



Journal of Integrative and Anatolian Medicine

Bütünleyici ve Anadolu Tıbbı Dergisi

Cilt/Volume: 1 Sayı/Issue: 2 Yıl/Year: 2020

Yayıncı / Publisher

Sağlık Bilimleri Üniversitesi / University of Health Sciences



Bütünleyici ve Anadolu Tıbbı Dergisi

Journal of Integrative and Anatolian Medicine

Yayıncı / Publisher

Sağlık Bilimleri Üniversitesi / University of Health Sciences

İçindekiler / Contents

EDİTÖR KURULU / EDITORIAL BOARD	1
EDİTÖRDEN.....	3
EDİTÖRİAL	4
ANTİVİRAL ETKİLİ FITOTERAPÖTİKLER: TIBBİ BİTKİLER VE FITOKİMYASALLAR	5
YENİ KORONAVİRÜS HASTALIĞI (COVID-19) İÇİN UYGUR GELENEKSEL TIP İLAÇ ÖNERİLERİ	21
TRADİTİONAL MEDİCİNAL PLANTS USED FOR THE TREATMENT OF VİRAL İNFECTIONS: A SHORT REVIEW	29
KORONAVİRÜS VE FITOTERAPİ	49



EDİTÖR KURULU / EDITORIAL BOARD

Baş Editör: Prof. Dr. Ahmet Yaser Müslümanoğlu
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü GETAT Ana Bilim Dalı Başkanı,
ahmetyaser.muslumanoglu@sbu.edu.tr

Yardımcı Editör: Prof. Dr. Mahfuz Elmastaş
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, mahfuz.elmastas@sbu.edu.tr

Prof. Dr. Abdurrahim Koçyigit- Bezm-i Âlem Vakıf Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,
kocyyigit@bezmialem.edu.tr

Prof. Dr. Ahmet Ceyhan Gören, Bezm-i Âlem Vakıf Üniversitesi, acgoren@bezmialem.edu.tr

Prof. Dr. Alis ÖZÇAKIR- Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği- alis@uludag.edu.tr

Prof. Dr. Ayten ALTINTAŞ- Medipol Üniveritesi Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı Başkanı-
aytenaltintas@medipol.edu.tr.

Prof. Dr. Baha ÇELİK- Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Uzmanı & Akupunkturist-
info@bahacelik.com.tr

Prof. Dr. Cemal ÇEVİK - Gazi Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anadalı

Prof. Dr. Emma BORELLİ - Siena Üniversitesi, İtalya. Ozon Tedavi Araştırma Kliniği-
emma.borrelli@unisi.it

Prof. Dr. Erdal POLAT - İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı-
erdalpistanbul.edu.tr

Prof. Dr. Erdem YEŞİLADA - Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi ve Fitoterapi
Anabilim Dalı Başkanı- yesilada@yeditepe.edu.tr

Prof. Dr. Esra Küpeli AKKOL - Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi esrak@gazi.edu.tr

Prof. Dr. Fatih DEMİRCİ - Anadolu Üniversitesi, fdemirci@anadolu.edu.tr

Prof. Dr. Gülaçtı TOPÇU - Bezm-i Âlem Vakıf Üniversitesi, gtopcu@bezmialem.edu.tr

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK - İstanbul Medipol Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı -
hozbek@medipol.edu.tr

Prof. Dr. Hayriye Gülçin SALTAN İŞCAN - Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi
Anabilim Dalı, gulcin.saltan@pharmacy.ankara.edu.tr

Prof. Dr. İbrahim DEMİRTAŞ - Iğdır Üniversitesi Fen Fakültesi, ibdemirtas@gmail.com

Prof. Dr. İffet İrem TATLI ÇANKAYA - Hacettepe Üniversitesi Farmasötik Botanik Anabilim Dalı
Başkanı itatli@hacettepe.edu.tr

Prof. Dr. Kosta Y. MUMCUOĞLU - Hebrew Üniversitesi Mikrobiyoloji ve Moleküler Genetik-
kostasm@ekmd.huji.ac.il

Prof. Dr. Li WANYAO - Çin Apiterapi Komisyonu Başkanı

Prof. Dr. Mehmet Tuğrul CABIOĞLU - Lokman Hekim Üniversitesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı-
tugrul.cabioglu@lokmanhekim.edu.tr

Prof. Dr. Murat KARTAL - Bezm-i Âlem Vakıf Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmakognozi
Anabilim Dalı- mkartal@bezmialem.edu.tr



- Prof. Dr. Mutlu DEMİRAY - KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi- mdemiray@medicana.com.tr
- Prof. Dr. Seyed Abdulmajid AYATOLLAHİ - Shahid Beheshti University of Medical Sciences, majid_ayatollahi@yahoo.com
- Prof. Dr. Zeynep VİDİNLİ SÜMER - Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı- zsumer@cumhuriyet.edu.tr
- Doç. Dr. Ertuğrul KAYA - Düzce Üniversitesi ertugrulkaya@duzce.edu.tr
- Doç. Dr. Kylie O'BRIEN - Avusturalya Ulusal İntegratif Tıp Enstitüsü
- Doç. Dr. Murat Salim TOKAÇ Tıp - Müzikoloji, Müzik Teorileri, Klasik Türk Müziği (Sanat Müziği), Müzik
- Doç. Dr. Neslihan ÜSTÜNDAĞ OKUR - Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi neslihanustundag.okur@sbu.edu.tr
- Doç. Dr. Salih MOLLAHALİLOĞLU - Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi-smho@ybu.edu.tr
- Doç. Dr. Turgay ALTINBİLEK - Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Uzmanı Nöralterapi, Osteopati, Akupunktur ve Applied Kinezyoloji Eğitmeni- t.altinbilek@iku.edu.tr
- Doç. Dr. Zafer Ömer ÖZDEMİR - ozdemirz@gmail.com, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi ozdemirz@gmail.com
- Dr. Öğr. Üyesi Ahmet BEYATLI - Sağlık Bilimleri Üniversitesi, ahmet.beyatli@sbu.edu.tr
- Dr. Öğr. Üyesi- İlker SOLMAZ - Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulama Merkezi
- Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ - Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi mtokac@medipol.edu.tr
- Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Evren OKUR - Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi mehmetevren.okur@sbu.edu.tr
- Dr. Ali Özden ÖZTÜRK - Tıbbi Hipnoz Derneği Başkanı
- Dr. Ali Timuçin ATAYOĞLU - Medipol Üniversitesi Aile Hekimliği- atayoglu@gmail.com
- Dr. Altunay AĞAOĞLU - Klasik Homeopati Derneği-altunaysoylemez@gmail.com
- Dr. Balakyz YESKALİYEVA - Al-Farabi Kazakh National University, balakyz.yeskalieva@kaznu.kz
- Dr. Hasan KARAAĞAÇ - Bilimsel Proloterapi Derneği hasan_karaagac@hotmail.com
- Dr. Kanat TAYFUN - Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hastane Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Sorumlu Hekimi
- Dr. Oğuzhan GÜNDÜZ - İstanbul Üsküdar Devlet Hastanesi Üroloji Bölümü



Editörden

Kıymetli Meslektaşlarım;

İnsanlık tarihinde çok ender gördüğümüz pandemilerden biri ile daha karşı karşıya kaldığımız bu dönemde, covid-19 virüs salgını özel sayısı ile sizlerle birlikte olmanın mutluluğu ve heyecanı içindeyiz.

Hızın ve ruhsuz ilişkilerin ana tema olduğu yeni dünya düzeninde hızlı yemek (fastfood), hızlı hareket, hızlı ve ruhsuz sosyal ilişkiler, hızlı ve ruhsuz sosyal medya paylaşımlarının, vb su gibi aktığı ortamda tüm insanlığın bir durup kendinden başlayarak hayatı değerlendirmeleri gerekliliğini hatırlatan covid-19 pandemisi ile uyarıldığımızı düşünüyoruz.

Tüm dünya halkları; kirlenen doğa, hava ve sudan, düzgün olmayan, yorucu, yıkıcı, yıpratıcı hayat tarzından, hayvan haklarından, ezilmiş halkların aciz durumlarından, zengin-fakir arasındaki makasın iyice açılmasından, obezite ve açlıktan ölen insanların paradoksundan son derece kaygı duymakta ancak ortak bir eylemin ve fikir birliğinin oluşturulmadığını görmekteyiz. Bu pandeminin bize uyarıcı bir tokatla, uyandırma servisi görevi göreceğini ve kendimize gelme imkânı şansı sağlayacağını ümit ediyoruz.

Böyle bir ortamda kişiye özgü tedavilerin, bütüncül yaklaşımın, entegrasyonun, mizaçlarla ilgili yorumların öne çıktığı, geleneksel ve tamamlayıcı tıbbi tedavilerin çok daha fazla gündemde olduğu günümüzde, pandemi döneminde çok küçük serilerle kanıt olarak gösterilen milenyum tıbbi uygulamaları algoritmaya girerken geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarının binlerce yıllık birikiminin değerlendirilememesini önemli bir fırsat kaybı olarak yorumluyoruz. Öte yandan geleneksel ve tamamlayıcı tıpla (GETAT) ilgilenen hekimlerinde bireysel hareket etme dürtüleri, maalesef bir araya gelip kendi algoritmalarını oluşturamamaları "Bigfarma'nın" kâr dürtüsü ile ucuz ilaca karşı olması ve hegemonyasının bir araya gelmesi bu fırsatın kaçırılmasına neden olmuştur. GETAT'ın felsefesini oluşturan en önemli noktalarından biride tedavi algoritmaları kadar, yaşam tarzının sağlıklı bir döngüye oturtulması ve koruyucu hekimlik uygulamalarıdır. Böylece desteklenen bağışıklık sistemi ile kişilerin hastalıklara daha dirençli olmaları sağlanmaktadır. Pandemi dönemini integratif tedavi yaklaşımı ile yöneten ülkelerin sağlık sistemlerine binen yükün hastanede yatış süreleri, yoğun bakımda kalış sürelerinin daha yönetilebilir olduğunu literatürden ve pratikten takip ediyoruz.

Sonuç olarak vurgulanmak istenen, GETAT uygulamaları ile milenyum tıbbının beraber çalışması ve daha integratif bir hasta yaklaşımının, birbirleri ile savaşan değil, birbirini destekleyen bir sistem olmasıdır.

Biz bu sayıda bu eksikliklere vurgu yapıp ileriye dönük neler yapabileceğimizi tartıştık, bu tartışmaların daha sağlıklı tedavi algoritmaları oluşturulmada bir baz oluşturmasını umuyoruz.

Sağlıcakla Kalın

Prof.Dr. Ahmet Yaser MÜSLÜMANOĞLU



Editorial

Dear Colleagues;

In this period where we are faced with one of the rarely seen pandemics in human history, we are happy and excited to be with you with our special covid-19 viral outbreak's issue.

In the new world order, where speed and soulless relations are the main theme, and where fast food, fast movement, fast and soulless social relations, fast and soulless social media sharing, etc. flows rapidly, covid-19 is a warning to remind us all that humanity should stop and evaluate life starting by one's own self.

The world population as a whole is very concerned about the polluted nature, air and water, uneven, tiring, and destructive lifestyles, animal rights, helpless situation of the oppressed people, the growing gap between the rich and the poor, and the paradox of people who die from obesity and starvation, however, we see that a union of common actions and ideas are yet to be created. We hope that this pandemic will be a wake-up call and provide us with the much needed insight and self-realization.

In such an environment, personalized treatments, holistic approaches, integrations, and commentary on temperaments has risen to prominence, and traditional and complementary medical treatments are much more on the agenda. While millennial medicine applications have been shown as evidence for treatment through the use of algorithms, thousands of years of experience from traditional and complementary medicine applications have not been taken into account enough. We interpret this inability to evaluate the accumulation of such knowledge as an important loss of opportunity. On the other hand, the physicians who are interested in traditional and complementary medicine (GETAT) have the urge to act individually, unfortunately not being able to come together and form their own algorithms. The fact that "Bigpharma" is against cheap medicine due to their profit motive and the combination of their hegomania caused this opportunity to be missed. One of the most important points that constitute the philosophy of GETAT aside from the treatment algorithms, is putting the lifestyle in a healthy cycle and applying preventive medicine practices. Thus, people are more resistant to diseases with the supported immune system. We follow from the literature and practices that the burden on the health systems of the countries that manage the pandemic period with an integrative treatment approach is more manageable in terms of the duration of hospital stay and intensive care.

As a result, what we want to emphasize is that GETAT applications and millennium medicine can work together, and a more integrative patient approach is a system which supports rather than opposes each other.

In this issue, we have highlighted these shortcomings and discussed what we can do moving forward, and we hope these discussions will form a basis for creating healthier treatment algorithms.

Best Wishes

Prof.Dr. Ahmet Yaser MÜSLÜMANOĞLU



Derleme Makale / Review Article, 1(2): 5-20, 2020

Antiviral Etkili Fitoterapötikler: Tıbbi Bitkiler ve Fitokimyasallar

Miray Ege^{1*}  Mahfuz Elmastaş² 

¹Adıyaman Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Miray EGE ,e-mail: miregein2@gmail.com

ÖZET

Viral enfeksiyonlar her yıl milyonlarca kişiyi etkiler ve genel olarak ağır seyreden enfeksiyonlara ve hatta ölümlere sebep olurlar. Yaygın olarak kullanılan antiviral ilaçların genellikle etkinlikleri sınırlıdır ve ciddi yan etkilere sebep olabilirler. Bu nedenle etkili yeni antiviral stratejilere halen çok ihtiyaç duyulmaktadır. Tıbbi bitkiler eski zamanlardan beri terapötik amaçlar için kullanılmaktadır. Antiviral özellikleri ile doğal bazlı fitoterapi viral hastalıkların tedavisi için uygun bir seçenek olabilir. Genel olarak viral replikasyonun inhibisyonu çoğu zaman doğal ürünlerin antiviral aktivitesi için genel bir mekanizma olarak düşünülse de çalışmalar bazı doğal ürünlerin virülans ile ilişkili anahtar viral proteinlerle etkileşime girebileceğini göstermiştir. Bu anlamda, bazı doğal kaynaklı bileşiklerin kendileri veya bir ana şablon gibi kullanılarak bu bileşiklerden sentezlenen türevleri, daha etkili yeni antiviral ilaç tasarımlarının geliştirilmesine ışık tutabilir. Ayrıca antiviral aktiviteye sahip çok sayıda doğal ürün, bazı epidemilerde genel popülasyonun bağışıklığını arttırmak için kullanılabilir gıda takviyelerinin de ana bileşenleridir. Antiviral tedavinin zorlukları ve olasılıkları göz önüne alındığında bu çalışma; tıbbi bitkiler ve antiviral aktiviteye sahip olan fitokimyasallar hakkında kanıta dayalı verileri derlemeyi amaçlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Antiviral, fitoterapötikler, tıbbi bitkiler, fitokimyasallar

ABSTRACT

Viral infections affect millions of people each year and generally cause severe infections and even deaths. Commonly used antiviral drugs often have limited efficacy and can cause serious side effects, and therefore effective new antiviral strategies are still needed. Medicinal plants have been used for therapeutic purposes since ancient times and natural-based phytotherapeutics with their antiviral properties can be an effective option for the treatment of viral diseases. Although inhibition of viral replication is often thought to be a general mechanism for antiviral activity of natural products, studies have shown that some natural products may also interact with virulence-related key viral proteins. In this sense, derivatives of some naturally sourced compounds themselves or synthesized using them as a master template may shed light on developing more effective new antiviral drug designs. In addition, many natural products with antiviral activity are the main components of food supplements that can be used in some epidemics to increase the immunity of the general population. Given the challenges and possibilities of antiviral therapy, this study aims to compile evidence-based data on medicinal plants and related phytochemicals with antiviral activity.

Key words: Antiviral, phytotherapeutics, medicinal plant, phytochemicals



GİRİŞ

Virüsler geçmişte olduğu gibi dünya çapında halen önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Grip gibi yaygın enfeksiyonlardan, AIDS (edinsel bağışıklık yetmezliği sendromu), Ebola, SARS (ciddi akut solunum sendromu), bazı kanser türleri ve son aylarda yaşamakta olduğumuz Covid-19 gibi çok ciddi ölümcül hastalıklara sebep olabilirler.

Virüsler bakteri ve mantarlardan daha küçük, çevreleri kapsüllerle kaplanmış, içlerinde genetik materyal bulunan (DNA veya RNA) mikroorganizmalardır. Bu mikroorganizma grubu, enfeksiyöz süreçlerini yürütmek için konakçı hücrenin mekanizmalarına ihtiyaç duyan zorunlu hücre içi organizmalardır. Hücre duvarları ve hücre zarları yoktur ve metabolik olayları gerçekleştiremezler. Virüsün lipit membranı bulunur ve bu membranın üzerine glikoprotein molekülleri saplanmıştır. Lipit membranın içinde protein tabakaları vardır ve çekirdek kısmını oluşturan genetik materyal bulunur.

Virüsler çeşitli yollarla insanlara bulaşarak hastalığa sebep olabilirler. İnfluenza, suçiçeği, kızamık, kabakulak, viral pnömoni, kızamıkçık ve çiçek gibi hastalıklardan sorumlu olan virüsler enfekte olan hastalardan aerosol yolla; kene humması ve sarıhumma gibi hastalıklara yol açan diğer virüsler ise eklem bacaklılar ve keneler aracılığıyla bulaşabilirler. AIDS, uçuk, nezle, genital herpes ve kuduz neden olan bazı virüsler ise fiziksel temasla bulaşabilir. Sarılığa, çocuk felcine ve viral gastroenteritlere neden olan bazı virüsler ise gıda veya su kaynaklı olarak bulaşabilmektedirler (Antonelli & Pistello, 2019). Son olarak Covid-19 etkeni olan SARS CoV2 virüsü ise damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Ayrıca hasta bireylerin öksürme, hapşırma yoluyla ortaya saçtıkları damlacıklara diğer

kişilerin elleri ile temas etmesi sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi, temas etmesi ile bulaşmaktadır (Sun et al., 2020).

Virüslere karşı güvenli ve etkili antiviral ilaçların geliştirilmesi oldukça zordur. Karşılaşılan en önemli problem viral ve hücresel metabolizmaların birbirlerine benzer olması, benzer yollarla ve enzimlerle virüslerin yaşamsal faaliyetlerini devam ettirmeleridir. Bu yüzden virüs replikasyonunda gerekli ancak konak hücrenin fonksiyonlarında gerekli olmayan fonksiyonların saptanması için yoğun bir şekilde araştırmalar yürütülmektedir. İnterferon ve ribavirin gibi klasik antiviral ilaçlar in vitro olarak çoğu virüse karşı oldukça etkilidir, ancak hastalara uygulandığında aynı şekilde etki görülememektedir.

Bugün mevcut olan farklı antiviral ajanlar HIV (insan immün yetmezlik virüsü), HSV (herpes simpleks virüsü), hCMV (insan sitomegalovirüsü), VZV (suçiçeği zoster virüsü), influenza virüsleri ve hepatit virüsleri gibi viral kaynaklı hastalıkları tedavi edebilmektedir. Ancak günümüzde pek çok tip veya virüs için tedavide onaylanmış bir ilaç henüz yoktur ve çoğu zaman tedavide başarı sağlayan aşılama hepatit A virüsü, kabakulak ve suçiçeği gibi hastalıklarla sınırlıdır (Nováková et al., 2018). Ayrıca özellikle ilaç etkinliğini önemli ölçüde engelleyen viral enzime özgü inhibitörler kullanıldığında ilaca dirençli mutantların potansiyel gelişimi ile durum daha da kötüye gidebilmektedir (Sheu et al., 2008). Bu ajanlar maliyetlidir ve viral direnç nedeniyle zaman zaman beklenen etkiyi sağlayamamakla beraber bazı yan etkilere neden olabilmektedir.

Viral enfeksiyonların yönetimi ve kontrolü için standart terapiler yetersiz olduğundan etkili yeni antiviraller keşfetmeye ihtiyaç vardır. Bu sebeplerle doğal, standardize bitkisel kaynaklarla



uygulanan rasyonel fitoterapi viral hastalıkların tedavisi ve yeni doğal kaynaklı antiviral etken bileşiklerin keşfi için uygun bir seçenek olabilir. Ayrıca doğal fitokimyasallar ile bağışıklığı güçlendirmek de viral enfeksiyonlar da dahil pek çok hastalıkla başa çıkmanın bir anahtarıdır. Bitkisel ürünleri içeriğindeki etken fitokimyasallar bakımından incelediğimizde oldukça kompleks bir yapı karşımıza çıkar. Bu fitokimyasallar bir arada bulduklarında çoğunlukla birden fazla olumlu etki gösterirler. Tek bir bitki, antiinflamatuar, antibakteriyel, antifungal, antiviral aktivite ve daha birçok farklı etkiyi gösterebilecek kompleks bir kimyasal bileşime sahiptir. Etnofarmakolojik açıdan incelendiklerinde binlerce yıllık geçmişe sahip olan en eski tedavi yöntemlerinden biri olan fitoterapi ve bitkilerdeki kompleks fitokimyasal yapı farmakolojik etkiler bakımından keşfedilmeyi bekleyen eşsiz bir kaynak sunmaktadır. Bu yüzden bitkisel ilaçlar, ekstreler ve izole edilmiş doğal kaynaklı fitokimyasallar yeni antiviral ilaçların keşfi için oldukça zengin bir kaynaktır (Ben-Shabat et al., 2020).

Bu perspektif doğrultusunda derlememizde tıbbi bitkilerden elde edilen ekstrelerin ve izole edilmiş biyoaktif fitokimyasalların antiviral özellikleri ve bunların etkili bir şekilde kullanılmasına yönelik çalışmalar incelenmiştir.

1. Antiviral Bitkiler

Bitkiler geleneksel olarak yüzyıllardır tedavi edici veya koruyucu amaçlarla kullanılmaktadır. Özellikle son yıllarda ise tedavide rutin kullanılan ilaçların olası yan etkilerinden kaçınan hastaların daha doğal ve yan etki bakımından daha az risk taşıyan bitkisel ürünlere yönelmeleri fitokimyasalları ve fitoterapiyi modern tıpa entegre etme gerekliliğini doğurmuştur. Hastalıkların önlenmesi ve cerrahi modelden

ziyade koruyucu terapötik modele dayanan bütüncül hekimlik anlayışı bitkisel ürünleri daha çok tercih edilir hale getirmiştir.

Antiviral tedaviler açısından değerlendirdiğimizde bitkiler oldukça iyi bir kaynak sunmaktadır. Etnofarmakolojik olarak kara mürver, sarımsak, soğan, oğul otu, dut ve geven gibi pek çok tıbbi bitkinin antiviral olarak halk arasında kullanımı mevcuttur. Bu bitkilerin bir kısmı için antiviral etkinlik bazı virüs tipleri üzerinde yapılan bilimsel çalışmalar ile kanıtlanmış ve bu etkinlik bazı fitokimyasal bileşenlere atfedilmiştir. Ancak pek çok bitki için henüz kapsamlı bir çalışma olmadığı gibi, antiviral olarak çalışılmış olan bitkilerin etkinlikleri de birkaç virüs tipi ile sınırlıdır. Özellikle son zamanlarda yaşanan virüs kaynaklı salgın sebebi ile bitkisel ürünlerin koruyucu ve tedavi edici amaçla kullanımı sıklıkla tartışılan bir konu haline gelmiştir (Islam et al., 2020). Bitkilerin terapötik etkinlikleri yadsınamaz bir gerçektir. Ancak eczacı ve doktor danışmanlığında standardize ekstreler ile hazırlanmış kalite standartlarını sağlayan bitkisel ürünler ile uygulanan bilime dayalı rasyonel fitoterapi, tedavide başarının en önemli noktasıdır. Gelişigüzel kullanılan ürünlerin yarardan çok zarar verebileceği, uygulanan tedavilerin etkinliğini azaltabileceği unutulmamalıdır.

1.1 *Sambucus nigra*

Antiviral tıbbi bitkiler içerisinde en çok kullanılan bitkilerin başında kara mürver (*Sambucus nigra*) gelmektedir. *S. nigra* binlerce yıldır yerli Amerikalılar (Ulbricht et al., 2014), Akdeniz havzası ve çevre bölgelerdeki insanlar tarafından tedavi amacıyla kullanılmaktadır (Vallès, Bonet, & Agelet, 2004). Özellikle antiviral ve bağışıklık güçlendirici amaçlarla



sıklıkla kullanılan tıbbi bitkilerden biridir. Son zamanlarda ise *S. nigra* ekstrelerini içeren ürünlerin koruyucu amaçlarla kullanımı oldukça artmıştır. Bitkinin çiçekleri ve meyveleri terapötik açıdan oldukça kıymetli sekonder metabolitler içerir. Mürverin farmakolojik aktivitesi içerdiği birkaç aktif bileşene bağlıdır. Bunlar flavanoid yapılı maddeler (querstein ve rutin), antosiyaninler (siyanidin-3-glukozid ve siyanidin-3-sambubiozid), bir hemaglutinin proteini olan *S. nigra* agglutinin III (SNA-III), siyanojenik glikozid (sambunigrin) ve viburnik asit ile A ve C vitaminleridir. Bitkinin antibakteriyel, antienflamatuvar, antikanser, antidiyabetik etkilerinin yanı sıra antiviral ve immunstimulan etkileri yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (Ulbricht et al., 2014). Piyasada *S. nigra* standardize etkilerini içeren pek çok gıda takviyesi bulunmaktadır.

S. nigra meyvelerinde bulunan biyoaktif fitokimyasalların çeşitli virüslerin dış yüzeyinde bulunan hemaglutinin proteininin etkisini ortadan kaldırdığı tespit edilmiştir. Virüsler, hemaglutinin aktivitesi ortadan kalktığı zaman, hücre yüzeyine tutunamaz ve hücre içerisine girerek replikasyona başlayamazlar (Zakay-Rones et al., 1995; Zakay-Rones et al., 2004). *S. nigra*'nın in vitro olarak çok sayıda geleneksel antiviral ilaca dirençli suşlarda bile herpes simplex virüs tip-1 (HSV-1)'i önemli ölçüde inhibe ettiği gösterilmiştir (Morag et al., 1997). %38'lik standardize meyve ekstresi içeren ekstrelerin insan diploit fibroblastlarında HSV-1 üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, viral replikasyonun tamamen inhibe edildiği görülmüştür (Morag et al., 1997). Bitkinin taze gövde kabuklarının 20 dakika kaynatılması ile elde edilen liyofilize ekstrenin, kedilerde HIV benzeri bir etki oluşturan FIV (Feline Immunodeficiency Virus) üzerine etkisi

araştırılmıştır. Bu amaçla Crandell kedi böbrek hücreleri, ekstre ile 6 gün inkübe edilmiş, daha sonra FIV akut enfeksiyonu ve hücreden hücreye geçişi incelenmiştir. Ekstrenin belirgin anti-FIV aktivite gösterdiği saptanmıştır (Uncini Manganeli, Zaccaro, & Tomei, 2005). *S. nigra* çiçeklerinin ekstrelerinin, *Hypericum perforatum* herba ve *Saponaria officinalis* köklerinin infüzyonu, hem in vitro hem de hayvan modellerinde HSV-1'i in vitro olarak influenza A ve B'yi inhibe ettiği görülmüştür (Serkedjieva et al., 1990) *S. nigra* ekstresi içeren bir ürünün benzer şekilde, hem DNA hem de RNA virüslerinin replikasyonunu inhibe eden geniş bir patojenik virüs spektrumuna karşı antiviral aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Glatthaar-Saalmüller et al., 2011).

S. nigra'nın antiviral aktivitesi genel olarak influenza virüslerine karşı araştırılmıştır. Çeşitli bileşenlerinin influenzaya karşı önleyici etkilerini açıklayan birkaç mekanizma açıklanmıştır. *S. nigra* flavonoidlerinin in vitro olarak, H1N1 influenza virionlarına bağlandığı ve konakçı hücre girişini güçlü bir şekilde inhibe ettiği, virüsü konakçı hücrede etkisiz hale getirdiği gösterilmiştir (Roschek et al., 2009; Ulbricht et al., 2014). *S. nigra* meyve lektinleri de influenza'nın patogenezinin inhibe edilmesinde önemli gibi görünmektedir. *S. nigra* meyve SNA'larının, influenza virüsünün patojenezine başlaması için konakçı hücrelere bağlanmasını rekabetçi bir şekilde inhibe ederek influenza enfeksiyonunu önlediği görülmektedir (Ito et al., 1997; Mandenius et al., 2008). Çalışmalar ayrıca mürverlerin viral enfeksiyonlara karşı etkinliğinin bağışıklık uyarımına bağlı olabileceğini de göstermiştir (Kinoshita et al., 2012; Ho et al., 2015). *S. nigra* influenza enfeksiyonları için hem koruyucu hem de tedavi edici olarak iyi bir antiviral bitkidir. Ancak bu her



viral enfeksiyon için etkili olabileceği anlamına gelmez. Etkinliğinin bağışıklığın uyarılmasına bağlı olarak geliştiğinin gösteren çalışmalar düşünüldüğünde koruyucu bir seçenek olabileceği düşünülebilir. *S. nigra*'nın antiviral etkilerinin bitkinin hangi fitokimyasal bileşeninden ne ölçüde kaynaklandığını ve terapötik etkilerini arttırmak için bu bileşenlerin kombinasyonları arasında sinerjik etkiler olup olmadığını belirlemek amacıyla daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

1.2 *Glycyrrhiza glabra*

Glycyrrhiza glabra, Güneydoğu-Batı Asya'nın yanı sıra Akdeniz bölgesine özgü ve Avrupa ve Asya da dahil olmak üzere dünyanın ılıman ve subtropikal bölgelerinde yetiştirilen çok yıllık bir bitkidir. Kurutulmuş ve işlenmiş köklerine meyan kökü denir ve karakteristik kokusu ile tatlı bir tadı vardır. Antik çağlardan beri geleneksel formüllerde yer alan oldukça kıymetli bir tıbbi bitkidir (Armanini et al., 2002). Pek çok kaynakta kuru öksürük veya kısık ses gibi viral solunum yolu enfeksiyonlarına atfedilebilecek semptomlar ve hepatit semptomları için kullanımından bahsedilmektedir (Fiore et al., 2005). Son yıllarda ise *Glycyrrhiza* bileşiklerinin antik çağda ve geleneksel bitkisel ilaçlarda kullanımı, bilimsel olarak araştırılmıştır. Meyan kökü ana kimyasal bileşenleri triterpen saponinlerdir. Glisirizin, türe, coğrafi konuma ve ekstraksiyon yöntemlerine bağlı olarak %1 ile %9 arasında değişen bir konsantrasyon ile ana bileşendir (Blumenthal et al., 2000). *Glycyrrhiza* spp. hepatit B virüsü yüzey antijeninin membrana transpotununun azaltılması, HIV-1'in viral zarının hücre ile füzyonunun inhibisyonuna yol açan membran akışkanlığının azaltılması, T hücrelerinde interferon gama indüksiyonu,

veziküler stomatit virüsü enfeksiyonunda fosforilasyon yapan enzimlerin inhibisyonu ve viral latentin azaltılması gibi mekanizmalarla antiviral aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Fiore et al., 2008). Özellikle meyan kökünün etken fitokimyasallardan biri olan glisirizin üzerinde yapılan antiviral çalışmalar meyan kökü ekstrelerinin antiviral etkisinin de bir göstergesidir.

1.3 *Echinacea purpurea*

Antiviral etkinliği bulunan bir diğer bitki türü de *Echinacea purpurea* bitkisidir. Piyasada bağışıklık güçlendirici olarak pazarlanan ve *Echinacea* standardize ekstrelerini içeren pek çok ürün bulunmaktadır. *E. purpurea* ekstrelerinden çeşitli sekonder metabolit sınıflarına ait bileşikler izole edilmiş ve tanımlanmıştır. Alkamidler, kafeik asit türevleri ve polisakkaritler çoğunlukla etken bileşikler olarak kabul edilen bu üç ana sekonder metabolit grubunu oluşturur (Manayi et al., 2015). Yapılan in vitro ve in vivo bazı çalışmalarda, bitki ekstrelerinin immünomodülatör özelliklerinin alkamidlerden kaynaklandığı gösterilmiştir (Goel et al., 2002; Gertsch et al., 2004). Polisakkaritler ise *Echinacea* preparatlarının antienflamatuvar etkisinde önemli bir rol oynamaktadır (Laasonen et al., 2002). Bitkinin antiviral aktivitesinde ise içeriğindeki fitokimyasalların sinerjik aktivitesinin rol aldığı düşünülmektedir (Vimalanathan et al., 2005).

İnfluenza virüsüne karşı oldukça etkili olduğu yapılan çalışmalar sonucunda gösterilmiştir. İnsan H1N1-tip IV, H5- ve H7-tiplerinin yüksek patojenik IV (HPAIV) ve V (S-OIV, H1N1) virüs tipleri üzerinde *Echinecae purpurea* ekstresi, değişen konsantrasyonlarda hücre kültürü deneylerinde oldukça iyi antiviral etki göstermiştir. H5N1 HPAIV suşu ile yapılan



detaylı çalışmalar, virüs replikasyonunda maksimum inhibisyon elde etmek için enfeksiyondan önce ekstre ve virüs arasında doğrudan temasın gerekli olduğunu göstermiştir. Hemaglutinasyon analizleri, ekstrenin virüsün reseptör bağlanma aktivitesini inhibe ettiğini göstermiş, bu da ekstrenin, hücrelere virüsün girişine engel olduğunu düşündürmüştür (Pleschka et al., 2009). Vimalanathan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada *E. purpurea*'nın kökleri, yaprakları ve çiçekleri çeşitli çözücüler ile fraksiyonlara ayrılmış ve elde edilen fraksiyonlar kimyasal bileşim ve antiviral aktivite açısından değerlendirilmiştir. Sulu fraksiyonların tümü, herpes simpleks virüsü ve influenza virüsüne karşı güçlü antiviral aktivite gösterirken; fraksiyonların hiçbiri antirinovirüs aktivitesi göstermemiştir. Bununla birlikte, bu aktivitenin bir kısmı polisakkarit ve sikorik asit bileşenlerine atfedilse de bu bileşenlerin bireysel etkileri ekstrelerdeki toplam antiviral aktiviteden daha düşük bulunmuştur (Vimalanathan et al., 2005).

Rauş ve arkadaşları tarafından yapılan bir klinik çalışmada *E. purpurea* ekstresi içeren bir formülasyon influenza tedavisinde kullanılan nöraminidaz inhibitörü olan oseltamivir ile karşılaştırılmış ve ve virolojik olarak doğrulanmış influenza enfeksiyonlarının erken tedavisinde oseltamivir kadar etkili olduğu bulunmuştur. *E. purpurea* formülasyonu ile tedavi edilen grupta komplikasyon insidansı, oseltamivirden daha düşük bulunmuştur. Ayrıca özellikle bulantı ve kusma gibi yan etkiler de daha az gözlenmiştir (Rauş et al., 2015).

1.4 *Zingiber officinale*

Zingiber officinale Roscoe yani zencefil, eski Çin'de yaygın bir baharat ve aynı zamanda bilinen pek çok etkisi ile en yaygın kullanılan

tıbbi bitkilerden biridir. Zencefilin insan solunum sinsityal virüsüne (HRSV) karşı antiviral aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Chang ve arkadaşları taze zencefilin doza bağlı olarak hem HEp-2 hem de A549 hücre hatlarında HRSV ile indüklenen plak oluşumunu inhibe ettiğini bulmuşlardır. Ancak aynı etki kurutulmuş zencefilde görülmemiştir. Taze zencefil doza bağlı olarak virüsün hücreye tutunmasını ve hücre içine girişini inhibe ederek hava yolu epitelyumunda HRSV ile indüklenen plak oluşumuna karşı etkili bulunmuştur (Chang et al., 2013).

1.5 *Cistus sp.*

Cistus türleri geleneksel anlamda antiviral olarak kullanılan tıbbi bitkilerden birisidir. *C. incanus*'un polifenol bakımından zengin bir ekstresinin (CYSTUS052), farklı influenza suşlarıyla enfekte olan A549 veya MDCK hücre kültürlerinde güçlü bir antiviral aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. CYSTUS052 tedavisi, sadece birkaç pasajdan sonra dirençli varyantların ortaya çıkmasına neden olan amantadin ile karşılaştırıldığında CYSTUS052'ye viral direnç gelişmemiştir. Moleküler bir bazda, CYSTUS052'nin koruyucu etkisi esas olarak ekstrenin polimerik polifenol bileşenlerinin virüs yüzeyine bağlanmasına bağlı olarak hemaglutininin hücresele reseptörlere bağlanmasının engellenmesi gibi görünmektedir. Bu nedenle, viral giriş yollarında CYSTUS052 uygulaması, grip virüsü enfeksiyonlarından korunmaya yardımcı olabilecek bir aktiviteye sahiptir (Ehrhardt et al., 2007).

CYSTUS052'nin, hücre kültüründe ve fare enfeksiyon modelinde oldukça patojenik kuş gribi virüsüne (H7N7) karşı antiviral etkisi de gösterilmiştir. İn vitro ve in vivo tedavi, bir aerosol formülasyonu ile gerçekleştirilmiştir.



Bitki ekstreleri ile önceden inkübe edilen hücrelerdeki plak sayısında %90'lık bir azalma sağlanmıştır. İnfluenza A virüsü bulaşmış fareler üzerinde yapılan in vivo deneylerde hayvanların vücut sıcaklığının ve kaba motor aktivitesinin ölçülmesine izin veren yeni bir izleme sistemi kullanılmış, CYSTUS052 ile tedavi edilen farelerde hastalık gelişmediği, vücut sıcaklıklarında ve brüt motor aktivitelerinde farklılık oluşmadığı ve bronşiyol epitel hücrelerinde histolojik açıdan bir değişiklik meydana gelmediği tespit edilmiştir (Droebner et al., 2007).

1.6 *Allium sativum*

Sarımsak da geleneksel olarak kullanılan ve bilinen antiviral bitkilerden birisidir. Literatürde *Allium sativum*'un antiviral aktivitesinden sorumlu olan etkili bileşenleri bulmaya yönelik çeşitli çalışmalar da yapılmıştır. Doğrudan enfeksiyon öncesi kuluçka deneyleri kullanarak, taze sarımsak ekstresinin polar fraksiyonunun ve sarımsakta bulunan dialil tio-sülfinat (allisin), alil metil tiyosülfinat, metil alil tiyosülfinat, ajoen, alliin, deoksialisin, dialil disülfür ve dialil trisülfür bileşiklerinin in vitro virüsidal etkileri incelenmiştir. Aktivite, herpes simpleks virüsü tip 1, herpes simpleks virüsü tip 2, parainfluenza virüsü tip 3, veziküler stomatit virüsü ve insan rinovirüs tip 2 dahil olmak üzere seçilmiş virüslere karşı denenmiştir. Tiyosülfinatların aktif bileşenler gibi görüldüğü taze sarımsak ekstreleri, test edilen her virüse karşı virüsidal etki göstermiştir (Weber et al., 1992).

Ülkemizde, pek çok tıbbi aromatik bitki yetişmektedir. Yukarıda belirttiğimiz bitkilerin dışında adaçayı, kekik, dut türlerinin de geleneksel olarak antiviral amaçlarla kullanımı mevcuttur. Ancak pek çok bitkinin antiviral kullanımlarını destekleyen yeterli sayıda bilimsel

çalışma bulunmamaktadır. Doğal fitofarmasötikler, koruyucu ve terapötik olarak antiviral potansiyeli oldukça yüksek, nispeten düşük toksisiteye sahip ajanlardır. Ancak bu konu daha çok araştırmaya ve çalışmaya ihtiyaç duyulan oldukça geniş bir alandır. Geleneksel olarak binlerce yıldır tedavi amaçlı ilaç olarak kullanılan bitkilerin günümüz teknolojisi ile işlenerek doğal kaynaklı fitofarmasötiklere dönüşmesi uygulanabilirlik, standardizasyon ve kalite açısından büyük bir kolaylık sağlamaktadır.

Bitkilerin tedavi amaçlı kullanımı sadece çayını hazırlayıp içmek olarak değerlendirilemeyecek kadar kapsamlıdır. Bitkisel ürünlerin doğru ve akılcı kullanımı hastalıkların tedavi süreçlerinin başarıyla sonuçlanması açısından oldukça önemlidir. Bu açıdan değerlendirildiğinde standardize edilmiş, içeriğindeki etken madde ve diğer bileşenlerin miktarlarının belirli olduğu, kalite standartlarını sağlayan ürünlerin kullanılması oldukça önemlidir. Bununla birlikte, fitofarmasötiklerin geniş uygulama alanını bütünsel bir yaklaşımla ele almak ve fitoterapiyi daha iyi anlayıp uygulayabilmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2. Antiviral Fitokimyasallar

Pek çok bitki ekstresinin antiviral etkinliği çalışmalar ile gösterilmiştir. Geleneksel tıpta, olası viral kaynaklı hastalıklar bu bitkilerin çoğu tarafından etkili şekilde tedavi edilmiştir. Bunun yanı sıra bitkilerden izole edilen doğal kaynaklı biyoaktif bileşenler de oldukça iyi antiviral kaynaklardır. Bitkilerden izole edilmiş, saflaştırılmış alkaloidler, terpenler, flavonoidler, çeşitli heterozitler ve proteinler aslında ham ekstrelerin de terapötik etkilerinin kaynağıdır. Örneğin, bir flavonoid heteroziti olan ve farklı



bitkilerde yaygın olarak bulunan rutin; kuş gribi, HSV-1, HSV-2 ve parainfluenza-3 virüslerine karşı etkili bulunmuştur (Yarmolinsky et al., 2012; Ibrahim et al., 2013; Orhan et al., 2010).

Benzer şekilde quersetin de bitkilerde bol miktarda bulunan bir fitokimyasaldır ve birçok virüse karşı, influenza virüsü (Wu et al., 2015), rinovirüs (Ganesan et al., 2012), dang virüsü tip-2 (Zandi et al., 2011), HSV-1 (Chiang et al., 2003), poliovirüs (Neznanov et al., 2008), adenovirüs (Chiang et al., 2003), Epstein-Barr virüsü (Lee et al., 2015), Mayaro virüsü (dos Santos et al., 2014), Japon ensefalit virüsü (Johari et al., 2012), solunum sinsityal virüsü (Li et al., 2006), ve HCV (Bachmetov et al., 2012) antiviral etki gösterdiği görülmüştür. Yapılan çalışmalarda birkaç farklı mekanizma ile antiviral aktivite gösterdiği saptanmıştır. NS5A (yapısal olmayan protein 5A) aracılı viral IRES (iç ribozom giriş bölgesi) translasyonunda yer alan strese maruz kalmaya yanıt olarak, hücreler tarafından üretilen bazı ısı şok proteinlerinin (HSP'ler) aktivitesini sınırlandırarak HCV'yi inhibe etme kabiliyeti açıklanan mekanizmalardan birisidir (Gonzalez et al., 2009). Quercetin ayrıca rinovirüs patogenezinin endositoz, viral genom transkripsiyonu ve protein sentezi gibi adımlarını inhibe ettiği bulunmuştur (Ganesan et al., 2012). Başka bir çalışmada quercetin, dang virüsü tip-2'nin replikasyonunu azaltan, ancak viral bağlanma ve giriş işlemlerini azaltmayan daha spesifik bir etki tarzına sahip olduğu gösterilmiştir (Zandi et al., 2011). Chiow ve arkadaşları ise çalışmaların da quercetin hem murine koronavirüs hem de dang virüsüne karşı antiviral etkili olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak bu çalışmada aynı zamanda test edilen rutin etkisi quercetinden daha az bulunmuş quercetin, quercitrin ile kombinasyonun ise antiviral aktiviteyi artırdığı tespit edilmiştir

(Chiow et al., 2016). Ayrıca Ryu ve arkadaşları quercetin, luteolin ve apigeninin SARS-CoV virüsüne karşı 3CL proteaz inhibisyonu ile antiviral etki gösterdiğini tespit etmişlerdir (Ryu et al., 2010).

Mirsetin, pek çok tıbbi bitkide, meyve ve sebzelerin yanı sıra bal ve propoliste bulunan bir flavonoiddir. Piyasada bulunan bazı gıda takviyelerinin içeriğinde de bulunan Aronia melanocarpa meyvelerinden izole edilmiş mirsetinin; elajik asit ile oseltamivire dirençli bir suş da dahil olmak üzere farklı influenza virüsü alt tiplerine karşı hücre kültürlerinde antiviral etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca mirsetin ve elajik asit in vivo olarak da antiviral aktivite göstermiştir (Park et al., 2013). Yu ve arkadaşları da mirsetinin SARS-coronavirus helikaz proteinini ATPaz aktivitesini etkileyerek güçlü bir şekilde inhibe ettiğini göstermişlerdir. Bu sonuçlar mirsetinin SARS-CoV kimyasal inhibitörleri olarak işlev görebileceğini düşündürmüştür (Yu et al., 2012).

Maydanoz, kereviz, papatya gibi pek çok bitkide bulunan flavon aglikonu apigenin de enterovirüs-71, ayak ve ağız hastalığı virüsü, HCV ve influenza A virüsü gibi pek çok virüse karşı geniş antiviral aktiviteye sahiptir. Aynı zamanda apigeninin SARS-CoV virüsüne karşı 3CL proteaz inhibisyonu ile antiviral etki gösterdiği de rapor edilmiştir (Ryu et al., 2010). Viral olarak kodlanmış 3C benzeri proteazın (3CLPro), enfekte olmuş konakçı hücrelerde SARS-CoV'nin viral replikasyonu için kritik olduğu düşünülmektedir.

Apigenin gibi pek çok tıbbi ve aromatik bitkide bulunan bir diğer flavonoid olan luteolinin antiviral aktiviteleri çeşitli çalışmalarla gösterilmiş ve SARS-CoV virüsünün konakçı hücreye girişini engellediği görülmüştür. Bunun yanı sıra luteolin ve SARS-CoV virüsüne karşı



3CL proteaz inhibisyonu ile antiviral etki gösterdiği de tespit edilmiştir (Ryu et al., 2010). Luteolinin diğer flavonoidler ile birlikte enterovirüse karşı koruyucu etkileri in vivo olarak da ispatlanmıştır. Apigenin, luteolin, kamferol, formononetin, penduletin ve izoramnetin flavonoidlerinin viral genomik RNA replikasyonunu ve protein sentezini azalttığı bulunmuştur (Dai et al., 2019). Ayrıca luteolinin, H3N2 ve H1N1 olmak üzere iki alt hücre influenza A virüsü üzerinde etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada da bileşiğin enfeksiyonun erken safhasında viral replikasyona müdahale ettiği bulunmuştur (Yan et al., 2019).

Isatis indigotica köklerinden izole edilmiş olan indigo, sinigrin, aloe emodin, hesperedin, β -sitosterol bileşikleri için SARS - CoV 3CLpro üzerinde önleyici bir etki gösterdiği bulunmuştur (Lin et al., 2005). Bu bileşikler *I. indigotica* bitkisine özgü fitokimyasallar olmayıp pek çok bitkide bulunan tıbbi açıdan değerli sekonder metabolitlerdir. Asya geleneksel tıbbında yüzyıllardır çeşitli bozuklukları tedavi etmek için kullanılan zerdeçal özellikle son yıllarda terapötik etkileri nedeniyle kanser çalışmaları başta olmak üzere pek çok araştırmaya konu olmuştur. Çok sayıda çalışma, kurkumin'in, antienflamatuvar, antianjiyojenik ve antineoplastik biyolojik ve farmakolojik özellikleri bakımından geniş etki spektrumuna sahip olduğunu, aynı zamanda toksikolojik açıdan da güvenilir kabul edilebileceğini göstermektedir. Son zamanlarda, kurkumin'in antiviral aktiviteleri de araştırılmış ve influenza virüsü, hepatit C virüsü, HIV gibi çeşitli önemli insan patojenlerine karşı etkili olduğu gösterilmiştir (Praditya et al., 2019). Ayrıca Wen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kurkuminin SARS-CoV replikasyonunu önemli

ölçüde inhibe ettiği bulunmuştur (Wen et al., 2007).

Yeşil çay ve ana bileşeni olan polifenoller (yeşil çay kateşinleri), antitümör, antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteleri olmak üzere pek çok terapötik etkisi olan ve iyi bilinen tıbbi bitkilerden biridir. Yeşil çay ayrıca uzun yıllardır dünyanın birçok yerinde en çok tüketilen tıbbi bitkilerden birisidir. Yeşil çay kateşinlerinin ana bileşenlerinden biri olan epigallokateşin 3-gallat (EGCG), kuru yeşil çay yapraklarındaki toplam polifenollerin yaklaşık %59'unu oluşturur. Diğer bileşenler ise epikateşin gallat, epigallokateşin, epikateşin ve kateşindir. Yeşil çay kateşinlerinin antiviral etkileri pek çok çalışmaya konu olmuş ve HBV, HSV, HIV, HCV, influenza virüsü, enterovirüs ve rotavirüs gibi pek çok etkene karşı antiviral aktivitesi olduğu tespit edilmiştir. Pek çok virüse karşı antiviral etkilerinin mekanizmaları da açıklanmıştır (Xu, Xu, & Zheng, 2017). Tannik asit, 3-izoteaflavin-3-gallat ve teaflavin-3,3'-digallat ise siyah çayın fenolik bileşenleridir ve SARS-CoV 3CLpro üzerinde inhibe edici etkileri bulunmuştur. Yeşil çayın ve siyah çayın 3CLPro'yu inhibe etme aktiviteleri karşılaştırıldığında ise SARS-CoV 3CLpro üzerinde yeşil çayın etkili olmadığı siyah çayın ise daha güçlü inhibisyon gösterdiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte kafein, epigallokateşin gallat, epikateşin, teofilin, kateşin, epikateşin gallat ve epigallokateşin bileşiklerinin 3CLPro aktivitesini inhibe etmediği; siyah çayda bulunan teaflavin-3,3'-digallatın bir 3CLPro inhibitörü olduğu bulunmuştur (Chen et al., 2005).

Saikosaponinler, *Bupleurum spp.*, *Heteromorpha spp.* ve *Scrophularia scorodonia* gibi bazı türlerde bulunan glikozitlerdir. Saikosaponinlerin çeşitli biyolojik aktivitelerine, özellikle antihepatit, antinefrit, antienflamatuvar,



immünomodülasyon ve antibakteriyel etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. Cheng ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında saikosaponinlerin (A, B2, C ve D) koronavirüslere karşı antiviral etkilerini tespit etmiştir. Özellikle saikosaponin B2 güçlü antikoronaviral aktiviteye sahip olduğu viral bağlanma ve penetrasyon üzerinde viral replikasyonun erken safhasında inhibe edici bir etki göstermiştir (Cheng et al., 2006).

Bir diğer fitokimyasal olan oleuropeinin herpes mononükleoz, hepatit virüsü, rotavirüs, sığır rinovirüsü, köpek parvovirüsü ve kedi lösemi virüsüne karşı güçlü antiviral aktivitelere sahip olduğu iddia edilmiştir (Fredrickson et al., 2000). Çalışmalar ayrıca oleuropeinin solunum sinsityal virüsü ve parainfluenza tip 3 virüsüne karşı önemli bir antiviral aktivite sergilediğini göstermiştir (Ma et al., 2001).

Literatürde tarçın korteksinden izole edilen prosiyanidin A2, prosiyanidin B1 ve cinnamtannin B1 doğal bileşiklerinin SARS-CoV enfeksiyonunu inhibe ettiği de görülmüştür (Zhuang et al., 2009).

G. glabra'dan izole edilen glisirizin ve türevlerinin kronik hepatit B ve C'de hepatosellüler hasarı, Hepatit C virüsünün neden olduğu sirozda hepatosellüler karsinom riskini azalttığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Hayvan çalışmaları, Herpes simpleks virüsü ensefaliti ve influenza A virüsü pnömonisinde mortalite ve viral aktivitenin azaldığını göstermiştir. In vitro çalışmalarda HIV-1, SARS ile ilişkili koronavirüs, solunum sinsityal virüsü, arbovirüsler ve veziküler stomatit virüsüne karşı antiviral aktivite görülmüştür (Fiore et al., 2008).

Glisirizin, 20 yıldan fazla bir süredir Japonya'da kronik hepatit tedavisi olarak kullanılmaktadır (Van Rossum et al., 1998). İlk ön raporların ardından, meyan kökü ekstraktlarının viral hepatite karşı etkileri üzerine çok sayıda

çalışma yapılmıştır. Randomize kontrollü çalışmalarda, genellikle intravenöz olarak uygulanan glisirizin, serum karaciğer enzimlerinin düşmesini ve karaciğer histolojisinde plaseboya kıyasla önemli derecede iyileşme sağladığı görülmüştür. Kronik viral hepatitli hastalara enjeksiyon yoluyla uygulanan 40 mg glisirizin içeren formülasyonlar kullanılmaktadır (Fiore et al., 2008).

Glisirizin fare modelinde influenza virüse karşı deneysel olarak da değerlendirilmiştir (Utsunomiya et al., 1997). Yapılan bir çalışmada farelere influenza A2 virüsünün ölümcül dozuna maruz kalmadan 1 gün önce ve enfeksiyondan 1 ve 4 gün sonra 10 mg/kg glisirizin intraperitoneal olarak uygulanmış, deney grubundaki tüm hayvanlar 21 günlük deney süresi boyunca hayatta kalırken kontrol grubundaki tüm fareler ölmüş ve farelerde ortalama sağkalım süresi 10.5 gün olarak belirlenmiştir. Ayrıca glisirizin ile tedavi edilen enfekte farelerin akciğer dokularındaki pulmoner konsolidasyon derecesi ve virüs konsantrasyonları salin ile tedavi edilen enfekte farelerin akciğer dokularından alınan örneklerden önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. Çalışmadan elde edilen ilginç bir bulguda glisirizin ile tedavi edilen farelerden alınan dalak T hücreleri, virus ile maruz bırakılan farelere aktarıldığında, tüm alıcıların hayatta kalırken, doğal T hücreleri, glisirizin ile tedavi edilen farelerden alınan dalak B hücreleri ve makrofajlarla tedavi edilmiş farelerden ise hayatta kalanların görülmemesidir (Utsunomiya et al., 1997). Anti gama interferon monoklonal antikor ile kombinasyon halinde enfekte olmuş farelere glisirizin uygulanması ise herhangi bir antiviral etki göstermemiştir. Araştırmacılar tarafından elde edilen sonuçlara göre glisirizin, ölümcül dozda influenza virüsüne maruz kalan farelerde T hücreleri tarafından interferon gama



0.87 cmüretiminin indüklenmesi yoluyla koruyucu bir etki oluşturmaktadır.

Glisirizin ayrıca 67 seçicilik indeksine sahip Vero hücrelerinde SARS ile ilişkili koronavirüs (SARS-CoV) replikasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur (Cinatl et al., 2003). Virüs replikasyonunun inhibisyonuna ek olarak, glisirizin, replikasyon döngüsünün erken aşamalarında virüsün adsorpsiyonunu ve penetrasyonunu baskılayabilmektedir. Glisirizin, adsorpsiyon döneminde ve sonrasında verildiğinde en iyi etkiyi gösterdiği bulunmuştur. SARS-CoV'ye karşı glisirizin aktivitesinin mekanizması ise belirsizdir. Cinatl ve arkadaşları, glisirizin vero hücrelerinde azot oksit sentazını indüklediğini ve kültür ortamına bir azot oksit donörü eklendiğinde virüs replikasyonunun inhibe olduğunu göstermiştir (Cinatl et al., 2003). Glisirizin, in vitro olarak SARS-CoV replikasyonunu inhibe edebildiği gösterildikten sonra birkaç glisirizik asit türevinin aktivitesi değerlendirilmiştir. Glisirizin amidleri gibi diğer bileşikler, virüse karşı 70 kata kadar arttırılmış aktivite gösterse de; bu türevlerde sitotoksisite de artmış, bu da seçicilik indeksinin düşmesine neden olmuştur (Hoever et al., 2005).

Analitik kimyada güçlü yeni teknolojilerin ve gelişmelerin ortaya çıkması, bitki bileşiminde bulunan fitokimyasal ajanları daha iyi tanımlamayı sağlamış ve etkili tedavilerinin geliştirilmesinde yeni bir döneme kapı açmıştır. Daha da önemlisi, bitki genomu, metabolik mühendisliği ve biyosentetik kimyadaki gelişmeler artık biyoaktif fitokimyasalların izolasyonu ve üretimi için verimi yüksek, tekrarlanabilir ve optimize edilmiş kaynaklar sağlamaktadır. Yeni teknoloji ile birlikte artık bitkilerin fitokimyasal yapıları aydınlatılmakta, ayırma ve saflaştırma yöntemleri ile etken

bileşikler tanımlanarak hem ekstrelerde standardizasyon sağlanabilmekte hem de yeni ilaç moleküllerinin keşiflerine imkan sağlamaktadır.

Açıkçası, terapötik olarak ilgili fitokimyasalların doğadan keşfedilmesi için bitkilerde muazzam bir potansiyel vardır. Bunun yanı sıra, doğal ürünlerin standardizasyonu ve karakterizasyonu ile birlikte multidisipliner yaklaşımları kullanan kapsamlı deneysel tasarımlar, yeni ve daha etkin ilaçların başarılı bir şekilde geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Antiviral amaçla potansiyel kullanıma sahip olan fitobileşiklerin tanımlanması ve karakterizasyonu ile daha akılcı ve doğal tedavi seçeneği sunması, bitki türevleri için yeni uygulama alanları açmaktadır.

Yeni antiviral ajanların keşfinde geleneksel olarak halk arasında viral hastalıkların tedavisinde kullanılan bitkilerden yola çıkmak yani etnofarmakolojik/ etnobotanik yaklaşımlar iyi bir rehber olabilir. Ayrıca biyoaktivite rehberli etken bileşik izolasyonlarının yapılması fitokimyasalların antiviral aktivitelerinin tespit edilmesinde daha kısa ve verimli bir seçenektir. Bu alanda henüz çalışılmamış özellikle antiviral etkinliği açısından değerlendirilmemiş pek çok doğal bileşik bulunmaktadır. Etkinliği in vitro değerlendirilmiş ve gerçekten çok iyi antiviral aktivite gösteren pek çok fitokimyasalın ise in vivo ve klinik çalışmaları henüz bulunmamaktadır. Oysa ki kanıta dayalı tedavi çağında yaşamaktayız ve bu anlamda klinik uygulamada potansiyeli yüksek olduğu düşünülen herhangi bir fitokimyasalın ideal klinik protokolde önerilebilmesi için terapötik etkinliği, in-vivo ve in-vitro çalışmalar ile gösterilmelidir. Bunun yanı sıra klinik çalışmalarda da çağdaş yöntemlerle



karşılaştırıldığında etkinlik açısından belirgin avantajlar sağlamalıdır.

Bitki türevlerinin yararlı özellikleri hakkındaki artan bilimsel bilginin ışığında, biyoaktif bileşenler yeni antiviral ilaç molekülleri için keşfedilmeyi bekleyen heyecan verici bir alandır. İyi tasarlanmış çalışmalar ile etkinliği kanıtlanmış fitokimyasallar antiviral tedavide umut verici yaklaşımlar sunmaktadır. Ancak yapılan çalışmalar incelendiğinde izole bileşiklerin yalnızca birkaç virüs tipi üzerinde çalışıldığı görülmektedir. Özellikle ciddi salgınlara sebep olan viral enfeksiyonlar için bu fitokimyasalların kullanımına yönelik literatürde yeterli veri bulunmamaktadır. Bu da aslında uygulanabilirliği sınırlayıcı bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu tür ajanlar sadece virüs ile savaşmak için değil, aynı zamanda viral saldırıyı önlemek ve hastalıktan korunmak için de önemli bir rol oynarlar. Bu açıdan değerlendirdiğimizde koruyucu tedavide kullanımları göz ardı edilmemelidir.

SONUÇ

Doğal ürün ve tıbbi bitkilerin viral enfeksiyonlara karşı önleyici ve terapötik etkiye sahip oldukları açıkça görülmektedir. Bununla birlikte doğal ürünler; yeni antiviralleri keşfetmek, yapı-aktivite ilişkilerini daha net bir şekilde ortaya çıkarmak ve viral enfeksiyonlara karşı etkili yeni koruyucu/terapötik stratejiler geliştirmek için mükemmel bir biyoçeşitlilik kaynağıdır. Bu alandaki birçok çalışma sadece ön hazırlık olduğundan, etkili antiviral tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olmak için biyoaktif bileşenlerin karakterizasyonu, altta yatan mekanizmaların tanımlanması, in vivo olarak etkinliğin ve potansiyel uygulamanın değerlendirilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Fitokimyasalların antiviral etki mekanizmaları hakkında daha fazla araştırma ile hedefe özgü ilaç verme sistemlerinin geliştirilmesine katkı sağlanabilir. Bunun için bitkisel ürünlerin standart terapötiklerle kombinasyon halinde kullanımlarının mevcut tedaviler üzerine etkinliği de incelenmelidir. Ancak literatürde yeni bitkisel antiviral ilaç uygulama sistemlerinin etkinliğini ortaya koyabilecek randomize klinik çalışmalar oldukça az sayıdadır. Gelecekte, yeni antiviral ajanlar olarak fitoterapötiklerin yüksek potansiyeline ışık tutacak daha kaliteli bilimsel çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Antonelli, G., & Pistello, M. (2019). Virology: A Scientific Discipline Facing New Challenges. *Clinical Microbiology and Infection*, 25(2), 133-135.
- Armanini, D., Fiore, C., Mattarello, M.J., Bielenberg, J., & Palermo, M. (2002). History of the Endocrine Effects of Licorice. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 110(6), 257-261.
- Bachmetov, L., Gal-Tanamy, M., Shapira, A., Vorobeychik, M., Giterman-Galam, T., Sathiyamoorthy, P., ... Zemel, R. (2012). Suppression of Hepatitis C Virus by the Flavonoid Quercetin Is Mediated by Inhibition of NS3 Protease Activity. *Journal of Viral Hepatitis*, 19(2), e81-88.
- Ben-Shabat, S., Yarmolinsky, L., Porat, D., & Dahan, A. (2020). Antiviral effect of phytochemicals from medicinal plants: Applications and drug delivery strategies. *Drug Delivery and Translational Research*, 10(2), 354-367.
- Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J, Foster S. 2000. Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs, American Botanical Council: Austin TX, 233-239.



- Chang, J.S., Wang, K.C., Yeh, C.F., Shieh, D.E., & Chiang, L.C. (2013). Fresh Ginger (*Zingiber Officinale*) Has Anti-Viral Activity against Human Respiratory Syncytial Virus in Human Respiratory Tract Cell Lines. *Journal of Ethnopharmacology*, 145(1), 146-151.
- Chen, C.N., Lin, C.P., Huang, K.K., Chen, W.C., Hsieh, H.P., Liang, P.H., & Hsu, J.T. (2005). Inhibition of SARS-CoV 3C-like Protease Activity by Theaflavin-3,3-Digallate (TF3). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2(2), 209-215.
- Cheng, P.W., Ng, L.T., Chiang, L.C., & Lin, C.C. (2006). Antiviral Effects of Saikosaponins on Human Coronavirus 229E in Vitro. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 33(7), 612-616.
- Chiang, L.C., Chiang, W., Liu, M.C., & Lin, C.C. (2003). In Vitro Antiviral Activities of *Caesalpinia Pulcherrima* and Its Related Flavonoids. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 52(2), 194-198.
- Chiew, K.H., Phoon, M.C., Putti, T., Tan, B.K., & Chow, V.T. (2016). Evaluation of Antiviral Activities of *Houttuynia Cordata* Thunb. Extract, Quercetin, Quercetrin and Cinnoserin on Murine Coronavirus and Dengue Virus Infection. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 9(1), 1-7.
- Cinatl, J., Morgenstern, B., Bauer, G., Chandra, P., Rabenau, H., & Doerr, H.W. (2003). Glycyrrhizin, an Active Component of Licorice Roots, and Replication of SARS-Associated Coronavirus. *Lancet*, 361(9374), 2045-2046.
- Dai, W., Bi, J., Li, F., Wang, S., Huang, X., Meng, X., ... Su, W. (2019). Antiviral Efficacy of Flavonoids against Enterovirus 71 Infection in Vitro and in Newborn Mice. *Viruses*, 11(7), pii: E625.
- dos Santos, A.E., Kuster, R.M., Yamamoto, K.A., Salles, T.S., Campos, R., de Meneses, M.D., ... Ferreira, D. (2014). Quercetin and Quercetin 3-O-Glycosides from *Bauhinia Longifolia* (Bong.) Steud. Show Anti-Mayaro Virus Activity. *Parasites and Vectors*, 7, 130.
- Droebner, K., Ehrhardt, C., Poetter, A., Ludwig, S., & Planz, O. (2007). CYSTUS052, a Polyphenol-Rich Plant Extract, Exerts Anti-Influenza Virus Activity in Mice. *Antiviral Research*, 76(1), 1-10.
- Ehrhardt, C., Hrincius, E.R., Korte, V., Mazur, I., Droebner, K., Poetter, A. ... Ludwig, S. (2007). A Polyphenol Rich Plant Extract, CYSTUS052, Exerts Anti Influenza Virus Activity in Cell Culture without Toxic Side Effects or the Tendency to Induce Viral Resistance. *Antiviral Research*, 76(1), 38-47.
- Fiore, C., Eisenhut, M., Krausse, R., Ragazzi, E., Pellati, D., Armanini, D., & Bielenberg, J. (2008). Antiviral Effects of Glycyrrhiza Species. *Phytotherapy Research*, 22(2), 141-148.
- Fiore, C., Eisenhut, M., Ragazzi, E., Zanchin, G., & Armanini, D. (2005). A History of the Therapeutic Use of Licorice in Europe. *Journal of Ethnopharmacology*, 99(3), 317-324.
- Fredrickson, WR, F and S Group, Inc. Method and Composition for Antiviral Therapy with Olive Leaves. U.S. Patent. 2000; 6: 117:884.
- Ganesan, S., Faris, A.N., Comstock, A.T., Wang, Q., Nanua, S., Hershenson, M.B., & Sajjan, U.S. (2012). Quercetin Inhibits Rhinovirus Replication in Vitro and in Vivo. *Antiviral Research*, 94(3), 258-271.
- Gertsch, J., Schoop, R., Kuenzle, U., & Suter, A. (2004). Echinacea alkylamides modulate TNF-alpha gene expression via cannabinoid receptor CB2 and multiple signal transduction pathways. *FEBS Lett*, 577(3), 563-569.
- Glatthaar-Saalmüller, B., Rauchhaus, U., Rode, S., Haunschild, J., & Saalmüller, A. (2011). Antiviral Activity in Vitro of Two Preparations of the Herbal Medicinal Product Sinupret® against Viruses Causing Respiratory Infections. *Phytomedicine*, 19(1), 1-7.
- Goel, V., Chang, C., Slama, J.V., Barton, R., Bauer, R., Gahler, R., & Basu, T.K. (2002). Alkylamides of *Echinacea purpurea* stimulate



- alveolar macrophage function in normal rats. *Int Immunopharmacol*, 2(2-3), 381-387.
- Gonzalez, O., Fontanes, V., Raychaudhuri, S., Loo, R., Loo, J., Arumugaswami, V., ... French, S.W. (2009). The Heat Shock Protein Inhibitor Quercetin Attenuates Hepatitis C Virus Production. *Hepatology*, 50(6), 1756-1764.
- Ho, G.T., Ahmed, A., Zou, Y.F., Aslaksen, T., Wangenstein, H., & Barsett, H. (2015). Structure-Activity Relationship of Immunomodulating Pectins from Elderberries. *Carbohydrate Polymers*, 125, 314-322.
- Hoever, G., Baltina, L., Michaelis, M., Kondratenko, R., Baltina, L., Tolstikov, G.A., ... Cinatl, J.Jr. (2005). Antiviral Activity of Glycyrrhizic Acid Derivatives against SARS-Coronavirus. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(4), 1256-1259.
- Ibrahim, A.K., Youssef, A.I., Arafa, A.S., & Ahmed, S.A. (2013). Anti-H5N1 Virus Flavonoids from *Capparis Sinaica* Veill. *Natural Product Research*, 27(22), 2149-2153.
- Islam, M.T., Sarkar, C., El-Kersh, D.M., Jamadar, S., Uddin, S.J., Shilpi, J.A., & Mubarak, M.S. (2020). Natural products and their derivatives against coronavirus: A review of the non-clinical and pre-clinical data. *Phytotherapy Research*.
- Ito, T., Suzuki, Y., Mitnaul, L., Vines, A., Kida, H., & Kawaoka, Y. (1997). Receptor Specificity of Influenza A Viruses Correlates with the Agglutination of Erythrocytes from Different Animal Species. *Virology*, 227(2), 493-499.
- Kinoshita, E., Hayashi, K., Katayama, H., Hayashi, T., & Obata, A. (2012). Anti-Influenza Virus Effects of Elderberry Juice and Its Fractions. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 76(9), 1633-1638.
- Laasonen, M., Wennberg, T., Harmia-Pulkkinen, T., & Vuorela, H. (2002). Simultaneous analysis of alkamides and caffeic acid derivatives for the identification of *Echinacea purpurea*, *Echinacea angustifolia*, *Echinacea pallida* and *Parthenium integrifolium* roots. *Planta Med*, 68(6), 572-574.
- Lee, M., Son, M., Ryu, E., Shin, Y.S., Kim, J.G., Kang, B.W., ... Kang, H. (2015). Quercetin-Induced Apoptosis Prevents EBV Infection. *Oncotarget*, 6(14), 12603-12624.
- Li, Y.L., Li, K.M., Su, M.X., Leung, K.T., Chen, Y.W., & Zhang, Y.W. (2006). Studies on Antiviral Constituents in Stems and Leaves of *Pithecellobium Clypearia*. *Zhongguo Zhongyao Zazhi*, 31(5), 397-400.
- Lin, C.W., Tsai, F.J., Tsai, C.H., Lai, C.C., Wan, L., Ho, T.Y., ... Chao, P.D. (2005). Anti-SARS Coronavirus 3C-like Protease Effects of *Isatis Indigotica* Root and Plant-Derived Phenolic Compounds. *Antiviral Research*, 68(1), 36-42.
- Ma, S.C., He, Z.D., Deng, X.L., But, P.P., Ooi, V.E., Xu, H.X., ... Lee, S.F. (2001). In Vitro Evaluation of Secoiridoid Glucosides from the Fruits of *Ligustrum Lucidum* as Antiviral Agents. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 49(11), 1471-1473.
- Manayi, A., Vazirian, M., & Saeidnia, S. (2015). *Echinacea purpurea*: Pharmacology, phytochemistry and analysis methods. *Pharmacognosy reviews*, 9(17), 63-72.
- Mandenius, C.F., Wang, R., Aldén, A., Bergström, G., Thébault, S., Lutsch, C., & Ohlson, S. (2008). Monitoring of Influenza Virus Hemagglutinin in Process Samples Using Weak Affinity Ligands and Surface Plasmon Resonance. *Analytica Chimica Acta*, 623(1), 66-75.
- Morag, A.M., Mumcuoglu, M., Baybikov, T., Schlesinger, M., & Zakay-Rones, Z. (1997). Inhibition of sensitive and acyclovir-resistant HSF-1 strains by an elderberry extract in vitro. Xth International Congress of Virology Jerusalem, Israel; 11– 16 August 1996. *Phytoparasitica* 25: 1.
- Neznanov, N., Kondratova, A., Chumakov, K.M., Neznanova, L., Kondratov, R., Banerjee, A.K., & Gudkov, A.V. (2008). Quercetinase Pirin Makes Poliovirus Replica-



- tion Resistant to Flavonoid Quercetin. *DNA and Cell Biology*, 27(4), 191-198.
- Nováková, L., Pavlík, J., Chrenková, L., Martinec, O., & Červený, L. (2018). Current Antiviral Drugs and Their Analysis in Biological Materials – Part II: Antivirals against Hepatitis and HIV Viruses. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 147, 378-399.
- Orhan, D.D., Özçelik, B., Özgen, S., & Ergun, F. (2010). Antibacterial, Antifungal, and Antiviral Activities of Some Flavonoids. *Microbiological Research*, 165(6), 496-504.
- Park, S., Kim, J.I., Lee, I., Lee, S., Hwang, M.W., Bae, J.Y., ... Park, M.S. (2013). Aronia Melanocarpa and Its Components Demonstrate Antiviral Activity against Influenza Viruses. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 440(1), 14-19.
- Pleschka, S., Stein, M., Schoop, R., & Hudson, J.B. (2009). Anti-Viral Properties and Mode of Action of Standardized Echinacea Purpurea Extract against Highly Pathogenic Avian Influenza Virus (H5N1, H7N7) and Swine-Origin H1N1 (S-OIV). *Virology Journal*, 6, 197.
- Praditya, D., Kirchhoff, L., Brüning, J., Rachmawati, H., Steinmann, J., & Steinmann, E. (2019). Anti-Infective Properties of the Golden Spice Curcumin. *Frontiers in Microbiology*, 10, 912.
- Rauš, K., Pleschka, S., Klein, P., Schoop, R., & Fisher, P. (2015). Effect of an Echinacea-Based Hot Drink Versus Oseltamivir in Influenza Treatment: A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Multicenter, Noninferiority Clinical Trial. *Curr Ther Res Clin Exp*, 77, 66-72.
- Roschek, B. Jr., Fink, R.C., McMichael, M.D., Li, D., & Alberte, R.S. (2009). Elderberry Flavonoids Bind to and Prevent H1N1 Infection in Vitro. *Phytochemistry*, 70(10), 1255-1261.
- Ryu, Y.B., Jeong, H.J., Kim, J.H., Kim, Y.M., Park, J.Y., Kim, D., ... Lee, W.S. (2010). Biflavonoids from *Torreya Nucifera* Displaying SARS-CoV 3CLpro Inhibition. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 18(22), 7940-7947.
- Serkedjieva, J., Manolova, N., Zgórnjak-Nowosielska, I., Zawilińska, B., & Grzybek, J. (1990). Antiviral Activity of the Infusion (SHS-174) from Flowers of *Sambucus Nigra* L., Aerial Parts of *Hypericum Perforatum* L., and Roots of *Saponaria Officinalis* L. against Influenza and Herpes Simplex Viruses. *Phytotherapy Research*, 4(3), 97-100.
- Sheu, T.G., Deyde, V.M., Okomo-Adhiambo, M., Garten, R.J., Xu, X., Bright, R.A., ... Gubareva, L.V. (2008). Surveillance for Neuraminidase Inhibitor Resistance among Human Influenza A and B Viruses Circulating Worldwide from 2004 to 2008. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52(9), 3284-3292.
- Sun, P., Lu, X., Xu, C., Sun, W., & Pan, B. (2020). Understanding of COVID-19 Based on Current Evidence. *Journal of Medical Virology*.
- Ulbricht, C., Basch, E., Cheung, L., Goldberg, H., Hammerness, P., Isaac, R., ... Wortley, J. (2014). An Evidence-Based Systematic Review of Elderberry and Elderflower (*Sambucus Nigra*) by the Natural Standard Research Collaboration. *Journal of Dietary Supplements*, 11(1), 80-120.
- Uncini Manganeli, R.E., Zaccaro, L., & Tomei, P.E. (2005). Antiviral Activity in Vitro of *Urtica Dioica* L., *Parietaria Diffusa* M. et K. and *Sambucus Nigra* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 98(3), 323-327.
- Utsunomiya, T., Kobayashi, M., Pollard, R.B., & Suzuki, F. (1997). Glycyrrhizin, an Active Component of Licorice Roots, Reduces Morbidity and Mortality of Mice Infected with Lethal Doses of Influenza Virus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 41(3), 551-556.
- Vallès, J., Bonet, M.A., & Agelet, A. (2004). Ethnobotany of *Sambucus Nigra* L. in Catalonia (Iberian Peninsula): The Integral Exploitation



- of a Natural Resource in Mountain Regions. *Economic Botany*, 58(3), 456-469.
- van Rossum, T.G., Vulto, A.G., de Man, R.A., Brouwer, J.T., & Schalm, S.W. (1998). Glycyrrhizin as a Potential Treatment for Chronic Hepatitis C. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 12(3), 199-205.
- Vimalanathan, S., Kang, L., Amiguet, V.T., Livesey, J., Arnason, J.T., & Hudson, J. (2005). Echinacea purpurea. Aerial Parts Contain Multiple Antiviral Compounds. *Pharmaceutical Biology*, 43(9), 740-745.
- Weber, N.D., Andersen, D.O., North, J.A., Murray, B.K., Lawson, L.D., & Hughes, B.G. (1992). In Vitro Virucidal Effects of Allium Sativum (Garlic) Extract and Compounds. *Planta Medica*, 58(5), 417-423.
- Wen, C.C., Kuo, Y.H., Jan, J.T., Liang, P.H., Wang, S.Y., Liu, H.G., ... Yang, N.S. (2007). Specific Plant Terpenoids and Lignoids Possess Potent Antiviral Activities against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50(17), 4087-4095.
- Wu, W., Li, R., Li, X., He, J., Jiang, S., Liu, S., & Yang J. (2015). Quercetin as an Antiviral Agent Inhibits Influenza A Virus (IAV) Entry. *Viruses*, 8(1), 6.
- Xu, J., Xu, Z., & Zheng, W. (2017). A Review of the Antiviral Role of Green Tea Catechins. *Molecules*, 22(8), pii: E1337.
- Yan, H., Ma, L., Wang, H., Wu, S., Huang, H., Gu, Z., ... Li, Y. (2019). Luteolin Decreases the Yield of Influenza A Virus in Vitro by Interfering with the Coat Protein I Complex Expression. *Journal of Natural Medicines*, 73(3), 487-496.
- Yarmolinsky, L., Huleihel, M., Zaccai, M., & Ben-Shabat, S. (2012). Potent Antiviral Flavone Glycosides from Ficus Benjamina Leaves. *Fitoterapia*, 83(2), 362-367.
- Yu, M.S., Lee, J., Lee, J.M., Kim, Y., Chin, Y.W., Jee, J.G., ... Jeong, Y.J. (2012). Identification of Myricetin and Scutellarein as Novel Chemical Inhibitors of the SARS Coronavirus Helicase, NsP13. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 22(12), 4049-4054.
- Zakay-Rones, Z., Thom, E., Wollan, T., & Wadstein, J. (2004). Randomized Study of the Efficacy and Safety of Oral Elderberry Extract in the Treatment of Influenza A and B Virus Infections. *Journal of International Medical Research*, 32(2), 132-140.
- Zakay-Rones, Z., Varsano, N., Zlotnik, M., Manor, O., Regev, L., Schlesinger, M., & Mumcuoglu, M. (1995). Inhibition of Several Strains of Influenza Virus in Vitro and Reduction of Symptoms by an Elderberry Extract (Sambucus Nigra L.) during an Outbreak of Influenza B Panama. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 1(4), 361-369.
- Zandi, K., Teoh, B.T., Sam, S.S., Wong, P.F., Mustafa, M.R., & Abubakar, S. (2011). Antiviral Activity of Four Types of Bioflavonoid against Dengue Virus Type-2. *Virology Journal*, 8, 560.
- Zhuang, M., Jiang, H., Suzuki, Y., Li, X., Xiao, P., Tanaka, T., ... Hattori, T. (2009). Procyanidins and Butanol Extract of Cinnamomi Cortex Inhibit SARS-CoV Infection. *Antiviral Research*, 82(1), 73-8.



Yeni Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) için Uygur Geleneksel Tıp İlaç Önerileri

Mağfiret Abdulveli Bozlar¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Uluslararası Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Mağfiret Abdulveli Bozlar, e-mail: magfiretabozlar@gmail.com

ÖZET

3000 yıldan daha uzun tarihe sahip Uygur Tıbbi, Uygur Türklerinin kıymetli miraslarından biridir. Uygur Tıbbının bakış açısına bakılacak olur ise Uygur Tıbbi İbn-i Sina'nın teşhis ve tedavide kullandığı bakış açısının ta kendisidir. Uygur Tıbbi binlerce yıldır her türlü hastalıkta özellikle kronik hastalıklarda ve bulaşıcı hastalıkların önlemesi ve tedavisinde büyük katkılarda bulunmuştur. Veba (kara ölüm), kolera, tüberküloz, anormal hepatit A ve B hastalıklarının tedavisinde bile Uygur Tıp ilaçları kullanılarak hastaların hayatları kurtarılmıştır. Eski zamanlardan bu zamana kadar geçen süreçlerde Uygur Tıbbında solunum yolları hastalıkları için kullanılmakta olan ve antiviral etkisinin olduğu tespit edilmiş olan Uygur Tıp ilaçları Çin Halk Cumhuriyeti (ÇHC) de COVID-19 için kullanılmıştır ve güzel sonuçlar almıştır. Bu sonuçlara göre şu an için ülkemizde hâkim konumda olan Covid-19 salgının durdurulması ve tedavi edilebilmesi amacı ile bu ilaçların tedavi edici etkileri kesinlikle araştırılmalı ve Türkiye'de üretimi gerçekleştirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Uygur Tıbbi, İbn-i Sina, Covid-19, Zukam Cevheri, Zupa Cevheri, Bağışıklık sistemi ve ilaç önerileri.

ABSTRACT

With a history of more than 3000 years, Uygur Traditional Medicine is one of the most valuable and rich cultural heritage of Uygur Turks. The perspectives of Uygur Medicine in diagnostic and treatment of diseases are exactly same with Ibn-i Sina's perspectives. Since thousands of years, Uyghur Medicine has made great contributions to the prevention and treatment of all kinds of diseases, especially chronic diseases and infectious diseases. Even in the treatment of plague (black death), cholera, tuberculosis, non-A, non-B Hepatitis Uygur medicine was used and saved patients' lives by using Uygur Medicine. Uygur medical products, which have been used from ancient time until now for respiratory system diseases have been found to have antiviral effects and used for COVID-19 and have obtained good results in China. In order to win this unavoidable battle and fight, it will be definitely needed to do some research about the Uygur herbal products and productions must be carried out in Turkey.

Key words: Uygur Medicine, Ibn-i Sina, Covid-19, Zukam Cevheri, Zupa Cevheri, Immune system and drug recommendations.



GİRİŞ

Uzun ve köklü bir kültür tarihine sahip olan Uygur Türkleri Uygur tababetini dedelerinin en büyük mirası olarak kabul edip İslamiyet'ten önceki 3000 yıllık Şamanizm dönemi ve devam eden süreçte kullanmış, geliştirmiş ve büyük gelişmeler göstermiştir ve günümüze kadar ulaşmışlardır (M. Ömer, 2019; Tugba, 2018). Uygur tıbbı, İbn-i Sina Tıbbı gibi dört element talimatı (ateş, hava, su, toprak), dört hılt teorisi (kan, safra, sevda, balgam), dört mizaç (kan, safra, sevda, balgam), tabiat (bağışıklık sistemi) vb. yer almıştır (İbn-i Sina, 1995; Abdulhamid Y & Abdulhamid M, 2009; Abdulhamid Y, 2005). İbn-i Sina, Hint tıbbı ve Uygur Tıbbını çok iyi incelemiştir (Zeki, 2010).

Dört element talimatı ilk defa dünyada Uygurlar tarafından kabul edilmiştir. Aynı zamanda Yunanistan, Hindistan ve Arap ülkelerinden birçok hekim, Uygur hekimi Gazibay (330-450 M.Ö)'ın yaşadığı eski ipek yolu şehri Hotan'ın Karakaş ilçesi Aksaray kentine gelerek Gazibay'dan Uygur Tıbbını öğrenmiştir (Sidik & Muhter, 1997; Halmurat, 2013). Uygur Tıbbı bir çok kronik hastalığı tedavi edebilmektedir. Özellikle vitiligo, diyabet, şizofreni ve sedef gibi tedavisi zor olan hastalıkların tedavisi için yeni yöntemler geliştirerek tedavi edebilmeyi başarmıştır (M. Ömer, 2019).

1908 yılında Doğu Türkistan'ın Hotan şehrinde meydana gelen kolera salgınında Uygur tıp ilaçları kullanılarak bu hastalık Uygur tabibleri tarafından tedavi edilmiştir (Abdulhamid. Y, 2005). 1988 yılında Doğu Türkistan'da meydana gelen hepatit hastalığı normal hepatit A ve B den farklı olduğu için anormal hepatit A ve B diye adlandırılmıştı. Uygur Tıp hekimleri Uygur Tıp ilaçları kullanarak hastaların hayatını kurtarmışlardır ve Modern Tıp hastanelerinde tedavi gören hastaların daha hızlı iyileşmelerini sağlamışlardır (Lanjuan Li, 2014; Baki et al., 1988; Maihebureti et al. 2011; Chao Shu Yan, 1990). Aynı zamanda bu hastalık için Kasine Ereki, Diynar Şerbiti, Buzuri Şerbiti gibi Uygur

Tıp ilaçları ile birlikte esas Gülkant ve Amile Nuşdari ek olarak kullanılmıştır (Baki et al., 1988).

Korona virüs Covid-19 yeni ortaya çıkan bir ölümcül hastalık olması sebebi ile tüm dünyada tedavi için yeni ilaç çalışmaları son hızı ile yapılmaya çalışılmakta ve bu hususta araştırmalar son hızı ile devam etmektedir. Çin'in haberlerine göre, Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi ilan edilen Covid-19 tedavisi için Çin Halk Cumhuriyeti (ÇHC) de kullanan ilaçlar içinde Uygur Tıp ve Çin Tıp ilaçları da yer almaktadır. Çin Halk Cumhuriyeti'nin haberlerine göre, Çin tıp ve Uygur Tıp ilaçlarının Çin'in Wuhan, Shanghai, Guangzhou, Hubei, Jiejiang gibi büyük şehirlerin hastanelerinde yaygın bir şekilde kullandığı ve uzmanlar tarafından çok tavsiyede bulunduğu belirtilmiştir. Haberlere göre, Çin'de Uygur Tıp ilaçlarının COVID-19 için çok etkili olduğu ve Çin'de bulunan şehirlere taleplerin çokça olduğu, uzmanların bir kaç çeşit Uygur Tıp ilaçlarını COVID-19 tedavisinde yüksek oranda tavsiye ettiği, en güvenilir devlet web sayfasında yayımlanmıştır.

Yeni Koronavirüs Hastalığı genel olarak yüksek ateş ve öksürük, ilerleyen durumlarda ise solunum gücüyle ilgili seyreden bir hastalıktır. Bunlara ilave olarak bulantı-kusma, diyare, kas-eklem ağrısı, iştahsızlık gibi farklı semptomlar yada zatürre, ağır akut solunum yetmezliğinin ortaya çıkabildiği gösterilmektedir. Uygur Tıbbında zatürre ciddi akciğer hastalıklarının biri olup, sebepleri çok yönlü olmaktadır. Yukarıda bahis ettiğimiz ilaçlardan korona ile ilgili araştırmalar olmasa da başka hastalıklar için yeterli sayıda araştırmalar bulunmaktadır.

1. Zukam cevheri

Hunan of Journal of Traditional Chinese Medicine dergisinde grip olan 56 kişiden Zukam Cevherinin 42 kişi tarafından kullandığında toplam %95.24 (p<0.05) oranında başarı sağlandığı belirtilmiştir (Ay & Tang Shan, 2014). Bir araştırmada 64 ciddi üst solunum yolları hastalıklarını Zukam Cevheri ile tedavi ettiğinde %



92.19 oranında başarı sağlandığı belirtilmiştir (Zhong & Guan, 2014).

Yine bir başka bir araştırmada zुकam cevherinin inflamasyon üzerine etkili olduğu kanıtlanmış ve antiviral etkisi olduğu tesbit edilmiştir (Silafu et al., 2000). Üst solumun yolları enfeksiyonu olan 50 kişiye Zukam Cevheri verildiğinde yüksek ateş, baş ağrısı, burun akıntısı, bütün bedendeki ağrının kesilmesinde %87.58, %80.58, %89, %92,94 oranlarında iyileşme olduğu görülmüştür (Pali & Rukeya, 2010). Başka bir araştırmada Zukam Cevherinin çocuklardaki üst solumun yolları hastalıklarında 89 çocuğu iyileştirdiği, 19 çocuğun tamamen iyileştiği belirtilmiştir ve 16 çocuğa hiç etkisi olmamıştır. Toplam %87.1 oranında başarı sağlandığı görülmüştür (Meng Xiao Juan, 2012).

Yine Jingzhou Çin Geleneksel Tıp hastanesindeki 2 grup çocuk üst solumun yolları enfeksiyonu görülmüş çocuk hastalar üzerinde yapılan çalışmada, kontrol grubundaki 70 çocuğa Ribavirin enjeksiyonu, tedavi grubuna ise zुकam cevheri 5 gün boyunca kullanılmıştır. Tedaviden sonra belirtilerin iyileşmesi, tedavi öncesi ve sonrası serum SAA, WBC ve hs-CRP düzeyleri ve iki grupta advers reaksiyonlar karşılaştırıldığında kontrol ve tedavi gruplarındaki klinik etkinlik sırasıyla %85.71 ve %97.18 oranında olduğu belirtilmiştir. Tedaviden sonra ateşin düşmesi, tedavi grubunda öksürük ve farenjitin kaybolma süresi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha erken olduğu gözlemlenmiştir (P <0.05). Tedavi grubundaki SAA, hs-CRP ve WBC düzeyleri anlamlı olarak daha iyi olduğu, kontrol grubunda ise bu değerlerin tedavi grubuna oranla daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Tedavi sırasında, tedavi grubundaki advers reaksiyon oranı %4.23 olup, kontrol grubunda ise %15.71 olup kontrol gruba göre anlamlı olarak düşük olduğu ölçülmüş ve iki grup arasında anlamlı derece fark olduğu belirtilmiştir (Liu Peng & Gua Song, 2018).

Zुकam cevherinin üst solumun yolları enfeksiyonu tedavisindeki meta analizinde 1506 hastayı kapsayan bir çalışmada; toplamda gösterilen meta analiz sonuçları efektif oranı (effective

rate) (OR = 1.97, %95 CI:1.47-2.65, P <0.00001, toplam iyileşme oranı (cure rate) (OR = 2.07, %95 CI: 1.67 -2.58, P <0.00001, burun akıntısı gibi klinik bulgular (OR = -0.90, %95 CI: -1.37 = 0.43, P= 0.0002) burun tıkanıklığı (OR= -0.43, %95 CI: -0.60 -0.26, P <0.00001), öksürük (OR = -1.31, %95 CI: -1.54 -1.08, P 0.00001), boğaz ağrısı (OR = -0.49, %95 CI: -0.71 - 0.27, P <0.0001, baş ağrısı (OR = -0.75, %95 CI: -1.16-0.34, P=0.0003), ateş (OR=-2.94, %95CI: -3.39-2.49, P <0.00001) şeklinde olduğu belirtilmiştir (Yu Tong et al., 2018).

Bu araştırmada deney grubunun kontrol grubundan önemli ölçüde daha iyi olduğu tespit edilmiştir. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve üç çalışma, tedavi sırasında sırasıyla döküntü, bulantı ve kusma gibi hafif advers reaksiyonların olduğu bildirmiştir (Yu Tong et al., 2018). Ve bu ilaç ÇHC tarafından patentli bir ilaçtır.

2. Zupa Cevheri

Zupa Cevherinin klinikteki acil akciğer enfeksiyonu üzerindeki yeni tedavisi Patentli olarak sunulmuştur. Zupa Cevherinin astım tıpi bronşit tedavisindeki başarısı %94.4 olarak belirtilmiştir (Jin Minghui & Liang Jingxing, 2019). Zupa Cevherinin soğuk kaynaklı nezle nedeni ile oluşan öksürük ve ğayrı tabı-i balgam hıltı kaynaklı astım tedavisi üzerine yapılan araştırmada Zupa cevherinin öksürüğü kestiği, nezleyi hafifletme ve akciğeri koruma gibi etkilerinin olduğu tespit edilmiştir (Jin Minghui & Liang Jingxing, 2019).

Astım hastalarındaki öksürük için başarının %96.55, solunum yolu hastalıkları ve astım için %95.56, kronik akciğer hastalıkları için %90, bronşit için %96, diğer solunum yolu hastalıklarından olan öksürük için %89.13, balgam çıkarma %90.62, nefes darlığı %88.33, akciğerden patolojik seslerinden biri olan wheezinglerin azaltılmasında %92.31, genel başarı oranının ise %90.04 olduğu bildirilmiştir (Li & Hong, 2016).



Çin'in Xinhua Net'te yayınladığı bir haberde Hubei, Wuhan'da korona virüs için geleneksel tıp ilaçları kullandığı ve Hubei eyaletinde tedavi gören kişilerden %91.64 oranında ve Wuhan'da %89.10 oranında iyileşme görülmüştür. Bütün Çin'de %92.41 oranında başarı sağlanmıştır. Çin Halk Cumhuriyetinde Çin Tıbbı, Uygur Tıbbı, Tibet Tıbbı, Moğul Tıbbı ve Çin'de mevcut olan başka geleneksel tıplar Çin Tıbbı diye adlandırılmaktadır. Çin'in İstanbul Başkonsolosu Cui Wei, Çin'in Corona virüsüne karşı ilaç ve aşı çalışması hakkında bilgi verdiğinde 70 bin hastanın taburcu olmasında %94.5 geleneksel Çin tıbbının katkısı olduğunu söylemişti. Çin Tıbbında korona virüs için kullanan ilaçlar aslında Çin Tıp ve Uygur Tıp ilaçlarıdır. Çin haberlerine göre Korona salgını süresince Çin'de Geleneksel Uygur Tıbbi ilaçları COVID 19 tedavisinde yaygın kullanılmış ve halen kullanılmaktadır.

Urumçi Gov haberinde Uygur Geleneksel ilaçlardan Zukam cevheri, Zupa cevheri gibi bitkisel ilaçlar Wuhan, Hubei, Shanghai, Jiejjiang, Guangzhou gibi şehirlerde meydana gelen virüs salgınında yaygın kullanılmış, olumlu sonuçlar alınmıştır. China News haberine göre Sincan Tıp Üniversitesi 2. hastanesi korona virüs salgının başladığı andan itibaren Zukam Cevheri ve Zupa Cevheri Wuhan ve Shanghai'e göndermiştir.

Urumçi Gov'in başka bir haberinde Sarımsak kapsülü de bu süreçte yaygın olarak kullanılmıştır. Bu ilaçlar ayrıca uzmanlar tarafından süreç boyunca tavsiye edilmiştir. Yashengwang haberlerinde ise Zukam Cevheri, Zupa Cevheri, Sarımsak kapsülü ve Yizhihu Emeni Cevherinin COVID 19 tedavisinde en iyi sonucu verdiğini ifade etmiştir. Yizhihu emeni kapsülünün antiviral etkisinin olduğu viral hepatit ve karaciğer hastalıklarının tedavisine tedavi edici etkisi olduğu tespit edilmiştir.

Uygur Tababetinin eski kadim eserlerinde bahis ettiği tabiat ise bağışıklık sistemidir. Korona virüsten korunmak için stresten, korkudan, sigaradan uzak durulmalı ve yeterli uyku ve hijyene önem verilmelidir. Stress ve korku ile ilgili

İbn-i Sina'nın koyun üzerine yapan bir araştırmasında şu şekilde belirtilmiştir: "Aynı anneden doğan, aynı ağırlıkta olan iki kuzunun birini normal büyütmüş ve başka birini kurtun yanında büyütmüş ve onları aynı şekilde beslemesine rağmen kurtun yanında büyüyen kuzu zayıflamış ve uzun zaman yaşamadan ölmüştür". Uygur Tıbbında ruh amilleri çok önemlidir.

Uygur Tıp kitapları ve araştırmalara göre aşağıdakiler tavsiyede bulunuyor. Nane, reyhan, üzerlik tohumu, sandal yakarak buhur yapılmalıdır. Sirkeyi (arpa ve kepek sirkesi daha iyidir) sarımsak ile kaynatıp yine evin buhur yapılması oldukça önemlidir. İnsanların mizacı olduğu gibi iç organlarında ve bitkilerin de mizacı vardır. Bütün vücudun bağışıklık sistemini güçlendirirken Uygur Tıbbında organların da farklı yöntemler ile kuvvetlendirilmesi çok önemlidir. Her türlü meyve ya da doğal meyve suları, bal şerbeti, ada çayı, nane çayı (Rukiye et al., 2006, Aishwarya, 2015), karanfil çayı (Rukiye et al., 2006; Mayank et al., 2014.), kekik çayı (Vimalanathan & Hudson, 2018; S. Santoyo et al. 2012), meyan kökü çayı (Rukiye et al., 2006; Xican Li et al. 2013; Kuniyiko, F. et al., 2016; L.A. Baltina et al., 2009, Md Abdus Shahid, 2020; Liqiang Wang, 2015)), ihlamur çayı, rezene çayı (Rukiye, 2006; H Jalali et al., 2013; Vadlamudi, 2013; S. Duru, 2013), geven otu çayı (William, 2007; Md Abdus Shahid, 2020), oğul otu çayı (Louis, 1965; Keyvan, 2007). biberiye çayı, zencefil (Rukiye, 2006; Mihye Kim et al. 2008; Md Abdus Shahid, 2020) beyaz çay, yeşil çay (Rukiye, 2006, gibi çaylar, keçiyoynuzu, gojiberry (Shahrajabian et al., 2019), kişniş (Rukiye et al., 2006; Filomena et al., 2011) kuru incir, badem, hünnap, kara mürver (Md Abdus Shahid, 2020), her türlü meyve ve sebze, soğan, sarımsak (Md Abdus Shahid, 2020), ginseng (Md Abdus Shahid, 2020; Rukiye et al., 2006), tahin, turp (Rukiye et al., 2006; Fatima et al., 2007), hindistan cevizi yağı (Rukiye et al., 2006; Fabian & Mary 2020; Vianne 2020; CNN. Philipines, 2020; Luez et al, 2020; Guan Yu Lim, 2020; Kamalaldin et al., 2017), gulkan ve pinne gulkanı



(bunlar Uygur Tıbbında kullanan reçenelerdir), C vitamin ve D vitamini, tavsiye edilmektedir. Bunun yanında yeşil çayda gargara kılınabilir (Kuzuki et al. 2017), 4-5 damla kekik yağı günde 2 kere dil altına damlatarak kullanılabilir. Kavrulmuş, acı ve soğuk olan yemek ve içeceklerden uzak durmalıdır.

SONUÇ

Korona virüs aşısı ve tedavisi için araştırmalar devam etmektedir. Geleneksel Tıp ilaçlarında tedavi hastalıktan koruma ve tedavisinde yardımcı olmuştur. Uygur Tıbbında korona virüs için kullanan ve yukarıda bahsettiğimiz ilaçlar yıllardır Uygur Tıbbında yaygın olarak kullanılmaktadır ve Çin Sağlık Bakanlığı tarafından izinlidir. Uygur Tıbbının bulaşıcı hastalıklar için çok eski zamanlardan itibaren yaptığı mücadelelerine baktığımızda tüm bedeni ve hastalığın tesir ettiği organı güçlendirmek ön planda bulunmaktadır. Özellikle Doğu Türkistandaki yaklaşık 200 Uygur Tıp hastanesinde 78 Uygur Tıp devlet hastaneleri dahil bütün Uygur Tıp hastanelerinde reçeteli olarak solunum sistemi hastalıkları için çok yaygın kullanan ilaçları Covid-19 için de kullanılmaktadır. Belirtilen yan etkiler ise çok az düzeydedir ve kullanılan ilaçlara ilgili araştırmalar oldukça fazladır.

Uygurca yayınlara ulaşmamıza rağmen yine de bu ilaçlarla ilgili yeterli sayıda kaynak mevcuttur. Araştırmalarda Zukam cevherinin antiviral etkiye sahip olduğu, grip, aids, zatüre, ciddi üst solunum yolları hastalıklarını, öksürük, baş ağrısı, yüksek ateş, çocuklardaki ciddi üst solunum yolları hastalıkları gibi hastalıklara etkili olduğu tespit edilmiştir. Zupa Cevherinin astım tipi bronşit, kronik akciğer hastalıkları, solunum yolu hastalıkları, bronşit, çocuklardaki grip kaynaklı öksürük için iyi olduğu, nefes darlığı, soğuk kaynaklı nezle nedeni ile oluşan öksürük ve ğayrı tabı-i balgam hıltı kaynaklı astım tedavisi üzerinde yapılan araştırmada Zupa cevherinin öksürüğü kestiği, nezleyi hafifletme ve akciğerleri koruma gibi etkilerinin olduğu tespit edilmiştir.

Bu anlamda Geleneksel Uygur tababetinde grip, soğuk algınlığı, soğuktan kaynaklı zatüre, astım, öksürük, bronşit, KOAH gibi solunum yolları hastalıklarında kullanılan ve yapılan çalışmalarda olumlu yönde faydaları olan, bunun yanında daha sonra çıkan AIDS, SARS, Hepatit A ve B hastalıklarda da ayrıca antiviral yönde olumlu etki gösterdiği belirtilen ve yine Çin'de Covid-19 ile mücadelede destekleyici katkı sunan ve Çin Sağlık Bakanlığında onaylı olan ve reçetelenebilen, yan etkisi çok az ve tamamen doğal içerikli olan bu bitkisel ilaçların ülkemizde de Covid-19 ve solunum yolu hastalıkları üzerine çalışmalarının yapılması ve sonucun olumlu çıkması durumunda üretiminin yapılmasını önermekteyiz.

KAYNAKLAR

- Abdulhamid, Y., & Abdulhamid M., (2009). Uygur tibabet kamusi, 1. Cilt. 1st edition. Sincan halk sehiye neşriyatı. 1-45.
- Abdulhamid, Y., (2014) Uygur Tebabeti Asasi Neziriyeleri Dersligi. 2nd edition. Sincan Halk Baş Neşriyatı, Sincan Halk Sehiye Neşriyatı. 121-200.
- Ahmed, H., Jamalidin, B., Abdulhamid M., Osman T., Huşur, Abduwahid, H., Hebibulla A., (2009). Uygur Tibabiti Kamusi. 3.Cilt. 1st edition. Sincan Halk Sehiye Neşriyatı. 153-188, 178-181.
- Ay & Tangshan. (2014). Zu ka mu ke li zhi liao gan mao (feng re zheng) 42 li lin chuang guan cha. Huanan Of Journal of Traditional Chinese Medicine 2014 (9). (9) 43-44.
- Aishwarya B. (2015). Therapeutic uses of peppermint-a review. Journal of pharmaceutical sciences and research, 7(7), 474-476.
- Baki, T. et al; 1988. Geyri A ve B tiplik jiger yallugini Uygur Tibabetçiligide dawalaştın hulase. Uygur Tibabeti İlmi Jornali, 1988 (2). (Uygurca).
- Chao, Shu. Yan, (1990). Clinical Analysis of 3160 Patients with Epidemic non-A and non-B Hepatitis in Xinjiang of China. Kansenshogaku Zasshi. , 64(1): 105-11.



- CNN. Philipines. Tests set for possible benefits of coconut oil on COVID-19 patients. 2020. <https://cnnphilippines.com/news/2020/4/2/filipino-scientists-coconut-oil-test-benefits-coronavirus-patients.html>
- Fatima, F., Patricia, V., Carla, S., Jose, A. P., Rosa, M.S., & Paula, B.A. (2007). Chemical and antioxidative assessment of dietary turnip (*Brassica rapa* var. *rapa* L.). *Food Chemistry*, Elsevier. 105(3), 1003-1010.
- Fabian, M. D. & Mary, T. N. (2020). The Potential of Coconut Oil and its Derivatives as Effective and Safe Antiviral Agents Against the Novel Coronavirus (COVID-19). *Global Portal. Ateneo De Malina University*. <https://ateneo.edu/.../potential-coconut-oil-and-its-derivatives-effective-and-safe-antiviral>.
- Filomena, S. Susana, F. Joao, A.Q. Fernanda, C. D. (2011). Coriander (*Coriandrum sativum* L.) essential oil: its antibacterial activity and mode of action evaluated by flow cytometry. *Journal of Medical Microbiology*. 60(10), 1479-1486.
- Guan Y.L. Coconut and Covid-19: Philipines Studying Antiviral Properties of Coconut Oil as Potential Treatment. *NUTRA Ingredients-Asia.com*. <https://www.nutraingredients-asia.com/Article/2020/03/11/Coconut-and-COVID-19-Philippinesstudying-antiviral-properties-of-coconut-oil-as-potential-treatment>
- Halmurat, U. Greco- Arab-Uyghur Medicine. (2013). Includes index. ISBS 978-0-615-83579-2. Printed in United Nations of America. 13-25
- H Jalali, A Bassiri, H, Jalal. (2013). Evaluation of Antioxidant Activity of Fennel (*Foeniculum vulgare*) Seed Extract on Oxidative Stability of Olive Oil. *Journal of Chemical Health Risks*. 3(2):53-61, ISSN:2251-6719.
- İbn-i Sînâ, El-Kânûn fi't-Tıbb, II. Esin. K. (1995). (çevri) 1. kitap. 1st edition. Atatürk Kültür, Dil ve Tarihi Yüksek Kurumu Atatürk Kültür Merkezi. Merkezi Yayınları, Ankara. 6-23.
- Jin Minghui & Liang Jingxing (2019), 1 H³Y^{-a} 颯²É联 | X@s 魯¥q⁻ S钠^av 疗 0p0I《y¹ Â变ÉY⁰Ê-0³Y^a0临 § É-ã^{..} s广 | {00 医药0j学学报. *Guangzhou zhongyiyao daxue xuebao*. 2019(036), 008. 1155-1160.
- Kazuki, I., Yohei, K., Maiko, A., Hiroshi, Y. (2017). Effects of green tea gargling on the prevention of influenza infection: An analysis using Bayesian approaches. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 23(2). <https://www.liebertpub.com/journal/acm>. <https://doi.org/10.1089/acm.2016.0094>
- Keyvan, D., Damien, D., Paivi P.O., Yusrida, D., Into, L., Raimi, H. (2007). Chemical composition and in vitroantioxidative activity of a lemon balm (*Melissa officinalis* L.) extract. *LWT - Food Science and Technology*. 41(3) 391-400.
- Kunihiko, F et al., (2016). Antiviral and antitumor activity of Licorice Root extracts. *International Journal of Experimental and Clinical Pathophysiology and Drug Research*. 30 (6). 777-785.
- Lanjuan Li. (2014). *Viral Hepatitis in Southern Asia. Abnormal B Hepatitis in Xinjiang. Routledge Handbook of Global Public Health in Asia*. 240-248. Published April 16, 2014 by Routledge. 109 B/W Illustrations. 738.
- L.A. Baltina et al. (2009). Prospects for the creation of new antiviral drugs based on glycyrrhizic acid and its derivatives (a review). *Pharmaceutical Chemistry Journal. Search for New Drugs*. 43(10).
- Li, Z. Y. & Hong, Z. Z. (2016). Han chuan zu pa ke li dui han xing nai zi lai suo zhi ke sou j i yi yan yan jiu. *Xian Dai Zhong ao Yan Jiu Yu Shi Jian*. 30(1).
- Liu Peng, Wang Guo-song, (2018). *Jingzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine. Zukamu Granules combined with ribavirin in*



- treatment of acute upper respiratory tract infection in children. *Drugs & Clinic*. 2018(12).
- Liqliang Wang, Rui Yang, Bochuan Yuan, Ying Liu, Chunsheng Liu (2015). The antiviral and antimicrobial activities of licorice, a widely used Chinese herb. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 5(4) 310-315.
- Louis, S. K., Ronald, A. C., Ernest, C.H. (1965). Antiviral activity of lemon balm plant. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 130(1).
- Luiz et al., (2020) Virgin coconut oil supplementation prevents airway hyperreactivity of Guinea pigs with chronic allergic lung inflammation by antioxidant mechanism. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Hindawi. Vol 2020. 1-15.
- Maihebuti, A., Sharifa, E. W. P., & Syed, A., S. (2011). Role of traditional and complementary medicine in universal coverage. *Malaysian Journal of Public Health Medicine*, 11(2), 1-5. www.mjphm.org.my>mjphm
- Abdus Shahid, Mohammad Asaduzzaman Chowdhury, Mohammad Abul Kashem, (2020). Scope of natural plant extract to deactivate COVID-19. *Biopolymers*. <https://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-19240/v1>
- M. Ömer Nezeri. (2019). Dört madde nazariyesi (teorisi). *Geleneksel Tıbbi Giriş Uygur Tebabeti*. 1st edition. Gebze Teknik Üniversitesi. 1-9.
- Mayank, A. Sonam, A. Radhika, R. Pallavi, S. Adyanthaya, BR. Gupta, H.L. (2014). A review on uses of clove in oral and general health. *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology*, 2(4), 1321-1324. www.ijrbp.com.
- Meng Xiao Juan. (2012). Wei yao zu ka mu keli zhi liao xiao er ji xing shang hu xi dao gan ran de chang yan jiu. *Xinjiang Zhongyiyao*. 30(5).
- Mihye Kim et al. 2008. Zerumbone, a tropical ginger sesquiterpene, inhibits colon and lung carcinogenesis in mice. *International Journal of Cancer*. 124(2). 264-271.
- Pali & Rukiye. (2000). Zu ka mu ke li zhi liao shang hu shi dao gan ran 50 li lin chuang cha. *Zhongguo Minzu Mingjian Yiyao Zazhi*. 45(1).
- Rukiye, S. et al., (2006). Uygur Tibabeti Ham Dorilar İlmi 1. Tom. 1st edition. Sincan Halk Sehiye Neşriyatı. 147-148. 413-414. 95-96. 179-182. 113-115. 103-106. 83-84. 147-148. 95-96.
- Rukiye, S. et al., (2006). Uygur Tibabeti Ham Dorilar İlmi 2. Tom. 1st edition. Sincan Halk Sehiye Neşriyatı. 233-234, 231-232, 77-79, 424-428.
- Rukiye, S. et al., (2006). Uygur Tibabeti Ham Dorilar İlmi 3. Tom. 1st edition. Sincan Halk Sehiye Neşriyatı. 37- 38. 72. 342-343. 264-266.
- S. Duru, U. Koca, S. Öztekin, Ç. Olguner, A. Kar, C. Çoker, Ç. Ulukuş, C. Taşç, Z. Elar. (2013). Antithrombin III pretreatment reduces neutrophil recruitment into the lung and skeletal muscle tissues in the rat model of bilateral lower limb ischemia and reperfusion: a pilot study. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 23(1), Nov – Dec 2013; no 45, 237-242.
- S. Santoyo, L. Jaime, M. R. García-Risco, A. Ruiz-Rodríguez & G. Reglero (2014) Antiviral properties of supercritical CO2 extracts from oregano and sage. *International Journal of Food Properties*, 17:5,1150-1161.
- Shahrajabian, M. H., Khoshkham, M., Sun, W., & Cheng, Q. (2019). A review of three ancient Chinese herbs, goji berry, ginger, and ginseng in pharmacological and modern science. *J. BIOL. ENVIRON. SCI*, 13(39), 161-171.
- Sidik, R., Muhtar, M., (1997). Gazibay. Meşhur Uygur Tiwipliri. 1st edition. Kaşkar Uygur Neşriyatı. 1-5.
- Silafu, Hamulati, Xiao Kaiti. (2000). Zukamu granüllerinin anti-inflamatuar etkisi deneysel araştırma. *Çin Materia Medica Farmakolojisi ve Klinikleri*. 16 (1): 33-35
- Tugba, G. S., (2018). Uygur halk hekimliği uygulamalarında çay ve işlevleri. *Uluslararası*



Uygur Araştırmaları Dergisi, Dergi Park.
(11), 68-74.

Vadlamudi T, Kotha P, Kotaiah , Venkataramana
S. G., (2013). Flavonoids Isolated from *Foeniculum vulgare* (Fennel) have Virostatic Ef-
ficiency Against Bluetongue Virus. *Int. J.*

Pharm. Sci. Rev. Res., 23(1), Nov – Dec
2013; no 45, 237-242.

Vianne, B. Coronavirus Treatment Update: Vir-
gin Coconut Oil (VCO) Being Tested As Pos-
sible Cure For COVID-19. *Latin Time.*



Traditional medicinal plants used for the treatment of viral infections: A short review

Fatıma Uzar^{1*}  İsmail Uzar² 

¹University of Health Sciences, Institute of Health Sciences, Istanbul, Turkey

² Bezmialem Foundation University, Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Fatıma Uzar, e-mail: fatimauzar@gmail.com

ABSTRACT

Viruses are among the most infectious microorganisms and have been present alongside humans throughout history. Viruses infecting humans can be divided into DNA or RNA viruses. It is important to be familiar with the viral replication cycles and the infection mechanisms of each class of viruses in order to produce efficient vaccines and develop effective treatment regimens, which will help mankind prevent or minimize pandemics such as the current COVID-19 pandemic. Many antiviral drugs are used as broad spectrum to attack common factors of viral infections. However, absence of equal accessibility worldwide and cost of treatments and vaccines, together with the undesirable side effects of these drugs encourages us to venture into alternative treatment modalities. This short review will focus on plants used in traditional medical systems worldwide and their corresponding pharmacological trials, both *in-vitro* and *in-vivo*. Medicinal plants used for Herpesviridae and Hepatitis B virus was addressed when considering DNA viruses, while plants used to treat HIV, influenza, and the Coronaviridae family was discussed under the scope of RNA viruses. Our results indicate that many drugs were developed from natural sources and many plants are yet to be explored for their potential specific and broad-spectrum effects against common viral infections.

Key words: viral infection, medicinal plants, traditional medicine, ethnopharmacology, ethnobotany

ÖZET

İnsanlık tarihi boyunca varlığını muhafaza eden virüsler, en bulaşıcı mikroorganizmalardan sayılabilir. İnsanları enfekte eden virüsler DNA veya RNA virüslerine ayrılabilir. İnsanlığın, mevcut COVID-19'a benzer pandemikler önlemesine veya en aza indirmesine yardımcı olacak etkili tedavi yöntemleri geliştirmesi için, her bir virüs sınıfının viral replikasyon döngülerine ve enfeksiyon mekanizmalarına aşina olması önemlidir. Çoğu antiviral ilaçlar, geniş spektrumlu olup ortak viral enfeksiyon faktörlerini hedef alır. Ancak dünya genelinde eşit erişilebilirlik olmaması ve yüksek maliyet ile istenmeyen yan etkiler, alternatif tedavi yöntemlerine girmemizi teşvik etmektedir. Bu kısa inceleme, dünya çapında viral enfeksiyonları tedavi etmek için geleneksel tıbbi sistemlerde kullanılan bitkiler ve bunların *in-vitro* ve *in-vivo* farmakolojik çalışmalarına odaklanacaktır. DNA virüslerinden Herpesviridae ve Hepatit B virüsü için kullanılan tıbbi bitkiler ele alınırken, HIV, influenza ve Coronaviridae ailesini tedavi etmek için kullanılan bitkiler, RNA virüsleri kapsamında tartışıldı. Sonuçlarımız, doğal kaynaklardan birçok ilacın geliştirildiğini, ve birçok bitkinin yaygın viral enfeksiyonlara karşı potansiyel spesifik ila geniş spektrumlu etkileri için henüz yeterince araştırılmadığını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: viral enfeksiyon, tıbbi bitkiler, geleneksel tıp, etnofarmakoloji, etnobotani



INTRODUCTION

Viruses are the most abundant biological entities on Earth and are widely present as parasites in cellular life. They date back to well before humankind's history. They are important agents of many infectious diseases most of which are transmitted from animals. Viruses depend entirely on living cells as hosts for all aspects of their life cycle (Waterson & Wilkinson, 1978).

Apart from their certain benefits, viruses cause a wide range of diseases in humans like the common colds and the rabies. They also play a role in several types of cancer (F. Huang et al., 2016). Viruses do not only cause harm for individuals they can also affect the well-being of societies. Smallpox and Human Immunodeficiency Virus (HIV) are two of the many examples that can be given. For this reason, understanding the nature of viruses, the mechanism of their replication and their pathogenesis is important for taking counteractive measures in the prevention, diagnosis, and treatment of viral ailments through the development of vaccines, diagnostic reagents and anti-viral drugs. Vaccines can save the lives of millions and bring about the end of viral diseases just like in the case of Smallpox virus which was eradicated (WHO, 2014).

Viruses can only replicate and produce new infectious viruses through the attachment and entry into the host cell. Production of viral mRNA and its translation by host ribosomes, genome replication and assembly and release of new viruses containing the genome, all takes place inside the host. The newly formed viruses can then spread and infect other cells (Wagner & Krug, 2020)

Viruses may have DNA or RNA as their genetic material. DNA viruses, such as chickenpox, Hepatitis B and Herpesvirus, can direct the host cell's replication proteins to synthesize new copies of the viral genome and to transcribe and translate that genome into viral proteins. While RNA viruses, such as rabies, hepatitis C and the Coronavirus, encode enzymes that can replicate RNA into DNA, which cannot be done by the host cell. These RNA polymerase enzymes are more likely to make copying errors

than DNA polymerases and, therefore, often make mistakes during transcription. For this reason, mutations in RNA viruses occur more frequently than in DNA viruses. This causes them to change and adapt more rapidly to their host (Lodish et al., 2000).

The culturing of the Herpes simplex virus was first carried out in 1925, which paved the way for the development of treatment and possibly prevention methods (Parker Jr & Nye, 1925). Acyclovir is a drug developed and patented in the 70's from nucleosides obtained from the Caribbean sponge, *Cryptotethya crypta*, and together with its derivatives forms the basis for herpes treatment (Schaeffer, Gurwara, Vince, & Bittner, 1971). The general idea behind antiviral drug design is identifying targets such as proteins or parts of proteins, preferably those that are common among many viruses. Nowadays, it is possible to develop newer drugs suitable for new targets at the molecular level using computer-aided design programs.

Antiviral drugs usually cause undesired side-effects such as nausea, vomiting, hallucinations, and worsening of asthma conditions (Stiver, 2003). As an example, the use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) in the treatment of AIDS can lead to hepatic failure and lactic acidosis (Lewis, Day, & Copeland, 2003). This, together with the emergence of resistant strains (Sheu et al., 2008; Wyles, 2013) urges the scientific community to explore and research more options for the discovery and development of antiviral drugs for the treatment of diseases and production of possible vaccines (Birkmann & Zimmermann, 2016; Trembl et al., 2020). Drug discovery from natural resources is a practice adopted by many traditional medicine systems throughout mankind's history. Some of the major known systems include Ayurveda, Unani, traditional Chinese medicine (TCM), Kampo, and Jamu. Although most of medicinal plant usage is recorded in pharmacopoeias and ancient texts, it is possible to access numerous ethnobotanical studies concerning the use of plants as medicines and food in different regions of the world and use



these studies as a starting point for drug discovery.

Due to their low toxicity, renewable resources, biodegradability and in most cases low cost, the isolation of biologically active compounds from natural resources has gained more attention (Brahmachari, 2012). With the advent of new technologies in the fields of biology and chemistry – mostly the ‘omics’ – the pharmacological effects of potential drug substances can now be analyzed more thoroughly. Moreover, the more accurate establishment of synergic effects between natural products enables the development of newer methods for disease treatment and hopefully prevention. Bioactive compounds from medicinal plants were proven to be active against a wide range of virally infectious species, some of these compounds are flavonoids, coumarins, polyphenols, tannins, terpenoids, essential oils, alkaloids, polysaccharides and proteins (Abad, Bedoya, Apaza, & Bermejo, 2012; Bekut et al., 2018; Mukhtar et al., 2008; Naithani et al., 2008).

In light of the abundance of information available to us, this short review will attempt to summarize the available literature in relation to the most infectious viral diseases and the treatment strategies employed in this regard. The focus will be on plants used in traditional medical systems throughout the world, that were documented through ethnobotanical analysis. The active constituents and the related pharmacological studies on biological activity were also included in this study.

1. METHODOLOGY:

Ethnopharmacology is defined as “the interdisciplinary scientific exploration of biologically active agents traditionally employed or observed by man” (Bruhn & Helmstedt, 1981; Rivera et al., 2014). Based on this, the present article will explore the treatment methods employed worldwide in traditional medicine systems. The most known databases were researched, namely PubMed, Science Direct, and Web of Science, using the keywords: “plant name”, “disease name”, “disease family”, antiviral, ethnobotany, ethnopharmacology, herbal medicine, traditional, herb, extract. In

traditional medical records, plants are recorded based on the symptom they treat. Hence, symptoms of each disease as mentioned in the WHO fact sheets were used as search keywords as well.

The records can be subdivided according to the type of viral infection it addresses. In this article we will be focusing on the pandemic and endemic viral infections mentioned in the World Health Organization (WHO)’s website. Both review articles and scientific articles, based on recorded traditional uses and pharmacological evaluation, were summarized here. Articles were selected based on their metric, coverage, H index, and quartile. Moreover, the general quality and authenticity of the information based on other more reliable literature was taken into consideration.

2. RESULTS AND DISCUSSION:

The results were discussed as shown in the sub sections below. Most research revolved around plants with potential activity against some of the most common viral infections namely those caused by Herpes Simplex virus (HSV), HIV, Hepatitis, A, B, and C viruses (HAV, HBV, HCV), and Influenza virus (IV). The most common DNA viruses were those belonging to the family Herpesviridae and the HBV. As for RNA viruses, the most common ones were IV, HIV, the viruses belonging to the Flaviviridae family, and last but not least, based on current events, the viruses from the Coronaviridae family, which will be discussed in the final part of the article, together with current treatment regimens being adopted during the newest COVID-19 pandemic.

2.1. DNA viruses: Herpesviridae and Hepatitis B

The family Herpesviridae contains viruses such as Herpes Simplex (HSV), chicken pox, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and Varicella zoster virus. It has a double stranded DNA enclosed in an icosahedral envelope (Denaro et al., 2019). Concurrently to its vast spread in the world, the number of studies on possible cures based on traditional medical systems is quite high. Two of the most common



diseases of the Herpesviridae family are HSV-1 and HSV2, and are recorded in WHO fact sheets as a lifelong infection, with an estimate HSV-1 infection for 67% of people under the age of 50 worldwide (WHO, 2017).

Hepatitis B (HB) is an infectious disease caused by the hepatitis B virus (HBV) that affects the liver (Logan & Rice, 1987; WHO, 2019a). It can cause both acute and chronic infections with over 750,000 deaths occurring from hepatitis B each year. *HBV* is a partially double-stranded DNA virus, a species of the genus *Orthohepadnavirus*, and a member of the Hepadnaviridae family of viruses (W.-S. Ryu, 2016). The virus particle (virion) consists of an outer lipid envelope and an icosahedral capsid (Locarnini, 2004). The virus is one of the smallest enveloped animal viruses. Vaccines for the prevention of hepatitis B have been routinely recommended for babies since 1991 in the United States (Schillie et al., 2013) and the first dose is generally recommended within a day of birth (Diseases, 2017).

Euphorbia spp. are known in many folk medicinal systems to possess antiviral, antifungal, and antibacterial activities. While some records, like the Rwandan folk medicine, show antiviral related use of its leaves and stems against poliomyelitis, aphtha, and diarrhea (Vlietinck et al., 1995) other medical systems, like that of the Amazonian people, have records of its use in skin ailments or other seemingly unrelated conditions (MACRAE, HUDSON, & TOWERS, 1988). Dioscorides's *De Materia Medica* contains a depiction of the collection of the latex of a *Euphorbia* plant (Appendino & Szallasi, 1997).

The triterpenes and steroid content of *E. denticulata* Lam., especially betulin, was effective against HSV-1, and it was indicated that the effects were exerted at 2.0 hours post-infection, where it is early on in the replication stage of the virus (Shamsabadipour et al., 2013). Another species named *E. spinidens* Bornm was also able to inhibit the earlier stages of HSV-1 replication (Karimi, Mohammadi-Kamalabadi, Rafieian-Kopaei, Amjad, & Salimzadeh, 2016). A study on the diterpenoids obtained from the

acetone extract of *E. milii* Linn. showed promising results against the Epstein-Barr virus's lytic replication (S. N. Liu et al., 2017). Kim and colleagues also recorded effectiveness of *Euphorbia spp.* against the Epstein-Barr virus (D. eun Kim et al., 2018). The tannin isolate named putranjivain A from *E. jolkini* was shown to have antiviral effect against HSV-2 at the later stages of viral replication (H. Y. Cheng et al., 2004).

Belonging to the family of Phyllanthaceae, another plant worth mentioning due to its frequent appearance in the literature is *Phyllanthus urinaria* L.. This plant was used in China's folk medicine as a remedy for hepatitis B, nephrolithiasis, pain, and jaundice (Wei et al., 2005), while in Trinidad and Tobago, it is used to treat diarrhea (Lans, 2007). In the Peruvian Amazon, decoctions of the plant are drunk to treat hepatitis (Roumy et al., 2020). The roots and stem of this plant were also used against HBV among other problems in Korea (Bae, Kim, & Choi, 2009). Recorded pharmacological studies exist on its activity against HSV-1 and HSV-2 due to its tannin content (Hua-Yew Cheng et al., 2011; C.-M. Yang, Cheng, Lin, Chiang, & Lin, 2005; C. M. Yang, Cheng, Lin, Chiang, & Lin, 2007). Other species in the genus *Phyllanthus* were reviewed recently for their active constituents and biological effects (Qi, Hua, & Gao, 2014). According to a review, there is recorded use of *P. orbicularis* against bovine herpesvirus-1 (BHV-1), HSV-2, and adenovirus-7 (AV-7) (Del Barrio & Parra, 2000). Additionally, in another study, the plant was shown to have inhibitory effect against the early replication and DNA synthesis of HSV-2, and this effect was attributed to its epicatechin and procyanidin content (Álvarez et al., 2012). A research was carried out to assess the *in-vitro* and *in-vivo* effects of *P. niruri* L. against HBV. The results indicate that the lignan content named niranthin, could be effective in reducing the viral load and offer hepatoprotective effects (S. Liu et al., 2014). However, one clinical trial was conducted to test the plant on patients with chronic HBV and no significant differences were observed in the viral loads of the treatment and placebo groups (Bauguera et al., 2018).



Morus alba, a plant mentioned in the Chinese pharmacopoeia (Pharmacopoeia Commission of People's Republic of China, 2000) to remove lung heat and relieve asthma, has been studied for the biological activity of its various parts. Of interest is a research conducted in 2003 that aimed to characterize the root bark extract's active constituents and assess its antiviral activity. The results showed potent activity of the flavonoid Leachianone G against HSV-1 (Du et al., 2003).

The use of *Quercus brantii*'s against diarrhea and stomach ulcers were recorded (Mosaddegh, Naghibi, Moazzeni, Pirani, & Esmaeili, 2012). Although stomach ulcers maybe unrelated to the underlying viral infectious diseases mechanisms, it is well known that diarrhea (acute gastroenteritis) is one of the symptoms in some virally infectious diseases such as norovirus, cytomegalovirus, viral hepatitis, and rotavirus (Grytdal et al., 2016). Thus, it is natural to infer the possible presence of antiviral activity of this plant. Indeed, the activity of *Q. brantii* extract against the herpes simplex virus was studied to reveal its prevention of the viral entry into the host cell due to its condensed tannin content (Karimi, Rafieian-Kopaei, Moradi, & Alidadi, 2017). Additional details can be found in Table 2.1.

2.2: RNA viruses

2.2.1: HIV

Belonging to the Retroviridae family, HIV is a virus that attacks the body's immune system, specifically the white blood cells known as CD4. HIV is significant due to its major role in Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) (Douek, Roederer, & Koup, 2009; Weiss, 1993), which enables the virus to thrive through progressive failure of the immune system via life-threatening opportunistic infections and cancers (Powell et al., 2016).

HIV has a spherical shape around 60 times smaller than a red blood cell, with a diameter of about 120 nm (Harvey, 2007), and two copies of positive-sense single-stranded RNA enclosed in a conical capsid (Kuiken et al., 2009). The treatment regimens include the use of multiple

antiretroviral drugs known as antiretroviral therapy (ART) which will reduce the viral load in the blood to an undetectable level and prevent transmission by 96%. Due to the advances, it is now considered a chronic condition with increasingly rarer instances of progression to AIDS. However, the ART should be taken every day in a patient's lifetime, hence with loss of access to ART, alternative medicines must be considered (WHO, 2019b).

One of the methods of suppressing HIV is by inhibiting the virus's reverse transcriptase (RT) enzyme. According to Chinsebu's research, most RT inhibitors were present in plants belonging to the Lamiaceae (13.7%), Fabaceae (10.7%), Euphorbiaceae (9.9%), Clusiaceae (6.1%), Asteraceae (4.6%), Combretaceae (4.6%), and Moraceae (3.0%) families (Chinsebu, 2019). Among the Lamiaceae family, the subfamilies Neptoideae and Lamiodieae containing rosmarinic acid and iridoids respectively have been studied for the antibacterial, antifungal, and antioxidant properties of their essential oils. Among plants that possess anti-RT activity, anti-HIV protease and integrase activities, and DNA copying inhibitory activity for HIV are *Thymus sp.*, *Mentha sp.*, *Rosmarinus sp.*, *Melissa sp.*, *Origanum sp.*, *Ocimum sp.*, *Prunella sp.*, *Hyssopus sp.*, *Salvia sp.*, and *Saturja sp.* (Bekut et al., 2018).

During the early middle ages, it was common for emperors to establish medicinal herb gardens either in their palaces or in monasteries. One such garden was ordered by King Charles the Great (747-814). The garden named *Capitulare de villis* contained majority of the plant species of the family Lamiaceae mentioned above, due to their medicinal value (Heinrich et al., 2018). *Mentha sp.* were used for headache, bronchitis, lung inflammation, and for improving the general health among Albanians and Serbians from South Kosovo (Mustafa, Hajdari, Pulaj, Quave, & Pieroni, 2020). On the Javor Mountain of Bosnia and Herzegovina Lamiaceae family plants are used for cough, asthma, respiratory infections, fever, and cold (Savić, Mačukanović-Jocić, & Jarić, 2019)

Table 2.1: Plants used traditionally against DNA viruses

Plant Family	Scientific name	Active ingredient(s)	Traditional use	References
			Biological activity	
Aloaceae	<i>Aloe spp.</i>	Aloin B and aloe-emodin	Cold, fever (Zulu medicine) Anticatarrah (Catalonia) Chest complaints (Namibia) Fever, lung disorders (Pakistan) Fever/malaria (Uganda) Anti HBV	(Hutchings, 1996) (Bonet, Parada, Selga, & Vallès, 1999) (Koenen, 2001) (Yaseen et al., 2015) (Anywar et al., 2020) (Parvez et al., 2019)
Anacardiaceae	<i>Rhus spp.</i>	Gallic acid	Arthritis (Thailand) Purgative, lung rejuvenator, anti-asthma (Bhutan) Anti HSV-1 and HSV-2 activity	(Salguero, 2003) (Djakpo & Yao, 2010) (Reichling, Neuner, Sharaf, Harkenthal, & Schnitzler, 2009)
Araliaceae	<i>Hydrocotyle sibthorpioides</i>	Asiaticoside	Hepatitis, herpes (TCM) Anti-HBV	(Au et al., 2008) (Q. Huang et al., 2013)
Asteraceae	<i>Artemisia capillaris</i> Thunb.	Pumilaside A and enediyne glucosides	Liver disease, indigestion, abdominal pain (South Korea) Liver disease, hepatitis (India) Jaundice, hepatitis (Mauritius) Anti-HBV Anti-HBV	(H. Kim & Song, 2011) (Thakur et al., 2016) (Suroowan, Pynee, & Mahomoodally, 2019) (Zhao et al., 2014) (Geng et al., 2018)
Euphorbiaceae	<i>Euphorbia spp.</i>	4,4 dimethyl steroids	Sore throats (China) Cough, bronchial infections, inflammation (Jammu and Kashmir and India) Fungal infections, sores (Jammu and Kashmir) Anti HSV-1 Anti EV71 and anti HRV	(Zheng & Xing, 2009) (Gairola, Sharma, & Bedi, 2014) (Shah, Bharati, Ahmad, & Sharma, 2015) (Shamsabadipour et al., 2013) (B. Wang et al., 2018)
Fagaceae	<i>Quercus brantii</i> Lindl	Condensed tannins	Stomach ulcers, diarrhea (Iran) Anti HSV-1	(Mosaddegh et al., 2012) (Karimi et al., 2017)
Rosaceae	<i>Prunus dulcis</i> (Mill.) D.A. Webb	Quercetin, epicatechin, and catechin	Buccopharyngeal antiseptic (Catalonia) Sore throat (southern Italy) Cough (southern Italy) Antitussive (eastern Mallorca) Anti HSV-1 Anti HSV-1	(Agelet & Vallès, 2003) (Pieroni, Quave, & Santoro, 2004) (Scherrer, Motti, & Weckerle, 2005) (Carrió & Vallès, 2012) (Bisignano et al., 2017) (Musarra-Pizzo et al., 2019)
Saururaceae	<i>Houttuynia cordata</i> Thunb.	Quercetin, quercitrin or isoquercitrin and houttuynoid A	Herpes, smallpox (China) Cold, flu, diarrhea (China) Cough, fever, infant fever (Laos) Common cold (Thailand) Anti HSV-2 Anti HSV-1	(S. Li et al., 2006) (Au et al., 2008) (De Boer, Lamxay, & Björk, 2012) (Panyadee, Balslev, Wangpakapattanawong, & Inta, 2019) (X. Chen et al., 2011) (T. Li et al., 2017)

HSV-1: Herpes Simplex virus type 1; HSV-2: Herpes Simplex virus type 2; EV71: Enterovirus 71; HRV: Human rhinovirus; HBV: Hepatitis B virus.



According to Ibn al-Baytar's (1197-1248) *Kitab al-Yami' li-mufradat al-adwiya wa-l-aghdiya* (the *Compendium of Simple Medicaments and Foods*), most members of the Lamiaceae family were used for digestive followed by respiratory illnesses, while the most mentioned plant is *Ocimum basilicum* (El-Gharbaoui, Benítez, González-Tejero, Molero-Mesa, & Merzouki, 2017). The Rasta bush doctors in the Western Cape of South Africa use species of this family for hypertension, cancer, ulcers, gout, general health tonic, respiratory ailments, asthma, bronchitis, cold, fever, cough, and diarrhea (Aston Philander, 2011).

Hyssopus officinalis was shown to inhibit HIV replication due to its polysaccharide type compound content (Kreis, Kaplan, Freeman, Sun, & Sarin, 1990). The use of the whole plant of *Melissa officinalis* L. was recorded as an anti-HIV agent. The extracts of *M. officinalis* L., *Mentha × piperita* L., and *Salvia officinalis* L. exhibited strong antiviral effects by inhibiting the viral replication at its earlier stages prior to entry into host (Geuenich et al., 2008). Some studies conducted address the latent HIV which may later resurface and lead to infections. One such drug being considered for human clinical trials is prostratin, which is an ester isolated from the tropical plant *Homalanthus nutans* of the Euphorbiaceae family. This compound can block HIV infections as well as induce the latent virus's expression (Kulkosky et al., 2001; Rullas et al., 2004; Salehi et al., 2018). Triterpenes isolated from *Ocimum labiatum* was shown to have a similar effect on activating latent HIV, and thus having the potential to be used as an adjuvant in ART (Kapewangolo, Omolo, Fonteh, Kandawa-Schulz, & Meyer, 2017).

Artemisinin, a compound isolated from the plant *Artemisia annua* L., which is a famous traditional plant in the Chinese folk systems, has gained popularity, together with its semisynthetic forms, for its major role in the treatment of malaria disease caused by a parasitic worm. Apart from being an approved medicine by the

Food and Drug Administration (FDA) of the United States, it has produced a Nobel prize in 2015 in medicine for its discoverers. When analyzing the local uses of this plant, a survey conducted by Willcox in 2011 found that most local people of Kenya and Uganda used this plant for conditions other than malaria as well, such as diarrhea, abdominal pain, and HIV/AIDS (Willcox et al., 2011). *A. annua* tea infusions were shown to possess anti-HIV activity *in-vitro* with low toxicity (Lubbe, Seibert, Klimkait, & Van Der Kooy, 2012). A few more plants were included in table 2.2 below.

2.2.2: Influenza viruses

Influenza viruses have originated from the Spanish flu in 1918, and swine flu in 2009 (Sriwilajaroen et al., 2012). These viruses belong to the Orthomyxoviridae family and have single stranded negative sense RNA enclosed in capsids (Denaro et al., 2019). Due to the high mutation rates of these virus they reoccur seasonally as flu and cold and are an important category of viruses that need continuous attention for cure and vaccine development. Drug development for influenza viruses targets the neuroaminidase (NA) protein present on the virus which is essential for its replication (Denaro et al., 2019). Some of the plants used traditionally and researched for their pharmacological properties will be discussed here.

An interesting study on *Aloe* species was conducted by Glatthaar-Saalmüller and colleagues on the use of Biaron C[®] (a product containing *Aloe arborescens* Mill., Vitamin C, and *Aronia melanocarpa* Elliot. succus) against viruses causing upper respiratory tract infections. The results showed excellent inhibitory effect against the replicatory ability of orthomyxoviridae – influenza A and influenza B viruses, as well as two non-enveloped RNA viruses belonging to the Picornaviridae family (Glatthaar-Saalmüller et al., 2015).

Table 2.2: Traditional medicinal plants possessing anti-HIV activity

Plant family	Scientific name	Active ingredient(s)	Traditional use	References
			Biological activity	
Acanthaceae	<i>Andrographis paniculate</i> Nees	Andrographolide	Liver disease (Ayurveda)	(Chturvedi, Tomar, Tiwari, & Singh, 1983)
			Rid the body of heat in fevers and dispel toxins (TCM)	(Reddy et al., 2005)
			Common colds (Scandinavian countries)	(Caceres, Hancke, Burgos, & Wikman, 1997)
			Increase in the level of CD4 ⁺ lymphocytes	(Calabrese et al., 2000)
			Anti-HIV activity	(Reddy et al., 2005)
Acanthaceae	<i>Avicenna marina</i>	Iridoid glycoside	Snakebites, wounds, abscess, blotch (Iran)	(Safa et al., 2013)
			Ulcers, rheumatism, smallpox (Australasian countries)	(Duke, 1991)
			Skin parasites and gangrenous wounds (India)	(Mohan, Rao, & Pragada, 2014)
			Anti-HIV-1 replication	(Behbahani, 2014)
Clusiaceae	<i>Calophyllum brasiliense</i>	Tricyclic coumarin	Warts (Brazil)	(Lago et al., 2016)
			General infections, indigestion (Brazil)	(Ribeiro, Bieski, Balogun, & Martins, 2017)
			Inhibits viral replication by suppressing NF-κB activation	(Kudo et al., 2013)
			Inhibits HIV-1 RT*	(César et al., 2011)
Fabaceae	<i>Acacia spp.</i>	Acaconin protein, catechins, kaempferol, rutin, ferulic acid and caeffic acid	Flu/cold, cough, headache, chicken pox (Argentina)	(Suárez, 2019)
			Diarrhea, chest problems, cold, flu (South Africa)	(Mhlongo & Van Wyk, 2019)
			Inhibits HIV RT*	(Lam & Ng, 2010)
			Inhibits viral protease	(Modi et al., 2013)

*Reverse transcriptase

Many other studies were conducted on these species and the active constituents were analyzed. For example, the polysaccharide section rich in mannose unit, namely acemannan, was shown to improve wound healing, modulate immunity and exert antiviral effects (Chandegara & Varshney, 2013). The mechanisms studied include prevention of virus adsorption, attachment, and entry into the cell, while immune function is thought to be modulated via its direct effect on the effectivity of T helper cells (Sánchez-Machado, López-Cervantes, Sendón, & Sanches-Silva, 2017). Kampo medicine which was mostly practiced in ancient China and was introduced into Japan in the fifth or sixth century has taken its current form towards the seventeenth century. Kampo drugs consist of a mixture of plants, fungi, minerals, and insects (Tsumura & Co., 2016). A study conducted

on several Kampo drugs (maoto, kakkonto, jinkokato, senkyuchachosan, and bakumondoto) used for common cold and influenza, and the crude drugs *Glycyrrhizae* radix, *Atractylodis lanceae* rhizome, *Rehmanniae* radix, *Citri unshiu* pericarpium, *Cnidii* rhizome, and *Saposhnikoviae* radix. The Kampo drugs were shown to inhibit replication and spread of the virus. *Glycyrrhizae* radix, which was present in all the Kampo drugs tested, showed cytotoxicity at very high concentrations only but had the strongest viral inhibitory effects due to the chalcone isoliquiritigenin and the flavanone liquiritigenin (Nomura et al., 2019). Triterpenoid saponins of the plant were previously reported to have anti-influenza effects (Ji et al., 2016).

A commercially available essential oil blend consisting of oils of orange, clove, cinnamon, eucalyptus, and rosemary were tested to be



effective against the influenza virus's proteins (Wu et al., 2010). Eucalyptus was recorded in Zulu medical system as a remedy for headache, diarrhea, cold, and flu (Mhlongo & Van Wyk, 2019) and the leaves are used to treat flu, fever, and common cold as well as an antitussive in Colombian folk medicine (Ceuterick, Vandebroek, Torry, & Pieroni, 2008). Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) was recorded in the north-eastern Iberian region for its use against colds, to enhance circulation, for pain in muscles, bones and joints, and for laziness (Parada, Carrió, Bonet, & Vallès, 2009).

High throughput screening was conducted on 50 plants used traditionally in different parts of Sarawak, Malaysia. The plants had recorded uses against flu, cold, fever, cough, headache, conjunctivitis, sore throat, and some possible effects against AIDS. Based on the results of the study, 11 plants had significant inhibitory effects against two strains of influenza by inhibiting both the hemagglutinin and NA indication activity against the virus in the early stages of replication. Synergistic effects due to the rich chemical constituents of the extracts were thought to be a reason for the multiple inhibition mechanisms of the extracts towards the viral strains (Rajasekaran et al., 2013).

In southern mountainous regions of Korea, *Thuja orientalis* L. and *Aster sphathulifolius* Maxim. were used in common cold, fever, and generally the respiratory system disorders (H. Kim & Song, 2011). A study conducted on the antiviral activities against these plants showed activity, probably through blockage of the virus attachment to the host cell or the inhibition of viral replication (Won, Lee, Song, & Poo, 2013). Finally, it is worth mentioning that some plants show broad range of activity towards several viruses. One such plant is mentioned in table 2.1 above, namely *Houttuynia cordata* Thunb., which showed anti influenza virus activity due to its polysaccharide and flavonoid contents (Ling et al., 2020).

2.2.3: SARS, MERS, and the novel Coronavirus (COVID-19)

Coronavirus is in the Coronaviridae family causing primarily infections in birds and animals (zoonotic infections) but can also be transmitted to humans and lead to infections in them too. This crossing of the species barrier was evident in the outbreaks of both severe acute respiratory syndrome (SARS) in 2002 and Middle East respiratory syndrome (MERS) in 2012 which caused thousands of deaths (Schoeman & Fielding, 2019).

Both SARS-CoV and MERS-Cov are in the β -coronavirus family (Alimuddin Zumla, David S Hui, 2020). The recent outbreak of COVID-19 at the end of 2019 which happened in Wuhan city, China (Cohen & Normile, 2020), is a result of a highly contagious infection by the SARS-CoV-2 virus among humans (Lu, 2020), has a higher mortality rate than its predecessors, and poses a great problem for humanity as new treatment modalities and a vaccine are trying to be developed to end its killing spree.

The genetic material of the new coronavirus (COVID-19) is a single-stranded positive-sense RNA and belongs to the β -coronavirus family (N. Chen et al., 2020) showing great similarity (%82) to the SARS-CoV (Lu, 2020). Currently, there is no specific treatment for COVID-19. Until the specific antiviral drugs are available, broad-spectrum antivirals like the Nucleoside analogues and HIV-protease inhibitors are used in the hopes to relieve the course of the disease (Lu, 2020). The treatments that have so far been attempted showed that patients were administrated existing antiviral drugs with a course of treatment including twice a day of oral administration of 75 mg oseltamivir, 500 mg lopinavir, 500 mg ritonavir and the intravenous administration of 0.25 g ganciclovir for 3–14 days (N. Chen et al., 2020). Another report showed that the broad-spectrum antiviral remdesivir and chloroquine are highly effective in the control of 2019-nCoV infection in vitro (M. Wang et al., 2020). However, more research needs to be carried out to find a new specific treatment for the COVID-19. The most recent development was the FDA approval of the anti-parasitic drug ivermectin



based on the promising results obtained in *in-vitro* trials. The drug was shown to reduce the viral RNA levels greatly 2 hours post-infection. It was shown to be effective against other viruses such as HIV, influenza A, and dengue (Caly, Druce, Catton, Jans, & Wagstaff, 2020)

Previously saikosaponins (triterpene glycosides) from medicinal plants were shown to be active against the activity of HCoV-22E9 by preventing viral attachment and penetration, as well as earlier stages of replication (P. W. Cheng, Ng, Chiang, & Lin, 2006). Extracts obtained from *Lycoris radiata*, *A.annua*, *Pyrrosia lingua*, and *Lindera aggregate* which are medicinal plants used in TCM have been documented for their activity against SARS-CoV (S. Y. Li et al., 2005). Helicase and protease enzymes together with myricetin, scutellarein, and other phenolic compounds from *Isatis indigotica* and *Torreya mucifera* were active against the SARS-CoV enzymes (Lin et al., 2005; Y. B. Ryu et al., 2010; Yu et al., 2012). The water extract of *H. cordata* mentioned in table 3.1 has shown inhibition against SARS-CoV by inhibiting the viral protease and RNA-dependent RNA polymerase activities (Lau et al., 2008).

According to a recent review on the use of Chinese traditional medicine for the treatment of the new COVID-19, different herbal drugs were used for the treatment of different stages of the disease (Ang, Lee, Choi, Zhang, & Lee, 2020). For the mild stages, two drugs were mentioned namely *Magnolia officinalis* cortex and *Platycodonis* cortex. These two plants were normally prescribed for gastrointestinal problems and coughs respectively (Xi & Gong, 2017). The *in-vivo* effects of these two plants were previously established for their anti-inflammatory activity in acute lung injury models (Guo et al., 2018; Hu et al., 2017).

It is important to mention *Sambucus spp.* (elderberry) during these times. The species was used in southern Kosovo for respiratory diseases, asthma, and for general health (Mustafa et al., 2020), and in Bosnia and Herzegovina its use for fevers, colds, and high temperatures was recorded (Savić et al., 2019). *S. nigra* was used for pain, bronchitis, stomach infections,

headache, diarrhea, and flu in the high river Ter valley of Catalonia (Rigat, Bonet, Garcia, Garnatje, & Vallès, 2007). The plant has been extensively reviewed thanks to the efforts of Porter and Bode, where its active constituents, the related *in-vitro* and *in-vivo* studies, and the approved products that can be accessed currently were reviewed in the research (Porter & Bode, 2017). The plant is mainly used for influenza like conditions, however, a thesis that was recently published mentions the potential use of the plant for viruses like the novel SARS-CoV-2. According to the thesis, the use of *S. nigra* L. extract on chicken coronaviruses with promising results on the inhibition of the earlier replication stages of the virus may indicate its potential effectiveness against human coronaviruses too, if further studied (Wermig-morgan, 2020).

A severe respiratory illness outbreak during the winter of 2017, in a long-term care facility in Louisiana has been reported and was associated with a human coronavirus named HCoV-NL63 (Hand et al., 2018). A study was conducted to assess the effectiveness of another elderberry species named *S. Formosona* Nakai against this virally infectious outbreak (Weng et al., 2019). The study results indicate a significant reduction of the viral yield, plaque formation, and viral attachment to the host cell. The effects were attributed to the caffeic acid, chlorogenic acid, and gallic acid contents of the plant.

The current COVID-19 pandemic is the focus point of the scientific community as of April 2020. On February 17, the Chinese State Council announced its endorsement of the possible beneficial effects of chloroquine phosphate, which is a structural analogue of quinine, the famous anti-malarial drug. The compound is isolated from barks of *Cinchona spp.*. Ancient uses of the tree parts mainly revolve around its use against fevers, such as those tales told in the Peruvian amazon (Urdang, 1945)), and its use in indigenous communities of South America (Thompson, 1928). The antiviral effects of chloroquine phosphate have been tested in more than 10 hospitals in China and has shown to alleviate symptoms and to speed up the virus



seroconversion (“Redeploying plant defences,” 2020).

CONCLUSION

This review focused on some of the most infectious viral disease that were endorsed by the WHO, and to date, are potential sources of epidemics or pandemics if not studied carefully for the potential treatment and prevention options. We have tried to compile as many plants as we could find that were adopted in traditional medical systems used worldwide, and that were additionally studied for their inhibition of the viruses mentioned.

Due to the vast amount of data available, it is important to apply high throughput screening techniques and make use of the up-to-date technological facilities in order to narrow down and weed out the wealth of information we have on hand in this 21st century. On this note, our suggesting for researchers would be to focus on broad range therapeutics such as *Aloe sp.*, *Hottuynia sp.*, and *Phyllanthus sp.*, just to name a few. The advantage would be to gain a better understanding of the general mechanisms of plant metabolite functions, as well as to produce possible treatment modalities that remind its importance and urgency in times like the current COVID-19 outbreak. The study can be improved by carrying out a more comprehensive and systematic review on more plants and with easier access to ancient traditional medical texts.

REFERENCES

- Abad, M. J., Bedoya, L. M., Apaza, L., & Bermejo, P. (2012). Anti-infective flavonoids: an overview. In *Bioactive Natural Products: Opportunities and Challenges in Medicinal Chemistry* (pp. 443–473). World Scientific.
- Agelet, A., & Vallès, J. (2003). Studies on pharmaceutical ethnobotany in the region of Pallars (Pyrenees, Catalonia, Iberian Peninsula). Part III. Medicinal uses of non-vascular plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 84(2–3), 229–234.
- Alimuddin Zumla, David S Hui, S. P. (2020). Middle East respiratory syndrome. *The Lancet*, 386(9997), 995–1007.
- Álvarez, Á. L., Dalton, K. P., Nicieza, I., Diñeiro, Y., Picinelli, A., Melón, S., ... Parra, F. (2012). Bioactivity-guided fractionation of *phyllanthus orbicularis* and identification of the principal anti HSV-2 compounds. *Phytotherapy Research*, 26(10), 1513–1520.
- Ang, L., Lee, H. W., Choi, J. Y., Zhang, J., & Lee, M. S. (2020). Herbal medicine and pattern identification for treating COVID-19: a rapid review of guidelines. *Integrative Medicine Research*, 9(2), 100407.
- Anywar, G., Kakudidi, E., Byamukama, R., Mukonzo, J., Schubert, A., & Oryem-Origa, H. (2020). Indigenous traditional knowledge of medicinal plants used by herbalists in treating opportunistic infections among people living with HIV/AIDS in Uganda. *Journal of Ethnopharmacology*, 246(August 2019), 112205.
- Appendino, G., & Szallasi, A. (1997). Euphorbium: Modern research on its active principle, resiniferatoxin, revives an ancient medicine. *Life Sciences*, 60(10), 681–696.
- Aston Philander, L. (2011). An ethnobotany of Western Cape Rasta bush medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 138(2), 578–594.
- Au, D. T., Wu, J., Jiang, Z., Chen, H., Lu, G., & Zhao, Z. (2008). Ethnobotanical study of medicinal plants used by Hakka in Guangdong, China. *Journal of Ethnopharmacology*, 117(1), 41–50.
- Bae, K.-H., Kim, J.-A., & Choi, Y.-E. (2009). Induction and in vitro proliferation of adventitious roots in *Dendropanax moribifera*. *Journal of Plant Biotechnology*, 36(2), 163–169.
- Baiguera, C., Boschetti, A., Raffetti, E., Zanini, B., Puoti, M., & Donato, F. (2018). *Phyllanthus niruri* versus Placebo for Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Randomized Controlled Trial. *Complementary Medicine Research*, 25(6), 376–382.



- Behbahani, M. (2014). Evaluation of anti-HIV-1 activity of a new iridoid glycoside isolated from *Avicenna marina*, in vitro. *International Immunopharmacology*, 23(1), 262–266.
- Bekut, M., Brkić, S., Kladar, N., Dragović, G., Gavarić, N., & Božin, B. (2018). Potential of selected Lamiaceae plants in anti(retro)viral therapy. *Pharmacological Research*, 133, 301–314.
- Birkmann, A., & Zimmermann, H. (2016). HSV antivirals—current and future treatment options. *Current Opinion in Virology*, 18, 9–13.
- Bisignano, C., Mandalari, G., Smeriglio, A., Trombetta, D., Pizzo, M. M., Pennisi, R., & Sciortino, M. T. (2017). Almond skin extracts abrogate HSV-1 replication by blocking virus binding to the cell. *Viruses*, 9(7), 1–15.
- Bonet, M. À., Parada, M., Selga, A., & Vallès, J. (1999). Studies on pharmaceutical ethnobotany in the regions of L'Alt Emporda and Les Guilleries (Catalonia, Iberian Peninsula). *Journal of Ethnopharmacology*, 68(1–3), 145–168.
- Brahmachari, G. (2012). *Bioactive natural products: opportunities and challenges in medicinal chemistry*. World Scientific.
- Bruhn, J. G., & Helmstedt, B. (1981). Ethnopharmacology: objectives, principles and perspectives. *Natural Products as Medicinal Agents*.
- Caceres, D. D., Hancke, J. L., Burgos, R. A., & Wikman, G. K. (1997). Prevention of common colds with *Andrographis paniculata* dried extract. A pilot double blind trial. *Phytomedicine*, 4(2), 101–104.
- Calabrese, C., Berman, S. H., Babish, J. G., Xinfang, M., Shinto, L., Dorr, M., ... Standish, L. J. (2000). A phase I trial of andrographolide in HIV positive patients and normal volunteers. *Phytotherapy Research*, 14(5), 333–338.
- Caly, L., Druce, J. D., Catton, M. G., Jans, D. A., & Wagstaff, K. M. (2020). The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*, 178(March), 104787.
- Carrió, E., & Vallès, J. (2012). Ethnobotany of medicinal plants used in Eastern Mallorca (Balearic Islands, Mediterranean Sea). *Journal of Ethnopharmacology*, 141(3), 1021–1040.
- César, G. Z. J., Alfonso, M. G. G., Marius, M. M., Elizabeth, E. M., Ángel, C. B. M., Maira, H. R., ... Ricardo, R. C. (2011). Inhibition of HIV-1 reverse transcriptase, toxicological and chemical profile of *Calophyllum brasiliense* extracts from Chiapas, Mexico. *Fitoterapia*, 82(7), 1027–1034.
- Ceuterick, M., Vandebroek, I., Torry, B., & Pieroni, A. (2008). Cross-cultural adaptation in urban ethnobotany: The Colombian folk pharmacopoeia in London. *Journal of Ethnopharmacology*, 120(3), 342–359.
- Chandegara, V. K., & Varshney, A. K. (2013). Aloe vera L. processing and products: A review. *Int. J. Med. Arom. Plants*, 3(4), 2249–4340. Retrieved from <http://www.openaccessscience.com>
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., ... Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395(10223), 507–513.
- Chen, X., Wang, Z., Yang, Z., Wang, J., Xu, Y., Tan, R. xiang, & Li, E. (2011). *Houttuynia cordata* blocks HSV infection through inhibition of NF-κB activation. *Antiviral Research*, 92(2), 341–345.
- Cheng, H. Y., Lin, T. C., Yang, C. M., Wang, K. C., Lin, L. T., & Lin, C. C. (2004). Putranjivain A from *Euphorbia jolkini* inhibits both virus entry and late stage replication of herpes simplex virus type 2 in vitro. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 53(4), 577–583.
- Cheng, P. W., Ng, L. T., Chiang, L. C., & Lin, C. C. (2006). Antiviral effects of saikosaponins on human coronavirus 229E in vitro. *Clinical*



- and *Experimental Pharmacology and Physiology*, 33(7), 612–616.
- Chinsebu, K. C. (2019). Chemical diversity and activity profiles of HIV-1 reverse transcriptase inhibitors from plants. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 29(4), 504–528.
- Chturvedi, G. N., Tomar, G. S., Tiwari, S. K., & Singh, K. P. (1983). Clinical studies on kalmegh (*andrographis paniculata* nees) in infective hepatitis. *Ancient Science of Life*.
- Cohen, J., & Normile, D. (2020). New SARS-like virus in China triggers alarm. *Science*.
- De Boer, H. J., Lamxay, V., & Björk, L. (2012). Comparing medicinal plant knowledge using similarity indices: A case of the Brou, Saek and Kry in Lao PDR. *Journal of Ethnopharmacology*, 141(1), 481–500.
- Del Barrio, G., & Parra, F. (2000). Evaluation of the antiviral activity of an aqueous extract from *Phyllanthus orbicularis*. *Journal of Ethnopharmacology*, 72(1–2), 317–322.
- Denaro, M., Smeriglio, A., Barreca, D., De Francesco, C., Occhiuto, C., Milano, G., & Trombetta, D. (2019). Antiviral activity of plants and their isolated bioactive compounds: An update. *Phytotherapy Research*, (May), 1–27.
- Diseases, C. on I. (2017). Elimination of perinatal hepatitis B: providing the first vaccine dose within 24 hours of birth. *Pediatrics*, 140(3), e20171870.
- Djakpo, O., & Yao, W. (2010). *Rhus chinensis* and *Galla Chinensis* - Folklore to modern evidence: Review. *Phytotherapy Research*, 24(12), 1739–1747.
- Douek, D. C., Roederer, M., & Koup, R. A. (2009). Emerging Concepts in the Immunopathogenesis of AIDS. *Annual Review of Medicine*, 60(1), 471–484.
- Duke, N. C. (1991). A systematic revision of the mangrove genus *avicennia* (Avicenniaceae) in Australasia. *Australian Systematic Botany*, 4(2), 299–324.
- El-Gharbaoui, A., Benítez, G., González-Tejero, M. R., Molero-Mesa, J., & Merzouki, A. (2017). Comparison of Lamiaceae medicinal uses in eastern Morocco and eastern Andalusia and in Ibn al-Baytar's Compendium of Simple Medicaments (13th century CE). *Journal of Ethnopharmacology*, 202(March), 208–224.
- Gairola, S., Sharma, J., & Bedi, Y. S. (2014). A cross-cultural analysis of Jammu, Kashmir and Ladakh (India) medicinal plant use. *Journal of Ethnopharmacology*, 155(2), 925–986.
- Geng, C. A., Yang, T. H., Huang, X. Y., Yang, J., Ma, Y. B., Li, T. Z., ... Chen, J. J. (2018). Anti-hepatitis B virus effects of the traditional Chinese herb *Artemisia capillaris* and its active enynes. *Journal of Ethnopharmacology*, 224(June), 283–289.
- Geuenich, S., Goffinet, C., Venzke, S., Nolkemper, S., Baumann, I., Plinkert, P., ... Keppler, O. T. (2008). Aqueous extracts from peppermint, sage and lemon balm leaves display potent anti-HIV-1 activity by increasing the virion density. *Retrovirology*, 5, 1–16.
- Glatthaar-Saalmüller, B., Fal, A. M., Schönknecht, K., Conrad, F., Sievers, H., & Saalmüller, A. (2015). Antiviral activity of an aqueous extract derived from *Aloe arborescens* Mill. against a broad panel of viruses causing infections of the upper respiratory tract. *Phytomedicine*, 22(10), 911–920.
- Grytdal, S. P., DeBess, E., Lee, L. E., Blythe, D., Ryan, P., Biggs, C., ... Hall, A. J. (2016). Incidence of norovirus and other viral pathogens that cause acute gastroenteritis (AGE) among kaiser permanente member populations in the United States, 2012-2013. *PLoS ONE*, 11(4), 2012–2013.
- Guo, S., Jiang, K., Wu, H., Yang, C., Yang, Y., Yang, J., ... Deng, G. (2018). Magnoflorine ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via suppressing NF-κB and MAPK activation. *Frontiers in Pharmacology*.



- Hand, J., Rose, E. B., Salinas, A., Lu, X., Sakthivel, S. K., Schneider, E., & Watson, J. T. (2018). Severe respiratory illness outbreak associated with human coronavirus NL63 in a long-term care facility. *Emerging Infectious Diseases*, 24(10), 1964–1966.
- Harvey, R. A. (2007). *Microbiology*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Hu, X., Fu, Y., Lu, X., Zhang, Z., Zhang, W., Cao, Y., & Zhang, N. (2017). Protective effects of platycodin D on lipopolysaccharide-induced acute lung injury by activating LXR α -ABCA1 signaling pathway. *Frontiers in Immunology*.
- Hua-Yew Cheng, Yang, C.-M., Lin, T.-C., Lin, L.-T., Chiang, L.-C., & Lin, C.-C. (2011). Excoecarianin, isolated from *Phyllanthus urinaria* Linnaea, inhibits herpes simplex virus type 2 infection through inactivation of viral particles. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011.
- Huang, F., Wang, B.-R., Wu, Y.-Q., Wang, F.-C., Zhang, J., & Wang, Y.-G. (2016). Oncolytic viruses against cancer stem cells: A promising approach for gastrointestinal cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 22(35), 7999.
- Huang, Q., Zhang, S., Huang, R., Wei, L., Chen, Y., Lv, S., ... Lin, X. (2013). Isolation and identification of an anti-hepatitis B virus compound from *Hydrocotyle sibthorpioides* Lam. *Journal of Ethnopharmacology*, 150(2), 568–575.
- Hutchings, A. (1996). *Zulu medicinal plants: An inventory*. University of Natal press.
- Ji, S., Li, Z., Song, W., Wang, Y., Liang, W., Li, K., ... Ye, M. (2016). Bioactive Constituents of *Glycyrrhiza uralensis* (Licorice): Discovery of the Effective Components of a Traditional Herbal Medicine. *Journal of Natural Products*, 79(2), 281–292.
- Kapewangolo, P., Omolo, J. J., Fonteh, P., Kandawa-Schulz, M., & Meyer, D. (2017). Triterpenoids from *ocimum labiatum* activates latent HIV-1 expression in vitro: Potential for use in adjuvant therapy. *Molecules*, 22(10), 1–14.
- Karimi, A., Mohammadi-Kamalabadi, M., Rafieian-Kopaei, M., Amjad, L., & Salimzadeh, L. (2016). Determination of antioxidant activity, phenolic contents and antiviral potential of methanol extract of *Euphorbia spinidens* Bornm (Euphorbiaceae). *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 15(4), 759–764.
- Karimi, A., Rafieian-Kopaei, M., Moradi, M. T., & Alidadi, S. (2017). Anti-Herpes Simplex Virus Type-1 Activity and Phenolic Content of Crude Ethanol Extract and Four Corresponding Fractions of *Quercus brantii* L Acorn. *Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 22(3), 455–461.
- Kim, D. eun, Jung, S., Ryu, H. W., Choi, M., Kang, M., Kang, H., ... Cho, S. (2018). Selective oncolytic effect in Epstein-Barr virus (EBV)-associated gastric carcinoma through efficient lytic induction by *Euphorbia* extracts. *Journal of Functional Foods*, 42(January 2017), 146–158.
- Kim, H., & Song, M.-J. (2011). Analysis and recordings of orally transmitted knowledge about medicinal plants in the southern mountainous region of Korea. *Journal of Ethnopharmacology*, 134(3), 676–696.
- Koenen, E. von. (2001). *Medicinal, poisonous, and edible plants in Namibia*. Klaus hess publishers.
- Kreis, W., Kaplan, M. H., Freeman, J., Sun, D. K., & Sarin, P. S. (1990). Inhibition of HIV replication by Hyssop officinalis extracts. *Antiviral Research*, 14(6), 323–337.
- Kudo, E., Taura, M., Matsuda, K., Shimamoto, M., Kariya, R., Goto, H., ... Okada, S. (2013). Inhibition of HIV-1 replication by a tricyclic coumarin GUT-70 in acutely and chronically infected cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23(3), 606–609.
- Kuiken, C., Leitner, T., Foley, B., Hahn, B., Marx, P., McCutchan, F., ... Korber, B.



- (2009). HIV Sequence Compendium 2009. *Theoretical Biology and Biophysics*, 1–436.
- Kulkosky, J., Culnan, D. M., Roman, J., Dornadula, G., Schnell, M., Boyd, M. R., & Pomerantz, R. J. (2001). Prostratin: Activation of latent HIV-1 expression suggests a potential inductive adjuvant therapy for HAART. *Blood*, 98(10), 3006–3015.
- Lago, J. H. G., Tezoto, J., Yazbek, P. B., Cassas, F., Santos, J. de F. L., & Rodrigues, E. (2016). Exudates used as medicine by the “caboclos river-dwellers” of the Unini River, AM, Brazil – Classification based in their chemical composition. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 26(3), 379–384.
- Lam, S. K., & Ng, T. B. (2010). Acaconin, a chitinase-like antifungal protein with cytotoxic and anti-HIV-1 reverse transcriptase activities from *Acacia confusa* seeds. *Acta Biochimica Polonica*, 57(3), 299–304.
- Lans, C. (2007). Comparison of plants used for skin and stomach problems in Trinidad and Tobago with Asian ethnomedicine. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 3.
- Lau, K. M., Lee, K. M., Koon, C. M., Cheung, C. S. F., Lau, C. P., Ho, H. M., ... Fung, K. P. (2008). Immunomodulatory and anti-SARS activities of *Houttuynia cordata*. *Journal of Ethnopharmacology*, 118(1), 79–85.
- Lewis, W., Day, B. J., & Copeland, W. C. (2003). Mitochondrial toxicity of NRTI antiviral drugs: An integrated cellular perspective. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2(10), 812–822.
- Li, S., Long, C., Liu, F., Lee, S., Guo, Q., Li, R., & Liu, Y. (2006). Herbs for medicinal baths among the traditional Yao communities of China. *Journal of Ethnopharmacology*, 108(1), 59–67.
- Li, S. Y., Chen, C., Zhang, H. Q., Guo, H. Y., Wang, H., Wang, L., ... Tan, X. (2005). Identification of natural compounds with antiviral activities against SARS-associated coronavirus. *Antiviral Research*, 67(1), 18–23.
- Li, T., Liu, L., Wu, H., Chen, S., Zhu, Q., Gao, H., ... Peng, T. (2017). Anti-herpes simplex virus type 1 activity of Houttuynoid A, a flavonoid from *Houttuynia cordata* Thunb. *Antiviral Research*, 144, 273–280.
- Lin, C. W., Tsai, F. J., Tsai, C. H., Lai, C. C., Wan, L., Ho, T. Y., ... Chao, P. D. L. (2005). Anti-SARS coronavirus 3C-like protease effects of *Isatis indigotica* root and plant-derived phenolic compounds. *Antiviral Research*, 68(1), 36–42.
- Ling, L. jun, Lu, Y., Zhang, Y. yi, Zhu, H. yan, Tu, P., Li, H., & Chen, D. feng. (2020). Flavonoids from *Houttuynia cordata* attenuate H1N1-induced acute lung injury in mice via inhibition of influenza virus and Toll-like receptor signalling. *Phytomedicine*, 67(December 2019).
- Liu, S. N., Hu, J., Tan, S. H., Wang, Q., Xu, J., Wang, Y., ... Gu, Q. (2017). Ent -Rosane diterpenoids from *Euphorbia milii* showing an Epstein-Barr virus lytic replication assay. *RSC Advances*, 7(74), 46938–46947.
- Liu, S., Wei, W., Shi, K., Cao, X., Zhou, M., & Liu, Z. (2014). In vitro and in vivo anti-hepatitis B virus activities of the lignan niranthin isolated from *Phyllanthus niruri* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 155(2), 1061–1067.
- Locarnini, S. (2004). Molecular virology of hepatitis B virus. In *Seminars in liver disease* (Vol. 24, pp. 3–10). Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York.
- Lodish, H., Berk, A., Zipursky, S. L., Matsudaira, P., Baltimore, D., & Darnell, J. (2000). Viruses: Structure, function, and uses. In *Molecular Cell Biology*. 4th edition. WH Freeman.
- Logan, C. M., & Rice, M. K. (1987). *Medical and scientific abbreviations*. Lippincott.



- Lu, H. (2020). Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *BioScience Trends.*, 14(1), 69–71.
- Lubbe, A., Seibert, I., Klimkait, T., & Van Der Kooy, F. (2012). Ethnopharmacology in overdrive: The remarkable anti-HIV activity of *Artemisia annua*. *Journal of Ethnopharmacology*, 141(3), 854–859.
- MACRAE, W. D., HUDSON, J. B., & TOWERS, G. H. N. (1988). STUDIES ON THE PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF AMAZONIAN EUPHORBIACEAE. *Journal of Ethnopharmacology*, 22, 143–172.
- Mhlongo, L. S., & Van Wyk, B.-E. (2019). Zulu medicinal ethnobotany: new records from the Amandawe area of KwaZulu-Natal, South Africa. *South African Journal of Botany*, 122, 266–290.
- Modi, M., Dezzutti, C. S., Kulshreshtha, S., Rawat, A. K. S., Srivastava, S. K., Malhotra, S., ... Gupta, S. K. (2013). Extracts from *Acacia catechu* suppress HIV-1 replication by inhibiting the activities of the viral protease and Tat. *Virology Journal*, 10, 309.
- Mohan, G., Rao, N., & Pragada, P. M. (2014). Survey and documentation of some important medicinal applications of Mangrove plants of Andhra Pradesh, India. *The Journal of Ethnobiology and Traditional Medicine*, (March).
- Mosaddegh, M., Naghibi, F., Moazzeni, H., Pirani, A., & Esmaeili, S. (2012). Ethnobotanical survey of herbal remedies traditionally used in Kohghiluyeh va Boyer Ahmad province of Iran. *Journal of Ethnopharmacology*, 141(1), 80–95.
- Mukhtar, M., Arshad, M., Ahmad, M., Pomerantz, R. J., Wigdahl, B., & Parveen, Z. (2008). Antiviral potentials of medicinal plants. *Virus Research*, 131(2), 111–120.
- Musarra-Pizzo, M., Ginestra, G., Smeriglio, A., Pennisi, R., Sciortino, M. T., & Mandalari, G. (2019). The Antimicrobial and Antiviral Activity of Polyphenols from Almond (*Prunus dulcis* L.) Skin. *Nutrients*, 11(10), 1–11.
- Mustafa, B., Hajdari, A., Pulaj, B., Quave, C. L., & Pieroni, A. (2020). Medical and food ethnobotany among Albanians and Serbs living in the Shtërpçë/Štrpçe area, South Kosovo. *Journal of Herbal Medicine*, 100344.
- Naithani, R., Huma, L. C., Holland, L. E., Shukla, D., McCormick, D. L., Mehta, R. G., & Moriarty, R. M. (2008). Antiviral activity of phytochemicals: a comprehensive review. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 8(11), 1106–1133.
- Nomura, T., Fukushi, M., Oda, K., Higashiura, A., Irie, T., & Sakaguchi, T. (2019). Effects of Traditional Kampo Drugs and Their Constituent Crude Drugs on Influenza Virus Replication in Vitro: Suppression of Viral Protein Synthesis by *Glycyrrhizae Radix*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019.
- Panyadee, P., Balslev, H., Wangpakapattanawong, P., & Inta, A. (2019). Medicinal plants in homegardens of four ethnic groups in Thailand. *Journal of Ethnopharmacology*, 239(April), 111927.
- Parada, M., Carrió, E., Bonet, M. À., & Vallès, J. (2009). Ethnobotany of the Alt Emporda region (Catalonia, Iberian Peninsula): plants used in human traditional medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 124(3), 609–618.
- Parker Jr, F., & Nye, R. N. (1925). Studies on filterable viruses: II. Cultivation of herpes virus. *The American Journal of Pathology*, 1(3), 337.
- Parvez, M. K., Al-Dosari, M. S., Alam, P., Rehman, M. T., Alajmi, M. F., & Alqahtani, A. S. (2019). The anti-hepatitis B virus therapeutic potential of anthraquinones derived from *Aloe vera*. *Phytotherapy Research*, 33(11), 2960–2970.
- Pieroni, A., Quave, C. L., & Santoro, R. F. (2004). Folk pharmaceutical knowledge in the territory of the Dolomiti Lucane, inland



- southern Italy. *Journal of Ethnopharmacology*, 95(2–3), 373–384.
- Porter, R. S., & Bode, R. F. (2017). A Review of the Antiviral Properties of Black Elder (*Sambucus nigra* L.) Products. *Phytotherapy Research*, 31(4), 533–554.
- Powell, M. K., Benková, K., Selinger, P., Dogo’i, M., Luňáčková, I. K., Koutníková, H., ... Heneberg, P. (2016). Opportunistic infections in HIV-infected patients differ strongly in frequencies and spectra between patients with low CD4+ cell counts examined postmortem and compensated patients examined antemortem irrespective of the HAART Era. *PLoS ONE*, 11(9), 1–19.
- Qi, W., Hua, L., & Gao, K. (2014). Chemical Constituents of the Plants from the Genus *Phyllanthus*. *Chemistry and Biodiversity*, 11(2), 181–196.
- Rajasekaran, D., Palombo, E. A., Yeo, T. C., Ley, D. L. S., Tu, C. L., Malherbe, F., & Grollo, L. (2013). Identification of traditional medicinal plant extracts with novel anti-influenza activity. *PLoS ONE*, 8(11), 1–15.
- Reddy, V. L. N., Reddy, S. M., Ravikanth, V., Krishnaiah, P., Goud, T. V., Rao, T. P., ... Venkateswarlu, Y. (2005). A new bis-andrographolide ether from *Andrographis paniculata* nees and evaluation of anti-HIV activity. *Natural Product Research*, 19(3), 223–230.
- Redeploying plant defences. (2020). *Nature Plants*, 6(3), 177.
- Reichling, J., Neuner, A., Sharaf, M., Harkenthal, M., & Schnitzler, P. (2009). Antiviral activity of *Rhus aromatica* (fragrant sumac) extract against two types of herpes simplex viruses in cell culture. *Pharmazie*, 64(8), 538–541.
- Ribeiro, R. V., Bieski, I. G. C., Balogun, S. O., & Martins, D. T. de O. (2017). Ethnobotanical study of medicinal plants used by Ribeirinhos in the North Araguaia microregion, Mato Grosso, Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 205(December 2016), 69–102.
- Rigat, M., Bonet, M. À., Garcia, S., Garnatje, T., & Vallès, J. (2007). Studies on pharmaceutical ethnobotany in the high river Ter valley (Pyrenees, Catalonia, Iberian Peninsula). *Journal of Ethnopharmacology*, 113(2), 267–277.
- Rivera, D., Allkin, R., Obón, C., Alcaraz, F., Verpoorte, R., & Heinrich, M. (2014). What is in a name? the need for accurate scientific nomenclature for plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 152(3), 393–402.
- Roumy, V., Ruiz, L., Ruiz Macedo, J. C., Gutierrez-Choquevilca, A. L., Samaillie, J., Encinas, L. A., ... Hennebelle, T. (2020). Viral hepatitis in the Peruvian Amazon: Ethnomedical context and phytomedical resource. *Journal of Ethnopharmacology*, 255(December 2019), 112735.
- Rullas, J., Bermejo, M., García-Pérez, J., Beltrán, M., González, N., Hezareh, M., ... Alcamí, J. (2004). Prostratin induces HIV activation and downregulates HIV receptors in peripheral blood lymphocytes. *Antiviral Therapy*, 9(4), 545–554.
- Ryu, W.-S. (2016). *Molecular virology of human pathogenic viruses*. Academic Press.
- Ryu, Y. B., Jeong, H. J., Kim, J. H., Kim, Y. M., Park, J. Y., Kim, D., ... Lee, W. S. (2010). Biflavonoids from *Torreya nucifera* displaying SARS-CoV 3CLpro inhibition. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 18(22), 7940–7947.
- Safa, O., Soltanipoor, M. A., Rastegar, S., Kazemi, M., Nourbakhsh Dehkordi, K., & Ghannadi, A. (2013). An ethnobotanical survey on hormozgan province, Iran. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 3(1), 64–81.
- Salehi, B., Anil Kumar, N. V., Şener, B., Sharifi-Rad, M., Kılıç, M., Mahady, G. B., ... Sharifi-Rad, J. (2018). Medicinal plants used in the treatment of human immunodeficiency virus. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(5).



- Salguero, C. P. (2003). A compendium of traditional Thai herbal medicine. In *A Thai Herbal-traditional Recipes for Health and Harmony*. Findhorn Press Scotland.
- Sánchez-Machado, D. I., López-Cervantes, J., Sendón, R., & Sanches-Silva, A. (2017). Aloe vera: Ancient knowledge with new frontiers. *Trends in Food Science and Technology*, 61, 94–102.
- Savić, J., Mačukanović-Jocić, M., & Jarić, S. (2019). Medical ethnobotany on the Javor Mountain (Bosnia and Herzegovina). *European Journal of Integrative Medicine*, 27(October 2018), 52–64.
- Schaeffer, H. J., Gurwara, S., Vince, R., & Bittner, S. (1971). Novel substrate of adenosine deaminase. *Journal of Medicinal Chemistry*, 14(4), 367–369.
- Scherrer, A. M., Motti, R., & Weckerle, C. S. (2005). Traditional plant use in the areas of Monte Vesole and Ascea, Cilento National Park (Campania, Southern Italy). *Journal of Ethnopharmacology*, 97(1), 129–143.
- Schillie, S. F., Murphy, T. V., Sawyer, M., Ly, K., Hughes, E., Jiles, R., ... Ward, J. W. (2013). CDC guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management.
- Schoeman, D., & Fielding, B. C. (2019). Coronavirus envelope protein: Current knowledge. *Virology Journal*, 16(1), 1–22.
- Shah, A., Bharati, K. A., Ahmad, J., & Sharma, M. P. (2015). New ethnomedicinal claims from Gujjar and Bakerwals tribes of Rajouri and Poonch districts of Jammu and Kashmir, India. *Journal of Ethnopharmacology*, 166, 119–128.
- Shamsabadipour, S., Ghanadian, M., Saeedi, H., Reza Rahimnejad, M., Mohammadi-Kamalabadi, M., Ayatollahi, S. M., & Salimzadeh, L. (2013). Triterpenes and steroids from euphorbia denticulata lam. with anti-herpes simplex virus activity. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 12(4), 759–767.
- Sheu, T. G., Deyde, V. M., Okomo-Adhiambo, M., Garten, R. J., Xu, X., Bright, R. A., ... Gubareva, L. V. (2008). Surveillance for neuraminidase inhibitor resistance among human influenza A and B viruses circulating worldwide from 2004 to 2008. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52(9), 3284–3292.
- Sriwilaijaroen, N., Fukumoto, S., Kumagai, K., Hiramatsu, H., Odagiri, T., Tashiro, M., & Suzuki, Y. (2012). Antiviral effects of Psidium guajava Linn.(guava) tea on the growth of clinical isolated H1N1 viruses: Its role in viral hemagglutination and neuraminidase inhibition. *Antiviral Research*, 94(2), 139–146.
- Stiver, G. (2003). The treatment of influenza with antiviral drugs. *Cmaj*, 168(1), 49–57.
- Suárez, M. E. (2019). Medicines in the forest: Ethnobotany of wild medicinal plants in the pharmacopeia of the Wichí people of Salta province (Argentina). *Journal of Ethnopharmacology*, 231, 525–544.
- Suroowan, S., Pynee, K. B., & Mahomoodally, M. F. (2019). A comprehensive review of ethnopharmacologically important medicinal plant species from Mauritius. *South African Journal of Botany*.
- Thakur, M., Asrani, R. K., Thakur, S., Sharma, P. K., Patil, R. D., Lal, B., & Parkash, O. (2016). Observations on traditional usage of ethnomedicinal plants in humans and animals of Kangra and Chamba districts of Himachal Pradesh in North-Western Himalaya, India. *Journal of Ethnopharmacology*, 191(June 2016), 280–300.
- Thompson, C. J. S. (1928). The History and Lore of Cinchona. *British Medical Journal*, 1188–1190.
- Treml, J., Gazdová, M., Šmejkal, K., Šudomová, M., Kubatka, P., & Hassan, S. T. S. (2020). Natural products-derived chemicals: Breaking barriers to novel anti-HSV drug development. *Viruses*, 12(2).



- TSUMURA & CO. (2016). About Kampo. Retrieved March 25, 2020, from <https://www.tsumura.co.jp/english/kampo/>
- Urdang, G. (1945). The legend of Cinchona. *The Scientific Monthly*, 61(1), 17–20.
- Vlietinck, A. J., Van Hoof, L., Totté, J., Lasure, A., Berghe, D. Vanden, Rwangabo, P. C., & Mvukiyumwami, J. (1995). Screening of hundred Rwandese medicinal plants for antimicrobial and antiviral properties. *Journal of Ethnopharmacology*, 46(1), 31–47.
- Wagner, R. R., & Krug, R. M. (2020). Virus. In *Encyclopædia Britannica*. Encyclopædia Britannica, inc. Retrieved from <https://www.britannica.com/science/virus>
- Wang, B., Wei, Y., Zhao, X., Tian, X., Ning, J., Zhang, B., ... Wang, C. (2018). Unusual entatisane type diterpenoids with 2-oxopropyl skeleton from the roots of *Euphorbia ebracteolata* and their antiviral activity against human rhinovirus 3 and enterovirus 71. *Bioorganic Chemistry*, 81(August), 234–240.
- Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., ... Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, 30(3), 269–271.
- Waterson, A. P., & Wilkinson, L. (1978). *An introduction to the history of virology*. Cambridge University Press, Bentley House, 200 Euston Road, London NW1 2DB.
- Wei, W., Pan, Y., Chen, Y., Lin, C., Wei, T., & Zhao, S. (2005). Carboxylic acids from *Phyllanthus urinaria*. *Chemistry of Natural Compounds*, 41(1), 17–21.
- Weiss, R. A. (1993). How does HIV cause AIDS? *Science*, 260(5112), 1273–1279.
- Weng, J. R., Lin, C. S., Lai, H. C., Lin, Y. P., Wang, C. Y., Tsai, Y. C., ... Lin, C. W. (2019). Antiviral activity of *Sambucus Formosana* Nakai ethanol extract and related phenolic acid constituents against human coronavirus NL63. *Virus Research*, 273(September), 197767.
- Wermig-morgan, J. H. (2020). Elderberry is antibacterial, anti-viral and modulates the immune system. (February).
- WHO. (2014). Smallpox. Retrieved March 25, 2020, from <https://www.who.int/biologicals/vaccines/smallpox/en/>
- WHO. (2017). Herpes Simplex Virus. Retrieved March 25, 2020, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>
- WHO. (2019a). Hepatitis B. Retrieved March 25, 2020, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
- WHO. (2019b). HIV/AIDS. Retrieved March 25, 2020, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
- Willcox, M. L., Burton, S., Oyweka, R., Namyalo, R., Challand, S., & Lindsey, K. (2011). Evaluation and pharmacovigilance of projects promoting cultivation and local use of *Artemisia annua* for malaria. *Malaria Journal*, 10(April).
- Won, J. N., Lee, S. Y., Song, D. S., & Poo, H. Y. (2013). Antiviral activity of the plant extracts from *Thuja orientalis*, *Aster spathulifolius*, and *Pinus thunbergii* against influenza virus A/PR/8/34. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 23(1), 125–130.
- Wu, S., Patel, K. B., Booth, L. J., Metcalf, J. P., Lin, H. K., & Wu, W. (2010). Protective essential oil attenuates influenza virus infection: An in vitro study in MDCK cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 10.
- Wyles, D. L. (2013). Antiviral resistance and the future landscape of hepatitis C virus infection therapy. *Journal of Infectious Diseases*, 207(SUPPL.1), 33–39.
- Xi, S., & Gong, Y. (2017). *Essentials of Chinese Materia Medica and Medical Formulas: New Century Traditional Chinese Medicine*. Academic Press.



- Yang, C.-M., Cheng, H.-Y., Lin, T.-C., Chiang, L.-C., & Lin, C.-C. (2005). Acetone, ethanol and methanol extracts of *Phyllanthus urinaria* inhibit HSV-2 infection in vitro. *Antiviral Research*, 67(1), 24–30.
- Yang, C. M., Cheng, H. Y., Lin, T. C., Chiang, L. C., & Lin, C. C. (2007). The in vitro activity of geraniin and 1,3,4,6-tetra-O-galloyl- β -D-glucose isolated from *Phyllanthus urinaria* against herpes simplex virus type 1 and type 2 infection. *Journal of Ethnopharmacology*, 110(3), 555–558.
- Yaseen, G., Ahmad, M., Sultana, S., Suleiman Alharrasi, A., Hussain, J., Zafar, M., & Shafiq-Ur-Rehman. (2015). Ethnobotany of medicinal plants in the Thar Desert (Sindh) of Pakistan. *Journal of Ethnopharmacology*, 163, 43–59.
- Yu, M. S., Lee, J., Lee, J. M., Kim, Y., Chin, Y. W., Jee, J. G., ... Jeong, Y. J. (2012). Identification of myricetin and scutellarein as novel chemical inhibitors of the SARS coronavirus helicase, nsP13. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 22(12), 4049–4054.
- Zhao, Y., Geng, C. A., Sun, C. L., Ma, Y. B., Huang, X. Y., Cao, T. W., ... Chen, J. J. (2014). Polyacetylenes and anti-hepatitis B virus active constituents from *Artemisia capillaris*. *Fitoterapia*, 95, 187–193.
- Zheng, X. long, & Xing, F. wu. (2009). Ethnobotanical study on medicinal plants around Mt. Yinggeling, Hainan Island, China. *Journal of Ethnopharmacology*, 124(2), 197–210.



KORONAVİRÜS VE FİTOTERAPİ

Demet Uçar^{1*} Kanat Tayfun² Ahmet Yaser Müslümanoğlu² Mehmet Zafer Kalaycı³

¹Beykent Üniversitesi Sağlık Meslek Yüksekokulu & Başarı Hastanesi, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

³Sağlık Bakanlığı Getat Daire Başkanlığı, Türkiye

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Demet Uçar , e-mail: demeterdoganucar@gmail.com

ÖZET

Dünya Sağlık Örgütü tarafından, 2020 yılının şubat ayında, SARS-CoV-2 olarak adlandırılan ve COVID-19 hastalığına neden olan virüs pandemi nedeni olarak ilan edilmiştir. Ani gelişen solunum sıkıntısıyla ortaya çıkan alt solunum sistemi tutulumu özellikle immun yetersizliği olan bireylerde mortal seyretmektedir. Halihazırda SARS-CoV-2'yi hedefleyen etkili spesifik bir ilaç tanımlanmış değildir. Esas olan; hastalık öncesinde immunitiyi artırmak, hastalık etkeniyle karşılaşıldığında ise kimyasal ilaçların beklenen/olası yan etkilerini belirli oranda azaltılarak hastanın tedaviye uyumunun artırılmasıdır. COVID-19 enfeksiyonunun tedavisinde fitoterapötik düzeyde *Curcuma Longa*, Vitamin D, Vitamin C, Vitamin A, Çinko (Zn), Demir (Fe), Propolis, *Scutellaria baicalensis*, *Glycyrrhiza glabra*, *Allium cepa*, *Malus domestica*, *Solanum lycopersicum*, *Fragaria*, *Matricaria recutita*, *Petroselinum crispum*, *Apium graveolens*, *Allium sativum*, Quercetin, *Astragalus membranaceus*, *Miselyum* Mantarı Ekstresi, *Mentha piperita*, *Andrographis paniculata*, *Rheum Palmatum*, *Aloe vera*, *Salvia officinalis*, *Melissa officinalis*, *Rosa canina*, *Nigella Sativa* ve *Rhus typhina* kullanılabilir. Ayrıca Geleneksel Çin Tıbbi (GÇT) 'na ait *Saposhnikovia divaricata*, *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae*, *Lonicerae Japonicae* Flos, *Fructus forsythia*, *Atractylodis Rhizoma*, *Radix platycodonis*, *Agastache rugosa*, *Cyrtomium fortune* J. Sm, ShuFengJieDu ve Lianhuaqingwen kapsülleri önerilebilir. GÇT'de kullanılan tıbbi bitkilerin virüslerin hücreye tutunmasını, hücre içine girmesini, sinsisyal formasyon oluşumunu inhibe ettiği, hava yolu inflamasyonunu azalttığı, interferon sekresyonu ve immun sistem stimülasyonu yaptığı bildirilmiştir. Koronavirüs tedavisinde konvansiyonel tedavinin yanında fitoterapinin integratif bir tedavi yöntemi olarak kullanılmasının faydalı olacağı öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Covid-19; Fitoterapi; Herbal terapi

ABSTRACT

In February 2020, the virus called SARS-CoV-2 causing COVID-19 disease was announced by the World Health Organization as the cause of the pandemia. Lower respiratory tract involvement with sudden developing respiratory distress is especially mortal in individuals with immune deficiency. An effective specific drug currently targeting SARS-CoV-2 has not been identified yet. Main purpose is; to increase the immunity before the disease and to increase the patient's compliance to the treatment by reducing the expected / possible side effects of chemical drugs during the disease. At the phytotherapeutic level in the treatment of COVID-19 infection, *Curcuma Longa*, Vitamin D, Vitamin C, Vitamin A, Zinc (Zn), Iron (Fe), Propolis, *Scutellaria baicalensis*, *Glycyrrhiza glabra*, *Allium cepa*, *Malus domestica*, *Solanum lycopersicum*, *Fragaria*, *Matricaria recutita*, *Petroselinum crispum*, *Apium*, *Allium sativum*, Quercetin, *Astragalus membranaceus*, *Mycelium* Mushroom Extract, *Mentha piperita*, *Andrographis paniculata*, *Rheum Palmatum*, *Aloe vera*, *Salvia officinalis*, *Melissa officinalis*, *Rosa canina*, *Nigella Sativa*, and *Rhus typhina* can be used. In Traditional Chinese Medicine (TCM), *Saposhnikovia divaricata*, *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae*, *Lonicerae Japonicae* Flos, *Fructus forsythia*, *Atractylodis Rhizoma*, *Radix platycodonis*, *Agastache rugosa*, *Cyrtomium fortune* J. Sm, Shu Feng Ji eDu and Lian hua qing wen capsules can be recommended. It has been published that medicinal plants used in TCM; inhibit the attachment of viruses to the cell, the entry into the cell, the formation of syncytial formation, reduce airway inflammation, increase interferons secretion and immune system stimulation. It is predicted that it would be beneficial to use phytotherapy as an integrative treatment method besides conventional treatment in COVID-19.

Keywords: Covid-19; Pyhtotherapy; Herbal Therapy



GİRİŞ

2019 yılının sonlarında, 2019-nCoV/ SARS-CoV-2 olarak adlandırılan yeni bir koronavirüs, Çin'de bir şehir olan Wuhan'da akut solunum yolu hastalığının ortaya çıkmasına neden olarak tanımlanmıştır. Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2019 koronavirüs hastalığı anlamına gelen COVID-19 hastalığını belirlemiştir. İnsan koronavirüsleri şiddetli akciğer hasarı ve akut solunum sendromu yaparak yüksek morbidite ve mortalite ile küresel salgınlara yol açmaktadır. Özellikle 60 yaş üstü ve kronik hastalığı olan kişilerde mortalite hızı belirgin olarak yüksektir.

COVID-19'un ilk raporlarından bu yana, enfeksiyon dünya çapında milyonlarca onaylanmış vakayı içerecek şekilde yayılmıştır ve DSÖ'nün Ocak 2020'nin sonlarında bir halk sağlığı acil durumu ilan etmesini ve Mart 2020'de salgın olarak nitelendirilmesini sağlamıştır. İnsanlara bulaşarak hastalık yapabilen 20 kadar virüs familyası vardır ve bazıları aynı zamanda hayvanlarda da hastalık yapıp insanlara bulaşabilmektedir. Virüsler canlı organizmaya girmeyi başarıp vücudun bağışıklık sistemini yenerlerse, vücutta yayılmalarını önlemek neredeyse imkansızdır; bu safhadan sonra çoğalmalarını sağlayacak kopyalama işlemi için organizmanın metabolik safhalarını yönetmeye başlarlar. İşte bu kopyalamanın inhibisyonunu yapan bazı sentetik ilaçlar tedavide kullanılmaktadır. Bu ilaçlarda da sitotoksisite, düşük verimlilik ve virüslerin ilaçlara bağışıklık kazanması gibi sorunlar mevcuttur.

Bununla birlikte şu anda SARS-CoV-2'yi hedefleyen etkili bir ilaç spesifik olarak tanımlanmış değildir. Mevcut kimyasal ajanların tedavide birtakım kombinasyonları deneniorsa da esas olarak fitoterapötik profilaksinin bilimsel veriler ışığında etkin ve doğru bir şekilde kullanılması maliyet-yarar oranını etkin düzeye çekebilir ve yan etki olasılığını azaltabilir. Mevcut durumda söz konusu ajanın virülansının benzeri özellikler gösteren virüslerle yapılmış invitro çalışmalardan elde edilen verilerle hareket edebiliriz.

GÇT'de kullanılan tıbbi bitkilerin virüslerin hücreye tutunmasını, hücre içine girmesini,

sinsiyal formasyon oluşumunu inhibe ettiği, hava yolu inflamasyonunu azalttığı, interferon sekresyonu ve immün sistem stimülasyonu yaptığı bildirilmiştir (Lin LL, Shan JJ, Xie T et al., 2016).

Birçok virüs konakçının bağışıklık yanıtından kaçmak amacıyla konakçıyla sofistike bir immün etkileşim geliştirmektedir. GÇT'de kullanılan tıbbi bitkiler çoğunlukla immünmodulatorler yönünden zengindir (Li T, Peng T., 2013).

Geleneksel Çin tıbbi bitkilerinin Th1, Th2 / Th17 dengeleme fonksiyonu ile birlikte antikor üretimini, T hücresi çoğalmasını, antijene özgü CD4 + ve CD8 + yanıtlarının ekspresyonunu ve IgG1, IgG2a ve IgA titrelerini arttırdığı gösterilmiştir (Lindell D. M. Susan B. Morris, Maria P. White, et al., 2011).

Tıbbi bitkilerin hastalıklardan korunma veya şifa bulma amaçlı kullanımı (fitoterapi, herbal terapi) insanlığın tarihi kadar eskidir. Tıbbi bitkileri Roma, Grek, Bizans ve Osmanlı medeniyetleri de etkili bir şekilde kullanmış olsa da özellikle Geleneksel Çin Tıbbi ile Ayurveda ve Güney Hindistan kökenli Siddha tıp sistemleri örneklerinde olduğu gibi Geleneksel Hint Tıbbi son yüzyılda etkinliğini korumuştur (Başer HC, 2018).

Sadece son yüzyılda hayatımızda olan kimyasal ilaçlar da kadim fitoterapötik bilgilerimizin el vermesi sayesinde ortaya çıkmış, gelişmiş olup kaçınılmaz olarak tedavide en öncelikli seçenektir. Fitoterapi ile özellikle iki tip tamamlayıcı etki hedeflenebilir. Bunlardan ilki, henüz sağlıklı iken bağışıklık sistemi desteklenerek immünmodulasyon sağlanması ; bir diğeri de kimyasal ilaçların beklenen/olası yan etkileri belli oranda azaltılarak hastanın tedaviye uyumunun artırılmasıdır.

Bitkilerden elde edilen bazı bileşiklerin özellikle flavanoidlerin; quercetin, silimarin, polifenolik bileşik olan glisirizin ve kurkuminin antiviral etkinliği gösterilmiştir (Del Prete A, Scalera A, Iadevaia MD, et al., 2012).

Zerdaçal içinde barındırdığı kurkumin üzerinde yapılan önceki çalışmalarda SARS-Koronavirüsün çoğalmasını belli dozlarda kullanıldığında önlediği bildirilmiştir. Son



dönemde yapılan bir çalışmada kurkuminin oksidatif stresi azalttığı ve enflamasyonu önlediği bilindiğinden, akciğerlerde oluşan hasarı önleme mekanizması araştırılmış ve oksidatif stresle uyarılmış akciğer doku hasarını azalttığı ve enflamasyona yol açacak proinflatuar sitokinleri azalttığı sonucuna varılmıştır (Huang K, Shi C, Min J, et al. 2019).

Virüslerin bir hücreye girebilmesi için konak hücrede uygun bir reseptörün bulunması gerekmektedir. İnsanda hastalık oluşturan SARS-CoV-2 virüsü akciğer, lenf, ve dalak epitel hücrelerinin yüzeyindeki anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE 2) olarak bilinen enzim aracılığıyla bağlanır. Yani virüs hücre içine girebilmek için membrana bağlı ACE 2 enzimine ihtiyaç duyar.

Hipertansiyonu olan diyabet hastalarında komplikasyonların önlenmesi için ACE inhibitörleri ve anjiotensin 2 reseptör blokörleri kullanılmaktadır. Bu tedaviyi gören hastalarda ACE 2 ekspresyonu önemli düzeyde artmaktadır. SARS-CoV spike proteininin ACE 2 ekspresyonunu azalttığı ve sonuçta kontrolsüz kalan ACE yolağı üzerinden akut akciğer yetmezliğine yol açabileceğine dair bulgular yayınlanmıştır (Kuba, K., Imai, Y., Rao, S et al. 2005).

ACE 2 anjiotensin 2' den vazodilatatör peptid, anjiotensin 1-7 salınımını katalizleyen bir karboksipeptidazdır. Öte yandan, ACE 2'nin ciddi akut solunum sendromuna (SARS) neden olan koronavirüs (CoV) için fonksiyonel bir reseptör olduğu gösterilmiştir (Li, F., Li, W., Farzan, M. Et al. 2005; Wong, S. K., Li, W., Moore, M. J. Et al. 2004; Grant W. B. 2008).

Ayrıca ACE2'nin in vitro SARS-CoV enfeksiyonu için gerekli olduğu gösterilmiştir. Kurkumin bu reseptöre bağlanmayı belirli oranda engelleyerek virüs enfeksiyonundan koruma sağlar (Kuba, K., Imai, Y., Rao, S et al. 2005). ACE 2'yi bloke ederek virüsün hücre içine girişi engellenebilir (Milewska, A., Nowak, P., Owczarek, K. et al. 2018).

Virüs ile ACE 2 molekülü arasındaki etkileşim kltrin kaplı veziküllerle endositoz yoluyla olur (Takahashi, S., Yoshiya, T., Yoshizawa-Kumagaye, K. et al. 2015).

SARS-CoV-2 virüsünün ACE 2 reseptör affinitesini engelleyen soya fasulyesinin etkili olduğu bildirilmiştir (Adedeji, A. O., Severson, W., Jonsson, C. et al. 2013).

D vitamini kullanıldığında da enfeksiyon oranlarının istatistiksel olarak anlamlı oranda düştüğü bildirilmiştir (Albanna EAM, Ali YF, Elkashnia RAM. 2010). Vitamin D, ACE regülasyonu yaparak kan basıncını dengelemeye yardımcı olur. Vitamin D aktivasyonu yapamayan farelerde böbrek anjiotensin sistem aktivasyonu yüksektir. Sürekli vitamin D noksanlığı akciğer fibrozisine sürüklenmede etkenlerdendir, anjiotensin sistemi aşırı aktiftir (Quraishi, S. A., De Pascale, G., Needleman, J. S. et al. 2015). Vitamin D değerinin artması ile birlikte vücuttaki cathelisidin ve defensin değeri de artar, bu sayede vücut savunması daha etkin bir şekilde yapılmaya başlanır. Özel defensinler, virüs bulaşmasının ardından 8 saat sonra bile enfeksiyonu önleyebilir (Strand, M. A., Perry, J., Zhao, J. et al. 2009). Çin'de 12-24 aylık çocuklar üzerinde yapılmış bir çalışmada; vitamin D değerlerinin nispeten yüksek seyrettiği zamanlar olan mayıs-kasım ayları arası viral hastalık sayısı düşmektedir (Douglas, R. M., Hemila, H., D'Souza, R. et al. 2004).

C vitamini takviyesinin normal popülasyonda soğuk algınlığı insidansını azaltmaması, rutin mega doz profilaksisinin genel kullanım için rasyonel olarak doğrulanmadığını gösterir. Ancak kanıtlar, kısa süreli şiddetli fiziksel egzersiz ve / veya soğuk ortamlara maruz kalan kişilerde bunun geçerli olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, düzenli C vitamini profilaksisi kullananlar için tutarlı ve istatistiksel olarak önemli küçük faydalar, C vitamininin solunum savunma mekanizmalarında bir rol oynadığını gösterir. Geniş kapsamlı bir çalışmada semptomların başlangıcında 8 gramlık terapötik dozdan kanıt düzeyi düşük fayda olduğunu bildirilmiştir (Erol A. 2020).

Intravenöz yüksek doz Vitamin C tedavisinin COVID-19 hastalığının erken döneminde kullanıldığında hiperaktif immun hücre nedenli hasarın güvenli ve etkili bir şekilde önlediği bildirilmiştir. COVID-19 tanılı 358 hastanın orta-ağır hasta olan 50'sine verilen



intravenöz yüksek doz Vitamin C tedavisinin hastanede kalış süresini 3-5 gün kısalttığı yayınlanmıştır (Cheng R. 2020).

Pozitif zincirli RNA virüsleri arasında önemli patojenler olan koronavirüslerin hayati işlevi göz önüne alındığında, viral replikasyon döngüsünden sorumlu çekirdek enzimi RNA polimerazdır. Artan hücre içi Zn^{+2} konsantrasyonlarının etkili bir şekilde RNA'nın kopyalanmasını bozduğu bilinmektedir. Koronavirüs, çinkonun viral inhibitör etkilerine duyarlı görünmektedir. Çinko koronavirüsün hücrelere girmesini engelleyebilir ve koronavirüs virülansını azalttığı görülmektedir (Phillips, J. M., Gallagher, T., Weiss, S. R. 2017; Velthuis. A. J., van den Worm, S. H., Sims, A. C. et al. 2010; Han, Y. S., Chang, G. G., Juo, C. G. et al. 2005). Propolis apis mellifera (bal arıları) tarafından üretilen kovani antiseptik amaçla çevreleyen immunmodulator, antiviral doğal bir üründür (Al-Hariri M. 2019).

Birçok sebze ve meyvede bulunan flavanoidler NLRP3 enflamasyon sinyalini ve sonuç olarak IL-1B, IL-18, IL-6, NFkB ve TNF-a ekspresyonunu azaltır (Lim, H., Min, D. S., Park, H. et al. 2018).

Söz konusu flavonoidlerin diyetle veya diyet takviyelerinde bulunduğu tıbbi bitki kısımları (Fu, S., Xu, L., Li, S. et al. 2016; Sun, Y., Zhao, Y., Yao, J. et al. 2015; Zhu, X., Shi, J., Li, H. 2018; Ding, T., Wang, S., Zhang, X. et al. 2018; Choe, J. Y., Kim, S. K. 2017; Yamagata K. et al 2019);

Scutellaria baicalensis (Çin takkesi).....
baicalin ve wogonoside

Glycyrrhiza glabra (meyan kökü).....
liquiritigenin

Allium cepa (soğan) ve Malus domestica (elma)
).....dihydroquercetin ve quercetin

Solanum lycopersicum (domates), Fragaria
(çilek) ve kuruyemiş..... myricetin

Matricaria recutita (papatya), (Petroselinum
crispum) maydanoz ve Apium graveolens
(kereviz)..... apigenin

Sambucus nigra (mürver) inflammatuar sitokinleri önemli ölçüde artırır, koronavirüs enfeksiyonlarının önlenmesinde veya erken evresinde etkili olabilir. COVID-19

patojenitesinde esas rolü üstlenen ve olası sitokin fırtınası ve sekonder hemofagositik lenfositosisizozdan sorumlu olan inflammatuar sitokinlerden özellikle IL-1B ve IL-1'i artırma olasılığı olan immunstimulanların yüksek ve düzenli kullanımından uzak durmak gerekmektedir. Bunlar; Sambucus nigra (Mürver) , Tıbbi mantar polisakkarit özleri , Ekinezya angustifolia ve E. Purpurea, Larch arabinogalactan ve Vitamin D dir (Chen, C., Zuckerman, D. M., Brantley, S. et al., 2014; Barak, V., Halperin, T., Kalickman, I. 2001; Yang Y, et al. ,2014; Ma XL, et al., 2015; Burger RA, et al.,1997; Senchina DS, et al. 2009; Hauer J, Anderer FA.,1993;Verway M, et al., 2013;Tulk SE, et al., 2015.

COVID-19 enfeksiyonu öncesinde ve sırasında kullanılması güvenli olup, COVID-19'un semptomlarını veya virülansını hafifletip sitokinleri azaltıp ve homeostazisi eski haline getirebilenler;

- Allium sativum (sarımsak)
- Quercetin
- Astragalus membranaceus
- Miselyum Mantarı Ekstresi
- Mentha piperita (nane)
- Andrographis paniculata
- Rheum Palmatum
- Aloe vera
- Çinko

(Arreola, R., Quintero-Fabián, S., López-Roa, R. I. et al. 2015; Mlcek, J., Jurikova, T., Skrovankova, S. et al. 2016; Li, H., Peng, Y., Wang, X. et al. 2019; Ulbricht, C., Basch, E., Cheung, L. et al. 2014; Benson KF,2019;Li Y, et al.,2017;Chandrasekaran CV, et al., 2012; Liu Z, Ma N, Zhong Y, Yang ZQ.,2015;Choi JG et al.,2019;

Ülkemizde bulunan ve alt solunum yolları enfeksiyonlarında sıkça kullanılan bitkiler (Orhan DD, Harvetioğlu A. 2013; Demirezer Ö. 2011);

Glycyrrhiza glabra'dan elde edilen meyan şerbeti,

Salvia officinalis (adaçayı) bitkisi kullanılarak yapılan tıbbi çay,

Melissa officinalis'ten melisa çayı,



Allium sativum (sarımsak) bitkisinin soğancıkları,

Rosa canina (kuşburnu) bitkisinden kuşburnu çayı,

Nigella sativa (çörek otu) bitkisinin tohumları

Rhus typhina (Staghorn sumac/ sumak) bitkisinin de içerdiği tetra-o-galloyl-B-d-glucose (TGG) nedeniyle söz konusu virüsün hücre içine girişine engel olmaktadır (Ling, Y, et al. 2004). Günde en az 5-7 porsiyon sebze ve 2-3 porsiyon meyve flavonoidler ve bir anti-enflamatuvar diyetin temel taşı olarak kabul edilir.

Geleneksel Çin Tıbbı'na bakıldığında ise salgınların önlenme ve tedavisinde 2000 yılı kadar önce yazılmış olan Huang Di Nei Jing adlı eser esas alınmıştır. Daha önce 2003 yılında ciddi akut solunum yetmezliği sendromu (SARS) ve 2009 yılında H1N1 influenza pandemilerini yapan benzer özellikte virüs pandemilerinde etkili oldukları gösterilen fitoterapötikler üzerinde çalışılmıştır. Bu çalışmaya göre COVID-19'dan korunmada en etkili fitoterapötikler astragalus ve meyan köküdür. Diğer sekiz herbal ise Rhizoma Atractylodis Macrocephalae, Agastache rugosa, Radix platycodonis, Lonicerae Japonicae Flos, Atractylodis Rhizoma, Saposhnikovia divaricata, Cyrtomium fortune J.Sm ve Fructus forsythia'dır (Luo, H., Tang, Q. L., Shang, Y. X. et al. 2020).

Başka bir çalışmada da GÇT'ye ait ShuFengJieDu kapsülleri ve Lianhuaqingwen kapsüllerinin, COVID-19 tedavisinde bir seçenek olabileceği yayımlanmıştır (Lu H. 2020).

Kombine Çin ve Batı tıbbi tedavisinin iki hafif ve iki şiddetli COVID-19 pnömonili hastaya verildiği bir çalışmada hastaların üçünün pnömoni semptomlarında belirgin düzelme, dördüncü hastanın semptomlarında da iyileşmenin başladığı bildirilmiştir (Wang, Z., Chen, X., Lu, Y. et al. 2020).

SONUÇLAR

Konvansiyonel medikal tedavi ile kıyaslandığında, bitkisel tedavilerin; tedavi penceresinin geniş olması, aktif içeriklerinin çoğunlukla bilinmemesi, etki mekanizmalarının tam açıklanamaması, toksikolojik testler ve kontrollü klinik denemelerden geçmemiş olması

özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle ilaç-bitki, bitki-bitki etkileşimlerini önlemek ve bitkisel ürünlerin kullanımından kaynaklanabilecek sağlık sorunlarının değerlendirilmesi için daha fazla araştırmaya gerek vardır.

Ülkemizde endemik olmayan ve pratik kullanımları bulunmayan GÇT'ye ait bitkilerle fitofarmasötik anlamda bir tedavi algoritmasının oluşturulması erken dönemde çok pratik ve ulaşılabilir olmayabilir.

Elimizdeki tüm veriler, Batı Tıbbı'nın konvansiyonel; diğer bir deyişle kimyasal tedavi öngörüsünün yanında kadim Doğu Tıbbı'na ait fitoterapinin bir integratif tedavi yöntemi olarak kullanılmasının faydalı olacağını öngörmektedir. GÇT örnek alınarak ulusal bilim konseyinin tıbbi bitkilerden yerli bir profilaksi/ tedavi protokolü oluşturması elzem olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Adedeji, A. O., Severson, W., Jonsson, C., Singh, K., Weiss, S. R., & Sarafianos, S. G. (2013). Novel inhibitors of severe acute respiratory syndrome coronavirus entry that act by three distinct mechanisms. *Journal of virology*, 87(14), 8017–8028.
- Albanna EAM, Ali YF, & Elkashnia RAM. (2010). Vitamin D and LL-37 in children with pneumonia. *Egypt J Pediatr Allergy Immunol* 2010;8(2):81-86.
- AlHariri M. (2019). Immune's-boosting agent: Immunomodulation potentials of propolis. *Journal of family & community medicine*, 26(1), 57–60.
- Arreola, R., Quintero-Fabián, S., López-Roa, R. I., Flores-Gutiérrez, E. O., Reyes-Grajeda, J. P., Carrera-Quintanar, L., & Ortuño-Sahagún, D. (2015). Immunomodulation and anti-inflammatory effects of garlic compounds. *Journal of immunology research*, 2015, 401630.
- Barak, V., Halperin, T., & Kalickman, I. (2001). The effect of Sambucol, a black elderberry-based, natural product, on the production of



- human cytokines: I. Inflammatory cytokines. *European cytokine network*, 12(2), 290–296.
- Başer HC. (2018) Tıbbi Bitkiler ve Sağlığımız, Fitomed, Sayı 2, 8-11.
- Benson, K. F., Stamets, P., Davis, R., Nally, R., Taylor, A., Slater, S., & Jensen, G. S. (2019). The mycelium of the *Trametes versicolor* (Turkey tail) mushroom and its fermented substrate each show potent and complementary immune activating properties in vitro. *BMC complementary and alternative medicine*, 19(1), 342.
- Burger, R. A., Torres, A. R., Warren, R. P., Caldwell, V. D., & Hughes, B. G. (1997). Echinacea-induced cytokine production by human macrophages. *International journal of immunopharmacology*, 19(7), 371–379.
- Chandrasekaran, C. V., Murali, B., Deepak, M., & Agarwal, A. (2012). In vitro comparative evaluation of non-leaves and leaves extracts of *Andrographis paniculata* on modulation of inflammatory mediators. *Anti-inflammatory & anti-allergy agents in medicinal chemistry*, 11(2), 191–197.
- Chen, C., Zuckerman, D. M., Brantley, S., Sharpe, M., Childress, K., Hoiczky, E., & Pendleton, A. R. (2014). *Sambucus nigra* extracts inhibit infectious bronchitis virus at an early point during replication. *BMC veterinary research*, 10, 24.
- Chen, H., Lin, H., Xie, S., Huang, B., Qian, Y., Chen, K., Niu, Y., Shen, H. M., Cai, J., Li, P., Leng, J., Yang, H., Xia, D., & Wu, Y. (2019). Myricetin inhibits NLRP3 inflammasome activation via reduction of ROS-dependent ubiquitination of ASC and promotion of ROS-independent NLRP3 ubiquitination. *Toxicology and applied pharmacology*, 365, 19–29.
- Cheng R. (2020). Successful High-Dose Vitamin C Treatment of Patients with Serious and Critical COVID-19 Infection. Orthomolecular Medicine News Service.
- Choe, J. Y., & Kim, S. K. (2017). Quercetin and Ascorbic Acid Suppress Fructose-Induced NLRP3 Inflammasome Activation by Blocking Intracellular Shuttling of TXNIP in Human Macrophage Cell Lines. *Inflammation*, 40(3), 980–994.
- Choi, J. G., Lee, H., Kim, Y. S., Hwang, Y. H., Oh, Y. C., Lee, B., Moon, K. M., Cho, W. K., & Ma, J. Y. (2019). *Aloe vera* and its Components Inhibit Influenza A Virus-Induced Autophagy and Replication. *The American journal of Chinese medicine*, 47(6), 1307–1324.
- Del Prete A, Scalera A, Iadevaia MD, Miranda A, Zulli C, Gaeta L, Tuccillo C Federico A, & Loguercio C. (2012). Herbal Products: Benefits, Limits and Applications in Chronic Liver Disease. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. Article ID 837939.
- Demirezer Ö. (2011). FFD Monografları Tedavide Kullanılan Bitkiler. Basım Yılı: 2011, ISBN 9789755670737
- Ding, T., Wang, S., Zhang, X., Zai, W., Fan, J., Chen, W., Bian, Q., Luan, J., Shen, Y., Zhang, Y., Ju, D., & Mei, X. (2018). Kidney protection effects of dihydroquercetin on diabetic nephropathy through suppressing ROS and NLRP3 inflammasome. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 41, 45–53.
- Douglas, R. M., Hemila, H., D'Souza, R., Chalker, E. B., & Treacy, B. (2004). Vitamin C for preventing and treating the common cold. *The Cochrane database of systematic reviews*, (4), CD000980.
- Erol A. (2020). High-dose intravenous Vitamin C treatment for COVID-19.
- Fu, S., Xu, L., Li, S., Qiu, Y., Liu, Y., Wu, Z., Ye, C., Hou, Y., & Hu, C. A. (2016). Baicalin suppresses NLRP3 inflammasome and nuclear factor-kappa B (NF- κ B) signaling during *Haemophilus parasuis* infection. *Veterinary research*, 47(1), 80.
- Grant W. B. (2008). Hypothesis--ultraviolet-B irradiance and vitamin D reduce the risk of vi-



- ral infections and thus their sequelae, including autoimmune diseases and some cancers. *Photochemistry and photobiology*, 84(2), 356–365.
- Han, Y. S., Chang, G. G., Juo, C. G., Lee, H. J., Yeh, S. H., Hsu, J. T., & Chen, X. (2005). Papain-like protease 2 (PLP2) from severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV): expression, purification, characterization, and inhibition. *Biochemistry*, 44(30), 10349–10359.
- Hauer, J., & Anderer, F. A. (1993). Mechanism of stimulation of human natural killer cytotoxicity by arabinogalactan from *Larix occidentalis*. *Cancer immunology, immunotherapy: CII*, 36(4), 237–244.
- Huang K, Shi C, Min J, Li L, Zhu T, Yu H, & Deng H. (2019). Study on the Mechanism of Curcumin Regulating Lung Injury Induced by Outdoor Fine Particulate Matter (PM2.5). Mediators of inflammation.
- Kuba, K., Imai, Y., Rao, S., Gao, H., Guo, F., Guan, B., Huan, Y., Yang, P., Zhang, Y., Deng, W., Bao, L., Zhang, B., Liu, G., Wang, Z., Chappell, M., Liu, Y., Zheng, D., Leibbrandt, A., Wada, T., Slutsky, A. S., ... Penninger, J. M. (2005). A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature medicine*, 11(8), 875–879.
- Li, F., Li, W., Farzan, M., & Harrison, S. C. (2005). Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science (New York, N.Y.)*, 309(5742), 1864–1868.
- Li, H., Peng, Y., Wang, X., Sun, X., Yang, F., Sun, Y., & Wang, B. (2019). Astragaloside inhibits IL-1 β -induced inflammatory response in human osteoarthritis chondrocytes and ameliorates the progression of osteoarthritis in mice. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 41(4), 497–503.
- Li T, & Peng T. (2013). Traditional Chinese herbal medicine as a source of molecules with antiviral activity. *Antiviral Research*, Jan;97(1):1-9.
- Li, Y., Liu, Y., Ma, A., Bao, Y., Wang, M., & Sun, Z. (2017). In vitro antiviral, anti-inflammatory, and antioxidant activities of the ethanol extract of *Mentha piperita* L. *Food science and biotechnology*, 26(6), 1675–1683.
- Lim, H., Min, D. S., Park, H., & Kim, H. P. (2018). Flavonoids interfere with NLRP3 inflammasome activation. *Toxicology and applied pharmacology*, 355, 93–102.
- Lin LL, Shan JJ, Xie T, Xu JY, Shen CS, Di LQ, Chen JB, & Wang SC (2016). ‘‘Application of Traditional Chinese Medical Herbs in Prevention and Treatment of Respiratory Syncytial Virus.’’ Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. Article ID 6082729.
- Lindell, D. M., Morris, S. B., White, M. P., Kallal, L. E., Lundy, P. K., Hamouda, T., Baker, J. R., Jr, & Lukacs, N. W. (2011). A novel inactivated intranasal respiratory syncytial virus vaccine promotes viral clearance without Th2 associated vaccine-enhanced disease. *PloS one*, 6(7), e21823.
- Liu, Z., Ma, N., Zhong, Y., & Yang, Z. Q. (2015). Antiviral effect of emodin from *Rheum palmatum* against coxsackievirus B5 and human respiratory syncytial virus in vitro. *Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao. Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao. Yixue Yingdewen ban*, 35(6), 916–922.
- Lu H. (2020). Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Bioscience trends*, 14(1), 69–71.
- Luo, H., Tang, Q. L., Shang, Y. X., Liang, S. B., Yang, M., Robinson, N., & Liu, J. P. (2020). Can Chinese Medicine Be Used for Prevention of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)? A Review of Historical Classics, Research Evidence and Current Prevention Pro-



- grams. *Chinese journal of integrative medicine*, 26(4), 243–250.
- Ma, X. L., Meng, M., Han, L. R., Li, Z., Cao, X. H., & Wang, C. L. (2015). Immunomodulatory activity of macromolecular polysaccharide isolated from *Grifola frondosa*. *Chinese journal of natural medicines*, 13(12), 906–914.
- Milewska, A., Nowak, P., Owczarek, K., Szczepanski, A., Zarebski, M., Hoang, A., Berniak, K., Wojarski, J., Zeglen, S., Baster, Z., Rajfur, Z., & Pyrc, K. (2018). Entry of Human Coronavirus NL63 into the Cell. *Journal of virology*, 92(3), e01933-17.
- Mlcek, J., Jurikova, T., Skrovankova, S., & Sochor, J. (2016). Quercetin and Its Anti-Allergic Immune Response. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 21(5), 623.
- Orhan DD, Harvetioğlu A. (2013). Kuşburnu Bitkisinin Kimyasal Bileşimi ve Biyolojik Aktiviteleri. *Spatula DD*. 3(1): 23-30.
- Phillips, J. M., Gallagher, T., & Weiss, S. R. (2017). Neurovirulent Murine Coronavirus JHM.SD Uses Cellular Zinc Metalloproteases for Virus Entry and Cell-Cell Fusion. *Journal of virology*, 91(8), e01564-16.
- Quraishi, S. A., De Pascale, G., Needleman, J. S., Nakazawa, H., Kaneki, M., Bajwa, E. K., Camargo, C. A., Jr, & Bhan, I. (2015). Effect of Cholecalciferol Supplementation on Vitamin D Status and Cathelicidin Levels in Sepsis: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Critical care medicine*, 43(9), 1928–1937.
- Senchina, D. S., Hallam, J. E., Dias, A. S., & Perera, M. A. (2009). Human blood mononuclear cell in vitro cytokine response before and after two different strenuous exercise bouts in the presence of bloodroot and Echinacea extracts. *Blood cells, molecules & diseases*, 43(3), 298–303.
- Strand, M. A., Perry, J., Zhao, J., Fischer, P. R., Yang, J., & Li, S. (2009). Severe vitamin D-deficiency and the health of North China children. *Maternal and child health journal*, 13(1), 144–150.
- Sun, Y., Zhao, Y., Yao, J., Zhao, L., Wu, Z., Wang, Y., Pan, D., Miao, H., Guo, Q., & Lu, N. (2015). Wogonoside protects against dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice by inhibiting NF-κB and NLRP3 inflammasome activation. *Biochemical pharmacology*, 94(2), 142–154.
- Takahashi, S., Yoshiya, T., Yoshizawa-Kumagaye, K., & Sugiyama, T. (2015). Nicotianamine is a novel angiotensin-converting enzyme 2 inhibitor in soybean. *Biomedical research (Tokyo, Japan)*, 36(3), 219–224.
- Tulk, S. E., Liao, K. C., Muruve, D. A., Li, Y., Beck, P. L., & MacDonald, J. A. (2015). Vitamin D₃ metabolites enhance the NLRP3-dependent secretion of IL-1β from human THP-1 monocytic cells. *Journal of cellular biochemistry*, 116(5), 711–720.
- Ulbricht, C., Basch, E., Cheung, L., Goldberg, H., Hammerness, P., Isaac, R., Khalsa, K. P., Romm, A., Rychlik, I., Varghese, M., Weissenner, W., Windsor, R. C., & Wortley, J. (2014). An evidence-based systematic review of elderberry and elderflower (*Sambucus nigra*) by the Natural Standard Research Collaboration. *Journal of dietary supplements*, 11(1), 80–120.
- Velthuis, A. J., van den Worm, S. H., Sims, A. C., Baric, R. S., Snijder, E. J., & van Hemert, M. J. (2010). Zn (2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS pathogens*, 6(11), e1001176.
- Verway, M., Bouttier, M., Wang, T. T., Carrier, M., Calderon, M., An, B. S., Devemy, E., McIntosh, F., Divangahi, M., Behr, M. A., & White, J. H. (2013). Vitamin D induces interleukin-1β expression: paracrine macrophage epithelial signaling controls M. tuberculosis infection. *PLoS pathogens*, 9(6), e1003407.



- Wang, Z., Chen, X., Lu, Y., Chen, F., & Zhang, W. (2020). Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Bioscience trends*, *14*(1), 64–68.
- Wong, S. K., Li, W., Moore, M. J., Choe, H., & Farzan, M. (2004). A 193-amino acid fragment of the SARS coronavirus S protein efficiently binds angiotensin-converting enzyme2. *The Journal of biological chemistry*, *279*(5), 3197–3201.
- Yang, Y., Inatsuka, C., Gad, E., Disis, M. L., Standish, L. J., Pugh, N., Pasco, D. S., & Lu, H. (2014). Protein-bound polysaccharide-K induces IL-1 β via TLR2 and NLRP3 inflammasome activation. *Innate immunity*, *20*(8), 857–866.
- Yi, L., Li, Z., Yuan, K., Qu, X., Chen, J., Wang, G., Zhang, H., Luo, H., Zhu, L., Jiang, P., Chen, L., Shen, Y., Luo, M., Zuo, G., Hu, J., Duan, D., Nie, Y., Shi, X., Wang, W., Han, Y., ... Xu, X. (2004). Small molecules blocking the entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into host cells. *Journal of virology*, *78*(20), 11334–11339.
- Zhu, X., Shi, J., & Li, H. (2018). Liquiritigenin attenuates high glucose-induced mesangial matrix accumulation, oxidative stress, and inflammation by suppression of the NF- κ B and NLRP3 inflammasome pathways. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, *106*, 976–982.