



Kara Mürverin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkisi

The Effect of Black Elderberry on the Immune System

Başak ÖNEY¹, Zehra BAŞER²

¹Bezmalem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul
• dytbasak@gmail.com • ORCID > 0000-0003-2695-6978

²Bezmalem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul
• zehrabaser.1999@gmail.com • ORCID > 0000-0002-9430-5352

Makale Bilgisi/Article Information

Makale Türü/Article Types: Derleme Article/Review Article

Geliş Tarihi/Received: 09 Mart/March 2022

Kabul Tarihi/Accepted: 08 Ocak/January 2023

Yıl/Year: 2023 | Cilt – Volume: 8 | Sayı – Issue: 1 | Sayfa/Pages: 11-26

Atıf/Cite as: Öney, B. ve Başer, Z. "Kara Mürverin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkisi"
Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi 8(1), Nisan 2023: 11-26.

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Başak ÖNEY

KARA MÜRVERİN BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİSİ

ÖZ

Kara mürver, latince ismiyle Sambucus nigra, uzun yıllardır kullanılan Adoxaceae familyasına ait bir bitkidir. Ortak isimleri arasında kara mürver, siyah yaşlı, Avrupa yaşlısı, Avrupa mürveri ve Avrupa kara mürveri de vardır. Hipokrat tarafından doğanın en şifalı bitkisi olarak görüldüğü de bilinmektedir. Meyveleri koyu mor-siyah renktedir. 100 gramı ortalama 73 kalori içerir ve vitamin-mineral açısından oldukça zengin bir yapıya sahiptir. Kara mürver, yapısında birçok faydalı bileşik bulundurmaktadır. Bunlar arasında en önemli olanlar flavonoidler, fenolik asitler ve antosiyaninlerdir. En baskın olanı ise antioksidan özelliği olduğu bilinen antosiyaninlerdir. Bunların yanında kara mürver, içerdiği siyanojenik glikozitlerden kaynaklı olarak zehirlenmeye sebep olabilmektedir. Bunu önleyebilmek için mutlaka ısıtma işlemine maruz bırakıldıktan sonra tüketilmesi gerekmektedir. Kara mürverin diüretik, laksatif, diyaforetik, antioksidan, antiviral, immünomodülatör, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antikonvülsan, antidepresan ve antikarsinojenik gibi çeşitli etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda diyabet, hipertansiyon, obezite, hiperlipidemi, metabolik işlev bozuklukları, üriner parametreler üzerinde de kullanılabilir. Hem sağlıklı hem de hasta organizmalarda vücudun savunma mekanizmalarını düzenlemeye destek olarak bağışıklık sistemini güçlendirdiği bilinmektedir. Henüz çalışmalar yetersiz olsa da COVID-19 için de kullanılabilirliği düşünülmektedir. Bu derlemede kara mürverin antioksidan, antiviral, antibakteriyel, antiinflamatuvar, antikanser etkileri ve bağışıklık sistemiyle ilişkisinden bahsedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kara Mürver; Sambucus Nigra; Bağışıklık Sistemi; Kara Mürver ve Bağışıklık; Antiviral; COVID-19.



THE EFFECT OF BLACK ELDERBERRY ON THE IMMUNE SYSTEM

ABSTRACT

Black elderberry, with its Latin name Sambucus nigra, is a plant belonging to the Adoxaceae family that has been used for many years. Among their common names are also black elderberry, black elder, European elder, European elderberry, and European black elderberry. It is also known to be seen as the most healing plant of nature by Hippocrates. Its fruits are dark purple-black in color. 100 grams contains an average of 73 calories and It has a very rich structure in terms of vitamins and minerals. Black elderberry contains many useful compounds in

its structure. Among them, the most important are flavonoids, phenolic acids and anth decyanins. The most dominant are anthocyanins, which are known to have antioxidant properties. In addition, black elderberry can cause poisoning due to the cyanogenic glycosides it contains. In order to prevent this, it must be consumed after being exposed to heat treatment. Black elderberry is known to have various effects such as diuretic, laxative, diaphoretic, antioxidant, antiviral, immunomodulatory, anti-inflammatory, antimicrobial, anticonvulsant, antidepressant and anticarcinogenic. It can also be used on diabetes, hypertension, obesity, hyperlipidemia, metabolic dysfunctions, urinary parameters. It is known to strengthen the immune system by supporting the regulation of the body's defense mechanisms in both healthy and sick organisms. Although studies are still insufficient, it is thought that it can also be used for COVID-19. In this review, antioxidant, antiviral, antibacterial, anti-inflammatory, anticancer effects and immune system relationship of black elderberry are mentioned.

Keywords: Elderberry; Sambucus Nigra; Immune System; Elderberry and Immunity; Antiviral; COVID-19.



GİRİŞ

Kara Mürver (*Sambucus Nigra* L.)

Dünyada yaklaşık olarak 422.000 bitki türü bulunmaktadır ve bunların 52.885'i tıbbi bitkilerdir (Nohutçu ve ark., 2019). Ülkemizde doğadan toplanan tıbbi ve aromatik bitkilerden bir tanesi de *Sambucus* L. türleridir. Bugüne kadar 9 cinsi tanımlanmıştır. Bunlar: *S. ebulus*, *S. wightiana*, *S. adnata*, *S. gaudichaudiana*, *S. australasica*, *S. javanica*, *S. nigra*, *S. australis* ve *S. racemosa*'dır (Atkinson & Atkinson, 2002). Bunlar arasında en sık görülen *Sambucus nigra* L.'dir. Ortak isimleri arasında kara mürver, siyah yaşlı, Avrupa yaşlısı, Avrupa mürveri ve Avrupa kara mürveri vardır. *Sambucus nigra* L.'nin üç alt türü vardır: *S. nigra* L. ssp. *nigra*, *S. nigra* L. ssp. *canadensis*, *S. nigra* L. ssp. *cerulea* (Alıç ve ark., 2021).

Sambucus nigra L. (kara mürver), 7 farklı cinsten oluşan Adoxaceae ailesine ait üzüksü bir meyvedir. Önceleri Caprifoliaceae (hanimeligiller) familyası içerisinde değerlendirilmekle birlikte son yıllarda Adoxaceae familyasıyla kesin genetik akrabalığı olduğu ortaya çıkmıştır. Avrupa'nın çoğunda (İskandinavya ve Rusya'nın belirli bölgeleri hariç), Batı ve Orta Asya'da, Kuzey Amerika'da ve Kuzey Afrika'da (Cezayir, Fas ve Tunus Atlas Dağları) görülür. Türkiye'de ise genellikle Marmara, Karadeniz ve Ege bölgelerinde görülmektedir (Młynarczyk et al., 2018; Sönmezşık et al, 2021). 4-6 metre yüksekliğe kadar büyüyen yaprak döken bir çalıdır (Ferre-

ira et al., 2020). Yaprakları 20 cm uzunluğundadır ve karşılıklı, oval, seyrek tüylü ve testere dişli 3-9 cm uzunluğunda 5-7 adet yaprakçıktan oluşmuştur (Schmitzer et al., 2012). Meyveleri 3 ila 8 mm çapında, sarkık salkımlar halinde olup koyu mor-siyah renkte, yuvarlak ve parlaktır (Ferreira et al., 2020).

Etnobotanik bir araştırmaya göre, kara mürver tıbbi amaçlar için en sık kullanılan bitkilerden biridir. Meyve ve çiçeklerinin tıbbi çay olarak öksürük, soğuk algınlığı, grip gibi şikâyetlerde kullanıldığı; ayrıca renk verici özelliğinden dolayı meyve suyu, şarap, reçel, marmelat gibi ürünlerin hazırlanmasında yararlanıldığı da bilinmektedir (Duymuş, 2011). Tıbbi bir bitki olan kara mürverin MÖ 5. yüzyıldan itibaren Hipokrat, Dioskorides, Pilinius tarafından ilaç olarak kullanıldığına dair veriler bulunmaktadır (Ağalar, 2019). Hipokrat tarafından kara mürver bitkisinin doğanın en büyük şifalı bitkisi olarak görüldüğü de literatürde bildirilmiştir (Alıç ve ark., 2021). Eski Mısırlılar ise cildi ve yanıkları iyileştirmek için kara mürveri kullanmışlardır (Istanbuly, 2018). Günümüzde ise diüretik, laksatif, diyaforetik, antioksidan, antiviral, immünomodülatör, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antikonvülsan, antidepresan ve antikarsinogenik özelliklere sahip olduğu yapılan çalışmalarla bulunmuştur (Ağalar, 2019). Aynı zamanda diyabet, hipertansiyon, obezite, hiperlipidemi, metabolik işlev bozuklukları, üriner parametreler üzerinde de kullanılabilir (Młynarczyk et al., 2018).

Besinsel Özellikleri

Kara mürver iyi bir vitamin, organik asit, ana ve eser element kaynağıdır (Ağalar, 2019). 100 gram kara mürver meyvesi 73 kcal (305 kJ) 'dir. % 79.80 su, % 18.40 karbonhidrat, % 0.50 yağ, % 0.66 protein ve % 7.0 oranında lif içermektedir. Vitamin ve mineraller daha çok meyve ve çiçek kısımlarında yoğunlaşmıştır (Anonim, 2020). Yapılan çalışma sonucunda, kara mürver yapraklarının en yüksek miktarda Ca, Mg, Mn, Zn ve Sr içerdiğini, meyve saplarında ise K ve P'nin baskın olduğunu göstermiştir (İmenşek et al., 2019). 100 gram çiğ kara mürver meyvesinde 0.64 g kül, 38 mg kalsiyum, 1.60 mg demir, 5 mg magnezyum, 39 mg fosfor, 280 mg potasyum, 6 mg sodyum, 36 mg C vitamini, 0.5 mg niasin (B3 vitamini), 0.140 mg pantotenik asit, 0.25 mg B6 vitamini, 17 mg folik asit (B9 vitamini), 36 mg β-karoten ve 600 IU A vitamini bulunmaktadır. Meyvenin pH değeri 4.15'tir (Anonim, 2020; Galic et al., 2009).

Kara mürver karbonhidrat olarak diyet lifi, özellikle pektin, pektik asit, protopektin, Ca-pektat ve selüloz içerir. Şeker, meyvede % 6,8-11,5 oranında bulunur. Benzer miktarlarda glikoz ve fruktoz, az miktarda ise sükroz içerir. Kara mürverde toplam 16 çeşit aminoasit vardır ve bunların 9 tanesi esansiyel aminoasittir. En baskın olanları glutamik asit, aspartik asit ve alanindir. İçeriğinde en fazla bulunan yağ asidi ise poliansatüre (çoklu doymamış) yağ asitleridir. Daha düşük miktar-

larda monoansatüre (tekli doymamış) ve satüre (doymuş) yağ asidi de bulundurmaktadır. Çoklu doymamış yağlardan en fazla bulunanlar ise α -linolenik, linoleik ve oleik asittir. Kara mürver; şeker, pektin, vitamin, mineral içeriğinin yanı sıra, organik asitler açısından da zengin bir meyvedir. İçerdiği organik asitler; malik asit, fumarik asit, sitrik asit, şikimik asit, malonik asit ve valerik asit olarak sıralanabilir. En çok bulunan organik asit ise sitrik asittir (Dulf et al., 2013; Kislichenko & Velma, 2006; Młynarczyk et al., 2018; Mratinić & Fotirić, 2007; Veberic et al., 2009; Vulić et al., 2008).

Kimyasal İçeriği

Kara mürver yüksek biyolojik aktiviteye sahiptir ve yapısında 54 adet fenolik bileşik tanımlanmıştır. Bunlar flavonoidler, fenolik asitler, antosiyaninler, triterpenler, lektinler, siyanojenik heterozitler ve uçucu yağlardır. Bunların en önemlileri ise flavonoller, fenolik asitler, proantosiyanidinler ve antosiyaninlerdir. Bunlar meyveye özgü karakteristik koyu mor rengini verirler (Aliç ve ark., 2021; Anton et al., 2013; Mikulic-Petkovsek et al., 2015; Sidor & Gramza-Michałowska, 2015). Çiçekleri güçlü, çiçeksi ve hoş bir kokuya sahiptir. Bu aroma bileşimi içeriğindeki aldehitler, ketonlar, alkoller, esterler, oksitler, terpenler ve serbest yağ asitlerinden kaynaklanmaktadır (Ağalar, 2019). Kara mürver şırası ve şarapta ise toplamda on adet fenolik bileşik tespit edilmiştir (Schmitzer et al., 2012).

Kara mürverdeki en baskın fenolik bileşik antosiyaninlerdir. Meyve, yaprak, çiçek, gövde gibi kısımlara renk veren, gözle görülebilen flavonoid türevi maddelerdir. En yoğun olarak bulunduğu yer ise meyve kısımlarıdır. Antosiyaninler, kara mürverde siyanidin glikozitleri şeklinde bulunmaktadır. İçerdiği antosiyaninler: siyanidin-3-glukozit (C3G), siyanidin-3-sumbubiosid (C3S), siyanidin-3-sambubiosid-5-glukozit (C3S5G), siyanidin-3,5-diglukozit (C3,5-DIG), siyanidin-3-rutinosit (C3R), pelargonidin-3-glukozit (P3G), pelargonidin-3-sambubiosit (P3S) ve delfinidin-3-rutinosittir (D3R). Bunlar arasında en fazla bulunanlar ise siyanidin-3-glukozit ve siyanidin-3-sumbubiosittir. 2009 yılında yapılan bir çalışmada kara mürver C3G ve C3S içeriği 225 mg/100 g olarak belirlenmiştir. Kara mürver şırasında en yoğun olarak bulunan antosiyanin siyanidin-3-sambubiosit iken mürver şarabında ise siyanidin-3-glukozittir. Antosiyaninler, yüksek oranda antioksidan maddelerdir ve insan sağlığı üzerine çeşitli yararları bulunmaktadır. Antianging, antialerjik, antienflamatuvar, antiviral, antikarsinojenik, antimikrobiyal gibi olumlu etkileri de bulunmuştur (Duymuş, 2011; Mikulic-Petkovsek ve ark., 2015; Schmitzer et al., 2012; Sidor & Gramza-Michałowska, 2015).

Kara mürver, flavonoller için de çok iyi bir kaynaktır. En baskınları quercetin, kaempferol ve isorhamnetindir. Çiçeklerinde meyvelerine kıyasla 10 kat daha fazla miktarda flavonol bulunmuştur (Ağalar, 2019; Dawidowicz et al, 2006).

Kara mürverin aynı zamanda fenolik asit içeriği de yüksektir. Çiçeklerinde 9 adet fenolik asit tespit edilmiştir. Bunlardan en önemlileri ise kafeik asit ve p-kumarik asittir. Meyvelerinde ise klorojenik asit, neoklorojenik asit ve bunlara ek olarak az miktarda elajik asit belirlenmiştir (Schmitzer et al., 2012; Sidor & Gramza-Michałowska, 2015). Kara mürverde en fazla bulunan flavonoidler ise rutin, kaempferol-3-rutinosit ve isorhamnetin-3-rutinosittir (Christensen et al., 2008). Kara mürverin içerdiği majör ikincil metabolitlerden bir diğeri ise yaklaşık %1 oranında bulunan terpenler (α - ve β -amirin, ursolik asit, and oleanolik asit) ve yine %1 oranında bulunan sterollerdir (β -sitosterol, campesterol, and stigmasterol). Ayrıca çiçek kısımlarında pektinler, tanenler ve fenolik asitler de bulunur (Ağalar, 2019).

Kara mürver türevi ürünlerin işlenmesi ve depolanmasının, polifenollerin bileşiminde değişikliklere neden olduğu bulunmuştur. Ağartma işlemi meyvelerdeki polifenol içeriğini azaltırken, aynı zamanda antosiyanin içeriğinde artışa yol açmaktadır (Galić et al., 2009). Kara mürverden elde edilen şarapta antosiyanin içeriğinin azaldığı, fenolik asit ve flavonol içeriğinin arttığı görülmüştür (Sidor & Gramza-Michałowska, 2015). Kara mürver çiçeklerinden elde edilen çaylardaki fenolik asit ve flavonol seviyeleri ise 21 aylık depolama süresince nispeten sabit kalmıştır (Kaack & Christensen, 2010). Kara mürverden elde edilen antosiyaninlerin stabilitesi ile ilgili yapılan bir araştırmada ise antosiyaninlerin glikoz varlığında yüksek, ancak früktoz ve askorbik asit varlığında oldukça düşük olduğu görülmüştür (Sadilova et al., 2009).

Kara mürver meyvelerinde lektinler ve ribozom inaktive edici proteinler (RİP) olmak üzere iki çeşit protein de tanımlanmıştır. Lektinler, kimyasal yapılarında herhangi bir değişime uğramadan karbohidratlara bağlanabilen bitki proteinleridir. Ribozom inaktive edici proteinler (RİP) ise ribozomlardaki protein sentezini baskılayan bitki proteinleridir. Ribozom inaktive edici proteinler Tip 1 RİP ve Tip 2 RİP olmak üzere 2'ye ayrılır (Duymuş, 2011; Van Damme et al., 1997). Bu proteinlerin, protein sentezini inhibe edici ve bitkiyi patojenlere karşı koruyucu etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Ayrıca kara mürverin antiviral ve antikarsinogenik etkilerinde bu proteinlerin de rolü olabileceği düşünülmektedir (Citores et al., 2002; De Benito et al., 1998; Duymuş, 2011; Van Damme et al., 1999). Bunların yanında Tip 2 RİP yüksek konsantrasyonlarda toksik etki gösterdiği için kara mürverin tüketim miktarı oldukça önemlidir. Bu etkilerden dolayı kara mürverin kansere karşı kullanımında, toksik ve zararlı etkileri de mutlaka dikkate alınmalıdır (Tejero et al., 2015).

Kara mürver zehirli bir bitki değildir; ancak yaprak, sap, kabuk, kök, çiçek ve olgunlaşmamış meyveleri, sindirim sırasında hidrojen siyanüre dönüştürülen başlıca sambunigrin, prunasin, holocain ve zierin olmak üzere siyanojenik glikozitler içermektedir. Olgunlaşmamış veya olgunlaşma aşamasındayken yada yüksek miktarda meyve tüketimi sonucu mide bulantısı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal

rahatsızlıklar oluşabilir (DellaGreca, 2000; Sidor & Gramza-Michałowska, 2015). Siyanojenik glikozitler kendi başlarına toksik değildir, ancak gastrointestinal sistemdeki bağırsak mikroflorası veya bitkideki enzimler ve siyanojenik glikozitler arasındaki etkileşim sonucunda siyanohidrinler, hidrojen siyanür (HCN) ve aldehitte ayrışır (Bolarinwa et al., 2014; Mladenka et al., 2016). Siyanürün yutulmadan önce toksisitesini azaltmak veya önlemek için ham maddeyi soyma, ezme, öğütme, rendeleme, ıslatma, kurutma ve ısıtma gibi bazı işlemler yapılabilir (Bolarinwa et al., 2014; Mikulic-Petkovsek et al., 2016). En yaygın olarak kullanılan yöntem ise ısıtmadır. Ham maddenin ısıtılması sambunigrinin çürümesine yol açar, bu nedenle ısıtma işlemlerine tabi tutulan meyvelerin tüketimi zehirlenme belirtilerine neden olmaz (Młynarczyk et al., 2018).

KARA MÜRVER VE BAĞIŞIKLIK

Bağışıklık sistemi, vücudun doğal savunma sistemidir. Bağışıklık sistemi hakkında hâlâ bilmedikleri çok şey olmasına rağmen, stres, uyku ve beslenme dahil olmak üzere bağışıklık sisteminin işlevini etkileyen birkaç faktörün varlığı uzun zaman önce tespit edilmiştir. Dengeli bir diyet tüketmek gerekli tüm beslenmeyi sağlar, ancak diyet gereksinimlerini karşılamada zorluklar olduğunda takviyeler beslenme ihtiyaçlarını karşılamaya yardımcı olmak için yararlı bir ek olabilmektedir (Gleeson, 2013; van Schoor, 2020).

Antioksidan Aktivite

Vücudumuz yiyecekleri enerjiye dönüştürürken hücre yapılarına zarar veren “serbest radikal” adı verilen yüzlerce madde üretmektedir. Bunlarla etkileşerek nötralize eden moleküllere antioksidan adı verilmektedir (van Schoor, 2020). Zengin bir polifenol kaynağı olması sebebiyle kara mürver içeren diyet, büyüme ve insan vücudundaki oksidatif stresin neden olduğu hastalık gibi olumsuz etkilere karşı potansiyel bir koruyucu madde oluşturabilmektedir (Goud & Prasad, 2020).

Kara mürver meyvesinin antioksidan kapasitesi birkaç yöntemle ölçülmüştür ve tüm sonuçlar çok düşük konsantrasyonlarda çok yüksek bir antioksidan aktivite göstermiştir (Veberic et al., 2009). Kara mürver meyvelerinin yanı sıra çiçeklerinin ve yapraklarının da antioksidan aktivite gösterdiği bilinmektedir. Bunlar arasında ise en düşük yapraklarda en yüksek çiçeklerinde antioksidan aktivite bulunmuştur (Dawidowicz et al., 2006).

Denev ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları bir araştırmada kara mürver özünün nitrik oksit radikalini (NO) çok etkili bir şekilde temizlediğini ve α -linolenik asidin peroksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (Denev et al., 2010). Ayrıca kara mürver meyvelerinden elde edilen ekstraktın fotokemilüminesans (PCL)

tahlilinde çok etkili bir şekilde O₂ radikal anyonunu temizlediği de görülmüştür (Bratu et al., 2012). ORAC tahlilini kullanarak farklı meyvelerdeki antioksidan potansiyeli değerlendiren bir çalışmada ise on beş meyve örneği arasında en iyi antiradikal aktivite chokeberry ve kara mürver meyveleri için rapor edilmiştir (Sidor & Gramza-Michałowska, 2015). Başka bir çalışmada ise kullanılan kara mürver fenolik bileşikleri arasında quercetin, mikroglia oksidatif ve inflamatuvar strese karşı en güçlü etkiyi oluşturan olmuştur. Aynı zamanda ROS üretimini de bastırmaktadır. Kara mürver içeriğindeki antosiyaninlerden biri olan siyanidin-3-glukozitin ise mikroglial hücrelerde IFN γ ile indüklenen NO ve ROS üretimini inhibe ettiği görülmüştür (Simonyi et al., 2015).

Antiviral Aktivite

Kara mürver bitkisi, geleneksel olarak çiçek ve kurutulmuş veya pişmiş meyveleri soğuk algınlığı, grip gibi solunum problemleri için kullanılmıştır. Yüksek miktarda flavonoid içeriğinden kaynaklı yapılan çalışmalarla antiviral aktivitesi kanıtlanmıştır (Wieland et al., 2021).

2004 yılında yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada oral kara mürver ekstraktının (Sambucol) Influenza A virüs enfeksiyonu üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Vaka grubuna günde dört kez 15 ml kara mürver ekstartı verildi. Mürver grubunda, skorların çoğu 3-4 gün sonra belirgin iyileşmeye yakınken, plasebo grubu 7-8 gün sonra bu seviyeye ulaşmıştır. 1995 yılında Influenza B/Panama üzerine hazırlanan çalışmadaki gibi bu çalışmada da mürver şurubu ile hastalık süresinin plaseboya kıyasla 3-4 gün azaltılabileceğini gösterilmiştir. Aynı zamanda bu şurubun profilaktik ve iyileştirici etkileri, semptomların görünümünün üçte iki oranında azaldığı bir şempanze kolonisinde yapılan bir çalışmada da gösterilmiştir (Zakay-Rones et al., 2004). Hava yolculuklarında kara mürveri değerlendiren randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada kara mürver ekstartı alan grubun soğuk algınlığının 2 gün daha kısa sürdüğü ve daha düşük semptom şiddeti yaşadığı görülmüştür (Tiralongo et al., 2016). 2019 yılında yayımlanan bir meta-analiz çalışmasında da kara mürverin üst solunum yolu semptomlarının toplam süresini ve şiddetini azaltmada önemli ölçüde etkili bulunmuştur (Hawkins et al., 2019). Mürver ekstresinin influenza tedavisindeki bu etkisi, flavonoidlerin monositler tarafından sitokin üretimini artırarak bağışıklık sistemini uyarmasından kaynaklanmaktadır (Barak et al., 2001). Ek olarak mürverin influenza virüsünün hemaglutinasyonunu inhibe ettiği ve böylece virüsün hücre reseptörlerine yapışmasını önlediği de gösterilmiştir (Zakay-Rones et al., 2004).

Kara mürver özünün içeriğindeki flavonoidler ve A tipi proantosiyanidinlerden kaynaklı olarak HIV virüsüne karşı da aktiviteye sahip olduğu, konakçı hücreleri enfekte etme yeteneğini etkili bir şekilde engelleyebileceği yapılan çalışmalarla

gösterilmiştir (Fink et al., 2009; Gao et al., 1999; Bartak et al., 2020). Morag ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise kara mürverin herpes simplex virüs tip 1 (HSV-1) viral replikasyonu üzerindeki tamamen inhibisyonunu gözlemlemiştir. Sambucus nigra'nın tarif edilen flavonoidleri arasında, kaempferol ve kuersetin, HSV-1'e karşı en umut verici aktiviteyi göstermektedir (Bartak et al., 2020).

İnsan koronavirüsü NL63 (HCoV-NL63), üst solunum yollarını enfekte ederek burun akıntısı, öksürük ve boğaz ağrısına neden olan ve ayrıca alt solunum yollarını da (zatüre, bronşiyolit) etkileyen bir virüstür. Weng ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, kara mürver etanol özütünün HCoV-NL63'ün replikasyonunu ve bağlanmasını engellediğini göstermiştir. Araştırmacılar, Sambucus spp. bitki etanol ekstraktındaki fenolik asit bileşenleri arasında (klorojenik asit, kafeik asit, kumarik asit, ferulik asit) kafeik asidi araştırmıştır. Kafeik asitin insan hava yolu epitel hücrelerinde replikasyonu ve tutunmayı engellediği bulunmuştur. Belirgin antiviral etki gösteren diğer fenolik asit bileşenleri ise klorojenik asit ve gallik asittir (Weng et al., 2019).

Antibakteriyel Aktivite

Kara mürver çiçekleri, meyveleri ve yapraklarının antibakteriyel aktivitesi üzerine yapılan bir çalışmada klinik olarak önemli bir patojen olarak bilinen metisiline dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) dahil 13 hastane patojenine etkisi incelenmiştir. 100 kat seyreltmeye rağmen kara mürver özleri, hem Staphylococcus sp. Ve Bacillus cereus gibi gram-pozitif, hem de Salmonella poona ve Pseudomonas aeruginosa gibi gram-negatif olan bakterilerin çoğu için inhibitör aktivite sergilemiştir. Özellikle de MRSA ve Pseudomonas aeruginosa'ya karşı daha büyük inhibisyon sergilemiştir (Hearst et al., 2010). Başka bir çalışmada ise standartlaştırılmış bir mürver özütü olan Rubini'nin %10'luk konsantrasyonunun gram-pozitif Streptococcus pyogenes ve Streptococcus grup C ve G'nin bakteri suşlarının yanı sıra gram-negatif bir bakteri olan Branhamella catarrhalis'in büyümesini de kontrol örneklerine kıyasla %70 daha fazla azaltmıştır. Mürver ekstraktının %20'lik bir konsantrasyonu ise bakteri gelişimini %99 oranında engellemiştir (Krawitz et al., 2011).

Kara mürver dahil altı meyve özü içeren ticari markalı bir ek olan Optiberry'nin Helicobacter pylori üzerine in-vitro aktivitesi incelenen bir çalışmanın sonucunda önemli ölçüde Helicobacter pylori'yi inhibe ettiği ve clarithromycin'e duyarlılığını arttırmıştır. Aynı zamanda çalışmaya göre tek başına %1 oranında kara mürver, bakterileri yaklaşık %95 oranında inhibe etmiştir (Chatterjee et al., 2004; Wermig-Morgan, 2020). 2013 yılında yapılan bir başka deneyde ise beş bakteriyi (ve Candida albicans mayasını) inhibe edip etmediğini test etmek için kara mürver özütü kullanılmıştır. Test edilen bakteriler; Staphylococcus aureus, Bacillus

subtilis, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Salmonella typhi ve bir maya olan Candida albicans idi. Sonuçlara göre tüm mikroorganizmalar kara mürver ekstraktı tarafından inhibe edilmiştir. S. aureus ve B. subtilis'i inhibe etmek için gereken konsantrasyon oldukça yüksekti, ancak P. aeruginosa, E. coli ve S. typhi'ye karşı daha etkiliydi (Wermig-Morgan, 2020).

Antiinflamatuvar Aktivite

Kara mürver, hem sağlıklı organizmalarda hem de hastalık durumunda savunma mekanizmalarını düzenleme potansiyeline sahiptir. Barak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma sonucunda kara mürver özütünün monositler tarafından inflamatuvar sitokin üretimi, özellikle de TNF- α (tümör nekroz faktörü) üzerinde güçlü bir uyarıcı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Çalışmada bağışıklık tepkisinin bilinen uyarılması nedeniyle yaygın olarak kullanılan lipopolisakaritlerden daha fazla TNF- α üretilmiştir. Bunun sonucunda da inflamatuvar sitokin üretimini artırarak sağlıklı bağışıklık sistemini aktive ettiği sonucuna varılmıştır (Barak et al., 2001; Wermig-Morgan, 2020). 2002 yılında yaptıkları çalışmada ise kara mürverin test edilen proinflamatuvar sitokinlerin yani TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL8 ve antiinflamatuvar sitokin IL-10 üretimini uyardığı bulunmuştur. Önceki çalışmada olduğu gibi bunda da Sambucol'un influenzalı hastalarda veya kemoterapi alan kanser hastaları veya HIV hastaları gibi bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda kullanılması önerilmektedir (Wermig-Morgan, 2020). Ayrıca IL-12 ve TNF- α miktarındaki değişikliklerle ilişkili olarak IFN- γ interferon üretimini arttırdığı, kronik hastalıklarda uzun süreli inflamasyondan sorumlu olan ve iç organ hasarına yol açan IL-1 β seviyesini ise %50'den fazla azalttığı görülmüştür (Ciocoiu et al., 2012; Frøkiær et al., 2012).

LPS ile uyarılan insan makrofajlarında kara mürverin PGE2 ve NO oluşumu baskıladığı ayrıca IL-1, IL-4/IL-13 ve TNF- α gen ekspresyonunu önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Aguzzi et al., 2020; Zielińska-Wasielica et al., 2019).

Antikanser Aktivite

Kara mürverin içeriğinde bulunan fenolik (quercetin, quercetin monoglukozit, proantosyanidinler ve epigallokateşin) ve fenolik olmayan bileşiklerden (iridoid monoterpen glikozitler, seskiterpenler ve fitosteroller) kaynaklı olarak karsinogenezin başlama ve ilerleme aşamalarına karşı antikanser biyoaktivitesi olduğu bulunmuştur (Thole et al., 2006). Antosiyeninler, sikline bağımlı kinaz inhibitör proteinlerinin ve p53, p21 ve p27 gibi hücre döngüsü düzenleyici proteinlerin seviyelerini artırır, hücre döngüsünü durdurma ve GI kanser hücresi apoptozunu indüklemeye yetenekleri nedeniyle GI kanser hücresi büyümesini güçlü bir şekilde inhibe etmektedir. Ayrıca epitel bariyerinin bütünlüğünü koruyan MMP-2 ve

MMP-9 aktivitesinin azaltılması yoluyla metastazı inhibe ederek GI kanseri ilerlemesini de engellemektedir (Dharmawansa et al., 2020).

Yapılan bir çalışmada kara mürverin, mide kanserinden sorumlu olan *Helicobacter pylori*'ye karşı potansiyel sitotoksik etki gösterdiği, ayrıca fare hemanjiyotelyoma endotel hücreleri (EOMA) kaynaklı tümör büyümesini de belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir (Zafra-Stone et al., 2007). 2021 yılında yayınlanan bir çalışmada kara mürver özütünün ve AuNP'lerin (gold nanoparticles) anti-kanser aktivitesi, insan prostat (PC-3) ve pankreas (Panc-1) kanser hücrelerinde test edilmiştir. Çalışma sonucunda potansiyel antikanser aktiviteleri gösterdi ve bundan dolayı hem prostat hem de pankreas kanserlerinin tedavisi için kullanılabileceği düşünülmektedir (Sibuyi et al., 2021).

KARA MÜRVER VE COVID-19

SARS-CoV-2, Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkmış olan salgın bir hastalıktır ve yaygın ismiyle Covid-19 olarak adlandırılmaktadır. Dünya çapında küresel pandemiye yol açmıştır (Küçükçankurtaran & Özdoğan, 2021; WHO, 2020). İnsan popülasyonunda sürekli olarak dolaşan birkaç koronavirüs üyesinin aksine, SARS CoV-2 çok yüksek bulaşıcılığa sahiptir ve damlacık veya temas yoluyla hızla yayılmaktadır (Arabi et al., 2020; Bartak et al., 2020). Şiddetli akciğer hasarı ve akut solunum sendromu yaparak özellikle 60 yaş üstü ve kronik hastalığı olan kişilerde yüksek morbidite ve mortalite ile küresel salgınlara yol açtığı bilinmektedir (Uçar ve ark., 2020). Proinflamatuvar sitokinlerin kontrolsüz salınımına neden olabilen sitokin fırtınasına yol açabilmektedir (Conti et al., 2020). Ayrıca NLRP3 inflamatuvarını aktive ettiği de gösterilmiştir (Chen et al., 2019).

Mevcut Covid-19 salgını göz önüne alındığında, hiçbir etkili koruyucu ve tedavi edici tıp henüz mevcut olmayıp, sağlıklı bir bağışıklık sistemi en önemli silahlardan biri olmuştur. Günlük sıvı tüketimi, besin ögesi ve enerji alımı bağışıklığı güçlendirmede önemli faktörlerden birkaçıdır (Küçükçankurtaran & Özdoğan, 2021). Nutrasötiklerin, bağışıklık sisteminin etkinliğini arttırdıkları ve replikasyonunu sınırlayarak virüs virülansını azalttığı için Covid-19 hastalarının bağışıklık sistemini uyarabileceği öne sürülmüştür. Bu nutrasötik bileşiklerden biri ise kara mürverdir (Di Stadio, 2020; Evans et al., 2020).

Kara mürver ile ilgili yapılan hayvan araştırmalarına dayanarak, solunum virüsleri ile erken enfeksiyonun önlenmesinde ve erken enfeksiyonda etkili olduğu bilinmektedir. Tavuk koronavirüsünün viral replikasyonunu engellemek için güçlü yetenekler gösteren, FDA tarafından onaylanmış bir bitki özüdür (Chen et al., 2014; Di Stadio, 2020; Porter & Bode, 2017). Kara mürverin geçerli bir alternatif olabileceği ve antibiyotik tedavisinden daha uygun olduğu düşünülmektedir (Hawkins et al., 2019). Kara mürver, viral replikasyonun önlenmesinin yanı sıra

proinflamatuar sitokinlerin (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8) üretimini arttırıp enflamatuar sitokin üretiminin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar, ayrıca farklı viral enfeksiyonlara karşı bağışıklık yanıtını geliştirerek makrofaj yanıtını iyileştirir. Bu etkilerinden dolayı Covid-19'da faydalı olabileceği düşünülmektedir (Di Stadio, 2020). Başka bir çalışmada ise COVID-19'da kardiyovasküler hastalıklar baskın rol oynadığı için hem viral enfeksiyonu hem de KVH'yi hedefleyebilen kara mürver gibi bir takviyenin morbidite ve mortaliteyi azaltmak için potansiyel olarak yararlı bir strateji olabileceği düşünülmektedir (Festa et al., 2022).

Yapılan bir in vitro çalışma, kara mürverin TNF- α seviyelerinde bir artışa neden olduğunu ve bundan dolayı bir "sitokin fırtınası" başlatabileceği konusunda uyarılmıştır (Barak et al., 2001). Ancak, aynı grup 2002 yılında yayınlanan benzer bir çalışma daha yaptığında bu veriler doğrulanmamıştır. Bu nedenle bu veriler, kara mürverin, sitokinlerin aşırı üretimi ile ilgili olumsuz bir sonuca katkıda bulunabileceğini veya Covid-19'lu bir kişide olumsuz bir tepkiye yol açabileceğini de ileri sürmektedir (Evans et al., 2020; Özyay, 2022).

Bu veriler de göz önüne alındığında kara mürver, in vitro olarak insan koronavirüsü HCoV-NL'ye karşı antiviral aktivite sergiliyor olsa da bu etkisinin COVID-19 üzerinde henüz kanıtlanmadığını, bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan çok sayıda araştırma, kara mürverin meyve ve çiçeklerinin son derece besleyici olduğunu ve polifenoller, antosiyaninler gibi biyoaktif bileşikler açısından zengin olduğunu göstermektedir. Bu bileşikler sayesinde kara mürver, sağlığı geliştirici özelliklerini önemli ölçüde etkileyen yüksek antioksidan aktivite ile karakterize edilmiştir. Kara mürverin esas olarak antibakteriyel ve antiviral özelliklere sahip olduğu, bunların yanında bağışıklık sisteminin uyarılması, antiinflamatuar ve antikanser gibi özellikler sergilediği de yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. İnfluenza A ve B virüsleri üzerindeki etkinliği göz önüne alındığında, kara mürver özü, influenza profilaksisi ve tedavisi için mevcut ilaç teçhizatına etkili, güvenli ve uygun maliyetli bir ek sunmaktadır. Çoğu çalışma kara mürver meyvesinin antiviral özelliklerine odaklanmıştır, bu nedenle bu değerli bitkinin diğer özelliklerine yönelik daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Hem sağlıklı organizmalarda hem de hastalık durumunda savunma mekanizmalarını düzenleme potansiyeline sahiptir. Bu faydalı etkilerinin yanında zehirlenme yaşamamak için kara mürverin ısıtılma maruz bırakıldıktan sonra tüketilmesine ve aşırı dozdan kaçınılmasına mutlaka dikkat edilmelidir. Aynı zamanda kara mürver bileşenlerinin aktivitesini etkileyebilecek diğer bileşiklerle etkileşimlerini anlayabilmek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Doğal, organik ve sağlığı geliştiren gıda için artan moda da göz önü-

ne alındığında, gıda ürünlerinin doğal bir bileşeni olarak kara mürverin bu eğilime uyduğu ve sağlıklı bir diyetin faydalı bir bileşeni olarak rolünü artırmak için iyi bir şansa sahip olduğu sonucuna varılabilir.

Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Yazar Katkısı

Çalışmanın Tasarlanması (Design of Study): BÖ (%50), ZB (%50)

Veri Toplanması (Data Acquisition) : BÖ (%50), ZB (%50)

Veri Analizi (Data Analysis) : BÖ (%50), ZB (%50)

Makalenin Yazımı (Writing up) : ZB (%60), BÖ (%40)

Makale Gönderimi ve Revizyonu (Submission and Revision) : BÖ(%100)

Teşekkür ve Açıklamalar

Finansal herhangi bir destek alınmamıştır.

KAYNAKÇA

- Aguzzi, C., Marinelli, O., Zeppa, L., Santoni, G., Maggi, F., & Nabissi, M. (2020). Evaluation of anti-inflammatory and immunoregulatory activities of Stimunex® and Stimunex D3® in human monocytes/macrophages stimulated with LPS or IL-4/IL-13. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 132, 110845. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110845>
- Ağalar, H. G. (2019). Elderberry (*Sambucus nigra* L.). Seyed Mohammad Nabavi, Ana Sanches Silva (Ed.), *Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements içinde* (s. 211-215). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812491-8.00030-8>
- Aliç, B., Olcay, N., & Demir, M. K. (2021). Kara Mürverin (*Sambucus nigra* L.) Besinsel İçeriği ve Fonksiyonel Özellikleri. *Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 11(2), 1140-1153.
- Anton, A. M., Pinte, A. M., Rugină, D. O., Sconța, Z. M., Hanganu, D., Vlase, L., & Benedec, D. (2013). Preliminary studies on the chemical characterization and antioxidant capacity of polyphenols from *Sambucus* sp. *Dig J Nanomater Biostruct*, 8(3), 973-980.
- Arabi, Y. M., Fowler, R., & Hayden, F.G. (2020). Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. *Intensive Care Med*, 46, 315-328.
- Atkinson, M. D., & Atkinson, E. (2002). *Sambucus nigra* L. *Journal of Ecology*, 90(5), 895-923. <https://www.jstor.org/stable/3072258>
- Barak, V., Halperin, T., & Kalickman, I. (2001). The effect of Sambucol, a black elderberry-based, natural product, on the production of human cytokines: I. Inflammatory cytokines. *Eur Cytokine Netw*, 12(2), 290-296.
- Bartak, M., Lange, A., Słonska, A., & Cymerys, J. (2020). Antiviral and healing potential of *Sambucus nigra* extracts. *Revista Bionatura*, 5(3), 1264-1270.
- Bolarinwa, I. F., Orfila, C., & Morgan, M. R. (2014). Amygdalin content of seeds, kernels and food products commercially-available in the UK. *Food Chem*, 152, 133-139.
- Bratu, M. M., Doroftei, E., Negreanu-Pirjol, T., Hostina, C., & Porta, S. (2012). Determination of antioxidant activity and toxicity of *Sambucus nigra* fruit extract using alternative methods. *Food Technol and Biotechnol*, 50(2), 177-182.

- Chatterjee, A., Yasmin, T., Bagchi, D., & Stohs, S. J. (2004). Inhibition of *Helicobacter pylori* in vitro by various berry extracts, with enhanced susceptibility to clarithromycin. *Mol Cell Biochem*, 265, 19–26.
- Chen, C., Zuckerman, D. M., Brantley, S., Sharpe, M., Childress, K., Hoiczkyk, E., Pendleton, A. R. (2014). *Sambucus nigra* extracts inhibit infectious bronchitis virus at an early point during replication. *BMC Vet Res*, 10, 24.
- Chen, I. Y., Moriyama, M., Chang, M. F., & Ichinohe, T. (2019). Severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporin 3a activates the NLRP3 inflammasome. *Front Microbiol*, 10, 50. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00050>
- Christensen, L. P., Kaack, K., & Fretté, X. C. (2008). Selection of elderberry (*Sambucus nigra* L.) genotypes best suited for the preparation of elderflower extracts rich in flavonoids and phenolic acids. *Eur Food Res Technol*, 227(1), 293–305.
- Ciocoiu, M., Badescu, L., Badulescu, O., & Badescu, M. (2012). Intervention of *Sambucus nigra* polyphenolic extract in experimental arterial hypertension. *Int J Med Health Sci*, 6(4), 80–83. <https://doi.org/10.5281/zenodo.1055287>
- Citores, L., Ferreras, J. M., Muñoz, R., Benítez, J., Jiménez, P., & Girbés, T. (2002). Targeting cancer cells with transferrin conjugates containing the non-toxic type 2 ribosome-inactivating proteins nigrin b or ebulin I. *Cancer Lett*, 184(1), 29–35.
- Conti, P., Ronconi, G., Caraffa, A. L., Gallenga, C. E., Ross, R., Frydas, I., & Kritas, S. K. (2020). Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*, 34(2), 327–331. <https://doi.org/10.23812/conti-e>
- Dawidowicz, A. L., Wianowska, D., & Baraniak, B. (2006). The antioxidant properties of alcoholic extracts from *Sambucus nigra* L. (antioxidative properties of extracts). *LWT- Food Sci Technol*, 39(3), 308–315. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2005.01.005>
- de Benito, F. M., Iglesias, R., Ferreras, J. M., Citores, L., Camafeita, E., Méndez, E., & Girbés, T. (1998). Constitutive and inducible type 1 ribosome-inactivating proteins (RIPs) in elderberry (*Sambucus nigra* L.). *FEBS letters*, 428(1-2), 75–79. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(98\)00496-7](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(98)00496-7)
- Dellagrega, M., Fiorentino, A., Monaco, P., Previtara, L., & Simonet, A. M. (2000). Cyanogenic glycosides from *Sambucus nigra*. *Natural Product Letters*, 14(3), 175–182.
- Denev, P., Ciz, M., Ambrozova, G., Lojek, A., Yanakieva, I., & Kratchanova, M. (2010). Solid-phase extraction of berries' anthocyanins and evaluation of their antioxidative properties. *Food Chem*, 123(4), 1055–1061.
- Dharmawansa, K. V., Hoskin, D. W., & Rupasinghe, H. P. (2020). Chemopreventive effect of dietary anthocyanins against gastrointestinal cancers: A review of recent advances and perspectives. *Int J Mol Sci*, 21(18), 6555. <https://doi.org/10.3390/ijms21186555>
- Di Stadio, A., Ishai, R., Gambacorta, V., Korsch, F., Ricci, G., Della Volpe, A., & Bernitsas, E. (2020). Nutraceuticals as immune-stimulating therapy to fight COVID-19. Combination of elements to improve the efficacy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 24(17), 9182–9187. https://doi.org/10.26355/eurev_202009_22869
- Dulf, F. V., Oroian, I., Vodnar, D. C., Socaciu, C., & Pinteau, A. (2013). Lipid classes and fatty acid regiodistribution in triacylglycerols of seed oils of two *Sambucus* species (*S. nigra* L. and *S. ebulus* L.). *Molecules*, 18(10), 11768–11782. <https://doi.org/10.3390/molecules181011768>
- Duymuş, H. G. (2011). Türkiye'de yetişen *sambucus nigra* meyveleri üzerinde ön kimyasal araştırmalar. Farmakognozi Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir. <https://www.proquest.com/dissertations-theses/turkiyede-yetisen-i-sambucus-nigra-meyveleri/docview/2579682034/se-2?accountid=131574>
- Evans, J. M., Luby, R., Lukaczer, D., Rountree, R., Stone, P. M., Guilliams, T. G., ... & Hanaway, P. J. (2020). The functional medicine approach to COVID-19: virus-specific nutraceutical and botanical agents. *Integr Med*, 19(1), 34–42.
- Ferreira, S. S., Silva, A. M., & Nunes, F. M. (2020). *Sambucus nigra* L. Fruits and flowers: chemical composition and related bioactivities. *Food Res Int*, 1–29. <https://doi.org/10.1080/87559129.2020.1788578>
- Festa, J., Singh, H., Hussain, A., & Da Boit, M. (2022). Elderberries as a potential supplement to improve vascular function in a SARS-CoV-2 environment. *J Food Biochem*, 00, e14091. <https://doi.org/10.1111/jfbc.14091>
- Fink, R. C., Roschek Jr, B., & Alberte, R. S. (2009). HIV type-1 entry inhibitors with a new mode of action. *Antivir Chem Chemother*, 19(6), 243–255. <https://doi.org/10.1177/095632020901900604>
- Frøkiær, H., Henningsen, L., Metzendorf, S. B., Weiss, G., Roller, M., Flanagan, J., ... & Ibarra, A. (2012). Astragalus root and elderberry fruit extracts enhance the IFN- β stimulatory effects of *Lactobacillus acidophilus* in murine-derived dendritic cells. *PLoS One*, 7(10), e47878. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047878>

- Galić, A., Dragović-Uzelac, V., Levaj, B., Bursać Kovačević, D., Plietić, S., & Arnautović, S. (2009). The Polyphenols Stability, Enzyme Activity and Physico-Chemical Parameters During Producing Wild Elderberry Concentrated Juice. *Agric Conspec Sci*, 74(3), 181-186.
- Gao, F., Bailes, E., Robertson, D. L., Chen, Y., Rodenburg, C. M., Michael, S. F., ... & Hahn, B. H. (1999). Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes*. *Nature*, 397, 436-441. <https://doi.org/10.1038/17130>
- Gleeson, M. (2013). Exercise, nutrition and immunity. Philip C. Calder, Parveen Yaqoob (Ed.), *Diet, immunity and inflammation içinde* (s. 652-685). Woodhead Publishing. <https://doi.org/10.1533/9780857095749.4.652>
- Hawkins, J., Baker, C., Cherry, L., & Dunne, E. (2019). Black elderberry (*Sambucus nigra*) supplementation effectively treats upper respiratory symptoms: A meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Complement Ther Med*, 42, 361-365. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.12.004>
- Hearst, C., McCollum, G., Nelson, D., Ballard, L. M., Millar, B. C., Goldsmith, C. E., ... & Rao, J. R. (2010). Antibacterial activity of elder (*Sambucus nigra* L.) flower or berry against hospital pathogens. *J Med Plant Res*, 4(17), 1805-1809.
- Imenšek, N., Sem, V., Kolar, M., Ivančič, A., & Kristl, J. (2021). The Distribution of Minerals in Crucial Plant Parts of Various Elderberry (*Sambucus* spp.) Interspecific Hybrids. *Plants*, 10(4), 653. <https://doi.org/10.3390/plants10040653>
- Istanbulu, M. N. (2018). Elderberry (*Sambucus nigra*) Distribution and Abundance in Syria. *Journal of University of Babylon for Engineering Sciences*, 26(10), 273-285. <https://journalofbabylon.com/index.php/JUBES/article/view/1884>
- Kaack, K., & Christensen, L. P. (2010). Phenolic acids and flavonoids in tea processed from flowers of black elder (*Sambucus nigra* L.) stored in different packing materials. *Eur J Hort Sci*, 75(5), 214-220.
- Kislichenko, V. S., & Vel'ma, V. V. (2006). Amino-acid composition of flowers, leaves, and extract of *Sambucus nigra* flowers. *Chem Nat Compd*, 42(1), 125-126. <https://doi.org/10.1007/s10600-006-0058-x>
- Krawitz, C., Mraheil, M. A., Stein, M., Imirzalioglu, C., Domann, E., Pleschka, S., & Hain, T. (2011). Inhibitory activity of a standardized elderberry liquid extract against clinically-relevant human respiratory bacterial pathogens and influenza A and B viruses. *BMC Complement Med Ther*, 11(1), 16. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-11-16>
- Küçükankurtaran, S., & Özdoğan, Y. (2021). Koronavirüs Hastalığı'nın Yetişkinlerin Beslenme ve Fiziksel Aktivite Durumuna Etkisi; COVID-19 ve Beslenme. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 11(3), 318-324.
- Mikulic-Petkovsek, M., Ivancic, A., Schmitzer, V., Veberic, R., & Stampar, F. (2016). Comparison of major taste compounds and antioxidative properties of fruits and flowers of different *Sambucus* species and interspecific hybrids. *Food Chem*, 200, 134-140. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.01.044>
- Mikulic Petkovsek, M., Ivancic, A., Todorovic, B., Veberic, R., & Stampar, F. (2015). Fruit phenolic composition of different elderberry species and hybrids. *J Food Sci*, 80(10), C2180-C2190. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.13008>
- Mladěnka, P., Říha, M., Martin, J., Gorová, B., Matějček, A., & Spilková, J. (2016). Fruit extracts of 10 varieties of elderberry (*Sambucus nigra* L.) interact differently with iron and copper. *Phytochem Lett*, 18, 232-238.
- Młynarczyk, K., Walkowiak-Tomczak, D., & Łysiak, G. P. (2018). Bioactive properties of *Sambucus nigra* L. as a functional ingredient for food and pharmaceutical industry. *J Funct Foods*, 40, 377-390. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.11.025>
- Mratinić, E., & Fotirić, M. (2007). Selection of black elderberry (*Sambucus nigra* L.) and evaluation of its fruits usability as biologically valuable food. *Genetika*, 39(3), 305-314.
- Nohutçu, L., Tunçtürk, M., & Tunçtürk, R. (2019). Yabani Bitkiler ve Sürdürülebilirlik. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 24(2), 142-151.
- Özay, C. Koronavirüs Hastalığı'nda (COVID-19) Bağışıklık Sistemi Üzerinde Etki Gösteren Bazı Önemli Tıbbi Bitkiler ve Kullanılabilirlikleri. (2022). *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 7(1), 117-121.
- Porter, R. S., & Bode, R. F. (2017). A review of the antiviral properties of black elder (*Sambucus nigra* L.) products. *Phytother Res*, 31, 533-554. <https://doi.org/10.1002/ptr.5782>
- Sadilova, E., Stintzing, F. C., Kammerer, D. R., & Carle, R. (2009). Matrix dependent impact of sugar and ascorbic acid addition on color and anthocyanin stability of black carrot, elderberry and strawberry single strength and from concentrate juices upon thermal treatment. *Food Res Int*, 42(8), 1023-1033. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2009.04.008>
- Schmitzer, V., Veberic, R., & Stampar, F. (2012). European elderberry (*Sambucus nigra* L.) and American elderberry (*Sambucus Canadensis* L.): Botanical, chemical and health properties of flowers, berries and their products. Carlo Tuberoso (Ed.), *Berries: Properties, Consumption and Nutrition içinde* (s. 127-144). New York: Nova Biomedical. <https://www.researchgate.net/publication/267033120>

- Sibuyi, N. R. S., Thipe, V. C., Panjtan-Amiri, K., Meyer, M., & Katti, K. V. (2021). Green synthesis of gold nanoparticles using Acai berry and Elderberry extracts and investigation of their effect on prostate and pancreatic cancer cells. *Nanobiomedicine*, 8, 1849543521995310. <https://doi.org/10.1177%2F1849543521995310>
- Sidor, A., & Gramza-Michałowska, A. (2015). Advanced research on the antioxidant and health benefit of elderberry (*Sambucus nigra*) in food—a review. *J Funct Foods*, 18, 941-958. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.07.012>
- Simonyi, A., Chen, Z., Jiang, J., Zong, Y., Chuang, D. Y., Gu, Z., ... & Sun, G. Y. (2015). Inhibition of microglial activation by elderberry extracts and its phenolic components. *Life Sci*, 128, 30-38. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.01.037>
- Sönmezşık, N., Arslanoğlu, Ş. F., Öztürk, R., & Baştürk, M. H. (2021). Rooting of black elderberry (*Sambucus nigra* L.) by treating of indole-3-acetic acid. *Turk J Food Agric Sci*, 3(2), 45-49.
- Tejero, J., Jiménez, P., Quinto, E. J., Cordoba-Diaz, D., Garrosa, M., Cordoba-Diaz, M., ... & Girbés, T. (2015). Elderberries: A source of ribosome-inactivating proteins with lectin activity. *Molecules*, 20(2), 2364-2387. <https://doi.org/10.3390/molecules20022364>
- Thole, J. M., Kraft, T. F. B., Sueiro, L. A., Kang, Y. H., Gills, J. J., Cuendet M., ... & Lila, M. A. (2006). A comparative evaluation of the anticancer properties of European and American elderberry fruits. *J Med Food*, 9(4), 498-504. <https://doi.org/10.1089/jmf.2006.9.498>
- Tiralongo, E., Wee, S. S., & Lea, R. A. (2016). Elderberry supplementation reduces cold duration and symptoms in air-travellers: A randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial. *Nutrients*, 8(4), 182. <https://doi.org/10.3390/nu8040182>
- Uçar, D., Tayfun, K., Müslümanoğlu, A. Y., & Kalaycı, M. Z. (2020). Coronavirus ve Fitoterapi. *Bütünleyici ve Anadolu Tıbbi Dergisi*, 1(2), 49-57.
- Van Damme, E. J., Charels, D., Roy, S., Tierens, K., Barre, A., Martins, J. C., ... & Peumans, W. J. (1999). A gene encoding a hevein-like protein from elderberry fruits is homologous to PR-4 and class V chitinase genes. *Plant Physiol*, 119(4), 1547-1556. <https://doi.org/10.1104/pp.119.4.1547>
- Van Damme, E. J., Roy, S., Barre, A., Rougé, P., Van Leuven, F., & Peumans, W. J. (1997). The major elderberry (*Sambucus nigra*) fruit protein is a lectin derived from a truncated type 2 ribosome-inactivating protein. *Plant J*, 12(6), 1251-1260. <https://doi.org/10.1046/j.1365-313x.1997.12061251.x>
- van Schoor, J. (2020). Ways to streng then the immune system. *South African Pharmacist's Assistant*, 20(4), 13-14.
- Veberic, R., Jakopic, J., Stampar, F., & Schmitzer, V. (2009). European elderberry (*Sambucus nigra* L.) rich in sugars, organic acids, anthocyanins and selected polyphenols. *Food Chem*, 114, 511-515.
- Vulić, J. J., Vračar, L. O., & Šumić, Z. M. (2008). Chemical characteristics of cultivated elderberry fruit. *Acta Periodica Technologica*, 39, 85-90.
- Weng, J. R., Lin, C. S., Lai, H. C., Lin, Y. P., Wang, C. Y., Tsai, Y. C., ... & Lin, C. W. (2019). Antiviral activity of *Sambucus Formosana* Nakai ethanol extract and related phenolic acid constituents against human coronavirus NL63. *Virus Res*, 273, 197767. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2019.197767>
- Wermig-Morgan, J. H. (2020). Elderberry is anti-bacterial, anti-viral and modulates the immune system: anti-bacterial, anti-viral and immunomodulatory non-clinical (in-vitro) effects of elderberry fruit and flowers (*Sambucus nigra*): a systematic review. Master's dissertation. University of Oxford. <https://www.researchgate.net/publication/339237008>
- WHO. (2020). Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19>
- Wieland, L. S., Piechotta, V., Feinberg, T., Ludeman, E., Hutton, B., Kanji, S., ... & Garritty, C. (2021). Elderberry for prevention and treatment of viral respiratory illnesses: A systematic review. *BMC Complement Med Ther*, 21(1), 112. <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03283-5>
- Zafra-Stone, S., Yasmin, T., Bagchi, M., Chatterjee, A., Vinson, J. A., & Bagchi, D. (2007). Berry anthocyanins as novel antioxidants in human health and disease prevention. *Mol Nutr Food Res*, 51(6), 675-683. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200700002>
- Zakay-Rones, Z., Thom, E., Wollan, T., & Wadstein, J. (2004). Randomized study of the efficacy and safety of oral elderberry extract in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Int Med Res*, 32(2), 132-140.
- Zielińska-Wasielica, J., Olejnik, A., Kowalska, K., Olkiewicz, M., & Dembczyński, R. (2019). Elderberry (*Sambucus nigra* L.) fruit extract alleviates oxidative stress, insulin resistance, and inflammation in hypertrophied 3T3-L1 adipocytes and activated RAW 264.7 macrophages. *Foods*, 8(8), 326. <https://doi.org/10.3390/foods8080326>

