



ANTİVİRAL ETKİLİ BİTKİLER

ANTIVIRAL HERBS

Tuğçe İNCE KÖSE¹ , Ayşe Mine GENÇLER ÖZKAN^{1*} 

¹Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, 06100 Tandoğan-
Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Virüsler, her türlü canlı organizmayı enfekte edebilen ajanlardır ve en önemli konaklar insanlar, hayvanlar, bitkiler, bakteriler ve mantarlardır. Viral hastalıklar dünya çapında ciddi morbidite ve mortaliteden sorumludur, halk sağlığı için büyük bir tehdittir ve tüm dünyada önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu grup içinde son zamanlarda öne çıkan Coronavirüsler (CoV'ler) Coronaviridae ailesine, Coronavirinae alt ailesine aittir ve hem hayvanları hem de insanları enfekte edebilen büyük (genom boyutu 26–32 kb), zarflı, tek sarmallı ribonükleik asit (RNA) virüsleridir. Dünya son yirmi yılda betaCoV'ların neden olduğu üç salgın yaşadı: 2002–03'te SARS, 2012'de MERS ve 2019'da ilk kez tanımlanan COVID-19. COVID-19 güncel sağlık probleminiz olarak devamlılığını sürdürmekte ve konuyla ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Sonuç ve Tartışma: "Antiviral ajanlar" terimi, virüs içeren aşı veya spesifik antikor dışındaki, virüs bulaşmış konakçının net saptanabilir etkisi için koruyucu veya terapötik bir etki üretebilen maddeler olarak çok geniş terimlerle tanımlanmıştır. Doğa güçlü antiviral etkiye sahip çok sayıda farklı bitki türü ile insanlığın virüsler karşısındaki çaresizliğine derman olma potansiyeline sahiptir. Antiviral etkiye sahip bitkilerin taranması sırasında, halk tıbbında kullanılan bitkilere odaklanmak, değerli kadim bilgiyi bilimsel bir zeminde ele alarak insanlığa sağlanacak yararı en üst düzeye çıkarmak- zaman ve emek tasarrufu sağlamak açısından büyük önem taşır. Bu derlemede viral hastalıklar ve bu hastalıklarda kullanılan, etkili olduğu belirlenen bitkilerden bahsedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: HIV/AIDS, herpes simplex, influenza, koronavirüs, viral hepatit

ABSTRACT

Objective: Viruses are agents that can infect all kinds of living organisms, and the most important hosts are humans, animals, plants, bacteria and fungi. Viral diseases are responsible for serious morbidity and mortality worldwide, are a major threat to public health, and remain a major problem worldwide. The recently prominent Coronaviruses (CoVs) within this group belong to the Coronaviridae family, subfamily Coronavirinae, and are large (genome size 26–32 kb), enveloped, single-stranded ribonucleic acid (RNA) viruses that can infect both animals and humans. The world has experienced three epidemics caused by

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ayşe Mine Gençler Özkan
e-posta / e-mail: gencler_65@yahoo.com, Tel. / Phone: +03122033110

betaCoVs in the last two decades: SARS in 2002–03, MERS in 2012, and COVID-19, first identified in 2019. COVID-19 continues to be our current health problem and studies on the subject continue.

Result and Discussion: *The term "antiviral agents" is defined in very broad terms as substances other than virus-containing vaccine or specific antibody that can produce a protective or therapeutic effect for the clearly detectable effect of the infected host.*

Nature has the potential to cure humanity's helplessness against viruses with many different plant species with strong antiviral effects. During the screening of plants with antiviral effects, focusing on plants used in folk medicine is of great importance in terms of maximizing the benefit to humanity - saving time and effort by dealing with valuable ancient knowledge on a scientific basis.

In this review, viral diseases and the plants used in these diseases and determined to be effective are mentioned.

Keywords: *HIV/AIDS, herpes simplex, influenza, coronavirus, viral hepatitis*

GİRİŞ

Virüsler, her türlü canlı organizmayı enfekte edebilen ajanlardır ve en önemli konaklar insanlar, hayvanlar, bitkiler, bakteriler ve mantarlardır. Bununla birlikte, az sayıda virüs birden fazla organizmaya bulaşabilir [1].

Viral hastalıklar dünya çapında ciddi morbidite ve mortaliteden sorumludur, halk sağlığı için büyük bir tehdittir ve tüm dünyada önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Dünyanın farklı bölgelerinden bir dizi viral hastalık vakası bildirilmiştir. Viral hastalıklar için spesifik tedavi eksikliği ve çoğu ilacın kısıtlı terapötik etkinliği, önleyici tedbirlerin aşılara bağımlı olmasına yol açmıştır. Bu hastalıkların ortak tedavisinde çeşitli ilaçlar kullanılır, ancak bazı patojenik virüslerin dirençli suşları senaryoyu kötüleştirir ve bu ilaçların hastalar üzerinde bazı ciddi yan etkileri vardır. Günümüzde geleneksel ilaçlar, terapötik potansiyelleri için kapsamlı araştırma programları ile yeniden değerlendirilmektedir. Şifalı bitkiler, tarih öncesi çağlardan beri geleneksel sağlık sistemlerinde kullanılmaktadır ve dünyadaki nüfusun büyük çoğunluğu için hala en önemli sağlık kaynağıdır. Günümüzde dünya çapında insanların % 70-80'inin geleneksel bitkisel ilaçları kullandığı tahmin edilmektedir [2].

Bu bitkilerin birçoğu geçmişte viral enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılmış olabilir, ancak ilk olarak antiviral ajan olarak geliştirilmelerine duyulan ilgi, Boots ilaç şirketinin (Nottingham, İngiltere) 288 bitkiyi anti-influenza aktivitesi için tarama çabalarıdır. Daha sonraki çalışmalar, şifalı bitki ekstraktlarının çeşitli virüslerin replikasyonu üzerindeki inhibitör etki gösterdiğini bildirmiştir [3].

Bitki alemi tek hücreli mikroskopik bitkilerden uzun ömürlü dev ağaçlara kadar çok farklı yapıda canlı içerir. Antiviral bileşenlerin tanımlanması için her bir bitkinin veya ayrı ayrı bitki kısımlarının (gövde, yapraklar, kökler, çiçekler, ağaç kabuğu gibi) taranması imkânsızdır. Tıbbi bitkilerin antiviral özellikleri ile ilgili mevcut bilgiler subjektif bilgilere dayanmaktadır. Ayrıca yeni tanımlanan fito-bileşenlerin özelliklerine dayanan bitkilerin antiviral özelliklerinin veya fitokimyasal olarak taranan ürünlerin örnekleri de vardır. Böyle bir örnek potansiyel bir antiviral bileşik, siyanovirin N (CV-N), siyanobakteri *Nostoc elliposporum*'dan izole edilen 11-kDa proteindir [3].

"Antiviral ajanlar" terimi, virüs içeren aşı veya spesifik antikor dışındaki, virüs bulaşmış konakçının net saptanabilir etkisi için koruyucu veya terapötik bir etki üretebilen maddeler olarak çok geniş terimlerle tanımlanmıştır. 1930'ların sonlarında penisilin keşfinden kaynaklanan antibiyotik arayışından farklı olarak, antiviral ajanlar araştırması 1950'lerde başladı, ancak 1964'te bir atılım yaptı. Bu yönde erken başarı, çiçek hastalığı profilaksisi için metisazon kullanımını ve herpes keratitinin tedavisi için idoksuridin kullanımını içermektedir [4].

Özellikle *herpes simplex* virüsü tip 2 (HSV-2), HIV, hepatit B virüsü (HBV), poxvirüs ve ciddi akut solunum sendromu (SARS) virüsü ile ilişkili ortaya çıkan viral enfeksiyonlar, çeşitli bitki ekstraktları tarafından güçlü bir şekilde inhibe edilmiştir. Bu çalışmaların çoğunda tıbbi bitkilerin ya suda çözünür ya da alkollü ekstraktları kullanılmıştır ve sınırlı çabalar, antiviral etkiler sergileyen aktif doğal bileşenlerin tanımlanmasına yöneliktir. Ayrıca, geleneksel antiviral ajanlara dirençli viral suşlara karşı bitki ekstraktlarının antiviral potansiyelini gösteren son çalışmalar, modern ilaç keşif uygulamalarına meydan okumuş ve tıbbi bitkilerin doğal antiviral bileşenlerine olan ilgiyi artırmıştır [3].

Bitki ekstraktlarının antiviral etkileri ile ilişkili moleküler mekanizmalar farklı virüsler söz konusu olduğunda değişebilir. Bununla birlikte, bitki ekstraktlarının, karmaşık bir immün sistemi olan insan vücudunun doğal antiviral savunmasını artırma potansiyelleri kullanabilir. Yakın geçmişte bir dizi çalışma, antiviral özelliklere sahip bitki ekstraktlarının immün sistemi uyarıcı özelliklerini araştırmıştır. Örneğin tıbbi bitki *Heracleum maximum* W. Bartram (Umbelliferae) kökü üzerinde yapılan çalışmalar ekstraktların antifungal ve antibakteriyel özelliklerinin yanında antiviral etkilere sahip, makrofaj aktivasyonu tahlilinde Interlökin 6 (IL-6) üretimini artırmak suretiyle immün sistemi uyarıcı etkiye sahip olduğunu göstermiştir [3].

İmmünomodülatör etkinin yanı sıra, ilginç bir bulgu da bitki ekstraktlarının geniş spektrumlu antiviral yapısıdır. Bu, tek bir fitokimyasal veya bir dizi farklı bitki bileşeni ile ilişkili olabilir. Bu gibi birkaç gözlemden bazıları şunlardır: (i) *Trifolium* türlerinden elde edilen Secomet-V isimli ekstre, insan papilloma virüsü gibi bir dizi bulaşıcı virüse karşı antiviral etki göstermiştir, *Pandanus amaryllifolius* Roxb. yapraklarından izole edilmiş bir lektinin de, HSV-1 ve influenza virüsü suşu H1N1'e karşı antiviral etkiye sahip olduğu belirlenmiştir [3].

Antiviral Aktivite Hedefleri

Viral Zarf

Virüs zarfı, çoğu virüsün sahip olduğu, iki tabakalı, lipoprotein yapısında bir zarfıdır. Bazı virüsler karmaşık bir dış tabakanın parçası olarak lipid içermekle birlikte, iki tabakalı bir zarf yapısı açıkça gösterilmedikçe bunlar genellikle zarflı olarak kabul edilmez. Zarflı virüsler çoğunlukla hücre zarından geçer hücre bozulmadan kalır [4].

Zarflı virüsler için, viral zarf antiviral kemoterapi için iyi bir hedefdir, çünkü bunların yok edilmesi virüsü savunmasız hale getirir ve virüsün enfekte etme gücünü azaltır. Deterjanların ve eterin, viral zarfların lipit bileşenlerini çözüldükleri veya yok ettikleri bilinmektedir; bunun yanında eter duyarlılığı zarflı ve zarfsız virüsü ayırt etmede kullanılır [4].

Viral Nükleik Asit

Genom dizilimi / nükleik asit bileşeni temelinde, iki grup virüs ortaya çıkar; deoksiribonükleik asit (DNA) virüsleri ve ribonükleik asit (RNA) virüsleri. Nükleik asitler genetik bilgi merkezidir ve konakçı hücrelerde viral yayılım ile ilgili tüm süreçleri yönlendirir. DNA virüsleri ile enfekte olmuş hücrede viral DNA, kendi replikasyonu ve viral spesifik haberci RNA'nın (mRNA) sentezi için bir şablon görevi görür. Viral DNA'nın enzimatik sentezi, konakçı hücrenin DNA polimerazı veya virüs tarafından katalize edilebilir. Bir viral RNA polimerazın viral DNA'yı viral spesifik mRNA'ya transkripte ettiği görülmektedir [4].

Viral Protein

Viral nükleik asitlerin olası viral kemoterapinin hedefleri olarak önemi üzerine tartışma, viral proteinlerinki ile örtüşmektedir. Bu, viral proteinlerin sentezinin nükleik asitlerin katılımı olmadan mümkün olmadığı gerçeğinden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, viral proteinler, hem viral yapısal proteinler hem de fonksiyonel proteinler ve enzimler olarak antiviral ilaç uygulaması için benzersiz fırsatlar sunmaktadır. Viral proteinlerinin biyosentez mekanizmaları, normal hücre proteinlerinin poliribozomlar üzerinden sentezine benzemektedir. Viral RNA, ribozomlar, bağlayıcı enzim, peptid sentetaz, translokaz ve muhtemelen konakçı hücreden türetilen başlatma ve sonlandırma faktörlerini gerektiren sentetik işlem için haberci görevi görür. Sentez tamamlandıktan sonra, viral proteinler ribozomdan salınır [4].

Birçok virüsün, hücrel moleküller pahasına virüs nükleik asitlerini tercihen çoğaltmak için kendi spesifik enzimlerini geliştirdiği bilinmektedir ve virüs polimerazlarında genellikle bir antiviral ajana hedef sağlama açısından yeterli özgüllük vardır. Bu yöntem, mevcut spesifik antiviral ilaçlar için kullanılmaktadır [4].

Diğer Hedefler

In vitro çalışmalar, HIV'in adsorpsiyonunu engellemek için kısa peptitlerin ve çözünür CD4'ün kullanılabileceğini göstermiştir. Ayrıca, Croton lechleri Müll. Arg. lateksini oluşturan bir oligomerik proantosiyanidin olan SP-303'ün, plazma zarından viral adsorpsiyon ve penetrasyonu inhibe ederek HSV ve RSV üzerinde antiviral etki gösterdiği gösterilmiştir. Amantadinin virüs toplanmasının ve salımının sonraki aşamalarını bloke ettiği bulunmuştur. İlacın viral membran (M2) proteini ve viral hemaglutinin arasındaki etkileşimlere müdahale ettiği düşünülmektedir, böylece nükleokapsidin

örtülmesini bozar, dolayısıyla enfektiviteyi engeller. M2 proteinindeki değişiklikler yoluyla amantidine dirençli mutantlar bildirilmiştir [4].

HIV/AIDS ve Kullanılan Bitkiler

Human Immunodeficiency Virus/İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) ilk olarak Barré- Sinoussi ve ekibi tarafından 1983 yılında izole edilmiştir. Yapılan serolojik çalışmalar HIV'in; Acquired Immune Deficiency Syndrome/Edinilmiş İmmün Eksikliği Sendromu (AIDS) etkeni olduğunu göstermiştir. HIV'in iki serotipi mevcuttur. Bunlar, tüm dünyada yaygın olan HIV-1 ve daha çok Afrika ülkelerinde görülen HIV-2'dir. HIV-1'in, insana en az 4 zoonotik köken ile bulaştığı düşünülmektedir. Bu bulaşmanın mevcut moleküler filogenetik biyolojik bilgilere göre 1930'lu yıllarda (± 20 yıl) meydana gelmiş olabileceği tahmin edilmektedir. HIV-2 ilk olarak 1986 yılında Clavel ve arkadaşları tarafından izole edilmiştir. HIV-2, HIV-1'den daha az patojeniktir. Bunun sonucu olarak olgularda daha uzun bir prognoz gözlemlenir, immün yetmezlik işaretlerinin ve AIDS oluşumunun daha geç gerçekleşmesi görülürken, anne-bebek geçiş oranı HIV-1 (%10-40) ile karşılaştırıldığında çok daha düşüktür (%2-7) [5]. AIDS hastaları çoğunlukla karışık, çoklu transfüzyonlu, homoseksüel ve intravenöz ilaç bağımlısıdır. Cinsel bulaşma, HIV enfeksiyonunun bulaşmasının ana yoludur, diğer yollar ise anneden çocuğa bulaşma, kan ürünü nakli, organ nakli ve kirli şırıngalarla ilaç kullanımındır. Şu anda, dünya çapında 37 milyona ulaşan AIDS hasta sayısı ile görülme sıklığı her geçen yıl artmaktadır. AIDS esas olarak yavaş başlangıç, yüksek ölüm oranı ile yorgunluk, ateş ve diğer klinik semptomlarla kendini gösterir. Esas olarak hastaların immün sistemini işgal eder ve immün fonksiyonlarında ciddi hasara neden olur [6].

Tablo 1. HIV'le enfekte bireylerde kullanılan bitkiler [3]

Yaygın isim	Bilimsel adı	Aktivite/Etki
Aloe	<i>Aloe vera</i> (L.) Burm.f.	HIV ve Anti HIV ilaçlarla ilişkili cilt problemleri
Andrographis	<i>Andrographis paniculata</i> (Burm.f.) Nees	İmmünomodülasyon yoluyla antiviral etki
Sarımsak	<i>Allium sativum</i> L.	HIV enfeksiyonu ile ilişkili mantar enfeksiyonu ve paraziter enfeksiyonlar
Zencefil	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe.	Antiretroviral tedavi ile ilişkili bulantı
Melisa	<i>Melissa officinalis</i> L.	HIV ve HSV'ye karşı <i>in vitro</i>
Zeytin yaprağı	<i>Olea europaea</i> L.	<i>In vitro</i> antiviral ve antioksidan
Çay ağacı yağı	<i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden & Betche) Cheel	HIV ile ilişkili pamukçuk (mantar enfeksiyonu)
Ginseng (kök)	<i>Panax ginseng</i> C. Meyer.	HIV enfekte bireylerde tonik etkili
Meyankökü(kök)	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	İmmünostimulan, virüs üretiminin inhibisyonu

Herpes Simplex ve Kullanılan Bitkiler

Herpes simplex, Herpesviridae familyasının bir üyesidir. Herpesviridae, çeşitli düzeylerde insan

enfeksiyonlarına neden olan DNA içeren geniş bir virüs ailesidir. Ağız boşluğunda mukokutanöz lezyonlara veya genital enfeksiyonlara neden olan önemli bir insan patojenidir [7].

İnsan *Herpes simplex* virüsleri, yaşam boyu kalıcı enfeksiyonlar oluşturan ve soğuk yaralardan mononükleoza, doğum kusurlarına ve kanserlere kadar çeşitli hastalıklarla ilişkili olan her yerde bulunan patojenlerdir. Bugüne kadar keşfedilen sekiz insan herpes virüsü, alfa, beta ve gama- herpes virüsler olmak üzere üç alt aileye ayrılmıştır. Alfa-herpes virüsler, *Herpes simplex* 1 ve 2 (HSV-1 ve HSV-2) ve suçiçeği-zoster virüsünden (VZV) oluşur; beta-herpes virüsleri arasında insan sitomegalovirüsü (HCMV), insan herpes virüsü 6 (HHV 6) ve insan herpes virüsü 7 (HHV-7) bulunur; ve gama-herpes virüsler epstein-barr virüsü (EBV) ve Kaposi sarkomu ile ilişkili herpes virüstür (KSHV) [8].

EBV enfeksiyöz mononükleozdan sorumludur ve birkaç malignite ile ilişkilidir. *Varisella zoster* virüsü (VZV) oldukça bulaşıcıdır ve su çiçeği (birincil enfeksiyon) ve zonadan (ikincil enfeksiyon) sorumludur. *Sitomegalovirüs*, astronotlarda yeniden aktifleştiği bilinen tek beta-herpes virüsüdür. *Herpes simplex* virüsü-1 oldukça yaygın ve bulaşıcıdır. Belirti göstermeden hayat boyu vücutta kalabilir [9].

Tablo 2. *Herpes simplex*'te kullanılan bitkiler [3, 10]

Bilimsel adı	Bileşen	Mekanizma/Etki
<i>Podophyllum peltatum</i> L.	Podofilotoksin	HSV 1 inhibisyonu
<i>Euphorbia jolkini</i> Boiss.	Putranjivain A	HSV-2 replikasyonunun geç aşamasını etkiler
<i>Limonium sinense</i> (Girard) Kuntze	Samaranjenin B	Viral replikasyonu engeller
<i>Ranunculus sceleratus</i> L.	Protokateşil aldehit	Viral replikasyonu engeller
<i>Phyllanthus urinaria</i> L.	Geranin	HSV 1 ve HSV 2'yi baskılar

% 1 kurutulmuş *Melissa officinalis* L. ekstresi içeren balsam kremi randomize çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada tekrarlayan *Herpes simplex labialis* enfeksiyonu olan 66 hastada test edilmiştir. Test kremi 5 gün boyunca günde dört kez uygulanmıştır. Balsam kremi ile lezyonlar belirgin şekilde daha hızlı temizlenmiş ve hastalarda daha az kabarcık ve ağrı gözlemlenmiştir [11].

Randomize, plasebo kontrollü bir çalışma, *Herpes simplex labialis* enfeksiyonu olan 149 hastada *Salvia officinalis* L. (adaçayı) ve *Rheum palmatum* L. (ravent) ekstresinin kombinasyonunu araştırmıştır. Hastalar topikal olarak asiklovir (50 mg / g), adaçayı ekstresi (23 mg / g) veya adaçayı ve ravent ekstresi (her biri 23 mg / g) kombinasyonu ile tedavi edilmiştir. Kombine adaçayı-ravent kremi sadece adaçayıdan daha üstün ve asiklovir kadar etkili bulunmuştur [11].

Homoharringtonin (son zamanlarda omasetaksin mepesüksinat olarak bilinir), *Cephalotaxus* cinsinin bazı türlerinden türetilen ve sefalotaksus alkaloid sınıfına ait doğal bir alkaloiddir. Bu ilaç bir

protein sentez inhibitörüdür ve kronik veya hızlandırılmış faz kronik miyeloid lösemisini iyileştirmek için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Daha evvel yapılan klinik öncesi araştırmalarda, bu bileşik, *Herpes simplex* virüsü 1, suçiçeği-zoster virüsü gibi *Herpes* virüslere karşı güçlü antiviral aktivite ile rapor edilmiştir [12].

İnfluenza ve Kullanılan Bitkiler

Grip, influenza virüsleri tarafından gelişen, akut, ciddi ve salgınlara yol açabilen bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalık solunum yoluyla bulaşır ve kış aylarında daha sık görülür [13].

İnfluenza; insanlarda, influenza A (influenza A cinsi) ve influenza B (influenza B cinsi) virüslerinden (influenza C ve influenza D cinsleri de bilinir) kaynaklanır. İnfluenza virüsü enfeksiyonu ile ilişkili semptomlar, hafif seyreden üst solunum yolu hastalığından farklıdır ve ateş, boğaz ağrısı, burun akıntısı, öksürük, baş ağrısı, kas ağrısı ve bazı durumlarda grip virüsü nedeniyle ölümcül pnömoni veya alt solunum yollarının sekonder bakteriyel enfeksiyonuyla karakterizedir [14].

Tüm influenza virüsleri, segmentli bir genomu olan, negatif-duyarlı tek zincirli RNA virüsleridir. İnfluenza A ve influenza B virüsleri, RNA polimeraz alt birimlerini, viral glikoproteinleri, viral nükleoprotein (NP), matris proteini (M1) ve membran proteini (M2), yapısal olmayan protein NS1 ve nükleer atılım proteinini (NEP) kodlayan sekiz RNA segmenti içerir [14].

İnfluenza için kullanılacak doğal inhibitör arayışı çok eskidir. Geçen yüzyılda, influenza virüsünü inhibe edebilen fitokimyasalların tanımlanması için çeşitli bilimsel çabalar gösterilmiştir. Yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar, birkaç bitkiden izole edilen bazı maddelerin influenza virüsünü inhibe ettiğini göstermektedir. Alkaloidler, flavonoidler, glukozitler, polifenoller, saponinler gibi çok çeşitli yapıdaki fitokimyasallarda anti-influenza aktivitesi belirlenmiştir [3].

H1N1 enfeksiyonuna karşı *Rapanea melanophloeos* (L.) Mez'den (RM) (Myrsinaceae) izole edilen kersetin-3-O- α -L ramnopiranosid'in (Q3R) antiviral aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Madin Darby köpek böbrek hücreleri (MDCK), kombine tedavilerde Q3R ve 100CCID50 / 100 μ l (CCID: hücre kültürü enfeksiyöz doz 50) H1N1'e maruz bırakılmıştır. Daha sonra sırasıyla gerçek zamanlı ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (qPCR) ve enzim bağlı immünosorbent deneyi (ELISA) ile RNA ve protein seviyelerinde sitokinlerin değerlendirilmesi için test edilmiştir. Başka bir tedavi setinde apoptoz, RhoA GTPaz proteini ve kaspaz-3 aktivitesi tespit edilerek incelenmiştir. Moleküler yerleştirme, Q3R'nin potansiyel anti-influenza aktivitesinin değerlendirilmesi için bir araç olarak kullanılmıştır. RM'den kersetin-3-O- α -L-ramnopiranosid, immünomodülatör özelliklerle influenza enfeksiyonuna karşı önemli ölçüde etkili olmuş, apoptoz yolunu etkilemiş ve 2009 pandemik H1N1'in viral reseptörleri M2 transmembran ve nöraminidaz ve insan RhoA hücre proteinine bağlanma kabiliyetini etkilemiştir [15].

Portulaca oleracea'nın sulu ekstresi (WEPO) pandemik influenza A virüsü (IAV) enfeksiyonunun belirti ve semptomlarını etkili bir şekilde hafiflettiği bulunmuştur. WEPO sitotoksitesisi, hücre canlılığı testi kullanılarak ölçülmüştür. WEPO'nun anti-IAV aktivitesi, plak azaltma deneyi, qPCR ve immüno Floresan deneyi kullanılarak belirlenmiştir. Yapılan çalışmaya göre dolaşımdaki H1N1 ve H3N2 üretimi WEPO tarafından bastırılmıştır. WEPO'nun antiviral aktivitesi, IAV enfeksiyonunun erken evresinde gözlenmiştir. Ayrıca WEPO, virüsün hücrelere bağlanmasını inhibe etmiş ve iyi virüsidal aktivite sergilemiştir, viral enfeksiyonu önlemek için viral yükü 10 dakika içinde önemli ölçüde azaltmıştır [16].

Tablo 3. Inflenzada kullanılan bitkiler [2, 10]

Bilimsel adı	Kullanılan kısım
<i>Bupleurum chinense</i> DC.	Radix Bupleuri
<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze	Folia Sinensis
<i>Punica granatum</i> L.	Cortex Granatii
<i>Forsythia suspensa</i> (Thunb.) Vahl	Fructus Forsythiae
<i>Morus alba</i> L.	Folium Mori
<i>Isatis tinctoria</i> L.	Radix Isatidis
<i>Lonicera japonica</i> Thunb.	Flos Lonicerae

Viral Hepatit ve Kullanılan Bitkiler

Hepatit karaciğerde, herhangi bir nedenle oluşan iltihaptır. Viral hepatit veya karaciğerin iltihaplanması, hepatit A, B, C, D ve E adlı bir dizi farklı virüsten kaynaklanır. Bu virüslerden herhangi birine maruz kalmak akut enfeksiyona yol açsa da özellikle B, C ve D tipleri kronik enfeksiyona neden olabilmektedir [3].

Hepatit A virüsü (HAV), tipik olarak kontamine yiyecekleri tükettikten veya kontamine nesnelere dokunduktan sonra fekal-oral yoldan kişiden kişiye bulaşan bir RNA virüsüdür [17].

Hepatit B virüsü (HBV), perkütan veya perinatal maruziyet yoluyla veya HBV ile enfekte kan veya vücut sıvısı ile doğrudan mukozal temastan bulaşan bir DNA virüsüdür [17].

Hepatit C virüsü (HCV), HCV ile enfekte kan veya kan içeren vücut sıvısına maruz bırakılarak (örneğin, IV ilaç kullanımı sırasında HCV kontamine iğnelerin paylaşılmasıyla) bulaşan bir RNA virüsüdür [17].

Hepatit D virüsü, hepatositler içinde bağımsız olarak çoğalan ancak çoğalması için hepatit B yüzey antijeni gerektiren bir virüsdür. Hepatit D virüsü (HDV), 1977'de kronik hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu olan hastalarda keşfedilmiştir. Başlangıçta tanınmayan bir HBV antijeni olduğu düşünülen HDV nükleer

antijeninin daha sonra başlangıçta delta ajanı olarak bilinen yeni bir patojenin bir parçası olduğu keşfedilmiştir. Bilinmeyen nedenlerden ötürü, HBV replikasyonu, HDV ile enfekte kişilerde baskılanır [18].

Hepatit E virüsü (HEV), dünya çapında akut hepatitin ana nedenidir. Enterik olarak bulaşır, ancak karaciğerde çoğalır. Son çalışmalar HEV'in iki forma sahip olduğunu göstermiştir [19].

Viral hepatit için geleneksel tıp esas olarak Euphorbiaceae ailesinin *Phyllanthus* cinsine ait bitkilere odaklanmıştır. Farklı *Phyllanthus* türleri, (*P. amarus* (L.), *P. niruri* (L.) ve *P. urinaria* (L.)) anti- hepatit etkilerini karşılaştırmak üzere çeşitli klinik çalışmalar gerçekleştirilmiştir [3].

Antiviral bileşiklerin taranması, genellikle temsili hayvan modelinin bulunmaması nedeniyle sekteye uğramıştır. Bununla birlikte, insanlarda HBV enfeksiyonu durumunda, ördek hepatit B virüsü (DHBV) modeli mükemmel bir tarama sistemi olarak hizmet etmiştir. *Phyllanthus* türleri DHBV modelindeki antiviral etkileri açısından taranmıştır [3].

Tablo 4. Viral hepatitte kullanılan bitkiler [3, 10]

Bilimsel adı	Virüs	Bileşen / Ekstre	Mekanizma
<i>Scutellariae baicalensis</i> Georgi	HBV	Wogonin	Viral DNA polimeraz inhibisyonu
<i>Salvia miltiorrhiza</i> Bunge	HBV	Protokateşik aldehit	Viral replikasyon inhibisyonu
<i>Boehmeria nivea</i> L.	HBV	-	HBV üretimini azaltır
<i>Polygonum cuspidatum</i> Siebold & Zucc.	HBV	-	Hepatit B virüsünün inhibisyonu
<i>Saxifraga melanocentra</i> Franch.	HCV	Polifenolik bileşikler	Viral NS3 serin proteaz inhibisyonu

Saflaştırılmış umesu fenolik bileşikleri, Japon kayısısının tuz ekstrallerinden (*Prunus mume* Koehne) elde edilmiştir. Japonya'da Wakayama vilayetinin özel bir ürünü olan *Prunus mume* bitkisinin virüslere karşı güçlü virüsidal aktivite gösterdiği bulunmuştur. Tamamen olgunlaşmış bir meyve, kuru ağırlık bazında % 1 kadar fenolik bileşikler içerir. Ek olarak, fenolik bileşiklerin alkali hidrolizatının karakterizasyonu, bu meyvedeki fenolik bileşiklerin çoğunun hidrosinamik asit türevleri olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu fenolik bileşiklerin vücut yüzeyindeki *Herpes simplex* virüslerinin (HSV) enfeksiyonuna karşı sterilize edici veya önleyici potansiyeli mevcuttur. Bu bileşiklerin farmakolojik kullanımı için antiviral ve virüsidal aktiviteleri *Herpes simplex* virüsü tip 1 (HSV 1) veya tip 2'ye (HSV 2) karşı incelenmiş, olumlu sonuçlar alınmıştır [20].

Birçok virüse karşı, *Eclipta alba* L. Hassk. (Asteraceae) ekstrallerinin güçlü antiviral aktiviteye sahip oldukları kanıtlanmıştır. Ayurvedik tıpta yaprakların taze suyu iştah artırıcı, hafif bağırsak düzenleyici olarak kullanılmasına rağmen, esas olarak kan yoluyla bulaşan hepatite neden olan

virüslerin engellenmesinde tercih edilir [21].

Koronavirüs ve Kullanılan Bitkiler

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından bildirilen ve dünya üzerinde son zamanlarda benzeri görülmemiş bir değişikliğe yol açan koronavirüs pandemisi, küresel olarak koronavirüslere (CoV) olan bilimsel ilginin katlanarak artmasına neden olmuştur [22].

CoV'ler, hayvanların ve insanların solunum ve sindirim sistemlerini etkileyebilir, ancak Guangdong, Çin'de 2002 ve 2003'te şiddetli akut solunum sendromu (SARS), Orta Doğu'da 2013'te solunum sendromu (MERS) patlak verene kadar insanlara bulaşmadığı kabul edilmiştir [23].

Aralık 2019'un sonuna doğru, Çin Wuhan kaynaklı, insandan insana bulaşan ve ciddi bir enfeksiyona neden olan yeni bir koronavirüs (2019-nCoV) tanımlandı. Bu virüs Çin'deki birçok kişiyi etkiledi ve kısa sürede diğer ülkelere yayıldı. 30 Ocak 2020'de Dünya Sağlık Örgütü Genel Direktörü, 2019-nCoV'un patlak vermesinin uluslararası endişe duyulan bir halk sağlığı acil durumu oluşturduğunu ilan etti ve Uluslararası Sağlık Tüzükleri kapsamında geçici tavsiyeler verdi. Halen devam eden bu salgın nedeniyle mümkün olan en kısa sürede yeni önleyici ve tedavi edici ajanların keşfi büyük önem taşımaktadır [24].

Koronavirüsler (CoV'ler) Coronaviridae ailesine, Coronavirinae alt ailesine aittir ve hem hayvanları hem de insanları enfekte edebilen büyük (genom boyutu 26–32 kb), zarflı, tek sarmallı ribonükleik asit (RNA) virüsleridir. Genotipik ve serolojik özelliklerine dayanarak, virüsler dört türe ayrılır: Alfa, Beta, Gamma ve Delta CoV. Şu anda, insanları enfekte edebilen tüm tanımlanmış CoV'ler ilk iki cinse aittir. Dünya son yirmi yılda betaCoV'ların neden olduğu üç salgın yaşadı: 2002–03'te SARS, 2012'de MERS ve 2019'da ilk kez tanımlanan COVID-19 [22].

SARS ve MERS-CoV, en büyük RNA genomları olarak bilinen polisistronik artı sarmallı RNA içeren zoonotik virüslerdir. 26 ila 32 kilobaz uzunluğundaki koronavirüslerin, viral zarfta bulunan çok büyük (200 K) glikoprotein S, bir transmembran glikoprotein ve dahili fosforile nükleokapsid proteininden oluşan üç ana proteine sahip olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda, HCoV-19'un hem SARS-CoV hem de MERS-CoV ile yakından ilişkili olduğu ortaya çıktı. Genomunun yaklaşık % 70-80'ini SARS-CoV ile paylaştığı bildirilmiştir. Son HCoV-19 genom sekanslaması, insandan izole edilen β CoV suşlarına (SARS-CoV) göre farklı bir genom kompozisyonuna işaret etti [25].

Özel aşılar ve antiviral ajanlar viral enfeksiyonu önlemek ve tedavi etmek için en etkili yöntemler olmakla birlikte, 2019-nCoV'yi hedefleyen henüz etkili bir tedavi yoktur. Bu tedavilerin geliştirilmesi aylar veya yıllar gerektirebilir, yani mümkünse daha acil bir tedavi veya kontrol mekanizması bulunmalıdır. Geleneksel Çin tıbbında kullanılan bazı bitkiler, bu amaçla potansiyel olarak değerli bir kaynak sunmaktadır. Bulaşıcı hastalığı kontrol etmek için bitkisel tedavinin etkinliği 2003 şiddetli akut

solunum sendromu (SARS) salgını sırasında gösterilmiştir. Çin hükümeti, bu yeni viral pnömoniyle mücadelede bitkilerin kullanımını teşvik etmektedir. Bununla birlikte, bitkisel tedavinin uygulanması ve esas olarak bitki türü, hastanın semptomları veya belirtileri tarafından yönlendirilir [24].

Tüm bu araştırmalar, bu virüsün solunum sıkıntısına neden olduğunu ve bunu akılda tutarak, immünomodülatör, antiviral (özellikle solunum yolu enfeksiyonları için) ve diğer biyolojik aktivitelerle sahip yaygın ve kolay erişilebilir birkaç fonksiyonel bitkinin belgelendiğini açıkça göstermektedir. Örneğin, *Glycyrrhiza glabra* L. 'dan (Fabaceae) izole edilen glisirizin, Almanya Frankfurt Üniversitesi Klinik Merkezine başvuran SARS-CoV ile enfekte hastalar üzerinde test edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, test edilen diğer bileşiklerle karşılaştırıldığında, Vero hücrelerinde 67 seçicilik endeksi ile SARS-CoV replikasyonunun en etkili inhibitörünün glisirizin olduğunu göstermiştir [26].

Geleneksel olarak, kurutulmuş kökler önce ezilir ve daha sonra bir ekstre hazırlamak için kaynatılır. Ekstre koyu renkli bir macun veya toz haline getirilebilir ve farklı tipte kronik enfeksiyonları tedavi etmek için ağızdan alınabilir. Kök, immünomodülasyon, antiviral ve diğer biyolojik aktivitelerden sorumlu olan glisirizin adlı bir saponin içerir. Yapılan bir çalışmada glisirizik asit ile tedavi edilen farelerin, beyaz kan hücrelerinde, kemik iliği hücreliliğinde ve alfa esteraz pozitif hücrelerde bir artış gösterdiğini bildirilmiştir. Glisirizin, T hücrelerinin ve sitokinlerin (IFN-c ve IL-10) üretimini artırmıştır ve IL-12 üretimini azaltmıştır. Meyan kökü ile ilgili kapsamlı araştırmalar, güçlü immünomodülasyon aktivitesine sahip olduğunu ve vücudun immün sistemini patojenik enfeksiyonlara karşı geliştirmede yararlı olabileceğini göstermektedir [23].

Tayvanlı bir ekip, *Toona sinensis* Roem'in (TSL) (syn. *Cedrela sinensis* Juss., Meliaceae) yaprak ekstralarının SARS-CoV (FFM 1 izolatu) üzerinde güçlü bir aktiviteye sahip olduğunu bildirmiştir. Sitopatojenik etkileri (CPE) enfeksiyondan 72 saat sonra belirlenmiş ve viral yükte azalma ölçülmüştür. Kaynatma ve düzenli tekniklerle hazırlanan yaprakların ham ekstresinin (TSL-1) ve nanopartiküle edilmiş ekstresinin (TSL-nm) bir kısmı ayrı ayrı test edilmiştir. TSL ekstralarının ümit verici bir Sars-CoV aktivitesine sahip olduğu bulunmuştur [25].

Organosülfür bileşikleri soğan (örneğin *Allium cepa*), sarımsak (ör. *Allium sativum*) ve pırasa (*Allium porrum*) gibi *Allium* cinsi bitkilerde bol miktarda bulunur. Genel olarak organosülfür bileşikleri biyokimyasal yapılarında kükürt içeren organik makromoleküllerdir. SARS-CoV-2 için yapılan bir *in-siliko* çalışmada, *A. porrum*'daki organosülfür bileşiklerinin insan ACE2 enzimlerinin inhibisyonunda önemli bir potansiyele sahip olabileceği ve bu nedenle SARS-CoV-2'nin hücrelerle bağlantısının inhibisyonunda güçlü bir etki göstereceği bildirilmiştir [27].

Sarımsak, eski zamanlardan beri en popüler bitkisel ilaçlardan biridir. Bal ile veya balsız karıştırılmış taze ezilmiş sarımsakların, immün sistemini güçlendirebileceği ve ayrıca sülfoksit proteinler ve polifenoller dahil olmak üzere birkaç biyoaktif sülfür içeren bileşiğin varlığından

kaynaklanabilecek antiviral ve diğer biyolojik özelliklere sahip olabileceği öne sürülmüştür. Birkaç çalışma, sarımsağın immün hücreleri ve genel olarak immünite üzerinde yararlı etkileri olduğunu göstermiştir. Örneğin Kuttan (2000), kükürt bileşiklerinin (dialil sülfür, dialil disülfür ve alil metil sülfür) farelerde immün sistemi uyarıcı etkilerini bildirmiştir. İncelenen bileşikler arasında, dialil disülfid ile tedavi edilen fareler, diğer bileşiklerle tedavi edilen farelere göre yüksek seviyede beyaz kan hücreleri (17900 hücre / mm³) ve antikor seviyeleri göstermiştir. Bu bileşikler ayrıca kemik iliği hücreliliğini, α -esteraz pozitif hücre sayısını ve dalaktaki plak oluşturan hücrelerin sayısını önemli ölçüde artırmıştır. Sarımsağın immün sistemi uyarıcı potansiyeli klinik uygulamalarda faydalı olabilir, çünkü hem doğal hem de spesifik hücre bağışıklığını artırabilir ve konakçı direncini artırabilir [23].

SARS-CoV ve influenza virüslerine benzer şekilde, solunum sinsityal virüsü (RSV) de akut solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur ve küresel olarak farklı yaşlardaki insanlar için büyük bir tehdit olarak kabul edilir. *Berberis vulgaris* L.'den izole edilen bir alkaloid olan berberin test edilmiş; mRNA ve viral proteinlerin sentezini azaltarak epitel hücrelerinde RSV replikasyonunu önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur [23].

Baikalin, *Scutellaria* cinsindeki bitkilerin ana bileşenlerinden biridir ve *Scutellaria baicalensis* Georgi (Lamiaceae) bitkisinin farmasötik özelliklerinin nedenidir. *Scutellaria baicalensis*'ten ekstre edilen flavonoidlerin *in vitro* olarak değerlendirilmesi, lipopolisakkarit ile aktive edilen hücreler üzerinde önemli bir antiviral aktivite göstermiştir. COVID-19 hastalığında etkinin oluşması için yapılan baikalin *in-siliko* çalışması, baikalinin anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) inhibe ettiğini göstermiştir. *Scutellaria baicalensis*'in ekstresinin, COVID-19 hastalığında yapılan *in vitro* deneyde 3CLPro aktivitesini azalttığı gözlemlenmiştir [27].

Curcuma longa L.'dan elde edilen kurkumin, 30 μ M konsantrasyonda hücre kültüründe influenza virüsü sayısını % 90'dan fazla azaltmıştır; bunun nedeni hemaglutinin, nöraminidaz ve matris proteini gibi viral proteinlerin sentezini etkilemiş olması olabilir [23].

Strobilanthes cusia (Nees) Kuntze'nın viral RNA genom sentezini bloke ettiği ve HCoV'yi hedefleyen papain benzeri proteaz aktivitesini indüklediği tespit edilmiştir. *Clerodendrum inerme* Gaertn bitkisinin, başka bir bitkinin viral ribozomunu inaktive etme potansiyeline sahip olduğu bulunmuş, bu da SARS-CoV-2 protein translasyonunu hedefleyen bir ilaç olarak faydası için araştırılabileceğini göstermiştir [28].

Yapılan bir çalışmada, mannoz, N-asetil glukozamin, glikoz, galaktoz ve N-asetil galaktozamini içeren bitki lektinlerinin *in vitro* olarak SARS-CoV'a karşı aktiviteleri değerlendirilmiştir. En belirgin anti-koronavirüs aktivitesinin esas olarak mannoz bağlayıcı lektinler arasında bulunduğu görülmüştür. Buna örnek olarak *Hippeastrum hybrid*, *Allium ursinum* L., *Tulipa hybrid*, *Sambucus nigra* L., *Viscum album* L., *Iris hybrida* Retz. türleri verilebilir [29].

Tablo 5. İnsan koronavirüs suşlarına karşı doğal ürünlerin aktiviteleri [22]

Virüs türü	Bitki adı	Anahtar bileşik	EC50 ya da IC50
SARS-CoV-2	<i>Camellia sinensis</i> L.	Theaflavin	Bilgi yok
SARS-CoV-2	<i>Morus nigra</i> L.	Agglutinin	22±6 µg/ml
SARS-CoV(BJ001 ve BJ006)	<i>Lycoris radiata</i> (L'Hér.) Herb.	Likorin	2.1-2.4 µg/ml
SARS-CoV FFM1	<i>Laurus nobilis</i> L.	β-osimen; 1,8 sineol	120±1,2 µg/ml
SARS-CoV FFM1	<i>Thuja orientalis</i> L.	α-pinen; α-sedrol	130±0,4 µg/ml
SARS-CoV PUMC01 F5	<i>Cinnamomi</i> sp.	Prosiyanidin A2	10,7±0,4 µg/ml
SARS-CoV kentsel	<i>Urtica dioica</i> L.	Agglutinin	2,6±3,7 µg/ml
SARS-CoV CLpro	<i>Artemisia annua</i> L.	Aurantiamid asetat	Bilgi yok
SARS-CoV 3CLpro	<i>Rheum palmatum</i> L.	Antrakinin	13,76±0,03 µg/ml
MERS-CoV EMC/2012	<i>Griffithsia</i> sp.	Griffitsin	~0,125 µg/ml
MERS-CoV EMC/2012	<i>Aglaiia</i> sp.	Silvestrol	1,3 µg/ml
MERS-CoV PLpro	<i>Broussonetia papyrifera</i> (L.) L'Hér. ex Vent.	Kazinol F	39,5±5,1 µg/ml
HCoV-229E	<i>Calophyllum blancoi</i> Planch. & Triana	Blankoksanton	3 µg/ml
HCoV-229E	<i>Bupleurum</i> sp.	Saikosaponin A, B2,C ve D	8,6±0,3 µg/ml
HCoV-229E	<i>Pelargonium sidoides</i> DC.	Tanımlanmamış	44,50±15,84 µg/ml
HCoV-OC43	<i>Stephania tetrandra</i> S.Moore	Tetrandrin	0,33±0,03 µg/ml
HCoV-NL63	<i>Sambucus formosana</i> Nakai	Tanımlanmamış	1,17±0,75 µg/ml

3-Kimotripsin benzeri proteaz (3CLpro) virüsün replikasyonu için hayati öneme sahiptir ve bu nedenle SARS-CoV ve ayrıca SARS-CoV-2 dahil olmak üzere diğer insan koronavirüslerinin terapötik ajanlarının geliştirilmesi için umut verici bir ilaç hedefini temsil eder. Geleneksel Çin Tıbbı'nda bitkisel ekstraktların SARS 3CLpro'nun enzimatik aktivitesini inhibe etme kapasitesine sahip olduğu bildirilmiştir: Çin Ravent özleri, *Houttuynia cordata* Thunb.'nin sulu ekstresi, *Litchi chinensis* Sonn. tohumlarından elde edilen flavonoid ve *Isatis tinctoria* L. köklerinden ekstre edilen betasitosterol. Ayrıca, sinigrin, indigo, aloe-emodin, hesperetin, kersetin, epigallokateşin gallat, gallokteşin gallat, herbasetin, roifolin ve pektoralinarin gibi bitki kaynaklı bileşiklerin SARS 3CLpro aktivitesini inhibe edebildiği gösterilmiştir. Flavonoidler, yani herbasetin, isobavaskalkon, kersetin 3-β-D-glukozit ve helikrisetin, MERS-CoV 3CL proteazının enzimatik aktivitesini bloke etme potansiyeline sahip olduğu belirlenmiştir [30].

Helikaz proteini, anti-HCoV (insan koronavirüsü) ajanlarının gelişimi için potansiyel bir hedef

olarak kabul edilir. Skutellarein ve mirisetinin, ATPaz aktivitesini etkileyerek nsP13'ü (SARS-CoV helikaz proteini) *in vitro* olarak güçlü bir şekilde inhibe ettiği bildirilmiştir. Hem pozitif hem de negatif iplikli RNA sentezinden sorumlu bir anahtar enzim olan RNA'ya bağlı RNA polimeraz (RdRp), başka bir potansiyel ilaç hedefini de temsil eder. *Sinomenium acutum* (Thunb.) Rehder & E.H.Wilson ve bazı mantar (*Coriolus versicolor Ganoderma lucidum*) özütlerinin SARS CoV RdRp'yi doza bağlı bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir [30].

Nicotiana benthamiana Domin'de bir anti-SARS-CoV monoklonal antikoru (mAb) CR3022 ve SARS-CoV-2'nin reseptör bağlanma alanını (RBD) üretme olasılığı araştırılmıştır. Sırasıyla 8 µg ve 130 µg taze bitki ekstresi mAb ve RBD'ye uygulanmıştır. Bitki ile saflaştırılmış mAb, SARS-CoV-2'ye bağlanır, ancak *in vitro* nötralize edemez. Bu, bitkilerde bir anti SARS-CoV mAb CR3022'nin fonksiyonel karakterizasyonunu gösteren ilk rapordur. Genel olarak bu bulgular, bitkilerin, salgın sırasında gelişmekte olan ekonomiler için özellikle önemli olan, araştırma reaktifi veya biyoterapötik olarak kullanılmak üzere anti-SARS-CoV mAb üretmek için umut verici bir platform olduğunu göstermiştir [31].

Klinik deneyler, klorokin SARS-CoV-2'nin kontrolünde ve tedavisinde etkili olduğunu kanıtlamıştır. Geleneksel Çin Tıbbı son SARS-CoV salgını boyunca Çin'de yaygın bir şekilde kullanılmış ve halen de kullanılmaktadır. Uygulanan en ünlü beş drog Astragali radix (Huangqi), Saposhnikoviae radix (Fangfeng), Glycyrrhizae radix et rhizoma (Gancio), Atractylodis macrocephalae rhizoma (Baizhu) ve Lonicerae japonicae flos'dur [32].

Tablo 6. Çin tıbbında Sars-CoV 2 tedavisinde kullanılan bitkiler [32]

Kullanılan Drog	Kullanımı
Forsythia fructus	Antipiretik- Detoks
Lonicerae japonica flos	
Rhizoma fagopyri cymosi	
Hoveniae dulcis semen	
Asteris radix et rhizoma	Antitüssif- Antiastmatik
Farfarae flos	
Eriobotrya folium	
Lepidii semen descurainiae semen	
Ardisiae japonicae herba	

Diğerleri

Virüs kaynaklı olarak daha birçok hastalıktan bahsetmek mümkündür. Bu hastalıkların tedavisinde ya da semptomların giderilmesinde geleneksel olarak kullanılan birçok tıbbi bitki vardır.

Bazı bitkiler etkilerini direkt virüs üzerinde gösterdiği gibi, bazı bitkiler ise etkilerini vücudun immün sistemini uyararak gösterirler.

Tablo 7. Bazı virüslere karşı kullanılan antiviral bitkiler [2]

Virüs	Bitki Adı ve Familyası
Adenovirüs	<i>Caesalpinia pulcherrima</i> (L.) Sw. (Fabaceae)
	<i>Camellia sinensis</i> (Theaceae)
	<i>Artemisia princeps</i> var. <i>orientalis</i> Hara (Asteraceae)
Poliovirüs	<i>Serissa japonica</i> (Thunb.) Thunb. (Rubiaceae)
	<i>Guazuma ulmifolia</i> Lam. (Sterculiaceae)
	<i>Elytranthe globosa</i> (Roxb.) G.Don (Loranthaceae)
Veziküler Stomatit Virüsü	<i>Elytranthe maingayi</i> (Hook.f.) Tiegh.(Loranthaceae)
	<i>Piper aduncum</i> L. (Piperaceae)
	<i>Trichilia glabra</i> L. (Meliaceae)
Rinovirüs	<i>Echinacea angustifolia</i> DC. (Asteraceae)
Dang Virüsü	<i>Andrographis paniculata</i> (Acanthaceae)
	<i>Momordica charantia</i> L. (Cucurbitaceae)
	<i>Stemona tuberosa</i> Lour. (Stemonaceae)
Epstein-barr Virüs	<i>Camellia sinensis</i> (Theaceae)
	<i>Citrus hystrix</i> DC. (Rutaceae)
Enterovirüs	<i>Ocimum basilicum</i> L. (Lamiaceae)
	<i>Salvia miltiorrhiza</i> (Lamiaceae)
Sitomegalovirüs B1	<i>Bupleurum kaoi</i> Liu, C.Y.Chao & Chuang (Apiaceae)
Rotavirüs	<i>Astragalus membranaceus</i> (Fisch.) Bunge (Fabaceae)
Koksaki virüs	<i>Echinacea angustifolia</i> (Asteraceae)
Denovirüs	<i>Ocimum basilicum</i> (Lamiaceae)
Solunum Sinsityal Virüsü	<i>Blumea laciniata</i> (Wall. ex Roxb.) DC. (Asteraceae)
	<i>Laggera pterodonta</i> (DC.) Sch.Bip. ex Oliv. (Asteraceae)
	<i>Mussaenda pubescens</i> Dryand. (Rubiaceae)

SONUÇ VE TARTIŞMA

Derlemede en bilinen virüslere karşı kullanılan antiviral etkili bitkilerden bahsedilmiştir. Örnek olarak adenovirüse karşı *Camellia sinensis* L., SARS-CoV-2' ye karşı *Morus nigra* L., influenzaya karşı *Punica granatum* L., herpes simplex'e karşı *Ranunculus sceleratus* L. türleri verilebilir. Bu bilgiler ışığında bitkilerin birçok virüse karşı etkili olduğu görülmektedir.

Doğa güçlü antiviral etkiye sahip çok sayıda farklı bitki türü ile insanlığın virüsler karşısındaki

çaresizliğine derman olma potansiyeline sahiptir. Antiviral etkiye sahip bitkilerin taranması sırasında, halk tıbbında tıbbi etkileri ile bilinen bitkilere odaklanmak, değerli sonuçları en üst düzeye çıkarmak, zaman ve çaba tasarrufu sağlamak açısından büyük önem taşır. Farklı metotları ayırmak adına bitki ekstrelerinde mevcut etkili maddeleri belirlemek için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir [1].

Sonuç olarak, yeni antiviral ajanların geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Bu antivirallerin hücrel ve subseleler hedefleri için bir dizi epidemiyolojik ve hayvan modeli çalışması araştırılmış ve ümit verici sonuçlar gözlemlenmiştir. İnsan kullanımı için gerçek potansiyelinin araştırılması için hala çok fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Bu derleme, birçok bitki ekstresinin bu açıdan araştırılmaya değer olduğunu ortaya koymuştur [2].

YAZAR KATKILARI

Kavram: T.İ.K., A.M.G.Ö.; Tasarım: T.İ.K., A.M.G.Ö.; Denetim: T.İ.K., A.M.G.Ö.; Kaynaklar: T.İ.K., A.M.G.Ö.; Malzemeler: T.İ.K., A.M.G.Ö.; Veri toplama ve/veya işleme: T.İ.K., A.M.G.Ö.; Analiz ve/veya yorumlama: T.İ.K., A.M.G.Ö.; Literatür taraması: T.İ.K., A.M.G.Ö.; Makalenin yazılması: T.İ.K., A.M.G.Ö.; Kritik inceleme: T.İ.K., A.M.G.Ö.; Diğer: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu yazı için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Waziri, Hoda M.A. (2015). Plants as antiviral agents. *Journal of Plant Pathology & Microbiology*, 6, 2. [CrossRef]
2. Pushpa, R., Nishant, R., Navin, K., Pankaj, G. (2013). Antiviral potential of medicinal plants: an overview. *International Research Journal Pharmacy* 4(6), 8-16. [CrossRef]
3. Muhktar, M., Arshad, M., Ahmad, M., Pomerantz, J.R., Wigdahl, B., Parveen, Z. (2008). Antiviral potentials of medicinal plants. *Virus Research*, 131(2), 111-120. [CrossRef]
4. Abonyi, D.O., Adikwu, M.U., Esimone, C.O., Ibezim, E.C. (2009). Plants as sources of antiviral agents. *African Journal of Biotechnology*, 8(17), 3989-3994.
5. Akgül, Ö., Çalışkan, R., Öner, Y.A. (2018). HIV/AIDS güncel yaklaşımlar. *Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi*, 1(1), 19-31.
6. Chen, Z., Wang, N., Huang, Y., Wang, M. (2019). Clinical characteristics and cerebro-spinal fluid cytokine changes in patients with acquired immunodeficiency syndrome and central nervous

- system infection. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 18(1), 523-530. [\[CrossRef\]](#)
7. Jiang, Y., Feng, H., Lin, Y., Guo, X. (2016). New strategies against drug resistance to herpes simplex virus. *International Journal of Oral Science*, 8(1), 1-6. [\[CrossRef\]](#)
 8. Zhang, K., Lv, D., Li, R. (2019). Conserved herpesvirus protein kinases target samhd1 to facilitate virus replication. *Cell Reports*, 28(2), 449-459.e5. [\[CrossRef\]](#)
 9. Rooney, B.V., Crucian, B.E., Pierson, D.L., Laudenslager, M.L., Mehda, S.K. (2019). Herpes virus reactivation in astronauts during spaceflight and its application on earth. *Frontiers in Microbiology*, 10, 16. [\[CrossRef\]](#)
 10. Li, T., Peng, T. (2013). Traditional chinese herbal medicine as a source of molecules with antiviral activity. *Antiviral Research*, 97(1), 1-9. [\[CrossRef\]](#)
 11. Hoffmann, J., Gendrisch, F., Schempp, C.M., Wölflle, U. (2020). New herbal biomedicines for the topical treatment of dermatological disorders. *Biomedicines*, 8(2), 27. [\[CrossRef\]](#)
 12. Hassan, T.S. Sherif. (2020). Shedding light on the effect of natural anti-herpesvirus alkaloids on SARS-COV-2: a treatment option for COVID-19. *Viruses*, 12(4), 476. [\[CrossRef\]](#)
 13. Kaygusuz, S., Gül, S. (2018). Grip ve aşı. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 20(3), 329-344. [\[CrossRef\]](#)
 14. Krammer, F., Smith, G.J.D., Fouchier, R.A.M., Peiris, M., Kedzierska, K., Doherty, P.C., Palese, P., Shaw, M.L., Treanor, J., Webster, R.G., García-Sastre, A. (2018). Influenza. *Nature Reviews Disease Primers*, 4, 3. [\[CrossRef\]](#)
 15. Mehrbod, P., Ebrahimi, S.N., Fotouhi, F., Eskandari, F., Eloff, J.N., McGaw, L.J., Fasina, F.O. (2019). Experimental validation and computational modeling of anti-influenza effects of quercetin-3-o- α -l-rhamnopyranoside from indigenous south african medicinal plant *Rapanea Melanophloeos*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19(1),346. [\[CrossRef\]](#)
 16. Li, Y., Lai, C., Su, M., Cheng, J., Chang, Y. (2019). Antiviral activity of *Portulaca Oleracea L.* against influenza a viruses. *Journal of Ethnopharmacology*, 241, 112013 [\[CrossRef\]](#)
 17. Loader, M., Movarek, R., Witowski, S.E., Driscoll, L.M. (2019). A clinical review of viral hepatitis. *Journal of the Academy of PAs*, 32(11), 15-20. [\[CrossRef\]](#)
 18. Masood, U., John, S. (2020). Hepatitis D. *StatPearls Publishing LLC*.
 19. Yin, X., Feng, Z. (2019). Hepatitis E virus entry. *Viruses*, 11(10), 883. [\[CrossRef\]](#)
 20. Nishide, M., Ikeda, K., Mimura, H., Yoshida, M., Mitani, T., Koyama, A.H. (2019). Antiviral and virucidal activities against herpes simplex viruses of umeshu phenolics extracted from japanese apricot. *Microbiology ve Immunology*, 359-366. [\[CrossRef\]](#)
 21. Anbazhagan, G.K., Palaniyandi, S., Joseph, B. (2019). Antiviral plant extracts. *IntechOpen*. [\[CrossRef\]](#)
 22. Mani, J.S., Johnson, J.B., Steel, J.C., Broszczak, D.A., Neilsen, P.M., Walsh, K.B., Naiker, M. (2020). Natural product-derived phytochemicals as potential agents against coronaviruses: a review. *Virus Research*, 284, 197989. [\[CrossRef\]](#)

23. Fan, Y., Zhang, Y., Tariq, A., Jiang, X., Ahamd, Z., Zhihao, Z., Idrees, M., Azizullah, A., Adnan, M., Bussmann, R.W. (2020). Food as medicine: a possible preventive measure against coronavirus disease (COVID-19). *Phytotherapy Research*. [\[CrossRef\]](#)
24. Zhang, D., Wu, K., Zhang, X., Deng, S., Peng, B. (2020). *In silico* screening of chinese herbal medicines with the potential to directly inhibit 2019 novel coronavirus. *Journal of Integrative Medicine*, 18(2), 152-158. [\[CrossRef\]](#)
25. Orhan, I.E., Deniz, F.S.S. (2020). Natural products as potential leads against coronaviruses: could they be encouraging structural models against SARS-CoV-2 *Natural Products and Bioprospecting*, 10(4), 171-186. [\[CrossRef\]](#)
26. Cinati J., Morgenstern B., Bauer G., Chandra P., Rabenau H., Doer HW. (2003). Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet*; 361: 2045–46.
27. Yonesi, M., Rezazadeh, A. (2020). Plants as a prospective source of natural anti-viral compounds and oral vaccines against covid-19 coronavirus. *Preprints*, 2020, 2020040321 [\[CrossRef\]](#)
28. Vellingiri, B., Jayaramayya, K., Iyer, M., Narayanasamy, A., Govindasamy, V., Giridharan, B., Ganesan, S., Venugopal, A., Venkatesan, D., Ganesan, H., Rajagopalan, K., Rahman, P., Cho, S., Kumar, N.S., Subramaniam, M.D. (2020). COVID-19: a promising cure for the global panic. *Science of the Total Environment*, 725, 138277. [\[CrossRef\]](#)
29. Keyaerts, E., Vijgen, I., Pannecoque, C., Damme, E.V., Peumans, W., Egberink, H., Balzarini, J., Rast, V.N. (2007). Plant lectins are potent inhibitors of coronaviruses by interfering with two targets in the viral replication cycle. *Antiviral Research*, 75(3), 179-187. [\[CrossRef\]](#)
30. Yang, Y., Islam, M., S., Wang, J., Li, Y., Chen, X. (2020). Traditional chinese medicine in the treatment of patients infected with 2019-new coronavirus (SARS-COV-2): a review and perspective. *International Journal of Biological Sciences*, 16(10), 1708-1717. [\[CrossRef\]](#)
31. Rattanapisit, K., Shanmugaraj, B., Manopwisedjaroen, S., Purwono, P., Siri wattananon, K., Khorattanakulchai, N., Hanittinan, O., Boonyayothin, W., Thitithanyanont, A., Smith, D., Phoolcharoen, W. (2020). Rapid and scalable production of functional anticoronavirus monoclonal antibody cr3022 in plants. *Research Square*. [\[CrossRef\]](#)
32. Barati, F., Pouresmaieli, M., Ekrami, E., Asghari, S., Ziarani, F., R., Mamoudifard, M. (2020). Potential drugs and remedies for the treatment of COVID-19: a critical review. *Biological Procedures Online*, 22(15). [\[CrossRef\]](#)