



SARS-CoV-2'ye Karşı Doğal Terapötiklerin Potansiyeli: Fenolik Bileşikler ve Terpenler

Potential of Natural Therapeutics Against SARS-CoV-2: Phenolic Compounds and Terpenes

ID Duygu YILMAZ AYDIN¹, ID Selahattin GÜRÜ²

¹Malatya Turgut Özal Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, Malatya, Türkiye

²Ankara Şehir Hastanesi, Acil Tıp Bölümü, Ankara, Türkiye

ÖZ

2019 yılının sonlarında Çin'de ortaya çıkan şiddetli, koronavirüs akut solunum yolu sendromu-koronavirüs-2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu koronavirüs hastalığı-2019, insan yaşamının hemen hemen her sektörünü etkileyen ve dünya ekonomisine büyük zarar veren benzeri görülmemiş bir küresel sağlık krizi meydana getirmiştir. SARS-CoV-2, yalnızca üst solunum yolu enfeksiyonuna neden olmakla kalmayıp aynı zamanda alt solunum yolu mukozası tutulumu da yapabilen ve bu sebeple pnömoniye neden olarak bazı hastalarda ölüme yol açan viral bir solunum yolu virüsüdür. Şu anda SARS-CoV-2 tedavisi için kanıtlanmış bir ilaç olmaması ile birlikte, tedavi için birçok kimyasal ve doğal aktif bileşik araştırmacılar tarafından test edilmiştir. Bu bitkisel bazlı antiviraller, daha az toksik oldukları ve enfeksiyöz mikroorganizmalar tarafından direnç geliştirilmesi daha düşük olasılıklı olduğu için birçok araştırmacının konusu olmuştur. Doğal terapötiklerin viral replikasyonu engellediği de birçok çalışmada bildirilmiştir. Bu derlemede, antiviral aktiviteye sahip olduğu bilinen doğal terapötikler olan fenolik bileşikler ve terpenler, SARS-CoV-2 tedavisinde kullanım potansiyelleri açısından ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Fenolik, terpen, ikincil metabolit, SARS-CoV-2

ABSTRACT

Coronavirus disease-2019 caused by severe-coronavirus acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) which emerged in China in late 2019 has created an unprecedented global health crisis affecting every sector of human life and causing great damage to the world economy. SARS-CoV-2 is a viral respiratory tract virus that not only causes upper respiratory tract infection but also causes pneumonia and therefore mortality in some patients. There is currently no proven drug for the treatment of SARS-CoV-2. Many chemical and natural active compounds have been testing by the researchers for the treatment. These herbal-based antivirals have been the subject of many studies as they are less toxic and less likely to develop resistance by infectious microorganisms. It has been reported in many studies that natural therapeutics inhibit viral replication. In this review, phenolic compounds and terpenes, which are natural therapeutics known to have antiviral activity, have been evaluated for their potential in the treatment of SARS-CoV-2.

Keywords: Phenolic, terpene, secondary metabolite, SARS-CoV-2

GİRİŞ

Koronavirüsler (CoV), son yıllarda şiddetli, koronavirüs akut solunum yolu sendromu-koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) ve Orta Doğu solunum yolu sendromu (MERS-CoV) salgınlarına neden olan ve ilk olarak 2019'un sonunda Çin'in Wuhan kentinde tespit edilen yeni bir SARS-CoV-2 türünü ortaya çıkaran virüs

ailesidir. Koronavirüs (CoV), insanları ve çok çeşitli hayvan türlerini enfekte edebilen, virüs gruplarında genetik materyal olarak tek sarmallı ribonükleik asit (RNA) taşıyan zarflı bir virüs grubudur. Virüsler basit organizmalardır ve genetik materyal ile kapsid adı verilen bir protein tabakasından oluşurlar. Bazı virüs türlerinin kapsidin dışında fosfolipidler ve glikoproteinlerden oluşan bir zarfı vardır. Virüsler, bir konak hücreyi işgal

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Selahattin GÜRÜ, Ankara Şehir Hastanesi, Acil Tıp Bölümü, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 542 309 45 09 **E-posta:** selahattin.guru@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-0299-1691

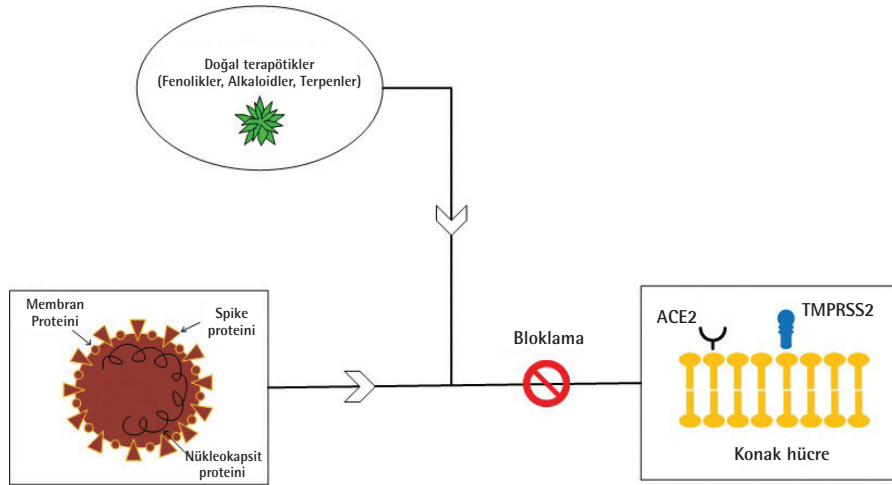
Geliş tarihi/Received: 20.10.2021 **Kabul tarihi/Accepted:** 30.11.2021

etmeden çoğalamaz veya yayılamaz. Virüs, konak hücrelerle, tipik olarak burun, boğaz ve akciğerlerdeki epitel hücreleriyle karşılaştığında, bu hücrelerin zarındaki reseptörlere bağlanarak hücreye girer. Girdikten sonra hücre katmanını açar ve hücrenin mekanizmalarını kullanarak çoğalmaya başlar. SARS-CoV-2'nin spike (S) proteini, konakçı hücrelere girmek için bir reseptör olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) barındıran viral bağdır. SARS-CoV-2 istilasında, transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) reseptörü de ağız, akciğer ve bağırsak epitel hücrelerinde önemli viral geçitlerdir¹. 3-kimotripsin benzeri proteaz (3CL^{pro}), papain benzeri proteaz (PL^{pro}), RNA'ya bağımlı RNA polimeraz ve S proteinler, SARS-CoV-2 ilaçlarının ana hedefi olmalıdır². SARS-CoV-2, SARS-CoV ile benzer genomik diziye sahiptir³. Ancak SARS-CoV-2 enfeksiyonunun bulaşma ve yayılma hızı, şimdiye kadar karşılaşılan diğer viral enfeksiyonlara kıyasla oldukça hızlıdır⁴. SARS-CoV-2, SARS-CoV'ye kıyasla daha yüksek bir afinite ile ACE2 reseptörüne bağlanır⁵. SARS-CoV-2 için bazı aşılar geliştirilmektedir. En önde gelen aşı geliştiricileri Pfizer ve BioNTech, Tüsb-Tübitak, Sanofi-GSK, SinoVac, AstraZeneca ve Oxford Üniversitesi, Johnson & Johnson ve Moderna'dır. Aşı geliştirme ve dağıtımı için farklı stratejiler kullanılır. Kullanılan aşı türleri; inaktif patojen aşılar, alt birim aşılar, deoksiribonükleik asit (DNA) aşıları ve mRNA (haberici RNA) aşıları ve virüs benzeri partikül aşılardır⁶. Pfizer-BioNTech ve Moderna aşıları, bir lipid nanoparçacık içinde formüle edilmiş S proteinin stabilize bir formunu kodlayan, sentetik olarak üretilmiş mRNA'lardan oluşur. Pfizer-BioNTech koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) aşısının 2 dozluk rejiminin bir ara analizinde, semptomatik hastalığa karşı %95 koruma sağladığı gözlemlenmiştir⁷. Çalışmalar, Pfizer/BioNTech mRNA aşısının (BNT162b2) farklı varyant türlerinde etkili olduğunu da göstermiştir⁸.

COVID-19 enfeksiyonunun semptomları, konağın bağışıklık yanıtına ve eşlik eden hastalıklara bağlı olarak asemptomatik olabileceği gibi hafif, orta, şiddetli veya kritik olabilir. Hastalığın hafif seyrettiği hastalarda, görüntülemeye pnömoni belirtisi yoktur; orta dereceli olgularda radyolojik pnömoni, ateş ve solunum semptomları görülür. Kritik durumlarda, solunum yetmezliği (ağır solunum yolu enfeksiyonu, akut solunum sıkıntısı sendromu), septik şok ve/veya çoklu organ disfonksiyonu/yetmezliği, miyokardit, aritmiler, kardiyojenik şok, metabolik asidoz, pıhtılaşma sorunları, endokrinopatiler, akut böbrek hasarı ve karaciğer işlev bozukluğu vb. gözlenir^{9,10}. Raporlar ayrıca COVID-19 hastalarının %30-60'ının nörolojik komplikasyonlardan muzdarip olduğunu göstermektedir¹¹. COVID-19, farklı sektörlerde çalışan kişilerde yüksek kaygı düzeyine neden olmuştur¹². Klinik uygulamada, COVID-19 hastalarının yaklaşık %20'sinde anormal pıhtılaşma işlevi vardır ve pıhtılaşma bozuklukları, kritik durumdaki hastaların neredeyse tamamında görülür¹³. COVID-19'da ağır hastalık tablosunda görülen solunum yetmezliği genellikle hipoksemik

solunum yetmezliği şeklindedir. İleri yaş, eşlik eden hastalıkların (kardiyovasküler hastalık, diabetes mellitus, kronik solunum yolu hastalığı, hipertansiyon, kanser) varlığı ve erkek cinsiyet, ciddi hastalık gelişimi için risk faktörleridir¹⁴. Semptomlar, hastaların bağışıklık tepkilerine bağlı olarak farklılık gösterebilir. CoV enfeksiyonlarını kontrol etmek ve viral enfeksiyonla mücadele etmek için, vücudun savaş mekanizmasını artırarak, bağışıklık tepkisini aktive etmek son derece önemlidir¹⁵. Virüs vücuda bulaşırsa, güçlü bağışıklık sistemimiz, bulaşan virüsün etkilerinden korunmanın en etkili yöntemlerinden biridir. Bağışıklık sistemi, insan vücudunu hastalığa neden olan mikroorganizmalara karşı savunma işlevini yerine getirir. Bağışıklık sisteminizi doğal olarak güçlü ve sağlıklı tutmak için atabileceğiniz en iyi adım, sağlıklı bir yaşam tarzı seçmektir. Hastalıklara karşı bağışıklık sistemi gıda ve diğer doğal ürün takviyeleri ile güçlendirilmelidir^{16,17}.

Bitkiler eski çağlardan beri çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre dünya nüfusunun yaklaşık %80'i sağlık ihtiyaçlarını karşılamak için şifalı otlar kullanmaktadır¹⁸. Bitkiler, ikincil metabolitler olarak adlandırılan çeşitli kimyasal bileşik sınıflarını sentezleyebilir. İkincil metabolitler kavramı ilk olarak 1891'de fizyoloji veya tıp alanında Nobel Ödülü sahibi biyokimyacı Albrecht Kossel tarafından tanımlanmıştır¹⁹. Bitkilerin kimyasal bileşimi, bitkinin tıbbi değerinin daha iyi anlaşılmasını sağlar. İkincil metabolitler, bitkilerin çevresel koşullara uyum sağlamasına, savunmasına, korunmasına, hayatta kalmasına ve ekosistemle ilişkilerini düzenlemesine yardımcı olur. Bitkiyi otçul, bakteri ve mantar patojen saldırılarına karşı korur ve aynı ortamdaki diğer bitkilerle rekabet gücünü artırır. Ayrıca bitkiyi sıcaklık değişimleri, su, ışık, ultraviyole ve mineral maddeler gibi abiyotik stres faktörlerine karşı korurlar²⁰. Bitkideki ikincil ürünlerin işlevleri farklılık gösterse de, mikrobiyal patojenlere karşı sitotoksik etkisi olanlar tıpta "antimikrobiyal ajan" olarak kullanılmaktadır. Otoburlara karşı merkezi sinir sistemi üzerinde nörotoksiktir ve antidepresan, sedatif, kas gevşetici veya anestezik ilaç olarak kullanılır²¹. Bazı ikincil bitki metabolitleri, CoV, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), grip virüsü ve SARS gibi çeşitli viral suşlara karşı güçlü antiviral aktivite göstermiştir²²⁻²⁵. Hem sentetik hem de doğal kaynaklardan yeni ilaçlar keşfederken, ilk adım *in silico* sanal tarama çalışmaları olmalı, ardından *in vitro*, *in vivo* ve klinik çalışmalar yapılmalıdır. Bitki ikincil metabolitlerinin muhtemelen SARS-CoV-2'ye karşı en önemli ilaçlardan biri olduğu siliko analizi ile gösterilmiştir²⁶⁻³⁰. SARS-CoV-2 için bitki bazlı bir ilaç geliştirmek için farklı virüsleri engelleyen doğal ajanların araştırılması önemlidir. Bu çalışmanın amacı, daha önce araştırılmış sekonder metabolitleri (SARS-CoV-2'de potansiyel olarak kullanılabilecek antiviral özelliklere sahip bitkilerin fenolikleri ve terpenleri/terpenoidleri) rapor etmek ve antiviral doğal terapötikler ile halk sağlığına katkıda bulunmaktır (Şekil 1).



Şekil 1. Spike proteinleri ile bir konak hücrenin hücre reseptörüne (ACE2) bağlanabilen SARS-CoV-2'nin şematik gösterimi ve anti-COVID-19 olarak doğal terapötiklerin uygulanması

COVID-19: Koronavirüs hastalığı-2019, SARS-CoV-2: Şiddetli akut solunum yolu sendromu-koronavirüs-2, ACE2: Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2, TMPRSS2: Transmembran proteaz serin 2

FENOLİKLER

Fenolik bileşikler bitkilerde bol miktarda bulunan ikincil metabolitlerdir. Tüm sebze ve meyvelerde farklı nitelik ve miktarlarda çeşitli fenolik bileşikler bulunmaktadır³¹. Bitki fenoliklerinin, çevresel streslerin bitkilerde serbest radikallerin ve diğer oksidatif türlerin artmasına neden olabileceği durumlarda savunma bileşikler olarak kilit bir rol oynadığı düşünülmektedir³². Bu bileşikler insan beslenmesinde de önemli bir rol oynar. Antimikrobiyal ve antioksidatif etkileri ve enzim inhibisyonuna neden olmaları açısından önemlidirler. Polifenoller, çok çeşitli polihidroksillenmiş bileşikler (fenolik asitler, sinamik asitler, lignanlar, kumarinler, flavonoidler, tanenler) içerir ve bu nedenle sınıflara ve alt sınıflara ayrılır. Flavonoidler, bitkilerde insan sağlığına olumlu etkileri olan düşük moleküler ağırlıklı ikincil metabolitlerdir. İnsan diyetindeki en yaygın fenolik bileşiklerdir. Flavonoidler çeşitli sınıflara ayrılır ve genel olarak altı temel flavonoid sınıfı rapor edilir. Bunlar flavonlar, flavanonlar, flavonoller, izoflavonoidler, antosiyaninler ve proantosiyanidindir. Flavonoidler, aglikon veya glikozit yapılarındadır. Gıdalardaki baskın flavonoid formu glikozit formudur. Bu formun bağırsaklardan emilimi, yağsız forma göre daha zordur. Flavonoid glikozitler, bağırsağa girmeden önce şeker kısmından ayrılır ve aglikonlar hücre zarlarından serbestçe geçebilir^{33,34}. Fenolik terapötikler, çeşitli hastalık türlerinin tedavisi için kullanılmaktadır^{35,36}.

BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNE ETKİLERİ

Fenollerin bağışıklık sistemi ile etkileşimi, hastalığın önlenmesi, hastalığın tedavisi ve bağışıklık sistemi üzerinde karmaşık

etkilere sahiptir. Serbest radikaller vücudumuzun antioksidan kapasitesinden fazla olduğunda hücrelerimizde oksidatif hasar meydana gelir. Fenoller, serbest radikalleri ve hidrojen peroksit gibi enflamatuvar prooksidanları temizleyerek oksidatif stresi azaltır³⁷. Enflamasyon ve oksidatif stres arasında yakın bir ilişki vardır. Özellikle enfeksiyon bölgesinde makrofajlar tarafından yüksek serbest radikal üretimi oksidatif strese neden olur. SARS-CoV veya SARS-CoV-2 ile ilgili komplikasyonlara çoğunlukla viral replikasyonun neden olduğu şiddetli enflamasyon neden olur. Kritik bakım ünitelerindeki şiddetli COVID-19 hastalarında, granülosit-koloni uyarıcı faktör, interferon (IFN) gama kaynaklı protein 10 ve makrofaj enflamatuvar proteinleri dahil olmak üzere çeşitli sitokinlerin plazma seviyeleri yükselmiştir³⁸. Polifenoller, yabancı patojenlere karşı çeşitli şekillerde bağışıklığı destekler. Polifenol reseptörleri, daha sonra farklı bağışıklık hücrelerinde immünolojik yanıtlar oluşturmak için sinyal yollarını aktive eden polifenollerin hücre alımını tanımlar ve kolaylaştırır. Polifenoller, bağırsak bağışıklık sistemi ile etkileşerek konakçıda hem koruyucu hem de zararlı reaksiyonlara yol açar. Örneğin; resveratrol, insan bağışıklığını ve antioksidatif sistemleri iyileştirme yeteneğine sahiptir. Resveratrolün, makrofajlar, büyük lenfositler ve dendritik hücreler gibi adaptif bağışıklığın merkezi hücre kısımlarını doğrudan hedef aldığı gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde, resveratrol, immün hücreler üzerinde aktive edici CD28 ve CD80 reseptörlerinin ekspresyonunu azaltarak ve immünoşüpresif sitokin IL-10'un üretimini artırarak bir immünomodülatör etki göstermiştir³⁹.

ANTİVİRAL ETKİLER

Literatürde fenoliklerin antiviral potansiyelini gösteren birçok çalışma da bulunmaktadır. Kersetin⁴⁰, mirisetin⁴¹, apigenin⁴² ve resveratrol⁴³ gibi doğal polifenol bileşikler, CoV'lere karşı antiviral etki göstermiştir. Siyah çayda bulunan bir polifenolik bileşik olan theaflavin, influenza A ve B virüsleri ve hepatit C virüsü (HCV) gibi farklı virüslere karşı geniş spektrumlu antiviral aktivite sergilemiştir^{44,45}. Theaflavinin ayrıca, RNA şablonlarından RNA replikasyonunu katalize eden önemli bir enzim olan RNA'ya bağlı RNA polimerazı (RdRp) hedefleyen SARS-CoV-2'ye karşı potansiyel inhibitör etkisi olduğu gösterilmiştir⁴⁶. Stilbenler, HIV ve HCV'ye karşı antiviral aktiviteye sahiptir^{47,48}. Flavonoidler, NLRP3 enflamatuvar ilişkili bozukluklara müdahale eder⁴⁹. SARS CoV'leri, lipopolisakkarit-katmanlı makrofajlarda NLRP3 enflamasyonunu aktive eder ve NLRP3 enflamatuvar aktivasyonuna neden olur⁵⁰. Luteolin⁵¹, mirisetin⁵⁰, apigenin⁵², kersetin⁵³, kaempferol⁵⁴, baicalin⁵⁵ ve wogonoside⁵⁶ gibi bazı flavonoidler, NLRP3 enflamatuvar aktivasyonunu inhibe eder. Mirisetinin bir SARS-CoV inhibitörü olarak etkili olduğu gösterilmiştir⁴¹. İsorhamnetin, apigenin, kaempferol, formononetin ve penduletin, enterovirus 71 (EV71) enfeksiyonuna karşı antiviral koruyucu etkinlik gösterir⁵⁷. Apigenin'in ayrıca herpes simpleks virüs-1 (HSV-1), poliovirus tip 2 ve HCV'ye karşı da aktif olduğu gösterilmiştir^{58,59}. Apigenin ayrıca adenovirüs ve hepatit B virüslerine (HBV) karşı da etkilidir⁶⁰. Emodinin, SARS CoV S proteini ve ACE2 etkileşimini bloke ettiği bulundu. Bu nedenle SARS CoV'lerinin tedavisinde terapötik potansiyele sahip olabilir⁶¹. Resveratrolün MERS-CoV enfeksiyonunu önemli ölçüde önlediği gösterilmiştir⁶². Bir flavonol olan Kaempferol, Murine Norovirus ve Feline Calicivirus karşı inhibitör etki gösterir⁶³. *Zanthoxylum piperitum*'dan ekstrakte edilen Kaempferol 3-O- α -L-rhamnopyranoside'in influenza A virüsüne karşı antiviral aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir⁶⁴. Çalışmalar, doğal bir flavonoid olan kersetinin hücre kültürü ve fare modellerinde; HSV, grip, HBV, Murin coronavirüs ve Dang virüsünün neden olduğu bir dizi enfeksiyona karşı da güçlü antiviral aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur⁶⁵⁻⁶⁷. Ayrıca *in siliko* analizinde kersetinin H1N1 ve H7N9 virüslerini inhibe ettiği bulunmuştur^{68,69}. *In siliko* sanal taramada; kersetin, rosmarinic asit ve hesperitin de SARS-CoV-2 viral protein hedefleriyle iyi bağlanma afinitesi göstermiştir⁷⁰. Bitki, *Origanum vulgare* etanolü ile tespit edilen fenolik bileşikler olan kafeik asit, p-kumarik asit, kaempferol ve esas olarak kersetin sayesinde, equine viral arteritis hastalıklarına neden olan Alphaarterivirus equid'e karşı inhibitör etki göstermektedir⁷¹. Bir araştırma, *S. baicalensis*'in köklerinden ekstrakte edilen bir flavonoid olan baicaleinin, *in vitro* koşullarda, SARS-CoV-2 3CL^{pro}'nun aktivitesini inhibe ettiğini göstermiştir. Baicaleinin, moleküler yerleştirme analizi ile anti-SARS-CoV-2 aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir⁷². *Broussonetia papyrifera*'dan izole

edilen bir flavonol olan papyriflavonol A, güçlü bir SARS-CoV PL^{pro} inhibitör aktivitesine sahiptir⁷³. *Marcetia taxifolia*'dan elde edilen mirisetin türevlerinin ve metoksiflavonların HBV, HSV ve Poliovirüse karşı antiviral aktivitesi değerlendirilmiştir. Metoksiflavonlar, değerlendirilen tüm virüslere karşı sitotoksik etkiler olmaksızın antiviral etki göstermiştir⁷⁴. Bir çalışmada, fenolik asitlerin HSV-1'e karşı antiviral aktivite gösterdiği bildirilmiştir⁷⁵. Rutin, anti-enflamatuvar ve antiviral olarak çok etkileyici bir terapötiktir. Rutin, moleküler yerleştirme simülasyon çalışmasında SARS-CoV-2 proteaz inhibitörü olarak en yüksek aktiviteyi göstermiştir. Bu nedenle rutin *in vivo* ve docking çalışmaları, SARS-CoV-2 potansiyeli için umut verici olabilir^{76,77}. Luteolin'in EV71, coxsackievirus A1 ve SARS CoV'e karşı inhibitör aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur⁷⁸. Çalışmalar, flavonoidlerin ve polifenollerin birçok hastalığa karşı antiviral etkilere sahip olduğunu ve potansiyel olarak SARS-CoV-2'ye karşı kullanılabileceğini gösteriyor (Tablo 1, Şekil 2).

TERPENLER

Terpenler, bitkilerde yaygın olarak bulunan bir bileşik grubudur ve beş karbon izopren alt biriminden oluşan en büyük ikincil metabolit grubudur. Terpenler basit hidrokarbonlardır, terpenoidler ise terpenlerin modifiye kategorisidir⁸². Terpenler, çoğu bitki ve çiçekteki uçucu yağların ana bileşenleridir. Terpenoidler, farklı fonksiyonel gruplara sahip bir modifiye terpen sınıfıdır. Terpenoidler izoprenin birimlerine göre; monoterpenler, diterpenler, sesterpenler, triterpenler ve seskiterpenler olarak sınıflandırılır. Terpenoidler biyolojik aktivitelerinden dolayı birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır⁸³.

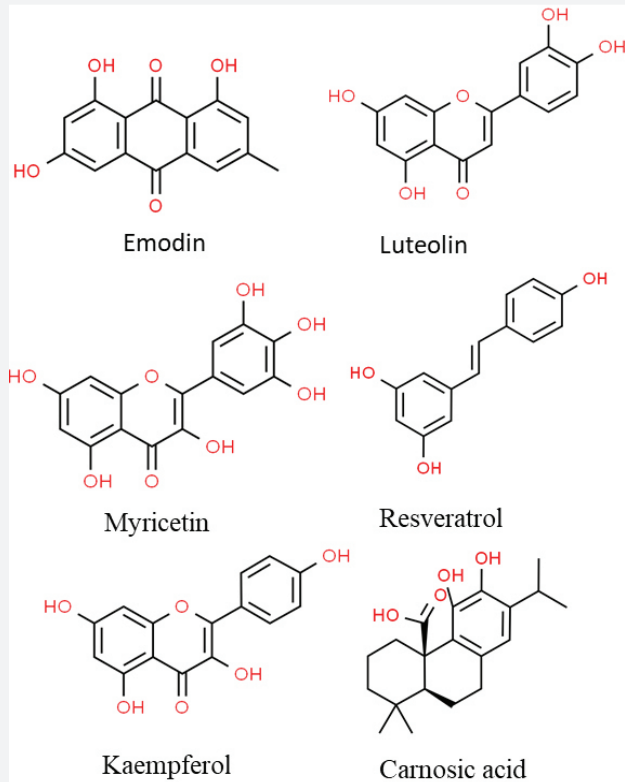
BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNE ETKİLERİ

Terpenlerin bağışıklık sistemi üzerinde güçlü etkileri vardır. Glisirizik asit, ursolik asit, oleanolik asit ve nomilin gibi doğal olarak oluşan triterpenoid bileşiklerinin etkileri, Balb/c fareleri kullanılarak bağışıklık sistemi üzerinde incelenmiştir⁸⁴. Beş doz terpenoid bileşik ile intraperitoneal tedavilerin, toplam beyaz kan hücresi sayısını arttırdığı gözlenmiştir. Sonuçlar, çalışmada kullanılan doğal olarak oluşan triterpenoidlerin immünomodülatör aktivitesini gösterdi. Terpenler ayrıca anti-enflamatuvar aktiviteler gösterir. Bir çalışmada, sıçanlar standart ilaç sülfasalazin (500 mg/kg po), geraniol (250 mg/kg po) veya standart ilaç ve geraniol kombinasyonu ile 11 gün boyunca tedavi edildi⁸⁵. Toplam antioksidan kapasitesini önemli ölçüde azalttığı ve yüksek nitrik oksit (NO) ve lipid peroksit düzeylerini düşürdüğü gözlemlendi. Bir çalışmada sıçanlara, 10 mg/kg'lık bir dozda D-limonen oral yoldan uygulandı⁸⁶. Çalışmanın sonuçlarına göre, D-limonen *in vivo* ve *in vitro* olarak önemli anti-enflamatuvar etkiler gösterdi ve etkileri epitel bariyerinde koruma ve sitokinlerin azalmasını içeriyordu.

Tablo 1. Antiviral fenolik bileşikler, hedef patojenler ve etki mekanizması

Bileşik (Kaynaklar)	Sınıf	Hedef virüs	Etki mekanizması
Emodin ⁶¹	Antrakınon	SARS CoV	S protein-ACE2 etkileşimine müdahale eder
Theaflavin ⁴⁴⁻⁴⁶	Biflavonoid	İnfluenza A ve B virüsleri, HCV SARS-CoV-2	RNA bağımlı RNA polimeraza bağlanma
Formononetin ⁵⁷	İzoflavon	EV 71	-
Apigenin ^{57-60,79}	Flavon	EV71, HSV-1, poliovirüs, HCV ADV ve HBV7 SARS-CoV	SARS-CoV ^{pro} aktivitesini inhibe eder
Lüteolin ⁷⁸	Flavon	EV71, Coxsackievirüs A1 SARS-CoV	S2 alt birimine bağlanır ve girişi engeller
İsorhamnetin ⁵⁷	Flavanol	EV 71	Viral genomik RNA replikasyonunu azaltır
Penduletin ⁵⁷	Flavon	EV 71	Viral genomik RNA replikasyonunu azaltır
Mirisetin ^{41,74}	Flavon	SARS-CoV, HBV, HSV ve poliovirüs	ATPase aktivitesini etkileyerek nsP13'ü inhibe eder
Kaempferol ⁶³	Flavon	Murin Norovirüs ve Feline Calicivirüs SARS-CoV	CoV'lerin 3a iyon kanalını inhibe eder
Kersetin ^{40,65-69}	Flavon	HSV, influenza, HBV, Murin coronavirüs, Dang virüsleri, H1N1, H7N9	-
Kersetin ⁸⁰	Flavanol	SARS-CoV-2	ACE2'yi inhibe eder
Papiriflavanol A ⁷³	Flavanol	SARS-CoV	SARS-3CL ^{pro} aktivitesini inhibe eder
Rutin ⁷⁶	Flavanol	SARS-CoV-2	SARS-CoV-2 3CL ^{pro} 'nun aktif bölgesine bağlanır
Resveratrol ^{62,81}	Stilben	MERS-CoV SARS-CoV-2	Nükleokapsid proteinin ifadesi ACE2 ifadesini düzenler

ADV: Adenovirüs, COVID-19: Koronavirüs hastalığı-2019, SARS-CoV-2: Şiddetli akut solunum yolu sendromu-koronavirüs-2, HBV: Hepatit B virüsü, HCV: Hepatit C virüsü, HSV: Herpes simpleks virüs, MERS: Orta Doğu solunum yolu sendromu, ACE2: Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2, S: Spike

**Şekil 2.** Bazı fenolik bileşiklerin yapıları

Nükleer transkripsiyon faktör-kappa B, immün ve enflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Labdane diterpenoitler, NF- κ B'yi inhibe ederek anti-enflamatuvar etki gösterir⁸⁷. Abietan diterpenin bir sınıfı olan tanshinones, iltihabı azaltabilir ve bağışıklık tepkilerini artırabilir⁸⁸. Deneysel çalışmalar, terpenlerin proenflamatuvar sitokinleri [tümör nekrozis faktör (TNF)- α ve β , IL-1, IL-1 β , IL-6, IL-17, IFN- γ] azaltabildiğini ve anti-enflamatuvar sitokinleri (IL-4, IL-10, TGF-21) artırabildiğini göstermiştir⁸⁹. Bir triterpen olan emodin, monosodyum urat kristali ile tedavi edilen farelerin serumundaki pro-enflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β ve IL-6) seviyelerini azaltır ve enflamatuvar yanıtı iyileştirerek anti-gut artrit aktivitesinde bir azalma sağlar⁹⁰. Başka bir çalışmada, glisirizin (bir tür triterpenoid), proenflamatuvar sitokinleri aşağı regüle ederek ve hücre içi reaktif oksijen türlerinin oluşumunu önleyerek SARS-CoV-2 inhibisyonunu sağladığı bulunmuştur⁹¹.

ANTİVİRAL ETKİLER

Terpenlerin antiviral özelliklerini gösteren birçok çalışma vardır. Glisirizin, SARS, HBV ve HIV'ye karşı antiviral etki göstermiştir⁹²⁻⁹⁴. Ayrıca SARS CoV-2'yi inhibe etme potansiyeline sahiptir. Glisirizin'in S-RBD ve SARS-CoV-2 S-protein bağı H-ACE2 reseptörü ile bağladığı gösterilmiştir⁹⁵. Bir terpen oksit olan 1,8-Sineol'ün, RNA ile enfeksiyöz bronşit virüsü (IBV) N-proteini arasındaki bağlanmaya müdahale ettiği

gösterilmiştir. Bu yüzden 1,8-Sineol'ün anti-IBV özelliklerine sahip olduğunu gösterir⁹⁶. Terpenoid türleri olan (-)- α -pinen ve (-)- β -pinen'in de anti IBV özelliklerine sahip olduğunu gösterilmiştir⁹⁷. Triterpenoid saponinler, saikosaponin A, B, C ve D dahil olmak üzere *Bupleurum falcatum*'dan izole edilen aktif bileşenlerdir. Saikosaponin B2'nin virüs partiküllerini nötralize ederek ve viral bağlanmayı önleyerek HCV'yi etkili bir şekilde inhibe ettiği bulunmuştur⁹⁸. Saikosaponin B2 ayrıca insan koronavirüs 229E enfeksiyonuna karşı önemli inhibisyon etkisi sergilemiştir ve güçlü antikoronavirüs aktiviteye sahip olduğunu bulunmuştur⁹⁹. Saikosaponin D'nin EV-71'i güçlü bir şekilde inhibe etme yeteneğine sahip olduğunu bulunmuştur¹⁰⁰. Terpenoidler, viral proteaz enzimini inhibe etmek için enzimatik boşluktaki esansiyel amino asit ile etkileşime girebilir. Timokinon, salvinorin A, bilobalid, sitral, mentol, ginkgolid A, noskapin, forskolin ve beta selinen dahil olmak üzere bazı terpenoidlerin, moleküler yerleştirme yöntemi ile COVID-19 proteaz moleküler yerleştirmeye karşı inhibitör etkisi olduğu gösterilmiştir¹⁰¹. Oksijenli bir monoterpen olan izoborneolün, HSV-1'e karşı güçlü bir antiviral etkiye sahip olduğu ve viral proteinlerin glikozilasyonunu tam olarak inhibe ettiği gösterilmiştir¹⁰². Bir çalışma, siklik bir monoterpen olan limonenin ACE2'nin epitelyal ekspresyonunu azaltmada etkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca TMPRSS2'nin mRNA

seviyelerini düşürme potansiyeline sahiptir. *Marrubium vulgare*'den elde edilen terpenlerin, HSV-1'in replikasyonuna müdahale ettiği ve HSV-1'e karşı antiviral etki gösterdiği bulunmuştur¹⁰⁴. *Euphorbia jolkin*'den elde edilen bir diterpen olan Putranjivain A'nın HSV-2'ye karşı antiviral bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir¹⁰⁵. *Rhus javanica*'dan ekstrakte edilen moronik asit, HSV-1'yi inhibe etme potansiyeline sahiptir¹⁰⁶. Bir diterpenoid lakton olan Andrographolide'in CKV'nin replikasyon sürecini engellediği gösterilmiştir¹⁰⁷. *Syzygium claviflorum*'dan izole edilen pentasiklik triterpenoid bileşikler olan betulinik asit ve platanik asidin HIV'i inhibe ettiği bulunmuştur¹⁰⁸. Bir pentasiklik triterpenoid olan oleanolik asit de anti-HIV aktivitesi göstermiştir (Tablo 2, Şekil 3)¹⁰⁹.

KLİNİK ÇALIŞMALAR

SARS-CoV-2'de fenolik bileşiklerin ve terpenlerin uygulanmasına ilişkin sadece birkaç klinik çalışma bulunmaktadır. Klinik bir denemede, SARS-CoV-2 pozitif olan 60 gönüllüde (18-75 yaş aralığında) 5 günlük bir süre boyunca çinko ve resveratrol (bir stilben, bir tür doğal fenol) veya çift plasebo uygulanmış ve 14 gün boyunca izlenmiştir¹¹⁷. Bu çalışmanın amacı, ortaya çıkan COVID-19 hastalığının viral yükünü ve şiddetini en aza indirmektir. Kombinasyon tedavisi, beş gün boyunca 50 mg çinko pikolinat ve 2 mg

Tablo 2. Antiviral terpen bileşikler, hedef patojenler ve etki mekanizması

Bileşik (Kaynaklar)	Sınıf	Hedef virüs	Etki mekanizması
Putranjivain A ¹⁰⁵	Diterpen	HSV-2	Viral eki ve hücre penetrasyonunu inhibe eder
Tanshinonlar ¹¹⁰	Diterpen	SARS-CoV-2	SARS-CoV 3CL ^{pro} ve PL ^{pro} 'yu inhibe eder
Andrographolide ¹⁰⁷	Diterpenoid	CHIKV	Viral genom replikasyonunu inhibe eder
Sugiol ¹¹¹	Diterpenoid	SARS-CoV-2	M ^{pro} 'yu inhibe eder
Ginkgolid A ¹⁰¹	Diterpenoid	SARS-CoV-2	3CL ^{pro} 'ya bağlanır
İzoborneol ¹⁰²	Monoterpen	HSV-1	Viral polipeptitlerin glikozilasyonunu inhibe eder
Limonen ¹⁰³	Monoterpen	SARS-CoV-2	ACE2 ekspresyonunu aşağı regüle eder
1,8- Sineol ⁹⁶	Monoterpen	IBV	RNA ve IBV N-proteini arasında bağlanır
(-)- α -pinen and (-)- β -pinen ⁹⁷	Monoterpen	IBV	Viral replikasyonun engellenmesi
Geraniol ¹¹²	Monoterpen	SARS-CoV-2	ACE2 inhibisyonu, spike glikoprotein
α -Kadinol ¹¹¹	Seskiterpenoid	SARS-CoV-2	M ^{pro} 'yu inhibe eder
Saikosaponin B2 ^{98,99}	Terpenoid	HCV, HCoV-229E	Virüs partiküllerinin nötralizasyonu ve viral giriş/füzyonu inhibe eder
Saikosaponin C ¹¹³	Terpenoid	HBV	DNA ekspresyonunu inhibe eder
Glisirizin ⁹²⁻⁹⁴	Triterpenoid	HBV and HIV SARS	SARS ile ilişkili virüsün replikasyonunu inhibe eder
Moronik asit ¹⁰⁶	Triterpenoid	HSV-1	-
Betulinik asit ^{108,114}	Triterpenoid	HIV, HBV	HIV ve HBV replikasyonunu inhibe eder
Oleanolik asit ¹⁰⁹	Triterpenoid	HIV	-
Platanik asit ¹⁰⁸	Triterpenoid	HIV	HIV replikasyonunu inhibe eder
Selastrol ^{115,116}	Triterpenoid	SARS-CoV Hepatit C virüsü	3CL ^{pro} 'yu inhibe eder HCV RNA ve protein sentezini inhibe eder

COVID-19: Koronavirüs hastalığı-2019, SARS-CoV-2: Şiddetli akut solunum yolu sendromu-Koronavirüs-2

Resveratrol içerir. Bu çalışma halen 2. aşamadır. Yeşil ve siyah çay bitkilerinde bulunan bir fenol olan epigallocateşin-3-gallatin'in 524 gönüllü sağlık çalışanı katılımcısı üzerinde kullanımıyla başka bir klinik çalışma yapılmıştır¹¹⁸. Hasta başına toplam EGCG dozu günde 750 mg, 40 gün boyunca günde 3 kapsül olmuştur. Katılımcılar ayrıca plasebo olarak aynı dozda nişasta aldılar. Bu klinik araştırmanın amacı, Previfenon®'un (EGCG) COVID-19'u önleme, sistemik bağışıklığı güçlendirme ve SARS-CoV-2'ye maruz kalma öncesi kemoprofilaksi olarak kullanıldığında seçilen semptomların sıklığını ve yoğunluğunu azaltmadaki etkinliğini belirlemektir. Kurkumin (bir terpen), kersetin (bir flavonoid) ve D vitamini kombinasyonu, ayakta hastalarda erken COVID-19 semptomlarının iyileşmesini ve viral klirensi araştırmak için halen 2. aşamada devam eden bir klinik deneyde kullanılmaktadır¹¹⁹. On sekiz yaşında ve daha büyük, RT-PCR ile SARS-CoV-2 pozitif olduğu saptanan ve COVID-19 hastalığının tipik semptomlarını sergileyen 100 katılımcı vardır. Yumuşak kapsül araştırma tedavisi 42 mg kurkumin, 65 mg kersetin ve 90 ünite D vitamini içerir. On dört gün boyunca günde 4 kapsül alınır. Kersetin (flavonoid), SARS-CoV-2 tedavisinde fitoterapinin etkinliğini araştırmak için bir klinik deneyde 80 katılımcıya uygulanmaktadır¹²⁰. Katılımcılar, kersetin ve plasebo gruplarından günde üç kez birer tablet alacaklardır. Bu çalışma halen 1. aşamadır. COVID-19 ile enfekte hastaların klinik sonuçları üzerinde kersetin, bromelain,

çinko ve C vitamini kombinasyon tedavisi 60 katılımcı üzerinde incelenmiştir¹²¹. Kanıtlanmış COVID-19 olgularına müdahale için günlük ilaç dozu, kersetin (500 mg), bromelain (500 mg), çinko (50 mg) ve C vitamini (1000 mg) içeriyordu. Bu klinik araştırma 4. aşamadır.

Hastalıkların tedavisinde doğal ürünlerin kullanılmasıyla ilgili en büyük sorun, klinik çalışmalarda sorunlara neden olan düşük çözünürlükleri ve biyoyararlanımlarıdır. Biyoyararlanım meselesi, yüksek bütçeli klinik denemelere başlamadan önce değerlendirilebilir. Fenolik bileşikler ve terpenler gibi bitki bazlı ikincil metabolitlerin ilaç salınımını, biyolojik dağılımını, biyolojik olarak parçalanabilirliğini ve biyoyararlanımını iyileştirmenin yolları aranmalıdır. Nano taşıyıcı sistemler bu sorunlara çözüm olarak faydalı olabilir. Düşük dozlarda düzenli olarak uygulanan doğal terapötikler, virüsün hücrelere girişini azaltabilir ve böylece enfeksiyonun ilerlemesini durdurabilir.

SONUÇ

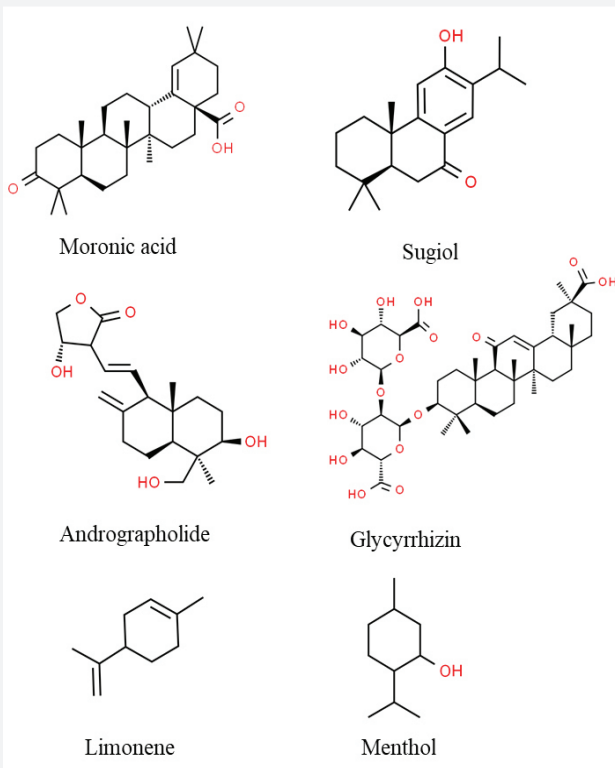
Birçok insan ölümüne neden olan ve birçok sektörü olumsuz etkileyen SARS-CoV-2 pandemisi ile tüm dünya büyük bir sağlık kriziyle karşı karşıya kaldı. Bu kadar yaygın ve ölümcül olması bir an önce tedavi geliştirme ihtiyacını gündeme getirmiştir. Ancak SARS-CoV-2 için güvenilir ve sertifikalı bir ilaç henüz geliştirilmemiştir. Doğal tedavi edicilerin kullanımı insanlık tarihi ile başlamış ve önemli sayıda bitki kaynaklı etkili ilaçlar geliştirilmiştir. Bunlar konağın viral patojenlere karşı bağışıklık tepkisini arttırmada etkilidirler; bu nedenle, koruyucu ve tamamlayıcı bir tedavi fırsatı olarak değerlendirilmektedir. Fenolik bileşikler ve terpenler gibi bitkilerin ikincil metabolitleri, hastalık için oldukça umut verici tamamlayıcı terapötik ajanlar olabilir. Çalışmalar, ikincil metabolitlerin farklı virüslere karşı antiviral aktivite sergilediğini, dolayısıyla SARS-CoV-2 için oldukça umut verici terapötikler olabileceğini göstermektedir. Doğal terapötikler, insanlarda klinik deneyler yapılmadan önce, güvenlik ve terapötik seviyelerini belirlemek için *in vitro* ve deneysel çalışmalara tabi tutulmalıdır. Bu çalışma, bu ve gelecekteki pandemik durumların üstesinden gelmek için yeni ilaç geliştirmeye yönelik bazı doğal terapötiklerin antiviral özelliklerini ortaya koymaktadır. Bu çalışmada sağlanan bilgilerin, doğal ürünlerden elde edilen bileşiklerden, güvenli ve etkili anti-CoV terapötik ajanlar geliştirme sürecinde faydalı olacağı düşünülmektedir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept - Dizayn - Veri Toplama veya İşleme - Analiz veya Yorumlama - Literatür Arama - Yazan: D.Y.A., S.G.



Şekil 3. Bazı terpen bileşiklerinin yapıları

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181:271-80.e8.
- Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B*. 2020;10:766-88.
- Khanal LN, Pokharel YR, Sharma K, Kalauni SK. Plant-Derived secondary metabolites as potential mediators against COVID-19: A review. *PAJ, "COVID-19 & Beyond"*. 2020;3:1-18.
- Kırbaş İ, Sözen A, Tuncer AD, Kazancıoğlu FŞ. Comparative analysis and forecasting of COVID-19 cases in various European countries with ARIMA, NARNN and LSTM approaches. *Chaos Solitons Fractals*. 2020;138:110015.
- Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;581:221-4.
- Kyriakidis NC, López-Cortés A, González EV, Grimaldos AB, Prado EO. SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. *NPJ Vaccines*. 2021;6:28.
- Connors M, Graham BS, Lane HC, Fauci AS. SARS-CoV-2 Vaccines: Much Accomplished, Much to Learn. *Ann Intern Med*. 2021;174:687-90.
- Bian L, Gao F, Zhang J, He Q, Mao Q, Xu M, et al. Effects of SARS-CoV-2 variants on vaccine efficacy and response strategies. *Expert Rev Vaccines*. 2021;20:365-73.
- Shang Y, Pan C, Yang X, Zhong M, Shang X, Wu Z, et al. Management of critically ill patients with COVID-19 in ICU: statement from front-line intensive care experts in Wuhan, China. *Ann Intensive Care*. 2020;10:73.
- Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020;7:875-82.
- Prasad K, AlOmar SY, Alqahtani SAM, Malik MZ, Kumar V. Brain Disease Network Analysis to Elucidate the Neurological Manifestations of COVID-19. *Mol Neurobiol*. 2021;58:1875-93.
- Cevher C, Altunkaynak B, Gürü M. Impacts of COVID-19 on Agricultural Production Branches: An Investigation of Anxiety Disorders among Farmers. *Sustainability*. 2021;13:5186.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323:1239-42.
- Aydın DY, Gürü M, Gürü S. Effect of Alkaloids on SARS-CoV-2. *Naturengs Covid-19 Special Issue*. 2020:10-8.
- High KP. Nutritional strategies to boost immunity and prevent infection in elderly individuals. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1892-900.
- Simpson RJ, Kunz H, Agha N, Graff R. Exercise and the Regulation of Immune Functions. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;135:355-80.
- WHO Global Report on Traditional and Complementary Medicine 2019. World Health Organization;2019.
- Hartmann T. The lost origin of chemical ecology in the late 19th century. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:4541-46.
- Yang L, Wen KS, Ruan X, Zhao YX, Wei F, Wang Q. Response of Plant Secondary Metabolites to Environmental Factors. *Molecules*. 2018;23:762.
- Rungsung W, Ratha KK, Dutta S, Dixit AK, Hazra J. Secondary Metabolites of plants in drugs discovery. *W J Phar Res*. 2015;4:604-13.
- Kim DW, Seo KH, Curtis-Long MJ, Oh KY, Oh JW, Cho JK, et al. Phenolic phytochemical displaying SARS-CoV papain-like protease inhibition from the seeds of *Psoralea corylifolia*. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2014;29:59-63.
- Reichling J, Neuner A, Sharaf M, Harkenthal M, Schnitzler P. Antiviral activity of *Rhus aromatica* (fragrant sumac) extract against two types of herpes simplex viruses in cell culture. *Pharmazie*. 2009;64:538-41.
- Zhou B, Yang Z, Feng Q, Liang X, Li J, Zanin M, et al. Aurantiamide acetate from *Baphicacanthus cusia* root exhibits anti-inflammatory and anti-viral effects via inhibition of the NF- κ B signaling pathway in Influenza A virus-infected cells. *J Ethnopharmacol*. 2017;199:60-7.
- Park JY, Ko JA, Kim DW, Kim YM, Kwon HJ, Jeong HJ, et al. Chalcones isolated from *Angelica keiskei* inhibit cysteine proteases of SARS-CoV. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2016;31:23-30.
- Subbaiyan A, Ravichandran K, Singh SV, Sankar M, Thomas P, Dhama K, et al. In silico molecular docking analysis targeting SARS-CoV-2 spike protein and selected herbal constituents. *J Pure Appl Microbiol*. 2020;14(Suppl 1):989-98.
- Nivetha R, Bhuvargavan S, Muthu Kumar T, Ramanathan K, Janarthanan S. Inhibition of multiple SARS-CoV-2 proteins by an antiviral biomolecule, seselin from *Aegle marmelos* deciphered using molecular docking analysis. *J Biomol Struct Dyn*. 2021:1-12.
- Basu A, Sarkar A, Maulik U. Computational approach for the design of potential spike protein binding natural compounds in SARS-CoV-2. *Res Sq*. 2020;1-22.
- Krishnasamy R, Anand T, Baba M, Bharath MV, Phuntsho J, Arunachalam D, et al. In silico analysis of active compounds from siddha herbal infusion of Ammaiyar Koondhal Kudineer (Akk) against SARS-CoV-2 spike protein and its ACE2 receptor complex. *SSRN Online J*. 2020;1-47. Preprint
- Naik SR, Bharadwaj P, Dingelstad N, Kalyanamoorthy S, Mandal SC, Ganesan A, et al. Structure-based virtual screening, molecular dynamics and binding affinity calculations of some potential phytochemicals against SARS-CoV-2. *J Biomol Struct Dyn*. 2021:1-18.
- Agati G, Azzarello E, Pollastri S, Tattini M. Flavonoids as antioxidants in plants: location and functional significance. *Plant Sci*. 2012;196:67-76.
- Lattanzio V. Phenolic Compounds: Introduction. In: Ramawat K, Mérillon JM. (eds) *Natural Products*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013.
- De Pascual-Teresa S, Sanchez-Moreno C, Granado F, Olmedilla B, De Ancos B, Cano M.P. Short and mid-term bioavailability of flavanones from oranges in humans. *Curr Top Nutraceut R*. 2007;5:129-34.
- Viskupicova J, Ondrejovic M, Sturdik E. Bioavailability and metabolism of flavonoids. *J Food Nutr Res*. 2008;47:151-62.
- Cassidy L, Fernandez F, Johnson JB, Naiker M, Owoola AG, Broszczak DA. Oxidative stress in alzheimer's disease: A review on emergent natural polyphenolic therapeutics. *Complement Ther Med*. 2020;49:102294.
- Khan H, Sureda A, Belwal T, Çetinkaya S, Süntar İ, Tejeda S, et al. Polyphenols in the treatment of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2019;18:647-57.
- Tekin İÖ, Marotta F. Polyphenols and Immune System. Ronald Ross Watson, Victor R. Preedy, Sherma Zibadi (eds.) *Polyphenols: Prevention and Treatment of Human Disease*. Academic Press. 2018;263-76.
- Iddir M, Brito A, Dingeo G, Fernandez Del Campo SS, Samouda H, La Frano MR, et al. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients*. 2020;12:1562.
- Ding S, Jiang H, Fang J. Regulation of Immune Function by Polyphenols. *J Immunol Res*. 2018;2018:1264074.
- Chioh KH, Phoon MC, Putti T, Tan BK, Chow VT. Evaluation of antiviral activities of *Houttuynia cordata* Thunb. extract, quercetin, quercitrin and cinanserin on murine coronavirus and dengue virus infection. *Asian Pac J Trop Med*. 2016;9:1-7.
- Yu MS, Lee J, Lee JM, Kim Y, Chin YW, Jee JG, et al. Identification of myricetin and scutellarein as novel chemical inhibitors of the SARS coronavirus helicase, nsP13. *Bioorg Med Chem Lett*. 2012;22:4049-54.

42. Ryu YB, Jeong HJ, Kim JH, Kim YM, Park JY, Kim D, et al. Biflavonoids from *Torreya nucifera* displaying SARS-CoV 3CL(pro) inhibition. *Bioorg Med Chem*. 2010;18:7940-7.
43. Wahedi HM, Ahmad S, Abbasi SW. Stilbene-based natural compounds as promising drug candidates against COVID-19. *J Biomol Struct Dyn*. 2021;39:3225-34.
44. Yang ZF, Bai LP, Huang WB, Li XZ, Zhao SS, Zhong NS, et al. Comparison of in vitro antiviral activity of tea polyphenols against influenza A and B viruses and structure-activity relationship analysis. *Fitoterapia*. 2014;93:47-53.
45. Chowdhury P, Sahuc ME, Rouillé Y, Rivière C, Bonneau N, Vandeputte A, et al. Theaflavins, polyphenols of black tea, inhibit entry of hepatitis C virus in cell culture. *PLoS One*. 2018;13:e0198226.
46. Lung J, Lin YS, Yang YH, Chou YL, Shu LH, Cheng YC, et al. The potential chemical structure of anti-SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase. *J Med Virol*. 2020;92:693-7.
47. Gastaminza P, Pitram SM, Dreux M, Krasnova LB, Whitten-Bauer C, Dong J, et al. Antiviral stilbene 1,2-diamines prevent initiation of hepatitis C virus RNA replication at the outset of infection. *J Virol*. 2011;85:5513-23.
48. Krawczyk H. The stilbene derivatives, nucleosides, and nucleosides modified by stilbene derivatives. *Bioorg Chem*. 2019;90:103073.
49. Zhang X, Xu A, Lv J, Zhang Q, Ran Y, Wei C, et al. Development of small molecule inhibitors targeting NLRP3 inflammasome pathway for inflammatory diseases. *Eur J Med Chem*. 2020;185:111822.
50. Chen IY, Moriyama M, Chang MF, Ichinohe T. Severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporin 3a activates the NLRP3 inflammasome. *Front Microbiol*. 2019;10:50.
51. Zhang G, Zhang B, Zhang X, Bing F. Homojirimycin, an alkaloid from dayflower inhibits the growth of influenza A virus in vitro. *Acta Virol*. 2013;57:85-6.
52. Yamagata K, Hashiguchi K, Yamamoto H, Tagami M. Dietary Apigenin Reduces Induction of LOX-1 and NLRP3 Expression, Leukocyte Adhesion, and Acetylated Low-Density Lipoprotein Uptake in Human Endothelial Cells Exposed to Trimethylamine-N-Oxide. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2019;74:558-65.
53. Choe JY, Kim SK. Quercetin and Ascorbic Acid Suppress Fructose-Induced NLRP3 Inflammasome Activation by Blocking Intracellular Shuttling of TXNIP in Human Macrophage Cell Lines. *Inflammation*. 2017;40:980-94.
54. Lim H, Min DS, Park H, Kim HP. Flavonoids interfere with NLRP3 inflammasome activation. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2018;355:93-102.
55. Fu S, Xu L, Li S, Qiu Y, Liu Y, Wu Z, et al. Baicalin suppresses NLRP3 inflammasome and nuclear factor-kappa B (NF- κ B) signaling during *Haemophilus parasuis* infection. *Vet Res*. 2016;47:80.
56. Sun Y, Zhao Y, Yao J, Zhao L, Wu Z, Wang Y, et al. Wogonoside protects against dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice by inhibiting NF- κ B and NLRP3 inflammasome activation. *Biochem Pharmacol*. 2015;94:142-54.
57. Dai W, Bi J, Li F, Wang S, Huang X, Meng X, et al. Antiviral Efficacy of Flavonoids against Enterovirus 71 Infection in Vitro and in Newborn Mice. *Viruses*. 2019;11:625.
58. Manvar D, Mishra M, Kumar S, Pandey VN. Identification and evaluation of anti hepatitis C virus phytochemicals from *Eclipta alba*. *J Ethnopharmacol*. 2012;144:545-54.
59. Visintini Jaime MF, Redko F, Muschiatti LV, Campos RH, Martino VS, Cavallaro LV. In vitro antiviral activity of plant extracts from Asteraceae medicinal plants. *Virol J*. 2013;10:245.
60. Chiang LC, Ng LT, Cheng PW, Chiang W, Lin CC. Antiviral activities of extracts and selected pure constituents of *Ocimum basilicum*. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2005;32:811-6.
61. Ho TY, Wu SL, Chen JC, Li CC, Hsiang CY. Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction. *Antiviral Res*. 2007;74:92-101.
62. Lin SC, Ho CT, Chuo WH, Li S, Wang TT, Lin CC. Effective inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol. *BMC Infect Dis*. 2017;17:144.
63. Seo DJ, Jeon SB, Oh H, Lee B-H, Lee S-Y, Oh SH, et al. Comparison of the antiviral activity of flavonoids against murine norovirus and feline calicivirus. *Food Control*. 2016;60:25-30.
64. Ha SY, Youn H, Song CS, Kang SC, Bae JJ, Kim HT, et al. Antiviral effect of flavonol glycosides isolated from the leaf of *Zanthoxylum piperitum* on influenza virus. *J Microbiol*. 2014;52:340-4.
65. Lee S, Lee HH, Shin YS, Kang H, Cho H. The anti-HSV-1 effect of quercetin is dependent on the suppression of TLR-3 in Raw 264.7 cells. *Arch Pharm Res*. 2017;40:623-30.
66. Wu W, Li R, Li X, He J, Jiang S, Liu S, et al. Quercetin as an Antiviral Agent Inhibits Influenza A Virus (IAV) Entry. *Viruses*. 2015;8:6.
67. Cheng Z, Sun G, Guo W, Huang Y, Sun W, Zhao F, et al. Inhibition of hepatitis B virus replication by quercetin in human hepatoma cell lines. *Virol Sin*. 2015;30:261-8.
68. Liu Z, Zhao J, Li W, Shen L, Huang S, Tang J, et al. Computational screen and experimental validation of anti-influenza effects of quercetin and chlorogenic acid from traditional Chinese medicine. *Sci Rep*. 2016;6:19095.
69. Liu Z, Zhao J, Li W, Wang X, Xu J, Xie J, et al. Molecular docking of potential inhibitors for influenza H7N9. *Comput Math Methods Med*. 2015;2015:480764.
70. Rathinavel T, Meganathan B, Kumarasamy S, Ammashi S, Thangaswamy S, Ragunathan Y, et al. Potential COVID-19 drug from natural phenolic compounds through in silico virtual screening approach. *Biointerface Res Appl Chem*. 2021;11:10161-73.
71. Blank DE, Corrêa RA, Freitag RA, Cleff MB, Hübner SO. Anti-equine arteritis virus activity of ethanolic extract and compounds from *Origanum vulgare*. *HübnerSemina: Ciências Agrárias, Londrina*. 2017;38:759-64.
72. Liu H, Ye F, Sun Q, Liang H, Li C, Li S, et al. *Scutellaria baicalensis* extract and baicalin inhibit replication of SARS-CoV-2 and its 3C-like protease in vitro. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2021;36:497-503.
73. Park JY, Yuk HJ, Ryu HW, Lim SH, Kim KS, Park KH, et al. Evaluation of polyphenols from *Broussonetia papyrifera* as coronavirus protease inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2017;32:504-15.
74. Ortega JT, Serrano ML, Suárez AI, Baptista J, Pujol FH, Cavallaro LV, et al. Antiviral activity of flavonoids present in aerial parts of *Marcetia taxifolia* against Hepatitis B virus, Poliovirus, and Herpes Simplex Virus in vitro. *EXCLI J*. 2019;18:1037-48.
75. Medini F, Megdiche W, Mshvildadze V, Pichette A, Legault J, St-Gelais A, et al. Antiviral-guided fractionation and isolation of phenolic compounds from *Limonium densiflorum* hydroalcoholic extract. *CR CHIM*. 2016;19:726-32.
76. Abd El-Mordy FM, El-Hamouly MM, Ibrahim MT, El-Rheem GA, Aly OM, Abd El-Kader AM, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 main protease by phenolic compounds from *Manilkara hexandra* (Roxb.) Dubard assisted by metabolite profiling and in silico virtual screening. *RSC Adv*. 2020;10:32148-55.
77. Hassan HA, Abdelmohsen UR, Aly OM, Desoukey SY, Mohamed KM, Kamel MS. Potential of *Ficus microcarpa* metabolites against SARS-CoV-2 main protease supported by docking studies. *Nat Prod Res*. 2022;36:994-8.
78. Yi L, Li Z, Yuan K, Qu X, Chen J, Wang G, et al. Small molecules blocking the entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into host cells. *J Virol*. 2004;78:11334-9.
79. Pandey P, Rane JS, Chatterjee A, Kumar A, Khan R, Prakash A, et al. Targeting SARS-CoV-2 spike protein of COVID-19 with naturally occurring phytochemicals: an in silico study for drug development. *J Biomol Struct Dyn*. 2021;39:6306-16.
80. Liu X, Raghuvanshi R, Ceylan FD, Bolling BW. Quercetin and Its Metabolites Inhibit Recombinant Human Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Activity. *J Agric Food Chem*. 2020;68:13982-9.
81. Horne JR, Vohl MC. Biological plausibility for interactions between dietary fat, resveratrol, ACE2, and SARS-CoV illness severity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318:E830-3.
82. Perveen S, Al-Taweel A. Introductory chapter: Terpenes and terpenoids. In *Terpenes and terpenoids*; IntechOpen: London, UK, 2018.

83. Muhseen ZT, Li G. Promising Terpenes as Natural Antagonists of Cancer: An In-Silico Approach. *Molecules*. 2019;25:155.
84. Raphael TJ, Kuttan G. Effect of naturally occurring triterpenoids glycyrrhizic acid, ursolic acid, oleanolic acid and nomilin on the immune system. *Phytomedicine*. 2003;10:483-9.
85. Soubh AA, Abdallah DM, El-Abhar HS. Geraniol ameliorates TNBS-induced colitis: Involvement of Wnt/ β -catenin, p38MAPK, NF κ B, and PPAR γ signaling pathways. *Life Sci*. 2015;136:142-50.
86. d'Alessio PA, Ostan R, Bisson JF, Schulzke JD, Ursini MV, Béné MC. Oral administration of d-limonene controls inflammation in rat colitis and displays anti-inflammatory properties as diet supplementation in humans. *Life Sci*. 2013;92:1151-6.
87. de las Heras B, Hortelano S. Molecular basis of the anti-inflammatory effects of terpenoids. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2009;8:28-39.
88. Zhang Y, Jiang P, Ye M, Kim SH, Jiang C, Lü J. Tanshinones: sources, pharmacokinetics and anti-cancer activities. *Int J Mol Sci*. 2012;13:13621-66.
89. Carvalho AMS, Heimfarth L, Santos KA, Guimarães AG, Picot L, Almeida JGRS, et al. Terpenes as possible drugs for the mitigation of arthritic symptoms – A systematic review, *Phytomedicine*. 2019;57:137-47.
90. Chen L, Lan Z, Ma S, Zhao L, Yang X. Attenuation of gouty arthritis by emodinol in monosodium urate crystal-treated mice. *Planta Med*. 2013;79:634-8.
91. Luo P, Liu D, Li J. Pharmacological perspective: glycyrrhizin may be an efficacious therapeutic agent for COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55:105995.
92. Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr HW. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet*. 2003;361:2045-6.
93. Sato H, Goto W, Yamamura J, Kurokawa M, Kageyama S, Takahara T, et al. Therapeutic basis of glycyrrhizin on chronic hepatitis B. *Antiviral Res*. 1996;30:171-7.
94. Ito M, Sato A, Hirabayashi K, Tanabe F, Shigeta S, Baba M, et al. Mechanism of inhibitory effect of glycyrrhizin on replication of human immunodeficiency virus (HIV). *Antiviral Res*. 1988;10:289-98.
95. Muhseen ZT, Hameed AR, Al-Hasani HMH, Tahir UI Qamar M, Li G. Promising terpenes as SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain (RBD) attachment inhibitors to the human ACE2 receptor: Integrated computational approach. *J Mol Liq*. 2020;320:114493.
96. Yang Z, Wu N, Fu Y, Yang G, Wang W, Zu Y, et al. Anti-infectious bronchitis virus (IBV) activity of 1,8-cineole: effect on nucleocapsid (N) protein. *J Biomol Struct Dyn*. 2010;28:323-30.
97. Yang Z, Wu N, Zu Y, Fu Y. Comparative anti-infectious bronchitis virus (IBV) activity of (-)-pinene: effect on nucleocapsid (N) protein. *Molecules*. 2011;16:1044-54.
98. Lin LT, Chung CY, Hsu WC, Chang SP, Hung TC, Shields J, et al. Saikosaponin b2 is a naturally occurring terpenoid that efficiently inhibits hepatitis C virus entry. *J Hepatol*. 2015;62:541-8.
99. Cheng PW, Ng LT, Chiang LC, Lin CC. Antiviral effects of saikosaponins on human coronavirus 229E in vitro. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006;33:612-6.
100. Li C, Huang L, Sun W, Chen Y, He ML, Yue J, et al. Saikosaponin D suppresses enterovirus A71 infection by inhibiting autophagy. *Sig Transduct Target Ther*. 2019;4:4.
101. Shaghghi N. Molecular Docking Study of Novel COVID-19 Protease with Low Risk Terpenoides Compounds of Plants. *ChemRxiv*. Preprint. 2020.
102. Armaka M, Papanikolaou E, Sivropoulou A, Arsenakis M. Antiviral properties of isoborneol, a potent inhibitor of herpes simplex virus type 1. *Antiviral Res*. 1999;43:79-92.
103. Senthil Kumar KJ, Gokila Vani M, Wang CS, Chen CC, Chen YC, Lu LP, et al. Geranium and Lemon Essential Oils and Their Active Compounds Downregulate Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2), a SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain, in Epithelial Cells. *Plants (Basel)*. 2020;9:770.
104. Fayyad AG, Ibrahim N, Yaakob WA. Phytochemical screening and antiviral activity of *Marrubium vulgare*. *Malays J Microbiol*. 2014;10:106-11.
105. Cheng HY, Lin TC, Yang CM, Wang KC, Lin LT, Lin CC. Putranjivain A from *Euphorbia jolkinii* inhibits both virus entry and late stage replication of herpes simplex virus type 2 in vitro. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53:577-83.
106. Kurokawa M, Basnet P, Ohsugi M, Hozumi T, Kadota S, Namba T, et al. Anti-herpes simplex virus activity of moronic acid purified from *Rhus javanica* in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;289:72-8.
107. Wintachai P, Kaur P, Lee RC, Ramphan S, Kuadkitkan A, Wikan N, et al. Activity of andrographolide against chikungunya virus infection. *Sci Rep*. 2015;5:14179.
108. Fujioka T, Kashiwada Y, Kilkuskie RE, Cosentino LM, Ballas LM, Jiang JB, et al. Anti-AIDS agents, 11. Betulinic acid and platanic acid as anti-HIV principles from *Syzygium claviflorum*, and the anti-HIV activity of structurally related triterpenoids. *J Nat Prod*. 1994;57:243-7.
109. Zhu YM, Shen JK, Wang HK, Cosentino LM, Lee KH. Synthesis and anti-HIV activity of oleanolic acid derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*. 2001;11:3115-8.
110. Park JY, Kim JH, Kim YM, Jeong HJ, Kim DW, Park KH, et al. Tanshinones as selective and slow-binding inhibitors for SARS-CoV cysteine proteases. *Bioorg Med Chem*. 2012;20:5928-35.
111. Diniz LRL, Perez-Castillo Y, Elshabrawy HA, Filho CDSMB, de Sousa DP. Bioactive Terpenes and Their Derivatives as Potential SARS-CoV-2 Proteases Inhibitors from Molecular Modeling Studies. *Biomolecules*. 2021;11:74.
112. Quy PT, My TTA, Bui TQ, Loan HTP, Van Anh T, Triet NT, et al. Molecular docking prediction of carvone and trans-geraniol inhibitory towards SARS-CoV-2. *VJCH*. 2021;59:457-66.
113. Chiang LC, Ng LT, Liu LT, Shieh DE, Lin CC. Cytotoxicity and anti-hepatitis B virus activities of saikosaponins from *Bupleurum* species. *Planta Med*. 2003;69:705-9.
114. Yao D, Li H, Gou Y, Zhang H, Vlessidis AG, Zhou H, et al. Betulinic acid-mediated inhibitory effect on hepatitis B virus by suppression of manganese superoxide dismutase expression. *FEBS J*. 2009;276:2599-614.
115. Ryu YB, Park SJ, Kim YM, Lee JY, Seo WD, Chang JS, et al. SARS-CoV 3CLpro inhibitory effects of quinone-methide triterpenes from *Tripterygium regelii*. *Bioorg Med Chem Lett*. 2010;20:1873-6.
116. Tseng CK, Hsu SP, Lin CK, Wu YH, Lee JC, Young KC. Celastrol inhibits hepatitis C virus replication by upregulating heme oxygenase-1 via the JNK MAPK/Nrf2 pathway in human hepatoma cells. *Antiviral Res*. 2017;146:191-200.
117. Hank K. Can SARS-CoV-2 viral load and COVID-19 disease severity be reduced by resveratrol-assisted zinc therapy (reszinate). 2020. Identifier NCT04542993. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04542993>
118. Elard K. Previfenon® as Chemoprophylaxis of COVID-19 in Health Workers (HERD). 2020. Identifier NCT04446065. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04446065>
119. Ayub Teaching Hospital. Dietary Supplements Vit D, Quercetin and Curcumin Combination for Early Symptoms of COVID-19. 2021. Identifier NCT05008003. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05008003?term=quercetin&cond=SARS-CoV2+Infection&draw=2&rank=6>
120. Hôpital Universitaire Sahloul. The Effectiveness of Phytotherapy in SARS-COV2(COVID-19) (Quercetix). 2021. Identifier NCT04851821. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04851821?term=quercetin&cond=SARS-CoV2+Infection&draw=2&rank=7>
121. Khalil AAK. The Study of Quadruple Therapy Zinc, Quercetin, Bromelain and Vitamin C on the Clinical Outcomes of Patients Infected With COVID-19. 2020. Identifier NCT04468139. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04468139?term=quercetin&cond=SARS-CoV2+Infection&draw=2&rank=5>