

## 1.8-sineol (ökaliptol)'ün kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) belirteçleri üzerindeki önemi

Hatice Feyza Akbulut\*

Cumra Vocational School, Department of Medicinal and Aromatic Plants, Selçuk University, Konya, Türkiye

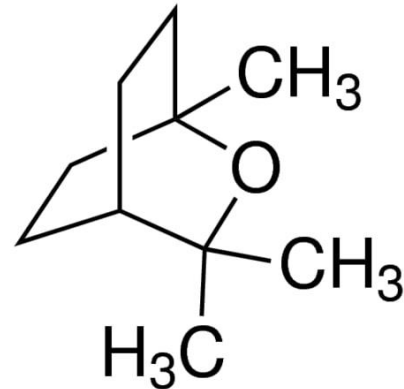
\*(hatfakbulut@hotmail.com)

**Özet** – 1,8-sineol (ökaliptol), doğada bolca bulunan kafur benzeri bir kokuya sahip renksiz siklik bir monoterpen oksittir. 1.8-sineol, *Eucalyptus globulus* yapraklarının uçucu yağının ana bileşeni olup, farklı alt türlere göre uçucu yağın yaklaşık %61.0-79.3 kısmını oluşturmaktadır. Ökaliptol gibi monoterpenler, güçlü balgam söktürücü özelliklerinden dolayı KOAH gibi obstrüktif solunum yolu hastalıklarının tedavisinde yıllardan beri yaygın olarak kullanılmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) karmaşık ve heterojen bir hastalıktır. KOAH hastalığının teşhisinde ve tedavisinde birçok belirteçler yaygın olarak kullanılmakta ve araştırmalara konu olmaktadır. Bu KOAH biyobelirteçler çok çeşitli molekülleri kapsamaktadır ve kan gazı değerleri (pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>); C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) ve fibrinojen gibi akut faz reaktanları; interlökin (IL)-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinler; beyin natriüretik peptid (BNP) gibi kardiyak orijinli moleküller; matris metalloproteinaz (MMP)-9 gibi kollajen oluşumunda yer alan moleküller; adiponektin gibi yağ asidi işleme yer alan moleküller ve sitotoksik T, B ve NK hücreleri gibi lenfositler, çalışılan KOAH belirteçleri arasında yer almaktadır. Birçok araştırmacı 1.8-sineol (ökaliptol)'ün çoğu KOAH belirteçleri üzerinde olumlu etkiler gösterdiğini rapor etmişlerdir. Yapılan araştırmalara göre 1.8-sineol'ün KOAH belirteçleri üzerine pozitif yöndeki etkisinden dolayı oksidatif strese bağlı KOAH gibi hastalıkların tedavisinde kullanılabilirliğini göstermekte olup konu üzerine daha fazla araştırma yapılmasının hastalığın tedavisine olumlu yönde katkı sağlayacağı kaçınılmazdır.

**Anahtar Kelimeler** – Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA), Biyobelirteçler, Tedavi, 1.8-Sineol, *Eucalyptus Globulus*

### I. GİRİŞ

Monoterpenler, özellikle bu bileşenler güçlü balgam söktürücü olduklarından, obstrüktif solunum yolu hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır [1], [2]. 1.8-sineol (ökaliptol), doğada bolca bulunan kafur benzeri bir kokuya sahip renksiz siklik bir monoterpen oksittir (Şekil 1) ve *Eucalyptus globulus* yaprakları uçucu yağının ana bileşenidir [3], [4]. Bunun yanı sıra aynı zamanda biberiye (*Rosmarinus officinalis*), adaçayı (*Salvia officinalis*) ve nane (*Mentha ssp.*) gibi diğer bitki türlerinde de bulunmaktadır [5]. Ökaliptus'un farklı alt türlerinde 1.8-sineol içeriği farklı olmakla birlikte genellikle %61.0-79.3 arasında değiştiği belirtilmektedir [6].



Şekil 1. 1.8-sineol kimyasal yapısı (C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O)

## II. 1,8-SİNEOL (ÖKALİPTOL) VE KOAH

### A. KOAH belirteçleri

Toplamda 134 farklı biyobelirteç, bir antikor mikrodizisi kullanılarak 507 enflamatuvar aracıyı ölçen ek bir çalışma ile ölçülmüştür [7]. Bazı araştırmacılar tarafından değerlendirilen biyobelirteçler çok çeşitli molekülleri kapsamaktadır: C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve fibrinojen gibi akut faz reaktanları; IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , CD8 gibi sitokinler; beyin natriüretik peptit (BNP) gibi kardiyak orijinli moleküller; matris metalloproteinaz (MMP)-9 gibi kollajen oluşumunda yer alan moleküller; ve adiponektin gibi yağ asidi işleme yer alan moleküller çalışılan KOAH belirteçleri arasında yer almaktadır. En sık incelenen biyobelirteç ise CRP olup, ardından IL-6 ve TNF- $\alpha$  gelmektedir [8].

Başka bir çalışmada kan gazı değerlerinin (pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>), IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , CD8 gibi sitokinlerin ve sitotoksik T, B ve NK hücreleri gibi lenfositlerin KOAH ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [9].

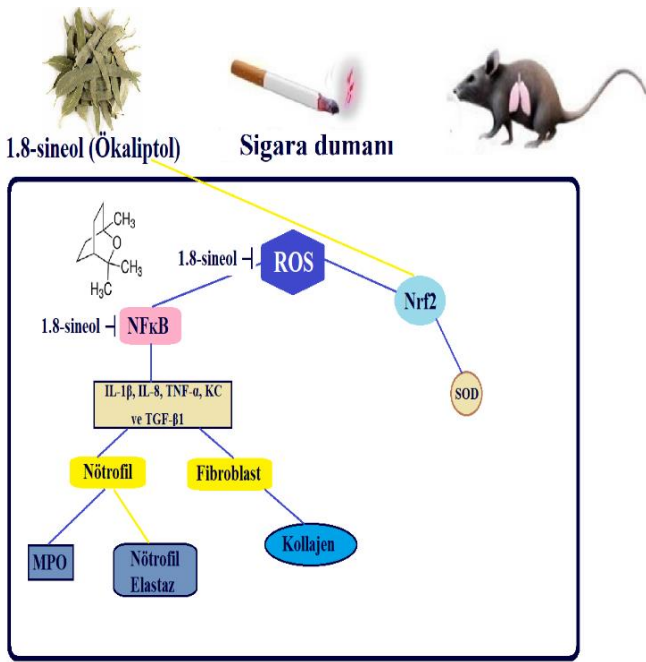
### B. 1,8-sineol (ökaliptol)'ün KOAH belirteçleri üzerine etkisi

1,8-sineol (ökaliptol)'ün KOAH gibi oksidatif stres kaynaklı hastalıklarda olası etki mekanizması Şekil 2'de gösterilmektedir [4].

Jurgens ve ark. (2004) tarafından yapılan bir çalışmada, sitokin üretimi, enzim immünoassay ile kültür süpernatantlarındaki uyarıcılarla eşzamanlı olarak 1,8-sineol ile 20 saatlik inkübasyon hücrelerinin ardından belirlenmiştir. 1,8-sineol'ün terapötik konsantrasyonları (1.5  $\mu\text{g/ml}$  =  $10^{-5}$  M) TNF- $\alpha$  > IL-1 $\beta$  > IL-4 > IL-5 lenfositlerdeki sitokin üretimini sırasıyla %92,84, %70 ve %65 oranında önemli düzeyde inhibe etmiştir. TNF- $\alpha$  > IL-1 $\beta$  > IL-6 > IL-8 monositlerinde sitokin üretimi de sırasıyla %99, 84, 76 ve 65 oranında önemli ölçüde inhibe edildiği rapor edilmiştir. Bu sonuçlar, 1,8-sineol'ün, monositlerde TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  üretimi üzerinde lenfositlere kıyasla daha büyük bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bu çalışmanın ümit verici sonuçları, 1,8-sineol'ün, hava yolu mukus hipersekresyonunu sitokin inhibisyonu yoluyla kontrol etme rolüne ilişkin kanıtları artırıyor ve astım, sinüzit ve KOAH'ta alevlenmeleri azaltmak için uzun süreli tedavinin uygulanabilirliğini düşündürüyor [1].

Kenedy-Feitosa ve ark. (2019) yaptıkları bir çalışmada ökaliptol ile tedavi edilen sigara dumanı ile indüklenmiş emfizmalı fareler, sigara dumanına (SD) maruz bırakılan fare grubuyla karşılaştırıldığında, ökaliptolün akciğer onarımını desteklediğini belirtmişlerdir. Ayrıca, araştırmacılar ilgili çalışmada SD grubuna göre ökaliptol tedavisi ile peribronşiyolar alan çevresindeki kollajen birikiminin azaldığı, tüm inflamatuvar (MPO, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, KC ve TGF- $\beta$ 1) ve redoks marker seviyelerinin (MDA) azaldığı ve Superoksit dismutaz (SOD) aktivitesinde bir artış meydana getirdiği, elastin ve TIMP- düzeylerinin yükseldiğini ve nötrofil elastaz (NE) düzeylerinin düştüğünü gözlemlemiştir. Çalışma özetle, ökaliptol'ün amfizematöz farelerde akciğer onarımını desteklediğini ve KOAH tedavisinde potansiyel bir terapötik fito-tıbbi temsil edebileceğini rapor etmiştir [4].

Jurgens ve ark. (2017)'i 1,8-sineol (0.15–1.5  $\mu\text{M}$ ) konsantrasyonunun, lipopolisakkaritin (LPS) neden olduğu sitokin salınımlarını (IL-6 > IL-1 $\beta$  > IL-8  $\geq$  TNF- $\alpha$ ) %100'e kadar bağımlı olarak inhibe ettiğini gözlemlemiştir. Astım ve KOAH için kılavuz ilaçlardan olan budesonidin, sitokin salınımlarını daha düşük konsantrasyonlarda ( $10^{-9}$ – $10^{-5}$  M) ve farklı bir dizilimde (IL-1 $\beta$  > TNF- $\alpha$  = IL-6 = IL-8) %80'e kadar inhibe etmekle beraber, budesonidin ile kombine kullanılan 1,8-sineol'ün ( $2 \times 10^{-6}$  M) ilgili hava yolu konsantrasyonları, budesonidinin önleyici etkilerini arttırmıştır ( $10^{-9}$  M  $\leq$  %28).  $\geq 4 \times 10^{-6}$  M konsantrasyonlarında 1,8-sineol, budesonidin ek etkileri olmaksızın tüm sitokinlerin zaten tek başına salınımlarını %80 ila %100 arasında inhibe etmiştir. Budesonidin ( $10^{-11}$ M– $10^{-9}$  M) + Formoterol ( $10^{-9}$  M), TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  salınımlarını sırasıyla %59 ve %40'a kadar doza bağlı olarak inhibe ederken, 1,8-sineol ( $4 \times 10^{-6}$  M) ile birlikte TNF- $\alpha$  salınımlarının inhibisyonunu %15 ila 33 arasında ve IL-1 $\beta$  salınımlarından birinin inhibisyonunu %14 ila 44.5 arasında arttırdığı belirtilmektedir [2]. Jurgens ve ark. (2017)'nin bu çalışmasının sonuçları, nonsteroidal, antiinflamatuvar ajan olarak 1,8-sineolün yeni bir etki şekli olduğunu düşündürmektedir. Ancak, KOAH ve astımda hava yolu inflamasyonunu baskılama ve inhale steroidlerin etkinliğini artırma potansiyeli klinik olarak daha fazla araştırılmalıdır [2].



Şekil 2. Oksidatif stres kaynaklı hastalıklarda 1,8-sineol (ökaliptol)'ün olası etki mekanizması [4]

### III. SONUÇLAR

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) karmaşık ve heterojen bir hastalıktır. KOAH hastalığının teşhisinde ve tedavisinde birçok belirteçler yaygın olarak kullanılmakta ve araştırmalara konu olmaktadır. Bu KOAH biyobelirteçler çok çeşitli molekülleri kapsamaktadır ve kan gazı değerleri (pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>); C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve fibrinojen gibi akut faz reaktanları; IL-6, IL-8 ve TNF-α gibi sitokinler; beyin natriüretik peptid (BNP) gibi kardiyak orijinli moleküller; matris metalloproteinaz (MMP)-9 gibi kollajen oluşumunda yer alan moleküller; adiponektin gibi yağ asidi işleme yer alan moleküller ve sitotoksik T, B ve NK hücreleri gibi lenfositler çalışılan KOAH belirteçleri arasında yer almaktadır. Birçok araştırmacı 1,8-sineol (ökaliptol)'ün çoğu KOAH belirteçleri üzerinde olumlu etkiler gösterdiğini rapor etmişlerdir. Yapılan araştırmalara göre 1,8-sineol'ün KOAH belirteçleri üzerine pozitif yöndeki etkisinden dolayı oksidatif strese bağlı KOAH gibi hastalıkların tedavisinde kullanılabilirliğini göstermekte olup konu üzerine daha fazla araştırma yapılması hastalığın tedavisine daha fazla katkı sağlayacaktır.

### KAYNAKLAR

- [1] U. R. Juergens, T. Engelen, K. Racké, M. Stöber, A. Gillissen, and H. Vetter, "Inhibitory activity of 1, 8-cineol (eucalyptol) on cytokine production in cultured human lymphocytes and monocytes," *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, vol.17, pp. 281-287, 2004.
- [2] L.J. Juergens, K. Racké, I. Tuleta, M. Stoeber, and U.R. Juergens, "Anti-inflammatory effects of 1, 8-cineole (eucalyptol) improve glucocorticoid effects in vitro: a novel approach of steroid-sparing add-on therapy for COPD and asthma?" *Synergy*, vol.5, pp. 1-8, 2017.
- [3] C. Külheim, S.H. Yeoh, I.R. Wallis, S. Laffan, G.F. Moran, and W.J. Foley, "The molecular basis of quantitative variation in foliar secondary metabolites in *Eucalyptus globulus*," *New Phytologist*, vol.191, pp. 1041-1053, 2011.
- [4] E. Kennedy-Feitosa, I. Cattani-Cavaliere, M.V. Barroso, B. Romana-Souza, L. Brito-Gitirana, and S.S. Valenca, "Eucalyptol promotes lung repair in mice following cigarette smoke-induced emphysema," *Phytomedicine*, vol.55, pp. 70-79, 2019.
- [5] A.C. Aprotosoie, V.S. Luca, A. Trifan, and A. Miron, "Antigenotoxic potential of some dietary non-phenolic phytochemicals," *Studies in Natural Products Chemistry*, 60, 223-297, 2019.
- [6] K.H. Başer, A.G. Gülbaba, N. Azcan, M. Kara, N. Kırmıer, M. Kürkçüoğlu, ... and N. Özkurt, "Türkiye'de yetiştirilen bazı okaliptüs (*Eucalyptus*) türlerinin uçucu yağ verim ve bileşimlerinin ve üretim teknolojilerinin belirlenmesi," *Tarsus: Doğu Akdeniz*, 160, 1998.
- [7] H. Chen, Y. Wang, C. Bai, X. Wang, "Alterations of plasma inflammatory biomarkers in the healthy and chronic obstructive pulmonary disease patients with or without acute exacerbation," *Journal of Proteomics* vol.75, pp. 2835-2843, 2012.
- [8] Y. W. R. Chen, J.M. Leung, and D.D. Sin, "A systematic review of diagnostic biomarkers of COPD exacerbation," *PloS one*, vol.11, e0158843, 2016.
- [9] H.F. Akbulut, Investigation of the Effects of Andiz (*Juniperus drupacea*) Extracts on Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Rats. Selcuk University Institute of Health Sciences, PhD Thesis, Konya, 2022.