



T.C.  
MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SOLUNUM YOLU SEMPTOMLARI GÖSTEREN DANALARDA  
UMCKALOABO/EPStm 7630 SIVI EKSTRATININ TEDAVİ  
AMAÇLI KULLANIMI SONRASI ETKİSİNİN BELİRLENMESİ**

**Ahmet AK**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**VİROLOJİ ANABİLİM DALI**

**Danışman  
Prof. Dr. Mehmet KALE**

**BURDUR-2016**

T.C.  
MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SOLUNUM YOLU SEMPTOMLARI GÖSTEREN DANALARDA  
UMCKALOABO/EPS®7630 SIVI EKSTRATININ TEDAVİ  
AMAÇLI KULLANIMI SONRASI ETKİSİNİN BELİRLENMESİ**

**Ahmet AK**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**VİROLOJİ ANABİLİM DALI**

**Danışman  
Prof. Dr. Mehmet KALE**

**II. Danışman  
Prof.Dr. Atilla ŞİMŞEK**

Bu Araştırma Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 0246-YL-14 proje numarası ile desteklenmiştir.


**BURDUR-2016**

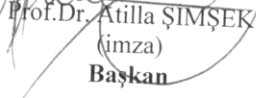
**TEZİN KABUL ve ONAY SAYFASI**

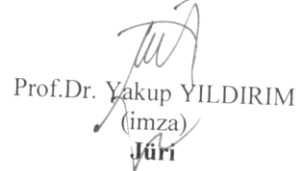
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE**

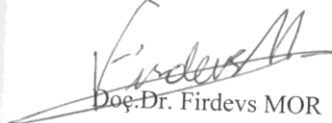
*Ahmet AK* tarafından *Prof.Dr. Mehmet KALE* yönetiminde hazırlanan *Solunum Yolu Semptomları Gösteren Danalarda Umckaloabo/Eps® 7630 Sıvı Ekstratının Tedavi Amaçlı Kullanımı Sonrası Etkisinin Belirlenmesi* başlıklı tez çalışması jüri üyeleri olarak tarafımızdan okunmuş; kapsamı ve niteliği açısından Viroloji Anabilim Dalında *Yüksek Lisans Tezi* olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

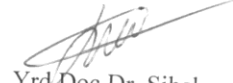
**Tez Savunma Tarihi**  
**21/01/2016**

  
Prof.Dr. Mehmet KALE  
(imza)  
**Jüri**

  
Prof.Dr. Atilla ŞİMŞEK  
(imza)  
**Başkan**

  
Prof.Dr. Yakup YILDIRIM  
(imza)  
**Jüri**

  
Doç.Dr. Firdevs MOR  
(imza)  
**Jüri**

  
Yrd.Doç.Dr. Sibel  
HASIRCIOĞLU  
(imza)  
**Jüri**

**ONAY**

Bu tez, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu 12/02/2016 Tarih ve 2016/6 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

  
Prof.Dr. Mustafa Doğan  
TEMİZSOYLU  
Müdür  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

## TEŐEKKÖR

Bugünlere gelmemde büyük payı olan annem Zeynep AK, babam Fevzi AK, kardeşim Mehmet Turgut AK ve dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Örnekleme işlemlerinde işletmesinde yardımcı olan Hamdi DEMİR'e ve veteriner hekim Mehmet Ayhan KARA'ya, teşekkürü bir borç bilirim.

Tezin laboratuvar çalışmaları aşamasında yardımcı olan ve imkan sağlayan Prof. Dr. Mehmet Kale'ye ve Arş.Gör. Hasbi Sait SALTİK'a teşekkür ederim.

BEYAN

*Solunum Yolu Semptomları Gösteren Danalarda Umckaloabo/Eps®7630 Sıvı Ekstratının Tedavi Amaçlı Kullanımı Sonrası Etkisinin Belirlenmesi* başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

21.01.2016  
(İmza)  
"Ahmet AK"

ONAY  
(imza)  
Prof.Dr. Mehmet KALE  
I. Danışman

ONAY  
(imza)  
Prof.Dr. Atilla ŞİMŞEK  
II. Danışman

## İÇİNDEKİLER

<b>İÇ KAPAK SAYFASI</b>	<i>i</i>
<b>KABUL VE ONAY SAYFASI</b>	<i>ii</i>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<i>iii</i>
<b>BEYAN SAYFASI</b>	<i>iv</i>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<i>v</i>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<i>vi</i>
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	<i>vii</i>
<b>GRAFİKLER DİZİNİ</b>	<i>viii</i>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b>	<i>ix</i>
<b>TÜRKÇE ÖZET</b>	<i>xi</i>
<b>İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)</b>	<i>xii</i>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>23</b>
3.1. Hayvanlar ve işletme özellikleri	<b>23</b>
3.2. Araştırmada kullanılacak hayvanlardan kan örnekleme	<b>26</b>
3.3. Araştırmada kullanılacak hayvanlara Umckaloabo/EPs®7630 sıvı ekstratının uygulanması	<b>26</b>
3.4. ELISA (Kan)-Solunum yolu enfeksiyonlarının serolojik teşhis yöntemi	<b>29</b>
3.5. ELISA (Kan)-BRSV IgG ile antikor titresinin hesaplanması	<b>29</b>
3.6. Hematolojik parametrelerin belirlenmesi	<b>30</b>
3.7. İstatistik analizleri	<b>30</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>31</b>
4.1. Hayvanlara ait solunum sistemi semptomları	<b>31</b>
4.2. ELISA (Kan)-Solunum yolu enfeksiyonlarının serolojik teşhis sonuçları	<b>31</b>
4.3. Deneme ve kontrol gruplarında ELISA (kan)-BRSV IgG ile antikor titresinin hesaplanması	<b>31</b>
4.4. Hematolojik parametre sonuçları	<b>45</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>48</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	<b>54</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>56</b>
<b>8. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>70</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil Numarası ve Başlığı</b>	<b>Sayfa No</b>
Şekil 3.1. Çalışmanın yapıldığı solunum sistemi semptomları gösteren danalar-1	24
Şekil 3.2. Çalışmanın yapıldığı solunum sistemi semptomları gösteren danalar-2	24
Şekil 3.3. Hayvanlara ait semptomları belirleyen işletme veteriner hekimi	25
Şekil 3.4. Çalışmanın yapıldığı işletme tipi	25
Şekil 3.5. Umckaloabo/EPs <sup>®</sup> 7630 ticari sıvı ekstratının plastik kaplara homojenize olacak şekilde damlatılması	27
Şekil 3.6. Umckaloabo/EPs <sup>®</sup> 7630 ticari sıvı ekstratının kilograma göre plastik kaplarda homojenize edilmiş ve kullanıma hazır hali	28
Şekil 3.7. Umckaloabo/EPs <sup>®</sup> 7630 ticari sıvı ekstratının plastik kaplardan oral yolla enjektör vasıtasıyla uygulanması-1	28
Şekil 3.8. Umckaloabo/EPs <sup>®</sup> 7630 ticari sıvı ekstratının plastik kaplardan oral yolla enjektör vasıtasıyla uygulanması-2	29
Şekil 4.1. BRSV (IgG) antikor titrasyonu-1	44
Şekil 4.2. BRSV (IgG) antikor titrasyonu-2	44

## TABLULAR DİZİNİ

<b><u>Tablo Numarası ve Başlığı</u></b>	<b><u>Sayfa No</u></b>
Tablo 2.1. PS kökü, bitkisi ve EPs 7630'un temel yapıları	7-9
Tablo 4.1. Deneme grubu titre sonuçları	33
Tablo 4.2. Kontrol (Plasebo) grubu titre sonuçları	33
Tablo 4.3. Deneme gruplarının hematolojik değerleri (14. gün)	46
Tablo 4.4. Kontrol gruplarının hematolojik değerleri (14. gün)	46
Tablo 4.5. Deneme ve kontrol gruplarının ortalama hematolojik değerlerinin istatistiki yönden karşılaştırılması	47



## GRAFİKLER DİZİNİ

<b>Grafik Numarası ve Başlığı</b>	<b>Sayfa No</b>
Grafik 4.1. Deneme-1 titre sonuçları	34
Grafik 4.2. Deneme-2 titre sonuçları	34
Grafik 4.3. Deneme-3 titre sonuçları	35
Grafik 4.4. Deneme-4 titre sonuçları	35
Grafik 4.5. Deneme-5 titre sonuçları	36
Grafik 4.6. Deneme-6 titre sonuçları	36
Grafik 4.7. Deneme-7 titre sonuçları	37
Grafik 4.8. Deneme-8 titre sonuçları	37
Grafik 4.9. Deneme-9 titre sonuçları	38
Grafik 4.10. Deneme-10 titre sonuçları	38
Grafik 4.11. Kontrol-1 titre sonuçları	39
Grafik 4.12. Kontrol-2 titre sonuçları	39
Grafik 4.13. Kontrol-3 titre sonuçları	40
Grafik 4.14. Kontrol-4 titre sonuçları	40
Grafik 4.15. Kontrol-5 titre sonuçları	41
Grafik 4.16. Kontrol-6 titre sonuçları	41
Grafik 4.17. Kontrol-7 titre sonuçları	42
Grafik 4.18. Kontrol-8 titre sonuçları	42
Grafik 4.19. Kontrol-9 titre sonuçları	43
Grafik 4.20. Kontrol-10 titre sonuçları	43

## SİMGELER VE KISALTMALAR

- ‰: Yüzde
- ‰GR: ‰Granülosit
- ‰LY: ‰Lenfosit
- ‰MI: ‰Monosit
- ®: Ticari marka
- °C: Santigrat derece
- BEC: Buccal epitelyal hücreler
- BHV-1: Bovine herpesvirus tip 1
- BMA: İngiliz Tıp Birliği
- BPI: Bakterisidiyal/permeablite artırıcı protein
- BPIV-3: Bovine parainfluenza tip 3
- BRSV: Bovine respiratory syncytial virus
- BSS: Bronşitis yaygınlık skoru
- BVDV: Bovine viral diarrhea virus
- CDC: Centers for disease control and prevention
- CPE: Sitopatojenik efekt
- ELISA: Enzyme linked immunosorbent assay
- EMCV: Ensefalomyokarditis virus
- FDA: Food and drug administration
- GRA: Granülosit
- HCT: Hematokrit
- Hep-2: Human epitelyal tip 2
- HGB: Hemoglobin
- HIV-1: Human immunodeficiency virus tip 1
- HNP: İnsan nötrofil peptitleri
- HSV-1: Herpes simplex virus tip 1
- HSV-2: Herpes simplex virus tip 2
- IC<sub>50</sub>: İnhibisyon konsantrasyon<sub>50</sub>
- IFN-β: Interferon-beta
- IgA: İmmunoglobulin A

## SİMGELER VE KISALTMALAR

IgG: İmmunoglobulin G

IL: İnterlökin

K<sub>3</sub>EDTA: Tripotasyum etilendiamintetraasetik asit

kg: Kilogram

LYM: Lenfosit

MCH: Ortalama Hücre Hemoglobini

MCHC: Ortalama Hücre Hemoglobin Konsantrasyonu

MCV: Ortalama Hücre Hacmi

mg: Miligram

MID: Monosit

ml: Mililitre

n: Sayı

ng: Nanogram

NK: Doğal katil

NMRI: Naval medical research institute

p: Predictive value

PI-3: Parainfluenza tip 3

PLT: Platalet

PS: Pelargonium sidoides

PVM: Fare pneumovirus

RBC: Eritrosit

RSV: Respiratory syncytial virus

RT-PCR: Reverz transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu

TNF- $\alpha$ : Tümör nekrozis faktör-alfa

U, IU: Uluslararası birim

ÜSYO: Üst solunum yolu

WBC: Lökosit

WHO: World health organisation

## TEZİN TÜRKÇE ÖZETİ

T.C.  
MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Yüksek Lisans Tezi

*Solunum Yolu Semptomları Gösteren Danalarda Umckaloabo/EPs®7630 Sıvı Ekstratının Tedavi Amaçlı Kullanımı Sonrası Etkisinin Belirlenmesi*

Ahmet AK  
Viroloji Anabilim Dalı  
Tez danışmanı  
Prof.Dr. Mehmet KALE

BURDUR – 2016

### ÖZET

Solunum yolu enfeksiyon semptomları gösteren 6 aylık ve üzeri 40 adet Holştayn ırkı dananın kan serumu örneğinde Infectious Bovine herpesvirus tip-1 (BHV-1), Bovine viral diarrhoea virus (BVDV), Bovine parainfluenza virus tip-3 (BPIV-3), Bovine respiratory syncytial virus (BRSV) ve Bovine adenovirus Tip-3 (BAV-3) yönünden antikor varlığına bakıldı. Tüm hayvanlar BRSV haricinde diğer etkenler yönünden seronegatif bulundu. BRSV seropozitif bulunan 20 adet dananın, 10 adedi kontrol ve diğer 10 adedi deneme grubu olarak sınıflandırıldı. Her iki grubun 0. günündeki kan örneklerinde BRSV antikor titreleri de belirlendi. Deneme grubunda bulunan hayvanlara kilogram ağırlıklarına göre oral yoldan sabah, öğle ve akşam 14 gün süreyle Umckaloabo/ EPs®7630 sıvı ekstratı verildi. Kontrol grubunda bulunan hayvanlara uygulama yapılmadı. Her iki gruptaki hayvanlardan 0., 3., 5., 7., 10. ve 14. günlerde alınan kan örneklerinde BRSV antikor titreleri belirlendi. 14. gün sonunda Umckaloabo/ EPs®7630 sıvı ekstratı verilen deneme grubundaki 10 hayvanın 9'unda (%90) BRSV antikor titresinin yükseldiği, 1 adedinde (%10) değişkenlik göstermediği belirlendi. Kontrol grubundaki 10 hayvanın 6'sında (%60) BRSV antikor titresinin yükseldiği, 3 adedinde (%30) değişkenlik göstermediği ve 1 adedinde (%10) düştüğü tespit edildi. Deneme grubunda BRSV antikor titresinin 10 hayvanın 6'sında (%60) 3.günde, 1'inin (%10) 5. günde, 1'inin (%10) 10. günde ve 1'inin (%10) 14. günde yükselmeye başladığı gözlemlendi. Kontrol grubunda ise BRSV antikor titresinin 10 hayvanın 3'ünde (%30) 3.günde ve 3'ünde (%30) 5.günde yükseldiği bulundu. Deneme ve Kontrol grubundaki hayvanların 14. günde alınan kan örneklerindeki hematolojik değerler karşılaştırmalı olarak incelendiğinde, her iki grup arasında istatistikî açıdan önem ( $p<0.01$  veya  $p<0.05$ ) ve fark tespit edilmedi. Sonuç olarak, solunum yolu enfeksiyon semptomları gösteren besi danalarında Umckaloabo/ EPs®7630 sıvı ekstrat uygulamasının BRSV antikor titresinin yükselmesine yardımcı olduğu ve semptomların azaldığı görüldü. Özellikle Umckaloabo/ EPs®7630 sıvı ekstrat uygulaması sonrası antikor titrelerindeki yükselişin 3. günden itibaren başladığı belirlendi.

**Anahtar kelimeler:** BRSV, Umckaloabo/ EPs®7630, Pelargonium sidoides, Dana, Tedavi.

## TEZİN İNGİLİZCE ÖZETİ

**Republic of Turkey  
Mehmet Akif Ersoy University  
Institute of Health Science**

**Master of Science**

***Determination of the effect of the Umckaloabo/EPs®7630 liquid extract after  
therapeutic use in calves with showing respiratory symptoms***

**Ahmet AK**

**Department of Virology**

**Supervisor**

**Prof.Dr. Mehmet KALE**

**Burdur-2016**

**ABSTRACT**

The sera samples of 40 Holstein calves and over 6 months that their showing symptoms respiratory infection were investigated antibodies against to Infectious bovine herpesvirus type 1 (BHV-1), Bovine viral diarrhea virus (BVDV), Bovine parainfluenza virus type 3 (BPIV-3), Bovine respiratory syncytial virus (BRSV) and Bovine adenovirus type 3 (BAV-3). All samples were seronegative except BRSV. 20 BRSV seropositive calves were classified as 10 control groups and 10 experimental groups. BRSV antibody titers were also determined in blood samples on day 0 of both groups. According to their weights of the experimental group, Umckaloabo/ EPs®7630 liquid extraction were given orally every 8 hours in a day for 14 days. The extract was not performed in the control group. Titer of BRSV antibodies were detected in the blood samples of animal in each group on the 0th, 3rd, 5th, 7th, 10th and 14th days. BRSV antibody titer was raised where Umckaloabo/ EPs®7630 liquid extract was given in the 9 of 10 (90%) animals in the experimental group and other one (10%) was not changed at the end of the 14th day. BRSV antibody titer was increased in 6 of 10 (60%) animals, the others 3 (30%) were not changed and 1 (10%) was decreased in the control group at the end of the 14th day. BRSV antibody titer was increased in the 60% of animals on the 3rd day and the 10% of animals on the 5th, 10th and 14th days in the experimental group. BRSV antibody titer was increased in the 30% of animals on the 3rd day and the 30% of other animals on the 5th days in the control group. There was not found the statistical differences and significance ( $p<0.01$  or  $p<0.05$ ) between two groups as haematological parameters on the day of 14. Consequently, Umckaloabo/ EPs®7630 liquid extract treatment help to increase of antibody titers in BRSV beef calves with respiratory tract infection as well as decreasing of symptoms. Particularly, it is detected antibody titer start to increase from the day of 3 after the treatment of Umckaloabo/ EPs®7630 liquid extract.

**Keywords:** BRSV, Umckaloabo/ EPs®7630, Pelargonium sidoides, Calf, Treatment.

## 1.GİRİŞ

Sığırlarda solunum yolu hastalıkları yaygın olarak görülmektedir. Avrupa ve Amerika'da solunum sistemi enfeksiyonlarına bağlı etçi sığırlar arasında %60 civarında mortalite ve %60'tan fazla morbidite görülmesine rağmen, süt sığırlarında bu iki oran oldukça düşük seyirlidir (34, 39). Ancak, genç hayvanlarda bu tür bir enfeksiyonun görülme sıklığı ve buna bağlı problemlerin (ekonomik maliyet, kesim vb.) oluşma sıklığı oldukça yüksektir (32, 49).

İşletmelerde bulunan sığırlarda solunum sistemi problemleri birçok patojen (*Dictyocaulus spp.* benzeri parazitler, *Pasteurella spp.* benzeri bakteriler, klamidy, mikoplazma ve viruslar) tarafından meydana gelebilmektedir (118, 127). Özellikle viral patojenlerden adenoviruslar, bovine herpesvirus tip 1 (BHV-1), bovine respiratory syncytial virus (BRSV), bovine viral diarrhea virus (BVDV), bovine parainfluenza virus tip 3 (BPIV-3) ve bovine coronavirus en sık görülen etkenlerdir (120).

BRSV sığırlar arasında görülen pnömoni olgularında önemli yere sahiptir. Özellikle buzağı ve 1 yaşından küçük danalar arasında oldukça sık görülmektedir. 6 aydan küçük buzağular arasında alveolitis ve bronşiolitis ile seyreden akut interstitial pnömoniye neden olmaktadır. Daha yaşlı sığırlarda orta düzeyde solunum problemlerine yol açmaktadır (133).

*Pelargonium sidoides* (PS) Güney Afrika'nın kıyı bölgelerinde geleneksel olarak yerli halk tarafından kullanılan bir bitki türüdür. PS Güney Afrika Sardunyasıdır. PS bitkisinin kökleri ve bu bitkiden hazırlanan ekstratları "fitomedicine" bilim alanında etkinliği çeşitli çalışmalarla (*invitro*, *invivo* ve klinik) kanıtlanmış etkin bir ilaçtır. Bu ilacın 1800'lü yılların sonlarında keşifiyle başlayan serüveni, 2000'li yıllarda resmi kullanılabilirlik onayı almıştır. 20. yüzyıl'ın ilk yarısında PS bitki köklerinden hazırlanan ekstrat ürün (Umckaloabo) Avrupa'da tüberküloz hastalığının tedavisinde kullanılmıştır. PS'nin yapısında fenolik ve cinnamic asitler, tanninler, flavonoidler ve kumarinler yer almaktadır. 20. yüzyıl'ın sonlarına doğru, özellikle çocuklarda akut bronşitisin tedavisinde, ÜSYO enfeksiyonlarının tedavisi amacıyla güvenilir ve etkili bitkisel bir ilaç olan Umckaloabo geliştirilmiştir. Umckaloabo (EPs®7630), PS köklerinin etanolik kök ekstratı (17) olup, antibakteriyel, antiviral ve immunomodülatör özellikleri birçok

Çalışma ile ortaya konmuş ve terapotik etkileri belirlenmiştir. Umckaloabo (EPs<sup>®</sup>7630) Almanya'da tam lisanslı ve en çok satılan tıbbi urndr. Umckaloabo (EPs<sup>®</sup>7630)'un etkinliği ve güvenirliliği birçok klinik çalışma ile ortaya konmuştur. Ayrıca, invivo ve in vitro çalışmalarda da mikroorganizmalar üzerinde etkinliği gözlenmiştir.

Bu ilaç, genellikle tıp hekimliği alanında st solunum yolu (SYO) enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. PS ve ekstratları ile yapılan her türlü deneysel, gözleme dayalı ve klinik çalışmalarla, ilacın mikroorganizmalara veya immün sistem üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu ilacın, veteriner hekimliği alanında (zellikle de solunum sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde) kullanımı ile ilgili çalışma yoktur. Bu bağlamda, PS ve ekstratlarının gerek tıp gerekse veteriner hekimliği alanındaki hastalıklarda etkinliği konusunda daha derin bilgi ve araştırmalara ihtiyaç vardır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Bovine Respiratory Syncytial Virus (BRSV)

BRSV *Paramyxoviridae* ailesindeki *Pneumovirinae* alt ailesinin *Pneumovirus* genusunda yer almaktadır. Bu genusta Human RSV A2, B1, S2 (hRSV), BRSV ve Fare *Pneumovirus* (PVM)'u bulunmaktadır (71). RSV genomu 10 virus proteinini kodlamaktadır. Bunlardan 5 adedi virus zarını (tutunma glikoproteini G, füzyon proteinleri F1-F2, matriks proteinleri M1-M2 ve küçük hidrofobik protein SH) ve 3 adedi virus nükleokapsidini (büyük nükleokapsit proteini N, fosfoprotein P ve büyük protein L) kodlamaktadır (72). Ayrıca iki adet yapısal olmayan proteinler NS1 ve NS2 bulunmaktadır (72, 101). RSV'u insanlarda solunum patojeni olarak bilinmeden önce ilk olarak şempanzelerin koryza etkeni olarak kaynaklarda belirtilmekte idi (92). RSV'u hücre kültürlerinde syncytia şeklinde sitopatojenik oluşumlar göstermesi ile tanınmaktadır (24). RSV'nin meydana getirmiş olduğu solunum sistemi semptomları koyun, keçi, sığır, maymun ve insanlarda görülmüştür (11, 20, 73). RSV'larının antijenik ve genetik analizleri sonucu insan, sığır ve koyun izolatlarının farklı olduğu tespit edilmiştir (99, 80).

Hem insan hem de sığırların RSV enfeksiyonları yaşamın ilk yıllarında yüksek düzeyde görülmektedir. Birçok ülkedeki sığırlar BRSV ile 9 aydan küçük yaşlarda enfekte olmaktadır (5, 6, 19). Buzağuların birçoğu BRSV ile 1-6 ay arası enfekte olmaktadır (19, 56).

BRSV'nin hücre kültürüne dayalı dış ortamdan ve klinik örneklerden izolasyonu çok zor, masraflı ve zaman kaybına yol açtığı belirlenmiştir. Bunun yerine teşhiste daha çok serum nötralizasyon ve ELISA testleri tercih edilmektedir. Ancak, son zamanlardaki çalışmalarda serum antikorlarının tespitinde ELISA'nın serum nötralizasyon testinden daha duyarlı olduğu belirlenmiştir (70).

Doğal BRSV enfeksiyonları tüm Dünya'daki sığırlarda görülebilmektedir (5, 139). BRSV'ye bağlı solunum hastalıkları sonbahar ve kış aylarında en yüksek seviyeye ulaşırlar (5, 15, 137). Coğrafik konum, iklim ve atmosferik basınç değişimleri hastalık üzerinde öneme sahiptir (137). BRSV enfeksiyonunun gelişiminde barınma koşulları ve sürü yönetimi önem arz etmektedir. Genç sığırlarla yaşlıların bir arada bulunması, ahır ortamının havasız olması, taşınma-sütten kesme ve kalabalığa bağlı stres BRSV salgınlarına yol açabilmektedir (19, 104). İyi



beslenme, barınma ve yönetim olmasına rağmen BRSV ile ilişkili hastalıkların olma ihtimali her zaman mümkündür (89).

BRSV enfeksiyonu ergin sığırlar arasında yaş ile artış göstermektedir. 2 yaş altındaki sığırlarda BRSV seroprevalansı %50, 2 yaş ve üzeri hayvanlarda bu oran %70'tir (26, 132). Sığırlarda BRSV kaynaklı insidens oranı %12.5-100 arasında değişim göstermektedir (19, 89, 137).

BRSV ile doğal enfekte sığırlarda etkenin saçılımı çocuklara göre daha kısa sürede gerçekleşir. Buzağılarda yapılan deneysel enfeksiyonlarda, BRSV'unun saçılımı inokulasyon sonrası 4-10 gün arasında gerçekleşmektedir (23, 127). Buzağılar arasında BRSV'nin küçük aerosol partiküllerle bulaştığı tahmin edilmektedir (109). BRSV'unun transplasental bulaşısı birkaç olgu dışında tespit edilmemiştir. Sığırlarda BRSV reenfeksiyonlarına sıklıkla rastlanılmaktadır (132). Buzağılar primer enfeksiyon sonrası 3 hafta içinde tekrar reenfekte olabilirler (121). Reenfeksiyonlar çoğunlukla genç hayvanlarda görülmektedir. Reenfeksiyonlar sonrası BRSV ile gelişen solunum sistemi hastalıkları genç hayvanları etkilerken, ergin sığırları çok etkilemediği rapor edilmiştir (121).

Gerek insan gerek sığır RSV enfeksiyonlarında maternal antikorların koruyucu etkileri birçok kez araştırılmasına rağmen, sonuçlar konusunda çelişkiler devam etmektedir (56, 100). Sığırlarda önceden var olan maternal antikorların hastalığa karşı koruyucu olmadığı rapor edilmiştir (54, 89). Buzağılarda enfeksiyon anında maternal antikorlar bulunduğunda, mukozal ve sistemik immunoglobülin A (IgA) cevapları engellenmektedir (55). Maternal antikorlar etkin olarak koruyucu bulunmamalarına rağmen, hem hastalık insidensi hem de yaygınlığı spesifik maternal antikorların konsantrasyonuna bağlı olarak farklı bulunabilirler (56). Bir araştırmada kolostrumla beslenen buzağılarda hastalık yaygınlığının azaldığı bildirilirken (10), bir başka araştırmada maternal antikorların primer enfeksiyon sonrası virus saçılımını azaltmadığı belirlenmiştir (57).

Kapalı popülasyonlarda BRSV enfeksiyonunun tekrar etmesi ve tekrarlayan IgA cevapları nedeniyle sığırlar arasında BRSV enfeksiyonları persistent olarak nitelendirilmiştir (5, 55, 132). Bazı araştırmacılar bazı sığırların taşıyıcı olabileceğini ifade etmektedirler (126). BRSV persiste enfekte varsayılan sığırlarda reaktivasyonu

sağlamak için yapılan tedaviler (deksametazon veya 3-metilindol gibi) başarılı bulunmamıştır (126).

## **2.2. Umckaloabo (EPs®7630)'nun Etimolojisi**

“Umckaloabo” kelimesi ilk olarak tüberküloz tedavisi ile uğraşan Charles Henry Stevens tarafından takdim edilmiştir. Bu kelime kökeninin “isiZulu” ve “umKhulane”dan türetildiği, bunların öksürük, ateş gibi bir anlam taşıdığı ve “uHlabo” kelimesinin de şiddetli göğüs ağrısı rahatsızlıklarında kullanıldığı belirtilmiştir (16). Bir başka araştırmacı grubu (33) soğuk algınlığı, influenza, pnömoni, plörazi ve malarya gibi ateşle seyreden, doğal gelişen enfeksiyonların ortak ismi olarak “umkhuhlana” adını ortaya atar. Callaway (21)'e göre “uhlabo” sözcüğü ağrı saplanması anlamına gelen “isiZulu / isiXhosa ukuhlaba” terimlerinden türetilmiştir. Resmi kayıtlarda “isiZulu / isiXhosa” sözcükleri yer almış olup, sözcüğün keşifini Charles Henry Stevens yapmıştır (17).

## **2.3. PS'nin Tarihsel Geçmişi**

1897-1907 yılları arasında Charles Henry Stevens adlı bir İngiliz'in pulmoner tüberkülozis nedeniyle tedavi olmak amacıyla Güney Afrika'ya gittiği, bir yerli tarafından yapılan kök karışımını 3 ay boyunca kullanması sonucu iyileştiği ifade edilmiştir. 1908-1909 yılları arasında Stevens ülkesine dönüp, bir şirket kurmuş ve karışımı pazarlamıştır. Bu karışımın satışı ve tedavisi başarılı olmuştur. İngiliz Tıp Birliği (BMA) Stevens'ı uyarmış, şarlatanlık ve sahte doktorlukla suçlamıştır. 1910-1914 yılları arasında Stevens ilacını satmaya devam etmiş, ancak BMA baskısını arttırmış ve İngiltere'de satışını yasaklamıştır. 1912 yılında Stevens BMA'ya dava açmıştır. 1914 yılına kadar denemelerine devam ederken sayısız hasta iyileştirmiştir. Ancak, mahkeme BMA'yı haklı bulmuş ve Stevens'ı para cezasına çarptırmıştır. 1915-1919 arasında Stevens ilacının satışlarına devam etmiştir. İlacın adı “Stevenson's İlacı” olmuş ve işleri büyümüştür. Ancak araya Dünya savaşı girmiştir. 1920-1931 arasında Fransız asıllı İsviçreli bir doktor olan Adrien Secheyaye bu ilacı tüberküloz hastalarının tedavisinde kullanmış ve 10 yıldan fazla bir süreçte 800'den fazla tüberküloz hastasını tedavi etmiştir. Secheyaye ilacın tedavi sonuçlarını Tıp birliğine rapor etmiş ve bir kitap çıkarmıştır. Bu arada Stevens 50 işçinin çalıştığı bir

fabrika kurmuş, ilacı pastil, ekstrat ve kapsül olarak pazarlamıştır. Bu arada ilaca, Amerikalı yetkililer tarafından da yasaklamalar gelmiştir. Stevens ilacının tanıtımı için devamlı girişimlerde bulunmuştur. 1932-1960 yılları arasında Stevens halkın ilgisini devamlı çekmeye başarmış, işleri yolunda gitmiştir. Ancak yetkililer bu ilaçla ilgilenmediği gibi, araya tekrar savaş girmiştir. 1942 yılında Stevenson 62 yaşında ölmüş ve oğlu bu ilacın tüm haklarını bir Alman ilaç firmasına satmıştır. Bu sırada Sechehaye 1960'lı yıllara kadar ilacı tüberküloz hastaları üzerinde denemeye devam etmiştir. 1961-1990 yılları arasında tüm gayretlere rağmen 1974 yılına kadar ilaç sahipsiz kalmıştır. Nihayet Münih Üniversitesinden Dr. Sabine Baldt isimli bir eczacı tarafından ilaç üzerindeki gizem çözülmüş, ilaç tekrar ilgi odağı haline gelmiş ve farmakolojik araştırmalar başlamıştır. 1991-2000 yılları arasında ilacın bileşenleri ve etki mekanizması incelenirken, 1990 yılında soğuk algınlığı semptomlarının ve bronşitisin tedavi edilmesi amacıyla satışa sunulmuştur. Bu dönemde gözleme dayalı çalışmalar, yerini klinik denemelere bırakmıştır. 2001-2008 yılları arasında ilacın bilimsel temelde etkinliği, güvenilirliği, klinik sonuçları ve patenti onaylanmıştır. İlaç Almanya ve diğer ülkelerde büyük pazar payına ulaşmıştır. 2001 yılında Alman ilaç piyasasında yıllık 8 milyon Avro, 2006 yılında 80 milyon Avro ciro yapmıştır. Umckaloabo 2005 yılında Alman İlaç Düzenleme Kurulu tarafından Tam Pazar Yetkilendirme Belgesi almış ve Avrupa Farmakopesi'nde listendirilmiştir (16).

#### **2.4. Botanik Özellikleri**

PS (Güney Afrika Sardunyası) *Geraniaceae* familyasında *Pelargonium* cinsinde yer almaktadır. PS ve *Pelargonium reniforme* türleri birbirlerine çok yakın benzerlik göstermesine rağmen taç yaprağı rengi ve şekil farklılıkları mevcuttur. PS rozet benzeri bir bitki olup, kalın kökleri olan ve kökten gelen seyrek saplı dallara sahiptir. Çiçekleri kadife yumuşaklığında, kalp şeklinde yapraklara sahip 20-50 cm uzunlukta ve kuvvetlidir (74). Bu bitkiler Güney Afrika'nın Doğu Cape, Lesotho, Free State, Güney ve Güney Batı Gauteng bölgelerinde yaygın olarak bulunmaktadır. PS uzun ömürlü ve kısa bezli tüylerden oluşan uzun saplı yapraklara sahip bir bitkidir. Zigomorfik tübüler çiçekler küçük, koyu vişne çürüğü renginden siyaha çalan ve uzun ince sapsarı vardır (62, 136). Her çiçek'in 5 adet mızrak biçiminde taç yaprağı olup, en üstte iki taç yaprağında iki ayırıcı çizgi sarı-yeşil polen

bulunmaktadır (13, 62). PS çiçekleri yaz aylarında açmakta olup kuraklığa oldukça dayanıklıdır (144). PS'nin yumru kökleri siyah kırmızı kahverengi tonlardadır (13). Doğa'da bu bitkiler tohumlardan ve yer altı kök sisteminden tekrar gelişme gösterirler (74). PS "kalwerbossie", "rooirabas (Afrikaans)" ve "umkhulkane (Zulu)" olarak bilinir (42).

*P. reniforme* bitkisi PS'ye benzemesine rağmen, yaprak şekli ve çiçeklerin renginden ayırt edilebilmektedir. *P. reniforme* çekici bir bitki olup, boyu 1 m.'ye kadar uzayabilmektedir. Çiçekleri pembeden mora giden bir renge sahiptir. Her çiçekte 5 adet taç yaprağı olup, açık yeşil polenleri bulunmaktadır (13, 62). Yaprakları gri-yeşil renkte, yumuşak ve loblu böbrek şeklindedir. Bitkinin yumru kökleri PS'den daha açık renkte ve sarı görünümlüdür (13).

PS, *P. reniforme*'den daha yaygın coğrafik dağılıma sahiptir. PS doğal olarak kısa otlaklarda, taşlık topraklarda ve deniz seviyesinden 2300 metre rakımda yetişmektedir (68, 74, 135). Her iki türde güneşte yetişir ve kuraklığa dayanıklıdır. Yoğun kış ve kurak sezon sonrası ölen bitkiler, uygun hava koşulları sağlandığında tekrar filizlenebilmektedir. Kök sistemleri sıcak ve kurak geçen yaz aylarına oldukça dirençlidir (135).

## 2.5. Kimyasal Özellikleri

Kolodziej (62) tarafından PS ve *P. reniforme* bitkilerinin tüm bölümlerinin kimyasal kompozisyonu çıkartılmıştır. Daha önceki çalışmalarda da (65, 85) bu örneklerde çalışılmış ancak coğrafik, fenotipik ve genotipik özellikler dikkate alınmamıştır. Aşağıdaki tabloda EPs®7630 ticari ürünün ve PS'nin kök ve bitkilerinin temel yapıları detaylı verilmiştir.

**Tablo 2.1.** PS kökü, bitkisi ve EPs 7630'un temel yapıları (68)

Fenolik asitler, fenolpropanoidler ve türevleri	Kökler	Bitkiler	EPs®7630
Gallic acid	Var	Var	Var
Gallic acid methyl ester	Var	Var	Var
Gallic acid ethyl ester	-	Var	-
Shikimic acid	-	-	Var
Shikimic acid 3-O-gallate	-	Var	-
Glucogallin	-	Var	-
Protocatechuic acid	-	Var	-

<b>Kumarinler, kumarin glikosides ve kumarin sülfatlar</b>	<b>Kökler</b>	<b>Bitkiler</b>	<b>EPs®7630</b>
7-Hydroxy-6-methoxycoumarin (Scopoletin)	Var	Var	Var
6,7,8-Trihydroxycoumarin	Var	-	Var
6,8-Dihydroxy-7-methoxycoumarin	Var	-	Var
7-Hydroxy-5,6-dimethoxycoumarin (Umckalin)	Var	Var	Var
7,8-Dihydroxy-6-methoxycoumarin (Fraxetin)	Var	Var	Var
8-Hydroxy-5,6,7-trimethoxycoumarin	Var	-	Var
7-Acetoxy-5,6-dimethoxycoumarin	Var	-	-
5,6,7-Trimethoxycoumarin	Var	-	Var
6,8-Dihydroxy-5,7-dimethoxycoumarin	Var	Var	Var
5,6,7,8-Tetramethoxycoumarin (Artelin)	Var	-	Var
Umckalin-7-β-D-glucoside	Var	-	Var
Fraxetin-7-β-D-glucoside	-	Var	-
Magnolioside	Var	Var	-
Isofraxoside	Var	-	-
6,7-Dihydroxycoumarin-8-sulfate	Var	Var	-
5,6-Dimethoxycoumarin 7-sulfate	Var	-	Var
6-Hydroxy-5,7-dimethoxycoumarin 8-sulphate	Var	-	-
8-Hydroxy-5,7-dimethoxycoumarin 6-sulphate	Var	-	-
<b>Flavonoidler</b>	<b>Kökler</b>	<b>Bitkiler</b>	<b>EPs®7630</b>
Isoorientin	-	Var	-
Isoorientin 2"-O-gallate	-	Var	-
Isovitexin	-	Var	-
Isovitexin 2"-O-gallate	-	Var	-
Quercetin	-	Var	-
Taxifolin 3-O-β-D-glucoside	-	Var	-
Orientin	-	Var	-
Orientin 2"-O-gallate	-	Var	-
Dihydrokaempferol 3-O-β-D-glucoside	-	Var	-
Luteolin 7-O-β-D-glucoside	-	Var	-
Vitexin	-	Var	-
Vitexin 2"-O-gallate	-	Var	-
Epigallocatechin-3-O-gallate	-	Var	-
<b>Flavan-3-ols / Hidrolize Edilebilir Tanninler</b>	<b>Kökler</b>	<b>Bitkiler</b>	<b>EPs®7630</b>
Catechin	Var	-	-
Gallocatechin	Var	-	-
Proanthocyanidins	Var	-	Var

<b>Diğerleri</b>	<b>Kökler</b>	<b>Bitkiler</b>	<b>EPs®7630</b>
β-Sitosterol	Var	Var	
(+)-Cyclolariciresinol-2a-β-D-glucoside	-	Var	-
4,6-Dihydroxyacetophenone 2-O-β-D-glucoside	-	Var	-
4-Allyl-2,5-dimethoxyphenol-1-β-D-glucoside	-	Var	-

PS yapraklarının hidrodistilasyonu ile %0.52 esansiyel yağ elde edilmiştir. GLC ve GC-MS analizleri ile 102 adet yapı belirlenmiştir (51). Sesquiterpenler (%60) en geniş fraksiyon olup, karyofenil (%2.3) ve karyofenil epoksit (%13) en çok bulunan bileşiklerdir. Yağ türlerinde monoterpenler (%16), fenilpropanoidler (%9), metilleugenol (%4.3) ve elemisin (%3.6) en çok bulunan ikinci bileşik gruplardır (51).

PS ve *P. reniforme* yoğun metabolit komplekse sahip olduğu ve kumarin, kumarin glikozitleri, kumarin sülfatlar, flavonoidler, proantosiyanipler, fenolik asitler ve fenilpropanoid türevlerinden oluştuğu belirtilmektedir (68). *P. reniforme* köklerinde reniformin diye adlandırılan yeni bir diterpen bulunmuştur. Ancak, bu madde PS'de yoktur. Umkalin, 5,6,7-trimetoksi kumarin ve diğer kumarinlerde PS'de bulunmaktadır. Kumarin glikozitler ve kumarin sülfatlar sadece PS'de bulunarak, etnobotanik alanda diğer türlerden farkındalık göstermişlerdir (68).

İmmunmodülatör aktiviteye fenol bileşikleri ve çeşitli kumarinler (umkalin ve türevleri) katılırken, antibakteriyel ve antiviral etkiye gallik asit ve diğer fenolik bileşikler sahip olmaktadır (16).

EPs®7630 ticari preparatında 6 ana grup yapı bulunmuştur. Bunlar; pürin derivatları (%2), benzopiranonlar (%2), peptitler (%10), karbonhidratlar (monomerik ve oligomerik) (%12), mineraller (%12), yapısal ve yapısal olmayan oligomerik prodelfinidinler (%40)'dir (112, 113). Ayrıca, EPs®7630 ve Umkalinde de bulunan 7-hidroksikumarin türevlerinin kimyasal yapısı bilinen antikuagulant kumarinden farklı, antikuagulant özelliği olmayan ve warfarin ile ilişkisi olmayan özelliktedir (18). EPs®7630 ekstratı, PS köklerinin kurutulup ve övütülmesi ile üretilmektedir. Ekstraksiyon solventi olarak %11 oranında etanol (w/w) kullanılmıştır. Bu solvent, non-polar solventlerle yapılan ekstraksiyon ile elde edilenlerden oldukça farklı ve önemli yapıların açığa çıkmasını sağlamaktadır (113).

## 2.6. Farmakolojik Özellikleri

Farmakolojik çalışmalar EPs®7630 ekstratının etkinlik mekanizmasının çok yönlü olduğunu ortaya koymuştur (67). Invitro çalışmalarda bu solüsyonun sitoprotektif etkisiyle virusa bağlı gelişen hücre yıkımlanmasının azaldığı ve nötrofilik granülositlerden antimikrobiyel peptit salgımlarının arttığı ortaya konmuştur (60, 66). Çalışmalarda EPs®7630 ekstratının immunstimulant etkinliği belirlenmiştir. Bu etkinliklerin; Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) ve nitrik asit salgınımı, İnterferon-beta (IFN- $\beta$ ) sentezi stimülasyonu ve Doğal Katil (NK) hücre aktivitesinin artışı olduğu belirtilmiştir (46). Ayrıca, EPs®7630 ekstratının fagositozisi arttırdığı görülmüştür (27).

EPs®7630 ekstratının antibakteriyel etkinliği düşünülmemesine rağmen, invitro çalışmalarda bakterilerin epitel hücrelere adhezyonunu engellediği vurgulanmıştır (28). Invitro çalışmalarda EPs®7630 ekstratının siliar vuruş sıklığını stimüle ettiği belirlenmiştir (96). Bu durum, akut ÜSYO enfeksiyonlarında mukolitik etkiyi (sekromotorik) destekleyeceği ifade edilmiştir. (18).

PS'nin geleneksel kullanımı gastrointestinal sistem bozuklukları, akut bronşitis, astım, sinuzitis, tonsillofarengitis gibi solunum sistemi enfeksiyonlarında olmuştur. Özellikle solunum sistemi enfeksiyonlarında kullanılmak üzere deneysel ve klinik araştırmalarda EPs®7630 (Umckaloabo) geliştirilmiştir. Bu fitofarmitik ekstrat invitro, invivo ve klinik denemelerde kullanılmıştır. PS'nin farmakolojik özellikleri çeşitli test sistemleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu amaçla; antimikrobiyal, mikrodilüsyon, human epitelyal tip 2 (Hep-2) hücreleri kullanımı ile anti-adhezyon, penisillin/gentamisin, nöramidinaz inhibisyon, fibroblast-virus protection ve reverz transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyon (RT-PCR) testleri kullanılmıştır (93).

EPs®7630 (Umckaloabo)'da her 100 gram çözelti etkin madde olarak 80 gram PS kökü sıvı ekstresi, çözücü ve koruyucu olarak etanol ve gliserol içermektedir (130).

### 2.6.1. İnvitro denemeler

EPs®7630 ekstratının antiviral aktivasyon durumunun belirlenmesinde nöramidinaz inhibisyon (82), sitopatojenik effekt redüksiyon (59), ham kök

ekstratlarında fibroblast/ensefalomyokarditis virus (EMCV) protection (124) ve sıvı kök ekstratların antiviral aktivasyon etkinliğinin belirlenmesinde plak redüksiyon (111) testleri kullanılmıştır.

EPs<sup>®</sup>7630 ekstratının %80 metanol uygulanarak hazırlanmış yumru ekstratının, tüylü kök ekstratının, kök ekstratının, aseton uygulanarak hazırlanmış kök ekstratının ve sıvı etanol uygulanmış ekstratının antibakteriyel aktivasyon durumunun belirlenmesinde mikrodilüsyon testi (61), mikrodilüsyon broth metodu (67), insan Hep-2 hücrelerinin kullanımı ile yapılan anti-adhezyon testi (47), substrat-gastrik epitelyal hücre kullanımı ile yapılan anti-adheziv testi (9), substrat-insan mide epitelyal dokularının kullanımı ile yapılan anti-adheziv testi (142) ve flow sitometrik adhezyon testleri (28) kullanılmıştır.

EPs<sup>®</sup>7630 fatty asit ekstratı, butanol uygulanarak hazırlanmış kök ekstratı, yumru kök ekstratı, scopoletin, umckalin, catechin ve epigallocatechin uygulamaları ile antimikrobiyal aktivasyon durumunun belirlenmesinde mikrodilüsyon testi (84), BACTEC 460-radyometrik testi (67), mikrodilüsyon duyarlılık testi (117) ve Mikroplate Alamar Blue testi (67) kullanılmıştır.

EPs<sup>®</sup>7630 sıvı etanolik ekstratı ve %80 metanol uygulaması yapılmış yaprak ekstratı uygulamaları ile antifungal aktivasyon durumunun belirlenmesinde mikrobiyolojik killing testi (27) ve flow sitometrik temele dayalı tam kan metodu (27) kullanılmıştır.

EPs<sup>®</sup>7630 ekstratı, metand ekstratı, petroleum eter ekstratı, etil asetat, n-butanol, gallik asit, gallik asit metil ester ve kumarinlerle antiparaziter aktivasyon durumunun belirlenmesinde intrasellüler leishmanicidal aktivite uygulaması (52) kullanılmıştır.

EPs<sup>®</sup>7630 ekstratı uygulamaları ile immunomodülasyon aktivasyon durumunun belirlenmesinde Griess testi, fluoresan testi, ELISA, fibroblast lizis testi, fibroblast-virus protection testi ve RT-PCR kullanılmıştır (52, 122, 127).

### **2.6.2. İnvivo denemeler**

EPs<sup>®</sup>7630 ekstratı uygulamaları ile antiviral ve antikuagulant aktivasyon durumunun belirlenmesinde BALB/C fare ve sprague-dawley ratları kullanılmıştır (59, 124). EPs<sup>®</sup>7630 ekstratı, epigallo ve gallokateşin bazlı EPs<sup>®</sup>7630 oligomerleri



uygulamaları ile merkezi sinir sistem aktivasyonu ve lipopolisakaritin neden olduğu hastalık durumlarının belirlenmesinde NMRI fareleri kullanılmıştır.

### **2.6.3. Klinik denemeler**

EPs<sup>®</sup>7630 ekstratı çift-kör, rastgele ve plasebo-kontrol grupları kullanılarak akut bronşitis, çocuklarda hipogammaglobulemia, soğuk algınlığı, bakteriyel orijinli akut rhinosinuzitis, viral orijinli astım atakları, kronik obstruktif pulmoner hastalıklar,  $\beta$ -hemolitik streptokokların neden olduğu tonsillofarenjitislerde denenmiştir (3, 12 48, 75, 78, 87, 121).

### **2.6.4. Antibakteriyel ve antifungal özellikleri**

PS'nin izole edilmiş yapılarının ve ekstratlarının antibakteriyel aktivitesi 3 gram pozitif (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Streptococcus* 1451) ve 5 gram negatif (*E. Coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Hemophilus influenzae*) bakterilere karşı değerlendirilmiştir. Sadece +/- kateşin maddesinin etkisiz olduğu belirlenmiştir. Diğer PS bileşiklerinin minimal inhibitör konsantrasyonlarının antibakteriyel aktivitesi 200-1000  $\mu$ g/ml olarak bulunmuştur (50, 73).

PS ekstratının (EPs<sup>®</sup>7630) A grubu streptococci'lere sinerjik indirekt antibakteriyel aktivite göstererek hem Hep-2 hem de buccal epitelyal hücrelere (BEC) bakteri adhezyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (30).

Umckaloabo'nun insan fagosit fonksiyonları üzerine etkisi araştırılmış ve fagositozsis, yangı ve intrasellüler ölüm gözlenmiştir (38). Özellikle bu olgu *Candida albicans*'ta belirlenmiştir. Umckaloabo, intrasellüler ölümü tetiklerken fagositozsis ve oksidatif yangıyı önemli düzeyde stimüle etmektedir.

Beil ve Kilian (9) EPs<sup>®</sup>7630 ekstratının dozuna bağlı olarak *Helicobacter pylori* gelişimini ve gastrik epitelyal hücrelere adhezyonu engellediği belirlemişlerdir.

### **2.6.5. Antimikobakteriyel özellikleri**

Mativendlela ve ark. (83, 84) PS bileşikleri ve ekstratlarının antimikobakteriyel ve özellikle antitüberküloz aktivitesini araştırmışlardır. Etanol ile hazırlanmış PS ekstratların *Aspergillus niger* ve *Fusarium oxysporum* üzerinde önemli düzeyde aktiviteler gösterdiği, ancak *Rhizopus stolonifer* ve *Mycobacterium tuberculosis* üzerinde sınırlı etkilerinin olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, izole edilen

tüm bileşiklerin hiçbirisinin *Mycobacterium tuberculosis* üzerinde etkinlik göstermediği de görülmüştür.

#### **2.6.6. Antiviral özellikleri**

Schnitzler ve ark. (111) hücre kültürüne dayalı olarak PS sıvı kök ekstratlarının antiviral etkinliği üzerine çalışmışlardır. Bu ekstratın Herpes Simplex Virus Tip 1 (HSV-1) ve Herpes Simplex Virus Tip 2 (HSV-2)'ye karşı konsantrasyona bağlı antiviral aktivite gösterdiğini belirlemişlerdir. Her iki virus'un ekstratın ön tedavide veya virus'un hücreye adsorbsiyon fazında uygulandığında önemli düzeyde inhibe olduğunu gözlemişlerdir. Oysa asiklovir adlı antiviral ilaç HSV'unun replikasyonu esnasında yalnızca intrasellüler aktivasyon göstermektedir. PS ekstratının inhibisyon konsantrasyon  $_{50}$  (IC<sub>50</sub>) değeri HSV-1 için %0.00006 ve HSV-2 için %0.00005 doz-cevap eğrisinde belirlenmiş ve ekstratın doza bağlı aktivitesi ortaya konulmuştur. Her iki herpesvirus'un viral replikasyon aşamasında asiklovir ilavesi ile maksimum antiviral aktivite görülmüştür. Bu sonuçlar, klasik asiklovir ilaçla karşılaştırıldığında PS ekstratının konak hücreye virus'un penetrasyonu öncesinde etkilendiğini ve farklı bir etkileşim mekanizmasının olduğunu göstermiştir (36).

Helfer ve ark. (41) PS bitki köklerinden elde edilen sıvı ekstratlarının anti-Human Immunodeficiency Virus Tip 1 (HIV-1) aktivitesinin güçlü ve etkili olduğunu göstermişlerdir. PS ekstratlarının HIV-1 partiküllerinin konak hücreye bağlanmasını engellediğini ve diğer HIV-1 giriş inhibitörlerinden farklı yeni bir aktivasyon mekanizmasına sahip olduğunu belirlemişlerdir. Kimyasal analizler sonucu anti-HIV-1 aktivitesinin çeşitli polifenolik bileşiklerin aktivasyonu sonucu etkinlik kazandığı belirtilmiştir. Çalışmada PS'nin anti-HIV aktivitesi etkinliği ve güvenilirlik profili üzerinde durulmuştur. PS ekstratının HIV-1 tedavisinde umut vadeden bir bitkisel ilaç olduğu sonucuna varılmıştır. Özellikle bu ilacın, diğer anti-HIV-1 ajanlarından bireysel HIV enfekte kişilerin terapisinde ve HIV-1 enfeksiyonuna karşı korumada faydalı olabileceği sonucuna varmışlardır. PS ekstrat kullanımı ile yapılmış bu deneysel çalışma neticesinde insanlarda virus'un potansiyel HIV-1 hedef hücrelerine karşı korumada önem arz ettiği sonucuna varıldı.

ÜSYO enfeksiyonu; soğuk algınlığı, larenjitis, farenjitis, rhinitis, sinüzitis ve tonsillitis'in ortak adıdır. ÜSYO enfeksiyonlarına genellikle rhinoviruslar neden

olmakla birlikte coronavirus, influenza virus, respiratory syncytial virus (RSV), adenovirus ve enterovirus'larda yol açarlar. Alt solunum yolu enfeksiyonlarından çoğunlukla bronşitis ve pnömoniye görülebilmektedir. Bronşitise genellikle viral enfeksiyonlar yol açarken, pnömoniye bakteri ve viruslar neden olmaktadır (44).

Michaelis ve ark. (90) solunum viruslarının replikasyonunda PS ticari ekstratı EPs®7630'un etkinliğini araştırmışlardır. Çalışmada adenovirus 3 ve 7, RSV, human rhinovirus 16, H1N1 ve H3N2 influenza, coronavirus (HCO-229E) ve coxsackie virus A9 üzerinde EPs®7630 PS ekstratı çalışılmıştır. EPs®7630'un RSV, coronavirus, H1N1 ve H3N2 influenza, parainfluenza tip 3 (PI-3) ve coxsackie virus A9'un neden olduğu sitopatojenik effekt (CPE)'yi interfere ettiği belirlenmiştir. Ancak, tüm kontrolü yapılmış hücre tiplerinde 100 mikrogram/ml EPs®7630'un önemli avantajının olmadığı görülmüştür. Bunun yanısıra, EPs®7630'un tüm konsantrasyonlarda (100 mikrogram/ml'ye kadar) adenovirus 3 ve 7, H5N1 influenza, human rhinovirus 16 tarafından şekillendirilmiş CPE'yi etkilemediği tespit edilmiştir. Ayrıca, EPs®7630'un, H1N1 ve H3N2 influenza, RSV, coronavirus (HCO-229E), PI-3 ve coxsackie virus A9 titreleri üzerine etkileri incelenmiş ve EPs®7630'un doza bağlı olarak tüm duyarlı virus titrelerinde düşüşe yol açtığı belirlenmiştir.

Solunum yolu enfeksiyonlarına sıklıkla viruslar yol açtığı için (> %90) EPs®7630 ile çok sayıda önemli çalışma yapılmıştır. Örneğin, fibroblast-virus koruma denemelerinde belirgin sitoprotektif etkileri görüldüğü bildirilmiştir (81). Bu test modelinde, aktive edilmiş makrofajların süpernatantları EMCV süspansiyonları dağılımı öncesinde EMCV monolayerlerine ve IFN-duyarlı mürine L929 fibroblastlarına (ML929F) aktarılmıştır. EMCV ile hücrelerde CPE meydana gelmesine karşın, ML-929F'in koruyuculuğunun gözlenmesi ile IFN aktivitesi değerlendirildi. Canlı hücrelerin relatif sayısı spektrofotometre ile kristal viyole boyama (korunan hücreleri gösteren boyama reagenti) yardımıyla belirlenmiştir (67). Antiviral koruma "Uluslararası birim (U)/ mililitre (ml)" olarak ifade edilmektedir. Supernatant dilüsyonunun karşılık değeri, ML929F'de EMCV'unun %50 oranında meydana getirdiği CPE olarak belirtilmektedir. Bu değerler, test duyarlılığında herhangi bir dalgalanmayı belirlemek için IFN standart (100 Uluslararası birim =IU/ml) ile paralellik göstermektedir. EPs®7630 oldukça düşük dozda (0.8 µg/ml)

önemli sitoprotektif etkiler (%60) gösterdiği gözlenmiştir (CPE'nin tam inhibisyonu 1.4 µg/ml) (81). Yapılan son çalışmalarda, kemik iliğinden üretilmiş makrofaj supernantın EPs®7630'un 10 µg/ml ile uyarıldığında 80 U/ml antiviral aktivite ürettiği ve LPS (1 nanogram=ng/ml) cevabının benzer sonuçlar verdiği tespit edilmiştir (124). Bilinen antiviral faktörler, reseptör spesifitesi ve sekans benzerliğine göre IFN tip 1 ve 2 ailesinin birer üyesidir (103, 114). IFN- $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  arasında fonksiyonel denemeler ayırt edilemediği için, araştırmalar ELISA kullanımı ile bunların tespitine odaklanmıştır. Herhangi bir antiviral bileşiğin tespit edilmesi için yapılan tüm girişimler başarısız olmuştur. Bunun nedeni, etkili IFN seviye üretiminin test kontrol limitlerinin altında olması, sinerjik etkileri tüm aksiyonlara güçlü olarak katılması ve IFN tip III gibi immun sistemin diğer elementlerinin sorumlu olmalarıdır (2). Eicosanoidler viral enfeksiyonların kontrolünde önemli rol oynarlar. EPs®7630'un kalsiyum-ionofor stimule eden insan granülositlerinde bu maddelerin üretimini baskıladığı gösterilmiştir (61). Proanthocyanidlerin birçok türü üzerinde yapılan çalışmada, bu bileşiklerin IFN benzeri aktiviteye sahip olduğu ortaya konmuştur (63). Bu ekstrattaki maddelerde de "neden" olabileceği belirtilmektedir. Bu düşünceden çıkarak, ML929F'lere ekstratın direkt nüfuz etmesi sonucunda, herhangi bir sitoprotektif etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır.

Bilinen antiviral faktörler IFN ailesinin üyeleri içerisinde yer alır. EPs®7630'un IFN düzeylerinde belirgin modülatör etkinliği, insan MG-63 osteosarkoma hücrelerinde yoğunlaştırılmış IFN- $\beta$  sentezi ile gösterilmiştir (67). Bu etkinin, 3 µg/ml uygulama sonrası %200 maksimum artışla, enfeksiyöz komponent görünümünün tek kanıt olduğu belirtilmektedir.

Nöroamidiaz enzimi (sialidaz) yalnızca enfekte konak hücrelerinden virionların salınımında değil, aktif bölgede oldukça etkili anahtar rol oynamaktadır. Ayrıca, virusların ÜSYO'da hareket etmesine de yardımcı olmaktadır (138). Influenza viruslarından koruma ve tedavi terapötikleri arasında nöramidiaz inhibitörleri önemli ve gelecek vadeden adaylardır. EPs®7630, fluorometrik temelli testler kullanımı ile invitro ortamlarda nöramidiaz inhibe eden aktivasyonu test edilmiştir (106). Zanamivir ile karşılaştırıldığında ( $IC_{50}$  71 µg/ml), bu ekstratın Vibrio cholera'dan alınan bakteriyel nöramidiaz için inhibitör aktivitesi ( $IC_{50}$  0.9 µg/ml) gösterilmiştir (46). Bu durum, EPs®7630'un invitro ortamlarda yapılan

çalışmalarda da viral nöramidinaz için benzer inhibe edici aktivasyon gösterdiği bildirilmiştir.

EPs<sup>®</sup>7630'un antiviral aktivitesini destekleyen bir çalışmada influenza A'nın H1N1 suşu, oseltamivir'e dirençli H1N1 ve H3N2 üzerinde çalışılmıştır (95). Çalışmadan elde edilen bilgilerde, influenza virus yüzeyinde bulunan hemaglutinin ve nöramidinaz anahtar proteinlerin inhibe olduğu gösterilmiştir. Bu durum, invivo ortamlarda H1N1 virus ile yapılan denemelerde de kanıtlanmıştır. EPs<sup>®</sup>7630'un virus yüzeyinde bulunan bu iki glikoprotein ile ilişki içinde olduğu ve bu nedenle virus replikasyonunda enfeksiyonunun erken ve geç döneminde etkili olduğu belirtilmiştir.

Kumarinlerin antitrombotik, antienflamatuvar, vazodilatatör, antikuagulant ve antimikrobiyel özellikleri vardır. Kumarinler makrofajların çalışmasını stimüle ederek, enfeksiyon etkenleri üzerine indirekt yoldan negatif etki oluştururlar. Flavonoidlerde çeşitli viruslara karşı inhibitör özelliğe sahiptir. Özellikle flavon türevleri RSV'leri inhibe etme özelliğine sahiptir (29). 2005 yılında Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ocuklarda meydana gelen bronşiolitis olgusunun ve birçok soğuk algnlığının temel etkeninin RSV olduğunu bildirmiştir (82).

EPs<sup>®</sup>7630'un kullanıldığı invitro çalışmalarda virus ile enfekte hücrelerin yıkımlanmasına karşı sitoprotektif özelliğe sahip olduğu ve nötrofilik granlositlerden antimikrobiyel peptitlerin (defensinler) salımını da arttırdığı belirlenmiştir (60, 66). Hücre kültürüne dayalı yapılmış çalışmalarda, EPs<sup>®</sup>7630'un akut solunum yolu enfeksiyonlarında sekromotorik etkinliği desteklediği ve bu sayede siliar vuruş sıklığını stimüle ettiği belirlenmiştir (96). EPs<sup>®</sup>7630'un farelerde yapılan invivo çalışmalarda lipopolisakkaritlerin neden olduğu hastalıkları engellediği tespit edilmiştir (98).

PS ekstratlarının influenza virusları (H1N1 ve H3N2), coxsackie A9 virus, human coronavirus, RSV, PI-3, HSV-1 ve 2'ye yönelik iyi aktivasyonlar gösterdiği yapılan testlerle onaylanmıştır (90, 111, 125). Ancak, EPs<sup>®</sup>7630'un fitofarmasötik etkinliğinin yüksek patojenik avian influenza A virus'una (H5N1) karşı zayıf aktivite gösterdiğini (IC<sub>50</sub> >100 µg/ml) belirlemişlerdir (90). Bu durum sağlıklı bireylerde kullanıldığında daha etkili olduğu onaylanmıştır. Bu iki grup araştırmacı (90, 125) EPs<sup>®</sup>7630 ekstratlarının zarsız viruslardan (adenovirus 3, 7 ve human

rhinovirus) çok zarlı virustan daha aktif olduklarını vurgulamışlardır. İlginç olan, H1N1'e karşı izole edilmiş fenolik yapıların antiviral biyoaktivitelerinin ( $EC_{50}$ ), bunların kimyasal zincir yapılarının komplekslik sırasına göre artış gösterdiğini belirlemişlerdir (125). Bu araştırmacılar çalışmalarında EPs<sup>®</sup>7630'un direkt virusidal etkinliğinin zayıf olduğunu rapor etmişlerdir. Başka araştırmacılar, ekstratın ve fenolik yapılarının virusun konak hücre reseptörlerine bağlanmasının ve nöramidiaz enziminin tamamıyla inhibisyonunun sağlanması ile antiviral aktivitenin şekillendiğini keşif etmişlerdir. Ayrıca, viral enfeksiyonların kontrolünün konak hücrelerinden salınan IFN'ların üretimiyle gerçekleştiği ve terapide kullanılan PS'in immun sistem stimülasyonuna yol açtığı belirtilmektedir (68). Şu anda PS üzerine yapılan invitro çalışmalarda antiviral aktivite mekanizması ortaya açıkça konulmuştur. Ancak, invivo modellerde bu durumun açıklığı kavuşmadığı bildirilmiştir (94).

Dişi BALB/c farelerini A/Puerto Rico/8/34H1N1 ile kilograma 5 miligram (mg) olacak düzeyde inhalasyon yolu ile influenza virusla enfekte edildikten sonra yapılan EPs<sup>®</sup>7630 tedavisi ile farelerin yaşam süresinin uzadığı belirlenmiştir (125).

2012 Ağustos ayında Food and Drug Administration (FDA) tarafından PS etkin HIV-1 bağlama inhibitörü olarak onaylanmıştır (42). Özellikle PS'nin güvenli, antiviral aktivitesi ve zengin metabolit içerdiği vurgulanmıştır. Helfer ve ark. (41) çeşitli hücre kültürlerinde yapmış oldukları çalışmalarda PS ekstratının etkin anti-HIV-1 aktivitesine sahip olduğunu, PS ekstratının periferik kan mononükleer hücrelerini ve makrofajları tüm klinik izolatlar dahil X4 ve R5 tropik HIV-1 suşlarından koruduğunu, hedef hücrelere HIV-1 partiküllerinin bağlanmasını bloke ettiğini ve hücreye girişini engellediğini ortaya koymuşlardır. Üretilen PS ekstratları içerisinde bulunan flavonoidler, anthocyanidinler ve polifenollerin etkin anti-HIV aktivasyonu göstermesi ve düşük sitotoksititeye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Tahan ve Yaman (122) ÜSYO viral enfeksiyonlarına bağlı gelişen 61 adet astımlı çocuklarda PS ekstratı (EPs<sup>®</sup>7630) 5 gün boyunca uygulamışlardır. 5 gün boyunca düzenli PS ekstratı olan grup ve tedavi yapılmayan gruplarda hastalık semptom skorlarını incelemişlerdir. Çalışmada, PS tedavisi gören grupta ateş ve kas ağrılarının tedavi görmeyen gruptan istatistiksel anlamda ( $p > 0.05$ ) önem bulunmadığı, PS tedavisi gören grupta öksürük sıklığı, nazal konjesyon ve astım atakları

olgularının PS tedavisi görmeyen gruptan istatistiki anlamda ( $p<0.05$ ) önemli bulunduğunu belirlemişlerdir. PS tedavisi gören grupta astım ataklarının daha az sıklıkla görüldüğünü tespit etmişlerdir. Sonuç olarak, PS ekstratının viral enfeksiyonlardan kaynaklanan ÜSYO enfeksiyonlarına yol açarak gelişen astım ataklarına karşı koruyucu olabileceğini tavsiye etmişlerdir. Solunum yolu enfeksiyonlarının şekillenmesinden primer etken olarak genellikle virusların sorumlu olduğu ve astım ataklarını tetiklediği belirtilmektedir. Artan solunum yolu yangıları astım ataklarının ana nedeni olduğu ve viral enfeksiyonlar esnasında solunum yolu yangılarının arttığı bildirilmektedir. Viral enfeksiyonların etkinlik süresinin azaltılması sonucu, solunum yolu yangılarının gelişmesinin azaltılabileceği ve astım ataklarından kurtulabileceği bildirilmektedir (122).

EPs<sup>®</sup>7630'un hücre içi ölüm, fagositozis ve oksidatif yanmada pozitif etkileri vardır (27). PS ekstratı salyada IgA, serumda hem interlökin (IL)-15 hem de IL-6 ve nazal mukozada IL-15 üretimini ayarlamaktadır (79).

Sonuç olarak PS ekstratının antiviral özelliği; mukoz membran hücrelerine virus yapışmasını inhibe etmesi, IFN üretimini arttırması sonucu sitoprotektif etkileri, immunstimülasyonda IFN modülasyonu ve NK hücrelerinin aktivasyonunu sağlaması ve arttırması, nötrofilik granüositlerden defensin olarak bilinen antimikrobiyel peptitlerin salınımının arttırılması ve mukosiliar sistem vuruş sıklığını arttırması olarak ifade edilmektedir (22).

### **2.6.7. İmmunmodülasyon özellikleri**

PS ekstratlarının ve izole edilen bileşenlerinin immun sistem üzerine olan etkileri çeşitli biyolojik denemelerle incelenmiştir (53). Bu incelemelerde, PS ekstratlarının TNF- $\alpha$ , inorganik nitrik oksit, IL-1,10,12,18, IFN  $\alpha/\gamma$  düzeylerinin enfekte makrofajlarda, enfekte olmayan hücrelere göre farklılıklar gösterdiği belirlenmiştir (69). Elde edilen çalışma sonuçlarından PS ekstratlarının indirekt yolla makrofaj fonksiyonlarını aktive ettiği belirlenmiştir. EPs<sup>®</sup>7630 kullanımı ile TNF etkinliğinin artması sonucu IFN benzeri aktivasyonlar gösterdiği belirlenmiştir (67). Umckaloabo ile inkube edilmiş MG-63 insan osteosarkoma hücrelerinde NK hücreleri aracılığıyla sitotoksitenin ve IFN- $\beta$  üretimini arttığı gözlenmiştir (58). Tüm PS ekstrat ve bileşenlerinin parazit (Leishmania) ile enfekte hücrelerde iNOS ve sitokin mRNA seviyelerini yükselttiği belirlenmiştir. EPs<sup>®</sup>7630'un enfekte olmayan

hücrelerde düşük mRNA seviyelerinin oluşmasına neden olduğu bildirilmiştir (128). IFN- $\gamma$  üretimi mRNA'nın oluşumunu arttırmaktadır (69). EPs<sup>®</sup>7630 konak savunmasını ve nötrofillerden antimikrobiyal peptitlerinin salınım miktarlarını arttırmaktadır (60). Nötrofil granülositlerin sitoplazmik granülleri çeşitli antimikrobiyal proteinler içermektedir. Bunlar; bakterisidiyal/permeablite artırıcı protein (BPI), insan nötrofil peptitleri (HNP) ve defensinlerdir. Bu antimikrobiyal proteinlerin kemotaksis, immunomodülasyon ve yara iyileştirme aktivasyonları mevcuttur. EPs<sup>®</sup>7630 konsantrasyonuna bağlı olarak HNP 1-3 ve BPI salınımı artış göstermektedir (60).

Luna ve ark. (79) yoğun eksersiz yapan atletlerde immun cevabın güçlenmesi ve ÜSYO mukozasında immun cevap etkinliğinin artırılması amacıyla PS ekstrapat uygulamaları gerçekleştirmişlerdir. Çalışma sonucunda; PS ekstrapatının salyada IgA salınımını arttırdığı, ancak hem kan serumunda IL-6 ve IL-15 hem de nazal mukozada IL-15'in azaldığını belirlemişlerdir. Bu durumda, solunum mukozasında IgA artışı ile sağlanan immun etkinliğin, kan serumu ve nazal mukozada azalan sitokinler (IL-6 ve IL-15) sayesinde allerjik ve yangısal cevapların hafifleyeceği ve bölgeye nötrofil, monosit ve dendritik hücrelerin aktivasyon ve göçünün azalacağı ifade edilmiştir.

#### **2.6.8. Mukosiliar sistem üzerine etkileri**

EPs<sup>®</sup>7630'un insan nazal epitelyum siliar epitel hücrelerinde siliar vuruş sıklığının stimülasyonu üzerine yapılan invitro çalışmalarda, doza bağlı olarak EPs<sup>®</sup>7630'un 3 konsantrasyon (1, 30 ve 100  $\mu$ g/ml) düzeyinde siliar vuruş sıklığını önemli düzeyde arttırdığını belirlemişlerdir (91, 96).

#### **2.6.9. Hastalık semptomları üzerine etkisi**

EPs<sup>®</sup>7630 uygulaması yapılmış erkek NMRI farelerinde hastalık semptomlarını (anoreksia, halsizlik ve durgunluk) azalttığını belirlemişlerdir. Özellikle bu sonuçların elde edilmesinin EPs<sup>®</sup>7630'un oral uygulamasıyla sağlandığı belirtilmiştir (97, 98). Ayrıca dizanteriye bağlı kolik, anemi, zayıflık ve komplikasyonları, yaralanmalar, ateş, böbrek rahatsızlıkları ve tüberkülozda da kullanıldığı bildirilmiştir (22). Bu bitki ekstrapatının astrenjan (kanamayı durduran, damarları büzen), analjezik ve antioksidan özellikleri de vardır (66).



### **2.6.10. Toksikoloji, yan etkiler, önlemler, kontrendikasyonlar ve etkileşimler**

Ham ilaç veya ekstratta bulunan kumarinlerin sitotoksik etkileri göz ardı edilmiştir (64). EPs®7630 (kök ekstratı)'nın herhangi bir ilaçla etkileşimi ve kontrendikasyonu bulunmamıştır (116). Yapılan tüm kontrollü klinik denemelerde EPs®7630'un tolere edilebilir ve güvenli olduğu tespit edilmiştir. Akut bronşitis, akut tonsillo-farengitis ve akut maksillar sinüzitisli 7000 ergin birey ve çocukta %1-15 arası düzeyde yan etki olduğu ve bu belirtilerin oldukça hafif seyirli gastrointestinal sistem şikayetleri, deri döküntüleri, üretiker, dermatitis, pruritis, konjunktivitis, rhinitis, dil ve dudak şişkinliği, sinir sistem bozuklukları, kulak ve iç kulak şikayetleri, tracheitis ve epistaksis olduğu görülmüştür (31, 76, 85). Kumarin içeriği bulundurmasına bağlı bu ekstratın potansiyel riski mevcuttur. Bu yüzden 15 kg'lık çocuklar ve 60 kg'lık ergin bireylerin günde 3 kez 30 damla alması tavsiye edilmektedir. Ayrıca, ekstratın 7-hidroksi kumarin veya kumarine bağlı hepatotoksik aktivitesi bulunmamaktadır (77).

EPs®7630'un antikoagulant ve antiplatelet ilaçlarla etkileşimi gözlenmemiştir. Kumarin tipi antikoagulantlar (warfarin) ile etkileşimi ve kuagülasyon parametrelerindeki değişimler önemli düzeyde gerçekleşmemiştir (59). Ancak, bu ekstrat içinde bulunan maddeler karşı aşırı hassasiyeti olanlarda, kanama eğiliminin yüksek olduğu hastalarda veya kan pıhtılaşması önleyen ilaçlar alanlarda, ağır karaciğer ve böbrek rahatsızlıkları olanlarda kullanılmaması tavsiye edilmiştir (130). Ayrıca, 1 yaşın altındaki bebeklerde kullanımı önerilmemekte ve etanol içermesi nedeniyle araç ve makine kullanımında dikkatli olunması tavsiye edilmektedir (130). World Health Organisation (WHO) uluslararası farmakovijilans programı tarafından PS ekstrat kullanımına bağlı toplam 34 allerjik (hipersensitivite) olgusu bildirilmiştir (31). PS ekstratının gebe ve laktasyondaki kadınlarda kontraendikasyona yönelik spesifik bir bilgi olmamasına rağmen, gebelik ve laktasyon döneminde kullanılması tavsiye edilmemektedir.

ÜSYO enfeksiyonlarında özellikle tonsillitiste PS ekstratı ve antibiyotiklerin beraber verilmesi tavsiye edilmiş, ekstratın penisilin V ile birlikte verildiğinde yan etkisinin veya etkileşiminin olmadığı sonucuna varılmıştır (108).

Posadzki ve ark. (105) 50 adet farklı bitkisel ilacın 50 farklı derlemesi üzerine yapmış oldukları inceleme çalışmasında, bitkisel ilaçların yan etkilerini biraraya

getirmişlerdir. PS'nin tedavi amaçlı kullanıldığında orta düzeyde yan etki yarattığını ve çeşitli klinik olgularında kullanıldığını ifade etmişlerdir. Ayrıca, PS'nin yan etkilerinin diyare, dermatitis, gastrointestinal sistem bozuklukları, kaşıntı, taşikardi ve kan dolaşım bozuklukları olduğu belirtilmiştir. Nadir vakalarda hafif dış eti veya burun kanamaları görülebilmektedir (130).

Matthys ve ark. (88) EPs®7630'nun klinik denemelerinde (ÜSYO'ları ve diğer türleri üzerinde) hiçbir şekilde ciddi düzeyde yan etkiye rastlanmadığı ve hepatotoksik etki görülmediğini bildirmişlerdir.

#### **2.6.11. Standardizasyonu, günlük kullanım şekli ve dozu**

Umckaloabo, uygun bitki tentürü olarak bilinen içerisinde etanolik ekstratlar kullanılmaktadır. Geleneksel olarak demletilerek ve kaynatılarak kullanılmaktadır. Ancak, ham bitkideki doz bilgisi bilinmemektedir. 2008 yılında Avrupa Farmakopesi'nde bitkinin kalitatif standardizasyonu girişiminde bulunulmuştur.

Yetişkinler ve 12 yaş üzeri çocuklarda günde 3 defa 30 damla, 6-12 yaş arası çocuklarda günde 3 defa 20 damla ve 1-5 yaş arası çocuklarda günde 3 defa 10 damla şeklinde kullanılır. Damlalar, yemeklerden 30 dakika önce bir miktar sıvı ile birlikte içilmelidir. Hastalığın nüksetmemesi için, hastalığın belirtileri hafiflemesini takiben ilacın kullanımına birkaç gün daha devam edilmesi önerilir. Umca şişesi açıldıktan sonra oda ısısında muhafaza edildiği takdirde 3 ay boyunca kullanılabilir (1, 86, 130).

#### **2.7. PS ve Ekstratları (Umckaloabo/ EPs®7630) Üzerine Yapılmış Klinik Denemeler**

EPs®7630 ile ilgili rastgele, çift-kör ve plasebo-kontrol grupları ile yapılan klinik çalışmalarda PS ekstratı olan EPs®7630'un çocuklarda akut bronşitis ve tonsillofarengitisin süresi ve yayılımını azalttığı belirlenmiştir. Ergin birey ve çocuklarda meydana gelen bu durumlarda antibiyotik tedavisine alternatif bir ürün olabileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca, hastalık semptomlarının ve akut maksillar sinüzitis tedavileri üzerine yoğunlaştırılmıştır. Bu ürünün yan etkilerinin çok düşük insidenste ve tamamıyla güvenilir olduğu onaylanmıştır.

Agbabiaka ve ark. (1) farklı yıllarda yapılmış beş çalışmayı incelediklerinde PS ekstratlarını akut bronşitisli hastalarda standart tedavisini uygulamışlardır. Ayrıca, çalışmada plasebo grubu bulundurmışlardır. PS ekstratı uygulanmış bir grubu,

antibiyotik ve asetilsistein uygulanmamış bir grupta ve PS ekstratı uygulanmış beş gruba, plasebo uygulanmış gruba karşılaştırmışlardır. Çalışmada, akut bronşitisi grupta PS'nin etkili olduğunu ve bu hastalarda 7. günde akut bronşitis semptomlarının önemli derecede azaldığı ortaya konmuştur.

PS ve ekstratları birçok klinik denemede kullanılmıştır. Bunlar; Akut ve kronik ÜSYO'ları (40), akut bronşitis (1, 14, 25), kataral anjin (14), tonsillofarenjit (7, 12), sinüzitis (110), soğuk algınlığı (76) ve astım (122) olguları üzerine yapılmıştır. Şimdiye kadar farklı konularda da klinik denemeler yapılmıştır. Bunlarda; HIV-1 hücre bağlanmasını engelleyici inhibitör (41), Atletlerde yoğun eksersiz sonucu nazal mukozaya ve kan serumlarında PS'nin immun cevabın arttırılması (79), geçici hipogammaglobulinemia'lı çocuklarda ÜSYO enfeksiyonlarının tedavisinde PS'nin etkinliği (102) ve kronik endometritisi ineklerde PS kullanımını gerçekleştirilmiştir. Ancak, PS'nin kronik sığır endometritisinde tedavi edici bir rolü olmadığı sonucuna varılmıştır (4).

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Hayvanlar ve işletme özellikleri**

Bu araştırmada Burdur-Merkez, Kışla mahallesinde bulunan besi sığır yetiştiriciliği yapan bir işletmede çalışıldı. İşletmede 6-8 aylık arası holştayn ırkı (120-200 kg arası ağırlıkta) perakut ve akut seyirli pnömoni tablosuna bağlı olarak solunum sistemi semptomları (öksürük, 40-41°C ateş, iştahsızlık, seröz burun akıntısı, nazolabial bölgede kuruma, solunum sayısında artış, köpüklü burun akıntısı ve dispne) gösteren 40 adet danada çalışıldı (Şekil 3.1 ve 3.2). Hayvanlara ait semptomlar, işletme veteriner hekimi tarafından yardım alınarak belirlendi (Şekil 3.3). Çalışmanın yapıldığı işletme tipi yarı-açık, tavanı muşamba, yan duvarları tuğla ve tabanı topraktı (Şekil 3.4). Hayvanlar demir padoklarla ayrılmış bir şekilde üç ayrı bölümde (120 kg, 150 kg, 180-200 kg) birbirilerine temas edecek durumda bulunmaktaydı. Her bir bölümde yemlik ve suluk bulunmaktaydı. İşletmede ergin besi sığırları da 200 metre uzaklıkta başka bir alanda yer almaktaydı. Çalışmada kullanılan deneme ve kontrol grubu hayvanlara çalışma boyunca herhangi bir aşılama veya antibiyotik uygulaması yapılmadı. Çalışma öncesi de hayvanlara solunum viruslarına (BHV-1, BVDV, BRSV, BPIV-3, BAV-3) yönelik aşılama yapılmadığı işletme veteriner hekiminden bilgi alınarak teyit edildi.



Şekil 3.1. Çalışmanın yapıldığı solunum sistemi semptomları gösteren danalar-1



Şekil 3.2. Çalışmanın yapıldığı solunum sistemi semptomları gösteren danalar-2





**Şekil 3.3.** Hayvanlara ait semptomları belirleyen işletme veteriner hekimi



**Şekil 3.4.** Çalışmanın yapıldığı işletme tipi

### **3.2. Araştırmada kullanılacak hayvanlardan kan örnekleme**

Araştırmada solunum sistemi semptomları gösteren (tedavi uygulanan ve kontrol grupları) danaların *v. jugularis*'inden alınan kan örnekleri, içerisinde hiçbir kimyasal madde bulundurmayan 10 ml. steril vakumlu tüplerde toplandı. BRSV seropozitif hayvanların (deneme ve kontrol grupları) kan örnekleme; 0., 3., 5., 7., 10. ve 14. günlerde alındı. Örnekler soğuk zincirle laboratuvara getirilip, usulüne uygun olarak 2000 devirde santrifügasyon işlemine tabii tutuldu. Elde edilen serum örnekleri eppendorf tüplerine konarak ve aynı gün içerisinde teste tabii tutuldular. Ayrıca, hematolojik parametrelerde değişikliklerin olup olmadığının belirlenebilmesi için aynı hayvanlara ait kan örnekleri 14. günde tripotasyum etilendiamintetraasetik asit (K<sub>3</sub>EDTA)'li 8 ml.'lik steril vakumlu tüplerde toplandı.

### **3.3. Araştırmada kullanılacak hayvanlara Umckaloabo/ EPs®7630 sıvı ekstratı ve uygulanması**

Çalışmada Umckaloabo/ EPs®7630 sıvı ekstratı olan Umca Solüsyon (Abdi İbrahim İlaç Pazarlama A.Ş., İstanbul) kullanıldı. Bu ticari sıvı ekstratın bileşiminde; her 100 gram çözelti etkin madde olarak 80 gram PS kökü sıvı ekstresi, çözücü ve koruyucu olarak etanol ve gliserol içermektedir. Umca Solüsyonunun ticari takdim şekli 20 ve 50 ml'lik kendinden damlalıklı cam şişelerdir. Solüsyonun üreticisi ve adresi ISO Arzneimittel GmbH & Co. KG lisansı ile Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG Karlsruhe/Almanya'dadır (130).

Araştırmamızda, Umca Solüsyonunun danalarda kullanım şeklini ortalama yetişkin insan ağırlığı (kg) dikkate alınarak belirlendi. Dünya üzerinde ortalama yetişkin ağırlığı 62.0 (58.8-74.6 arasında yoğunlaşmış) kg olup (140), bu rakam 60 kilogram olarak kabul edildi. Buna göre 120 kg ağırlığındaki danalara 60 damla, 150 kg ağırlığındaki danalara 75 damla ve 180-200 kg arasındaki danalara 90 damla Umca Solüsyonundan verdik. Umca Solüsyonu insanlarda bir miktar su içine damlatılarak içilmesi tavsiye edilmektedir. Çalışmada, standart miktarda (100 ml) sterilize edilmiş distle su kullanıldı.

Araştırmada, solunum sistemi semptomları gösteren ve kan serumu örneklerinde BRSV seropozitif bulunmuş danalara 0-14. günler arasında sabah, öğle ve akşam 120 kg ağırlığındaki danalara (Deneme-1, Deneme-2, Deneme-3, Kontrol-

1, Kontrol-2, Kontrol-3) 100 ml suya 60 damla, 150 kg ağırlığındaki danalara (Deneme-4, Deneme-5, Deneme-6, Kontrol-4, Kontrol-5, Kontrol-6, Kontrol-7) 100 ml suya 75 damla ve 180-200 kg arasındaki danalara (Deneme-7, Deneme-8, Deneme-9, Deneme-10, Kontrol-8, Kontrol-9, Kontrol-10) 100 ml suya 90 damla Umckaloabo/ EPs<sup>®</sup>7630 ticari sıvı ekstratı olacak şekilde plastik kaplarda (Şekil 3.5, 3.6) homojenize edilerek, oral yoldan enjektör vasıtasıyla verildi (Şekil 3.7, 3.8). Kontrol grubundaki hayvanlara herhangi bir tedavi uygulaması yapılmadı.



**Şekil 3.5.** Umckaloabo/ EPs<sup>®</sup>7630 ticari sıvı ekstratının plastik kaplara homojenize olacak şekilde damlatılması





**Şekil 3.6.** Umckaloabo/ EPs<sup>®</sup>7630 ticari sıvı ekstratının kilograma göre plastik kaplarda homojenize edilmiş ve kullanıma hazır hali.



**Şekil 3.7.** Umckaloabo/ EPs<sup>®</sup>7630 ticari sıvı ekstratının plastik kaplardan oral yolla enjektör vasıtasıyla uygulanması-1



**Şekil 3.8.** Umckaloabo/ EPs<sup>®</sup>7630 ticari sıvı ekstratının plastik kaplardan oral yolla enjektör vasıtasıyla uygulanması-2

#### **3.4. ELISA (kan)-Solunum yolu enfeksiyonlarının serolojik teşhis yöntemi**

İşletmede solunum sistemi semptomları gösteren 40 adet besi danasından 0. günde alınan kan serumu örneklerinde BHV-1, BVDV, BRSV, BPIV-3 ve BAV-3'e karşı oluşan antikor varlığını belirlemek için Respiratory Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Kit Pentakit BIO K 028 (BioX Diagnostics, Belgium) ticari test ürünü kullanıldı. Uygulama kit prosedürüne göre gerçekleştirildi. Test, MAKÜ Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı Laboratuvarında yapıldı.

#### **3.5. ELISA (kan)-BRSV IgG ile antikor titresinin hesaplanması**

Respiratory ELISA Kit Pentakit BIO K 028 (BioX Diagnostics, Belgium) ticari test ürünü ile BRSV seropozitif bulunan 20 adet dananın, 10 adedi kontrol ve diğer 10 adedi deneme grubu olarak sınıflandırıldı. Her iki grubun 0., 3., 5., 7., 10. ve 14. günlerde alınan kan örneklerinde BRSV titreleri BRSV IgG Antibody Test Kit (IDEXX, France) ürünü ile belirlendi. Kan örnekleri, log<sub>2</sub> tabanına göre ½ oranında steril serum fizyolojik ile sulandırıldı. Negatif ve pozitif kontroller hariç, her örnek

için sulandırmalar pleytin 8 gözünde 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128, 1/256 oranlarında yapıldı. Uygulamanın diğer aşamaları kit prosedürüne göre gerçekleştirildi. Test, MAKÜ Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı Laboratuvarında yapıldı.

### **3.6. Hematolojik parametrelerin belirlenmesi**

10 adedi deneme ve 10 adedi kontrol grubu olarak sınıflandırılan BRSV seropozitif danaların 14. günde K<sub>3</sub>EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri hematolojik incelemeler için Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi Klinik Laboratuvarında bulunan Tam Kan Cihazı (Abacus Junior Vet Hematology Analyzer, Austria) ile incelendi.

### **3.7. İstatistik analizleri**

Bu araştırmada, deneme ve kontrol grupları arası hematolojik parametrelerin karşılaştırılması amacıyla İki Örnek T-Testi (2 Sample T-Test) analizi yapıldı. Bu test, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi olarak da ifade edilir. Bağımsız iki grubun ortalamasını karşılaştırmada kullanılan bir testtir. Analiz, Minitab 15 (2015) programı kullanılarak gerçekleştirildi.  $p < 0.01$  veya  $p < 0.05$ 'ten küçük değerler istatistik olarak önemli kabul edildi.

## **4. BULGULAR**

### **4.1. Hayvanlara ait solunum sistemi semptomları**

Çalışmada kontrol grubunda bulunan 10 adet holstein ırkı danada solunum sistemi semptomları (öksürük, 40-41°C ateş, iştahsızlık, seröz burun akıntısı, nazolabial bölgede kuruma, solunum sayısında artış, köpüklü burun akıntısı ve dispne) devam etti ve çok az düzeyde hafifledi. Deneme grubunda bulunan 10 adet holstein ırkı danada solunum sistemi semptomları (öksürük, 40-41°C ateş, iştahsızlık, seröz burun akıntısı, nazolabial bölgede kuruma, solunum sayısında artış, köpüklü burun akıntısı ve dispne) azaldı ve iyileştiler. Hayvanlara ait solunum sistemi semptomları işletme veteriner hekimi gözetiminde yardım alınarak belirlendi (Şekil 3.3).

### **4.2. ELISA (kan)-Solunum yolu enfeksiyonlarının serolojik teşhis sonuçları**

İşletmede solunum sistemi semptomları gösteren 40 adet besi danasından 0. günde alınan kan serumu örneklerinde BHV-1, BVDV, BRSV, BPIV-3 ve BAV-3'e karşı oluşan antikor varlığı incelendi. Tüm örneklerde BRSV seropozitiflik belirlenirken, diğer etkenler (BHV-1, BVDV, BPIV-3 ve BAV-3) yönünden seronegatif bulundular.

### **4.3. Deneme ve kontrol gruplarında ELISA (kan)-BRSV IgG ile antikor titresinin hesaplanması**

BRSV seropozitif bulunan 20 adet dananın, 10 adedi deneme ve 10 adedi kontrol grubu olarak sınıflandırıldı. Her iki grubun 0., 3., 5., 7., 10. ve 14. günlerde alınan kan örneklerinde BRSV titreleri belirlendi (Tablo 4.1, 4.2). Deneme ve kontrol gruplarda bulunan her hayvan için 0., 3., 5., 7., 10. ve 14. günlerde alınan kan örneklerinde BRSV titreleri grafik ile gösterildi (Grafik 4.1-4.20). Kan örnekleri, log<sub>2</sub> tabanına göre ½ oranında sulandırıldı. Negatif ve pozitif kontroller hariç, her örnek için sulandırmalar pleytin 8 gözünde 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128, 1/256 oranlarında yapıldı (Şekil 4.1, 4.2). 14. gün sonunda Umckaloabo/ EPs®7630 sıvı ekstratı verilen deneme grubundaki 10 hayvanın 9'unda (%90) BRSV antikor titresinin yükseldiği, 1 adedinde (%10) değişkenlik göstermediği belirlendi. Kontrol grubundaki 10 hayvanın 6'sında (%60) BRSV antikor titresinin yükseldiği, 3

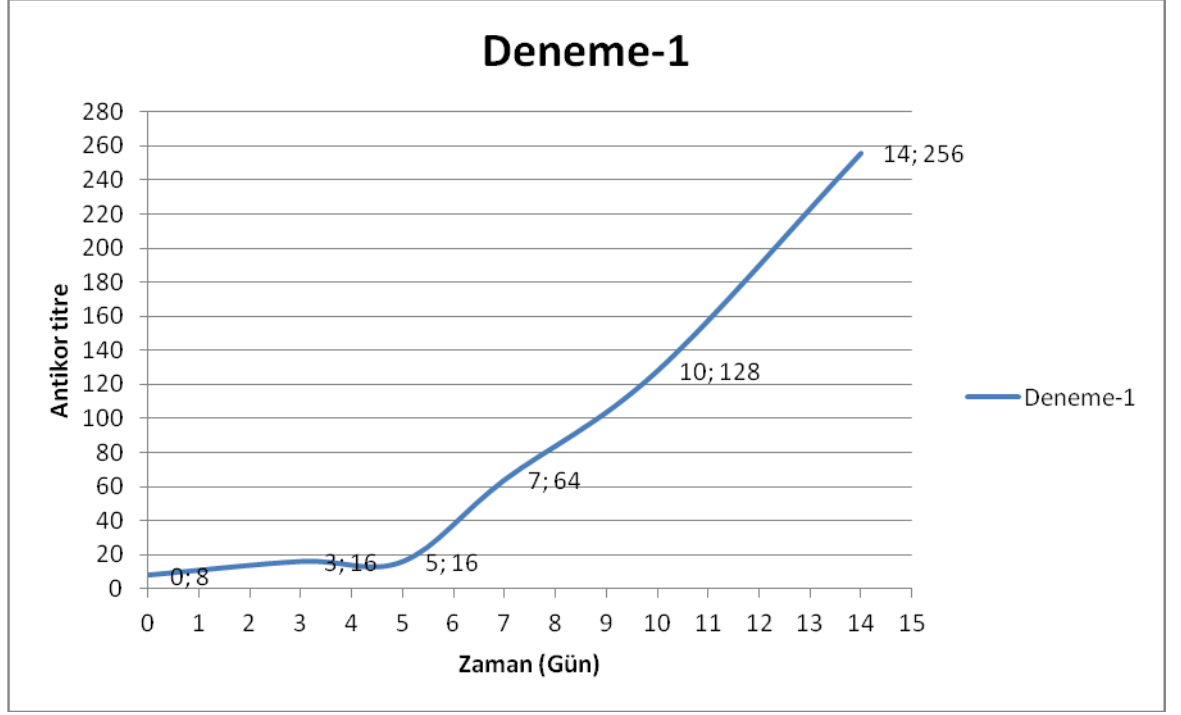
adedinde (%30) değişkenlik göstermediği ve 1 adedinde (%10) düştüğü tespit edildi. Deneme grubunda BRSV antikor titresinin 10 hayvanın 6'sında (%60) 3.günde, 1'inin (%10) 5. günde, 1'inin (%10) 10. günde ve 1'inin (%10) 14. günde yükselmeye başladığı gözlemlendi. Kontrol grubunda ise BRSV antikor titresinin 10 hayvanın 3'ünde (%30) 3.günde ve 3'ünde (%30) 5.günde yükseldiği bulundu (Tablo 4.1, 4.2) (Grafik 4.1-4.20).

**Tablo 4.1.** Deneme grubu titre sonuçları

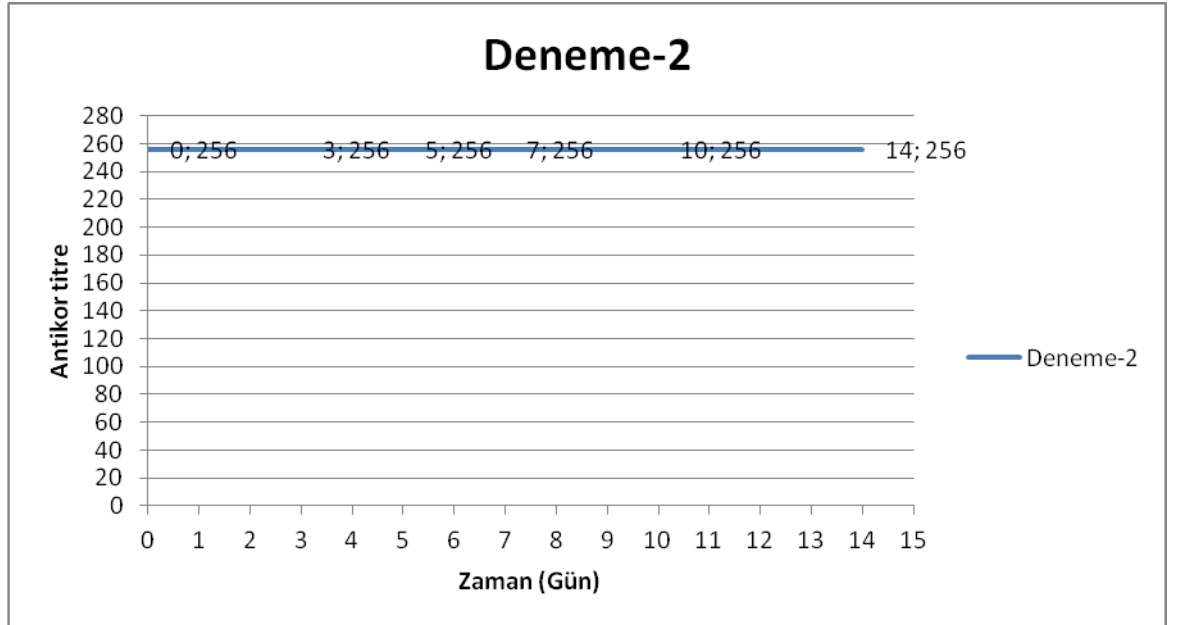
Zaman (Gün)	Deneme-1	Deneme-2	Deneme-3	Deneme-4	Deneme-5	Deneme-6	Deneme-7	Deneme-8	Deneme-9	Deneme-10
0.	1/8	1/256	1/32	1/128	1/64	1/128	1/64	1/64	1/128	1/32
3.	1/16	1/256	1/16	1/256	1/128	1/256	1/64	1/64	1/256	1/64
5.	1/16	1/256	1/32	1/256	1/256	1/256	1/64	1/128	1/256	1/128
7.	1/64	1/256	1/32	1/256	1/256	1/256	1/64	1/128	1/256	1/128
10.	1/128	1/256	1/64	1/256	1/256	1/256	1/64	1/128	1/256	1/128
14.	1/256	1/256	1/128	1/256	1/256	1/256	1/128	1/128	1/256	1/256

**Tablo 4.2.** Kontrol (Plasebo) grubu titre sonuçları

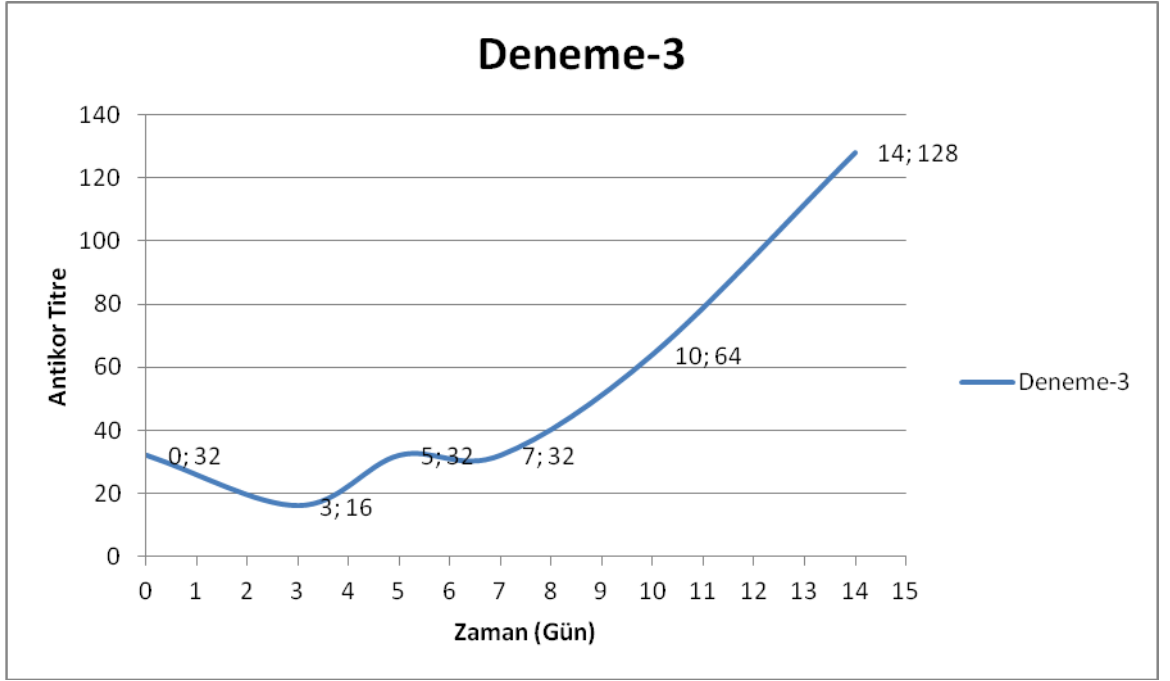
Zaman (Gün)	Kontrol-1	Kontrol -2	Kontrol -3	Kontrol -4	Kontrol -5	Kontrol -6	Kontrol -7	Kontrol -8	Kontrol -9	Kontrol -10
0.	1/64	1/32	1/32	1/256	1/16	1/4	1/64	1/128	1/4	1/8
3.	1/64	1/64	1/32	1/256	1/32	1/4	1/64	1/128	1/8	1/8
5.	1/256	1/256	1/128	1/256	1/256	1/32	1/256	1/256	1/64	1/128
7.	1/128	1/128	1/128	1/256	1/256	1/32	1/128	1/128	1/64	1/128
10.	1/128	1/128	1/128	1/256	1/256	1/32	1/128	1/128	1/32	1/128
14.	1/64	1/64	1/64	1/128	1/64	1/32	1/64	1/128	1/32	1/16



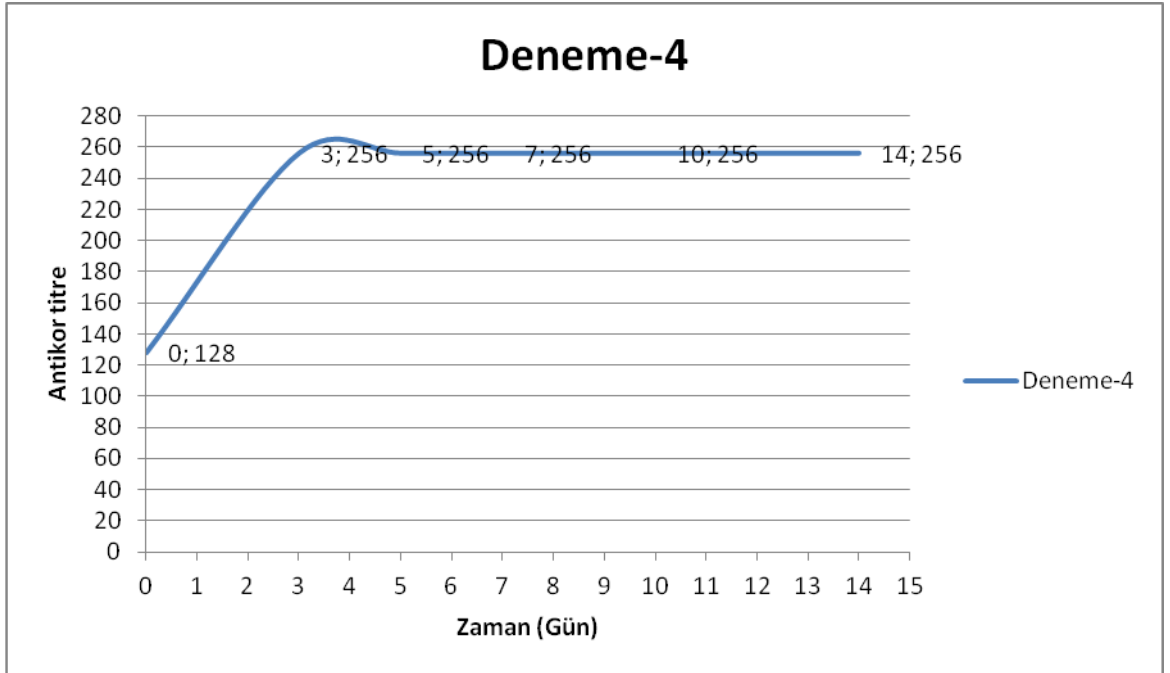
**Grafik 4.1.** Deneme-1 Titre Sonuçları



**Grafik 4.2.** Deneme-2 titre sonuçları

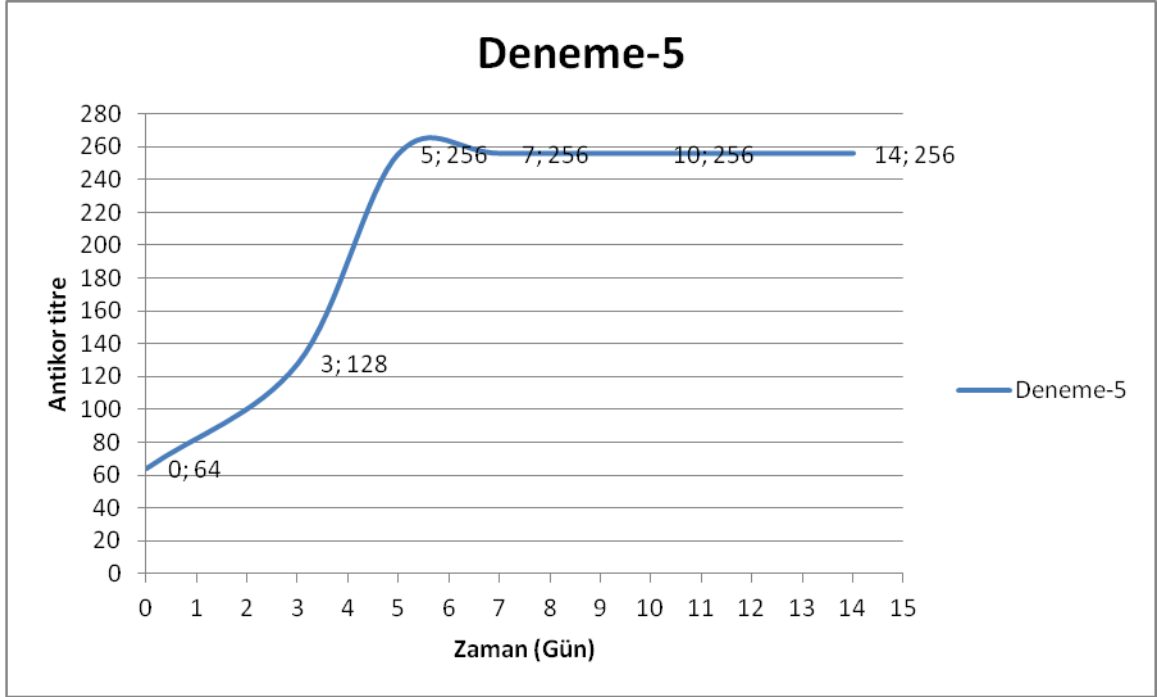


**Grafik 4.3.** Deneme-3 titre sonuçları

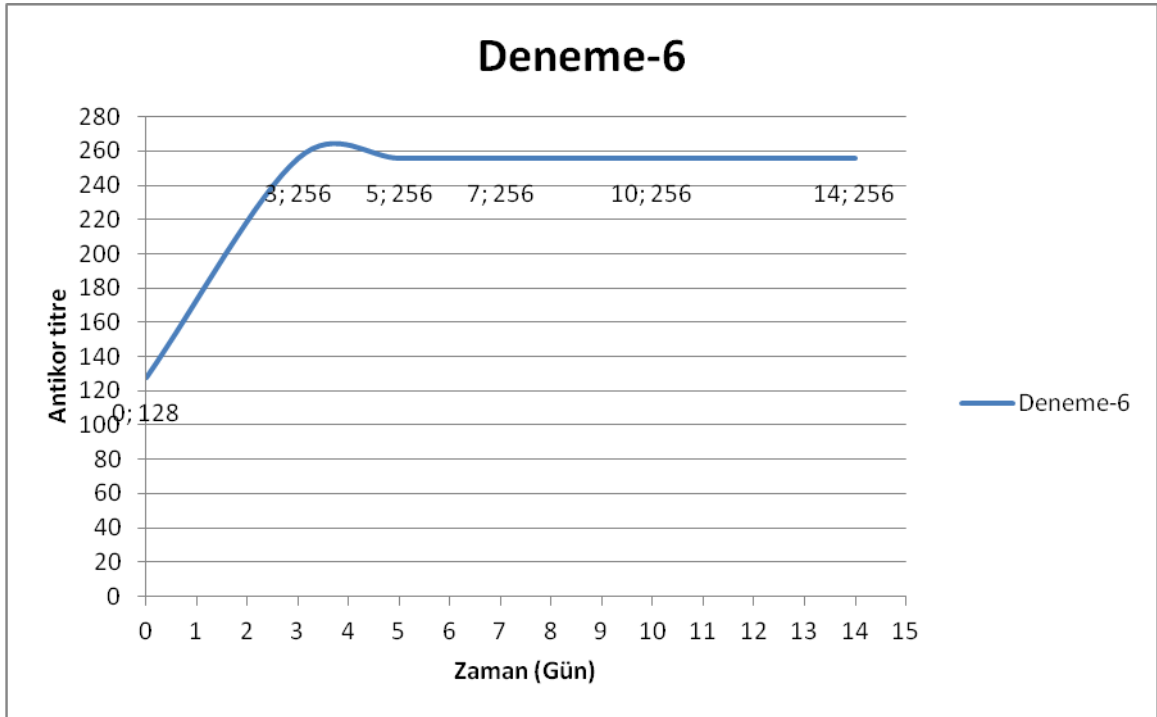


**Grafik 4.4.** Deneme-4 titre sonuçları

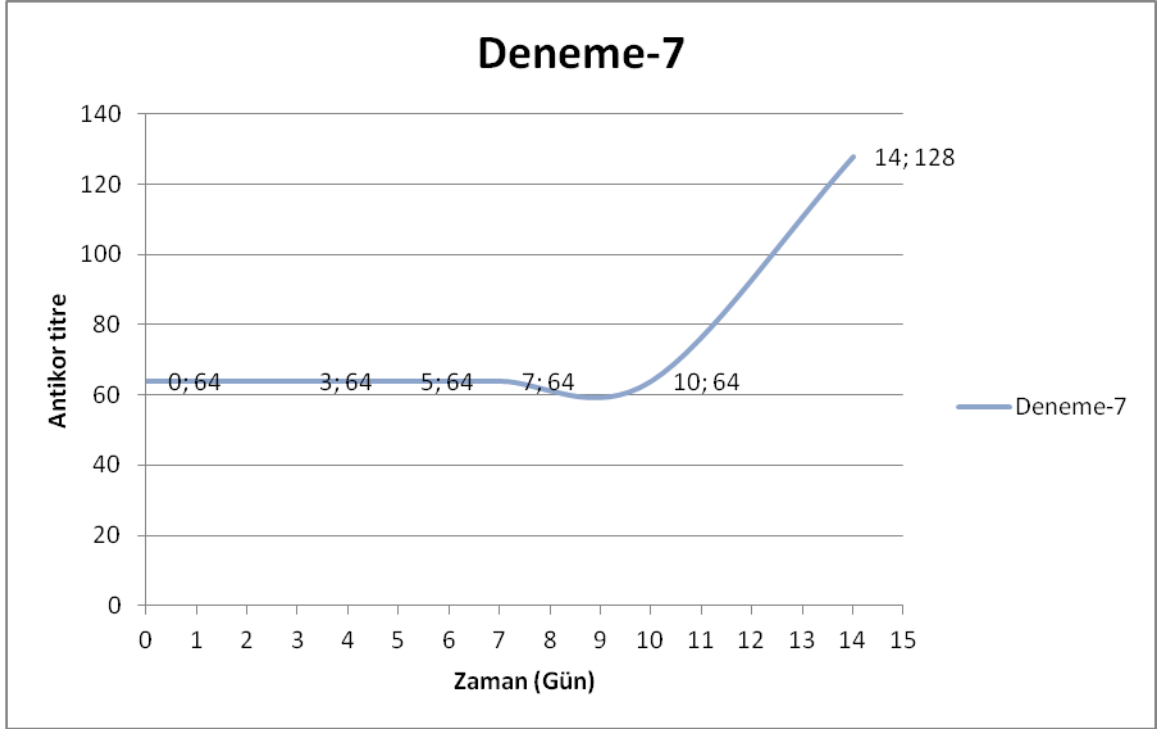




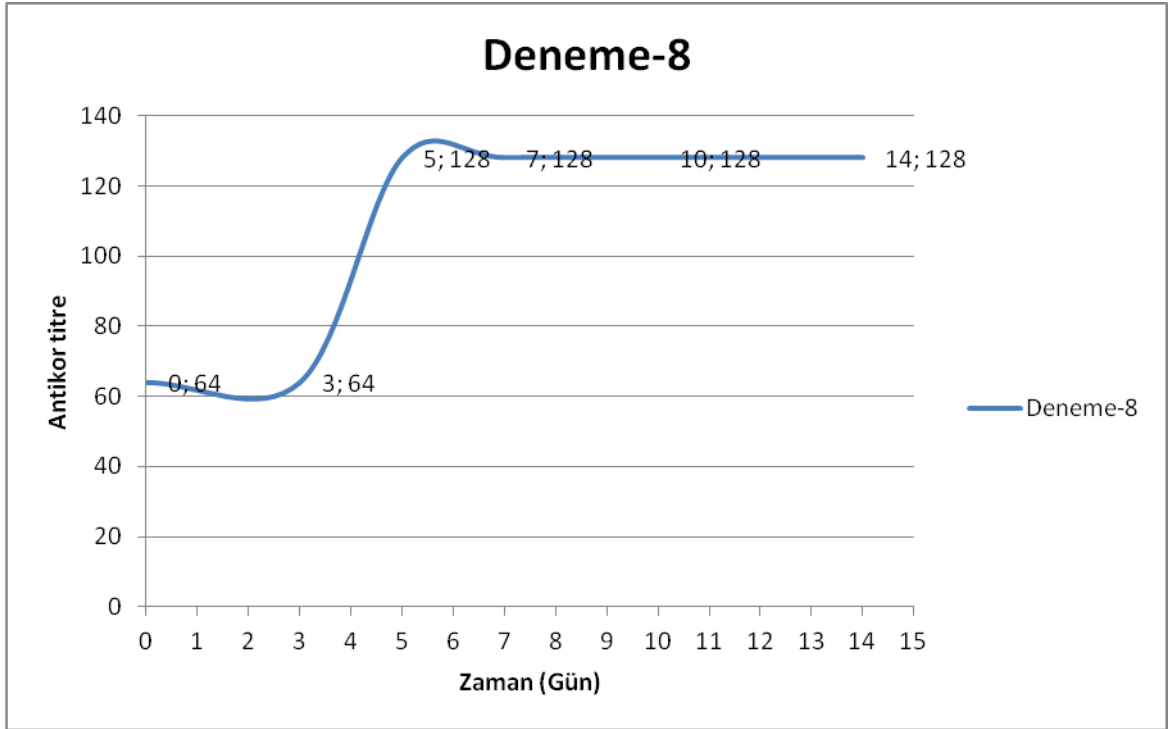
**Grafik 4.5.** Deneme-5 titre sonuçları



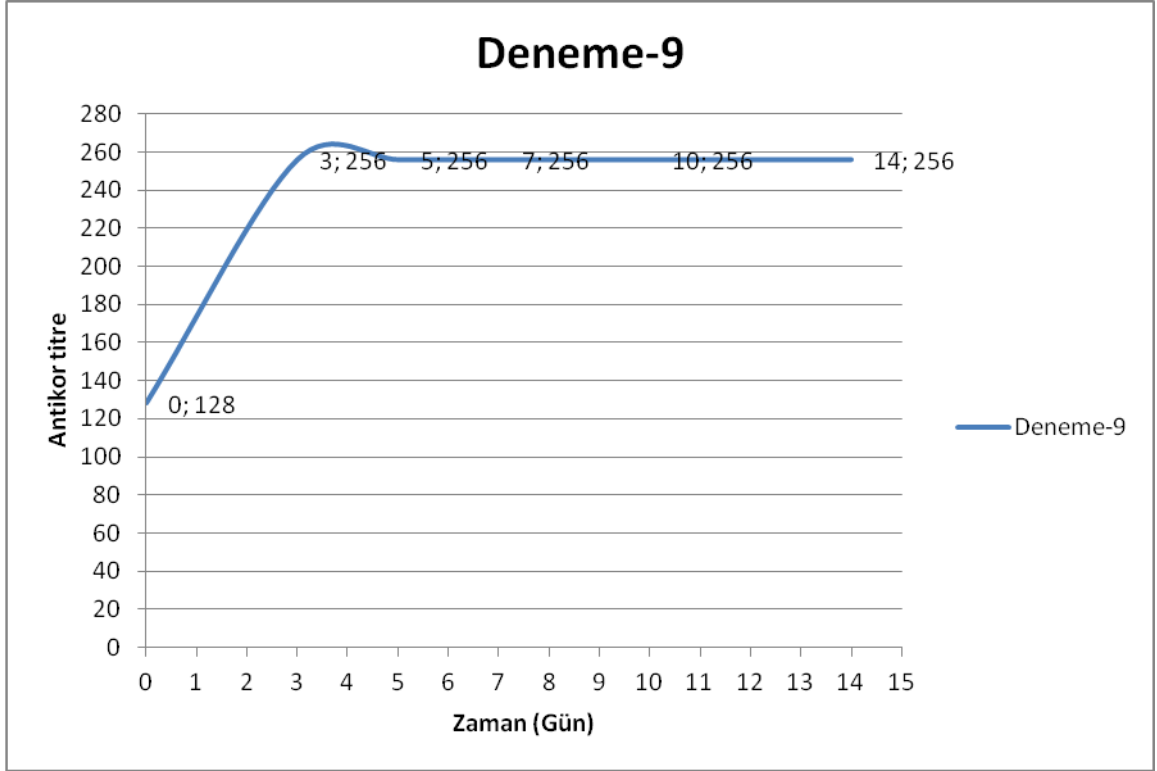
**Grafik 4.6.** Deneme-6 titre sonuçları



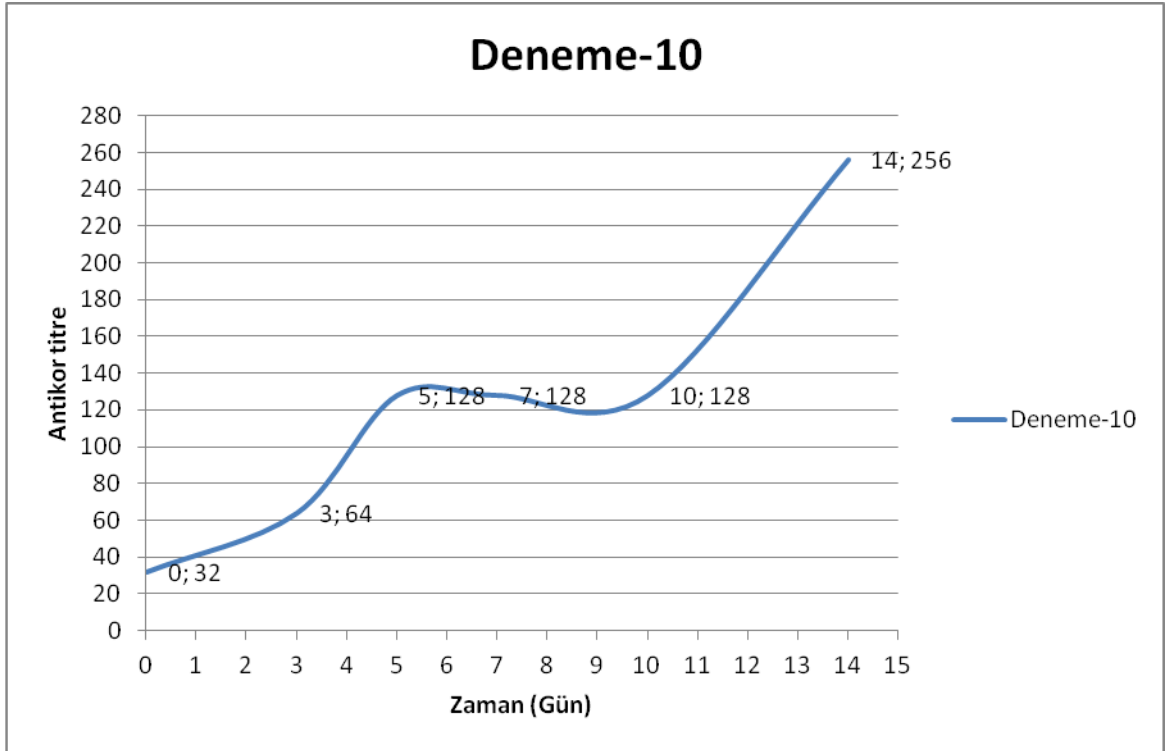
**Grafik 4.7.** Deneme-7 titre sonuçları



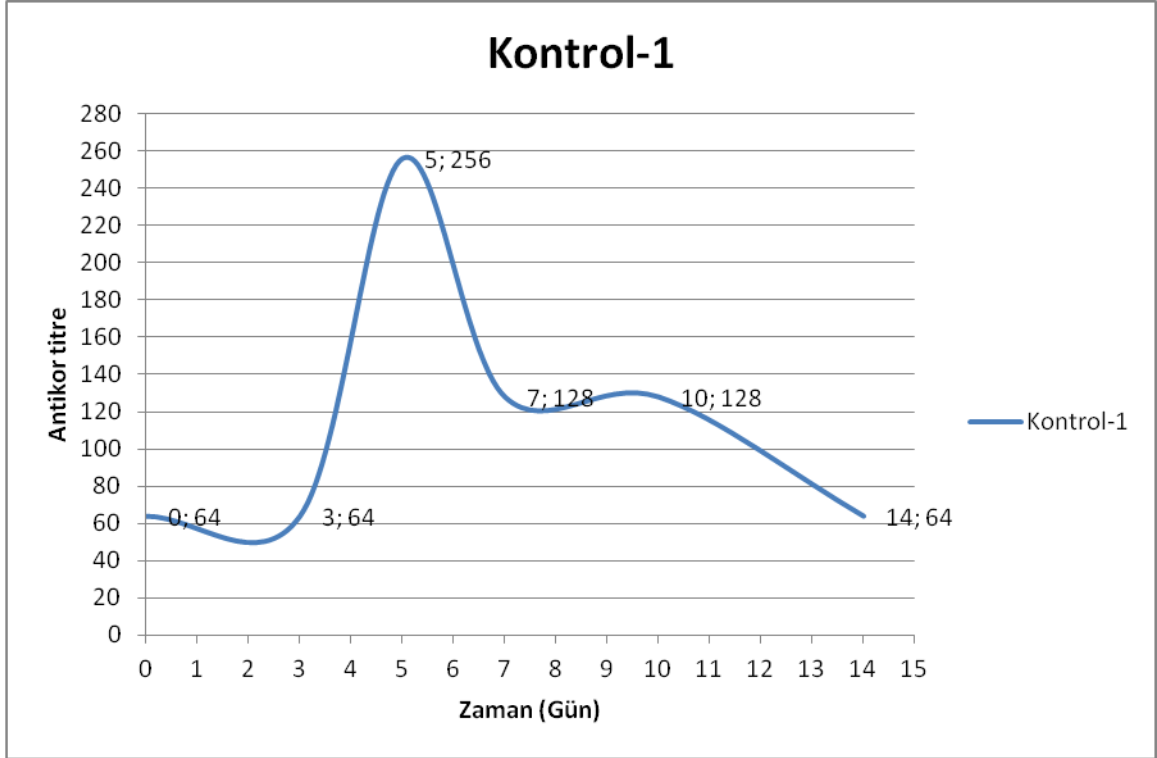
**Grafik 4.8.** Deneme-8 titre sonuçları



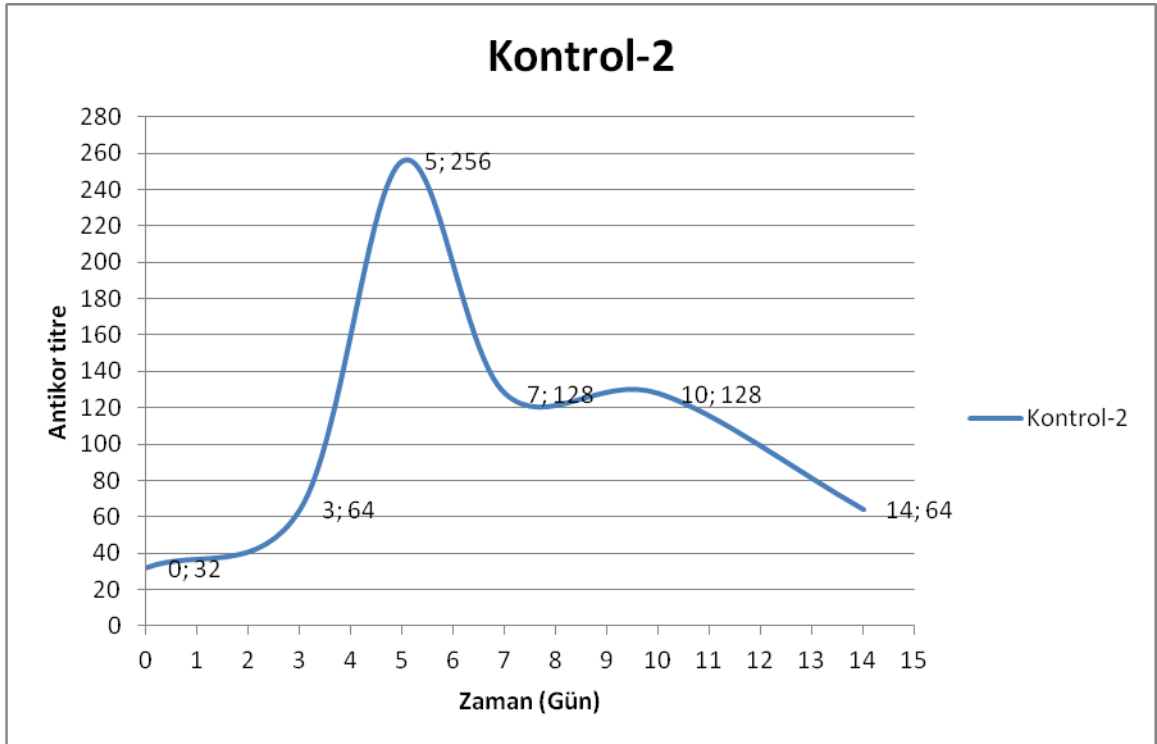
**Grafik 4.9.** Deneme-9 titre sonuçları



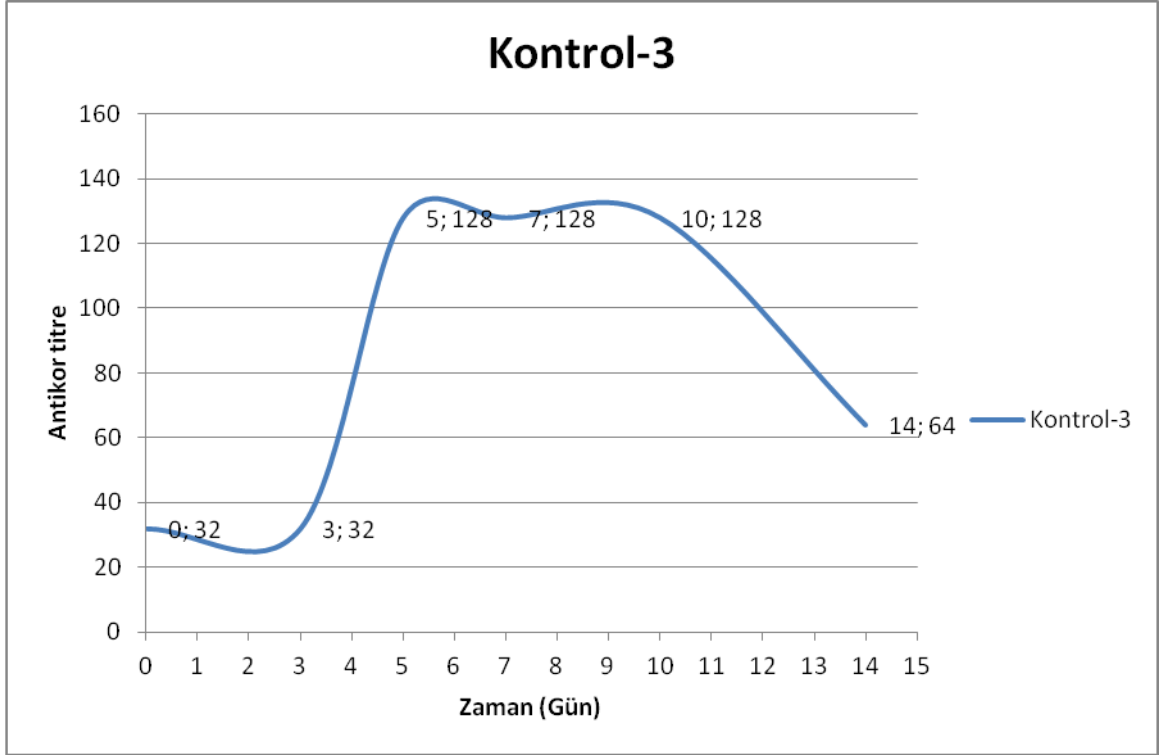
**Grafik 4.10.** Deneme-10 titre sonuçları



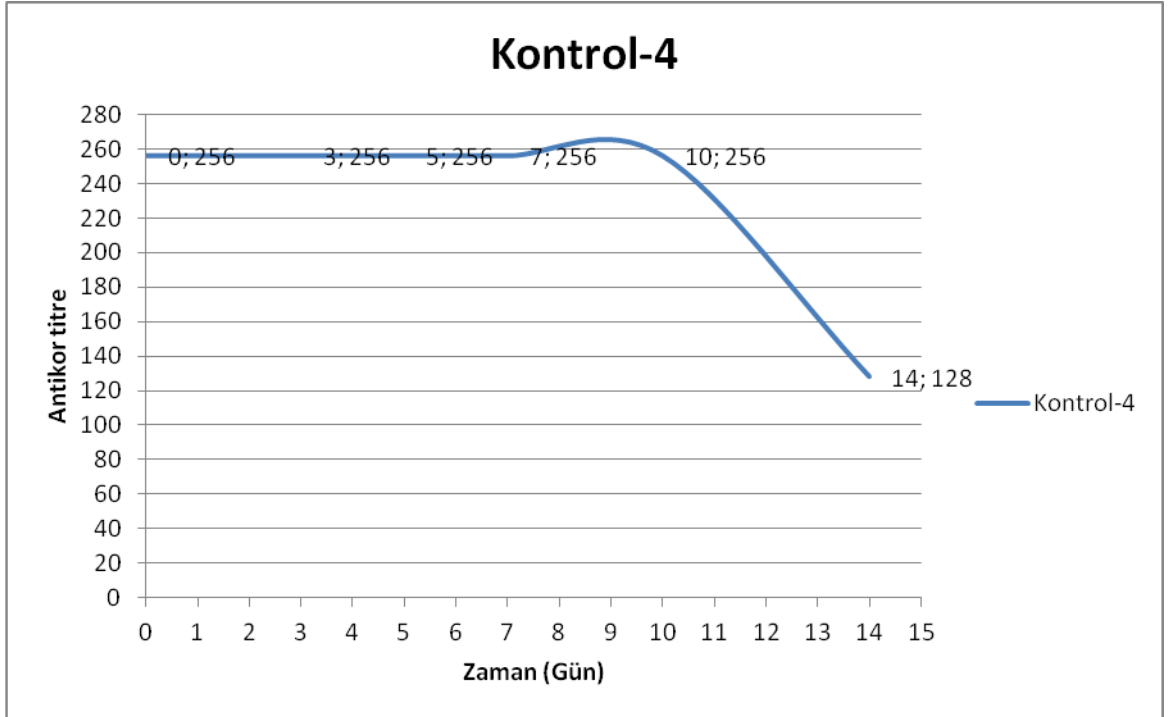
**Grafik 4.11.** Kontrol-1 titre sonuçları



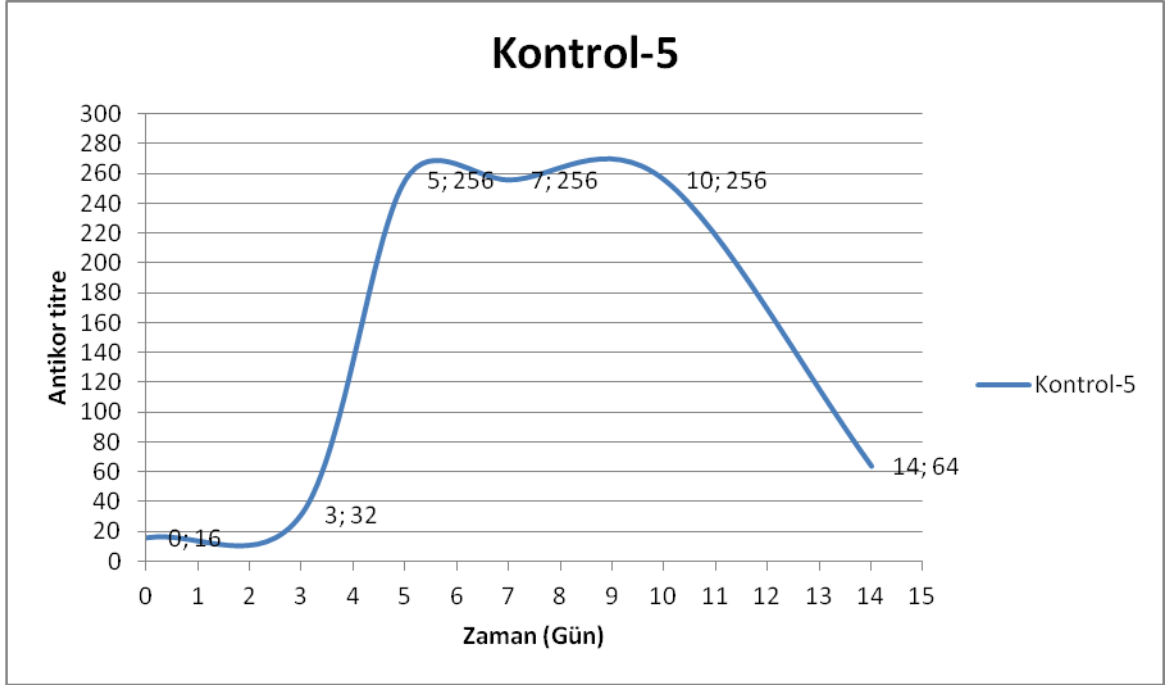
**Grafik 4.12.** Kontrol-2 titre sonuçları



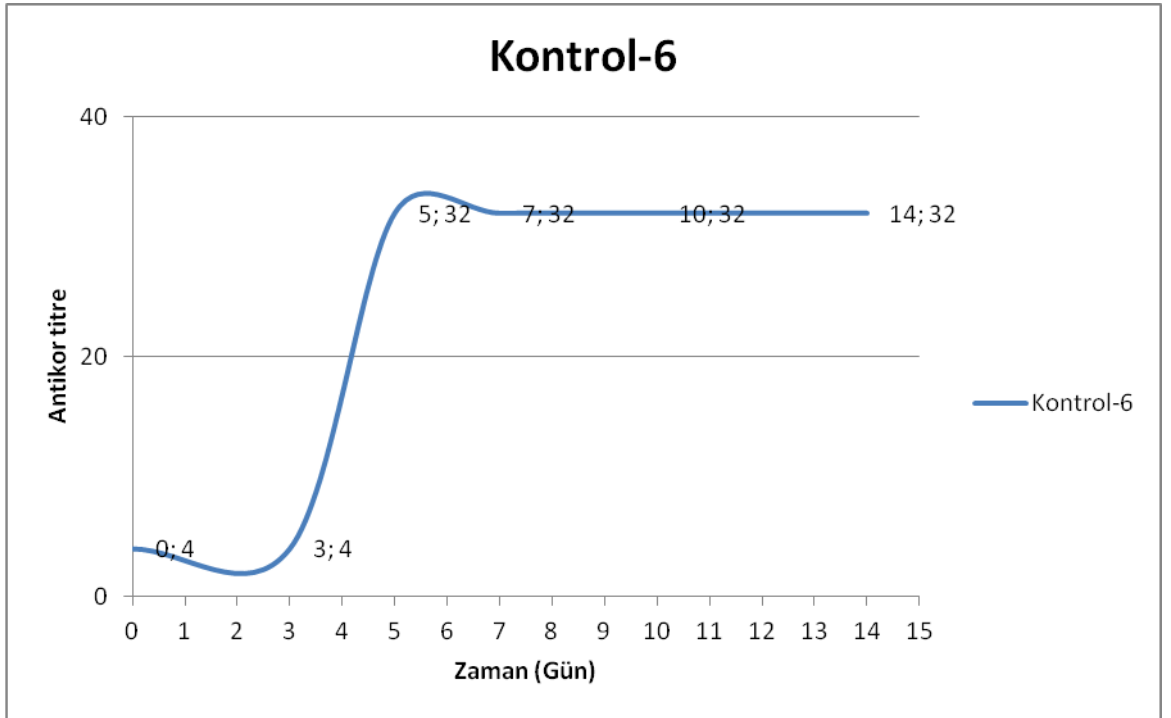
**Grafik 4.13.** Kontrol-3 titre sonuçları



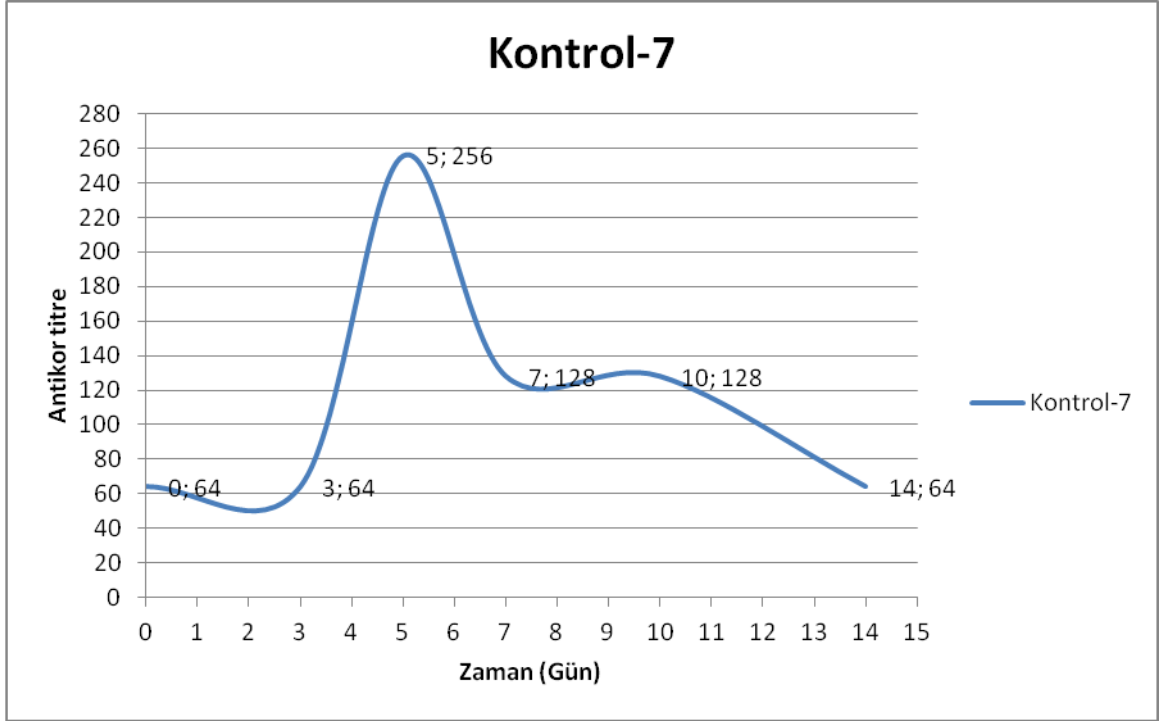
**Grafik 4.14.** Kontrol-4 titre sonuçları



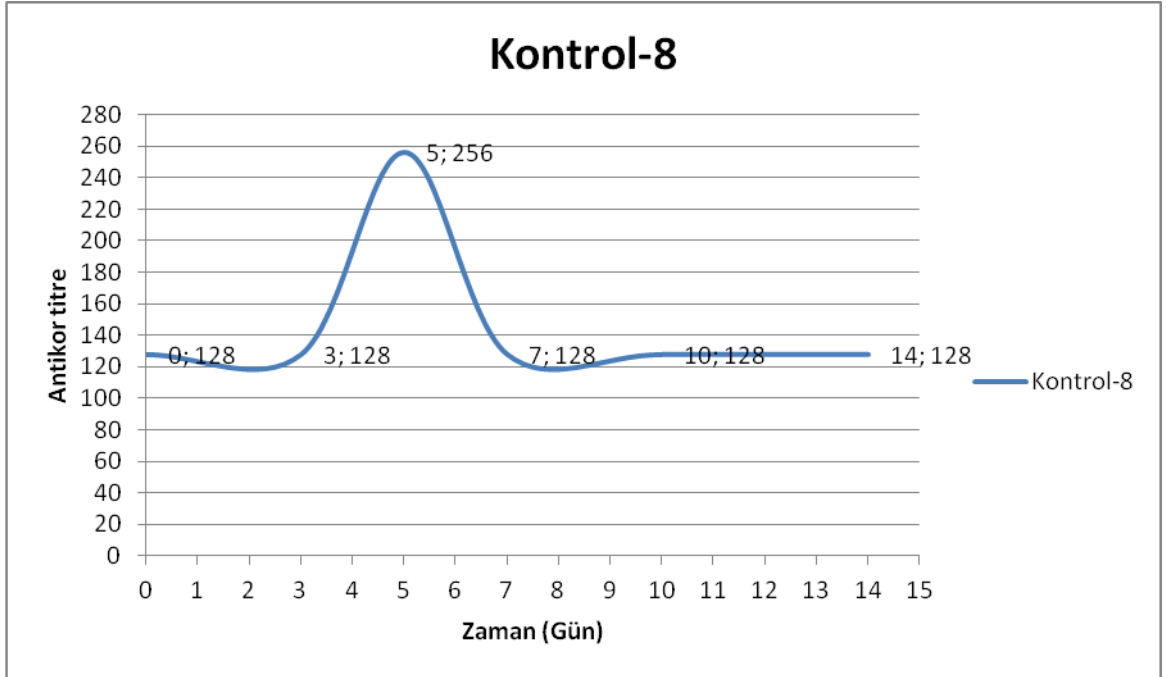
**Grafik 4.15.** Kontrol-5 titre sonuçları



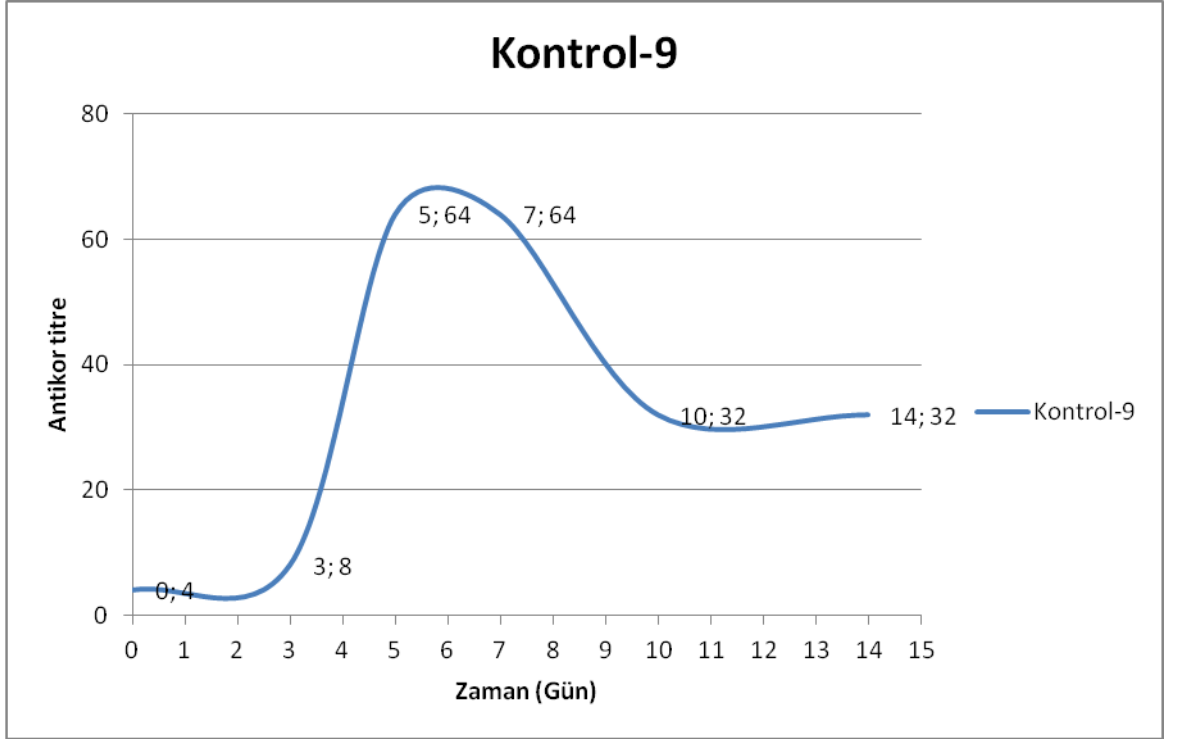
**Grafik 4.16.** Kontrol-6 titre sonuçları



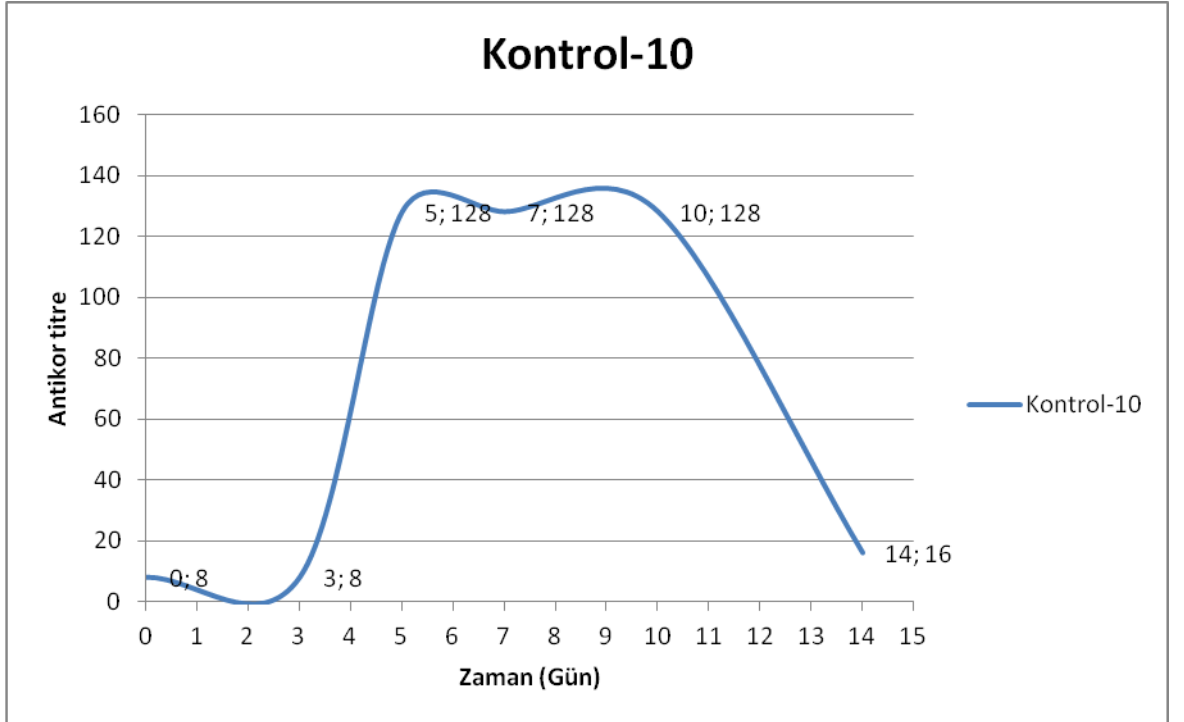
**Grafik 4.17.** Kontrol-7 titre sonuçları



**Grafik 4.18.** Kontrol-8 titre sonuçları

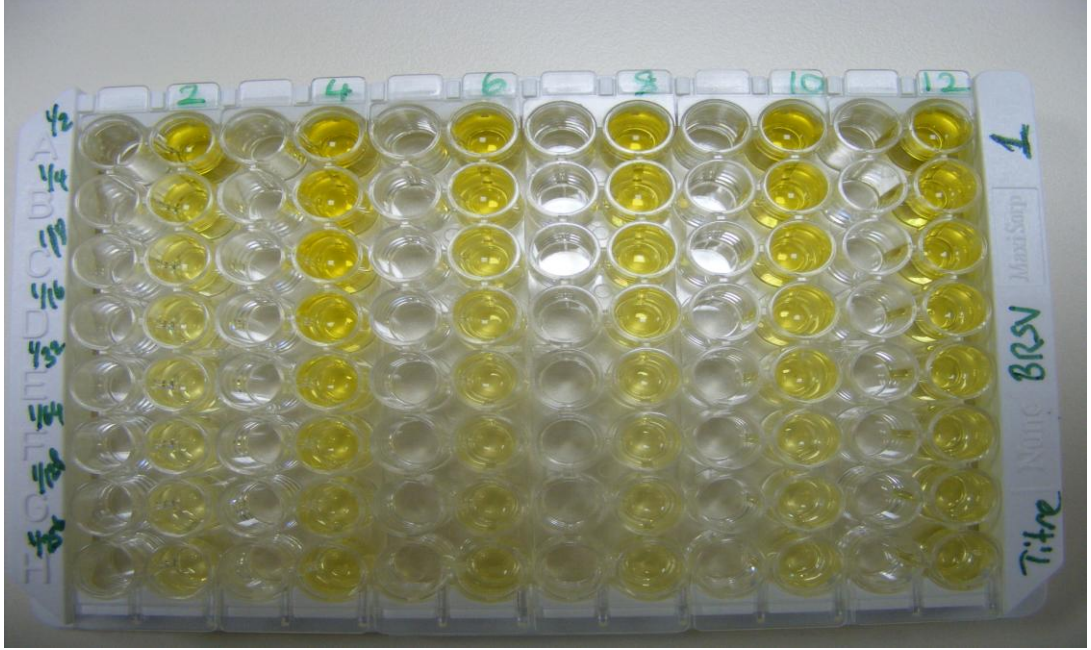


**Grafik 4.19.** Kontrol-9 titre sonuçları

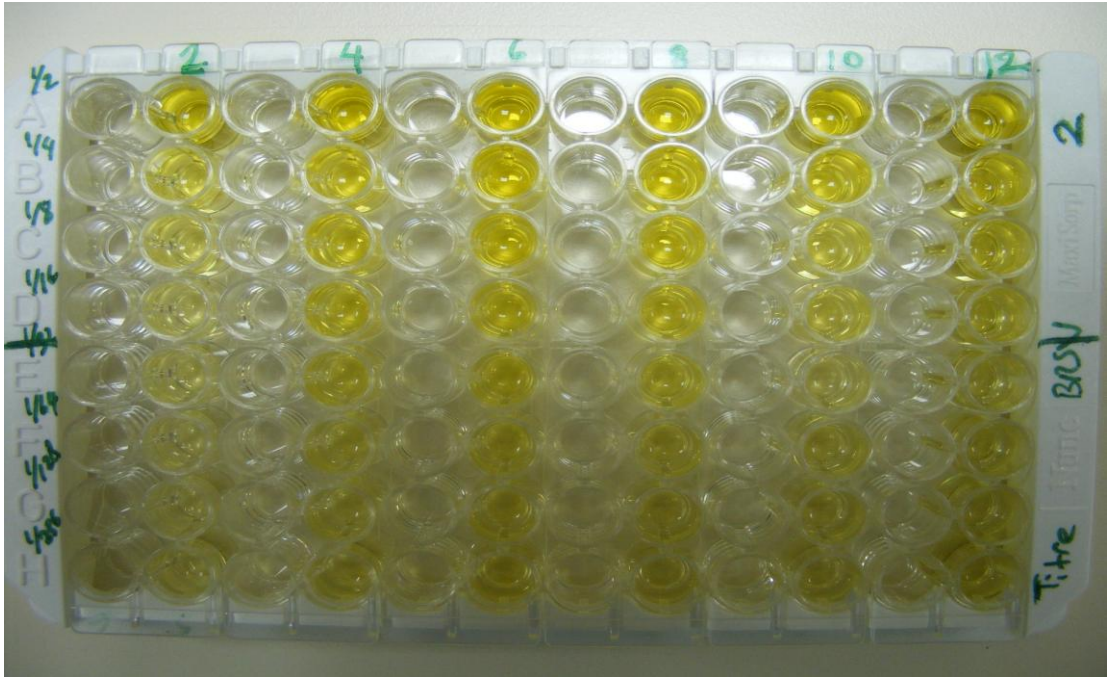


**Grafik 4.20.** Kontrol-10 titre sonuçları





Şekil 4.1. BRSV (IgG) antikor titrasyonu-1



Şekil 4.2. BRSV (IgG) antikor titrasyonu-2

#### **4.4. Hematolojik parametre sonuçları**

Deneme ve kontrol grubundaki hayvanların 14. günde alınan kan örneklerindeki hematolojik değerler (WBC: Lökosit; LYM: Lenfosit; MID: Monosit; GRA: Granülosit; %LY: %Lenfosit; %MI: %Monosit; %GR: %Granülosit; RBC: Eritrosit; HGB: Hemoglobini; HCT: Hematokrit; MCV: Ortalama Hücre Hacmi; MCH: Ortalama Hücre Hemoglobini; MCHC: Ortalama Hücre Hemoglobin Konsantrasyonu; PLT: Plaketalet) karşılaştırmalı olarak incelendiğinde, her iki grup arasında (Tablo 4.3, 4.4) istatistikî açıdan önem ( $p<0.01$  veya  $p<0.05$ ) ve fark tespit edilmedi (Tablo 4.5). Özetle her iki grup arasındaki ortalamaların birbirlerinden farklı olması ihtimali %1 veya %5'ten büyük olarak bulundu.

**Tablo 4.3.** Deneme gruplarının hematolojik değerleri (14. gün)

No	WBC 4-12x10 <sup>9</sup> hücre/µl	LYM 2.5-7.5x10 <sup>9</sup> hücre/µl	MID 0-0.84x10 <sup>9</sup> hücre/µl	GRA 0.6-6.7x10 <sup>9</sup> hücre/µl	%LY %45-75	%MI %2-7	%GR %15-65	RBC 5-10x10 <sup>12</sup> /l	HGB 8-15 g/dl	HCT %24-46	MCV 40-60 µ	MCH 11-17 pg	MCHC 30-36 g/dl	PLT 100-800x10 <sup>9</sup> /l
D-1	10.09	3.79	0.10	6.21	37.5	1.0	61.5	9.08	8.4	26.28	29	9.2	31.9	629
D-2	11.46	3.48	1.01	6.97	30.4	8.8	60.8	8.13	8.0	24.90	31	9.8	32.1	590
D-3	9.91	6.08	0.48	3.35	61.4	4.8	33.8	9.67	9.4	29.34	30	9.7	31.9	796
D-4	8.52	3.35	0.08	5.09	39.3	1.0	59.7	8.12	8.8	28.66	35	10.9	30.8	691
D-5	10.75	4.80	0.09	5.86	44.7	0.8	54.5	9.83	9.7	30.06	31	9.8	32.2	676
D-6	7.80	4.57	0.57	2.65	58.7	7.4	34	9.53	9.8	29.55	31	10.3	33.2	693
D-7	11.28	7.44	0.11	3.73	66.0	1.0	33.1	8.20	8.6	28.08	34	10.5	30.6	330
D-8	10.11	3.63	0.08	6.40	35.9	0.8	63.3	7.83	7.8	24.56	31	9.9	31.7	475
D-9	9.37	6.60	0.53	2.24	70.5	5.6	23.9	6.62	7.7	22.96	35	11.6	33.5	213
D-10	9.73	4.05	0.22	5.46	41.6	2.3	56.1	8.69	8.1	24.41	28	9.3	33.2	689

D: Deneme; WBC: Lökosit; LYM: Lenfosit; MID: Monosit; GRA: Granülosit; %LY: %Lenfosit; %MI: %Monosit; %GR: %Granülosit; RBC: Eritrosit; HGB: Hemoglobin; HCT: Hematokrit; MCV: Ortalama Hücre Hacmi; MCH: Ortalama Hücre Hemoglobini; MCHC: Ortalama Hücre Hemoglobin Konsantrasyonu; PLT: Platelet.

**Tablo 4.4.** Kontrol gruplarının hematolojik değerleri (14. gün)

No	WBC 4-12x10 <sup>9</sup> hücre/µl	LYM 2.5-7.5x10 <sup>9</sup> hücre/µl	MID 0-0.84x10 <sup>9</sup> hücre/µl	GRA 0.6-6.7x10 <sup>9</sup> hücre/µl	%LY %45-75	%MI %2-7	%GR %15-65	RBC 5-10x10 <sup>12</sup> /l	HGB 8-15 g/dl	HCT %24-46	MCV 40-60 µ	MCH 11-17 pg	MCHC 30-36 g/dl	PLT 100-800x10 <sup>9</sup> /l
K-1	14.72	6.73	0.13	7.86	45.7	0.9	53.4	10.18	9.7	29.45	29	9.5	32.8	748
K-2	4.80	0.87	0.06	3.88	18.1	1.1	80.8	7.69	8.5	26.73	35	11.0	31.7	730
K-3	14.22	4.99	1.34	7.89	35.1	9.5	55.4	8.72	8.0	25.16	29	9.2	31.8	820
K-4	7.27	1.94	0.18	5.15	26.7	2.5	70.8	9.02	8.4	25.69	28	9.4	32.9	505
K-5	9.27	2.18	0.82	6.26	23.6	8.9	67.6	8.98	8.7	26.45	29	9.7	32.8	588
K-6	8.30	2.40	0.72	5.17	29.0	8.7	62.3	8.18	7.7	24.33	30	9.4	31.6	793
K-7	11.71	6.90	0.42	4.39	58.9	3.6	37.5	9.77	9.2	27.83	28	9.4	32.9	803
K-8	8.97	3.79	0.78	4.40	42.2	8.7	49.1	9.34	8.6	25.32	27	9.3	34.1	351
K-9	9.60	4.47	0.13	5.00	46.6	1.3	52.1	8.64	8.2	23.97	28	9.5	34.1	728
K-10	13.03	7.51	0.72	4.80	57.7	5.5	36.8	9.00	9.3	28.08	31	10.4	33.3	504

K: Kontrol; WBC: Lökosit; LYM: Lenfosit; MID: Monosit; GRA: Granülosit; %LY: %Lenfosit; %MI: %Monosit; %GR: %Granülosit; RBC: Eritrosit; HGB: Hemoglobin; HCT: Hematokrit; MCV: Ortalama Hücre Hacmi; MCH: Ortalama Hücre Hemoglobini; MCHC: Ortalama Hücre Hemoglobin Konsantrasyonu; PLT: Platelet.

**Tablo 4.5.** Deneme ve kontrol gruplarının ortalama hematolojik değerlerinin istatistiki yönden karşılaştırılması (14. gün)

No	WBC 4-12x10 <sup>9</sup> hücre/µl (Ort±SS)	LYM 2.5- 7.5x10 <sup>9</sup> hücre/µl (Ort±SS)	MID 0-0.84x10 <sup>9</sup> hücre/µl (Ort±SS)	GRA 0.6-6.7x10 <sup>9</sup> hücre/µl (Ort±SS)	%LY %45-75 (Ort±SS)	%MI %2-7 (Ort±SS)	%GR %15-65 (Ort±SS)	RBC 5-10x10 <sup>12</sup> /l (Ort±SS)	HGB 8-15 g/dl (Ort±SS)	HCT %24-46 (Ort±SS)	MCV 40-60 µ (Ort±SS)	MCH 11-17 pg (Ort±SS)	MCHC 30-36 g/dl (Ort±SS)	PLT 100-800x10 <sup>9</sup> /l (Ort±SS)
Deneme	9.90±1.14	4.78±1.44	0.327±0.31	4.80±1.68	48.6±14.2	3.35±3.05	48.1±15.0	8.57±0.993	8.630±0.78	26.88±2.56	31.50±2.42	10.10±0.74	32.11±0.98	578±184
Kontrol	10.19±3.18	4.18±2.33	0.530±0.41	5.48±1.41	38.4±14.1	5.07±3.60	56.6±14.1	8.952±0.72	8.630±0.62	26.30±1.75	29.40±2.27	9.68±0.57	32.80±0.90	657±160
<i>p</i>	<i>p=0.40</i> Önemsiz*	<i>p=0.75</i> Önemsiz*	<i>p=0.12</i> Önemsiz*	<i>p=0.17</i> Önemsiz*	<i>p=0.94</i> Önemsiz*	<i>p=0.13</i> Önemsiz*	<i>p=0.10</i> Önemsiz*	<i>p=0.17</i> Önemsiz*	<i>p=0.50</i> Önemsiz*	<i>p=0.72</i> Önemsiz*	<i>p=0.97</i> Önemsiz*	<i>p=0.91</i> Önemsiz*	<i>p=0.059</i> Önemsiz*	<i>p=0.16</i> Önemsiz*

*p*: Olasılık; Ort±SS: Ortalama± Standart Sapma; \*: *p*<0.01 veya *p*<0.05; WBC: Lökosit; LYM: Lenfosit; MID: Monosit; GRA: Granülosit; %LY: %Lenfosit; %MI: %Monosit; %GR: %Granülosit; RBC: Eritrosit; HGB: Hemoglobin; HCT: Hematokrit; MCV: Ortalama Hücre Hacmi; MCH: Ortalama Hücre Hemoglobini; MCHC: Ortalama Hücre Hemoglobin Konsantrasyonu; PLT: Plaketalet.

## 5. TARTIŞMA

Solunum yolu enfeksiyonları hem etçi hem de sütçü sürülerde bulunan buzağı ve danalarda önemli ekonomik kayıplara yol açmaktadır (119, 134). Orta ve Güneybatı Fransa'da 20 sürüde bulunan buzağı ve danalarda meydana gelen solunum sistemi salgınlarında en büyük rolü BRSV'nin oynadığı belirlenmiştir (131). Aynı şekilde İrlanda'da buzağı ve danalarda meydana gelen solunum enfeksiyonu salgınlarında BRSV ve BPIV-3 etkenleri sorumlu tutulmuştur (19). 9 aylık İngiliz etçi sığırlar arasında BRSV %70 ve BPIV-3 %85 oranlarında varlığı belirlenmiştir (120). BRSV endemik bölgelerde doğal gelişen enfeksiyonlarda daha çok 6 aydan küçük buzağılarda enfeksiyon gelişmekte ve ergin hayvanlar immün olmaktadır. Ancak, BRSV endemik olmayan ve BRSV seronegatif ergin hayvanların bulunduğu bölgelerde meydana gelen virus girişinde tüm yaştaki hayvanlar enfekte olabilirler (35, 45, 132).

Günümüzde RSV enfeksiyonlarına yönelik aşuların uygun olmadığı durumlarda, palivizumab (RSV füzyon proteinine karşı monoklonal antikor) ve ribavirin (nükleozid analogu) gibi orta düzeyde etkili ya da etkinliği sınırlı birkaç tedavi uygulaması yapılmaktadır. Bu yüzden RSV enfeksiyonları için yeni antiviral ilaç geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bağlamda da, anti-RSV aktivitesi olan birkaç bitkisel kökenli doğal ürün geliştirilmesine gidilmiştir. Özellikle bu bitkiler içinde tannin maddeleri RSV partiküllerini inaktive etmekte ve Virus'un hücreye bağlanma ve füzyon aşamaları dahil girişini bloke etmektedirler. Bu nedenle solunum yollarındaki yangılarda dahil RSV kaynaklı meydana gelen solunum sistemi semptomları bazı doğal bitkisel ürünlerce tedavi edilmektedir (75). Günümüze kadar birçok solunum sistemi enfeksiyonlarına yönelik bitkisel kökenli ilaç uygulaması çalışmaları insanlarda ve deney hayvanlarında yapılmıştır. Bu konuda buzağı, dana veya sığırlarda yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden, çalışma sonuçlarımızın daha çok insanlardan elde edilen verilerle karşılaştırması ve değerlendirmesi yapıldı.

Çalışmamızda, 14. gün sonunda Umckaloabo/ Eps®7630 sıvı ekstratı verilen deneme grubundaki 10 hayvanın 9'unda (%90) BRSV antikor titresinin yükseldiği, 1 adedinde (%10) değişkenlik göstermediği belirlendi. Kontrol grubundaki 10 hayvanın 6'sında (%60) BRSV antikor titresinin yükseldiği, 3 adedinde (%30)

değişkenlik göstermediği ve 1 adedinde (%10) düştüğü tespit edildi. Deneme grubunda BRSV antikor titresinin 10 hayvanın 6'sında (%60) 3.günde, 1'inin (%10) 5. günde, 1'inin (%10) 10. günde ve 1'inin (%10) 14. günde yükselmeye başladığı gözlemlendi. Kontrol grubunda ise BRSV antikor titresinin 10 hayvanın 3'ünde (%30) 3.günde ve 3'ünde (%30) 5.günde yükseldiği bulundu. 6-7 aylık danalarda doğal gelişen BRSV enfeksiyonu durumunda, IgM ve IgG antikor titrelerinin arttığı belirlenmiştir. Özellikle danalarda akut dönemde gelişen solunum sistemine dayalı doğal enfeksiyonlarda IgM ve IgG cevabının geliştiği rapor edilmiştir (141). PS ekstratlarının influenza virusları (H1N1 ve H3N2), coxsackie A9 virus, human coronavirus, RSV, PI-3, HSV-1 ve 2'ye yönelik iyi aktivasyonlar gösterdiği yapılan testlerle onaylanmıştır (90, 111, 125). Bu iki grup araştırmacı (90, 125) EPs®7630 ekstratının zarsız viruslardan (adenovirus 3, 7 ve human rhinovirus) çok zarlı viruslarda daha aktif olduklarını vurgulamışlardır. Michaelis ve ark. (90) solunum virusların replikasyonunda PS ticari ekstratı EPs®7630'un etkinliğini araştırmışlardır. Çalışmada adenovirus 3 ve 7, RSV, human rhinovirus 16, H1N1 ve H3N2 influenza, coronavirus (HCO-229E) ve coxsackie virus A9 üzerinde EPs®7630 PS ekstratı çalışılmıştır. EPs®7630'un RSV, coronavirus, H1N1 ve H3N2 influenza, parainfluenza tip 3 (PI-3) ve coxsackie virus A9'un neden olduğu sitopatojenik effekt (CPE)'i interfere ettiği belirlenmiştir. Ayrıca, EPs®7630'un, H1N1 ve H3N2 influenza, RSV, coronavirus (HCO-229E), PI-3 ve coxsackie virus A9 titreleri üzerine etkileri incelenmiş ve EPs®7630'un doza bağlı olarak tüm duyarlı virus titrelerinde düşüşe yol açtığını belirlemişlerdir. Çalışmamızda 14. gün sonrası Umckaloabo/ EPs®7630 sıvı ekstratı verilen deneme grubunda antikor titresinin, ekstrat verilemeyen kontrol grubundan daha yüksek olduğu belirlendi. Ayrıca, 3. günde antikor yükselişi en fazla sayıda deneme grubunda bulunan hayvanlarda olduğu belirlendi.

Gezer ve Turan (37) sardunya kökü (*P. sidoides*) ekstratının farklı oranlarda yeme ilavesinin sazan yavrularının büyümesi, vücut kompozisyonu ve kan parametreleri üzerine olan etkilerini incelemişlerdir. Deneme sonucunda 5 ml 100 g<sup>-1</sup> sardunya kökü içeren grupta lökosit, hemoglobin ve eritrosit hemoglobin konsantrasyonu düzeylerinde, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede farklılık tespit edilmiştir ( $p<0.01$ ). Ancak, deneme sonunda yapılan

istatistiki analizler sonucunda kontrol grubu ile sardunya kökü ekstratı ilavesi yapılan gruplar arasında eritrosit, hematokrit, eritrosit hacmi ve eritrosit hemoglobini düzeylerinde bir farklılık olmadığı ortaya konulmuştur ( $p>0.05$ ). Tunç ve Patroğlu (129) süt çocuklarının geçici hipogammaglobülinemisi nedeni ile takip edilen hastaların üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği dönemde semptomların düzelmesine hem antiviral hem immunomodölatör etkinliği olan *P. sidoides* ekstresinin etkinliğini değerlendirmişlerdir. Tedavi öncesi ve sonrası *P. sidoides* uygulanmış gruba, plasebo grubun kan parametreleri açısından (lökosit, hemoglobin, trombosit, protrombin zamanı) aralarında istatistiki açıdan fark tespit edilmemiştir ( $p<0.05$ ). Koch ve Biber (59) *P. sidoides* ekstratı olan EPs®7630'un kan pıhtılaşmasında ve warfarin farmokinetiğindeki etkisini incelemişler ve bunun için Sprague-Dawley ratlarında denemeler yapmışlardır. Denemelerde EPs®7630 sıvı ekstratının kan pıhtılaşmasında ve warfarin farmokinetiğinde kontrol grubu karşılaştırmaları yapıldığında istatistiki açıdan farklılık tespit edilmemiştir. Matthys ve Heger (87) enfeksiyöz bir hastalığın bulunduğu tahmin edilen EPs®7630 sıvı ekstratı kullanılan hastalarda (108 hastanın 10'u), plasebo grubu hastalarda (109 hastanın 10'u) eritrosit sedimentasyon oranında artış ve EPs®7630 sıvı ekstratı kullanılan hastalarda (108 hastanın 4'ü), plasebo grubu hastalarda (109 hastanın 5'i) lökosit sayısında değişimler meydana gelmiştir. Bu çalışmada da, deneme ve kontrol grubundaki hayvanların 14. günde (tedavi sonrası) alınan kan örneklerindeki hematolojik değerler (Lökosit, Lenfosit, Monosit, Granülosit, %Lenfosit, %Monosit, %Granülosit, Eritrosit, Hemoglobin, Hematokrit, Ortalama Hücre Hacmi, Ortalama Hücre Hemoglobini, Ortalama Hücre Hemoglobin Konsantrasyonu, Platalet) karşılaştırmalı olarak incelendiğinde, her iki grup arasında istatistiki açıdan önem ( $p<0.01$  veya  $p<0.05$ ) ve fark tespit edilmedi.

Solunum sistemindeki viral enfeksiyonlarda (soğuk algınlığı) genellikle akut bir öksürük görülür. Ayrıca boğaz ağrısı, burun kızarıklığı, baş ağrısı, vücut ağrısı, yorgunluk ve ateşte görülebilir. Soğuk algınlığı yerini akut bronşitise bırakarak, erken dönemde kuru öksürüğe bağlı yangısal reaksiyonlar şekillenebilir. Solunum yolu epitelyum sinir sensörlerinin zarar görmesi veya yangısal mediatörlerin salınımı ile öksürük refleksi başlamaktadır. Öksürük gücüne bağlı olarak, irrite olan müköz membranlar vizköz hal alacaktır. Bu yüzden, akut solunum yolu enfeksiyonlarında

antitüssif terapi tavsiye edilmektedir (43, 107). Agbabiaka ve ark. (1) farklı yıllarda yapılmış beş çalışmayı incelediklerinde PS ekstratlarını akut bronşitisli hastalarda standart tedavisini uygulamışlardır. Ayrıca, çalışmada plasebo grubu bulundurmamışlardır. PS ekstratı uygulanmış bir grubu, antibiyotik ve asetilsistein uygulanmamış bir grupla ve PS ekstratı uygulanmış beş grubu, plasebo uygulanmış grupla karşılaştırmışlardır. Çalışmada, akut bronşitisli grupta PS'nin etkili olduğunu ve bu hastalarda 7. günde akut bronşitis semptomlarının önemli derecede azaldığı ortaya konmuştur. Tahan ve Yaman (122) ÜSYO viral enfeksiyonlarına bağlı gelişen 61 adet astımlı çocukta PS ekstratı (EPs®7630) 5 gün boyunca uygulamışlardır. 5 gün boyunca düzenli PS ekstratı olan grup ve tedavi yapılamayan gruplarda hastalık semptom skorlarını incelemişlerdir. Çalışmada, PS tedavisi gören grupta ateş ve kas ağrılarının tedavi görmeyen gruptan istatistiki anlamda ( $p>0.05$ ) önem bulunmadığını, PS tedavisi gören grupta öksürük sıklığı, nazal konjesyon ve astım atakları olgularının PS tedavisi görmeyen gruptan istatistiki anlamda ( $p<0.05$ ) önemli bulunduğunu belirlemişlerdir. PS tedavisi gören grupta astım ataklarının daha az sıklıkla görüldüğünü tespit etmişlerdir. Sonuç olarak, PS ekstratının viral enfeksiyonlardan kaynaklanan ÜSYO enfeksiyonlarına yol açarak gelişen astım ataklarına karşı koruyucu olabileceğini tavsiye etmişlerdir. Solunum yolu enfeksiyonlarının şekillenmesinden primer etken olarak genellikle virusların sorumlu olduğu ve astım ataklarını tetiklediği belirtilmektedir. Artan solunum yolu yangıları astım ataklarının ana nedeni olduğu ve viral enfeksiyonlar esnasında solunum yolu yangılarının arttığı bildirilmektedir. Viral enfeksiyonların etkinlik süresinin azaltılması sonucu, solunum yolu yangılarının gelişmesinin azaltılabileceği ve astım ataklarından kurtulabileceği bildirilmektedir (122). Bao ve ark. (8) deney hayvanlarında EPs®7630'un antitüssif, sekrolitik ve anti-enflamatuvar etkilerini araştırmışlardır. Uygulama dozu oral yolla ve insanlara uygulanan miktardakini vermişlerdir. Çalışma sonrasında, öksürüğü olan deneme hayvanlarının öksürük sıklığının doza bağlı olarak önemli düzeyde azaldığı ve öksürme gecikme süresinin uzadığını belirlemişlerdir. Farelerde sekretolitik aktivitenin benzer şekilde azaldığı da görülmüştür. Ratlarda EPs®7630'un uygulamasına bağlı olarak akut bakteriyel bronşitisin neden olduğu akciğer, trakea ve bronş dokularındaki lezyonların gerilediği histopatolojik olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak araştırmacılar,



EPs®7630'un solunum sistemi enfeksiyonlarında terapötik kullanımının etkili olduğu kanısına varmışlardır. 18 yaşından büyük, akut bronşitis semptomları gösteren hastalara 7 gün boyunca Umka solüsyonu 3x30 damla/gün şeklinde uygulanmıştır. Özellikle hastalarda Bronşitis Yaygınlık Skoru (BSS) (öksürük, balgam, dispnea, öksürme anında göğüs ağrısı, 38.5 °C üzeri ateş) belirlenmiştir. Çalışma sonucunda; 7. günde BSS skorunun düştüğü ve bireysel semptomların plasebo grubundan daha belirgin azaldığı gözlenmiştir. Tedavi uygulamalarının 4. gününde hastaların %69'unda iyileşme ve plasebo grubunun %33'ünde iyileşme olduğu belirlenmiştir (115). Yaman ve Tahan (143) astım nedeni ile takip edilen hastaların viral üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği dönemde semptomların düzelmesine hem antiviral hem de immunmodülatör etkinliği olan *P. sidoides* ekstresinin etkinliğini değerlendirmişlerdir. 5 günlük *P. sidoides* tedavisi alan (n=30) ve almayan (n=31) kişilerde semptom skorlaması oluşturmuşlardır. Akut solunum yolu enfeksiyonlarının birçoğunda en fazla görülen etken viruslardır (adenovirus, rhinovirus, influenza veya parainfluenza virus, coronavirus, respiratory syncytial virus ve coxsackie virus vb...). Solunum yolu viral enfeksiyonlarına genellikle akut öksürük eşlik etmektedir. Ayrıca diğer semptomlar olan boğaz ağrısı, burun akıntısı, baş ağrısı, eklem ağrıları, halsizlik ve ateşte yer alabilmektedir (8). 2005 yılında Alman İlaç ve Tıp Federal Enstitüsü tarafından *P. sidoides* (EPs®7630) köklerinden ekstraksiyonu yapılan ilacın "akut bronşitis"te kullanılması gerektiği vurgulanmıştır (16). Çalışma sonucunda *P. sidoides* kullanan grupta burun akıntısı yakınmalarının belirgin düzeyde azaldığı, öksürük sıklığında belirgin azalma görüldüğü ve astım atağı gelişme oranının daha düşük olduğunu belirlemişlerdir. Bu çalışmamızda, kontrol grubunda bulunan 10 adet holstein ırkı danada solunum sistemi semptomları (öksürük, ateş, iştahsızlık, seröz burun akıntısı, nazolabial bölgede kuruma, solunum sayısında artış, köpüklü burun akıntısı ve dispne) devam etti ve çok az düzeyde hafifledi. Deneme grubunda bulunan 10 adet holstein ırkı danada solunum sistemi semptomları (öksürük, ateş, iştahsızlık, seröz burun akıntısı, nazolabial bölgede kuruma, solunum sayısında artış, köpüklü burun akıntısı ve dispne) azaldı ve iyileştiler.

*P. sidoides*'in hem antiviral etkinliği olduğunu hem de immun cevabı sekreteruar Ig A, IL-15, IL-6, IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  üzerinden artırarak hastalık süresini

kısaltabileceği gösterilmiştir (78, 90). *P. sidoides*'in öksürük sıklığını azaltmasında mukosilyer sistem üzerine olan etkilerinin rol oynayabileceği düşünülmüştür. İnsan silyalı burun epitel hücresi kültürlerinde EPs 7630 ile silya atım sıklığı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışma sonunda EPs 7630'un silya atım sıklığını doza bağımlı olarak anlamlı artırdığı bildirilmiştir (96). Özetle, *P. sidoides*'in silya fonksiyonları, immunoglobulinler, sitokin ve kemokinler, fagositik fonksiyonlar, hücre içi öldürme mekanizmaları, antiviral etkinlik gibi pek çok mekanizma üzerinden etkisini gösterdiğini, viral ÜSYE süresini kısalttığını ve yangısal olayların daha fazla ilerlemesi önlenerek atak gelişiminin baskılandığı düşünülmektedir (27, 125).

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, solunum problemlerine ait semptomları gösteren 6 aylık ve üzeri Holştayn ırkı danada BRSV'ye karşı antikor varlığı ELISA (IgG) ile tespit edildi. BRSV seropozitif bulunan 20 adet dananın, 10 adedi kontrol ve diğer 10 adedi deneme grubu olarak sınıflandırıldı. Her iki grubun 0. günündeki kan örneklerinde BRSV antikor titreleri de belirlendi. Deneme grubunda bulunan hayvanlara kilogram ağırlıklarına göre oral yoldan sabah, öğle ve akşam 14 gün süreyle Umckaloabo/ EPs®7630 sıvı ekstratı verildi. Kontrol grubunda bulunan hayvanlara tedavi uygulaması yapılmadı. Her iki gruptaki hayvandan 0., 3., 5., 7., 10. ve 14. günlerde alınan kan örneklerinde BRSV antikor titreleri belirlendi.

Solunum sistemi semptomları gösteren BRSV seropozitif tespit edilmiş besi danalarında Umckaloabo/ EPs®7630 sıvı ekstrat uygulamasının antikor titresinin yükselmesine yardımcı olduğu ve semptomların azaldığı (öksürük, ateş, iştahsızlık, seröz burun akıntısı, nazolabial bölgede kuruma, solunum sayısında artış, köpüklü burun akıntısı ve dispne) görüldü. Özellikle Umckaloabo/ EPs®7630 sıvı ekstrat uygulaması sonrası antikor titrelerindeki yükselişin 3. günden itibaren başladığı belirlendi. Ayrıca, deneme ve kontrol grubundaki hayvanların 14. günde alınan kan örneklerindeki hematolojik değerler karşılaştırmalı olarak incelendiğinde, her iki grup arasında fark tespit edilmedi. Ekstrat kullanılan deneme grubunda klinik gözlemlerde herhangi bir yan etki de gözlenmedi.

Etçi sığırlar arasında solunum sistemi hastalıkları daha yaygın seyretmektedir. Özellikle belli kilogram ağırlığına hızlıca ulaştırılıp, kesime yollanması hedeflenen bu hayvanların buzağı ve danalarında solunum sistemi enfeksiyonları bulaşıcı ve ölümcül seyirlidir. Besi amaçlı işletmelere alınan buzağı ve danalarda yol, taşınma, yeni yer ve klima adaptasyonuna bağlı stress olguları oldukça sık görülmektedir. Bu durum solunum yolu enfeksiyonlarının görülme sıklığını da arttırmaktadır. Bu problemlere bağlı buzağı ve dana kayıplarının önlenmesi amaçlı solunum yolu bakteriyel ve viral aşılama yapılmaktadır. Ancak çoğu zaman bu aşılar yetersiz kalmakta ve antibiyotik + destekleyici tedavi uygulamaları ile devam etmektedir. Bu yüzden besi amaçlı yetiştirilen buzağı ve danalarda ölümlerin yaşanmaması, enfeksiyonun tüm sürüye yayılmaması ve solunum problemlerine ait semptomların azaltılması amacıyla hem antiviral etkinliğe hem de immun sistem destekleyicisi

özelliğe sahip bitkisel ürünlerden biri olan Umckaloabo/ EPs<sup>®</sup>7630 sıvı ekstratının kullanımını tavsiye etmekteyiz. Elde edilen verilerin daha fazla örnekle ve daha geniş kapsamlı çalışmalarla desteklenmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. **Agbabiaka TB, Guo R, Ernst E** (2008): *Pelargonium sidoides* for acute bronchitis: a systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine* **15**, 378–385.
2. **Ank N, Iversen MB, Bartholdy C, Staeheli P, Hartmann R, Jensen UB, Dagnaes-Hansen F, Thomsen AR, Chen Z, Haugen H, Klucher K, Paludan SR** (2008): An important role for type III interferon (IFN- $\lambda$ /IL-2) in TLR-induced antiviral activity. *J Immunol.*, **180**, 2474-2485.
3. **Bachert C, Schapowal A, Funk P, Kieser M** (2009): Treatment of acuterhinosinusitis with the preparation from *Pelargonium sidoides* EPs 7630: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology* **47**, 51–58.
4. **Bademkiran S, Kurt D, Yokus B, Celik R** (2009): Comparison of *Pelargonium sidoides*, placebo and antibiotic treatment of chronic endometritis in dairy cows: A field trial. *J Anim Vet Adv.*, **8**, 788-793.
5. **Baker JC, Ames TR, Markham RJF** (1985): Serologic studies of bovine respiratory syncytial virus in Minnesota cattle. *Am J Vet Res.*, **46**, 891-892.
6. **Baker JC, Ames TR, Markham RJF** (1986): Seroepizootiological study of bovine respiratory syncytial virus in a dairy herd. *Am J Vet Res.*, **47**, 240-245.
7. **Balbani APS, Montovani JC, Carvalho LR** (2009): Pharyngotonsillitis in children: view from a sample of pediatricians and otorhinolaryngologists. *Braz J Otorhinolaryngol.*, **75**, 139-46.
8. **Bao Y, Gao Y, Koch E, Pana X, Jina Y, Cui X** (2015): Evaluation of pharmacodynamic activities of EPsR 7630, a special extract from roots of *Pelargonium sidoides*, in animals models of cough, secretolytic activity and acute bronchitis. *Phytomedicine*, **22**, 504–509.
9. **Beil W, Kilian P** (2007): EPs® 7630, an extract from *Pelargonium sidoides* roots inhibits adherence of *Helicobacter pylori* to gastric epithelial cells. *Phytomedicine* **14**, 5–8.
10. **Belknap EB, Baker JC, Patterson JS, Walker RD, Haines DM, Clark EG** (1991): The role of passive immunity in bovine respiratory syncytial virus infected calves. *J Infect Dis.*, **163**, 470-476.

11. **Belshe RB, Richardson LS, London WT, Sly DL, Camargo E, Prevar DA, Chanock RM** (1978): Evaluation of five temperature-sensitive mutants of respiratory syncytial virus in primates: II. Genetic analysis of virus recovered during infection. *J Med Virol.*, **3**, 101-110.
12. **Bereznoy VV, Riley DS, Wasmer G, Heger M** (2003): Efficacy of extract of *Pelargonium sidoides* in children with acute non-group A beta-hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Altern Ther Health Med.*, **9**, 68–79.
13. **Bladt S, Wagner H** (2007): From the Zulu medicine to the European phytomedicine Umckaloabo. *Phytomedicine* **14**, 2-4.
14. **Blochin B, Haidvogel V, Heger M** (1999): Umckaloabo im Vergleich zu Acetylcystein bei Kindern mit akuter Bronchitis. *Der Kassenarzt* **49**, 46–50.
15. **Bohlender RE, McCune MW, Frey ML** (1982): Bovine respiratory syncytial virus infection. *Mod Vet Pract.*, **63**, 613-618.
16. **Brendler T, Van Wyk BE** (2008): A historical, scientific and commercial perspective on the medicinal use of *Pelargonium sidoides* (Geraniaceae). *J Ethnopharmacol.*, **119**, 420–433.
17. **Brendler T** (2009): *Umckaloabo: From a Patent Remedy to a Modern Herbal Pharmaceutical based on Pelargonium sidoides with Clinically Proven Efficacy*, Ed(s): Juliani RH, Simon JH, Ho CT, African natural plant products: New discoveries and challenges in chemistry and quality, vol. 1021, Oxford University Press, Washington DC, p: 295–319.
18. **Brown D** (2009): *Pelargonium sidoides* extract (EPs 7630): Alternative treatment of acute upper respiratory tract infections. *Nat Med J.*, **1**, 1-6.
19. **Bryson DG, McFerran JB, Ball HJ, Neill SD** (1978): Observations on outbreaks of respiratory disease in housed calves. Epidemiological and clinical findings. *Vet Rec.*, **103**, 485-489.
20. **Bryson DG, Everma JF, Liggit HD, Foreyt WJ, Breeze RG** (1988): Studies on the pathogenesis and interspecies transmission of respiratory syncytial virus isolated from sheep. *Am J Vet Res.*, **49**, 1424-1430.
21. **Callaway A** (1870): *The Religious system of the Amazulu*. Springvale, Natal, South Africa.

- 22. Cappi R** (2014): *Pelargonium sidoides*. Accessed on 16/12/2014. file:///F:/pelargonium%20sidoides%20ekstrat%C4%B1%20seminer%20literat%C3%BCrleri/Pelargonium%20Sidoides.htm
- 23. Castleman WL, Lay JC, Dubovi EJ, Slanson DO** (1985): Experimental bovine respiratory syncytial virus infection in conventional calves: light microscopic lesions, microbiology, and studies on lavaged lung cells. *Am J Vet Res.*, **46**, 547-553.
- 24. Chanock R, Finberg L** (1957): Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). *Am J Hyg.*, **66**, 291-300.
- 25. Chuchalin AG, Berman B, Lehmacher W** (2005): Treatment of acute bronchitis in adults with a *Pelargonium sidoides* preparation (EPs® 7630): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Explore (NY)* **1**, 437–445.
- 26. Collins JK, Teegarden RM, MacVean DW, Salman, Smith GH, Frank GR** (1988): Prevalence and specificity of antibodies to bovine respiratory syncytial virus in sera from feedlot and range cattle. *Am J Vet Res.*, **49**, 1316–1319.
- 27. Conrad A, Hansmann C, Engels I, Daschner FD, Frank U** (2007a): Extract of *Pelargonium sidoides* (EPs® 7630) improves phagocytosis, oxidative burst, and intracellular killing of human peripheral blood phagocytes *in vitro*. *Phytomedicine* **14**, 46–51.
- 28. Conrad A, Jung I, Tioua D, Lallemand C, Carrapatoso F, Engels I, Daschner FD, Frank U** (2007b): Extract of *Pelargonium sidoides* (EPs® 7630) inhibits the interactions of group A-streptococci and host epithelia *in vitro*. *Phytomedicine* **14**, 52–59.
- 29. Cowan MM** (1999): Plant products as antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev.*, **12**, 564-582.
- 30. Daschner F, Dorf Müller A, Engels I, Frank U** (2004): Untersuchungen zum antibakteriellen Wirkmechanismus von EPs7630. *Phytopharmaka und Phytotherapie Abstracts*, 15.

31. **De Boer HJ, Hagemann U, Bate J, Meyboom RHB** (2007): Allergic reactions to medicines derived from *Pelargonium* species. *Drug Safety* **30**, 677-680.
32. **Dohoo IR, Martin SW** (1984): Disease, production and culling in Holstein-Friesian cows. V. Survivorships. *Prev Vet Med.*, **6**, 771-784.
33. **Doke CM, Vilakazi BW** (1958): Zulu-English Dictionary, 2nd edn. Witwatersrand University Press, Johannesburg, South Africa.
34. **Edward JA** (1989): The effect of stressors like rumen overload and induced abortion on BRD in feedlot cattle. *Agri-Practice*, **10**, 10-15.
35. **Elvander M** (1996): Severe respiratory disease in dairy cows caused by infection with bovine respiratory syncytial virus. *Vet Rec.*, **138**, 101-105.
36. **European Medicines Agency** (2013): Assessment report on *Pelargonium sidoides* DC and/or *Pelargonium reniforme* Curt., radix. EMA/HMPC/560962/2010, London, UK, p.1-45.
37. **Gezer A, Turan F** (2009): Sardunya kökü (*pelargonium sidoides*) ekstraktının yavru sazan (*cyprinus carpio* l. 1758)'larda büyüme, vücut kompozisyonu ve kan parametreleri üzerine etkileri. Mustafa Kemal Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Su Ürünleri Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, s. 1-56.
38. **Hansmann C** (2005): Einfluss von Umckaloabo auf die Funktion humaner Phagozyten. PhD thesis, University of Freiburg.
39. **Healy AM, Monaghan ML, Basset HF, Gunn HM, Markey BK, Collins JD** (1993): Morbidity and mortality in a large Irish feedlot; microbiological and serological findings in cattle with acute respiratory disease. *Br Vet J.*, **149**, 549-560.
40. **Heil C, Reitermann U** (1994): Atemwegs- und HNO-Infektionen. Therapeutische Erfahrungen mit dem Phytotherapeutikum Umckaloabo. *Therapiewoche Pädiatrie* **7**, 523-525.
41. **Helfer M, Koppensteiner H, Schneider M, Rebensburg S, Forcisi S, Muller C, Schmitt-Kopplin P, Schindler M, Brack-Werner R** (2014): The root extract of the medicinal plant *Pelargonium sidoides* is a potent HIV-1 attachment inhibitor. *PLOS ONE* **9**, e87487- 87487.



- 42. Herbal Africa** (2001): *Pelargonium sidoides* (Umckaloabo) [website]. Accessed on 12/11/2013. www.herbalafrika.co.za
- 43. Holzinger F, Beck S, Dini L, Stöter C, Heintze C** (2014): Diagnose und therapie des akuten hustens bei erwachsenen. *Deutsch Arzteblatt Int.*, 111, 356-363.
- 44. Idahosa L** (2013): Treatment of Respiratory Tract Infections with a *Pelargonium sidoides* Extract (EPs® 7630). Umea Universitet, Sweden, p. 1-33.
- 45. Inaba Y, Tanaka Y, Sato K, Omori T, Matumoto M** (1972): Bovine respiratory syncytial virus. Studies on an outbreak in Japan, 1968-1969. *Japanese J Microbiol.*, **16**, 373-383.
- 46. Janecki AJ, Kiderlen AF, Kolodziej H** (2009): *In vitro* evaluation of EPs® 7630 for its ability to inhibit neuraminidase using sodium (4-methylumbelliferyl)- $\alpha$ -D-N-acetylneuraminate as substrate. *Planta Med.*, **75**, 989.
- 47. Janecki A, Conrad A, Engels I, Frank U, Kolodziej H** (2011): Evaluation of an aqueous-ethanolic extract from *Pelargonium sidoides* (EPs® 7630) for its activity against group A-streptococci adhesion to human HEP-2 epithelial cells. *J Ethnopharmacol.*, **133**, 147–152.
- 48. Kamin W, Ilyenko LI, Malek FA, Kieser M** (2012): Treatment of acute bronchitis with EPs 7630: Randomized, controlled trial in children and adolescents. *Pediatr Int.*, **54**, 219–226.
- 49. Kananeene JB, Hurd HS** (1990): The national animal health monitoring system in Michigan. III. Cost estimates of selected dairy cattle diseases. *Prev Vet Med.*, **8**, 127-140.
- 50. Kayser O, Kolodziej H** (1997): Antibacterial activity of extracts and constituents of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*. *Planta Med.*, **63**, 508–510.
- 51. Kayser O, Latté K, Kolodziej H, Hammerschmidt FJ** (1998): Composition of the essential oils of *Pelargonium sidoides* DC. and *Pelargonium reniforme* Curt. *Flavour Frag J.*, **13**, 209–212.
- 52. Kayser O, Kolodziej H, Kiderlen AF** (2001): Immunomodulatory principles of *Pelargonium sidoides*. *Phytother Res.*, **15**, 122–126.

- 53. Kayser O, Masihi KNI, Kiderlen AF** (2003): Natural products and synthetic compounds as immunomodulators. *Exp Rev Anti Infect Ther.*, **1**, 319–335.
- 54. Key DW, Derbyshire JB** (1984): Serological studies of parainfluenza type 3 virus, bovine adenovirus type 3, and respiratory syncytial virus infection in beef calves. *Vet Microbiol.*, **9**, 587-592.
- 55. Kimman TG, Westenbrink F, Schreuder BEC** (1987): Local and systemic antibody response to bovine respiratory syncytial virus infection and reinfection in calves with and without maternal antibodies. *J Clin Microbiol.*, **25**, 1097-1106.
- 56. Kimman TG, Zimmer GM, Westenbrink F, Mars J, Van Leeuwen E** (1988): Epidemiological study of bovine respiratory syncytial virus infections in calves; influence of maternal antibodies on the outcome of disease. *Vet Rec.*, **124**, 104-109.
- 57. Kimman TG, Westenbrink F, Straver PJ** (1989): Priming for local and systemic memory responses to bovine respiratory syncytial virus; effect of amount of virus, virus replication, route of administration and maternal antibodies. *Vet Immunol Immunopathol.*, **22**, 145-160.
- 58. Koch E, Lanzendörfer-Goossens H, Wohn C** (2002): Stimulation of interferon (INF)-  $\beta$ -synthesis and natural killer (NK) cell activity by an aqueous-ethanolic extract from roots of *Pelargonium sidoides* (Umckaloabo). *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*, **365**, 288.
- 59. Koch E, Biber A** (2007): Treatment of rats with the *Pelargonium sidoides* extract EPs 7630 has no effect on blood coagulation parameters or on the pharmacokinetics of warfarin. *Phytomedicine* **14**, 40–45.
- 60. Koch E, Wohn C** (2007): *Pelargonium sidoides* root extract EPs 7630 stimulates release antimicrobial peptides from neutrophil granulocytes in human whole blood. *Planta Med.*, **73**, 846.
- 61. Koch E, Augustin R, Wohn C, Erdelmeier CAJ** (2010): Inhibition of mediator release from RBL-2H3 cells and human granulocytes by the *Pelargonium sidoides* root extract EPs® 7630. *Planta Med.*, **76**, 1291.

- 62. Kolodziej H** (2000): Traditionally used *Pelargonium* species: chemistry and biological activity of umckaloabo extracts and their constituents. *Curr Top Phytochem.*, **3**, 77-93.
- 63. Kolodziej H, Kayser O, Kiderlen AF, Ito H, Hatano T, Yoshida T, Foo LY** (2001): Proanthocyanidins and related compounds: Antileishmanial activity and modulatory effects on nitric oxide and tumour necrosis factor  $\alpha$  release in the murine macrophage-like cell line RAW 264.7. *Biol Pharm Bull.*, **24**, 1016-1021.
- 64. Kolodziej H** (2002): *Pelargonium reniforme* and *Pelargonium sidoides*: their botany, chemistry and medicinal use. Ed: Lis-Balchin M, Geranium and Pelargonium. Taylor & Francis, London, p. 262–290.
- 65. Kolodziej H, Kayser O, Tan N** (2002): *Novel coumarin sulphates from Pelargonium sidoides: isolation, structure and synthetic approach*. Ed(s): Rauter A, Arauja E, Sales F, Justino J, Santos SP, Natural Products in the New Millennium: Prospects and Industrial Application, Proceedings of the Phytochemical Society of Europe, 47, p. 59–64.
- 66. Kolodziej H, Schulz V** (2003): EPs 7630: From traditional application to modern phytodrug. *Dtsch Apoth Ztg.*, **143**, 55-64.
- 67. Kolodziej H, Kayser O, Radtke OA, Kiderlen AF, Koch E** (2003): Pharmacological profile of extracts of *Pelargonium sidoides* and their constituents. *Phytomedicine* **10**, 18–24.
- 68. Kolodziej H** (2007): Fascinating metabolic pools of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*, traditional and phytomedicinal sources of the herbal medicine Umckaloabo. *Phytomedicine* **14**, 9-17.
- 69. Kolodziej H, Kiderlen AF** (2007): In vitro evaluation of antibacterial and immunomodulatory activities of *Pelargonium reniforme*, *Pelargonium sidoides* and the related herbal drug preparation EPs® 7630. *Phytomedicine* **14**, 18-26.
- 70. Kovarcik K** (2001): The development and application of an indirect ELISA test for the detection of antibodies to bovine respiratory syncytial virus in blood serum. *Vet Med Czech.*, **46**, 29-34.

- 71. Lamb RA, Parks GD** (2007): *Paramyxoviridae: the viruses and their replication*. Ed(s): KNIPE DM, HOWLEY PM, Field's virology, vol 1, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p: 1449-1496.
- 72. Lambert DM, Pous MW** (1983): Respiratory syncytial virus glycoproteins. *Virology*, **130**, 204-214.
- 73. Lehmkuhl HD, Smith MH, Cutlip RC** (1980): Morphogenesis and structure of caprine respiratory syncytial virus. *Arch Virol.*, **65**, 269-276.
- 74. Lewu FB, Grierson DS, Afolayan AJ** (2006): Clonal propagation of *Pelargonium sidoides*: A Threatened medicinal plant of South Africa. *Afr J Biotechnol.*, **2**, 123-125.
- 75. Lin LT, Hsu WC, Lin CC** (2014): Antiviral Natural Products and Herbal Medicines. *J Tradit Complement Med.*, **4**, 24–35.
- 76. Lizogub VG, Riley DS, Heger M** (2007): Efficacy of a *Pelargonium sidoides* preparation in patients with common cold: A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Explore* **3**, 573–584.
- 77. Loew, D., Koch, E.** (2008). Coumarins: A differentiated risk assessment using a herbal medicinal product as an example. *Z Phytother.*, **1**, 28-36.
- 78. Luna LA Jr, Bachi AL, Novaes e Brito RR** (2010): Immune responses induced by *Pelargonium sidoides* extract in serum and nasal mucosa of athletes after exhaustive exercise: modulation of secretory IgA, IL-6 and IL-15. *Brazil Acta Paediatr.*, **4**, 537-543.
- 79. Luna LA, Bachib ALL, Novaes e Brito RR, Eid RG, Suguri VM, Oliveira PW, Gregorio LC, Vaisberg M** (2011): Immune responses induced by *Pelargonium sidoides* extract in serum and nasal mucosa of athletes after exhaustive exercise: modulation of secretory IgA, IL-6 and IL-15. *Phytomedicine* **18**, 303–308.
- 80. Mallipedi SK, Samal SK** (1993): Analysis of ovine respiratory syncytial virus (RSV) G glycoprotein gene defines a subgroup of ungulate RSV. *J Gen Virol.*, **74**, 2787-2791.
- 81. Marcucci F, Klein B, Kirchner M, Zawatzky R** (1982): Production of high titers of interferon gamma by prestimulated spleen cells. *Eur J Immunol.*, **12**, 787-790.

- 82. Maree JE** (2009): Development of a quality control protocol for *Pelargonium sidoides* DC. Using fourier transform infrared spectroscopy. MSc. Thesis. Department of pharmaceutical sciences. Faculty of science Tshwane University of Technology. p. 1-112.
- 83. Mativandlela SPN, Lall N, Meyer JJM** (2006): Antibacterial, antifungal and antitubercular activity of *Pelargonium reniforme* Curtis and *Pelargonium sidoides* DC. (Geraniaceae) root extracts. *S Afr J Bot.*, **72**, 232–237.
- 84. Mativandlela SPN, Meyer JJM, Hussein AA, Lall N** (2007): Antitubercular activity of compounds isolated from *Pelargonium sidoides*. *Pharm Biol.*, **45**, 645–650.
- 85. Matthys H, Reinhard E, Seith B, Heger M** (2003): Efficacy and safety of an extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) in adults with acute bronchitis. *Phytomedicine* **10**, 7-17.
- 86. Matthys H, Kamin W, Funk P, Heger M** (2007): *Pelargonium sidoides* preparation (EPs® 7630) in the treatment of acute bronchitis in adults and children. *Phytomedicine* **14**, 69–73.
- 87. Matthys H, Heger M** (2010): Treatment of acute bronchitis with a liquid herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides* (EPs® 7630): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Curr Med Res Opinion*, **23**, 323–331.
- 88. Matthys H, Pliskevich DA, Bondarchuk OM, Malek FA, Tribanek M, Kieser M** (2013): Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of EPs 7630 in adults with COPD. *Resp Med.*, **107**, 691–701.
- 89. McFarland JH** (1985): Bovine respiratory syncytial virus. British Cattle Veterinary Association. Proceedings for 1983-1984: 69-73.
- 90. Michaelis M, Doerr HW, Cinatl J** (2011): Investigation of the influence of EPs 7630, a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides*, on replication of a broad panel of respiratory viruses. *Phytomedicine* **18**, 384–386.
- 91. Mickenhagen A, Walger M, Neugebauer P** (2004): Die pharmakologische Stimulation der Zilienschlagfrequenz nasaler Flimmerzellen in der Zellkultur. *HNO Informationen* Abstract 22-25.

- 92. Morris JA, Blount RE, Savage RE** (1956): Recovery of a cytopathic agent from chimpanzees with coryza. *Proc Soc Exp Biol Med.*, **92**, 544-549.
- 93. Moyo M, Aremu AO, Gruz J, Šubrtová M, Szüčová L, Dolezal K, Van Staden J** (2013): Conservation strategy for *Pelargonium sidoides* DC.: phenolic profile and pharmacological activity of acclimatized plants derived from tissue culture. *J Ethnopharmacol.*, **149**, 557–561.
- 94. Moyo M, Van Staden J** (2014): Medicinal properties and conservation of *Pelargonium sidoides* DC. *J Ethnopharmacol.*, **152**, 243–255.
- 95. Muller CP** (2011): Institute of Immunology, Centre de Recherche Public-Santé/Laboratoire National de Santé, Luxembourg. Personal communication.
- 96. Neugebauer P, Mickenhagen A, Siefer O, Walger M** (2005): A new approach to pharmacological effects of ciliary beat frequency in cell cultures-exemplary measurements under *Pelargonium sidoides* extract (EPs 7630). *Phytomedicine* **12**, 46-51.
- 97. Nöldner M, Koch E** (2004): *Inhibition of endotoxin-induced sickness behaviour in mice by an extract from roots of Pelargonium sidoides (Umckaloabo). Focus on alternative and complementary therapies.* Abstracts of the 11th Annual Symposium on Complementary Health Care, Exeter, UK, p: 20.
- 98. Nöldner M, Schötz K** (2007): Inhibition of lipopolysaccharid-induced sickness behavior by a dry extract from the roots of *Pelargonium sidoides* (EPs® 7630) in mice. *Phytomedicine* **14**, 27-31.
- 99. Oberst RD, Hays MP, Evermann JF, Kelling CL** (1993): Characteristic differences in reverse transcription-polymerase chain reaction products of ovine, bovine, and human respiratory syncytial viruses. *J Vet Diagn Invest.*, **5**, 322-328.
- 100. Ogilvie MM, Vathenen AS, Radford M, Codd J, Key S** (1981): Maternal antibody and respiratory syncytial virus infection in infancy. *J Med Virol.*, **7**, 263-271.
- 101. Olmsted RA, Collins PL** (1989): The 1A protein of respiratory syncytial virus is an integral membrane protein present as multiple, structurally distinct species. *J Virol.*, **63**, 2019-2029.

- 102. Patiroglu T, Tunc A, Gungor HE, Unal E** (2012): The efficacy of *Pelargonium sidoides* in the treatment of upper respiratory tract infections in children with transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Phytomedicine* **19**, 958–961.
- 103. Pestka S, Krause CD, Walter MR** (2004): Interferons, interferon-like cytokines and their receptors. *Immunol Rev.*, **202**, 8-32.
- 104. Pirie HM, Petrie L, Pringle CR, Allan EM, Kennedy GJ** (1981): Acute fatal pneumonia in calves due to respiratory syncytial virus. *Vet Rec.*, **108**, 411-416.
- 105. Posadzki P, Watson LK, Ernst E** (2013): Adverse effects of herbal medicines: an overview of systematic Reviews. *Clin Med.*, **13**, 7–12.
- 106. Potier M, Mameli L, Belisle M, Dallaire L, Melancon SB** (1979): Fluorometric assay of neuraminidase with a sodium (4-methylumbelliferyl- $\alpha$ -D-N-acetylneuraminate) substrate. *Anal Biochem.*, **94**, 287-296.
- 107. Reynolds SM, Mackenzie AJ, Spina D, Page CP** (2004): The pharmacology of cough. *Trends Pharmacol Sci.*, **25**, 569-576.
- 108. Roots I, Arold G, Dienel A, Meng G, Wollny A, Bauer S** (2004): Placebokontrollierte doppelblinde Interaktionsstudie mit *Pelargonium-sidoides*—Extrakt und Penicillin V bei gesunden Probanden. *Kongressband Phytopharmaka Phytotherapie* p: 22.
- 109. Sauber CE** (1986): A closer look at bovine respiratory syncytial virus. *Vet Med.*, **81**, 947-956.
- 110. Schapowal A, Heger M** (2007): EPs® 7630 solution (Umckaloabo®) in the treatment of sinusitis. *Zeit Phytother.*, **28**, 58–65.
- 111. Schnitzler P, Schneider S, Stintzing FC, Carle R, Reichling J** (2008): Efficacy of an aqueous *Pelargonium sidoides* extract against herpesvirus. *Phytomedicine* **15**, 1108–1116.
- 112. Schötz K, Nöldner M** (2007): Mass spectroscopic characterisation of oligomeric proanthocyanidins derived from an extract of *Pelargonium sidoides* roots (EPs® 7630) and pharmacological screening in CNS models. *Phytomedicine* **14**, 32–39.

- 113. Schötz K, Erdelmeier C, Germer S, Hauer H** (2008): A detailed view on the constituents of EPs® 7630. *Planta Med.*, **74**, 667–674.
- 114. Schroder K, Hertzog PJ, Ravani T, Hume DA** (2004): Interferon- $\gamma$ : An overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol.*, **75**, 163-189.
- 115. Schulz V** (2007): Liquid herbal drug preparation from the root of *Pelargonium sidoides* is effective against acute bronchitis: Results of a double-blind study with 124 patients. *Phytomedicine*, **14**, SVI 74–75.
- 116. Schulz V** (2008): Editorial. *Zeit Phytother.*, **29**, 3–4.
- 117. Seidel V, Taylor PW** (2004): In vitro activity of extracts and constituents of *Pelargonium* against rapidly growing mycobacteria. *Int J Antimicrob Agents*, **23**, 613–619.
- 118. Sharp MW, Williams RL, Munro R** (1993): Acute respiratory distress syndrome in yearling cattle. *Vet Rec.*, **132**, 467-468.
- 119. Smith RA** (2000): Effects of feedlot disease on economics, production and carcass value. *Bov Pract.*, **33**, 125-128.
- 120. Stott EJ, Thomas LH, Collins AP, Crough S, Jebbet J, Smith GS, Luther PD, Caswell R** (1980): A survey of virus infections of the respiratory tract of cattle and their association with disease. *J Hygiene*, **85**, 257-270.
- 121. Stott EJ, Taylor G** (1984): Respiratory syncytial virus. A brief review. *Arch Virol.*, **1**, 1-39.
- 122. Tahan F, Yaman M** (2013): Can the *Pelargonium sidoides* root extract EPs 7630 prevent asthma attacks during viral infections of the upper respiratory tract in children? *Phytomedicine* **20**, 148–150.
- 123. Thäle C, Kiderlen A, Kolodziej H** (2008): Anti-infective mode of action of EPs 7630 at the molecular level. *Planta Med.*, **74**, 675–681.
- 124. Thäle C, Kiderlen AF, Kolodziej H** (2011): Anti-infective activities of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630): Effects of induced NO production on *Leishmania major* in infected macrophages and antiviral effects as assessed in a fibroblast-virus protection assay. *Planta Med.*, **77**, 718–725.
- 125. Theisen LL, Muller CP** (2012): EPs 7630 (umckaloabo), an extract from *pelargonium sidoides* roots, exerts anti-influenza virus activity in vitro and in vivo. *Antiviral Res.*, **94**, 147-156.



- 126. Thomas LH, Stott EJ, Jones PW, Jebbett NJ, Collins AP** (1980): The possible role of respiratory syncytial virus and *Pasteurella* spp in calf respiratory disease. *Vet Rec.*, **107**, 304-307.
- 127. Thomas LH, Gourlay RN, Stott EJ, Howard CJ, Bridger JC** (1982): A search for new microorganisms in calf pneumonia by the inoculation of gnotobiotic calves. *Res Vet Sci.*, **33**, 170-182.
- 128. Trun W, Kiderlen AF, Kolodziej H** (2006): Nitric oxide synthase and cytokines gene expression analyses in *Leishmania*-infected RAW264.7 cells treated with an extract of *Pelargonium sidoides* (EPss 7630). *Phytomedicine* **13**, 570–575.
- 129. Tunç A, Patiroğlu T** (2010): Süt çocuğunun geçici hipogammaglobulinemisi olan hastalarda üst solunum yolu enfeksiyonu tedavisinde pelargonium sidoides etkinliğinin değerlendirilmesi. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, s. 1-67.
- 130. Umca Solüsyon Prospektüsü** (2014): Abdi İbrahim İlaç San. Tic. A.Ş.
- 131. Valarcher JF, Hagglund S** (2006): Viral respiratory infections in cattle. XXIV. World Buiatrics Congress. Nice, France.
- 132. Van der Poel WHM, Kramps JA, Middel WGJ, Van Oirschot JT, Brand A** (1993): Dynamics of bovine respiratory syncytial virus: a longitudinal epidemiological study in dairy herds. *Arch Virol.*, **133**, 309-321.
- 133. Van der Poel WHM, Brand A, Kramps JA, van Oirschot JT** (1994): Respiratory syncytial virus infections in human beings and in cattle, an epidemiological review. *J Infect.*, **29**, 215-228.
- 134. Van der Fels-Klerx HJ, Sorensen JT, Jalvingh AW, Huirne RB** (2001): An economic model to calculate farm-specific losses due to bovine respiratory disease in dairy heifers. *Prev Vet Med.*, **51**, 75-94.
- 135. Van der Walt J, Vorster P** (1988): *Pelargoniums of Southern Africa* (Vol. 3). Stellenbosch: National Botanic Gardens Kirstenbosch.
- 136. Van Wyk BE, Wink M** (2004): *Medicinal Plants of the World*. Pretoria, South Africa: Briza Publications.

- 137. Verhoeff J, van Nieuwstadt APKMI** (1984): BRSVirus, PI3Virus and BHV1 infections of young stock on self-contained dairy farms: Epidemiological and clinical findings. *Vet Rec.*, **114**, 288-293.
- 138. Von Itzstein M** (2007): The war against influenza: Discovery and development of sialidase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov.*, **6**, 967-974.
- 139. Vuuren van M** (1990): Serological studies of bovine respiratory syncytial virus in feedlot cattle in South Africa. *JSAVA.*, **61**, 168-169.
- 140. Walpole SC, Prieto-Merino D, Edwards P, Cleland J, Stevens G, Roberts I** (2012): The weight of nations: an estimation of adult human biomass. *BMC Pub Health*, **12**, 439 (1-6).
- 141. Westenbrink F, Kimman TG** (1987): Immunoglobulin M-specific enzyme-linked immunosorbent assay for serodiagnosis of bovine respiratory syncytial virus infections. *Am J Vet Res.*, **48**, 1132-1137.
- 142. Wittschier N, Faller G, Hensel A** (2007): An extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) inhibits in situ adhesion of *Helicobacter pylori* to human stomach. *Phytomedicine* **14**, 285–288.
- 143. Yaman M, Tahan F** (2012): Astımlı çocuklarda viral üst solunum yolu enfeksiyonu tedavisinde pelargonium sidoides etkinliğinin değerlendirilmesi. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, s. 1-50.
- 144. Zipcodezoo 2007.** *Pelargonium sidoides*. Accessed on 10/10/2013. [www.zipcodezoo.com](http://www.zipcodezoo.com)

## ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Ahmet AK  
Doğum Yeri-Yılı : Burdur – 1983  
Medeni Hali : Evli  
Yabancı Dili : İngilizce  
Uyruğu : T.C.  
Telefon No : 0 533 6532977  
Elektronik Posta : ahmetak@gmail.com  
İletişim Adresi : Bahçelievler mah. Mercan sok.  
no:11/10, Merkez/Burdur



Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

Lisans: Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi 2005

Yüksek Lisans:-

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl (Mesleki Deneyim):

1. Serbest Eczacı, Hayat Eczanesi, 2006 (Burdur)

Üyesi Olduğu Mesleki Kuruluşlar

1. Burdur Eczacılar Odası