

COVID-19 Pandemisine Etki Potansiyeli Olan Tıbbi Bitkiler Üzerine Bir Derleme*

A Review on Medicinal Plants with Potential Effect on COVID-19 Pandemic

Ali Eren Nizamoğluⁱ, Gamze Kökdilⁱⁱ

ⁱLisans Öğrencisi, Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, <https://orcid.org/0009-0001-8168-3207>

ⁱⁱProf.Dr. Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi AD., <https://orcid.org/0000-0001-8832-4322>

ÖZ

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu yeni koronavirus hastalığı (COVID-19) dünya genelinde pandemiye neden olmuştur. Ani gelişen solunum sıkıntısı ile ortaya çıkan bu virüs, özellikle immün yetersizliği olan bireylerde ölümcül olarak seyretmektedir. İlk çağlardan itibaren sağlık sorunlarına çözüm bulmak amacıyla bitkilerden yararlanan insanların tıbbi bitkilere olan ilgisi COVID-19 pandemisi ile artmıştır. COVID-19'dan korunmada ve tedavide etkili olabilecek bileşiklerin araştırılmasında tıbbi bitkiler, bu virüsün aktivitesini inhibe eden, viral enfeksiyonları iyileştirebilen veya önleyebilen biyolojik aktiviteleri, düşük yan etkileri nedeniyle değerli kaynaklardır. Bu bitkilerin ekstraktları ve/veya bunlardan izole edilen biyoaktif bileşikler hastalığı kontrol altına alabilecek ilaç formülasyonu geliştirilmesi için güçlü adaylar olarak görülmektedir. Bu derlemede, antiviral etkisi veya bağışıklık sistemine etkinliği bilinen ve COVID-19 pandemisine etki potansiyeli olan *Thymus* sp. ve *Origanum* sp. (Kekik), *Tilia* sp. (Ihlamur), *Salvia* sp. (Adaçayı), *Zingiber officinale* (Zencefil), *Curcuma longa* (Zerdeçal), *Allium sativum* (Sarımsak), *Glycyrrhiza glabra* (Meyan) ve *Camellia sinensis* (Çay) bitkilerinin terapötik etkileri son yıllarda yapılan bilimsel araştırmalar incelenerek sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Tıbbi bitkiler, Antiviral etki, Terapötik etki

ABSTRACT

The new coronavirus disease (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) has caused a pandemic worldwide. This virus, which occurs with sudden respiratory distress, is fatal especially in immunocompromised individuals. The interest of people, who have been using plants to find solutions to health problems since ancient times, has increased with the COVID-19 pandemic. In the search for compounds that may be effective in the prevention and treatment of COVID-19, medicinal plants are valuable resources due to their existing biological activities, that inhibit the activity of this virus, cure or prevent viral infections, and low side effects. Extracts of these plants and/or bioactive compounds isolated from them are considered strong candidates for the development of drug formulations that can control the disease. Thyme (*Thymus* sp. and *Origanum* sp.), Linden (*Tilia* sp.), Sage (*Salvia* sp), Ginger (*Zingiber officinale*), Turmeric (*Curcuma longa*), Garlic (*Allium sativum*), Licorice (*Glycyrrhiza glabra*) and Tea (*Camellia sinensis*) are medicinal plants with antiviral or immunomodulatory activity. In this review, potential therapeutic effects of these plants against Covid-19 are presented based on recent scientific researches.

Key words: COVID-19, Medicinal plants, Antiviral effect, Therapeutic effect

*Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi 2024;14(2):194-204

DOI: 10.31020/mutfd.1384133

e-ISSN: 1309-8004

Geliş Tarihi – Received: 31 Ekim 2023; Kabul Tarihi - Accepted: 22 Mart 2024

İletişim - Correspondence Author: Ali Eren Nizamoğlu <alierennizamoglu@gmail.com>

Giriş

Koronavirüsler (CoV), soğuk algınlığı gibi toplumda yaygın görülen, hafif enfeksiyon tablolarından, Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) gibi daha ciddi enfeksiyon tablolarına neden olabilen büyük bir virüs ailesidir. 31 Aralık 2019’da Dünya Sağlık Örgütü Çin Ülke Ofisi, Çin’in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını bildirmiştir. 7 Ocak 2020’de etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs (2019- nCoV) olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 2019-nCoV hastalığının adı COVID-19 olarak kabul edilmiş, virüs SARS-CoV’e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü, COVID-19 salgınını 30 Ocak 2020’de “uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu” olarak sınıflandırmış, ilk salgının başladığı Çin dışında 113 ülkede COVID-19 vakalarının görülmesi, virüsün yayılımı ve şiddeti nedeniyle 11 Mart 2020’de küresel salgın (pandemi) olarak tanımlamıştır.¹

COVID-19’un kesin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte virüs, konakçı epitelyal hücrelerin yüzeyinde yüksek oranda eksprese edilen Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2 (ACE2) adı verilen spesifik reseptörler yoluyla alt solunum yoluna saldırma yeteneğine sahiptir.² Virüs, toplum içinde solunum damlacıkları, hasta bireyler ve kontamine yüzeyler ile doğrudan temasla bulaşmaktadır. Enfekte kişilerin yaklaşık %20’sinde hastalık hastane tedavisine ihtiyaç duyacak şiddette devam ederken çoğu kişide ise hafif veya orta düzeyde semptomlar görülmüştür. Bazı hastalarda Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ASSS) ve organ hasarı semptomları da gözlenmiştir. Hastalığı daha şiddetli geçirme riski altında bulunan hasta grupları yaşlılar, kronik hastalığı olanlar ve bağışıklık yetersizliği olan hastalardır.^{2,3}

Öksürük, ateş, nefes darlığı, yorgunluk, baş ağrısı, kas ağrısı, balgam oluşumu, diyare, burun akıntısı COVID-19 hastalarının yaygın olan semptomlarıdır. Mevcut olarak kullanılan sentetik ilaçlar esasen solunum yolu semptomlarına odaklansa da bazı tıbbi bitkilerin etkili bileşenleri COVID-19’un genel semptomlarını hafifletmek amacıyla kullanılabilir. Hastalar doğal kaynaklı olması sebebiyle tıbbi bitkileri çoğunlukla güvenilir kabul etmektedir ve terapötik/koruyucu amaçlar için kullanılmaktadır. Ancak bitkisel ürünlerin yan etkileri ile ilgili bilimsel veriler her durum için tam anlamıyla yeterli olmamaktadır.⁵ Bu çalışmada COVID-19 üzerine etki potansiyeli olan bazı tıbbi bitkilerle ilgili yapılmış çalışmalar incelenerek derlenmiştir.

Kekik

Türkiye’de “kekik” olarak adlandırılan bitkiler *Thymus*, *Origanum*, *Satureja*, *Tymbra* ve *Coridothymus* cinslerine ait türlerdir. Bu cinslere ait türlerin uçucu yağlarının ana bileşenleri (bazı istisnalar dışında) genellikle karvakrol veya timol ya da her ikisidir. Ayrıca kekik yaprakları, çok sayıda fenolik bileşik içermektedir. Kekikte, apigenol, luteolin gibi flavonoidler; kafeik asit, rosmarinik asit, p-hidroksibenzoik asit, ferulik asit, gentsik asit, p-kumarik asit ve tanenler bulunmaktadır.^{6,7} Taze kekiğin antioksidanlar bakımından zengin olduğunu bildirilmiştir. Bu antioksidan özellik öncelikle fenolik bileşiklerdeki zenginlikten kaynaklanmaktadır ve serbest radikal süpürücüler, metal iyon şelatörleri, oksidatif enzimlerin inhibitörleri olarak hareket etme yetenekleriyle ilgilidir. Bundan dolayıdır ki geleneksel tedavilerde kekik gastrointestinal hastalıklarda, bronşit gibi solunum rahatsızlıkları başta olmak üzere farklı hastalıkların tedavisinde de yaygın olarak kullanılmıştır. Ayrıca kekiğin sulu ekstresi baş ağrısını, baş bitini, mide rahatsızlığını gidermek için kullanılmaktadır.⁸

Bir antiviral aktivite araştırmasında kekiğin sulu ekstresi özellikle HSV-1 ve HSV-2’ye karşı antiviral aktivite göstermiştir.⁶ Sardari ve ark. tarafından 2021’de kekiğin (*Thymus vulgaris*) COVID-19 ile enfekte olmuş hastalara etkisini görmek için hastanede çalışma yapılmıştır. Çalışmaya katılan gönüllü hastalar, doktorlar tarafından reçete edilen ilaçlarının yanında yedi gün boyunca her sekiz saatte bir 5 ml kekik uçucu yağı verilen COVID-19 ile enfekte bir grup ve sadece doktorlar tarafından reçete edilen ilaçlar verilen COVID-19 ile enfekte bir grup olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Çalışma sonucunda ilaçların yanında kekik verilen gruptaki iyileşme oranı diğer gruba göre daha yüksek çıkmıştır. Kekik uçucu yağının verilmesinden bir hafta sonra kan üre azotunda önemli düşüş gözlemlenmiştir.⁹

Schonknecht ve ark.nın kekikteki ana bileşenlerden timol'ün üst solunum yolu enfeksiyonu üzerindeki etkisini, öksürüğü ve nefes darlığını azaltmadaki rolünü belirlemek için yaptıkları araştırmada, kekiğin etkili olduğu gösterilmiştir.^{6,10} Javed ve ark. tarafından COVID-19 kapsamında karvakrolün biyolojik ve farmakolojik özellikleri araştırılmıştır. Bu bileşiğin güçlü antioksidan ve immünomodülatör etkileri, konakçı hücresel bağışıklığı arttırdığı ve ACE2 reseptörlerine müdahale ettiği saptanmıştır. Bu nedenle SARS-CoV-2'nin konak hücre girişini engelleyebileceği düşünülmektedir. Ek olarak, kekikteki ana bileşenlerden karvakrol, viral proteaz ile etkileşime girmekte ve viral spike (S) glikoproteininin konakçı hücreye bağlanmasını engellemektedir.¹¹

Kekik olarak bilinen *Origanum vulgare* ve *Thymus vulgaris* başta olmak üzere birçok bitkide doğal olarak bulunan luteolin; antioksidan, antimikrobiyal, antienflamatuar, kemopreventif, kemoterapötik, kardioprotektif, antidiyabetik, nöroprotektif ve antialerjik özelliklere sahip bir moleküldür. *Thymus vulgaris*'de luteolin miktarı 452 (mg/kg taze bitki), *Origanum vulgare*'de ise 10 (mg/kg taze bitki)'dur. SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve sonrasında birçok hastada gelişen sitokin fırtınasının sonuçları değerlendirildiğinde COVID-19 ile mücadelede luteolin destek tedavisi öne çıkmaktadır. Zira luteolin SARS-CoV-2'yi diğer koronavirüslerden daha enfekte hale getiren furin kırılma bölgesinin enzimi furin proteazı inhibe ederek; IL6, TNF α düzeylerini azaltarak COVID-19 üzerinde etkili olabilir şeklinde düşünülmektedir.¹²

Halk tarafından baharat olarak ve çay şeklinde tüketilmektedir. Üst solunum yolu enfeksiyonu veya bronşit semptomları olan kişiler için 1-2 gram kuru kekik 150 ml suda demleme (infüzyon) şeklinde hazırlanmaktadır. Çalışmalara göre, 10 g oral dozun aşılması önerilmiştir. Kekik bitkisinin ait olduğu *Lamiaceae* familyasından veya kekiğin herhangi bir bileşeninden aşırı duyarlılığı olan kişilerde kekik kullanımından kaçınılması gerekir. Hamilelik veya emzirme döneminde kullanımı hakkında yeterince veri bulunmadığından tavsiye edilmez.⁶ Kekik preparatlarının çoğu sadece yetişkinlerde ve 12 yaşın üzerindeki ergenlerde kullanılmalıdır. Semptomlar bir haftadan uzun sürerse veya kullanımı sırasında kötüleşirse, bir doktora veya eczacıya danışılması tavsiye edilmektedir.¹³

Ihlamur

Ihlamur Orta Çağ'dan bu yana geleneksel olarak öksürüğü geçirmek, terlemeyi sağlayarak ateş düşürmek amacıyla kullanılmaktadır.¹⁴ *Tilia* cinsine ait türler haziran-temmuz aylarında çiçek açan büyük ağaçlardır. Drog, bitkinin çiçek durumu ya da brakteleri ile birlikte çiçek durumudur.¹⁵ Ihlamur çayı, genellikle *Tilia cordata* Miller, *Tilia platyphyllos* Scop. ve *Tilia x vulgaris* Heyne türlerinden hazırlanır ve dünya çapında halk hekimliğinde geniş bir uygulamaya sahiptir. Genellikle 150 ml kaynar suda 1.5 g bir infüzyon olarak hazırlanır, günde 2-4 kez kullanılabilir.^{16,17} Türkiye'de *Tilia cordata* Mill., *Tilia platyphyllos* Scop., *Tilia rubra* subsp. *caucasica* ve *Tilia tomentosa* yaygın olarak ihlamur olarak bilinir.¹⁷ Ihlamur için, kimyasal bileşim fenolik bileşikler başlıca kersetin glikozitleri (rutin, kersitrin ve izokersitrin), kemferol glikozit (tilirozit), prosiyanidinler ve fenolik asitler (kafeik asit, p-kumarik asit ve klorojenik asitler). Ayrıca, polisakkaritler (%3 müsilağ başlıca rabinoz, galaktoz, ramnoz, daha az miktarda da glukoz, mannoz, ve ksiloz; galakturonik ve glukuronik asitlerden oluşmuş), kondanse tanenler ve terpenoitler (uçucu yağ % 0.02-0.1 ana bileşenler 6,10,14-trimetil-2-pentadekanon gibi alkanlar ve linalool'ün yanı sıra trikosan, E-anethol) tanımlanmıştır.¹⁸ Drog, müsilağından dolayı göğüs yumuşatıcı; uçucu yağından dolayı sedatif, antispazmodik ve zayıf hipnotiktir. Droğun diyaforetik ve diüretik etkisi ise flavonoidlerden ileri gelmektedir.¹⁵ Ihlamur bitkisiyle ilgili yapılan çalışmalar daha çok bitkinin antioksidan kapasitesi, fenolik madde miktarı, mineral madde içeriği ve ağır metal düzeyi ile mikroorganizmalar üzerindeki inhibisyon etkisi üzerinedir.¹⁹ Yapılan bir araştırmada, ihlamurun sulu çiçek ekstresi test edilen Gram pozitif bakteri suşlarının (MRSA, MSSA ve *E. faecalis*) ve bir Gram negatif bakterinin (*H. influenza*) büyümesini engellediği saptanmıştır.²⁰ Ihlamur ekstraktlarının antimikrobiyal aktivitesi ile ilgili az sayıda makale bulunmaktadır. Bir çalışmada *T. tomentosa* ve *T. cordata* türlerinin brakte ve infloresanslarından elde edilen uçucu yağların antimikrobiyal aktivitesi *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Sarcina lutea* ve *Bacillus cereus*'a karşı test edilmiştir. Sadece *T. cordata* braktelerinden elde edilen uçucu yağ, Gram-pozitif bakterilere karşı önemli bir aktivite göstermiştir.²¹ Pavlovic ve ark. tarafından 2020'de yapılan bir araştırmada hem ticari hem de doğal olarak yetişen bitkilerden toplanan ihlamur infloresanslarından hazırlanan sulu alkollü çözeltilerin 23 insan ve bitki patojenine karşı antimikrobiyal aktiviteleri, kapsamlı metabolit profili, serbest radikal süpürücü

aktiviteleri araştırılmıştır. *Tilia* örnekleri sadece Gram-pozitif bakteriler üzerinde, özellikle *Bacillus subtilis* ile gözlenen en düşük MIC değerlerinin yanı sıra *Staphylococcus aureus* ve *S. pyogenes* ve *Streptococcus* mutantlarının ağız boşluğu izolatlarına karşı inhibitör etkili olarak saptanmıştır.¹⁸ Ülkemizde ailelerin COVID-19 Pandemisi Sürecinde Çocuklarının Sağlığını Korumak ve Geliştirmek İçin Başvurdukları Geleneksel Tamamlayıcı Alternatif Tedavi Yöntemleri konulu bir araştırmada, ailelerin COVID-19 pandemisi sürecinde çocuklarının öksürüğünü geçirmek için ihlamur çayını da kullandıkları sonucu çıkmıştır.²² Komisyon E, ihlamur çiçeğini soğuk algınlığı ve soğuk algınlığına bağlı öksürükler için onaylamıştır. Ihlamur çiçeği yatıştırıcı, spazm giderici, terletici, hipotansif, emoliyan, idrar söktürücü ve hafif astrenjan özelliklere sahiptir. Geleneksel olarak migren, histeri, arteriosklerotik hipertansiyon, ateşli soğuk algınlığı ve özellikle yüksek kan basıncı ile ilişkili arteroskleroz ve sinirsel gerginlik durumlarında kullanılmaktadır. Ihlamurun Avrupa Birliği ülkelerinde genellikle tek başına ya da farklı bitkilerle kombinasyon halinde çay preparatları bulunmaktadır. *Tiliae flos'*un ergenler, yetişkinler ve yaşlılarda ayrıca 4-12 yaş arasındaki çocuklarda soğuk algınlığı semptomlarının hafifletilmesinde kullanılabileceği belirtilmektedir. Çay olarak da olsa 4 yaşın altındaki çocuklarda soğuk algınlığı semptomlarının giderilmesi için kullanımı için yeterli veri olmaması nedeniyle tavsiye edilmez. Hamile ve emzirenlerde de veri eksikliği nedeniyle kullanımı tavsiye edilmemektedir.²³

Adaçayı

Salvia (adaçayı) türleri geleneksel tıpta vücudun oksidatif stres ve serbest radikal hasarına karşı korunmasında, ağrıların giderilmesinde, enflamasyon, bakteri ve virüs enfeksiyonlarına karşı korunmasında yıllar boyunca kullanılmaktadır. Çay olarak geleneksel kullanımı sindirim ve dolaşım bozuklukları, bronşit, öksürük, astım, ağız ve boğaz iltihapları, anjina, depresyon, aşırı terleme, cilt hastalıkları ve daha birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır.²⁴ *Salvia* cinsinin dünya genelinde yayılış gösteren 900 kadar taksonu bulunmaktadır. Ticari değeri en yüksek olan tıbbi adaçayı olarak adlandırılan *Salvia officinalis'*dir.²⁵ EMA monografında yer alan verilere göre adaçayı bitkisi içeren tıbbi çayların piyasalarda müstahzarları bulunmaktadır.²⁶ *Salvia* türlerinde bulunan sekonder metabolitler uçucu yağ, terpenik bileşikler, flavonoidler, steroidler ve diğer fenolik bileşiklerdir. Bu bileşenler türlere göre değişmekle birlikte başlıcaları kafur, 1,8-sineol, α -ve β -tuyon'dur. Uçucu yağında α -tuyon oranı %1-45, β -tuyon oranı %1-40 ve kafur oranı %0,4-44 arasında değişmektedir.²⁵ Ayrıca güçlü antioksidan, radikal süpürücü, aktivitelere sahip flavonoidler ve polifenolik bileşiklerin (Örneğin: karnosik asit, ursolik asit, rosmarinik asit ve kafeik asit) doğal bir kaynağıdır. Bol miktarlarda bulunan karnosik asit ve rosmarinik asit güçlü antioksidan özellik gösterirken ursolik asit antienflamatuvar özelliğe sahip olup çeşitli adaçayı müstahzarlarında antienflamatuvar etkinlik için kalite kontrol ölçüm parametresidir. *S. officinalis'*in sulu ekstresinin, antioksidan ve antiviral etkileri olduğu gösterilmiştir.²⁴ Kermanshah ve ark. tarafından yapılan araştırmada, adaçayının sulu alkollü ekstraktının, *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus rhamnosus* ve *Actinomyces viscosus* gibi bakterilerin neden olduğu diş çürüklerinin büyümesini engellediği saptanmıştır.²⁷ Birkaç çalışmada SARS-CoV-2'nin etiyolojisi ve semptomları diğer bilinen solunum yolu viral hastalıklarla karşılaştırılmıştır. *Salvia* bitki bileşenlerinin SARS-CoV-2 ile yakın ilişkili çeşitli solunum yolu virüslerine karşı terapötik potansiyelleri hakkında çok sayıda kanıt olduğu için, COVID-19 pandemilerini önlemeye veya yönetmeye yönelik dünya çözümlerinin *Salvia* türlerine odaklanmayı da getirdiği gözlenmiştir. Birkaç çalışma göstermiştir ki, bazı farklı *Salvia* türlerinden elde edilen fitokimyasallar [Örneğin: salvianolik asit A, B ve C SARS-CoV-2'nin RBD (reseptör bağlanma bölgesi)'si ile ACE2 reseptörleri arasındaki arayüze bağlanarak SARS-CoV-2 girişini engellemektedir] güçlü anti-COVID molekülleridir. Bir diğer çalışmada *Salvia* kökenli fitokimyasallardan fenolik bileşik, rutin ve benzoilli monoteren glikozit plebeiozid B'nin SARS-CoV-2 proteazı inhibe ettiği gösterilmiştir.^{28,29} Le-Trilling ve ark. tarafından 2020'de yapılan araştırmada adaçayı ve *Perilla* tıbbi çaylarının SARS-CoV-2 ye karşı antiviral aktiviteleri incelenmiştir. Başlangıç ekstre 15 g bitki yaprağının 100 ml suda kaynatılmasıyla hazırlanmıştır. Enfekte insan hücrelerinde 1:40 (litre başına 3.75 g veya fincan başına yaklaşık 0.94 g) ve 1:30 (litre başına 5 g veya fincan başına yaklaşık 1,25 g) dilüe edilen bu çaylarda önemli antiviral etkiler gözlenmiştir. 30 dakikalık kısa bir uygulama, SARS-CoV-2 replikasyonunu önemli ölçüde azaltmak için yeterli olmuştur.³⁰ Adı geçen türlerin ekstraktlarının geniş spektrumlu antiviral aktivitelerinden sorumlu bileşenlerini aydınlatmak için daha fazla çalışma gerekmektedir.

Çalışmaların çoğu in vitro ve ex vitro olarak gerçekleşmiştir. Bu nedenle ekstraktların veya bunların fitokimyasallarının ağızdan alındığında ne kadar biyolojik olarak stabil olduğuna ve biyoyararlanımlarına dair soru işaretleri bulunmaktadır. Dolayısıyla, hayvan ve insan çalışmalarına ihtiyaç vardır.²⁸ EMA monografında (2016) adaçayının birçok ülkede çay şeklinde kullanımının olduğu kayıtlıdır. Adaçayının normal kullanımı güvenlidir, monografda 12 yaş altındaki çocuklarda kullanılmamasını belirtmektedir. Ayrıca tuyon içeriği nedeniyle aşırı miktarlarda adaçayı kullanımı olumsuz etkilere sebep olabilmektedir. Preparattaki tuyon miktarı belirtilmelidir.²⁴

Zencefil

Zencefil (*Zingiber officinale*), binlerce yıldır baharat ve besin takviyesi olarak kullanımının yanında geleneksel ilaç olarak yaygın şekilde kullanılmıştır.³¹ Kimyasal olarak zencefil 400'den fazla farklı bileşik içerir, ancak zencefilin farmakolojik etkileri terpen ve fenolik bileşiklerinden kaynaklanmaktadır. Zencefilin terpen bileşenleri arasında zingiberen, bisabolen, farnesen, seskifellandren, limonen, sineol, linalol, borneol, geranial yer almaktadır. Zencefilden elde edilen terpenler antikanser, antioksidan, antiinflamatuvar, antiviral, antibakteriyel, antidiyabetik, antihiperaljezik, gastroprotektif ve nöroprotektif gibi çeşitli farmakolojik özelliklere sahiptir. Zencefilin fenolik bileşikleri arasında gingeroller, paradollar, shogaoller ve zingeron bulunmaktadır. Taze zencefilin keskinliğini veren bileşenleri, gingerollerdir. Gingeroller antikanser, antiinflamatuvar, antioksidan, antianjiyogenez, antimetastaz, antimikrobiyal, antifungal, nöroprotektif, antiemetik ve antihiperlipidemik aktivitelere sahiptir.³² Chang ve ark. 2013'te yaptığı çalışma sonucunda taze zencefilinin sulu ekstresinin solunum yolu viral enfeksiyonlarının tedavisinde kullanımını destekleyerek, insan solunum yolu sınırsız virüsüne (HRSV) ve rinovirüse karşı güçlü antiviral etkiler gösterdiğini bulmuşlardır. Taze zencefilin doza bağlı olarak hem HEp-2 hem de A549 hücre hatlarında HRSV ile indüklenen plak oluşumunu inhibe ettiği saptanmıştır. Kuru zencefilin aksine, taze zencefilin sulu ekstresi, virüs aşılmasından 1-2 saat önce verildiğinde, HRSV'nin hücre hatlarına tutunmasını ve penetrasyonunu engellediğini saptamışlardır. Yüksek konsantrasyonda taze zencefil ekstresi, mukozal hücreleri, muhtemelen viral enfeksiyona karşı koymaya katkıda bulunan IFN- β salgılaması için uyarabilir sonucuna varılmıştır. Taze zencefilin ayrıca enfekte epitel hücrelerinden interferon (IFN)- α ve IFN- β salgılanmasını uyardığını ve solunum yolunun alt kısımlarında viral replikasyonu engelleyebildiği çalışma sonucu olarak çıkmıştır.³³ Bir diğer araştırmada sulu zencefil ekstresinin makrofajlar tarafından tümör nekroz faktörü α (TNF- α) üretiminin indüklenmesi yoluyla influenza virüsü replikasyonunu bastırdığı saptanmıştır.³² Son dönemlerde bitki sekonder metabolitlerinin COVID-19 ana proteaz (Mpro)/kemotripsin-benzeri proteaz (3CLpro)'ı inhibisyonundaki potansiyelini incelemek için moleküler docking analizi kullanarak bazı araştırmalar yapılmıştır. Örneğin Khaerunnisa ve ark. tarafından kemferol, kersetin, luteolin-7-glukozit, demetoksikurkumin, naringenin, apigenin-7-glukozit, oleuropein, kurkumin, kateşin ve epikateşin-gallat, gibi moleküllerin COVID-19 MPro proteazını inhibe etme potansiyeline sahip oldukları belirlenmiştir.³⁴ Moleküler docking yaklaşımları, 8-gingerol, 10-gingerol, 6-gingerol ve zencefil bileşenlerinin PLpro (Papain benzeri proteinaz)'ı güçlü bir şekilde inhibe ettiğini göstermiştir. Moleküler docking analizleri sonucunda, 6-gingerolün, SARS-CoV-2 replikasyonu için gerekli olan bir dizi virüs proteinine (ana proteaz, SARS-CoV3C benzeri molekül ve katapsin K) yüksek bağlanma afinitesi gösterdiği bulunmuştur. 6-gingerol ayrıca SARS-CoV-2'nin S proteinine ve birkaç RNA bağlayıcı proteinine de bağlanmaktadır. Ayrıca gingerol, geraniol, shogaol, zingiberen, zingiberenol ve zingeron, MPro ile etkileşime girmektedir. Geraniol, şogaol, zingiberen, zingiberenol ve zingeron, S protein-ACE2 bağlanmasına müdahale edebilir. Moleküler docking çalışmaları göstermiştir ki 6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol, 10-shogaol, 8-paradol ve 10-paradol isimli bileşikler virüs S proteininin RBD'si ve ayrıca insan ACE2'si ile etkileşime girer, böylece SARS-CoV-2'nin yayılmasını engelleyebilirler.³² Bir çalışmada, zencefilden elde edilen bir terpen olan seskifellandren'in S proteinine bağlandığı ve dolayısıyla S protein-ACE2 etkileşimine müdahale ettiği gösterilmiştir. Tüm bu moleküler docking çalışmaları in vitro ve in vivo deneylerle desteklenmelidir.³⁵ Rabie A.M tarafından 2022'de yapılmış bir moleküler docking çalışmasında, zencefil bileşenlerinden zingiberenol ve zingiberol'ün MPro inhibitörü olarak potansiyel aday moleküller olabileceği sonucu gösterilmiştir.³⁶ Mesri ve ark. tarafından 2021'de İran'da yapılan çalışmanın sonucu, ayaktan COVID-19 şüphesi bulunan hastalarda zencefil ve ekinezya ile yapılan bir kombinasyon tedavisinin, hidrosiklorokin kullanan standart bir protokolle tedavi edilenlere kıyasla bazı klinik semptomlarını azalttığını göstermiştir. Tunus'ta yapılan araştırmanın sonuçlarına göre,

birkaç COVID-19 vakasının zencefil içeren ev ilaçları ile tedavisi, diğer bitkiler ile kombinasyonlar hastalık semptomlarını azaltmıştır.³⁷ Yapılmış araştırmaların incelenmesi moleküler docking çalışma sonuçlarının in vitro ve in vivo çalışmalarla desteklenmesi ve daha geniş kontrollü klinik çalışmaların zencefilin etkinliğini ve güvenliğini doğrulaması gerektiğini göstermiştir. EMA'nın zencefil ile ilgili monografında yer alan bilgilerde, çoğunlukla mideyi ve bağırsağı etkileyen yaygın yan etkiler (%1-10 hastada görülen) bildirilmiştir. Bunlar: geçirme, hazımsızlık ve mide bulantısıdır.³⁸ Ayrıca safra taşı olan kişilerde hekim tavsiyesiyle kullanılmalıdır. Yüksek dozlarda kullanımında kardiyak aritmi ve merkezi sinir sistemi depresyonuna yol açabilir. Kullanım amacına bağlı olarak 6-18 yaş arası çocuklarda hekim kontrolünde kullanılmalıdır. Altı yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır. Yeterli veri olmaması nedeniyle hamilelerde ve emzirenlerde kullanılmamalıdır.³⁹

Zerdeçal

Zerdeçal (*Curcuma longa*), tıbbi özellikleri nedeniyle tarih öncesi çağlardan beri günlük olarak kullanılan bir baharattır. Ayrıca analjezik, antiinflamatuvar, antiviral ve antimikrobiyal aktiviteler gibi faydalı özelliklere sahiptir, bu nedenle Ayurveda ve Siddha geleneksel tıp sistemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır.⁴⁰ Rizomları, uçucu yağ, kurkuminoidler, seskiterpenler ve steroidler içermektedir. Kurkuminoidler arasında kurkumin, dimetoksikurkumin ve bis-dimetoksikurkumin başlıca bileşiklerdir. Zerdeçalın karakteristik sarı renge sahip olması kurkuminoidler nedeniyledir. Araştırmalar kimyasal bileşenlerinin platelet agregasyon inhibisyonu, antidiyabetik, antitümör, anti-inflammatuar, antioksidan, gastroprotektif, lipit düşürücü, Alzheimer'e karşı etki vb. çok sayıda biyolojik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir.⁴¹ In vitro ve in vivo çok sayıda çalışma, kurkuminin çeşitli virüslere karşı aktif olduğunu göstermiştir. Kurkumin'in antiviral etki mekanizması karmaşıktır. Kurkuminin geniş spektrumlu antiviral aktivitesi, onu umut verici bir antiviral ilaç adayı yapmaktadır. Birkaç çalışma, kurkuminin doğrudan viral proteinlere bağlanarak anti-HIV aktivitesine sahip olduğunu göstermiştir. Bunlardan biri Seal ve ark. tarafından 2011'de yapılan klinik çalışmadır. Çalışma sonucunda kurkuminin, HIV'in ters transkriptaz enzimine bağlanarak onu inhibe eder ve böylece virüsün üremesinin baskılandığı ortaya çıkmıştır.⁴² Kim ve ark. tarafından 2009'da yapılan çalışmada sulu zerdeçal ekstratlarının Hepatit B virüsünün (HBV) üretimini engellediği ve hepatoselüler karsinom gelişimini engellediği bulunmuştur. Bu tür çalışmalar sonucunda kurkuminin hepatit virüslerine karşı antiviral etkisi olduğu varsayımı ortaya çıkmıştır.⁴³ Al Hadhrami ve ark. tarafından 2022'de sunulan vaka raporunda herpetik vezikülo ülseratif lezyonları olan 10 yaşındaki bir çocuk hastaya zerdeçal ile sistemik asiklovir tedavisine başlanılmış. Uygulamanın üçüncü gününde tam iyileşme ile sonuçlanmıştır.⁴⁴ Rajagopal ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada zerdeçal bileşenlerinin COVID-19'a karşı etkisi in-siliko olarak araştırılmış, siklokurkumin ve kurkumin gibi zerdeçalın kimyasal bileşenlerinin SARS CoV-2 ana proteazının aktif bölgesine bağlanarak önemli bir aktivite gösterebileceğini ve ileriki çalışmalar için bu bulgunun yararlı olabileceği belirtilmiştir.⁴⁵ Emirik ve ark. tarafından 2020'da COVID-19'un vital proteinleri için 30 zerdeçal bileşiği ve dokuz ilaç kullanılarak in siliko bir çalışma yapılmış. Zerdeçalın SARS-CoV-2 vital proteinlerini inhibe etme potansiyeline sahip olduğunu ve SARS-CoV-2 virüsünün anahtar proteinini inhibe ederek SARS-CoV-2'ye karşı terapötik veya koruyucu ajan kullanılabileceğini sonucu çıkmıştır.⁴⁶ Bormann ve ark. tarafından 2021'de sulu zerdeçal kökü ekstresinin antiviral aktivitesini, kurkumin içeren besin takviyesi kapsülünün çözünmüş içeriğini ve SARS-CoV-2'ye karşı saf kurkumini araştırmışlar. Kurkumin tedavisi, hücre kültürü süpernatantlarında SARS-CoV-2 RNA seviyelerini önemli ölçüde azaltmıştır.⁴⁷ Kow ve ark. tarafından 2022'de yapılan çalışmada COVID-19 hastalarından bir gruba kurkumin verilirken bir gruba kurkumin verilmiyor. Kurkumin kullanan hastalara göre kurkumin kullanılmayan hastaların ölüm oranlarının daha az olduğu sonucu çıkmıştır. Kurkumin, penetrasyon ve hücre sel sinyalleşmeyi kontrol eden yollara müdahale ederek çok çeşitli virüslere karşı aktivite göstermiştir. DNA polimeraz ve protein kinaz dahil olmak üzere 30'dan fazla viral protein ile etkileşime girdiği gösterilmiştir ve SARS-CoV-2 için potansiyel bir ajan olarak önerilmiştir. Kurkuminin, virüs penetrasyonu, sitokin fırtınasıyla ilişkili pulmoner fibroz ve vasküler koagülopati dahil olmak üzere COVID-19'un bazı patofizyolojik ve klinik özelliklerini etkileyebileceği düşünölmüştür. Kurkumin, penetrasyon ve replikasyon dahil olmak üzere viral replikasyon döngüsünün kritik adımlarını potansiyel olarak hedefleyebilir. Kurkumin, ACE2 reseptörlerini inhibe eder, böylece hücreye SARS-CoV-2 girişini önleyebilir. Bir araştırmada (in siliko), kurkuminin test edilenler arasında SARS-CoV-2 ana proteaz ile en kararlı kompleksi oluşturduğu bulunmuştur. SARS-CoV-2 ana proteaz aktivitesi

viral olgunlaşmada temeldir ve iyi bilinen ilaç hedefidir.⁴⁸ Zerdeçalın ana bileşeni kurkumin ile Cheng ve ark. tarafından 2001'de yüksek riskli veya premalign lezyonları olan hastalarda yapılan Faz I çalışmalarında kurkuminin yüksek dozlarda bile toksik etkilere sahip görünmediği sonucu çıkmıştır.⁴⁹ Zerdeçalın istenmeyen yan etkileri arasında ağız kuruluğu, şişkinlik ve mide tahrişi yer almaktadır.⁵⁰

Kullanım potansiyeli olan diğer bazı bitkiler

Literatürde yer alan çalışmalara göre viral enfeksiyonlara karşı antiviral aktivite gösteren ve bağışıklığı artırmada rol oynayan ölkemizde de sıklıkla kullanılan farklı bitkiler dikkati çekmektedir. Bu bitkiler, aktif bileşenleri ve etki mekanizmaları **Tablo 1**'de yer almaktadır.^{51,52}

Tablo 1. COVID-19 üzerine etki potansiyeli olan diğer bazı bitkiler

Bitki	Yaygın ismi	Aktif bileşen	Mekanizması
<i>Allium sativum</i>	Sarımsak	Lektin, allisin, alliin	Virüsün girişini kısıtlamak amacıyla spike proteinindeki glikanları inhibe etmek Viral replikasyonu inhibe etmek
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Meyankökü	Glisirhizin	Nitrikoksit sentaz ve nitrik oksit üretimini up-regüle etmek Konakçı hücrenin viral penetrasyonunu ve replikasyonunu önlemek
<i>Camellia sinensis</i>	Çay	Tannik asit, Epigallokateşin gallat, gallokateşin-3-gallat, epikateşingallat	3CLpro'nun katalitik kalıntılarıyla etkileşime girer S proteini inhibe eder

Tabloda yer alan sarımsak antik çağlardan beri kullanılan bir yenilebilir tıbbi bitkidir. Sarımsak polifenoller, sülfoksit ve proteinler gibi çeşitli biyoaktif sülfür bileşiklerini içerir. Bazı çalışmalarda sarımsak, bağışıklık hücreleri üzerinde olumlu etki göstermektedir. Örneğin allil metil sülfür, diallil sülfür ve diallil disülfür gibi kükürt bileşikleri, farelerde immün sistemi uyarıcı etki göstermiştir. Diallil disülfit diğer kükürt bileşikleri ile karşılaştırıldığında çok iyi sonuçlar vermektedir. Bu bileşik farelerde beyaz kan hücrelerini ve antikorlu arttırdığı bulunmuştur. Sarımsak ekstreleri T lenfosit ve makrofaj fonksiyonu üzerinde modölatör etkili olarak gözlenmiştir. Sarımsağın bileşiminde yer alan organosülfür bileşiklerin ve lektinlerin viral replikasyonu inhibe etme mekanizması ile anti-SARS-CoV etkisi vardır. Virüsün girişini kısıtlamak amacıyla spike proteinindeki glikanları inhibe ederek aktivitesini gösterir. Ayrıca ACE inhibisyonu sayesinde anti-SARS-CoV etkisine katkı sağlar.^{51,52}

Meyan kökü kronik enfeksiyonların farklı tiplerinin tedavisi için kullanılan tıbbi bitkidir. Köklerden elde edilen ham ekstrakt kurutulmuş ve ince bir toz elde edilebilir. Bu toz birçok kronik hastalık türünü tedavi etmek için oral olarak alınabilmektedir. Meyankökünün ana aktif bileşeni olan Glisirhizin, ekstraktında bulunan saponindir ve bu bileşen antimikrobiyal, immünomodölatör ve antiviral aktivite gösterir. Glisirhizin anti-SARS-CoV etkiye sahiptir, nitrikoksit sentaz ve nitrik oksit üretimini up-regüle ederek etkisini gösterir. Konakçı hücrenin viral penetrasyonunu ve replikasyonunu önleyerek aktivite gösterir. Ancak sarımsakta olduğu gibi ACE inhibisyonu yoktur.^{51,52}

Çay yaprakları, immün sistemi uyarıcı etkiye sahip olan kersetin, (-)-epigallokateşin gallat ve gallik asit bileşiklerini içerir. Tannik asit ve 3-izothaflavin-3-gallatetheaflavin-3,3'-digallat bileşenlerinin 3CLpro inhibisyonu ile anti-SARS-CoV etkisi vardır. Antienflamatuvar ve immünomodölatör etkisinin yanında ACE inhibisyonu nedeniyle anti-SARS-CoV etkisine katkı sağlar.^{51,52}

Tartışma ve sonuç

İmmun, enflamatuar ve oksidatif aracılı reaksiyonlar COVID-19 patogeneğinde yer almaktadır.³² Bazı durumlarda bitkilerin ve/veya aktif metabolitlerinin önemli terapötik katkıları sağlanması, COVID-19 tedavisi için de bitkilerin kullanılabilirliklerini düşündürmüştü ve bu konuda çeşitli araştırmalar (in vitro, in vivo, moleküler docking çalışmaları ve klinik araştırmalar) yapılmıştır. Çalışmalar bitkisel ilaçların COVID-19 yönetiminde değerli olabileceğini vurgulamaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalarda, terpenler, alkaloidler, tanenler, kumarinler, flavonoidler ve diğer polifenoller gibi fitokimyasalların, patojenik mikroorganizmalara karşı etkinliği kanıtlanmıştır. Bu etkiler, viral enzimatik ve protein aktivitelerinin durdurulması, böylece etkilenen konakçı hücrelerde viral girişin ve replikasyonun inhibe edilmesi yeteneklerine atfedilebilmektedir.⁵³

Polifenoller hem virüsün proteiniyle hem de DNA/RNA ile reaksiyona girebilmekte, hücre ölümüne neden olmaktadır. Fenolikler/polifenollerin hidroksil grupları, proteinlerin pozitif yüklü amino gruplarıyla etkileşerek proteinlerin üç boyutlu yapısını bozarak inhibisyonlarına neden olurlar. Proteinlerle olan bu interkalasyon, polifenollerin çeşitli mikroorganizmalara ve virüslere karşı aktif inhibitör etkilerini açıklamaktadır. Sonuç olarak, çok sayıda polifenol genellikle antiviral ajanlar olarak kabul edilmektedirler ve antiviral özellikleri yanı sıra antiinflamatuar, antimikrobiyal özellikleri, polifenollerin COVID-19 enfeksiyonlarına karşı araştırmalarına neden olmuştur.⁵³

Kekik ile ilgili bu konuda yapılmış çalışmalar incelendiğinde bitkinin sulu ekstresi veya uçucu yağının çalışma konularını oluşturduğu görülmektedir. Yukarıda açıklanan literatür verileri hem uçucu yağın hem de uçucu yağın ana bileşenlerinden fenolik bileşikler olan timol, karvakrolden ümit verici sonuçlar elde edildiğini, ayrıca diğer fenolik bileşen luteolin'i COVID-19 tedavisinde destek tedavisinde öne çıkardığını ortaya koymaktadır.

Adaçayı olarak bilinen ve çay şeklinde kullanılan türlerde ise bu konuda yapılan araştırmalarda genellikle bitkinin sulu veya sulu-alkollü ekstresi kullanılmıştır. Adaçayında özellikle flavonoidler, polifenolik ve terpenik bileşikler (karnosik asit, ursolik asit, rosmarinik asit gibi) bulunmaktadır. Bunlardan karnosik asit ve rosmarinik asit güçlü antioksidan özellikte iken ursolik asit antiinflamatuar etkilidir. Adaçayındaki salvianolik asit A, B ve C, fenolik bileşik rutin ve benzoilli monoterpen glikozit plebeiozid B'nin anti-COVID bileşikler olduğu çalışmalarla gösterilmiştir.^{26,28}

Terpenler, bitkilerde bulunan büyük bir sekonder metabolit grubu olup birçok bitkinin uçucu yağında da bulunabilen lipofilik bileşiklerdir. Antikanser, antiinflamatuar, antiviral, antioksidan ve antibakteriyel etkileri bilinmektedir. Ursolik asit, betulinik asit gibi terpenlerin öne çıkan antiviral aktiviteleri bu alana ilgiyi arttırmıştır.^{53,54} Virüsün iki katmanlı lipid tabakasıyla birleşerek yapısını bozan terpenik bileşikler, virüslere karşı spesifik inhibitör etkili bileşikler olarak kabul edilir. COVID-19'un dıştaki spike lipid tabakası onun konağın hücre zarına bağlanması için önemlidir. Terpenlerin COVID-19'un lipid tabakasını yok edebileceği ve bağlanma özelliklerini engelleyebileceği düşünülmektedir.⁵⁵ Son antiviral terapötik stratejiler, doğal ürünlerden proteaz enzimlerinin inhibitörlerinin tanımlanmasına yoğunlaşmıştır, özellikle terpenler bitkilerde geniş dağılımları ve küçük IC₅₀ değerleri nedeniyle dikkate değer olmuştur.⁵³

Moleküler docking çalışmaları, zencefilin terpenik bileşenlerinden zingiberenol ve zingiberol'ün MPro inhibitörü olarak potansiyel aday moleküller olabileceğini göstermektedir.³⁶ Zencefilin, şiddetli COVID-19 vakalarında birincil ölüm nedeni olan akut solunum sıkıntısı sendromuna karşı koruyucu rol sergilediği diğer bazı çalışmalarla gösterilmiştir. Zencefilde bulunan gingerol ve shogaol gibi fenolik bileşikler SARS-CoV-2'ye yüksek afinite göstermektedir, dolayısıyla spike proteiniyle konakçı ACE2 etkileşimini potansiyel olarak etkileyebileceği düşünülmektedir. Zencefil bileşenleriyle papain benzeri proteaz ve hayatta kalması için gerekli olan diğer virüs proteinleri arasındaki etkileşimler de hesaplamalı teorik modeller aracılığıyla gösterilmiştir. Bu veriler dikkate alınarak COVID-19'u tedavi etmek için alternatif terapötik ajan olarak zencefil takviyesinin COVID-19'lu bireylerin klinik belirtileri üzerindeki etkisini incelemek için klinik araştırma da yapılmıştır ve zencefil takviyesinin, COVID-19'lu bireylerin hastanede kalış süresini önemli ölçüde kısalttığı saptanmıştır, zencefil takviyesi uygulamasının gelecekteki tedavilerde uygun maliyetli strateji olabileceği önerilmiştir.⁵⁶

Zerdeçal ile ilgili yapılmış araştırmalar incelendiğinde özellikle fenolik bileşeni kurkuminin antiviral etkinliği dikkati çekmektedir. Çay şeklinde kullanımındaki etkinliğiyle ilgili veriler yeterli değilken kurkumin desteklerinin kullanımı ile ilgili araştırmalar dikkate değerdir.^{57,58}

Literatür incelendiğinde COVID-19 hastalarında görülen pulmoner semptomların tedavisi için kullanılabilir yada çeşitli virüs tiplerine karşı antiviral, antiinflamatuvar, immünomodulator, ACE2 inhibitör etkinliği olan ve geleneksel tıp sistemlerinde (Çin tıbbi, Ayurveda gibi) kullanılmış çok sayıda tıbbi bitkinin (*Allium sativum*, *Aloe vera*, *Artemisia annua*, *camelia sinensis*, *Curcuma longa*, *Cyanara scolymus*, *Glycyrrhiza glabra*, *Hibiscus sabdariffa*, *Momordica charantia*, *Olea europea*, *Zingiber officinalis*, *Punica granatum*, *Sambucus nigra* vb.) araştırıldığı görülmektedir. Bu bitkilerin ekstreleri ya da aktif sekonder metabolitleri (saponinler, antrakınonlar, terpenler, fenolik bileşikler gibi) moleküler docking çalışmaları da dahil olmak üzere çok sayıda araştırmaya konu olmuştur.^{51,52} Ayrıca COVID-19 hastalarının diyetlerine ilave edilebilecek yenebilen ya da çay olarak kullanılabilen bitkiler üzerinde de çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu derlemede ülkemizde halk arasında kolayca temin edilebilecek ve geleneksel kullanımları olan bazı bitkilere dikkat çekilmiştir. Literatürde yer alan çok sayıda çalışmaya rağmen mevcut veriler bu bitkilerin COVID-19 enfeksiyonuna karşı terapötik uygulanabilirliği konusunda yeterli değildir, bunların doğal ürün olarak SARS-CoV-2'ye karşı ilaç olarak kullanılabilirliği ve COVID-19'u önlemek için terapötik alternatif olarak değerlendirilmesi konusunda ileri araştırmaların yapılması gereklidir.

Bilgi

Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

TÜBİTAK 2209/A Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destek Programı Kapsamında Desteklenen Ali Eren NİZAMOĞLU tarafından yürütülen 1919B012101298 başvuru numaralı "COVID-19 Salgını Döneminde Mersin İlinde Sıklıkla Tercih Edilen Tıbbi Çayların Tespit Edilmesi, Terapötik Etki ve Olası Yan Etkilerinin Belirlenmesi" başlıklı projeden (2021-2022) yararlanılarak hazırlanmıştır.

Araştırmacı Katkı Oranı Beyanı

Ali Eren Nizamoğlu: Fikir, tasarım, veri toplama/işleme, analiz ve yorum, literatür tarama ve yazım, kaynak sağlama.

Gamze Kökdil: Tasarım, denetleme/danışmanlık, analiz ve yorum, literatür tarama ve yazım, eleştirel inceleme, kaynak sağlama.

Kaynaklar

1. T.C Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı 2020:7-9
2. Taha M, Haboub L. Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Causes, Pathogenesis and Efforts of Treatment. FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences 2020;45(3):279-296.
3. Baydar T, COVID-19: Sıkça Sorulan Sorular ve Yanlış Bilinenler. Uluslararası Eczacılık Federasyonu (FIP). 2020.
4. Caliskan UK, Karakus MM. Evaluation of botanicals as potential COVID-19 symptoms terminator. World J Gastroenterol 2021;27(39):6551-6571.
5. Gezmen Karadağ M, Türköz D, Topağaç Kapucu Dİ. Bitkiler ve ilaç etkileşimleri. Medeniyet Medical Journal 2013;28(4):164-70.
6. Taher MS, et al. The medicinal importance of Thyme plant (*Thymus vulgaris*). Biomedicine 2021;29;41(3):531-4.
7. Bozdemir Ç. Türkiye'de yetişen kekik türleri, ekonomik önemi ve kullanım alanları. Yuzuncu Yıl University Journal of Agricultural Sciences 2019;29(3):583-94.
8. Nabissi M, et al. Thyme extract increases mucociliary-beating frequency in primary cell lines from chronic obstructive pulmonary disease patients. Biomedicine & Pharmacotherapy 2018;105:1248-53.
9. Sardari S, et al. Therapeutic effect of thyme (*Thymus vulgaris*) essential oil on patients with covid19: A randomized clinical trial. Journal of Advances in Medical and Biomedical Research 2021;29(133):83-91.
10. Sivakumar P, Gowthaman SR. Characterization, potential application and limitation of medicinal herbs in COVID-19: A review. The Pharma Innovation Journal 2022;SP-11(6):1189-1198
11. Javed H, et al. Carvacrol, a plant metabolite targeting viral protease (Mpro) and ACE2 in host cells can be a possible candidate for COVID-19. Frontiers in Plant Science. 2021:2237.

12. Üzer FB. Luteolin Molekülü Covid-19 ile Mücadelede Bir Seçenek Olabilir mi?. Bütünleyici ve Anadolu Tıbbi Dergisi 2021;2(3):78-89.
13. EMA (2016). Thyme: *Thymus vulgaris* L. and *Thymus zygis* L., herba. European medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/thymi-herba> (EMA/307113/2016).
14. Sarıkaya AG, Doğdu S. Karacabey'de (Bursa) Doğal Yayılış Yapan Gümüş İhlamur (*Tilia tomentosa* Moench.)'un Bazı Morfolojik Özellikleri ile Yaprak ve Çiçek Uçucu Bileşenlerinin Belirlenmesi. Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi 2021(21):17-24.
15. Tanker M, Tanker N. Farmakognozi, Cilt 1, Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Yayınları No:66, 1991.
16. Silveira D, et al. COVID-19: is there evidence for the use of herbal medicines as adjuvant symptomatic therapy?. Frontiers in Pharmacology 2020;1479.
17. Erarslan ZB, Kültür Ş. A cross-sectional survey of herbal remedy taking to prevent Covid-19 in Turkey. J Res Pharm 2021;25(6): 920-936.
18. Pavlovic T, et al. Linden tea from Serbia—an insight into the phenolic profile, radical scavenging and antimicrobial activities. Industrial Crops and Products 2020;15(154):112639.
19. İncedayı B. Gazlı İhlamur Çayı İçeceğinin Bazı Özelliklerinin Araştırılması. Gıda 2017;42(4):355-63.
20. Ismail A, Hneini F, Na'was T. *Tilia cordata*: A potent inhibitor of growth and biofilm formation of bacterial clinical isolates. World J. Pharm. Res 2019;5(8):147-58.
21. Fitsiou L, et al. Volatile constituents and antimicrobial activity of *Tilia tomentosa* Moench and *Tilia cordata* Miller oils. Journal of Essential Oil Research 2007;19(2):183-5.
22. Tural Büyük E, et al. Ailelerin Covid-19 Pandemisi Sürecinde Çocuklarının Sağlığını Korumak ve Geliştirmek İçin Başvurdıkları Geleneksel Tamamlayıcı Alternatif Tedavi Yöntemleri (GETAT). Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi 2022;7(1):99-112.
23. EMA (2012) Assessment report on *Tilia cordata* Miller, *Tilia platyphyllos* Scop., *Tilia x vulgaris* Heyne or their mixtures, flos. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-tilia-cordata-miller-tilia-platyphyllos-scop-tilia-x-vulgaris-heyne-their_en.pdf (EMA/HMPC/337067/2011).
24. Hamidpour M, et al. Chemistry, pharmacology, and medicinal property of sage (*Salvia*) to prevent and cure illnesses such as obesity, diabetes, depression, dementia, lupus, autism, heart disease, and cancer. Journal of Traditional and Complementary Medicine 2014;4(2):82-8.
25. Başyigit M, Baydar H. Tıbbi adaçayı (*Salvia officinalis* L.)'nda farklı hasat zamanlarının uçucu yağ ve fenolik bileşikler ile antioksidan aktivite üzerine etkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2017;21(1):131-7.
26. EMA (2015) Assessment report on *Salvia officinalis* L., folium and *Salvia officinalis* L., aetheroleum. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/salviae-officinalis-folium> (EMA/HMPC/150801/2015).
27. Kermanshah H, et al. In vitro evaluation of antibacterial activity of hydroalcoholic extract of *Salvia officinalis* and *Pimpinella anisum* against cariogenic bacteria. Journal of Dental Medicine 2009 Sep 1;22(2).
28. Ezema CA, et al. Therapeutic benefits of *Salvia* species: a focus on cancer and viral infection. Heliyon 2022;e08763.
29. Sytar O, et al. COVID-19 prophylaxis efforts based on natural antiviral plant extracts and their compounds. Molecules 2021;26(3):727.
30. Le-Trilling VT, et al. Identification of herbal teas and their compounds eliciting antiviral activity against SARS-CoV-2 in vitro. BMC biology 2022;20(1):1-21.
31. Dissanayake KG, Waliwita WA, Liyanage RP. A review on medicinal uses of *Zingiber officinale* (ginger). International Journal of Health Sciences and Research 2020;10(6):142-8.
32. Jafarzadeh A, Jafarzadeh S, Nemati M. Therapeutic potential of ginger against COVID-19: Is there enough evidence?. Journal of Traditional Chinese Medical Sciences 2021;8(4):267-79.
33. San Chang J, et al. Fresh ginger (*Zingiber officinale*) has anti-viral activity against human respiratory syncytial virus in human respiratory tract cell lines. Journal of Ethnopharmacology 2013;145(1):146-51.
34. Khaerunnisa S, et al. Potential inhibitor of COVID-19 main protease (Mpro) from several medicinal plant compounds by molecular docking study. Preprints 2020 Mar 13;2020:2020030226.
35. Joshi A, Sunil Krishnan G, Kaushik V. Molecular docking and simulation investigation: effect of beta-sesquiphellandrene with ionic integration on SARS-CoV2 and SFTS viruses. Journal of Genetic Engineering and Biotechnology 2020 Dec;18:1-8
36. Rabie AM. New potential inhibitors of coronaviral main protease (CoV-Mpro): strychnine bush, pineapple, and ginger could be natural enemies of COVID-19. International Journal of New Chemistry 2022;9(3):433-45.
37. Mesri M, et al. The effects of combination of *Zingiber officinale* and *Echinacea* on alleviation of clinical symptoms and hospitalization rate of suspected COVID-19 outpatients: a randomized controlled trial. Journal of Complementary and Integrative Medicine 2021;18(4):775-81.
38. EMA (2011). Assessment report on *Zingiber officinale* Roscoe, rhizoma. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/draft-assessment-report-zingiberis-rhizoma_en.pdf. (EMA/HMPC/577856/2010).

39. T.C Sağlık Bakanlığı, Türkiye ilaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Tıbbi Bitki Monografıları, Zingiber officinale Roscoe. https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/dynamicModulesAttachment/ZingiberofficinaleRoscoe_05ea8585-9518-4e30-b6a2-ebf1e6264015.pdf. (erişim tarihi: 03.09.2022)
40. Singh R, Bhardwaj VK, Purohit R. Potential of turmeric-derived compounds against RNA-dependent RNA polymerase of SARS-CoV-2: An in-silico approach. *Computers in Biology and Medicine* 2021;139:104965.
41. Rajagopal K, et al. Activity of phytochemical constituents of *Curcuma longa* (turmeric) and *Andrographis paniculata* against coronavirus (COVID-19): an in silico approach. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences* 2020;6:1-0
42. Seal A, et al. Docking study of HIV-1 reverse transcriptase with phytochemicals. *Bioinformation* 2011;5(10):430.
43. Kim HJ, et al. Antiviral effect of *Curcuma longa* Linn extract against hepatitis B virus replication. *Journal of Ethnopharmacology* 2009;124(2):189-96.
44. Al Hadhrami S, Al Battashi A, Al Hashami H. Turmeric (Curcuminoids): A Possible Effective Antiviral Herb. *Advances in Infectious Diseases* 2022;12(1):159-62.
45. Emirik M. Potential therapeutic effect of turmeric contents against SARS-CoV-2 compared with experimental COVID-19 therapies: in silico study. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 2022;40(5):2024-37.
46. Bormann M, et al. Turmeric root and its bioactive ingredient curcumin effectively neutralize SARS-CoV-2 in vitro. *Viruses* 2021;13(10):1914.
47. Kow CS, Ramachandram DS, Hasan SS. The effect of curcumin on the risk of mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Phytother Res* 2022;36(9):3365-3368.
48. Brendler T, et al. Botanical drugs and supplements affecting the immune response in the time of COVID-19: Implications for research and clinical practice. *Phytotherapy Research* 2021;35(6):3013-31.
49. Cheng AL, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res* 2001;21(4B):2895-900.
50. EMA (2018). Assessment report on *Curcuma longa* L., rhizoma. European medicine Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/curcumae-longae-rhizoma>. (EMA/HMPC/749518/2016).
51. Khaliq B, et al. Medicinal Plants Against COVID-19: Ahmedah HT, Riaz M, Ahmed S, Moga MA, editors. *The COVID-19 Pandemic: A Multidisciplinary Review of Diagnosis, Prevention, and Treatment*. New York: Apple Academic Press; 2022. pp:297-337.
52. Abou Baker DH, Hassan EM, El Gengaihi S. An overview on medicinal plants used for combating coronavirus: Current potentials and challenges. *Journal of Agriculture and Food Research* 2023;20:100632.
53. Al-Kuraishy HM, et al. Traditional herbs against COVID-19: back to old weapons to combat the new pandemic. *European Journal of Medical Research* 2022;27(1):186.
54. Srivastava S, et al. A Brief Review on Medicinal Plants-At-Arms against COVID-19. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*. 2023;2023.
55. Gyebi GA, et al. Potential inhibitors of coronavirus 3-chymotrypsin-like protease (3CLpro): an in silico screening of alkaloids and terpenoids from African medicinal plants. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 2021 Jun 13;39(9):3396-408.
56. Li Y, et al. Ginger supplement significantly reduced length of hospital stay in individuals with COVID-19. *Nutrition & Metabolism* 2022;19(1):1-5.
57. Chabot AB, Huntwork MP. Turmeric as a possible treatment for COVID-19-induced anosmia and ageusia. *Cureus* 2021;13(9).
58. Vahedian-Azimi A, et al. Effectiveness of Curcumin on Outcomes of Hospitalized COVID-19 Patients: A Systematic Review of Clinical Trials. *Nutrients* 2022;14(2):256. <https://doi.org/10.3390/nu14020256>