



ECZACILAR İÇİN COVID-19 REHBERİ



HAZIRLAYANLAR

Prof. Dr. İlkay ERDOĞAN ORHAN

Prof. Dr. M. Orhan ULUDAĞ

Prof. Dr. İpek SÜNTAR

Arş. Gör. Duygu ŞAHAN

Arş. Gör. Semih BULUT

Arş. Gör. Methiye MANCAK KARAKUŞ

Arş. Gör. Esra Gizem TÜRKCANOĞLU

(Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi ve Tüm Eczacı İşverenler Sendikası iş birliği ile)

Ankara-2020



ÖNSÖZ

Sevgili Meslektaşlarımız,

2019 yılı Aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan COVID-19 pandemisi hızla dünyaya yayılmış ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2020 yılı Ocak ayında küresel çapta pandemi ilan edilmesine neden olmuştur. Hastalığın etkeni olarak SARS-CoV-2 adı verilen coronavirus ailesinden yeni bir virüs teşhis edilmiştir. 29 Ekim 2020 tarihi itibarıyla DSÖ istatistiklerine göre; enfekte vaka sayısı dünya genelinde 44 milyonu geçerken, COVID-19 nedeniyle vefat sayısı 1.170.000'e yaklaşmıştır. Yeni tip koronavirüsün genom yapısının hızla aydınlatılmasını müteakip virüsle savaşmak için dünyanın birçok ülkesinde ilaç ve aşı araştırma-geliştirme çalışmaları başlatılmıştır. Ancak bilindiği üzere ilaç veya aşı araştırma-geliştirme çalışmaları uzun süren pre-klinik ve klinik araştırma aşamalarından oluşmakta, etkinliği ve güvenliği kanıtlandıktan sonra klinik kullanıma sunulabilmektedir. Pandemi olarak ilan edilen COVID-19'un yayılım hızı düşünüldüğünde insanoğlunun bekleme lüksü bulunmamakta ve bilinen antiviral ilaçlar üzerinde araştırmalar yoğunlaşmaktadır. Her ülke COVID-19 hastaları için kendine özgü tedavi algoritmaları oluşturmakla beraber, ilaç ve aşı arayışları devam etmektedir. Şu anda FDA'dan COVID-19 tedavisi için "acil ilaç onayı" alan tek ilaç etken maddesi remdesivirdir. Ancak ilaçların yanısıra tüm ülkelerde immün sistemi destekleyici bitkisel tıbbi ürünlere olan talep, COVID-19 pandemisi boyunca yükselen bir trend göstermektedir.

Bu rehber kitap ile siz sevgili meslektaşlarımıza COVID-19 tedavisinde kullanılan konvansiyonel ilaçlar ile bağışıklık sistemi üzerine etki gösteren önemli tıbbi bitkilerin immünomodülatör etkileri, ilaç etkileşimleri ve bahsi geçen tıbbi bitkilerin COVID-19'a karşı kullanabilirliklerini özet halinde derleyip sunmayı amaçladık.

Bu rehberi hazırlamamız için bizi teşvik eden ve iş birliği yapan Tüm Eczacı İşverenler Sendikası (TEİS) yönetimine şükranlarımızı sunar, rehber kitabımızın siz değerli meslektaşlarımıza faydalı olmasını dileriz. Bu vesile ile COVID-19 nedeniyle kaybettiğimiz Eczacı meslektaşlarımız ile tüm sağlık çalışanlarını rahmetle anmayı bir borç biliriz.

Prof. Dr. İlkay ERDOĞAN ORHAN
Prof. Dr. M. Orhan ULUDAĞ
Prof. Dr. İpek SÜNTAR
Arş. Gör. Duygu ŞAHAN
Arş. Gör. Semih BULUT
Arş. Gör. Methiye MANCAK KARAKUŞ
Arş. Gör. Esra Gizem TÜRKCANOĞLU



Değerli Meslektaşlarım,

Dünyayı etkisi altına alan Covid-19 pandemisi tüm sağlık çalışanlarını ve eczanelerimizi olumsuz olarak etkilemektedir. Hastaneler kamunun aldığı tedbirlerle korunurken eczanelerimiz ise kendi çabalarıyla önlemler almaya çalışmaktadır.

Covid-19 salgınından korunmak için gereken maske ve hijyen ekipmanlarının yanı sıra bağışıklık sistemini kuvvetlendiren vitamin ve bitkisel destek takviyelerine talep de bu süreçte artmıştır. Bu  r nlerin sadece eczanelerden eczacı kontrolünde verilmesi gerekliliği meslek camiasında sıklıkla dile getirilmekte ve T.B.M.M de de gündem edilmektedir.

Bu  r nlerin bilinçsiz tüketimin artmasının yanı sıra ilaç etkileşmeleri ve kullanılmaması gereken durumlar ile yan etkileri hakkında birçok soru ve sorun da eczanelerimize gelmektedir. Özellikle Covid-19'a karşı koruyucu ve tedaviye destek olarak kullanılacak ürünler hakkında birçok çelişkili bilgi dolaşmaktadır.

Söz konusu bilgi kirliliğini ortadan kaldırmak ve doğru bilgiye ulaşmak adına yaptığımız başvuruya destek veren Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nin değerli hocalarının hazırlamış olduğu bu rehber hem eczacılarımız ve çalışanlarının korunmasında hem de halkımıza doğru ürünü doğru dozda verebilmesi adına önemli bir kaynak olacaktır.

Eczanelerimizde önemli bir kaynak olarak yerini alacağına inandığımız bu rehberin hazırlanmasında emeiği geçen başta Sayın Dekanımız Prof. Dr. İlkey Erdoğan Orhan olmak üzere tüm hocalarımıza ve  ğretim  yesi meslektaşlarımıza teşekkür eder, şükranlarımı sunarım.

Ecz. Nurten SAYDAN
Tüm Eczacı İşverenler Sendikası
Genel Başkanı

KISALTMALAR

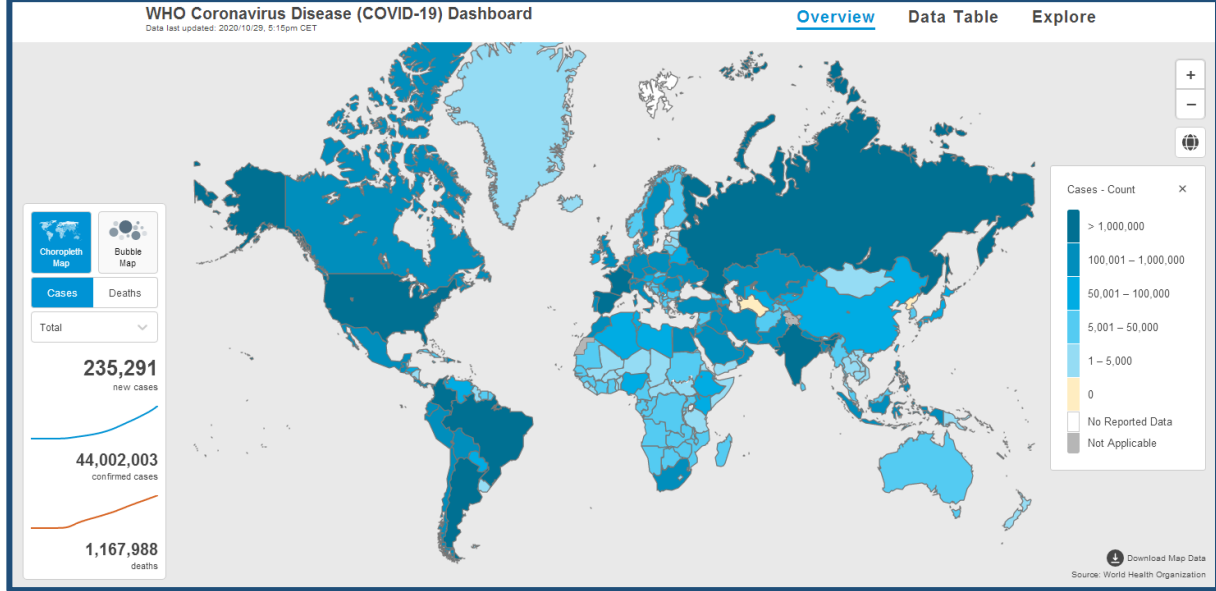
ACE:	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ARDS:	Akut solunum sıkıntısı sendromu
ALT:	Alanin aminotransferaz
AST:	Aspartat aminotransferaz
BT:	Bilgisayarlı tomografi
CoV:	Coronavirus
CRP:	C-reaktif protein
COVID-19:	Coronavirus disease 2019
COX:	Siklooksijenaz
CPK:	Kreatin fosfokinaz
CYP:	Sitokrom
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
FDA:	Amerikan İlaç ve Gıda İdaresi
ESICM:	The European Society of Intensive Care Medicine
HIV:	İnsan immünyetmezlik virüsü
HRSV:	İnsan solunum sinsitiyal virüsü
IBV:	Enfeksiyöz bronşit virüsü
Ig:	İmmünoglobulin
IFN:	İnterferon
IL:	İnterlökin
iNOS:	İndüklenebilir nitrik oksit
JAK:	Janus kinaz
JAK2/STAT3:	Janus kinase 2/ Signal transducer and activator of transcription 3
KAFF:	Kafeik asit feniletıl esterleri
KEGG:	Kyoto encyclopedia of genes and genomes
KOAH:	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
LDH:	Laktat dehidrogenaz
LPS:	Lipopolisakkarit
LOX:	Lipoksijenaz
MAS:	Makrofaj aktivasyonu sendromu
MCP:	Monocyte chemoattractant protein
MDA:	Malondialdehit
MERS:	Ortadoğu solunum sendromu
NF-κB:	Nükleer faktör-κB
NK:	Doğal öldürücü hücre
PAK-1:	p21 ile aktive edilen protein kinaz
PG:	Prostaglandin
P-gp:	P glikoprotein
PGFRP:	<i>Punica granatum</i> meyve kabuğu tozu
PT:	Protrombin zamanı
RBD:	Reseptör bağlanma bölgesi
rRT-PCR:	Revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu
SARS:	Severe acute respiratory syndrome
STAT:	Signal Transducers and Activators of Transcription
Th:	T yardımcı hücreleri
TMPRSS2:	Transmembran serin proteaz 2
TNF-α:	Tümör nekroz faktörü-α
TRL4:	Toll benzeri reseptör-4
TÜFAM:	Türkiye Farmakovijilans Merkezi

1. BÖLÜM
COVID-19 HAKKINDA GENEL BİLGİ
TEDAVİDE KULLANILAN İLAÇLAR VE
İLAÇ ETKİLEŞMELERİ

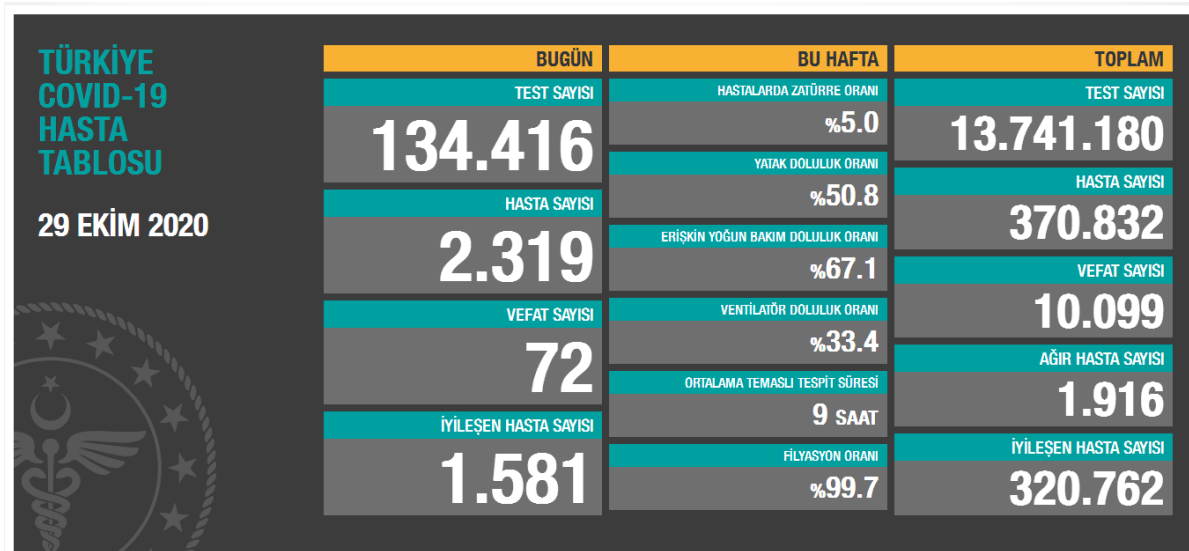
Prof. Dr. M. Orhan ULUDAĞ
(Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı)

GİRİŞ

COVID-19 pandemisi halen tüm dünyada önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bugüne kadar COVID-19 hastalığı ile ilgili olarak 44.002.003 teyit edilmiş vaka ve 1.167.988 ölüm olduğunu bildirmiştir (29.10.2020, 17:15, URL: <https://covid19.who.int/>).



COVID-19 pandemisi ile mücadele ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülmektedir. Bakanlık, bünyesinde kurduğu Bilimsel Danışma Kurulu önerilerini de alarak, bugüne kadar gerek salgının yayılmasını önlemek gerekse hastalananların tedavisi ile ilgili pek çok uygulamayı başlatmış ve her alanla ilgili olarak salgın yönetimi çalışma rehberleri, algoritmalar yayımlamıştır. Güncel verinin her gün duyurulmasına önem verilmiştir. 29.10.2020 tarihli veri paylaşımı aşağıdaki gibidir (29.10.2020, <https://covid19.saglik.gov.tr/>).



COVID-19 gibi bir salgınla mücadelede “Birinci Basamak Sağlık Hizmeti” sağlayan kuruluşların önemi bugün bir kez daha öne çıkmış durumdadır. Aile Hekimliği gibi eczaneler de birinci basamak sağlık hizmeti veren kuruluşlardır. Eczacılık mesleğinin icrası raftan ilaç alıp hastaya vermek değildir. Bir eczacının, aldığı yoğun eğitim, bilgi ve tecrübesiyle hastalara farmasötik

bakım hizmeti vermek, tedavilerinin doğru şekilde uygulanmasını sağlamak, hasta uyuncunu artırmak, hastalık hakkında yaşamı kolaylaştıran bilgi vermek, toplum sağlığı ile ilgilenmek ve halk sağlığı hizmetlerine destek olmak asli görevlerinden sadece birkaçıdır. Bugün karşı karşıya olduğumuz pandemiyle mücadelede eczacıların katkısı yadsınamaz. Ancak ne yazık ki yayımlanan bunca rehber ve algoritmalara rağmen, hatta Sağlık Bakanlığının “COVID-19 sağlık kurumlarında çalışma rehberi ve enfeksiyon kontrol önlemleri” başlıklı rehberi içerisinde bile eczacılık hizmetleri ile ilgili düzenleme bulunmamaktadır. Bu konu meslek örgütlerine bırakılmış gibi görünmektedir.

Hazırladığımız “Eczacılar için COVID-19 Rehberi”nin bu bölümünde; meslektaşlarımıza COVID-19 genel bilgisi, korunma yöntemleri, tedavide kullanılan ilaçlar ve ilaç etkileşimleri hakkında kısa hatırlatmalar yapmak amaçlanmıştır.

COVID-19 HAKKINDA GENEL BİLGİ

Koronavirüsler hem insanlarda hem de hayvanlarda çeşitli hastalıklara yol açabilen patojenlerdir. 2019'un sonunda, Çin'in Hubei eyaletindeki Wuhan şehrinde yeni bir koronavirüs pnömonisi tanımlanmıştır. 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 ciddi akut solunum sendromu (severe acute respiratory syndrome) koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak güncellenmiştir.

Virüs Bilgisi

SARS-CoV-2'nin, şiddetli akut solunum sendromu virüsü ve birkaç yarasa koronavirüsü ile aynı alt cins içerisinde ama farklı alt sınıfta yer alan bir betakoronavirüs olduğu gösterilmiştir (Zhou vd. 2020). Bu virüsün reseptör bağlayan gen bölgesinin yapısı, SARS koronavirüsünün yapısına çok benzer olduğu ve hücre girişi için aynı reseptörü yani “anjyotensin dönüştürücü enzim 2” (ACE2) kullandığı gösterilmiştir. RNA dizisi benzerliği iki yarasa koronavirüsü ile en yakın benzerliğe sahiptir ve yarasaların birincil kaynak olması muhtemel görünmektedir. Ancak SARS-CoV-2 virüsünün doğrudan yarasalardan veya başka bir ara konakçı yoluyla bulaşıp bulaşmadığı henüz bilinmemektedir (Lu vd. 2020; Zhu vd. 2020).

Epidemiyoloji ve Bulaş Bilgisi

SARS-CoV-2'nin kişiden kişiye yayılma şeklinin esas olarak solunum damlacıkları ile gerçekleştiği gösterilmiştir (Ong vd. 2020; Liu vd. 2020; Doremalen vd. 2020). Fekal, oral ve kan yoluyla bulaşa ait veriler yetersizdir ve olası görülmemektedir (W. Wang vd. 2020; Cheung vd. 2020; Colavita vd. 2020).

COVID-19 için inkübasyon süresinin maruziyetten sonraki ilk 14 gün içinde olduğu ve çoğu vakanın maruziyetten yaklaşık 4 ila 5 gün sonra gerçekleştiği düşünülmektedir (Kui vd. 2020; Chan vd. 2020; Li vd. 2020; Guan vd. 2020). Enfeksiyonun en yaygın belirtileri; ateş, öksürük, koku almada yoksunluk ve dispnedir. Hastalık ilerledikçe, pnömoni, ağır akut solunum yolu enfeksiyonu, solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği ve hatta ölüm gelişebilir. Hastalığın şiddeti ve seyri oldukça farklılık göstermektedir. Virüsün bulaştığı kişilerin %30-50'sinde hiç semptom gelişmeyebilir. Semptomatik enfeksiyon spektrumu hafif ile kritik arasında değişir; enfeksiyonların çoğu şiddetli değildir. Hastaların enfeksiyonu %81 oranında hafif hastalık ile geçirdiği bildirilmiştir. Kritik hastalık gelişme riski ise %5 olarak bildirilmiştir. Türkiye’de ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020’de saptanmıştır. Ülkemizde genel vaka ölüm oranı %2.3 olmakla birlikte, ülkeler arasında farklılık olduğu izlenmektedir. Ölümcül seyreden vakaların çoğu ileri yaş veya altta yatan komorbiditesi olan hastalarda ortaya çıkmaktadır. Risk faktörleri ileri yaş, kardiyovasküler hastalık, diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik akciğer hastalığı, kanser (özellikle hematolojik maligniteler, akciğer kanseri ve metastatik hastalık), kronik böbrek hastalığı

ve obezite olarak sıralanabilir (Kui vd. 2020; Chan vd. 2020; Wang vd. 2020; Huang vd. 2020; Chen vd. 2020; Yang vd. 2020; Bajema vd. 2020).

Semptomlar - Klinik Bulgular

Klinik bulgular arasında ateş, öksürük, nefes darlığı ön planda yer almaktadır (Guan vd. 2020; Wang D vd. 2020; Chen vd. 2020; Q. Huang ve Herrmann 2020). Tat ve koku duyusu kaybı, yaygın miyalji, diyare ile ensefalit diğer bulgular arasındadır. Bildirilen semptomlar arasında baş ağrısı, boğaz ağrısı ve rinore de bulunmaktadır. Bazı hastalarda konjonktivit tanımlanmıştır. Makülopapüller, veziküler döküntüler, ürtiker ve distal falanksalarda kırmızımsı-mor nodüller izlenebilir (Guan vd. 2020; Wang vd. 2020; Chen vd. 2020; Q. Huang ve Herrmann 2020; Giacomelli vd. 2020; Jin vd. 2020; Richardson vd. 2020; Hoffman 2020). Pnömoni bilateral infiltratlarla karakterizedir; özellikle posterior akciğer dokusunda izlenir. İlk semptomların başlamasından birkaç gün sonra dispne gelişimi hastalığı düşündürmekle birlikte, COVID-19'u diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından güvenilir bir şekilde ayırabilen spesifik bir klinik özellik mevcut değildir (Pan vd. 2020; Shi vd. 2020). Ateş kişiler arasında farklılık gösterebilir. Hastaların ancak %35'inde 38.3°C'yi aşan değerler bildirilmiştir (Guan vd. 2020; Huang vd. 2020; Ai vd. 2020). Başlangıçta ciddi olmayan semptomları olan bazı hastalarda daha sonra kritik hastalık gelişebilir.

Hastalık seyrinde gelişen belirli laboratuvar bulguları daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar lenfopeni ($< 800/\mu\text{l}$), karaciğer enzimlerinde bozulma, yüksek laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyi, yüksek enflamatuvar belirteç düzeyleri [örn., C-reaktif protein (CRP $> 40 \text{ mg/L}$), ferritin ($> 500 \text{ ng/ml}$)], yüksek D-dimer ($> 1 \mu\text{g/mL}$), yüksek protrombin zamanı (PT), yüksek troponin düzeyi, yüksek kreatin fosfokinaz (CPK), ve yüksek kreatinin değerleri olarak sıralanabilir (Wang vd. 2020; Wu vd. 2020; S. Shi vd. 2020; Yang Liu vd. 2020). Hastalık şiddetlendiğinde hastalarda önemli bir komplikasyon olarak dispne başladıktan kısa bir süre sonra akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ortaya çıkabilir (Huang vd. 2020; Mehta vd. 2020). 65 yaş üstü olmak, diabetes mellitus ve hipertansiyon ARDS ile ilişkili bulunmuştur. Hastalarda aritmiler, akut kardiyak yaralanma ve şok da izlenebilir (Arentz vd. 2020; Wang vd. 2020; Cao vd. 2020).

Bazı hastalarda hiperenflamatuvar yanıtla bağlı sitokin fırtınası ile karakterize makrofaj aktivasyonu sendromu (MAS) gelişebilir. MAS gelişen olgularda sepsis varlığı bulunabileceği gibi sepsis olmadan da COVID-19'un MAS tablosuna yol açabileceği bilinmektedir. MAS sıklığı ve kesin tedavisi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Tedaviye rağmen devam eden dirençli ateş, devamlı yüksek seyreden veya artmaya devam eden enflamatuvar belirteçler, lenfopeni ve trombositopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hipofibrinojenemi ve koagülasyon parametrelerinde bozulma gibi bulguların varlığı hastalık seyrine MAS tablosunun eşlik ettiğini göstermektedir. Ardışık ölçümlerde CRP, ferritin, D-dimer değerlerinde artış ve/veya lenfosit, trombosit sayılarındaki düşmelerin dikkate alınması, gelişmekte olan MAS bulgularını yakalamak açısından önem taşımaktadır. MAS sonucu oluşan sitokin fırtınası ile birlikte akciğerlerde, kalp, böbrek ve damarlarda kalıcı hasar gelişebildiği gösterilmiştir. COVID-19 enfeksiyonu sonrası kalıcı hasar gelişmesi durumunda halk sağlığı açısından ikincil bir sorun yaratacağı düşünülmektedir (Huang vd. 2020; Mehta vd. 2020; George, Wells ve Jenkins 2020; Moore ve June 2020; Venkataraman ve Frieman 2017). COVID-19 seyrinde ayrıca koagülopati ve tromboembolik olaylar izlenmiştir. Bu durumun virüsün direk endotel hasarı yapmasına, sitokin salıverilmesi ile mikrotrombotik olayların aktivasyonuna ve hastalık süresince hareketsizliğe bağlı olabileceği düşünülmektedir (Xie vd. 2020; Zhang vd. 2020; Mao vd. 2020; Klok vd. 2020; Oxley vd. 2020; Danzi vd. 2020).

Tanı Koyma Yöntemleri

COVID-19 olgularının rutin doğrulaması gerçek-zamanlı revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) testi ile virüs RNA'sının özgül dizilerinin saptanması ve gerekli olduğunda

nükleik asit dizi analizi yöntemi ile doğrulanması temeline dayanmaktadır (Xiao vd. 2020). Ancak bağışıklığı da gösterebilen serolojik testlerin geliştirilmesi ile kitlesel tarama yapılması hedeflenmektedir (Zhao vd. 2020; Guo vd. 2020; Qu vd. 2020; G. Zhang vd. 2020). PCR testlerinin güvenilirliği nedeniyle tarama testi olarak bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntülemenin yapılabileceği belirtilmiştir. BT ile bulguların özellikle akciğer alt loblarında ve bilateral periferik dağılıma sahip olduğu gösterilmiştir (Xie vd. 2020; Fang vd. 2020; Ai vd. 2020; Choi vd. 2020). Ülkemizde tanı, takip ve tedavi protokolleri Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan güncel COVID-19 Rehberi doğrultusunda uygulanmaktadır. Bu rehber gereği; COVID-19 olgularında öncelikle vital bulgular (kalp hızı, ritmi, solunum sayısı, kan basıncı, vücut sıcaklığı ve şartlar uygun ise oksijen saturasyonu) belirlenir. Genel durumu stabil olmayan hastanın; solunum desteği, dolaşım desteği sağlanarak hastaneye yatırılı ve rutin tetkikler [tam kan sayımı, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (ALT), toplam bilirubin, laktat dehidrogenaz (LDH), CPK, D-dimer, ferritin, troponin, C-reaktif protein] yapılır. Akciğer grafisi değerlendirilerek uygun hastalara akciğer BT'si çekilir. Hastalık seyri çeşitli kategorilerde (komplike olmayan, hafif seyirli pnömoni, ARDS, sepsis, septik şok, MAS) değerlendirilerek tedavi protokolleri uygulanır.

Korunma Yöntemleri

Bugüne kadar COVID-19'dan korunmak amaçlı birçok aşı çalışması başlatılmış olup, bu çalışmalar halen devam etmektedir. Pandeminin kış aylarına girdiğimiz bu dönemde yeniden alevlenmesi dikkate alındığında aşı ile çözüm beklemenin yarar sağlamayacağı açıktır. Ayrıca mevcut koronavirüs aşısı ve profilaktik güçleri incelendiğinde aşı ile korunmada başarı oranının %65-70 civarında olacağı tahmin edilmektedir. Hastalığın başlangıcından günümüze kadar virüsün onlarca kez mutasyona uğramasına rağmen bu mutasyonların bulaşıcılığı artırma yönünde olduğu gösterilmiştir. Aksi yönde bir mutasyon geçirerek SARS ve Ortadoğu solunum sendromunda (MERS) olduğu gibi virüsün yayılmasının durması en büyük beklenti olmuştur. Bu ana kadar salgının yayılmasını önlemek için alınması gereken tedbirlerin hiç aksamadan yapılmasının sağlanması en önemli nokta haline gelmiştir.

Salgından korunmanın en etkin yolu toplumu oluşturan her bireyin kendini taşıyıcı olarak görmesi ve bulaşmayı ortadan kaldırmak adına maske, mesafe ve temizlik kurallarına uymasındır. Bulaş zinciri kırılmadıkça salgının sona ermesi mümkün görünmemektedir.

Eczacılık hizmetlerinde de bu kurallar geçerlidir. Eczanelerde özellikle hastalarla karşılaşılacağı da düşünülerek en az 2 metre mesafe ile hizmet verilmesi, maskesiz kesinlikle hasta kabul edilmemesi, ilaç ve para gibi elden ele geçecek materyallerin dezenfeksiyonu veya eldiven gibi koruyucularla aktarılması son derece önemlidir. Eczanelere gelenlere poster, broşür ve el bildirileri ile bilgilendirmeler yapılması mücadeleye katkı sağlayacaktır. Çevrimiçi veya fiziki/sosyal mesafe korunarak bilgilendirme toplantıları düzenlemek de toplum bilincinin gelişimine fayda sağlayacaktır.

Salgının en fazla yayıldığı yerlerin sağlık kurumları, toplu taşıma araçları, alışveriş merkezleri, yemekhaneler, asansörler gibi kalabalık ve hava sirkülasyonu olmayan ortamlar olduğu unutulmamalıdır.

COVID-19 TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR ve İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Tedavide kullanılacak ilaçların randomize ve kontrollü bilimsel araştırmalar ile elde edilen bilgilere dayalı olması en akılcı yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Günümüzde COVID-19 tedavisine yönelik özgün bir antiviral tedavi bulunmamaktadır. Halen klinik çalışmalarda etkililiği ve güvenliliği değerlendirilen antiviral ajanların ilk çalışmalarında net klinik fayda ortaya konulamamıştır. Tüm dünyadaki yaygın yaklaşım; özgün antiviral ajanlar bulunana kadar mevcut olan ve daha önce SARS ile 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 Bakanlığı'nın önerdiği algoritmalarda yer alan tedaviler uygulanmaktadır. Algoritmalarda yer alan ilaçlar başlıca hidroklorokin, favipiravir ve azitromisinidir. Belirli durumlarda lopinavir/ritonavir, MAS bulguları gözlenmesi durumunda tosilizumab ve anakinra gibi ilaçlar da kullanılabilir. COVID-19 tedavisinde diğer ülkelerde kullanılan başka bir ajan ise remdesivirdir. Bununla beraber 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.

HİDROKSİKLOKİN 200 mg Tablet (Plaquenil, Korokin, Quensyl)

Hidroklorokin immünomodülatör etkisinden dolayı uzun süredir malarya, romatizmal hastalıklar ve bağ doku hastalıklarının tedavisinde oral yolla kullanılan bir ilaçtır. Etki mekanizması dikkate alındığında COVID-19 tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüş ve bu konuda pek çok çalışmalar yapılmıştır. Hem klorokin hem de daha güçlü olarak hidroklorokin *in vitro* olarak SARS-CoV-2'yi inhibe edebildiği gösterilmiştir (Zhang vd. 2020). Bu ajanlar hakkında yayınlanan klinik veriler ise sınırlıdır ve metodolojik problemleri bulunmaktadır. COVID-19 hastalarında hidroklorokin veya klorokin etkinliğini değerlendiren klinik verilerin çoğunda sonuçlar açık değildir ve net bir fayda gösterilememiştir (Sanders vd. 2020, Guastalegname vd. 2020, Molina vd. 2020, Borba vd. 2020, Liu vd. 2020, Kearny vd. 2020, Gao vd. 2020, Lover vd. 2020, Koh vd. 2020, Weganmaker vd. 2020, Chen vd. 2020). En son 8 Ekim 2020'de NEJM'de yayımlanan 4716 COVID-19 hastasını kapsayan Faz III randomize, kontrollü klinik araştırma sonuçlarına göre; hidroklorokin alanların %27'sinin, standart bakım tedavisi alanların ise %25'inin yaşamını kaybettiği görülmüştür. Bu çalışma sonucunda varılan nokta; *“hastanede yatan COVID-19 hastalarında hidroklorokin kullanımı daha düşük bir 28 günlük yaşam kaybı oranı sağlamamıştır”* şeklindedir. DSÖ son verilere dayanarak hidroklorokin tedavi protokollerinden çıkarılmasını önermiştir. Bunun asıl gerekçelerinden biri de yüksek doz hidroklorokin yan etkileri sebebiyle güvenlik tehlikesi yaratmasıdır. Gebelik kategorisi C'dir. Halen ülkemizde yetişkin COVID-19 olgularında (ayaktan veya yatan hastalarda), 2x200 mg/tablet oral olarak 5 gün süre ile “uyarıları dikkate alınarak” hidroklorokin kullanılması Sağlık Bakanlığı tarafından önerilmektedir.

Hidroklorokin Yan Etkileri ve İlaç Etkileşimleri

COVID-19 hastalığında hidroklorokin tek başına veya azitromisin ile kombine halde uygulanmaktadır. Ancak ruhsatlı endikasyonlarında hem hidroklorokin hem de azitromisin tek başına verildiklerinde QT aralığının uzaması riskinin olduğu ve ilaçlarla ilişkili “torsades de pointes” ve ani kardiyak ölüme yol açabildikleri gösterilmiştir. Bu ilaçların COVID-19 hastalarında kullanıldıklarında da kardiyotoksisite yaratabildiği özellikle azitromisin-hidroklorokin kombinasyonunun bu riski daha çok artırdığı bildirilmiştir. Bu nedenle 65 yaş üzerindeki hastalarda, kalp hastalığı öyküsü olanlarda, hipokalemi ve elektrolit dengesizliği olanlarda, diüretik (furozemit, tiazit) kullananlarda, böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlarda bu

ilaçlar dikkatle kullanılmalı veya hiç kullanılmamalıdır. Özellikle hastada bazal QTc > 500 msn ise hidroksiklorokin tedavisinden kaçınılmalıdır.

Hidroksiklorokin yüksek dozlarda uzun süre kullanıldığında retinal toksisite yaparak görme bozukluklarına yol açabilir. Kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği yapabilir. Hipoglisemiye yol açabilir. Yaşlı ve çocuklarda yan etki insidansı daha fazladır. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gereklidir.

Birlikte kullanıldıklarında hidroksiklorokin; digoksin ve siklosporinin serum düzeylerini artırabilir. İnsülin ve diğer antidiyabetik ilaçların etkilerini artırabilir. Amiodaron gibi antiaritmik ilaçlarla birlikte ventriküler aritmi riski ortaya çıkabilir. Hidroksiklorokin konvülsiyon eşikini düşürerek antiepileptiklerin etkilerini değiştirebilir. Ayrıca simetidin, moksifloksasin, rifampisin ve niasin gibi pek çok ilaçla etkileşimi vardır ve bu durumlarda dikkatli kullanılması gerekir.

FAVİPİRAVİR 200 mg Tablet (Avigan, Favicovir, Favimol, Favira, Loqular, Raviran)

Japonya'nın Toyama Chemical firması tarafından 2014 yılında üretilen bir nükleotit analogudur. Japonya ve bazı Asya ülkelerinde influenza tedavisi için RNA polimerazı inhibe etmesi nedeniyle kullanılmaktadır. İnfluenza ve Ebola gibi birçok RNA virüsüne etkilidir. Virüsün RNA polimerazını inhibe ederek viral replikasyonu durdurur.

Ülkemizde COVID-19 tedavisinde favipiravir kullanımına Sağlık Bakanlığı kararı ile izin verilmiştir. COVID-19 tedavisi için favipiravirin yüksek dozlarda kullanılması (2x1600 mg yükleme dozu ardından 2x600 mg/gün, 5 veya 10 gün süre ile) önerilmektedir (Sanders vd. 2020, Chen vd. 2020). Yarılanma ömrü yaklaşık 5 saattir. Genellikle iyi tolere edilir. Ülkemizde ek izlemeye tabi ilaçlardır. Halen devam etmekte olan randomize, kontrollü çalışmalar ile etkinlik ve güvenirliliğinin gösterilmesi gereklidir.

T.C. Sağlık Bakanlığı, COVID-19 bilgilendirme web sayfasının “COVID-19 Salgın Yönetimi ve Çalışma Rehberi” bölümünde hastalığın her aşamasına göre uygulanması gereken ilaç tedavileri için öneriler bulunmaktadır (<https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66393/covid-19-salgin-yonetimi-ve-calisma-rehberi.html>). Bu rehberlerden birinde bulunan ve erişkin hastalar için hazırlanan “*ayaktan izlenecek asemptomatik kesin COVID-19 olgularında tedavi önerileri*” aşağıda örnek olarak verilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Ayaktan İzlenecek Asemptomatik Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi Önerileri (Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Covid-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin hasta Tedavisi, 09.10.2020. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66926/eriskin-hasta-tedavisi.html>).

İlaç Adı	Günlük Dozu, Verilme Yolu	Tedavi Süresi (gün)
Hidroksiklorokin ¹ 200 mg tablet ve/veya Favipiravir ² 200 mg tablet	2x200 mg tablet, oral 2x1600 mg yükleme 2x600 mg idame	5 gün 5 gün

1. Hidroksiklorokin QT aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. QT uzaması için risk faktörleri, ileri yaş (65 yaş üzeri), kalp hastalığı öyküsü, hipokalemi başta olmak üzere elektrolit dengesizliği, diüretik (furozemit, tiazit) kullanımı, böbrek ve karaciğer yetmezliği, QT aralığını uzatan başka ilaç kullanımı ve sepsis varlığıdır. Riski olan hastalarda ilaca başlamadan önce bazal EKG çekilerek düzeltilmiş QT (QTc) hesaplanmalıdır. Bazal QTc > 500 msn ise hidroksiklorokin tedavisinden kaçınılmalıdır.

2. Hamilelerde ve emziren annelerde kullanılmamalıdır.

Favipiravirin Yan Etkileri ve İlaç Etkileşimleri

Favipiravir kullanımında ortaya çıkan şüpheli advers reaksiyonların Türkiye Farmakovijilans Merkezine (TÜFAM) bildirilmesi zorunludur. Teratojenite riski vardır ve gebelerde kullanımı kontrendikedir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kişilerde gebelik testi yapmadan kullanılmamalıdır. Semene geçmesi nedeni ile erkek hastalarda da tedaviden sonra en az 7 gün süre ile kontrasepsiyon uygulanmalıdır.

Favipiravir; görme bulanıklığı, psikonörotik davranış bozukluğu yapabilir. Karaciğer enzimlerinde (ALT, AST, ALP) ve toplam bilirubin düzeylerinde artışa neden olabilir. Kan ürik asit düzeyini artırabilir. Gut hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Favipiravir ile birlikte teofilin veya pirazinamit kullanıldığında favipiravirin kan düzeyleri artabilir ve yan etkiler (ürik asit artışı gibi) ortaya çıkabilir. Repaglinit ile birlikte alındığında ise repaglinitin kan düzeyleri artabilir. Tam tersine famsiklovir ve sulindak ile birlikte alındığında bu ilaçların etkinliği azalabilir. Favipiravirin farmakokinetiği üzerine değişiklik yapabilecek oseltamivir, teofilin, raloksifen ve hidralazin gibi ilaçlarla birlikte dikkatli kullanılmalıdır ve doz ayarlamaları gerekebilir. Asetaminofen (parasetamol) ile birlikte kullanımında hepatotoksik etki nedeni ile günlük asetaminofen dozu 3000 mg'ı (karaciğer yetmezliğinde daha az olmak üzere) geçmemelidir.

LOPINAVİR 200 mg/ RİTONAVİR 50 mg Tablet (Kaletra)

Her ikisi de insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörü antiretroviral ilaçlardır. Kombine kullanımları lopinavirin biyoyararlanımını artırır. Salgının başlarında (Nisan 2020) favipiravir kullanımının kontrendike olduğu gebe ve çocuk COVID-19 hastalarında alternatif antiviral ilaç olarak 10-14 gün süre ile 2x2 tablet oral kullanılması önerilmiştir. Tabletlerin kırılarak veya ezilerek alınamaması yutma problemi olan hastalarda ve çocuklarda kullanımında problemler yaşanmasına neden olmuştur. Katı dozaj formundan sıvı dozaj formuna geçilebilmesi için özel yöntemler gerekmektedir. Her iki aktif maddenin de sitokrom (CYP) P₄₅₀3A izoformlarına yüksek afinitelerinin olması ve pek çok ilaçla etkileşebilmesi nedeni ile dikkatli kullanılmalıdır.

Lopinavirin Yan Etkileri ve İlaç Etkileşimleri

En sık görülen yan etkiler; ishal, bulantı, kusmadır. Hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi yapabilir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kesinlikle kullanılmamalıdır. Solunum yolu enfeksiyonları, anemi, nötropeni, hipogonadizm, anksiyete gibi başka pek çok yan etki bildirimi yapılmıştır.

Oldukça fazla sayıda ilaçla etkileşme ortaya çıkması nedeni ile birlikte verilmemesi gereken ilaçlardan bazıları; alfuzosin, ranolazin, amiodaraon, fusidik asit, neratinib, venetoklaks, kolşisin, astemizol, terfenadin, lurasidon, ketiapin, pimozi, ergo alkaloidleri, sisaprit, elbasvir, dasabuvir, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri, lovastatin, simvastatin, sildenafil, vardenil, midazolam ve triazolamdır. Ayrıca bir tıbbi bitki olan *Hypericum perforatum* (sarı kantaron, St. John's Wort) ile de birlikte kullanılmamalıdır. Bu ilaçların dışında yine pek çok ilaçla birlikte verildiğinde doz ayarlaması gerekmektedir (digoksin, kinidin, lidokain, klaritromisin, varfarin, rivaroksaban, vorapaksar, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, rifampisin vb.).

REMDESİVİR 100 mg (5 mg/mL) flakon (Veklury)

Remdesivir SARS-CoV-2'yi *in vitro* olarak etkisi gösterilmiş yeni bir nükleotit analogudur. RNA polimeraz üzerinde yüksek özgüllüğü mevcuttur. Yarılanma ömrünün uzun olup günde tek doz kullanılmasını mümkün kılmaktadır. COVID-19'da remdesivirin etkisini tanımlamak için daha fazla sayıda karşılaştırmalı, randomize çalışmadan elde edilen verilere ihtiyaç vardır. Bugüne kadar yayımlanan veriler sınırlı ve çelişkili durumdadır. Genel olarak, ön sonuçlar doğrulanırsa, remdesivir için klinik faydalanım fazla olacaktır. Ancak yararlanma olasılığı en yüksek olan hasta popülasyonu belirsizliğini korumaktadır (Wang vd. 2019, Choy vd. 2020, Williamson vd. 2020, Martinez vd. 2020).

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) henüz remdesivir için Mayıs 2020 tarihinde hastanede yatan COVID-19 hastalarına iv olarak uygulanmasına sınırlı "acil kullanım izni" vermiştir. Ağustos 2020'de kullanım sınırlarını genişletmiş ve daha sonra 22 Ekim 2020 tarihinde 12 yaşından küçük, en az 3.5 kg ağırlığındaki hastanede yatan pediatrik hastaların remdesivir ile tedavisine izin vermiştir. Aksine FDA'nın bu onayından tam bir hafta önce yayımlanan, DSÖ sponsorluğunda yürütülen 11 bin hastayı kapsayan bir klinik araştırmanın sonuçlarına göre remdesivirin COVID-19 tedavisinde etkili olmadığı gösterilmiştir. Bu çelişkili durum, remdesivirin ABD dışında yaygın kullanımına engel durumdadır.

Remdesivirin Yan Etkileri ve İlaç Etkileşimleri

Remdesivir hakkında güvenlik verilerini içeren, kontrollü klinik çalışma sonuçları yoktur. Bu nedenle bugün için gebelerde, emziren annelerde, diyaliz hastalarında, karaciğer hastalarında, böbrek hastalığı olanlarda kullanılmaması gerekmektedir. Aynı şekilde ilaç-ilaç etkileşimleri hakkında da yeterli bilgi henüz mevcut değildir.

İNTERLÖKİN İNHİBİTÖRLERİ

COVID-19 hastalığının ileri safhasında ortaya çıktığı gözlenen sitokin fırtınası ve makrofaj aktivasyonu tedavi hedefi olarak düşünülmüştür. Belirgin derecede yükselmiş enflamatuvar belirteçler (örn. D-dimer, ferritin) ve yükselmiş pro-enflamatuvar sitokinler (IL-6 dahil) kritik ve ölümcül olabildiklerinden hastalığın ilerlemesini önlemek için IL inhibitörleri tedavi protokollerine alınmıştır. COVID-19 hastalarında MAS bulguları gözlenmesi durumunda tosilizumab ve anakinra gibi IL inhibitörleri ile steroidlerin etkili olması beklenmektedir.

TOSİLİZUMAB İnfüzyonluk/Subkütan Çözelti (Actemra)

Tosilizumab COVID-19 hastalığında IL-6 reseptör inhibitörü olarak denenmiştir (Moore vd. 2020, Sanders vd. 2020, Fu vd. 2020, Xu vd. 2020, Shang vd. 2020). Tosilizumab IL-6 reseptör inhibitörü olan monoklonal antikordur. Hastalığın şiddetine göre tosilizumabın iv olarak 8 mg/kg (en fazla 800 mg) dozda kullanılabileceği önerilmektedir. Toplam 800 mg uygulamaya rağmen MAS bulguları devam eden hastalarda bir kez daha (200 veya 400 mg) tosilizumab uygulanmasına romatoloji ve/veya hematoloji uzmanları ile yapılacak konsültasyon ile karar verilmelidir.

Tosilizumabın Yan Etkileri ve İlaç Etkileşimleri

Tosilizumab gebelik, nötropeni, aktif tüberküloz, aktif hepatit B veya C, alerji ve hipersensitivite varlığında kullanılmamalıdır. Karaciğer fonksiyonları ve trombosit sayısı izlenmeli, divertikülit öyküsü olan hastalar gastrointestinal perforasyon açısından yakından izlenmelidir. İmmünosupresif ilaç kullanan hastalarda enfeksiyon riski fazladır. Tosilizumab CYP450 substratı olan diğer ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında bu ilaçların metabolizasyonunu artırabilir ve doz ayarlamaları gerekebilir. Bu ilaçlara; atorvastatin, kalsiyum kanal blokerleri, teofilin, varfarin, fenitoin, siklosporin, benzodiazepinler örnek olarak verilebilir.

ANAKINRA 100 mg/0.67mL Çözelti İçeren Kullanıma Hazır Enjektör (Kineret)

Anakinra rekombinant glikozile edilmiş insan IL-1 reseptör antagonistidir. MAS bulguları gelişen hastalarda güvenli bir seçenektir. Yarı ömrünün kısa (4-6 saat) olması ve doz (2-10 mg/kg) ayarlama avantajları vardır. Hastalığın şiddetine göre günde bir veya iki kez 100 mg veya günde üç kez 200 mg/kg sc enjeksiyon şeklinde verilebilir. Tosilizumab gibi doğrudan CRP sentezini engellemediğinden, anakinra tedavisi alan hastalarda CRP akut faz yanıtını takipte güvenli bir test olarak kullanılabilir.

Anakinranın Yan Etkileri ve İlaç Etkileşimleri

Anakinra ile tedavide en sık görülen yan etkiler enfeksiyon, eozinofili, yeni maligniteler, karın ağrısı, anafaksi, anjiyoödem, eklem ağrısı, baş ağrısı, ateş ve ishaldir. Astım hastalarında, tüberkülozda, kanser hastalarında, böbrek yetmezliğinde, aşılama, bebeklerde, emziren annelerde, mantar enfeksiyonlarında ve gebelikte kullanılmamalıdır.

Tosilizumab ve anakinra gibi biyolojik anti-sitokin tedaviler sadece giriş bölümünde tanımladığımız MAS gelişen COVID-19 hastalarında, kontrolsüz enflamasyon yanıtını baskılamak amacıyla dikkatli bir şekilde kullanılabilir. Anti-sitokin tedaviler standart tedaviye yanıt vermeyen COVID-19 pnömonili hastalar için bir alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılmamalıdır ve bu tedavileri alan hastalar, sekonder ve fırsatçı enfeksiyonlar açısından yakından izlenmelidir.

TEDAVİDE KULLANILAN DİĞER İLAÇLAR

Ruksolitinib 10 mg tablet (Jakavi) gibi Janus kinaz (JAK) inhibitörleri de anti-sitokin tedavilerin yetersiz olduğu durumlarda kullanılabilir. İmmün sistem hücrelerinde stoplazmik protein kinaz ailesi 4 JAK proteininden oluşur. JAK proteinleri tarafından aktive edilen STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription) proteinleri de hücre çekirdeğinde hedef genlerin transkripsiyonunu uyararak enflamatuvar prosesi başlatırlar. JAK inhibisyonu, immün hücre aktivasyonunu ve enflamasyonunu baskılayabilmektedir. Ruksolitinib JAK 1 ve 2 ile ilişkili kinaz inhibitörüdür. Gebe ve emziren annelerde kontrendikedir. JAK inhibitörleri miyelosupresyon, trombositopeni, anemi, nötropeni, lökopeniye yol açabilir. Ruksolitinib CYP3A4 inhibitörleri (klaritromisin, itrakanazol, ketokanazol, lopinavir/ritonavir, vb) ile bir arada kullanıldıklarında doz azaltılmalıdır. Ruksolitinib P-glikoproteini (P-gp) inhibe edebilir. Bu nedenle bu taşıyıcıya ihtiyaç duyan ilaçların (siklosporin, rosuvastatin, digoksin vb) toksik etkileri ortaya çıkabilir.

İmmün plazma tedavisi COVID-19 hastalığının ileri dönemlerinde kullanılmaya başlanmıştır. COVID-19 hastalığını geçiren ve sağlığına kavuşan kişilerin kanlarında virüse karşı oluşan antikor ve proteinler bulunmaktadır. İmmün plazma tedavisinde; hastalığı geçiren ve sağlığına kavuşan kişilerden alınan kan plazmaları, durumu ağır olan hastalara verilmektedir. Bu kişilerin plazmaları Türk Kızılay'ı tarafından toplanmaktadır. Plazma bağıışı için tercih edilecek olan kişilerin COVID-19 tanısı almış, uygulanan tedavi ile iyileşmiş ve taburcu olmuş 18 ile 65 yaş arasında olması gerekmektedir. Bunların yanı sıra kişilerin kan vermeye engel olan HIV, hepatit sifiliz gibi hastalıkları olmamalıdır. Tedavi sürecinden sonra iyileşen kişi bağıış yapmadan önce 14 gün bekleme sürecine girmek zorundadır. Bağıış öncesi başvuran kişilerin klinik semptomları tamamen ortadan kalkmış olmalıdır.

Plazma nakli kan naklinden farklı değildir. Beklenti immün plazma hastaya verildiğinde antikorların virüsü etkisiz hale getirmesidir. Genel olarak güvenli bir yöntemdir. Ancak %1 oranında ateş, kaşıntı, kızarıklık ve diğer alerjik reaksiyonlar ve beş yüz binde bir viral hepatit ve HIV gibi hastalıkların görülebileceği bildirilmiştir. İv imünglobulin (Ig) tedavisi; Ig düzey takibi ile (IgA eksikliğinde kullanılmamalı) 2 g/kg/gün toplam 2 gün verilebilir.

Antikoagölan tedavi sepsis tablosu ve MAS bulguları ile birlikte gelişen pıhtılaşma bozukluklarında kullanılmaktadır. Özellikle dissemine intravasküler koagülopati bulguları açısından hasta yakın takip edilmeli ve antikoagölan tedavi planı yapılmalıdır.

COVID-19 hastalığının seyrinde tromboembolik olay gelişimi virüsün ACE2'ye bağlanması ile ve/veya doğrudan endotel hasarı ile ilişkili, sepsiste gözlenen vasküler mikrotrombotik hastalık ilişkili (kompleman aktivasyonu ile endotel hasarı ve enflamatuvar ve mikrotrombotik yolak aktivasyonu) veya hareketsizlik/ hastanede yatışta gelişen staz ile ilişkili olabilir. Çin'de Wuhan'dan bildirilen deneyimlerde koagülopati gelişen hastalarda ölüm oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 hastalığının seyrinde gözlenen sekiz farklı klinik düzey için antikoagölan tedavi algoritmasını yayımlamıştır (<https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/37702/0/covid-19rehberiantisitokin-antiinflamatuartedavilerkoagulopatiyonetimipdf.pdf>).

Kortikosteroidler COVID-19 tedavisinde zorunlu durumlarda 0.5-1 mg/kg dozlarını aşmayan dozlarda kullanılmaktadır. Rezistan şok, ARDS ve MAS geliştiğinde Avrupa Yoğun Bakım Derneği (The European Society of Intensive Care Medicine/ESICM) kılavuzunda belirtildiği şekilde uygulanması önerilmektedir. T.C. Sağlık Bakanlığı İngiltere'de yapılan araştırma sonucu "şimdiye kadar ölüm oranını azaltan ilk ilaç" olarak açıklanan deksametazonun, Türkiye'de koronavirüs salgını başladığından bu yana hastaların tedavisinde kullanıldığını bildirmiştir. Bu araştırmada ilacın solunum cihazına bağlı hastalarda ölüm riskini üçte bir, oksijen verilen hastalarda ise beşte bir oranında azalttığı ortaya konmuştur. Ancak kortizonun yan etkileri dikkatle takip edilmelidir. Hiperglisemi, enfeksiyon, peptik ülser, hipertansiyon gibi ciddi yan etkiler için tedbir ve takip mutlaka gereklidir.

HATIRLATMA

1. T.C. Sağlık Bakanlığı, COVID-19 bilgilendirme web sayfasının “COVID-19 Salgın Yönetimi ve Çalışma Rehberi” bölümünde COVID-19 hastalığının tedavisinde kullanılan tüm ilaçların ilaç-ilaç etkileşimleri tablosuna “URL: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/37818/0/covid-19tedavisindekullanilanilaclar-ilacetkilesimleripdf.pdf>” adresinden ulaşmak mümkündür.
2. Pandemilerde esas olanın çözümü tedavilerden önce hastalıktan korunma olduğu asla unutulmamalıdır. Maske, mesafe ve temizlik kurallarını unutmamalı, esnetmemeli ve daima başkalarına da hatırlatmalıyız.

Kaynaklar

- Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q, Sun Z, Xia L.. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2020; 200642. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>.
- Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, Lee M. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2020; 323 (16): 1612–14. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>.
- Bajema KL, Oster AM, McGovern OL, Lindstrom S, Stenger MR, Anderson TC, Isenhour C, et al. Persons evaluated for 2019 novel Coronavirus - United States, January 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2020; 69 (6): 166–70. <https://doi.org/10.15585/MMWR.MM6906E1>.
- Borba MGS, Val F de A, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, Mourão MPG, Brito Sousa JD, Baia-da-Silva DC, Guerra MVF, Hajjar LA, Pinto RC, Balieiro AAS, Naveca FG, Xavier MS, Salomão A, Siqueira AM, Schwarzbolt A, Croda JHR, Nogueira ML, Romero GAS, Bassat Q, Fontes CJ, Albuquerque BC, Daniel-Ribeiro CT, Monteiro WM, Lacerda MVG. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). Cold Spring Harbor Laboratory; 2020.
- Cao J, Tu WT, Cheng W, Yu L, Liu YK, Hu X, Liu Q. Clinical features and short-term outcomes of 102 patients with corona virus disease 2019 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa243>.
- Chan JFW, JYuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, Xing F, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet* 2020; 395(10223): 514–23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9).
- Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, Chen B, Lu M, Luo Y, Ju L, Zhang J, Wang X. Favipiravir *versus* arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. Cold Spring Harbor Laboratory; 2020.
- Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, Zhuang R, Hu B, Zhang Z. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. Cold Spring Harbor Laboratory; 2020.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet* 2020; 395(10223): 507–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
- Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, Ng YY, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2020; 159(1): 81-95. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>
- Choi, Whae, Thi My, Linh Tran, Ian Pan, Lin-bo Shi, Ping-feng Hu, Saurabh Agarwal, Fangfang Xie, and Sha Li. 2020. Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Viral Pneumonia on Chest CT. *Radiology*.
- Choy KT, Wong AYL, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Hui KPY, Chu DKW, Chan MCW, Cheung PP-H, Huang X, Peiris M, Yen HL. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res Elsevier BV*; 2020; 178: 104786.
- Colavita F, Lapa D, Carletti F, Lalle E, Bordi L, Marsella P, Nicastri E, et al. SARS-CoV-2 isolation from ocular secretions of a patient with COVID-19 in Italy with prolonged viral RNA detection. *Annals of Internal Medicine* 2020; 1-3. <https://doi.org/10.7326/m20-1176>.
- Danzi GBLoffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute Pulmonary Embolism and COVID-19 Pneumonia: A Random Association? *European Heart Journal* 2020; 41 (19): 1858. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa254>.
- Doremalen NV, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine* 2020; 382 (16): 1564-67. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>.
- Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, Ji W. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020.
- Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med Springer Science and Business Media LLC*; 2020;18.

- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends International Research and Cooperation Association for Bio & Socio-Sciences Advancement (IRCA-BSSA); 2020; 14: 72-3.
- George PM,, Wells AUJenkins RG. 2020. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. The Lancet Respiratory Medicine 2020; 8(8): 807-15. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3).
- Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, Rusconi S, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 Patients: a cross-sectional study. Clinical Infectious Diseases 2020; 71(15): 889-90. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330>.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. The New England Journal of Medicine, 2020; 382: 1-13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- Guastalegname M, Vallone A. Could chloroquine /hydroxychloroquine be harmful in coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment? Clin Infect Dis Oxford University Press (OUP); 2020.
- Guo ZD,Wang ZY, Zhang SF, Li X, Li L, Li C, Cui Y, et al. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. Emerging Infectious Diseases 2020; 26 (7). <https://doi.org/10.3201/eid2607.200885>.
- Hoffman KL, Choi JJ, Pinheiro L.C, Schenck E.J, Chen R, Jabri A. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. The New England Journal of Medicine. 2020; <https://doi.org/10.1056/NEJMc1609332>.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet 2020; 395 (10223): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Huang Q, Herrmann A. Fast assessment of human receptor-binding capability of 2019 novel coronavirus (2019-NCoV). BioRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.01.930537>.
- Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM, Hao SR, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. Gastroenterology 2020; 69(6): 1-8. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320926>.
- Kearney J. Chloroquine as a potential treatment and prevention measure for the 2019 novel coronavirus: a review. MDPI AG; 2020.
- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, Kaptein FHJ, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. Thrombosis Research 2020; 191: 148-50. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>.
- Koh G. Faculty Opinions recommendation of No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. Fac. Opin. – Post-Publication Peer Rev. Biomed. Lit. Faculty Opinions Ltd; 2020.
- Kui L, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, Xiao W, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. Chinese Medical Journal 2020; 133 (9): 1025-31. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000744>.
- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. New England Journal of Medicine 2020; 382 (13): 1199-1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>.
- Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, Li Y, Hu Z, Zhong W, Wang M. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection *in vitro*. Cell Discov Springer Science and Business Media LLC; 2020; 6.
- Liu Y, Yan LM, Wan L,Xiang TX, Le A, Liu JM, Peiris M, Poon LLM, Zhang W. Viral Dynamics in Mild and Severe Cases of COVID-19. The Lancet Infectious Diseases 2020; (20): 2019-20. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2).
- Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK, Sun L, et al. Aerodynamic Analysis of SARS-CoV-2 in Two Wuhan Hospitals. Nature 2020; 86(21). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2271-3>.
- Lover AA. Quantifying treatment effects of hydroxychloroquine and azithromycin for COVID-19: a secondary analysis of an open label non-randomized clinical trial (Gautret et al, 2020). Cold Spring Harbor Laboratory; 2020.

- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet* 2020; 395 (10224): 565–74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology* 2020; <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
- Martinez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother American Society for Microbiology*; 2020;64.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet* 2020; 395 (10229): 1033-34. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
- Molina JM, Delaugerre C, Goff J Le, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, Castro N de. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Médecine Mal Infect Elsevier BV*; 2020.
- Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science (N.Y.) (AAAS)* 2020; 368 (6490): 473–74. <https://doi.org/10.1126/science.abb8925>.
- Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, Marimuthu K. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2020; 3-5. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3227>.
- Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, De Leacy RA, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *The New England Journal of Medicine* 2020; 382: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009787>.
- Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, Zheng D, et al. Time course of lung changes at chest CT during recovery from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiology* 2020; 295(3): 715–21. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>.
- Qu J, Wu C, Li X, Zhang G, Jiang Z, Li X, Zhu Q, Liu L. Profile of IgG and IgM antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases* 2020; <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa489>.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA*, 2020; <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.
- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA American Medical Association*; 2020.
- Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet Elsevier BV*; 2020; 395: 683-684.
- Shi H, Heshui, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, Fan Y, Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study. *The Lancet Infectious Diseases* 2020; 20(4): 425-34. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4).
- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology* 2020; <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.
- Venkataraman T, Frieman MB. The role of epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in sars coronavirus-induced pulmonary fibrosis. *Antiviral Research* 2017; 143: 142–50. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.03.022>.
- Wagenmakers EJ, Gronau QF. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19 (Chen et al., 2020): Moderate Evidence for a Treatment Effect on Pneumonia. *Center for Open Science*; 2020.
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res Springer Science and Business Media LLC*; 2020; 30: 269-71.
- Wang, Dawei, Bo Hu, Chang Hu, Fangfang Zhu, Xing Liu, Jing Zhang, Binbin Wang, et al. 2020. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 323 (11): 1061-69. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.

Wang J, Wang BJ, Yang JC, Wang MY, Chen C, Luo GX, He WF. Advances in the Research of Mechanism of Pulmonary Fibrosis Induced by Corona Virus Disease 2019 and the Corresponding Therapeutic Measures. *Zhonghua Shaoshang Zazhi = Chinese Journal of Burns* 2020; 36 (0): E006. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501120-20200307-00132>.

Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter DP, Schulz J, Doremalen N van, Leighton I, Yinda CK, Pérez-Pérez L, Okumura A, Lovaglio J, Hanley PW, Saturday G, Bosio CM, Anzick S, Barbican K, Cihlar T, Martens C, Scott DP, Munster VJ, Wit E de. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. Cold Spring Harbor Laboratory; 2020.

Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*, 2020; <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.

Xiao AT, Tong YX, Zhang S. Profile of RT-PCR for SARS-CoV-2: a preliminary study from 56 COVID-19 patients. *foreign affairs*. 2020; <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>.

Xie X, Xingzhi, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for typical 2019-NCov pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing.” *Radiology* 2020; 200343. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200343>.

Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, Zhou Y, Zheng X, Yang Y, Li X, Zhang X, Pan A, Wei H. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci Proceedings of the National Academy of Sciences*; 2020; 202005615.

Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, –Xia J, –Liu H, Wu Y, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020; 8(5): 475-81. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).

Zhang G, Nie S, Zhang Z, Zhang Z. Longitudinal Change of SARS-Cov2 Antibodies in Patients with COVID-19. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020; <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa229>.

Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, Chen H, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020; 382 (17): e38. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>.

Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, Wang X, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019.” *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2020; 1-22. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>.

Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, et al. 2020. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579 (7798): 270-73. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.

Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine* 2020; 382 (8): 727-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.

2. BÖLÜM
İMMÜNOMODÜLATÖR ETKİLİ
TIBBİ BİTKİLER
İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ
COVID-19'DA KULLANILABİLİRLİKLERİ

Prof. Dr. İlkay ERDOĞAN ORHAN
Prof. Dr. İpek SÜNTAR
(Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı)

Arş. Gör. Duygu ŞAHAN
Arş. Gör. Semih BULUT
Arş. Gör. Methiye MANCAK KARAKUŞ
Arş. Gör. Esra Gizem TÜRKCANOĞLU
(Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Fitofarmasi Bilim Dalı)

***Sambucus nigra* L. (Adoxaceae)**

Türkçe / İngilizce adı: Kara mürver / Elderberry, black elder, European elder



İmmün Sistem Üzerine Etkisi: *Sambucus nigra*'nın meyve ve çiçekleri geleneksel olarak yüzyıllardır soğuk algınlığına karşı kullanılmaktadır. Meyve ve çiçek ekstresinin veya meyve suyunun antimikrobiyal ve antiviral etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, bitki antioksidan, antidiyabetik, anti-enflamatuvar ve immünomodülatör aktiviteye de sahiptir. Üst solunum yolları hastalıklarında görülen semptomların giderilmesinde destekleyici etkisi mevcuttur. Meyvelerinde bulunan antosiyaninler (siyanidin 3-glukozit ve siyanidin 3-sambubiyozit, vs) ve flavonoidler ekstrenin aktivitesinden başlıca sorumlu bileşikler olarak kabul edilmektedir. Antosiyaninlerin yanında A, B1, B2, B6 ve B9, C ve E vitaminleri ile bakır, demir ve çinko gibi elementler yönünden de zengindir. 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 etkili olduğu bildirilmiştir. 1995'te Panama'da görülen influenza B salgınında günde 3 defa çocuklara 2'er, yetişkinlere ise 4'er yemek kaşığı kara mürver sıvı ekstresi verilen bir klinik çalışmada, kara mürver grubunun %93.3'ü 2 günde iyileşirken, plasebo grubundaki hastaların %91.7'si 6 günde iyileşebilmiştir. Bir başka çalışmada günde 4 adet 175 mg kara mürver ekstresi taşıyan pastil verilen hasta grubu 48 saat içinde semptomlardan kurtulduğu kaydedilmiştir. Kara mürverin oseltamivir gibi nöraminidaz inhibitörü olduğu da saptanmıştır. Bitkinin içerdiği polifenoller ve lektinler üzerinden pek çok virüsün yüzeyinde bulunan hemaglutinin aktivitesini nötralize ettiği ve hemaglutinasyonu inhibe ettiği bilinmektedir. Zira virüs yüzeyinde bulunan hemaglutinin çıkıntıları (başak/spike) deaktive edildiğinde, virüsün replikasyon ve hücre içine penetrasyon özelliği ortadan kalkmaktadır. Bir başka çalışmada, virüs-spesifik antikorların (IgA gibi) seviyesini yükselttiği bulunmuştur. Üç klinik çalışmada, 22.8 mg flavonoidlere eşdeğer olacak şekilde standardize edilmiş şurup formundaki ekstresinin günde 60 ml olmak üzere 5-6 gün boyunca kullanımı influenza hastalarında olumlu etkiye yol açmıştır. Ekstresinin ise günde 600-900 mg arasındaki bir dozda alınması tavsiye edilmektedir. Kara mürver ekstresinin influenza virüsüne (H1N1) karşı erken safhada daha etkili olduğu, konak hücreye yapışarak penetre olmasını sağlayan viral glikoproteinler üzerinde doğrudan inhibitör etkisi olduğu bulunmuştur. Ayrıca IL-6, IL-8 ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) düzeylerini dolaylı yoldan artırdığı tespit edilmiştir. Hatta TNF- α 'da 44.9 kat artışa ve böylece monositler tarafından üretilen sitokin seviyelerinde yükselmeye yol açarak immün sistemi stimüle ettiği bildirilmiştir. Kara mürver meyve ve çiçek ekstresinin makrofajlar tarafından üretilen nitrik oksiti inhibe ederek, kompleman aktivitesini modüle ettiği ve anti-enflamatuvar etki gösterdiği tespit edilmiştir. Yine bitkinin çiçek ekstresinin pro-enflamatuvar aktiviteyi potent bir şekilde engellediği gösterilmiştir.

COVID-19’a Karşı Kullanılabilirliği: *S. nigra* güçlü immünomodölatör ve antiviral etkinliğine karşın, FDA tarafından COVID-19 tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmamıştır. Ayrıca FDA üretici firmaları bitkinin COVID-19’a karşı etkin olduğu yönünde beyanlarda bulunmasına müsaade etmemektedir. 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 immünostimulan (immünoprotektif) etkisinden faydalanmak amacıyla kullanılabilir.

İlaç Etkileşimleri ve Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar: *S. nigra* içeriğinde bulunan siyanojenik glikozitler (sambunigrin) nedeniyle doz aşımında zehirlenmeye yol açabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır. Bitkide bulunan özellikle nigrin B adlı lektin nedeniyle de alerjik reaksiyon riskine dikkat edilmelidir. İmmünosupresan ilaçlar ile kortikosteroidlerin etkisini değiştirebilir. 2011 yılında Norveç’te hamile kadınlarda yapılan bir klinik çalışmada kara mürverin hamilelik boyunca herhangi bir olumsuz etkisi görülmemiş olmakla beraber, hamile ve emziren kadınlarda tedbiren kullanılmamalıdır. Kullanılmadan önce mutlaka hekim ve eczacıya danışılmalıdır.

***Sambucus ebulus* L. (Adoxaceae)**

Türkçe / İngilizce adı: Cüce mürver / Dwarf elder, danewort



İmmün Sistem Üzerine Etkisi: *Sambucus ebulus* L. yüzlerce yıldır halk tıbbında kullanılan ve Dioskorides zamanından beri bilinen bir tıbbi bitkidir. Bitkinin fitokimyasal içeriği *S. nigra* ile benzer olup, yine antosiyaninler (siyanidin 3-*O*-glukozit, siyanidin 3-*O*-sambubiyozit, vs) ve flavonoitler ile diğer polifenoller açısından çok zengindir. Yüksek oranda ebulinler adıyla bilinen lektinleri de taşımaktadır. Bitkinin meyveleri özellikle siyanidin 3-*O*-glukozit aracılığıyla güçlü antioksidan ve anti-enflamatuvar özelliğe sahiptir. Diğer yandan bitkinin potent immünoestimulan etkisi olduğu da gösterilmiştir. Bu bağlamda *in vivo* olarak IL-1 α , IL-1 β ve TNF- α üzerinde inhibisyona yol açtığı bildirilmiştir. Ayrıca interferon (IFN)- γ ve IL-4 üretimini tetiklediği tespit edilmiştir. Bitkide bulunan iridoit bileşikler olan sambulin A ve B, nitrik oksit ve TNF- α üretimini inhibe ederken, sambulin B ise IL-6'yı baskılamıştır. İlaveten bitkide dikkate değer oranda bulunan ursolik asit de TNF- α üretimini ve IL-8 salımını engellemektedir.

COVID-19'a Karşı Kullanılabilirliği: *S. ebulus* güçlü immünomodülatör aktivitesi bilinmekle birlikte, FDA tarafından COVID-19 tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmamıştır. Ayrıca FDA üretici firmaları bitkinin COVID-19'a karşı etkin olduğu yönünde beyanlarda bulunmasına müsaade etmemektedir. İnterlökinler ve sitokin üretimini artırdığına veya azalttığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Dolayısıyla COVID-19 hastalarında kullanılmaması daha uygun görülmektedir. Ancak sağlıklı kişilerde veya influenza hastalarında cüce mürver ekstresinin immünoestimulan (immünoprotektif) etkisinden faydalanmak amacıyla kullanılabilir.

İlaç Etkileşimleri ve Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar: *S. nigra*'ya göre içeriğindeki siyanojenik glikozitler çok daha düşük oranda olmasına rağmen, doz aşımındaki zehirlenme riski unutulmamalıdır. Bitkide bulunan özellikle alerjenik lektinler nedeniyle de alerjik reaksiyonlar konusunda dikkatli olunmalıdır. İmmünosupresan ilaçlar ile kortikosteroidlerin etkisini değiştirebilir. Hamile ve emziren kadınlarda tedbiren kullanılmamalıdır. Kullanılmadan önce mutlaka hekim ve eczacıya danışılmalıdır.

***Nigella sativa* L. (Ranunculaceae)**

Türkçe/İngilizce adı: Çörekotu / Black cummin



İmmün Sistem Üzerine Etkisi: *Nigella sativa* birçok ülkenin halk tıbbında kullanılan önemli bir tıbbi bitkidir. Bitkinin fitokimyasal içeriği oldukça zengin olup, özellikle tohumlarından elde edilen yağın ve ekstralarının özellikle etkili bileşiği olan timokinon üzerinden immünomodülatör etkisi bulunmaktadır. Timokinonun hücrel ve humoral immün cevabı güçlendirdiğine dair pek çok çalışma mevcuttur. Bitkinin kuş gribi virüsü olan H5N1'e karşı kullanılan DNA aşısına adjuvan olarak kullanımının etkili olduğu bildirilmiştir. Ekstresi *in vivo* deneylerde T yardımcı-2 (Th2) sitokinler tarafından salınan IL-4'ü baskılarken, IL-10 ve IFN- γ seviyesini artırmıştır. Diğer *in vivo* çalışmalarda da pro- ve anti-enflamatuvar sitokinlerin seviyelerinde değişikliğe neden olduğu, splenositler tarafından üretilen sitokinlerden Th2'yi, ayrıca IgM'yi artırdığı tespit edilmiştir. Pro-enflamatuvar mediyatörler olan IL-6, TNF- α ve nitrik oksiti baskıladığı gösterilmiştir. Çörekotu yağının lenfosit sayısını artırdığı saptanmıştır. Çörekotu ekstresinin ve timokinonun alerji, otoimmün hastalıklar ve kanser gibi enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz durumlarda immün cevabı regüle ettiği bildirilmiştir. Tifo aşısı ile adjuvan kullanıldığında antibadi üretimini yaklaşık 2 kat azaltmıştır. Ratlarda yapılan bir çalışmada splenosit ve nötrofil sayısında azalmaya yol açarken, monosit ve lenfosit sayısında artışa neden olduğundan immünosupresan etkisine işaret edilmiştir.

COVID-19'a Karşı Kullanılabilirliği: *N. sativa* güçlü immünomodülatör aktivitesi bilinmekle birlikte, FDA tarafından COVID-19 tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmamıştır. Ayrıca interlökinler, interferonlar ve sitokin seviyesini değiştirdiğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Dolayısıyla COVID-19 hastalarında kullanılmaması daha uygun görülmektedir. Ancak sağlıklı kişilerde veya influenza hastalarında çörekotu yağının veya ekstresinin immünostimülan (immünoprotektif) etkisinden faydalanmak amacıyla kullanılabilir.

İlaç Etkileşimleri ve Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar: Tavşanlar üzerinde yapılan deneyinde çörek otu tohum ekstresinin 200 mg/kg dozda oral yoldan verilmesiyle, 8 gün sonunda siklosporinin C_{max} (35.5%) ve AUC (55.9%) değerlerini azalttığını gösterilmiştir. Siklofosfamidin immünosupresan etkisini baskılamıştır. *N. sativa* tohum ekstresinin amoksisillin ile ko-infüzyon şeklinde kullanıldığında, amoksisillin'in bağırsak duvarından geçişini artırdığı tespit edilmiştir. İnsan sitokrom P450 grubundan 3A4, 2C9, 3A5 ve 3A7 izozimlerini inhibe ettiği gösterilmiştir. Dolayısıyla immünosupresan ilaçlar ile kortikosteroidlerin etkisini değiştirebilir. Hamile ve emziren kadınlarda tedbiren kullanılmamalıdır. Kullanılmadan önce mutlaka hekim ve eczacıya danışılmalıdır.

***Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt (Asteraceae)**

Türkçe / İngilizce adı: Ekinezya / Pale coneflower



İmmün Sistem Üzerine Etkisi: Avrupa Farmakopesine göre bitkinin kurutulmuş kök ekstreleri interferon salımını, fagositik aktiviteyi, IL ve TNF- α üretimini artırarak immünomodülatör etki göstermektedir. *E. pallida* köklerinden elde edilen alkol ekstresi immünomodülatör özelliği açısından değerlendirilmek amacıyla farelere 30 mg/kg dozda günde bir kez 7 gün boyunca verilmiş ve dalakta CD49⁺ ve CD19⁺ lenfosit yüzdelерinin arttığı görülmüştür. Ayrıca bağışıklık hücre popülasyonları yüzdesi ve biyolojik işlevleri tetiklenmiştir. *E. pallida* köklerinden elde edilen arabinogalaktan proteinlerinin farelerde lenfositlerin çoğalması, IgM üretimi yanı sıra, fare makrofajlarının nitrik oksit ve IL-6 üretimi üzerindeki etkileri *in vitro* olarak değerlendirildiğinde, arabinogalaktan proteinleri değerlendirilen tüm test sistemlerinde yüksek aktivite göstermiştir. Randomize, plasebo kontrollü, çift kör olarak klinik bir çalışmaya dahil olan üst solunum yollarında influenza benzeri enfeksiyonları olan 160 hasta kurutulmuş *E. pallida* kök ekstresi (n=80) veya plasebo (n=80) kullananlar olarak 2 gruba ayrılmıştır. Hastalar bir günlük dozda 900 mg'a karşılık gelen *E. pallida* kökünün hidroalkolik bir sıvı ekstresi ile 8-20 gün tedavi edilmiştir. Plasebo grubuna kıyasla kök ekstresi grubunda soğuk algınlığı, güçsüzlük, kol ve bacaklarda ağrı ve baş ağrısında ve genel semptom skorunda anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir. Ayrıca ekstreği kullanan hastaların, hastalık süresinin anlamlı ölçüde daha kısa olduğu sonucuna varılmıştır. Çift-kör, randomize ve plasebo-kontrollü bir başka çalışmada, 160 hastada grip benzeri üst solunum yolları semptomlarında *E. pallida* kök sıvı ekstresi 900 mg'a karşılık gelen bir günlük dozda 8-10 gün süreyle uygulanmıştır. Plasebo grubuna kıyasla kök ekstresi kullanan grupta hastalığın uzunluğu, genel semptom skorları ve tam klinik skorlarda önemli iyileşmeler görülmüştür.

COVID-19'a Karşı Kullanılabilirliği: *E. pallida* immünomodülatör aktivitesi bilinmekle birlikte, FDA tarafından COVID-19 tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmamıştır. *E. pallida*'nın akut solunum yolu enfeksiyonlarının süresini ve şiddetini azaltabileceği görülmektedir. Solunum yolu enfeksiyonları üzerinde faydasını bildiren çalışma verileri daha çok *E. purpurea* ve *E. angustifolia* türleri üzerinde görülmüştür. COVID-19'un önlenmesi veya tedavisinde ekinezya ile ilgili klinik çalışmalar henüz mevcut değildir. COVID-19 vakalarındaki önemli bulgulardan biri; bağışıklık sisteminin aşırı reaksiyon göstermesidir. 12 klinik çalışmanın incelendiği bir derlemede, ekinezya türlerini içeren takviyelerin kullanılmasına yanıt olarak farklı pro- ve anti-enflamatuvar sitokin düzeylerinde istatistiksel olarak önemli artışların veya düşüşlerin olduğu görülmüştür. Kanıtların çoğu, sitokin fırtınası ile ilişkili pro-enflamatuvar sitokinlerin seviyelerinde bir düşüş olduğunu göstermektedir. Bu nedenle *E. pallida* üzerinde sitokin

fırtınasında kullanılabilirliğinin araştırılmasına ihtiyaç vardır. *E. pallida* ekstresini COVID-19 semptomlarının başlangıcında veya COVID-19 test sonucunun pozitif olması durumunda bırakılması önerilmelidir. Ancak COVID-19 hastalarında kullanılmaması daha uygun görülmektedir. Ancak sağlıklı kişilerde veya influenza hastalarında *E. pallida* ekstresinin immünostimülan (immünoprotektif) etkisinden faydalanmak amacıyla kullanılabilir.

İlaç Etkileşimleri ve Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar: Kortikosteroidler, sitokrom (CYP) 3A4 ve CYP1A2 enzimi ile metabolize olan ilaçlarla ve bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlarla etkileşebilir. Özellikle CYP3A4 inhibisyonunda rol oynayabileceği için bu enzim tarafından metabolize edilen ilaçlar ile aynı anda kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Kullanım süresi 8 haftadan fazla olmamalıdır. İmmünosüpresanların etkilerini antagonize edebilir. İmmünomodülatör etkilere sahip olduğundan tüberküloz, beyaz kan hücreleri sistemi hastalıkları, kolajenazlar, multipl skleroz, HIV ve otoimmün hastalıklarda kullanımı kontrendikedir. Asteraceae familyası bitkilerine duyarlılığı olanlar kullanmamalıdır. Hamile ve emziren kadınlarda tedbiren kullanılmamalıdır. Kullanılmadan önce mutlaka hekim ve eczacıya danışılmalıdır.

***Echinacea purpurea* (L.) Moench (Asteraceae)**

Türkçe / İngilizce adı: Ekinezya / Coneflower, red sunflower, purple coneflower



İmmün Sistem Üzerine Etkisi: Bitkinin kökleri ve toprak üstü kısımları kullanılmaktadır. Avrupa Farmakopesine göre kurutulmuş köklerin minimum toplam %0.5, kurutulmuş toprak üstü kısımlarının ise %0.1 kaftarik asit ve şikorik asit içermesi istenmektedir. Etkili kısımlar interferon salımını, fagositik aktiviteyi, IL ve TNF- α üretimini artırarak immünomodülatör etki göstermektedir. *E. purpurea* ekstresi (250 μ g/ml) preparatlarının insan immün gen ekspresyonu regülasyonu üzerindeki etkisini THP-1 (insan monositik hücre dizini) hücrelerinde IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , hücre içi adezyon molekülü (ICAM), IL-8 ve IL-10 genlerinin ekspresyonu 10 kata kadar artmıştır. *E. purpurea* uyarılmış bağışıklık hücrelerinde, daha yüksek miktarda IL-1, TNF- α , IL-6 ve IL-10 üretimini tetiklemiştir. *E. purpurea* toprak üstü kısımlarından hazırlanan polisakkarit fraksiyonunun 125, 1000 ve 3000 mg/kg/gün dozda oral yoldan sıçanlarda uygulanması ile akciğer makrofaj fonksiyonu üzerinde etkiye sahip olmadığı belirtilmiştir. Ayrıca *E. purpurea*'nın aktif bileşenlerinden biri olan melaninin, immüno stimulan aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Çift-kör ve plasebo-kontrollü çapraz tasarımlı 14 günlük bir çalışmada 40 sağlıklı gönüllüde, *E. purpurea* bitki özsuğunun bir haftalık tedaviden sonra plasebo grubuna oranla tedavi grubunda toplam lenfosit sayısının ortalama değeri başlangıç değerine kıyasla azalmıştır. Ancak tedavi döneminde T, B lenfositleri, CD4⁺ ve CD8⁺ üzerinde önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. *E. purpurea* kök ekstresinin polimorfonükleer nötrofil granülositlerin fagositik aktivitelerini artırdığı, dolayısıyla immünomodülatör aktivite gösterdiği belirtilmiştir.

COVID-19'a Karşı Kullanılabilirliği: İnsan koronavirüsünün bir tipi olan HCoV-229E adlı virüs 3.2 mg/ml konsantrasyonda *E. purpurea* bitki ve köklerinden hazırlanan %65 alkol içeren standardize ekstre ile muamele edildiğinde geri döndürülemez şekilde inaktive edilmiştir. Bununla birlikte, hücre hatlarının ekstre ile ön muamelesi, HCoV-229E enfeksiyonunu engellememiştir. Enfeksiyon sonrası muamele, 50 mg/ml'de virüs yayılması üzerinde güçlü bir etkiye sahip olmuştur. İnsan koronavirüslerinin *in vitro* olarak *E. purpurea* bitki ve köklerinden hazırlanan ekstre tarafından kolayca engellendiği görülmüştür. *E. purpurea* ekstresi içeren preparatların SARS-CoV-2 gibi yeni oluşan suşlar dahil olmak üzere tüm CoV'lere karşı korunmada olası bir yardımcı tedavi veya destek olabileceği görülmektedir. Ekinezya bazı pro-enflamatuvar biyobelirteçlerin (IL-1, IL-6, TNF- α) üretimini artırabilmektedir. COVID-19 vakalarında bağışıklık sistemi aşırı reaksiyon gösterebildiğinden, COVID-19'da ekinezyanın muhtemel bağışıklık sisteminin aktivitesini daha kötü sonuçlara yol açacak şekilde şiddetlendirip

şiddetlendirmedeği net olarak bilinmemektedir. *In vivo* ve klinik çalışmalarla *E. purpurea* preparatlarının COVID-19’da kullanımı için bilimsel kanıta ihtiyaç vardır.

İlaç Etkileşimleri ve Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar: Kortikosteroidler, CYP3A4 ve CYP1A2 enzimi ile metabolize olan ilaçlarla ve bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlarla etkileşebilir. CYP3A4 enzimi tarafından metabolize edilen ilaçlar kullanılırken dikkatli olunmalıdır. En fazla 8 hafta kullanılmalıdır. Alman Komisyon E, gebelik sırasında önerilen dozlarda oral kullanımını güvenli olarak değerlendirmektedir. Bilimsel literatürde emzirme döneminde kullanımı güvenli veya kontrendike olarak bildirilmemiştir. Dolayısıyla hamilelerde ve emzirme döneminde dikkatli kullanılmalıdır. Asteraceae familyasına ait diğer bitkilere aşırı duyarlılık durumunda kullanımı kontrendikedir. İmmünomodülatör etkilere sahip olduğundan tüberküloz, beyaz kan hücreleri sistemi hastalıkları, kolajenazlar, multipl skleroz, HIV enfeksiyonları ve diğer bağışıklık sistemi hastalıklarında kullanılmamalıdır. İmmünosüpresanların etkilerini antagonize edebileceği için bu ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. Kullanılmadan önce mutlaka hekim ve eczacıya danışılmalıdır.

***Echinacea angustifolia* DC. (Asteraceae)**

Türkçe / İngilizce adı: Ekinezya / Narrow-leaved purple coneflower



İmmün Sistem Üzerine Etkisi: Avrupa Farmakopesine göre bitkinin kurutulmuş bütün veya kesilmiş toprak altı kısımları minimum %0.5 ekinakozit içermelidir. Etkili kısımlar interferon salınımı, fagositik aktiviteyi, IL ve TNF- α üretimini artırarak immünomodülatör etki göstermektedir. Ekinakozit, yüksek molekül ağırlıklı polisakkaritler ile izobütilamit içeren *E. angustifolia* köklerinden elde edilen standardize bir hidroetanolik ekstrenin fare T lenfosit hücre kültürlerinde IFN- γ üretimi ve proliferasyon hızı dikkate alındığında bağışıklık fonksiyonlarını iyileştirdiği görülmüştür. Ekstre *Candida albicans*'ın neden olduğu mortaliteyi hem normal hem de siklosporin A ile tedavi edilen farelerde azaltarak bağışıklık uyarıcı aktivite göstermiştir. *E. angustifolia* köklerinin etanolik ekstresi, 10^{-3} mg/ml'lik bir konsantrasyonda granülosit smir testinde fagositozu %17 oranında arttırmıştır. Etanol ekstresinin lipofilik fraksiyonları da immünostimülatör aktivite göstermiştir. *E. angustifolia* köklerinden elde edilen polisakkarit ve glikoprotein içeren yüksek molekül ağırlıklı bir fraksiyon, fare dalak hücrelerinin proliferasyonunu arttırmıştır. Fraksiyon tarafından dalak hücre kültürlerinde interferon- $\alpha/\beta/\gamma$ ve fare makrofaj kültürlerinde IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin üretimi uyarılmıştır. IgM üretiminde, antikor üreten hücrelerin sayısında ve makrofajların ürettiği nitrik oksit düzeyinde artış görülmüştür.

COVID-19'a Karşı Kullanılabilirliği: Randomize klinik araştırmalar da dahil olmak üzere birçok çalışmada, *E. angustifolia* köklerinin solunum yolu enfeksiyonlarının önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak COVID-19'a benzer durumların önlenmesi veya tedavisinde *E. angustifolia* kullanımına dair şu ana kadar herhangi bir klinik çalışma tanımlanmamıştır. COVID-19 vakaları ile ilgili bulgulardan biri bağışıklık sisteminin aşırı reaksiyon göstermesidir. Bir immünostimülan olarak ekinezya, hastalıkların önlenmesi ve süresinin kısaltılmasındaki etkinliğini açıklayabilen belirli bazı pro-inflamatör biyobelirteçlerin (IL-1 IL-6, TNF- α) üretimini artırabilmektedir. 12 klinik çalışmanın incelendiği bir derlemede, ekinezya desteğine yanıt olarak farklı pro- ve anti-enflamatuvar sitokin düzeylerinde istatistiksel olarak önemli artışlar veya düşüşler gösteren çalışmalar incelenmiştir. *E. angustifolia*'nın COVID-19'da görülebilen aşırı aktif haldeki bağışıklık sistemini şiddetlendirip şiddetlendirmedeği net olarak bilinmemektedir. Amerikan İlaç ve Gıda İdaresi (FDA) tarafından COVID-19 tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmamıştır. Dolayısıyla *E. angustifolia* genel olarak koruyucu kullanım için güvenli olabilir,

ancak ekinezya ürünlerini COVID-19 semptomların ilk başlangıcında veya COVID-19 test sonucunun pozitif olması durumunda bırakmak gerekebilir.

İlaç Etkileşimleri ve Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar: Kortikosteroidler, CYP3A4 ve CYP1A2 enzimi ile metabolize olan ilaçlarla ve bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlarla etkileşebilir. CYP3A4 enzimi tarafından metabolize edilen ilaçlar kullanılırken dikkatli olunmalıdır. En fazla 8 hafta kullanılmalıdır. İlerleyici sistemik hastalıklar (tüberküloz, sarkoidoz), otoimmün hastalıklar (kolajenazlar, multipl skleroz), HIV enfeksiyonu, hematolojik hastalıklar (agranülositoz, lösemi) ve ciddi karaciğer hastalıklarında kontrendikedir. Hamile ve emziren kadınlarda tedbiren kullanılmamalıdır. Kullanılmadan önce mutlaka hekim ve eczacıya danışılmalıdır.

***Withania somnifera* (L.) Dunal (Solanaceae)**

Türkçe / İngilizce Adı: Hint Ginsengi / Indian ginseng, Indian winter cherry, ashwagandha



İmmün Sistem Üzerine Etkisi: Bağışıklık sisteminde makrofajların, istilacı hücreleri yutma kabiliyetini artırma aktivasyonundan sorumlu olan nitrik oksit üretimini arttırdığı bilinmektedir. Enfeksiyon aşamasında vücut doğal olarak nitrik asit üretimini artırır. Ashwagandhanın vücuttaki CRP'yi azaltarak vücutta anti-enflamatuvar etkileri desteklediği de bilinmektedir. Ashwagandha tüketimi sonucunda CD4⁺ T yardımcı hücrelerinin sayısında önemli bir artış, CD8⁺ T yardımcı hücreleri ile B hücrelerinde de bir artış gözlenmiştir. Beyaz kan hücresi seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmekle beraber, hücre aktivasyonunda en yüksek artışı doğal öldürücü hücrelerde göstermiştir. *W. somnifera*, IFN- γ , monocyte chemoattractant protein (MCP)-1, IL-6 ve IL-10 gibi akciğer enfeksiyonunda rol oynayan önemli kemokinlerin ve sitokinlerin ekspresyonunu azaltarak, anti-enflamatuvar ve anti-fibrotik etkilere sahiptir. COVID-19 ile ilgili ana faktörler olan IL-1, IL-6 ve TNF- α düzeyini azaltarak, IFN- γ ve anti-enflamatuvar aktiviteyi artırarak antiviral bağışıklık sağlamaktadır. Ashwagandha konakçı Th-1/Th-2 bağışıklığının modülasyonu ile COVID-19 enfeksiyonunun tedavisinde destekleyici olabilir.

COVID-19'a Karşı Kullanılabilirliği: *W. somnifera*'dan elde edilen vitaferin A'nın yapılan bir çalışmada pro-enflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-6, IL-8 ve IL-18) salgılanmasını azaltabildiği gösterilmiştir. Bu nedenle vitaferin A'nın bu özelliği nedeniyle sitokin fırtınasının yoğunluğunu ortadan kaldırması ihtimal dahilindedir. Vitaferin A'nın antiviral özelliğini, konak hücre reseptörünü bloke ederek veya virüsün konakçı hücrede replikasyonu için gerekli olan anahtar viral proteazı inhibe ederek gösterdiği görülmüştür. Vitaferin A'nın, konakçı hücre reseptörü GRP78'i bloke ederek veya konakçı hücrede replikasyonu için gerekli anahtar viral proteaz 3CL^{pro}/M^{pro}'yu inhibe ederek, SARS-CoV-2'ye karşı antiviral olarak uygulanabileceği düşünülmektedir. *W. somnifera*'dan elde edilen vitanon bileşiğinin, ACE2 reseptörü ile viral reseptör bağlanma bölgesi (RBD) kompleksinin bağlanma ara yüzüne çok iyi kenetlendiği tespit edilmiştir. Vitanonun ara yüzde tanımlanan iki tuz köprüsüne hasar verdiği bildirilmiştir. RBD ve ACE2 arasındaki elektrostatik etkileşimlerin vitanon tarafından kesintiye uğratılmasının SARS-CoV-2'nin hücreye girişini engelleyeceği veya zayıflatacağı sonucuna varılmıştır. COVID-19 hastalarında görülen dispne ve kuru öksürüğe karşı ashwagandhanın kodeine eşit veya daha etkili olduğu kanıtlanmıştır. Ancak FDA tarafından COVID-19 tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmamıştır.

İlaç Etkileşimi ve Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar: Literatürde *W. somnifera* ile herhangi bir bitki-bitki veya bitki-ilaç etkileşimi bildirilmemiştir. *W. somnifera*'nın yan etkileri ve uzun süreli güvenliği hala araştırma aşamasındadır. Bununla birlikte, yüksek dozlarda *W. somnifera* mide rahatsızlığı, ishal ve kusmaya neden olabilir. İnsanlarda yapılan sınırlı sayıdaki araştırmalar *W. somnifera*'nın sedasyona, solunum depresyonuna, kan basıncını düşürmesine ve anormal kalp ritimlerine neden olabileceğine işaret etmektedir. Hamile ve emziren kadınlarda tedbiren kullanılmamalıdır. Kullanılmadan önce mutlaka hekim ve eczacıya danışılmalıdır.

***Allium sativum* L. (Liliaceae)**

Türkçe / İngilizce Adı: Sarımsak / Garlic



İmmün Sistem Üzerine Etkisi: Sarımsak takviyesi, CD4⁺ ve CD8⁺ hücrelerinde önemli bir artış sağlamaktadır. Bitki ayrıca makrofajları, lenfositleri, doğal öldürücü (NK) hücreleri, özinofilleri; sitokin sekresyonunun modülasyonu, immünoglobulin sentezi, fagositoz ve makrofaj aktivasyonu gibi mekanizmalarla uyarmaktadır. Siyah sarımsak ekstresinden elde edilen alliin, karaciğerde IL-8, IL-1, TNF- α ve CRP gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılamaktadır.

COVID-19'a Karşı Kullanılabilirliği: COVID-19'da düzenleyici T (Treg) 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 leptin arttığı bildirilmiştir. Sarımsak ekstresi immünomodülatör etkisiyle bu durumun önlenmesine destek olabilir. Bu viral enfeksiyonda görülen yüksek CRP seviyeleri sergileyen bakteriyel sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliğinin önüne geçmek için sarımsağın potent antimikrobiyal etkinliğinden faydalanılabilir. *A. sativum* leptin üretimini baskıladığından, COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda gözlenen iştah kaybını hafifletmeye yardımcı olabilir. Ancak FDA tarafından COVID-19 tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmamıştır.

İlaç Etkileşimi ve Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar: Statinler, izoniyazit, indometazin, antikoagülan ve antiplateletler, antihipertansifler, dosataksel, siklosporin, HIV/AIDS ilaçları, sakuinavir veya benzeri antiretroviral proteaz inhibitörleri, diğer proteaz inhibitörleri, sitokrom P450, CYP2E1, CYP3A4 ve CYP2D6 ile metabolize olan ilaçlar, oral kontraseptifler ve bazı kemoterapötik ajanlar ile etkileşim gösterebilir. Oral antikoagülan ve/veya antiplatelet tedavisi gören hastaların kullanması halinde kanama riskini ve süresini arttıracak göz önünde bulundurulmalıdır. Cerrahi işlemlerden bir hafta önce kullanımı kesilmeli ve cerrahi işlemten sonra da hekim kontrolünde kullanılmalıdır. Gastrointestinal rahatsızlıklar, irritasyonlar, baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, kas ağrısı ve aşırı terlemeye neden olabilir. Hamile ve emziren kadınlarda tedbiren kullanılmamalıdır. Kullanılmadan önce mutlaka hekim ve eczacıya danışılmalıdır.

Propolis



İmmün Sistem Üzerine Etkisi: Genel olarak propolis, polifenol (flavonoidler, fenolik asitler ve esterler), fenolik aldehitler ve ketonlar gibi bileşiklerden oluşmaktadır. Bu bileşikler antioksidan etki göstererek vücut direncini artırmaktadır. Ayrıca içerdiği galangin ve pinosembirin gibi bileşikler nedeniyle de antioksidan özelliğe sahip olduğu belirlenmiştir. Kavak tipi propolis içerisindeki KAFE'nin (kafeik asit feniletil esterleri) bağışıklık sistemini düzenlediği bildirilmiştir. Makrofaj aktivasyonunu sağlayarak bazı sitokinler üzerinde baskılayıcı etki göstermektedir. Propolis geniş spektrumlu antibiyotik özellikte bir doğal hammadde olarak kabul edilmektedir. Propolis bağışıklık sistemini uyarak makrofajların sayı ve migrasyonunu artırmaktadır. Ayrıca kompleman aktivasyonu ve nitrik oksit düzeyini artırması gibi mekanizmalarla da makrofaj etkinliğini güçlendirmektedir.

COVID-19'a Karşı Kullanılabilirliği: Propolisin virüsün hücrelere girişini engelleyerek antiviral aktivite gösterdiği, viral replikasyonda bozulma yaratarak RNA'nın kendisinden önce veya sonra yıkımına neden olduğu bilinmektedir. Konakçı hücrelere SARS-CoV-2 girişi, hücresel ACE2 ve serin proteaz TMPRSS2 ile viral başak (spike)-protein etkileşimi ile karakterize edilmektedir. Bu mekanizma, koronavirüsün neden olduğu akciğer iltihabına, fibroza ve bağışıklık sistemi baskılanmasına aracılık eden bir kinaz olan PAK1 aşırı ekspresyonunu içermektedir. Propolis bileşiklerinin ACE2, transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) ve p21 ile aktive edilen protein kinaz (PAK1) sinyal yolları üzerinde inhibe edici etkileri vardır. Bu nedenle COVID-19'a karşı destekleyici olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Klinik öncesi çalışmalarda propolis, IL-6, IL-1 β ve TNF- α 'da azalma dahil olmak üzere pro-enflamatuvar sitokinlerin immüno-regülasyonuna yol açmaktadır. İleri düzey COVID-19 hastalığında önemli bir ölüm sebebi olan sitokin fırtına sendromu riskini azaltabileceği düşünülmektedir. Henüz propolisin COVID-19'a yönelik kullanımına dair yeterli çalışma olmadığı için etkili veya güvenli olduğuna dair net sonuca varılamamıştır. Ancak FDA tarafından COVID-19 tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmamıştır.

İlaç Etkileşimleri ve Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar: Propolisin CYP1A2 enzimi tarafından metabolize edilen ilaçların etkisini değiştirebileceği gösterilmiştir. Propolis ile aynı anda alındığında CYP1A2 enzimi indüklenerek metabolize olan ve kandaki düzeyi azalan ilaçlar arasında fenobarbital, insülin, kafein, omeprazol, rifampisin, paroksetin, fluoksetin, sertralin, enzimin inhibe edildiği ve dolayısıyla kandaki düzeyi yükselen ilaçlar arasında amiodaron, simetidin, anastrozol, siprofloksasin, diltiazem, takrin, enoksasin, tiklopidin, eritromisin, fluvoksamin, furafilin, meksiletin, metoksalen, mibefradil, norfloksasin, ritonavir, moklobemit, vs bulunmaktadır. Hamile ve emziren kadınlarda tedbiren kullanılmamalıdır. Kullanılmadan önce mutlaka hekim ve eczacıya danışılmalıdır.

***Panax ginseng* C.A. Meyer (Araliaceae)**

Türkçe / İngilizce adı: Kore ginsengi, kırmızı ginseng / Asian ginseng, Korean ginseng



İmmün Sistem Üzerine Etkisi: Ginseng saponin ve polisakkaritleri immünomodülatör etkisi ile bağışıklık sistemini güçlendirmektedir. İnsanlarda 8 hafta boyunca 12 saatte bir 100 mg G115 ekstresinin oral verildiği bir çalışmada, alveolar makrofajların kronik bronşitli hastalarda bağışıklık yanıtını arttırabildiği gösterilmiş, infektif veya immünolojik solunum yolu rahatsızlıklarının önlenmesi veya tedavisinde G115'in önemli rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Antijenden bağımsız bir şekilde non-spesifik olarak vücudun dayanıklılığını artıran adaptojenik bir tıbbi bitkidir. Sadece antibiyotik ve antibiyotikle adjuvan olarak ginseng ile tedavi edilen ağır kronik bronşitli 75 hastanın ginseng alan grubunda daha hızlı iyileşme süreci olduğu ifade edilerek, ginsengin bağışıklık sistemini kuvvetlendirdiği ve vücudun savunma gücünü artırdığı vurgulanmıştır.

COVID-19'a Karşı Kullanılabilirliği: *P. ginseng* ekstresinin sitokin üretimini modüle ettiği bildirilmiştir. Ginseng viral bağlanmayı, membran penetrasyonunu ve replikasyonu inhibe ederek doğrudan antiviral etkiler gösterebilmesine rağmen, ginsengin en önemli antiviral aktivitesi konakçı bağışıklığını güçlendirmesidir. Ginseng IL-10 ve immünoregülatör olan mikroRNA'nın indüksiyonu yoluyla enflamatuvar tepkileri inhibe etmekte ve pro-enflamatuvar sitokin sinyallerini kontrol etmektedir. Ginseng alınmasıyla TNF- α 'da gerek artış gerekse baskılanma olduğu yönünde bulgular içeren çalışmalar da oldukça fazla sayıdadır. Ratlarda kronik inflamasyona karşı ginseng kök saponinlerinin IL-1 β ve IL-6 gen ekspresyonu üzerine inhibe edici etkiye sahip olduğu, ginsenoit Rb1 ve Rg1'in fare makrofajlarında TNF- α üretimini azalttığı bildirilmektedir. Başka çalışmalarda ise ginsengin *Staphylococcus aureus* ile enfekte farelerde makrofaj fagositoz aktivitesini artırdığı, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12 ve IL-18'i ise belirgin şekilde azalttığı tespit edilmiştir. Ginsengin immün sistemi hem uyarıcı hem de baskılayıcı etki dahil olmak üzere immünomodülatör etkileri çok sayıda çalışmada rapor edilmiştir. Bunlara ek olarak, interferon üretimi, fagositoz aktivitesi, NK hücreleri ile B ve T lenfositlerde görülen artışlar ginsengin immünostimülan etkiye sahip olduğuna güçlü bir şekilde işaret etmektedir. Ancak FDA tarafından COVID-19 tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmamıştır.

İlaç Etkileşimleri ve Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar: *P. ginseng* ile CYP2D6 ile metabolize olan ilaçlar aynı anda alındığında enzim inhibisyonu üzerinden amiodoron, klomipramin, buspiron, desipramin, fluoksetin, paraoksetin, moklobemit, tiyoridazin; enzim inhibisyonu üzerinden karbamazepin ve rifampisin ile etkileştiği bildirilmiştir. Ayrıca antidiyabetik ve insülin

ilaçlar ile hipoglisemik etkiyi artırmaktadır. İzokarboksazit ve tranilsipromin ile santral sinir sistemi etkilerinin (mani, baş ağrısı, uykusuzluk, tremor gibi) görülme riskinde artışla karşılaşılabilir. MAO inhibitörleri ile additif etki, furosemit, torsemit, bumetanit ve etakrinik asit ile kullanımı diüretik etkide azalışa neden olabilir. Nifedipin ile birlikte kullanımda nifedipin konsantrasyonlarında ve yan etkilerinde artış görülmüştür. Kumarin türevi antikoagülanlar ve antiplateletler ile yüksek miktarda kafein veya alkol içeren uyarıcılarla etkileşebilir. Hiperglisemik kişilerde dikkatli kullanılmalıdır. Pre- ve post-menapozal kadınlarda hafif östrojenik yan etkiler görülebilir. Kullanım sırasında ürtiker ve kaşıntı gibi hipersensitivite reaksiyonları, burun kanaması, baş ağrısı, midede rahatsızlık hissi, mide bulantısı, kusma, diyare ve kabızlık gibi gastrointestinal şikâyetler görülebilir. 3 aydan uzun süre kullanılmamalıdır. Yüksek dozda uzun süre kullanıldığında hipertansiyon, uykusuzluk, sinirlilik, depresyon ve hipertoni ile ödem görülebilir. Hamile ve emziren kadınlarda tedbiren kullanılmamalıdır. Kullanılmadan önce mutlaka hekim ve eczacıya danışılmalıdır.

***Curcuma longa* L. (Zingiberaceae)**

Türkçe / İngilizce adı: Zerdeçal, zerdeçöp / Turmeric, yellow ginger



İmmün Sistem Üzerine Etkisi: Kurkumin anti-enflamatuvar mekanizma da da dahil olmak üzere immün sistem üzerinde etkiye sahiptir. TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak bağışıklığı desteklemektedir. Kurkuminin pro-enflamatuvar sitokinlerin inhibisyonu ile NF- κ B sinyal yolağını baskıladığı bildirilmiştir.

COVID-19'a Karşı Kullanılabilirliği: Zerdeçalın aktif bileşeni olan kurkumin, güçlü anti-enflamatuvar etkisinin yanı sıra antiviral, antinosiseptif, antipiretik, antiemetik, yorgunluk giderici ve immünomodülatör gibi etkilere sahiptir. Kurkumin, NF- κ B, pro-enflamatuvar sitokinler, kemokinler ve bradikinin üzerinde inhibitör etkilere sahiptir. Ayrıca *in vivo* çalışmalarda kurkuminin KOAH, astım, akut solunum sıkıntısı sendromu ve pulmoner fibrozis gibi çeşitli akciğer hastalıklarında koruyucu etkisi bildirilmiştir. COVID-19'un ortaya çıkmasıyla yapılan moleküler modelleme çalışmalarının sonuçları, zerdeçal bileşenlerinin ve özellikle kurkuminin çeşitli mekanizmalarla SARS CoV-2 ana proteaz enzimini inhibe ederek COVID-19'a karşı etkili olabileceğini göstermiştir. Moleküler modelleme çalışmalarının *in vivo* ve klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Ancak FDA tarafından COVID-19 tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmamıştır.

İlaç Etkileşimleri ve Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar: Zerdeçalın antidepresanlar, kardiyovasküler ilaçlar, antibiyotikler, kemoterapötikler ve antihistaminikler ile etkileşme riski bildirilmiştir. Antikoagülanların etkisini arttırabileceği için yüksek dozlarda birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Nadiren bağırsaklarda hareket artışı, midede rahatsızlık ve ağız kuruluğu oluşabilir. Mide ülseri ve hiperasiditesi olan kişilerin kullanması tavsiye edilmemektedir. Safra sekresyonunu arttırabileceği için safra kanalı tıkanıklığı, safra taşı varlığı, kolanjit, karaciğer rahatsızlığı ve diğer safra hastalıkları durumunda kullanılmamalıdır. Kurkumin oldukça düşük biyoyararlanıma sahiptir. O nedenle biyoyararlanımının geliştirildiği adjuvanlar, nanopartiküller, lipozomlar ile miseller gibi formülasyonları önerilmektedir. Hamile ve emziren kadınlarda tedbiren kullanılmamalıdır. Kullanılmadan önce mutlaka hekim ve eczacıya danışılmalıdır.

***Zingiber officinale* Roscoe (Zingiberaceae)**

Türkçe / İngilizce adı: Zencefil / Ginger



İmmün Sistem Üzerine Etkisi: Zencefilin immünomodülatör etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. *In vitro* çalışmalarda, zencefilin IL-2 ve IL-10 üretimini azaltarak lenfosit proliferasyonunu inhibe ettiği tespit edilmiştir. Diğer taraftan *in vivo* çalışmalarda, T yardımcı hücrelerinin ve NK hücrelerin aktivitesini artırarak bağışıklık yanıtını artırdığı bildirilmiştir. Zencefil ilaveten potent antioksidan özelliği ile bağışıklık sistemini güçlendirmektedir. Pro-enflamatuvar sitokin seviyelerini (IL-1 β , IL-6, TNF- α) düzenleyerek immün sistemi regüle etmektedir.

COVID-19'a Karşı Kullanılabilirliği: Zencefil antiemetik, anti-enflamatuvar, antimikrobiyal ve antioksidan özelliklere sahiptir ve boğaz ağrısı, öksürük ve solunum yolu hastalıklarında kullanılmaktadır. Solunum sistemi düz kaslarında hızlı gevşeme sağlayarak bronkodilatör etki göstermektedir. Taze zencefilin insan solunum sinsitiyal virüsüne (HRSV) karşı antiviral aktiviteye sahip olduğunu kanıtlayan çalışmalar bulunmaktadır. Taze zencefilin doza bağlı olarak, viral bağlanmayı bloke ederek insan üst ve alt solunum yolları hücre hattında HRSV kaynaklı plak oluşumunu inhibe ettiği, kurutulmuş zencefilin ise aynı etkiyi göstermediği bildirilmiştir. 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. Zencefil, tüberküloz tedavisi gören hastalarda malondialdehit (MDA) düzeylerini ve TNF- α ile ferritin gibi enflamatuvar belirteçlerin seviyesini önemli ölçüde düşürmüştür. Zencefil ayrıca siklooksijenazı ve prostaglandin salınımını inhibe ederek de anti-enflamatuvar etki göstermektedir. Ancak FDA tarafından COVID-19 tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmamıştır.

İlaç Etkileşimleri ve Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar: Zencefilin antidiyabetikler ve kalsiyum kanal blokörleri ile etkileşme riski bildirilmiştir. Zencefil sülfaguanidinin absorpsiyonunu artırdığı için hekime danışılarak kullanılmalıdır. Ayrıca tromboksan sentazı güçlü bir şekilde inhibe ederek kanama zamanını uzatmaktadır. Aspirin, varfarin ve tiklopidin gibi antikoagülan ve antitrombotik ilaçlarla aynı anda kullanımından kaçınılmalıdır. Koagülasyon sorunu olan hastalar hekime danışmadan kullanmamalıdır. Kanama riskini artırabileceği için non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlarla birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. 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.

***Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae)**

Türkçe / İngilizce Adı: Meyan / Licorice, liquorices, sweet wood



İmmün Sistem Üzerine Etkisi: *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. Bağışıklık uyarıcı mekanizmanın CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerinin aktivasyonu olduğu düşünülmektedir. Glisirizinin bağışıklık düzenleyici fonksiyonları aktive ettiği, özellikle sitokinler IFN- γ , IL-6 ve IL-10'un ekspresyonunu, pro-enflamatuvar sitokinler olan IL-1 β , IL-6, IL-8 ile TNF- α 'nın üretimini inhibe ettiği ve nitrik oksit üretimini teşvik ettiği gözlenmiştir. Bu durum bitkinin viral ve bakteriyel enfeksiyonların başlangıcında etkili bir bağışıklık tepkisi oluşturabileceğini, solunum yolu enfeksiyonlarını ve akut solunum sıkıntısı sendromunu (ARDS) tedavi etmek için yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

COVID-19'a Karşı Kullanılabilirliği: Yapılan çalışmalara göre glisirizinin nitroz oksit sentazı indükleyerek virüs replikasyonunu inhibe ettiği, virüsün adsorpsiyonunu ve penetrasyonunu engellediği sonucuna varılmıştır. Deneysel çalışmalar doğrultusunda trombositlerin pulmoner birikimini azaltıcı etkisine dayanarak akut solunum sıkıntısı sendromunu tedavi etmek için glisirizinin kullanımını önerilmiştir. Çin'de COVID-19 hastalarının tedavisinde glisirizin adjuvan olarak verilmektedir. Ancak FDA tarafından COVID-19 tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmamıştır.

İlaç Etkileşimi ve Dikkat Edilmesi Gereken Diğer Hususlar: CYP3A4 ve CYP2D6'yı inhibe eder. Varfarin gibi bu enzimler tarafından metabolize edilen ilaçların metabolizasyonunun azalmasına, aktivitesinin sinerjik olarak artmasına ve pıhtılaşma süresinin uzamasına neden olabilir. Diüretikler, kardiyak glikozitler, antihipertansifler, kortikosteroidler, stimulan laksatifler ve elektrolit dengesini bozabilecek ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. 4 haftadan fazla ve yüksek miktarlarda kullanımında sodyum-potasyum dengesi bozulmakta, sodyum ve su tutulması ile potasyum kaybı oluşmaktadır. İlavenen diürez azalır, hipokalemi, kas kasılmasında anomaliler, baş ağrısı, hipertansiyon, hipertansiyona eşlik eden ödem (yüz ve ayaklarda), kardiyak bozukluklar ve nadiren görülen miyoglobulinüri ve miyopati gözlenebilir. Hamile ve emziren kadınlarda tedbiren kullanılmamalıdır. Kullanılmadan önce mutlaka hekim ve eczacıya danışılmalıdır.

Camellia sinensis (L.) Kuntze (Theaceae)

Türkçe / İngilizce adı: Yeşil çay / Green tea



İmmün Sistem Üzerine Etkisi: *Camellia sinensis* bağışıklık sistemini regüle edici etkilere sahip birçok sekonder metabolit (kateşinler, teaflavinler, tearubiginler, metilksantinler, fenolik asitler, amino asitler) içermektedir. İmmün sistem üzerinde önemli etkileri olan bileşik polifenolik yapıdaki epigallokateşindir. Bağışıklık sistemi üzerinde etki gösteren diğer bileşen ise bir amino asit olan teanindir. Farklı varyetelerden çeşitli hazırlama teknikleriyle (fermentasyon, kullanılan çayın miktarı, ekstraksiyon yöntemi, vs) hazırlanan çay numunelerinde polifenolik içeriklerin farklılık gösterdiği belirlenmiştir. Ancak biyoyararlanım yönünden gösterdikleri benzerlik nedeniyle, varyete ve hazırlama tekniği farklılıklarının göz ardı edilebileceği öne sürülmüştür. Yapılan *in vitro*, *in vivo* ve prelinik çalışmalar, *C. sinensis*'in doğrudan antimikrobiyal, antioksidan ve anti-enflamatuvar etki göstererek ve hücresel bağışıklığı modüle ederek immün sistemi güçlendirdiği ortaya konulmuştur.

In vitro çalışmalarda, *C. sinensis* ekstrelerinin *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Corynebacterium* sp., *Clostridium* sp., *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Yersinia* sp., *Shigella* sp., *Helicobacter pylori*, *Streptococcus mutans* ve *Porphyromonas gingivalis* gibi mikroorganizmaların neden olduğu bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı etkili olduğu belirlenmiştir. *C. sinensis*'te bulunan üç teaflavin türevi bileşiğin, hepatit C ve HIV-1 virüslerinin, retroviral zarf glikoproteinini (gp41) bloke ederek konakçı hücrelere girişi engellediği rapor edilmiştir. *C. sinensis*'in ve polifenolik bileşiklerinin *in vitro* modellerde anti-enflamatuvar ve antioksidan etkileri ortaya konulmuştur. Özellikle epigallokateşin gallatın, siklooksijenaz-2 (COX-2) ve nitrik oksit sentaz ekspresyonunu, NF-κB aktivasyonunu bloke ederek inhibe ettiği gösterilmiştir. Bir başka *in vitro* çalışmada, oolong çayının etanollü ekstresinin ve epigallokateşin gallatın anti-enflamatuvar etkisi lipopolisakkarit-nedenli makrofaj hücre hattında (RAW 264.7) araştırılmış ve *C. sinensis*'in aktif makrofajlarda nitrik oksit, COX-2, IL-6, IL-1β ve TNF-α seviyelerinde azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir. Çayın immün sistem üzerine etkisi ile ilgili yapılan prelinik çalışmaların bir kısmı, balıklar üzerinde yapılan *in vivo* çalışmalardır. 100 mg/kg yeşil çay ekstresi verilen *Oncorhynchus mykiss* balıklarında antioksidan sistem ve immün sistem parametrelerinde artış tespit edilmiştir. *In vitro* ve *in vivo* çalışmalar, *C. sinensis* çiçeklerinden elde edilen polisakkaritlerin (TFP) immün sistemi uyarıcı etkisinin olduğunu göstermiştir. Yapraklardan elde edilen polisakkaritlerle karşılaştırıldığında, 3.0 µg/mL dozda, geleneksel su ekstraksiyonu ile çiçeklerden elde edilen TFP'ler, dalak lenfosit proliferasyonu üzerinde daha güçlü etki göstermiştir. Yapılan bir araştırmada, saflaştırılmış TFP fraksiyonunun BALB/c farelerde siklofosfomit-nedenli immünosupresyonu azalttığı rapor edilmiştir. TFP'lerin insan vücudunda

sindirilmeden bağırsağa ulaşarak distal kolonda kolonize olan bağırsak mikrobiyotası tarafından parçalandığı ve bağışıklık sistemine bağırsak ekolojisi üzerinden olumlu etki gösterdiği rapor edilmiştir. TFP'nin 200 mg/kg dozda, siklofosfamid-nedenli immünosupresyon oluşturulmuş farelerde bakteriyel fonksiyonel Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) yollarını değiştirdiği ve kısa zincirli yağ asitlerinin üretimini arttırdığı belirlenmiştir. Aynı dozda sulu çiçek ekstresinin de immünostimulan etki gösterdiği ancak bu etkinin TFP'lerden daha düşük olduğu tespit edilmiştir. TFP'ler TLR4/MyD88/NF-κB p65 ve Janus kinaz 2/ Signal transducer and activator of transcription 3 (JAK2/STAT3) yollarının yanı sıra kolon dokularında claudin1, claudin5 ve occludin1 genlerinin ekspresyonunu mRNA seviyesinde arttırmıştır. Histolojik olarak da TFP'lerin bağırsak bariyerini iyileştirdiği tespit edilmiştir. Ayrıca, TFP'ler serum sitokinlerinden TNF-α, IFN-γ, IL-1β, IL-2 ve IL-6 seviyelerini yükseltmiştir. *C. sinensis* yapraklarından elde edilen polifenol-polisakkarit kompleksinin de bağışıklık sistemini kuvvetlendirici etki gösterdiğini ortaya konulmuştur. İmmünostimulan etkinin, yapraklardaki toplam kateşin miktarına göre değişiklik gösterdiği; polifenol ve polisakkarit kompleksinin *in vitro* ve *in vivo* yöntemlerle tümör ve kanseri inhibe ettiği belirlenmiştir. Yeşil çay polifenollerinin %0.2 (a/h) dozda farelere oral yolla uygulanması ile artrit ve artrit-nedenli immünizasyon insidansında düşüş gözlenmiştir. Ayrıca, yeşil çay ile beslenen farelerin eklemelerindeki enflamatuvar mediyatörlerde IFN-γ ve TNF-α düzeyinde belirgin azalma gözlenmiştir. Çay ekstresi sıçan peritoneal mast hücrelerinde antihistaminik etki göstermiştir. Epigallokateşin gallat sıçan hücre kültüründe histamin salımını %90 oranında azaltmıştır. İleri *in vitro* araştırmalar, çay polifenollerinin immünoglobulin E üretimini sağlayan yolları inhibe ettiğini göstermiştir. İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, 5 aylık bir süre boyunca deneklerin günde iki kez (sabah ve akşam) %0.5 (a/h) siyah çay ekstresi ile gargara yapmaları istenmiştir. Kontrol grubunun daha yüksek oranda virüse maruz kaldığı ve influenza hemaglutinin antijen seviyelerinin deney grubuna kıyasla daha yüksek olduğu (sırasıyla %48.8 ve %35.1) tespit edilmiştir. Çay ile gargara yapmanın influenza enfeksiyonuna karşı koruyucu etki sağladığı ortaya konulmuştur. Yapılan klinik çalışmalarda *C. sinensis* sulu ekstraktlarının ağız ve bağırsak florasını düzenleyici etkileri rapor edilmiştir. Ayrıca plazma antioksidan kapasitesinin *C. sinensis* tüketimi ile arttığı saptanmıştır. 6 hafta boyunca *C. sinensis* ekstresi tüketen deneklerde CRP düzeyinde azalma tespit edilmiştir.

COVID-19'a Karşı Kullanılabilirliği: *C. sinensis* polifenollerinin (sanguin, teaflavin gallat, teaflavin digallat, kemferol, punikalagin ve protokateşik asit) COVID-19 virüsünün replikasyon ve transkripsiyonundan sorumlu ana proteaz enzimini hedef alarak konakçı içinde viral çoğalmayı engellediği belirlenmiştir. Çay polifenollerinden epigallokateşin-3-gallat, teaflavinler ve özellikle teaflavin-3,3'-digallatın SARS-CoV-2'nin bağlanma bölgeleri ile yüksek oranda etkileştiği bildirilmiştir. Epigallokateşin gallatın, virüsün S2 alt ünitesini, spike glikoproteinlerini ve NSP15 endoribonükleazı hedef aldığı belirlenmiştir. Tannik asit, 3-izoteaflavin-3-gallat ve teaflavin-3,3'-digallatın güçlü SARS-CoV 3CL^{pro} inhibitörü olduğu tespit edilmiştir. *C. sinensis*'in sekonder metabolitleri (teaflavin, 1-O-kafeoilkinik asit, genistein, epigallokateşin-3-gallat ve etil *trans*-kafeat) üzerinde yapılan moleküler modelleme çalışmalarında, bu bileşiklerin SARS-CoV-2 ana proteaz enzimine karşı matriks metalloproteinaz inhibisyon kapasitesinin bulunduğu belirlenmesi dolayısıyla, *C. sinensis*'in COVID-19 profilaksisinde kullanılabileceği yönünde öneri sunan bilimsel çalışmalar mevcuttur. Teaflavin bileşiğinin 50 µg/mL konsantrasyonlarda ACE2 ve TMPRSS2'nin protein ekspresyonunu azalttığı tespit edilmiştir. *C. sinensis*'in kronik obstrüktif akciğer hastalığı, akciğer kanseri ve tip II diyabet gibi SARS-CoV-2'ye yatkınlık oluşturan durumları iyileştirmede de etkili olduğu bilinmektedir. Ancak, *C. sinensis*'in tespit edilen tüm bu etkilerine karşın, FDA tarafından COVID-19 tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmamıştır.

İlaç Etkileşimleri ve Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar: Kafein içeriğinden dolayı sedatif etkili ilaçların etkisini azaltabilir, semptomimetik ilaçların yan etkilerini artırabilir. Mide ve bağırsak ülseri, yüksek tansiyon ve aritmi şikâyeti olanlarda kullanılmamalıdır. Hamile ve emziren kadınlarda tedbiren kullanılmamalıdır. Kullanılmadan önce mutlaka hekim ve eczacıya danışılmalıdır.

***Punica granatum* L. (Punicaceae)**

Türkçe / İngilizce adı: Nar / Pomegranate



İmmün Sistem Üzerine Etkisi: *Punica granatum* L. bitkisinin çiçekleri, meyve suyu, kök, dal ve meyve kabukları geleneksel olarak dizanteri, mikrobiyal enfeksiyonlar, ishal, helmint enfeksiyonu, kanama ve solunum patolojilerine karşı kullanılmaktadır. Yapılan bir *in vitro* çalışmada, lenfosit proliferasyon analizi yapılmış ve *P. granatum* ekstresinin bağışıklık sistemini uyarıcı olduğu ortaya konulmuştur. Narın immün sistem üzerine etkisi ile ilgili yapılan prelinik çalışmaların bir kısmı, balıklar üzerinde yapılan *in vivo* çalışmalardır. *P. granatum* yapraklarının sulu, etanollü ve metanollü ekstrelerinin 5, 50 ve 100 mg/kg dozlarda 8 hafta boyunca lenfokistis hastalık virüsü ile enfekte edilmiş *Paralichthys olivaceus* türü balıklara uygulanması neticesinde, mortalite oranının düştüğü; bağıl sağ kalım oranının arttığı belirlenmiştir. Nar çekirdeği yağının; alyuvar sayısı, hemoglobin konsantrasyonu, korpüsküler hacmi, kolesterol aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz ve alkalın fosfataz seviyelerindeki iyileşmeye bağlı olarak *Oncorhynchus mykiss* balıklarında *Yersinia ruckeri*'ye karşı hastalık direnci oluşturma potansiyeli oraya konulmuştur. *P. granatum* meyve kabuğu ekstresinin, *Oreochromis niloticus* türü balıklarda ortaya çıkan bakteriyel hastalıklara karşı bağışıklık cevabını; lipit profilini, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını düzelterek iyileştirdiğini göstermiştir. Yapılan bir başka *in vivo* çalışmada, nar çekirdeği yağının 3 hafta boyunca erkek C57BL/6N farelerine uygulanması sonucunda, immünoglobülin üretiminin ve B hücre fonksiyonunun arttığı gösterilmiştir. Nar kabuğu polisakkaritlerinin siklofosfamid-nedenli bağışıklık sistemi baskılanmış farelere 100, 200 ve 400 mg/kg dozlarda 28 gün boyunca uygulanmasıyla, laktat dehidrojenaz ve asit fosfataz enzimatik aktivitelerinin arttığı, dalak lenfositlerinin, immünoglobülin (IgA, IgG ve IgM) ekspresyonunun ve sitokin (TNF- α , IL-2 ve IFN- γ) salımının önemli ölçüde uyarıldığı; toplam antioksidan kapasitenin, toplam süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz seviyelerinin arttığı, vücut ağırlığındaki düşüşün yavaşladığı ve bağışıklık cevabının arttığı tespit edilmiştir. *P. granatum* meyve kabuğu tozundan (PGFRP) hazırlanan sulu süspansiyon tavşanlara 100 mg/kg dozda dâhilen uygulandığında, bağışıklık sisteminin hücresel ve humoral olarak uyarıldığı tespit edilmiştir. PGFRP, tifo-H antijen antikorunun titresinde bir artış sağlamış; lökosit migrasyon testinde lökosit göçünü inhibe ederek hücre aracılı bağışıklık cevabı oluşturmuştur. Yemlerine nar ekstresi ilave edilen fareler üzerinde yapılan kontrol ve referans karşılaştırmalı *in vivo* çalışmada, spesifik humoral bağışıklık belirteci olan IgG analizleri yapılmış ve 8. haftadan sonra toplam serum IgG seviyesinin yükseldiği belirlenmiştir. Nar kabuğundan izole edilen polifenol türevi bileşik olan punikalagin lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılan RAW 264.7 makrofajlarında COX-2 ve indüklenebilir nitrik oksit (iNOS) gen transkripsiyonunu baskılayarak, prostaglandin (PG)-E₂ ve nitrik oksit üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Nar kabuğundan izole edilen kalkon yapısında “(2E)-3-(4-hidroksi-3-pentilfenil)-1-(2-hidroksi-4,5-di((E)-prop-1-enil)fenil)prop-2-en-1-on”

bileşiminin COX ve lipoksijenaz (LOX) inhibisyonu yaparak anti-enflamatuvar aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda, *P. granatum*'un ACE inhibisyonu yaptığı belirlenmiştir. Nar meyve suyunun dahilen kullanılmasının antimikrobiyal, antifungal, antiviral ve antioksidan etkileri rapor edilmiştir. Non-human koronavirüs suşlarına karşı, narın etanollü veya sulu ekstrelerinin spike (S/başak) yüzey glikoproteini ile etkileştiği belirlenmiştir. Nar meyve kabuğu ekstresinin influenza virüsünün polimeraz aktivitesini, RNA replikasyonunu ve protein ekspresyonunu inhibe ettiği; insan herpes virüs-3'e karşı antiviral etki gösterdiği tespit edilmiştir. Punikalaginın COVID-19 ana proteaz (M^{pro}) enzimini hedef alarak virüs replikasyonunu ve transkripsiyonunu inhibe ederek virüsün konakçı içinde çoğalmasını engellediği ortaya konulmuştur. Punikalaginın, toll benzeri reseptör-4 (TLR4)/NF-κB sinyal yolağı üzerinden akciğer histopatolojik değişiklikleri, akciğer ödemi, enflamatuvar hücre infiltrasyonunu ve proenflamatuvar sitokin ekspresyonunu (TNF-α, IL-6, IL-1β) anlamlı derecede inhibe ettiği tespit edilmiştir.

COVID-19'a Karşı Kullanılabilirliği: *P. granatum*'un immünomodülatör ve antiviral etkinliğine karşın, FDA tarafından COVID-19 tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmamıştır. Ancak sağlıklı kişilerde veya influenza hastalarında nar çekirdeği ekstresinin veya yağının immünostimülan (immünoprotektif) etkisinden faydalanmak amacıyla kullanılabilir.

İlaç Etkileşimleri ve Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar: Nar suyu tüketiminin CYP3A4 enzimi ile metabolize olan karbamazepin gibi ilaçların metabolizasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur. Ancak nar suyu iv yolla uygulandığında bu etki gözlenmemiştir. Günde yaklaşık 240 ml (570 mg gallik asite eşdeğer) meyve suyunun CYP3A üzerindeki etkilerini araştıran başka bir çalışmada ise oral kullanımının CYP3A seviyelerini değiştirmediği açıklanmıştır. Nar suyunun CYP2C9 üzerinde de inhibitör etki gösterdiği tolbutamit ile yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. İçeriğindeki ursolik asit, gallik asit ve oleanolik asitin bazı ilaç taşıyıcı proteinleri inhibe ettiği bildirilmiştir. Nar suyu ile varfarinin etkileştiğini gösteren vaka bildirimleri mevcuttur. Çok nadiren hassas kişilerde ciltte kaşıntı ve şişliklere sebep olabilir. Nar suyunun kan basıncını hafif düşürücü etkisi bulunduğu için, hipotansif hastalarının dikkatli kullanması önerilmektedir. Cerrahi operasyonlardan en az 2 hafta önce kullanımı kesilmelidir. Hamile ve emziren kadınlarda tedbiren kullanılmamalıdır. Kullanılmadan önce mutlaka hekim ve eczacıya danışılmalıdır.

***Pelargonium sidoides* DC. (Geraniaceae)**

Türkçe/İngilizce adı: Güney Afrika Sardunyası / African Geranium, umckaloabo



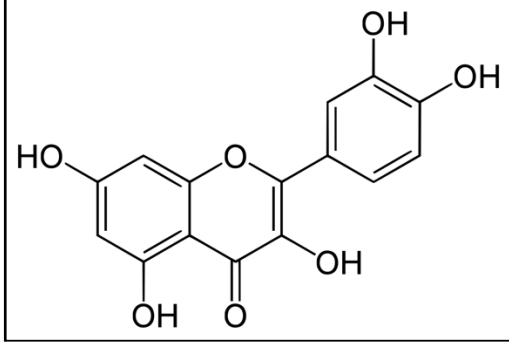
İmmün Sistem Üzerine Etkisi: *Pelargonium sidoides* kökleri, geleneksel olarak yüzyıllardır üst solunum yolu ve gastrointestinal enfeksiyonlara karşı kullanılmaktadır. *P. sidoides* ekstresinin *in vitro* antibakteriyel, antiviral, antifungal ve immünomodülatör etkileri tespit edilmiştir. Bitkinin köklerinden hazırlanan metanollü ekstrenin *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı antimikobakteriyel etki gösterdiği (12.5 µg/mL, %96); yine kök ekstresinin *Streptococcus pneumonia*, *S. pyogenes*, *S. viridans*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermis*, *Neisseria* spp., *Moraxella catarrhalis* ve *Haemophilus influenza*'ya karşı zayıf antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Ekstrenin anti-adezif etkisine bağlı olarak bakterilerin, epiteliyal hücre yüzeyine bağlanmasını engellemek suretiyle antibakteriyel etki gösterdiği rapor edilmiştir. Ekstrenin 100 µg/ml konsantrasyonda H1N1 ve H3N2 influenza virüsü, parainfluenza virüsü, HRSV ve insan koronavirüs suşu 229E'nin replikasyonunu inhibe ettiği belirlenmiştir. HCov-229E viral suşuna karşı 44.50 ± 15.84 µg/ml IC₅₀ değeriyle, virüs yüzeyindeki etkileşim yoluyla viral inaktivasyona neden olmuştur. Ekstrenin konak hücre reseptörlerine bağlanma, anahtar enzimleri inhibe etme ve konakçı hücreler tarafından nitrik oksit ve interferonlar gibi antimikrobiyal efektör moleküllerinin üretilmesi yolu ile dolaylı olarak antimikrobiyal etki gösterdiği yapılan diğer çalışmalarla da ortaya konulmuştur. *P. sidoides* ekstresinin ve ekstreten izole edilen bileşiklerin non-spesifik immün fonksiyonlar üzerindeki etkisi çeşitli biyoaktivite yöntemleri kullanılarak araştırılmıştır. Ekstre ve bileşiklerin leşmanisidal makrofaj aktivasyonu üzerinden dolaylı aktivite gösterdiği belirlenmiştir. EPs 7630'un MG-63 insan osteosarkom hücrelerinde IFN-β sentezini arttırdığı; doğal öldürücü hücrelerinin artışına bağlı sitotoksik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. EPs 7630'un enfekte olmayan ve *Leishmania major* ile enfekte edilmiş RAW 264.7 hücreleri üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. EPs 7630'un enfekte olmayan hücrelerde mRNA seviyelerini; enfekte hücrelerde ise transkript ekspresyonunu arttırdığı tespit edilmiştir. Yapılan bir başka *in vitro* çalışmada, EPs 7630'un TNF-α, IL-1β ve IL-12'nin üretimini arttırdığı ortaya konulmuştur.

Randomize çift-kör, randomize ve plasbo-kontrollü klinik çalışmalar, *P. sidoides* ekstresinin soğuk algınlığı, akut bronşit, tonsillofarenjit ve sinüzit tedavisinde ve astımın önlenmesinde yan etki göstermeksizin etkili olduğunu ortaya koymuştur. Rinovirüs enfeksiyonlarında, bronşiyal epitel hücrelerdeki viral protein bağlanma bölgelerini modüle edici etkisi nedeniyle akut solunum sistemi rahatsızlıkları ve akut bronşitte Avrupa, Asya, Avustralya, Orta ve Güney Amerika ülkelerinde kullanılan ruhsatlı preparatları mevcuttur. Ekstrenin iyi tolere edilebilir ve güvenilir olduğu rapor edilmiştir. *P. sidoides* ekstresinin tükürükte IgA seviyesini arttırdığı; serumda IL-15 ile IL-6 ve burun mukozasında IL-15 seviyelerini azalttığı tespit edilmiştir. Etkiden sorumlu bileşiğin umkalin (7-hidroksi-5,6-dimetoksikumarin) olabileceği rapor edilmiştir.

COVID-19’a Karşı Kullanılabilirliği: *P. sidoides*’in immünomodülatör ve antiviral etkinliğine karşın, FDA tarafından COVID-19 tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmamıştır. Dolayısıyla COVID-19 hastalarında kullanılmaması daha uygun görülmektedir. Ancak sağlıklı kişilerde veya influenza hastalarında umkalabo ekstresinin immünostimülan (immünoprotektif) etkisinden faydalanmak amacıyla kullanılabilir.

İlaç Etkileşimleri ve Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar: Avrupa İlaç Ajansı monograflarında, *P. sidoides* köklerinin kumarin içeriğinden dolayı, kumarin türevi preparatlarla birlikte uygulanmasıyla antikoagülan etkinin artmasının teorik olarak mümkün olabileceği rapor edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, *P. sidoides* kök ekstresi EPs 7630’un 10, 75 ve 500 mg/kg dozlarda 2 hafta boyunca dahilen uygulanmasıyla kan pıhtılaşma parametrelerinde (kısmi tromboplastin zamanı veya trombin zamanı) bir değişiklik oluşmadığı; ancak varfarin uygulanmasıyla kan pıhtılaşma parametrelerinde önemli değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir. EPs 7630 (500 mg/kg) ve varfarin (0.05 mg/kg) eşzamanlı olarak verildiğinde, varfarinin antikoagülan etkisinde ve farmakokinetiğinde bir değişiklik oluşmamıştır. *P. sidoides* köklerinde bulunan kumarin türevi bileşiklerin, antikoagülan aktivite için gerekli olan yapısal karakterleri (fonksiyonel grupları) taşımadığından EPs 7630 ile tedavi edilen hastalarda kanamaya eğilim riski görülmeyeceği belirtilmiştir. EPs 7630 veya *Pelargonium* türlerindeki bileşenlerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda; böbrek veya karaciğer rahatsızlığı olanlarda kullanılmamalıdır. Bağışıklık sisteminin aktivitesini azaltan bazı ilaçlarla (azatioprin, basiliksimab, siklosporin, daklizumab, muromonab-CD3, mikofenolat, takrolimus, sirolimus, prednizon, kortikosteroidler, glukokortikoidler, vs) birlikte kullanıldığında bu ilaçların etkilerini azaltabilir. Gastrointestinal şikayetlere, dolaşım bozukluğuna, karaciğer toksisitesine ve alerjik reaksiyonlara neden olabilir. 6 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır. Hamilelikte ve emzirme döneminde kullanılmamalıdır. Kullanılmadan önce mutlaka hekim ve eczacıya danışılmalıdır.

Kersetin

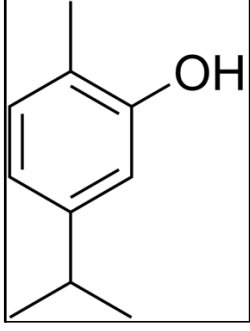


İmmün Sistem Üzerine Etkisi: Kersetin bitkilerde yaygın bulunan bir biyoflavonoit olup, sitokin üretimi ile ilgili bazı genlerin ekspresyonunu düzenlemektedir. *In vitro* ve *in vivo* çalışmalar, kersetinin nötrofil kemotaksisi, makrofaj fagositozu, NK hücrelerde litik aktivitesi ve mitojenle uyarılan lenfosit proliferasyonunu artırdığını ve böylece immün sistemi etkilediğini göstermiştir. Kersetin etkili viral klirens için Th1 ve sitotoksik-CD8⁺ yolunu uyarabilmektedir.

COVID-19’a Karşı Kullanılabilirliği: Kersetin antioksidan, anti-enflamatuvar, antiviral ve immünmodülatör etkileri olan bir biyoflavonoittir. Kersetinin akciğerlerde enflamatuvar sitokin oluşumunu ve akciğer iltihabını azalttığı bildirilmiştir. Kersetin TNF- α tarafından tetiklenen NF- κ B sinyal yolu aracılığıyla bağışıklık fonksiyonunu geliştirebilir. KOAH, pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu gibi akciğer tutulumu olan hastalıklarda meydana gelen immün düzensizlik ve abartılı enflamatuvar yanıtı düzenlemek için kersetinin inhalasyon yolu ile uygulaması önerilmektedir. Kersetin antiviral aktivitesini virüsün hücre içine girişini bloke ederek ve viral proteazlar ile polimerazlar gibi viral replikasyon enzimlerini inhibe ederek göstermektedir. Önceki çalışmalarla, kersetinin COVID-19’un içinde bulunduğu Coronaviridae ailesinin birkaç üyesi üzerinde antiviral etki gösterdiği kanıtlanmıştır. Bu çalışmalarla kersetinin 3-kimotripsin benzeri proteaz (3CL^{pro}) inhibitörü etkisi belirlenmiştir. COVID-19’un ortaya çıkışından sonra yapılan moleküler modelleme çalışmaları, kersetinin SARS-CoV-2 üzerine etkili olabileceğini düşündüren 3-kimotripsin benzeri proteaz (3CL^{pro}), papain benzeri proteaz (PL^{pro}) ve S proteinlerini inhibe ettiğini göstermiştir. Kersetinin C vitamini ile birlikte alımının sinerjistik antiviral etki gösterebileceğini ve bağışıklık tepkisini güçlendirebileceğini öne süren çalışmalar bulunmaktadır. Kersetinin bir çinko-iyonoforu olarak bağışıklık için çok önemli bir mineral olan çinkoyu şelatlayabildiğinden, düşük serum çinko konsantrasyonlarında bile bağışıklık hücrelerinin içinde çinkonun yoğunlaşmasını sağlayabileceği sonucuna varılmıştır. Bu nedenle temel bağışıklık vitamin ve minerallerinin yanı sıra kersetin alımının COVID-19’dan korunmak için etkili ve sürdürülebilir bir bağışıklık yanıtı oluşturulacağı düşünülmektedir.

İlaç Etkileşimleri ve Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar: Kersetinin siklosporin, pravastatin ve feksofenadin ile etkileşimleri bildirilmiştir. Kersetin trombin inhibe edici etkiye sahip olduğu için antikoagülan ve antitrombotik ilaçlarla birlikte kullanımına dikkat edilmelidir. Östrojene bağımlı kanser riski yüksek olan hastalarda uzun süreli kersetin kullanımına dikkat edilmelidir. Kersetinin birikim riski nedeniyle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır. Kersetin zayıf oral biyoyararlanıma sahip olduğu için biyoyararlanımı artırılmış formülasyonları kullanılmalıdır.

Karvakrol



İmmün Sistem Üzerine Etkisi: Virüs enfeksiyonlarında viral genomun replikasyonunu inhibe ederek virüs ile mücadelede kullanılma potansiyeline sahiptir ve böylece otoimmün sistemin güçlendirilmesinde etkilidir.

COVID-19’a Karşı Kullanılabilirliği: Virüs ile enfekte kişide interlökinlerin seviyesi aşırı şekilde artarak sitokin fırtınası adı verilen durum oluşmaktadır. Bu nedenle interlökin baskılayan ilaçlar tedavide yerini almaktadır. Karvakrol enflamatuvar sitokin seviyelerini azaltarak IL-1 β , IL-6, TNF- α ve mRNA seviyelerini düşürür. Antienflamatuvar etki gösterir. Karvakrolün SARS-CoV-2 ana proteaza (M^{pro}) karşı afinitesini değerlendiren bir *in silico* çalışmada, M^{pro}’yu inhibe etme potansiyeline sahip olduğunu ve böylece viral replikasyonu durdurabileceği gösterilmiştir. *In vivo* bir çalışmada karvakrolün, elastaz kaynaklı pulmoner amfizem modelindeki etkileri değerlendirilmiş karvakrol ile tedavinin bronkoalveolar lavaj sıvısında alveollerin genişlemesini, makrofaj alımını ve IL-1 β , IL-6, IL-8 ve IL-17 seviyelerini azalttığı gösterilmiştir. Dolayısıyla COVID-19 hastalarında kullanılmaması daha uygun görülmektedir. Ancak sağlıklı kişilerde veya influenza hastalarında cüce mürver ekstresinin immüностimülan (immünoprotektif) etkisinden faydalanmak amacıyla kullanılabilir. Dolayısıyla COVID-19 hastalarında kullanılmaması daha uygun görülmektedir. Ancak sağlıklı kişilerde veya influenza hastalarında cüce mürver ekstresinin immüностimülan (immünoprotektif) etkisinden faydalanmak amacıyla kullanılabilir.

İlaç Etkileşimleri ve Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar: Antikoagülan/antiplatelet ilaçlar ile etkileşme riski nedeniyle eş zamanlı kullanılmamalıdır. Kullanımı sırasında mide şikâyetleri görülebilir. Geniş deri yaralanmalarında, açık yaralarda, yüksek ateş, dolaşım ile ilgili bozukluklarda, hormon duyarlı kanser tiplerinde, endometriyozis, kanamalı şiddetli enfeksiyonlarda ve kardiyak yetmezliğinin görüldüğü durumlarda mümkün olduğunca kullanılmamalıdır. Kullanım sırasında dispne, ateş veya iltihaplı balgam görüldüğünde bir hekime danışılmalıdır. Cerrahi operasyondan 2 hafta önce kullanımı kesilmelidir. Hamile ve emziren kadınlarda tedbiren kullanılmamalıdır. Kullanılmadan önce mutlaka hekim ve eczacıya danışılmalıdır.

Kaynaklar

- Ahmad A, Husain A, Mujeeb M, Khan SA, Najmi AK, Siddique NA, Damanhour Z, Anwar F. A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: a miracle herb. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine 2013; 3(5): 337-52. DOI: 10.1016/S2221-1691(13)60075-1.
- Ahmad RS, Hussain MB, Sultan MT, Arshad MS, Waheed M, Shariati MA, Plygun S, Hashempur MH. Biochemistry, safety, pharmacological activities, and clinical applications of turmeric: a mechanistic review. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2020; vol. 2020: Article ID 7656919. DOI: 10.1155/2020/7656919.
- Ahmad A, Rehman MU, Alkharfy KM. An alternative approach to minimize the risk of coronavirus (COVID-19) and similar infections. European Review for Medical and Pharmacological Science 2020; 24: 4030-4.
- Al-Hariri M. Immune's-boosting agent: immunomodulation potentials of propolis. Journal of Family & Community Medicine 2019; 26(1): 57-60. DOI: 10.4103/jfcm.JFCM_46_18.
- Amy B. Howell, Doris H. D'Souza. The pomegranate: effects on bacteria and viruses that influence human health. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2013; vol. 2013, Article ID 606212. DOI: 10.1155/2013/606212.
- An S, Liu G, Guo X, An Y, Wang R. Ginger extract enhances antioxidant ability and immunity of layers. Animal Nutrition 2019; 5(4): 407-9. DOI: 10.1016/j.aninu.2019.05.003.
- Aucoin M, Cooley K, Saunders PR, Cardozo V, Remy D, Cramer H, Neyre Abad C, Hannan N. The effect of quercetin on the prevention or treatment of COVID-19 and other respiratory tract infections in humans: A rapid review. Advances in Integrative Medicine DOI: 10.1016/j.aimed.2020.07.007.
- 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. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107618.
- Batiha GES, Beshbishy AM, Wasef LG, Elewa YHA, Al-Sagan AA, Abd El-Hack ME, Taha AE, Abd-Elhakim YM, Devkota HP. Chemical constituents and pharmacological activities of garlic (*Allium sativum* L.): A Review. Nutrients 2020; 12: 872. DOI: 10.3390/nu12030872.
- Barnes J, Anderson LA, Gibbons S, Phillipson JD. *Echinacea species* (*Echinacea angustifolia* (DC.) Hell., *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt., *Echinacea purpurea* (L.) Moench): a review of their chemistry, pharmacology and clinical properties. The Journal of Pharmacy and Pharmacology 2005; 7(8): 929-54. DOI: 10.1211/0022357056127. PMID: 16102249.
- Barrett B. Medicinal properties of *Echinacea*: a critical review. Phytomedicine 2003; 10(1): 66-86. DOI: 10.1078/094471103321648692.
- 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.
- Fesseha H, Goa E. Therapeutic value of garlic (*Allium sativum*): a review. Advances in Food Technology and Nutritional Sciences 2019; 5(3): 107-17. DOI: 10.17140/AFTNSOJ-5-162.
- Fiore C, Eisenhut M, Krausse R, Ragazzi E, Pellati D, Armanini D., et al. Antiviral effects of *Glycyrrhiza* species. Phytotherapy Research 2008; 22: 141-8. DOI: 10.1002/ptr.2295.
- Harikrishnan R, Heo J, Balasundaram C, Kim MC, Gholijani N, Amirghofran Z. Effects of thymol and carvacrol on T-helper cell subset cytokines and their main transcription factors in ovalbumin-immunized mice. Journal of Immunotoxicology 2016; Sep;13(5):729-37. DOI: 10.3109/1547691X.2016.1173134.
- Kim JS, Han YJ, Heo MS. Effect of *Punica granatum* solvent extracts on immune system and disease resistance in *Paralichthys olivaceus* against lymphocystis disease virus (LDV). Fish Shellfish Immunology 2010; 29(4): 668-73. DOI: 10.1016/j.fsi.2010.07.006.
- Hong YK, Wu HT, Ma T, Liu WJ, He XJ. Effects of *Glycyrrhiza glabra* polysaccharides on immune and antioxidant activities in high-fat mice. International Journal of Biological Macromolecules 2009; 45(1): 61-4. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2009.04.001
- Jabbari M, Daneshfard B, Emtiazy M, Khiveh A, Hashempur MH. Biological effects and clinical applications of dwarf elder (*Sambucus ebulus* L.): a review. Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine 2017; 22(4): 996-1001. DOI:10.1177/2156587217701322.
- Porter RS, Bode RF. A review of the antiviral properties of black elder (*Sambucus nigra* L.) products. Phytotherapy Research 2017; 31(4): 533-54. DOI: 10.1002/ptr.5782.

- Kalra, R., Kaushik, N. *Withania somnifera* (Linn.) Dunal: a review of chemical and pharmacological diversity. *Phytochemistry Reviews* 2017; 16: 953-87. DOI: 10.1007/s11101-017-9504-6.
- Kang S, Min H. Ginseng, the 'Immunity Boost': The effects of *Panax ginseng* on immune system. *Journal of Ginseng Research* 2012; 36(4): 354-68. DOI: 10.5142/jgr.2012.36.4.354
- Karsch-Völck M, Barrett B, Kiefer D, Bauer R, Ardjomand-Woelkart K, Linde K. *Echinacea* for preventing and treating the common cold. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; 2(2): CD000530. DOI: 10.1002/14651858.CD000530.pub3.
- Kolodziej H. Antimicrobial, Antiviral and Immunomodulatory Activity Studies of *Pelargonium sidoides* (EPs® 7630) in the Context of Health Promotion. *Pharmaceuticals (Basel)* 2011; 4(10): 1295-1314. DOI: 10.3390/ph4101295.
- Koshak AE, Koshak EA. *Nigella sativa* L as a potential phytotherapy for coronavirus disease 2019: A mini review of in silico studies. *Current Therapeutic Research* 2020; 93: 100602. DOI: 10.1016/j.curtheres.2020.100602.
- Kumar A, Choudhri G, Shukla SK, Sharma M, Tyagi P, Bhushan A, Rathore M. Identification of phytochemical inhibitors against main protease of COVID-19 using molecular modeling approaches. *Journal of Biomolecular Structure Dynamics* 2020; 4: 1-11. DOI 10.1080/07391102.2020.1772112.
- Laily N, Harahap AR, Aji GK, Sukarti I, Ascobat P, Wijayanti RDE. Potential use of pomegranate (*Punica granatum*) extract as an immune-stimulant based on *in vitro* and *in vivo* models. *Malaysian Journal of Nutrition* 2016; 22(2): 279-87.
- Lelli D, Sahebkar A, Johnston TP, Pedone C. Curcumin use in pulmonary diseases: state of the art and future perspectives. *Pharmacological Research* 2017; 115: 133-48. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.11.017.
- Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry MT, Wang S, Liu H, Yin Y. Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients* 2016; 8(3): 167. DOI: 10.3390/nu8030167.
- Liu D, Song MH, Yun W, Lee JH, Kim HB, Cho JH, Effect of carvacrol essential oils on immune response and inflammation-related genes expression in broilers challenged by lipopolysaccharide. *Poultry Science* 2019; 98(5): 2026-33. DOI: 10.3382/ps/pey575.
- Manayi A, Vazirian M, Saeidnia S. *Echinacea purpurea*: pharmacology, phytochemistry and analysis methods. *Pharmacognosy Reviews* 2015; 9(17): 63-72. DOI: 10.4103/0973-7847.156353.
- Mashhadi NS, Ghiasvand R, Askari G, Hariri M, Darvishi L, Mofid MR. Anti-oxidative and anti-inflammatory effects of ginger in health and physical activity: review of current evidence. *International Journal of Preventive Medicine* 2013; 4(1): 36-42.
- Mhatre S, Srivastava T, Naik S, Patravale V. Antiviral activity of green tea and black tea polyphenols in prophylaxis and treatment of COVID-19: a review. *Phytomedicine* 2020; 17: 153286. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153286.
- Michaelis M, Doerr HW, Cinatl J. Investigation of the influence of EPs® 7630, a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides*, on replication of a broad panel of respiratory viruses. *Phytomedicine* 2011; 18(5). DOI: 10.1016/j.phymed.2010.09.008
- Mishra LC, Singh BB, Dagenais S. Scientific basis for the therapeutic use of *Withania somnifera* (ashwagandha): a review. *Alternative Medicine Review* 2000; 5(4): 334-46.
- MLECK, J.; JURIKOVA, T.; SKROVANKOVA, S.; SOCHOR, J. Quercetin and its anti-allergic immune response. *Molecules* 2016; 21: 623.
- Morales-González JA, Madrigal-Bujaidar E, Sánchez-Gutiérrez M, Izquierdo-Vega JA, Valadez-Vega MDC, Álvarez-González I, Morales-González Á, Madrigal-Santillán E. Garlic (*Allium sativum* L.): a brief review of its antigenotoxic effects. *Foods* 2019; 8(8): 343. DOI: 10.3390/foods8080343.
- Ng QX, Loke W, Foo NX, Tan WJ, Chan HW, Lim DY, Yeo WS. A systematic review of the clinical use of *Withania somnifera* (Ashwagandha) to ameliorate cognitive dysfunction *Phytotherapy Research* 2019; 34(3): DOI: 10.1002/ptr.6552.
- Perveen, R. Therapeutic effects of black cumin (*Nigella sativa*). A systematic review. *Progress in Nutrition* 2019; 21: 40-9. DOI: 10.23751/pn.v21i1-S.5796.
- Rahayu RP, Prasetyo RA, Purwanto DA, Kresnadi U, Iskandar RPD, Rubianto M. The immunomodulatory effect of green tea (*Camellia sinensis*) leaves extract on immunocompromised Wistar rats infected by *Candida albicans*. *Veterinary World* 2018; 11(6): 765-70. DOI: 10.14202/vetworld.2018.765-770.

- Ramos AFN, Miranda JL. Propolis: a review of its anti-inflammatory and healing actions. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases* 2007; 13(4): 697-710. DOI: 10.1590/S1678-91992007000400002.
- Riaz M, Rahman NU, Zia-Ul-Haq M, Jaffar HZE, Manea R. Ginseng: a dietary supplement as immune-modulator in various diseases, *Trends in Food Science & Technology* 2019; 83: 12-30. DOI: 10.1016/j.tifs.2018.11.008.
- Sforcin JM. Propolis and the immune system: a review. *Journal of Ethnopharmacology* 2007; 113: 1-14. DOI: 10.1016/j.jep.2007.05.012.
- Shokrzadeh M, Saravi SSS. The chemistry, pharmacology and clinical properties of *Sambucus ebulus*: a review. *Journal of Medicinal Plants Research* 2010; 4(2): 95-103. DOI: 10.5897/JMPR09.026.
- Sidor A, Gramza-Michałowska A. Advanced research on the antioxidant and health benefit of elderberry (*Sambucus nigra*) in food - a review. *Journal of Functional Foods* 2015; 18: 941-58. DOI: 10.1016/j.jff.2014.07.012.
- Soleimani V, Sahebkar A, Hosseinzadeh H. Turmeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review. *Phytotherapy Research* 2018; 32(6). DOI: 10.1002/ptr.6054.
- Tharun G, Ramana G, Sandhya R, Shravani M. Phytochemical and pharmacological review on *Echinacea*. *Journal of Pharmacy Research* 2017; 11(3): 249-56.
- Xu J, Xu Z, Zheng W. A review of the antiviral role of green tea catechins. *Molecules* 2017; 12; 22(8): 1337. DOI: 10.3390/molecules22081337.
- Zepeng Z, Peng X, Zhihong W, Daqing Z, Qingxia H, Jing L, Liwei S, Jian W, Xiangyan L. Effect of *Panax ginseng* on preventing acute respiratory tract infection. A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2020; 99(24): pe20690.

