

DERLEME / REVIEW

Koronavirüs Hastalığı'nda (COVID-19) Bağışıklık Sistemi Üzerinde Etki Gösteren Bazı Önemli Tıbbi Bitkiler ve Kullanılabilirlikleri*Some Important Medicinal Plants Affecting the Immune System in Coronavirus Disease (COVID-19) and Their Usability*Cennet ÖZAY¹ ¹İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Temel Bilimleri Anabilim Dalı, İzmir

Geliş tarihi/Received: 03.04.2021

Kabul tarihi/Accepted: 17.08.2021

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Cennet ÖZAY, Dr. Öğr. Üyesi

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,

Eczacılık Temel Bilimleri Anabilim Dalı, İzmir

E-posta: cennet.ozay@ikcu.edu.tr

ORCID: 0000-0002-1120-6122

Öz

Yakın zamanda dünyayı derinden sarsan bir salgın hastalık olarak ortaya çıkan, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu yeni koronavirus hastalığı (COVID-19) bugün de dünya genelinde etkisini sürdürmeye devam etmektedir. COVID-19, Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre Haziran 2021 tarihi itibarı ile dünyada 3.8 milyondan fazla insanın ölümüne neden olmuştur. Dünyanın çeşitli ülkelerinde bulunan aşılama programlarını başlatan ülkeler olmasına rağmen, geçirdiği mutasyonlar sonucu bulaşıcılığı arttığı belirlenen virüsün ileride nasıl bir tabloya sebebiyet vereceği bilinmemektedir. Bu bağlamda, ilk çağlardan itibaren sağlık sorunlarına çözüm bulmak amacıyla bitkilerden yararlanan insanların fitoterapötiklere olan ilgisi gün geçtikçe artmaktadır. Kanıta dayanan, rasyonel bir tedavi yöntemi olan fitoterapi ile bağışıklık sisteminin güçlendirilmesinde etkili sonuçlar alınmaktadır. Bu derlemede, antiviral etkinliği bilinen veya bağışıklık sistemi üzerinde etki gösteren *Sambucus nigra* (Kara mürver), *Zingiber officinale* (Zencefil), *Glycyrrhiza glabra* (Meyan), *Nigella sativa* (Çörek otu) ve *Allium sativum* (Sarımsak) gibi önemli tıbbi bitkilerin COVID-19'da kullanılabilirliği tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, koronavirüs, antiviral bitkiler, fitoterapi.

Abstract

The new coronavirus disease (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), which has emerged as an epidemic that has deeply shaken the world, continues to affect the worldwide today. According to the data of the World Health Organization, COVID-19 has caused the death of more than 3.8 million people in the world as of June 2021. Although there are countries that have started vaccination programs and vaccines in various countries of the world, it is not known what kind of picture the virus, which has been determined to be more contagious as a result of mutations, will cause in the future. In this context, people's interest in phytotherapy has been increasing gradually by people who have used plants to find solutions to health problems since ancient times. Effective results are obtained in strengthening the immune system with phytotherapy, which is an evidence-based, rational treatment method. In this review, the usability of important medicinal plants with known antiviral efficacy or affecting the immune system in COVID-19 such as *Sambucus nigra* (Black elderberry), *Zingiber officinale* (Ginger), *Glycyrrhiza glabra* (Licorice), *Nigella sativa* (Black cummin) and *Allium sativum* (Garlic) is discussed.

Keywords: COVID-19, coronavirus, antiviral plants, phytotherapy.

1. Giriş

Çin'in Wuhan şehri sağlık komitesi tarafından 2019 yılının sonlarına doğru, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne sebebi bilinmeyen bir dizi pnömoni vakası bildirilmiştir. Söz konusu vakaların ilkinin, 26 Aralık 2019'da hastaneye başvurmuş olan 41 yaşındaki erkek hasta olduğu tespit edilmiştir. Altı gündür devam eden ateş, göğüste sıkışma hissi, kuru öksürük ve halsizlik şikayetleri olan hastada etken saptanamaması üzerine yapılan araştırmalarda, hastanın yerel bir et ve deniz ürünleri marketinde çalıştığı, aynı ortamda bazı yabancı hayvanların da satışının yapıldığı ve hastanın temasta bulunmuş olabileceği öğrenilmiştir (1).

Koronavirüsler, hem insanlarda hem de hayvanlarda çeşitli hastalıklara yol açabilen patojenlerdir. 2019'un sonunda,

Çin'in Hubei eyaletindeki Wuhan şehrinde tanımlanan yeni koronavirüs pnömonisi hızla yayılıp öncelikle Çin genelinde ve ardından tüm dünyada artan sayıda vakalara sebep olduğundan, DSÖ tarafından 2019 koronavirüs hastalığı anlamına gelen "COVID-19" adı konularak pandemi ilan edilmiştir. Bu hastalığa sebep olan virüsün adı ise şiddetli akut solunum sendromu (severe acute respiratory syndrome) koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2) olarak güncellenmiştir (2).

SARS-CoV-2, yarasalardan kaynaklandığına inanılan ve bilinmeyen bir ara taşıyıcı yoluyla insanlara bulaşan zoonotik bir RNA virüsüdür. COVID-19'un kesin patogenezi tam olarak bilinmemektedir, ancak virüs, konakçı epitelyal hücrelerin yüzeyinde yüksek oranda eksprese edilen

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2 (ACE-2) adı verilen spesifik reseptörler yoluyla alt solunum yoluna saldırma yeteneğine sahiptir (3). Virüs, toplum içinde solunum damlacıkları (aerosoller), hasta bireyler ve kontamine yüzeyler ile doğrudan temas ile bulaşmaktadır. Virüs bulaşan kişilerin yaklaşık %20'sinde hastalık hastane tedavisine ihtiyaç duyacak şiddette seyrederken çoğu kişide ise hafif veya orta düzeyde semptomlar görülmektedir. COVID-19'un klinik semptomları, solunum ve gastrointestinal semptomların yanı sıra kas ağrısı dahil olmak üzere genellikle hafiftir. Bununla birlikte, bazı hastalar Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ASSS) ve organ hasarı nedeniyle ciddi semptomlar gösterir. Hastalığı daha şiddetli geçirme riski altında bulunan hasta grupları yaşlılar, altta yatan hastalığı olan hastalar ve doğuştan veya edinsel bağışıklık yetersizliği olan hastalardır (3,4).

COVID-19, patofizyolojisi hakkındaki bilgiler, virüsün gelişimi, ACE-2 reseptörlerinin rolü, organ tutulumunun türü ve şiddeti, koagülopati ve endotelioyopatinin önemi ve orantısız sitokin yanıtının rolü halen araştırılmaktadır. COVID-19'lu hastaların aslında heterojen bir hastalığa sahip olduğuna ve akciğer uyumu ile ventilasyondan perfüzyona uyumsuzluk farklılıklarının çok ötesine geçtiğine dair artan kanıtlar bulunmaktadır (5).

Günümüzde COVID-19 tedavisine yönelik özgün bir antiviral tedavi bulunmamaktadır. Tüm dünyadaki yaygın yaklaşım; özgün antiviral ajanlar bulunana kadar mevcut olan ve daha önce şiddetli akut solunum sendromu (SARS) ile orta doğu solunum sendromu (MERS) salgınlarında kullanılmış antiviral ajanların hastalara en kısa sürede başlanması yönündedir. COVID-19 tedavisinde ülkemizde diğer ülkelerden farklı bir algoritma izlenmektedir. Tanı almış her hastaya semptomdan bağımsız olarak T.C. Sağlık Bakanlığının önerdiği algoritmalarda yer alan tedaviler uygulanmaktadır. Algoritmalarda yer alan ilaçlar başlıca hidroklorokin, favipiravir ve azitromisindir. Hastalığın ilerleyen evrelerinde sitokin fırtınası nedeniyle ortaya çıkan klinik tabloda ampirik tedaviler de uygulanmaktadır. Interlökin (IL)-6 inhibitörleri ve steroidlerin etkili olması beklenmektedir. Bunların dışında yüksek doz C vitamini ve D vitamini gibi tedaviyi destekleyen uygulamalar da yer almaktadır (2).

Her ne kadar COVID-19'a karşı geliştirilen çeşitli tipte aşılarda dünyanın bazı ülkelerinde ve ülkemizde aşılama programları başlatılmış olsa da, salgının gelecekteki seyri hakkındaki bilinmezlikler devam etmektedir. Bu kapsamda, insanlık tarihinin başlangıcından beri hastalıkların tedavisinde kullanılan bitkilere olan ilginin de arttığı görülmektedir. Fitoterapi, yalnızca dünyada değil ülkemizde de giderek önem kazanmaktadır. 'Doğal olan her şey zararsızdır' şeklindeki kanının yanlış olduğu zihinlerde tutularak, doğru bitkiler; doğru dozda, doğru zamanda ve doğru şekilde kullanılarak COVID-19 enfeksiyonu için destekleyici ve tamamlayıcı bir tedavi sağlanabilir.

1.1. Tıbbi Bitkiler ve Fitoterapi

Ülkeler ve canlılar için flora zenginliği en önemli doğal kaynaklardan biridir. Anadolu'da üç bitki coğrafya bölgesi ile farklı tipte iklimler buluşmuş ve sonucunda özel habitatların oluşmasına sebep olmuştur. Bu nedenlerden dolayı Anadolu bir kıta özelliği göstermekte ve bu da floristik yapının son derece zengin olmasını sağlamaktadır. Türkiye florası iletim demetine sahip eğrelti ve tohumlu

bitkiler olmak üzere 11707 taksona sahiptir ve bu taksonlardan 3649 adedi endemik olup endemizm oranı %31,82'dir (6). Ülkemizin bu büyük potansiyeli; sağlığın korunması ve tedavi amacıyla yararlanılan bir tamamlayıcı tıp yöntemi olan fitoterapiye yönelik çalışmalara karşı ilgi uyandırmaktadır.

Oldukça zengin olan Türkiye florasında önemli bir yer tutan tıbbi bitkiler, çeşitli hastalıklara karşı koruyucu veya tedavi edici özelliklerinden dolayı değişik şekillerde kullanılmaktadır (7). Tıbbi bitkiler, hastalıkları iyileştirmede görev yapan aktif bileşikler içeren bitkilerdir. Yunanca phytos (bitki) ve therapy (tedavi) kelimelerinin birleşiminden oluşan "fitoterapi" terimi ise tıbbi bitkilerle tedavi anlamına gelmektedir. Fitoterapi, günümüzde hastalıkların önlenmesinde ve tedaviye yardımcı olarak bitkilerin tıbbi anlamda etkili kısımlarını, öz sularını, ekstrelerini ve bunlardan elde edilerek yapılan farklı formlarını kullanarak uygulayan, destekleyici ve tamamlayıcı amaçlı olan modern bir tedavi yöntemidir (8). İnsanlık tarihinin başlangıcından beri tedavi edici özelliği bulunan bitkilerin, hastalıklarda kullanıldığı bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre gelişmemiş olan ülkelerde nüfusun %80'i tedavi amaçlı geleneksel ilaçlar kullanırken, bu oran gelişmiş ülkelerde %40 civarında olup gelecekte tıbbi bitkilerden yararlanma oranının tüm dünyada artış göstermesi beklenmektedir (9).

Bitkilerin tedavide kullanılışı insanlığın varoluşuyla başlayıp, günümüze kadar aktararak geleneksel tıp sistemlerinin temelini oluşturmuştur. Tıbbi bitkilerdeki etkili maddelerin sentetik yolla elde edilenlere nazaran etkisinin çok yönlü olması, tıbbi bitkilerin ilaç sanayi yanında farklı pek çok alanda da kullanılmasına neden olmuştur (10). Sentetik ilaçların yan etkileri konusundaki endişeler nedeniyle tıbbi bitkilerle tedaviye (fitoterapi) olan ilgi gün geçtikçe artmaktadır. Binlerce yıldır bilinmesi, yan etkileri ve etkilerinin çok iyi gözlemlenmesi sebebiyle daha da güven kazanan fitoterapinin, özellikle günlük rahatsızlıklar olmak üzere solunum, sindirim, sinir ve üriner sistem rahatsızlıklarında, geriatride, karaciğer rahatsızlıklarında, viral hastalıklarda, onkoloji alanında ve immün sistemin güçlendirilmesi gibi birçok alanda uygulamaları kullanılmaktadır (8). Tedavi edici değere sahip bitki kısımlarından (droglar) hazırlanan tıbbi çaylar ve/veya standardize edilmiş bitki ekstraktlarından hazırlanan şurup, tablet, kapsül, draje, pomad vb. formlardaki bitkisel ilaçlarla uygulanan bir tedavi şekli olan fitoterapide, drogları bilinçli olarak ve uygun dozda kullanmak gerekmektedir. Aksi takdirde istenmeyen durumlarla karşılaşılabilir. Fitoterapi ürünleri; soğuk algınlığı, öksürük, kabızlık ve mide rahatsızlıkları gibi güncel ve yaygın hastalıklarda geleneksel bilgiler ışığında kullanılabilirken; diyabet, yüksek tansiyon, kanser ve kalp rahatsızlıkları gibi, kronik ve hayati tehlike oluşturan hastalıklarda ancak normal tedaviye destek olarak doktor kontrolünde kullanılmalıdır. Bitkisel ilaçların da bir takım yan etkilerinin (alerjik reaksiyon, mide rahatsızlıkları ve baş ağrısı) olabileceği, toksik etkiler gösterebileceği ve diğer ilaçlarla etkileşebileceği unutulmamalıdır. (11).

1.2. Fitoterapide Antiviral Etkili Bitkiler

Viral enfeksiyonlara karşı halen etkili ilaçlar geliştirilemediği için bu hastalıklar önemli bir sağlık sorunu oluşturmaya devam etmektedir. İnsanlara bulaşabilen 20 virüs familyası vardır ve bazıları aynı zamanda hayvanlarda da hastalıklara yol açmaktadır. Suçiçeği, grip, deri iltihabı, hepatit, bronşit,

AIDS, karaciğer enfeksiyonu ve daha birçok hastalık virüslerin sebep olduğu hastalıklardandır. Virüsler canlı organizmaya girerek vücudun bağışıklık sistemini yenerlerse vücutta yayılmalarını önlemek neredeyse imkansız hale gelir. Virüsün kopyalanmasını önlemek için çeşitli sentetik ilaçlar kullanılmaktadır. Buna karşın; düşük verimlilik, sitotoksosite ve virüslerin ilaçlara karşı bağışıklık kazanması gibi nedenlerden dolayı ilaç tedavisinde zorluklar yaşanmaktadır. Bir diğer antiviral tedavi ise aşılama, fakat çoğu zaman yeterince koruma sağlamaması sebebiyle bu da henüz gelişimini tamamlamamış bir metottur (12). Günümüzde geliştirilen antiviral ilaçların etkileri sınırlıdır. Doğada mevcut bulunan bitki bileşenlerinin yapısal çeşitliliği ve sayısal çokluğu göz önüne alındığında bitki dünyası yeni ve etkili antiviral tedaviler için umut verici bir kaynaktır (8).

Yapılan çalışmalar, bitkilerde çok sayıda antiviral etkili bileşiklerin bulunduğunu göstermektedir. Bu bileşikler; sekonder metabolitler olarak bilinmekte ve başlıca üç ana grupta (terpenoid bileşikler, fenolik bileşikler ve azotlu bileşikler) toplanmaktadır (13). Şimdiye kadar 83 bitki familyasından yaklaşık 219 bitkinin antiviral aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Bunlardan 149 bitki (71 familyadan), COVID-19 için etkili olabilecek başlıca sekonder metabolitlerinin belirlenmesi için taranmıştır. Bazı bitki metabolitlerinin COVID-19 ve gelecekteki muhtemel pandemilerle mücadele etmek için ileri optimizasyon ve ilaç geliştirme süreçleri için potansiyel anti-SARS-CoV-2 öncül molekülleri olarak hizmet edebileceği sonucuna varılmıştır (14).

Bitki ekstraktları ve bitki kaynaklı aktif bileşikler; farklı virüslere karşı farklı antiviral mekanizmalar gösterirler. Bazı fitokimyasallar, viral zarfı veya membran proteinlerini hedef alırken, diğerleri virüsün konakçı hücreye bağlanmasını durdurur. Bazı fitokimyasallar ise viral genom replikasyonu, viral komponentlerin sentezi ve birleştirilmesi için gerekli olan önemli viral enzimleri denatüre eder (15). Farklı sınıflardan olan kumarinler, flavonoidler, tanenler, alkaloidler, lignanlar, terpenler ve antrakoninler, antiviral aktiviteye sahip bileşiklerdir. Antiviral bitkilerden fonksiyonel gıda olarak kullanılanlar arasında; *Glycyrrhiza glabra*'dan (Meyan) elde edilen meyan şerbeti, *Salvia officinalis* (Adaçayı) bitkisi kullanılarak yapılan tıbbi çay, *Melissa officinalis*'ten (Melisa otu) melisa çayı, *Allium sativum* (Sarımsak) bitkisinin soğançıkları, *Rosa canina* (Kuşburnu) bitkisinden kuşburnu çayı, *Nigella sativa* (Çörek otu) bitkisinin tohumları sayılabilir. Avrupa'da ilaç olarak kullanılan *Sambucus nigra*'nın (Kara mürver) meyvelerinden hazırlanan şurup, hem bağışıklık sistemini güçlendirici etkiye sahip hem de antiviral etkilidir (8). *Curcuma longa*'dan (Zerdeçal) elde edilen, doğal polifenolik biyoaktif bileşen kurkuminin İnfluenza A, Hepatit A, Zika, HIV virüsleri üzerinde antiviral etkinliği gösterilmiştir. Etki mekanizması olarak virüsün hücre içerisine girişinin önlenmesi, viral replikasyonun azalması, interferon ve diğer sitokinlerin uyarılması, viral protein ekspresyonunda baskılama yer alır (16).

Hepatit B, Hepatit C, AIDS ve influenza hastalıklarının tedavisinde kullanılan *Phyllanthus* türleri ve *Glycyrrhiza glabra* antiviral olarak bilinen etkili bitkilerdir. Ülkemizde doğal olarak yetişen, günlük rahatsızlıklarda da sık kullanılan *Melissa officinalis* ve *Allium sativum* türleri ise en fazla virüs çeşidine karşı antiviral etki gösteren bitkilerdir. Tıbbi bitkilerin daha ileri araştırmalarla çalışılması, virüsler tarafından oluşturulan tehditlerin ortadan kaldırılması için

önem taşımaktadır. Antiviral etkili bitkilerle yapılan klinik in vivo ve in vitro çalışmaların kalite standartları ve sayılarının artması gerekmektedir (8).

1.3. İnsan Koronavirüslerine Karşı Potansiyel Tıbbi Bitkiler

Tıbbi bitkilerin (veya ekstraktlarının) insan koronavirüslerine karşı aktivitesini destekleyen kanıtlar çoğunlukla laboratuvar çalışmalarından kaynaklanırken, klinik veriler sınırlıdır ve özellikle COVID-19'da Geleneksel Çin Tıbbi'nde olduğu gibi çok bileşenli bitkisel preparatlara atıfta bulunmaktadır. Bitkilerin pek çok etkin maddeyi aynı anda içermeleri ve olası ilaç etkileşimleri etkinlik ve güvenilirlik ile ilgili sorulara neden olurken, pek çok araştırmada pulmoner infiltrasyonu azaltması, genel yaşam kalitesini artırması ve kortikosteroid dozunu azaltma potansiyeli nedeniyle destekleyici olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Ancak COVID-19'daki kullanımlarına yönelik randomize-klinik araştırmaların bulunmaması tedavide fitoterapi yaklaşımını sınırlandırmaktadır (17,18).

Geleneksel Çin Tıbbi ile tedavi gören 701 COVID-19 hastasında, 130 hasta iyileşmiş, 51 hastada klinik semptomlar kaybolmuş, 268 hastada semptomlarda iyileşme görülmüş ve 212 hastada hastalık belirtilerinde değişiklik izlenmemiştir. Qing Fei Pai Du (QPD) adı verilen ve içeriğinde çok farklı droglar bulunan formülasyonun Çin'in Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından da COVID-19 tedavisinde kullanılması onaylanmıştır (19). *Tanacetum parthenium*'dan (Beyaz papatya) elde edilen seskiterpen lakton partenolidin; IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, ve TNF- α 'yı baskılayıcı etkinliği nedeniyle COVID-19'da kullanıma potansiyeli bulunduğu önerilmektedir (20). Ülkemizde de yaygın gösteren "peygamber süpürgesi" olarak bilinen *Artemisia annua*'nın etanolik ekstraktlarının SARS-CoV'da EC₅₀'si (Maksimum etkinin %50'sini oluşturan konsantrasyon) 34.5±2.6 µg/mL bulunmuştur (21). *A. annua*'dan elde edilen artemisinin, ticari antimalaral olarak piyasada satılmaktadır. Ancak antimalaral özelliğinin yanında, yüksek fenolik içeriğine bağlı antioksidan etkinlik göstermesi ve profibrinolitik molekülleri inhibe ederek antifibrotik etkisi ile pulmoner fibroziste kullanıma potansiyeli nedeniyle COVID-19'da da potansiyel bir ilaç olacağı düşünülmektedir (22). Bunlarla birlikte *Astragalus membranaceus* (Çin geveni) ve *Echinacea purpurea*'nın (Ekinezya) bağışıklık sistemi üzerine etkileri nedeniyle koruyucu olarak kullanılması; *Sambucus nigra* (Kara mürver), *Pelargonium sidoides* (Güney Afrika sardunyası) ya da *Cistus incanus*'un (Pembe laden) solunum yolları enfeksiyon hastalıklarında etiyolojiden bağımsız, destekleyici olarak kullanılması da potansiyel terapötik olarak değerlendirilebilir (17).

Bağışıklık sistemi üzerinde etki gösteren çok sayıda tıbbi bitki bulunmaktadır. Solunum yolları enfeksiyonlarında kullanılan ve antiviral etkili olanlardan bazılarının COVID-19'a karşı kullanılabilirlikleri aşağıda verilmektedir (Bitkinin Latince isminden sonra, parantez içinde sırasıyla familya ve Türkçe/İngilizce isimleri belirtilmiştir).

1.3.1. *Nigella sativa* L. (Ranunculaceae - Çörek otu / Black cummin)

Birçok ülkenin halk tıbbında önemli bir tıbbi bitki olarak kullanılan *Nigella sativa*, oldukça zengin bir fitokimyasal içeriğe ve güçlü bir immünomodülatör aktiviteye sahiptir. Tohumlarından elde edilen yağın ve ekstrenin özellikle etkili bileşiği olan timokinon üzerinden immünomodülatör etkisi

bulunmaktadır. Bitkinin kuş gribi virüsü olan H5N1'e karşı kullanılan DNA aşısına adjuvan olarak kullanımının etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca interlökinler, interferonlar ve sitokin seviyesini değiştirdiğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Dolayısıyla COVID-19 hastalarında kullanılmaması daha uygun görülürken, sağlıklı kişilerde veya influenza hastalarında çörek otu yağının veya ekstresinin immünoestimulan etkisinden faydalanmak amacıyla kullanılabilir (23,24).

1.3.2. *Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae - Meyan / Licorice, sweet wood)

Bağışıklık düzenleyici fonksiyonları aktive ettiği gözlenen, *Glycyrrhiza glabra* kökünden elde edilen glisirizin, hem geniş antiviral hem de immün sistemi uyarıcı etkilere sahiptir. Bitkinin ayrıca SARS-CoV-1'e karşı önleyici etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. İnsanlarda yapılan bir çalışmaya göre lenfositlerin proliferasyonunu ve aktivasyonunu uyardığı tespit edilmiştir. Deneysel çalışmalar doğrultusunda trombositlerin pulmoner birikimini azaltıcı etkisine dayanarak akut solunum sıkıntısı sendromunu tedavi etmek için glisirizinin kullanımı önerilmiştir. Çin'de COVID-19 hastalarının tedavisinde glisirizin adjuvan olarak verilmektedir (25,26). Diüretikler, kardiyak glikozitler, antihipertansifler, kortikosteroidler, stimulan laksatifler ve elektrolit dengesini bozabilecek ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

1.3.3. *Sambucus nigra* L. (Adoxaceae - Kara mürver / Elderberry, black elder, European elder)

Meyve ve çiçekleri geleneksel olarak yüzyıllardır soğuk algınlığına karşı kullanılan *Sambucus nigra*; antioksidan, antidiyabetik, anti-enflamatuvar ve immünomodülatör aktiviteye sahiptir. Meyve ve çiçek ekstresinin veya meyve suyunun antimikrobiyal ve antiviral etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Üst solunum yolları hastalıklarında görülen semptomların giderilmesinde destekleyici etkisi mevcuttur. Özellikle soğuk algınlığı ile influenzaya karşı profilaktik ve tedavi etkinliği yüksektir. SARS-CoV-2 (COVID-19 etkeni) gibi zarflı bir virüs olan enfeksiyöz bronşit virüsü (IBV) tipi koronavirüse karşı etkili olduğu bildirilmiştir. İnterlökin ve sitokin üretimini artırdığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Sitokin üretimi immün sistemin aktivasyonu için önemli bir husus olsa da COVID-19 hastalarında görülebilen sitokin fırtınasının şiddetlenmemesi amacıyla kullanılmaması daha uygun görülmektedir. Ancak sağlıklı kişilerde veya influenza hastalarında kara mürver ekstresinin immünoestimulan (immünoprotektif) etkisinden faydalanmak amacıyla kullanılabilir (27,28). *S. nigra* içeriğinde bulunan siyanojenik glikozitler (sambunigrin) nedeniyle doz aşımında zehirlenmeye yol açabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır.

1.3.4. *Allium sativum* L. (Liliaceae - Sarımsak / Garlic)

COVID 19'da düzenleyici T hücrelerinin, sitotoksik ve yardımcı T hücrelerinin, NK hücrelerinin, monosit/makrofajların seviyelerinin düştüğü, öte yandan pro-enflamatuvar sitokinler, TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IFN- γ ve leptinin arttığı bildirilmiştir. Sarımsak ekstresi immünomodülatör etkisiyle bu durumun önlenmesine destek olabilir (29). Sarımsak takviyesi, CD4+ ve CD8+ hücrelerinde önemli bir artış sağlamaktadır. Bitki ayrıca makrofajları, lenfositleri ve doğal öldürücü (NK) hücreleri; sitokin sekresyonunun modülasyonu, immüno globulin sentezi, fagositoz ve makrofaj aktivasyonu gibi

mekanizmalarla uyarmaktadır (30). Statinler, antikoagülan ve antiplateletler, antihipertansifler, HIV/AIDS ilaçları, sitokrom P450, CYP2E1, CYP3A4 ve CYP2D6 ile metabolize olan ilaçlar ve bazı kemoterapötik ajanlar ile etkileşim gösterebilir.

1.3.5. *Zingiber officinale Roscoe* (Zingiberaceae - Zencefil / Ginger)

Zencefil anti-enflamatuvar, antimikrobiyal, antiemetik ve antioksidan özelliklere sahiptir ve boğaz ağrısı, öksürük ve solunum yolu hastalıklarında kullanılmaktadır. Klinik çalışmalar zencefil ekstresinin kullanımının akut solunum sıkıntısı sendromu, pulmoner fibrozis ve pnömoni gibi pulmoner problemleri olan kişilerde ve sepsis gibi enflamatuvar koşullara sahip kişilerde yararlı olabileceğini göstermiştir (31). Zencefilin immünomodülatör etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. In vivo çalışmalarda, zencefilin T yardımcı hücrelerinin ve NK hücrelerinin aktivitesini artırarak bağışıklık yanıtını artırdığı bildirilmiştir. Zencefil ayrıca, potent antioksidan özelliği ile bağışıklık sistemini güçlendirmektedir. Pro-enflamatuvar sitokin seviyelerini (IL-1 β , IL-6, TNF- α) düzenleyerek immün sistemi regüle etmektedir (32). Zencefilin antidiyabetikler ve kalsiyum kanal blokörleri ile etkileşme riski bildirilmiştir. Kardiyak aritmi ve merkezi sinir sistemi depresyonuna yol açabileceği için yüksek dozlarda kullanımından kaçınılmalıdır. Hamile ve emziren kadınlarda tedbiren kullanılmamalıdır. Kullanılmadan önce mutlaka hekim ve eczacıya danışılmalıdır (2).

2. Sonuç ve Öneriler

İlk çağlardan beri insanlar sağlık sorunlarına çözüm bulmak için bitkilerden yararlanmış olup elde ettikleri bilgiler değişip gelişerek günümüze kadar ulaşmıştır. Geleneksel ilaçlar, patojenlerin neden olduğu hastalıklar da dahil pek çok hastalığı iyileştirmek için yüzyıllardır kullanılmaktadır. Birçok hastalığın tedavisinde tek başına bir tedavi yöntemi olarak veya ilaçla tedaviye destek olacak şekilde kullanılan fitoterapiye ve fitoterapötiklere olan ilgi gün geçtikçe artmaktadır. Birçok bitki türünün/fitokimyasalın modern ilaçların kaynağı olduğu bilgisıyla, olası bir terapötik önlem olarak tıbbi bitkiler ve ürünleri kullanılarak bağışıklık fonksiyonlarının modülasyonu, kabul gören bir terapötik yaklaşım haline gelmiştir. Bitkiler ile ilgili istismara ve kulaktan dolma bilgilere açık olan bu alanda COVID-19'da kullanılacak bitkilerle ilgili bilimsel kanıtlara dayanan bilgiler sunulmaya çalışılmıştır.

Bitkilerde sekonder metabolizmanın ürünü olan sekonder metabolitler (fitokimyasallar), biyoyoumlu olmaları ve sentetik ilaçlara nazaran daha az toksik olmaları bakımından avantajlıdır. Fitoterapötik ajan görevi gören fitokimyasallar, özellikle SARS koronavirüslerine karşı umut verici sonuçlar göstermiştir. Tıbbi bitkiler, etnofarmakolojik özelliklere dayalı standardize ekstrakt ya da saf bileşik formunda COVID-19'a karşı test edilecek ilaç adayları olarak önemli bir rol oynamaktadır. Antiviral, anti-enflamatuvar ve antioksidan aktiviteleri kanıtlanmış bazı bitkiler, immünoestimulan özellikleri sayesinde COVID-19 yönetiminde kullanılmaya aday görülmektedir.

3. Alana Katkı

Bu derleme; son yıllarda dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de giderek artan bir ilgi gören fitoterapinin

önemini, uygulamada dikkat edilmesi gerekenlerle birlikte, COVID-19 pandemisinde destek olarak hangi bitkilerin kullanılabilir olduğuna ışık tutarak katkı sağlayacaktır.

Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir nakdi/ayni yardım alınmamıştır. Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

Teşekkür

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognози Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Tuba MERT GÖNENÇ'e öneri ve yapıcı eleştirileri için içtenlikle teşekkür ederim.

Yazarlık Katkısı

Fikir/Kavram: CÖ; **Tasarım:** CÖ; **Denetleme:** CÖ; **Kaynak ve Fon Sağlama:** Yok; **Malzemeler:** Yok; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** CÖ; **Analiz/Yorum:** CÖ; **Literatür Taraması:** CÖ; **Makale Yazımı:** CÖ; **Eleştirel İnceleme:** CÖ

Kaynaklar

1. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 2020; 579: 265-269.
2. Erdoğan Orhan İ, Uludağ MO, Süntar İ, Şahan D, Bulut S, Mancak Karakuş M, et al. Eczacılar için COVID-19 Rehberi. Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi ve Tüm Eczacı İşverenler Sendikası iş birliği ile, 2020, Ankara.
3. 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.
4. Baydar T. COVID-19: Sıkça Sorulan Sorular ve Yanlış Bilinenler. Uluslararası Eczacılık Federasyonu (FIP). 2020.
5. Yurdakök-Dikmen B, Pat Y, Dilekoz E, Summak GY, Kul O, Filazi A. Covid-19 Farmakoterapisi. Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni. 2020; 11(2): 80-114.
6. Güner A, Aslan S, Ekim T, Vural M, Babaç MT. Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler), Nezehat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora Araştırmaları Derneği Yayını, İstanbul, 2012.
7. Yeşilada E. İyileştiren Bitkiler. 2012. Hayy Kitap, 384 s.
8. Güçlü İ, Yüksel V. Fitoterapide Antiviral Bitkiler. *Deneysel Tıp Dergisi*. 2017; 7(13): 25-34.
9. Acıbuca V, Budak DB. Dünya'da ve Türkiye'de Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Yeri ve Önemi. *Çukurova Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi*. 2018; 37-44.
10. Öztürk M, Temel M, Tinmaz AB, Kil L. Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Dış Ticaretimizdeki Yeri. Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Sempozyumu, 13-15 Eylül, Tokat, 2012; 33-44.
11. Saltan G. Eczanelerde hazırlanabilecek bitkisel preparatlar ve çaylar, Eczane Eczacılığında Fitoterapötikler, Homeopatikler ve Aromaterapötikler Çalıştayı, 13 Ekim 2012, Antalya, Türkiye (Sözlü Bildiri).
12. Sohail MN, Rasul F, Karim A, Kanwal U, Attitalla IH. Plant as a Source of Natural Antiviral Agents. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*. 2011; 6: 1125-1152.
13. Özay C, Kılınçarslan Ö, Mammadov R. Brassicaceae Familyasında Savunma Mekanizmaları Olarak Ağır Metaller ve Glikozinolatlar Arasındaki İlişki. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*. 2016; 9(1): 12-22.

14. Bhuiyan FR, Howlader S, Raihan Topu, Hasan M. Plants Metabolites: Possibility of Natural Therapeutics Against the COVID-19 Pandemic. *Frontiers in Medicine*. 2020; 7: 444.

15. Amber R, Adnan, M, Tariq A, Mussarat S. A review on antiviral activity of the Himalayan medicinal plants traditionally used to treat bronchitis and related symptoms. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2017; 69(2): 109-122.

16. Roy A, Sarkar B, Celik C, Ghosh A, Basu U, Jana M, et al. Can concomitant use of zinc and curcumin with other immunity-boosting nutraceuticals be the arsenal against COVID-19?. *Phytotherapy Research*. 2020; 34(10): 2425-2428.

17. Antonelli M, Donelli D, Maggini V, Firenzuoli F. Phytotherapeutic compounds against coronaviruses: Possible streams for future research. *Phytotherapy Research*. 2020; 34(7): 1469-1470.

18. Ekici H, Yarsan E. Some Drugs Used in the Treatment of COVID-19 and Pharmacological Evaluation. *Eurasian Journal of Health Sciences*, 3(COVID-19 Special Issue). 2020; 120-129.

19. Ren JL, Zhang AH, Wang XJ. Traditional Chinese medicine for COVID-19 treatment. In *Pharmacological Research*. 2020; 155: 104743. Academic Press.

20. Bahrami M, Kamalinejad M, Latifi SA, Seif F, Dadmehr M. Cytokine storm in COVID-19 and parthenolide: Preclinical evidence. *Phytotherapy Research*. 2020; 34(10): 2429-2430.

21. Li SY, Chen C, Zhang HQ, Guo HY, Wang H, Wang L, et al. Identification of natural compounds with antiviral activities against SARS-associated coronavirus. *Antiviral Research*. 2005; 67(1): 18-23.

22. Haq FU, Roman M, Ahmad K, Rahman SU, Shah SMA, Suleman N, et al. *Artemisia annua* : trials are needed for COVID-19. *Phytotherapy Research*. 2020; 34(10): 2423-2424.

23. Koshak AE, Koshak EA. *Nigella sativa* L as a potential phytotherapy for coronavirus disease 2019: A mini review of in silico studies. *Current Therapeutic Reserach*. 2020; 93: 100602.

24. Ahmad A, Husain A, Mujeeb M, Khan SA, Najmi AK, Siddique NA, et al. A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2013; 3(5): 337-352.

25. Fiore C, Eisenhut M, Krause R, Ragazzi E, Pellati D, Armanini D, et al. Antiviral effects of *Glycyrrhiza* species. *Phytotherapy Research*. 2008; 22(2): 141-148.

26. Bailly C, Vergoten G. *Glycyrrhizin*: An alternative drug for the treatment of COVID-19 infection and the associated respiratory syndrome?. *Pharmacological Therapy*. 2020; 214: 107618.

27. Ferreira SS, Silva AM, Nunes FM. *Sambucus nigra* L. Fruits and Flowers: Chemical Composition and Related Bioactivities. *Food Reviews International*. 2020; in press. DOI: 10.1080/87559129.2020.1788578.

28. Porter RS, Bode RF. A Review of the Antiviral Properties of Black Elder (*Sambucus nigra* L.) Products. *Phytotherapy Research*. 2017; 31(4): 533-554.

29. Donma MM, Donma O. The effects of *Allium sativum* on immunity within the scope of COVID-19 infection. *Medical Hypotheses*. 2020; 144: 109934.

30. El-Saber Batiha G, Magdy Beshbishy A, G Wasef L, Elewa YHA, A Al-Sagan A, Abd El-Hack ME, et al. Chemical Constituents and Pharmacological Activities of Garlic (*Allium sativum* L.): A Review. *Nutrients*. 2020; 12(3): 872.

31. An S, Liu G, Guo X, An Y, Wang R. Ginger extract enhances antioxidant ability and immunity of layers. *Animal Nutrition*. 2019; 5(4): 407-409.

32. Magzoub M. Life Style Guideline of Ginger (*Zingiber officinale*) as Prophylaxis and Treatment for Coronaviruses (SARS-CoV-2) Infection (COVID-19). *Saudi Journal of Biomedical Research*. 2020; 5(6): 125-127.