

## İnsan Sağlığındaki Eşsiz Hazine: Humik Asitler

Raşit Fikret YILMAZ<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Milli Savunma Üniversitesi Deniz Harp Okulu Temel Bilimler Bölüm Başkanlığı Kimya Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>1</sup><https://orcid.org/0000-0001-5505-1727>

\*Sorumlu yazar: rasiifikreyilmaz@gmail.com; rfyilmaz@dho.edu.tr

### Derleme

#### Makale Tarihiçesi:

Geliş tarihi: 04.07.2022

Kabul tarihi:21.11.2022

Online Yayınlanma: 05.07.2023

#### Anahtar Kelimeler:

Humik asitler

İnsan sağlığı

Cilt problemleri

Deri hastalıkları

Genel sağlık

### ÖZ

Sağlıklı yaşamın devamlılığını sağlamak ve yaşam kalitesini yükseltmek için kimyasal içeren ve sentetik ürünlerden ziyade doğal kaynaklara yönelim hızla devam etmektedir. Doğal besinlerin kullanımı, hastalıkların doğal yollarla tedavi edilmeye çalışılması geçmişten günümüze insanların her zaman ilgisini çekmiş ve minimum kimyasal kullanımı ile dışa bağımlılığın azaltılması için doğal kaynaklara yönelim ivme kazanmıştır. Bu amaçla insanlar doğal kaynak ve organik besin arayışına girmiştir. Bu kaynakların arasında ülkemizde oldukça fazla bulunan ama çok fazla bilinmeyen veya bilinmesine rağmen kullanımında tereddüt edilen gizli hazine humik asittir. Humik asitler klasik olarak tarım alanlarında organik gübre ve bitki besleme ajanı olarak kullanımlarıyla bilinse de çok yönlülüğü sayesinde endüstri, çevre, kozmetik ve biyotıp gibi alanlarda ham madde olarak kullanılmaktadır. Bu denli uygulama alanı bulabilen humik asitler, doğal kaynak olması nedeniyle hem günümüz endüstrisinde hem de birçok farklı alanda kullanılabilecek potansiyeldedir.

## The Unique Treasure in Human Health: Humic Acids

### Review Article

#### Article History:

Received: 04.07.2022

Accepted: 21.11.2022

Published online: 05.07.2023

#### Keywords:

Humic acids

Human health

Skin problems

Skin diseases

General health

### ABSTRACT

In order to ensure the continuity of a healthy life and improve the quality of life, the trend towards natural resources rather than synthetic products containing many chemicals continues rapidly. Factors such as the use of natural foods and the treatment of diseases naturally have always attracted people's attention and factors such as the reduction of external dependence with minimum use of chemicals have accelerated the orientation towards natural resources. For this purpose, people are in search of natural resources and organic foods. Among these sources, which is quite a lot in our country but is not known or hesitated to be known and used, is humic acid. Although humic acids are known for their use as organic fertilizers in agricultural areas, they are used in fields such as industry, environment, cosmetics and biomedicines thanks to their versatility. Humic acids, which can find such application areas, have the potential to be used both in today's industry and in many different fields due to their natural resources.

**To Cite:** Yılmaz RF. İnsan Sağlığındaki Eşsiz Hazine: Humik Asitler. Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2023; 6(2): 1675-1706.

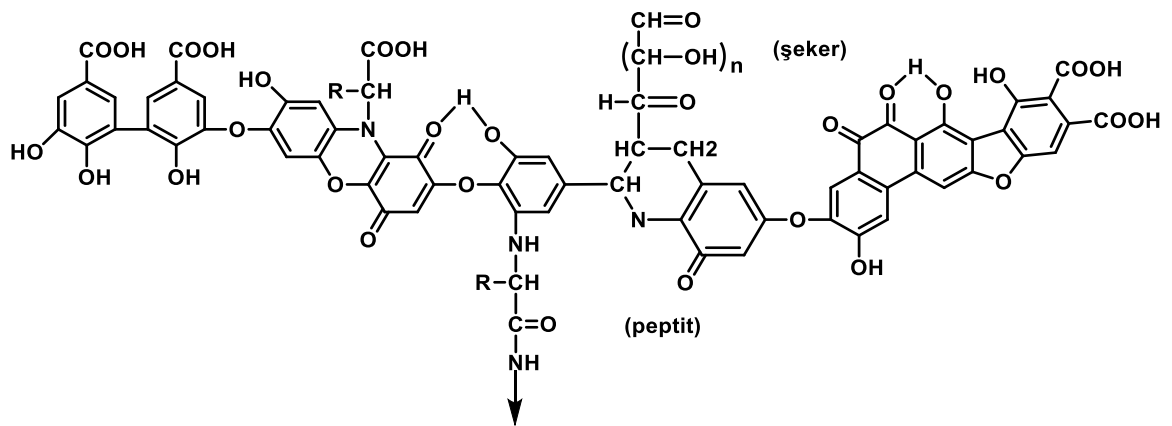
## 1. Giriş

Karada ve sulu ortamlarda bulunabilen humik maddeler, önemli organik karbon kaynaklarının başında yer almaktadır. Humik maddeler doğal yollarla oluşabilen, renkleri sarıdan siyaha değişen, yüksek moleküler ağırlıklı kompleks yapılar olarak tanımlanmaktadır (Sparks, 2003). Humik maddeler aynı

zamanda çürümüş doğal organik madde, gübre, turba, linyit, toprak organik madde, sediment ve su ortamında bulunan dönüştürülmüş organik maddelerle birleşmiş, belli bir şekli olmayan organik makromoleküller olarak da ifade edilmektedir. Humik maddeler metal ve organik moleküllere bağlanabilen, yüksek düzeyde yapısal değişkenliğe ve farklı moleküler boyutlara sahip olan maddelerdir (Meinelt ve ark., 2003; Adekunle ve ark., 2010).

Humik maddelerin (humatlar) bakteriler tarafından doğal olarak çürümüş bitki materyallerinden oluştuğu bildirilmektedir (Yörük ve ark., 2004; Wet ve Visagie, 2010). Humik maddeler (humatlar); humus, humik asit, fulvik asit, ulmik asit, humin ve bazı mineralleri (Al, Na, K, Fe, Ca, Mg, Mn, P, Cu, ve Zn) içerdiği bildirilse de (Kocabağlı ve ark., 2002; Yörük ve ark., 2004; Köksal, 2008; Badis ve ark., 2009; Wet ve Visagie, 2010;) pH'ın bir fonksiyonu olarak sulu çözeltilerdeki çözünürlükleri esas alınarak işlevsel olarak humin, humik asit ve fulvik asit olmak üzere üç kısma ayrılmaktadır (Badis ve ark., 2009; Pettit, 2011) ve asit-baz çözünürlüklerine göre de tanımlanmaktadır (Hammock ve ark., 2003). Humik maddelerin katyon değişim bölgelerinin hidrojen iyonu ile doldurulması sonucu elde edilen madde "humik asit" olarak düşünülmektedir. Humik asitler, yeryüzündeki organik karbonun büyük bir bölümünü temsil ederler (Erol, 2011).

Humik asitler kolloidal maddelerdir ve kil gibi hareket etmektedirler. Humik asitler, farklı moleküler yapıları bünyesinde barındırmaktadır. Bu farklı moleküler yapılar, organizmadaki proteinlere benzeyen pek çok işlevsel grup birleşimini içermektedir (Morales ve ark., 2015; Ay, 2015; Anonymous, 2022a). Humik asitler moleküler yapı itibariyle büyük ve farklı fonksiyonel gruplara sahiptir. Humik asit yapısı şeker, peptit, aminoasit grubu içeren ve aromatik gruplarla bağ yapabilen alifatik bileşikli kompleks aromatik makromoleküller olarak tanımlanabilir (Tipping, 2002). Stevenson tarafından 1982 yılında belirlenen humik asit yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir (Stevenson, 1982).



Şekil 1. Stevenson tarafından önerilen humik asidin moleküler yapısı (Stevenson, 1982)

Humik asitler ile ilgili yapılan çalışmalar ve bu çalışmalar sonucunda elde edilen bu denli önemli ve etkili sonuçlar insanları, dolayısıyla sektörleri heyecanlandırmaktadır. Hayatını idame ettirecek kadar konfor ve ilaçlarla sağlanamayan tam iyileşme durumları insanları doğal ve beşeri ürünlere

yönlendirmektedir. Bu ürünlerden birisi de humik asitlerdir. Humik asitlerin çok yönlü etkisi ve birçok sektörde uygulama alanı bulması yapısında barındırdığı fonksiyonel gruplardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Humik asitlerin yapısında bulunan kuinonlar, yara iyileşmesi için yararlı olan ve fungisidal/bakterisit özelliklere sahip reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumundan sorumludur. Fenoller ve karboksilik asitler, nötr ve alkali ortamda proton içermedikleri için humik asitlerin anti-oksidan ve anti-inflamatuar özellikleri gibi çeşitli diğer işlevlerinden sorumludur. Özellikle humik asitlerin yapısındaki fenolik grupların varlığı, serbest radikal tutma kapasitelerinden dolayı anti-oksidan özellikler sağlar (De Melo ve ark., 2016). Böylelikle yapıda bulunan fonksiyonel grupların farklı bileşiklere bağlanarak bitki, hayvan ve insanlarda besin maddelerinin yararlılığını arttırabileceği ve metal toksitesini önleyebileceği öngörülmektedir. Bu çok yönlü etki tam olarak bilinmediğinden ve mekanizması aydınlatılmadığından humik asit denildiğinde akla ilk olarak tarımda kullanımı gelmektedir. Humik asitler birçok farklı alanda kullanılabilecek potansiyele sahip ürünlerdir (Jad'uttová ve ark., 2019). Humik asitler tamamen doğal bileşikler olmakla birlikte vücut direncini uyardığı ve fagositozis aktivitesini artırdığı bildirilmiştir (Simakova ve ark., 2021). Bu yüzden birçok hastalığı tedavi edebilme kapasitesi olan ve ülkemizde bulunan birçok humik madde kaynağı ilaç sanayi için önemli potansiyel olarak görülmektedir (Jacob ve ark., 2019). Humik asitlerin melanin benzeri UV korumasının yanında anti-viral, anti-inflamatuar ve anti-koagulan aktiviteleri gibi spesifik fiziksel ve farmakolojik etkilerinden dolayı, humik maddelerin tıpta, veteriner hekimlikte ve vücut bakımında kullanılması öngörülmüştür. Ancak humik asitlerin kaynağına ve saflaştırma yöntemlerine bağlı olarak olası toksik etkilerini hariç tutmak ve humik asit preparatlarının biyouyumluluğunu kontrol etmek için uygun yöntemler gerektiği bildirilmiştir (Klöcking ve ark., 2009).

## **2. Humik Asitlerin Özellikleri ve Sağlık Üzerinde Etkileri**

Humik asitler ile ilgili yapılan araştırmalar, humik asitlerin toprak humusunun bir parçası olduğunu ve yaşayan organizmalarda önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Fakat humik asitler topraklarda yeteri kadar bulunmamakta ve bitki beslemesinde bu maddeler bitkiye geçememektedir. Bunun neticesi olarak da humik asitler insan ve hayvan beslemesine yeterli düzeyde bulunmamaktadır. Yapılan bir araştırmada topraktaki humus miktarı %2'nin altına düştüğünde toprak, bitkinin ihtiyaç duyduğu humik asitleri yeterli bir şekilde bitkiye aktaramadığı rapor edilmiştir (Terratol, 2002). Doğadaki en büyük karbon rezervlerinden birine sahip olan humik asitler toprak, su, kompost, bitki, mantar ve mikroorganizma gibi birçok değişik kaynaktan meydana gelebilmektedir. Humik asitlerin polimerleri birçok özelliklere sahiptir. Hafif ağırlıklı organik maddeler gibi diğer biyopolimerle reaksiyona girme kabiliyeti mevcuttur. İnorganik bileşiklerle, özellikle de metallerle şelat kompleksleri yapabilmektedir. Toprak özütleri, özellikle humik asitler birçok metali bağlamaktadırlar. Bu yönleri ile humik asitler toprak ıslahında ağır metal kirliliğini bertaraf etmek için kullanılacak önemli bir ürün olarak

görülmektedir (Sönmez ve Alp, 2019; Guzeva ve ark., 2021). Ayrıca her ne kadar humik asitler öncelikle bitki büyümesini teşvik etmek için kullanılmış olsa da, insanlarda çeşitli hastalıkların tedavisi içinde uygulanmaya elverişli olduğu rapor edilmiştir (Van Rensburg, 2015).

Humik asitler, buldukları ortamda suda erimez ve biyolojik olarak aktif değildir. Ancak humik asitlerin, sodyum, potasyum ve azot gibi elementler ile oluşturdukları tuzlar (humatlar) suda eriyebilir ve biyolojik olarak aktiftir (Stevenson, 1982; İskender, 2012). Humik maddeler barındırdığı birçok fonksiyonel grup yanında serbest radikallere de sahip yapılardır (Yudina ve ark., 2011). Bundan dolayı küçük moleküllere hidrojen bağları ve polar olmayan etkileşimler sayesinde kolaylıkla bağlanabilmektedirler. Humik maddeler hem hidrofobik hem de hidrofilik özellik gösterirler ve minerallerin yüzeylerine tutunabilirler (Ghabbour ve Davies, 2001). Ayrıca humik asitlerin insanlarda mineral durumunu iyileştirdiği, toksik elementlerin emilimini engellediği ve atılımını iyileştirdiği klinik değerlendirmelerde bildirilmiştir (Murbach ve ark., 2020). Bu sebeplerle humik asitlerin diğer uygulama alanlarında olduğu gibi canlı vücudunda da olumlu etki gösterdiği ve toksik olmamalarından dolayı hem dahili hem harici kullanıma uygun olduğu bildirilmiştir (Klöcking ve Helbig, 2005; Jacob ve ark., 2019).

Humik asitler, geniş spektrumlu özellik göstermekte ve birçok uygulamada dikkat çekmektedirler, yapısında yer alan polifenoller ve polikarboksilik asitler biyolojik olarak aktif moleküller olmalarını sağlamaktadır. Kararlı hale getirilebilen humik asitler, insan hayatını olumsuz etkileyen diyabet, kanser, kalp-damar hastalıklarının tedavisinde kullanılması insanlık adına bir umut ışığı olmaktadır. Humik asitler, tıbbî uygulamalarda anti-mikrobiyal, anti-viral, anti-inflamatuar ve anti-neoplastik olarak kullanılmaktadır (Laub, 1999; Lown ve ark., 2006; Ting ve ark., 2010). Humik asitlerin insanlar ve hayvanlar üzerinde belirlenmiş biyokimyasal etkileri bulunmaktadır. Humik asitler, protein sentezinin artmasını (kan serumundaki albumin ve total immunoglobulin artışı) ve östrojen hormonunun uyarılmasını sağlarlar (Stepchenko ve ark., 1991). Ayrıca yumurta ve kabuklu deniz hayvanlarında yağda, karaciğerde, beyinde ve salgı organlarında sıkça rastlanan araşidonik asidin artışının ve lökotrienler, prostaglandinler ile tromboksanlar gibi iltihaba sebep olan sinyallerin engellenmesine yardımcı olurlar (Klöcking ve Helbig, 2005). Humik asitlerin yapısında yer alan polifenoller ve polikarboksilik asitler biyolojik olarak aktif moleküller olmalarını sağlamaktadır (Oyüryüz ve Gürel, 2012).

### *2.1. Humik asitler ile yapılan çalışmalar ve güvenilirlik*

Humat ile ilgili daha önce yapılan çalışmalar tohumda germinal dokunun büyümesi üzerine odaklanmıştır (Yörük ve ark., 2004). Humatların hayvan beslemesinde yem katkı maddesi olarak kullanımı güncel bir konudur ve çok kısa bir geçmişe sahiptir (Kocabağlı ve ark., 2002; Yörük ve ark., 2004). Bugüne kadar humik maddelerin pozitif etkisi hakkında yayınlanan bilgilerin çoğu humik asit ile ilgilidir (Wet ve Visagie, 2010). Humik asit buzağılarda bağışıklık sistemini geliştirmek, kedi ve

köpeklerin sindirim bozukluğunu tedavi etmek ve yem dönüşüm verimliliğini artırmak için kullanılmıştır. Son yıllarda ise kümes kanatlılarının yem ve sularına ilave edilerek büyümeyi teşvik etmek için kullanılmıştır (Kocabağlı ve ark., 2002; Yörük ve ark., 2004). Bu amaçla; humat ve humik asitlerin kanatlılarda canlı ağırlık artışını, yem tüketimini, yemden yararlanma oranını iyileştirdiği ve hastalıklara karşı daha fazla direnç gösterdikleri rapor edilmiştir (Köksal, 2008). Ayrıca humik asitlerin broyler civcivlerinde ölüm oranını ortadan kaldırdığı (Karaoğlu ve ark., 2004), yumurta tavuklarında yem tüketimi ve yemden yararlanma üzerine önemli bir etkide bulunduğu, yem dönüşüm oranı ile yumurta üretimini ve yumurta ağırlığını artırdığı (Küçükersan ve ark., 2005), büyüme periyodu boyunca broyler performansı üzerinde büyüme ve yem dönüşüm oranı bakımından oldukça yararlı olduğu (Kocabağlı ve ark., 2002), yine broylerde içme suyuna ilavesi canlı ağırlık artışını ve yem tüketimini artırdığı (Öztürk ve Coşkun, 2006), yemden yararlanmayı artırarak performans üzerinde ölçülebilir bir etkiye sahip olduğu (Ghahri ve ark., 2010; Öztürk ve ark., 2010), ayrıca geç yumurtlama dönemindeki yumurtacı tavuklarda yumurta üretimini artırdığı, ölüm oranını ve yem dönüşüm oranını azalttığı (Yörük ve ark., 2004) ve yine yumurtacı tavuklarda yumurta kabuk mukavemetini artırabileceği (Öztürk ve ark., 2009) yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur.

Toksik minerallerin emilimi ile ilgili yapılan bir çalışmada ise piliç başına günde 0,02 mg civa uygulandığında aynı organlarda civa miktarının %20-25 azaldığı rapor edilmiştir (Zralý ve ark., 2008a). Aynı grubun farklı bir çalışmasında ise humik asit ilave edilen gruplardaki (500 mg/tavuk/gün + 1,42 mg kurşun) piliçlerin kontrol grubuna göre karaciğer, böbrek, kas ve kemik dokularında kurşun miktarının %30-50 azaldığı belirlenmiştir (Zralý ve ark., 2008b). Farklı organlarında deneysel çinko birikimi sağlanan etlik piliçlerde, dokulardaki çinko birikimi üzerine humik asit ilavesinin etkili olmadığı fakat deney ve kontrol grupları arasında kolesterol, laktat ve kalsiyum miktarlarının önemli düzeyde etkilendiği belirlenmiştir (Herzig ve ark., 2009).

Humik asitler hakkında farklı alanlarda birçok çalışma yürütülmektedir. Humik asitler tüm topraklarda, bitkilerde ve hayvanlarda bulunmaktadır. Besin zincirinin doğal bir parçası olan humik asitler tüm canlılarda bulunan güvenli maddelerdir. Hayatımızın bir parçası olan humik asitler yaşayan organizmaların metabolizmalarında yer alırlar. Ayrıca humik asitler mineral transferini sağlarlar ve ölü maddelerin besin maddelerine dönüştürülmesinde rol oynarlar. İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan birçok çalışma ve ortaya konulan sonuçlar humik asitlerin güvenli ve steril maddeler olduklarını ispatlamıştır (Thiel ve ark, 1981; Lotosh, 1991; Laub; 1998; Laub, 1999; Islam ve ark., 2005).

Moskova Drepropetrovsk Tarım Enstitüsündeki bilim adamları; pato-histolojik ve histo-kimyasal yöntemlerle humatın kan, kardiyovasküler sistem, endokrin sistem ve diğer hayati öneme sahip organlar açısından zararsız olduğunu ve doğal olarak oluşan humik asitlerinin toksisitesinin oldukça düşük olduğunu belirlemişlerdir (Thiel ve ark., 1981; Laub, 1998; Islam ve ark., 2005). Ayrıca humik asitlerin alerjik reaksiyonlara ve diğer ilaçlara bağlı olarak gelişen anafilaksiye sebebiyet vermediği

ortaya konulmuştur. Bu sebeple humik asidin oluşturduğu zehirlenme riskinin oldukça düşük olduğu bildirilmiştir (Terratol, 2002, Islam ve ark., 2005).

Humik asitler birçok hastalığı tedavi etmek için uzun yıllardır kullanılmaktadır (Van Rensburg, 2015). Yapılan bir çalışmada *Pilayella littoralis* bitkisinden humik asit eldesi gerçekleştirilmiştir (Ghabbour ve ark., 1994). Ayrıca, insan ve hayvanların midesinde de doğal yaşamın bir parçası olarak humik asit bulunduğunu tespit etmişlerdir (Khairy ve Ziechmann, 1981; Khairy ve ark., 1996). Humik asitler kolaylıkla kanla birlikte sirküle olabilmekte ve karaciğerde metabolize olmaktadır (Cagin ark., 2016). Yapılan bir çalışmada demir alan deneklerde belirgin doku hasarı görünürken, humik asit + demir alan grupta histopatolojik bir değişiklik gözlenmediği rapor edilmiştir. Ayrıca humik asidin lipid peroksidasyon ürünleri ve anti-oksidan sistem üzerinde bazı etkileri olduğu bildirilmiştir. Humik asitlerin malondialdehiti (MDA) artırarak ve toplam süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPX), katalaz aktivitesi (CAT), glutatyonu (GSH) azaltarak demirin, oksidatif stres yoluyla hücre zarlarındaki nükleik asitleri, lipidleri ve proteinleri etkileyerek ROS ve lipid peroksidasyon ürünlerinin artmasına neden olduğu gözlenmiştir (Cagin ve ark., 2016). Hayvanlara ağız yoluyla verilen humik asitler, vücutta bulunan ve vücuda giren ağır metallerin zararlarını azalttığı ve tarım ilaçlarının olumsuz etkilerini yok edebildiği belirtilmiştir. Bu nedenle humik asitlerin sadece tarımda değil, insan ve hayvan beslenmesinde de kullanılabilir potansiyele sahip olduğu bildirilmiştir (Ridwan ve ark., 1978; Arafat ve ark., 2017). Yapılan farklı çalışmalarda humik asitlerin canlılar tarafından kullanılmasında herhangi bir risk olmadığı, hamilelik durumu dahil olmak üzere, hayvanlarda hem hastalıklara karşı koruyucu hem de şifalı bir etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir (Golbs ve ark., 1982; Van Rensburg ve ark., 2007).

Humik asitlerin ilginç özelliklerinden birisi de patojen bakterilerin ve küflerin büyümesini engellemesidir. Bu sayede mikotoksinlerin seviyesi azalmakta ve bağırsak sağlığı korunabilmektedir (İskender, 2012). Humik asitler mide bağırsak dostudur. Epitel mukoza membranında enfeksiyonlara ve toksinlere karşı koruyucu film tabakası oluşturarak mide bağırsak sağlığının devamlılığını sağlar (Islam ve ark., 2005; Bahadori ve ark., 2017). Böylelikle toksik metabolitler emilemez. Enfeksiyondan sonra hayvansal kaynaklı besinlerdeki zararlı maddelerin oluşmasını ya da artık maddelerin yeni besinlere çevrilmesini humik asitler ya tamamen engellemekte ya da azaltmaktadır. Ayrıca humik asitler bağırsak yoluyla aşırı su kaybını önlemeye de yardımcı olur (Islam ve ark., 2005). Atlarda, geniş getiren hayvanlarda (ruminantlar), domuzlarda ve kümes hayvanlarında oral dozlarda 500-2000 mg/kg canlı ağırlıkta ishal, hazımsızlık ve akut zehirlenmelerin tedavisinde humik asitlerin kullanıldığı rapor edilmiştir (İskender, 2012).

Humik asitler embriyo-toksik değildir (Thiel ve ark., 1981). Yapılan çalışmalarda doğal yolla oluşan ve doğal yollarla elde edilen humik asitlerin toksik özelliğinin yok denecek kadar az olduğu belirlenmiştir. Farelerde öldürücü doz (LD50) değeri 11500 mg/kg ca (canlı ağırlık) olarak bulunmuştur. Farelerde deriden veya mukoza zarından ve tavşanlarda karın zarından 163,5–205,8

mg/kg ca verildiğinde zehirli olduğu tespit edilmiştir. Zehirlilik etkisini görebilmek amacıyla fareler üzerinde yapılan çalışmalarda 100 mg/kg ca/gün konsantre humik asit ve onun sodyum tuzları 30 gün boyunca verilmiştir. Verilen oral doz seviyelerinin farelerin hareketlerinde herhangi bir olumsuz tavra ve klinik rahatsızlıklara sebebiyet vermediği görülmüştür. Köpeklerde yapılan çalışmalarda ise 300 mg/kg olarak verilmiş ve 90 günlük uygulama sonucunda aynı sonuçlar elde edilmiştir (Murbach ve ark., 2020). Miktarlar değiştirilerek yapılan uygulamada ise 90 gün süreyle 1000 mg/kg ca/gün olarak yem ile birlikte verilen konsantre humik asitlerin fare ve tavşanların gastrointestinal bölgesindeki pH değerlerinde olumsuz bir etki yapmadığı görülmüştür. Konsantre humik asit ve sodyum humat sırasıyla 50-150 mg/mL ve 500-15000 mg/mL dozlarda kullanılmasına rağmen çift insan fibroblastında veya bebek hamster ve tavşanların böbrek hücrelerinde ani değişim ve sapmaların oluşmasına sebebiyet vermediği bulunmuştur. Uygulanan her iki formülün %0,1-%0,5'lik kısımlarında metabolik aktivasyonun varlığında ve yokluğunda *Salmonella typhimurium* TA98 ve TA100'da mutajenik harekete neden olmadığı görülmüştür. İlgili rapor humik asitlerin mutajenik olmadığını ortaya koymaktadır (EMEA, 1999). Humik asitlerin zehirli maddeleri ve mutajen molekülleri adsorplama kapasitesi onların anti-toksik ve dezmutajenik etkilerinin bir nedeni olabilmektedir (Sato ve ark., 1987). Ayrıca kanatlı hayvanların yemlerine ve sularına ilave edilen humatların herhangi bir yan etki yapmadığı aksine büyümeyi desteklediği farklı çalışmalarda gözlemlenmiştir (Bailey ve ark., 1996; Shermer ve ark., 1998; Eren ve ark., 2000).

Kalıntı çalışmalarında otuz gün süreyle domuzlara (500 ve 2000 mg/kg ca/gün) ve koyunlara (1000-2000 mg/kg) konsantre humik asit (16:1 oranında) uygulaması yapılmıştır. Çalışma sonunda yapılan fotometrik analizlerde domuz ve koyunların kan plazmasında, kaslarında, karaciğerinde ve böbreklerinde humik asit görülmemiştir (Van Rensburg ve ark., 2010). Laub Biochem tarafından yürütülen çalışmalarda ise humik asitlerin sitotoksik olmadığı ispatlanmıştır. Toksikite çalışmalarında toplam güvenlik seviyesinin 50 mg/kg ca düzeyinde olduğu ve 20-2000 ppm civarındaki konsantrasyonlarda ise yeterli etkiye ulaştığı bulunmuştur (Laub, 1999). Ayrıca farklı bir toksisite çalışmasında, potasyum humatın insanlarda günlük 1 g/kg dozuna kadar güvenli olduğu, fulvik asidin ise yetişkin başına günlük 1,8 g dozuna kadar insanlarda güvenli olduğu bildirilmiştir (Van Rensburg, 2015). Bu sonuçlar humik asitlerin geniş bir aralıkta etki gösterdiğini ve zehirli olmadığını ispatlamaktadır.

Yürütülen farklı bir çalışmada humik asitler ile farelerde karaciğer dokusunun yenilenmesi süreci gözlemlenmiştir. Hepatektomi ile karaciğerin 2/3'ü alınan farelerde humik asitlerin 20 mg/kg ca/gün dozlarda kısa süreli uygulaması ile ornithine (büyüme hormonu) dekarboksilaz hareketinin engellendiği görülmüştür. Ayrıca bu uygulamada genel olarak karaciğerin onarma kabiliyetinde azalmaya, DNA, RNA ve spermidin eldesinde düşüşe sebebiyet vermediği gözlemlenmiştir. Yapılan uzun süreli uygulamada ise humik asitlerin ornithine dekarboksilazı uyardığı, toplam karaciğer ağırlığında artış sağladığı, RNA ve DNA seviyeleri kadar spermidin ve histamin miktarında da artış

sağladığı tespit edilmiştir. Poliamin biosentezini engelleyen humik asitler bu olumlu sonuçlara sebebiyet vermiştir (Maslinski ve ark., 1993). Turba kaynaklı humik asitler, 40-360 µg/mL konsantrasyonlarda farelere verildiğinde karaciğer mitokondrisinde solunumu uyardığı görülmüştür. Ayrıca yapılan *in vitro* çalışmalarda mitokondride oksidatif fosforilasyon verimini 40-400 µg/mL konsantrasyonlarda artırdığı tespit edilmiştir (Visser, 1987).

Humik asitler sitokin üretimini uyarır (Junek ve ark., 2009). Ayrıca humik asitlerin nötrofilik granülositlerde proinflamatuvar tümör nekroz faktörünü (TNF-α) ve interlökin-1 beta (IL-1b) salınımını uyardığı bildirilmiştir (Zeck-Kapp ve ark., 1991; Riede, 2000; Rizon, 2016). Ingot ve ark. (1993) ise insan periferik kan lökositlerinde TNF-α ve interferonu indüklediğini rapor etmişlerdir (Ingot ve ark., 1993). Tümör nekrozun uyarılması açık yaraların iyileşmesini hızlandırmaktadır. Bu durum humik asitlerin krem, jel veya merhem formlarında işlenerek açık yaralarda kullanılabilecek potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Humik asitlerin iyileştirici etkisi hücreyi bir kalkan gibi koruyarak ya da bir zarf gibi yapışarak gerçekleşmektedir. Fagositözu da arttıran bu işlemle virüsün, mikrobiyal maddelerin ve bakterilerin hücre duvarını parçalamakta ve sitoplazmayı boşaltmaktadır. Bu sayede humik asiti uygulayan veya kullanan kişiler rahatlamakta, enerji kazanmakta ve sahip olduğu herhangi bir hastalığın etkisinden kolayca kurtulabilmektedir (Joone ve Van Rensburg, 2004; Van Rensburg ve Naude, 2009).

Humik asitler zehirli maddeler değildir. Özellikle doğal humik asitlerin zehirliliği yok denecek kadar azdır (Thiel ve ark., 1981). Humik asitler iltihaplanmaları veya enfeksiyonları önleme kabiliyetine sahiptir ve bu yüzden yıllardır “koca karı” ilacı olarak hemen hemen her sağlık probleminin giderilmesi için kullanılmıştır (Achard, 1786). Laub Biochem tarafından da en geniş spektrumlu antiviraller olarak nitelendirilen humik asitler tüm virütik hastalıklara karşı oldukça etkilidir (Sydow ve ark., 1986; Laub, 2000). Özellikle Koksaki A9, HSV-1, HSV-2, HIV, grip virüsü tip A ve grip virüsü tip B gibi durumlarda humik asitlerin etkinliği oldukça yüksektir (Thiel ve ark., 1977; Klöcking ve ark., 1978; Mentel ve ark., 1983; Hils ve ark., 1986; Cushman ve ark., 1991; Laub, 2000; Klöcking ve ark., 2002). Bu sebeplerle ilaçlara alternatif olarak humik asitler, virüslerin sistemden uzaklaştırılmasında kullanılabilecek potansiyelindedir (Laub, 2000).

## 2.2. Humik asitlerin anti-mikrobiyal özellikleri

Humik asitler anti-mikrobiyal özelliğe sahip olduğu için vücut içerisinde zararlı mikroorganizmaları baskımlarken faydalı mikroorganizmaları teşvik edecek şekilde etki göstermektedir (Riede ve ark., 1991). Humik asitler birçok bakteri ve mantar türüne karşı da etkili ve faydalı bir önleyicidir (Ansorg ve Rochus, 1978). Ayrıca enzimatik sentezli humik asitlerin enzimatik olmayanlara göre Herpes simpleks virüs (HSV) Tip 1 ve Tip 2’yi çok etkin bir şekilde tedavi ettiği görülmüştür (Thiel ve ark., 1984; Klöcking ve ark., 2002). Humik asit tuzları mide bağırsak problemlerinde oldukça etkin bileşiklerdir. Özellikle sindirim için en uygun pH’ı ayarlayarak patojenlerin çoğalmasını engellemekte



başarılı olan humik asit tuzları aynı zamanda sindirim kanalında mikroorganizma popülasyonunu dengelemekte ve uygun pH'ı ayarlayarak protein sindirimini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca uygun pH ayarlaması sayesinde yemden yararlanma oranının ve yumurta kalitesinin de arttığı rapor edilmiştir (Skinner ve ark., 1991; Thomson ve Hinton, 1997; Islam ve ark., 2005). Humik asitler mikroorganizmaların özellikle protein ve karbonhidrat metabolizmalarına katalitik olarak etkiler. Bu sayede bakteri ve virüslerde direkt olarak tahrip edici etki oluştururlar. Humik asitler ayrıca hücre bağışıklığını da uyarmaktadır. Humik asitlerin kanser yapıcı potansiyeli yüksek olan ve DNA'yı olumsuz etkileyen papilloma virüsü-HPV'yi önlediği ve rahim ağzı iltihabında da etkili olduğu bildirilmiştir (Woyton ve ark., 1993). Humik asitler heparin (kan inceltici bir ilaç) gibi durum sergilemektedir. Ayrıca humik asitler östrojen gibi bir özellik gösterebilmektedir. Bu nedenle, humik asitler, rahim kanserinde kullanılabilir yapılarıdır (Klöcking ve ark., 1983; Laub; 1999; Demir Aktaş, 2019).

### *2.3. Humik asitlerin anti-viral ve anti-kanserojen özellikleri*

Birçok anti-viral madde gibi sitotoksik etkileri incelenen humik asitler, 1-9 mg/mL dozaj uyguladığında akvuyarda hücre zehirlenmelerinin gerçekleşmediği bildirilmiştir (Thiel ve ark., 1980). Ayrıca metal bağlayıcı bir protein olan MT-2 hücreleri için sentetik humik asitler 600 mg/mL uygulanmıştır (Schneider ve ark., 1996). Doğal yollarla oluşan humik asitlerden yapılan ilaçların kanserojene ve mutasyona sebep olmadıkları bildirilmiştir (Sato ve ark., 1986; Koziorowska ve Anuszevska, 1994). Humik asitler günlük 5-50 mg/kg ca dozda doğum öncesi uygulandığında bile embriyo-toksik ve teratojenik olarak olumsuz sonuçlara rastlanmamıştır (Golbs ve ark., 1982, Juszkiwicz ve ark., 1993).

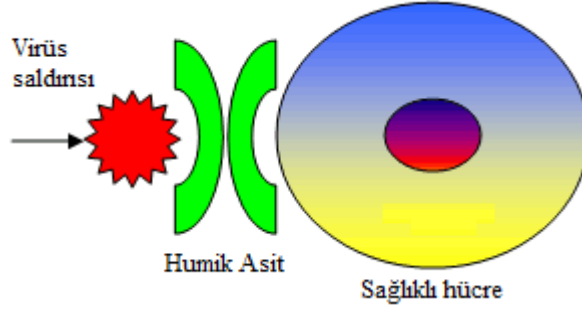
Doğal ve sentetik humik asitler hakkında yapılan çalışmalar çok önem arz etmekle birlikte kanamanın durdurulmasında ve kan kaybının önlenmesinde başarılı olduğu tespit edilmiştir (Klöcking, 1991a). Tromboflebit (kanda pıhtı ve iltihap oluşması) tedavisinde humik asitlerin anti-koagulant özelliği ile başarı sağlandığı rapor edilmiştir (Klöcking, 1994). Klöcking ve ark. (1999) bir başka çalışmada ise seyreltik humik maddeyi (0,5-6,2 mg/L) trombinin (kanı pıhtılaştırıcı proteinin) oldukça güçlü bir baskılayıcısı olarak kullanıldığı bildirilmiştir (Klöcking ve ark., 1999). Heparin, pentosanpolisülfat gibi polianyonik bileşiklerle karşılaştırıldığında, humik asidin anti-koagulan etkisinin daha az belirgin olduğu bulunmuştur (Markwardt ve Klöcking, 1977; Klöcking ve ark., 1999). Lotosh yaptığı çalışmalarda kontrol grubu ile humat uygulanmış grubu karşılaştırdığında eritrosit sayısı ve hemoglobin seviyelerinin normal seviyede olduğunu bildirmiştir. Bunun yanında diğer gözlemlerinde eritrositlerin daha fazla oksijen taşıdığını ve bireyin kendini birkaç gün boyunca mutlu ve zinde hissettiğini rapor etmiştir (Lotosh, 1991). Çetin ve ark. (2006) araştırmalarında humik asidin eritrosit sayısı ve hemoglobin miktarlarında artışa neden olduğunu belirtmişlerdir (Çetin ve ark., 2006). Humat katkılı yemle beslenen farelerde yapılan gözlemlerde ise kan serumu total kolesterol, total lipid ve

glukoz düzeylerinin düştüğü; lipoprotein, globulin, hemoglobin, hematokrit değeri ve eritrosit sayısının arttığı tespit edilmiştir (Banaszkiewicz ve Drobnik, 1994; Tunç, 2007). Humik asidin bu etkisi, demir veya globülin miktarının artmasına bağlanmaktadır (Çetin ve ark., 2006). Ayrıca, yemlerine humat eklenen sığırlarda hemoglobin düzeyinin arttığı, demir ve çinkonun hücre membranından geçişlerinin kolaylaştığı ve demir emiliminin arttığı belirtilmektedir (Visser, 1973; Fuchs ve ark., 1990; Trckova ve ark., 2005; Anonymous, 2019). Humatlarla beslenen ineklerden doğan buzağuların kontrol grubuna kıyasla dört ay içinde %13,4 daha fazla ağırlığa sahip olduğu ve humatlarla beslenen boğa buzağularında ise kontrol grubuna göre %21,2 vücut ağırlığı artışı olduğu rapor edilmiştir. Humatla beslenen her iki gruptaki hayvanların hematolojik verileri, hemoglobin düzeylerinin %11,5, fosfor düzeylerinin %6,7, albümin düzeylerinin %24,3 ve globülin düzeylerinin %32 arttığını göstermiştir. Piliçlerde ise humatlı yemlerin albümin değişiminin sentetik fazını aktive ettiği tespit edilmiştir (Anonymous, 2019). Humik asitler demir tutulumu artırdığından demir eksikliğine bağlı anemilerde kullanılabileceği bildirilmektedir (Fuchs ve ark., 1990). Humatlar, heterofilleri aktifleştirebilirler ve bu sayede bakteriyel enfeksiyonlardan korurlar. Bu özelliği sayesinde bu enfeksiyonlara karşı ölüm hızını azaltabilecek potansiyelde olduğu düşünülmektedir (Dabovich ve ark., 2003).

Serviks kanseri üzerine yapılan bir araştırmada, humik asitlerin HeLa hücreleri üzerinde anti-kanserojenik etkisi olduğu, normal hücrelerde ise sitotoksik etkisi olmadığı tespit edilmiştir. Humik asitlerin kaspaz enzim aktivasyonunun artırarak ve mitokondri membran potansiyelini azaltarak anti-kanserojen etkisini ortaya koyduğu aynı çalışmada bildirilmiştir (Demir Aktaş, 2019). Serviks kanseri kadınlarda görülen en yaygın kanser türlerinden biridir (Paavonen ve ark., 2009). Tekrar eden Human Papillom Virüsü (HPV) yüksek riskli enfeksiyonlar, genetik faktörler ve yaşam koşulları serviks kanserine yakalanma riskini kat kat artırmaktadır (Hseu ve ark., 2009). Humik asitlerin virüsler üzerindeki etkileri göz önünde tutularak uygun dozajda ve düzenli bir şekilde humik asitin vücuda alınması ile öncelikle HPV'ye yakalanma riskinin azalması ve buna bağlı serviks kanserinin önüne geçileceği düşünülmektedir (Demir Aktaş, 2019).

Humik asitlerin anti-viral mekanizması ile ilgili yapılan çalışmada viral replikasyonu baskıladığı, enfekte olan ve olmayan hücreler arasındaki hücre füzyonunu inhibe ettiği ve T hücrelerini güçlendirdiği rapor edilmiştir (Zanetti, 2004). Laub (2000), özellikle grip ve viral kanamalı ateşli hastalıklarda elde ettiği sonuçlarda humik asitlerin, geniş spektrumlu anti-viral etkinliğinin yanı sıra toksik olmadığını bildirmiştir (Laub, 2000). Bu çalışmalar humik asitlerin tüm virütik hastalıklarda kullanılabileceğini ispatlamaktadır. Virüsler, onların sağlıklı hücreye bağlanmasını sağlayan bir reseptör bağlayıcı protein içerir. Bu protein virüsü kapsüller ve bağışıklık sisteminden gelen saldırılara karşı dirençli hale getirir (Anonymous, 2022a). Humik asitlerin ise sağlıklı hücreye giren veya yapışan virüsü engelleyecek şekilde hareket ettiği düşünülmektedir. Virüsler, yeni virüslerin oluşması için hücrenin DNA'sına girmeden bölünmekte ve kopyalama yapamamaktadır. Humik asitlerin burada, bir

virüs partikülünü tutarak yenilerinin oluşmasını engelleyecek şekilde görev yaptığı ve böylelikle enfeksiyonu bloklamış olduğu öngörülmektedir (Şekil 1), (Laub, 2000; Anonymous, 2022b). Ayrıca humik asitler HIV gp120 gibi virütiklere kolaylıkla bağlanabilirken hücresel alıcılara ileri derecede bağlanmasını da önlemektedirler. Humat bileşikleri humik asitler ile benzer özelliklere sahiptir. Humik asitler gibi humat bileşikleri de HIV-1 tipi enfeksiyonların oluşmasını kolaylıkla önleyebilmektedir (Laub, 2000, Zanetti, 2004). Yapılan *in vitro* çalışmalarda sentetik ve doğal humatlar 25 µg/mL dozlarda hücre zehirlenmesine sebep olmadığı ve HIV-1'i engellediği görülmüştür. Yine aynı çalışmada humatlarla karşılaştırmak amacıyla AIDS tedavisinde kullanılan anti-viral bir ilaç olan azidotimidin (AZT) kullanılmış ve 60 µg/mL'de HIV-1'i önlediği görülmüştür (Laub, 2000). Bu sebeple humik asitlerin, AZT yerine kullanılabilir alternatif bir ürün olabileceği öngörülebilir. Ayrıca humik asitlerin viral füzyon inhibisyon mekanizması ile domuz gribi, kuş gribi, Batı Nil Virüsü gibi virüsleri engellediği düşünülmektedir (Laub, 2000).



Şekil 1. Humik asitin bir virüs partikülünü bloklaması (Anonymous, 2022b)

#### 2.4. Humik asitlerin bağışıklık sistemine etkileri

Humik asitler serbest radikal yok edicisi olarak da görev yapmaktadır. Serbest radikaller eşlenmemiş elektron bulundukları için kararsızdır. Canlılarda serbest radikallerin yoğunluğunun artması yapısal bozukluklara sebep olabilmektedir (Karabulut ve Gülay, 2016). Serbest radikallerin kendi üzerlerinden birçok elektron alıp vermesi bir dengesizliğe sebep olmaktadır. Serbest radikaller sağlıklı ve canlı hücreler için çok tehlikeli olup DNA kırıklarına ve çeşitli kanser türlerine sebep olabilmektedir. Humik asitler, vücudun immun sisteminin uyarılmasını ve fagositik aktivitenin artmasını sağlamaktadır (Köksal, 2008). Humik asitler lenfositlerle birlikte bağışıklık sisteminde önemli rol oynayan ve antikor üretimini sağlayan timüs bezini uyarır (Laub, 2000). Ayrıca, makrofaj ve T-hücrelerinin üretim ve aktivasyonlarını da artırır. Humik asitlerin farelerde timüs morfoloji ve aktivitesinde değişikliklere sebep olduğu belirtilmiştir (Madej ve ark., 1993). Lotosh, humatların spesifik olmayan hastalıklara karşı direnç artıran bir ilaç olduğunu ifade etmiştir (Lotosh, 1991). Yapılan bir çalışmada, humik asitlerin *E.coli*'ye karşı hayvanların savunma mekanizmasını geliştirdiği ayrıca ishal ve diğer sindirim bozukluklarını da azalttığı bildirilmiştir (İskender, 2012).

İnsanlarda bağışıklık sistemini destekleyen önemli maddelerden biri olan humik asitler için farklı değerlendirmeler yapılmıştır. Kaliforniya Üniversitesi (UCI) Tıp Fakültesinde bir immünoloji doktoru Daryl See, insan metabolizmasında yer alan humatlar ile şekerler arasında olağanüstü bir mekanizma olduğunu söylemiştir (Terratol, 2002). Ayrıca, enfeksiyonlara bağlı olarak oluşan radyasyon hastalığı, ölü hücrelerin oluşmasına neden olurken aynı zamanda da bağışıklık sistemini uyarmaktadır. Humik asitler ile bağışıklık sisteminin önceden uyarılması hem enfeksiyonların azalmasını hem de ölü hücrelerin tanınmasını sağlar. Baylor Tıp Fakültesinin şu anda humik asitlerin yanıklarda ve enfeksiyonları azaltmak üzere doz araştırmalarına devam ettiği bilinmektedir (Terratol, 2002).

Humik asitler bağışıklık sistemini güçlendirdiği için Rusya'da radyasyon maruziyeti sebebiyle oluşan hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Terratol, 2002). Ölümcül dozlarda Co-radyasyona uğramış melez farelere verilen sodyum humat, farelerin en yüksek ortalama ömrünü uzattığını göstermiştir (Pukhova ve ark., 1987; Terratol, 2002). Yapılan çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda humik asitlerin canlıların bağışıklık sistemini güçlendireceği ve serbest radikallere karşı koruyarak kansere yakalanma oranlarını düşürecek potansiyele sahip olacağı düşünülmektedir.

#### *2.5. Humik asitlerin kalp-damar sağlığına etkileri*

Humik asitler kalp-damar sağlığını koruyacak ve bunun yanında insanlara daha sağlıklı bir yaşam sunacak potansiyele sahiptir. Dünya çapında yılda 17 milyon insan kalp-damar problemlerinden dolayı yaşamını yitirmektedir (Anonymous, 2022d). Sadece Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de 2021 yılı için bu rakam 693 binlerdedir (Anonymous, 2022e). Türkiye'de ve diğer ülkelerde de bu durum pek farklı değildir (Anonymous, 2022f). Kalp-damar probleminin gelişmesi ile alakalı risk faktörleri arasında şişmanlık, yüksek kan basıncı, şeker hastalığı, sigara ve anti-oksidan korumasının azalması sıralanabilir. Çeşitli nedenlerle damar yapısının ve kan akımının bozulması, kan dolaşımının olumsuz etkilenmesi kalp ve damar hastalıklarına neden olmaktadır. Humik asitlerin bu serbest uçları yakaladıkları düşünülmektedir. Bu da kanın damar içinde pıhtılaşmasını azaltmaktadır. Humik asitlerin potansiyel kalbi koruma rolü farklı çalışmalar ile ispatlanmıştır (Klöcking, 1991b; Ferdinandy, 1997).

#### *2.6. Humik asitlerin kemik sağlığına etkileri*

Kalsiyum hidroksiapatit, kemiklerin gelişiminde ve büyümesinde önem arz eden ve ana dokuyu destekleyen osteokondüktif bir maddedir. Ancak humik asit ile karşılaştırıldığında kalsiyum hidroksiapatitin emiliminin oldukça düşük olduğu görülmüştür. Bununla ilgili yapılan çalışmalarda emilme işlemini uyarmak amacıyla kalsiyum hidroksiapatit, sentetik humik asitle etkileştirilmiştir. Yapılan analizlerde ise humik asitlerin kollajen lifleri ile güçlü kovalent ve çapraz bağ yaptığı tespit edilmiştir. Bunun yanında tendon dayanıklılığının da %75 oranında arttığı bildirilmiştir (Riede ve ark.,

1992; Schlikekewey ve ark., 1993). Bu da bize humik asitlerin insan sağlığında kullanılabilecek önemli maddeler olduğunu göstermektedir.

Humik asitler hücre duvarı geçirgenliğini artırarak, kandan kemiğe veya hücrelere, minerallerin kolaylıkla aktarılmasını sağlar (Özel, 2012). Hücrelere ulaşan humik asitler iyileşme sürecini hızlandırır. İneklerde yapılan bir çalışmada humik asit alımı ile birlikte kalsiyumun %16 oranında arttığı tespit edilmiştir (Kreutz ve Schlikekewey, 1992; Yıldız ve ark., 2013). Literatürde hücre içinde  $Ca^{+2}$  iyon seviyelerinin değişmesi sebebiyle gıdalar ile alınan iyotun bağlanabileceği ve anti-tiroit etkilerinin varsayılabilceği bildirilmiştir (Summers ve ark., 1989; Seffner ve ark., 1995). Ancak bu önerilenin aksine humik asitlerin guatr oluşturmadığı ve düşük iyotun guatrojenik etkisini artırabileceği öngörülmüştür (Huang ve ark., 1994). Humik asitler ile beslenen etlik piliçlerde guatr geninin etkisinin olmadığı, tiroid bezinin iç organlar ve histomorfometrik parametreleri üzerinde doza bağlı etkilerinin bulunmadığı bildirilmiştir (Huang ve ark., 1994).

Humik asitler anti-inflamatuar özellik gösteren değerli yapılarıdır (Kuehnert ve ark., 1982). Bu özelliği sayesinde inflamatuvar ilişkili ve oftalmolojik hastalıklar, mide ülserleri, akut gastroenterit, anemi, hiperkolesterolemi, dermatit, sedef hastalığı, karaciğer ve viral hastalıklar ile safra kesesi hastalıkları tedavi edilebilmektedir (Van Rensburg, 2015). Taugner tavşan patisindeki ödem modelinde sodyum humat ile ödem gelişimini engellediğini bildirmiştir (Taugner, 1963). Humik maddelerin serviksin yangısal durumunda, özellikle serviks erozyonlarının tedavisinde kullanıldığı rapor edilmiştir (Jankowski ve ark., 1993). Yapılan araştırmalarda; humatın sadece yangı gidermediği, zarar görmüş tendon ve kemiklerin iyileşmesinde kollajen liflerine bağlandığı da belirtilmiştir (Kreutz ve Schlikekewey, 1992; Iubitskala ve Ivanov, 1999). Humik asitlerin uyarıcı etkisinin kemik sağlığında olumlu rol oynayacağı düşünülmektedir. Perederko ve ark. (1998), Ukraynalı doktorların omurgabelkemiği ameliyatlarından sonra hastaların rehabilitasyonu için humik asitleri kullandıklarını bildirmiştir (Perederko ve ark., 1998). Amosava ve ark. (1990) tarafından humik asidin biyolojik olarak aktifliğini incelerken 10 mg/kg dozlarda iltihaplanma durumunda eksudayı %44 ve proliferasyonu %50-55 oranlarında azalttığını bildirmiştir (Amosava ve ark., 1990). Başka bir çalışmada sodyum humatın balneoterapisi ile özellikle osteoartritli hastalarda ağrı kesici, yangı giderici ve lipit modüler etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (Iubitskala ve Ivanov, 1999). Potasyum humatın osteoartritli kişilere uygulamasında ise hastaların fiziksel fonksiyonlarını iyileştirdiği, oral yoldan alındığında ise kandaki C-reaktif protein (CRP) seviyelerini düşürdüğü tespit edilmiştir (Van Rensburg ve ark., 2010). CRP, inflamatuvar sürece doğrudan dahil olmamasına rağmen, yaygın olarak inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır (Koenig ve ark., 1999; Boylan ve ark., 2001). Örneğin, Nakayama ve ark. (1993), CRP düzeylerindeki artış ile aterosklerozun ilerlemesi arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildirirken, McIntire ve ark. (1997), inflamatuvar bağırsak hastalığından muzdarip hastaları izlemek için CRP ölçümünü yararlı bulmuştur (Nakayama ve ark., 1993; McIntire ve ark.,

1997). Humik asitlerin içerdikleri flavonoid grupları sayesinde yangıyı inhibe edici özelliğe sahip olduğu düşünülmektedir (Islam ve ark., 2005; Köksal, 2009).

### *2.7. Humik asitlerin mide bağırsak sağlığına etkileri*

Doğal yollarla elde edilen humik asitler, koruyucu özelliğe sahiptir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada etil alkolün mide mukozasına verdiği zararı büyük ölçüde giderdiği gözlenmiştir. Ayrıca deneysel metotlarla mide ve on iki parmak bağırsağındaki ülserde humik asit uygulaması ile hızlı bir tedavi süreci görülmüştür (Brzozowski ve ark., 1994). Humik asitlerin anti-inflamatuvar ve analjezik özellikleri sayesinde oral aftöz ülserin iyileşme süresini hızlandırdığı ve bu tür ülserin ağızda tekrar oluşmadığı belirlenmiştir (Çalışır ve ark., 2012). Bu özellikler humik asitlerin hem şurup hem de oral gargara olarak kullanımına olanak sağlamaktadır.

Tavuklar üzerinde yapılan bir çalışmada intra-kardia, ağız ve deri altı olmak üzere üç farklı yöntemle verilen lipozom-kapsüllü veya serbest sodyum humatlar sonucunda bazı farmakokinetik bulgular bildirilmiştir (Wohlrab ve ark., 1984). Lipozom-kapsüllü sodyum humatlar, serbest sodyum humatlara göre kanın temizlenmesinde daha etkili olmuştur. Ayrıca kan damarlarının dışından verildikten sonraki yarı ömrün bertarafı, intra-kardiaya göre daha uzun olduğu görülmüştür. Maksimum ilaç konsantrasyon değerleri düşünüldüğünde, kan sirkülasyonu içine enjekte edilen sodyum humatın emiliminin çok yavaş olduğu tespit edilmiştir. Sodyum humattan en iyi şekilde yararlanmak için doz ve verilme yöntemi çok önemlidir. Bu çalışmada hem intra-kardiadan hem de deri altından uygulanan serbest sodyum humatların biyoelverişliliğinin oldukça yüksek olduğu tespit edilmiştir (Wohlrab ve ark., 1984).

### *2.8. Humik asitlerin canlı yaşamında gerekliliği*

Doğada bulunan humik maddeler cansız organik maddelerin de en bol kaynağını oluşturmaktadır (Hedges ve Oades, 1997). Çok fonksiyonlu olan humik maddeler metal iyonları ve organik kimyasallar ile reaksiyona girebilir ve şelatlaşabilme özelliğine sahiptir (Schnitzer ve Khan, 1972). Humik asitlerin yapısında bulunan karboksil grupları, metaller ile şelatlaşmasına sebep olmaktadır. Bu özellik yaşamsal faaliyetlerde son derece önemlidir. Şelatlaşma ile metal iyonlarının çökmesi önlenir, metal iyonların canlılar tarafından biyolojik kullanımı kolaylaşır ve ağır metallerin zehirleyici etkileri azaltılır veya bertaraf edilebilir (Kutluca, 2007). Yapılan araştırmalarda humik ve fülvik asitler, kurşun, cıva ve kadmiyum gibi pek çok ağır metalleri tutabilmekte, patojenik bakterilerin toksinleriyle şelat oluşturabilmekte ve detoksifikasyonlarda önemli rol oynamaktadır (Schnitzer ve Khan, 1972; Mungkung ve ark., 2001). Humik asitler aynı zamanda metabolizma için gerekli olan sağlıklı metalleri bağlayabilmekte ve onların emilimine yardım ettiği düşünülmektedir.

Humik asitler özellikle tarımda bitkinin gerekli besin ihtiyacının bitkiye geçişini sağlamaktadır. Humik asitlerin diğer bileşikler ile şelatlaşma özelliği sayesinde bitkilerin iz element ihtiyacı

kolaylıkla karşılanabilmektedir. Toprağın yapısında bulunan temel elementler ile etkileşebilen humik asitler, organik mineral köprüsü gibi önemli bir görev üstlenmektedir. Bu köprüler sayesinde toprağın mekanik parçalarını da bağlayarak mikroorganizmalar için hayati destek sağlayan elemanlar haline gelir. Humik asitlerin bu şekildeki işlevi besin zincirini de doğrudan etkilemektedir. Toprakta gerekli vitamin ve minerali alamayan bitkiler hem hayvanların hem de insanların sağlığını etkilemekte, hayvanlarda et ve süt kalitesini düşürmekte, insanların ise farklı hastalıklarla karşı karşıya kalmalarına sebep olabilmektedir. Bu açıdan düşünüldüğünde besin zincirinde meydana gelen herhangi bir aksaklık farklı yollarla diğer canlıları da etkileyebilmektedir (Goel ve Dhingra, 2021).

Çok sık karşılaşılan ve genellikle metal zehirlenmesine yol açan kurşun, krom ve kadmiyum gibi ağır metaller ile radyoaktif elementlerin bitkiler yoluyla hayvanlara ve insanlara geçmesi çok ciddi sağlık problemlerine yol açabilmektedir. Bu durumda humik asitlerin önemli bir özelliği daha ortaya çıkmaktadır. Çünkü humik asitler ağır metaller ile çözünmez bileşikler yapabilmektedir. Bu sayede ağır metaller hücreden giremeyecek duruma getirilebilmektedir (Çelik, 2010). Humik asitlerin şelatlama özelliği sadece tarımla ilgili uygulamalarda bilinse de hayvanlar üzerinde yapılan birçok araştırmalarda ispatlanmıştır. Özellikle humatın balıklarda krom toksisitesini ve tavukların vücudunda kurşun birikimini azalttığı belirtilmiştir (Stackhouse ve Benson, 1989; Zralý ve ark., 2008a; Mager ve ark., 2010).

### *2.9. Humik asitlerin cilt sağlığı üzerine etkileri*

Humik asitler metabolik düzenlemeler ve iyileştirmeler ile birlikte cilt sağlığı üzerinde önemli etkilere sahiptir. Humik asitler ve bileşenleri uzun yıllardan beri cilt bakımında ve cilt hastalıklarında kullanılmakta ama iyileştirici etkinin çamur banyolarından veya turbadan kaynaklandığı düşünülmektedir. Burada iyileştirici etkiyi çamur veya turbanın içindeki humik asitler sağlamaktadır (Janečková ve ark., 2015; Rizon, 2016).

Humik asitler, en iyi onarıcı olmaya aday maddelerdir. Çünkü uzun yıllardır doğal tedavide çamur (peloid) banyoları olarak kullanılmaktadır ve sonuç olarak vücut için önemli ve olumlu etkilere sahiptir. Humik asitler ve çamur banyolarının cilt bakımında ve cilt güzelliğinde önemli yeri olan mineralleri deride toplamak amacıyla uzun yıllardır kullanıldığı bilinmektedir (Oyüryüz ve Gürel, 2012).

Humik asitlerin içeriğinde bulunan mineraller sayesinde cildin erken yaşlanması engellenmekte ve yaşa bağlı kırışıklıklar giderilebilmektedir. Önemli minerallerin temel kaynağı olan humik asitler kas gevşetici, iltihap giderici ve kronik deri bozukluklarını azaltan yanları ile de dikkat çekmekte ve potansiyel ilaç olma özelliği göstermektedirler. Humik maddeler genel olarak eksikliği yaşanan ve deri için önemli olan demir, çinko, bakır, molibden, silisyum ve selenyum gibi iz elementler içermektedir. Bu minerallerin vücuda alınması ile derinin elastikiyeti artırılabilir. Ayrıca bu mineraller sayesinde bağ doku güçlendirilebilmekte ve derinin kendi doğal rengini ayarlaması sağlanmaktadır. Humik

asitler kan dolaşımında da önemli rol oynadığı için hem selüli dağıtacak potansiyele sahip olduğu hem de toksinleri tüm sistemlerden uzaklaştırdığı düşünülmektedir (Rizon, 2016). Bu özellikleri sayesinde humik asitler, vücut için en iyi temizleyicilerdir (Gonzalez ve ark., 2008; Oyüryüz ve Gürel, 2012). Humik asitlerin bu önemli özellikleri insanların daha dinç ve dinamik olmasını aynı zamanda daha genç ve pürüzsüz bir cilde sahip olma avantajını sunacağı düşünülmektedir. Humik asitler için serotonininden (beyinde bulunan mutluluk hormonu) sonra en doğal mutluluk hormonlarının temel kaynağıdır diyebiliriz.

Humik asitler dermatolojide ve kozmetikte kullanım alanları bulunan birçok kimyasalın önemli bir kaynağıdır (Wollina, 2009). Son yıllarda, doğal neme sahip yapılar olmalarından dolayı humik asitlerin kozmetik ve cilt bakımında kullanımı, insanların aşına olmadığı bir tedavi şeklidir. Humik asitler içeriğindeki oksijen ve besleyici maddeler sayesinde doku ve hücreleri beslemektedir. Bu sayede metabolik işlemler uyarılırken, hormonal hareket ve bağışıklık sistemi daha aktif hale gelmektedir (Gonzalez ve ark., 2008).

Cilt sağlığında önemli rol oynayan humik asitler diğer kozmetik ürünlerinden çok farklıdır. Doğal nem içeren humik asitler kanı cilt yüzeyine çekerek gözeneklerin açılmasını sağlamaktadır. Cilt yüzeyine çekilen kan sayesinde hem cilt onarılır hem de akne, sivilce gibi cilt problemleri kolaylıkla giderilir. Humik asitlerin tespit edilen herhangi bir yan etkisi olmaması ve sorunlu olan bölgenin yanında tüm vücuda olan faydaları güvenilirliğini bir kez daha ispatlamaktadır. Doğal hormon dengesini sağlamakta üstün özelliklere sahip polifenoller barındıran humik asitler aynı zamanda cilt için uygun pH'ı da ayarlamaktadır. Bu sayede günlük aktivitelerden yorulan ve yıpranan deri tamamen dökülerek daha pürüzsüz hale gelmekte ve kendini yenileyebilen bir deriye sahip olmamızı sağlamaktadır. Yenilenen deriye sahip kişilerde aynı zamanda yaşlılık görünümünü yok ederek anti-aging yapabilen humik asitler cildin sıkılaşmasında ve toparlanmasında yardımcıdır. İltihap giderici özelliği ile derideki zehirli ve zararlı maddeleri uzaklaştırarak doğal detoksun ana kaynağını oluşturmaktadır. Kendini yenileyen cilt sayesinde derinin daha hafif, canlı ve taze hissedilmesini sağlamaktadır (Gonzalez ve ark., 2008). Bu yararlı etkilerinden dolayı tabiatın sütü olarak nitelendirilen humik asitler; insan sağlığı için kozmetikten tıbbi tedavilere kadar kullanılabilir önemli maddelerden biridir. Humik maddeler (humik asit, sodyum humat, fülvik asit, humin, ülmik asit, himatomelanik asit) Avrupa Birliği Kozmetik İçerikleri (CosIng) listesinde deri iyileştirici-skin conditioning olarak tarif edilmiştir (Oyüryüz ve Gürel, 2012; Anonymous, 2017).

Dizman ve Tutar'ın yaptığı çalışmada humik asidin topikal uygulanması ile pilonidal sinüsün (kıl dönmesi) tedavisinin mümkün ve etkin olduğu görülmüştür (Dizman ve Tutar, 2012). Bu çalışmada diğer cerrahi metotlara göre daha düşük nüks oranları elde edildiği bildirilmiştir. Hem etkili hem ucuz olması hem de ameliyata gerek kalmadan pilonidal sinüsün tedavi edilmesi humik asitlerin yüksek iyileştirici potansiyelini ortaya koymaktadır. Yine yürütülen farklı bir çalışmada humik asitlerin açık yaralarda da etkili olduğu görülmüştür (Yılmaz ve ark., 2019). Anti-mikrobiyal ve anti-inflamatuvar



özellikleri ile mikroorganizmal faaliyeti sonlandırılır. Mikroorganizmal faaliyetlerin sonlanması fagositoz olayı ile etkili hale gelmektedir. Mikroorganizmaların etkisizleştirildiği bölgede TNF- $\alpha$  gibi yara iyileştirme faktörlerinin uyarılmasını, çoğalmasını ve işlevsel hale gelmesini sağlamak ve kollajen sentezini tetikleyerek var olan problemi gidermektedir (Dizman ve Tutar, 2010). Bu sebeple özellikle kıl dönmesi rahatsızlığında teşhis konulduktan sonra herhangi bir cerrahi yöntemle başvurmadan humik asitler ile uygulama yapılması hem hastanelerin yükünü hafifleteceği hem de cerrahi işlemlerden çekinen insanlar için ameliyat olmadan iyileşme umudunu artıracığı düşünülmektedir (Dizman ve Tutar, 2010; Yılmaz ve ark., 2019).

Humik asitler, gül hastalığı olarak bilinen Rozasea (burunda ve yanaklarda görülen akneye benzer yoğun kızarıklık şeklinde beliren bir deri hastalığı) da oldukça etkilidir. Nörojenik medyatörler cilt kızarmasına ve iltihaplanmaya sebep olmaktadır. Serotonin alma baskılayıcıları ve  $\alpha$ -adrenerejik molekülleri, eritemayı (iltihaptan sonra derinin kızarması) ve cilt kızarıklığını (flushing) bastırdığı gösterilmiştir. Humik asitler, UV koruması özelliklerinden dolayı önemli olan tetikleyicileri önlemesi,  $\alpha$ 2-adrenerejik reseptörü bloke etmesi, iyi bir  $\alpha$ 2-cevabını tahriklemesi gibi önemli aktivitelerinden dolayı bu hastalıkta çok modelli bir fonksiyona sahip olduğu bildirilmiştir (Gonzales ve ark., 2008).

Yanık yaralarında genellikle anti-bakteriyel özelliğe sahip gümüş bileşimli kremler sıklıkla kullanılmaktadır. Yapılan araştırmalarda yanık yaralarında silver sulfadiazin (gümüş içeren krem) içeren karışımların iyileşme aşamasının uzamasına sebep olduğu belirtilmiştir (Wasiak ve ark., 2008). Humik asitler, işlenebilir formdadır ve krem haline getirilebilir. Humik asitler, sadece yanıklarda değil birçok tıbbi tedavide gümüş içeren kremler yerine kullanılabilir alternatifler arasındadır.

Herhangi bir yaralanma durumunda derinin koruma özelliği ortadan kalkar ve enfeksiyon riski artar. Bu nedenle enfekte olmuş yaralar kolaylıkla iyileşmez. Enfekte yaraların iyileşmesinde ve süper inflamasyonların önlenmesinde hızlı, doğal ve alternatif olarak humik asit içerikli kremlerin etkili olacağı düşünülmektedir. Yaranın iyileşmesinde veya problemlili bölgenin eski sağlığına kavuşmasında humik asit içeren kremlerin herhangi bir alerjik reaksiyona neden olmaması ve bunun yanında yan etkilerinin olmaması humik asitlerin mükemmelliğini ortaya koymaktadır (Van Rensburg, 2015).

Humik asitler, yaraları iyileştirirken mucizevi yapısının yanında, anti-inflamatuar ve anti-oksidan aktiviteleri sayesinde açık ve kesikli yaraların iyileşmesini de hızlandırmaktadır. Humik asitlerin anti-oksidan özellikleri, karboksil ve ağırlıklı olarak polifenolik hidroksil gruplarından kaynaklanır. Söz konusu gruplar aynı zamanda asidik ve metal kompleksleyici özelliklere de sebep olan gruplardır (Yamamoto ve ark., 2010).

İnsan sağlığında önemli yeri olan ve inanılmaz etkileri ile şaşırtan humik asitler hem en iyi onarıcı hem de doğal tedavinin en etkin molekülleridir (Reichrath ve ark., 2007). İlerleyen yaşlarda vücut mineral üretmekte ve mineral seviyesini korumakta zorlanır. Yaşlandıkça beslenme alışkanlıklarını değiştirmek ve gerektiğinde humik asit gibi doğal kaynaklara da yönelmek gerekebilir. Humik asitler vücudu en iyi şekilde besleyen ve nemlendirebilen yapılardır. Humik asitler birçok ispatlanmış etkileri

ile birlikte hem cilt tedavilerinde hem de beslenme için güvenle kullanılacak önemli maddelerden biridir.

Humik asitlerin farklı kabiliyetleri elektrolit özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Elektrolitler kaybolduğunda yaşlılık belirtileri başlar. Humik asitler deriyi onardığı için yaşlılık görünümünü geciktirmede başarılıdır. Bu sayede enerji ve canlılığı tekrar kazanmayı sağlayan humik asitler sağlığımızı koruyan ve elektrokimyasal dengemizi sağlayan önemli elektrolitlerdir. Elektrolit özelliği sayesinde yaşlanma karşıtı ürünlerin ana hammaddesi olarak humik asitler kullanılabilir (Wollina, 2009).

Kronik iyileşmeyen yaralarda artmış alkali bir ortam vardır ve birçok bakteri düşük pH'da yaşamını sürdüremezken alkali ortamda kolayca çoğalabilmektedir (Topal ve Yılmaz, 2019). Humik asitler cilt problemlerini çözerken problemleri bölgede önce sterilizasyon yapar daha sonra onarımı sağlar (Reichrath ve ark., 2007). Cilt problemlerinin iyileşmesini etkileyen en önemli faktörlerden biri de sterilizasyondur. Çünkü problemleri bölgedeki mikrobiyal, viral ve bakteriyel kirliliği temizleyecek olan humik asitler hem anti-oksidan hem de anti-mikrobiyal özelliğe sahip eşsiz yapılardır (Reichrath ve ark., 2007). Bu yüzden humik asit içeren ürünler, etkinliğinin yüksek olması ve herhangi bir ilaçla etkileşime girmemesi, bunun yanında herhangi bir hastalık durumunda kullanıcıların şifa bulması ve nüks oranlarının düşük olması sebebiyle potansiyel ilaç aday moleküldür. Ciltteki deri problemleri veya oluşan cilt bozukluklarında etkili olan humik asitler, yapısından dolayı çok yönlü çalışan bileşikler olarak düşünülebilir. Humik asitler veya humik asit içeren ürünler yaranın iyileşmesini veya problemin çözümünü sağlayan faktörleri yerine koymaktadır (Dizman ve Tutar, 2010).

Humik asitlerin cilde sağladığı ve ispatlanmış diğer faydalarını şu şekilde sıralayabiliriz: Humik asitler kollajen sentezini tetiklediği ve iltihaplanmayı engellediği için kesikli ve kanamalı yaralarda oldukça etkilidir. Yaralı bölgenin kabuk tutmasını ve hızlı bir şekilde iyileşmesini sağlamaktadır. Genellikle baldırlarda görülen spazmları, kas ağrılarını ve genel yorgunluğu giderme kabiliyetine sahiptir. Hassas ciltlerde görülen lekeleri ve kırmızılığı azaltır. Bu sayede cilt doğal rengine kavuşur. Kızarıklıklara bağlı olarak gelişen ağrıyı azaltır. Genellikle sık sık kaşınan ve pul pul dökülen derinin iyileşmesini sağlar. Buna bağlı olarak gelişen kızarıklıkları ve şişlikleri de giderir. Bu durum sedef ve egzama hastalarında çok sık görülür. Humik asit kullanıldığında kaşıntı ve kızarıklık gibi durumlar hızlı bir şekilde ortadan kalkabilir. Humik asitler doğal nem içerdiğinden dolayı ciltteki kuruluğu ve çatlaklığı giderir. Özellikle kuru ciltlerin nemlenmesini ve hassas ciltlerin esneklik ve canlılık kazanmasını sağlar. Humik asitler çeşitli sebeplere bağlı olarak gelişen varis ağrılarının azaltılmasında ve dindirilmesinde de etkilidir. Varis ve diğer sebeplerden dolayı şişen damarların küçülmesini sağlar. Yüzdeki siyah noktaların, aknenin, sivilcelerin ve sivilceye bağlı olarak oluşan lekelerin giderilmesinde etkilidir. Humik asitlerin mucizevi özelliklerinden biri de yağ bezelerinin optimum büyüklükte kalmasını sağlamaktır. Bu sayede vücudun yağ salgısı düzenlenir ve folikül adı verilen yağ keseciklerinin genişleyerek kalınlaşmasını önlemiş olur. Ergenlik çağındaki kişilerde genellikle

beslenme ve hormonal harekete bağı olarak yağ salgıları artar ve belli bir süreden sonra deriyi besleyen kanallar yağ kütlesi ile tıkanır. Humik asitlerin deriden geçmesi oldukça kolay olduğu için deri altında biriken fazla yağları parçalayarak gözeneklerin açılmasını sağlar. Bunun yanında humik asitlerin içerdiği polikarboksilik gruplar sayesinde deri altında biriken zararlı yapılarında derinin dışına atılmasını sağlayarak cildin rahatlamasını sağlar. Kan dolaşımını düzenlemekte çok etkili olan humik asitler, bu sayede kirli kanın sistemden daha hızlı bir şekilde atılmasını sağlarlar (Klöcking ve Helbig, 2005; Oyüryüz ve Gürel, 2012; Sherry ve ark., 2013; Van Rensburg, 2015).

Hem cilt hem de insan sağlığı için önemli faydaları olan humik asitler; egzama, sedef gibi cilt problemlerinde, mantar, mayasıl, varis, yanık, kıl dönmesi, hemoroid gibi diğer birçok hastalıkta uygulama potansiyeline sahiptir (Dizman ve Tutar, 2010; Yılmaz ve ark., 2019). Yılmaz ve ark. (2019) tarafından yapılan gönüllük esasına dayalı çalışmalarda yukarıda bahsedilen cilt hastalıklarında olumlu sonuçlar alınmıştır (Yılmaz ve ark., 2019).

Son 30 yıldır çok yönlü özellikleri sayesinde farklı sektörlerde kullanmak amacıyla humik asitlere ilgi artmaktadır. Anti-viral, anti-bakteriyel, anti-inflamatuar, profibrinolitik, ateşlenmeyi önleyen, östrojenik, özelliklere sahip humik asitler tıbbi tedavilerde tercih edilmesi gereken ve bağışıklık sistemini güçlendiren önemli ajanlardır (Skliar ve ark., 1998; Yamada ve ark., 1998; Klöcking ve ark., 2002; Islam ve ark., 2005). Humik asitlerin şelatlaşma özelliği canlı organizmalardan ağır metallerin uzaklaştırılmasını sağlamaktadır (Senesi ve Miano, 1992). Humik materyaller su-banyo tedavilerinde de kullanılmaktadır (Gadzhieva ve ark., 1991; Chadzopulu ve ark., 2011). Çocuklarda çok sık karşılaşılan ve iyileşme sürecinin zor olduğu ağır solunum hastalıklarında fulvik asit içeren takviye edici gıdalar ile iyileşme sürecinin hızlandırıldığı görülmüştür (Klöcking and Sprössig, 1972; Anonymous, 2022c). Yapılan farklı çalışmalarda humik asitlerin özellikle de fulvik asitlerin anti-kanser özelliğe sahip olduğu ve kanser yapıcı virüslere karşı koruyucu olduğu ispatlanmıştır. Ölümcül kanser ve tümörlerde farklı humik madde terapileri sayesinde hastalığın ilerleme sürecinin yavaşlatıldığı veya tamamen durdurulduğu belirlenmiştir (Joone ve ark., 2003). Ayrıca humik asitlerin profilaktik uygulamalar ile enfeksiyon salgınlarnının giderilebileceği rapor edilmiş olsa da (Anonymous, 2011), düzenli bir şekilde kullanıldığında bağışıklık sistemini güçlendireceği, tüm hastalıklara karşı etkili olacağı ve yaşam kalitesini artıracacağı düşünülmektedir.

#### **4. Sonuçlar**

Besin zincirinin önemli bir parçasını oluşturan humik asitler günlük yaşantımızın vazgeçilmez bir ögesi olmalıdır. Humik asitlerin çok yönlü özellikleri ve biyolojik etkinliği farklı sektörlerde olduğu gibi ilaç sektörünün ilgisini çekmiş ve yapılan araştırmalar çoğu ilaç yerine kullanılabilir potansiyelde olduğunu ispatlamıştır. Bu çalışmada humik asitler hakkında yapılan araştırmalar ve aktivitelerinden bahsedilmiştir. Humik asitlerin çok yönlü etkisinin ana kaynağı yapısında bulunan polifenol, kuinon ve polikarboksilik gruplardır. Aynı anda birçok biyolojik ve fizyolojik etkinliği

barındıran humik asitler eczanelerin raflarında yer alması gereken kullanıma açık ilaç aday moleküldür.

Humik asitler, tam sağlıklı bir birey olabilmek için gerekli olan temel elemanlardan biridir. Birçok bilim insanı humik asitleri ideal yaşamın yakalanmasına katkı sağlayan “kaybolmuş bağ” olarak ifade etmişlerdir. Humik asitlerin birçok farklı alanda farklı işlevleri yerine getirebilmesi, etkisi ve sonuçları ile dikkat çekmesi ve bunların nedenlerinin tam olarak anlaşılabilmesi sebebiyle “alamet-i fârika” olarak tanımlanmaktadır. Aynı zamanda tabiatın sütü olarak da tanımlanan humik asitler dünyada olduğu gibi Türkiye’de de tanıtılması ve yaygın bir şekilde kullanılması gereken ürünlerden biridir.

Başlangıçta doğal kaynaklar ile başlayan ilaç keşifleri belli bir süreden sonra sentetikleşmekte ve kimyasal sentezleri ile elde edilmektedir. Çeşitli hastalıklar için birçok ilaç üretilmiş olup ileri araştırmalar ile bu ilaçlar daha da artırılmaktadır. Bu araştırmalarda en önemli ilham kaynağı ise nutrasötik özelliğe sahip doğal maddelerdir. Başta kanser olmak üzere her çeşit hastalığın daha da artış gösterdiği günümüzde nutrasötik pazarın en gözde ürünlerinden biri de humik asitlerdir. Geniş spektrumlu özellikleri bilimsel çalışmalar ile ortaya konulan humik asitler anti-viral, anti-mikrobiyal, anti-bakteriyel, anti-tümör ve anti-oksidan özellikleri ile güvenli ürünlere dönüşebilmektedir. Geniş spektrumlu ve her formda işlenebilir doğal bir kaynağın varlığı dünyadaki tüm hükümetleri insan, hayvan ve çevre sağlığını korumaya yönelik politikalara sevk etmelidir.

Humik asitler biyolojik, termal, kimyasal ve mekanik hareketlere sahip yapılardır ve bu hareket humik asitlerin iyileştirici etkisini ortaya çıkarmaktadır. Humik asitler vücut için yararlı olan mikroorganizmaları uyarırken, zararlı olanları baskılama özelliği ile tıbbi ve cerrahi tedavilerde kullanılacak ucuz ve doğal kaynaklardır.

Birçok uygulama ve kullanım alanı bulan humik asitler, kaynağının doğadan olması ile de insanlığa sunulmuş büyük bir avantaj olarak düşünülebilir. Uygulandığı her alanda etkisini olağanüstü gösteren humik asitler insanların yaşam kalitesini de yükseltecektir. Yaşam kalitesi artan ve konfor alanı genişleyen insanoğlu her alanda üretmeye ve katkıda bulunmaya odaklanacaktır. Bu sayede en uç ürünlerin bile üretimine katkıda bulunan humik asitler ve buna bağlı olarak geliştirilecek yerli ve milli tüm ürünler, ülke ekonomisine de çok önemli faydalar sağlayacak ve dışa bağımlılığı azaltacaktır.

### **Çıkar Çatışması Beyanı**

Makale yazarı herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

### **Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti**

Yazar makaleye %100 oranında katkı sağlamış olduğunu beyan eder.

## Kaynakça

- Achard FK. Chemische untersuchng des torfs. Crell's Chemische Annalen 1786; 11(2): 391-403.
- Adekunle IM., Olorundare OF., Ajuwon OR. Evaluating potential hepatotoxicity of compost derived humic acid to african mud catfish (*Clarias Gariepinus*) geown in static water culture. Journal of Applied Science in Environmental Sanitation 2010; 5(3): 263-272.
- Amosava Y., Kosyanova ZF., Orlov DS., Tikhomirova KS., Shinkarenko AL. Humic acids in the therapeutic muds with a special reference to their physiological activity. Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, i Lechebnoi Fizicheskoi Kultury 1990; 27(4): 1-6.
- Anonymous, 2011. Applications of humic and fulvic acids in aquaculture, <https://www.bioremedies.org/pdf/Applications%20of%20Humic%20and%20fulvic%20acids%20in%20aquaculture.pdf> (Erişim Tarihi: 15.09.2022).
- Anonymous, 2017. Cosmetic ingredient database, <http://ec.europa.eu/consumers/cosmetics/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details&id=56403> (Erişim Tarihi: 15.12.2020).
- Anonymous, 2019. Humates, <http://www.teravita.com/Humates/Chapter9.htm> (Erişim Tarihi: 15.12.2020).
- Anonymous, 2022a. <https://pdfslide.net/documents/humetcom-03-science.html> (Erişim Tarihi: 01.10.2022).
- Anonymous, 2022b. <https://humikasit.blogspot.com/> (Erişim Tarihi: 08.09.2022).
- Anonymous, 2022c. <https://www.prweb.com/releases/2004/11/prweb174822.htm> (Erişim Tarihi: 03.10.2022).
- Anonymous, 2022d. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kronikhastaliklar-haberler/29-eylul-2022-dunya-kalp-gunu.html> (Erişim Tarihi: 30.09.2022).
- Anonymous, 2022e. <https://www.cdc.gov/heartdisease/facts.htm> (Erişim Tarihi: 30.09.2022).
- Anonymous, 2022f. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2019-33710> (Erişim Tarihi: 30.09.2022).
- Ansorg R., Rochus W. Studies on the antimicrobial effect of natural and synthetic humic acids. Arzneimittel-Forschung 1978; 28(12): 2195-2198.
- Arafat RY., Khan SA., Saima I. Evaluation of humic acid as an aflatoxin binder in broiler chickens. Annals of Animal Science 2017; 17: 241-255.
- Ay F. Hümik asit ve hümik asit kaynaklarının jeolojik ve ekonomik önemi. Cumhuriyet Üniversitesi Fen Fakültesi Fen Bilimleri Dergisi 2015; 36(1): 28-51.
- Badis A., Ferradji FZ., Boucherit A., Fodil D. Characterization and biodegradation of soil humic acids and preliminary identification of decolorizing actinomycetes at Mitidja plain soils (*Algeria*). African Journal of Microbiology Research 2009; 3(13)-997-1007.

- Bahadori Z., Esmailzadeh L., Karimi-Torshizi MA., Seidavi A., Olivares J., Rojas S., Salem AZM., Khusro A., López S. The effect of earthworm (*Eisenia foetida*) meal with vermi-humus on growth performance, hematology, immunity, intestinal microbiota, carcass characteristics, and meat quality of broiler chickens. *Livestock Science* 2017; 202: 74-81.
- Bailey CA., White KE., Domke SL. Evaluation of menefee humate on the performance of broilers. *Poult Science* 1996; 75: 84.
- Banaszkiewicz W., Drobnik M. The influence of natural peat and isolated humic acid solution on certain indices of metabolism and of acid-base equilibrium in experimental animals. *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny* 1994; 45(4): 353-360.
- Boylan MT., Crockard AD., Duddy ME., Armstrong MA., McMillan SA., Hawkins SA. Interferon- $\beta$ 1a administration results in a transient increase of serum amyloid A protein and C-reactive protein: comparison with other markers of inflammation. *Immunology Letters* 2001; 75(3): 191-197.
- Brzozowski T., Dembinski A., Konturek S. Influence of tolpa peat preparation on gastroprotection and on gastric and duodenal ulcers. *Acta Poloniae Pharmaceutica* 1994; 51(1): 103-107.
- Cagin YF., Sahin N., Polat A., Erdogan MA., Atayan Y., Eyol E., Bilgic Y., Seekin Y., Colak C. The acute effect of humic acid on iron accumulation in rats. *Biological Trace Element Research* 2016; 171(1): 145-155.
- Chadzopulu A., Adraniotis J., Theodosopoulo E. The therapeutic effects of mud. *Progress in Health Sciences* 2011; 1(2): 132–136.
- Cushman M., Wang P., Chang SH., Wild C., De Clercq E., Schols D., Goldman ME., Bowen JA. Preparation and anti-HIV activities of aurintricarboxylic acid fractions and analogues: direct correlation of antiviral potency with molecular weight. *Journal of Medicinal Chemistry* 1991; 34(1): 329-337.
- Çalışır M., Akpınar A., Dizman M., Tutar A. Oral aftöz ülserler üzerinde hümik asidin etkileri: bir vaka raporu. *Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Dergisi* 2012; 1: 119-130.
- Çelik C. Zeytin karasuyundan hümik asit (Ha) ve fulvik asitlerin (Fa) eldesi ve karakterizasyonu. Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi Adana, Türkiye, 2010.
- Çetin N., Çetin E., Kocaoğlu Güçlü B. Yumurta tavuklarında rasyona ilave edilen humat ve organik asitlerin bazı hematolojik parametreler üzerine etkisi. *Ankara Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi* 2006; 53: 165-168.
- Dabovich LA., Hulbert L., Rudine AS., Kim F., Mcglone JJ. Evaluation of nutraceutical effects on pig immunity: effects of promox. Southern Section ASAS Meeting, Pork Industry Institute, Department of Animal and Food Science, Texastech University, Lubbock 2003.

- De Melo BAG., Motta FL., Santana MHA. Humic acids: structural properties and multiple functionalities for novel technological developments. *Materials Science and Engineering C* 2015; 62(1): 967–974.
- Demir Aktaş A. Humik asidin insan serviks kanseri üzerine antikanserojenik etkilerinin araştırılması. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, sayfa no: 93, İstanbul, Türkiye, 2019.
- Dizman M., Tutar A. A novel polymer blend based on sodium humate/PVP/PEG. Functions of natural organic matter in changing environment, Springer 2012; 323-328.
- Dizman M., Tutar A. Treatment of pilonidal sinus by salts of humic acid. 15th Meeting of the IHSS. 2010; 3: 361-362.
- EMA. 1999. Humic acid and their sodium salts. Summary Report. Committee for Veterinary Medicinal Products, EMA/MRL/554/99-FINAL. 1-2. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/humic-acids-their-sodium-salts-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/humic-acids-their-sodium-salts-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf) (Erişim Tarihi: 18.09.2022).
- Eren M., Deniz G., Gezen SS., Türkmen II. Broiler yemlerine katılan humatların besi performansı, serum mineral konsantrasyonu ve kemik külü üzerine etkileri. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 2000; 47: 255– 263.
- Erol H. Farklı dozlarda humik + fulvik asit uygulamasının farklı bölge topraklarında mısır vejetasyonu altında toprağın biyolojik aktivitesine etkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, sayfa no: 68, Isparta, Türkiye, 2011.
- Ferdinandy P. Cardioprotective effects of SHA and HA preparations in the isolated working rat heart subjected to ischemia/reperfusion (unpublished), 1997.
- Fuchs V., Kühnert M., Golbs S., Dedek W. The enteral absorption of iron (II) from humic acid-iron complexes in suckling piglets using radiolabelled iron (<sup>59</sup>Fe). *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 1990; 97(5): 208-209.
- Gadzhieva NZ., Tsoi EP., Turovskaia SI., Ammosova IM. The antibacterial activity of a humic preparation made from the therapeutic peat mud of the dzalal abad deposit in Kirghizia. *Nauchnye Doklady Vysshoi Shkoly Biologicheskii Nauki* 1991; 10: 109-113.
- Ghabbour EA., Davies G. Humic substances: structures, models and functions. England: Royal Society of Chemistry; 2001.
- Ghabbour EA., Khairy AH., Cheney DP., Gross V., Davies G., Gilbert TR., Zhang X. Isolation of humic acid from the brown alga *Pilayella littoralis*. *Journal of Applied Phycology* 1994; 6(5-6): 459-468.
- Gahri H., Habibian R., Fam MA. Evaluation of the efficacy of esterified glucomannan, sodium bentonite, and humic acid to ameliorate the toxic effects of aflatoxin in broilers. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences* 2010; 34(4): 385-389.

- Goel P., Dhingra M. Humic substances: prospects for use in agriculture and medicine. IntechOpen; 2021.
- Golbs S., Fuchs V., Kühnert M., Polo C. Prenatal toxicological testing of humic acids on laboratory rats. *Archiv Fur Experimentelle Veterinarmedizin* 1982; 36(2): 179-185.
- Gonzalez S., Fernandez-Lorente M., Gilaberte-Calzada Y. The latest on skin photoprotection. *Clinics in Dermatology* 2008; 26(6): 614-626.
- Guzeva AV., Krylova EA., Fedorova IV. Environmental aspects of molecular composition of humic acids isolated from lake sediments of a permafrost-affected area of the Arctic. *Polish Polar Research* 2021; 42(3): 173–191.
- Hammock D., Huang CC., Mort G., Swinehart JH. The effect of humic acid on the uptake of mercury (II), cadmium (II), and zinc (II) by Chinook salmon (*Oncorhynchus tshawytscha*) eggs. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 2003; 44(1):83-88.
- Hedges JJ., Oades JM. Comparative organic geochemistries of soils and marine sediments. *Organic Geochemistry* 1997; 27(7-8): 319-361.
- Herzig I., Navrátilová M., Totušek J., Suchý P., Večerek V., Blahová J., Zralý Z. The effect of humic acid on zinc accumulation in chicken broiler tissues. *Czech Journal of Animal Science* 2009; 54(3): 121–127.
- Hils J., May A., Sperber M., Klöcking R., Helbig B., Sprössig M. Inhibition of several strains of influenza virus type a and b by phenolic polymers. *Biomedica Biochimica Acta* 1986; 45(9): 1173-1179.
- Hseu YC, Lin E, Chen JY, Liua YR, Huang CY, Lu FJ, Liao JW, Chen SC, Yang HL. Humic acid induces G1 phase arrest and apoptosis in cultured vascular smooth muscle cells. *Environmental Toxicology* 2009; 24(3): 243-258.
- Huang TS., Lu FJ., Tsai CW., Chopra I J. Effect of humic acids on thyroidal function. *Journal of Endocrinological Investigation* 1994; 17(10): 787–791.
- Inglot AD., Zielinkska-Jencylik J., Piasecki E. Tołpa torf preparation (TTP) induces interferon and tumor necrosis factor production in human peripheral blood leukocytes. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* 1993; 41(1): 73-80.
- Islam KMS., Schuhmacher A., Gropp JM. Humic acid substances in animal agriculture. *Pakistan Journal of Nutrition* 2005; 4(3): 126-134.
- Iubitskala NS., Ivanov EM. Sodium humate in the treatment of osteoarthritis patients. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, I Lechebnoi Fizicheskoi Kultury* 1999; 5: 22-24.
- İskender H. Humatın kurşun zehirlenmesinde şelatör etkisi. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, Erzurum, Türkiye, 2012.



- Jacob KK., Prashob PKJ., Chandramohanakumar, N. Humic substances as a potent biomaterials for therapeutic and drug delivery system-a review. *International Journal of Applied Pharmaceutics* 2019; 11(3): 1-4.
- Jad'uttová I., Marcinčáková D., Bartkovský M., Semjon B., Harčárová M., Nagyová A., Váczi P., Marcinčák, S. The effect of dietary humic substances on the fattening performance, carcass yield, blood biochemistry parameters and bone mineral profile of broiler chickens. *Acta Veterinaria Brno* 2019; 88: 307-313.
- Janečková B., Člupková M., Kalová H., Vlachová V., Langhans J., Verner M., Kostka V., Petr P. A casuistic study about behaviour of humic substances in a patient's exposure to whole body bath. *Acta Salus Vitae* 2015; 3(1): 75-82.
- Jankowski A., Nienartowich B., Polanska B., Levandowicz-Uszynska A. A randomised, double-blind study on the efficacy of tołpa torf preparation (TTP) in the treatment of recurrent respiratory tract infections. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* 1993; 41(1): 95-97.
- Joone GK., Dekker J., Van Rensburg CE. Investigation of the immunostimulatory properties of oxihumate. *Zeitschrift Für Naturforschung C* 2003; 58(3-4): 263-267.
- Joone GK., Van Rensburg CEJ. An in vitro investigation of the anti-inflammatory properties of potassium humate. *Inflammation* 2004; 28(3): 169-174.
- Junek R., Morrow R., Schoenherr JL., Schubert R., Kallmeyer R., Phull S., Klöcking R. 2009. Bimodal effect of humic acids on the LPS-induced TNF- $\alpha$  release from differentiated U937 cells. *Phytomedicine* 2009; 16(5): 470-476.
- Juszkiewicz T., Minta M., Włodarczyk B., Biernacki B., Zmudzki J. Studies on The embryotoxic and teratogenic effects of tołpa peat preparation. *Acta Poloniae Pharmaceutica* 1993; 50(4-5): 383-388.
- Karabulut, H., Gülay, MŞ. Serbest radikaller. Mehmet Akif Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2016; 4(1): 50-59.
- Karaoğlu M., Macit M., Esenbuğa N., Dürdağ H., Turgut L., Bilgin ÖC. Effect of supplemental humate at different levels on the growth performance, slaughter and carcass traits of broilers. *International Journal of Poultry Science* 2004; 3(6): 406-410.
- Khairy AH., Davies G., Ibrahim HZ., Ghabbour EA. Adsorption of aqueous nucleobases, nucleosides, and nucleotides on compost-derived humic acid. 1. naturally occurring pyrimidines. *The Journal of Physical Chemistry* 1996; 100(6): 2410-2416.
- Khairy AH., Ziechmann W. Die veränderung von huminsäuren in alkalischer lösung. *Zeitschrift für Pflanzenernährung und Bodenkunde* 1981; 144(4): 407-422.
- Klöcking HP. Influence of natural humic acids and synthetic phenolic polymers on fibrinolysis. *Humic Substances in the Aquatic and Terrestrial Environment. Lecture Notes in Earth Sciences* 1991a; 33: 423-428.

- Klöcking HP. Influence of natural humic acids and synthetic phenolic polymers on haemostasis. Archives of Toxicology 1991b; 14: 166-169.
- Klöcking HP., Helbig B., Klöcking R. Antithrombin activity of synthetic humic acid-like polymers derived from *o*-diphenolic starting compounds. Thrombosis and Haemostasis 1999; 299-300.
- Klöcking HP., Junek R., Schubert R., Klöcking R. In vitro methods for testing the biocompatibility of humic substances. Toxicology Letters 2009; 189: 88.
- Klöcking, R. Humic substances as potential therapeutics. Humic Substances in the Global Environment and Implications on Human Health. Elsevier, Amsterdam 1994; 1245-1257.
- Klöcking R., Helbig B., Schötz G., Schacke M., Wutzler P. Anti-HSV-1 activity of synthetic humic acid-like polymers derived from *p*-diphenolic starting compounds. Antiviral Chemistry and Chemotherapy 2002; 13(4): 241-249.
- Klöcking R., Sprössig M. Antiviral properties of humic acids. Experientia 1972; 28: 607-608.
- Klöcking R., Sprössig M., Witzler P., Thiel KD., Helbig B. Antiviral wirksame huminsaureähnliche polymere. Zeitschrift Für Physiotherapie 1983; 35(2): 95-101.
- Klöcking R., Thiel KD., Wutzler P., Helbig B., Drabke P. Antiviral activity of phenolic polymers against type 1 herpes virus hominis. Pharmazie 1978; 33(8): 539.
- Kocabağlı N., Alp M., Acar N., Kahraman R. The effects of dietary humate supplementation on broiler growth and carcass yield. Poultry Science 2002; 81(2): 227-230.
- Koenig W., Sund M., Fröhlich M., Fischer HG., Löwel H., Döring A., Hutchinson WL., Pepys MB. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. Circulation 1999; 99(2): 237-242.
- Koziorowska J., Anuszevska E. Evaluation of potential carcinogenic properties of tołpa peat preparation in vitro. Acta Poloniae Pharmaceutica 1994; 51(1): 101-102.
- Köksal BH. Humat ile bitki ekstraktlarının broyler ve yumurtacı tavuklarda kullanılması. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, sayfa no:17, Ankara, Türkiye, 2009.
- Köksal BH. Kanatlı yemlerinde humatın kullanımı. Veteriner Tavukçuluk Derneği 2008; 6(4): 6-12.
- Kreutz B., Schlikekewey W. Effects of implanted bovine calcium hydroxyapatite with humate. Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery 1992; 111: 259-264.
- Kühnert M., Fuchs V., Golbs S. Chemical characterization and pharmacologic and toxicologic peculiarities of humic acid. Archiv für Experimentelle Veterinarmedizin 1982; 36(2): 169-177.
- Kutluca M. Hüyük asitlerin metal tutma ve ligand değiştirme özelliklerinin incelenmesi. Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, Konya, Türkiye, 2007.
- Küçükersan S., Küçükersan K., Colpan I., Goncuoglu E., Reisl Z., Yesilbağ D. The effects of humic acid on egg production and egg traits of laying hen. Veterinary Medicine 2005; 50(9): 406-410.
- Laub R. Acute systemic toxicity studies of natural product and synthetic humates. Laub BioChem Corp 1998.

- Laub R. Process for preparing synthetic soil-extract materials and medicament based thereon. U. S. Patent No. 5,945,446; 1999.
- Laub RJ. Laub developing humates with anti-HIV, HSV, HPV and other antiviral activity. Biotechnology Information Institute, Antiviral Drug and Vaccine Development Information 2000; 13(2): 6.
- Lotosh TD. Experimental bases and prospects for the use of humic acid preparations from peat in medicine and agricultural production. Nauchnye Doklady Vysshei Shkoly Biologicheskije Nauki 1991; 10: 99-103.
- Lown JF., Gill K., Cutler SJ., Cutler HG., Pollock SH. Anti-inflammatory humate compositions and methods of use thereof. U. S. Patent No. 7,067,155; 2006.
- Madej JA., Kuryszko J., Garbuliski T. The influence of long-term administration of tolpa peat preparation on immune reactivity in mice. I. morphological changes in the thymus. Acta Poloniae Pharmaceutica 1993; 50(4-5): 397-404.
- Mager EM., Brix KV., Grosell M. Influence of bicarbonate and humic acid on effects of chronic waterborne lead exposure to the fathead minnow (*Pimephales promelas*). Aquatic Toxicology 2010; 96(2): 135-144.
- Markwardt F., Klöcking HP. Heparin-induced release of plasminogen activator. Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis 1977; 6(6): 370-374.
- Maslinski C., Fogel WA., Andrzejewski W. An examination of humate stimulated liver functions. Acta Poloniae Pharmaceutica 1993; 50(4-5): 413-416.
- McIntire C., Harper I., Macdougall IC., Raine AE., Williams A., Baker LR. Serum C-reactive protein as a marker for infection and inflammation in regular dialysis patients. Clinical Nephrology 1997; 48(6): 371-374.
- Meinelt T., Pietrock M., Wienke A., Völker F. Humic substances and the water calcium content change the toxicity of malachite green. Journal of Applied Ichthyology, 2003; 19(6): 380-382.
- Mentel R., Helbig B., Klöcking R., Döhner L., Sprössig M. Effectiveness of phenol body polymers against influenza virus a/krasnodar/101/59/H<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Biomedica Biochimica Acta 1983; 42(10): 1353-1356.
- Morales J., Cid A., Mejuto JC. Alkaline hydrolysis of vinclozolin: Effect of humic acids aggregates in water. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical 2015; 401: 13-17.
- Mungkung R., Upatham ES., Pokethitiyook P., Kruatrachue M., Panichajakul C. Effects of humic acid and water hardness on acute toxicity and accumulation of cadmium in the freshwater fish (*Puntius gonionotus bleeker*). Science Asia 2001; 27: 157-164.
- Murbach TS., Glavits R., Endres JR., Clewell AE., Hirka G., V'ertesi A., B'eres E., Szakonyin IP. A toxicological evaluation of a fulvic and humic acids preparation. Toxicology Reports 2020; 7: 1242-1254.

- Nakayama T, Sonoda S, Urano T, Yamada M, Okada M. Monitoring both serum amyloid protein A and C-reactive protein as inflammatory markers in infectious diseases. *Clinical Chemistry* 1993; 39(2): 293–297.
- Oyüryüz ŞZ., Gürel A. Hüyük maddelerin kullanım alanları ve sektörde girişimcilik. *Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Dergisi* 2012; 1: 345-350.
- Özel OT. Su ürünleri yetiştiriciliğinde humik maddelerin kullanım olanakları. *Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Dergisi* 2012; 1: 519-527.
- Öztürk E., Coşkun I., Ocak N., Erener G. Effects of dietary humic substances on egg production and egg shell quality of hens after peak laying period. *African Journal of Biotechnology* 2009; 8(6): 1155-1159.
- Öztürk E., Ocak N., Coşkun I., Turhan S., Erener, G. Effects of humic substances supplementation provided through drinking water on performance, carcass traits and meat quality of broilers. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 2010; 94(1): 78-85.
- Öztürk E., Coşkun I. Effects of humic acids on broiler performance and digestive tract traits. 57th Annual Meeting of the European Association for Animal Production, September 17-20, 2006, sayfa no: 301, Antalya.
- Paavonen J., Naud P., Salmeron J., Wheeler J., Chow S., Apter D. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of double-blind, randomised study in young women. *The Lancet* 2009; 374(9686): 301-314.
- Perederko IG., Solenii VI., Tolubayev NS., Marchenko AA., Kirpa Y. The organization of medical rehabilitation of patients, operated apropos of vertebral-cerebrospinal injury. *Second Congress of Neurosurgeons of Ukraine Odessa* 1998, 6: 3.
- Pettit, RE. Organic matter, humus, humate, humic acid, fulvic acid and humin: their importance in soil fertility and plant health. *CTI Research* 2004; 10: 1-7.
- Pukhova GG., Druzhina NA., Stepchenko LM., Chebotarev EE. Effect of sodium humate on animals irradiated with lethal doses. *Radiobiologiya* 1987; 27(5): 650-653.
- Reichrath J., Lehmann B., Carlberg C., Varani J., Zouoilis CC. Vitamins as hormones. *Hormone and Metabolic Research* 2007; 39(2): 71-84.
- Ridwan FNI., Molnaru S., Rochus W. Untersuchungen zur huminsäurenabsorption. *Naturwissenschaften* 1978; 65(10): 539.
- Riede UN. Pro-inflammatory effect of humic substances on epidermis cells. 53. In Kongress der DGGG e Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. June, 2000, sayfa no: 13-16. [https://www.thieme.de/de/abstracts/gebfra/abstracts2000/fr\\_inhalt.html](https://www.thieme.de/de/abstracts/gebfra/abstracts2000/fr_inhalt.html) (Erişim Tarihi: 04.10.2022).

- Riede UN., Jonas I., Kirn B., Usener UH., Kreutz W., Schlickewey W. Collagen stabilization induced by natural humic substances. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* 1992; 111(5): 259-264.
- Riede UN., Zeck-Kapp G., Freudenberg N., Keller HU., Seubert B. Humate-induced activation of human granulocytes. *Virchows Archiv B Cell Pathology* 1991; 60(1): 27-34.
- Rizon R. Plant and mud extracts use for health purposes, *Balneo Research Journal* 2016; 7(4): 130-134.
- Sato T., Ose Y., Nagase H. Desmutagenic effect of humic acid. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 1986; 162(2): 173-178.
- Sato T., Ose Y., Nagase H., Hayase K. Mechanism of the desmutagenic effect of humic acid. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 1987; 176(2): 199-204.
- Schlikekewey W., Riede UN., Yu J., Ziechmann W., Kuner EH., Seubert, B. Influence of humate on calcium hydroxyapatite implants. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* 1993; 112: 275-279.
- Schneider J., Weis R., Manner C., Kary B., Werner A., Seubert BJ., Riede UN. Inhibition of HIV-1 in cell culture by synthetic humate analogues derived from hydroquinone: mechanism of inhibition. *Virology* 1996; 218(2): 389-395.
- Schnitzer M., Khan SU. *Humic substances in the environment*, Marcel Dekker, Inc., New York; 1972.
- Seffner W., Schiller F., Heinze R., Breng R. Subchronic application of humic acids and associated compounds provokes histological changes of goitre in the rat. *Experimental and Toxicologic Pathology* 1995; 47: 63-70.
- Senesi N., Miano TM. *Humic substances in the global environment and implications in human health*, Amsterdam-Netherlands; 1992.
- Shermer CL., Maciorowski KG., Bailey CA., Byers FM., Ricke SC. Caecal metabolites and microbial populations in chickens consuming diets containing a mined humate compound. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 1998; 77: 479-486.
- Sherry L., Millhouse E., Lappin DF., Murray C., Culshaw S., Nile JC., Ramage G. Investigating the biological properties of carbohydrate derived fulvic acid (CHD-FA) as a potential novel therapy for the management of oral biofilm infections. *BMC Oral Health* 2013; 13(47): 1-10.
- Simakova IV., Vasiliev AA., Korsakov KV., Sivokhina LA., Salautin VV., Gulyaeva LY., Dmitriev NO. Role of humic substances in formation of safety and quality of poultry meat. *IntechOpen*; 2021.
- Skinner JJ., Izat AL., Waldroup PW. Research note: fumaric acids enhances performance of broiler chickens. *Poultry Science* 1991; 70(6): 1444-1447.

- Skliar TV., Krysenko AV., Gavriuliuk VG., Vinnikov AI. A comparison of the developmental characteristics of neisseria gonorrhoeae and staphylococcus aureus cultures on nutrient media of different compositions. *Mikrobiolohichnyi Zhurnal* 1998; 60(1): 25-30.
- Sönmez F., Alp Ş. The effects of applications humic acids on macronutrient, micronutrient, heavy metal and soil properties. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tarım Bilimleri Dergisi* 2019; 29(4): 809-816.
- Sparks DL. *Environmental soil chemistry*. Elsevier Science: California-America; 2003.
- Stackhouse RA, Benson WH. The effect of humic acid on the toxicity and bioavailability of trivalent chromium. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 2003; 17(1): 105-111.
- Stepchenko LM, Zhorina LV, Kravtsova LV. The effect of sodium humate on metabolism and resistance in highly productive poultry. *Nauchnye Doklady Vysshei Shkoly. Biologicheskie Nauki* 1991; 10: 90-95.
- Stevenson F. *Humus chemistry: genesis, composition, reactions*. Wiley: New York-America; 1982.
- Summers RS., Fuchs F., Sontheimer H. The fate and removal of radioactive iodine in the aquatic environment. *Aquatic Humic Substances* 1989; 623-636.
- Sydow G., Wunderlich V., Klöcking R., Helbig B. The effect of phenolic polymers on retroviruses. *Pharmazie* 1986; 41(12):, 865-868.
- Taugner B. Tierexperimentelle untersuchungen über ein natriumhuminsalicylsäure-bad. *Arznei-Forschung Drug Research* 1963; 13: 329-333.
- Terratol LLC. Effects of humic acid on animals and humans. *Literature Review and Current Research* 2002; 1-12.
- Thiel KD., Eichhorn U., Schweizer H., Klöcking R. Morphological and biochemical criteria for evaluating cytotoxic effects of antiviral substances. *Archives of Toxicology* 1980; 4: 428-430.
- Thiel KD., Helbig B., Klöcking R., Wutzler P., Sprössig M., Schweizer H. Comparison of the in vitro activities of ammonium humate and of enzymically oxidized chlorogenic and caffeic acids against type 1 and type 2 human herpes virus. *Pharmazie* 1981; 36(1): 50-53.
- Thiel KD., Klöcking R., Schweizer H., Sprössig M. In vitro studies of the antiviral activity of ammonium humate against herpes simplex virus type 1 and type 2. *Medizinische Mikrobiologie und Parasitologie* 1977; 239(3): 304-321.
- Thiel KD., Wutzler P., Helbig B., Klöcking R., Sprössig M., Schweizer H. Antiviral effect of enzymatically and nonenzymatically oxidized caffeic and hydrocaffeic acids against herpesvirus hominis type 1 and type 2 in vitro. *Pharmazie* 1984; 39(11): 781-782.
- Thomson JL., Hinton M. Antibacterial activity on formic and propionic acids in the diet of hens on salmonellos in the crop. *British Poultry Science* 1997; 38(1): 59-65.

- Ting HC., Yen CC., Chen WK., Chang WH., Chou MC., Lu FJ. Humic acid enhances the cytotoxic effects of arsenic trioxide on human cervical cancer cells. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2010; 29(2), 117-125.
- Tipping E. Cation binding by humic substances. Cambridge University Press: Cambridge-England; 2002.
- Topal HA., Yılmaz P. Balın yara iyileşmesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi. *Bozok Tıp Dergisi* 2019; 9(1): 152-159.
- Trckova M., Matlova L., Hudcova H., Faldyna M., Zraly Z., Dvorska L., Beran V., Pavlik I. Peat as a feed supplement for animals: a review. *Veterinari Medicina* 2005; 50(8): 361-377.
- Tunç MA. Humatların koyunlarda rumen parametreleri ve bazı kan değerleri üzerine etkisi. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi Erzurum, Türkiye, 2007.
- Van Rensburg CEJ. The antiinflammatory properties of humic substances: a mini review. *Phytotherapy Research* 2015; 29(6): 791-795.
- Van Rensburg CEJ., Badenhorst BE., Gandy JJ., Snyman JR. Potassium humate reduces inflammation and clinically improves the outcomes of patients with osteoarthritis of the knee. *The Open Conference Proceedings Journal* 2010; 1: 69-74.
- Van Rensburg CEJ., Naude PJW. Potassium humate inhibits the production of inflammatory cytokines and complement activation in vitro. *Inflammation* 2009; 32(4): 270-276.
- Van Rensburg CEJ., Snyman JR., Mokoale T., Cromarty AD. Brown coal derived humate inhibits contact hypersensitivity; an efficacy, toxicity and teragenicity study in rats. *Inflammation* 2007; 30(5): 148–152.
- Visser SA. Effect of humic substances on mitochondrial respiration and oxidative phosphorylation. *Science of The Total Environment* 1987; 62(4): 347-354.
- Visser SA. Some biological effects of humic acids in the rat. *Acta Biologica et Medica Germanica* 1973; 31(4): 569-581.
- Wasiak J., Cleland H., Campbell F. Dressings for superficial and partial thickness burns. *Cochrane Database of Systematic Reviews Intervention* 2008; 4: 1-44.
- Wet LF., Visagie W. Evaluating CHD-FA carbohydrate-derived fulvic acid for use in diets of Mozambique tilapia oreochromis mossambicus. 14th International Symposium on Fish Nutrition and Feeding February, 28, 2010, South Africa.
- Wohlrab W., Helbig B., Klöcking R., Sprössig M. Penetration kinetics of potential virustatics into the human skin. *Pharmazie* 1984; 39(8): 562-564.
- Wollina U. Peat: a natural source for dermatocosmetics and dermatotherapeutics. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery* 2009; 2(1): 17–20.

- Woyton J., Gabrys M., Bielanow T., Zimmer M., Sokalski J., Geneja R., Zborowski M. A Comparison of efficacy of torpa torf preparation (TTP) in the treatment of cervicitis with or without surgery. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* 1993; 41(1): 99-103.
- Yamada E., Ozaki T., Kimura M. Determination and behavior of humic substances as precursors of trihalomethane in environmental water. *Analytical Sciences* 1998; 14(2): 327-332.
- Yamamoto M., Nishida A., Otsuka K., Komai T., Fukushima M. Evaluation of the binding of iron(II) to humic substances derived from a compost sample by a colorimetric method using ferrozine. *Bioresource Technology* 2010; 101(12): 4456-4460.
- Yıldız G., Köksal BH., Sızmaç Ö. Influence of dietary boric acid and liquid humate inclusion on bone characteristics, growth performance and carcass traits in broiler chickens. *Archiv für Geflügelkunde* 2013; 77(4): 260-265.
- Yılmaz RF., Dizman M., Tutar A. Investigation of the effects of humic substances on skin diseases. 4th International Turkish Conference on Humic Substances (ITCHS, 2019), October 25-29, 2019, sayfa no: 2, Sakarya.
- Yörük MA., Gül M., Hayırlı A., Macit M. The effects of supplementation of humate and probiotic on egg production and quality parameters during the late laying period in hens. *Poultry Science* 2004; 83(1): 84-88.
- Yudina NV., Chaikovskaya ON., Sokolova IV., Mal'tseva EV., Nechaev LV. Redox properties and antiradical activity of humic acids under exposure to uv and visible light. *Russian Journal of Applied Chemistry* 2011; 84(5): 820–825.
- Zanetti M. Treatment of HIV infection with humic acid. U. S. Patent No. 2004/0137085, A1; 2004.
- Zeck-Kapp G., Nauck M., Riede UN., Block L., Freudenberg N., Seubert B. Low-molecular humic substances as pro-inflammatory cell signals. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie* 1991; 75: 504.
- Zralý Z., Písaříková B., Navrátilová M. The effect of humic acid on mercury accumulation in chicken organs and muscle tissues. *Czech Journal of Animal Science* 2008a; 53(11): 472-478.
- Zralý Z., Písaříková B., Trčková M., Navrátilová M., Effect of humic acids on lead accumulation in chicken organs and muscles. *Acta Veterinaria Brno* 2008b; 77: 439-445.