





**T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
HAMİDİYE SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**GELENEKSEL UYGUR TIBBINDA  
KULLANILAN ZUFA CEVHERİ'NİN  
ALERJİK ASTİM MODELİ  
OLUŞTURULMUŞ FARELERDE  
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

**FİDAN PESEN ÖZDOĞAN**

**TEZ DANIŞMANI  
DR. ÖĞR.ÜYESİ MAĞFİRET ABDULVELİ BOZLAR**

**GELENEKSEL VE TAMAMLAYICI TIP ANA BİLİM DALI  
GELENEKSEL VE TAMAMLAYICI TIP DOKTORA PROGRAMI**

**DOKTORA TEZİ  
EYLÜL/2023**

## İTHAF

“Bu çalışmayı Geleneksel Uygur Tıbbının günümüze kadar ulaşması için gayret eden kadim Geleneksel Uygur Tıp Hekimlerine, bana Geleneksel Uygur Tıbbını öğreten Geleneksel Uygur Tıp Hekimi hocalarıma ve Canım Oğluma ithaf ediyorum.”

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimimin her safhasında büyük katkıları olan, değerli fikirleriyle yol gösteren, tecrübelerini aktaran ve beni her anlamda destekleyen çok kıymetli hocalarım ve danışmanlarım Prof. Dr. Seyfullah Oktay ARSLAN'a ve Dr. Öğr. Üyesi Mağfired ABDULVELİ BOZLAR'a

Tez sürecimde her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen, tecrübelerini paylaştan Dr. Öğr. Üyesi Fatma UYSAL'a,

Histopatolojik incelemelerdeki katkılarından dolayı Dr. Gülben AKCAN,

Çalışmam boyunca yardımlarıyla yanımda olan Dr. Öğr. Üyesi Saliha Ayşenur ÇAM ÖZÜNLÜ, Dr. Ecz. İbraheem Akram OMAR'a, Ecz. Ayşegül KOÇ'a, Vet. Hek. Zahit ÇELİK'e, Dr. Ecz. Nuriye Hilal TAŞTEKİN'e

Katkılarından dolayı Geleneksel Tamamlayıcı Tıp Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ahmet Yaser MÜSLÜMANOĞLU'na ve Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'ndaki tüm arkadaşlarıma,

Geleneksel Uygur Tıbbında bilgi ve tecrübesi ile her daim bana destek olan, Zufa Cevheri bitkisel karışımının hazırlanmasında tüm bilgi ve desteklerini esirgemeyen kıymetli hocalarımdan Doğu Türkistanlı Hekimlerden Hekim Abdulkadir KAŞGARİ hocama,

Tezimin hazırlanması, deneylerimin yapılması hususunda çoğu zaman ihmal ettiğim ama beni hep anlayışla karşılayan ve destek olan Sevgili Eşim Osman ÖZDOĞAN'a ve biricik yavrum Kerem'ime,

Maddi ve manevi desteklerini tüm hayatım boyunca hep yanımda hissettiğim annem, babam ve kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim.

Bu araştırma; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2022/089 Nolu proje ile desteklenmiştir.



## İÇİNDEKİLER

İTHAF .....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER .....	vii
TABLolar LİSTESİ .....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
ÖZET.....	xiv
ABSTRACT.....	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. ASTİM .....	4
2.1.1. Etiyolojisi .....	5
2.1.2. Epidemiyoloji .....	5
2.1.3. Sınıflandırma .....	6
2.1.4. Patofizyoloji ve Mekanizmaları.....	7
2.1.5. Farmakolojik Yaklaşımlar .....	15
2.2. GELENEKSEL TIP VE BİTKİSEL TEDAVİ .....	18
2.2.1. Geleneksel Tıp ve Bitkisel Tedavi Felsefesi .....	18
2.2.2. Geleneksel Tamamlayıcı Tıbbın Günümüz Dünyasındaki Yeri.....	19
2.2.3. Bitkisel Ürünlerin Tercih Sebepleri .....	19
2.2.4. Bitkisel Ürünlerin Ekonomisi .....	20
2.2.5. Kullanım Sahaları .....	21
2.2.6. Bitkilerden Elde Edilen İlaç Örnekleri.....	21
2.3. GELENEKSEL UYGUR TIBBI.....	22
2.3.1. Geleneksel Uygur Tıbbı Teorileri ve Etiyolojileri.....	24
2.3.2. Geleneksel Uygur Tıbbında Teşhis ve Tedavi .....	25
2.3.3. Uygur Tıbbına Katkı Yapan Bilim Adamları .....	26
2.3.4. Uygur Tıbbında Solunum Sistem Hastalıkları.....	28
2.4. ZUFA CEVHERİ .....	28
2.4.1. Hyssopus officinalis (Çördük Otu) زۇپا.....	29
2.4.2. Foeniculum vulgare (Rezene) ئارپبەدېيان.....	29
2.4.3. Ruta graveolens (Sedef Otu) سۇزاپ .....	30
2.4.4. Glycyrrhiza glabra (Meyan) چوچوكتۇيا .....	31
2.4.5. Adiantum capillus-veneris (Venüs saçı) پىرسىياۋشان .....	32

2.4.6. Apium graveolens (Kereviz) كمرهپشه	33
2.4.7. Rosa damascena (Isparta gülü) قنز بلگول	33
2.4.8. Urtica dioica L. (Isırgan Otu) چاققاقنوت	34
2.4.9. Trigonella foenum-graecum (Çemen Otu) شو مشا	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. HİPOTEZ VE AMAÇ	36
3.2. DENEY HAYVANLARI VE MALZEMELER	36
3.3. DENEY GRUPLARI	37
3.4. DENEY PROTOKOLÜ	38
3.4.1. Çözeltilerin Hazırlanması	38
3.4.2. Akut Toksisite Testi	40
3.4.3. Alerjik Astım Modelinin Oluşturulması	40
3.4.4. Tedavi Şeması	41
3.4.5. Solunum Fonksiyon Testi	45
3.4.6. Numunelerin Hazırlanması	46
3.4.7. Analizler	48
4. BULGULAR	50
4.1. GC-MS BULGULARI	50
4.2. AKUT TOKSİSİTE TESTİ	63
4.3. Davranışsal Değişimler	63
4.4. VÜCUT AĞIRLIK DEĞİŞİMİ	63
4.5. PENH DEĞERLERİ	64
4.6. SITOKİN SEVİYELERİ	66
4.6.1. Serumda IL-4 ve IL-5 seviyeleri	66
4.6.2. BAL Sıvısı IL-4 ve IL-5 seviyeleri	67
4.7. SERUM IgE DÜZEYLERİ	68
4.8. BAL SIVISI İNFLAMATUVAR HÜCRE DÜZEYLERİ	68
4.9. AKCİĞER DOKUSUNUN HİSTOPATOLOJİK İNCELENMESİ	72
5. TARTIŞMA	74
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	85
KAYNAKLAR	87
EK.	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

## TABLÖLAR LİSTESİ

<b>Tablo 2.1:</b> Astım sınıflandırılması.....	7
<b>Tablo 3.1:</b> Deney grupları.....	38
<b>Tablo 3.2:</b> Zufa Cevheri içeriğinde bulunan bitkiler ve miktarı .....	39
<b>Tablo 3.3:</b> Zufa Cevheri sulu ekstresinin GC-MS analizi.....	42
<b>Tablo 3.4:</b> Zufa Cevheri içeriğinde bulunan bitkilerin hekzan ekstresinin GC-MS analizi	42
<b>Tablo 4.1:</b> Zufa Cevheri içeriğinde bulunan toz karışımın sulu ekstresinin GC-MS analiz sonuçları.....	50
<b>Tablo 4.2:</b> Zufa Cevheri içeriğinde bulunan toz karışımın hekzan ekstresinin GC-MS analiz sonuçları.....	50
<b>Tablo 4.3:</b> <i>Hyssopus officinalis</i> L'nin hekzan ekstresinin GC-MS analiz sonuçları.....	52
<b>Tablo 4.4:</b> <i>Foeniculum vulgare</i> 'nin hekzan ekstresinin GC-MS analiz sonuçları.....	52
<b>Tablo 4.5:</b> <i>Trigonella foenum-gracum</i> 'nin hekzan ekstresinin GC-MS analiz sonuçları...	53
<b>Tablo 4.6:</b> <i>Rosa domescana</i> 'nin hekzan ekstresinin GC-MS analiz sonuçları .....	54
<b>Tablo 4.7:</b> <i>Urtica dioica</i> 'nin hekzan ekstresinin GC-MS analiz sonuçları .....	55
<b>Tablo 4.8:</b> <i>Apium graveolens</i> 'in hekzan ekstresinin GC-MS analiz sonuçları .....	56
<b>Tablo 4. 9:</b> <i>Glycyrrhiza glabra</i> 'nın hekzan ekstresinin GC-MS analiz sonuçları.....	56
<b>Tablo 4.10:</b> <i>Ruta graviolens</i> 'in hekzan ekstresinin GC-MS analiz sonuçları.....	57
<b>Tablo 4.11:</b> <i>Adiantum capillus-venesis</i> 'in hekzan ekstresinin GC-MS analiz sonuçları....	57
<b>Tablo 4.12:</b> <i>Hyssopus officinalis</i> L'nin etanol ekstresinin GC-MS analiz sonuçları .....	58
<b>Tablo 4. 13:</b> <i>Foeniculum vulgare</i> L'nin etanol ekstresinin GC-MS analiz sonuçları.....	59
<b>Tablo 4.14:</b> <i>Trigonella foenum-gracum</i> 'nin etanol ekstresinin GC-MS analiz sonuçları ..	59
<b>Tablo 4.15:</b> <i>Rosa domescana</i> 'nin etanol ekstresinin GC-MS analiz sonuçları.....	60
<b>Tablo 4.16:</b> <i>Urtica dioica</i> 'nin etanol ekstresinin GC-MS analiz sonuçları.....	60
<b>Tablo 4.17:</b> <i>Apium graveolens</i> 'in etanol ekstresinin GC-MS analiz sonuçları .....	61
<b>Tablo 4.18:</b> <i>Glycyrrhiza glabra</i> 'nın etanol ekstresinin GC-MS analiz sonuçları .....	61

<b>Tablo 4.19:</b> Ruta Graviolens'in etanol ekstresinin GC-MS analiz sonuçları .....	62
<b>Tablo 4.20:</b> Adiantum capillus-venesis'in etanol ekstresinin GC-MS analiz sonuçları.....	62
<b>Tablo 4.21:</b> Deney süresince hayvanların ağırlıklarındaki değişim (ORT±SEM).....	64



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3.1: Deney protokolü uygulama şeması .....	45
Şekil 3.2: Tüm vücut pletismograf ile solunum fonksiyon testi ile Penh skorlarının ölçülmesi .....	46
Şekil 4.1: Deney süresince hayvanların ağırlıklarındaki değişim .....	64
Şekil 4.2: Penh değerleri .....	65
Şekil 4 3: Serum IL-4, IL-5 seviyeleri .....	66
Şekil 4.4: BAL sıvısı IL-4, IL-5 seviyeleri .....	67
Şekil 4.5: Serum IgE seviyeleri .....	68
Şekil 4.6: BAL sıvısında inflamatuvar hücreler .....	70
Şekil 4.7: BAL sıvısı eozinofil, nötrofil, lenfosit ve makrofaj düzeyleri.....	71
Şekil 4.8: Hemotoksilen-eozin ile boyanan akciğer dokuları.....	73

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>5-LO</b>	: 5-lipoksigenaz
<b>Al(OH)3</b>	: Alüminyum hidroksit
<b>BAL</b>	: Bronkoalveoler lavaj
<b>EV</b>	: Ekspiratuar hacim
<b>FV</b>	: Solunum sıklığı
<b>GC-MS</b>	: Gaz kromatografisi ve Kütle spektrometresi
<b>GM-CSF</b>	: Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	: İnterferon- $\gamma$
<b>IgE</b>	: İmmunglobulin E
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>IL-13R<math>\alpha</math>1</b>	: IL-13 reseptör alfa-1
<b>IL-3</b>	: İnterlökin 13
<b>IL-4</b>	: interlökin-4
<b>IL-4R<math>\alpha</math></b>	: IL-14 reseptör alfa
<b>IL-5</b>	: İnterlökin 5
<b>IL-6</b>	: İnterlökin-6
<b>i.p.</b>	: İntraperitonal
<b>KOAH</b>	: kronik obstrüktif akciğer hastalığı
<b>LTB4</b>	: Lökotrien B4
<b>LTC4</b>	: Lökotrien C4
<b>LTD4</b>	: Lökotrien D4
<b>LTE4</b>	: Lökotrien E4
<b>LTRA</b>	: Lökotrien reseptör antagonisti

<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>PBS</b>	: Fosfat tamponlu salin
<b>PEF</b>	: Tepe ekspiratuar akım
<b>Penh</b>	: Arttırılmış duraklama
<b>PIF</b>	: Tepe inspiratuar akım
<b>Th1</b>	: T helper 1 hücreleri
<b>Th2</b>	: T-helper Hücreleri
<b>TNF</b>	: Tümör Nekrozis faktörü
<b>TV</b>	: Tidal hacim
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü

# GELENEKSEL UYGUR TIBBINDA KULLANILAN ZUFA CEVHERİ'NİN ALERJİK ASTIM MODELİ OLUŞTURULMUŞ FARELERDE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

## ÖZET

**Amaç:** Astım, birçok hücre ve hücresel elemanın rol oynadığı solunum yolunun kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Çalışmamızın amacı ovalbümin ile alerjik astım hastalık modeli oluşturulan farelerde Geleneksel Uygur Tıbbında kullanılan Zufa Cevheri etkisinin araştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma öncesinde Zufa Cevheri içeriğinde bulunan bitkilerin toz karışımının ve Zufa cevheri sulu ekstresi GC-MS analizleri yapıldı. Ovalbümin ile duyarlılaştırılan ve provoke edilen BALB-c farelere ZUFA-25, ZUFA-125, ZUFA-250 ve ZUFA-SE gavaj yolu ile verildi. Penh değerleri, serum ve BAL sıvısında IL-4 ve IL-5, serum IgE düzeyleri ölçüldü. BAL sıvısında inflamatuvar hücre sayımı yapıldı ve akciğer dokusu histopatolojik olarak incelendi. İstatistiksel anlamlılık tek yönlü ANOVA veya Kruskal-Wallis testi kullanılarak belirlendi ve  $p < 0,05$  olarak ifade edildi.

**Bulgular:** GC-MS analizi ile Zufa Cevheri içeriğinde bitkilerin toz karışımının hekzan ekstresinde bazı yağ asitleri ve monoterenler tespit edildi. OVA grubunda Penh değerleri, serum ve BAL sıvısı IL-4, IL-5 seviyeleri, IgE düzeyleri, BAL sıvısı inflamatuvar hücre düzeyleri ve akciğer dokusu inflamasyonunda artış görüldü. ZUFA-25, Penh değerlerini, serum ve BAL sıvısı IL-4 ve IL-5 düzeylerini, BAL sıvısı inflamatuvar hücre düzeylerini düşürdü ve akciğer dokusu inflamasyonunu azalttı. ZUFA-125 ve ZUFA-250'de, Penh değerlerini, serumda IL-5 düzeylerini, BAL sıvısında hücre düzeylerini düşürdü.

**Sonuç:** Çalışmamızda Zufa Cevheri içeriğinde bulunan bitkilerin toz karışımının in vivo olarak antiastmatik etki göstermesi, ayrıca bu bitkilerin ve GC-MS analizi ile elde edilen bileşenlerinin daha önceki çalışmalarda astımda etkili bulunması Geleneksel Uygur Tıbbında kullanılan Zufa Cevherinin astıma karşı geleneksel kullanımını bilimsel olarak doğrulamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Alerjik Astım, Geleneksel Tıp, Uygur Tıbbı, Zufa Cevheri,



# INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF ZUFA JEWHERI USED IN TRADITIONAL UYGHUR MEDICINE ON ALLERGIC ASTHMA MODEL IN MICE

## ABSTRACT

**Aim:** Asthma is a chronic inflammatory disease of the respiratory tract involving various cells and cellular elements, such as mast cells, eosinophils, T lymphocytes, macrophages, neutrophils, and epithelial cells. The aim of our study was to investigate the effects of Zufa Jewheri, used in Traditional Uyghur Medicine, in mice with an ovalbumin-induced allergic asthma model.

**Materials and Methods:** Prior to the study, the herbal mixture's powder and Zufa Jewheri aqueous extract underwent GC-MS analysis. Ovalbumin-sensitized and provoked BALB/c mice were orally administered different doses of Zufa Jewheri, including ZUFA-25, ZUFA-125, ZUFA-250, and ZUFA-SE. Penh values were measured in vivo under methacholine provocation using whole-body plethysmography. IL-4 and IL-5 levels were quantified in serum and bronchoalveolar lavage fluid (BALF), and serum IgE levels were determined. Inflammatory cell counts were performed in BALF, and lung tissue was examined histopathologically. Statistical significance was determined using one-way ANOVA or Kruskal-Wallis test, and  $p < 0.05$  was considered significant.

**Results:** GC-MS analysis of the herbal mixture revealed the presence of certain fatty acids and monoterpenes in the hexane extract. In the ovalbumin group, increased Penh values, serum and BALF IL-4, IL-5 levels, IgE levels, BALF inflammatory cell counts, and lung tissue inflammation were observed. Treatment with ZUFA-25 resulted in reduced Penh values, serum and BALF IL-4 and IL-5 levels, and BALF inflammatory cell counts, leading to decreased lung tissue inflammation. ZUFA-125 and ZUFA-250 also decreased Penh values, serum IL-5 levels, and BALF cell levels.

**Conclusion:** Our study demonstrates the in vivo antiasthmatic effect of the herbal mixture from Zufa Jewheri and supports its traditional use in Traditional Uyghur Medicine. The presence of previously identified effective compounds through

GC-MS analysis further validates the traditional use of Zufa Jewheri in asthma treatment.

**Keywords:** Allergic Asthma, Traditional Medicine, Uyghur Medicine, Zufa Jewheri.



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Astım, geri dönüşümlü hava akımı obstrüksiyonu, hava yolu aşırı duyarlılığı ve hava yolu inflamasyonu ile karakterize kronik bir solunum bozukluğudur. Dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur. Her yaştan bireyi etkilemekte ve sağlık sistemleri üzerinde önemli bir yüke sebep olmaktadır. Astım prevalansı son birkaç yılda, özellikle kentsel alanlarda istikrarlı bir şekilde artmaktadır ve şu anda 300 milyondan fazla insanın bu durumdan etkilendiği tahmin edilmektedir (1).

Astım karmaşık bir patofizyolojiye sahip çok faktörlü bir hastalıktır. Genetik duyarlılık, çevresel faktörler ve immün düzensizlik arasındaki etkileşimleri içermektedir. Astımda gözlenen hava yolu inflamasyonu, esas olarak mast hücreleri, eozinofiller ve T lenfositleri dahil olmak üzere çeşitli bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu ile yönlendirilir. Bu enflamatuvar cevap, mukus üretiminin artmasına, bronkokonstriksiyona ve hava yolunun yeniden şekillenmesine yol açarak tekrarlayan hırıltı, öksürük, göğüste sıkışma ve nefes darlığı ataklarıyla sonuçlanmaktadır (2,3).

Astımın klinik sunumu ve şiddeti, hafif aralıklı semptomlardan şiddetli ve kalıcı hastalığa kadar bireyler arasında büyük farklılıklar gösterebilir. Astım şiddetinin ve kontrolünün sınıflandırılması, uygun tedavi stratejilerine rehberlik etmek için çok önemlidir. Mevcut kılavuzlar, yaş, semptom sıklığı, akciğer fonksiyonu ve komorbiditeler dahil olmak üzere bireysel hasta özelliklerini göz önünde bulundurarak astım yönetimine kişiselleştirilmiş bir yaklaşımı vurgulamaktadır (4).

Astımın yönetimi, farmakolojik müdahalelerin ve farmakolojik olmayan önlemlerin bir kombinasyonunu içermektedir. İnhalasyon kortikosteroidler, bronkodilatörler ve lökotrien düzenleyiciler, solunum yolu inflamasyonunu azaltmayı, semptomları iyileştirmeyi ve alevlenmeleri önlemeyi amaçlayan astım tedavisinin temel dayanak noktasıdır. Ek olarak, hasta eğitimi, tetikleyicilerden kaçınma ve akciğer fonksiyonunun düzenli olarak izlenmesi, astım kontrolünü optimize etmede önemli roller oynamaktadır (5).

Astım tedavisindeki önemli ilerlemelere rağmen, hastaların önemli bir kısmı hala ortalamanın altında kontrole sahiptir ve hasta alevlenmelerden yakınmaktadır. Bu durum, yaşam kalitesinde azalmaya yol açmakta ve sağlık hizmetlerinden yapılan başvuruların

artışını beraberinde getirmektedir. Bu sebeple, astımın altında yatan mekanizmaları aydınlatmak, yeni terapötik hedefleri belirlemek ve daha etkili tedavi stratejileri geliştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (6).

Fitoterapi; bitkisel ürünlerin, bitki kaynaklı bileşiklerin önleyici ve tedavi edici amaçlarla kullanılmasını kapsamaktadır. Fitoterapinin araştırma dallarından biri yüzyıllar öncesine dayanan ve dünya çapında çeşitli medeniyetlerde tıbbi uygulamaların ayrılmaz bir parçasını oluşturan zengin bir tarihsel kökene sahip olan geleneksel tıp yöntemlerinde kullanılan bitkilerin tedavi edici yönlerini incelemektir. Bitkisel ürünler, çok çeşitli sağlık koşullarını ele almak için geleneksel Çin ve Hindistan Tıbbı, Geleneksel Uygur Tıbbı, Ayurveda ve Kızılderili şifa gelenekleri gibi yerli kültürler ve eski uygarlıklar tarafından kullanılmıştır (7,8).

Son yıllarda, bitkisel ürünlerin popülaritesinde yeniden canlanma yaşanmış ve hem halk hem de bilimsel topluluklar tarafından önemli ölçüde tanınma ve ilgi kazanmıştır. Bu yenilenen ilgi, kısmen, sağlık hizmetlerine yönelik doğal ve bütüncül yaklaşımlara yönelik artan bir eğilimin yanı sıra, kronik hastalıkların artan prevalansından kaynaklanmaktadır (7).

Bitkisel ürünlerin kullanımı, önemli sayıda kişinin bitkisel ürünleri kişisel bakım rutinlerine ve tamamlayıcı veya alternatif tıp uygulamalarına dahil etmesiyle kültürel bağlamların ötesine uzanır. Çoğu durumda, bitkisel ürünler, genel refahı artırmak, semptomları hafifletmek veya kronik durumları yönetmek amacıyla geleneksel tedavilerin tamamlayıcısı olarak görülür. Ayrıca, bitkisel ürünlerin reçetesiz müstahzarlar, diyet takviyeleri ve bitki çayları olarak mevcudiyeti, yaygın erişilebilirliklerine ve kullanımına katkıda bulunmuştur (8).

Bitkisel ürünler uygulanabilir bir terapötik yol olarak umut vaat ederken, güvenliğini, etkinliğini ve ilaçlarla olası etkileşimlerini çevreleyen bilimsel kanıtları eleştirel bir şekilde değerlendirmek çok önemlidir. Gelişmekte olan fitofarmakoloji alanı, bitkisel ürünlerin modern sağlık hizmetleri çerçevelerine kanıta dayalı entegrasyonunu sağlayarak, bitkisel bileşiklerin etki mekanizmalarını ve farmakolojik özelliklerini aydınlatmayı amaçlamaktadır(7,8).

Bitkilerin yaygın olarak kullanıldığı geleneksel tıp uygulamalarından biri de Geleneksel Uygur Tıbbıdır. Geleneksel Uygur Tıbbı; Çin, Mısır, Antik Yunan, Arap, Fars

ve Hint Tıbbı gibi farklı geleneksel ekollerini de kapsayan Geleneksel Uygur Tıp teorisine dayanmaktadır. (8–10).

Doğu Türkistan günümüzde Geleneksel Uygur Tıbbı uygulamalarının merkezi olarak kabul edilmektedir. Bu bölge, felsefelerin, dinlerin ve tıbbi bilgilerin aktarıldığı farklı kültürlerin kavşak noktası konumundadır. Tarih boyunca Geleneksel Uygur Tıbbı, Yunan Tıbbı, Ayurveda Tıbbı ve İslam Tıbbı tarafından büyük ölçüde zenginleştirilmiş, belirgin bir şekilde çok kültürlü bir karakter kazanmıştır. Buna karşılık, geleneksel Çin Tıbbının etkisi sınırlıdır (11).

Bu çalışmada yeni bir terapötik yaklaşımın potansiyelini değerlendirmeyi hedefliyoruz. Astıma dahil olan immünolojik mekanizmaları daha iyi anlayarak, daha iyi astım yönetimi için yenilikçi yaklaşımların geliştirilmesine katkıda bulunmayı ve sonuç olarak hastalığın tedavisine katkı sağlamayı umuyoruz. Çalışmanın amacı allerjik astım hastalık modeli oluşturulan farelerde Zufa Cevherinin iyileştirici etkisinin araştırılmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ASTIM

Astım, başta mast hücreleri, eozinofil, T lenfosit, makrofaj, nötrofil ve epitel hücreleri olmak üzere birçok hücre ve hücreyel elemanın rol oynadığı solunum yolunun kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Nüfusun yaklaşık %10'unu etkilemektedir. Çocukluk çağının en sık görülen kronik hastalığıdır. Astımın sıklıkla akciğerlerde yerleşik bir hastalık olduğu düşünülse de mevcut kanıtlar tüm solunum yolunu tutan sistemik solunum yolu hastalığının bir bileşeni olabileceğini göstermektedir. Bu, astımın sıklıkla diğer atopik bozukluklarla birlikte bulunması gerçeğiyle desteklenmektedir (12).

Astımda solunum yollarında aşırı duyarlılık, inflamasyon ve yeniden şekillenme görülmektedir. Bu sebeple, astımlı kişilerin solunum yollarında hava akışı kısıtlanmakta ve nefes almaları zorlaşmaktadır. Astım belirtileri arasında öksürük, hırıltı, göğüs sıkışması ve nefes darlığı bulunmaktadır (1).

Astımın sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik faktörler, çevresel tetikleyiciler ve alerjik reaksiyonlar rol oynayabilir (13).

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar başlıca bronkodilatörler ve antiinflamatuvarlar olarak sınıflandırılabilir. Bu ilaçlar bronkokonstrüksiyonu çözmek, inflamasyonu azaltmak ve astım belirtilerini hafifletmek için kullanılmaktadır. Bununla birlikte, astım hastalarının tedavisi kişiselleştirilmeli ve birçok faktör dikkate alınarak planlanmalıdır ((14). Astımın kontrol edilmesi, hastalığın belirtilerinin azaltılması ve astım ataklarının önlenmesi hayati önem taşımaktadır. Bu sebeple, astım hastalarının düzenli olarak hekimler tarafından kontrol edilmesi ve tedavi planlarının güncellenmesi önemlidir. Ayrıca, astım hastaları tetikleyicileri tanımalı ve bunları mümkün olduğunca önlemek için önlemler almalıdır (15).

### 2.1.1. Etiyolojisi

Astım heterojen fenotiplere sahip bir hastalıktır. Astımla ilişkili olduğu kabul edilen faktörler; genetik yatkınlık, kişisel veya ailevi atopi öyküsüdür. Atopi genellikle egzama, saman nezlesi ve astım olarak görülen alerji eğilimi şeklinde tanımlanmaktadır. Bunlara ilave olarak astımın tütün dumanına, iritan gaz ve alerjen maddelere maruziyet ile de ilişkili olduğu bilinmektedir (13).

Genel etiyoloji hem genetik hem de çevresel etkilenim tarafından tetiklenen çok faktörlü patoloji mevcudiyeti nedeni ile karmaşıktır. Astımı tetikleyen etmenler arasında aşağıdakiler sayılabilir:

- Tütün dumanı
- Bazı kimyasalların dumanı
- Çevresel alerjenler
- Virüs kaynaklı solunum yolu enfeksiyonları
- Alerjen içeren canlılar ve bitkiler
- Aspirin ve beta bloker grubu ilaçlar
- Kronik sinüzit
- Mide-yemek borusu reflüsü
- Obezite
- Stres
- Duygusal faktörler (16).

### 2.1.2. Epidemiyoloji

Astım görülme sıklığı gelişmiş ülkelerde yaklaşık %15-20, az gelişmiş ülkelerde ise %2-4 olarak bildirilmiştir. Çocuklarda yetişkinlere göre daha sık görülmektedir. Çocukların yaklaşık %40 kadarında çocukluk çağının bir döneminde astım olarak adlandırılan bir hırıltı görülmesi beklenmektedir. Bu durum akciğer fonksiyon testlerinden bağımsızdır. Tüm astım vakalarının yaklaşık %66'sı 18 yaşından önce teşhis edilmektedir. Astıma yakalanan çocukların yaklaşık %50'sinde yetişkinlik döneminde belirtiler azalmakta ya da kaybolmaktadır (17).

Tütün dumanına ve solunan partiküllere maruz kalma ile sıklıkla ilişkili olduğundan, çevresel etkenlere maruz kalan gruplarda daha yaygındır. Çocukluklarda görülen astımda erkek-kadın oranı 2:1 iken ergenliğe gelindiğinde sıklık eşitlenmekte, oran 1:1'e gerilemektedir. Yetişkinlerdeki sıklık söz konusu olduğunda ise kadınlarda astım prevalansının daha yüksek olduğundan bahsedilebilir. Yetişkinlik çağında özellikle de 40 yaşından sonra hastalığa yakalanan astım hastaları çoğunlukla kadındır. Yaşın ilerlemesi ile birlikte solunum yolu duyarlılığı ve düşük akciğer fonksiyonları sebebiyle prevalans artmaktadır (18).

### **2.1.3. Sınıflandırma**

Astımın sınıflandırılması, hastalığın yönetimi, tedavisi ve takibi açısından önemlidir. Yeni sınıflandırma sistemi, hastalığın altta yatan inflamatuvar mekanizmalarına dayalı olarak daha özellikli bir yaklaşım sunmakta ve hastaların daha iyi tedavi edilmesini sağlamaktadır. Bu sınıflandırma, hastalığın tanısı, tedavisi ve takibi için daha özelleştirilmiş bir yaklaşım sunmaktadır (19).

Astım patogenezinin altında yatan mekanizmaların aydınlatılmasında son 25 yılda oldukça ilerleme kaydedilmiştir. Güncel astım sınıflandırması, altta yatan inflamatuvar mekanizmalara dayalı olarak belirlenen beş fenotipi içermektedir. Bu fenotipler şunlardır:

1. Eozinofilik astım
2. Non-eozinofilik astım
3. Orta dereceli eozinofilik astım
4. Orta dereceli non-eozinofilik astım
5. Karma astım.

Daha geniş bir sınıflama aşağıda verilmiştir (19,20).

**Tablo 2.1:** Astım sınıflandırılması

<b>Fenotipik Sınıflandırma</b>	<b>Endotipik Sınıflandırma</b>
Alerjik - alerjik olmayan astım	Eozinofilik astım
Erken- geç başlangıçlı astım	Nötrofilik astım
Hafif-orta-şiddetli astım	Karışık granülositik astım
Obezite ile indüklenen astım	Minimal-granülositik astım
Egzersiz ile indüklenen astım	
Noktürnal astım	
Aspirine duyarlı astım	
Premenstrüel astım	
Steroide dirençli astım	
Mesleki astım	
Öksürük varyant astım	

Bu fenotipler, hastalığın belirtileri, inflamasyon tipi ve tedaviye cevap gibi faktörlere göre belirlenmektedir. Bu sınıflandırma, hastalığın daha özgün bir şekilde tanımlanmasını ve tedavisinin özelleştirilmesini sağlamaktadır (20).

#### **2.1.4. Patofizyoloji ve Mekanizmaları**

Astım, sıklıkla çevresel bir tetikleyiciye maruziyeti takiben solunum yolunda gelişen inflamasyona cevap olarak gelişmektedir. Patolojik süreç; soğuk hava gibi iritan bir etkenin veya bir çiçek poleni gibi bir alerjenin solunması ile başlamaktadır. Bronşlardaki aşırı duyarlılık sebebiyle gelişen solunum yolu inflamasyonu takip etmektedir. Mukus üretimindeki artışa bağlı olarak başlayan solunum yolu direnci daha çok ekspirasyonda belirgindir (2).

Solunum yolu tıkanıklığı; inflamatuvar hücre göçü, düz kas kasılması, mukus aşırı salgılanmasına bağlı olarak gelişir.

Solunum yolu tıkanıklığı geri dönüşlüdür. Düz kas hipertrofisi ve hiperplazisi görülen bazı kronik hastalıklarda solunum yolu yeniden şekillenir, bazal membran kalınlaşır, kollajen birikir, epitelyal hasar gelişebilir. Bu geri dönüşlü değişiklikler, zamanla geri döndürülemez forma dönüşebilmektedir (3).

Solunum yolu tıkanıklığı hızla düzeltilmediği takdirde mukus üretimi ve artan ödem tıkanıklığın çözülmesi için kullanılan ilacın mukozaya ulaşmasını engelleyebilmekte bu durumda tedavi daha zor hale gelebilmektedir. Tıkanıklık süreci öncelikle salbutamol, salmeterol, albuterol gibi beta-2 agonistler ile çözülmektedir. İpratropium bromit gibi muskarinik reseptör antagonistleri bronşların düz kaslarını gevşetmek ve mukus üretimini azaltarak hastayı rahatlatmak için kullanılmaktadır (3).

Uzun yıllar devam eden çalışmalara rağmen astımda inflamasyonun rolü ve solunum yolu inflamasyonunun solunum yolu disfonksiyonuna ilerlemesiyle ilgili patofizyolojik süreçler yeterince aydınlanmamıştır. Benzer şekilde solunum yollarının bu süreçlere duyarlılığını belirleyen konakçı-çevre faktörleri hakkında çok şey öğrenilmiştir. Ancak her birinin hastalık gelişimine katkıları ve hastalığın başlamasına veya kronikleşmesinde oynadıkları rol tam olarak belirlenememiştir. Patofizyoloji hakkında daha çok şey öğrenildikçe, astım mekanizmalarına ilişkin mevcut araştırmalardan elde edilen bulgular, astımı olan çoğu kişinin hayati faaliyetlere tam olarak katılmalarına izin veren tedavi yaklaşımlarının gelişimini sağlamıştır (21,22).

Astımın immün-histopatolojik özelliği inflamatuvar hücre göçünü içermesidir. Erken ve geç evreleri içeren iki evresi vardır. Erken faz, plazma hücreleri tarafından duyarlı hale getirilen ve salınan immunglobulin E (IgE) antikoru tarafından başlatılmaktadır. Bu antikolar, ortamdaki belirli tetikleyicilere cevap vermektedir. IgE antikoru daha sonra yüksek afiniteli mast hücrelerine ve bazofillere bağlanmakta; sitokinler, histamin, prostaglandinler ve lökotrienler salınmaktadır. Bunların etkisiyle düz kaslar kasılmakta ve solunum yolu daralmaktadır (23). Bu aşamada T-helper (Th2) lenfositler, diğer hücrelerle iletişime yardımcı olan ve inflamasyonu sürdüren bir dizi interlökin (IL-4, IL-5, IL-13) ve Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör (GM-CSF) salgılamaktadır. İnterlökin 13 (IL-13) ve İnterlökin 5 (IL-5), eozinofil ve bazofillerin hayatta kalmasına yardımcı olurken, IL-13, yeniden şekillenme, fibrozis ve hiperplaziyle ilişkilendirilmektedir. GM-CSF ise granülosit (bazofil, nötrofil, eozinofil) ve monosit hücrelerinin yapımını uyarmaktadır. Sonraki birkaç saat içinde, eozinofil, bazofil, nötrofil, yardımcı ve bellek T hücrelerinin tümünün akciğerlere göç etmesiyle bronkokonstrüksiyon ve inflamasyonun meydana geldiği geç faz başlamaktadır. Mast hücreleri ayrıca geç faz reaktanlarının inflamasyon bölgelerine göçünde önemli bir rol oynamaktadır (13,24).

- Bronkokonstrüksiyon

Astımda klinik belirtileri ortaya çıkaran temel fizyolojik olay solunum yolunun daralması ve hava akımının kısıtlanmasıdır. Astımın akut alevlenmelerinde, alerjenler veya tahriş edici maddeler de dahil olmak üzere çeşitli uyaranlara maruz kalmaya cevap olarak bronşiyal düz kas kasılması ile bronkokonstrüksiyon olarak adlandırılan solunum yollarında daralma meydana gelmektedir. Alerjen kaynaklı akut bronkokonstrüksiyon, mast hücrelerinden IgE'ye bağlı araçların salınımıyla gerçekleşmektedir (25). Bu araçlar doğrudan solunum yolunda bulunan düz kasların kasılmasına sebep olan histamin, triptaz, lökotrienler ve prostaglandinleri kapsamaktadır. Aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar bazı hastalarda akut hava akımı tıkanmasına sebep olabilir. Bu ise IgE'ye bağımlı bir cevap değildir. Bu durum solunum yolu hücrelerinden araçların salındığını göstermektedir. Egzersiz, soğuk hava ve bazı iritanlar dâhil diğer uyaranlar akut solunum akımı tıkanmasına sebep olabilmektedir. Bu faktörlere karşı solunum yolu cevabını düzenleyen mekanizmalar daha az bilinmektedir. Ancak cevabın yoğunluğu altta yatan solunum yolu inflamasyonu ile ilişkili gibi görünmektedir (26,27).

Astımın giderek kronikleşmesi ile inflamasyon da ilerleyici hale gelmektedir. Ödem, aşırı mukus salgısı, mukus tıkaçlarının oluşumu, solunum yolu düz kasının hipertrofisi ve hiperplazisi gibi patolojik gelişmeleri içeren yapısal değişiklikler solunum akışını daha da sınırlandırmaktadır (22).

- Solunum yolu aşırı duyarlılığı

Çeşitli uyaranlara karşı gelişen şiddetli bronkokonstrüktör tepki olarak tanımlanan solunum yolu aşırı duyarlılığı astımın önemli bir özelliğidir. Solunum yolu aşırı duyarlılığının şiddeti, metakolin ile uyarılmaya karşı verilen kontraktıl cevaplarla ölçülmektedir. Bu ölçümlerle astımın klinik şiddeti belirlenmektedir. Solunum yolu aşırı duyarlılığını etkileyen çok sayıda mekanizma mevcuttur. Bunlar inflamasyon, işlevsiz nöroregülasyon ve yapısal değişiklikleri içermektedir. İnflamasyon, solunum yolu aşırı duyarlılığının derecesini belirlemede önemli bir faktör gibi görünmektedir. İnflamasyonu azaltmaya yönelik tedavi, solunum yolu aşırı duyarlılığını da azaltabilir ve astım kontrolünü iyileştirebilir (28).

- Solunum yolunun yeniden şekillenmesi

Astımda solunum yolunda kalıcı yapısal değişiklikler meydana gelebilmektedir. Yapısal değişiklikler mevcut tedavi ile önlenemeyen veya tamamen geri döndürülemeyen ilerleyici akciğer fonksiyon kaybı ile ilişkilidir. Solunum yolunun yeniden şekillenmesi solunum yolu tıkanması, inflamatuvar cevabını artırarak hastayı tedaviye cevapsız hale getiren solunum yolundaki kalıcı değişiklikleri içermektedir. Bununla birlikte birçok yapısal hücrenin aktivasyonu da solunum yolunun yeniden şekillenmesi ile eşzamanlı olarak gerçekleşmektedir. Bu yapısal değişiklikler; bazal membran kalınlaşması, subepitelyal fibrozis, solunum yolu düz kaslarının hipertrofisi/hiperplazisi, kan damarı proliferasyonu/genişlemesi ve mukus bezi hiperplazisi/hiperseksiyonunu içermektedir (29).

- İnflamatuvar hücreler:
- Lenfositler

Farklı inflamatuvar mediatör profilleri ve solunum yolu fonksiyonu üzerindeki etkileri olan T helper 1 hücreleri ve T helper 2 hücreleri (Th1 ve Th2) astımda solunum yolu inflamasyonunun gelişimi ve düzenlenmesinde önemli bir yere sahiptir. Th2 tarafından salınan interlökin-4 (IL-4), IL-5 ve IL-13 gibi sitokinler astımın karakteristik eozinofilik inflamasyonunu tetiklemektedir. Aşırı IgE üretimi, eozinofillerin varlığı ve solunum yolu aşırı duyarlılığı, Th2 sitokinleri ile açıklanabilir. T lenfositleri, solunum yolunun yeniden şekillenmesini ve bunun derecesini belirleyebilir (30,31).

- Mast Hücreleri

Histamin, sisteinil-lökotrienler ve prostaglandin D2 gibi bronkokonstriktör araçları mukozal mast hücrelerinin aktivasyonu ile serbest kalmaktadır. Alerjen aktivasyonu, yüksek afiniteli IgE reseptörleri yoluyla meydana gelirken, mast hücrelerinin ozmotik uyarılarla aktive edilmesiyle, egzersize bağlı bronkospazm gelişmektedir. Solunum yolu düz kasındaki artan sayıda mast hücresi, solunum yolu aşırı duyarlılığı ile bağlantılıdır. Mast hücreleri ayrıca solunum yolu ortamını değiştirmek ve inflamasyonu desteklemek için çok sayıda sitokin salılabilmektedir (32).

- Eozinofiller

Astımlı kişilerin çoğunun solunum yollarında artan sayıda eozinofil bulunmaktadır. Bu hücreler inflamatuvar enzimler içermekte, lökotrienleri üretmekte ve

çok çeşitli proinflamatuvar sitokinleri eksprese etmektedir. Eozinofillerdeki artışlar genellikle şiddetli astım ile ilişkilidir. Astımda kullanılan kortikosteroid tedavisi klinik iyileşmeye paralel olarak dolaşım ve solunum yolundaki eozinofilleri azaltmaktadır. Eozinofillerin astımdaki birincil efektör hücre olmadığı, muhtemelen hastalığın farklı evrelerinde farklı bir role sahip olduğu düşünülmektedir (33).

- Nötrofiller

Şiddetli astımı bulanan bireylerde, akut atak dönemlerinde ve tütün ürünü tüketildiğinde solunum yolları ve balgamda nötrofil sayısında artış gözlemlenmektedir. Patofizyolojik rolleri belirsizliğini korumaktadır. Kortikosteroid tedavisine cevap eksikliğinin belirleyicilerinden biri olabilecekleri değerlendirilmektedir (34).

- Dentritik hücreler

Bu hücreler bölgesel lenf düğümlerine göç eden anahtar antijen sunan hücreler olarak işlev görmektedir. Görevleri solunum yolu yüzeyinde alerjenlerle etkileşime giren ve ardından düzenleyici hücrelerle etkileşerek nihayetinde saf T hücrelerinden Th2 hücre üretimini uyarmaktır (35).

- Makrofajlar

Makrofajlar, solunum yollarındaki en yüksek sayıdaki hücredir. Alerjenler tarafından düşük afiniteli IgE reseptörleri aracılığıyla, inflamatuvar cevabı güçlendiren inflamatuvar mediatörleri ve sitokinleri serbest bırakmak için aktive edilebilmektedirler. Bu hücreler yalnızca astım cevabının hedefi değildir, solunum akımı tıkanması oluşturmak için kasılmaya uğrayarak ve kendi proinflamatuvar mediatör ailesinin üreterek aynı zamanda cevaba katkıda bulunmaktadır. Solunum yolu düz kas hücreleri, solunum yolundaki inflamasyonun ve büyüme faktörlerinin oluşumunun bir sonucu olarak çoğalma, aktivasyon, kasılma ve hipertrofiye uğrayabilmektedir (36).

- Epitel hücreleri

Solunum yolu epiteli, astımda kritik olarak yer alan başka bir solunum yolu hücresidir. İnflamatuvar mediyatörlerin oluşumuna, inflamatuvar hücrelerin toplanması ve aktivasyonuna, epitel hücrelerinin daha fazla inflamatuvar araçlar üretmesine ve epitelin kendisine zarar vermesine sebep olabilmektedir (37).

- İnflamatuvar Aracılar:

- Kemokinler

Kemokinler inflamatuvar hücrelerin solunum yollarına alınmasında önemlidir. Esas olarak solunum yolu epitel hücrelerince eksprese edilirler. Eotaksin, eozinofil için nispeten seçicidir. Aktivasyonla düzenlenen kemokinler ve makrofajdan türetilen kemokinler, Th2 hücrelerinin toplanmasında etkindir. Kemokinlerin yaralanma, onarım ve astımın birçok yönünü düzenlemedeki rolü ayrıntılı verilerle desteklenmektedir (31).

- Sitokinler

Astımdaki inflamatuvar cevabı yönlendirmekte ve değiştirmekte ve şiddetini belirlemektedir. Th2'den türetilen sitokinler arasında; eozinofil farklılaşması ve hayatta kalması için gerekli olan IL-5, Th2 hücre farklılaşması için önemli olan IL-4 ve IgE oluşumu için önemli olan IL-13 yer almaktadır. Anahtar sitokinler arasında inflamatuvar cevabı güçlendiren IL-1 $\beta$ , tümör nekroz faktörü- $\alpha$  ve solunum yollarında eozinofil sağ kalımını uzatan GM-CSF bulunmaktadır (31).

IL-4, bağışıklık sisteminde önemli bir rol oynayan bir sitokin olup, T hücrelerinin farklılaşması ve fonksiyonu üzerinde etkili bir sitokin olarak bilinmektedir. IL-4 ayrıca, B hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi diğer immün hücre tiplerinin de farklılaşmasını ve aktivasyonunu etkileyebilir. IL-4, yaklaşık 15 kDa büyüklüğünde bir protein olup, 129 amino asitten oluşmaktadır. Bu sitokin, T hücreleri ve mast hücreleri gibi immün hücreler tarafından üretilmekte ve hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak işlevini yerine getirmektedir. IL-4, Type 2 T hücre cevabının oluşumunu tetikleyerek, bağışıklık sistemindeki Th2 hücrelerinin farklılaşmasını ve aktivasyonunu sağlamaktadır (38). Ayrıca, B hücrelerinin antikor üretimini uyararak humoral cevabı da düzenlemekte ve IL-4'ün moleküler yapısı, homodimerik bir yapıya sahip olup bu yapısı sitokin reseptörlerine bağlanma özelliğini belirlemektedir. IL-4'ün reseptörleri, IL-4R $\alpha$  ve  $\gamma$ c olarak adlandırılır. IL-4R $\alpha$ , IL-4'ün yüksek afiniteli bağlandığı ana reseptördür.  $\gamma$ c, sinyal transdüksiyonu için gereklidir. IL-4'ün immünolojik işlevleri, pek çok fizyolojik sürece katkıda bulunmaktadır. Örneğin, IL-4'ün antijen sunan hücrelerin farklılaşması ve aktivasyonu üzerindeki etkisi, immün cevabın düzenlenmesinde kritik bir role sahiptir. IL-4, ayrıca astım, alerji ve romatoid artrit gibi birçok inflamatuvar hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır. İmmün sisteminin sinyal transdüksiyon yolu üzerindeki

önemi sebebiyle, IL-4 ve IL-4 reseptörlerinin hedeflenmesi, immün sistemi etkileyen birçok hastalığın tedavisinde potansiyel bir strateji olabilir (39).

IL-5, insan ve memeli hayvanların immün sisteminde bulunan bir sitokin olup, lenfositler ve bazofilik granülositler tarafından üretilmektedir. IL-5, immün hücrelerin aktivasyonu, proliferasyonu ve farklılaşması gibi birçok biyolojik işlevi düzenlemektedir. IL-5'in ana hedefi eozinofilik granülositlerdir. IL-5, eozinofilik granülositlerin kemotaksi, farklılaşma, proliferasyonu ve aktivasyonunu sağlar. Bunun yanı sıra, IL-5, eozinofilik granülositlerin tümör-nekrozis faktörü (TNF) ve interleukin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırmaktadır. IL-5'in bir diğer işlevi de B hücreleri üzerinde etkili olmasıdır. IL-5, B hücrelerinin çoğalmasına ve antikor üretimine yardımcı olur. Bu sebeple, IL-5'in astım, atopik dermatit ve alerjik rinit gibi alerjik hastalıklarda artmış seviyeleri gözlemlenir. IL-5, immün sistemin birçok hastalığının patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu sebeple, IL-5 hedefe yönelik tedavilerde kullanılabilir (40).

IL-13, T hücreleri, mast hücreleri, bazofiller ve doğal öldürücü hücreler gibi birçok immün hücre tipi tarafından salgılanan bir sitokin molekülüdür. IL-13, çeşitli immünolojik süreçlerde önemli bir rol oynar ve bu süreçler arasında alerjik reaksiyonlar, bağışıklık cevabı modülasyonu ve tümör immünolojisi sayılabilir. IL-13, T hücrelerinden salınarak, IL-13 reseptör alfa-1 (IL-13R $\alpha$ 1) ve IL-14 reseptör alfa (IL-4R $\alpha$ ) adı verilen iki ayrı reseptöre bağlanmaktadır. Bu reseptörler, IL-13'ün hücre içi sinyalleme başlatmasına ve sonrasında hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması ve sitokin salınımı gibi bir dizi biyolojik etkiyi tetiklemesine izin vermektedir (41,42). IL-13, alerjik astım, atopik dermatit ve alerjik rinit gibi alerjik hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. IL-13, solunum yollarının daralması, mukus üretimi ve inflamasyon gibi astmatik belirtileri tetikleyen solunum yolu duvarı hücrelerinin aktivasyonuna sebep olabilir. Ayrıca, IL-13'ün cilt hücrelerindeki aktivasyonu, atopik dermatit belirtilerini tetikleyebilir. Son zamanlarda, IL-13'ün kanser immünolojisi alanında da önemli bir rol oynadığı keşfedilmiştir. IL-13, tümör hücrelerinin büyümesini ve metastazını engelleyebilen doğal öldürücü hücreleri aktive edebilir. Bununla birlikte, bazı kanser tipleri IL-13'e dirençli hale gelebilir ve bu da IL-13'ün kanser tedavisinde kullanımını sınırlandırabilir. Bu sebeple, IL-13'ün biyolojik etkilerini anlamak ve hedeflemek, alerjik hastalıklar ve kanser tedavisinde potansiyel olarak etkili bir strateji olabilir (43).

IgE, immunglobulin ailesinin bir üyesi olup, bağışıklık sistemi tarafından üretilen ve alerjik reaksiyonlarda rol oynayan bir antikordur. IgE'nin ana görevi, parazitlere karşı savunma mekanizmalarını tetiklemektir. Bununla birlikte, aşırı üretimi, alerjik hastalıkların ortaya çıkmasına sebep olur. IgE, mast hücrelerinin yüzeyindeki yüksek afiniteli FcεRI reseptörlerine bağlanmakta ve bu bağlanma sonucunda, mast hücreleri histamin, lökotrienler ve prostaglandinler gibi bazı kimyasalların salınımını tetiklemektedir (44). Bu kimyasallar, alerjik reaksiyonların gelişiminde anahtar rol oynamaktadır. IgE seviyelerinin, alerjik hastalıkların tanısında önemli bir rolü bulunmaktadır. Alerjik hastalığı olan bir kişide, alerjenle temas ettiğinde IgE seviyeleri artmaktadır. Bu sebeple, IgE seviyelerinin ölçülmesi, alerjik hastalıkların tanısında ve takibinde önemlidir. Sonuç olarak, IgE, bağışıklık sistemi tarafından üretilen bir antikor olup, alerjik reaksiyonlarda rol oynamaktadır. Mast hücreleriyle etkileşime girerek, histamin ve diğer kimyasalların salınımını tetiklemektedir. IgE seviyeleri, alerjik hastalıkların tanısında ve takibinde önemli bir gösterge olarak kullanılabilir (45).

- Sisteinil-lökotrienler

Esas olarak mast hücrelerinde üretilirler. Güçlü bronkokonstriktörlerdir. Son çalışmalar lökotrien B<sub>4</sub>'ün nötrofillerin toplanması yoluyla inflamasyon sürecine katkıda bulunabileceğini gösterilmiştir (46). Sisteinil-lökotrienler, inflamasyon ve bronkokonstrüksiyon gibi inflamatuvar cevapların modülasyonunda önemli bir rol oynayan lipid mediatörleridir. Sisteinil-lökotrienler, araşidonik asit metabolizmasının lipojenik yolundan türetilen bir grup lipid mediatördür. Bu grup mediatörler arasında en yaygın olanlar lökotrien B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), lökotrien C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>), lökotrien D<sub>4</sub> (LTD<sub>4</sub>) ve lökotrien E<sub>4</sub> (LTE<sub>4</sub>)'dür. Sisteinil-lökotrienler, hücre hasarından kaynaklanan araşidonik asit serbestleşmesiyle oluşurlar ve ardından hücre içindeki bir enzim olan 5-lipojenaz tarafından LTA<sub>4</sub>'e dönüştürülürler. LTA<sub>4</sub> daha sonra LTC<sub>4</sub> sentaz tarafından LTC<sub>4</sub>'e dönüştürülmekte ve ardından LTD<sub>4</sub> ve LTE<sub>4</sub>'e metabolize edilmektedir. Sisteinil-lökotrienler, birçok biyolojik aktiviteye sahiptir. Özellikle, inflamasyon ve bronkokonstrüksiyon gibi inflamatuvar cevapların modülasyonunda önemli bir rol oynamaktadırlar (47). LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> ve LTE<sub>4</sub>, bronşiyal kas hücrelerinde kontraksiyona sebep olarak astım belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olabilirler. Bununla birlikte, LTB<sub>4</sub> inflamasyonunu uyararak nötrofilleri çekmekte ve kemotaksi sağlamaktadır. Sisteinil-lökotrienlerin düzenlenmesi, bunların biyolojik etkileri üzerinde doğrudan etkili

olabilmektedir. Bu lipid mediatörlerin sentezindeki ilk adım, araşidonik asitin hücre zarından serbestleştirilmesidir. Hücre zarındaki fosfolipazlar bu süreci başlatmaktadır (48). Sonraki adım, sisteinil-lökotrien sentezinde yer alan enzimlerin aktivasyonunu içermektedir. Bu enzimlerin aktivitesi, hücre içi sinyal yolları ve diğer düzenleyici mekanizmalar aracılığıyla kontrol edilmektedir. Sisteinil-lökotrienlerin klinik önemi, özellikle astım ve alerjik hastalıklar açısından büyük önem taşımaktadır. Bu lipid mediatörlerinin bronkokonstrüksiyonu indüklemesi, astım ataklarının sebeplerinden biridir. Bu sebeple, sisteinil-lökotrien reseptör antagonistleri ve LTD4 inhibitörleri gibi ilaçlar, astım ve diğer inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (49).

- Nitrik oksit (NO)

Ağırlıklı olarak solunum yolu epitel hücrelerinde NO sentazdan üretilmektedir. Güçlü bir vazodilatördür. Ekshale NO seviyeleri, solunum bozukluklarında inflamasyonun değerlendirilmesindeki faydaları açısından değerlendirilmektedir (50).

### **2.1.5. Farmakolojik Yaklaşımlar**

Astım tedavisi, kronik bir solunum yolu hastalığı olan astımın belirtilerini kontrol altına almak için kullanılan bir dizi ilaç ve diğer tedavileri içeren bir süreçtir. Astım, solunum yollarının daralması, inflamasyon ve mukus üretiminin artması sebebiyle nefes almada zorluk, öksürük, hırıltı ve göğüs sıkışması gibi belirtilerle karakterize edilen bir hastalıktır. Astımın tedavisinde, belirtilerin şiddetini azaltmak, atakların sıklığını ve şiddetini azaltmak, akciğer fonksiyonunu korumak ve yaşam kalitesini artırmak amaçlanmaktadır. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar, iki ana kategoride incelenir: bronkodilatörler ve antiinflamatuvar ilaçlar (4).

Astım tedavisinde bronkodilatörler, solunum yollarını genişleterek ve solunumu kolaylaştırarak belirtileri azaltmada etkili olabilirler. Bronkodilatörler, solunum yollarının düz kas hücrelerini etkileyerek, kasların gevşemesini sağlayan ilaçlardır. Bu ilaçlar, genellikle inhalasyon yoluyla alınır ve solunum yollarındaki daralmayı giderir. İnhaler olarak da bilinen bu ilaçlar, akciğerlere daha az ilaç kullanımı ile daha fazla etki sağlamak için tasarlanmıştır. Astım tedavisinde kullanılan bronkodilatörler, kısa etkili ve uzun etkili olmak üzere iki kategoride incelenebilirler. Kısa etkili bronkodilatörler, akut astım ataklarında kullanılır ve belirtileri hızla hafifletir. Uzun etkili bronkodilatörler ise, astım belirtilerini daha uzun süre kontrol altında tutmak için düzenli olarak kullanılır.

Kısa etkili bronkodilatörler arasında albuterol, levalbuterol ve ipratropium bromid yer alırken, uzun etkili bronkodilatörler arasında salmeterol ve formoterol bulunur (51).

Antiinflamatuvar ilaçlar ise solunum yollarında inflamasyonu azaltır ve astım belirtilerini önlemeye yardımcı olur. Antiinflamatuvar ilaçlar, özellikle steroidler, astım tedavisinde önemli etkilere sahiptir. Bu ilaçlar, astım belirtilerinin ortaya çıkmasını engellemeye yardımcı olan önleyici bir tedavi olarak kullanılır. Steroidler, solunum yollarındaki inflamasyonu azaltarak astım hastalarında hava akışını arttırır. Bu ilaçlar, inhaler veya oral tabletler şeklinde kullanılabilir, hastalığın şiddetine ve hastanın durumuna göre dozaj ayarlanır. Antiinflamatuvar ilaçların yan etkileri, çoğunlukla düşük dozajda kullanıldıklarında zayıftır. Bununla birlikte, yüksek dozajlarda kullanımı, steroidlerin tipik yan etkilerine sebep olabilir (5).

İnflamasyon, duyarlı bireylerde özellikle gece veya sabahın erken saatlerinde, tekrarlayan hırıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma ve öksürük nöbetleriyle kendini göstermektedir. Bu epizodlar genellikle yaygın fakat değişken solunum akımı tıkanması ile ilişkilidir. Genellikle kendiliğinden ya da tedavi ile geri döndürülebilmektedir. Ayrıca inflamasyon, çeşitli uyaranlara karşı gelişmiş bronşiyal aşırı duyarlılıkta artışa sebep olmaktadır. Bazı astımlı hastalarda solunum akımı tıkanmasının geri döndürülmesi tam olmayabilir (52). Antiinflamatuvar ilaçlarla tedavi, bu süreçlerden bazılarını büyük oranda geriye çevirebilir. Bu geri dönüş genellikle haftalar sürebilir. Bazı durumlarda ise tam olmayabilir. Bazı astım hastalarında kronik enflamasyonun gelişimi, mevcut tedaviler tarafından engellenemez veya bu tedavilere istenen seviyede cevap vermez. Bunun sebebi solunum yolu yapısındaki kalıcı değişikliklerdir. Bu değişiklikler, “solunum yolu yeniden şekillenmesi” şeklinde tabir edilmektedir. Bu sebepten dolayı astım paradigması son 10 yılda güncellenmiştir. Paradigma; bronkospazm ve solunum yolu inflamasyonuna, solunum yolunun yeniden şekillenmesi eklenerek genişletilmiştir. Bu hastalığın patogenezini, patofizyolojisini ve doğal seyrini anlamak için farklı şiddet seviyelerinde, kalıcı hastalığa yol açabilen bu süreçlere ilişkin kavramlar kritik öneme sahiptir (29).

Astım tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar arasında kortikosteroidler, immünomodülatörler ve antileukotrienler yer almaktadır.

Adrenal bezler tarafından üretilen doğal kortizol hormonunun sentetik bir formu olan kortikosteroidler, astım tedavisinde sıklıkla başvurulan bir seçenektir.

Kortikosteroidler, dur. Bu ilaçlar, inflamasyonu azaltarak astım belirtilerinin şiddetini ve sıklığını azaltırlar. Kortikosteroidler ayrıca, astım ataklarının sıklığını ve şiddetini azaltarak akciğer fonksiyonlarını iyileştirirler. Kortikosteroidler, astımın tedavisinde birçok farklı şekilde kullanılabilir. En yaygın kullanım şekli, inhaler olarak kullanılan aerosol formunda verilen kortikosteroidlerdir (53).

Astım tedavisi için immünomodülatörler, son yıllarda önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Bu ilaçlar, bağışıklık sistemini düzenleyerek, astım hastalarında inflamasyonu azaltmayı amaçlamaktadır. İmmünomodülatörler, genellikle ağır ve kontrolsüz astım vakalarında kullanılmaktadır (54).

Antileukotrienler, astım tedavisinde kullanılan bir diğer ilaç sınıfıdır. Bu ilaçlar, astımın altta yatan inflamasyon sürecinde yer alan leukotrienlerin etkisini azaltarak solunum yollarını genişletmeye ve belirtilerin azaltılmasına yardımcı olurlar. Antileukotrienler, iki farklı tipi içerir: leukotrien reseptör antagonisti (LTRA) ve 5-lipoksigenaz (5-LO) inhibitörleri. LTRA'lar, solunum yollarındaki leukotrien reseptörlerine bağlanarak leukotrienlerin etkisini bloke eder. Montelukast, pranlukast ve zafirlukast, astım tedavisinde kullanılan LTRA'ların örnekleridir. 5-LO inhibitörleri, leukotrienlerin üretiminde yer alan 5-LO enzimini bloke eder. Zileuton, astım tedavisinde kullanılan bir 5-LO inhibitörüdür. Antileukotrienler, astımın kontrol altına alınmasına yardımcı olabilir ve diğer astım ilaçlarıyla birlikte kullanılabilirler. Ancak, antileukotrienlerin etkililiği kişiden kişiye değişebilir ve bazı hastalarda yan etkilere sebep olabilirler. Bu sebeple, antileukotrienlerin kullanımı öncesinde bir hekim tarafından değerlendirilmelidir (55).

Astım tedavisinin diğer önemli bir bileşeni de nefes egzersizleridir. Nefes egzersizleri, solunum teknikleri ve diyafram egzersizleri gibi yöntemlerle, solunum kaslarının güçlendirilmesine ve nefes alıp vermenin daha etkili hale getirilmesine yardımcı olmaktadır. Astım tedavisi, belirtilerin kontrol altına alınması, akciğer fonksiyonunun korunması ve yaşam kalitesinin artırılması için önemli bir süreçtir. İlaçlar, nefes egzersizleri ve diğer tedaviler, hastalığın belirtilerini hafifletmek ve astım atağı riskini azaltmak için kullanılmaktadır. Ancak, her hasta için en uygun tedavi planı, belirtilerin şiddeti, atakların sıklığı ve hastanın yaşam tarzına göre değişebilir. Bu sebeple, astım tedavisi, bir hekim tarafından özenle değerlendirilmelidir (56).

Son yıllarda astım tanı ve yönetiminde önemli gelişmeler kaydedilmiş olup hastalık için kapsamlı ve yaygın olarak kullanılan klinik uygulama kılavuzları geliştirilmiştir. Buna rağmen astım hastalığı kontrolünde yetersiz kalmaktadır. Bazı ülkelerde yürütülen çalışmalardan elde edilen sonuçlar, astım hastalarının %50'den fazlasının tedaviden fayda görmediğini göstermektedir. Astımın gerekli şekilde tedavi edilmesi morbiditeyi, günlük aktivitelerde yaşanan kısıtlamaları ve genel yaşam kalitesindeki bozulmaları engelleyecektir (57).

Astım genel olarak farklı dozlarda kortikosteroidler ve kısa etkili  $\beta_2$  agonistlerin ve intranazal oksijen uygulaması ile tedavi edilmektedir. Bunun yanında teofilin gibi ksantin grubu ilaçlar da astım tedavisinde kullanılmaktadır. Antiastmatik bu ilaçlar konvülsiyonlar, kardiyovasküler patolojiler, osteoporoz, miyopati ve büyüme geriliği gibi yan etkiler göstermektedir. Sayılan yan etkilerin görülmediği bitkisel karışımların geliştirilmesinin tedaviye önemli katkılar sağlayacağı değerlendirilmektedir (6).

## **2.2. GELENEKSEL TIP VE BİTKİSEL TEDAVİ**

Geleneksel tıp, Dünya Sağlık Örgütü tarafından “sağlığın korunması, fiziksel ve ruhsal hastalıkların önlenmesi, teşhisi, iyileştirilmesi veya tedavisinde kullanılan, farklı kültürlerle özgü teori, inanç ve deneyimlere dayalı bilgi, beceri ve uygulamalardır” şeklinde tanımlanmaktadır. Geleneksel tıbbın birçok farklı yönleri ve ortak bir felsefesi vardır. Bu felsefe hayata bütüncül bakışa, zihin ve beden ile çevrenin dengesine ve hastalıktan çok sağlığa vurgu yapmaktadır. Genel olarak hastalıktan çok bireyin genel durumu üzerinde durulmaktadır. Şifalı bitkilerin kullanımı, tüm geleneksel tıp yönelimlerinin temel parçasıdır (58–60).

### **2.2.1. Geleneksel Tıp ve Bitkisel Tedavi Felsefesi**

The Devine Farmer's Classic of Herbalism kitabı yaklaşık 2000 yıl önce Çin'de yazılmıştır. Şifalı bitkiler hakkında metodolojik olarak derlenen bilgileri kapsayan en eski metindir. Geleneksel bitkisel tedavilerde, sağlıklı yaşamın hayatı dengede yaşama sonucunda mümkün olabileceği ifade edilmektedir. Bu dengede bir negatif bir de pozitif yön bulunmaktadır. Bu yönler geleneksel Çin Tıbbında Yin ve Yang olarak belirtilmiştir. Yin dünyayı, soğuğu ve kadını temsil ederken; Yang gökyüzünün, sıcaklığın ve erkekliğin temsilcisidir. Geleneksel tıpta evreni oluşturan beş unsurun etkileşimleri üzerinde durulmaktadır. Bunlar metal, ahşap, su, ateş ve topraktır. Geleneksel tedaviler Dünya

çapında büyüyen bir uygulamadır. Sağlığı geliştirmenin yanında esas olarak hastalıkları önlemek ve iyileştirmek için kullanılmaktadır. Bir tedaviler bazı uygulamaları kapsamaktadır, bitkisel karışımlarla tedavi de bu uygulamaların temel bir parçasıdır (61,62).

### **2.2.2. Geleneksel Tamamlayıcı Tıbbın Günümüz Dünyasındaki Yeri**

Geçtiğimiz asırda kimyasal olarak geliştirilmiş ve sentezlenmiş ilaçların seri üretimi gerçekleştirilmiştir. Bu gelişme sağlık hizmetlerinde büyük bir değişimi tetiklemiştir. Bununla birlikte, gelişmekte olan ülkelerdeki nüfusun büyük bir bölümü, özellikle de birinci basamak tedavilerde, hala geleneksel tıp uygulamalardan ve bitkisel karışımlardan yararlanmaktadır. Afrika'da kırsalda yaşayan nüfusun neredeyse tamamı ve şehir nüfusunun yaklaşık %90'ı; Hindistan'da kırsalda yaşayan nüfusun neredeyse tamamı ve şehir nüfusunun yaklaşık %70'i sağlık ihtiyaçlarını karşılama konusunda geleneksel tıba bağımlıdır. Çin'de hekimlerin sağlıkta geleneksel tıp yöntemleri kullanma sıklığını bitkisel ürün kullanımında %90, akupunktur ve masaj yöntemlerini %5,6 olarak rapor edilmiştir. Bu sebeple Çin'deki hastanelerin tamamına yakınında geleneksel tıp birimleri bulunmaktadır. Geleneksel tıbbın kullanımı gelişmekte olan ülkelerle sınırlı değildir. Son yıllarda, etnobotaniklerin kullanımı yaygınlaşmıştır. Sanayileşmiş ülkelerde halkın bitkisel tedavilere ilgisi artmıştır (63–65).

Amerika'da ulusal tamamlayıcı ve alternatif bir tıp merkezi tarafından yapılan bir araştırmaya göre alternatif bir tıp yöntemi kabul edilen dua hariç tutulduğunda, sık kullanılan alternatif tıp yöntemi bitkisel tedavilerdir. Sıklığı yaklaşık %20'dir. Hong Kong'da 2003 yılında yapılan bir araştırmanın sonuçları katılımcıların %40'ının batı tıbbına kıyasla geleneksel tıp yöntemlerine güvendiğini ortaya koymuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde geniş bir katılımcı üzerinde yapılan bir incelemeye göre yetişkinde en az bir kez bitkisel tedavi alanların sıklığı yaklaşık %15'tir. Başka bir araştırmada bitkisel tedavilerin yanında diyet veya besin takviyeleri de sorgulanmış en az bir kez kullanım sıklığının %42 olduğu belirlenmiştir (64,66).

### **2.2.3. Bitkisel Ürünlerin Tercih Sebepleri**

Bitkisel ürünlerin kullanımında temel yaklaşım bireyin sağlığını korumak üzerine bina edilmiştir. Hastalıkların tedavisinden çok sağlığın korunması esastır. Bununla birlikte özellikle kanser hastalarında veya yeni ortaya çıkan bulaşıcı hastalıklarda modern

tıp tedavisi sonuçsuz kalabilmektedir. Bu durumlarda bitkisel ürünlerin kullanımı artmaktadır. Bitkisel ürünlerle ilgili yaygın kabul doğal ve güvenli oldukları, toksik olmadıkları yönündedir. Geleneksel tıbbi kullanmanın en yaygın sebepleri incelendiğinde aşağıda sıralanan başlıklara ulaşılmıştır:

- Uygun (düşük) maliyeti,
- Kişiye özel sağlık hizmeti sunumu beklentisini karşılaması,
- Yan etki profillerinin düşük olması,
- Sentetik (kimyasal) ilaçlarla ilgili endişeleri içermemesi,
- Kişilerin inançlarına uygun olması,
- Sağlıkla ilgili bilgilere erişimin daha kolay olması (67).

#### **2.2.4. Bitkisel Ürünlerin Ekonomisi**

ABD’de geleneksel tıp uygulamalarına harcanan miktarın 2000 yılında 13,7 milyar ABD doları olduğu tahmin ediliyordu. Bitkisel karışımların diğer geleneksel tedavilerden daha hızlı büyümesiyle 1997 yılına kadar miktar bu iki katına çıkmıştır. Avustralya’da, Kanada’da geleneksel tıba yapılan yıllık harcamanın yaklaşık olarak, bir milyar ABD doları; İngiltere’de ise 2,5 milyar ABD doları olduğu tahmin edilmektedir. Bu rakamlar, bitkisel ve diğer geleneksel tıbbın birçok sağlık sistemine dahil edildiğini yansıması açısından önemlidir (68,69).

Günümüzde bitkisel ürünlerin pazarının ticari değeri göz ardı edilemeyecek seviyeye ulaşmıştır. Geçtiğimiz yıllarda Almanya’da eczanelerdeki reçetesiz satılan bitkisel ürünlerinin reçetesiz satılan tüm ilaçların toplam cirosu içerisindeki payının yaklaşık %30 olduğu tespit edilmiştir. ABD’de bitkisel ürünlerin yıllık perakende satışlarının 5.1 milyar ABD dolarına ulaştığı tahmin edilmektedir. Hindistan bitkisel karışımların yaygın kullanıldığı bir coğrafyadır, bitkisel ürün üretiminde yaklaşık 1000 farklı bitki türü kullanılmaktadır. Çin’de geçtiğimiz yıllarda üretilen bitkisel ürünlerin toplam değeri 14 milyar ABD dolarına ulaşmıştır. Brezilya’da bitkisel ürünlerden elde edilen gelir 160 milyon ABD dolarını bulmuştur. Bu ürünlerin Dünya çapındaki yıllık pazarının 60 milyar ABD doları civarında olduğu tahmin edilmektedir (68,69)

### 2.2.5. Kullanım Sahaları

Günümüzde tıbbi bitkiler, kronik ve akut durumların ve kardiyovasküler hastalık, prostat sorunları, depresyon, infektif durumlar gibi çeşitli hastalıklarda destekleyici ve bağışıklık sistemini güçlendirmek için kullanılmaktadır. İki binli yılların başında uzak doğuyu etkisi altına alan şiddetli akut solunum sendromunun (SARS) tedavi stratejisinde geleneksel bitkisel karışımlar önemli bir rol oynamıştır. Afrika'da geleneksel olarak kullanılan bir bitki olan Afrika çiçeği uzun yıllardır HIV sebepli kilo kayıplarında kullanılmaktadır. Bitkisel karışımlar Avrupa'da da çok yaygındır, Almanya ve Fransa Avrupa ülkeleri arasında tezgâh üstü satışlarda liderdir. Çoğu gelişmiş ülkede, eczanelerde geleneksel ilaçlarla satılan uçucu yağlar, bitki özleri veya bitki çayları bulunabilmektedir.

### 2.2.6. Bitkilerden Elde Edilen İlaç Örnekleri

Farmakolojik olarak aktif ilk saf bileşik olan morfin, Papaver somniferum'un (haşhaş) kabuklarından ekstrakte edilen afyondan yaklaşık 200 yıl önce üretilmiştir. Bu keşif, bitkilerden elde edilen ilaçların, materyalin kaynağı veya yaşı ne olursa olsun, saflaştırılabileceğini ve kesin dozajlarda uygulanabileceğini göstermiştir. Bu bilgi penisilin keşfiyle daha da geliştirilmiştir. Bu sürecin ilerlemesiyle bitkilerden, mantar ve deniz mikroorganizmaları gibi doğal kaynaklardan veya bunlardan esinlenen analoglardan elde edilen ürünler, günümüzün ticari ilaçlarına büyük katkı sağlamıştır. Örnekler arasında:

- Antibiyotikler (penisilin, eritromisin),
- Yüksük otundan (*Digitalis purpurea*) elde edilen kardiyak preparat Digoksin,
- Söğüt ağacı kabuğundan elde edilen bir aspirin öncüsü salisilik asit (*Salix Spp.*)
- *Rauwolfia Spp.*'den bir antipsikotik ve antihipertansif ilaç olan Reserpin,
- Cinkona kabuğundan elde edilen antimalaryal Kinin,
- Bir mantardan elde edilen lipid düşürücü ajan Lovastatin (69,70)

Ayrıca, piyasadaki veya test edilen kanser tedavilerinin %60'ından fazlası doğal ürünlere dayanmaktadır. Dünya çapında kanser tedavisi için onaylanan 177 ilacın %70'inden fazlası, çoğu kimyasal yöntemler ile geliştirilmiş doğal ürünlere veya taklitlerine dayanmaktadır. Bitkilerden elde edilen kanser terapötiklerden bazıları:

Pasifik Porsuk Ağacından izole edilen Paklitaksel;

Çin'de "Mutlu Ağaç" olarak bilinen Camptotheca Acuminata'dan türetilen ve İrinotekan ve Topotekan hazırlamak için kullanılan Kamptotesin,

Güney Afrika çalı söğüdünden elde edilen Taraktastatin (71).

Ayrıca dünya çapında reçete edilen ilaçlardan yaklaşık %25'i bitkilerden elde edilmektedir. ABD'de 2005 ve 2007 yılları arasında, doğal ürünlerden elde edilen 13 ilaç onaylanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün temel ilaç listesindeki toplam 252 ilacın %11'i bitki kaynaklıdır (69).

### **2.3. GELENEKSEL UYGUR TIBBI**

İnsanlık, uygarlığın başlangıcından beri şifa için bitkisel karışımları kullanmaktadır. Modern tıbbın ortaya çıkmasıyla birlikte bitkisel ürünlerin kullanımı azalmamıştır. Günümüzde tamamlayıcı ve alternatif tıbbın bir unsuru olan bitkisel ürünlerin de kullanımı dünya çapında artmaktadır. Modern ilaçlara ulaşmanın her zaman mümkün olmadığı, herkes için sağlığın ancak bitkisel ürünlerin kullanılmasıyla gerçekleştirilebileceği ilgililer tarafından kabul görmektedir. Sağladıkları faydaların yanında düşük yan etki profilleri de tercih sebeplerinin başında gelmektedir (7).

Bitkilerin yaygın olarak kullanıldığı geleneksel tıp uygulamalarından biri de Geleneksel Uygur Tıbbıdır. Uzun ve köklü bir kültür tarihine sahip olan Uygur Türkleri Uygur tababetini dedelerinin en büyük mirası olarak kabul edip İslamiyet'ten önceki 3000 yıllık Şamanizm dönemi ve devam eden süreçte kullanmış, geliştirmiş ve büyük gelişmeler göstermiştir ve günümüze kadar ulaşmışlardır. Geleneksel Uygur Tıbbı; Çin, Mısır, Antik Yunan, Arap, Fars ve Hint Tıbbı gibi farklı geleneksel ekollerini de kapsayan Geleneksel Uygur Tıp teorisine dayanmaktadır. Geleneksel Uygur tıbbı 10. yüzyılda Arap-Fars ve Budist tıp öğretileri ile etkileşmiş olsa da kendine has bir bakış açısına sahiptir. Miladi 1200-1300'lü yıllarda Hindistan'da neşredilen "Bütün Memleketlerin Tarihçesi" adı verilen kitapta çok eski zamanlarda tıp alanında bundan 3000 yıl önce zirai işlerde büyük uluğ bir Uygur tıp hekimi rezene sarı halile, menekşe, sinameki, yarar taşı, yemek tuzu ve et gibi 7 türlü ilacın insan bedenindeki hastalığın oluşturduğu rahatsızlıkları yok edici etkilerini belirlemiştir. Onlar tıpta kemikten yapılmış iğnelerin kullanıldığı ayrıca yazılmıştır. Bu gibi yadigâr eserler Doğu Türkistan'ın kadim bölgelerinde yapılan arkeolojik kazılarda bulunmuştur (8-10).

Doğu Türkistan günümüzde Geleneksel Uygur Tıbbı uygulamalarının merkezi olarak kabul edilmektedir. Tarih boyunca Uygur Tıbbı; Yunan Tıbbı, Ayurveda Tıbbı ve İslam Tıbbı tarafından büyük ölçüde zenginleştirilmiş, belirgin bir şekilde çok kültürlü bir karakter kazanmıştır. Buna karşılık, geleneksel Çin Tıbbının etkisi sınırlıdır (11). Dört element talimatı ilk defa dünyada Uygurlar tarafından kabul edilmiştir. Aynı zamanda Yunanistan, Hindistan ve Arap ülkelerinden birçok hekim, Uygur hekimi Gazibay (330-450 M.Ö)'ın yaşadığı eski ipek yolu şehri Hotan'ın Karakaş ilçesi Aksaray kentine gelerek Gazibay'dan Uygur Tıbbını öğrenmiştir (9).

Doğu Türkistan'da "karuşti yazması ile yazılmış vesikalık tercümede" kadın şifacılar olduğundan bahsedilmiştir. "Gıda-i devada Önemli Noktalar" adlı kitapta han döneminde Doğu Türkistanda kullanılan şifalı hayvanlar hakkında detaylı bilgi verilmiştir (10). Sayısız kitabe, yazıt ve kültürel eserler bırakan Uygurlar Rejim ve yönetim değişiklikleri sırasında, yılların birikimi olan pek çok kıymetli eser yakılıp yok edilmiş olsa da Uygur halkının tedavi metodları günümüze kadar ulaşmıştır. Berlin, Londra, Moskova, Leningrad, Tokyo, Paris gibi müzelere götürülen yazılı kaynaklarda Geleneksel Uygur Tıbbına ait bilgiler bulunmaktadır. Alman ekipleri, Berlin Etnoloji Müzesi yönetimince düzenlenen ve "Turfan seferleri" olarak adlandırılan toplam dört araştırma seferi sonunda, yirmi değişik dil ve alfabe ile yazılmış yaklaşık 40 bin parça el yazması metni Almanya'ya getirmişlerdir (72).

Uygur Tıp ön lisansı ilk 1978 yılında kurulduğu belirtilmiştir. Lisans eğitimine ise 1984 senesinde başlanmıştır. Hoten Tıbbı Mektebi, Urumçi Tıp Mektebi, Kaşgar Tıp Mektebi, Sincan Uygur Tebabet Ali Teknikumu, Şincan Tıp Üniversitesi ve Zhejiang Çin Tıp Üniversitelerinde Geleneksel Uygur Tıp Eğitimleri verildiği bildirmiştir. Doğu Türkistan'da 78'den fazla devlet hastanesi Geleneksel Uygur Tıbbı'nda uzmanlaşmıştır. Bu hastanelerde ve Geleneksel Uygur Tıbbında eğitim veren çeşitli kolejlerde her yıl yaklaşık 5000 kişi civarında öğrenci Geleneksel Uygur Tıbbı üzerine eğitim almaktadır. Uygur bitkisel ürünlerini sunan tam teşekküllü hastanelerin yanı sıra, doktorların hastalarını tedavi etmek için Uygur bitkisel ürünlerinin kullandığı yüzlerce özel klinik faaliyet göstermektedir. Hotan şehri Geleneksel Uygur Tıbbı'nın gelişen bir merkezi durumundadır. Hotan'da Geleneksel Uygur Tıbbı eğitimi verilen bir tıp fakültesi, Uygur bitkisel ürünlerinin ticaretinde uzmanlaşmış devasa bir pazar ve birçok ünlü Uygur hekim bulunmaktadır. Geleneksel Uygur Tıbbında kullanılan 202 adet Geleneksel Uygur Tıp

bitkisel ürünü kendi bulunduğu ülkesinin Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmıştır (73,74). Ayrıca günümüzde Geleneksel Uygur Tıbbı teşhiste ve bitkisel ürün üretiminde modern teknolojiden de faydalanarak günümüzde sağlığa önemli katkılarda bulunmaktadır.

### **2.3.1. Geleneksel Uygur Tıbbı Teorileri ve Etiyolojileri**

Geleneksel Uygur Tıbbının teorik sistemi, doğa hakkındaki düşüncelere derinden kök salmıştır. Örneğin ateş, hava, su ve toprak Geleneksel Uygur Tıbbında evrendeki değişimin kaynakları olarak kabul edilmektedir. Farklı bir ifadeyle, insanlığın yaşam ortamı ve her şeyin kökenleri yaşam biçimleri ve insanların kaptığı hastalıklar doğal dünyanın bu dört ana unsuruyla yakından ilişkilidir (75).

Uygulamada mizaç, salgı (hılt) ve organ kavramları üzerinde durulmaktadır. Uygurcada mizaç Mizaj ya da Micez olarak adlandırılır ve sadece fizyoloji gibi insana has özellikleri değil, aynı zamanda bitki, hayvan ve mineraller gibi dünyadaki tüm varlıkların karakteristik özelliklerini de ifade eder. Mizacı oluşturan faktör Geleneksel Uygur Tıbbında 4 ana keyfiyet denilen keyfiyetlerin etkileşmesi sonucunda oluşur. Bu keyfiyetler dört kategoriye ayrılır: Soghuk (soğukluk), Issıq (sıcaklık), Hol (ıslaklık) ve Kuruk (kuruluk). Bu keyfiyetlerin birbiri ile etkileşmesi sonucunda mizaç oluşur. Mizaç da; Kuruk Issık (kuruluk ve sıcaklık), Hol Issıq (ıslaklık ve sıcak), Hol Soghuq (ıslaklık ve soğukluk) ve Kuruk Soğuk (kuruluk ve soğukluk) olmak üzere dört sınıfa ayrılır. Bunlar fazlalık veya yetersizlik durumuna göre normal ve anormal durumlar olarak ayrılabilir. İnsan vücudu hakkında yargıda bulunmak için normal mizaç kavramı onun fizyolojisini, anormal mizaç kavramı ise patolojisini tanımlamak için kullanılmaktadır (76).

Kısmen Yunan Tıbbından, kısmen de Arap Tıbbından da kullanılan salgı kavramı, Geleneksel Uygur Tıbbı için de hayati öneme sahiptir. Uygurca salgı Hılt olarak bilinir ve dört tür vücut salgısını ifade eder: Safra (kuru-sıcak), Kan (nemli-sıcak), Balgam (nemli-soğuk) ve Sevda (kuru-soğuk). Bunların tamamının mizacın etkisi altında olduğu kabul edilmektedir. Salgıların işlevi, nicelik ve nitelik açısından bir denge sağlayarak vücudun normal fizyolojik durumuna veya tam tersine vücudun anormal durumuna yol açmalarıdır. Bu sebeple, vücut sıvıları normal sıvıları ve anormal sıvıları içermektedir. Normal bir salgı, hayata canlılık katarken vücudun orijinal, doğal ve normal halini

korurken, anormal olan ise karaciğerde oluşan nitelik ve nicelik değişikliğinin zararlı Hılt sonucu anormal düzeylere çıktığında ortaya çıkmaktadır (73).

Geleneksel Uygur Tıbbında insan organları Aza olarak tabir edilmektedir. Bu kavram insan beynini, kalbini, karaciğerini, akciğerini, dalağını, böbreğini kapsadığı gibi insan derisi, kılları ve tırnaklarını da kapsamaktadır. Geleneksel Uygur Tıbbı, her organın işlevine karşılık gelen belirli bir mizacı olduğunu belirtmektedir. Diğer bir deyişle, her bir organ kişinin zihinsel ve fiziksel aktivitelerini kontrol ederken, insanın yaşamasını ve üremesini sağlamada da rolü vardır. Her organ aynı zamanda diğer organlara insan vücudunu düzenleme, zenginleştirme ve kontrol etme talimatı vermektedir (77).

Geleneksel Uygur Tıbbı; 4 büyük madde talimatı (ateş, hava, su, toprak), mizaç talimatı, hılt talimatı, organ talimatı, kuvvet talimatı, ruh talimatı ve efal talimatı olmak üzere 7 talimat üzerine bina edilmiş ve bu talimatlar üzerinden sağlığı korumayı ve hastalıkları tedaviyi hedeflemiştir (72).

### **2.3.2. Geleneksel Uygur Tıbbında Teşhis ve Tedavi**

Geleneksel Uygur Tıbbında teşhisin amacı, hastanın sorununun öncelikle keyfiyet mi, hılt mı, mizaj mı, kuvvet mi (tabiat) veya ruh mu karakterli olduğuna karar vermektir. Teşhiste problemin dışsal veya içsel belirtileri olup olmadığı ile problemin insan organlarının iç fonksiyonları tarafından artırılıp azaltılmadığı araştırılmaktadır. Geleneksel Uygur Tıbbı, İbn-i Sina Tıbbı gibi dört element talimatı (ateş, hava, su, toprak), dört hılt teorisi (kan, safra, sevda, balgam), dört mizaç (demevi, safravi, sevdavi, balgami), tabiat (bağışıklık sistemi) vb. gibi esaslar üzerinde şekillenmiştir (78,79).

Gözlem, dinleme, koklama, sorgulama ve elle dokunma Geleneksel Uygur Tıbbında beş standart tanı yöntemidir. Hekimin hastanın ten rengine, diline, burnuna, gözlerine, dişlerine, ellerine ve tırnaklarına bakması gerekmektedir. Dinleme, hastanın nefes alma sesini ve konuşma veya öksürme şeklini dinlemeyi içermektedir. Koklamak, hastanın ağız veya idrarından gelen kokuyu almaya çalışmak olarak tarif edilebilir. Sorgulama, hastanın aile koşullarına, egzersiz alışkanlıklarına, diyetine ve bedensel rahatsızlığın ayrıntılarına odaklanmaktır. Palpasyon, hastanın nabzını her iki ön kolun arterinden almak anlamına gelmektedir. Nabız alınırken parmaklar arter üzerinde bulunmakta ve değişen derecelerde basınç uygulanmaktadır. En karmaşık teşhis yöntemi

olarak kabul edilen nabız okuma, kalp atışlarının tüm niteliklerini incelemektedir. Geleneksel Uygur Tıbbında tanı yakın hasta-hekim etkileşimi ile konulmaktadır (80).

Herhangi bir tıbbi sistem gibi Geleneksel Uygur Tıbbı da her yönden hastalık ve ölümlerle yüzleşmektedir. Tedavideki temel amaç bozulan Mizaj ve Hılt dengesini yeniden sağlamaktır. Kişinin diyetinin Mizaj ve Hılt'ın dengesini uyumlu hale getirdiği veya bozduğu düşünüldüğünden Uygur Tıbbının en yaygın ve temel tedavi yöntemi diyet tedavisidir. Bu sebeple teşhis ve tedavide Uygur hekimleri alışkanlık olarak diyet kısıtlamaları veya değişiklikleri konusunda tavsiyelerde bulunmaktadır. Genel olarak diyet tedavisi, gıda diyeti, terapötik diyet ve gıda-terapötik diyet olarak ayrılmaktadır. Uygur Tıbbında sağlık hizmeti talep edenlerin beslenme alışkanlıklarını ayarlayarak Mizaj veya Hılt dengesini sağlamak için profesyonel tavsiyelere uymaları beklenmektedir. Uygur Tıbbında diyet tedavisine ek olarak, önleyici ve tedavi edici amaçlar için çeşitli tıbbi bitkiler kullanılmaktadır. Bu bitkilerin satıldığı şifalı bitki pazarında yaklaşık beş yüz tıbbi bitki bulunmaktadır ve bunların çoğu Doğu Türkistan bölgesinden elde edilmektedir (81).

Uygur Tıbbında psikiyatrik tedavi yöntemleri de önemlidir. Uygur Tıbbı hekimleri insan bedeninin ve zihninin madde ve ruh kadar ayrılmaz olduğuna inanmaktadır. Fiziksel bir hastalığın psikiyatrik bozukluklara yol açabileceği ve bunun tersinin de geçerli olabileceği kabul edilmektedir. Uygur Tıp hekimleri, maneviyatın kişinin yaşamının önemli bir bileşeni olduğunu düşündükleri için hastalarına genellikle iyi yaşam tarzına, ahlaki bütünlüğe, esenliğe ve aile uyumuna dikkat etmelerini tavsiye etmektedir (82).

Uygur Tıp hekimleri hastalarını tedavi ederken çeşitli olasılıkları göz önünde bulundurmaktadır. Doğanın gücü ve maneviyat birlikte değerlendirilmektedir. Bu anlamda Uygur Tıbbı hem bedendeki hem de zihindeki rahatsızlıklarla baş etme çabasıdır. Yerel halk ve tıp doktorları arasında Uygur Tıbbı ve kültürünün, İslam'ın saflık ve doğruluk fikrinin bir ifadesi olmaya devam ettiğine dair inanç çok güçlüdür (83).

### **2.3.3. Uygur Tıbbına Katkı Yapan Bilim Adamları**

Geleneksel Uygur Tıbbına katkıda bulunmuş binlerce yıl öncesinden günümüze kadar gelmiş birçok alim hekimler bulunmaktadır. Günümüze kadar bu bilgileri ve tecrübeleri günümüze kadar ulaşmıştır.

Gaziban (M.Ö. 330-450)

Gaziban Doğu Türkistan Hoten şehrine yaşamış olan en kadim hekimlerden biridir. Kendisine ait “Gaziban’ın Bitkiler ve Droglar Kamusu” adlı bir eseri Geleneksel Uygur Tıbbının en meşhur eserlerinden biridir. Hindistan’da Miladi 1200 senesinde yazılan bir eserde Gaziban’ın yaşadığı bölgede birçok bitki, gıda ve meyveleri tanımladığı, faydalarını ve kullanımlarını da anlattığı 312 maddelik kitabından bahsetmişlerdir.

Gaziban’ın yazdığı eser milattan önce 350 yılında yazıldığı belirtilmiştir. Eflatun, Gaziban’ın eserlerinden faydalanmış ve tıbbi ilimleri hususunda kendinden eğitimler almıştır. Eflatun M.Ö. 347-427 yılları arasında yaşamış alimlerinden biridir. Bu anlamda Uygur Tıbbının geçmişinin çok eskiye dayandığı ve geçmişte birçok ülkedeki kadim tıp hekimlerinin de bu tıp sisteminden faydalandığını belirtilmiştir (84).

Civa (M.Ö.? - 324)

Civa, Uygur bayan hekimlerden biridir. En meşhur eseri 5 organın normal fonksiyonları ve anormallik durumlarında açığa çıkan hastalıklar ve bu hastalıkların tedavisinin anlatıldığı “Civa’nın 5 aza hastalıkları Hakkında” adlı eseridir. Eserinde konuları anlatım ve hakimiyeti Civa’nın ilmindeki derinliğini gösterdiği belirtilmiştir. Eserini yazdığı yıl 4. asıra denk gelmektedir. M.Ö. 383 senesinde oğlu tarafından Çinceye çevrilmiştir (84)

Ebu Bekir Muhammed bin Zakharia el-Razi (865–923)

Onuncu yüzyılın başında Yunan tıp eserleri Arapça’ya çevrilmiştir. Tercümelerin önemli kısmı el-Razi tarafından yapılmıştır. Er-Razi tıbbın gelişmesinde oynadığı rol sebebiyle Roma döneminin büyük doktoru Claudius Galen ile kıyaslanmaktadır. Otuz yaşında Bağdat'ta tıp eğitimine başlamış ve kısa sürede tıbbi becerileriyle ünlenmiştir. El-Razi 61'i günümüze ulaşan toplam 184 eser bırakmıştır. Eserlerinin çoğu Avrupa'da Latince'ye çevrilmiştir. Eserleri arasında en bilineni, halife Mansur'a ithaf edilen dahiliye ve klinik uygulamalar üzerine bir risale olan 10 ciltlik Kitab al-Mansuri'dir. Ölümünden sonra eserleri Kitab al-Khavi adlı 25 ciltlik bir tıp ansiklopedisinde derlenmiştir (85,86).

Ali bin El-Majusi

Ana eserleri, The Complete Book of the Medical Art (Kâmil al-şinā a al-tibbīya) ve Kraliyet Kitabı (Al-Kitāb al-Malakī)'dir. Onuncu yüzyıl Yunan-Arap Tıbbının

kapsamlı bir incelemesini yapmış teori ve pratiği açık ve tutarlı temsillerle incelemiştir (87).

Allame Alalidin Muhammad Hotani (1150–1222)

On ikinci yüzyılda, yaşamış ünlü bir Uygur Tıp hekimi ve bilim adamıdır. Hastalıkların Tedavi İlkeleri ve Sağlık Yasası gibi temel kitapların yazarıdır. Hekimlerin uygulamalarında hastalığın belirtilerini, etiyojilerini, tedavilerini, beslenme-korunma yöntemlerini ve bitkisel reçeteleri belgeleyen Tedavinin Özeti diğer bir eseridir. Bu eserde basit ve karmaşık ilaçlar (çoklu bitki reçeteleri), dozaj ve hazırlanış özellikleri, etkileri ve diğer maddelerle etkileşimleri de ekleyerek tanımlamıştır. Doktor Hotani'nin 3000'den fazla öğrenci yetiştirdiği belirtilmektedir (88).

#### 2.3.4. Uygur Tıbbında Solunum Sistem Hastalıkları

Uygur Tıbbında solunum sistem hastalıkları kapsamlı olarak incelenmiştir. Bu başlık altında tüberkülozdan akciğer kanserine kadar çok sayıda hastalık sıralanmıştır. Astım türlerinden nezle astımı, balgam kaynaklı astım, kalp kaynaklı astım ve alerjik astım olarak bahsedilmektedir (79).

#### 2.4. ZUFA CEVHERİ

Geleneksel Geleneksel Uygur Tıbbında astım tedavisinde uzun yıllardır yaygın olarak “Zufa Cevheri” olarak tabir edilen bitkisel bir karışım kullanılmaktadır. Çin Halk Cumhuriyeti'nin haberlerine göre, Çin Uygur Tıp bitkisel ürünlerinin (Zufa Cevheri, Zukam Cevheri vb.) Çin'in Wuhan, Shanghai, Guangzhou, Hubei, Zhejiang gibi büyük şehirlerin hastanelerinde yaygın bir şekilde kullandığı ve uzmanlar tarafından çok tavsiye edildiği belirtilmiştir.

Karışımın içerisinde dokuz farklı bitki yer almaktadır (8,9).

Bu bitkiler aşağıda uygurca ve latince isimleri ile sıralanmıştır:

- *Hyssopus officinalis* ( زۇپا ),
- *Foeniculum vulgare* ( ئارپبەدیان ),
- *Adiantum capillus-venesis* ( پىرسىياۋشان ),
- *Ruta graveolens* ( سۇزاپ ),
- *Glycyrrhiza glabra* ( چۈچۈكبۇيا ),

- *Apium graveolens* ( كەرەپشە ),
- *Rosa domescana* ( قىزىلگۈل ),
- *Urtica dioica* ( چاققاقئوت ),
- *Trigonella foenum-gracum* ( شۇمشا ) (89).

#### 2.4.1. *Hyssopus officinalis* (Çördük Otu) زۇپا

*Hyssopus officinalis*, Lamiaceae familyasına aittir. Kullanılan kısımları çiçek ve yapraklardır (90). Günümüzde çeşni ve baharat olarak *Hyssopus officinalis* 'ten hazırlanan çördük müstahzarlarının önemi artmaktadır. Geleneksel tıbbi kültürlerde kullanılan diğer birçok bitkisel preparat gibi, çördük otunun terapötik kullanımları ve faydaları bilimsel doğrulamadan ziyade büyük ölçüde folkloraya dayanmaktadır (91). Uygur Milli Tıbbında Zufa olarak adlandırılan *H. officinalis* geleneksel olarak astım, kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında iyileştirici, balgam söktürücü, öksürük kesici ve gaz giderici, tonik, antiseptik olarak kullanılmıştır. *H. officinalis*'ten elde edilen esansiyel yağın antioksidan ve antifungal aktiviteleri ile ilgili çalışmalar rapor edilmiştir (79,92). Geleneksel Uygur Tıbbında mizacı 2. derece kuru sıcak olarak bildirilmiştir. Nezle, grip, akciğer zarı iltihabı, astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı, idrar ve adet sökücü olarak kullanılmaktadır (93).

*H. officinalis* 'in aktif bileşenler arasında flavonoidler, glikozitler, tanen, reçine, uçucu yağ, sabit yağlar, şeker, müsilaç, izopinokamfon, limonen ve  $\beta$ -pinen bulunmaktadır (94). Antioksidan, uyarıcı ve düz kas gevşeticidir (90,95).

Yapılan bir çalışmada *H. officinalis* 'in muhtemelen Th1, Th2 ve Th17'nin transkripsiyon seviyesinde farklılaşma sağlayarak antiinflamatuvar etki gösterdiği tespit edilmiştir. Bu etkisi başka çalışmalarla da desteklenmiş, astım tedavisinde önemli faydalar sağlayabileceği belirlenmiştir. (96–98).

#### 2.4.2. *Foeniculum vulgare* (Rezene) نارپىيەدىيان

*Foeniculum vulgare* Apiaceae familyasına ait olup halk arasında rezene olarak bilinmektedir. Gaz giderici, sindirimi kolaylaştırıcı, galaktagog ve idrar söktürücü olarak yaygın olarak kullanılan iyi bilinen, önemli bir tıbbi ve aromatik bitkidir (99). Geleneksel Uygur Tıbbında mizacı 2. derece kuru sıcak olarak bildirilmiştir. Gaz giderici, gayritabii

balgam ve sevdâ hıltını olgunlaştırıcı, gayri tabii balgam hıltını ve nemli soğuk keyfiyeti dengeleyici, mideyi kuvvetlendirici, ağrı kesici olarak kullanılmaktadır (100).

Bir dizi in vitro ve in vivo modelde yapılan farklı farmakolojik araştırmalar *F. vulgare*'nin antifungal, antibakteriyel, antioksidan, antitrombotik ve hepatoprotektif aktivitelerini göstermiştir (99). Geleneksel ve modern tıpta iyi bilinen çiçekli şifalı bir bitkidir. Galaktagog, idrar söktürücü, emmenagog, mukolitik ve taş eritici ajan olarak kullanılmaktadır. Katarakt, nezle, karın ağrısı, kronik ishal, böbrek taşı ve idrar yolu hastalıklarında etkilidir. Tohumları soğuk algınlığı, öksürük ve grip riskini uzak tutmaya yardımcı olabilecek bir dizi antiinflamatuvar uçucu yağlar ve antioksidanlar içermektedir. Astım ve benzeri hastalıklarda faydalı olabileceği değerlendirilmektedir. Bitkinin metanolik ekstraktında gaz kromatografisi kütle spektrometresi (GC-MS) analiz tekniği kullanılarak farklı fitobileşenler tanımlanmıştır. Tanımlanan ana bileşikler trans anetol, 2-pentanon, fenkon, ve benzaldehit-4-metoksi'dir (101–103). Fitokimyasal çalışmalar rezenenin içeriğinde; saponinler, flavonoidler, kardiyak glikozitler, steroller, triterpenler, kumarinler ve uçucu yağların varlığını ortaya çıkarmıştır. Ayrıca protein, yağ, mineraller, lif ve karbonhidratlar da içermektedir. İçeriğinde tanımlanan mineraller ve vitaminler, kalsiyum, potasyum, sodyum, demir, fosfor, tiamin, riboflavin ve niasin şeklindedir (104).

#### 2.4.3. *Ruta graveolens* (Sedef Otu) سؤزآپ

*Ruta graveolens* Rutaceae familyasına ait olup halk arasında sedef otu olarak bilinmektedir. Rue, antik çağlardan beri Avrupa Farmakopesi'nin önemli bitkileri arasında yer almaktadır. *R. graveolens* göz problemleri, romatizma, dermatit, ağrı ve birçok inflamatuvar hastalıkta halk ilacı olarak kullanılmaktadır. *R. graveolens*'in biyolojik etkileri üzerine yapılan birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak bitkinin solunum yolu kontraktilesine etkisine dair bilimsel veri oldukça azdır. Bu sebeple, *R. graveolens*'in solunum yolu kontraktilesine biyoaktif etkilerini karakterize etmek için bir araştırma programı yürütülmüştür. Çalışmanın amacı bu bitkinin hidroalkolik ekstraktının fitokimyasal taramasını gerçekleştirmek ve trakea gevşetici potansiyelini değerlendirmektir (105–107). Geleneksel Uygur Tıbbında mizacı 3. Derece kuru sıcak olarak bildirilmiştir. Beyin, mide ve eklemleri güçlendirici, zihin açıcı, ağrı kesici, idrar ve adet söktürücü olarak kullanımı mevcuttur (93).

*R. graveolens*'in hidroalkolik ekstraktının fitokimyasal taraması, potansiyel biyolojik etkilere sahip kuersetin, rutin ve psoralen gibi ikincil metabolitlerin varlığını ortaya çıkarmıştır. Trakeal halka preparasyonlarında, *R. graveolens* ekstraktının artan konsantrasyonları karbakol tarafından indüklenen kas gerilimini konsantrasyona bağlı bir şekilde azaltmıştır. Ekstrakt aynı zamanda potasyum klorür ile önceden kasılmış trakeal halkalarda kas gerilimini azaltmıştır. Sağladığı gevşetici etkiler aminofilininkine benzer seviyede bulunmuştur (108).

*R. graveolens*'in metanol, petrol eteri, etil asetat ve su-metanol ekstraktlarının antimikrobiyal ve sitotoksik aktivitelere sahip olduğu bulunmuştur. Yapılan incelemelerde bitkinin NO sentaz ve siklooksijenaz-2 üretimini baskıladığı bildirilmiştir. Bu etkisi ile astım hastalarında yarar sağlayabileceği düşünülmektedir. Hidrodistilasyon ile ekstrakte edilen ve GC-MS analizi ile karakterize edilen ana bileşenler 2-nonanon, 2-undekanon ve 2-undekanol'dur (98,109–111).

*R. graveolens*'in yapılan analizlerde belirlenen ana bileşen grupları, ketonlar (%43,02), aldehytler (%37,12), esterler (%9,33) ve seskiterpen hidrokarbonlardır (%5,22). Bitkinin içerdiği uçucu yağın tespit edilen bileşenlerine bakıldığında %98,1'ini oluşturan otuz bileşenin tespit edildiği görülmektedir. Tanımlanan başlıca bileşikler, 2-nonanon (%37,13), undekanal (%34,69), 2-asetoksidodekan (%5,0) ve 2-dekanon (%3,31) şeklindedir (112).

#### 2.4.4. *Glycyrrhiza glabra* (Meyan) چۆچۆكبۇيا

Meyan kökü bilimsel olarak *Glycyrrhiza glabra* olarak bilinir ve Leguminosae familyasına aittir. Sıklıkla kullanılan bir ayurveda bitkisidir. Bu şifalı bitki, Asya'nın yanı sıra Avrupa'nın bazı bölgelerinde de bulunmaktadır (113). Geleneksel Uygur Tıbbında mizacı ikinci derece kuru sıcak olarak bildirilmiştir. Böbrek üstü bezlerinden salınan hormonların düzenlenmesinde, iltihap giderici, hazım kolaylaştırıcı ve akciğer rahatsızlıkları gibi alanlarda kullanımı mevcuttur (100). *G. glabra*, tütün, kozmetik, gıda endüstrisi ve farmasötiklerde geniş bir kullanım yelpazesine sahip, küresel olarak ticari açıdan en değerli bitkilerden biridir. Fitokimyasal ve farmasötik analizleri kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır (114,115). *G. glabra* geleneksel Çin Tıbbında "temel tıbbi bir bitki" olarak kabul edilmektedir. Geleneksel Çin Tıbbı inancına göre, "on formülden dokuzu meyan kökü içerir" ve meyan kökü, birlikte kullanıldığında diğer bitkisel karışımların toksisitesini azaltmak ve etkinliğini artırmak için en etkili bitkilerden biridir. Aynı

zamanda sağlıklı bir gıda ürünü ve doğal tatlandırıcı olabilir (116). Yaklaşık 30 çeşit meyan kökünden biri olan *G. glabra* yem ve gıdada en yaygın kullanılan türlerden biridir (117). Meyan kökünün bitkinlik ve halsizliğe yardımcı olduğu da belgelenmiştir. Buna ek olarak, meyan kökü antiinflamatuvar etkisiyle alerjik tepkileri azaltmakta ve karaciğer hasarını önlemektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre meyan kökü boğaz ağrılarında yatıştırıcı, bronşiyal nezle ve öksürüklerde balgam söktürücü olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (118).

*G. glabra* antik çağlardan beri etnofarmakolojik değerleriyle tanınmaktadır. Bitkinin farklı ekstraktları antibakteriyel, antiinflamatuvar, antiviral, antioksidan ve antidiyabetik aktiviteler göstermektedir. Önemli bir bileşeni olan glycyrrhizin fare astım modelinde denenmiş ve terapötik etki göstermiştir. *G. glabra* 'nın köklerinden bir dizi bileşen izole edilmiştir. Bunlar triterpen, saponin, flavonoidler, polisakkaritler, pektinler, basit şekerler, amino asitler, mineral tuzlar, asparajinler, bitterler, uçucu yağ, yağ, östrojen, zamklar, müsilaj (rizom), protein, reçineler, nişastalar, steroller, tanenler, glikozitler sıralanabilir. *G. glabra* içeriğinde yer alan glisirizin bir triterpenoit bileşiktir. Bitkinin tatlı tadından sorumludur. Glisirizik asit potasyum, kalsiyum, magnezyum tuzlarının bir karışımını temsil etmektedir. Bitkinin sarı rengi, bitkinin liquiritin içeren flavonoid içeriğinden kaynaklanmaktadır. İçerikte yer alan diğer bileşiklerden izoflavonlar, glabridin ve hispaglabridin A ve B önemli antioksidan aktiviteye sahiptir (119).

#### 2.4.5. *Adiantum capillus-veneris* (Venüs saçı) پيرسيان

*Adiantum capillus-veneris*, Pteridaceae familyasına ait bir bitkidir. Yaprakları, eski hekimler tarafından, farklı hastalıkları tedavi etmek için çoğunlukla tekil bitki olarak veya çoklu bitki formülasyonlarda kombinasyon halinde uygulanmıştır (120). Geleneksel Uygur Tıbbında mizacı 1. derece nemli sıcak olarak bildirilmiştir. Grip, nezle, akciğer rahatsızlıklarında iyileştirici ve ateş düşürücü olarak kullanımı mevcuttur (100). Etnomedikal olarak, tonik ve idrar söktürücü olarak, soğuk algınlığı, ateş, öksürük ve bronşiyal rahatsızlıkların tedavisinde, uyarıcı, yumuşatıcı, müshil, yatıştırıcı, genel tonik ve saç toniği olarak, ayrıca deri hastalıkları, dalak ve karaciğer tümörleri için kullanılmıştır. Fitobileşenlerle ilgili olarak literatür, hidroksisinamik asitin flavonoid sülfat esterlerinin, farklı triterpenoid sınıflarının, sterollerin, kinik ve şikimik asitlerin varlığını ortaya koymuştur (121).

*A. capillus-veneris*, anti-diyabetik, antikonvülsan, analjezik, hipokolesterolemik, guatrojenik, antitiroit, antibakteriyel, antifungal, yara iyileştirici, antiobezite, anti saç dökülmesi, astıma karşı, antiinflamatuvar, antidiyaretik ve antispazmodik, antioksidan, diüretik, antiürolitiyatik ve detoksifiye edici etkilere sahip olduğu belirtilmiştir (120).

*A. capillus-veneris* yapraklarının etanolik ekstraktının astıma karşı etkisi, kobayda histamin aerosol kaynaklı astım yoluyla doğrulanmıştır (122).

#### **2.4.6. *Apium graveolens* (Kereviz) كەرەپشە**

Apiaceae familyasına ait olan *Apium graveolens*, çeşitli Asya ülkelerinde sebze ve yemek pişirmede aroma maddesi olarak yaygın olarak tüketilmektedir. Yaprak, gövde, kök ve tohum dâhil olmak üzere tüm bitkiler çorba ve salata olarak yemek pişirmede yaygın olarak kullanılmaktadır (123). Geleneksel Uygur Tıbbında mizacı 2. derece kuru sıcak olarak bildirilmiştir. İdrar tutamama, hazımsızlık, iştahsızlık, karın ağrıları gibi durumlarda kullanımı mevcuttur (124).

*A. graveolens* eşsiz aroması ve uçucu yağı sebebiyle popülerdir. İyi bir karoten, tokoferol ve flavonoidler, alkaloidler, terpenoidler ve fenolik asitler dahil yüksek miktarlarda sekonder metabolit içeren vitaminler kaynağıdır (123). *A. graveolens* halk hekimliğinde astım, bronşit, hipertansiyon, diyabet, gastrointestinal bozukluklar, idrar taşı, visseral spazm, iktidarsızlık ve hepatit dahil olmak üzere çok sayıda rahatsızlığı iyileştirmek için yaygın olarak uygulanmaktadır (125). *A. graveolens* tohumu, kendine özgü bir aromaya sahip esansiyel yağ içerir ve kumarin açısından zengin çeşitli bileşikler içermektedir. Hepatoprotektif (126), kolesterol düşürücü (127), antioksidan (128) ve antikanser (129) aktivitelere sahiptir. *A. graveolens* fenolik ve antioksidan bileşikleri antioksidan aktivite gösteren bir bitkidir. Yapılan bir çalışmada, kereviz tohumunun solunum fonksiyonlarını olumlu yönde etkilediği gözlemlenmiştir (130,131).

#### **2.4.7. *Rosa damascena* (Isparta gülü) قىزىلگۈل**

*Rose damascena* Rosacea familyasına ait bir bitkidir. *R.damascena* geleneksel olarak karın ve göğüs ağrılarının tedavisi, kalbin güçlendirilmesi, adet kanaması, sindirim sorunları ve kabızlık için kullanılır (132). Geleneksel Uygur Tıbbında mizacı 1. derece kuru soğuk olarak bildirilmiştir. Karaciğer, kalp, beyin, mide ve bağırsakları

kuvvetlendirici, hararet düşürücü, kan durudurucu ve mide bulantısına karşı kullanımları mevcuttur (100).

*R. damascena* ile hazırlanan sulu ve etanollü ekstrede saline göre antitussif etkisinin etkili olduğu ve sulu ekstresinde etkinin doza bağlı olarak arttığı bulunmuştur. Temel bileşenleri terpen, glikozit, flavonoit ve antosiyaninler şeklindedir. Yine bitki içeriğinde vitamin C, karboksilik asit, sabit yağ ve organik asitlerde bulunduğu belirtilmiştir (133,134). Bitkinin izole edilmiş yaprakları antosiyaninler, terpenler, flavonoidler ve glikozitler içermektedir. Uçucu yağında, 95'ten fazla mikro ve makro bileşen bulunmuştur. Geranioller (%5,5–18), b-sitronelol (%14,5–47,5) ve nonadekan (%10,5–40,5) etanol (%0,00-13,43), sitronelol (%9,91), ve feniletıl alkol (%78,38) ana bileşenlerdir (134).

#### 2.4.8. *Urtica dioica* L. (Isırgan Otu) چاقاقنوت

*Urtica dioica* L., Urticaceae familyasına aittir ve yaygın olarak 'ısırgan otu' olarak bilinen çok yıllık bir bitkidir (135). *U. dioica*'nın kök ve yapraklarının kullanımı uzun bir tarihsel geçmişe sahip olup, çok iyi bilinen bir bitkidir. Geleneksel olarak kardiyovasküler bozuklukların, özellikle hipertansiyonun kontrolünde kullanılmıştır. Glikoz homeostazını iyileştirdiği, prostat hiperplazisinin bazı etkilerini önleyebildiği bildirilmiştir. Yapraklarının sulu ekstresinin astıma karşı etkiye sahip olduğu gözlemlenmiştir (136). Geleneksel Uygur Tıbbında mizacı 3. derece kuru sıcak olarak bildirilmiştir. Akciğer ve mideyi kuvvetlendirici, idrar söktürücü, böbrek ve dalak hastalıklarında, burun kanamalarında, vitilogoda kullanımları mevcuttur (93).

*U. dioica*'nın antibakteriyel, antioksidan, analjezik, anti inflamatuvar, antiviral, immünomodülatör, hepatoprotektif, anti kolit ve antikanser etkileri gibi çeşitli farmakolojik aktivitelere sahip olduğu bildirilmiştir. Bitki, fitosteroller, saponinler, flavanoidler, tanenler, steroller, yağ asitleri, karotenoidler, klorofiller, proteinler, amino asitler ve vitaminler dahil olmak üzere tıbbi öneme sahip farklı organik bileşik sınıflarını içermektedir (135).

Ovalbümin ile astım modeli oluşturulmuş farelerde *U. dioica* ekstresinin bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında eozonofil hücre düzeylerini, serumda lökosit ve lenfosit düzeylerini azalttığı, inflamatuvar hücre göçünü suprese ettiği belirtilmiştir (137).

#### 2.4.9. *Trigonella foenum-graecum* (Çemen Otu) شۇمشا

*Trigonella foenum-graecum* Fabaceae familyasına ait olan tohumu baharat olarak ve ayrıca birçok geleneksel yaklaşımda antibakteriyel, mide uyarıcı, iştahsızlığa karşı, antidiyabetik ajan ve galaktogog olarak tıbbi amaçlar için kullanılan bir bitkidir (138). Geleneksel Uygur Tıbbında mizacı 2. derece kuru sıcak olarak bildirilmiştir. Kuru öksürük, boğaz tahrişinde, balgam söktücü, prostat ve böbrek rahatsızlıklarında ve cinsel gücü arttırmak amacı ile kullanımları mevcuttur (93).

Eski Hint geleneksel tıp sistemi Ayurveda'da çemen otu, çeşitli sindirim ve mukozal rahatsızlıkları tedavi etmek için önerilmiştir (139). Ayrıca yapılan araştırmalarda gaz giderici, antidiyabetik ve galaktogog gibi etkilerinin yanı sıra hipokolesterolemik, antioksidan, antiinflamatuvar ve antibakteriyel etkileri bilinen bir bitkidir. Th2 sitokinlerinin ekspresyonunu azalttığı ve BAL sıvısı ve akciğer homojenatlarında Th1 sitokinlerini arttırdığı ve serum IgE ve anti-ovalbümin IgG1'de önemli bir inhibisyon gösterdiği belirtilmiştir. Bu sayede astım krizlerinin önlenmesinde faydalanılabileceği ifade edilmektedir. (140–142). *T. foenum-graecum* tohumunun disogenin, gitogenin, neogitogenin, homorientin saponaretin, neogigogenin ve trigogenin gibi aminoasitler, yağ asitleri, vitaminler, saponinler, lifler, flavonoidler, polisakkaritler, sabit yağlar, trigonellin ve kolin gibi tanımlanmış bazı alkaloidler gibi birçok başka aktif bileşene sahiptir (139).

Çalışmamızın amacı ovalbümin ile astım hastalık modeli oluşturulan farelerde, astım tedavisinde yıllardır kullanılmakta olan ve yukarıda ismi geçen bitkilerin karışımından oluşan Zufa Cevherinin iyileştirici etkinliğinin araştırılmasıdır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. HİPOTEZ VE AMAÇ

Bu çalışma ile ovalbümin ile alerjik astım indüklenen BALB-c farelerde Zufa Cevheri'nin solunum yolu aşırı duyarlılığı ve inflamasyonu üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

#### 3.2. DENEY HAYVANLARI VE MALZEMELER

Hayvan Deneyleri Kurumsal Ankara Technical Universal Verification Deneysel Uygulama ve Araştırma Laboratuvarı (Techret) Yerel Etik kurulu tarafından onaylandıktan sonra gerçekleştirildi. Tüm deneysel süreçler Ankara Technical Universal Verification Deneysel Uygulama ve Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma laboratuvarında yürütüldü.

##### Deney Hayvanları

Çalışmada altı adedi toksisite testlerinde kullanılmak üzere toplam 48 adet 25-35 gr ağırlığında 8-10 haftalık erkek BALB/c fare kullanıldı. Hayvanlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık periyotta ve 22°C oda sıcaklığında tutuldu. Fareler standart pelet yem ve şehir suyu ile beslendi. Yürütülen tüm iş ve işlemler Laboratuar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımı Kılavuzuna (1996) uygun olarak gerçekleştirildi.

##### Bitkiler

Zufa cevheri içeriğinde bulunan dokuz bitki (*Foeniculum vulgare*, *Hyssopus officinalis* L, *Adiantum capillus-venensis*, *Ruta graveolens*, *Glycyrrhiza glabra*, *Apium graveolens*, *Rosa domescana*, *Urtica dioica*, *Trigonella foenum-gracum*) ülkemizdeki yerel bitki marketlerinden temin edildi.

##### Kimyasallar

Alüminyum hidroksit (Al (OH)<sub>3</sub>) (1.01091, Sigma Aldrich, ALMANYA)

Metakolin (23092, Cayman, ABD)

Ovalbumin (grade V, A5503, Sigma Aldrich, ALMANYA)

Ketamin (Ketalar 10 mg/ml, Pfizer)

Ksilazin (Xylazin bio 2%, Bioveta)

Serum fizyolojik (Biofleks)

Hidroklorik Asit (HCl) (H1758, Sigma Aldrich, Germany)

Sodyum Hidroksit (NaOH) (06203, Sigma Aldrich, Germany)

Fosfat buffer saline pH: 7,2 (GKPBS1X72.0500, Gündüz Kimyasal, TÜRKİYE)

Mısır Yağı (Sırma, TÜRKİYE)

Kitler:

IL-4 Fare Elisa Kiti (Cloud-Clone Corp, ABD)

IL-5 Fare Elisa Kiti (Cloud-Clone Corp, ABD)

IgE Fare Elisa Kiti (Cloud-Clone Corp, ABD)

Malzemeler ve Cihazlar:

Hassas Terazı (BEL Engineering)

Nebülizatör (Omron NE-C28P, partikül büyüklüğü 3  $\mu$ m, nebulizatör hızı 0,5 ml/dk)

pH metre (MColorpHast, Merck) (pH-indikator strip, nonbleeding)

Tüm Vücut Pletismografi (EMKA Technologies, Paris, Fransa)

Santrifüj

GC-MS ( Agilent 7990B-5977A MS detektör; Kaliforniya, Amerika)

### **3.3. DENEY GRUPLARI**

Fareler her grupta 7 fare olmak üzere dört gruba ayrılarak çalışma grupları oluşturuldu:

**Tablo 3.1:** Deney grupları

<b>1- Kontrol Grubu</b>	Kontrol Grubu
<b>2- OVA</b>	Ovalbumin duyarlılaştırma/provokasyon
<b>3- ZUFA-25</b>	Ovalbumin duyarlılaştırma/provokasyon + 25 mg/kg Zufa Cevheri toz
<b>4- ZUFA-125</b>	Ovalbumin duyarlılaştırma/provokasyon + 125 mg/kg Zufa Cevheri toz
<b>5- ZUFA-250</b>	Ovalbumin duyarlılaştırma/provokasyon + 250 mg/kg Zufa Cevheri toz
<b>6- ZUFA-SE</b>	Ovalbumin duyarlılaştırma/provokasyon + 2 g/kg Zufa Cevheri Sulu Ekstre

### **3.4. DENEY PROTOKOLÜ**

#### **3.4.1. Çözeltilerin Hazırlanması**

*Duyarlılaştırma için Ovalbümin-Al(OH)<sub>3</sub> Süspansiyonunun Hazırlanması:*

Ovalbümin Stok solüsyonu 2 g Ovalbümin 50 ml distile su içinde çözdürülerek hazırlandı.

Ovalbümin+Al(OH)<sub>3</sub> solüsyonu her hafta taze olarak hazırlandı. Bunun için 240 mg Al (OH)<sub>3</sub> 23.94 ml salin içinde süspense edildi. Üzerine daha önceden hazırlanmış olduğumuz ovalbümin stok solüsyonumuzdan 60 µl eklenerek bir saat manyetik karıştırıcıda karıştırıldı.

*Provokasyon için ovalbümin Çözeltilisinin Hazırlanması:*

% 1 lik ovalbümin solüsyonu hazırlamak için daha önce hazırladığımız ovalbümin stok solüsyonumuzdan 37,5 ml alınarak distile su ile 150 ml'ye tamamlandı.

*Zufa Cevheri Sulu Ekstresinin (ZUFA-SE) Hazırlanması:*

Geleneksel Uygur Tıp kitaplarından biri olan ‘Dora Ulqumi’ adlı kaynakta belirten usule göre Zufa Cevheri kurutma işlemi gerçekleştirilmeden sulu formda hazırlandı.

**Tablo 3.2:** Zufa Cevheri içeriğinde bulunan bitkiler ve miktarı

<b>Bitkiler</b>	<b>Miktar</b>
Foeniculi fructus	125 g
Hyssopi herba	75 g
Adianti herba	75 g
Rutai semen	75 g
Liquiritae radix	70 g
Apii semen	125 g
Rosae flos	75 g
Urticae semen	70 g
Trigonella foenugraeci semen	75 g

Yukarıdaki 9 bitkiden *G. glabra* hariç diğer 8 bitki tartılarak ve toz haline getirildi. Ardından üzerine 2250 ml distile su eklendi ve 1,5 saat kadar orta ateşte kaynatıldı. Ardında 60°C de 500 ml kalana kadar kaynatıldı. Ardından *G. glabra* eklendi ve *G. glabra* ile birlikte yarım saat daha kaynatıldı ve süzüldü. Kullanılmak üzere buzdolabında 4°C saklandı.

Bu ekstreden 2g/ml’lik dozda hayvanlara uygulama yapıldı.

*Zufa Cevher Tozunun Hazırlanması:*

Zufa Cevheri içerisinde bulunan bitkiler toz haline getirilerek 25, 125, 250 mg/kg dozda uygulama için mısır yağı ile süspanse edildi.

*GC-MS Analizi için Çözeltilerin hazırlanması:*

Bitki ekstraktlarının hazırlanmasında her bitki ve Zufa Cevheri için su, etanol ve hekzan kullanıldı. Ekstraktları hazırlamak için ilk olarak her bitki öğütücüde öğütüldü. Öğütülen bitkilerin her birinden bir gram tartıldı ve üzerine 20 ml çözücü eklendi. Çözücünün eklenmesini takiben sulu ekstraktların hazırlanması amacıyla, analiz edilecek tüm bitkiler manyetik karıştırıcıda dört saat karıştırıldı. *H. officinalis L*, *A. capillus-venesis*, *R. graviolens*, *R. domescana* ve *U. dioica* 'nın sulu özütleri infüzyon yöntemi ile *F. vulgare*, *G. glabra*, *A. graveolens*, *T. foenum-gracum* ve Zufa Cevherinin sulu özütleri dekoksasyon yöntemi ile hazırlandı. Etanol ve hekzan ekstraktlarının hazırlanması amacıyla, analiz edilecek tüm bitkiler manyetik karıştırıcıda dört saat karıştırıldı. *H. officinalis L*, *A. capillus-venesis*, *R. graviolens*, *R. domescana* ve *U. dioica*, *F. vulgare*, *G. glabra*, *A. graveolens*, *T. foenum-gracum* ve Zufa Cevheri'nin etanol ve hekzan özütleri maserasyon yöntemi ile dört saat manyetik karıştırıcıda karıştırılarak hazırlandı. Ayrıca Zufa Cevheri'nin sulu ekstresi ve Zufa Cevheri'nin içeriğinde bulunan bitkilerin toz karışımının da yine metanol, etanol ve hekzan özütleri maserasyon yöntemi ile dört saat manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Bu işlemlerden sonra bitkiler buldukları ortamlarda 24 saat bekletildi. Bu sürenin sonunda elde edilen ekstraktlar 0,5 µm boyutunda Seitz filtrelerden süzüldü. Buharlaştırma, döner buharlaştırıcı ile 48°C'de gerçekleştirildi. İşlemden sonra kalıntıya ekstraksiyonda kullanılan çözücünden 10 ml eklenerek 10 ml'lik tüplere aktarıldı. Tüpler GC-MS analizlerine kadar 4°C'de saklandı.

#### *Metakolin Çözeltisi:*

Metakolin çözeltileri (3.125, 6.25, 12.5, 25 ve 50 mg/ml ) dozlarda çözücü olarak distile su kullanılarak hazırlandı.

#### **3.4.2. Akut Toksikite Testi**

Çalışma öncesinde altı adet hayvan üzerinde akut toksisite testi yapıldı. Hayvanların kalp atımı, solunumu, vücut ısısı, refleks hareketleri ve genel durumu incelendi. Akut toksisite deney protokolüne uygun olarak (5000, 10000 ve 15000 mg/kg) her bir doz iki hayvana gavaj ile verildi ve hayvanlar 24 saat boyunca gözlemlendi (143).

#### **3.4.3 Alerjik Astım Modelinin Oluşturulması**

Hastalık ve tedavi grubundaki farelerde (OVA, ZUFA-25, ZUFA-125, ZUFA-250, ZUFA-SE) astım modeli oluşturmak için deneyin 0., 14. ve 21. günlerinde 1 mg/kg ovalbümin, 100 mg/kg Al (OH)<sub>3</sub> intraperitoneal (i.p.) yolla uygulandı.

Duyarlılık oluşturulan farelere ve kontrol grubuna deneyin 28, 29 ve 30. Günlerinde nebülizatör aracılığıyla 20 dk boyunca (0,5 ml/dk) %1'lik ovalbümin çözeltisi uygulanarak hayvanlar provoke edildi.

#### 3.4.4. Tedavi Şeması

Geleneksel Uygur Milli Tıp kaynaklarından olan “Dora Ulqimi” adlı kitapta yetişkinler için Zufa Cevheri'nin dozu sabah ve akşam 12 g olarak belirtilmiştir. Bu doz 171 mg/kg doza tekabül etmektedir. Çalışmamızda hayvanlara uygulanacak Zufa Cevheri sulu ekstresi dozu aşağıdaki formül kullanılarak belirlenmiştir (89,144).

$$\text{İnsan Dozu (mg/kg)} = \text{Hayvan Dozu (mg/kg)} \times \left( \frac{\text{Hayvan Km}}{\text{İnsan Km}} \right)$$

$$171 \text{ mg/kg} = \text{Hayvan Dozu (mg/kg)} \times \left( \frac{3}{37} \right)$$

$$\text{Hayvan Dozu mg/kg} = 2000 \text{ mg/kg} = 2 \text{ g/kg (Zufa Cevheri sulu ekstre dozu)}$$

40 g ağırlığındaki fareye 2g/kg dozda Zufa Cevheri sulu ekstresinin uygulamak için günlük 270 µl ekstre verildi.

**Tablo 3.3.** Zufa Cevheri'nin sulu ekstresinin GC-MS analizi

Pik no	RT zamanı	Bileşen adı	Olasılık	Alan(%)
1	8.41	7,7-Bis(metiltiyo)-6-metill-1-(2-tienil)-2,4,6-heptatrien-1-one	24.33	8,078589
2	17.18	Östragol	30.35	2,647899
3	26.37	6-Butil-1,4-sikloheptadien	13.56	1,062817
4	26.43	4-Etilbenzoik asit, allil ester	11.63	0,726891
5	27.02	2H-Inden-2-on, 1,4,5,6,7,7a-hekzahidro-4-metil-7-(1-metiletil)-(CAS)	12.09	0,338276
6	31.9	Pentadekanoik asit, 14-metil-, metil ester	32.01	4,79441
7	32.7	Kersetin 7,3',4'-trimetoksi	35.86	0,122111
8	35.13	Hekzadekadienoik asit, metil ester	18.41	1,484148
9	35.35	9-Oktadekanoik asit, (Z)-	11.95	0,1385
10	35.69	Oktadekanoik asit, metil ester	33.83	3,664189
12	36.52	Decandioik asit, dibutyl ester	95.39	39,05141
13	42.58	9,12-Oktadekadienoik asit (Z, Z)-, 2,3-bis[(trimetilsilil)oksi]propil ester (CAS)	27.74	0,077013
14	44.89	dokozan	13.77	3,094657
15	45.70	1,2-Benzenedicarboksilik asit, dioktil ester (CAS)	22.26	9,537519
16	47.7	heptakosan	23.4	2,973823
17	48.26	Isochiapin B	3,99	0,10537
18	51	10-Nanodekanon	57.42	21,95033
19	51.15	Dotriakontan (CAS)	18.34	0,125633
20	53.86	9,12,15-Oktadekatrienoik asit, 2-[(trimetilsilil)oksi]-1-[[[(trimetilsilil)oksi]metil]etil ester, (Z,Z,Z)-	17.53	0,026421

**Tablo 3.4.** Zufa Cevheri içeriğinde bulunan bitkilerin hekzan ekstresinin GC-MS analizi

Pik no	RT zamanı	Bileşen Adı	Olasılık	Alan
1	4.21	(3R)-3-Fenil-2,3-dihidro-1H-izindol-1-on	41,23	0,0042
2	6.88	Bisiklo[3,1,1]hept-2-ene, 2,6,6-trimetil-, (ñ)-	21,33	0,0284
3	8.06	$\alpha$ - pinen	37,35	0,0269
4	8.41	$\alpha$ -Mirsen	52,57	0,0535
5	8.85	Sabinen	20,95	0,0010
6	9.63	dl-Limonn	17,08	6,5608
7	11.36	Fenkon	40,18	0,1595

**Tablo 3.4.** (devam)

8	12.43	trans-p-Menta-2,8-dienol	41,11	0,0034
9	12.54	$\alpha$ -osimen	22,97	0,0012
10	12.86	p-menta -2,8-dien-1-ol	12,86	0,0135
11	14.66	Östragol	64,57	0,6901
12	15.38	Trans-(+)-karveol	39,8	0,0022
13	17.26	Trans anetol	33,08	11,3764
15	18.92	1,2-sikloheksandiol, 1-metil-4-(1-metiletenil)- (CAS)	56,95	0,0560
16	19.06	4-Klorobutirofenon	14,20	0,0079
17	19.72	2,3-Dimetil-para-anisaldehit	10,38	0,5331
18	19.99	Geranil izovalerat	20,88	0,0035
19	20.73	trans-Karyofilen	23,38	0,0030
20	22.5	$\alpha$ -Selinen	23,77	2,4036
22	23.02	Butil Hidroksi Toluene	66,96	1,1645
23	24.83	(-)-Karyofilen oksit	74,79	0,0088
24	27.13	2H-Inden-2-on, 1,4,5,6,7,7a-hekzahidro-4-metil-7-(1-metiletil)- (CAS)	36,68	2,5627
25	27.82	trans-Z- $\alpha$ -Bisabolen epoksit	14,58	0,0038
27	28.21	2-propenil fenoksiasetat	15,89	6,2484
28	28.36	Ligustilide	14,5	0,0095
29	30.14	3,7,11,15-Tetrametil-2-hekzadeken-1-ol	25,63	0,0097
30	30.85	Tiyosülfirik asit (H <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ), S-(2-aminoetil) ester	28,2	0,0024
31	31.34	7-Metil-Z-tetradeken-1-ol asetat	13,74	0,0028
33	33.28	Hekzadekanoik asit	59,88	0,6943
34	36.62	9,12-Oktadekadienoik asit(Z,Z)-	26,33	32,1866
35	38.69	Dokosanoik asit(CAS)	11,92	3,0504
36	40.74	9,12-Oktadekadienoil klorit, (Z,Z)-	13,09	0,1221
37	41.73	9,12,15-Oktadekatrienoik asit, 2,3-dihidroksipropil ester, (Z,Z,Z)-	22,71	13,1838
38	42.03	9-Oktadekenoik asit (Z)- (CAS)	24,02	0,0532
39	43.45	Dokozan (CAS)	7,29	0,1250
40	44.32	Hi-oleik safflower oil (CAS)	34,15	0,0177
41	44.96	Heptakosan (CAS)	17,55	2,6380

**Tablo 3.4.** (Devam)

42	45.07	9,12-Oktadekadienoik asit(Z,Z)-, 2,3-dihidroksipropil ester	10,97	0,0603
43	46.76	1-Heptatriakotanol	13,7	0,0142
44	47.18	Dotriakontan (CAS)	47.18	0,0345
45	47.33	Isochiapin B	10,2	0,0209
46	47.88	Hentriakontan	11,4	7,5963
47	48.74	Aspidospermidin-17-ol, 1-asetyl-19,21-epoksi-15,16-dimetoksi-	17,04	0,0801
48	49.51	Tetratetrakontan (CAS)	16,29	6,3846
49	51.02	2,2-Dideutero oktadekanal	22,15	0,0207
50	51.42	Pentatriakontan (CAS)	12,11	1,7767

Zufa Cevheri sulu ekstresinin GC-MS analizinde toplam 20 bileşen tespit edilirken, Zufa Cevheri içeriğinde bulunan bitkilerinin toz karışımın hekzan ekstresinin GC-MS analizinde toplam 50 bileşen saptandı. Literatürde toz karışımını referans edebileceğimiz bir makale bulunmamaktadır. Bu sebeple ortak olan bileşenlere bakıldığında hekzan ekstresinde elde edilen pik alanları sulu ekstrede oldukça yüksek olduğu için toz uygulamalarının 25, 125, 250 mg/kg uygulanmasına karar verildi.

Hayvanlar altı gruba ayrıldı:

**Kontrol Grubu:** Astım modeli oluşturulmadı ve hiçbir tedavi uygulanmadı.

**Hastalık Grubu (OVA):** Fareler 0,14 ve 21. Günlerde intraperitoneal ovalbümin ve Al(OH)<sub>3</sub> (1mg/kg, 100mg/kg) ile duyarlı hale getirildi ve 28., 29., 30. günlerde %1'lik ovalbümin ile provoke edildi.

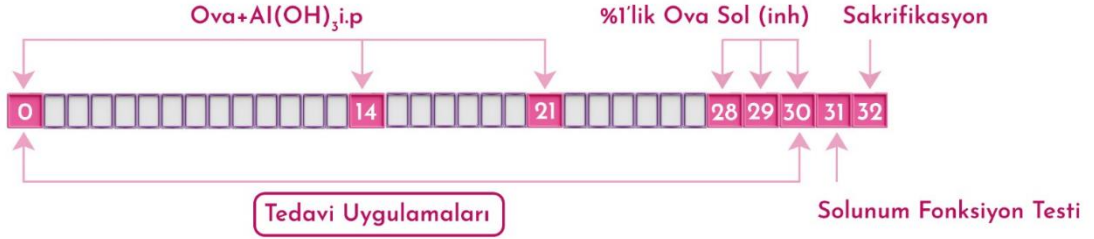
**ZUFA-25:** Ovalbümin ile duyarlı hale getirilmiş ve provoke edilmiş farelere Zufa Cevheri toz karışımı mısır yağı ile 25 mg/kg olarak uygulandı.

**ZUFA-125:** Ovalbümin ile duyarlı hale getirilmiş ve provoke edilmiş farelere Zufa Cevheri toz karışımı mısır yağı ile 125 mg/kg olarak uygulandı.

**ZUFA-250:** Ovalbümin ile duyarlı hale getirilmiş ve provoke edilmiş farelere Zufa Cevheri toz karışımı mısır yağı ile 250 mg/kg olarak uygulandı.

**ZUFA-SE:** Ovalbümin ile duyarlı hale getirilmiş provoke edilmiş farelere Zufa Cevheri'nin sulu ekstresi 2000 mg/kg olarak uygulandı.

Tedaviler 0-30. gün arasında günde bir defa gavaj ile uygulandı.



**Şekil 3. 1:** Deney protokolü uygulama şeması

### 3.4.5. Solunum Fonksiyon Testi

Deneyin 31. gününde yani son provokasyondan 24 saat sonra fareler plestismografa yerleştirildikten sonra 10 dk ortama alışmaları için bekletildi. Nebülizatör aracılığıyla artan dozlarda metakolin (3.125, 6.25, 12.5, 25, 50 mg/ml) ile solunum fonksiyon testi yapıldı. Tepe inspiratuar akım (PIF), tepe ekspiratuar akım (PEF), tidal hacim (TV), ekspiratuar hacim (EV), solunum sıklığı (f), arttırılmış duraklama (Penh) değerleri tespit edilerek kaydedildi.



**Şekil 3.2:** Tüm vücut pletizmograf ile solunum fonksiyon testi ile Penh skorlarının ölçülmesi

#### **3.4.6. Numunelerin Hazırlanması**

##### *Serum Numunelerinin Hazırlanması:*

Solunum fonksiyon testi yapıldıktan 24 saat sonra deneyin 32. gününde ketamin/ksilazin (100/10 mg/kg) ile i.p. yolla anestezide alınan hayvanların kalplerinden kan alınarak, 4°C’de 4500 rpm’de 10 dk santrifüj edilip plazmalar sitokin analizi için -20°C’ de saklandı.

##### *Akciğer Dokusunun Hazırlanması:*

Sakrifikasyon sonrası alınan akciğer örnekleri %10’luk tamponlu formol solüsyonu içerisine alındı. Fiksasyon sonrası batan akciğer örnekleri (amaç içindeki havanın fiksatif ile yer değiştirmesini sağlamaktır) histolojik takibe tabi tutuldu. Akciğerler rutin histolojik takibe alınarak 2 saat su ile yıkandıktan sonra artan dereceli alkol serilerinden geçirilmek için önce 1 gece %75’lik alkole alındı. Daha sonra %96’lık alkole 2 saat bekletildikten sonra %100’lük alkole alınarak 2 saat bekletildi. Dokunun

şeffaflanması amacıyla dereceli artan alkol uygulaması sonrası dokular ksilene alındı. Doku büyüklüğü ve hacmine bağlı olarak 15 dakikayı geçmeyecek şekilde ksilende bekletildi. Ksilene sonrası 3 saat parafinde tutuldu. Sonrasında metal gömme kapları ile plastik kasetler yardımıyla doku sabitlenerek parafine gömüldü. Parafine gömülmüş olan akciğer dokularından, rastgele tüm bir dokuyu inceleyecek şekilde aralıklı kesit alındı. Histokimya öncesi preparatlar 1 gece boyunca etüvde 60 °C’de bekletilerek parafinleri uzaklaştırılmış ve boyanmaya hazır hale getirildi. Alınan kesitler deparafinizasyon sonrası rutin hematoksilin eozin boyama ile boyandı. Deparafinizasyon sonrası 30 dakika ksilende bekletilen kesitler azalan alkol serisi ile rehidrate edilerek çeşme suyu ile yıkandı. Yıkama sonrası 3 dakika hematoksilinde bekletilip yine çeşme suyu ile yıkandı 2 dakika eozin ile muamele edildi. Kesitler tekrar çeşme suyu ile yıkandıktan sonra artan alkol serisi ile dehidrate edilerek 30 dakika ksilende bekletme sonrası entellan ile kapatıldı.

Fibrozis bulgusunda kollajenin tayini için masson trikrom (anilin mavili) ile de boyandı. Deparafinize edilen slaytlar hidrate edildi. Önce demirli hematoksilinde 10 dakika bekletildi ve sonra yıkandı. Pikrik asit ile 5 dakika farklandırıldı. Biebrich kırmızı asit fuksin solüsyonunda 10-15 dakika bekletildi. Fosfomolibdik-fosfotungstik asit ile de 10 dakika bekletildi. Kesitleri doğrudan (durulamadan) anilin mavisini solüsyonuna aktarılıp 15 dakika bekletildi. Akar suda 1 dakika yıkama sonrası dehidrate edilip, ksilene sonrası preparatlar entellan ile kapatıldı.

#### *BAL Sıvısı Numunelerinin Hazırlanması:*

Solunum fonksiyon testleri tamamlanan fareler anestezi altına alınıp kalplerinden kan alındıktan sonra trakeostomi yapılarak trakeeye kanül yerleştirildi. Kanül yardımıyla akciğerlere 3 kez 0.5 ml Fosfat tamponlu salin (PBS) gönderilerek nazikçe masaj yapıldı ve enjektör aracılığıyla geri çekilerek BAL sıvısı toplandı. BAL sıvısı 4°C’de 4000 rpm’de 10 dk santrifüj edildi. Süpernatant -20°C’de sitokin sayımı için mikrotübüllerde saklandı. Alt faz inflamatuvar hücre sayımı için kullanıldı.

Toplanan BAL sıvıları lam üzerine 10-15 µl sıvı alınıp lamel yardımıyla tüm preparata yayıldı. Kurutuldu ve toz almayacak kutuya boyanana kadar saklandı. Boyama öncesi 10 dakika metanol ile fikse edildi. Fiksasyon sonrası metanolü uçuruldu. Uçurma sonrası sudan geçirildi. 3 dakika hematoksilinde 2 dakika eozin ile boyandı. Sonra artan alkol ile dehidrate edildi. Entellan ile kapatıldı.

### 3.4.7. Analizler

#### *GC- MS Analizleri:*

Ekstrelerin analizi, kapiler TG-5MS kolon (Thermo Scientific, ABD) ve elektron darbe (EI) modu ile GC-MS (Trace 1300, TSQ Duo) kullanılarak gerçekleştirildi. Ekstreler, otomatik bir enjektör modülü kullanılarak 1 µl enjeksiyon hacmiyle sisteme enjekte edildi. Enjeksiyon, splitless modunda gerçekleştirildi. Ekstreler, 40-550 (m/z) aralığında ve 70 eV elektron enerjisi ile tam tarama ayarında kalitatif olarak analiz edildi. Sıcaklık, 60°C'de 3 üç dakika tutuldu, ardından 5°C/dak hızla 280°C'ye çıkarıldı ve 280°C'de 25 dakika boyunca sabit tutuldu. Taşıyıcı gazın (helyum) akış hızı 1 ml/dak olarak ayarlandı. Analizlerde Nist ve Wiley GC-MS Bileşik Arama Kitaplıklarından yararlanıldı.

#### *BAL sıvısında IL-4 ve IL-5 Ölçümleri:*

Çalışma için -20°C de saklanan numuneler kullanıma hazır hale gelmesi için oda sıcaklığında bekletildi. Daha sonra ELISA kitleri kullanılarak üretici firmanın talimatları doğrultusunda serum IL-4 ve IL-5 sitokinlerinin düzeyleri ölçüldü ve sitokin miktarı standart eğri kullanılarak pg/ml olarak ölçüldü.

#### *Serumda IL-4, IL-5 ve IgE Ölçümleri:*

Çalışma için -200C de saklanan numuneler kullanıma hazır hale gelmesi için oda sıcaklığında bekletildi. Daha sonra ELISA kitleri kullanılarak üretici firmanın talimatları doğrultusunda serum IL-4, IL-5 sitokinleri pg/ml ve total IgE düzeyleri µg/ml olarak standart eğri kullanılarak ölçüldü.

#### *BAL Sıvısı İnflamatuvar Hücre Sayımı:*

Toplanan BAL sıvısı santrifüj edildikten sonra alt faz üzerine 50 µl salin eklendi ve lam üzerine yayıldı ve kurumaya bırakıldı. Boyama öncesi 10 dakika metanol ile fikse edildi. Fiksasyon sonrası metanol uçuruldu ve sudan geçirildi. Hematoksilen ile 3 dakika, eozin ile 2 dakika boyandı. Sonra artan derecelerde alkol ile dehidrate edildi. Entellan ile kapatıldı. Hazırlanan preparatlar optik mikroskop altında x40 objektif büyütme ile incelendi. Her preparatta 100 hücre sayıldı ve makrofajlar, lenfositler ve eozinofiller yüzde olarak ifade edildi.

### *Akciğer Dokusunun Histopatolojik İncelenmesi:*

Akciğer dokusu inflamatuvar hücre yoğunluğuna göre yarı kantitatif olarak skorlama yapılarak değerlendirildi. Skorlamada; 0: İnflamasyon yok, 1: Akciğer dokusunda hafif düzeyde hücre infiltrasyonu, 2: Akciğer dokusunda orta düzeyde hücre göçü, 3: Akciğer dokusunda şiddetli düzeyde hücre göçü olarak tanımlama yapıldı.

### *İstatistiksel Analiz:*

Elde edilen veriler SPSS 22.0 programı kullanılarak istatistiksel analize tabi tutuldu. Verilerin normal dağılıyor ve varyanslar homojen ise Student T Testi ve tek yönlü ANOVA, değilse Mann Whitney U ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Grafikler GraphPad Prism 8 kullanılarak oluşturuldu.  $P < 0.05$  anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. GC-MS BULGULARI

Zufa Cevheri'nin metanol ekstresinin ve içeriğinde bulunan toz karışımının hekzan ekstresinin GC-MS analiz sonuçları aşağıda yer almaktadır.

**Tablo 4.1:** Zufa Cevheri içeriğinde bulunan toz karışımının sulu ekstresinin GC-MS analiz sonuçları

Pik No	RT zamanı	Bileşen Adı	Olasılık	Alan (%)
1	8,41	7,7-Bis(metiltiyo)-6-metil-1-(2-tienil)-2,4,6-heptatrien-1-on	24,33	8,078589
2	17,18	Östragol	30,35	2,647899
3	26,37	6-Butil-1,4-sikloheptadien	13,56	1,062817
4	26,43	4-etilbenzoik asit, allil ester	11,63	0,726891
5	27,02	2H-Inden-2-on, 1,4,5,6,7,7'a-hekzahidro-4-metil-7-(1-metiletil)- (CAS)	12,09	0,338276
6	31,9	Pentadekanoik asit, 14-metil-, metil ester	32,01	4,79441
7	32,7	Kersetin 7,3',4'-trimetoksi	35,86	0,122111
8	35,13	Hekzadekadienoik asit, metil ester	18,41	1,484148
9	35,35	9-Oktadekanoik asit, (Z)-	11,95	0,1385
10	35,69	Oktadekanoik asit, metil ester	33,83	3,664189
12	36,52	Dekandioik asit, dibutil ester	95,39	39,05141
13	42,58	9,12- Oktadekanoik asit (Z, Z)-, 2,3-bis[(trimetilsilil)oksi]propil ester (CAS)	27,74	0,077013
14	44,89	Dokosan	13,77	3,094657
15	45,70	1,2-Benzendikarboksilik asit, diostil ester (CAS)	22,26	9,537519
16	47,7	Heptakozan	23,4	2,973823
17	48,26	Isochiapin B	3,99	0,10537
18	51	10-Nanodekanon	57,42	21,95033
19	51,15	Dotriakontan (CAS)	18,34	0,125633
20	53,86	9,12,15-Oktadekatrienoik asit, 2-[(trimetilsilil)oksi]-1-[[[(trimetilsilil)oksi]metil]etil ester, (Z,Z,Z)-	17,53	0,026421

**Tablo 4.2:** Zufa Cevheri içeriğinde bulunan toz karışımının hekzan ekstresinin GC-MS analiz sonuçları

Pik No	RT zamanı	Bileşen Adı	Olasılık	Alan (%)
1	4,21	(3R)-3-Fenil-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-on	41,23	0,0042
2	6,88	Bisiklo[3,1,1]hept-2-ene, 2,6,6-trimetil-, (ñ)-	21,33	0,0284
3	8,06	2- $\alpha$ - pinen	37,35	0,0269
4	8,41	$\alpha$ -Mürsen	52,57	0,0535
5	8,85	Sabinen	20,95	0,0010

**Tablo 4.2 (devam)**

6	9,63	l-Limonen	17,08	6,5608
7	11,36	Fenkon	40,18	0,1595
8	12,43	trans-p-Menta-2,8-dienol	41,11	0,0034
9	12,54	$\alpha$ -osimen	22,97	0,0012
10	12,86	p-menta- 2,8-dien-1-ol	12,86	0,0135
11	14,66	Östragol	64,57	0,6901
12	15,38	Trans-(+)-karveol	39,8	0,0022
13	17,26	Trans anetol	33,08	11,3764
15	18,92	1,2-sikloheksandiol, 1-metil-4-(1-metiletetil)- (CAS)	56,95	0,0560
16	19,06	4-Klorobutirofenon	14,20	0,0079
17	19,72	2,3-Dimetil-para-anisaldehyit	10,38	0,5331
18	19,99	Geranil izovalerat	20,88	0,0035
19	20,73	Trans-Karyofilen	23,38	0,0030
20	22,5	$\alpha$ -Selenin	23,77	2,4036
22	23,02	Butil hidroksi toluen	66,96	1,1645
23	24,83	(-)-Karyofilen oksit	74,79	0,0088
24	27,13	2H-Inden-2-on, 1,4,5,6,7,7a-heksahidro-4-metil-7-(1-metiletetil)- (CAS)	36,68	2,5627
25	27,82	trans-Z- $\alpha$ -Bisabolen epoksit	14,58	0,0038
27	28,21	2-propenil fenoksiasetat	15,89	6,2484
28	28,36	Ligustilit	14,5	0,0095
29	30,14	3,7,11,15-Tetrametil-2-heksadeken-1-ol	25,63	0,0097
30	30,85	Tiyosülfirik asit (H <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ), S-(2-aminoetil) ester	28,2	0,0024
31	31,34	7-Metil-Z-tetradeken-1-ol asetat	13,74	0,0028
33	33,28	Hekzadekanoik asit	59,88	0,6943
34	36,62	9,12-Oktadekadienoik asit(Z,Z)-	26,33	32,1866
35	38,69	Dokosanoik asit(CAS)	11,92	3,0504
36	40,74	9,12-Oktadekadienoil klorit, (Z,Z)-	13,09	0,1221
37	41,73	Gliseril linolenat	22,71	13,1838
38	42,03	Oleik asit	24,02	0,0532
39	43,45	Dokosan (CAS)	7,29	0,1250
40	44,32	Hi-oleik safflower oil (CAS)	34,15	0,0177
41	44,96	Heptakosan (CAS)	17,55	2,6380
42	45,07	9,12-Oktadekadienoik asit(Z,Z)-, 2,3-dihidroksi propil ester	10,97	0,0603
43	46,76	1-Heptatriakotanol	13,7	0,0142
44	47,18	Dotriakontan (CAS)	47,18	0,0345
45	47,33	Isochiapin B	10,2	0,0209
46	47,88	Hentriakontan	11,4	7,5963
47	48,74	Aspidospermidin-17-ol, 1-asetil-19,21-epoksi-15,16-dimetoksi-	17,04	0,0801
48	49,51	Tetratetrakontan (CAS)	16,29	6,3846
49	51,02	2,2-Dideutero oktadekanal	22,15	0,0207
50	51,42	Pentatriakontan (CAS)	12,11	1,7767

Zufa Cevheri'nin içeriğinde bulunan bitkilerin hekzan ekstresinin GC-MS analiz sonuçları aşağıda yer almaktadır.

**Tablo 4.3:** *Hyssopus officinalis* L'nin hekzan ekstresinin GC-MS analiz sonuçları

Pik No	RT zamanı	Bileşen Adı	Olasılık	Alan (%)
1	14,06	Oktanoik asit	72,76	0,030918304
2	14,27	Benzoik asit, 2-hidroksi-, metil ester	78,12	0,037020300
3	14,35	Dodekan	31,76	0,023736016
4	15,74	1-Propanol, 3-fenoksi-	34,38	0,031495300
5	15,81	p-Menta-8(10)-ene2,9-diol	10,45	0,022114832
6	16,11	2-Dekenal, (E)-	36,23	0,412116904
7	16,60	Tiyosülfirik asit (H <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ), S-(2-aminoetil) ester	17,05	0,023612652
8	16,83	Östragol	31,08	0,054216066
9	17,02	2,4-Dekadienal, (E, E)- (CAS)	36,06	0,694424482
10	17,67	2,4-Metano-2H-indeno[1,2-b:5,6-b']bizoksiren, oktahidro-	16,02	0,298296596
11	18,77	Ögenol	18,55	0,035928610
12	19,78	Tetradekan	27,28	0,366065677
13	19,87	Vanilin	24,29	0,020225114
14	20,74	4-(4'-Fluorofenil)-3-butin-2-on	38,03	0,123118568
15	21,59	2,5-sikloheksadien-1,4-dion, 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-	36,46	0,079789661
16	21,92	2,4-Diamino-5-metilpirolo[2,3-d]pirimidin	33,47	1,820524170
17	22,12	Oleik asit	30,13	0,028188456
18	22,74	2-tert-butil-4-izopropil-5-metilfenol	28,38	12,695562341
19	23,27	Dihidroaktinidiolit	32,58	0,093296561
20	24,41	(-)-Spatulenol	41,52	0,855016289
21	28,46	Tetradekanoik asit	23,47	0,113409213
22	29,87	Neofitadien	27,54	1,608580535
23	30,00	Fiton	59,47	0,196116928
24	33,27	Hekzadekanoik asit	74,04	10,444047826
25	41,02	Sklerodin	52,78	0,142793013
26	44,62	Pentatriakontan	11,71	9,869539764
27	45,30	Lucenin 2	19,84	0,114149795
28	45,60	Hekzakozan,9-oktil-	10,19	0,203788295
29	45,83	Erukamit, (Z)-	59,63	4,206079636
30	45,96	Heptakosan	17,66	0,872744549
31	46,82	Dotriakontan	25,23	0,522254407
32	47,12	Isochiapin B	18,28	0,032426625
33	47,46	Tetatriakontan	15,72	25,535055737
34	50,41	24,25-Dihidroksikolekalsiferol	26,83	0,049181496
35	50,85	Stigmast-5-en-3-ol, (3 $\alpha$ ,24S)-	32,91	0,125013445
36	54,62	Stigmasterol	66,57	0,146555870
37	55,48	Tetratetrakontan (CAS)	14,38	5,609583790
38	56,49	$\beta$ -sitosterol	73,02	22,463012179

**Tablo 4.4:** *Foeniculum vulgare*'nin hekzan ekstresinin GC-MS analiz sonuçları

Pik No	RT zamanı	Bileşen Adı	Olasılık	Alan (%)
1	9,35	l-Limonen	10,44	0,006699231
2	11,12	L-Fenkon	25,48	0,003422848
3	11,18	Fenkon	23,84	0,002516037
4	14,34	Östragol	47,51	0,246207831
5	15,66	Carvon	36,54	0,145329212
6	17,03	Trans anetol	37,81	18,76741648
7	17,22	Carvacrol	28,06	0,228123775
8	18,28	Kavicol	30,45	0,008856163
9	18,61	m-asetanizole	27,77	0,00756239

**Tablo 4.4** (devam)

10	19,47	Anisil aseton	58,04	1,470328819
11	24,28	2-Hidroksi-2-(4-metoksi-fenil)-N-metil-asetamit	17,31	0,596470327
12	25,35	Dillapiol	76,90	1,048166855
13	26,52	2-Propanon, 1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)- (CAS)	8,71	0,189936482
14	28,31	Tetradekanoik asit (CAS)	63,60	0,033723326
15	29,82	Fitol	19,23	0,044756518
16	29,95	1-(hidroksimetil)-2,5,5,8a-tetrametildekahidro-2-naftalenol	27,23	0,018835072
17	30,32	Pentadekanoik asit (CAS)	13,57	0,038322396
18	32,76	Hekzadekanoik asit(CAS)	73,71	10,42874029
19	35,19	Oleik asit	35,73	0,028143701
20	36,68	6-Oktadekanoik asit	12,78	65,81080027
21	38,34	Dotriakontan (CAS)	19,46	0,020456823
22	38,41	Serotonin	17,82	0,037060605
23	44,53	Pentatriakontan (CAS)	11,67	0,186243601
24	45,89	Heptakosan (CAS)	14,94	0,056049053
25	47,99	Oktanoik asit, 1,2,3-propantril ester (CAS)	78,48	0,037297405
26	49,52	1,30-Triakontandiol	7,32	0,249996295
27	51,23	4-metoksi-6-metil-2-propilpiridin	78,92	0,073889294

**Tablo 4.5:** *Trigonella foenum-gracum*'nin hekzan ekstresinin GC-MS analiz sonuçları

Pik No	RT zamanı	Bileşen Adı	Olasılık	Alan (%)
1	6,94	5-(3,7-Dimetilokta-2,6-dienil)-4-metil-2,3-dihidrotiofene 1,1-dioksit	10,21	0,004412
2	7,95	2,4-Dihidroksi-2,5-dimetil-3(2H)-furan-3-on	92,47	0,101700
3	9,41	l-Limonen	15,43	0,007540
4	12,82	2-Propil-tetrahidropiran-3-ol	20,92	0,009522
5	13,05	siklopentasiloksan, dekametil-	84,95	0,015633
6	14,29	Benzoik asit, 2-hidroksi-, metil ester	77,95	0,377200
7	14,37	Östragol	21,53	0,048286
8	14,69	2H-Piran-2-on, 6-heptiltetrahidro-	12,42	0,017471
9	15,69	Karvon	48,68	0,021798
10	16,91	Trans anetol	32,36	10,437260
11	17,87	Sikloheksasiloksan, dodekametil-	94,14	0,057455
12	19,47	Anisil aseton	21,57	0,028458
13	22,28	Tetradekametilsikloheptasiloksan	81,00	0,919378
14	22,73	2,3-dicyano-7,7-dimetil-5,6-benzonornadien	9,92	4,794653
15	23,03	Oktahidrobenzo[b]piran, 4a-asetoksi-5,5,8a-trimetil-	17,33	0,066329
16	25,19	Kubenol	12,45	2,293560
17	26,78	2-Propenoik asit, oksibis(metil-2,1-etandil) ester	12,81	0,087466
18	26,91	Tetradekan, 2,6,10-trimetil-	18,45	0,043230
19	30,35	1-Hekzadekanol, 2-metil-	8,02	0,065828
20	30,75	Fitol	14,20	0,089304
21	32,49	Hekzadekanoik asit	68,22	3,050170
22	36,10	Linoleik Asit(Z,Z)-	11,98	35,082088
23	36,37	Oktadekanoik asit	48,11	0,329400
24	38,70	Oleik asit	10,52	0,102780
25	38,80	Ischiapin B	11,85	0,062480
26	45,30	9-(2',2'-Dimetilpropanoilhidrazono)-3,6-dikloro-2,7-bis-[2-(dietilamino)-etoksi]fluoren	36,53	0,138297
27	45,62	E, E,Z-1,3,12-Nonadekatriene-5,14-diol	13,65	0,109624

**Tablo 4.5 (devam)**

28	45,85	Erukamit, (Z)-	58,38	4,712658
29	45,99	Heptakosan	14,85	0,242853
30	46,44	Skualen	21,60	1,293350
31	49,19	1-Heptatriakotanol	20,99	0,100257
32	50,65	Dotriakontan	30,10	0,100156
33	50,84	Stigmast-5-en-3-ol, (3 $\alpha$ ,24S)-	19,38	0,153763
34	51,39	Kolest-5-en-3-ol (3 $\alpha$ )-	32,30	0,180505
35	51,77	dl- $\alpha$ -Tokoferol	53,70	12,113000
36	54,04	Kamfestrol	15,02	0,248122
37	71,53	$\beta$ -sitosterol	71,53	22,494015

**Tablo 4.6: *Rosa domescana*'nin hekzan ekstresinin GC-MS analiz sonuçları**

Pik No	RTzamanı	Bileşen Adı	Olasılık	Alan (%)
1	3,78	Hidroperoksit, 1-metilhekzil	26,12	0,00403333
2	5,56	Pentanoik asit(CAS)	75,09	0,140467366
3	7,44	Oktadekanoik asit , (2-fenil-1,3-dioksolan-4-il)metil ester (CAS)	23,95	0,002052762
4	7,95	Heptanoik asit(CAS)	13,42	0,038600377
5	10,07	6,11-Dimetil-2,6,10-dodekatrien-1-ol	11,42	0,002638804
6	13,02	3-(Maleimido-2'-il)-1-metil-2-(1'-metilindol-2'-il)indol	27,32	0,001986722
7	13,37	Trans-2-fenil-1,3-dioksolan-4-metil oktadek-9,12,15-trienoate	9,40	0,002028686
8	15,22	$\alpha$ -Sitronellol	31,65	0,006557074
9	16,79	Trans anetol	38,81	0,203833474
10	17,24	Karvakrol	28,28	0,700988912
11	18,71	Fenol, 2-Metoksi-5-(1-propenil)-, (E)- (CAS)	14,16	0,012635176
12	18,77	Geranik asit(CAS)	52,50	0,006790725
13	18,99	Tiyosülfirik asit (H <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ), S-(2-aminoetil) ester	20,50	0,006248986
14	19,07	Dekanoik asit(CAS)	57,83	0,010364779
15	21,08	Tetradekan, 2,6,10-trimetil-	8,11	0,007956022
16	21,55	2,5-sikloheksadien-1,4-dion, 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-	31,98	0,028309386
17	22,12	$\alpha$ -Selinen (CAS)	15,83	0,01505675
18	22,25	Kersetin 7,3',4'-trimetoksi	25,63	0,085913067
19	22,67	2-tert-butil-4-izopropil-5-metilfenol	23,83	6,454015342
20	24	Dodekanoik asit(CAS)	70,99	0,042361737
21	30,56	9-Nonadeken	27,04	0,209580908
22	32,8	Hekzadekanoik asit(CAS)	67,59	5,802796565
23	34,95	Heneikozan	13,65	8,452174914
24	36,8	Oleik asit	29,18	0,034946924
25	39,16	Nerolidil propionat	12,84	0,028814631
26	42,08	2,2-Dideutero oktadekanal	11,96	0,044795101
27	42,39	1,2-Benzendikarboksilik asit, 3-nitro- (CAS)	11,24	0,07751481
28	45,02	Geranil izovalerat	10,51	0,032477902
29	45,77	Erukamit, (Z)-	59,01	1,745090281
30	45,88	17-Pentatriakonten	17,10	0,063899097
31	45,97	Heptakosan (CAS)	10,94	1,560911268
32	46,41	Skualen-, (all-E)-	58,62	1,396704512
33	46,86	Hi-oleik safflower oil (CAS)	31,68	0,129097813
34	47,38	Nonakozan (CAS)	13,34	17,37739621
35	47,75	trans-nerolidil format	20,67	0,062359509

**Tablo 4.6** (devam)

36	47,88	9,12,15-Oktadekatrienoik asit, 2,3-dihidroksipropil ester, (Z,Z,Z)-	8,99	0,091019867
37	48,09	Nerolidil asetat	10,22	0,159439666
38	48,32	Asetik asit, 1-metil-3-(2,6,6-trimetilsikloheks-1-enil)propil ester	28,11	0,121871192
39	48,76	Dotriakontan (CAS)	27,89	0,052804482
40	50,67	Tetratetrakontan (CAS)	14,43	21,00150462
41	53,76	Kampesterol	22,57	2,951248776
42	54,49	Stigmasterol	59,41	0,040362031
43	56,71	$\beta$ -sitosterol	74,14	30,79034944

**Tablo 4.7:** *Urtica dioica*'nin hekzan ekstresinin GC-MS analiz sonuçları

Pik No	RT zamanı	Bileşen Adı	Olasılık	Alan (%)
1	3,82	Hidroperoksit, 1-metilheksil (CAS)	9,28	0,031826852
2	4,21	Heptan, 2,4-dimetil-	16,15	0,043218582
3	9,49	l-Limonen	17,1	0,053368359
4	14,2	12,15-Oktadekadiyenoik asit, metil ester	12,93	0,044172504
5	15,82	Carvon	45,27	0,07578041
6	16,86	Oleik asit	28,66	0,041302447
7	16,98	Trans anetol	30,58	0,90508511
8	17,06	Z,Z,Z-1,4,6,9-Nonadekatetraen	12,43	0,055623366
9	18,94	$\alpha$ -ionen- (CAS)	33,21	0,085283413
10	19,42	Tiyosülfirik asit (H <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ), S-(2-aminoetil) ester	27,9	0,051581523
11	22,29	Kersetin 7,3',4'-trimetoksi	13,91	0,110945959
12	22,97	2-tert-butil-4-izopropil-5-metilfenol	30,68	30,35615731
13	23,15	1-Oksaspiro[2.5]oktan, 5,5-dimetil-4-(3-metil-1,3-butadienil)-	12,4	0,116396468
14	24,78	Tetradekan, 2,6,10-trimetil-	15,29	0,261131587
15	27,8	4-heptilfenol	43,78	0,474182826
16	30,05	Neofitadien	53,75	13,25875625
17	30,17	Fiton	48,97	0,761651652
18	30,51	3,7,11,15-Tetrametil-2-hekzadeken-1-ol	40,38	0,348290045
19	35,5	2-Hekzadeken-1-ol, 3,7,11,15-tetrametil-, [R-[R*,R*-(E)]]- (CAS)	49,74	1,62964212
20	41,5	9,12,15-Oktadekatrienoik asit, 2,3-dihidroksipropil ester, (Z,Z,Z)-	32,12	0,451139925
21	42,65	3',8,8'-TriMetoksi-3-piperidil-2,2'-binaphthalen-1,1',4,4'-tetron	15,87	0,343974185
22	46,65	Skualen	27,84	1,390467763
23	47,7	17-Pentatriakonten	12,41	0,691229403
24	51,73	Cholest-5-en-3-ol (3 $\alpha$ )- (CAS)	39,84	0,147847533
25	52,1	dl- $\alpha$ -Tokoferol	16,87	24,00318742
26	53,9	1-Heptatriakotanol	24,17	0,084049281
27	54,47	Kampesterol	21,65	24,18370771

**Tablo 4.8:** *Apium graveolens*'in hekzan ekstresinin GC-MS analiz sonuçları

Pik No	RT zamanı	Bileşen Adı	Probability	Alan (%)
1	4,40	İzo-valerik asit	37,05	0,258036299
2	4,93	2-metilbutanoik asit	29,72	2,869159577
3	5,53	Pentanoik asit	51,14	0,013336459
4	9,35	l-Limonen	23,53	6,312998122
5	12,05	Trans-p-Menta-2,8-dienol	43,86	0,034567218
6	12,53	2-sikloheksen-1-ol, 1-metil-4-(1-metiletenil)-, trans-	18,03	0,042433574
7	14,97	Trans-(+)-karverol	43,96	0,108157774
8	15,30	Cis-Karveol	45,27	0,065219577
9	16,79	Östragol	33,56	0,157947012
10	18,40	Limonen-1,2-diol	81,02	4,853284909
11	22,29	$\alpha$ -Selinen (CAS)	22,85	75,54505969
12	24,56	(-)-Karyofilen oksit	64,94	0,62606733
13	32,78	Hekzadekanoik asit	52,64	1,272226212
14	36,45	6-Oktadekanoik asit	29,49	2,69488165
15	39,32	5-(7a-Isopropenil-4,5-dimetil-oktahidroinden-4-il)-3-metil-pent-2-enal	27,66	0,494984884
16	48,06	Heptakosan	12,09	3,540884138
17	50,04	1-Heptatriakotanol	10,51	0,207332416
18	50,43	Dotriakontan (CAS)	35,47	0,284980118
19	54,38	Stigmasterol	73,40	0,411429934
20	55,93	$\beta$ -sitosterol	34,45	0,207013102

**Tablo 4.9:** *Glycyrrhiza glabra*'nın hekzan ekstresinin GC-MS analiz sonuçları

Pik No	RT zamanı	Bileşen Adı	Olasılık	Alan (%)
1	5,70	Oleik asit	7,73	0,005152627
2	7,92	Hekzadekanoik asit, 2,3-dihidroksipropil ester	11,41	0,012483757
3	8,79	Nonan,2,6-dimetil	22,73	0,607533293
4	12,09	Benzen, 1,2,3,4-tetrametil- (CAS)	13,76	0,02311199
5	13,03	Pseudo-sarsapogenin-5,20-dien metil eter	12,08	0,010600618
6	14,25	Benzoik asit, 2-hidroksi-, metil ester	82,25	0,543691541
7	16,77	2,2-Dideutero oktadekanal	10,52	0,142862647
8	20,69	Etanone, 1,1'-(1,4-fenilen)bis-	13,55	0,385803506
9	22,26	Kersetin 7,3',4'-trimetoksi	20,67	0,043080882
10	22,65	2-tert-butil-4-izopropil-5-metilfenol	22,68	13,54601736
11	23,78	1-Hekzadekanol, 2-metil- (CAS)	16,21	0,045619829
12	26,74	2-Propenoik asit, oksibis(metil-2,1-ethandiil) ester	52,79	3,563883949
13	27,51	4-heptilfenol	20,31	2,172990193
14	32,42	Hekzadekanoik asit	52,60	0,283540508
15	38,33	Heptakosan	11,85	4,92674512
16	39,97	Hekzatriakontan	14,12	13,25393113
17	41,56	Pentakozan	11,10	26,80535375
18	45,69	Erukamit, (Z)-	55,74	0,675280163
19	47,30	Pentatriakontan	11,11	16,12009571
20	49,47	4-Hidroksi-3,5'-dimetoksi-6'',6''-dimetilpiran[2'',3'' : 3',4']stilben	47,35	0,50035298
21	50,51	Tetratetrakontan	13,66	1,141753925
22	50,73	3,4-Difenil-6-metil-7,8-(1,4-dimetoksibenzo)-9-oksatrisiklo[4.2.1.0(2,5)]non-3-en	47,35	0,50035298
23	52,29	Dotriakontan	37,28	0,486065911
24	55,10	Isochiapin B	11,88	0,164816245
25	56,04	$\beta$ -sitostreol	43,51	14,53923236

**Tablo 4.10:** *Ruta graveolens*'in hekzan ekstresinin GC-MS analiz sonuçları

Pik No	RTzamanı	Bileşen Adı	Olasılık	Alan (%)
1	3,60	2-siklopenten-1-undekanoik asit, (+)-	10,38	0,032272167
2	5,34	2-etil-1-hekzen-3-in	34,62	0,015784
3	10,73	9,12,15-Oktadekatrienoik asit, metil ester (CAS)	10,80	0,006970054
4	14,64	Benzoik asit (CAS)	19,52	0,041950943
5	16,90	Trans anetol	31,46	0,092941072
6	22,30	Kersetin 7,3',4'-trimetoksi	58,26	1,982006051
7	22,82	3,4-Dihidro-2H-1,5-(3"-t-butil)benzodioksepine	20,64	3,456760216
8	24,72	Geranil izovalerat	13,47	0,031262896
9	33,81	Hekzadekanoik asit(CAS)	77,93	92,28317734
10	45,01	9,12,15-Oktadekatrienoik asit, 2,3-dihidroksipropil ester, (Z,Z,Z)-	24,56	0,217584976
11	46,52	1-Heptatriakotanol	20,69	0,217941486
12	46,64	etil izo-alkolat	8,64	0,192671872
13	47,76	17-Pentatriakonten	16,64	0,636141381
14	49,62	2,4-Oktadienoik asit, 9a-(asetiloksi)-1a,1b,4,4a,5,7a,7b,8,9,9a-dekahidro-4a,7b-dihidroksi-3-(hidroksimetil)-1,1,6,8-tetrametil-5-okso-1H-siklopropa[3,4]benz[1,2-e]azulen-9-il ester, [1aR-[1aà,1bà,4aà,7aà,7bà,8à,9a(2Z,4E),9aà]]-	55,87	0,501752906
15	56,62	Stigmast-5-en-3-ol, (3α)- (CAS)	49,40	0,104939144
16	57,00	β-sitosterol	32,00	0,185843495

**Tablo 4.11:** *Adiantum capillus-venesis*'in hekzan ekstresinin GC-MS analiz sonuçları

Pik No	RTzamanı	Bileşen Adı	Olasılık	Alan (%)
1	11,81	Bisiklo[8.2.0]dodekan, 11,11-dimetil-	18,10	0,010388449
2	16,04	1-sikloheksen-1-asetaldehit, 2,6,6-trimetil-	20,38	0,016711487
3	16,75	Trans anetol	23,03	0,114775502
4	18,70	Neoizolongifolen-8-ol	8,26	0,011572203
5	18,72	alpha-ionen	15,50	0,011638076
6	22,96	1-Oksaspiro [2.5]oktan, 5,5-dimetil-4-(3-metil-1,3-butadienil)-	17,57	0,036119615
7	23,62	Elemisin	22,20	0,041708577
8	24,59	Hekzadekan (CAS)	24,87	0,115301717
9	25,14	Cis-Asaron	30,42	0,16089364
10	26,83	Tetradekan, 2,6,10-trimetil-	10,58	0,044723194
11	27,51	1-Nonadeken (CAS)	10,42	0,037587099
12	27,91	1-Hekzadekanol, 2-metil-	10,26	0,036278075
13	27,96	Oktanal, 2-(fenilmetilen)- (CAS)	75,54	0,048075908
14	28,25	Tetradekanoik asit (CAS)	43,92	0,052206847
15	29,92	Phytone	60,73	0,101989303
16	30,66	Fitol	35,15	0,339322061
17	35,64	Oleik asit	32,79	0,212514563
18	36,26	9,12,15-Oktadekatrienoik asit, (Z,Z,Z)-	16,17	65,97487743
19	36,49	Linoleik Asit(Z,Z)- (CAS)	11,74	0,092674352
20	39,28	4,8,12,16-Tetrametilheptadekan-4-olide	37,43	0,204184933
21	39,38	Hekzadekadienoik asit, metil ester (CAS)	10,98	0,118175159
22	39,54	9-Oktadekenamit (CAS)	47,83	4,964337714
23	39,96	Oktadekanoik asit (CAS)	38,61	0,04644312
24	42,34	1,2-Benzendikarboksilik asit, mono(2-etilheksil) ester	36,73	5,050092399
25	45,73	Erukamit, (Z)-	67,47	8,456603619

**Tablo 4.11** (devam)

26	46,33	Skualen	25,71	0,370975015
27	47,68	Chiapin B	28,80	0,180869596
28	48,34	5-(7a-Izopropenil-4,5-dimetil-oktahidroinden-4-il)-3-metil-pent-2-enal	22,86	0,282677973
29	50,24	Isochiapin B	14,62	0,065301609
30	50,62	1-Heptatriakotanol	26,79	0,058634601
31	51,21	Kolest-5-en-3-ol (3 $\alpha$ )- (CAS)	37,20	0,291546925
32	51,45	dl- $\alpha$ -Tokoferol	39,43	8,677862859
33	51,56	Vitamin E	25,48	0,19445107
34	51,81	9,19-siklolanost-24-en-3-ol, asetat, (3 $\alpha$ )-	15,77	1,820447567
35	52,30	5-(7a-Isopropenil-4,5-dimetil-oktahidroinden-4-il)-3-metil-pent-2-enal	14,15	0,620265816
36	53,72	(E)-5,10-sekokolest-1(10)-en-3,5-dion	49,88	0,502921532
37	54,01	Olean-13(18)-en (CAS)	45,30	0,634850399

Zufa Cevheri'nin içeriğinde bulunan bitkilerin etanol ekstresinin GC-MS analiz sonuçları aşağıda yer almaktadır.

**Tablo 4.12:** *Hyssopus officinalis* L'nin etanol ekstresinin GC-MS analiz sonuçları

Pik No	RT zamanı	Bileşen Adı	Olasılık	Alan (%)
1	3,63	Asetik asit	67,24	0,167302396
2	4,02	Propanal, 2,3-dihidroksi-, (S)-	30,40	0,062495717
3	6,08	Sikllopent-2-en-1,4-dion	57,80	0,081781629
4	8,41	2,4-Dihidroksi-2,5-dimetil-3(2H)-furan-3-on	87,52	0,164943591
5	8,87	2,4-Heptadienal, (E,E)-	39,96	0,066899376
6	17,96	2-Metoksi-4-vinilfenol	30,60	0,308690531
7	21,94	Oleik asit(Z)-	8,97	0,049025471
8	23,00	2-tert-butil-4-izopropil-5-metilfenol	26,43	0,041231654
9	28,75	Tetradekanoik asit	57,50	0,097365916
10	30,05	Etanol, 2-(9-oktadekeniloksi)-, (Z)-	19,57	0,095780269
11	31,03	Hekzadekanoik asit, 2,3-dihidroksi propil ester	26,17	0,07975871
12	33,26	Hekzadekanoik asit	69,74	0,750146637
13	36,73	Linoleik Asit(Z,Z)-	11,11	88,9886897
14	42,19	Hekzadekanoik asit, 1-(hidroksimetil)-1,2-etandiil ester	17,80	0,079742896
15	42,66	6,9,12,15-Dokosatetraenoik asit, metil ester	12,32	0,050295141
16	45,21	Gliseril linolenat, (Z,Z,Z)-	34,35	0,05825454
17	45,56	3',8,8'-Trimetoksi-3-piperidil-2,2'-binaphthalen-1,1',4,4'-tetron	27,51	0,89282756
18	46,09	Hekzadekadienoik asit, metil ester	18,14	0,059282593
19	51,23	Stigmast-5-en-3-ol, (3 $\alpha$ ,24S)-	22,00	0,211569296
20	54,26	etil izo-alkolat	29,85	0,083435753
21	55,08	1-Heptatriakotanol	24,80	1,167862967
22	56,94	$\beta$ -Sitosterol	67,81	6,442617658

**Tablo 4. 13:** *Foeniculum vulgare* L'nin etanol ekstresinin GC-MS analiz sonuçları

Pik No	RT zamanı	Bileşen Adı	Olasılık	Alan (%)
1	3,79	Asetik asit (CAS)	58,66	0,074778075
2	9,29	1-p-menten-8-il asetat	33,04	0,027389927
3	9,38	$\alpha$ -Terpinil asetat	13,74	0,459092615
4	9,69	Limonen	17,46	1,192643703
5	9,85	1,8-Sineole	46,53	0,044220966
6	11,01	L-Fenkön	29,40	2,385552494
7	11,56	Fenkön	31,30	2,667296747
8	11,67	9-Oksabisiklo[3.3.1]nonan-2-on, 6-hidroksi-	8,93	0,021717207
9	13,97	Trans anetol	25,49	0,094641019
10	20,05	Anisil aseton	29,77	0,392516908
11	22,89	3,4-Dimetoksipropiofenon	16,33	4,746233563
12	25,27	2-Hidroksi-2-(4-metoksi-fenil)-N-metil-asetamit	13,90	15,29358269
13	27,07	9-Etoksi-10-oksatrisiklo[7.2.1.0(1,6)]dodekan-11-on	9,31	0,088953855
14	27,80	Benzenmetanol, $\alpha$ -etil-4-metoksi-	16,09	0,086806542
15	30,11	Etanol, 2-(9-oktadekeniloksi)-, (Z)-	19,30	0,056149921
16	33,19	l-(+)-Askorbik asit2,6-dihekzadekanoat	14,62	0,122378389
17	33,36	Hekzadekanoik asit(CAS)	58,49	2,575422682
18	35,24	10-Oktadekenoik asit, metil ester (CAS)	6,13	0,116981308
19	36,42	Oleik asit(Z)- (CAS)	8,71	0,234922175
20	37,37	6-Oktadekenoik asit	11,81	67,66145885
21	38,28	1,4-Metanoazulen-7-ol, dekahidro-1,5,5,8a-tetrametil-, [1s-(1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )]-	22,45	0,08045895
22	41,56	Pirazol [4,5-b]imidazol, 1-formil-3-etil-6- $\alpha$ -d-ribofuranosil-	9,34	0,040791058
23	42,30	Hekzadekanoik asit, 1-(hidroksimetil)-1,2-etandiil ester (CAS)	33,15	0,113748997
24	44,10	p-anisoin	28,29	0,098836442
25	45,14	Oleik asit(Z)-, 2-hidroksi-1-(hidroksimetil)etil ester	41,60	0,27811737
26	45,41	9,12,15-Oktadekatrienoik asit, 2-fenil-1,3-dioksan-5-il ester	12,22	0,5651784
27	45,71	Lucenin 2	59,61	0,112567044
28	50,92	Oksiranoktanoik asit, 3-octil-, metil ester, trans- (CAS)	24,44	0,141885759
29	51,23	HAHNFETT	19,92	0,044215167
30	51,36	Stigmast-5-en-3-ol, (3 $\alpha$ ,24S)- (CAS)	41,36	0,054937587
31	51,73	siklopropanbutanoik asit, 2-[[2-[[2-[(2-pentilsiklopropil)metil]siklopropil]metil]siklopropil]metil]-, metil ester	16,94	0,027621964
32	56,28	etil izo-alkolat	25,55	0,098901629

**Tablo 4.14:** *Trigonella foenum-gracum*'nin etanol ekstresinin GC-MS analiz sonuçları

Pik No	RT zamanı	Bileşen Adı	Olasılık	Alan (%)
1	15,69	Koumaran	29,51	0,144000747
2	15,96	2-Myristinoil pantetein	12,89	0,147106251
3	17,08	Östragol	26,56	0,358731524
4	19,92	Tertbutiloksiformamit, N-metil-N-[4-(1-pyrrolidinil)-2-butilinil]-	28,78	0,057016646
5	22,32	Tetradekametilsikloheptasilokzan	30,82	7,067154737
6	22,95	Z-(13,14-Epoksi)tetradek-11-en-1-ol asetat	6,17	0,268260409
7	23,07	Fenol, 2,4-bis(1,1-dimetiletil)-	34,38	0,224233637
8	23,69	Bornil asetat	11,90	51,36808789

**Tablo 4.14** (devam)

9	25,40	5-Fluoro-1,1,3,3-tetrametil-1,3-dihidroizobenzofuran	16,15	0,326873014
10	26,00	Acetamit, N-metil-N-[4-[2-asetoksimetil-1-pyrrolidil]-2-butinil]-	21,25	0,13274143
11	32,96	Hekzadekanoik asit	64,38	1,324651897
12	45,04	Linoleik Asit(Z,Z)-	17,75	1,587137937
13	45,58	Gliseril linolenat, (Z,Z,Z)-	58,56	0,402042065
14	51,24	Stigmast-5-en-3-ol, (3 $\alpha$ ,24S)-	27,51	10,09125527
15	52,01	Vitamin E	23,10	0,330646905
16	54,35	etil izo-alkolat	29,61	0,307845093
17	54,92	1-Heptatriakotanol	18,54	0,174242254
18	56,97	$\beta$ -Sitosterol	63,61	25,6879723

**Tablo 4.15:** Rosa domescana'nin etanol ekstresinin GC-MS analiz sonuçları

Pik No	RT zamanı	Bileşen Adı	Olasılık	Alan (%)
1	3,54	Asetik asit (CAS)	72,06	54,01133156
2	4,34	2-Propenoik asit, metil ester (CAS)	26,59	4,954474357
3	5,75	2-Furanmetanol (CAS)	46,02	8,774424876
4	7,28	6-Oksa-bisiklo[3.1.0]hekzan-3-on	21,38	0,77107434
5	8,41	2,4-Dihidroksi-2,5-dimetil-3(2H)-furan-3-on	36,02	1,078897673
6	12,45	1,3,5-sikloheptatrienmetanol	63,15	12,70882984
7	23,69	2-Myristinoil pantetein	11,82	0,483986601
8	32,93	Hekzadekanoik asit(CAS)	27,94	8,863704177
9	36,49	Linoleik asit	28,51	6,607468941
10	49,64	etil izo-alkolat	25,78	0,261534269
11	51,34	Stigmast-5-en-3-ol, (3 $\alpha$ ,24S)- (CAS)	30,37	1,484273363

**Tablo 4.16:** Urtica dioica'nin etanol ekstresinin GC-MS analiz sonuçları

Pik No	RT zamanı	Bileşen Adı	Olasılık	Alan (%)
1	10,15	9-Oksa-bisiklo[3.3.1]nonan-1,4-diol	8,99	0,064985
2	13,78	D-Glukoz, siklik 1,2-etandiil merkaptal, pentaasetat	21,00	0,079556321
3	15,88	Benzenmetanol, 2-(2-aminopropoksi)-3-metil-	21,17	0,091735669
4	22,27	4-(2,4,4-Trimetil-siklohekza-1,5-dienil)-but-3-en-2-on	27,18	0,050139345
5	28,85	Tetradekanoik asit	56,81	0,10131912
6	30,11	Neofitadien	31,60	2,658302544
7	30,24	1-Dodekanol, 3,7,11-trimetil-	15,42	0,208401169
8	31,87	Hekzadekanoik asit, metil ester	67,42	5,022983976
9	33,17	l-(+)-Askorbik asit2,6-diheksadekanoat	14,23	0,346340431
10	33,45	Hekzadekanoik asit	66,94	0,543084361
11	33,67	Hekzadekanoik asit, 2,3-dihidroksipropil ester (CAS)	30,81	0,06442625
12	36,46	Linoleik Asit(Z,Z)-	10,36	0,462194667
13	37,24	9,12,15-Oktadekatrienoik asit, (Z,Z,Z)-	21,65	50,16091937
14	42,33	Hekzadekanoik asit, 1-(hidroksimetil)-1,2-etandiil ester	43,27	1,170460605
15	45,17	Oleik asit(Z)-, 2-hidroksi-1-(hidroksimetil)etil ester	30,31	38,75397442
16	51,32	Stigmast-5-en-3-ol, (3 $\alpha$ ,24S)-	21,32	0,120306352
17	52,11	Vitamin E	28,63	0,100870377

**Tablo 4.17:** *Apium graveolens*'in etanol ekstresinin GC-MS analiz sonuçları

Pik No	RT zamanı	Bileşen Adı	Olasılık	Alan (%)
1	5.20	izo-valerik asit	23.41	0,037674998
2	6.22	Pentanoik asit	43.94	0,029726002
3	9.51	dl-Limonen	20.50	12,55847122
4	12.34	trans-p-Menta-2,8-dienol	43.40	3,320465877
5	12.78	p-menta-E-2,8(9)-dien-1-ol	24.90	0,092971266
6	15.27	Trans-(+)-karverol	34.39	0,121510611
7	15.59	cis-Karveol	14.97	0,113841985
8	15.88	2-sikloheksen-1-on, 2-metil-5-(1-metiletetil)-	44.51	0,130724141
9	17.03	Östragol	34.61	1,288117268
10	17.88	2-Metoksi-4-vinilfenol	20.38	0,11474213
11	18.38	Limonen-6-ol, pivalat	20.60	0,058868556
12	18.94	Valerofenon	36.73	10,46023899
13	19.03	2,5-Oktadekadiynoik asit, metil ester	8.39	0,052984118
14	20.62	trans-Karyofilen	17.24	0,071062821
15	21.38	11-Oksatetrasiklo[5.3.2.0(2,7).0(2,8)]dodekan-9-on	11.25	0,085111867
16	22.45	$\alpha$ -Selinen	24.06	39,56902166
17	28.93	Etil linoleolat	17.72	0,095368276
18	29.39	4-Bromobutanoik asit, tridek-2-inil ester	17.29	21,3505959
19	30.51	5-Hidroksi-8,8-dimetil-3,3a,4,5,6,7,8,8b-oktahidroindenof[1,2-b]furan-2-on	12.41	0,489045594
20	31.34	2,4,4-Trimetil-3-(3-oksobutil)sikloheks-2-enon	30.15	0,910080603
21	31.83	4-Hidroksi- $\alpha$ -ionon	8.61	0,404931017
22	33.09	Hekzadekanoik asit	68.95	0,987305818
23	36.35	Linoleik Asit(Z,Z)-	14.74	1,358665581
24	37.17	Gliseril linolenat, (Z,Z,Z)-	37.74	0,101749013
25	51.19	3,4-Difenil-6-metil-7,8-(1,4-dimetoksibenzo)-9-oksatrisiklo[4.2.1.0(2,5)]non-3-en	62.85	2,932357818
26	53.22	6,9,12,15-Docosatetraenoik asit, metil ester	14.20	0,064162214
27	53.75	Trisiklo[20.8.0.0(7,16)]triakontan, 1(22),7(16)-diepoksi-	12.15	0,030802608
28	55.19	Stigmasterol	42.20	3,09189481
29	55.19	Stigmast-5-en-3-ol, (3 $\alpha$ )-	28.12	0,077507237

**Tablo 4.18:** *Glycyrrhiza glabra*'nın etanol ekstresinin GC-MS analiz sonuçları

Pik No	RT zamanı	Bileşen Adı	Olasılık	Alan (%)
1	8.36	2-Propil-tetrahidropiran-3-ol	13.27	0,072885009
2	8.57	Heptanoik asit	25.37	0,04025866
3	9.55	Hekzanoik asit	28.71	2,926374984
4	13.65	2,3-Dihidro-3,5-dihidroksi-6-metil-4H-piran-4-on	73.90	0,056997969
5	15.65	2,3-dihidro benzofuran	35.98	0,073465563
6	16.80	1,2-Benzendiol, 3-metoksi-	40.73	1,648842023
7	17.94	2-Metoksi-4-vinilfenol	20.61	0,69600217
8	18.63	Pyrrrolizin-1,7-dion-6-karboksilik asit, metil(ester)	25.13	0,046560834
9	27.54	Benzenpropanoik asit, 4-hidroksi-	64.21	0,171793948
10	33.11	Hekzadekanoik asit	71.06	0,58317714
11	36.28	Etil linoleat	11.17	0,792742499
12	36.81	Linoleik Asit(Z,Z)-	14.80	82,50989101
13	37.06	Oktadekanoik asit	41.56	2,472307315
14	37.12	9,12,15-Oktadekatrienoik asit, (Z,Z,Z)-	15.12	0,23201001

**Tablo 4.18** (devam)

15	41.75	Oleik asit(Z)- (CAS)	20.77	0,079459434
16	47.93	Androst-5,7-dien-3-ol-17-on, asetat	18.35	0,267266428
17	51.26	3,4-Difenil-6-metil-7,8-(1,4-dimetoksibenzo)-9-oksatrisiklo[4.2.1.0(2,5)]non-3-en	45.83	0,163345061
18	55.18	Stigmasterol	40.04	3,762816395
19	56.95	$\beta$ -Sitosterol	31.36	3,403803552

**Tablo 4.19:** Ruta Graviolens'in etanol ekstresinin GC-MS analiz sonuçları

Pik No	RT zamanı	Bileşen Adı	Olasılık	Alan (%)
1	4.00	1,2,3-Propantriol	35.93	0,270461456
2	6.09	Protoanmonin	28.70	0,377018725
3	16.36	2-Dekenal, (E)-	27.75	0,377018725
4	17.95	2-Metoksi-4-vinilfenol	13.65	0,330538443
5	20.25	Pyrrrolizin-1,7-dion-6-karboksilik asit, metil(ester)	14.28	0,052832928
6	24.31	Trans-2-fenil-1,3-dioksolan-4-metil oktadek-9,12,15-trienoat	12.43	0,054609632
7	29.60	[1,1'-Bisiklopropil]-2-oktanoik asit, 2'-hekzil-, metil ester	49.25	0,120914414
8	33.07	Hekzadekanoik asit	64.07	76,03297141
9	36.54	Linoleik Asit(Z,Z)-	22.72	3,251055896
10	42.16	Hekzadekanoik asit, 2,3-dihidroksipropil ester	18.64	0,344295666
11	44.92	Oleik asit(Z)-, 2-hidroksi-1-(hidroksimetil)etil ester	19.05	1,268090724
12	45.07	Gliseril linolenat, (Z,Z,Z)-	33.55	0,64284604
13	47.63	HAHNFETT	9.81	0,517588495
14	49.56	Trisiklo[20.8.0.0(7,16)]triakontan, 1(22),7(16)-diepoksi-	14.05	4,064007568
15	51.25	Stigmast-5-en-3-ol, (3 $\alpha$ ,24S)-	31.93	11,9262056
16	50.55	etil izo-allokolat	38.51	0,107042346
17	55.95	Diosgenin	37.44	0,262501931

**Tablo 4.20:** Adiantum capillus-venesis'in etanol ekstresinin GC-MS analiz sonuçları

Pik No	RTzamanı	Bileşen Adı	Olasılık	Alan (%)
1	3.70	2-Asetilamino-3-hidroksi-propionik asit	8.12	0,332376139
2	3.83	1,2-Etandiol, monoasetat (CAS)	13.67	0,193110088
3	6.55	Serin, asetat (ester)	20.81	0,136153274
4	8.64	2,4-Dihidroksi-2,5-dimetil-3(2H)-furan-3-on	81.48	1,937490902
5	13.51	2,3-Dihidro-3,5-dihidroksi-6-metil-4H-piran-4-on	91.43	0,533572166
6	15.53	2,3-dihidro benzofuran	24.21	0,345253668
7	16.05	2-Furankarboksaldehit, 5-(hidroksimetil)-	22.99	0,372680617
8	21.73	3,5-Heptadienal, 2-etiliden-6-metil- (CAS)	17.63	0,131307644
9	21.89	trans-nerolidil format	8.48	0,101850139
10	22.93	Fenol, 2,4-bis(1,1-dimetiletil)- (CAS)	30.78	0,196850941
11	24.82	Trans-2-fenil-1,3-dioksolan-4-metil oktadek-9,12,15-trienoat	11.95	0,066663471
12	28.62	Tetradekanoik asit (CAS)	40.74	0,206228324
13	30.01	17-Oktadekanoik asit	13.05	0,290693205
14	32.96	Hekzadekanoik asit(CAS)	71.02	70,8681299
15	33.09	Hekzadekanoik asit, 2,3-dihidroksipropil ester (CAS)	26.89	0,313239602
16	33.17	Oleik asit(Z)- (CAS)	20.27	0,3097732
17	41.65	Gliseril linolenat, (Z,Z,Z)-	29.82	0,263003123

**Tablo 4.20:** (Devam)

18	51.16	3,4-Difenil-6-metil-7,8-(1,4-dimetoksibenzo)-9-oksatisiklo[4.2.1.0(2,5)]non-3-en	51.24	23,24717399
19	53.78	1-Heptatriakotanol	24.01	0,154449605

#### 4.2. AKUT TOKSİSİTE TESTİ

Zufa Cevheri sulu ekstresi uygulanan fareler 24 saat boyunca gözlemlendi. Uygulamanın 5000 mg/kg yapıldığı farelerde ilk 8 saat boyunca oldukça hareketli ve aktifti, 8 saat sonrasında yaklaşık 3 saat kadarlık süre boyunca sakin ve hareketlerinin daha az olduğu gözlemlendi ancak sonrasında tekrar normal bir şekilde hareket ve davranışlarına devam etti. Zufa Cevheri'nin sulu ekstresinin 10000 mg/kg ve 15000 mg/kg uygulandığı fareler 8 saat boyunca sakin ve hareketlerinin az olduğu gözlemlendi, sonrasında normal bir şekilde hareket ve davranışlarına devam ettiler. Gruplar içinde herhangi bir ölüm görülmedi (143).

#### 4.3. Davranışsal Değişimler

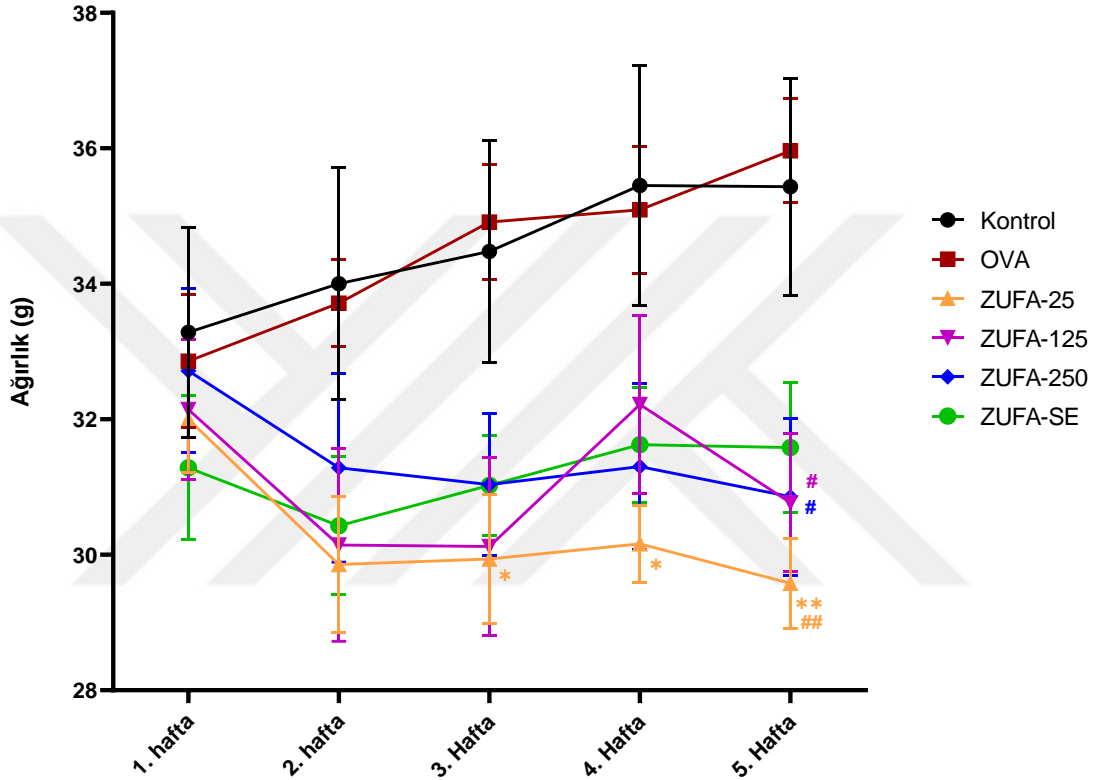
Deney sürecinin ilk dönemlerinde tedavi grubunda mısır yağı ile verilen Zufa Cevheri toz karışımı farelerde ilk süreçte gaz ve ishale sebep oldu. Çalışma süreci boyunca ZUFA-25 grubunda uygulamanın hemen ardından farelerde aşırı aktif hareketlilik gözlemlenirken, ortalama 8 saat sonra davranışlar normaldi. ZUFA-125 ve ZUFA-250 gruplarında uygulama sonrası farelerde sakinlik ve hareketlerde azalmalar olduğu, 8 saat sonra normal davranışlar gözlemlendi. ZUFA-SE grubunda ise belirgin davranış değişiklikleri görülmedi.

#### 4.4. VÜCUT AĞIRLIK DEĞİŞİMİ

Deney süresince hayvanların ağırlıklarında azalma gözlemlendi. Bu azalmanın taşıyıcı olarak kullandığımız mısır yağı ile alakalı olması muhtemeldir. Kullanım süresinde hayvanlarda zaman zaman sulu dışkı gözlemlendi. Gruplar arasında hayvanların ağırlıklarında azalmaya ilişkin istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. (Tablo 4.21, Şekil 4.1)

**Tablo 4.21:** Deney süresince hayvanların ağırlıklarındaki değişim (ORT±SEM)

Grup	1 Hafta ağırlık (g)	2 Hafta ağırlık (g)	3 Hafta ağırlık (g)	4 Hafta ağırlık (g)	5 Hafta ağırlık (g)	Toplam
Kontrol	33,3±1,5	34±1,7	34,4±1,6	35,4±1,7	35,4±1,6	34,5±0,7
OVA	32,9±0,9	33,7±0,6	34,9±0,8	35±0,9	35,9±0,7	34,5±0,4
ZUFA-25	32,0±0,8	29,9±1	30,2±0,6	29,6±0,7	30,8±1	30,3±0,4
ZUFA-125	32,1±1,0	30,1±1,4	30,1±1,3	31,3±1,2	30,8±1	31±0,5
ZUFA-250	32,7±1,2	31,3±1,3	31±1	31,3±1,2	30,9±1,1	31,4±0,5
ZUFA-SE	31,2±1,0	30,4±1	31±0,7	31,6±0,9	31,6±1	31,1±0,4



**Şekil 4.1:** Deney süresince hayvanların ağırlıklarındaki değişim \* p<0.05, \*\* p<0.01 Kontrol Grubuna göre, # p<0.05, ## p<0.01 OVA Grubuna göre, kıyaslamayı göstermektedir.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ZUFA-25 grubunda 3, 4 ve 5. haftalarda fare ağırlıkları bakımından anlamlı bir fark bulundu (p<0,05; p<0,05; p<0,01). OVA grubu ile karşılaştırıldığında ise sadece 5. haftada ZUFA-25, ZUFA-125 ve ZUFA-250 gruplarında anlamlı fark saptandı (p<0,01; p<0,05; p<0,05). Diğer gruplar arasında ise ağırlıklar açısından anlamlı bir değişiklik bulunmadı.

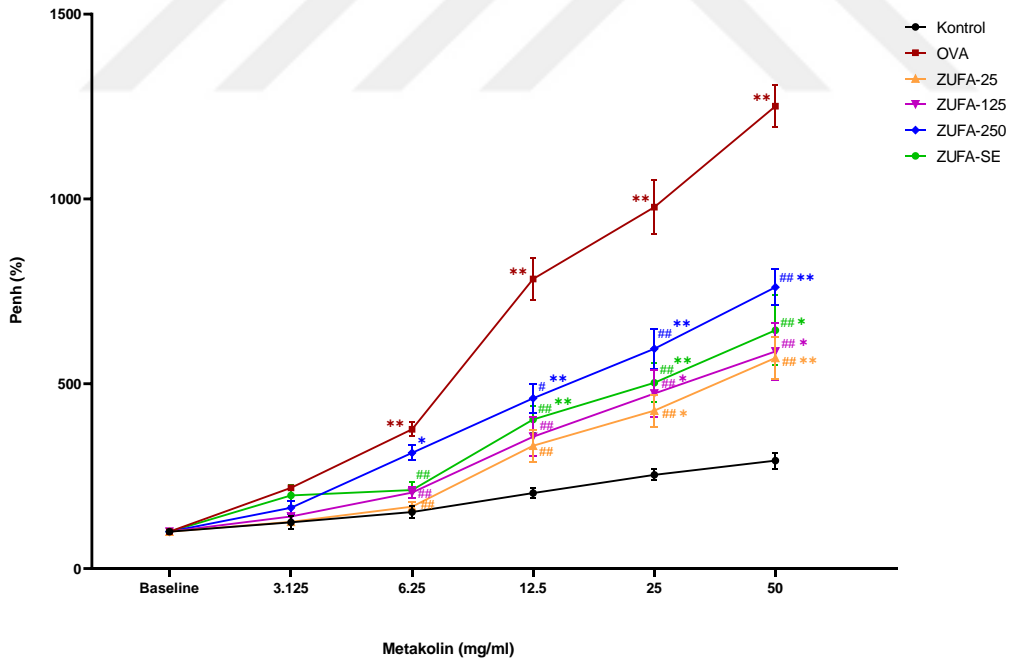
#### 4.5. PENH DEĞERLERİ

Penh, solunum sırasında tüm vücut akış pletismografına giren ve çıkan hava akışı modelinin şeklindeki değişiklikleri değerlendirmek için kullanılan bir indekstir (145). Bu

değer  $Penh = [(Te/Tr-1) \times (PEP/PIP)]$  formülü kullanılarak Penh değerleri ölçülür. Tepe inspiratuar basınç (PIP), tepe ekspiratuar basınç (PEP), Ekspirasyon süresinin (Te), relaksasyon süresini (Tr) göstermektedir.

Penh değerleri son provokasyon uygulamasından 24 saat sonra tüm vücut plestismografi kullanılarak metakolinin artan dozlarda (3.125, 6.25, 12.5, 25, 50 mg/ml) uygulaması ile ölçüldü (Şekil 4.2).

Ovalbümin ile duyarlılaştırılan ve provoke edilen farelerin Penh değerleri kontrol grubuna göre bütün metakolin konsantrasyonlarında anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0.01$ ). ZUFA-25, ZUFA-125 ve ZUFA-SE grubu Penh değerleri OVA grubuna göre bütün metakolin konsantrasyonlarında anlamlı derecede düşüktü ( $p < 0.01$ ). ZUFA-250 grubu Penh değerleri OVA grubuna göre 12.5, 25 ve 50 mg/ml metakolin konsantrasyonlarında anlamlı derecede düşüktü ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ). ZUFA-25 ile ZUFA-SE grubu arasında tüm metakolin konsantrasyonlarında anlamlı bir fark bulunmadı.



Şekil 4.2: Penh değerleri.

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  Kontrol Grubuna göre,  
#  $p < 0.05$ , ##  $p < 0.01$  OVA Grubuna göre,

Kontrol: Hiçbir uygulama yapılmayan grup,  
OVA: Ovalbümin ile duyarlılaştırma ve provokasyon yapılan grup,

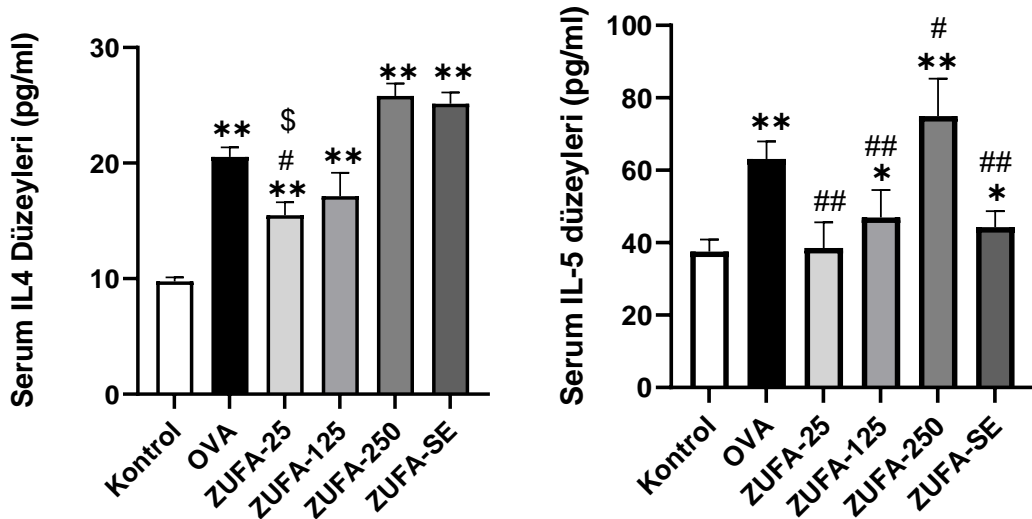
ZUFA-25, ZUFA-125, ZUFA-250, ZUFA-SE: OVA ile duyarlılaştırma ve provokasyon yapılan ve sırasıyla 25, 125, 250 mg/kg Zufa Cevheri toz karışımın mısır yağı ile gastrik lavaj uygulaması ve 2000 mg/kg sulu ekstrenin gastrik lavaj uygulaması yapılan gruplar.

## 4.6. SITOKİN SEVİYELERİ

### 4.6.1. Serumda IL-4 ve IL-5 seviyeleri

Serum IL-4 ve IL-5 düzeyleri, OVA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.01$ ). ZUFA-25 grubunda serum IL-4 düzeyleri, OVA grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşüktü ( $p<0.05$ ). ZUFA-SE ile karşılaştırıldığında ise ZUFA-25 grubu serum IL-4 düzeyleri anlamlı derecede düşüktü. ( $p<0.01$ )

Serum IL-5 düzeyleri, OVA grubu ile karşılaştırıldığında ZUFA-25, ZUFA-125, ZUFA-250 ve ZUFA-SE gruplarında anlamlı derecede daha düşüktü ( $p<0.01$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum IL-5 düzeyleri, ZUFA-125, ZUFA-250 ve ZUFA-SE gruplarında anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.05$ ). Kontrol ve ZUFA-25 grupları arasında IL-5 düzeyleri bakımından fark yoktu ( $p>0.05$ ).



Şekil 4 3: Serum IL-4, IL-5 seviyeleri

(\*  $p<0.05$ , \*\*  $p<0.01$  Kontrol Grubuna göre,  
#  $p<0.05$ , ##  $p<0.01$  OVA Grubuna göre,  
\$  $p<0.05$  ZUFA-25-ZUFA-SE grubuna göre karşılaştırmayı göstermektedir.  
Kontrol: Hiçbir uygulama yapılmayan grup,  
OVA: Ovalbümin ile duyarlılaştırma ve provokasyon yapılan grup,

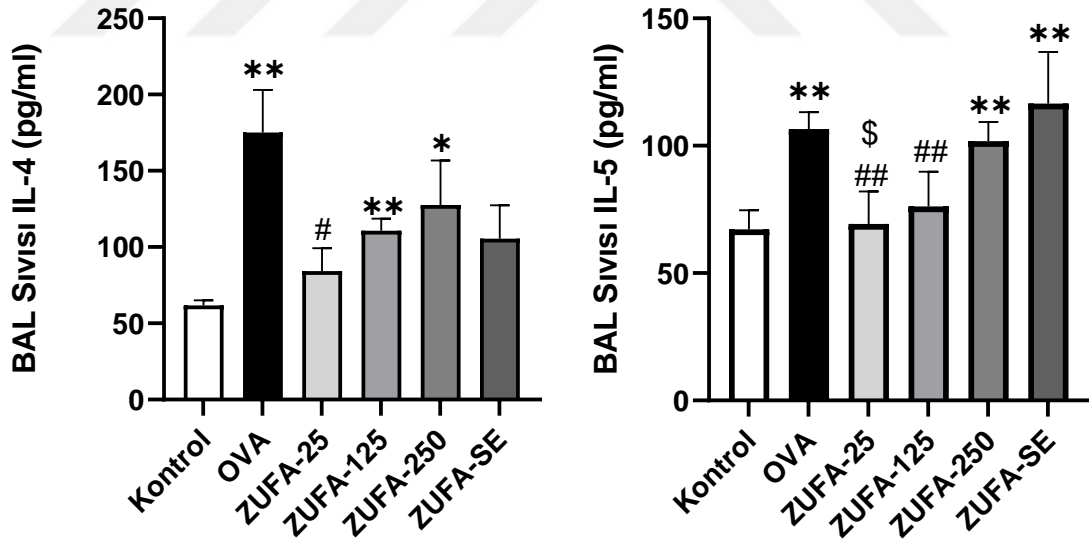
ZUFA-25, ZUFA-125, ZUFA-250, ZUFA-SE: Ovalbümin ile duyarlılaştırma ve provokasyon yapılan ve sırasıyla 25, 125, 250 mg/kg Zufa Cevheri toz karışımın mısır yağı ile gastrik lavaj uygulaması ve 2000 mg/kg sulu ekstrenin gastrik lavaj uygulaması yapılan gruplar.)

#### 4.6.2. BAL Sıvısı IL-4 ve IL-5 seviyeleri

Ovalbümin ile duyarlılaştırılan ve provoke edilen farelerde (OVA) BAL sıvısı IL-4 ve IL-5 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.01$ ).

BAL sıvısı IL-4 düzeyleri, OVA grubu ile karşılaştırıldığında ZUFA-25 grubunda anlamlı derecede daha düşüktü ( $p<0.05$ ). ZUFA-25 ile kontrol grupları arasında BAL sıvısı IL-4 düzeyleri açısından fark yoktu ( $p>0.05$ ).

OVA grubu ile karşılaştırıldığında BAL sıvısı IL-5 düzeyleri, ZUFA-25 ve ZUFA-125 gruplarında daha düşüktü ( $p<0.01$ ). ZUFA-25 ve ZUFA-125 grupları ile kontrol grubu arasında IL-5 düzeyleri bakımından anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). ZUFA-25 grubunda BAL sıvısı IL-5 düzeyleri ZUFA-SE grubuna göre daha yüksekti ( $p<0.01$ ).



Şekil 4.4: BAL sıvısı IL-4, IL-5 seviyeleri

(\*  $p<0.05$ , \*\*  $p<0.01$  Kontrol Grubuna göre,

#  $p<0.05$ , ##  $p<0.01$  OVA Grubuna göre,

\$  $p<0.05$  ZUFA-25 grubunun ZUFA-SE grubuna göre karşılaştırmasını göstermektedir.

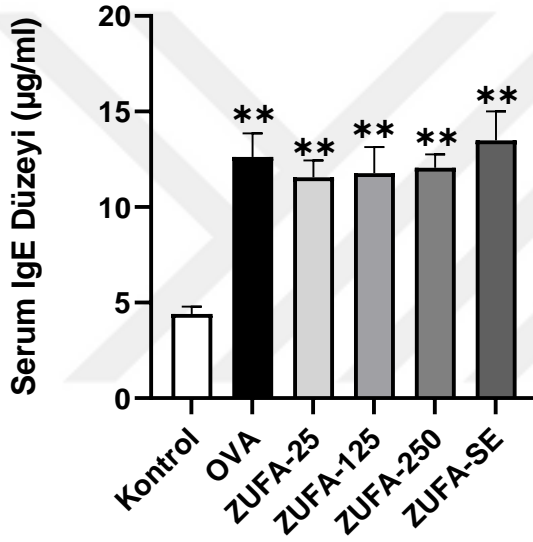
Kontrol: Hiçbir uygulama yapılmayan grup,

OVA: Ovalbümin ile duyarlılaştırma ve provokasyon yapılan grup,

ZUFA-25, ZUFA-125, ZUFA-250, ZUFA-SE: Ovalbümin ile duyarlılaştırma ve provokasyon yapılan ve sırasıyla 25, 125, 250 mg/kg Zufa Cevheri toz karışımının mısır yağı ile gastrik lavaj uygulaması ve 2000 mg/kg sulu ekstrenin gastrik lavaj uygulaması yapılan gruplar)

#### 4.7. SERUM IgE DÜZEYLERİ

Serum IgE düzeyleri, ovalbümin ile duyarlılaştırılan ve provoke edilen OVA, ZUFA-25, ZUFA-125, ZUFA-250 ve ZUFA-SE grubu kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.01$ ) OVA grubuna göre hiçbir grupta anlamlı bir değişiklik gözlemlenmedi( $p>0.05$ ).



Şekil 4.5: Serum IgE seviyeleri

(\*  $p<0.05$ , \*\*  $p<0.01$  Kontrol Grubuna göre,

Kontrol: Hiçbir uygulama yapılmayan grup,

OVA: Ovalbümin ile duyarlılaştırma ve provokasyon yapılan grup,

ZUFA-25, ZUFA-125, ZUFA-250, ZUFA-SE: Ovalbümin ile duyarlılaştırma ve provokasyon yapılan ve sırasıyla 25, 125, 250 mg/kg Zufa Cevheri toz karışımının mısır yağı ile gastrik lavaj uygulaması ve 2000 mg/kg sulu ekstrenin gastrik lavaj uygulaması yapılan gruplar)

#### 4.8. BAL SIVISI İNFLAMATUVAR HÜCRE DÜZEYLERİ

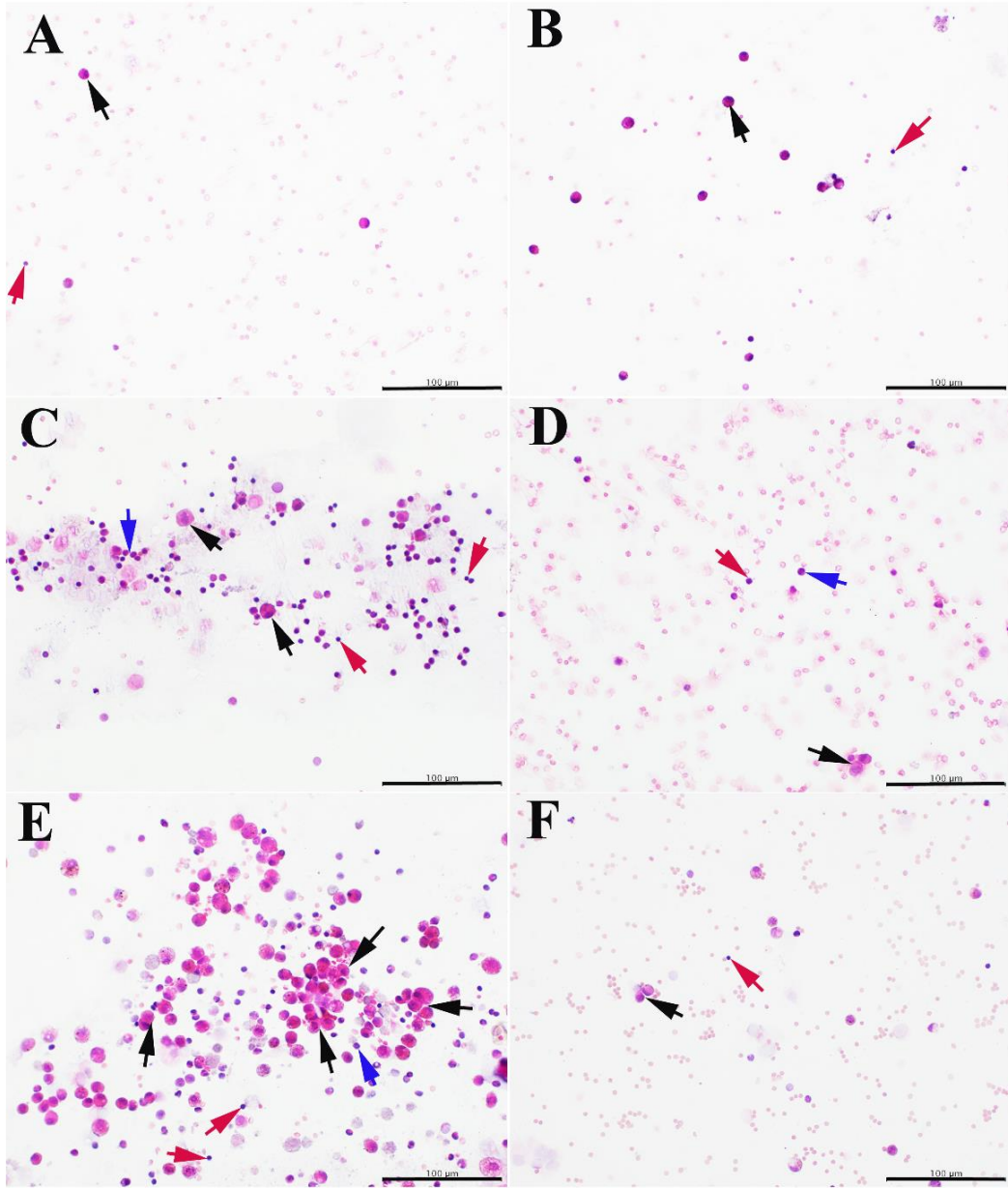
Ovalbümin ile duyarlılaştırılan ve provoke edilen farelerin BAL sıvısı eozinofil, nötrofil, lenfosit ve makrofaj düzeyleri kontrol grubuna göre yüksekti ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ). ZUFA-25 grubu BAL sıvısı eozinofil, nötrofil, lenfosit ve makrofaj düzeyleri OVA grubuna göre düşüktü ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.01$ ). ZUFA-25, kontrol grubu ile

karşılaştırıldığında BAL sıvısı eozinofil ve lenfosit düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu, nötrofil ve makrofaj düzeyleri yüksekti ( $p>0.05$ ,  $p>0.05$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ).

ZUFA-125 grubu OVA grubu ile BAL sıvısı eozinofil ve makrofaj düzeyleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). ZUFA-125 grubu nötrofil ve lenfosit düzeyleri OVA grubuna göre düşüktü ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ). ZUFA-125, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise BAL sıvısı eozinofil düzeyleri açısından bir fark yoktu ( $p>0.05$ ), nötrofil, lenfosit ve makrofaj düzeyleri ise yüksekti ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.01$ ).

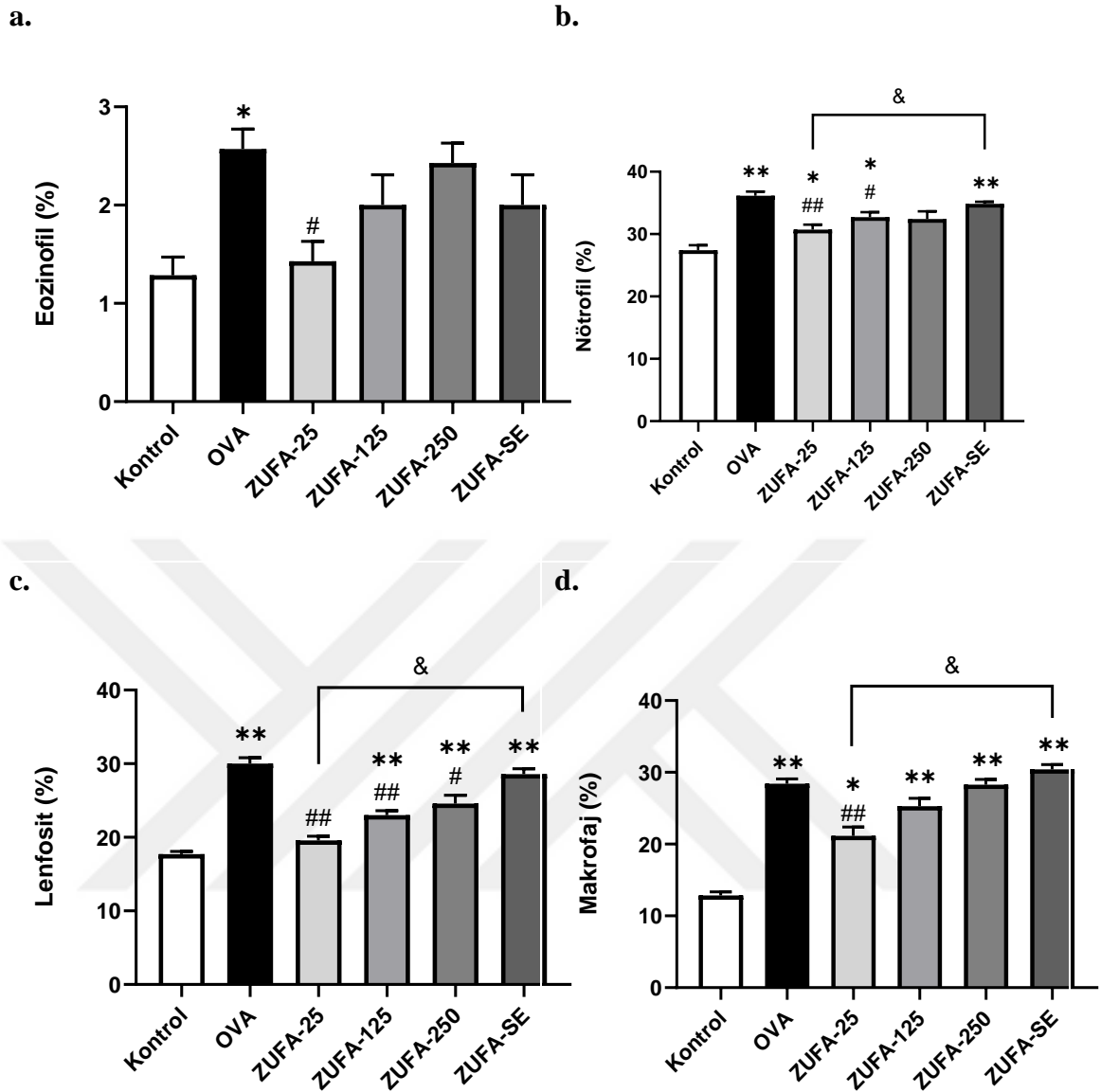
ZUFA-250 grubunda BAL sıvısı eozinofil, nötrofil ve makrofaj düzeyleri OVA ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ), lenfosit düzeyleri ise düşüktü ( $p<0.05$ ). Kontrol ve ZUFA-250 grupları arasında BAL sıvısı eozinofil ve nötrofil düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ), lenfosit ve makrofaj düzeyleri ise ZUFA-250 grubunda daha yüksekti ( $p<0.01$ ).

ZUFA-25 ile ZUFA-SE grupları karşılaştırıldığında BAL sıvısı eozinofil düzeylerinde anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ) ancak nötrofil, lenfosit ve makrofaj düzeyleri ZUFA-25 grubunda daha düşüktü ( $p<0.05$ ).



**Şekil 4.6:** BAL sıvısında inflamatuvar hücreler

(A: Kontrol, B: ZUFA-25, C: OVA, D: ZUFA-125, E: ZUFA-SE, F: ZUFA-250, X400 büyütme. Siyah ok makrofajları, mavi ok eozinofilleri, kırmızı ok lenfositleri göstermektedir.)



**Şekil 4.7:** BAL sıvısı eozinofil, nötrofil, lenfosit ve makrofaj düzeyleri

(\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  Kontrol Grubuna göre,

#  $p < 0.05$ , ##  $p < 0.01$  OVA Grubuna göre,

&  $p < 0.05$  ZUFA-25-ZUFA-SE grubuna göre karşılaştırmayı göstermektedir.

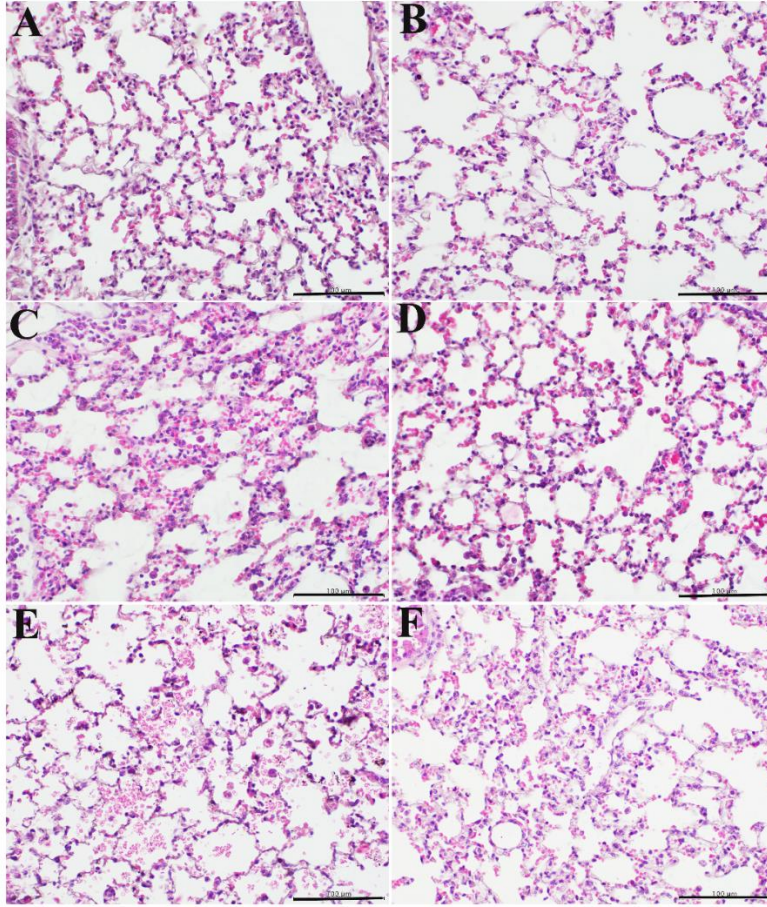
Kontrol: Hiçbir uygulama yapılmayan grup,

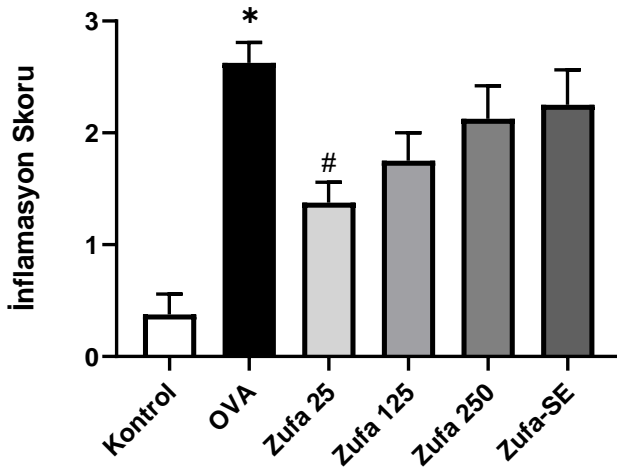
Ova: Ovalbümin ile duyarlılaştırma ve provokasyon yapılan grup,

ZUFA-25, ZUFA-125, ZUFA-250, ZUFA-SE: OVA ile duyarlılaştırma ve provokasyon yapılan ve sırasıyla 25, 125, 250 mg/kg Zufa Cevheri toz karışımın mısır yağı ile gastrik lavaj uygulaması ve 2000 mg/kg sulu ekstrenin gastrik lavaj uygulaması yapılan gruplar.)

#### 4.9. AKCİĞER DOKUSUNUN HİSTOPATOLOJİK İNCELENMESİ

OVA grubundaki farelerde akciğer dokusu inflamasyon skoru kontrol grubuna göre yüksekti ( $p<0.01$ ). ZUFA-25 grubunda akciğer dokusu inflamasyon skoru OVA grubuna göre düşüktü ( $p<0.05$ ). Diğer tedavi gruplarındaki farelerin akciğer dokusundaki inflamasyon skorunda OVA grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ).





**Şekil 4.8:** Hemotoksilen-eozin ile boyanan akciğer dokuları

(A: Kontrol, B: ZUFA-25, C: OVA, D: ZUFA-125, E: ZUFA-SE, F: ZUFA-250, X400 büyütme) b. Akciğer dokusu inflamasyon skoru (\* $p < 0.01$  Kontrol Grubuna göre, #  $p < 0.05$  OVA grubuna göre, Kontrol: Hiçbir uygulama yapılmayan grup, OVA: Ovalbümin ile duyarlılaştırma ve provokasyon yapılan grup, ZUFA-25, ZUFA-125, ZUFA-250, ZUFA-SE: OVA ile duyarlılaştırma ve provokasyon yapılan ve sırasıyla 25, 125, 250 mg/kg Zufa Cevheri toz karışımı ve 2000 mg/kg Zufa Cevheri sulu ekstresi uygulana gruplar)

## 5. TARTIŞMA

Geleneksel tıp uzun bir tarihe sahiptir. Farklı kültürlerin yerli teorileri, inançları ve deneyimlerine dayanan bilgi, beceri ve uygulamaların tamamını ifade etmektedir. Bu uygulamalar bazen açıklanabilir bazen de açıklanamaz olsa da sağlığın korunması, fiziksel ve zihinsel hastalıkların önlenmesi, teşhisi, iyileştirilmesi veya tedavisinde kullanılmaktadır. Bu bilgi ve uygulama geçmiş deneyim ve gözlemlere dayanarak nesilden nesle sözlü veya yazılı olarak aktarılır. Bazı ülkelerde geleneksel tıp uygulamaları resmi olarak tanınmaktadır (146).

Geleneksel tıp terimi sıklıkla “alternatif tıp” ve/veya “tamamlayıcı tıp” ile birbirinin yerine kullanılır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ise bu terimleri şu şekilde tanımlamaktadır: Sağlığın korunmasında, önlenmesinde, teşhisinde, fiziksel ve ruhsal hastalıkların iyileştirilmesinde veya tedavisinde kullanılan, farklı kültürlerle özgü kuram, inanç ve deneyimlere dayalı açıklanabilir veya açıklanamayan bilgi, beceri ve uygulamaların toplamıdır (147).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 13. Genel Programı, 2019-2023 yılları için yürürlüğe girmiştir. Programın stratejik önceliği; evrensel sağlık kapsamını sağlayarak sağlıklı yaşamı teşvik etme hedefine ulaşmak ve bu hedefe yönelik olarak üç milyardan fazla insanın erişimini sağlamaktadır (148).

Kasım 2008'de, dünyada ilk kez düzenlenen Dünya Sağlık Örgütü Geleneksel Tıp Kongresi katılımcılar tarafından Pekin Deklarasyonu kabul edilmiştir. Bu deklarasyonun, dünya çapında ulusal sağlık sistemlerine entegrasyonuna rehberlik etmesi ve desteklemesi bunun yanında geleneksel tıbbın güvenli ve etkili kullanımını teşvik edici olması kongrenin en önemli sonucudur (149).

Dünya genelinde politikacılar ve sağlık profesyonelleri geleneksel ve tamamlayıcı tıp konusunda güvenilirlik, etkililik, kalite, erişilebilirlik ve yasal düzenleme ile ilgili sorunlarla karşı karşıyadır. Geleneksel ve tamamlayıcı tıp, çoğu ülkede yaygın bir şekilde kullanılmaya devam etmektedir. Geleneksel ve tamamlayıcı tıba olan ilgi ürünlerden ziyade uygulamalar ve uygulayıcılara odaklanmaktadır. Bu sebeple, Dünya genelinde geleneksel ve tamamlayıcı tıbbın mevcut durumuna ilişkin kapsamlı çalışmalar yürütülmekte, stratejiler geliştirilmektedir (147).

Tıbbi bitkiler dünya genelinde geleneksel olarak yaygın kullanılmaktadır (147). Geleneksel tıpta kullanılan bitkisel karışımlar, kuru parçalanmış droglar, diğer bitki materyalleri veya bunların karışımları, bitkisel preparatlar ve bitkisel ürünlerdir (146).

Geleneksel tıpta doğal ürünler büyük önem taşır. Geleneksel Çin Tıbbı, Ayurveda, Kampo, Geleneksel Kore Tıbbı ve Unani gibi tıp sistemleri doğal içerikli ürünleri kendilerine ait düzenlenmiş sistemler dahilinde resmi olarak kullanmaktadırlar (150). Örneğin; Çin, Hindistan, Tanzanya ve Güney Afrika'da insanlar geleneksel tıbbi seçme hürriyetine sahiptir (151). Modern teknolojinin gelişmesiyle birlikte Çin'de kullanılan birçok bitkinin farmakolojisi ve etki mekanizmalarını belirlemek mümkün hale gelmiş ve Geleneksel Çin Tıbbı modern tıp açısından anlaşılır hale gelmiştir (152).

Geleneksel Çin Tıbbı birikmiş bilginin günümüz sağlık hizmetlerinde bütüncül bir yaklaşımla nasıl uygulandığının önemli bir örneğidir. Geçmiş 3000 yıl öncesine dayanmaktadır. Bu alanda yaklaşık 2000 yıl önce Çin'de derlenen metinlerde, şifalı bitkiler hakkında metodolojik olarak toplanan bilgiler çeşitli bitkisel farmakopeler halinde geliştirilmiştir. Bununla birlikte bu şifalı bitkiler hakkında birçok monograf da bulunmaktadır. Bunlar bilinen en eski bitkisel metinler olarak kabul edilmektedir (153).

Doğu Türkistan'da 78'den fazla devlet hastanesi Geleneksel Uygur Tıbbı'nda uzmanlaşmıştır. Bu hastanelerde ve Geleneksel Uygur Tıbbında eğitim veren çeşitli kolejlerde her yıl yaklaşık 5000 kişi civarında öğrenci Geleneksel Uygur Tıbbı üzerine eğitim almaktadır. Uygur Tıp bitkisel ürünlerini sunan tam teşekküllü hastanelerin yanı sıra, doktorların hastalarını tedavi etmek için Uygur bitkisel ürünlerinin kullandığı yüzlerce özel klinik faaliyet göstermektedir. Hotan şehri Geleneksel Uygur Tıbbı'nın gelişen bir merkezi durumundadır. Hotan'da Geleneksel Uygur Tıbbı eğitimi verilen bir tıp fakültesi, Geleneksel Uygur Tıp bitkisel ürünlerinin ticaretinde uzmanlaşmış devasa bir pazar ve birçok ünlü Uygur hekim bulunmaktadır. Geleneksel Uygur Tıbbında kullanılan 202 adet Geleneksel Uygur Tıp bitkisel ürünü kendi bulunduğu ülkesinin Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmıştır (73,74).

Bitkisel karışımların kullanılmasının en yaygın sebepleri ekonomik olmaları, hastanın ideolojisine daha yakın olmaları, kimyasal (sentetik) ilaçların yan etkileri hakkındaki endişeler, kişiselleştirilmiş sağlık hizmeti arzusunu tatmin etmesi ve sağlık bilgilerine erişime daha fazla izin vermesidir. Bitkisel karışımların başlıca kullanımı sıklıkla sağlığın korunması ve kronik durumların tedavisi içindir. Bununla birlikte, ileri

kanser ve yeni bulaşıcı hastalıklar gibi tedavisinde modern tıbbın etkisiz kaldığı durumlarda bitkisel karışımların kullanımı artmaktadır. Ayrıca, bitkisel karışımlar yaygın olarak doğal ve güvenli olarak algılanmaktadır (67).

Geleneksel Uygur Tıbbına göre insan vücudunun nasıl çalıştığına dair kavramlar diyalektik bir ilişki içindedir. Ateş, hava, su ve toprak gibi doğal güçler ile mizaç, hıltlar ve organların somutlaşmış işlevleri arasında sistematik olarak algılanan bir uygunluk modeli oluştururlar. Aşağıdaki hasta-hekim diyalogu bir araştırmacı tarafından saha çalışması sırasında kaydedilmiştir ve burada Geleneksel Uygur Tıbbının diyalektik doğasını göstermek için kullanılmıştır. Bu diyalog; hasta: “Bugün üşüdüğümü, başımın ağrıdığını ve burnumun aktığını hissediyorum ama ateşim yok.” hekim: “Nabzını kontrol edeyim.” hasta: “Sizce benim soğuk algınlığım soğuktan mı kaynaklanıyor?” hekim: “Evet. Bazı bitkisel karışımlar almalısın.” deyip Zufa Jewhiri ve Loqi badam önermiştir. Bu hasta-hekim etkileşiminde hekim Hılt ve Mizacın hastasının nabzını etkileyip etkilemediğini ve belirtilerinin soğukluktan kaynaklanıp kaynaklanmadığını bulmaya çalışmıştır. Reçete ettiği iki bitkisel karışım, dış terlemeleri ve iç nemi tetikleme etkisiyle soğukluk sorununu çözmeyi amaçlamıştır (73). Yukarıdaki örnekte olduğu gibi Zufa Cevheri soğuk kaynaklı nezle sebebi ile oluşan öksürük ve astım gibi solunum yolu hastalıklarının tedavisinde geleneksel olarak kullanılmaktadır (9).

Son yıllarda astım tanı ve yönetiminde önemli gelişmeler kaydedilmiş ve hastalık için kapsamlı ve yaygın olarak kullanılan klinik uygulama kılavuzları geliştirilmiştir. Buna rağmen astım hastalığı tam olarak kontrol edilememektedir.

Bu çalışmamızda deneysel olarak astım hastalığı oluşturulan farelerde Zufa Cevheri'nin etkisini araştırmayı amaçladık. Ovalbümin ile alerjik astım modeli oluşturulan farelerde Zufa Cevheri sulu ekstresi ve Zufa Cevheri içeriğinde bulunan bitkilerin toz karışımının mısır yağı süspansiyonunun etkileri Penh değerleri, serum ve BAL sıvısı IL-4 ve IL-5 düzeyleri, serum IgE seviyesi, BAL sıvısı inflamatuvar hücre düzeyleri ve akciğer dokusu histopatolojik incelemesi yapılarak değerlendirildi.

Çalışmamızın sonuçları Zufa Cevheri içeriğinde bulunan bitkilerin toz karışımının 25 mg/kg dozda solunum yolu aşırı duyarlılığı ve inflamasyonunu azalttığı dolayısıyla astım karşıtı etkilere sahip olduğunu göstermektedir. (Şekil 4.2, Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.7, Şekil 4.8)

Geleneksel Uygur Milli Tıbbında astım tedavisinde kullanılan Zufa Cevheri ve bileşenlerindeki 9 bitkinin GC-MS analizlerini gerçekleştirildik. Zufa Cevheri'nin sulu ekstresi az etken madde içerdiği için, bitkilerin toz karışımın hekzan ekstresi analizini yaptık.

Yağ Asitleri, sağlıklı ve hasta bireylerde hücre yüzey proteinleri ve intranükleer reseptörler aracılığıyla hücre yapısını ve metabolizmayı düzenleyerek bağışıklık hücrelerinin biyolojik fonksiyonlarını modüle ettiği belirtilmiştir (154). Zufa Cevheri içeriğinde bulunan bitkilerin toz karışımın hekzan ekstresinin GC-MS analizinde saptadığımız yağ asitlerinden oleik asidin ana bileşen olduğu *Camellia japonica* yağı astım modeli oluşturulmuş farelerde BAL sıvısında eozinofil, lökosit ve serumda IgE hücre düzeylerini azalttığı ve akciğer dokusunun morfolojik yapısında iyileşme sağlayarak antiastmatik etkisi olduğu bildirilmiştir (155). Başka bir çalışmada ise oleik asidin ovalbümin ile alerjik astım indüklenen farelerde BAL sıvısına inflamatuvar hücre göçünü, solunum yolu aşırı duyarlılığını, IL-7 ve Th2 sitokinlerinden IL-5 ve serumda IgE düzeylerini azalttığı belirtilmiştir (156). Ana bileşenlerinden biri linoleik asit olan *Lignosus rhinocerus* ekstresinin serum IgE düzeyindeki artışı ve BAL sıvısı IL-4, IL-5 ve IL-13 seviyelerini düşürdüğü, ayrıca akciğerlere eozinofil göçünü ve BAL sıvısındaki eozinofil sayılarını azalttığı gözlemlenmiştir (157).

Uçucu özelliğe sahip olan bitki, meyve ve sebzelere aromatik tat veren monoterpenlerin antiinflamatuvar, analjezik ve antibakteriyal etkileri olduğu bilinmektedir (158). GC-MS analizimizde trans anetol, l-limonen, fenkon,  $\alpha$ -pinen, sabinen,  $\alpha$ -osimen, isochiapin B ve trans karveol dahil olmak üzere bazı monoterpenler tespit edildi. Ovalbümin ile solunum yolu aşırı duyarlılığı oluşturulmuş farelerde trans anetol'ün pulmoner eozinofilik göçü, IL-4, IL-5 ve IgE hücre düzeylerini ve aşırı mukus salgılamasını azalttığı gözlemlenmiştir (159). L-limonen limonenin dominant fraksiyonudur. Limonenin solunum yolu aşırı duyarlılığı ve inflamasyonunu azalttığı ve antioksidan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (160,161). *Pinus sylvestris* L.nin ana bileşen olan  $\alpha$ -pinen'dir. Akut pnömoni oluşturulmuş farelerde *P. sylvestris* esansiyal yağının solunum yolu aşırı duyarlılığını, tidal volumu ve perivasküler ödemi azaltma etkisinden  $\alpha$ -pinen'in sorumlu olduğu belirtilmiştir (162). Zufa Cevheri içeriğinde bulunan bitkilerden olan *F. vulgare*'nin diklorometan ekstresi, aktive edilmiş lenfositlerde apoptozu indüklemiş, bütanol ekstresi ise hücre aktivasyonunu ve sitokin

sekresyonunu azaltmıştır. Bu veriler, incelenen bu ekstrelerin, immün aracılı hastalıklar üzerinde daha fazla çalışma için potansiyel olduğunu ortaya koymaktadır (163). Rezene yağının ana bileşeni anetol'ün, farelerde T lenfositlerinin proliferasyonu üzerinde immüno-inhibitör etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (164). Ana bileşenlerinden biri östrogol olan *Agastache mexicana* spp. esansiyel yağının gine pig trake düz kaslarında relaksan etki oluşturduğu belirtilmiştir (165). GC-MS analizlerimizde tespit ettiğimiz bileşenlerle ilgili yapılan bu çalışmalar Zufa Cevheri bitki karışımının astım karşı etkisini desteklemektedir.

Bitkilerin anti-astım etkinliğine ilişkin farmakolojik çalışmaların bulguları geleneksel Fars Tıbbi ders kitaplarında araştırıldığında *Adiantum capillus-veneris*, *Boswellia oleogumresin*, *Crocus sativus*, *Glycyrrhiza glabra*, *Hyssopus officinalis* ve *Ruta graveolens*'den astım tedavisinde en etkili şifalı bitkiler olarak bahsedilmektedir. Bu bilgiler, yukarıda bahsedilen bitkilerin enflamasyon, oksidatif stres, alerjik tepki, trakeal düz kas hücresi daralması ve hava yolu yeniden şekillenmesi üzerindeki dengeleyici etkilerini gösteren farmakolojik çalışmalarla doğrulanmıştır (166).

Solunum yolu aşırı duyarlılığı astımın önemli bir özelliği ve inflamasyonun patofizyolojik bir sonucudur (167). Preklinik modellerde solunum yolu fonksiyonunu araştırmak için hem invazif hem de invaziv olmayan analiz yöntemleri kullanılmaktadır. Non-invaziv bir yöntem olan tüm vücut pletismografisi (Penh), invazif direnç ve elastans ölçümlerine olan ihtiyacı ortadan kaldırmak amacıyla invaziv olmayan bir yöntem olarak önerilmiştir. Bu yöntem, kolay uygulama, zaman, emek verimliliği, tekrarlanan ölçümler için kullanılabilmesi avantajlarına sahiptir (168–172). Tüm vücut pletismografi, kutu içerisinde solunuma bağlı meydana gelen basınç değişikliklerini ölçer. Bu yöntemle solunum frekansı, tidal volüm, inspirasyon ve ekspirasyon süreleri gibi ölçümler yapılır. Yazılım aracılığıyla bu değerlerden solunum yolu direnci ile ilişkili olan Penh değeri hesaplanır (173,174). Penh ölçümlerinin pratik avantajları da bulunmaktadır. Daha önce yapılan bir çalışmada *Glycyrrhiza glabra*'nın içeğinde bulunan ana flavonoid glabridin'in tepe inspiratuvar akış, tepe ekspiratuvar akış, tidal volum, ekspiratuvar volum, solunum sıklığı ve Penh değerlerini azalttığı gösterilmiştir (175). Liang ve ark. tarafından yapılan çalışmada *Rosa damascena* bitkisinin fenolik bileşenlerinden biri olan rosmarinik asidin akciğer direnci ve dinamik kompliyansı azalttığı belirtilmiştir (176). Çalışmamızda ovalbümin ile alerjik astım modeli oluşturduğumuz BALB/c farelerde Penh değerleri

kontrol grubuna göre bütün metakolin konsantrasyonlarında anlamlı derecede yüksekti. Zufa Cevheri içeriğinde bulunan bitkilerin toz karışımının her 3 dozu ve Zufa Cevheri sulu ekstresi Penh değerleri hastalık grubuna göre anlamlı derecede düşürdü. Penh değerlerindeki en çok düşüş Zufa Cevheri içeriğinde bulunan bitkilerin toz karışımının en düşük dozda uygulandığı grupta (ZUFA-25) gözlemlendi (Şekil 4.2).

Alerjik astım Th2 hücre cevapları ile ilişkilidir. Bu astım formu, ev tozu akarı, polen, hamam böceği veya hayvan tüyü gibi çevresel alerjenlerle karşılaşmalarıyla tetiklenir. Alerjenle karşılaşma durumunda alerjene özgü Th2 hücreleri, solunum yolunda yüksek sayıda eozinofil birikmesine yol açan tip 2 sitokinleri (IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13) ve alerjene özgü B hücreleri de IgE üretir (177). IL-5, kemik iliğinde eozinofil farklılaşması ve olgunlaşmasında, ayrıca mobilizasyon ve hayatta kalmalarında çok önemli bir rol oynar. Ek olarak IL-5, mast hücreleri ve bazofiller dahil olmak üzere diğer tip 2 hücrelerin gelişimini destekler. IL-4 ve IL-13 spesifik B hücrelerini uyararak IgE üretiminde rol oynar. Böylece bazofillerin ve mast hücrelerinin degranülasyonuna ve ardından proinflamatuvar mediatörlerin salınmasına, bariyer bozulması ve doku yeniden şekillenmesine sebep olur (177–179). Alerjik astım ve yüksek toplam IgE arasında bir ilişki gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda şiddetli astımı olan çocukların serum IgE'si, hafif ila orta dereceli astımı olan deneklerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Zufa Cevheri içeriğinde bulunan bazı bitkilerin astım üzerine etkileri araştırılmıştır. Wang ve arkadaşları, alerjik astım indüklenen farelerde *Hyssopus officinalis* sulu ekstraktının Th1, Th2 ve Th17'nin transkripsiyon düzeyinde farklılaşmasını etkileyerek antiastmatik etki gösterdiğini bildirmişlerdir (180). *Glycyrrhiza glabra* ekstraktının ovalbümin ile alerjik astım modeli oluşturulmuş farelerde BAL sıvısında IL-5 ve IL-13 düzeylerini düşürdüğü belirtilmiştir (181). *Glycyrrhiza glabra*'nın ana bileşeni olan glisirizinin, ovalbümin ile alerjik astım modeli oluşturulan BALB/c farelerde BAL sıvısı interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IL-4 ve IL-5 ve serum IgE düzeylerini düşürdüğü saptanmıştır (182). Farelere floro-2,4-dinitrobenzen ve ev tozu akarı ile indüklenmiş atopik dermatitte kereviz ekstraktının serum IgE, IL-4, IL-5, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-31 ve Timik stromal lenfopoyetin düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (183). Costa ve ark. rosmarinik asitin 20 ve 200 mg/kg dozlarında *Blomia tropicalis* ile solunum yolu inflamasyonu indüklenen kemirgenlerde BAL sıvısı IL-4 düzeylerini düşürdüğünü bildirmişlerdir (184). Ayrıca rosmarinik asitin ovalbümin ile indüklenen gıda alerjisi fare

modelinde serum IgE düzeyini ve karaciğer dokusu IL-4, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  ekspresyonunu azalttığı bildirilmiştir (185).

Çalışmamızda ZUFA-25 grubunda serum ve BAL sıvısı IL-4 ve IL-5 düzeyleri ile serum IgE düzeyi hastalık grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu. Serum IL-5 ile BAL sıvısı IL-4 ve IL-5 seviyelerindeki düşüş kontrol ile farklı olmayacak düzeydeydi. Ayrıca ZUFA-125 grubunda serum ve BAL sıvısı IL-5 düzeyleri de OVA grubuna göre düşüktü. IgE düzeyi ise tedavi gruplarında hastalık grubuna göre farklı değildi. Ancak anlamlı olmasa da ZUFA-25 grubunda IgE düzeyinde görülen düşüş meyli, IgE üretiminde rol oynayan IL-4 düzeylerindeki düşüş ile ilgili olabilir. ZUFA-25 grubunun ZUFA-SE grubu ile karşılaştırıldığında ise serum IL-4 ve BAL IL-5 seviyelerinin ZUFA-25 grubunda daha düşük bulundu. ZUFA-25 grubunda serum ve BAL sıvısı Th2 sitokinlerindeki bu düşüş Penh değerlerindeki düşüşten sorumlu olabilir (Şekil 4.2, Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.5).

Astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'ta birçok inflamatuvar hücre lokal olarak salınan kemotaktik faktörlerin etkisiyle kandan akciğerlere geçer. Akciğerlerdeki epitel hücreleri, endotel hücreleri ve fibroblastlar dahil olmak üzere yapısal hücreler inflamatuvar mediyatörleri serbest bırakır ve inflamatuvar sürece aktif olarak katılırlar. Astımda inflamatuvar cevap, doğuştan gelen bağışıklığı (eozinofiller, nötrofiller, makrofajlar, mast hücreleri, doğal öldürücü hücreler,  $\gamma$   $\delta$ -T hücreleri, doğuştan gelen lenfoid hücreler ve dentirik hücreler) ve adaptif bağışıklığı (T ve B lenfositleri) içerir (186).

Astımda baskın inflamatuvar hücreler olan eozinofiller, astımın patofizyolojisinde solunum yolu disfonksiyonu ve doku yeniden şekillenmesine sebep olmaktadır (187). Adezyon molekülleri aracılığıyla bronşiyal dolaşımdaki vasküler endotelial hücrelere yapışan eozinofiller, solunum yolu epitel hücrelerinden salgılanan CCL11 (eotaksin) ve CCL5 (RANTES) gibi kemokinlerin yönlendirmesi altında submukozaya geçer (186). Hafif veya orta şiddette astımı olan hastaların bir kısmında nötrofiller baskındır. Sigara içen astımlı hastalarda alevlenme sırasında balgam ve solunum yollarında nötrofil sayısının arttığı bildirilmiştir (188).

Şiddetli astım formları, kortikosteroid tedavisine direnç kanda ve hastanın BAL sıvısında artmış nötrofil sayısı ile ilişkili bulunmuştur (189). Semptomatik astımı olan hastalar, aktive olma belirtileri gösteren yüksek nötrofil seviyelerine sahiptir. Bu

nötrofillerin hem sayıları hem de aktivasyon seviyeleri, belirtilerin yokluğunda veya tedaviden ve alerjik sürecin çözülmesinden sonra daha düşüktür (190). Th2 lenfositleri, astım da dahil olmak üzere alerjik hastalıkların başlamasında, ilerlemesinde ve devamlılığında önemli bir rol oynar (191). Th2 adaptif antijene özgü hücre aracılı ve hümmoral immün cevapları düzenler. CD4+ T-lenfositlerinin, B-lenfositleri tarafından IgE antikorı üretimindeki rolünden hareketle, 1980'lerin sonlarında yapılan müteakip çalışmalar, bunların alerjik astımın patofizyolojisinde de yer aldıklarını göstermiştir (192). Makrofajlar büyük ölçüde akciğerlere giden ve yerel olarak farklılaşan kan monositlerinden meydana gelir. Makrofajların heterojenliği vardır. Bazı makrofajlar proinflamatuvar profile sahipken diğerleri antiinflamatuvardır, doku onarımını destekler ve daha fagositiktir (193).

Doğan ve ark. ovalbümin ile alerjik astım modeli oluşturulmuş fareler üzerinde yaptıkları çalışmadan *Glycyrrhiza glabra* içerisinde ana flavonoid olan glabradinin BAL sıvısında nötrofil, lenfosit, eozinofil ve monosit hücre düzeylerinde anlamlı bir düşüş oluşturduğunu gözlemlemişlerdir (175). Meyan kökünden elde edilen doğal bir flavonoid olan izoliquiritigenin sigara dumanı ile indüklenen astım fare modelinde inflamatuvar hücrelerin göçünü azalttığını göstermiştir(194). *Glycyrrhiza glabra*'nın glisirizik asit içermektedir. Bu astım tedavisi için aktif bileşendir. Glisirizik asidin bir anti-astım ajanı olarak etkili olduğu gösterilmiştir (195). Ratheesh ve ark yaptıkları bir çalışmada *Ruta graveolens*'ten elde edilen bir kuinolin alkaloidi olan skimmianine'nin farelerde karragenen ile indüklenmiş pençe inflamasyonunda lipid peroksidasyonu ve oksidatif stres ilişkili nötrofil infiltrasyonunda azalttığı gösterilmiştir (196). Sistemik metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* enfekte farelerde yapılan bir çalışmada *Apium graveolens* L. alkollü ekstresinin *Staphylococcus aureus*'un çoğalmasını engellediği ve eritrosit, lökosit, nötrofil ve lenfosit hücre sayılarının kontrol grubuna benzer değerlere indirdiği belirtilmiştir (197). Ovalbümin ile solunum yolu aşırı duyarlılığı indüklenen farelerde BAL sıvısı lökosit, eozinofil, nötrofil, monosit, lenfosit hücre düzeylerinin rozmarinik asit verilen gruplarda doza bağımlı olarak anlamlı derecede düştüğü belirtilmiştir (198). Farelerde akciğer dokusunda lipit peroksidasyonu ve inflamasyonun ovalbümin ile indüklendiği bir çalışmada *Urtica dioica* ekstresinin BAL sıvısında eozinofil ve serumda lenfosit, lökosit artışını inhibe ettiği, inflamatuvar hücre akışını baskıladığı gösterilmiştir (137). *Urtica dioica* kök ekstresinin randomize, çift-kör, plasebo kontrollü alerjik rinit tedavi etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, nazal smear testinde eozinofil hücre

düzelelerini anlamlı derecede düşürdüğü gösterilmiştir (199). Piao ve arkadaşları, ovalbümin ile alerjik astım modeli oluşturulan farelerde *Trigonella gracum-foenum* esktresinin BAL sıvısı lenfosit, eozinofil, nötrofil ve makrofaj hücre düzeylerinde düşüş sağladığını belirtmişlerdir (140). Yapılan bir çalışmada trimetilik anhidrat ile deri alerjisi oluşturulmuş farelerde *Trigonella gracum-foenum* esktresinin deride eozinofil ve nötrofil infiltrasyonu azalttığı gözlemlenmiştir (200). Bu bağlamda Zufa Cevheri içeriğinde bulunan bitkilerin antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu görülmektedir. Çalışmamızda OVA grubu eozinofil, nötrofil, lenfosit ve makrofaj düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti. ZUFA-25 grubunda eozinofil, nötrofil, lenfosit ve makrofaj seviyeleri OVA grubuna göre düşüktü ve eozinofil ile lenfosit düzeyleri kontrol grubuna göre benzerdi. ZUFA-125 grubunda nötrofil ve lenfosit düzeyleri, ZUFA-250 grubunda sadece lenfosit düzeyleri OVA grubuna göre düşük bulundu. Zufa sulu eskresi ise BAL sıvısı inflamatuvar hücre düzeylerinde anlamlı bir değişikliğe sebep olmadı. IL-5, eozinofillerin kemik iliğindeki öncülerden farklılaşmasını ve solunum yolunda hayatta kalmalarını sağlar (201). ZUFA-25 grubundaki eozinofil düzeylerindeki düşüş, eozinofillerin akciğere göçünden sorumlu olan IL-5'in serum ve BAL sıvısı düzeylerindeki azalmaya bağlı olabilir. (Şekil 4.4, Şekil 4.7)

Solunum yolu yeniden şekillenmesi; goblet hücre metaplazisi, subepitelyal matriks protein birikimi ve fibroz, anjiyojenik faktörlerin aşırı ekspresyonu ve solunum yolu düz kas hücrelerinin hiperplazi/hipertrofisi gibi yapısal değişikliklerle karakterizedir (200). Astımda solunum yolu daralması büyük ölçüde solunum yolu düz kasının kasılmasına bağlıdır, ancak damar tıkanıklığı ve bronşiyal damarların sızıntıları da solunum yolu ödemine ve dolayısıyla solunum yolu daralmasına sebep olmaktadır. Ek olarak, solunum yolu düz kas hacminde artış ve fibrozis gibi yapısal değişiklikler de oluşabilmektedir (186). Astım hastalarında hücre dışı matriks düz kas ve mukus bezlerindeki değişiklikler solunum yolu fonksiyonunu ve tepki kabiliyetini etkilemektedir. Fibrozis ve hava akımı obstrüksiyonunun ana sebebi, hücre dışı matriksin solunum yolu duvarlarında birikmesidir (202). Submukozal bezlerin kistik fibroz, astım ve kronik bronşit gibi hipersekresyona sebep olan akciğer hastalıklarının patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (203).

*Hyssopus officinalis*'in, MMP-9/TIMP-1 oranının düzenlenmesi aracılığıyla solunum yolu yeniden şekillenmesi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada

*Hyssopus Officinalis*'in MMP-9 ve TIMP-1 ekspresyonlarını azalttığı ve morfolojik değişiklikleri iyileştirdiği ortaya konmuştur. *Hyssopus officinalis* L.'nin MMP-9/TIMP-1 oranını ayarlayarak ve düz kas kalınlaşmasını, goblet hücreleri hiperplazisini ve fibrozisi inhibe edebileceği öne sürülmüştür (204). Başka bir çalışmada ise *Hyssopus officinalis* L.'nin alerjik astım modeli oluşturulmuş farelerde mukus salgısını azalttığı gözlemlenmiştir (205). *Glycyrrhiza glabra*'nın ana bileşeni glisirizin'in astım hayvan modelinde uzun dönem akciğer histopatolojik değişimlerinde bazal membran, epitel ve solunum yollarının düz kas tabakası, goblet ve mast hücre sayısında olumlu değişikliklere sebep olduğu belirtilmiştir (206). *Apium graveolans* tohum ekstresinin parasetamol ile hepatotoksisite oluşturulmuş farelerde karaciğer eozinofilik hücre göçünü ortadan kaldırdığı ve daha az nekrotik alan oluşumuna sebep olduğu görülmüştür (126). *Blomia tropicalis* ile solunum yolu inflamasyonu indüklenen kemirgenlerde Rozmarinik asidin peribronşiyolar ve perivasküler bölgeye inflamatuvar hücre göçünü belirgin şekilde azalttığı belirtilmiştir (184). Yapılan başka bir çalışmada *Urtica dioica* ekstraktının akciğer dokusu inflamatuvar hücre akışını ve inflamasyon belirtilerini azalttığı gösterilmiştir (137). *Trigonella foenum-graecum* ekstresinin astım modeli oluşturulmuş hayvanların bronşlarında goblet hücre sayısını, eozinofil göçü ve kolajen birikimini azalttığı bildirilmiştir (140).

Bizim çalışmamızda tedavi gruplarında akciğer dokusu inflamasyon skoru hastalık grubuna göre azalsa da bu düşüş sadece ZUFA-25 grubunda anlamlı bulunmuştur. Bu düşüş BAL ve serum sitokin düzeylerinde, akciğer dokusuna inflamatuvar hücre göçünde görülen azalma ile paraleldir. (Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.8)

Çalışmamızda Zufa Cevheri içeriğinde bulunan bitkilerin toz karışımının in vivo olarak antiastmatik etki göstermesi, ayrıca bu bitkilerin ve GC-MS analizi ile elde edilen bileşenlerinin daha önceki çalışmalarda astımda etkili bulunması Geleneksel Uygur Tıbbında kullanılan Zufa Cevheri'nin astım karşıtı geleneksel kullanımını bilimsel olarak doğrulamaktadır.

Zufa Cevheri'nin hem sulu ekstresinin hem de toz karışımının ovalbümin ile deneysel astım modeli oluşturulan hayvanlardaki etkisini inceledik. Geleneksel kullanımda sulu ekstre tercih edilse de, toz karışımının hekzan ekstresinin GC-MS analizinde içeriğinin daha zengin olduğunu gözlemledik. Çalışmamızda Zufa Cevheri toz karışımının en düşük doz olan 25 mg/kg uygulanması Penh değerlerini, serum ve BAL

sıvısı IL-4, IL-5 düzeylerini, BAL sıvısı inflamatuvar hücre düzeylerini ve akciğer dokusu inflamasyonunu azaltarak astım üzerinde iyileştirici etki göstermiştir. Zufa Cevheri sulu ekstresi ise sadece Penh değerlerinde ve serum IL-5 düzeyinde anlamlı düşüş sağlamıştır. Sonuçlara göre in vivo çalışmamızda toz karışımın sulu ekstreye oranla daha etkili olduğunu göstermektedir. Zufa Cevheri'nin toz karışımının en düşük dozunun diğer dozlara oranla daha etkili çıkması dikkat çekicidir. Bitkiler ve bitki karışımları en eski medeniyetlerden bu yana birçok hastalığı önlemek veya tedavi etmek amacıyla tıbbi nedenlerle tüketilmektedir. Ancak bitki içeriğinde bulunan etken maddelerin bedene fazla alınması durumunda bazı toksikolojik etkiler görülebilmektedir (207). Örneğin Ginkgo biloba ekstresi, hafıza ve beyin fonksiyonlarının geliştirilmesi için kullanılan bir bitkidir ancak yüksek dozlarda kullanımının tarafından yayınlanan bir rapora göre, hem erkek hem de dişi farelerde karaciğer kanserine ve hem erkek hem de dişi sıçanlarda ve erkek farelerde tiroid bezi kanserine neden olabileceği belirtilmiştir. Yine Kapsikum cinsi bitki içeriğinde bulunan kapsaisin üzerine yapılan çalışmalarda, kapsaisinin kanser gelişimini azaltma etkisi üzerine bazı araştırmalar olmasına rağmen, kapsaicinin yüksek dozda kullanımının safra kesesi ve mide için kanserojen etkisi olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (208). Zufa Cevheri toz karışımlarında en düşük dozun etkili olmasında doz arttıkça etkinliğin azalması veya yan etkiler oluşması sorumlu olabilir. Ancak bu konunun aydınlatılması için farklı dozların kullanıldığı daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızın amacı deneysel olarak astım hastalığı oluşturulan farelerde Geleneksel Uygur Tıbbında kullanılan Zufa Cevheri'nin etkisini araştırmaktır. Çalışmamızda Zufa Cevheri içeriğinde bulunan bitkilerin toz karışımının sulu ekstresine göre, hekzan ekstresinin GC-MS analizinde bileşen sayısının hem daha çok hem de miktar olarak daha fazla olduğunu gözlemledik. Bu sebeple farelere Zufa Cevheri içeriğinde bulunan bitkilerin toz karışımını mısır yağında süspanse olarak verdik. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre Zufa Cevheri sulu ekstresi ve toz karışımlarının hepsi antiastmatik etki göstermektedir. GC-MS analizi ile elde edilen trans anetol, l-limonen, fenkon,  $\alpha$ -pinen, sabinen,  $\alpha$ -osimen, isochiapin B ve trans karveol bazı monoterpenler, linoleik asit, oleik asit, hekzandekanoik asit gibi yağ asitlerinin daha önce yapılan çalışmalarda astım ve antioksidan etkileri hakkında çalışmalar bulunması Zufa Cevheri içeriğindeki bitkisel toz karışımların sulu ve hekzan ekstrelerinin astıma karşı etkisini desteklemektedir.

ZUFA-25 solunum yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkili olan Penh değerlerini, eozinofilik inflmasyonun düzenlenmesinde rol oynayan ve Th2 hücreleri tarafından salınan serum ve BAL sıvısı IL-4, IL-5 düzeylerini, BAL sıvısındaki eozinofil, lenfosit, nötrofil ve makrofaj düzeylerini ve akciğer dokusu inflamasyonun hastalık grubundaki doza kıyasla azaltmıştır.

ZUFA-125 grubu; Penh değerlerini, BAL sıvısı IL-4 düzeylerini, serum IL-4, IL-5 düzeylerini, BAL sıvısındaki lenfosit ve nötrofil düzeylerini hastalık grubuna göre azaltmıştır.

ZUFA-250 grubu; Penh değerlerini, serum IL-5 düzeylerini, BAL sıvısındaki lenfosit düzeylerini ve hastalık grubuna oranla azaltmıştır.

ZUFA-SE grubu ise Penh değerlerini, serum IL-5 düzeyini hastalık grubuna göre azaltmıştır.

Sonuç olarak Zufa Cevheri içeriğinde bulunan bitkilerin toz karışımının süspanسیون halde ve sulu ekstrakt formlarının astım üzerine belirgin bir etkisi mevcuttur. Bununla birlikte toz halde hazırladığımız karışımlardan en düşük dozda

olanın daha etkili olması dikkat çekicidir. Bu anlamda daha düşük farklı dozlarda en etkili dozun tespit edilmesini sağlamak amacı ile çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.



## KAYNAKLAR

1. Lee J, McDonald C. (2018). Review: Immunotherapy improves some symptoms and reduces long-term medication use in mild to moderate asthma. *Ann Intern Med.* Aug;169 (4):JC17.
2. Gillissen A, Paparoupa M. (2015). Inflammation and infections in asthma. *Clin Respir J.* Jul;9(3):257–69.
3. Southworth T, Kaur M, Hodgson L, Facchinetti F, Villetti G, Civelli M, et al. (2019). Anti-inflammatory effects of the phosphodiesterase type 4 inhibitor CHF6001 on bronchoalveolar lavage lymphocytes from asthma patients. *Cytokine.* Jan;113:68–73.
4. Papi A, Blasi F, Canonica GW, Morandi L, Richeldi L, Rossi A. (2020). Treatment strategies for asthma: reshaping the concept of asthma management. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 16:75.
5. Durham AL, Caramori G, Chung KF, Adcock IM. (2016). Targeted anti-inflammatory therapeutics in asthma and chronic obstructive lung disease. *Transl Res.* Jan;167(1):192–203.
6. Amaral-Machado L, Oliveira WN, Moreira-Oliveira SS, Pereira DT, Alencar ÉN, Tsapis N, et al. (2020). Use of Natural Products in Asthma Treatment. *Evid Based Complement Alternat Med.* Feb 13; 1021258.
7. Mosihuzzaman M. (2012). Herbal medicine in healthcare--an overview. *Nat Prod Commun.* Jun;7(6):807–12.
8. Wusiman A, Abula S, Shayibuzhati M, Zhang X. (2017). Traditional Uyghur Medicine: Concepts, Historical Perspective, and Modernization. *Altern Ther Health Med.* Jun;23(6):34–41.
9. Magfired A. B. (2020). Yeni Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) için Uygur Geleneksel Tıp İlaç Önerileri (Vol. 1). Vol. 1. *Bütünleyici ve Anadolu Tıbbi Dergisi.*
10. Tohti E, Abliz MS. (1998). Uyghur Tebabet Tarihi. İshakcan, editor. Sıhhiye Nezareti Uyghur Tebabet İşhanesi.
11. Fan R, Holliday I. (2006). Policies for traditional medicine in peripheral China. *Journal of Alternative & Complementary Medicine.* 12(5):483–7.
12. Quirt J, Hildebrand KJ, Mazza J, Noya F, Kim H. (2018). Asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol.* Sep 12;14(Suppl 2):50.
13. Piloni D, Tirelli C, Domenica R Di, Conio V, Grosso A, Ronzoni V, et al. (2018). Asthma-like symptoms: is it always a pulmonary issue? Vol. 13, *Multidisciplinary respiratory medicine.* p. 21.
14. Frazer DG, Reynolds JS, Jackson MC. (2011). Determining when enhanced pause (Penh) is sensitive to changes in specific airway resistance. *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues.* Jan;74(5):287–95.
15. Park HJ, Byun MK, Kim HJ, Ahn CM, Rhee CK, Kim K, et al. (2018). Regular follow-up visits reduce the risk for asthma exacerbation requiring admission in Korean adults with asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol.*;14:29.
16. Aggarwal B, Mulgirigama A, Berend N. (2018). Exercise-induced bronchoconstriction: prevalence, pathophysiology, patient impact, diagnosis and management. *NPJ Prim Care Respir Med.* Aug;28(1):31.
17. Yii AC, Soh AZ, Chee CBE, Wang YT, Yuan JM, Koh WP. (2019). Asthma, Sinonasal Disease, and the Risk of Active Tuberculosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* Feb;7(2):641-648.e1.
18. D'Amato M, Molino A, Calabrese G, Cecchi L, Annesi-Maesano I, D'Amato G. (2018). The impact of cold on the respiratory tract and its consequences to respiratory health. *Clin Transl Allergy.*;8:20.
19. Padem N, Saltoun C. (2019). Classification of asthma. *Allergy Asthma Proc.* Nov;40(6):385–8.
20. Koterba AP, Saltoun CA. (2012). Chapter 9: Asthma classification. *Allergy Asthma Proc.*;33 Suppl 1:28–31.
21. Martinez FD. (2006). Inhaled corticosteroids and asthma prevention. *Lancet.* Aug;368(9537):708–10.
22. Elward KS, Pollart SM. (2010). Medical Therapy for Asthma: Updates from the NAEPP Guidelines. *Am Fam Physician.* Nov;82(10):1242–51.
23. Orihara K, Dil N, Anaparti V, Moqbel R. (2010). What's new in asthma pathophysiology and immunopathology? *Expert Rev Respir Med.* Oct;4(5):605–29.
24. FitzGerald JM, Boulet LP, McIvor RA, Zimmerman S, Chapman KR. (2006). Asthma control in Canada remains suboptimal: the Reality of Asthma Control (TRAC) study. *Can Respir J.*;13(5):253–9.
25. Amador C, Weber C, Varacallo M. (2023). Anatomy, Thorax, Bronchial. *In Treasure Island (FL).*
26. Stevenson DD, Szczeklik A. (2006). Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* Oct;118(4):773–8.

27. Liu MC, Hubbard WC, Proud D, Stealey BA, Galli SJ, Kagey-Sobotka A, et al. (1991). Immediate and late inflammatory responses to ragweed antigen challenge of the peripheral airways in allergic asthmatics. Cellular, mediator, and permeability changes. *Am Rev Respir Dis*. Jul;144(1):51–8.
28. Cohn L, Elias JA, Chupp GL. (2004). Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol*.;22:789–815.
29. Holgate ST, Polosa R. (2006). The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet*. Aug;368(9537):780–93.
30. Akbari O, Faul JL, Hoyte EG, Berry GJ, Wahlström J, Kronenberg M, et al. (2006). CD4+ invariant T-cell-receptor+ natural killer T cells in bronchial asthma. *N Engl J Med*. Mar;354(11):1117–29.
31. Zimmermann N, Hershey GK, Foster PS, Rothenberg ME. (2003). Chemokines in asthma: cooperative interaction between chemokines and IL-13. *J Allergy Clin Immunol*. Feb;111(2):227–42; quiz 243.
32. Galli SJ, Kalesnikoff J, Grimbaldston MA, Piliponsky AM, Williams CMM, Tsai M. (2005). Mast cells as “tunable” effector and immunoregulatory cells: recent advances. *Annu Rev Immunol*.;23:749–86.
33. Williams TJ. (2004). The eosinophil enigma. *J Clin Invest*. Feb;113(4):507–9.
34. Wenzel SE. (2006). Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*. Aug;368(9537):804–13.
35. Kuipers H, Lambrecht BN. (2004). The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma. *Curr Opin Immunol*. Dec;16(6):702–8.
36. Peters-Golden M. (2004). The alveolar macrophage: the forgotten cell in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. Jul;31(1):3–7.
37. Polito AJ, Proud D. (1998). Epithelia cells as regulators of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. Nov;102(5):714–8.
38. Steinke JW, Borish L. (2001). Th2 cytokines and asthma. Interleukin-4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists. *Respir Res*.;2(2):66–70.
39. Pelaia C, Heffler E, Crimi C, Maglio A, Vatrella A, Pelaia G, et al. (2022). Interleukins 4 and 13 in Asthma: Key Pathophysiologic Cytokines and Druggable Molecular Targets. *Front Pharmacol*.;13:851940.
40. Pelaia C, Paoletti G, Puggioni F, Racca F, Pelaia G, Canonica GW, et al. (2019). Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma. *Front Physiol*.;10:1514.
41. Moy FJ, Diblasio E, Wilhelm J, Powers R. (2001). Solution structure of human IL-13 and implication for receptor binding. *J Mol Biol*. Jun;310(1):219–30.
42. LaPorte SL, Juo ZS, Vaclavikova J, Colf LA, Qi X, Heller NM, et al. (2008). Molecular and structural basis of cytokine receptor pleiotropy in the interleukin-4/13 system. *Cell*. Jan;132(2):259–72.
43. Rael EL, Lockey RF. (2011). Interleukin-13 signaling and its role in asthma. *World Allergy Organ J*. Mar;4(3):54–64.
44. Garman SC, Kinet JP, Jardetzky TS. (1998). Crystal structure of the human high-affinity IgE receptor. *Cell*. Dec;95(7):951–61.
45. Matucci A, Vultaggio A, Maggi E, Kasuje I. (2018). Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? *Respir Res*. Jun;19(1):113.
46. Gelfand EW, Dakhama A. (2006). CD8+ T lymphocytes and leukotriene B4: novel interactions in the persistence and progression of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. Mar;117(3):577–82.
47. Peters-Golden M, Gleason MM, Togias A. (2006). Cysteinyl leukotrienes: multi-functional mediators in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. Jun;36(6):689–703.
48. Jo-Watanabe A, Okuno T, Yokomizo T. (2019). The Role of Leukotrienes as Potential Therapeutic Targets in Allergic Disorders. *Int J Mol Sci*. Jul;20(14).
49. Hallstrand TS, Henderson WRJ. (2010). An update on the role of leukotrienes in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. Feb;10(1):60–6.
50. Strunk RC, Szeffler SJ, Phillips BR, Zeiger RS, Chinchilli VM, Larsen G, et al. (2003). Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. Nov;112(5):883–92.
51. Almadhoun K, Sharma S. (2023). Bronchodilators. *In Treasure Island (FL)*.
52. Williams SG, Schmidt DK, Redd SC, Storms W. (2003). Key clinical activities for quality asthma care. Recommendations of the National Asthma Education and Prevention Program. *MMWR Recomm Rep*. Mar;52(RR-6):1–8.
53. Alangari AA. (2014). Corticosteroids in the treatment of acute asthma. *Ann Thorac Med*. Oct;9(4):187–92.

54. Edwards MR, Walton RP, Jackson DJ, Feleszko W, Skevaki C, Jartti T, et al. (2018). The potential of anti-infectives and immunomodulators as therapies for asthma and asthma exacerbations. *Allergy*. Jan;73(1):50–63.
55. Chauhan BF, Chong J, Asher I. (2019). Antileukotriene agents compared with placebo in children and adults with mild asthma. *Cochrane Database Syst Rev.*;2019(12).
56. Andreasson KH, Skou ST, Ulrik CS, Madsen H, Sidenius K, Assing KD, et al. (2022). Breathing Exercises for Asthma Patients in Specialist Care: A Multicenter Randomized Trial. *Ann Am Thorac Soc*.
57. Sinyor B. (2022). Pathophysiology Of Asthma. In: StatPearls [Internet] Treasure Island (FL) [Internet]. *StatPearls Publishing*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551579/>
58. Schmidt B, Ribnicky DM, Poulev A, Logendra S, Cefalu WT, Raskin I. (2008). A natural history of botanical therapeutics. *Metabolism*. Jul;57(7 Suppl 1):S3-9.
59. Rishton GM. (2008). Natural products as a robust source of new drugs and drug leads: past successes and present day issues. *Am J Cardiol*. May;101(10A):43D-49D.
60. World Health Organization. (2005). National Policy on Traditional Medicine and Regulation of Herbal Medicines. *Report of WHO global survey*.
61. Xutian S, Zhang J, Louise W. (2009). New exploration and understanding of traditional Chinese medicine. *Am J Chin Med* (Gard City N Y); 37(3):411–26.
62. Li WF, Jiang JG, Chen J. (2008). Chinese medicine and its modernization demands. *Arch Med Res*. Feb;39(2):246–51.
63. Barnes PM, Bloom B, Nahin RL. (2008). Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007. *Natl Health Stat Report*. Dec;(12):1–23.
64. Qato DM, Alexander GC, Conti RM, Johnson M, Schumm P, Lindau ST. (2008). Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA*. Dec;300(24):2867–78.
65. Abdulveli Bozlar M, Aljunid SM. (2020). The practice of Traditional and Complementary Medicine among Health Professionals in Malasia. Singapore: *Partridge Publishing*. p. 40
66. Harrison RA, Holt D, Pattison DJ, Elton PJ. (2004). Who and how many people are taking herbal supplements? A survey of 21,923 adults. *Int J Vitam Nutr Res*. May;74(3):183–6.
67. Cohen PA, Ernst E. (2010). Safety of herbal supplements: a guide for cardiologists. *Cardiovasc Ther*. Aug;28(4):246–53.
68. Tilburt JC, Kaptchuk TJ. (2008). Herbal medicine research and global health: an ethical analysis. *Bull World Health Organ*. Aug;86(8):594–9.
69. Sahoo N, Manchikanti P, Dey S. (2010). Herbal drugs: standards and regulation. *Fitoterapia*. Sep;81(6):462–71.
70. Li JWH, Vederas JC. (2009). Drug discovery and natural products: end of an era or an endless frontier? *Science*. Jul;325(5937):161–5.
71. Brower V. (2008). Back to nature: extinction of medicinal plants threatens drug discovery. Vol. 100, *Journal of the National Cancer Institute*. United States; p. 838–9.
72. Ömür T, Alirazi AM, Yusuf Hacı A, Tursuntoğlu A, Muhammet E, Tursun T, et al. (2004). editors. *Asasi Nezeriyeler*. Vol. 1. Şincan: *Şincan Halk Sıhhiye Neşriyat*.
73. Mattohti T. (2015). Uyghur Medicine in Practice: A Study in Khotan. *Coll Antropol*. Jun;39(2):433–6.
74. Emçi MAH. (2019). Geleneksel Uygur Tıbbi ve Eczabilimlerinin tarihi Gelişim Süreci. *Uygur Tıbbi Araştırmalar Dergisi*.;5–10.
75. Tekin T. (1989). Wisdom of Royal Glory (Kutadgu Bilig): A Turko-Islamic Mirror for Princes. *JSTOR*.
76. Abdulhamit Y. (1985). The Best Theories of Traditional Uyghur Medicine. Beijing: *Minority Publishing House*.
77. Yu E, Amri H. (2016). China's Other Medical Systems: Recognizing Uyghur, Tibetan, and Mongolian Traditional Medicines. *Glob Adv Health Med*. Jan;5(1):79–86.
78. Janzen JM. (2002). The social fabric of health: An introduction to medical anthropology. *McGraw-Hill Humanities, Social Sciences & World Languages*.
79. Ahmed H, Jamalidin B, Abdulhamid M., Osman T., Huşur AH., Hebibulla A. (2009). Uygur Tibabiti Kamusi. In: *Uygur Tibabiti Kamusi*. p. 153–88.
80. Pan W. (2008). Distribution of Literature about Uyghur Medicine in Chinese Journals. *Med Inform*.;5:629–30.
81. Qi YD, Li LP XPG. (2016). The Influence of Silk Road on Uyghur Medicine. *Mod Chin Med*.;18(3):375–8.
82. Abdulhamit M. (2004). The studies on treatment of Uyghur Medicine. Xinjiang, Urumqi: *People Health Press*.

83. Abdukadir A, Dubrovin D, Amat N, Liu W, Hasim A, Aikemu A, et al. (2015). The origins of Uyghur medicine: Debates and perspectives. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences.*;2(4):217–26.
84. Rahmet S, Muhammedi MM, Tevekkel B. (1997). *Meşhur Uyğur Tabipleri*. Kaşgar Uyğur Neşriyat.
85. Moḥaqqueq M. (1993). Ketāb fi'l-šokuk 'alā Jālinus. *Tahran: Tehran Press*.
86. Ra-sā'el Falsafiya Ma'a Qeṭ'a Bāqia Men Kotobeh Al-mafquda (1939). Opera Philosophica Fragmentaque Quae Superssunt. Cairo, Egypt: *Springer Science+Business Media*.
87. Burnett CSF, Jacquart D. (1994). Constantine the African and 'Alī Ibn Al-'Abbās Al-Mağūsī: *The Pantegni and Related Texts*. Vol. 10. Brill.
88. Atawullah SA., Abdukadir, A. (2001). Study on the development history of Uyghur medicine in the middle ages. *Xinjiang Uyghur Med Col.*;4:41–6.
89. Dora Olqimi. (1998). Çin Halk Cumhuriyeti Sıhhiye Mastirliği.
90. Jahantigh O, Najafi F, Badi HN, Khavari-Nejad RA, Sanjarian F. (2016). Changes in antioxidant enzymes activities and proline, total phenol and anthocyanine contents in *Hyssopus officinalis* L. plants under salt stress. *Acta Biol Hung.* Jun;67(2):195–204.
91. Fatemeh F, Hamedeyazdan S. A. (2011). Review on *Hyssopus officinalis* L.: Composition and biological activities. *Afr J Pharm Pharmacol.* Nov 8;5:1959–66.
92. Said-Al Ahl HA, Abbas ZK, Sabra AS, Tkachenko KG. (2015). Essential oil composition of *Hyssopus officinalis* L. cultivated in Egypt. *Int J Plant Sci Ecol.*;1:49–53.
93. Nurmuhammet Hacı A, Abdurreşid A, Emçi AHK, Erkin K, Metkasım T, Sadık R, et al. (2006). Editors. Uyğur Tebabeti Ham Dorilar 3. Cilt. *Şincan Halk Neşriyat*.
94. Fathiazad F, Mazandarani M, Hamedeyazdan S. (2011). Phytochemical analysis and antioxidant activity of *Hyssopus officinalis* L. from Iran. *Adv Pharm Bull.*;1(2):63–7.
95. Lu M, Battinelli L, Daniele C, Melchioni C, Salvatore G, Mazzanti G. (2002). Muscle relaxing activity of *Hyssopus officinalis* essential oil on isolated intestinal preparations. *Planta Med.* Mar;68(3):213–6.
96. Javid A, Motevalli Haghi N, Emami SA, Ansari A, Zojaji SA, Khoshkhui M, et al. (2019). Short-course administration of a traditional herbal mixture ameliorates asthma symptoms of the common cold in children. *Avicenna J Phytomed.*;9(2):126–33.
97. Wang H ying, Ding J bing, Halmurat U, Hou M, Xue Z qin, Zhu M, et al. (2011). The effect of Uyğur medicine *Hyssopus officinalis* L on expression of T-bet, GATA-3 and STAT-3 mRNA in lung tissue of asthma rats]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* Aug;27(8):876–9.
98. Semerdjieva IB, Burducea M, Astatkie T, Zheljzkov VD, Dincheva I. (2019). Essential Oil Composition of *Ruta graveolens* L. Fruits and *Hyssopus officinalis* Subsp. *aristatus* (Godr.) Nyman Biomass as a Function of Hydrodistillation Time. *Molecules.* Nov;24(22).
99. Badgujar SB, Patel V V, Bandivdekar AH. (2014). *Foeniculum vulgare* Mill: a review of its botany, phytochemistry, pharmacology, contemporary application, and toxicology. *Biomed Res Int.*;2014:842674.
100. Yusuf A, Emçi M, Muhammetsiddık E, Kavuz R. (2012). Editors. Uyğur Tebabeti Ham Dorilar 1. Cilt. *Sincan Sıhhiye Halk Neşriyat*.
101. Choi EM, Hwang JK. (2004). Antiinflammatory, analgesic and antioxidant activities of the fruit of *Foeniculum vulgare*. *Fitoterapia.* Sep;75(6):557–65.
102. Mahboubi M. (2019). *Foeniculum vulgare* as Valuable Plant in Management of Women's Health. *J Menopausal Med.* Apr;25(1):1–14.
103. Alam P, Abdel-Kader MS, Alqarni MH, Zaatout HH, Ahamad SR, Shakeel F. (2019). Chemical composition of fennel seed extract and determination of fenchone in commercial formulations by GC-MS method. *J Food Sci Technol.* 2019 May;56(5):2395–403.
104. Al-Snafi A. (2018). The chemical constituents and pharmacological effects of *Foeniculum vulgare*-A review. May 1;8.
105. Chen C, Wang R, Zhou S, Zhao J, Xu Y. (2014). Effects of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels on the proliferation and secretion of human airway smooth muscle cells. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* Dec;13(6):420–7.
106. Harat ZN, Sadeghi MR, Sadeghipour HR, Kamalinejad M, Eshraghian MR. (2008). Immobilization effect of *Ruta graveolens* L. on human sperm: a new hope for male contraception. *J Ethnopharmacol.* Jan;115(1):36–41.
107. Van Der Velden J, Sum G, Barker D, Koumoundouros E, Barcham G, Wulff H, et al. (2013). K(Ca)<sub>3.1</sub> channel-blockade attenuates airway pathophysiology in a sheep model of chronic asthma. *PLoS One.*;8(6):e66886.
108. Águila L, Ruedlinger J, Mansilla K, Ordenes J, Salvatici R, de Campos RR, et al. (2015). Relaxant effects of a hydroalcoholic extract of *Ruta graveolens* on isolated rat tracheal rings. *Biol Res.* Jun;48(1):28.
109. Raghav SK, Gupta B, Agrawal C, Goswami K, Das HR. (2006). Anti-inflammatory effect of *Ruta graveolens* L. in murine macrophage cells. *J Ethnopharmacol.* Mar;104(1–2):234–9.

110. Ivanova A, Mikhova B, Najdenski H, Tsvetkova I, Kostova I. (2005). Antimicrobial and cytotoxic activity of *Ruta graveolens*. *Fitoterapia*. Jun;76(3–4):344–7.
111. Kooti W, Daraei N. (2017). A Review of the Antioxidant Activity of Celery (*Apium graveolens* L.). *J Evid Based Complementary Altern Med*. Oct;22(4):1029–34.
112. Al-Shuneigat J, Tarawneh I, Al-Qudah M, Al-Sarayreh S, Al-sarairah Y, Al-sharafa K. (2015). The Chemical Composition and the Antibacterial Properties of *Ruta Graveolens* L. Essential Oil Grown in Northern Jordan. *Jordan J Biol Sci*. Jun 7;8:139–43.
113. Fiore C, Eisenhut M, Ragazzi E, Zanchin G, Armanini D. (2005). A history of the therapeutic use of liquorice in Europe. *J Ethnopharmacol*. Jul;99(3):317–24.
114. Fenwick GR, Lutomski J, Nieman C. (1990). Liquorice, *Glycyrrhiza glabra* L.—Composition, uses and analysis. *Food Chem*. 38(2):119–43.
115. Kang MR, Park KH, Oh SJ, Yun J, Lee CW, Lee MY, et al. (2015). Cardiovascular protective effect of glabridin: Implications in LDL oxidation and inflammation. *Int Immunopharmacol*. Dec;29(2):914–8.
116. Jiang M, Zhao S, Yang S, Lin X, He X, Wei X, et al. (2020). An “essential herbal medicine”—Licorice: A review of phytochemicals and its effects in combination preparations. *J Ethnopharmacol*. 249:112439.
117. Pastorino G, Cornara L, Soares S, Rodrigues F, Oliveira MBPP. (2018). Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review. *Phytother Res*. Dec;32(12):2323–39.
118. Xiaoying W, Han Z, Yu W. (2017). Sustained Energy for Enhanced Human Functions and Activity. *Glycyrrhiza glabra*.
119. Sharma V, Katiyar A, Agrawal RC. (2018). *Glycyrrhiza glabra*: Chemistry and Pharmacological Activity. *Sweeteners: Pharmacology, Biotechnology, and Applications*. p. 87–100.
120. Dehdari S, Hajimehdipoor H. (2018). Medicinal Properties of *Adiantum capillus-veneris* Linn. in Traditional Medicine and Modern Phytotherapy: A Review Article. *Iran J Public Health*. Feb;47(2):188–97.
121. Ibraheim ZZ, Ahmed AS, Gouda YG. (2011). Phytochemical and biological studies of *Adiantum capillus-veneris* L. *Saudi Pharmaceutical Journal*. Apr;19(2):65–74.
122. SLVVSN KSK, Anbu J, ANJANA A, Sumithra M, Sathish R. (2012). Influence of ethanolic leaf extract of *Sargassum wightii* and *Adiantum capillus* on histamine induced asthma in animal model. *Group (New York)*.129 (19.0):30–97.
123. Al-Asmari AK, Athar MT, Kadasah SG. (2017). An Updated Phytopharmacological Review on Medicinal Plant of Arab Region: *Apium graveolens* Linn. *Pharmacogn Rev*.11(21):13–8.
124. Yusuf A, Emçi M, Muhammetsiddik E. (2012). Uygur Tebabeti Ham Dorilar. Kavuz R, editors. 2. Cilt. *Şinçan Sıhhiye Halk Neşriyat*.
125. Hardani A, Afzalzadeh MR, Amirzargar A, Mansouri E, Meamar Z. (2015). Effects of aqueous extract of celery (*Apium graveolens* L.) leaves on spermatogenesis in healthy male rats. *Avicenna J Phytomed*. 5(2):113–9.
126. Singh A, Handa SS. (1995). Hepatoprotective activity of *Apium graveolens* and *Hygrophila auriculata* against paracetamol and thioacetamide intoxication in rats. *J Ethnopharmacol*. Dec;49(3):119–26.
127. Abd El-Mageed NM. (2011). Hepatoprotective effect of feeding celery leaves mixed with chicory leaves and barley grains to hypercholesterolemic rats. *Pharmacogn Mag*. Apr;7(26):151–6.
128. Nagella P, Ahmad A, Kim SJ, Chung IM. (2012). Chemical composition, antioxidant activity and larvicidal effects of essential oil from leaves of *Apium graveolens*. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. Apr;34(2):205–9.
129. Zidorn C, Jöhrer K, Ganzera M, Schubert B, Sigmund EM, Mader J, et al. (2005). Polyacetylenes from the Apiaceae vegetables carrot, celery, fennel, parsley, and parsnip and their cytotoxic activities. *J Agric Food Chem*. Apr;53(7):2518–23.
130. Awad H., Awda JM., ABD-Alssirag M., Allaalfalahi D. (2019). GC-mass analysis of (*Apium graveolens*) leaf extracts obtained with aqueous and methanol extraction and study its antimicrobial activity. *Asian Journal of Microbiology, Biotechnology & Environmental Sciences Paper*. 21(1).p.58-64
131. Al-bayati N, Razzak AA, Babylon EAMMJ. (2008). The effect of celery seeds with honey in treatment of bronchial asthma. *Medical Journal of Babylon* [Internet]. 2008 [cited 2023 Jul 17]; Available from: <https://www.iasj.net/iasj/download/6c3320c7d5d31cf9>
132. Mahboubi M. (2016). *Rosa damascena* as holy ancient herb with novel applications. Vol. 6, *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. National Taiwan University. p. 10–6.
133. Shafei MN, Rakhshandah H, Boskabady MH. (2003). Antitussive Effect of *Rosa damascena* in Guinea pigs [Internet]. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2003. Available from: [www.SID.ir](http://www.SID.ir)

134. Akram M, Riaz M, Munir N, Akhter N, Zafar S, Jabeen F, et al. (2019). Chemical constituents, experimental and clinical pharmacology of *Rosa damascena* : a literature review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. Nov 11;72.
135. Bhuwan Chandra Joshi MMANK. (2014). Pharmacognostical review of *Urtica dioica* L. *International Journal of Green Pharmacy* [Internet]. [cited 2014 Oct 16];201–4. Available from: <http://www.greenpharmacy.info>
136. Paulauskiene A, Tarasevičienė Ž, Laukagalis V. (2021). Influence of Harvesting Time on the Chemical Composition of Wild Stinging Nettle (*Urtica dioica* L.). *Plants*. Apr 2;10:686.
137. Zemouri H, Sekiou O, Ammar S, El Feki A, Bouaziz M, Messarah M, et al. (2017). *Urtica dioica* attenuates ovalbumin-induced inflammation and lipid peroxidation of lung tissues in rat asthma model. *Pharm Biol.*;55(1):1561–8.
138. Srinivasan K. (2006). Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*): A review of health beneficial physiological effects. Vol. 22, *Food Reviews International*. p. 203–24.
139. Yadav UCS, Baquer NZ. (2014). Pharmacological effects of *Trigonella foenum-graecum* L. in health and disease. Vol. 52, *Pharmaceutical Biology*. p. 243–54.
140. Piao CH, Bui TT, Song CH, Shin HS, Shon DH, Chai OH. (2017). *Trigonella foenum-graecum* alleviates airway inflammation of allergic asthma in ovalbumin-induced mouse model. *Biochem Biophys Res Commun*. Jan;482(4):1284–8.
141. Yadav UCS, Baquer NZ. (2014). Pharmacological effects of *Trigonella foenum-graecum* L. in health and disease. *Pharm Biol*. Feb;52(2):243–54.
142. Priya V, Jananie RK, Vijayalakshmi K. (2011). GC/MS determination of bioactive components of *Trigonella foenum grecum*. *J Chem Pharm Res*. Jan 1;3: 35–40.
143. Oecd/Ocde 425 Oecd Guideline For Testing Of Chemicals Acute Oral Toxicity-Up-and-Down Procedure Introduction. 2001.
144. Nair AB, Jacob S. (2023). A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *J Basic Clin Pharm* [Internet]. 2016 [cited Jun 12];7(2):27. Available from: [/pmc/articles/PMC4804402/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36844402/)
145. Frazer DG, Reynolds JS, Jackson MC. (2011). Determining when enhanced pause (Penh) is sensitive to changes in specific airway resistance. *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues*. Jan;74(5):287–95.
146. WHO. Traditional, Complementary and Integrative Medicine [Internet]. Erişim Tarihi: 21.04.2023. Available from: [https://www.who.int/health-topics/traditional-complementary-and-integrative-medicine#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/traditional-complementary-and-integrative-medicine#tab=tab_1)
147. WHO. WHO traditional medicine strategy, Erişim Tarihi: 11.07.2022.
148. WHO. WHO global report on traditional and complementary medicine Erişim Tarihi: 03.06.2020.
149. WHO Drug Information Contents [Internet]. Erişim Tarihi: 01.05.2021, Available from: <http://www.who.int/druginformation>.
150. Yuan H, Ma Q, Ye L, Piao G. (2016). The traditional medicine and modern medicine from natural products. *Molecules*. May 1;21(5).
151. Liu-Helmersson J, Ouma A. (2021). Sámi traditional medicine: practices, usage, benefit, accessibility and relation to conventional medicine, a scoping review study. *Int J Circumpolar Health*.;80(1).
152. Chan K, Shaw D, Simmonds MSJ, Leon CJ, Xu Q, Lu A, et al. (2012). Good practice in reviewing and publishing studies on herbal medicine, with special emphasis on traditional Chinese medicine and Chinese materia medica. *J Ethnopharmacol*. Apr 10;140(3):469–75.
153. Matos LC, Machado JP, Monteiro FJ, Greten HJ. (2021). Understanding Traditional Chinese Medicine Therapeutics: An Overview of the Basics and Clinical Applications. *Healthcare (Basel)*. Mar;9(3).
154. Hou Y, Wei D, Zhang Z, Guo H, Li S, Zhang J, et al. (2022). FABP5 controls macrophage alternative activation and allergic asthma by selectively programming long-chain unsaturated fatty acid metabolism. *Cell Rep*. Nov 15;41(7).
155. Lee SY, Bae CS, Seo NS, Na CS, Yoo HY, Oh DS, et al. (2019) *Camellia japonica* oil suppressed asthma occurrence via GATA-3 & IL-4 pathway and its effective and major component is oleic acid. *Phytomedicine*. Apr 1;57:84–94.
156. Kim SH, Hong JH, Yang WK, Kim HJ, An HJ, Lee YC. (2021). *Cryptotympana pustulata* extract and its main active component, oleic acid, inhibit ovalbumin-induced allergic airway inflammation through inhibition of th2/gata-3 and interleukin-17/roty signaling pathways in asthmatic mice. *Molecules*. Apr 1;26(7).
157. Johnathan M, Gan SH, Ezumi MFW, Faezahtul AH, Nurul AA. (2016). Phytochemical profiles and inhibitory effects of Tiger Milk mushroom (*Lignosus rhinocerus*) extract on ovalbumin-induced airway inflammation in a rodent model of asthma. *BMC Complement Altern Med*. Jun 3;16(1).

158. Alvarenga JFR, Genaro B., Costa BL, Purgatto E., Manach C., Fiamoncini J. (2021) Monoterpenes: current knowledge on food source, metabolism, and health effects. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2023 [cited Aug 13];10(63):1352–89. Available from: 10.1080/10408398.2021.1963945
159. Sung YY, Kim SH, Kim DS, Lee JE, Kim HK. (2017). Illicium verum Extract and Trans-Anethole Attenuate Ovalbumin-Induced Airway Inflammation via Enhancement of Foxp3+ Regulatory T Cells and Inhibition of The Cytokines in Mice. *Mediators Inflamm*.
160. Patel M, Narke D, Kurade M, Frey KM, Rajalingam S, Siddiquee A, et al. (2020). Limonene-induced activation of A2A adenosine receptors reduces airway inflammation and reactivity in a mouse model of asthma. *Purinergic Signal*. Sep 1;16(3):415–26.
161. Joshua PE, Yahaya J, Ekpo DE, Ogidigo JO, Odiba AS, Asomadu RO, et al. (2022). Modulation of immunological responses by aqueous extract of Datura stramonium L. seeds on cyclophosphamide-induced immunosuppression in Wistar rats. *BMC Immunol*. Dec 1;23(1).
162. Csikós E, Csekó K, Kemény Á, Draskóczy L, Kereskai L, Kocsis B, et al. (2022). Pinus sylvestris L. and Syzygium aromaticum (L.) Merr. & L. M.. Perry Essential Oils Inhibit Endotoxin-Induced Airway Hyperreactivity despite Aggravated Inflammatory Mechanisms in Mice. *Molecules*. Jun 1;27(12).
163. Darzi SE, Khazraei SP, Amirghofran Z. (2018). The immunoinhibitory and apoptosis-inducing activities of Foeniculum vulgare on human peripheral blood lymphocytes. *Res Pharm Sci*. Apr;13(2):103–10.
164. Yea SS, Jeong HS, Choi CY, Park KR, Oh S, Shin JG, et al. (2006). Inhibitory effect of anethole on T-lymphocyte proliferation and interleukin-2 production through down-regulation of the NF-AT and AP-1. *Toxicol In Vitro*. Oct;20(7):1098–105.
165. Navarrete A, Ávila-Rosas N, Majín-León M, Balderas-López JL, Alfaro-Romero A, Tavares-Carvalho JC. (2017). Mechanism of action of relaxant effect of agastache mexicana ssp. Mexicana essential oil in guinea-pig trachea smooth muscle. *Pharm Biol*. Sep 21;55(1):96–100.
166. Javadi B, Sahebkar A, Emami SA. (2017). Medicinal Plants for the Treatment of Asthma: A Traditional Persian Medicine Perspective. *Curr Pharm Des*;23(11):1623–32.
167. Yuda H, Adachi Y, Taguchi O, Gabazza EC, Hataji O, Fujimoto H, et al. (2004). Activated protein C inhibits bronchial hyperresponsiveness and Th2 cytokine expression in mice. *Blood*. Mar 15;103(6):2196–204.
168. Lomask M. (2006). Further exploration of the Penh parameter. *Exp Toxicol Pathol*. Jun;57 Suppl 2:13–20.
169. Bates JHT, Irvin CG. (2003). Measuring lung function in mice: the phenotyping uncertainty principle. *J Appl Physiol*. Apr;94(4):1297–306.
170. Irvin CG, Bates JHT. (2003). Measuring the lung function in the mouse: the challenge of size. *Respir Res*;4(1):4.
171. Hoymann HG. (2012). Lung function measurements in rodents in safety pharmacology studies. *Front Pharmacol*;3:156.
172. Berndt A, Leme AS, Williams LK, Von Smith R, Savage HS, Stearns TM, et al. (2011). Comparison of unrestrained plethysmography and forced oscillation for identifying genetic variability of airway responsiveness in inbred mice. *Physiol Genomics*. Jan;43(1):1–11.
173. Brambilla E, Negoescu A, Gazzeri S, Lantuejoul S, Moro D, Brambilla C, et al. (1996). Apoptosis-related factors p53, Bcl2, and Bax in neuroendocrine lung tumors. *Am J Pathol*. Dec;149(6):1941–52.
174. Oliva A, Meepagala KM, Wedge DE, Harries D, Hale AL, Aliotta G, et al. (2003). Natural fungicides from Ruta graveolens L. leaves, including a new quinolone alkaloid. *J Agric Food Chem*. Feb;51(4):890–6.
175. Dogan MF, Parlar A, Cam SA, Tosun EM, Uysal F, Arslan SO. (2020). Glabridin attenuates airway inflammation and hyperresponsiveness in a mice model of ovalbumin-induced asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. Aug 1;63.
176. Liang Z, Xu Y, Wen X, Nie H, Hu T, Yang X, et al. (2016). Rosmarinic acid attenuates airway inflammation and hyperresponsiveness in a murine model of asthma. *Molecules*. Jun 1;21(6).
177. Hammad H, Lambrecht BN. (2021). The basic immunology of asthma. Vol. 184, *Cell. Elsevier B.V*. ;. p. 1469–85.
178. Maspero J, Adir Y, Al-Ahmad M, Celis-Preciado CA, Colodenco FD, Giavina-Bianchi P, et al. (2022). Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases. Vol. 8, *ERJ Open Research. European Respiratory Society*.
179. Lambrecht BN, Hammad H, Fahy J V. (2019). The Cytokines of Asthma. Vol. 50, Immunity. *Cell Press*;. p. 975–91.
180. Wang YN, Ma J, Ma XM, Ding J, Jia H, Zhu M, et al. (2008). Effects of Uyгур herb Hyssopus officinalis L. on cytokines in allergic asthma mice. *Shanghai Zhong Yiyao Daxue Xuebao*;22:58–60.

181. Sun X, Nasab EM, Athari SM, Athari SS. (2021). Anti-inflammatory effect of herbal traditional medicine extract on molecular regulation in allergic asthma. *Allergol Select*. Jan 1;5(01):148–56.
182. Ram A, Mabalirajan U, Das M, Bhattacharya I, Dinda AK, Gangal S V, et al. (2006). Glycyrrhizin alleviates experimental allergic asthma in mice. *Int Immunopharmacol*. Sep;6(9):1468–77.
183. Che DN, Cho BO, Shin JY, Kang HJ, Kim J su, Choi J, et al. (2020 ). Anti-atopic dermatitis effects of hydrolyzed celery extract in mice. *J Food Biochem*. Jun 1;44(6).
184. Costa RS, Carneiro TCB, Cerqueira-Lima AT, Queiroz NV, Alcântara-Neves NM, Pontes-De-Carvalho LC, et al. (2012). Ocimum gratissimum Linn. and rosmarinic acid, attenuate eosinophilic airway inflammation in an experimental model of respiratory allergy to *Blomia tropicalis*. *Int Immunopharmacol*. May;13(1):126–34.
185. Jia B, Shang J, Zeng H, Wang X, Fang M, Xu L, et al. (2023). Hepatoprotective Effects of Rosmarinic Acid on Ovalbumin-Induced Intestinal Food Allergy Mouse Model. *Molecules*. Jan 1;28(2).
186. Barnes PJ. (2017). Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. Vol. 131, Clinical Science. *Portland Press Ltd.*; p. 1541–58.
187. Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. (2013). Eosinophils: Changing perspectives in health and disease. Vol. 13, *Nature Reviews Immunology*. p. 9–22.
188. Bittar HET, Yousem SA, Wenzel SE. (2015). Pathobiology of severe asthma. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. Jan 1;10: 511–45.
189. Ciepiela O, Ostafin M, Demkow U. (2015). Neutrophils in asthma-A review. Vol. 209, *Respiratory Physiology and Neurobiology*. Elsevier;. p. 13–6.
190. Monteseirín J. (2009). Neutrophils and Asthma. Vol. 19, *J Investig Allergol Clin Immunol*.
191. van Oosterhout AJM, Bloksma N. (2005). Regulatory T-lymphocytes in asthma. Vol. 26, *European Respiratory Journal*. p. 918–32.
192. Durham SR, Till SJ, Corrigan CJ. (2000). II. Organ-specific effects of systemic inflammatory activation: T lymphocytes in asthma: Bronchial versus peripheral responses. Vol. 106, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Mosby Inc.
193. Morales-Nebreda L, Misharin A V., Perlman H, Scott Budinger GR. (2015). The heterogeneity of lung macrophages in the susceptibility to disease. *European Respiratory Review*. Sep 1;24(137):505–9.
194. Kim SH, Hong JH, Yang WK, Geum JH, Kim HR, Choi SY, et al. (2020). Herbal Combinational Medication of Glycyrrhiza glabra, Agastache rugosa Containing Glycyrrhizic Acid, Tiliarin Inhibits Neutrophilic Lung Inflammation by Affecting CXCL2, Interleukin-17/STAT3 Signal Pathways in a Murine Model of COPD. *Nutrients*. Mar;12(4).
195. Yu D, Liu X, Zhang G, Ming Z, Wang T. (2018). Isoliquiritigenin Inhibits Cigarette Smoke-Induced COPD by Attenuating Inflammation and Oxidative Stress via the Regulation of the Nrf2 and NF-κB Signaling Pathways. *Front Pharmacol.*;9:1001.
196. Ratheesh M, Helen A. (2007). Anti-inflammatory activity of *Ruta graveolens* Linn on carrageenan induced paw edema in wistar male rats. *Afr J Biotechnol.*;6(10).
197. Prakoso YA, Wijayanti AD. (2022). Efficacy of celery (*Apium graveolens* L.) alcoholic extract against systemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in rat models. *Vet World*. Apr 1;15(4):898–905.
198. Eftekhari N, Moghimi A, Boskabady MH. (2018). Prophylactic effect of rosmarinic acid on tracheal responsiveness, white blood cell count and oxidative stress markers in lung lavage of sensitized rats. *Pharmacological Reports*. Feb 1;70(1):119–25.
199. Bakhshae M, Hooshang A, Pour M, Esmaeili M, Azad J, Talesh GA, et al. (2017). Efficacy of Supportive Therapy of Allergic Rhinitis by Stinging Nettle (*Urtica dioica*) root extract: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Trial [Internet]. Shaheed Beheshti University of Medical Sciences and Health Services *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. Available from: [www.irct.ir](http://www.irct.ir).
200. Bae MJ, Shin HS, Choi DW, Shon DH. (2012). Antiallergic effect of *Trigonella foenum-graecum* L. extracts on allergic skin inflammation induced by trimellitic anhydride in BALB/c mice. *J Ethnopharmacol*. Dec 18;144(3):514–22.
201. Ribeiro, A., Almeida, V. I., Costola-de-Souza, C., Ferraz-de-Paula, V., Pinheiro, M. L., Vitoretti, L. B., ... & Palermo-Neto, J. (2015). Cannabidiol improves lung function and inflammation in mice submitted to LPS-induced acute lung injury. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 37(1), 35-41.
202. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, Di Giorgi R, Gjomarkaj M, Bellia V, et al. (2003) Airway remodeling in asthma. *Chest*. Mar;123(3 Suppl):417S-22S.
203. Filali M, Liu X, Cheng N, Abbott D, Leontiev V, Engelhardt JF. (2002). Mechanisms of submucosal gland morphogenesis in the airway. *Novartis Found Symp* [Internet]. [cited 2023 Jun 15]; 248:38–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12568487/>

204. Ma X, Ma X, Ma Z, Sun Z, Yu W, Wang J, et al. (2014). The Effects of Uygur Herb *Hyssopus officinalis* L. on the Process of Airway Remodeling in Asthmatic Mice. *Evid Based Complement Alternat Med.*;710870.
205. Ma X, Ma X, Ma Z, Wang J, Sun Z, Yu W, et al. (2014). Effect of *Hyssopus officinalis* L. on inhibiting airway inflammation and immune regulation in a chronic asthmatic mouse model. *Exp Ther Med.* Nov 1;8(5):1371-4.
206. Hocaoglu AB, Karaman O, Erge DO, Erbil G, Yilmaz O, Bagriyanik A, et al. (2011). Glycyrrhizin and Long-Term Histopathologic Changes in a Murine Model of Asthma. *Curr Ther Res Clin Exp.* Dec;72(6):250-61.
207. Bode, A. M., & Dong, Z. (2015). Toxic phytochemicals and their potential risks for human cancer. *Cancer prevention research*, 8(1), 1-8.
208. Guldiken, B., Ozkan, G., Catalkaya, G., Ceylan, F. D., Yalcinkaya, I. E., & Capanoglu, E. (2018). Phytochemicals of herbs and spices: Health versus toxicological effects. *Food and Chemical Toxicology*, 119, 37-49.





