

COVID-19 Pandemisinde Bitkiler ve Sekonder Bileşiklerinin Yeri: Geleneksel Derleme

The Place of Plants and Secondary Compounds in the COVID-19 Pandemic: Traditional Review

^{id} Melike UTLU^a, ^{id} Dilek ERCİL^a

^aHacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD, Ankara, TÜRKİYE

ÖZET İlk kez, 13 Ocak 2020 tarihinde Çin'in Wuhan eyaletinde bildirilen yeni koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)], daha sonra çok sayıda ülkede yayılıp, küresel sağlığı tehdit eden pandemi düzeyine gelmiştir. Hastalık etkeni CoV'lar; tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir ve insanlarda basit soğuk algınlığından, ciddi solunum sistemi enfeksiyonlarına neden olabilecek türlerdir. COVID-19'a, şiddetli akut solunum sendromu-CoV-2 [severe acute respiratory syndrome-CoV-2 (SARS-CoV-2)] neden olmaktadır. Bu hastalığa karşı etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Antiviral etkili (favipiravir, remdesivir gibi) bazı ilaçlar tedavide kullanılmaktadır. Bitkilerin antiviral, antiinflamatuvar, antioksidan, immünomodülatör gibi önemli biyolojik aktiviteleri ve geleneksel olarak da viral enfeksiyonlarda kullanılan türleri bulunmaktadır. COVID-19 salgını ile birlikte antiviral etkili bitkilerin araştırılması hız kazanmıştır. COVID-19'dan korunma ve tedavide etkili olabilecek bileşiklerin araştırılmasında bitkiler, önemli biyolojik aktiviteleri ve yan etkilerinin azlığı nedeniyle değerli kaynaklardır. Bu çalışmada, COVID-19'a karşı etkili olabilecek bitkiler üzerinde yapılan in siliko, in vitro, in vivo ve klinik çalışmalarla ilgili literatür kaynaklarıyla bir derleme hazırlanmıştır. Fenolik bileşikler (flavonoidler, tanenler), terpenler, alkaloidler gibi sekonder metabolitlerin SARS-CoV-2'ye karşı etkinlikleriyle ön plana çıktıkları görülmektedir. İn vitro çalışmalarda, flavonoid yapısındaki baicalein bileşiği ve alkaloid yapısındaki likorin bileşiği etkili bulunmuştur. İn vivo çalışmada ise terpen yapısındaki glisirizin bileşiği ve klinik çalışmada fenolik bileşik kurkumin de COVID-19 için oldukça etkili bulunarak umut vadetmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; SARS-CoV-2; bitkisel kaynaklı bileşikler

ABSTRACT The new coronavirus disease-2019 (COVID-19), first reported in Wuhan, China, on January 13, 2020, has then spread in many countries and reached the level of pandemic that threatens global health. The disease is CoVs, single-chain, positive polarity, envelope RNA viruses, which can cause severe respiratory system infections from simple cold in humans. COVID-19 is caused by severe acute respiration syndrome-CoV-2 (SARS-CoV-2). There is no specific treatment that has been proven to be effective and reliable against this disease. Some medicines are used in treatment with antiviral effect (such as favipiravir, remdesivir). Plants have important biological activities such as antiviral, antiinflammatory, antioxidant, immunomodulator, and traditionally the types used in viral infections. The investigation of antiviral-effective plants, together with the COVID-19 outbreak, has gained speed. In the study of compounds that may be effective in protection and treatment of COVID-19, plants are valuable resources due to significant biological activity, low side effects. In this study, a compilation was prepared with literature sources related to in siliko, in vitro, in vivo and clinical studies on plants that may be effective against COVID-19. It is observed that secondary metabolites such as phenolic compounds (flavonoids, tannins), terpenes, alkaloids, and others have come to the forefront with their activities against SARS-CoV-2. In in vitro studies, the flavonoid-structured baicalein compound and the alkaloid-structured lycorin compound were found to be effective. In the in vivo study, the glycyrrhizin compound in the terpene structure and the phenolic compound curcumin in the clinical study were found to be very effective for COVID-19 and are promising.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; plant origin compounds

Yeni koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)], şiddetli akut solunum sendromu-CoV-2 [severe acute respiration syndrome-CoV-2 (SARS-CoV-2)] virüsünün neden

olduğu yüksek ateş ve nefes darlığı ile tanımlanan viral solunum yolu hastalığıdır. Hastalığın damlacık ve temas yoluyla bulaştığı bilinmektedir.^{1,2}

Correspondence: Dilek ERCİL

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD, Ankara, TÜRKİYE/TURKIYE

E-mail: dercil@hacettepe.edu.tr



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 14 Sep 2021

Received in revised form: 27 Dec 2021

Accepted: 21 Jan 2022

Available online: 25 Jan 2022

2630-5569 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

TABLO 1: Bazı sekonder metabolitlerin anti-SARS-CoV-2 etkileri.

Etkili bileşik/bileşikler	Bileşik yapısı	Aktivite	Kaynak
Kersetin	Flavonoid	<i>In vitro</i> 3CL ^{pro} ve PL ^{pro} inhibitörü	3
Saikosaponinler (Saikosaponin A, B2, C ve D)	Saponin	<i>In vitro</i> SARS-CoV-2 inhibitörü	3
Baikalein	Flavonoid	<i>In vitro</i> anti-SARS-CoV-2 3CL ^{pro} (IC ₅₀ : 0,39 µM)	19
Dihidromirsetin	Flavonoid	<i>In vitro</i> anti-SARS-CoV-2 3CL ^{pro} (IC ₅₀ : 1,20 µM)	19
Mirsetin	Flavonoid	<i>In vitro</i> anti-SARS-CoV-2 3CL ^{pro} (IC ₅₀ : 1,24 µM)	19
Scutellarein	Flavonoid	<i>In vitro</i> anti-SARS-CoV-2 3CL ^{pro} (IC ₅₀ : 5,80 µM)	19
Epigallokateşin gallat	Kondanse tanen	<i>In vitro</i> SARS-CoV-2 ana proteaz enzim inhibitörü (IC ₅₀ : 7,58 µg/mL)	21
Punikalajin	Hidrolize olabilen tanen	<i>In vitro</i> anti-SARS-CoV-2 (EC ₅₀ : 7,20±1,08 µM)	22
Şebulajik asit	Hidrolize olabilen tanen	<i>In vitro</i> anti-SARS-CoV-2 (EC ₅₀ : 9,76±0,42 µM)	22
Danshensu (3-(3,4-dihidroksifenil)-laktik asit)	Fenolik bileşik	<i>In vitro</i> anti-SARS-CoV-2 (EC ₅₀ : 0,97 µM)	23
Likorin	Alkaloid	<i>In vitro</i> anti-SARS-CoV-2 (IC ₅₀ : 0,878±0,022 µM)	24
Emetin	Alkaloid	<i>In vitro</i> anti-SARS-CoV-2 (EC ₅₀ : 0,46 µM)	27
Homoharringtonin	Alkaloid	<i>In vitro</i> anti-SARS-CoV-2 (EC ₅₀ : 2,10 µM)	27
Baikalein	Flavonoid	<i>In vivo</i> anti-SARS-CoV-2	30
Glisirizin	Saponin	<i>In vivo</i> kök ekstresi ve glisirizin bileşiği ACE-2 ekspresyonu azaltıcı	32

SARS-CoV-2: Şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2; ACE-2: Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2.

Hastalık etkeni CoV'lar; tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. İnsanlarda ve *in vivo* çalışmalarda, akut ve kronik solunum sistemi hastalıkları, gastrik ve nörolojik hastalıklarla ilişkili oldukları bildirilmektedir. CoV'lar, çeşitli virüslerden [SARS, Orta Doğu solunum sendromu (Middle East respiratory syndrome "MERS") vb.] oluşur. Genellikle insanlara bulaşmakla birlikte; çiftlik hayvanları, yarasalar gibi memeli hayvanları da etkilemektedir. SARS-CoV, 2002-2004 yılları arasında Çin'de SARS salgınına yol açmıştır. Bu salgın sınırlı sayıda ülkede görülmüş, epidemik düzeyinde kalmıştır. Gıda olarak tüketilen misk kedisi, rakun köpekleri gibi egzotik hayvanlarla enfeksiyonun insanlara aktarıldığı düşünülmektedir. Bu salgından 8.000 insan etkilenmiş, bunların 800'ü ölmüştür. Şu anda SARS virüsüne etkili belirli bir antiviral veya onaylanmış aşı mevcut değildir. 2002 ve 2003 yıllarındaki SARS salgını, seyahat kısıtlamaları ve hasta izolasyonu gibi geleneksel kontrol yöntemleri ile durdurulmuştur. MERS-CoV ise 2012 yılında Suudi Arabistan'da MERS salgınına yol açmıştır. Enfeksiyonun, develerden insanlara geçtiği düşünülmektedir. İki bin beş yüz vaka, 800 ölüm kaydedilmiştir. Günümüzde hâlâ MERS vakaları görülmektedir. COVID-19, ilk olarak 13 Ocak 2020 tarihinde Çin'in Wuhan eyaletinde bildirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), virüsün neden

olduğu hastalığı tanımlamak için COVID-19 terimini kullanmaktadır. COVID-19, 30 Ocak 2020 tarihinde DSÖ tarafından küresel bir sağlık acil durumu olarak ilan edilmiştir. 11 Mart 2020 tarihinde ise virüs pandemisi olarak ilan edilmiştir. DSÖ tarafından CoV'un resmî adı SARS-CoV-2 olarak belirlenmiştir.¹⁻³

Enfeksiyondan korunmak için öncelikle kişisel hijyene dikkat etmek, sosyal mesafe kurallarına uymak ve kalabalık ortamlardan uzak durmak dikkat edilmesi ve uygulanması gereken hususlardır. Diğer salgınlarda olduğu gibi COVID-19 salgınında da toplumsal bağışıklığın sağlanabilmesi için kitlesel aşılamanın yapılması gereklidir.^{1,2}

Günümüzde, COVID-19 için güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmış spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. *In vitro* olarak SARS-CoV'ye etkili olduğu belirlenmiş hidroksiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir gibi ilaçlar önerilmiş ve kullanılmıştır.²

Bitkiler, yüzyıllardan beri hastalıklardan korunmada, hastalıkların tedavisinde yan etkilerinin az olması, geleneksel kullanımları ile sentetik ilaçlara göre ön plana çıkmışlardır. SARS ve MERS salgınlarının açığa çıkmasıyla antiviral etkili bitkiler araştırılmaya başlanmış, bulunan bilgiler COVID-19 salgınında da yol gösterici olmuştur.

Enfeksiyonu önleyecek ve immün cevabı artıracak bitkiler olarak;

- *Allium sativum* L.,
- *Camellia sinensis* (L.) Kuntze,
- *Zingiber officinale* Roscoe,
- *Nigella sativa* L.,
- *Echinacea* spp.,
- *Hypericum perforatum* L.,
- *Glycyrrhiza glabra* L. bitkileri önerilmiştir.⁴

Tedavide etkili olabilecek bitkiler için viral tutunma inhibitör ve genom replikasyonu inhibitör etkileri araştırılmıştır. CoV yüzeyinde bulunan “Spike” (S) glikoproteinleri, konakçı hücre tanıma ve virüs-konakçı membran füzyonunda rol oynamaktadır. S glikoprotein, anjiyotensin dönüştürücü enzime [anjiyotensin converting enzyme (ACE-2)] bağlanıp, bu şekilde hücreye giriş sağlamaktadır. Viral S glikoproteinleri ve ACE-2 inhibisyonu, potansiyel tedavi ve aşı gelişi için muhtemel hedeflerdir. Viral proteaz enzimleri, helikaz enzimi ve RNA polimeraz enzimi, virüsün replikasyonunda görev alan enzimlerdir. Kimotripsin benzeri (3CL^{pro}) inhibitörler, papain benzeri (PL^{pro}) inhibitörler, RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp) inhibitörler ve helikaz inhibitörleri, genom replikasyon inhibitörü olarak etkili olacak bileşikler olarak görülmektedir.^{3,4} Çalışmamızda, bitkiler ve sekonder metabolitlerinin COVID-19’a karşı etkilerinin araştırıldığı bilimsel çalışmaların derlenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

COVID-19 üzerinde etkili olabilecek bitkiler ve bitkilerden elde edilen sekonder metabolitler üzerindeki çalışmalar, bilimsel veri tabanlarından *in siliko*, *in vitro*, *in vivo* ve klinik çalışmalar olmak üzere araştırılmış ve çalışma sonuçları gruplar hâlinde verilmiştir. SARS-CoV-2’ye karşı etkisi bulunan bitkiler ve bitkilerden elde edilen doğal ürünlerin etkisi *in siliko*, *in vitro*, *in vivo* ve klinik çalışmalarda verilmiş olup, geleneksel olarak antiviral olarak kullanılan, diğer CoV türlerine karşı aktif bitkiler ve bileşikler, SARS-CoV-2’ye karşı da çalışılmış ve etkisi bulunmuş ise kaynak olarak kullanılmıştır.

BULGULAR

İN SİLİKO ÇALIŞMALAR

SARS-CoV-2’ye karşı etkili olabilecek bitkilerin araştırılmasında yapılan *in siliko* çalışmalarda, fenolik bileşikler [flavonoidler, tanenler (hidrolize olabilen ve kondanse tanenler)], terpenler [monoterpenler (iridoit), triterpenler] yüksek bağlanma enerjileriyle etkili bileşikler olarak öne çıkmaktadır.

Ana proteaz (M^{pro}) enziminin inhibitör etkinin araştırıldığı çalışmada, Geleneksel Çin Tıbbı’nda kullanılan 12.322 aktif bileşik üzerinde çalışılmış ve bu bileşikler arasında; ligustrazin, salvianolik asit B bileşikleri ve Zingiberis rhizoma, Asteris radix/rhizoma, Notoginseng radix/rhizoma, Chuanxiong rhizoma, Salviae miltiorrhizae radix/rhizoma, Dianthi herba, Rhei radix/rhizoma, Cistanches herba drogları aktiviteleri ile umut verici olmuşlardır. Çeşitli çalışmalarda; betülinik asit, kumaroiltiramin, kriptotansinon, demetoksirezepin, kemferol, kersetin ve tansinon IIa, filliraoidin-E, psödoheptafuhalol C tanenleri, psoralen, bergapten ve eskuletin bileşiklerinin M^{pro} enziminin inhibitör etkiye sahip oldukları bildirilmiştir.³

Genipozit (iridoit glukoziti), sembranolit durumolit K (diterpen), 5-metoksihidnokarpin (flavonolignan), epikateşin gallat bileşiklerinin “docking” skorlarına bağlı olarak virüsün konakçı hücreye bağlanmasını engelleyebilecekleri düşünülmektedir.⁵ M^{pro} enzimiyle etkileşimlerine bağlı olarak glisirizin (saponin), bisiklogermakren (seskiterpen), beta-sitosterol (fitosterol), hesperidin (flavanon), rein (antrakınon), berberin (izokinolin alkaloidi) ve b-karyofilen (bisiklik seskiterpen) gibi doğal bileşikler etkili bulunmuştur.⁶ *Ocimum menthiifolium* Hochst. ex Benth. (Lamiaceae) bitkisinin toprak üstü kısımlarının butanol ekstresinden izole edilen apigenin-7-O-rutinozit, prunin ve akasiin flavonoidlerinin, diğer bileşiklere göre ana proteaz enzimine bağlanma enerjilerinin yüksek olduğu gösterilmiştir.⁷ *Pilocarpus microphyllus* Stapf ex Wardleworth (Rutaceae) bitkisinin içerdiği imidazol alkaloidlerinin (epiizopiloturin, epiizopilosin, izopilosin ve pilosin), ana proteaz enzimini inhibe edici etkilerinin olduğu görülmüştür.⁸ *Corchorus olitorius* L.’nin (Tiliaceae)

içerdiği metil-1,4,5-tri-O-kafeoil kinat bileşiğinin, ACE-2 reseptörüne bağlanmayı inhibe ederek, virüsün hücre içine girişinin önlenebileceği gösterilmiştir.⁹ Luteolin, kersetin, izoramnetin flavonoidlerinin ana proteaz enzimi ve ACE-2 etkileşimlerine bağlı olarak yüksek bağlanma enerjilerinin olduğu görülmüştür.¹⁰ S glikoprotein ve ACE-2 etkileşimlerine bağlı olarak *Punica granatum* L. meyve kabuğu ekstresinin içerdiği hidrolize olabilen tanen yapısındaki punikalın ve punikalajın bileşiklerinin, diğer hidrolize olabilen tanenlere göre bağlanma enerjilerinin yüksek olduğu belirlenmiştir.¹¹ Kondanse tanen yapısındaki kateşin ve fenolik yapıdaki kurkumin bileşiklerinin de yüksek bağlanma enerjilerine sahip oldukları bulunmuştur.¹² Saikosaponinlerin (Saikosaponin V, Saikosaponin U), S glikoprotein etkileşimlerine bağlı olarak yüksek bağlanma enerjilerine sahip oldukları belirlenmiştir.¹³ *Momordica dioica* Roxb. ex Willd. (Cucurbitaceae) bitkisinin içerdiği oleanolik asit ve hederageninin ise ana proteaz enzimi, RdRp enzimi ve S glikoprotein etkileşimleri sonucu yüksek bağlanma enerjilerinin olduğu görülmüştür.¹⁴

Uçucu yağ bileşenlerinin, çeşitli SARS-CoV-2 proteinlerine karşı etkilerinin araştırıldığı çalışmada; (E,E)- α -farnesen, (E,E)-farnesol ve (E)-nerolidol bileşiklerinin ana proteaz (M^{pro}) enzimine bağlanma enerjilerinin yüksek olduğu, viral replikasyona karşı etkili olabilecekleri görülmüştür. Uçucu yağlarda bulunan anetol, sinnalaldehit, karvakrol, geraniol, sinnamik aldehit, timol, pulegon bileşiklerinin de SARS-CoV-2'nin reseptör bağlayıcı bölgesini inhibe ettiği bulunmuştur.¹⁵ Yapılan *in siliko* çalışmalarda, *Nigella sativa* L. uçucu yağında bulunan timokinon bileşiğinin, ana proteaz enzimlerinden 6LU7 ve ACE-2 enzimine bağlanma kapasitesinin olduğu, hidrosiklorokine göre bağlanma enerjisinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Bitkinin içerdiği nigellidin, hederagenin bileşikleri, SARS-CoV-2 enzim ve proteinlerine yüksek bağlanma afinitesi göstermiştir.¹⁶

İN VİTRO ÇALIŞMALAR

Antiinflamatuvar, antiviral etkili kersetinin, 3CL^{pro} ve PL^{pro} inhibitör etkili olduğu, SARS-CoV-2'nin hücre içine girişini ve replikasyonunu baskılayabileceği gösterilmiştir.³

Saikosaponin A, B2, C ve D bileşiklerinin, insan fetal akciğer fibroblast hücrelerinde, SARS-CoV-2'ye karşı etkilerinin araştırıldığı çalışmada, tüm bileşiklerin güçlü SARS-CoV-2 inhibitör etkili oldukları bildirilmiştir.³

Scutellaria cinsi bitkilerin kök ekstresinden afinite kromatografisi ile izole edilen oroksilin A'nın *in vitro* psödo-tip SARS-CoV-2 virüsü ile enfekte edilen ACE2-HEK293T (insan embriyonik böbrek hücreleri) hücrelerinde, virüsün hücre içine girişini önlediği görülmüştür. Flavon yapısındaki bu bileşiğin, psödo-tip SARS-CoV-2 virüsüne karşı da antiviral etkili olduğu bu çalışmayla bulunmuştur.¹⁷

Aframomum melegueta K.Schum. bitkisinin meyveleri ve tohumlarının dietil eter, aseton, etil asetat ve metanol fraksiyonları, virüsün hücre içine girişini sağlayan furin enzimini inhibe etmektedir (IC₅₀: <2 mg/L). Bitki meyve/kök ekstrelerinden izole edilen 4-sinamoil-3-hidroksi-spiro [furan-5,2'-(1'H)-inden]-1',2,3' (2'H, 5H)-trion ve kersetin, *in vitro* anti-SARS-CoV-2 etkileriyle öne çıkan bileşiklerdendir.¹⁸ *Scutellaria baicalensis* Georgi kökünün %70 etanol ekstresinin, SARS-CoV-2 3CL^{pro} inhibitör etkili olduğu gösterilmiştir (IC₅₀: 8,5 µg/mL). Bitkinin içerdiği flavonoid yapısındaki baikalein bileşiğinin, güçlü anti-SARS-CoV-2 3CL^{pro} etkili olduğu bildirilmiştir (IC₅₀: 0,39 µM). Aynı çalışmada, flavonoid yapısı taşıyan dihidromirsetin (IC₅₀: 1,20 µM), mirsetin (IC₅₀: 1,24 µM) ve scutellarin (IC₅₀: 5,80 µM) bileşiklerinin de SARS-CoV-2 3CL^{pro} inhibitör etkili oldukları görülmüştür.¹⁹ Shuanghuanglian preparatları, Çin Geleneksel Tıbbi'nde akut solunum sistemi hastalıklarında kullanılmaktadır; *Lonicera japonica* Thunb., *Scutellaria baicalensis* Georgi ve *Forsythia suspense* (Thunb.) Vahl bitki ekstrelerini içerir. Preparatın antiinflamatuvar, antiviral, immün sistemi güçlendirici etkileri olduğu bildirilmiştir. Shuanghuanglian, oral sıvı ve enjeksiyonluk liyofilize toz formülasyonlarının doza bağlı 3CL^{pro} ve PL^{pro} inhibitör etkili oldukları, özellikle 3CL^{pro} inhibitör etkinin daha yüksek olduğu (oral sıvı formülasyonlarında 0,090, 0,064 ve 0,076 µL/mL IC₅₀ değerlerinde ve enjeksiyonluk liyofilize toz formülasyonunda 0,010 mg/mL IC₅₀ değerinde) bulunmuştur. Oral formülasyonlarda bulunan bileşiklerden baikalin ve baikalein bileşiklerinin, 3CL^{pro} inhibitör

etkileriyle bu aktiviteye katkı sağladıkları gösterilmiştir.²⁰

Kondanse tanen yapısındaki epigallokateşin galat bileşiğinin, doza bağlı şekilde SARS-CoV-2 ana proteaz enzimini inhibe ettiği bulunmuştur (IC₅₀: 7,58 µg/mL).²¹ Antiviral etkili, hidrolize olabilen tanen yapısındaki şebulajik asit ve punikalajin bileşiklerinin, SARS-CoV-2'ye karşı etkilerinin incelendiği bir çalışmada, Vero-E6 hücreleri kullanılarak plak azaltma yöntemi ile antiviral etkileri araştırılmış, her iki bileşiğin de doza bağlı şekilde SARS-CoV-2'nin plak oluşumunu inhibe ettiği bildirilmiştir (Punikalajin EC₅₀: 7,20±1,08 µM, şebulajik asit EC₅₀: 9,76±0,42 µM).²² Antiinflamatuvar ve antikanser etkili olduğu bilinen *Tripterygium wilfordii* Hook. f. köklerinden izole edilen selastrol (tripterin) bileşiğinin, *in vitro* ve *in vivo* deneylerle SARS-CoV-2'ye karşı da etkili olduğu gösterilmiştir.³

CoV'lara (SARS-CoV, MERS-CoV, insan CoV "human coronavirus (HCoV)") karşı etkili olabilecek doğal bileşiklerin araştırılması amacıyla yapılan *in vitro* çalışmalarda, terpen, polifenol, flavonoid ve alkaloid yapısı taşıyan bileşiklerin etkili oldukları görülmüştür. *Glycyrrhiza glabra* L. bitkisinden elde edilen saponin yapısındaki glisirizin bileşiğinin, SARS enfeksiyonuna karşı antiviral etkili olduğu gösterilmiştir. *Tripterygium regelii* Sprague & Takeda bitkisinden izole edilen triterpenlerin, SARS-CoV 3CL^{pro} inhibitör (IC₅₀: 2,6-10,3 µM) etkili olduğu belirlenmiştir. *Salvia miltiorrhiza* Bunge'den izole edilen abietane tip diterpen yapısındaki bileşikler (kirotansinon, tansinon II-A ve dihidrotansinon) güçlü PL^{pro} inhibitörleri olarak bulunmuştur.⁴

Baikalein (*Scutellaria baicalensis* Georgi), SARS-CoV'ye karşı antiviral etkili bileşiklerdendir. Kersetin-3-β-galaktozitin 3CL^{pro} inhibitör aktivitesi, *Angelica keiskei* (Miq.) Koidz.'den izole edilen prenilenmiş kalkonların (ksantoangelol E ve ksantoangelol (IC₅₀: 1,2-5,6 µM)) PL^{pro} inhibitör aktiviteleri bulunmuştur. *Curcuma longa* L. izole edilen kurkuminin, PL^{pro} inhibitör etkisi olduğu gösterilmiştir (IC₅₀ 5,7 µM).⁴

Kardiyovasküler hastalıklarda ve serebral hastalıkların tedavisinde kullanılan, *Salvia miltiorrhiza* Bunge kuru köklerinden izole edilen Danshensu bi-

leşişinin (3-(3,4-dihidroksifenil)-laktik asit), SARS-CoV-2 ile enfekte edilen Vero-E6 hücrelerinde, güçlü antiviral etkili (EC₅₀: 0,97 µM) ve doza bağlı inhibitör etkisinin olduğu bulunmuştur.²³

SARS salgınının açığa çıkmasıyla SARS-CoV'ye etkili olabilecek antiviral ekstraktların araştırıldığı çalışmada, *Lycoris radiata* (L'Hér.) Herb. (Amaryllidaceae) etanol ekstresinin SARS-CoV'ye karşı antiviral etkili olduğu bulunmuştur. Bu ekstrakte, aktiviteden sorumlu bileşiğin de alkaloid yapısındaki likorin (EC₅₀: 15,7±1,2 µg/mL) olduğu görülmüştür.⁴ Likorin bileşiğinin, SARS-CoV-2 ile enfekte edilen Vero hücrelerinde, remdesivir ile karşılaştırıldığında antiviral etkisinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (IC₅₀: 0,878±0,022 µM).²⁴

Nerium oleander L. bitkisinden izole edilen oleandrin bileşiğinin, Vero hücrelerinde SARS-CoV-2'ye karşı etkinliğinin araştırıldığı çalışmada, hücrelerin virüsle enfekte edilmesinden 24 saat sonra, EC₅₀ değeri 11,98 ng/mL, 48 saat sonra 7,07 ng/mL olarak ölçülmüş, bileşiğin güçlü antiviral etkisinin olduğu gösterilmiştir.²⁵

Geleneksel olarak enfeksiyon hastalıklarında, özellikle de sıtma tedavisinde tıbbi çay olarak kullanılmakta olan *Artemisia annua* L.'nin, SARS-CoV-1 virüsü de dâhil olmak üzere geniş spektrumlu antiviral etkisi nedeniyle SARS-CoV-2'ye karşı da etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, bitkinin farklı kültürlerinin sıcak su ekstraktlarının Vero E6 ve Calu-3 hücreleri üzerinde antiviral etkisi araştırılmıştır. Tüm kültür çeşitleri anti-SARS-CoV-2 aktivite göstermiş, artemisinine bağlı IC₅₀ değeri 0,1-8,7 µM, toplam flavonoid içeriğine bağlı IC₅₀ değeri ise 0,01-0,14 µg/mL olarak bulunmuştur.²⁶

Carapichea ipecacuanha (Brot.) L. Anderson'dan (Rubiaceae) elde edilen emetin, çeşitli CoV [HCoV-OC43 (EC₅₀: 0,30 µM), MERS-CoV (EC₅₀: 0,34 µM) ve HCoV-NL63 (EC₅₀: 1,43 µM)] replikasyonlarını inhibe etmektedir. Tilorin ve fenantindolizidin yapısındaki alkaloidler, güçlü CoV replikasyonu inhibitörüdürler. *Stephania tetrandra* S. Moore (Menispermaceae) köklerinden elde edilen bisbenzilozokinolin alkaloidleri viral replikasyonu baskılayarak, HCoV-OC43 enfeksiyonunda antiviral etki göstermektedir.⁴ Emetinin, Vero E6 hücrelerinde

SARS-CoV-2 replikasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur (EC₅₀: 0,46 µM). *Cephalotaxus fortunei* Hook. bitkisinden izole edilen antitümör, antiviral etkili homoharringtonin alkaloidinin, Vero E6 hücrelerinde SARS-CoV-2 replikasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (EC₅₀: 2,10 µM).²⁷

Ginkgo biloba L. yapraklarının %70 etanol ekstresinin, doza bağlı SARS-CoV-2 3CL^{pro} enzimini inhibe ettiği bildirilmiştir (IC₅₀: 6,68 µg/mL). Ekstrenin inhibitör etkiden sorumlu bileşiklerinin belirlenmesi amacıyla izole edilen bileşiklerin, SARS-CoV-2 3CL^{pro} inhibitör etkileri araştırılmış, biflavonlar ve gingolik asit yapısı taşıyan bileşiklerin güçlü SARS-CoV-2 3CL^{pro} inhibitör etkili oldukları bulunmuştur (IC₅₀<10 µM).²⁸

Siparuna cristata (Poepp. & Endl.) A.DC. bitkisi, Brezilya'da halk arasında soğuk algınlığı, grip gibi solunum sistemi enfeksiyonlarında kullanılmaktadır. Bitki yapraklarının etanol ekstresinin diklorometan fraksiyonu ve bu fraksiyondan izole edilen flavonoidlerin SARS-CoV-2'ye karşı aktiviteleri, Vero E6 ve Calu-3 (insan akciğer adenokarsinoma) hücrelerinde araştırılmıştır. Diklorometan ekstresinin, SARS-CoV-2 replikasyonunu inhibe ettiği (EC₅₀: <31,25 µg/mL/her 2 hücrede), 3,7-di-O-metil-kemferol (kumatakenin) (EC₅₀: 10±0,7 µM/Vero E6, EC₅₀: 0,3±0,02 µM/ Calu-3), 3,7,3',4'-tetra-O-metilkersetin (retusin) (EC₅₀: 0,4±0,05 µM/Vero E6, EC₅₀: 0,6±0,06 µM/Calu-3), flavonoidlerinin yüksek inhibitör etkiye sahip oldukları gösterilmiştir.²⁹

İN VİVO ÇALIŞMALAR

Scutellaria baicalensis Georgi'den izole edilen baikalein bileşiği, Çin'de geleneksel halk ilacı olarak kullanılmaktadır ve antiinflamatuvar, antiviral etkili bileşiklerdendir. Baikalein bileşiğinin farelerde akciğer hasarını azaltarak, SARS-CoV-2'ye karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Solunum fonksiyonlarını düzenlemekte ve inflamatuvar hücrelerin sayısını azaltmaktadır.³⁰

SARS-CoV-2 S ile enfekte edilen farelerde, Danshensu (3-(3,4-dihidroksifenil)-laktik asit) bileşiğinin tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α), interlökin (IL)-1β ve IL-6 gibi inflamatuvar mediyatörlerin kandaki düzeyini azalttığı, virüsün neden olduğu akciğer inflamasyonunda, alveoler boşluğun kalınlaş-

masına karşı koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir.²³

SARS-CoV-2'nin potansiyel hedefleri olan ACE-2 reseptörü ve transmembran proteaz serin 2 [transmembrane proteases, including serine 2 (TMPRSS2)] enziminin, protein ekspresyonunu azaltılması nedeni ile SARS-CoV-2 enfeksiyonun profilaksiyonu ve tedavisinde etkili olabilecek bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Günlük 200 mg/kg *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. kuru kök ve *Camellia sinensis* (L.) Kuntze karışımından oluşan "GB-2" formülasyonu verilen farelerde, böbrek ve akciğerlerde ACE-2 ve TMPRSS2 ekspresyonunun azaldığı görülmüştür.³¹

CoV'lara karşı etkili doğal bileşiklerin araştırılması amacıyla yapılan çalışmalarda, *Glycyrrhiza glabra* L. bitkisinden elde edilen saponin yapısındaki glisirizin bileşiğinin, SARS enfeksiyonuna karşı antiviral etkili olduğu bulunmuştur.⁴ *Glycyrrhiza glabra* L. ekstresinin, ince bağırsaklarda ACE-2 ekspresyonunu azaltma kapasitesinin incelendiği başka çalışmada, *Glycyrrhiza glabra* L. ekstresi ile beslenen ve plasebo diyet ile beslenen sıçanlar olmak üzere 2 grup incelenmiştir. Çalışma sonucunda, bitki kök ekstresi ve ana etkili bileşik olarak görülen glisirizin bileşiğinin, sıçanlarda ince bağırsaklarda ACE-2 ekspresyonunu önemli miktarda azalttığı ve böylece SARS-CoV-2 virüsünün hücre içine girişinin önlenileceği görülmüştür.³²

Suriye hamsterleri ile yapılan çalışmada, enfekte edilen hamsterlere 7 gün boyunca *Nerium oleander* L. ekstresi içeren PBI-06150 formülasyonu (1,3, 13 ya da 130 µg/mL konsantrasyonlarında oleandrin içeren formülasyon) verilmiş; çalışma sonucunda, hamsterlerin burun konkalarında virüs yükünün azaldığı, PBI-06150 formülasyonun antiviral etkisinin olduğu bulunmuştur.²⁵

KLİNİK ÇALIŞMALAR

Ayurveda prensiplerine bağlı olarak, COVID-19 tedavisi için "Swasari Ras" (bitki-mineral formülasyonu), "Giloy Ghanvati" [*Tinospora cordifolia* (Willd.) Miers sulu ekstresi], "Tulsi Ghanvati" (*Ocimum sanctum* L. sulu ekstresi), "Ashwagandha" tabletleri [*Withania somnifera* (L.) Dunal ekstresi içerir] ve "Anu taila" (nazal damla, antiinflamatuvar bitkisel bileşikler içerir) bileşenleri asemptomatik ya da has-

talığı hafif geçiren 100 hastada denenmiştir. “Swasari Ras”, Hindistan geleneksel tıbbında astım, bronşit, rinit gibi solunum sistemi hastalıklarında kullanılmaktadır. “Giloy Ghanvati” ve “Tulsi Ghanvati” bitkileri, antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkileri nedeniyle kullanılmaktadır. Plasebo kontrollü, bu randomize, çift-kör klinik çalışmada, Ayurvedik ilaçların SARS-CoV-2 enfeksiyonunu iyileştirme oranları ve antiinflamatuvar etkinlikleri araştırılmıştır. “Giloy Ghanvati”, “Tulsi Ghanvati” ve “Ashwagandha” 500 mg’lık tablet, “Swasari Ras” 2 g’lık toz şeklinde uygulanmıştır. Tedavi grubunda, 7. günde %100 iyileşme görülmüş, yüksek duyarlı C-reaktif protein, IL-6 ve TNF- α pro-inflamatuvar belirteçlerin kandaki miktarı, tedavi grubunda plasebo grubuna göre daha düşük bulunmuştur.³³

‘Lianhua Qingwen’ (LH) kapsül (Geleneksel Çin Tıbbı formülasyonu), *in vitro* antiinflamatuvar etkilidir, SARS-CoV-2 replikasyonunu inhibe etmektedir. LH kapsül, *Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl, *Lonicera japonica* Thunb., *Ephedra sinica* Stapf, *Isatis indigotica* Fortune ex Lindl., *Pogostemon cablin* (Blanco) Benth., *Rheum palmatum* L., *Glycyrrhiza uralensis* Fisch., *Dryopteris crassirhizoma* Nakai, *Rhodiola crenulata* (Hook.f. & Thomson) H. Ohba, *Houttuynia cordata* Thunb, *Prunus sibirica* L. bitkilerini ve l-mentol bileşimini içermektedir. Antiviral etkili LH kapsülü, Çin’de SARS salgınının ardından kullanılmaktadır. Randomize klinik çalışmada, kontrol grubuna (142 hasta) 14 gün boyunca rutin tedavi yöntemi (antiviral ilaçlar, semptomatik tedavi, oksijen tedavisi) uygulanmış, tedavi grubuna (142 hasta) rutin tedaviyle birlikte LH kapsülleri (4 kapsül/günde 3 kez) verilmiştir. Tedavi grubunda, semptomların iyileşme oranı kontrol grubuna göre daha yüksek çıkmıştır. Ateş, yorgunluk, öksürük gibi semptomlar tedavi grubunda, kontrol grubuna göre daha kısa sürede ortadan kaybolmuştur.³⁴ *Curcuma longa* L., bitkisinden elde edilen kurkumin bileşiği; antiviral, antiinflamatuvar, antioksidan, antitrombotik ve antiproliferatif etkileriyle COVID-19 tedavisinde etkili olabilecek, tedaviyi destekleyici bir bileşik olarak görülmektedir. Kurkuminoidler, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından yan etkileri az, iyi tolere edilebilen, güvenli bileşikler olarak kabul edilmiştir. Yüz kırk hastanın yer aldığı randomize, çift-kör kli-

nik çalışmada, konvansiyonel COVID-19 tedavisine ek olarak, kontrol grubu hastalara günde 2 kez probiyotikler, tedavi grubu hastalara ise kurkumin (525 mg) ve kurkuminin biyoyararlanımını artırmak için piperin (2,5 mg) içeren tabletler verilmiştir. Hafif, orta ve şiddetli semptomları olan ve kurkumin ve piperin tabletleri alan hastalarda, kontrol grubundaki hastalara göre ateş, öksürük, boğaz ağrısı ve nefes darlığı gibi semptomlarda iyileşme görülmüştür. Ayrıca kurkumin ve piperin tedavisi orta-şiddetli semptomları olan hastalarda hastanede kalış süresini azaltmış ve tedavi grubunda daha az ölüm gözlenmiştir.³⁵

SONUÇ

23 Aralık 2021 tarihi itibarıyla dünya üzerinde COVID-19 vakalarının sayısı 276.436.619’a ulaşmış, 5.374.744 kişi ise hayatını kaybetmiştir.³⁶ Hastalığın kesin bir tedavisi olmayıp, *in vitro* olarak SARS-CoV’a etkili olduğu belirlenmiş hidrosiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir gibi ilaçlar önerilmiş ve kullanılmıştır. Bitkiler; antioksidan, antiinflamatuvar, antiviral, immünomodülatör gibi önemli biyolojik aktiviteleri ve geleneksel kullanımları nedeniyle COVID-19 salgınından korunma ve tedavide etkili olabilecek bileşiklerin araştırılması amacıyla çok sayıda çalışmanın yapıldığı önemli biyolojik kaynaklardır. SARS, MERS salgınlarının görülmesiyle CoV’lara karşı etkili doğal bileşik araştırmaları da SARS-CoV-2’ye karşı etkili olabilecek bileşikler hakkında yapılacak çalışmalara ışık tutmuştur. Bağışıklık sistemini destekleyen, immünomodülatör, viral tutunma inhibitörü ve genom replikasyonu inhibitör etkiye sahip doğal bileşiklerin SARS-CoV-2’ye karşı etkileri araştırılmıştır. Yapılan literatür taramasında, CoV’lara (SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV) karşı etkili olabilecek doğal bileşiklerin araştırılması amacıyla *in vitro* ve *in vivo* çalışmalara yol gösterici olan *in siliko* çalışmalarının sayısının daha fazla olduğu görülmektedir. *In siliko*, *in vitro*, *in vivo* çalışmalarda terpen, polifenol, flavonoid ve alkaloid yapısı taşıyan bileşiklerin, SARS-CoV-2 üzerinde etkili oldukları görülmüştür. *In vitro*, *in vivo* ve klinik çalışmaların artmasıyla birlikte SARS-CoV-2’ye karşı etkili bitkisel bileşiklerin sayısının artacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Khan AA, Khan S, Khan U, Das K. The COVID-19 pandemic: a scoping review. *Annals of Phytomedicine*. 2020;9(1):18-26. doi: <http://dx.doi.org/10.21276/ap.2020.9.1.3>
2. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Platformu [Internet]. © 2022 T.C. Sağlık Bakanlığı. [Erişim tarihi 25 Mart 2021]. Günlük COVID-19 Tablosu. Erişim linki: <https://covid19.saglik.gov.tr/>
3. Merarchi M, Dudha N, Das BC, Garg M. Natural products and phytochemicals as potential anti-SARS-CoV-2 drugs. *Phytother Res*. 2021;35(10):5384-96. PMID: 34132421 PMIDID: PMC8441929
4. Boozari M, Hosseinzadeh H. Natural products for COVID-19 prevention and treatment regarding to previous coronavirus infections and novel studies. *Phytother Res*. 2021;35(2):864-76. PMID: 32985017
5. Rahman N, Basharat Z, Yousuf M, Castaldo G, Rastrelli L, Khan H. Virtual screening of natural products against type II transmembrane serine protease (TMPRSS2), the priming agent of coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Molecules*. 2020;25(10):2271. PMID: 32408547 PMIDID: PMC7287752
6. Narkhede RR, Pise AV, Cheke RS, Shinde SD. Recognition of natural products as potential inhibitors of COVID-19 main protease (Mpro): in-silico evidences. *Nat Prod Bioprospect*. 2020;10(5):297-306. PMID: 32557405 PMIDID: PMC7299459
7. Albohy A, Zahran EM, Abdelmohsen UR, Salem MA, Al-Warhi T, Al-Sanea MM, et al. Multitarget in silico studies of *Ocimum menthifolium*, family Lamiaceae against SARS-CoV-2 supported by molecular dynamics simulation. *J Biomol Struct Dyn*. 2020;1-11. PMID: 33317409 PMIDID: PMC7784784
8. de Sá ÉRA, Costa AN, Costa RKM, Souza JL, Ramos RM, Lima FdCA. In silico study of the interactions of *Pilocarpus microphyllus* imidazolic alkaloids with the main protease (Mpro) of SARS-CoV-2. *Mol Simul*. 2021;47(1):74-87. doi: 10.1080/08927022.2021.1873321
9. Mesli F, Ghalem M, Daoud I, Ghalem S. Potential inhibitors of angiotensin converting enzyme 2 receptor of COVID-19 by *Corchorus olitorius* Linn using docking, molecular dynamics, conceptual DFT investigation and pharmacophore mapping. *J Biomol Struct Dyn*. 2021;1-13. PMID: 33706683
10. Xu J, Gao L, Liang H, Chen SD. In silico screening of potential anti-COVID-19 bioactive natural constituents from food sources by molecular docking. *Nutrition*. 2021;82:111049. PMID: 33290972 PMIDID: PMC7648188
11. Suručić R, Tubić B, Stojiljković MP, Djurić DM, Travar M, Grabez M, et al. Computational study of pomegranate peel extract polyphenols as potential inhibitors of SARS-CoV-2 virus internalization. *Mol Cell Biochem*. 2021;476(2):1179-93. PMID: 33200379 PMIDID: PMC7668668
12. Jena AB, Kanungo N, Nayak V, Chainy GBN, Dandapat J. Catechin and curcumin interact with S protein of SARS-CoV2 and ACE2 of human cell membrane: insights from computational studies. *Sci Rep*. 2021;11(1):2043. PMID: 33479401 PMIDID: PMC7820253
13. Sinha SK, Shakya A, Prasad SK, Singh S, Gurav NS, Prasad RS, et al. An in-silico evaluation of different Saikosaponins for their potency against SARS-CoV-2 using NSP15 and fusion spike glycoprotein as targets. *J Biomol Struct Dyn*. 2021;39(2):3244-55. PMID: 32345124 PMIDID: PMC7232888
14. Sakshi C, Harikrishnan A, Jayaraman S, Choudhury AR, Veena V. Predictive medicinal metabolites from *Momordica dioica* against comorbidity related proteins of SARS-CoV-2 infections. *J Biomol Struct Dyn*. 2021;1-14. PMID: 33427588 PMIDID: PMC7814569
15. Asif M, Saleem M, Saadullah M, Yaseen HS, Al Zarzour R. COVID-19 and therapy with essential oils having antiviral, anti-inflammatory, and immunomodulatory properties. *Inflammopharmacology*. 2020;28(5):1153-61. PMID: 32803479 PMIDID: PMC7427755
16. Koshak DAE, Koshak PEA. *Nigella sativa* L as a potential phytotherapy for coronavirus disease 2019: a mini review of in silico studies. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2020;93:100602. PMID: 32863400 PMIDID: PMC7445151
17. Gao J, Ding Y, Wang Y, Liang P, Zhang L, Liu R. Oroxylin A is a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-spiked pseudotyped virus blocker obtained from *Radix Scutellariae* using angiotensin-converting enzyme II/cell membrane chromatography. *Phytother Res*. 2021;35(6):3194-204. PMID: 33587321 PMIDID: PMC8013958
18. Omotuyi IO, Nash O, Ajiboye BO, Olumekun VO, Oyinloye BE, Osuntokun OT, et al. *Aframomum melegueta* secondary metabolites exhibit polypharmacology against SARS-CoV-2 drug targets: in vitro validation of furin inhibition. *Phytother Res*. 2021;35(2):908-19. PMID: 32964551
19. Liu H, Ye F, Sun Q, Liang H, Li C, Li S, et al. *Scutellaria baicalensis* extract and baicalin inhibit replication of SARS-CoV-2 and its 3C-like protease in vitro. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2021;36(1):497-503. PMID: 33491508 PMIDID: PMC7850424
20. Su HX, Yao S, Zhao WF, Li MJ, Liu J, Shang WJ, et al. Anti-SARS-CoV-2 activities in vitro of Shuanghuanglian preparations and bioactive ingredients. *Acta Pharmacol Sin*. 2020;41(9):1167-77. PMID: 32737471 PMIDID: PMC7393338
21. Gour A, Manhas D, Bag S, Gorain B, Nandi U. Flavonoids as potential phytotherapeutics to combat cytokine storm in SARS-CoV-2. *Phytother Res*. 2021;35(8):4258-83. PMID: 33786876 PMIDID: PMC8250405
22. Du R, Cooper L, Chen Z, Lee H, Rong L, Cui Q. Discovery of chebulagic acid and punicalagin as novel allosteric inhibitors of SARS-CoV-2 3CL(pro). *Antiviral Res*. 2021;190:105075. PMID: 33872675 PMIDID: PMC8052511
23. Wang W, Li SS, Xu XF, Yang C, Niu XG, Yin SX, et al. Danshensu alleviates pseudo-typed SARS-CoV-2 induced mouse acute lung inflammation. *Acta Pharmacol Sin*. 2021;1-10. PMID: 34267343 PMIDID: PMC8280584
24. Jin YH, Min JS, Jeon S, Lee J, Kim S, Park T, et al. Lycorine, a non-nucleoside RNA dependent RNA polymerase inhibitor, as potential treatment for emerging coronavirus infections. *Phytomedicine*. 2021;86:153440. PMID: 33376043 PMIDID: PMC7738280
25. Plante KS, Dwivedi V, Plante JA, Fernandez D, Mirchandani D, Bopp N, et al. Antiviral activity of oleandrin and a defined extract of *Nerium oleander* against SARS-CoV-2. *Biomed Pharmacother*. 2021;138:111457. PMID: 33721754 PMIDID: PMC7927596
26. Nair MS, Huang Y, Fidock DA, Polyak SJ, Wagoner J, Towler MJ, et al. *Artemisia annua* L. extracts inhibit the in vitro replication of SARS-CoV-2 and two of its variants. *J Ethnopharmacol*. 2021;274:114016. PMID: 33716085 PMIDID: PMC7952131
27. Choy KT, Wong AY, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Hui KPY, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res*. 2020;178:104786. PMID: 32251767 PMIDID: PMC7127386
28. Xiong Y, Zhu GH, Wang HN, Hu Q, Chen LL, Guan XQ, et al. Discovery of naturally occurring inhibitors against SARS-CoV-2 3CL(pro) from *Ginkgo biloba* leaves via large-scale screening. *Fitoterapia*. 2021;152:104909. PMID: 33894315 PMIDID: PMC8061081
29. Leal CM, Leitão SG, Sausset R, Mendonça SC, Nascimento PHA, de Araujo RCCF, et al. Flavonoids from *Siparuna cristata* as potential inhibitors of SARS-CoV-2 replication. *Rev Bras Farmacogn*. 2021;1-9. PMID: 34305198 PMIDID: PMC8294293

-
30. Song J, Zhang L, Xu Y, Yang D, Zhang L, Yang S, et al. The comprehensive study on the therapeutic effects of baicalein for the treatment of COVID-19 in vivo and in vitro. *Biochem Pharmacol.* 2021;183:114302. PMID: 33121927 PMCID: PMC7588320
 31. Wu CY, Lin YS, Yang YH, Shu LH, Cheng YC, Liu HT. GB-2 inhibits ACE2 and TMPRSS2 expression: in vivo and in vitro studies. *Biomed Pharmacother.* 2020;132:110816. PMID: 33049583 PMCID: PMC7547400
 32. Jezova D, Karailiev P, Karailieva L, Puhova A, Murck H. Food enrichment with *Glycyrrhiza glabra* extract suppresses ACE2 mRNA and protein expression in rats-possible implications for COVID-19. *Nutrients.* 2021;13(7):2321. PMID: 34371831 PMCID: PMC8308790
 33. Devpura G, Tomar BS, Nathiya D, Sharma A, Bhandari D, Haldar S, et al. Randomized placebo-controlled pilot clinical trial on the efficacy of ayurvedic treatment regime on COVID-19 positive patients. *Phytomedicine.* 2021;84:153494. PMID: 33596494 PMCID: PMC7857981
 34. Hu K, Guan WJ, Bi Y, Zhang W, Li L, Zhang B, et al. Efficacy and safety of Lianhuaqingwen capsules, a repurposed Chinese herb, in patients with coronavirus disease 2019: a multicenter, prospective, randomized controlled trial. *Phytomedicine.* 2021;85:153242. PMID: 33867046 PMCID: PMC7229744
 35. Pawar KS, Mastud RN, Pawar SK, Pawar SS, Bhoite RR, Bhoite RR, et al. Oral curcumin with piperine as adjuvant therapy for the treatment of COVID-19: a randomized clinical trial. *Front Pharmacol.* 2021;12:669362. PMID: 34122090 PMCID: PMC8193734
 36. World Health Organization [Internet]. © 2022 WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Erişim linki: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

ARTICLE IN PRESS