

Makaleyi tekrar gözden geç ir

Fulvik Asitin Kronik Enflamatuvar Tedavi Potansiyeli Hastalıklar ve Diyabet

John Winkler  Sanjoy Ghosh 

Biyoloji Bölü mü , IKBSAS, University of British Columbia-Okanagan, Kanada

Yazış malar Sanjoy Ghosh'a yapılmalıdır; sanjoy.ghosh@ubc.ca

14 Haziran 2018'de alındı; 27 Ağ ustos 2018'de kabul edildi; 10 Eylül 2018'de yayınlandı

Akademik Editör: Craig S. Nunemaker

Telif Hakkı © 2018 John Winkler ve Sanjoy Ghosh. Bu, Creative Commons Atf Lisansı altında dağ ıtılan ve orijinal esere uygun ş ekilde atıfta bulunulması koş uluyla herhangi bir ortamda sınırsız kullanıma, dağ ıtıma ve çoğ ıltmaya izin veren açık eriş imli bir makaledir.

Batı dü nyasında diyabet gibi kronik enflamatuvar hastalıklar artıyor. Her yıl yeni vakaların tsunamisine dayanarak, yeni terapötik önlemler dikkate alınmalıdır. Umut verici bir yol, doğ al sağ ılık ü rü nleri (NHP'ler) yoluyla altta yatan enflamasyonun hafifletilmesini iç erebilir. Bunun nedeni, çoğ u NHP'nin geleneksel tıpta zengin bir geç miş e sahip olması ve uygun doz ve koş ullar altında daha gü venli kabul edilebilmesidir. Bununla birlikte, NHP araş tirmalarındaki en bü yü k engel, bu ü rü nlerin nadiren doğ rulanmış sağ ılık yararları veya modern bilimsel araş tirmalarla oluş turulmuş dozlama programları ile gelmesidir. Böyle bir NHP olan Fulvik asit (FvA), topraktaki mikroorganizmalar tarafından ü retilebilir hü mik maddelerden gelir. Geleneksel tıp ve modern araş tırma, FvA'nın bağ ıř ıklık sistemini modü le edebileceğ ini, hü crelerin oksidatif durumunu etkileyebileceğ ini ve gastrointestinal iş levi iyileş tirebileceğ ini iddia ediyor; bunların hepsi diyabetin ayırt edici özellikleridir. Bu mini inceleme, FvA hakkında mevcut hakemli araş tırmayı ana hatlarıyla belirtir ve anekdot niteliğ indeki sağ ılık iddialarını inceler. Mevcut araş tirmaların ço k az olmasına rağ men, diyabet de dahil olmak ü zere kronik enflamatuvar hastalıkları önlemede FvA araş tirmasını sü rdü rme için önemli kanıtlar olduğ unu gösteriyoruz.

1. Giriş

Diyabet, kardiyovaskü ler hastalık ve kolit gibi kronik

inflamasyonla iliş kili hastalıklar artmaktadır.

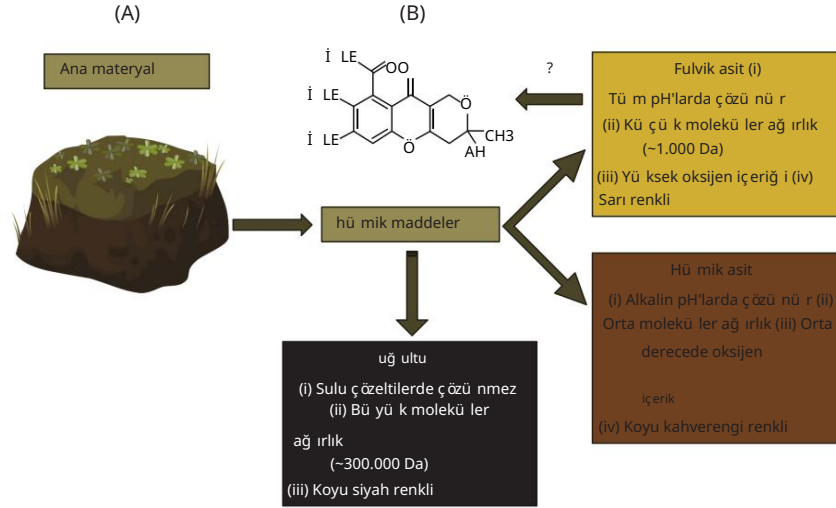
Örneğ in 2015 yılında Kanada'da diyabetle yaş ayan insan sayısı 3,4 milyon iken 2025 yılında 5 milyona ulaş acağ ı tahmin edilmektedir [1]. Bu hastalıkları tedavi etmek için ilaç ların geliş tirilmesine çok az baş arı ile milyonlarca dolar akıtılmış tır [2]. Bu nedenle, kronik enflamatuvar hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde yeni yollar keş fetmenin zamanı geldi. Doğ al sağ ılık ü rü nleri (NHP'ler) bu alternatif arayış ında umut verici bir yol sağ layabilir. İ lk olarak, çok az veya hiç geliş tirme gerektirmeyen ve ikincisi, genellikle geleneksel tıp aç ısından zengin bir geç miş e sahiptirler [3]. Fulvik asit (FvA), bu iki gerçeğ i birleş tiren ve kronik enflamatuvar hastalıklar için umut verici sonuç lar sağ layabilen, halka aç ık bir NHP'dir.

FvA, mikroorganizmalardan organik bozunmanın yan ü rü nleri olan hü mik maddeler olarak bilinen çeş itli bileş iklerin bir alt sınıfıdır [4]. FvA'yı diğ er hü mik maddelerden (HS) ayıran ş ey, bir dizi fiziksel ve kimyasal maddedir.

Ş ekil 1(a)'da gösterilen özellikler, Stevenson [5] tarafından ve ardından Uluslararası Hü mik Madde Derneğ i (IHSS; St. Paul, Minnesota, ABD) [4, 6] tarafından belirtilmiş tir. Tanım olarak, FvA'lar kü çü k molekü ler ağ ırlıklı, hidrofilik, karboksilik iç eren molekü llerden oluş ur. Diğ er hü mik maddeler daha yü ksek molekü ler ağ ırlığ a ve farklı ç özü nü rlü ğ e ve oksijen içeriğ ine sahiptir. FvA'nın yapısının birço k yazar tarafından kovalent bağ ılı fenolik, kinoid ve benzen karboksilik asit bileş iklerinin bir karış ımı olduğ unu ö ne sü rdü ş ü r [6]. FvA'nın çoğ rafik konuma göre değ iş e bileceğ ini not etmek önemlidir. FvA'nın kaynaklandığı ana madde oksijen, nitrojen, aromatik halka ve karbon içeriğ ini etkiler [7]. Örneğ in İ srail'de kilden izole edilen FvA ~%2,0 (m/m) nitrojen iç erir ve kumdan izole edilen FvA ~%4,4 (m/m) nitrojen iç erir [7].

Ek olarak, İ srail'den izole edilen FvA, ~%49 (m/m) karbona sahipken İ talya'dan izole edilen FvA, ~%39 karbon içeriğ ine sahiptir [7]. Health Canada, FvA'nın Ş ekil 1(b)'de [8] gösterilen yapıyla tutarlı olduğ unu belirtmektedir.

FvA, kabaca 3000 yıldır geleneksel Hint tıbbında ("Ayurveda") dolaylı olarak kullanılmaktadır [3]. Shilajit adı verilen, Himalayalardan gelen katran benzeri bir sızıntı olan madde,



Ş ekil 1: Hü mik maddelerin karakterizasyonu ve sınıflandırılması. [5]'ten uyarlanmış tır. (a) Hü mik maddeler, turba, kömü r, su ve toprak gibi çeş itli ana maddelerden bir dizi çöktürme/çözü nme adımlarıyla izole edilir; genel özellikleri her kutuda vurgulanmış tır [9, 10]. (b) Health Canada tarafından önerilen fulvik asit bileş imi.

yaklaş ık %15-20 FvA içerir ve tıbbi amaç lar için kullanılır. Eski metinlere göre, Shilajit bağ ışı klık modü lasyonu, antioksidan, diü retik, antihipertansif ve hipoglisemik etkilere sahip olabilir [3]. Ayrıca haricen uygulandı ğ ında antiseptik ve analjezik oldu ğ u iddia edilmektedir [11].

Shilajit hakkındaki incelemeler, alımın gü venli oldu ğ unu gösteriyor; ancak, bu tü r molekülerlerin farmakolojik dozları bilinmemektedir [3]. Bu tü r bilgi eksikliğ ine rağmen, Shilajit/FvA ş u anda halka bir nutrasötik olarak mevcuttur [12]. Bu derlemenin amacı, FvA ve bunun hayvanlar ve hayvan hü creleri ü zerindeki etkileri ile ilgili mevcut bilgi tabanını araş tırmak ve öne çıkarmaktır.

2. FvA ile immü nomodü lasyon

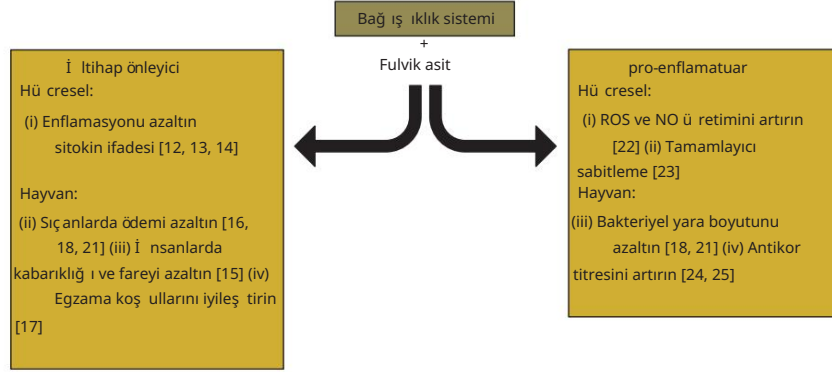
FvA'nın en yeterince araş tırılmış iddiası, bağ ışı klık sistemini modü le etme yeteneğ idir. Ancak, bu tü r çalış maların sonuçları tartış malıdır. FvA, hayvan sistemlerinde hem yangı önleyici hem de iltihap önleyici olabilir. FvA'nın bağ ışı klık sistemi ü zerindeki etkilerine iliş kin mevcut literatü r, Ş ekil 2'de özetlenmiş tir.

2.1. FvA'nın Antiinflatuar Etkileri. Astım, alerjiler ve egzama, diğ er birçok bozuklukla birlikte aş ırı aktif bağ ışı klık hü creleri ile iliş kilendirilebilir [13]. Bu durumlarda, anti inflamatuar ilaç lar semptomları azaltmak için kritik öneme sahiptir. Birkaç çalış ma, FvA'nın hü crelerden proinflatuar mediatörlerin salınmasını azaltarak bir anti-inflatuar olarak hareket edebildiğ ini göstermektedir. İ lk olarak, Junek ve ark. 200 µg/mL'de FvA'nın, farklılaş mış insan monositlerinde (U937) endotoksin Lipopolisakarite (LPS) maruz kaldıktan sonra tü mör nekroz faktörü alfa (TNF-α) ekspresyonunu azaltabildiğ ini göstermektedir [14]. FvA'nın primer insan monositlerinde homosistein stimü lasyonundan sonra siklooksijenaz 2 (COX2) ve prosta glandin E2 (PGE2) sekresyonunu azalttı ğ ı da gösterilmiş tir [15]. Çözü nmü ş çamurdan (SS-FA) FvA'nın, immü noglobulin-E-duyarlılaş tırılmış mast hü crelerinde B-heksosaminidaz ve histamin salınımını azalttı ğ ı gösterilmiştir.

ve bazofil hü creler [16]. Bu bilgi, FvA'nın anti-enflamatuar ve antialerjik etkilere sahip olabileceğ ini dü ş ü ndü rmektedir. Yamada ve ark. ayrıca SS-FA'nın mast hü crelerinden TNF-α, interlökin-4 (IL-4) ve IL-13'ü azalttı ğ ını gösterir.

Ne yazık ki, FvA'nın etkilerine yönelik in vivo çalış malar çok az sayıda ve sporadik olmuş tur. Bir pilot klinik çalış ma, %4,5 (ağı ırlık/ağı ırlık) oranında kömü rden tü retilen FvA'nın (oksisfulvik asit) insanlarda alerjen yü klemesinden sonra kabarıklı ğ ı ve parlama boyutunu azalttı ğ ını göstermiş tir [17]. FvA ile azalma, %1 hidrokortizona benzer sonuç lar gösterir. Oksifulvik asidin antiinflatuar özellikleri farelerde de gösterilmiş tir [18]. Çalış mada, kulakları dinitroflorobenzen ile duyarlı hale getirilen ve ardından 6 gün sonra tekrar aş ılanan fareler, FvA tedavisi ile ş iş likte steroid tedavisine benzer bir azalma gördü ler. Karbohidrat tü revli fulvik asit (CHD-FvA) veren patentli bir izolasyon prosedü rü , yukarıdaki bilgileri neredeyse tamamen taklit eder. Randomize bir klinik çalış mada, CHD-FvA'nın topikal uygulamasının insanlarda egzama dökü ntü sü nü önemli ölçü de azalttı ğ ı gösterilmiş tir [19]. Ancak bu çalış mada yanma hissi de bildirilmiş tir. Ek olarak, Gü ney Afrika'dan izole edilen CHD-FvA'nın 100 mg/kg'da oral yoldan alınması, sıç anlarda nonsteroidal antiinflatuar ilaç lara benzer seviyelerde pençe ödemini azaltabilir [20]. Genel olarak, yukarıdaki çalış malar, FvA'nın aş ırı aktif bağ ışı klık bozukluklarını, özellikle egzamayı tedavi etme potansiyelini vaat ediyor.

2.2. FvA'nın Proinflatuar Etkileri. Bağ ışı klık sistemi, insan sağ lı ğ ının ayrılmaz bir parçasıdır ve gü vendiğ imiz karmaş ık bir organizasyona dönü ş mü ş tü r. Patojenlere karş ı koruma sağ lar ve inflammatuar yanıtı baş latarak tü mör bü yü mesini durdurur [21, 22]. İ gincin bir ş ekilde, FvA'nın hayvanlarda da iltihaplanmayı arttırdı ğ ı gösterilmiştir. Aynı çalış mada Sabi ve ark. [20], topikal olarak uygulanan CHD-FvA, Staphylococcus aureus ile enfekte olmuş yaraların boyutunu azaltabilir, böylece enfeksiyonun ilerlemesini durdurabilir. CHD-FvA'nın antibiyotiğ e direnç li patojenlerle enfekte olmuş yaraların boyutunu kü çü ltü ş ü de öne sü rü lmü ş tü r [23].



Ş ekil 2: Fülvik asidin bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerine ilişkin bilinen literatür. Fulvik asidin inflamasyonu indüklediği ve azalttığı gösterilmiştir tir.

bağışıklık fonksiyonu ama aynı zamanda onu uyarır. Temel olarak, FvA'nın uygun bağışıklık fonksiyonunu sağladığına dair kanıt sağlanır. Schepetkin ve ark. FvA'nın periton boşluğundan izole edilmiş murin makrofajları aktive edebildiğini gösterir. Nitrik oksit (NO) ve reaktif oksijen türleri (ROS), FvA ile tedavi edilen peritoneal makrofajlarda bakterileri ve hücre içi sinyal artışını öldürmek için önemlidir [24]. Bununla birlikte, Junek ve ark. [14]. Ayrıca Schepetkin ve ark. ayrıca IHSS FvA standartlarının ve Nepal Shilajit'ten elde edilen düşük moleküler ağırlıklı ekstraktların tamamlayıcı sistemi düzeltebileceğini de göstermektedir [25]. Bu durum FvA'nın enfeksiyon ve yabancı patojenlere karşı korunmak için ihtiyaç duyulduğunda bağışıklık sistemini harekete geçirebileceği düşüncesini doğurur.

2.3. FvA'nın Zararlı Bağışıklık Etkileri. Birkaç çalışmada, FvA'nın da zararlı olabileceğini gösteriyor. Macar linyitinden türetilen FvA, sıçanlarda hücre bağışıklığı etkinleştirilebilir ve tiroid fonksiyonunu azaltabilir [26]. Bu çalışmada FvA, tehditlenmiş ve 26 gün sonra ovalbumine karşı antikor titresini artırır. Ayrıca farelerde hücre aktivasyonunun bir işareti olarak lenfosit sayısının arttığını da belirtmişlerdir [26]. Bu sonuçlar izole değildir; Kunavue ve Lien, FvA tedavisinden sonra süttelen kesilen domuzlarda IgG antikorlarında artışları göstermiş tir [27].

Ancak kandaki lenfosit, monosit veya granülosit sayılarında belirgin bir artış bulunmaz. Ne yazık ki Kunavue ve Lien, kullanılan FvA'nın yeri ve izolasyon prosedüründen bahsetmiyor.

Bu tür uyumsuz etkiler, terapötik dozajlardaki farklılıklardan ve/veya çalışmada FvA'nın kaynağından kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Bu nedenle, immün modülatör bozuklukları tedavi etmek/önlemek için kaynağına bağlı olarak FvA için güvenli dozlamaya ulaşmak mutlak bir zorunluluktur.

3. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, kronik inflamatuvar hastalıklarla yakından bağlantılıdır [28]. Oksidatif stres, antioksidanlarla karşılaştırıldığında oldukça reaktif oksijen türlerinin (ROS) dengesizliği olarak tanımlanmaktadır [29]. Hücre dengesi daha yüksek ROS'a doğru kaydıgında, glutatyon (GSH) ve süperoksit dismutaz (SOD) gibi endojen antioksidanlar geride kalır. Bu, hücre işlev bozukluğuna, lipid peroksidasyonuna ve olası hücre

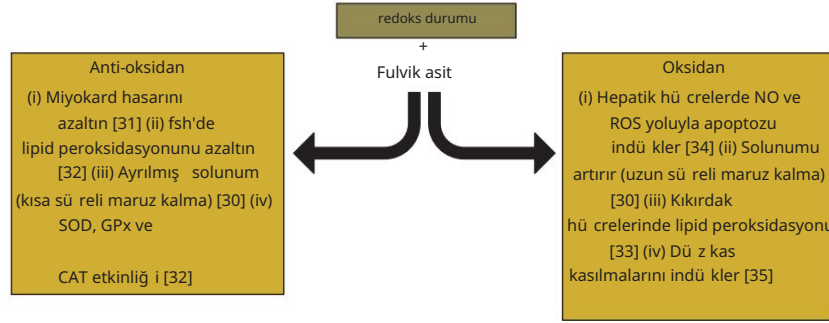
ölümü [30]. FvA'nın hücrelerde ve hayvanlarda oksidatif durum üzerindeki etkileri Ş ekil 3'te özetlenmiştir tir.

3.1. FvA'nın Antioksidan Yetenekleri. FvA'nın süperoksit radikallerini ve diğer ROS'ları hücre dışında tuttuğu gösterilmiştir tir [31]. Ancak hücre içinde FvA, ROS üretiminin düşürülmesiyle ilişkili olan karaciğer mitokondrisindeki elektron taşıma zincirini ayırabilir [32]. Ek olarak, FvA'nın antioksidan yeteneği ile ilgili en umut verici in vivo çalışmada, sıçanlarda izoproterenol (ISO) ile indüklenen miyokard hasarından sonra oksidatif stres belirteçlerinin azalmasıdır. Shi kalgar ve Naikwade, 4 hafta boyunca 300 mg/kg/günlük FvA'nın ISO'dan sonra lipid peroksidasyonu ve miyokardiyal hasar belirteçlerini azalttığını ve GSH, SOD ve katalaz (CAT) düzeylerini önemli ölçüde artırdığını göstermektedir [33]. Balıklarda yapılan başka bir çalışmada bu bilgiyi doğrulamaktadır. 60 gün boyunca FvA ile beslendikten sonra lipid peroksidasyonunda azalma ve SOD, CAT ve glutatyon peroksidaz (GPx) ekspresyonunda artış görülmüştür [34].

3.2. FvA'nın Oksidatif Yetenekleri. Tıpkı enflamasyonda olduğu gibi, FvA da oksidatif hasara engel olmak yerine neden olabilir. FvA, 12 günlük embriyonik civcivlerden izole edilmiş kırık hücrelerine maruz kaldığında oksidatif stresi artırır [35]. Bu çalışmada lipid peroksidasyonunda azalma gösterenlerle çelişir ve ayrıca FvA'nın Kashin-Beck hastalığına neden olan bir faktör olduğunu öne sürer. Yüksekletilmiş oksidatif stresin altında yatan bir faktör, FvA'nın sıçan mitokondrilerinde uzun süreli maruziyette hücre solunum oranlarını artırabilmesi ve bunun da daha fazla oksijen radikali üretimine yol açabilmesidir [30]. FvA'nın hidrojen peroksit ve nitrik oksit gibi oksidatif belirteçleri artırdığı ve hepatik kanser hücre hatlarında apoptozu indüklediği gösterilmiştir tir [36]. Benzer şekilde FvA, oksidatif hasarla bağlantılı olabilen düz kas kasılmalarını artırabilir [37].

4. Bağışıklık Sağlığı

Bağışıklık, dış dünyanın, mikro biyomun ve konakçının ara fazını oluşturur. Yeterli kanıt, zayıf bağışıklık sağlığının iltihaplanma ve hastalığı aya açabileceğini göstermektedir [38]. Tarımda, FvA'nın toprak mikrop bileşimini etkilediği ve kendisini çeşitli minerallerle konjuge edebildiği gösterilmiştir tir.



Şekil 3: Fulvik asidin hücrelerin redoks durumu üzerindeki etkilerine ilişkin bilinen literatür. Fulvik asidin aşındırıcı etkileri içeren çeşitli etkilere sahip olduğu gösterilmiş tir; oksidatif stresi artırırken aynı zamanda azaltır.

bitkilerde alımına yardımcı olmak [39, 40]. Sonuç olarak, FvA'nın bağırsak florasını, besin emilimini iyileştirmesi ve bağırsakla ilgili ters bozuklukları iyileştirmesi önerilir. Aşındırıcı FvA'nın bağırsak sağlığını üzerindeki etkilerine ilişkin mevcut içerik yer almaktadır ve Şekil 4'te özetlenmiştir.

4.1. Mikrobiyotayı Değiştirmek. Mikrobiyota ile ilgili olarak, hayvanlarda çok az bilgi mevcuttur. Gao ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışmada, %1,5'teki (a/a) FvA'nın çöprabalığı (Paramisgurnus dabryanus) balıklarında bağırsak mikro florasını modüle edebildiğini göstermektedir [34]. 60 günlük beslenmeden sonra bağırsakta Proteobacteria filumunun bolluğu azalır ve Firmicute seviyeleri yükselebilir. Ayrıca 10 bakteri cinsi FvA tedavisinden etkilenmiştir. Dikkat edilmesi gereken bakteriler arasında Variovorax, Lactococcus ve Lactobacillus'ta bir artış ve Serratia ve Acinetobacter'de bir azalma yer alır. Bu, FvA'nın mikrobiyomu üzerindeki etkisini araştırmanın tek çalışmasıdır.

4.2. Besin Emilimini Arttırmak. Gao ve ark. [34] ayrıca FvA'nın balıklarda lizozim, proteazlar ve asit/alkali fosfatazlar gibi sindirim enzimlerinin aktivitesini arttırdığını göstermektedir. Bu, domuzlarda besin sindirilebilirliğini araştırmanın bir çalışması ile kısmen doğrulandığı tir [27]. Beslemede 200 ppm'de eklenen FvA, fosfor ve kalsiyum sindirimini iyileştirdi, ancak ilginç bir şekilde, çöprabalığında bulunan verilerin aksine, yağ ve protein sindirilebilirliği üzerinde hiçbir etkisi olmadı.

FvA'nın hayvan modellerinde de ağırlık metallerin biyoyararlanımını etkilediği gösterilmiştir. FvA, domuz yumurta kanalı epitel hücrelerinde bakır emilimini artırabilir ve aynı anda toksisitesini azaltabilir [41]. Besin maddelerine ek olarak, FvA'nın siçanlarda da ilaç salınımına aracılık ettiği gösterilmiştir tir [42]. Yaygın bir antikonvülsan olan karbamazepin (CBZ) düşüklüğü bir biyoyararlanıma sahiptir, ancak FvA'ya konjuge edildiğinde, dışarıya dönük bir siçan bağırsak kesesi boyunca absorpsiyon, kan plazmasındaki CBZ konsantrasyonları ile birlikte artar. FvA'nın besinlerin ve ilaçların emilimini arttırdığı gösterilmiştir tir; bu nedenle, bir endişe, kirleticilerin ve toksinlerin kana emilmesidir.

Bununla birlikte, Qiang ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışmada, FvA, sazanadaki perflorooktansülfonat (PFOS) emilimini artırmaz; bu, kontrollere kıyasla balık dışındaki PFOS miktarına dayanan bir sonuçtur [43].

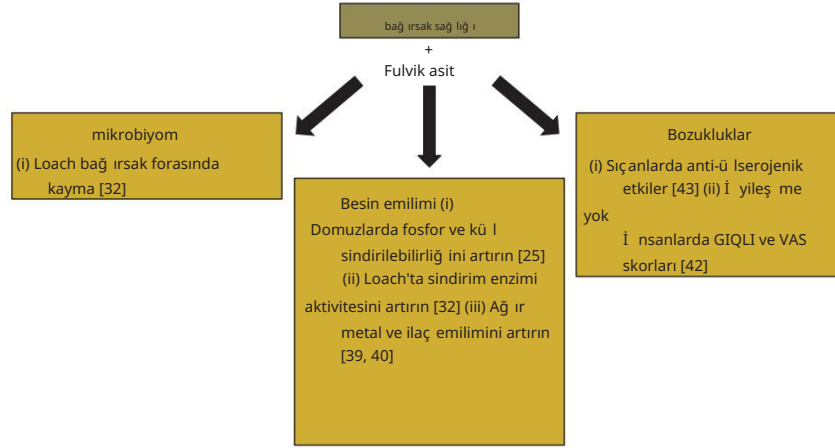
4.3. Bağırsak Bozukluklarını İyileştirmek. Probiyotiklerin kombinasyon halinde etkinliğini araştırmanın bir ön klinik çalışması mevcuttur.

gastrointestinal (GI) bozukluklarda FvA ile birlikte [44]. Ne yazık ki, FvA'lı olanlar da dahil olmak üzere tüm gruplar, GI semptomları için Gastrointestinal Yaşam Kalitesi İndeksi (GIQLI) ve Görsel Analog Skala (VAS) skorlarında bir iyileşme görmüyor. Bu çalışmada, 12 haftalık bir süre boyunca FvA alımının güvenliliğini göstermektedir. Önceki çalışmada FvA'nın bir etkisinin olmadığı gösterilmiş olsa da, Shilajit'ten izole edilen FvA, albino siçanlarda yapılan birkaç pil testi sırasında antiülserojenik olma vaadi göstermektedir [45].

5. Diyabette FvA Potansiyeli

Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM), uygun olmayan insülin sinyali ve hücrelere zayıflatılmış glikoz alımı ile karakterizedir [46]. Bu, beslenmeden sonra uzun süreli hiperglisemiye ve istenmeyen semptomlara yol açabilir [46]. Diyabetin nedeni bir sır olarak kalmaya devam ediyor, ancak araştırmalar inflamasyonu, oksidatif stresi ve bağırsak mikrobiyomundaki değişiklikler birçok nedensel faktör arasında ilişkilendiriyor [47]. FvA içeren Shilajit'in diyabetik siçanlarda hiperglisemiyi azalttığı ve pankreatik beta hücrelerinde SOD aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir tir [48, 49]. Ne yazık ki, İngilizce dilinde T2DM semptomlarını önlemede yalnızca FvA'yı gösteren doğru bir kanıt yoktur. Bununla birlikte, bu derlemede ve son iki çalışmada vurgulanan kültürel etkiler, terapötik potansiyelini ortaya koymaktadır.

T2DM'li olanlar, serumda TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi yüksek proinflamatuvar sitokinler ve kronik inflamasyon belirtileri gösterir [47]. FvA'nın hayvan modellerinde bu tip sitokinleri ve proinflamatuvar belirteçleri azalttığı gösterilmiştir tir [14, 16]. Ek olarak, T2DM için önerilen bir tedavi rejimi, semptomları hafifletmek için nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçları (NSAID'ler) içerir [50]. FvA, NSAID'lere benzer şekilde hareket edebildiğinden, oksidatif stres ve inflamasyon belirteçlerini azaltmak için ek bir tedavi olarak uygun olabilir [20]. FvA ayrıca oksidatif hasarı azaltabilir ve SOD, CAT ve GPx [33] gibi antioksidan enzimleri artırabilir. İnsülin üretiminden sorumlu olan beta hücreleri, T2DM sırasında oksidatif hasara uğrar [51]. Beta hücrelerinin redoks durumunun korunması, T2DM'nin önlenmesinde faydalı olabilir. Son olarak, T2DM'li hastaların bağırsak mikrobiyal bileşiminde bir değişiklik olduğu tespit edilmiştir tir ve FvA bakteri topluluğunu etkileyebilir [34].



Ş ekil 4: Fulvik asidin bağ ırsak sağ lığı ü zerindeki etkilerine ilişkin bilinen literatür. Fulvik asidin mikrobiyomu, besin emilimini ve bağ ırsak bozukluklarını etkilediği gösterilmiştir.

6. Sonuçlar

Bu derlemede toplanan bilgiler, FvA'nın bir bağ ışı klılık modü latörü olarak hareket edebileceğini, redoks durumunu etkileyebileceğini ve potansiyel olarak bağ ırsak sağ lığını etkileyebileceğini göstermektedir. FvA'nın proinflatuar belirteçleri azalttığı, ancak aynı zamanda bakterileri öldürmek için bağ ışı klılık sistemini etkinleştirmediği gösterilmiştir. Oksidatif stresi azalttığı ve hatta hepatik kanser hatlarında apoptozu indüklediği gösterilmiştir. FvA'nın ayrıca mikrobiyomu etkilediği ve muhtemelen bağ ırsak fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu fizyolojik durumlar söz konusu olduğunda FvA'nın bir yin-yang etkisi olduğu görülmüştür. Bu eğilim çoğu ilaç ve NHP'de görülebilir; bununla birlikte, toksisite kendini yüksek alımda ve zayıf uygulamada gösterebilir [52, 53].

Destekleyici literatür minimal olsa da, kombinasyon halinde düşük ünlüde, FvA'nın diyabet gibi inflammatuar hastalıkları önlemede aday olma potansiyeli ortaya çıkmaktadır. Bu tür hastalıklara mevcut yaklaşımımız eksik olduğundan, bu umut vericidir. Bazı durumlarda FvA araştırmasının çelişkili olduğu ve bunun dozaj, ana materyal ve izolasyon prosedüründeki farklılığın bir sonucu olduğu düşünülmüştür. Ek olarak, FvA'nın yapısı, standart bir izolasyon veya ana materyal hakkında fikir birliği yoktur. Bu nedenle, bu faktörleri uzlaştırmak ve yaş grupları ve farklı FvA için dozajlama oluşturmak büyük önem taşımaktadır. Bu, FvA işlevi ve bunun bağ ışı klılıkla ilgili hastalıklar üzerindeki etkisi hakkında kesin açıklamalar yapılmasına yardımcı olacaktır.

Çıkarışları

Yazarlar bu makalenin yayınlanması ile ilgili herhangi bir çıkarış masası olmadığını beyan etmektedirler.

Teşekkürler

Yazarlar, tavsiyeleri ve sürekli destekleri için British Columbia Üniversitesi'nden Ghosh laboratuvarı ve Gibson laboratuvarı üyelerine teşekkür eder.

Referanslar

- [1] Kanada Diyabet Derneği, "Kanada'da Diyabet istatistikleri" Haziran 2018, <http://www.diabetes.ca/how-you-can-help/advocate/why-federal-leadership-is-essential/diabetes-statistics-in-canada>.
- [2] I. Tabas ve CK Glass, "Kronik hastalıkta anti-inflatuar tedavi: zorluklar ve fırsatlar", *Science*, cilt. 339, hayır. 6116, s. 166-172, 2013.
- [3] E. Wilson, GV Rajamanickam, GP Dubey ve diğerleri, "Geleneksel Hint tıbbında kullanılan shilajit üzerine inceleme", *Ethno farmakoloji Dergisi*, cilt. 136, hayır. 1, s. 1-9, 2011.
- [4] N. Senesi ve E. Loffredo, "Toprak organik maddesinin kimyası", *çinde Soil Physical Chemistry*, s. 239-370, CRC Press, Boca Raton, FL, ABD, 2. baskı, 1999.
- [5] FJ Stevenson, *Humus Chemistry: Genesis, Bileşim, Tepkime kaynaklar*, John Wiley & Sons, 1994.
- [6] RL Wershaw, DJ Pinckney ve SE Booker, "Kimyasal yapı hü mik asitler-bölm 1, genelleştirilmiş bir yapısal model", *Journal of Research of the US Geological Survey*, cilt. 5, hayır. 5, s. 565-569, 1977.
- [7] Y. Chen, N. Senesi ve M. Schnitzer, "Hü mik ve fulvik asitlerin kimyasal ve fiziksel özellikleri Akdeniz bölgesi," *Geoderma*, cilt. 20, hayır. 2, s. 87-104, 1978.
- [8] Health Canada - Kanada Hü kü meti, "Kimyasal madde fulvik asit," Temmuz 2004, Haziran 2018, <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhp/bdpsn/ingredReq.do?id=3223&lang=eng>.
- [9] N. Senesi, TM Miano, MR Provenzano ve G. Brunetti, "Floresan spektroskopisi ile hü mik maddelerin karakterizasyonu, farklılaşması ve sınıflandırılması", *Soil Science*, cilt. 152, hayır. 4, s. 259-271, 1991.
- [10] JR Ertel ve JI Hedges, "Hü mik maddelerin lignin bileşeni: toprak ve tortul hü mik, fulvik ve bazda çözünmeyen fraksiyonlar arasındaki dağılım," *Geochimica et Cosmochimica Acta*, cilt. 48, hayır. 10, s. 2065-2074, 1984.
- [11] H. Meena, HK Pandey, MC Arya ve Z. Ahmed, "Shilajit: yü ksek irtifa sorunları için her derde deva", *International Journal of Ayurveda Research*, cilt. 1, hayır. 1, s. 37-40, 2010.
- [12] EM Peña-Méndez, J. Havel ve J. Patočka, "Hü mik maddeler - hala bilinmeyen yapıya sahip bileşikler: uygulamalar

- tarımda, endüstride, çevrede ve biyotipte," Uygulamalı Biyotıp Dergisi, cilt. 3, s. 13-24, 2005.
- [13] Ngoc LP, Gold DR, Tzianabos AO, Weiss ST ve JC Celedón, "Sitokinler, alerji ve astım" Allerji ve Klinik İmmünolojide Güncel Görüşler, cilt. 5, hayır. 2, s. 161-166, 2005.
- [14] R. Juneke, R. Morrow, J. Schoenherr ve ark., "Farklılaştırılmış U937 hücrelerinden LPS ile indüklenebilen TNF- α salınımı üzerine mikrobiyal asitlerin bimodal etkisi", *Phytomedicine*, cilt. 16, hayır. 5, s. 470-476, 2009.
- [15] S.-J. Chien, T.-C. Chen, H.-C. Kuo, C.-N. Chen ve S.-F. Chang, "Fulvik asit, homosistein kaynaklı sikloksijenaz 2 ifadesini zayıflatır. İnsan monositleri," *BMC Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp*, cilt. 15, hayır. 1, s. 61, 2015.
- [16] P. Yamada, H. Isoda, J.K. Han, TPN Talorete, T. Yamaguchi ve Y. Abe, "Kanada sphagnum turbasından ekstrakte edilen fulvik asidin, RBL-2H3 ve KU812 hücreleri tarafından salınan kimyasal ortam üzerine zerindeki inhibitör etkisi," *Bioscience, Biotechnology ve Biochemistry*, cilt. 71, hayır. 5, s. 1294-1305, 2007.
- [17] J.R. Snyman, J. Dekker, SCK Malfeld ve CEJ van Rensburg, "Atopik gözümlülerde topikal oksifulvik asidin güvenliliğini ve terapötik etkinliğini değerlendirme için pilot çalışması", *Drug Development Research*, cilt. 57, hayır. 1, s. 40-43, 2002.
- [18] CEJ Van Rensburg, SCK Malfeld ve J. Dekker, "Oksifulvik asidin topikal uygulaması farelerde kutanöz immün yanıtı baskılar", *Drug Development Research*, cilt. 53, hayır. 1, s. 29-32, 2001.
- [19] J.J. Gandy, J.R. Snyman ve CEJ van Rensburg, "Egzamanın topikal tedavisinde karbohidrattan türetilmiş fulvik asidin etkinliğini ve güvenliliğini değerlendirme için rastgele, paralel grup, çift kör, kontrollü çalışması", *Clinical, Cosmetic ve Araştırma Dermatolojisi*, cilt. 4, s. 145-148, 2011.
- [20] R. Sabi, P. Vrey ve CEJ van Rensburg, "Karbohidrat türevi fulvik asit (CHD-FA), karagenanın neden olduğu enflamasyonu engeller ve yara iyileşmesini artırır: sıçanlarda etkinlik ve toksisite çalışması", *Drug Development Research*, cilt. 73, hayır. 1, s. 18-23, 2012.
- [21] K.E. de Visser, A. Eichten ve L.M. Coussens, "Kanser gelişimi sırasında bağışıklık sisteminin paradoksal rolleri" *Nature Review Cancer*, cilt. 6, hayır. 1, s. 24-37, 2006.
- [22] A. Iwasaki ve R. Medzhitov, "Doğal bağışıklık sistemi tarafından adaptif bağışıklığın düzenlenmesi", *Science*, cilt. 327, hayır. 5963, s. 291-295, 2010.
- [23] Y. Zhao, P. Paderu, G. Delmas ve diğerleri, "Karbohidrattan türetilen fulvik asit, ilaca dirençli patojenlerle enfekte olmuş yaraların iyileşmesini hızlandırmak için oldukça umut verici bir topikal ajandır", *Journal of Trauma and Acute Care Cerrahi*, cilt. 79, hayır. 4, s. S121-S129, 2015.
- [24] I.A. Schepetkin, A.I. Khlebnikov, S.Y. Ah ve ark., "Mumyadan elde edilen hümmik maddelerin karakterizasyonu ve biyolojik aktiviteleri", *Tarım ve Gıda Kimyası Dergisi*, cilt. 51, hayır. 18, s. 5245-5254, 2003.
- [25] I.A. Schepetkin, G. Xie, M.A. Jutila ve M.T. Quinn, "Shilajit ve diğer doğal kaynaklardan gelen fulvik asidin komplement-sabitlenme aktivitesi", *Phytotherapy Research*, cilt. 23, hayır. 3, s. 373-384, 2009.
- [26] A.V. Vucskits, I. Hullár, A. Bersényi, E. Andrásófszky, M. Kulcsár ve J. Szabó, "Fulvik ve hümmik asitlerin sıçanlarda performans, bağışıklık tepkisi ve tiroid işlevi üzerine zerindeki etkisi" *Hayvan Fizyolojisi ve Hayvan Besleme Dergisi*, cilt. 94, hayır. 6, s. 721-728, 2010.
- [27] N. Kunavue ve T.F. Lien, "Effects of fulvic acid and probiotics on growth Performance, Besin Sindirilebilirliği, Kan Parametreleri ve Domuzların Bağışıklığı", *Journal of Animal Science Advances*, vol. 2, hayır. 8, s. 711-721, 2012.
- [28] J.W. Baynes, "Diyabette komplikasyonların gelişmesinde oksidatif stresin rolü", *Diabetes*, vol. 40, hayır. 4, s. 405-412, 1991.
- [29] H. Sies, "Oksidatif stres: oksidanlar ve antioksidanlar", *Deneysel Fizyoloji*, cilt. 82, hayır. 2, s. 291-295, 1997.
- [30] Y. Dotan, D. Lichtenberg ve I. Pinchuk, "Lipid peroksidasyonu, oksidatif stresin evrensel bir kriteri olarak kullanılamaz" *Lipid Araştırmasında İlerleme*, cilt. 43, hayır. 3, s. 200-227, 2004.
- [31] N.C. Rodríguez, E.C. Urrutia, B.H. Gertrudis, J.P. Chaverri ve G.B. Mejía, "Antioksidan aktivite of fulvic acid: a livemadde-türeved bioactive component," *Journal of Food, Agriculture & Environment*, cilt. 9, s. 123-127, 2011.
- [32] S.A. Visser, "Effect of humic maddelerin mitokondriyal solunum ve oksidatif fosforilasyon", *Science of the Total Environment*, cilt. 62, s. 347-354, 1987.
- [33] T.S. Shikalgar ve N.S. Naikwade, "Sıçan miyokardında izoproterenol kaynaklı oksidatif hasara karşı fulvik asidin kardiyoprotektif aktivitesinin değerlendirilmesi", *International Research Journal of Pharmacy*, cilt. 9, hayır. 1, s. 71-80, 2018.
- [34] Y. Gao, J. He, Z. He ve ark., "Effects of fulvic acid on büyüme performansı ve juvenil loach Paramisgurus dabryanus'un (Savage)," *Fish & Shellfish Immunology*, vol. 62, s. 47-56, 2017.
- [35] A. Peng, W.H. Wang, C.X. Wang ve diğerleri, "Çin'deki Kashin-Beck hastalığında içme suyuındaki hümmik maddelerin rolü", *Çevresel Sağlık Perspektifleri*, cilt. 107, hayır. 4, s. 293-296, 1999.
- [36] K. Pant, A. Gupta, P. Gupta, A. Ashraf, A. Yadav ve S. Venugopal, "Fulvik asidin hepatik kanser hücreleri üzerine anti-proliferatif ve antikanser özellikleri", *Klinik ve Deneysel Hepatoloji Dergisi*, cilt. 5, makale S2, 2015.
- [37] A.M. Beer, J. Lukanov ve P. Sagorchev, "Turbadan elde edilen fulvik ve hümmik asitlerin düz kasların kendiliğinden kasılma aktivitesi üzerine zerindeki etkisi", *Phytomedicine*, cilt. 7, hayır. 5, s. 407-415, 2000.
- [38] J.L. Round ve S.K. Mazmanian, "Bağışıklık mikrobiyotası, sağlık ve hastalık sırasında bağışıklık tepkilerini düzenler" *Doğal İncelemeleri İmmünoloji*, cilt. 9, hayır. 5, s. 313-323, 2009.
- [39] M. Petrovic ve M. Kastelan-Macan, "İnorganik fosforun çözünmez metal-hümmik kompleksler tarafından alınması," *Water Science & Technology*, cilt. 34, hayır. 7-8, s. 253-258, 1996.
- [40] B.N.V. Priya, K. Mahavishnan, D.S. Gurumurthy, H. Bindumadhava, A.P. Upadhyay ve N.K. Sharma, "Geliştirilmiş besin alımı ve büyüme için Fulvik asit (FA): biyokimyasal ve genomik çalışmalarından elde edilen bilgiler", *Journal of Crop Development*, cilt. 28, hayır. 6, s. 740-757, 2014.
- [41] N. Sanmanee ve M. Areeksisree, "Fulvik asidin domuz yumurta kanalı epitel hücrelerinde bakır biyoyararlanımı üzerine zerindeki etkileri" *Biyolojik İncelemeler Araştırması*, cilt. 135, hayır. 1-3, s. 162-173, 2010.
- [42] M.A. Mirza, N. Ahmad, S.P. Agarwal, D. Mahmood, M. Khalid Anwer ve Z. Iqbal, "Oral ilaç tesliminde hümmik maddelerin karşılaştırmalı değerlendirilmesi", *Sonuçlar, Pharma Sciences*, cilt. 1, hayır. 1, s. 16-26, 2011.
- [43] L. Qiang, M. Chen, L. Zhu, W. Wu ve Q. Wang, "Grafen oksit ve remisyon mekanizması ile sazan balığı (Cyprinus carpio) perflorooktan sülfonatın kolaylaştırılmış biyolojik temizliği"

Diyabet Araş tırmaları Dergisi

- fulvik asit, "Çevre Bilimi ve Teknolojisi, cilt. 50, hayır. 21, s. 11627 – 11636, 2016.
- [44] LS Kim, L. Hilli, J.,Orlowski, JL Kupperman, M. Baral ve Fonksiyonel RF Suları, "gastrointestinal bozukluklarda probiyotiklerin ve besinlerin etkisi: bir ön klinik çalış ma," Sindirim Hastalıkları ve Bilimleri, cilt. 51, hayır. 12, s. 2134-2144, 2006.
- [45] S. Ghosal, SK Singh, Y. Kumar ve diğ erleri, "Shilajitten izole edilen fulvik asitlerin ve 4'-metoksi-6-karbometoksibifenilin anti-ö lserojenik etkinliğ i," Fitoterapi Araş tırması, cilt. 2, hayır. 4, s. 187 –191, 1988.
- [46] BC Martin, JH Warram, AS Krolewski ve diğ erleri, "Tip 2 diabetes mellitus geliş iminde glikoz ve insü lin direncinin rolü : 25 yıllık bir takip çalış masının sonuç ları", The Lancet cilt. 340, hayır. 8825, s. 925 –929, 1992.
- [47] MY Donath ve SE Shoelson, "Tip 2 diyabet, bir inflamatuvar hastalık olarak" Doğ a İ ncelemeleri İ mmü noloji, cilt. 11, hayır. 2, s. 98 –107, 2011.
- [48] SK Bhattacharya, "Shilajit, farelerde streptozotosin ile indü klenen diabetes mellitusu ve pankreatik adacık sü peroksit dismutaz aktivitesinin azalmasını zayıflatır," Fitoterapi Araş tırması, cilt. 9, hayır. 4, s. 445-450, 1995.
- [49] NA Trivedi, B. Mazumdar, JD Bhatt ve KG Hemavathi, "Effect of shilajit on kan glukozu ve lipit profili alloxan ile indü klenen diyabetik sıç anlarda" Indian Journal of Pharmacology, vol. 36, hayır. 6, s. 373, 2004.
- [50] Bellucci PN, González Bagnes MF, Di Girolamo G ve CD González, "Tip 2 diabetes mellitusun önlenmesi ve tedavisinde nonsteroidal anti inflamatuvar ilaç ların potansiyel etkileri", Journal of Pharmacy Practice, vol. 30, hayır. 5, s. 549-556,
- [51] RP Robertson, J. Harmon, POT Tran ve V. Poitout, "tip 2 diyabette β-hü cre glukoz toksisitesi, lipotoksitate ve kronik oksidatif stres," Diabetes, cilt. 53, Ek 1, s. S119 –S124, 2004.
- [52] MM Wolfe, DR Lichtenstein ve G. Singh, "nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç ların gastrointestinal toksisitesi", New England Journal of Medicine, vol. 340, hayır. 24, s. 1888 –1899, 1999.
- [53] CS Scott, GZ Retsch-Bogart ve MM Henry, "Gentamisin ve standart doz ibuprofen alan kistik fibrozlu bir ergende böbrek yetmezliğ i ve vestibü ler toksisite," Pediatrik Pulmonoloji, cilt. 31, hayır. 4, s. 314 – 316, 2001.

