

Serbetci T., B. Ceylan, Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığının Tedavisinde Kolşisinin Yeri ve Potansiyel Tıbbi Bitkiler. International Journal of Life Sciences and Biotechnology, 2023. 6(1): p. 119-142.
DOI: 10.38001/ijlsb.1198033

Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığının Tedavisinde Kolşisinin Yeri ve Potansiyel Tıbbi Bitkiler

Tuba Serbetci¹ , Basak Ceylan^{2*} 

ÖZET

Ailevi Akdeniz Ateşi; otozomal resesif genin kalıtımıyla, doğuştan gelen ve immün sistemi etkileyen bir otoinflamatuvar hastalıktır. Hastalık, 16. kromozomdaki *MEFV* geninde oluşan mutasyon sonucu gözlenir ve tekrarlayan ateş ve serözit ataklarla seyredir. *Colchicum autumnale* L. isimli tıbbi bitkinin tohumlarından elde edilen kolşisin isimli alkaloid günümüzde ailevi akdeniz ateşi tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta ve etkin bir rol oynamaktadır. Yakın zamanlı bazı araştırmalar *Andrographis paniculata* Nees., *Eleutherococcus senticosus* Maxim., *Schizandra chinensis* Bail., and *Glycyrrhiza glabra* L. bitki kombinasyonunun ailevi akdeniz ateşi hastalarında güvenli ve etkili olduğuna dair anlamlı veriler sunmaktadır. *Cannabis sativa* L. ise dirençli ailevi akdeniz ateşi olgularında alternatif bir terapötik seçenek olarak değerlendirilmektedir. Bu çalışmada ailevi akdeniz ateşi tedavisinde kullanılan doğal kökenli bir ilaç etkin maddesi olan kolşisinin detaylı incelenmesi ile bunun yanı sıra diğer potansiyel tıbbi bitki türlerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

MAKALE GEÇMİŞİ

Geliş

1 Kasım 2022

Kabul

3 Şubat 2023

ANAHTAR

KELİMELELER

Ailevi Akdeniz Ateşi,
AAA tedavisi,
kolşisin,
tıbbi bitkiler

The Role of Colchicine and Potential Medicinal Plants in the Treatment of Familial Mediterranean Fever

ABSTRACT

Familial Mediterranean Fever; it is a congenital autoinflammatory disease that effects the immune system, inheriting an autosomal recessive gene. The disease is observed as a result of mutation in the *MEFV* gene on the 16th chromosome and progresses with recurrent episodes of fever and serositis. The alkaloid named colchicine, obtained from the seeds of the medicinal plant *Colchicum autumnale* L., is widely used and plays an active role in the treatment of familial mediterranean fever today. Some recent studies provide meaningful data that the combination of herbs *Andrographis paniculata* Nees., *Eleutherococcus senticosus* Maxim., *Schizandra chinensis* Bail., and *Glycyrrhiza glabra* L. is safe and effective in patients with familial mediterranean fever. *Cannabis sativa* L. is evaluated as an alternative therapeutic option in resistant familial mediterranean fever cases. In this study, it is aimed to examine in detail colchicine, a natural origin drug substance used in the treatment of familial mediterranean fever, as well as to evaluate other potential medicinal plant species.

ARTICLE HISTORY

Received

01 November 2022

Accepted

03 February 2023

KEYWORDS

Familial Mediterranean
Fever,
FMF treatment,
colchicine,
medicinal plants

¹ Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

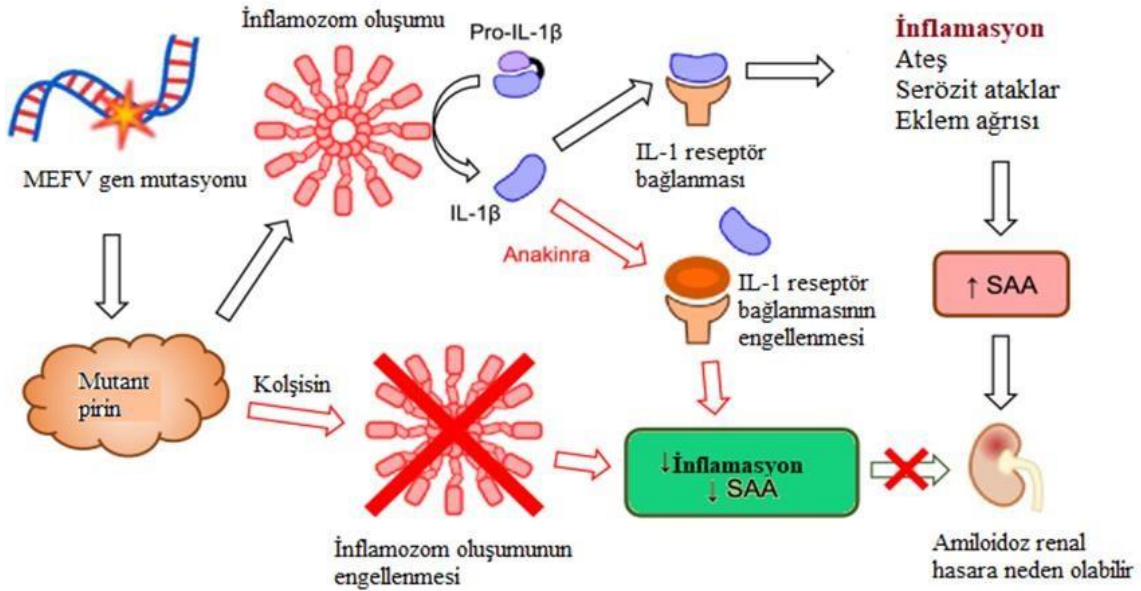
² Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Adana, Türkiye

*Corresponding Author: Başak Ceylan, E-mail: basakceylan70@gmail.com

Giriş

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), tekrarlayan ateş ve poliserözit ataklar ile karakterize monogenik otoinflamatuvar bir hastalıktır [1]. Türkiye’deki AAA hastalarının %70’inin Doğu Anadolu ve Karadeniz Bölgesi, %24’ünün İç Anadolu ve küçük bir kısmının Ege Bölgesi kökenli olduğu belirtilmiştir [2, 3].

AAA’nın esas olarak miyeloid hücre kökeninden eksprese edilen pirin proteinini kodlayan MEFV geninde oluşan mutasyonlar sonucunda oluştuğu ve pirin proteininin proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını artırarak inflamasyonu düzenlediği bildirilmektedir [4, 5]. Mutasyon sonucu pirin proteini, NacHT bölgesi –, lösince zengin ve pirin bölgesi içeren protein 3 (NALp3)’teki spesifik bölgesine bağlanarak inflamozom kompleksi oluşturur [5-7]. Bu kompleks, kaspaz-1’i aktive ederek İnterlökin-1 β (IL-1 β) aktivasyonu ve lökosit apoptozunun inhibisyonu sonucu kontrolsüz inflamasyon ve atakların ortaya çıkmasına neden olur [2, 5, 6]. Ataklar sırasında Tümör Nekroz alfa (TNF- α), IL-6 ve IL-8, remisyon döneminde ise TNF- α ve serum amiloid A (SAA) düzeylerinin arttığı, SAA protein düzeyinin artmasıyla da amiloidoz gözleendiği belirtilmiştir (Şekil 1) [5,8].



Şekil 1 AAA'nın patojenezi, kolşisin ve anakinra'nın etki mekanizması [9]

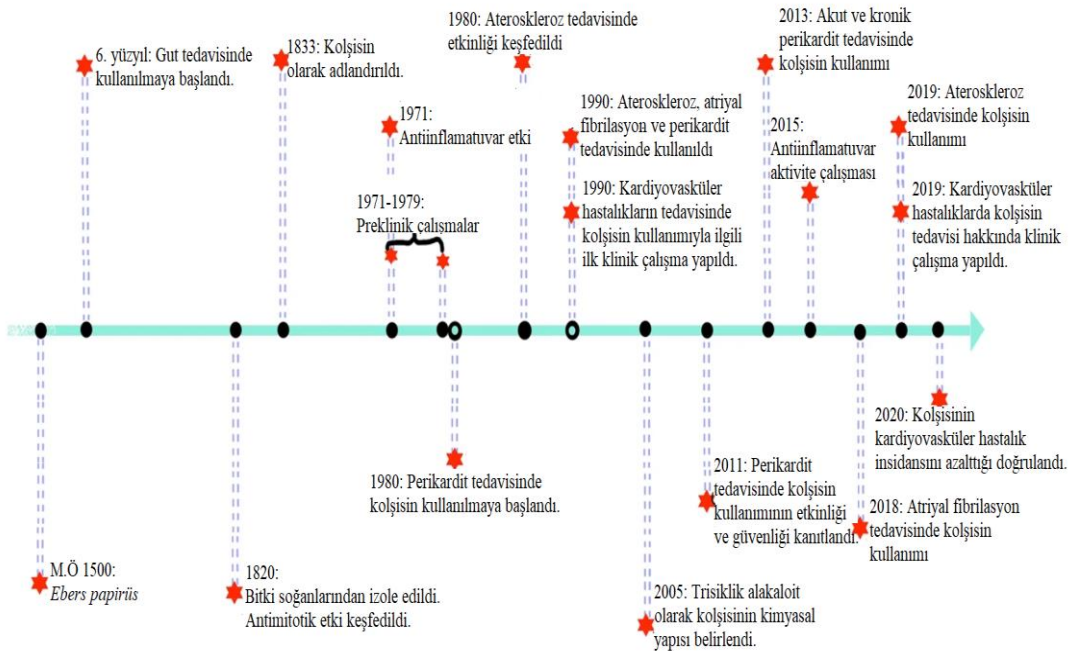
Fig 1 Pathogenesis of AAA, mechanism of action of colchicine and anakinra [9]

AAA tedavisinde yaşam kalitesinin artırılması, atakların sıklığı, süresi, şiddeti ile inflamasyonun azaltılması ve amiloidozun önlenmesi hedeflenmektedir [10]. Kolşisin ise atakların azaltılmasında, amiloidozun önlenmesinde ve tam remisyonun sağlanmasında etkili bir ilaçtır [10]. Şu an AAA'nın geçerli tek tedavisi kolşisin olduğu için kolşisine alternatif kullanılabilecek yeni non-toksik antiinflamatuvar ilaçların araştırılması pratik açıdan önemlidir. Bu çalışmada, AAA tedavisinde kolşisin alkaloidinin ve diğer potansiyel tıbbi bitkilerin güncel olarak kullanımı incelenmiştir.

Kolşisin

Kolşisin, *Colchicum autumnale* L. (Colchicaceae, çiğdem) ve *Gloriosa superba* L. (Liliaceae, ateş lalesi) bitkilerinden elde edilen zehirli bir alkaloiddir. [11, 12].

Kolşisinin MÖ 1500 yılına ait eski Mısır'ın önemli tıbbi belgelerinden *Ebers Papyrus*'ta eklem ağrılarında kullanılan bir bitkisel ilaç olarak tanımlandığı bildirilmektedir. *C. autumnale* soğanlarının gut tedavisinde kullanımının MS 550 yılına kadar uzandığı kayıtlıdır (Şekil 2) [13, 14]. Kolşisinin ilk olarak Pelletier ve Caventou tarafından 1820 yılında *C. autumnale* soğanlarından izole edildiği kayıtlıdır [11, 12].



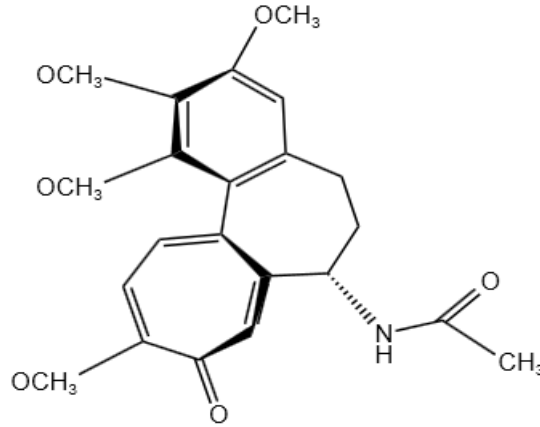
Şekil 2 Tıp tarihinde kolşisinin zaman çizelgesi [15].

Fig 2 Timeline of colchicine in medicinal history [15].

Goldfinger, ilk olarak 1972'de günde 1-3 mg kolşisin ile tedavi edilen beş AAA hastasında etkili semptomatik iyileşme olduğunu belirtmiş ve kolşisin AAA

profilaksisinde tercih edilmeye başlanmıştır [12, 16]. 2009'da ise ABD Gıda ve İlaç İdaresi, AAA ve diğer inflamatuvar (gut, artrit vb.) hastalıkların tedavisi için kolşisin kullanımını onaylamıştır [16, 17, 18].

Kolşisin, bir trimetoksifenil halkası, yedinci konumunda asetamid bulunan yedi karbonlu bir halka ve bir tropolonik halkadan oluşan trisiklik bir alkaloiddir (Şekil 3) [12, 16].



Şekil 3 Kolşisin kimyasal yapısı

Fig 3 Chemical structure of colchicine

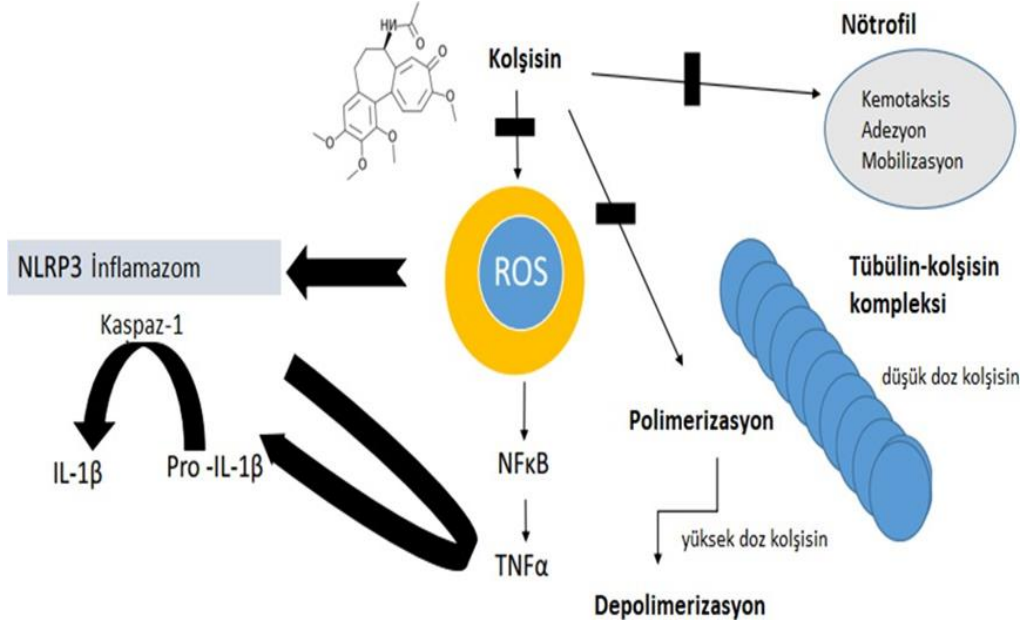
Kolşisin antiinflamatuvar etki mekanizması

Kolşisin kaspaz-1 aktivasyonundan ve IL-1 β salgılanmasından sorumlu olan NALp3 inflamozomlarını ve lökotrien oluşumunu baskıladığı, profilaktik tedavide kaspaz-1 veya nükleer faktör kappa B (NF- κ B)'ye bağlı hücre içi sinyal yollarını inhibe ederek inflamatuvar yanıtı düzenlendiği bildirilmiştir [17, 18]. Ayrıca makrofajlar aracılığıyla TNF- α sentezini inhibe edip salgılanmasını düzenlediği [19] ve IL-1 β salgılanmasını inhibe ettiği kayıtlıdır [18]. Ek olarak; inflamasyon oluşumunda nötrofillerin kemotaksis, adhezyon vb. etkilerini düzenlediği görülmüştür [17, 18]. Antiinflamatuvar etkiyi oluşturan yollar (Şekil 4):

- Makrofajlar tarafından TNF- α sentezinin inhibisyonu [20];
- Siklooksijenaz-2 (COX-2) aktivitesi inhibisyonu, proinflamatuvar ajanların, (prostaglandin E2 ve tromboksan A2) sentezinin inhibisyonu ile gut ve AAA'da ödem ve ağrının azalması [12, 21, 22];
- Nötrofil ve monositlerde bulunan NALp3 inflamozom aktivasyonunu ve IL-1 β

aktivasyonunun engellenmesi [21, 22];

- Endotelial ve nötrofilik adhezyonun inhibisyonu olarak sıralanabilir [12, 21]. Gut ve AAA atakları üzerindeki profilaktik etkinin bu son iki mekanizmaya bağlı olduğu düşünülmektedir [12].



Şekil 4 Antiinflamatuar etkiyi oluşturan yollar [20]

Fig 4 The pathways that produce the anti-inflammatory effect [20]

Kolşisinin tübülün üzerindeki yüksek afiniteli bağlanma bölgelerine geri dönüşümsüz bağlanarak tübülün hücre iskeletindeki mikrotübüllerin (+) uçlarına yerleşimini önlediği, hücre bölünmesinde mitotik iğ ipliklerinin oluşumu dahil olmak üzere yapısal kararsızlık oluşturarak hücre bölünmesini engellediği belirtilmiştir. Aynı zamanda akut faz reaktanları ve NALp3 ile etkileşime girerek inflamasyon oluşumunu eş zamanlı inhibe ederek AAA üzerinde etki gösterdiği bildirilmektedir. [16].

AAA tedavisinde kolşisinin yeri

Kolşisin, AAA tedavisinin temelini oluşturur. Hastaların %60-75'inde tam remisyon, %15-30'unda anlamlı iyileşme ve %5-10'unda ise tedaviye yanıt alınmadığı belirtilmektedir [23]. Tedaviye yanıt vermeyen hastaların ise tedaviye uyum göstermediği veya dozun yetersiz olduğu bildirilmiştir [24].

Bazı AAA hastalarında ataklar görülmeden de inflamasyon oluşabileceğinden proteinüri ve inflamasyon ölçütlerinin takibi için SAA düzeyi belirlenmelidir, belirlenmediği

durumlarda C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve fibrinojen değerlerinin takip edilmesi gerektiği kabul edilmiştir [21].

Yetişkinlerde kolşisin dozu günde 1 mg'dır ancak, atakların kontrol altına alınamadığı hastalarda klinik remisyon gözlenene kadar 2 mg'a yükseltilebileceği ve toksisite riski açısından kısa süreli, yüksek doz kolşisin verilmesinin uygun görülebileceği bildirilmiştir. [12, 24].

Tekrarlanan dozlarla ilgili yapılan çalışmalarda; 15 gün boyunca 1 mg/gün dozunda oral kolşisin verilen sağlıklı gönüllülerde, 5 gün içinde 0,7-1,4 ng/mL plazma düzeyinde kararlı durum konsantrasyonunun olduğu belirtilmiştir. AAA'lı hastalarda ise 0,15-1,9 mg/mL veya 0,5 ve 2 mg/gün arasındaki dozlarda ortalama kararlı durum konsantrasyonunun $2,0 \pm 0,4$ ng/mL olduğu belirtilmiştir [25].

Çocuklarda kolşisin tedavisinin güvenli ve etkili olduğu bildirilmiştir [21]. Tedavinin başlangıç dozu ise vücut ağırlığına veya yüzey alanına göre ayarlanmakta olup minimum doz, 2 yaşına kadar günde yaklaşık 0,25 mg'dır ve 6-7 yaşlarında 1 mg'lık tam günlük doza yükseltilebileceği, vücut yüzey alanı 1 m^2 'den fazla olan çocuklarda ise dozun yetişkin dozuna yükseltilmesi gerekliliği kayıtlıdır [24].

Amiloidoz gelişen hastalarda ve amiloidoza bağlı böbrek yetmezliğinde, amiloidozun önlenmesi veya ilerlemesinin durdurulması amacıyla kolşisinin 2 mg/gün dozunda verilmesi, şiddetli böbrek yetmezliği olgularında ise dozun azaltılarak kullanılması gerektiği bildirilmiştir. [21, 24].

Glomerüler filtrasyon hızı (GFH); 60 mL/dk/m^2 olduğunda normal doz, $20-60 \text{ mL/dk/m}^2$ 'ye düştüğünde normal dozun %65-75'i ve 20 mL/dk/m^2 'ye düştüğünde ise normal dozun %50'sinin kullanılmasının uygun olduğu kayıtlıdır [2, 21].

Oral kolşisine dirençli AAA hastalarında ek olarak 1 mg/hafta dozunda intravenöz (i.v) kolşisin enjeksiyonlarının etkili olduğu gösterilmiş, kolşisin bolusunun ilaç absorpsiyonundaki sorunları önlediği ve farmakolojik etkinin oluşması için gerekli serum konsantrasyonunu sağladığı düşünülmüştür [24, 26].

Bunların sonucunda; kolşisinin akut atakları azaltmada ve renal amiloidozun profilaksisinde etkili olarak, AAA tedavisinde önemli bir rolünün olduğu gösterilmiştir [17]. Komplikasyonların tekrarlanmaması ve etkilerin devamlılığı açısından tedavinin yaşam boyu sürdürülmesi gerektiği bildirilmektedir [21, 24]. İlacın kesilmesi durumunda, çoğu hastada birkaç gün içinde hastalığın nüksettiği belirtilmiştir [12].

10 mg kolşisin dozunun toksisiteye neden olduğu gösterilmiştir [24]. Dozun alınmasından 2-5 saat sonra ateş, bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi semptomların görüldüğü belirtilmiştir [11, 24]. 24-72 saat sonra ise karaciğer hasarı, böbrek yetmezliği, aritmi ve kalp yetmezliği gözlemlendiği kayıtlıdır [17, 24, 27].

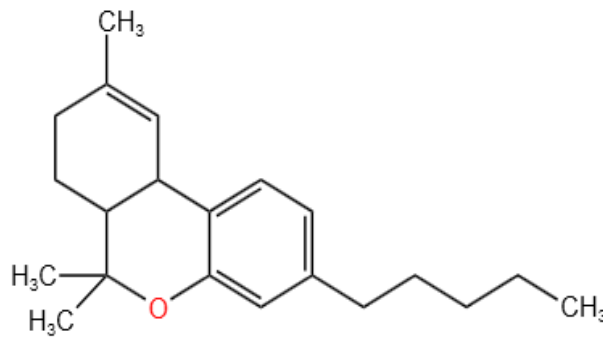
AAA Tedavisinde Tıbbi Bitkilerin Yeri

Otoimmün hastalıkların immunopatojenezinde çoklu mekanizmaların etkili olduğu, proinflamatuvar sitokinlerin inflamasyon oluşumunda rol oynadığı ve inflamasyon yollarının NF-κB ve NALp3 tarafından düzenlenmekte olduğu gözlenmiştir. Tıbbi bitkilerin ise inflamozom aktivasyonunu inhibe etmeleri sonucu oluşan immünomodülatör ve antiinflamatuvar aktiviteleri dolayısıyla kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde etkili oldukları bildirilmiştir [28, 29].

İzleyen bölümde, AAA tedavisinde potansiyel olabilecek tıbbi bitkilerin etki mekanizmaları ve klinik verileri tartışılmaktadır.

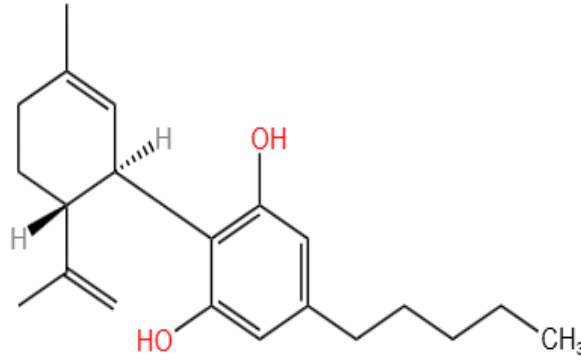
Cannabis sativa L.

Cannabinaeae familyasından *Cannabis sativa* L. (kenevir) otsu bir bitki olup Orta Asya'da yetiştirilmektedir ve aktif bileşenleri kannabinoitler, flavonoitler ve alkaloidlerdir [30]. Bitkiden izole edilen terpenofenolik yapıdaki bileşikler "kannabinoitler" olarak adlandırılır. Bunlar 11 genel tipe sınıflandırılabilir; Δ9-tetrahidrokannabinol (Δ9-THC, Şekil 5), kannabidiol (CBD, Şekil 6), kannabinodiol (CBND), kannabinol (CBN) ve çeşitleridir [32]. Bunlar arasında psikoaktif etki açısından en önemli bileşik Δ9-THC'dir [30].



Şekil 5 Tetrahidrokannabinolün kimyasal yapısı

Fig 5 Chemical structure of tetrahydrocannabinol



Şekil 6 Kannabidiolün kimyasal yapısı
Fig 6 Chemical structure of cannabidiol

Kannabinoidlerin kanser, kronik ağrı ve fibromiyalji gibi belirli endikasyonlarda onaylanmış nabiximols, dronabinol ve cannabidiol isminde müstahzarlarının bulunduğu belirtilmiştir. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz kurumunun “Yurtdışı İlaç Listesinde” nabiximols ve cannabidiolun bulunduğu bildirilmiştir [31].

Kannabinoitlerin antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkilerini araştırmak üzere yapılan çalışmalarda inflamasyon sürecini düzenledikleri bildirilmektedir. *İn vitro* bir çalışmada THC'nin kaspaz-1 ile pro-IL-1 β aktivasyonunu ve sitokin üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir. *İn vivo* bir diğer çalışmada ise, CBD tedavisinin uygulandığı makrofaj hücrelerinin NALp3 aktivitesini inhibe ettiği ve NF- κ B sinyal yolunu baskıladığı belirtilmiştir. Preklinik çalışmalarda ise CBD'nin IL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azalttığı gözlenmiştir [33, 34].

Otoimmün hastalıkların patogeneğinde rol oynayan lenfosit ve makrofaj hücrelerinde de kannabinoitlerin immünomodülatör aktivite gösterdiği rapor edilmiştir [33]. Kannabinoitlerin bu etkilerinden dolayı otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların (Crohn's, inflamatuvar barsak hastalığı, Multipl Skleroz, romatoid artrit vb.) tedavisinde kullanılabileceği belirtilmektedir [33, 35].

AAA tedavisinde Cannabis sativa

Dirençli AAA hastalarında tıbbi *Cannabis* tedavisi ile iyileşme görülen vaka çalışmaları aşağıda rapor edilmiştir [35].

Vaka 1

30 yaşında bir erkeğe 5 yaşında Tel Hashomer kriterlerine göre AAA teşhisi konulmuştur. Günde 2-3 kez, 0,5 mg kolşisin almasına rağmen her ay meydana gelen ve 3-4 gün devam eden ateş, karın ağrısı, plöritik göğüs ağrısı ve artralji atakları gözlenmiştir. Günde 2-3 kez non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) (diklofenak potasyum), acil serviste intramüsküler diklofenak sodyum ve intravenöz enjeksiyonlar ile tedavi uygulanmıştır [35].

Tıbbi *Cannabis* tedavisi, IMCA (İsrail Tıbbi *Cannabis* Ajansı) tarafından onaylanan iki farklı sigara şeklinde uygulanmıştır. Hastaya gündüz; Ella (%60 *C. sativa* + %40 *C. indica*; %10 THC + %2 CBD), akşam; Roma (%60 *C. indica* + %40 *C. sativa*, %20 THC + %4 CBD) sigaralarının verildiği belirtilmiştir [35]. Tedavinin sonunda hastanın eklem, göğüs ve karın ağrısı azalmış, vücut sıcaklığının 38°C'nin altına düşmesiyle birlikte atakların şiddetinde ve yaşam kalitesinde önemli bir iyileşme gözlenmiştir. Ayda 20 g tıbbi *Cannabis* tüketimi sonucunda herhangi bir yan etki gözlenmediği, sonuç olarak hastanın tedavi sürecinde sadece tıbbi *Cannabis* tercih etmek istediği bildirilmiştir [35].

Vaka 2

23 yaşında erkek birey günde 3-4 tablet kolşisin kullanmasına rağmen 15 yıldır dirençli AAA hastasıdır. Yaklaşık 2 haftada bir tekrarlayan, 2-3 gün süren plöritik göğüs ağrısı ve 40°C'ye kadar ateş gözlenmiştir. Evde oral NSAİİ'ler, proton pompa inhibitörleri (PPI) ve gerektiğinde antiemetiklerle tedavi edilmiştir [35]. Böbrek fonksiyonu, laboratuvar test sonuçları ve idrar analizi normaldir, ancak ataklar sırasında CRP düzeyi yükselmiştir. Bunlardan dolayı, subkütan 100 mg/gün anakinra tedavisi başlanmıştır, ataklar sırasındaki ateş ve göğüs ağrısında minimal azalma gözlenmiştir [35]. Hasta, IMCA ruhsatı olmayan karaborsadan satın aldığı tıbbi *Cannabis*'in %18 THC ve %1 CBD içeren (%70 *C. indica* + %30 *C. sativa*) sigara türünü genellikle akşamları ayda 20-30 gram tüketerek kullanmaya başlamıştır [35].

Tıbbi *Cannabis* kullanımından sonra, ataklar sırasındaki ateş ve plöritik göğüs ağrısının şiddetinde önemli bir iyileşme bildirilmiştir, ataklar arasındaki süre bir aya kadar uzamıştır. Tedaviden önce, atak sırasında 37 mg olan CRP düzeyinin 1 ay sonra 6,09 mg'a düştüğü belirtilmiştir [35].

Tıbbi *Cannabis* üzerinde plasebo kontrollü yapılan bir diğer klinik araştırmada 50 mg'lık THC kapsülleri ve THC'nin etkili olmadığı durumlarda analjezik etkiyi sağlamak için

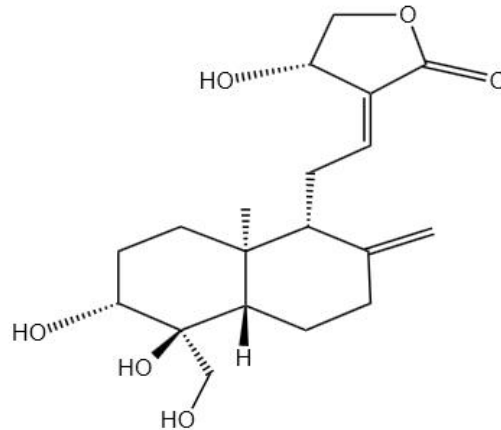
morfin sülfat tabletleri kullanılmıştır. Aktif ve plasebo tabletler arasında; antiinflamatuvar aktiviteyi saptayabilmek için yapılan laboratuvar testlerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir ve analjezik aktivite için yapılan VAS (VAS: 0 = ağrı yok, 10 = aşırı ağrı) skorlarının benzer olduğu belirtilmiştir [36]. Ancak plasebo tabletlerinin kullanıldığı haftada daha fazla morfin tableti tüketilmiştir, bununla birlikte THC kapsüllerinin kullanıldığı haftalarda inflamasyon atakları gözlenmediği kayıt edilmiştir [36].

Sonuç olarak, vaka raporları incelendiğinde tıbbi *Cannabis*'in AAA ataklarının şiddeti ve sıklığının azalmasındaki etkisinin endokannabinoid sistem (ECS) ve IL-1 β üzerindeki inhibitör etkisinden dolayı olduğu düşünülmüş, tıbbi *Cannabis*'in dirençli AAA olgularını tedavi etmek için terapötik bir seçenek olabileceği bildirilmiştir [35].

THC'nin yasal olarak kullanımı için farmasötik preparatlarının hazırlanarak klinik etkilerinin araştırılmasının gerekli olduğu belirtilmektedir [36].

***Andrographis paniculata* (Burm.f.) Wall.**

Acanthaceae familyasından *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Wall., (Hint ekinezyası) Hindistan'da Ayurvedik ve Geleneksel tıp sistemlerinde yeri olan önemli bir tıbbi bitkidir [37]. Diyabet, karaciğer bozukluğu ve nörodermatitte tedavi edici özellikleri olup antiinflamatuvar ve antipiretik kullanımları mevcuttur [38, 39]. *A. paniculata* türünün antiinflamatuvar aktiviteden sorumlu bileşenlerinin yaprak ve köklerde bulunan diterpenoit yapısındaki andrografolit (Şekil 7) ve türevleri olduğu düşünülmektedir [40].



Şekil 7 Andrografolit'in kimyasal yapısı.

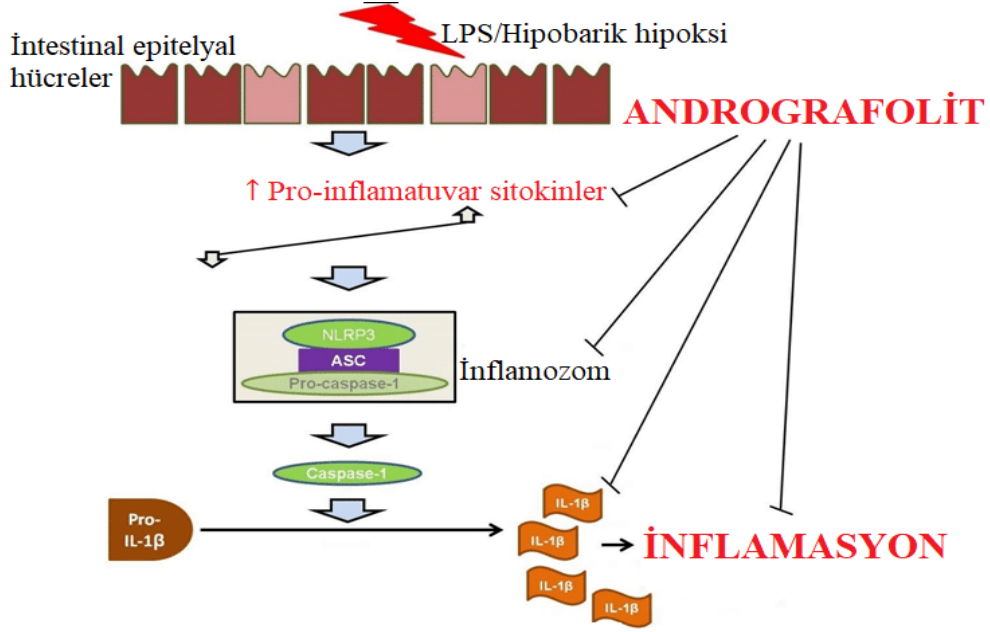
Fig 7 Chemical structure of Andrografolit.

A. paniculata, farmakolojik aktivite, etki mekanizmaları, etkinlik ve güvenilirlik yönünden kapsamlı şekilde incelenmiş, andrografolit ve türevlerinin lökosit üretimi ve lenf

sisteminin aktivasyonu gibi immün sistem fonksiyonlarını düzenlediği bildirilmiştir [37]. Bitki, immünomodülatör fonksiyonlarından dolayı birçok hastalığın profilaksi ve tedavisinde ideal bir fitoterapötik olarak düşünülebileceği belirtilmektedir [37].

Andrografolit, neoandrografolit ve dehidroandrografolitin, sıçanlarda bakteriyel endotoksinler ve hemolitik *Streptococcus* gibi ateşi indükleyen ajanlar tarafından oluşan ateşi azalttığı gösterilmiştir [41]. 30, 100 ve 300 mg/kg andrografolitin rektal vücut sıcaklığını azalttığı belirtilmiş, andrografolitin analjezik aktivitesi aspirine oranla düşükken, antipiretik aktivite incelendiğinde 300 mg/kg andrografolitin aynı miktarda aspirin kadar etkili olduğu bildirilmiştir. Andrografolit ve türevleri arasında kimyasal kaynaklı inflamasyona karşı en belirgin antiinflamatuvar etkiyi andrografolitin gösterdiği tespit edilmiştir [37].

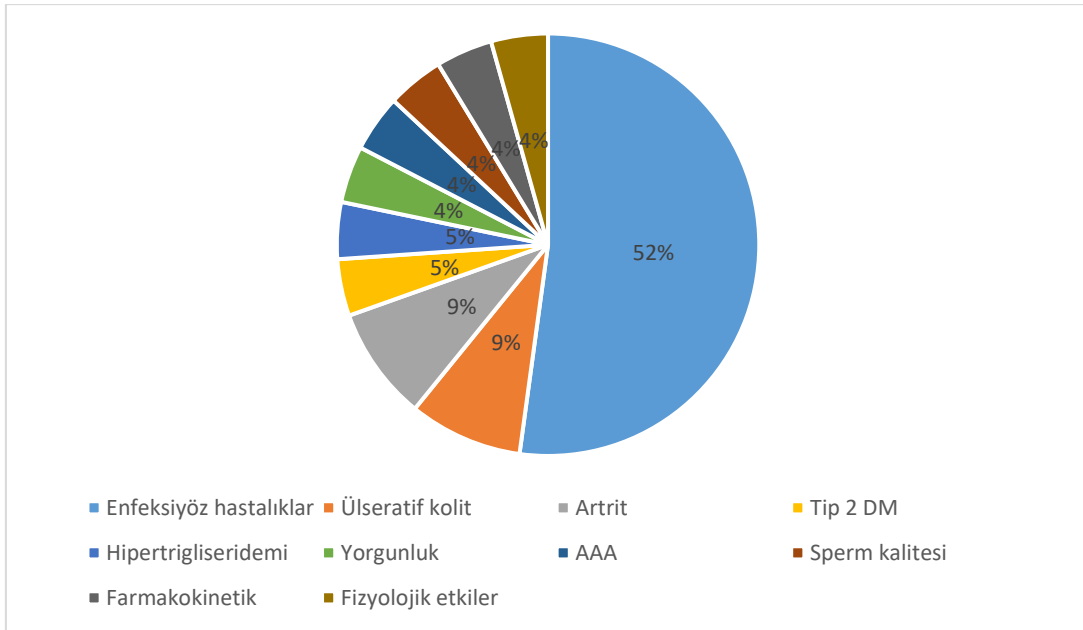
Andrografolitin inflamatuvar hastalıklarda, antiinflamatuvar etki mekanizmasının NF- κ B aktivitesinin inhibisyonu üzerinden gerçekleştiği, ayrıca interferon- γ (IFN- γ) ve TNF- α salgılanmasını artırdığı kayıtlıdır [29, 42]. Diğer bir mekanizma incelendiğinde, mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yollarını inhibe ederek otoimmün artrit tedavisinde koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir [29]. Ayrıca hem *in vitro* hem de *in vivo* ortamda yapılan çalışmalarda lipopolisakkarit (LPS) ile indüklenen bağırsak hücrelerinde proinflamatuvar sitokin üretimini azalttığı ve NALp3 inflamozomlarını inhibe ettiği bildirilmektedir (Şekil 8). Bunun sonucunda, intestinal inflamasyonda etkili olduğu ve ilaç olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir [43]. *A. paniculata* hakkında yapılan kontrollü klinik araştırmaların yaklaşık %52'sinin bitki ekstresinin ve aktif bileşiklerinin viral enfeksiyonlardaki etkilerini araştırmak için yapıldığı belirtilmiştir. Diğer kontrollü klinik araştırmaların ise sağlıklı gönüllülerde *A. paniculata* tedavisi, fizyolojik etkileri, semen kalitesi, farmakokinetiği, ülseratif kolit, artrit ağrısı, hipertrigliseridemi, yorgunluk, tip 2 diabetes mellitus ve AAA hakkında yapıldığı gösterilmiştir (Şekil 9) [44].



Şekil 8 Andrografolitinin antiinflamatuvar etki mekanizması [43]

Fig 8 Antiinflammatory mechanism of action of andrographolide [43]

A. paniculata'nın gözlenen antiinflamatuvar, antipiretik ve analjezik aktivitelerinden dolayı modern tıpta AAA'da kullanımı mevcuttur [45] ve türün immünomodülatör fonksiyonlarından dolayı birçok hastalığın profilaksi ve tedavisinde ideal bir fitoterapötik olarak değerlendirilebileceği bildirilmektedir [37].



Şekil 9 *A. paniculata*'nın kontrollü klinik çalışma yüzdeleri [44]

Fig 9 Percentage of controlled clinical studies of *A. paniculata* [44]

***Andrographis paniculata* Nees., *Eleutherococcus senticosus* Maxim., *Schisandra chinensis* (Turcz.) Bail., ve *Glycyrrhiza glabra* L. kombinasyonu**

AAA'lı çocuklarda yapılan çift kör, plasebo kontrollü klinik bir araştırmada içeriğinde *Andrographis paniculata* ekstresi (50 mg), *Glycyrrhiza glabra* ekstresi (10 mg), *Eleutherococcus senticosus* ekstresi (10 mg), *Schisandra chinensis* ekstresi (100 mg) içeren İmmunoGuard tabletlerinin profilaktik ve tedavi edici bir ajan olarak etkinliği değerlendirilerek serözit atakların gelişmesi, süresi, sıklığı, şiddeti, vücut sıcaklığı artışı, karın ve göğüs ağrıları üzerine etkisi incelenmiştir [46].

Tablet içeriğinde, *Andrographis paniculata* harici yer alan diğer tıbbi bitkilerin biyolojik aktiviteleri aşağıda incelenmiştir. *G. glabra* L. (Fabaceae, meyan) türünün köklerinin 4000 yıldır tıbbi amaçlarla kullanıldığı kayıtlıdır [47]. Türkiye'de analjezik, antitüsif ve diüretik etkilerinden dolayı etnobotanik kullanımı kayıtlıdır. Ayrıca halk arasında astım, bronşit ve gastrointestinal sistem hastalıklarında kullanıldığı bildirilmiştir [48, 49]. Bitkinin köklerinde glisirizin, glisirizik asit, glabridin ve liquiritin maddelerinin bulunduğu bildirilmiştir [50].

Bileşimindeki glisirizin ve glisirizik asidin, COX aktivitesi, prostaglandin üretimi, fosfolipaz A2 aktivitesi ve trombosit agregasyonunu inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterdiği, glisirizin ve glabridinin ise inflamasyon bölgesinde nötrofiller aracılığıyla reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu inhibe ettiği kayıtlıdır [47]. Bu etkilere ilave olarak immünomodülatör, antiviral, antimikrobiyal ve antioksidan aktivitelerinin bulunduğu da gösterilmiştir [50]. Araliaceae familyasından *E. senticosus* Maxim. (Sibirya Ginsengi) Türk Farmakopesinde yer almaktadır. Farmakopede köklerinin antiinflamatuvar, antiviral, antioksidan ve antitümör aktivitelerinin olduğu belirtilmektedir [51].

E. senticosus, adaptojen bir bitki olarak sadece vücuda bazı besinsel molekülleri sağlamakla kalmaz aynı zamanda vücudun immün sistemini destekleyip fizyolojik, biyokimyasal veya immünolojik hasarın iyileştirilmesinde yardımcı rol oynar [52].

İmmünomodülatör etkisinin yanı sıra türün bileşimindeki β -sitosterol aktif maddesinin aspirin benzeri antiinflamatuvar ve antipiretik aktivite gösterdiği bildirilmiştir [52, 53]. Antiinflamatuvar etki mekanizmasının NF- κ B aktivitesinin inhibisyonu ile gerçekleştiği belirtilmiştir [54].

S. chinensis (Turcz.) Bail. (Schisandraceae, şizandra üzümü), türü de Türk farmakopesinde yer alır ve drog olarak meyvelerinin kullanıldığı belirtilmektedir [51].

Bitkinin antiinflamatuvar, antimikrobiyal, hepatoprotektif ve immünomodülatör etkilerinin olduğu rapor edilmiştir [55-57]. Bitkinin meyvelerinden izole edilen ana etkin madde şizandrindir [58]. Şizandrin, nitrik oksit (NO) ve prostaglandin E2 (PGE2) salgılanmasını ve NF-κB aktivitesini inhibe etmekte, ayrıca COX-2 ekspresyonunu azaltmaktadır [58, 59]. Bitki ekstralarının antiinflamatuvar aktivitesi, inflamasyon modellerinde incelendiğine düşük ateş ve lökosit infiltrasyonunda azalma bildirilmiştir [59].

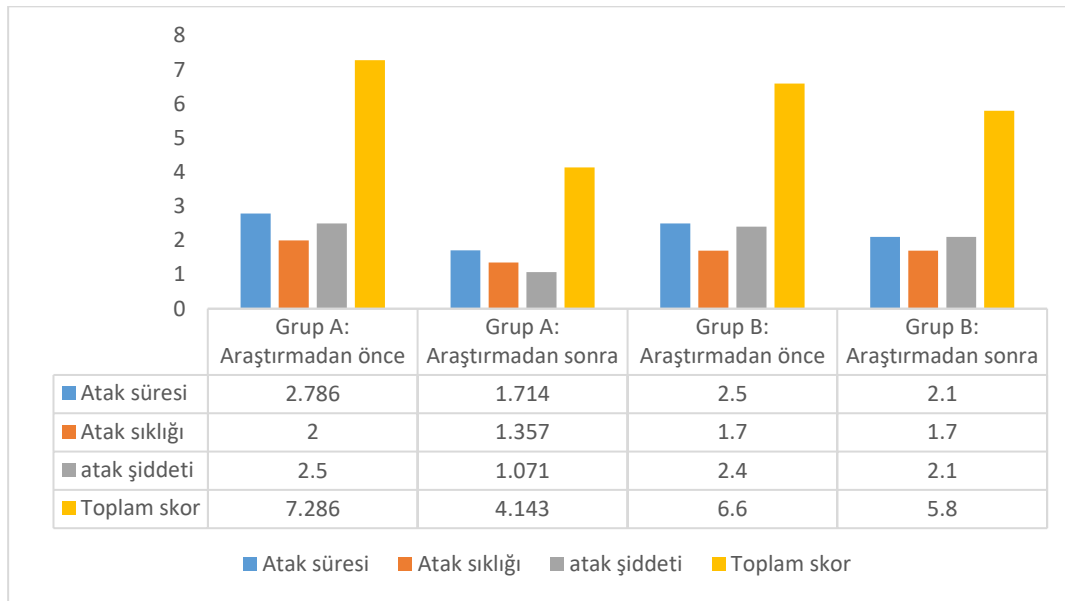
Bahsi geçen tıbbi bitki türlerini içeren, İsveç Bitkisel Enstitüsü'nün İyi Üretim Uygulamaları'na (GMP) uygun hazırlanmış Immunoguard tabletlerinin AAA'lı çocuk hastalarda etkinliğini araştırmak üzere üretildiği bildirilmiştir. Her bir tablet, (370 mg İmmunoGuard), 4 mg andrografolit üzerinden standardize edilmiş, *A. paniculata* ekstresi (50 mg), glisirizin (>0,6 mg) üzerinden standardize edilmiş *G. glabra* ekstresi (10 mg), eloterozit E (>0.8 mg) üzerinden standardize edilmiş *E. senticosus* ekstresi (10 mg), şizandrin (>0.8 mg) üzerinden standardize edilmiş *S. chinensis* ekstresi (100 mg) içermektedir [46]. Araştırmada hastalar, Grup A ve Grup B olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. 14 hastadan oluşan Grup A'ya Immunoguard tabletleri verilirken; 10 hastadan oluşan Grup B'ye plasebo tabletleri verilmiştir [46].

ImmunoGuard'ın biyoaktif bileşeni, antiinflamatuvar ve analjezik etkinliği gösterilmiş olan andrografolittir. ImmunoGuard'ın TNF-α üretiminin aktivasyonu AAA hastaları üzerindeki etkisi ile ilişkilendirilebilir [42]. Andrografolite ek olarak eloterozit E, şizandrin ile glisirizin içermektedir ve bu bileşenlerin antiinflamatuvar aktivitelerinin olduğu bilinmektedir. Bu bileşenlerin, AAA'da ImmunoGuard'ın antiinflamatuvar aktivitesine de katkısının olabileceği düşünülmektedir [46].

Araştırma sonrasında hastaların öz değerlendirmesinde Grup A'nın atak şiddeti Grup B'ye göre anlamlı bir şekilde daha düşük olup atakların sıklığı azalmıştır. Ayrıca hastalar karın ve göğüs ağrısının rahatladığını, ateş, artrit, miyalji ve erizipel benzeri eritem gibi semptomlarının azaldığını ifade etmişlerdir [46].

Hastalarda yapılan laboratuvar analizleri sonucunda; ImmunoGuard'ın ESH ve CRP düzeylerinin tedavi öncesine göre azaldığı belirtilmiştir. Bundan dolayı, ImmunoGuard'ın AAA'nın profilaksisi ve tedavisinde etkili olduğunun gösterildiği kayıtlıdır [46].

Hastaların klinik değerlendirmesinde atakların sıklık, süre ve şiddet oranlarının tedavi öncesine göre azaldığının gözlemlendiği bildirilmiştir (Şekil 10) [46].



Şekil 10 AAA'lı çocuk hastalarda Immunoguard (Grup A) ve plasebo (Grup B) tabletlerinin atakların süresi, sıklığı ve şiddeti üzerine etkisi [46]

Fig 10 Effect of Immunoguard (Group A) and placebo (Group B) tablets on duration, frequency and severity of attacks in pediatric patients with FMF [46]

ImmunoGuard üzerinde yapılan bir diğer araştırmada, AAA hastalarının akut atak ve ataksız dönemlerinde kan plazmasında NO üretimine ImmunoGuard'ın etkisi değerlendirilmiş, AAA hastalarının kanındaki NO seviyesinin ataklar sırasında önemli ölçüde azaldığı kaydedilmiştir[42]. ImmunoGuard tedavisi ile hastaların kanındaki NO düzeyinin ataksız dönemlerde artışı, atak dönemlerinde ise IL-6 düzeylerinde azalma gözlemlendiği kayıtlıdır. ImmunoGuard'ın NO ve IL-6 üzerinde düzenleyici aktivitesi, tedavi edilen hastaların yaşadığı atakların şiddetindeki azalma ile ilişkilendirildiği bildirilmektedir [42].

Sonuç olarak yapılan klinik araştırmalar, ImmunoGuard'ın AAA'lı hastaların profilaksisi ve tedavisinde etkili ve güvenli bir fitoterapötik olduğunu göstermektedir.

Bupleurum falcatum L., Pinellia ternata (Thunb.) Makino, Scutellaria baicalensis Georgi., Zizyphus jujuba Miller, Panax ginseng C. A. Meyer., Glycyrrhiza uralensis Fischer., Zingiber officinale Roscoe. kombinasyonu

Sho-saiko-to, Japonya'da reçeteli kullanımı resmi olarak onaylanan, yedi bitki ekstresi içeren bir bitkisel ilaçtır. *Bupleurum falcatum L., Panax ginseng C. A. Meyer, Scutellaria*

baicalensis Georgi. ve *Glycyrrhiza uralensis* Fischer. kökleri, *Pinellia ternata* (Thunb.) Makino yumruları, *Ziziphus jujuba* Miller. meyveleri, ve *Zingiber officinale* Roscoe. rizomları ile hazırlanan ekstreleri içerdiği bildirilmiştir [60]. *B. falcatum* (Apiaceae, tavşan kulağı) türünün Türkiye’de çok yıllık bir bitki olarak yetiştiği belirtilmiştir [61]. Konya bölgesinden toplanan *B. falcatum* türlerinin analizi yapıldığında 210,57 mg/g total fenolik madde içerdiği belirtilmiştir [62]. Bitki köklerinin, Çin ve Japonya’da uzun yıllardır geleneksel ilaç olarak kullanıldığı belirtilmiştir [63]. Bitki köklerinin antiinflamatuvar, antipiretik, immünomodülatör ve antimikrobiyal etki gösterdiği ve etkiden sorumlu bileşenlerin uçucu yağlar, flavonoidler ile saikosaponinlerin olduğu bildirilmiştir [63, 64].

Yapılan çalışmada, bitki ekstresinin ve saikosaponinlerin, NO, IL-1 β , IL-6, TNF- α , ROS üretimini ve NF- κ B aktivasyonunu inhibe ederek antiinflamatuvar etkiyi oluşturdukları kayıtlıdır [65]. *P. ginseng* (Araliaceae, Ginseng), Doğu Asya’da binlerce yıldır bitkisel ilaç olarak kullanılmaktadır [66]. Çin, Kore gibi uzak doğu ülkelerinde yetiştirilirken Türkiye’de yetişmediği belirtilmiştir [67]. Türün temel aktif bileşenleri, saponin yapısındaki ginsenositlerdir [68]. Bitki köklerinin fiziksel veya psikomotor performansın iyileştirilmesi, antikanser, antiinflamatuvar ve immünomodülatör aktiviteleri bulunmaktadır [69]. Adaptojenik etkisinden dolayı bitkisel preparatların içeriğinde bulunduğu bildirilmiştir [70].

Etki mekanizması incelendiğinde ginsenositlerin COX-2, NALp3 ve NF- κ B aktivitesini inhibe ettiği, ayrıca IL-1 β ile TNF- α üretimini azalttığı belirtilmiştir [71]. Ayrıca bitkinin polisakkarit bileşeni ginsanın NF- κ B aktivitesini inhibe ederek immünomodülatör aktivite gösterdiği bildirilmiştir [72]. *P. ternata* (Araceae, karga kepçesi), Çin’de geleneksel olarak yaygın kullanılan tıbbi bitkilerdendir [73]. Bitkinin yumruları analiz edildiğinde çok sayıda alkaloid, yağ asitleri ve türevlerini içerdiği, farmakolojik çalışmalarda ise antifungal ve antiinflamatuvar aktivitelerinin olduğu bildirilmiştir [73, 74]. *S. baicalensis* (Lamiaceae, çin takkesi), biyolojik ve farmakolojik etkilerinden dolayı Çin’de uzun süredir kullanılmaktadır. İçeriğinde antibakteriyel aktiviteden sorumlu uçucu yağlar bulunmaktadır. Ayrıca antiviral, hepatoprotektif ve immünomodülatör etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir [75].

Z. jujuba (Rhamnaceae, hünap), Türkiye’de Batı ve Güney Anadolu’da kültürleri yapılmaktadır. Ancak, *Z. jujuba* hakkında ülkemizde yeterli sayıda farmakolojik çalışma

olmadığı için ilaç kaynağı olarak kullanılmadığı belirtilmiştir. Çin’de ise 7000 yıldır tıbbi amaçlı kullanılmak için yetiştirilmektedir [76]. Bitkinin her kısmında yaygın olarak betulinik asit bulunmakta olup anitnflamatuvar ve antibakteriyel aktiviteden sorumludur [77]. Meyvelerinde ise çok sayıda flavonoit bulunmaktadır [77, 78]. Meyvelerinin antiinflamatuvar, antimikrobiyal ve immünomodülatör aktivitelere sahip olduğu belirtilmiştir [76]. Yapılan çalışmada, bitkinin NF-κB aktivasyonunu inhibe ederek ve makrofajlarda inflamatuvar sitokin seviyelerini azaltarak antiinflamatuvar aktivite gösterdiği bildirilmiştir [79].

Z. officinale (Zingiberaceae, zencefil), Türkiye’de tıbbi amaçlı yaygın olarak kullanılsa da Türkiye florasında bulunmamaktadır. Bundan dolayı, bitki rizomlarının başka ülkelerden ithal edildiği belirtilmiştir. İthal edilen droglar analiz edilip Avrupa ve Türk farmakopesiyle karşılaştırıldığında drogların %60’ının tıbbi kullanıma uygun olmadığı belirtilmiştir [80].

Z. officinale, Çin ve Ayurvedik bitkisel ilaçlarında ise yaygın olarak kullanılan tıbbi bitkilerdendir. Zencefil, ana bileşen olarak zingiberen, kurkumen, zingiberol vb. içermektedir [81, 82]. İçeriğindeki etkin maddelerin analjezik ve antiinflamatuvar aktiviteleri vardır, artrit tedavisinde etkilidir [82]. *G. uralensis* (Fabaceae, Çin meyanı), en eski bitkisel ilaçlardan olup yaklaşık 3000 yıldır kullanıldığı gösterilmiştir [83]. Bitkiden izole edilmiş izoliquiritigeninin NO üretimini azalttığı ve NF-κB aktivasyonunu inhibe ederek IL-6 salgılanmasını azalttığı belirtilmiştir [84]. 7,5 g Sho-saiko-to numunesi 4,5 g Sho-saiko-to’nun kurutulmuş ekstresini (infüzyon yöntemi ile hazırlanmış) içerir. 7,5 g numunede bulunan bitkilerin miktarı ve etkin maddelerin yaklaşık konsantrasyonları Tablo 1’de gösterilmiştir [85].

Sho-Saiko-To’nun etki mekanizması henüz belirlenmemiştir, ancak inflamatuvar ve immün reaksiyonlarla ilgili farmakolojik etkilerinin olduğu bilinmektedir. Japonya’da kronik hepatit ve karaciğer sirozu olan hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Kronik viral hepatitli hastalarda IL-1 β ve IL-6 üretimi düşükken Sho-Saiko-To verildikten sonra sitokin üretiminin arttığı bildirilmiştir [86]. Sho-Saiko-to ilacının AAA ataklarının profilaksisinde etkinliği araştırılmak üzere vaka çalışması yapılmıştır. Vaka 3 yaşından itibaren tekrarlayan ateş atakları olan 6 yaşında bir Japon erkek çocuğu ile ilgilidir. Ataklar sırasında CRP seviyesi artışıyla oluşan periyodik ateş ve lökositöz gözlenmiştir. Hastanın klinik bulguları değerlendirildiğinde AAA düşünülüp ailede MEFV geninin

mutasyon analizi yapılmıştır ve sonucunda hastaya AAA teşhisi konulmuştur [87].

Tablo 1 7,5 g Sho Saiko-To Bileşimi [85]

Table 1 Composition of 7.5 g Sho Saiko-To [85]

Bitkisel içerik	Miktar (g)	Etkin madde	Konsantrasyon
Radix Bupleuri (<i>Bupleurum falcatum</i>)	7,0	aikosaponin b ₁ , b ₂ , c, d	100 mcg/mL; %0,2
Pinellia tuber (<i>Pinellia ternata</i>)	5,0	Efedrin	
Radix Scutellaria (<i>Scutellaria baicalensis</i>)	3,0	Baikalin	1,75 mg/mL; %3,5
		Baikalein	150 mcg/mL; %0,3
		Wogonin	20 mcg/mL; %0,04
		Viscidulin III	50 mcg/mL; %<0,1
Fructus Jujubae (<i>Zizyphus jujuba</i>)	3,0	Siklik AMP (cAMP)	
Radix Ginseng (<i>Panax ginseng</i>)	3,0	Ginsenosit Rb1	%0,2
		Ginsenosit Rg1	%0,2
Liquiritiae radix (<i>Glycyrrhiza uralensis</i>)	2,0	Glisirizin Liquiritin	500 mcg/mL; %1
Zingiberis rhizoma (<i>Zingiberis officinale</i>)	1,0	6-Gingerol 6-Shogaol Zingeron	

Hastaya 5 g/gün Sho-Saiko-to tedavisi 36 ay uygulanmıştır. Tedavi boyunca hastada AAA ataklarının gözlenmediği ve CRP ile lökosit düzeyinin azaldığı belirtilmiştir [86]. Sonuç olarak, Sho-Saiko-to'nun AAA ataklarının önlenmesinde etkili olabileceği ve tedavide rutin kullanımını belirlemek için daha fazla klinik çalışmanın gerekli olduğu bildirilmiştir [86, 87].

Tartışma

AAA gibi nadir otoinflamatuvar hastalıklarda karşılaşılan yüksek düzeydeki rekürrent ve sistemik enflamasyonun tedavisinde başlıca antiinflamatuvar ilaçlar ve immünsüpresif ajanlar kullanılmaktadır. Tıbbi bitkiler ve doğal ürünler kronik hastalıkların tedavisinde tarihin eski dönemlerinden beri kullanılmaktadır [88,89]. Geleneksel bitkisel tıbbın “çoklu hedef” özelliği, inflamatuvar hastalıkların tedavisinde özel bir avantaja sahiptir. Tıbbi bitkiler, NF-κB, TNF-α, indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve COX-2'nin yanı sıra hücreler arası adhezyon molekülleri de dahil olmak üzere inflamasyon

yolaklarını ve bu hastalıkların patojenezinde kritik bir rol oynadığı düşünülen IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunda yer alan NALp3 inflamazomunu inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterdikleri kayıtlıdır [79, 88].

Spesifik bitkisel ilaçların veya bitki sekonder metabolitlerinin inflamatuvar hastalıklarda kullanımında, atak semptomları ile patolojik hasarı azaltabilir ve konvansiyonel ilaç tedavileri ile kombinasyonunda sinerjik etkiler gözlenebileceği belirtilmiştir [90]. *Andrographis paniculata*, *Cannabis sativa*, *Panax ginseng* ve *Glycyrrhiza glabra* gibi tıbbi bitkilerin, AAA tedavisinde etkili-güvenli kabul edilen kolşisinin NALp3 inflamozomunu ve NF- κ B aktivitesini inhibe eden etki mekanizmasına benzer mekanizmalar üzerinden antiinflamatuvar aktivite gösterdikleri kayıtlıdır [33, 43, 72].

Örnek olarak, *Andrographis paniculata*'dan elde edilen andrografolit, *Cannabis sativa*'dan elde edilen THC ve CBD ve *Panax ginseng*'den elde edilen ginsenositler, NALp3 inflamozomunun aktivasyonunu inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterdiği belirtilmiştir [33, 43 72]. *Bupleurum falcatum*'dan elde edile saikosaponinler; *Eleutherococcus senticosus*'tan eloterozit E [54]; *Glycyrrhiza glabra*'dan likoflavononlar [91]; *Glycyrrhiza uralensis*'den izoliquiritigenin [84]; *Pinellia ternata*'dan lectin [92]; *Schisandra chinensis*'ten şizandrin [58, 59]; *Scutellaria baicalensis*'ten baikalin [93]; *Zingiber officinale*'den gingerol ve shogaol [94]; *Ziziphus jujubae*'dan flavonoitler, NF- κ B aktivitesini inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterdiği belirtilmiştir [79].

Ek olarak, bazı gıdaların inflamasyon ve endotel disfonksiyonun artışı ile ilişkili olduğu, belirli makro ve mikro besinlerin eksikliği veya fazlalığının immün sistem fonksiyonlarını büyük ölçüde etkileyerek kronik inflamatuvar hastalıkların gelişme riskini artırdığı belirtilmekte, anti-inflamatuvar/pro-inflamatuvar oranı yüksek tıbbi bitkilerce zenginleştirilmiş kapsamlı bir beslenme programının da AAA akut ataklarının kontrolünde önemli bir rol oynayabileceği kaydedilmektedir. Ayrıca antiinflamatuvar etkili takviyelerin ve antioksidanlar açısından zengin bir diyetin AAA semptomlarını azaltıp hastanın yaşam kalitesini artırdığı bildirilmektedir [95]. AAA'nın birinci basamak tedavisinde güncel olarak kullanılan kolşisin ciddi yan etkilere neden olmaktadır, terapötik aralığı düşüktür ve bazı vakalarda tedaviye direnç ve intolerans gözlenmektedir [10, 16].

Bu çalışmada AAA'da kullanılan potansiyel tıbbi bitkiler veya kombinasyonları değerlendirilmiş, *Cannabis sativa* L., *Andrographis paniculata* Nees. ve diğer bitki

kombinasyonlarının sınırlı bir hasta grubunda yapılan çalışmalarında; antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkilerinden dolayı atak şiddetini azaltmada etkili olduğu gözlenmiştir [35, 36, 45]. Tıbbi bitkilerin otoinflamatuvar hastalıklardaki etkinliğini anlamak için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır. Diğer bitkilerin veya bitki kombinasyonlarının AAA tedavisinde terapötik olarak kullanımı için daha fazla klinik çalışma gerçekleştirilmelidir.

Funding / Fon desteği

The authors did not receive support from any organization for the submitted work.

Yazarlar, gönderilen çalışma için herhangi bir kuruluştan destek almamıştır.

Data Availability statement / Veri Kullanılabilirliği bildirim

The authors confirm that data supporting the findings of this study are available in the article.

Yazarlar, çalışmanın bulgularını destekleyen verilerin makalede mevcut olduğunu onaylamaktadır.

Compliance with ethical standards / Etik standartlara uyum

Conflict of interest / Çıkar çatışması

The authors declare no conflict of interest.

Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemektedir.

Ethical standards / Etik standartlar

The study is proper with ethical standards.

Çalışma etik standartlara uygundur.

Authors' contributions / Yazar katkıları

All authors conceived and designed the work. All authors reviewed the literature, collected data and contributed to the preparation of the manuscript.

Tüm yazarlar çalışmayı düşündü ve tasarladı. Tüm yazarlar literatürü gözden geçirdi, veri topladı ve yazının hazırlanmasına katkıda bulundu.

Kaynaklar

1. Ozen, S., I. Kone-Paut, and A. Gül. Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 2017. 47(1): p. 115-120.
2. Onen, F., Familial mediterranean fever. *Rheumatology international*, 2006. 26(6): p. 489-496.
3. Çobankara, V. and A. Balkarlı, Ailesel Akdeniz Ateşi. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 2011. 4(2): p. 86-98.
4. Lidar, M. and A. Livneh, Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med*, 2007. 65(9): p. 318-24.
5. Petrushkin, H., et al., Clinical review: familial mediterranean fever—an overview of pathogenesis, symptoms, ocular manifestations, and treatment. *Ocular Immunology and Inflammation*, 2016. 24(4): p. 422-430.
6. Kasapçopur, Ö. and N. ARISOY, Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuvar hastalıklar Derleme. *Türk Pediatri Arşivi*, 2006. 41(1): p. 9-17.
7. Alghamdi, M., Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clinical rheumatology*, 2017. 36(8): p. 1707-1713.
8. Benson, M.D., Amyloidosis. *Encyclopedia of life sciences*, 2001. 1: p. 1-8.
9. Lee, A. and H.A. Blair, Anakinra in familial Mediterranean fever: a profile of its use. *Drugs & Therapy Perspectives*, 2021. 37(3): p. 101-107.
10. Tufan, A. and H. Lachmann, Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2020. 50(10): p. 1591-1610.

11. Ade, R. and M.K. Rai, Colchicine, current advances and future prospects. *Nusantara Bioscience*, 2010. 2(2).
12. Cerquaglia, C., et al., Pharmacological and clinical basis of treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF) with colchicine or analogues: an update. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy*, 2005. 4(1): p. 117-124.
13. Dasgeb, B., et al., Colchicine: An Ancient Drug with Novel Applications. *British Journal of Dermatology*, 2018. 178(2): p. 350-56.
14. Roubille, F., et al., Colchicine: An Old Wine in a New Bottle? *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, 2013. 12(1): p. 14-23.
15. Zhang, F. S., et al., Therapeutic Potential of Colchicine in Cardiovascular Medicine: A Pharmacological Review. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2022. 43(9): p. 2173-2190.
16. Grattagliano, I., et al., Novel therapeutics for the treatment of familial Mediterranean fever: from colchicine to biologics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2014. 95(1): p. 89-97.
17. Molad, Y., Update on colchicine and its mechanism of action. *Current rheumatology reports*, 2002. 4(3): p. 252-256.
18. Leung, Y.Y., L.L.Y. Hui, and V.B. Kraus. Colchicine—update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 2015. 45(3): p. 341-350.
19. Gül, A., Treatment of familial Mediterranean fever: colchicine and beyond. *Israel Medical Association Journal*, 2014. 16(5): p. 281-284.
20. Schlesinger, N., B.L. Firestein, and L. Brunetti, Colchicine in COVID-19: an old drug, new use. *Current pharmacology reports*, 2020. 6(4): p. 137-145.
21. Portincasa, P., Colchicine, biologic agents and more for the treatment of familial mediterranean fever. The old, the new, and the rare. *Current medicinal chemistry*, 2016. 23(1): p. 60-86.
22. Joshi, C., E.S. Priya, and C. Mathela, Isolation and anti-inflammatory activity of colchicinoids from *Gloriosa superba* seeds. *Pharmaceutical biology*, 2010. 48(2): p. 206-209.
23. Ben-Chetrit, E., and M. Levy. Colchicine: 1998 Update. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 1998. 28(1) p. : 48-59.
24. Rigante, D., et al., The pharmacologic basis of treatment with colchicine in children with familial Mediterranean fever. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2006. 10(4): p. 173.
25. Niel, E. and J.-M. Scherrmann, Colchicine today. *Joint bone spine*, 2006. 73(6): p. 672-678.
26. Lidar, M., et al., Intravenous colchicine for treatment of patients with familial Mediterranean fever unresponsive to oral colchicine. *The Journal of rheumatology*, 2003. 30(12): p. 2620-2623.
27. Goldbart, A., et al., Near fatal acute colchicine intoxication in a child. A case report. *European journal of pediatrics*, 2000. 159(12): p. 895-897.
28. Bagherniya, M., et al., Medicinal plants and bioactive natural products as inhibitors of NLRP3 inflammasome. *Phytotherapy Research*, 2021. 35(9): p. 4804-4833.
29. Bacanlı, M., et al., Phytochemicals Used in Autoimmune Disorders. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 2020. 40(2): p. 83-92.
30. Bonini, S.A., et al., *Cannabis sativa*: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Journal of ethnopharmacology*, 2018. 227: p. 300-315.
31. Gökgöz, A., and E. Yılmaz Can, Medikal Ve Endüstriyel Açından Kannabinoidlerin Önemi Ve Türkiye Ekonomisine Katkı Potansiyeli. *Medical Journal of Western Black Sea*, 2021. 5(3): p. 315-323.
32. ElSohly, M.A., et al., Phytochemistry of *Cannabis sativa* L. *Phytocannabinoids*, 2017: p. 1-36.
33. Suryavanshi, S. V., I. Kovalchuk, and O. Kovalchuk, Cannabinoids as key regulators of inflammasome signaling: a current perspective. *Frontiers in Immunology*, 2021. 11: p. 1-20.
34. Giorgi, V., et al., Cannabis and autoimmunity: Possible mechanisms of action. *ImmunoTargets and Therapy*, 2021. 10: p. 261-271.

35. Habib, G. and U. Levinger, Medical cannabis in treatment of resistant familial Mediterranean fever. *The American Journal of Case Reports*, 2019. 20: p. 1340.
36. Holdcroft, A., et al., Pain relief with oral cannabinoids in familial Mediterranean fever. *Anaesthesia*, 1997. 52(5): p. 483-486.
37. Samy, R.P., M. Thwin, and P. Gopalakrishnakone, Phytochemistry, pharmacology and clinical use of *Andrographis paniculata*. *Natural Product Communications*, 2007. 2(5): p. 1934578X0700200519.
38. Akbar, S., *Andrographis paniculata*: a review of pharmacological activities and clinical effects. *Alternative Medicine Review*, 2011. 16(1): p. 66-77.
39. Rao, Y.K., et al., Flavonoids and andrographolides from *Andrographis paniculata*. *Phytochemistry*, 2004. 65(16): p. 2317-2321.
40. Sharma, A., K. Lal, and S.S. Handa, Standardization of the Indian crude drug Kalmegh by high pressure liquid chromatographic determination of andrographolide. *Phytochemical analysis*, 1992. 3(3): p. 129-131.
41. Madav, S., H. Tripathi, and S. Mishra, Analgesic, antipyretic and antiulcerogenic effects of andrographolide. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1995. 57(3): p. 121.
42. Panossian, A., et al., Plasma nitric oxide level in familial mediterranean fever and its modulations by Immuno-Guard. *Nitric Oxide*, 2003. 9(2): p. 103-110.
43. Khanna, K., et al., Andrographolide Ameliorates Inflammation through Inhibition of NLRP3 Inflammasome Activation in Intestinal Epithelial Cells. *Japanese Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2019. 2(6): p. 1-9.
44. Hossain, S., et al., *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Wall. ex Nees: An Updated Review of Phytochemistry, Antimicrobial Pharmacology, and Clinical Safety and Efficacy. *Life*, 2021. 11(4): p. 348.
45. Bone, K., M. Simon Mills, and M. Fnimh, *Principles and practice of phytotherapy: modern herbal medicine*. 2012: Elsevier Health Sciences.
46. Amaryan, G., et al., Double-blind, placebo-controlled, randomized, pilot clinical trial of ImmunoGuard®—a standardized fixed combination of *Andrographis paniculata* Nees, with *Eleutherococcus senticosus* Maxim, *Schizandra chinensis* Bail. and *Glycyrrhiza glabra* L. extracts in patients with Familial Mediterranean Fever. *Phytomedicine*, 2003. 10(4): p. 271-285.
47. Kaur, R., H. Kaur, and A.S. Dhindsa, *Glycyrrhiza glabra*: a phytopharmacological review. *International journal of pharmaceutical Sciences and Research*, 2013. 4(7): p. 2470-2477.
48. Sargin, S. A., E. Akçicek, and S. Selvi, An ethnobotanical study of medicinal plants used by the local people of Alaşehir (Manisa) in Turkey. *Journal of ethnopharmacology*, 2013. 150(3): p. 860-874.
49. Altundag, E., and M. Ozturk, Ethnomedicinal studies on the plant resources of east Anatolia, Turkey. *Procedia-Social and Behavioral Sciences*, 2011. 19: p. 756-777.
50. Al-Snafi, A.E., *Glycyrrhiza glabra*: A phytochemical and pharmacological review. *IOSR Journal of Pharmacy*, 2018. 8(6): p. 1-17.
51. Onbaşı, D., and A. Dal, Türk Farmakopesindeki Tıbbi Bitkilerinin İncelenmesi. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 2020. 7(1): p. 22-36.
52. Sun, Y.-L., L.-D. Liu, and S.-K. Hong, *Eleutherococcus senticosus* as a crude medicine: Review of biological and pharmacological effects. *Journal of Medicinal Plants Research*, 2011. 5(25): p. 5946-5952.
53. Davydov, M. and A.D. Krikorian, *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. & Maxim.) Maxim.(Araliaceae) as an adaptogen: a closer look. *Journal of ethnopharmacology*, 2000. 72(3): p. 345-393.
54. Ahn, J., et al., Eleutheroside E, an active component of *Eleutherococcus senticosus*, ameliorates insulin resistance in type 2 diabetic db/db mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013. 2013: 1-9.

55. Hancke, J., R. Burgos, and F. Ahumada, *Schisandra chinensis* (Turcz.) baill. Fitoterapia, 1999. 70(5): p. 451-471.
56. Mocan, A., et al., Comparative studies on polyphenolic composition, antioxidant and antimicrobial activities of *Schisandra chinensis* leaves and fruits. Molecules, 2014. 19(9): p. 15162-15179.
57. Zhao, T., et al., Antitumor and immunomodulatory activity of a water-soluble low molecular weight polysaccharide from *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. Food and chemical toxicology, 2013. 55: p. 609-616.
58. Guo, L.Y., et al., Anti-inflammatory effects of schisandrin isolated from the fruit of *Schisandra chinensis* Baill. European journal of pharmacology, 2008. 591(1-3): p. 293-299.
59. Kang, S., et al., Identification of a novel anti-inflammatory compound, α -cubebenoate from *Schisandra chinensis*. Journal of ethnopharmacology, 2014. 153(1): p. 242-249.
60. Saruwatari, J., et al., The in-vivo effects of sho-saiko-to, a traditional Chinese herbal medicine, on two cytochrome P450 enzymes (1A2 and 3A) and xanthine oxidase in man. Journal of pharmacy and pharmacology, 2003. 55(11): p. 1553-1559.
61. Kırıcı, D., et al., *Bupleurum Lophocarpum* Boiss. & Balansa Ve *B. Heldreichii* Boiss. & Balansa Türlerinin Uçucu Yağ Bileşimleri. Eskişehir Teknik Üniversitesi Bilim Ve Teknoloji Dergisi-C Yaşam Bilimleri Ve Biyoteknoloji, 2019. 8(2): p. 212-217.
62. Saraçoğlu, H. T., M. Akin and A. Ünver, Total Phenolic Content, Free Radical Scavenging Activity and Antibacterial Activity of Some *Bupleurum* Species. Cumhuriyet Science Journal, 2022. 43(2): p. 171-175.
63. Ashour, M.L. and M. Wink, Genus *Bupleurum*: a review of its phytochemistry, pharmacology and modes of action. Journal of pharmacy and pharmacology, 2011. 63(3): p. 305-321.
64. Yang, F., et al., Radix *Bupleuri*: a review of traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology, and toxicology. BioMed Research International, 2017. 2017: p. 1-22.
65. Park, W. H., et al., Ethanol extract of *Bupleurum falcatum* and saikosaponins inhibit neuroinflammation via inhibition of NF- κ B. Journal of ethnopharmacology, 2015. 174(4): 37-44.
66. Coon, J.T. and E. Ernst, *Panax ginseng*: a systematic review of adverse effects and drug interactions. Drug Safety, 2002. 25(5): p. 323-44.
67. Taşdemir, A., and A. M. Yaman, Ginsengin Özellikleri Ve Sağlık Üzerine Etkileri. Sağlık Akademisi Kastamonu, 2017. 2(3): p. 211-222.
68. Choi, K.t., Botanical characteristics, pharmacological effects and medicinal components of Korean *Panax ginseng* CA Meyer. Acta Pharmacologica Sinica, 2008. 29(9): p. 1109-1118.
69. Ernst, E., *Panax ginseng*: an overview of the clinical evidence. Journal of Ginseng Research, 2010. 34(4): p. 259-263.
70. Deliorman, D., Adaptojenler Ve Adaptojenik Aktivite Taramasında Kullanılan Farmakolojik Testler. Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University, 2000. 29(2) p. 33-48
71. Kim, J. H., et al., Role of ginsenosides, the main active components of *Panax ginseng*, in inflammatory responses and diseases. Journal of ginseng research, 2017. 41(4): p. 435-443.
72. Ratan, Z. A., et al., Adaptogenic effects of *Panax ginseng* on modulation of immune functions. Journal of ginseng research, 2021. 45(1): p. 32-40.
73. Wu, Y.-Y., et al., Chemical constituents from the tubers of *Pinellia ternata* (Araceae) and their chemotaxonomic interest. Biochemical Systematics and Ecology, 2015. 62: p. 236-240.
74. Mao, R. and Z. He, *Pinellia ternata* (Thunb.) Breit: a review of its germplasm resources, genetic diversity and active components. Journal of Ethnopharmacology, 2020. 263: p. 113252.
75. Zhao, T., et al., *Scutellaria baicalensis* Georgi.(Lamiaceae): a review of its traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2019. 71(9): p. 1353-1369.
76. Hürkan, Y.K., Hünnap (*Ziziphus jujuba* Mill.) meyvesi: Geçmişten günümüze tıbbi önemi. Journal of the Institute of Science and Technology, 2019. 9(3): p. 1271-1281.

77. Mahajan, R. and M. Chopda, Phyto-Pharmacology of *Ziziphus jujuba* Mill-A plant review. *Pharmacognosy Reviews*, 2009. 3(6): p. 320-329.
78. Choi, S.-H., et al., Distribution of free amino acids, flavonoids, total phenolics, and antioxidative activities of jujube (*Ziziphus jujuba*) fruits and seeds harvested from plants grown in Korea. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2011. 59(12): p. 6594-6604.
79. Zhan, R., et al., Polysaccharide isolated from Chinese jujube fruit (*Zizyphus jujuba* cv. Junzao) exerts anti-inflammatory effects through MAPK signaling. *Journal of Functional Foods*, 2018. 40: p. 461-470.
80. Sucu, M., and İ. Gürbüz, Farklı Kaynaklardan Temin Edilen Zencefil (*Zingiber officinale* Roscoe.) Rizom Örneklerinin Farmakopeye Uygunluğunun Araştırılması. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, 2021. 11(3): p. 481-491.
81. Ali, B.H., et al., Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): a review of recent research. *Food and chemical Toxicology*, 2008. 46(2): p. 409-420.
82. Kuete, V., Medicinal spices and vegetables from Africa: therapeutic potential against metabolic, inflammatory, infectious and systemic diseases. 2017. Academic Press.
83. Aktaş, T. and H. Çölgeçen, Farklı bitki türlerinden bitki doku kültürü teknikleriyle flavonoidlerin üretimi. *Karaelmas Fen ve Mühendislik Dergisi*, 2017. 7(2): p. 665-673.
84. Kim, J. Y., et al., Isoliquiritigenin isolated from the roots of *Glycyrrhiza uralensis* inhibits LPS-induced iNOS and COX-2 expression via the attenuation of NF-κB in RAW 264.7 macrophages. *European journal of pharmacology*, 2008. 584(1): p. 175-184.
85. Shimizu, I., Sho-saiko-to: Japanese herbal medicine for protection against hepatic fibrosis and carcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2000. 15: p. 84-90.
86. Komatsu, M., et al., Familial Mediterranean fever medicated with an herbal medicine in Japan. *Pediatrics international*, 2004. 46(1): p. 81-84.
87. Tsuchiya-Suzuki, A., et al., Clinical and genetic features of familial Mediterranean fever in Japan. *The Journal of Rheumatology*, 2009. 36(8): p. 1671-1676.
88. Campbell, L., et al., The relationship between NALP3 and autoinflammatory syndromes. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016. 17(5): p. 725.
89. Zeng, X. B., et al., Medicinal plants as a source of novel autoimmune-modulating and anti-inflammatory drug products. 2022: *Frontiers in Pharmacology*.
90. Li, X., et al., Andrographolide, a natural anti-inflammatory agent: An Update. *Frontiers in Pharmacology*, 2022. 13: p. 1-23.
91. Frattaruolo, L., et al., Antioxidant and anti-inflammatory activities of flavanones from *Glycyrrhiza glabra* L.(licorice) leaf phytocomplexes: Identification of licoflavanone as a modulator of NF-κB/MAPK pathway. *Antioxidants*, 2019. 8(6): p. 186-201.
92. Yu, H. L., et al., *Pinellia ternata* lectin exerts a pro-inflammatory effect on macrophages by inducing the release of pro-inflammatory cytokines, the activation of the nuclear factor-κB signaling pathway and the overproduction of reactive oxygen species. *International Journal of Molecular Medicine*, 2015. 36(4): p. 1127-1135.
93. Suh, M. G., et al., Anti-inflammatory action of herbal medicine comprised of *Scutellaria baicalensis* and *Chrysanthemum morifolium*. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 2020. 84(9): p. 1799-1809.
94. Habib, S. H. M., et al., Ginger extract (*Zingiber officinale*) has anti-cancer and anti-inflammatory effects on ethionine-induced hepatoma rats. *Clinics*, 2008. 63(6): p. 807-813.
95. Mansueto, P., et al., Familial Mediterranean Fever and Diet: A Narrative Review of the Scientific Literature. *Nutrients*, 2022. 14(15): p. 3216-3227.