

27. BÖLÜM / CHAPTER 27

COVID-19 (SARS-CoV-2) Tedavisinde Klinik Çalışmalarda Yer Alan Bitkisel Kökenli Doğal Bileşikler

Plant-Based Natural Compounds in Clinical Trials of COVID-19 (SARS-Cov-2) Treatment

Emine Akalin¹ , Miraç Ekici¹ , Zinar Alan¹ , Ayşenur Yaman Bucak² , Ali Yağız Üresin² 

¹İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

e-posta: akaline@istanbul.edu.tr

ORCID: E.A. 0000-0002-0307-2128; M.E. 0000-0002-2793-3084; Z.A. 0000-0003-3778-4593; A.Y.B. 0000-0002-6313-647X;

A.Y.Ü. 0000-0002-5135-7769

Öz

COVID-19 küresel salgınında, hastalığın tedavisi ve profilaksisi için, dünyada çok sayıda ilaç ve doğal kaynaklı etken madde denmektedir. Her ne kadar, her ülkede hastalığın ölümcül etkisini azaltmak için tedavi protokolleri geliştirilse de önleme ve tedavi için herhangi bir ilaç veya doğal bileşik bulunmamıştır. Derlemede seçilen etken maddeler, sentetik olmayan bitkilerden elde edilen etken maddelerdir. Doğal bileşiklerin en çok test edildiği ülke Çin iken, birçok Avrupa ülkesinde de çalışmalar yapılmaktadır. Çalışmaya, kolşisin, kurkumin, artemisinin, resveratrol, silimarin, timokinon, essin, hesperidin, diosmin ve kersetinden oluşan on adet doğal kaynaklı bileşik dâhil edilmiştir. Bu maddeler tek başlarına veya kombine halde kullanılmaktadır. Kolşisin en çok çalışılan maddedir. Seçilen doğal bileşiklerin COVID-19 üzerine etki mekanizmaları genel olarak antiviral etki ve enflamatuvar sitokinlerin sentezini baskılayarak ortaya çıkan antiinflamatuvar aktivite ile tanımlanmaktadır. Antiviral etki mekanizmalarından biri olarak en sık araştırılan ACE2 reseptörleri aracılığıyla hücrelere viral girişi etkileyecek bitkisel kökenli etkin maddelerin araştırıldığı *in vitro* çalışmalar mevcuttur. COVID-19 enfeksiyonu tedavisinde, doğal bileşiklerin etkinliği ile ilgili sonuçların görülmesi ve değerlendirilmesi için tüm çalışmaların tamamlanmış olması gerekmektedir. Bitki kökenli bileşiklerin en başta gelen dezavantajı ise, haklarında sentetik bileşiklere göre çok daha az klinik çalışma yapılmış olmasıdır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, klinik çalışma, bitkisel kökenli etken madde

ABSTRACT

Numerous drug and active natural substances for the treatment and prophylaxis during the COVID-19 pandemic are being tested all over the world. However, although treatment protocols are being developed in each country, in order to reduce the lethal effects of the disease, no drugs or natural compounds have been defined for the prevention and treatment of COVID-19. In this review, the selected active compounds are plant-derived substances and are not synthesised. While the country where natural compounds are being tested most frequently is China, they are also being tried in many countries, especially European countries. Ten natural compounds have been included in the study; colchicine, curcumin, artemisinin, resveratrol, silymarin, thymoquinone, aescin, hesperidin, diosmin and quercetin. These products are being used either alone or in combination. Colchicine is being tested most frequently. The general mechanisms of action of the selected natural compounds on COVID-19 are being identified with antiviral effects and anti-inflammatory activity by inhibiting the synthesis of inflammatory cytokines. There are *in vitro* studies investigating some plant-based active substances that can interfere with viral entry into cells via ACE2 receptors. This is one of the most frequently investigated antiviral mechanisms of action. In the treatment of COVID-19 infection, all clinical trials must be completed in order to understand and evaluate the results of the effectiveness of natural compounds. The main disadvantage in plant-based compounds is that less clinical trials are conducted compared to synthetic compounds.

Keywords: COVID-19, clinical trial, bioactive compounds from plant origin

EXTENDED ABSTRACT

The COVID-19 pandemic is the issue that is talked about the most both in the medical field and by the public. Even scientific studies are deviating from their scientific basis, spreading and differentiating into an information pandemic, an infodemic. This article aims to evaluate plant-origin active substances or medicinal products and clinical trials, which are conducted with the purpose of use in COVID-19 infections, that mostly cause mis-information and are an important factor in creating an infodemic. In the study search engines ClinicalTrials, PubMed, ResearchGate, ScienceDirect and Cochrane; Pharmacopeia and monographs were used for reviewing literature. Plant-origin active compounds used in clinical studies in COVID-19 have been investigated. Data from literature reviews on 10 determined substances have been compiled. General info about the plants, laboratory, preclinical and clinical studies for clarifying the pharmacological mechanism of actions of chosen substances against COVID-19 have been collected. Even if they are from a natural origin; synthetically acquired compounds and derivatives of natural compounds are not included in the study. Active compounds of plant origin should be applied either alone or in a mixture with other active compounds of plant origin, plant extracts, and vitamins or semi-synthetic molecules. The general area of usage of these plants is notably inflammation, rheumatism, malaria, venous disorders, liver injury, and hypertension. Most studies on male and female patients who are diagnosed with COVID-19 are treated with colchicine followed by curcumin, artemisinin and resveratrol. Other compounds are listed as silymarin, thymoquinone, aescin, hesperidin, diosmin and quercetin. In general, these compounds are mostly used for their effects on viruses. Their other effect is seen through anti-inflammatory activity after the inhibition of cytokine release. Laboratory trials indicate that some compounds have immunomodulatory effects and so may be effective against viruses through these effects. None but one of the 33 studies in which the 10 chosen active compounds have been studied are finished/concluded. While these clinical trials continue, the question of whether these studies are in accordance with evidence-based medicine or not is the leading topic for discussions during the pandemic situation. Evidence-based medicine is the ability of the applicability of the addition of the best scientific evidence with the clinical experience of the physician and symptoms of the patient. In EBM practices, the top of the evidence pyramid contains studies with the most valuable evidence called meta-analyses and the bottom contains *in vitro* studies. Each level of the evidence pyramid has its quality value. Although randomised controlled studies are considered to have the highest quality value in cases of their infeasibility, the production of evidence with innovative and ethical design and studies in other levels of the pyramid such as *in vitro* studies and case reports should be continued in accordance with scientific rules. In this study, the clinical trials contain a minimum of 30 and a maximum of 6000 participants diagnosed with COVID-19. The clinical trials are randomised, controlled or placebo-controlled and are open-labeled, double-blind, or, less commonly, blind experiments. Most of the studies are based in China, followed by clinical trials from European countries. As the standards of the studies in China and Europe may differ, this should be kept in mind while evaluating these studies. The activity of compounds which are active in *in vitro* and animal studies in the laboratory should be proved in clinical trials. Despite the small amount of time it took for the COVID-19 infection to emerge, many natural and synthetic compounds are being tested. During the COVID-19 infection, nearly none of the clinical trials with natural compounds have been complete because they are still at an early stage. Conclusions on the effectiveness of the compounds can only be made after the works have been completed.

GİRİŞ

Çok hızlı bir şekilde hayatımıza giren yeni koronavirus hastalığı (COVID-19) enfeksiyonu ve küresel salgını birçok alanda hızlı değişimlere ve dönüşümlere yol açmaktadır. Bu sürecin bir süre daha devam edeceği de öngörülmektedir. COVID-19 salgınının en dikkat çekici yönü, çok hızlı yayılması, ağır semptomlara ve ölümlere neden olması, buna karşılık sağlık sisteminin özellikle "batı dünyası"nın, bu tür yoğun baskıya hazırlıklı olmaması nedeniyle etkisinin çok daha yıkıcı olduğu görülmektedir. Salgın, sağlık boyutu dışında, yoğun tüketim alışkanlıklarımızı sorgulamamıza neden olması ve yoğun, kontrolsüz bilginin hızla yayılmasının en az salgın kadar tehlikeli olduğunun görülmesi açısından da önemlidir.

COVID-19 küresel salgınının ortaya çıkışından bugüne kadar yapılan araştırmalardan belli bir kısmının, hızlı bir şekilde, metod ve kaynak açısından yeterince bilimsel özenin kullanılmadığı yayınlara dönüşmüş olduğu görülebilmektedir. Nitekim itibarlı dergilerde yayınlanan bazı çalışmalar bile geri çekilmek zorunda kalmıştır. Bilgi hızla bilim alanı dışına çıkıp, yayılıp, farklılaşarak tam bir malumat salgınına dönüşmüştür. Kontrolsüz yoğun malumatlar, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından infodemi olarak adlandırılmıştır (1). Bu malumatlar virüsün insanlar arasında yayılması ve vücutta yaptığı hasara benzer bir şekilde etki göstermekte ve toplumda ciddi tahribata yol açmaktadır. Çalışmalarını bilimsel basamaklara uygun olarak yapan, yayınları bilimsel bakış ile değerlendiren bilim adamları infodemiden daha az etkilenmişlerdir. Ancak toplumun büyük bir kısmı infodemiden büyük zararlar görmüş ve görmeye de devam etmektedir. Süreç içinde tıpkı küresel salgında olduğu gibi infodemide de özellikle bilim alanında kısmi olarak kontrol sağlanmıştır. Ancak hala değerlendirilmesi gereken ve artmaya devam eden yoğun bir veri yığını olduğunu unutmamak gerekir.

Küresel salgında sağlık alanında iki temel başlık ön plana çıkmıştır. Birincisi salgının yayılmasının nasıl önleneceği veya kontrol altına alınabileceği, ikinci olarak da hastaların nasıl tedavi edileceğidir. Elbette bu sıralama durumun önceliğine göre değişmektedir. Salgının tanımlanması, önlenmesi ve sürecin yönetilmesinde halk sağlığı çalışanlarının uygulamaları etkili olurken, tedavi alanında ilaç ve aşı çalışmalarının ana ekseninde yer aldığı görülmektedir.

Makalenin konusunu oluşturan klinik çalışmalarda konunun aciliyetine uygun olarak, öncelikle bilinen, özellikle de koronavirus ailesinde veya genel olarak virüs enfeksiyonlarda etkili olan bileşikler ile semptomların tedavisinde kullanılan etken maddelerin kullanıldığı görülmektedir. Başta bitkiler olmak üzere doğal kaynaklı bileşikler ve özellikle de geleneksel tedavi yöntemlerini yoğun bir şekilde tedavi protokollerinde resmi olarak kullanan ülkeler yeni ürünler için araştırmalar yürütmektedir.

Daha önce yayınlanan çalışmamızda Geleneksel Çin Tıbbında klinikte kullanılan bitkisel özütlere yer alan bitkiler COVID-19 tedavisinde etkili olabilir mi, hangi etken maddeleri hangi etkilere sahip, bunların belirlenmiş etki mekanizmaları nelerdir, soruları değerlendirilmiştir. Değerlendirmenin sonucunda en büyük problemin yapılan klinik çalışmaların gerek niceliksel gerekse niteliksel olarak yetersiz olduğu, sonucuna varılmıştır (2).

Bu derlemede, COVID-19 tedavisinde denenen ve klinik çalışmalarda adı geçen, bitkisel kökenli bileşikler incelenecektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmada ClinicalTrials, PubMed, Researchgate, Sciencedirect ve Cochrane adlı arama motorları, farmakope ve monograf lar kullanılarak literatür taraması yapılmıştır. Etken maddeler ile ilgili 2000-

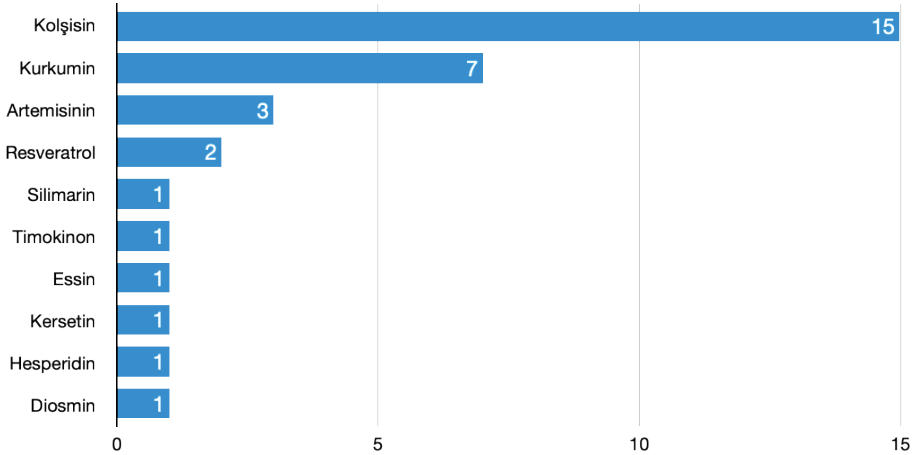
2020 yılları arasında yayınlanan makaleler incelenmiştir. İncelenen çalışmalar, bileşiklerin elde edildiği bitkiler, bunların genel kullanım alanları, etki mekanizmaları ve COVID-19 salgınında kullanımla nedenleri göz önüne alınarak seçilmiştir. Klinik araştırmaların yapıldığı bu bileşiklerin etkisiyle ilgili prelinik çalışmalar da değerlendirmeye alınmıştır.

Belirlenen 10 bileşik ile ilgili yapılan literatür çalışması sonucunda, elde edildikleri bitkilerin bilimsel, Türkçe ve İngilizce isimleri, kullanılan kısımları ve genel kullanımının yanında, bileşiklerin COVID-19'a karşı etkili olabilecek farmakolojik etki mekanizmalarını aydınlatmaya yönelik yapılan prelinik çalışmalar gözden geçirilmiş ve klinik çalışmalar derlenmiştir.

Doğal kökenli bile olsa sentetik olarak elde edilen bileşikler veya doğal bileşiklerin türevleri çalışmaya alınmamıştır.

KLİNİK VE ARAŞTIRMA ETKİLERİ

Klinik çalışmalarda bitkisel kökenli etken maddeler tek başına kullanıldığı gibi diğer maddelerle (resveratrol-kurkumin, artemisinin-kurkumin, hesperidin-diosmin), bitki özütleri ve vitaminlerle (artemisinin-kurkumin-frankincense-C vitamini) ya da yarı sentetik moleküllerle karışım halinde de (artemisinin-piperakin) uygulanmaktadır. Klinik çalışmalarda kullanılan etken maddeler ve yer aldıkları çalışma sayısı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Klinik çalışmalarda kullanılan bitkisel etken maddeler

Etkin bileşiklerin elde edildikleri bitkilerin, gerek botanik açıdan aynı sistematik gruplar halinde olmadığı gerekse de bu bileşiklerin kimyasal yapıları olarak anlamlı birliktelikler oluşturmadığı görülmektedir. Ancak genel kullanım alanlarına bakıldığında başta enflamasyon olmak üzere, romatizmada, sıtmada, venöz problemlerde, karaciğer hasarında ve hipertansiyonda daha çok kullanıldıkları görülmektedir (Tablo 1). Klinik çalışmalarda kullanılan bitkisel kökenli etken maddelerin elde edildikleri bitkiler ve bitkilerin genel kullanım alanları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Klinik çalışmalarda kullanılan bitkisel kökenli etken maddelerin elde edildikleri bitkiler ve bitkilerin genel kullanım alanları

Bitki adı	Türkçe/İngilizce Adı	Etken madde	Kimyasal grup	Genel kullanım alanları
<i>Colchicum autumnale</i> L. (Colchicaceae)	Acı çiğdem, Güz çiğdemi/ Autumn crocus	Kolşisin	Fenetilizokinolin Alkaloidi	Romatoid artrit, gut, ailevi akdeniz ateşi (3).
<i>Curcuma longa</i> L. (Zingiberaceae)	Zerdeçal, Zerdeşöp, Hint safranı / Turmeric, Indian saffron, Yellow ginger	Kurkumin	Diarilheptanoid (Fenolik bileşik)	İştahsızlık, menstrual problemler, romatizma, romatoid artrit, epilepsi, safra rahatsızlıkları, cilt, ağız ve göz enfeksiyonları, cilt hastalıkları (4,5).
<i>Artemisia annua</i> L. (Asteraceae)	Peygamber süpürgesi/ Sweet sagewort.	Artemisinin	Seskiterpen lakton	Antimalaryal, baş ağrısı, vertigo (6).
<i>Vitis vinifera</i> L. (Vitaceae)	Üzüm/ Grape, Grapevine,	Resveratrol	Fitoaleksin (Fenolik bileşik)	Kronik venöz yetmezlik, bacak ödemi ve varis (7,8).
<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn. (Asteraceae)	Devedikeni, Meryemana dikeni, Gengel/ Milk thistle	Silimarın	Flavonolignan Flavonoid (Fenolik bileşik)	Sindirim sistemi sorunları, hepatik siroz (8).
<i>Nigella sativa</i> L. (Ranunculaceae)	Çörekotu, Çöreoitu, Karaca otu, Otçam, Siyah Kimyon/ Black cumin, Black seed	Timokinon	Monoterpen	Bronşit, astım, ishal, romatizma ve cilt bozuklukları, karaciğer hastalıkları, iştahsızlık, emenagog, galaktagog, Antiparazitik ve bağışıklık sistemini güçlendirici (9-13).
<i>Aesculus hippocastanum</i> L. (Hippocastanaceae)	Atkestanesi/ Horse Chesnut	Essin	Triterpen saponin	Mesane şikayetleri, gastrointestinal bozukluklar, ateş, hemoroid, kronik venöz yetmezlikleri, ödem ve cilt hastalıkları (14).
<i>Citrus sp.</i> (Rutaceae)	Narenciye/Citrus	Hesperidin Diosmin	Flavanon Flavonoid (Fenolik bileşik)	Diyabet, kolesterol, İnflamasyon, kardiyovasküler hastalıklar (15-17).
<i>Fagopyrum esculentum</i> Moench (Polygonaceae)	Karabuğday/ Buckwheat	Kersetin	Flovanon Flavonoid (Fenolik bileşik)	Venöz ve kapiller tonusu dengeleyici, arteriyel sertleşmeyi önleyici, diyabet, obezite, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve kabızlık (18).
<i>Allium cepa</i> L. (Amaryllidaceae)	Soğan/ Onion	-	-	Ateroskleroz, dispepsi, öksürük, bronşit, hipertansiyon, ağız ve farinks enflamasyonu, obezite ve diyabet, saçkıran, çatlak ve yaralar (19).

COVID-19 tanısı konulmuş kadın ve erkek hastalar üzerinde, bitkisel kökenli etken maddelerden en çok kolşisin üzerine çalışma planlandığı görülmüştür (Tablo 2). Bunu kurkumin, artemisinin ve resveratrol maddeleri izlemektedir. Yürütülmekte olan klinik çalışmalar ve kullanılan etken maddeler Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Klinik çalışmalarda kullanılan bitkisel kökenli etken maddeler ve çalışma tasarımları				
Çalışma	Hasta popülasyonu	Çalışma tasarımı	Ölçütler	Kayıt numarası
Kolşisin	N=105 COVID-19 tanısı konmuş, erkek ve kadın	Prospektif, randomize açık etiketli, klinik çalışma Tedavi grubu: Kolşisin + Standart tedavi Kontrol grubu: Standart tedavi Doz: 1,5 mg yükleme dozu ve ardından 60 dakika sonra 0,5 mg devamında 3 hafta boyunca günde iki kez 0,5 mg idame dozları	Birincil sonuç ölçütleri: Maksimum yüksek hassasiyetli kardiyak troponin seviyesi, C-reaktif proteinin üst referans sınırının 3 katından daha fazlasına ulaşma süresi, normal aktivitelere devam edebilmekten ölüme kadar değişen sürede 2 puan bozulma süresi (7-dereceli klinik durum ölçeği). İkincil sonuç ölçütleri: Mekanik ventilasyon gerektiren katılımcıların yüzdesi, mortalite ve advers olayların sayısı, tipi ve ciddiyeti.	(20).
Kolşisin	N=1000 COVID-19 tanısı konmuş 70 yaş ve üstü erkek ve kadın	Açık etiketli, randomize, kontrollü, tek merkezli, Faz 3 klinik çalışma Tedavi grubu: Kolşisin+septomatik tedavi Kontrol grubu: Semptomatik tedavi Doz: Hastalara 0,5 mg oral kolşisin ilk 3 gün boyunca günde iki kez ve son 18 gün boyunca günde bir kez	Birincil Sonuç Ölçütleri: COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle ölen katılımcı sayısı [Süre: randomizasyondan 21 gün sonra] COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatmayı gerektiren katılımcı sayısı [Süre: randomizasyondan 21 gün sonra] Diğer Sonuç Ölçütleri: COVID-19 enfeksiyonundan (pozitif PCR testi ile) doğrulanmış bir tanı zorunlu olacaktır.	NCT04416334

Kolşisin	N=174 COVID-19 tanısı konmuş 18-70 yaş kadın ve erkek	Çift kör, plasebo kontrollü, Faz 2 klinik çalışma Tedavi grubu: Kolşisin+Standart tedavi Kontrol grubu: Plasebo+Standart tedavi Doz: Tedavi ve plasebo grubuna 1. gün 1,5 mg doz tablet ve ardından 9 gün 0,5 mg doz	Birincil Sonuç Ölçütleri: Vücut sıcaklığında, total lenfosit sayısı, D-dimer, fibrinojen ve ferritin düzey ve miyalji, artralji durumlarında iyileşmeler İkincil Sonuç Ölçütleri: Yok	NCT04367168
Kolşisin	N=70 COVID-19 tanısı konmuş 18 yaş ve üstü kadın ve erkek	Açık Etiketli, randomize kontrollü, Faz 2 klinik çalışma Doz: 10 gün boyunca, a-) Kolşisin grubu: Günde 2 veya 3 kez 0,5 mg b-) Ruxolitib grubu: Günde 2 kez 5 mg c-) Secukinumab grubu: İlk gün günde 300 mg subkutan uygulama, sonraki günler günde 2 kez 150 mg subkutan uygulama	Birincil Sonuç Ölçütleri: Solunum sıklığı, vücut sıcaklığı, oksijen desteği olmadan SpO ₂ , ventilasyon CRP, d-dimer, akciğer hasarı için tomografi. İkincil Sonuç Ölçütleri: Ölüm veya ventilasyon süresi, CRP, D-dimer, Tomografi.	NCT04403243
Kolşisin	N=150 COVID-19 tanısı konmuş 18 yaş ve üstü kadın ve erkek	Açık Etiketli, randomize kontrollü Faz 2 klinik çalışma Tedavi grubu: Standart tedavi+Kolşisin Kontrol grubu: Standart tedavi Doz: 0,6 mg kolşisin tabletleri, 30 gün boyunca, günde 2 defa	Birincil Sonuç Ölçütleri: Tüm nedenlere bağlı mortalite, mekanik ventilasyon ihtiyacı veya mekanik dolaşım desteği (MCS) ihtiyacı. İkincil Sonuç Ölçütleri: Troponin, beyin natriüretik peptit (BNP), CRP, D-dimer seviyeleri, ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) değişiklik, tüm nedenlere bağlı ölüm.	NCT04355143

Kolşisin	N=200 COVID-19 tanısı konmuş 10 yaş ve üstü çocuk, kadın ve erkek	Randomize, çift kör Faz 1 ve Faz 2 klinik çalışma Standart tedavi (Faz 1) Colchicine Plus Herbal fenolik monoterpen Fraksiyonlarının oral uygulaması (Faz 2) Doz: Bu çalışmada, 30 gün boyunca Colchicine Plus Herbal fenolik monoterpen Fraksiyonlarının oral uygulaması ile kombinasyon halinde standart tedavi rejimleri ile tedavi edilecektir.	Birincil Sonuç Ölçütleri: Ölüm oranı. İkincil Sonuç Ölçütleri: Hastaların klinik bulgularında değişiklik, hastanede yatış süresi, C-reaktif protein, lenfosit sayısı, serum laktat dehidrojenaz, serum İnterlökin-6, eritrosit sedimantasyon hızı.	NCT04392141
Kolşisin	N=200 COVID-19 tanısı konmuş 18-70 yaş kadın ve erkek	Randomize, çift kör, Plasebo kontrollü, Faz 3 klinik çalışma Tedavi grubu: Kolşisin+Standart tedavi Kontrol grubu: Plasebo+Standart tedavi Doz: Tedavi grubundaki hastalar, standart tedaviye ek olarak, ilk 3 gün boyunca günde 0,5 mg kolşisin, sonraki 12 gün boyunca günde 1 mg kolşisin	Birincil Sonuç Ölçütleri: Klinik semptomlar, akciğer tomografisi, hastanede ve taburculuk sırasındaki O ₂ saturasyonu, laboratuvar sonuçları (ESR, CRP, NLR, LDH, ferritin, d-dimer). İkincil Sonuç Ölçütleri: Yoğun bakım ünitesinde yatış gereksinimi, ölüm oranı.	IRCT20190810044500N5
Kolşisin	N=100 COVID-19 tanısı konmuş 18-75 yaş kadın ve erkek	Randomize, tek kör, plasebo kontrollü, Faz 3 klinik çalışma Tedavi grubu: Kolşisin+Klorokinin Kontrol grubu: Plasebo+Klorokinin Doz: 10 gün boyunca günde 1 mg kolşisin tablet	Birincil Sonuç Ölçütleri: Hastanede yatış süresi; ateşin kesilmesi, mortalite dahil sonuç; yoğun bakım ünitesine geçiş ve taburcu olma zamanı.	IRCT20200418047126N1

Kolşisin	N=180 COVID-19 tanısı konmuş 18 yaş ve üstü kadın ve erkek	Açık etiketli, randomize kontrollü, Faz 2 klinik çalışma Tedavi grubu: Kolşisin +Standart tedavi Kontrol grubu: Standart tedavi Doz: 10 gün boyunca günde 2 kez 0,5 mg	Birincil Sonuç Ölçütleri: Kardiyak troponin Klinik durumda kötüleşme (DSÖ R&D Blueprint skalasına göre).	NCT04326790
Kolşisin	N=70 COVID-19 tanısı konmuş 18 yaş ve üstü kadın ve erkek	Açık etiketli, randomize kontrollü, Faz 2 klinik çalışma Tedavi grubu: Kolşisin+Standart tedavi Kontrol grubu: Standart tedavi Doz: Tedavi grubu: 14 gün boyunca günde 2 kez 0,6 mg kolşisin	Birincil Sonuç Ölçütleri: 8L oksijen desteğine ek oksijene ihtiyaç duyan hasta oranı. İkincil Sonuç Ölçütleri: Mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan hasta oranı. Hastanede kalış süresi, ölüm, maksimum CRP, maksimum troponin yükselmesi.	NCT04363437
Kolşisin	N=6000 COVID-19 tanısı konmuş 40 yaş ve üstü kadın ve erkek	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, Faz 3, çok merkezli çalışma Tedavi grubu: Kolşisin Kontrol grubu: Plasebo Doz: 30 gün boyunca, ilk 3 gün boyunca günde 2 kez 0,5 mg, sonraki 27 gün, günde 1 kez 0,5 mg kolşisin	Birincil Sonuç Ölçütleri: COVID-19 nedeniyle ölen veya hastaneye yatışı gereken kişi sayısı. İkincil Sonuç Ölçütleri: Ölen kişi sayısı, hastaneye yatan kişi sayısı, mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan kişi sayısı.	NCT04322682

Kolşisin	N=4000 COVID-19 tanısı konmuş 18 yaş ve üstü kadın ve erkek	Randomize kontrollü, açık etiketli, paralel grup, Faz 3 klinik çalışma Doz: 28 gün boyunca Tedavi grubu: Hastanede yatan hasta: İlk gün 1,2 mg, sonraki 27 gün boyunca Ayaktan başvuran hasta: İlk 3 gün günde 2 kez 0,6 mg, sonraki 25 gün boyunca günde 1 kez 0,6 mg Kontrol grubu 1 (Hastanede yatan hasta): 0,25 mg interferon-beta Kontrol grubu 2 (Hastanede yatan hasta-Ayaktan başvuran hasta): 75-100 mg Aspirin Kontrol grubu 3 (Hastanede yatan hasta): Günde 2 kez 2,5 mg Rivaroxaban	Birincil Sonuç Ölçütleri: Hastaneye yatış ve ölüm, mekanik ventilasyon İkincil Sonuç Ölçütleri: Hastalığın ilerleme oranı, majör advers kardiyovasküler parametreler.	NCT04324463
Kolşisin	N=150 COVID-19 tanısı konmuş 18 yaş ve üstü kadın ve erkek	Randomize kontrollü, Açık etiketli, paralel grup, Faz 2 klinik çalışma Tedavi grubu: Kolşisin +Standart tedavi Kontrol grubu: Standart tedavi Doz: 30 gün boyunca günde 2 kez 0,6 mg kolşisin	Birincil Sonuç Ölçütleri: Ölüm oranı , mekanik ventilasyon ihtiyacı, mekanik dolaşım desteği ihtiyacı. İkincil Sonuç Ölçütleri: Delta troponin seviyesi, delta BNP seviyesi, ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonda değişiklik, delta CRP seviyesi, delta d-dimer seviyesi, mekanik ventilasyon ihtiyacı olan kişi sayısı, mekanik dolaşım desteği gerektiren kişi sayısı, 90 gün içinde tekrar hastaneye yatan kişi sayısı, tüm nedenlere bağlı ölüm.	NCT04355143

Kolşisin	N=102 COVID-19 tanısı konmuş 18 yaş ve üstü kadın ve erkek	Randomize kontrollü, açık etiketli, paralel grup çalışması, Faz 3 klinik çalışma Tedavi grubu: Kolşisin+Standart tedavi Kontrol grubu: Plasebo+Standart tedavi Doz: 1,5 mg kolşisin başlangıç dozu, sonraki 7 gün boyunca günde 2 kez 0,5 mg, toplam 28 günlük tedavi tamamlanincaya kadar günde 1 kez 0,5 mg kolşisin.	Birincil Sonuç Ölçütleri: Klinik iyileşme, IL-6 seviyesi. İkincil Sonuç Ölçütleri: Klinik iyileşme, invaziv mekanik ventilasyonlu gün sayısı, yüksek akımlı oksijen tedavisi yapılan gün sayısı, CRP, GDF-15, IL-1beta, D-dimer, TNF-alfa, lökosit sayısı, lenfosit sayısı, platelet sayısı, LDH, ferritin, NT-proBNP değişiklik, hastanede kalış süresi, yoğun bakım ünitesindeki gün sayısı, ölüm oranı	NCT04350320
Kolşisin	N=80 COVID-19 tanısı konmuş 18 yaş ve üstü kadın ve erkek	Randomize kontrollü, çift kör, paralel grup, Faz 2 klinik çalışma Tedavi grubu: Kolşisin+Standart tedavi Kontrol grubu: Standart tedavi Doz: 10 gün boyunca günde 2 kez 0,5 mg kolşisin	Birincil Sonuç Ölçütleri: CRP seviyesi, klinik iyileşme, PCR viral yükü, akciğer tomografisi. İkincil Sonuç Ölçütleri: LDH seviyesi.	NCT04360980
Kurkumin	N=60 COVID-19 tanısı konmuş 18-65 yaş kadın ve erkek	Açık etiketli, paralel grup, Faz 3 çalışma Tedavi grubu: Kurkumin+Standart tedavi Kontrol grubu: Standart tedavi Doz: 2 hafta boyunca günde 2x2 kez 40 mg kurkumin, geri kalan 2 hafta boyunca, 2x1 kez 40 mg kurkumin	Birincil Sonuç Ölçütleri: Ateş, klinik cevap, advers reaksiyonlar, radyolojik cevap. İkincil Sonuç Ölçütleri: Hastanede kalış süresi, klinik cevap.	IRCT20200408046990N1

Kurkumin	N=60 COVID-19 tanısı konmuş 18-65 yaş kadın ve erkek	Açık etiketli, paralel grup, Faz 3 klinik çalışma Tedavi grubu: Nanokurkumin+Standart tedavi Kontrol grubu: Standart tedavi Doz: 1 hafta boyunca Tedavi grubu: Günde 3 kez 80 mg nanokurkumin	Birincil Sonuç Ölçütleri: Sitokin gen ifadesi ölçümü, serum sitokin düzey ölçümü, klinik semptomlar, laboratuvar bulguları	IRCT20200519047510N1
Kurkumin	N=100 COVID-19 tanısı konmuş 20-75 yaş kadın ve erkek	Randomize, çift kör, paralel grup, plasebo kontrollü klinik çalışma Tedavi grubu:Kurkumin-piperin Kontrol grubu: Plasebo Doz: 12 hafta boyunca günde 2 kez 500 mg kurkumin+5 mg piperin karışımı	Birincil Sonuç Ölçütleri: Göğüs tomografisi, ateş, hastanede kalma süresi, hs-CRP, ESR, ALT, LDH, BUN, kreatinin, hemogram, kan oksidatif stres belirteçleri (SOD, MDA, TAC), albumin, hastalık şiddeti, öksürük şiddeti ve sıklığı.	IRCT20121216011763N46
Kurkumin	N=86 COVID-19 tanısı konmuş 18-80 yaş kadın ve erkek	Randomize, plasebo kontrollü, çift kör faz 2-3 klinik çalışma Tedavi grubu: Nano kurkumin Kontrol grubu: Plasebo Doz: 14 günlük tedavi süresi boyunca 240 mg oral nano kurkumin	Birincil Sonuç Ölçütleri: IL-1, IL-6, IL-17 ve TNF-a genlerinin ifade oranları ve sitokin salgılama oranları (PCR ve ELISA), klinik bulgular, laboratuvar bulguları.	IRCT20200324046851N1
Kurkumin	N=30 COVID-19 tanısı konmuş 18-65 yaş kadın ve erkek	Açık etiketli, gözlemsel, klinik çalışma Tedavi grubu: Kurkumin Kontrol grubu: Standart tedavi Doz: Belirtilmemiştir	Birincil Sonuç Ölçütleri: Klinik iyileşme İkincil Sonuç Ölçütleri: Total lökosit sayısı, IL-6 ve Hs-CRP	CTRI/2020/05/024967

Artemisinin Kurkumin-Frankincense-C vitamini	N=50 COVID-19 tanısı konmuş 18 yaş ve üstü kadın ve erkek	Randomize, plasebo kontrollü, Faz 2 çalışma Tedavi grubu: ArtemiC + Standart tedavi Kontrol grubu: Plasebo + Standart tedavi Doz: 2 hafta boyunca 6 mg Artemisinin, 20 mg Kurkumin, 15 mg Frankincense ve 60 mg vitamin C	Birincil Sonuç Ölçütleri: Klinik iyileşme, advers etkiler. İkincil Sonuç Ölçütleri: PCR testinde negatifite ulaşma süresi, ateş ve oksijen saturasyonunda iyileşen hasta oranı, sağ kalım oranı, mekanik ventilasyon yoğunluğu ve sıklığı, yoğun bakımda kalma sıklığı, oksijen desteği süresi.	NCT04382040
Artemisinin piperakin	N=160 COVID-19 tanısı konmuş 18-65 yaş kadın ve erkek	Tek kol, Faz 4 klinik çalışma. Tedavi grubu: Artemisinin piperakin tablet Doz: Belirtilmemiştir	Birincil Sonuç Ölçütleri: NCoV'nin viral yükü, kan rutin testleri, KC, böbrek fonksiyon testi, ateş, nabız, solunum, kan basıncı, akciğer tomografisi	ChiCTR2000033049
Artemisinin-piperakin	N=240 COVID-19 tanısı konmuş 2-65 yaş kadın ve erkek	Randomize kontrollü, faz 4 çalışma Tedavi grubu:Artemisinin-piperakin Kontrol grubu: Non-antiviral ilaçlarla semptomatik tedavi Doz: Belirtilmemiştir	Birincil Sonuç Ölçütleri: Tolerans, kan rutini, nCoV nükleik asit dönüşüm süresi ve nükleik asit dönüşüm oranı, KC, böbrek fonksiyon testi, ateş, nabız, solunum, kan basıncı, akciğer tomografisi	ChiCTR2000032915
Resveratrol Kurkumin	N=60 COVID-19 tanısı konmuş 18 yaş ve üstü kadın ve erkek	Tek merkezli, prospektif, randomize, açık etiketli, kontrollü, paralel faz 3 klinik çalışma Tedavi grubu: Standart tedavi+ kurkumin-resveratrol kapsül Kontrol grubu: Standart tedavi Doz: Kurkumin ve resveratrol içeren 500 mg kapsül, 7 gün boyunca her 12 saatte bir uygulanacaktır.	Birincil Sonuç Ölçütleri: Klinik semptom değişiklikleri (kuru öksürük, solunum sıkıntısı, ateş) İkincil Sonuç Ölçütleri: Laboratuvar testlerinde değişiklikler, klinik muayenede görülen yan etkiler	IRCT20080901001165N56

Resveratrol	N=200 COVID-19 tanısı konmuş 45 yaş ve üstü kadın ve erkek	Çift Kör, Plasebo Kontrollü, Faz 2 klinik çalışma Tedavi grubu:100 kişi resveratrol + D3 vitamini Kontrol grubu:100 kişi plasebo + D3 vitamini Doz: Denekler tedaviyi 15 gün boyunca Günde 4 kez alacaklar, ayrıca her iki grup da resveratrolün etkilerini arttırmak için D3 Vitamini 100.000 IU	Birincil Sonuç Ölçütleri: Hastaneye yatış oranı, İkincil Sonuç Ölçütleri: Yoğun bakıma yatış oranı, İnvaziv ventilasyon, Semptom şiddeti, İstenmeyen etkiler	NCT04400890
Timokinon	N=64 COVID-19 tanısı konmuş 18-65 yaş kadın ve erkek	Açık etiketli, non-randomize, kontrollü, Faz 2 klinik çalışma Tedavi grubu: Timokinon+Standart tedavi Kontrol grubu: Standart tedavi Doz: 14 gün boyunca Günde 50 mg timokinon	Birincil Sonuç Ölçütleri: Virolojik ve klinik cevap İkincil Sonuç Ölçütleri: Klinik ve immünolojik sonuçlar	CTRI/2020/05/025167
Silimarin	N=50 COVID-19 tanısı konmuş 18 yaş ve üstü kadın ve erkek	Randomize, çift kör, kontrollü, klinik çalışma Tedavi grubu: Standart tedavi+Silimarin Kontrol grubu: Standart tedavi+plasebo Doz: Standart tedaviye ek olarak 420 mg / gün silimarin, 3 bölünmüş dozda	Birincil Sonuç Ölçütleri: Klinik iyileşme süresi. İkincil Sonuç Ölçütleri: Klinik sonuçlar, mekanik ventilasyon süresi, hastaneye yatış, virolojik cevap, istenmeyen etkiler.	NCT04394208
Essin	N=120 COVID-19 tanısı konmuş 18-75 yaş kadın ve erkek	Çift kör, paralel grup, Faz 2 ve 3 çalışma Tedavi grubu: Essin+Standart tedavi Kontrol grubu: Standart tedavi Doz: 12 gün boyunca günde 3 kez 40 mg Essin	Birincil Sonuç Ölçütleri: Ölüm oranı, klinik durum. İkincil Sonuç Ölçütleri: Oksijen alımı, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, hastanede kalış süresi, pulmoner fonksiyon.	NCT04322344

Kersetin	N=50 COVID-19 tanısı konmuş 18 yaş ve üstü kadın ve erkek	Açık etiketli, randomize olmayan, paralel grup, klinik çalışma Tedavi grubu: Kersetin Kontrol grubu: Müdahale yok Doz: 3 ay boyunca Profilaksi için: 500 mg kersetin Tedavi için: 1000 mg kersetin	Birincil Sonuç Ölçütleri: COVID-19 prevalansı, standart ölüm oranı. İkincil Sonuç Ölçütleri: Ölüm oranı.	NCT04377789
Hesperidin, Diosmin	N=100 COVID-19 tanısı konmuş 18-65 yaş kadın ve erkek	Randomize, çift kör, kontrollü, paralel çalışma Tedavi grubu: Hesperidin-Diosmin karışımı+ Standart tedavi Kontrol grubu: Standart tedavi Doz: 7 gün boyunca günde üç kez 1000 mg (Hesperidin ve Diosmin karışımı), 3 gün boyunca günde iki kez 1000 mg (Hesperidin ve Diosmin karışımı)	Birincil Sonuç Ölçütleri: PCR negatif İkincil Sonuç Ölçütleri: Solunum hızı PaO ₂ , serum IL1 β ve TNF- α değişimler Ölüm oranı	NCT04452799

Bitki kökenli etken maddelerin farmakolojik aktiviteleri ve etki mekanizmalarını aydınlatmaya yönelik yapılan çalışmalar aşağıda özetlenmiştir.

KOLŞİSİN

Klinik çalışmalar tarandığında COVID-19'da kolşisin maddesinin çok sayıda çalışmada denendiği görülmüştür. Kolşisin ilaç olarak kullanılan bir molekül olmakla birlikte, ilk olarak 1820 yılında izole edildiği şekilde hala *Colchicum autumnale* ve buna yakın bazı türlerden doğal olarak elde edildiği, sentetik olarak üretilmediği ve bu çalışmalarda türevleri kullanılmadığı için yani doğrudan bitkisel kökenli olduğundan dolayı bu çalışmanın kapsamına alınmıştır (21). Martínez ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kolşisinin akut koroner sendromlu hastalarda lokal kardiyak enflamatuvar sitokininin üretimi üzerindeki etkisi araştırılmış, kısa süreli kolşisin ile yapılan tedavinin, IL-1 β , IL-18 ve IL-6 sitokin düzeylerini hızlı ve baskın bir şekilde azaltabileceği ortaya konulmuştur (22). Yapılan bir diğer çalışmada kolşisin etken maddesi anti-HSV etki göstermiştir (23). Çok sayıda *in vitro*, *in vivo* ve klinik çalışmada, toksik olmayan dozlarda geniş bir yelpazede antienflamatuvar ve immünomodülatör etkiler gösterilmiştir. Kolşisin, ökaryotik hücrelerde tubulin polimerizasyonunu ve hücre içi granül taşınması, enflamatuvar sitokinlerin salgılanması, mitoz ve kemotaksis gibi tubulin ile ilişkili hücresel fonksiyonları baskılamaktadır (24,25).

KURKUMİN

Curcuma longa bitkisinden 1842 yılında izole edilen kurkumin maddesinin, 300'den fazla klinik çalışmada, enflamatuvar hastalıklar, nörolojik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, pulmoner hastalıklar, metabolik hastalıklar, karaciğer hastalıkları ve kanserler gibi çeşitli hastalıklara karşı yararlı etkileri bildirilmiştir (26). Kurkumin, farklı virüs tiplerine karşı antiviral aktiviteler göstermiştir ve COVID-19 enfeksiyonunun yönetiminde olumlu etkilerinin olabileceği düşünülmektedir (27). 5-lipoksijenaz ve COX-2 enzimlerini inhibe ettiği transkripsiyon faktörü NF- κ B' nin aktivasyonunu baskılayarak TNF, IL-1, IL-6, IL-8 ve kemokinler gibi enflamatuvar sitokinlerin salınımını baskılayarak antienflamatuvar etkinlik gösterdiği kaydedilmiştir (28,29). Kurkumin üzerine son zamanlarda yapılan moleküler örneklemeye çalışmasında, Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörlere daha yüksek bağlanma kabiliyetine sahip olduğunu ve COVID-19 virüsünün reseptörlere bağlanmasını ve hücreye girişini engelleyebileceği gösterilmiştir (30). Khaerunnisa tarafından yapılan bir diğer çalışmada kurkumin aynı zamanda COVID-19 Mpro proteazı baskılayarak virüsün yayılma yolağı üzerinde etkili olabileceği belirtilmiştir (31).

ARTEMİSİNİN

Artemisinin elde edildiği ve ülkemizde de yetişen *Artemisia annua* bitkisi, geleneksel olarak diyabette ve bronşitte kullanılmaktadır (32). 2015 Nobel Tıp ve fizyoloji alanında Prof. Youyou Tu, malaryada kullanılan artemisinin maddesinin keşfinden dolayı ödüle layık görülmüştür. 1970'li yıllarda tespit edilen artemisinin proenflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltabileceği düşünülmektedir (33,34). Artemisinin TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin salınımını azaltarak viral hastalıklarda sitokin fırtınasını önleyebileceği belirtilmiştir (35). Özellikle, artemisinin virüslere, protozoalara, helmintlere ve mantarlara karşı güçlü inhibitör etkileri olduğu ve sıtma hastaları üzerinde antienflamatuvar etki göstererek enfeksiyonları baskıladığı ortaya konulmuştur (36).

RESVERATROL

Resveratrol (trans-3,5,40-trihidroksistilben), çok çeşitli bitki türlerinde bulunan bir polifenoldür ve ilk çalışmalar 1976'da Langcake ve Pryce adlı araştırmacılar tarafından asma yaprağında (*Vitis Vinifera*) başlamıştır (37). Araştırmalar, farklı türlerde ve çeşitli hastalık modellerinde kanser, kardiyovasküler bozukluklar, diyabet ve metabolik hastalıklar gibi çok çeşitli hastalıkların ilerlemesini önleyebileceğini veya yavaşlatabileceğini göstermiştir (38,39). Çeşitli çalışmalarda antiviral etkinlik gösterdiği de ortaya konulmuştur. İnfluenza virüsü enfeksiyonunda, resveratrol maddesinin Madin Darby Canine Kidney (MDCK) hücrelerinde viral ribonükleoproteinlerin nükleer-sitoplazmik translokasyonunu bloke ettiği, böylece protein kinaz C ile ilişkili yolların baskılanması ile ilgili geç viral proteinlerin ifadesini azalttığı gösterilmiştir (40). Resveratrolün MERS-CoV enfeksiyonunu ve enfeksiyon sonrası uzun süreli hücresel hayatta kalmayı önemli ölçüde baskıladığı görülmüştür. Ayrıca, resveratrol maddesi MERS-CoV replikasyonu için gerekli nükleokapsid (N) protein salınımını ve MERS-CoV tarafından uyarılan apoptozu azaltmıştır (41). Bir diğer çalışmada resveratrolün, Herpes simpleks virüs (HSV-1 ve HSV-2) enfeksiyonları üzerindeki kayda değer etkilerinin, NF- κ B ve hücre dışı sinyal regülasyonlu kinazlar / mitojenle aktive olan protein kinazlar (Erk / MAPK), ROS'un hızlı ve sürekli salınımının teşvik edilmesinden kaynaklandığı bildirilmiştir (42). Ayrıca *in vivo* bir çalışmada COX aktivitesini güçlü bir şekilde baskılayarak antienflamatuvar etki göstermiştir (43). Resveratrol ile yapılan bir klinik çalışmada nonalkolik karaciğer yağlanması olan hastalarda C-reaktif protein (CRP), TNF- α , IL-6, Sitokeratin 18-M30 ve NF- κ B değerleri üzerine olumlu etkiler göstererek antienflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir (44).

SİLİMARİN

Silybum marianum'da bulunan ve 1960'lı yıllarda izole edilen silimarin bileşiği, karaciğer hastalıklarının tedavisiyle ilişkili faydalı etkileri nedeniyle uzun yıllardır tamamlayıcı ve alternatif tıpta dünya çapında kullanılmaktadır (45). Özellikle hepatit virüsüne karşı güçlü antiviral olarak bilinir (46). Anti-HSV etki ve enflamatuvar sitokin salınımı baskılayarak antienflamatuvar etki gösterdiği kaydedilmiştir (23,47,48).

TİMOKİNON

Timokinon (2-izopropil-5-metil-1,4-benzokinon), *Nigella sativa* yağı ve özütlerinde bulunan önemli bir fitokimyasal biyoaktif bileşendir. *N. sativa* tohumlarının yaklaşık %30-48'ini oluşturur (49). 1963'teki izolasyonu ve karakterizasyonundan bu yana (50) dünya çapında birçok araştırmacı tarafından kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır. *N. sativa* ve timokinon üzerine yapılan çalışmalarda antihistaminik, antienflamatuvar, antihipertansif, hipoglisemik, antikanser ve bağışıklık düzenleyici etkileri bulunmuştur (49,51). Timokinon maddesinin SARS-CoV-2 proteaz enzimini baskıladığı ve NF-κB yolunu baskılayarak sitokin salınımını engellediği gözlemlenmiştir (52,53). Yapılan bir diğer çalışmada ise timokinon maddesi IL-1β, TNF-α, MMP-13, PGE2, COX-2 enzim ve sitokinlerinin aktivitelerini ve NF-κB yolunun fosforilasyonunu baskılamıştır (54).

ESSİN

Balkanlarda doğal olup, ülkemizde yetiştirilen, yüzyıllardır geleneksel bir ilaç olarak kullanılan *Aesculus hippocastanum* (at kestanesi) bitkisinden, ilk olarak 1953'de izole edilen, essin maddesi, esas olarak A, B, C ve D essinden oluşan bir triterpen saponin karışımıdır. Çeşitli çalışmalarda antiödematöz, antienflamatuvar, antiviral ve venotonik etkiler göstermiştir (55). Enflamatuvar sitokinlerin salınımını ve Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV) ile SARS-CoV virüslerinin replikasyonlarını baskıladığı belirtilmiştir (56). RSV ile enfekte olmuş epitelyal ve makrofaj hücre hatlarında, essin maddesi NF-κB, aktivatör proteini-1 ve sitokinlerin aktivitelerini modüle ederek antiviral aktivite göstermiştir (57).

HESPERİDİN

1828 yılında izole edilen hesperidin, limon ve tatlı portakal gibi turuncgillerde bulunan bir flavon glikozittir. Hesperidin'in antiaterojenik, antihiperlipidemik, antidiyabetik, venotonik, kardiyoprotektif, antihipertansif, antiinflamatuvar ve antiviral etkiler gibi çeşitli farmakolojik aktiviteleri vardır. Hesperidin maddesinin antiinflamatuvar aktivitesi esas olarak antioksidan savunma mekanizmasına ve proinflamatuvar sitokin üretiminin baskılanmasına bağlanmıştır (58). İnfluenza virüsüne karşı, mitojenle aktive olan protein kinazlar (MAPK) yolunun aktivasyonunu sağlayarak antiviral etkinlik göstermiştir (59,60). Hesperidinin anti-HSV etki gösterdiği bulunmuştur (23). Hesperidin maddesinin rotavirüs enfeksiyonu üzerinde (Ld:50 10 mikroM) güçlü inhibitör aktiviteye sahip olduğu ve virüsün hücrelere girmesini baskıladığı gözlenmiştir (61). Hesperidin, interferon gama (IFN-γ) ve IL-2 gibi proenflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını baskılayarak antienflamatuvar etki göstermiştir (62). Aynı zamanda tip 2 diyabetik hastalarda TNF-α ve IL-6 salınımının baskılanmasında önemli bir rol oynamıştır (63). En sık araştırılan reseptörlerden biri olan ACE2 reseptörleri aracılığıyla viral girişe müdahale edebileceği ve konakçı hücresel bağışıklığı geliştirebileceği bildirilmiştir (64).

DİOSMİN

Diosmin, merkezi karbon halkasında iki karbon atomu arasında bir çift bağ varlığıyla hesperidinden moleküler olarak farklılık gösterir, çeşitli bitki kaynaklarından izole edilebilen veya hesperidin

maddesinden türetilen doğal olarak oluşan bir flavonoid glikozitidir. Diosmin ilk olarak 1925'te *Scrophularia nodosa*'dan izole edilmiş ve 1969'da bir terapötik ajan olarak tanıtılmıştır. Daha çok kronik venöz yetmezlik, hemoroid, lenfödem ve varisli damarları tedavi etmek için bir vasküler koruyucu ajan olarak 30 yılı aşkın bir süredir kullanılmış ayrıca antienflamatuvar, antioksidan ve antiviral etkisi olduğu bulunmuştur. Diosmin maddesinin rotavirüs enfeksiyonu üzerinde güçlü inhibitör aktiviteye sahip olduğu ve virüsün hücrelere girmesini baskıladığı gözlemlenmiştir (65). Yapılan *in vivo* bir çalışmada diosminin, omurilikteki CCI ile indüklenen IL-1 β , TNF- α , IL-33 ve Olig2 mRNA ifadesini baskıladığı gözlenmiştir (66). Diosmin maddesinin prostaglandin E2 (PGE2) ve tromboksan A2'nin yanı sıra lökosit aktivasyonu, migrasyonu ve adezyonu üzerine baskılayıcı etki gösterdiği görülmüştür ve endotelial adezyon moleküllerinin plazma seviyelerinde ve nötrofil aktivasyonu üzerinde önemli bir azalmaya neden olduğu ve böylece mikrodolaşım hasarına karşı koruma sağlayabileceği gösterilmiştir (67,68).

KERSETİN

1850'li yıllarda izole edilen kersetin (3, 3', 4', 5, 7-pentahidroksiflvanon) bileşiğinin, yapılan çalışmalarda antikanserijen, antienflamatuvar, antiviral, antioksidan ve lipid peroksidasyonunu, trombosit agregasyonunu ve kılcal geçirgenliği baskılama gibi aktivitelere sahip olduğu ve genel sağlığın korunması ve hastalığa karşı direncin geliştirilmesi üzerine potansiyel faydalarının olabileceği düşünülmektedir. Antiviral etkiyi ölçmek için yapılan çalışmalarda, SARS-CoV PLpro'ya karşı inhibitör etki göstermiştir (69,70). Bunun yanında tümör nekroz faktörünün antiviral etkisini artırarak, veziküler stomatit virüsü, ensefalomyokardit virüsü ve HSV-1 replikasyonunu doza bağlı olarak baskılamıştır (23,70).

TARTIŞMA

COVID-19 enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan bitkisel kaynaklı bileşikler ile yapılmış klinik çalışmalarda henüz çalışmaların büyük bir kısmının tamamlanmamış olduğu görülmektedir. Bu durumun başlıca sebebi ise salgının ve klinik çalışmaların henüz daha çok yeni olmasıdır.

Üzerinde en fazla çalışma yapılan madde kolşisin olup, gut, ailevi akdeniz ateşi ve Behçet sendromunun tedavisinde uzun süredir kullanılan antienflamatuvar ve immünomodülatör bir ajandır. Kolşisinin, IL-1 üretimini baskılama yeteneğine bağlı olarak, COVID-19 enfeksiyonunun bazı komplikasyonlarının tedavisinde yararlı olduğu ileri sürülmüştür (25). Ancak, Cure ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, kolşisinin, COVID-19 hastalarında sitozolik pH'ı artırma ve önleme etkilerinin, sitokin fırtınasını önlemede çok zayıf olduğu ve yararlı olmayabileceği belirtilmektedir. Ayrıca kolşisinin, COVID-19'da ARDS ve multiorgan yetmezliğini artırabileceği ve COVID-19'da kullanılmasının şüpheli olduğunu belirtmişlerdir (71). İkinci sırada yer alan kurkuminin, bazı çalışmalarda fareler üzerinde farklı dozlarda uygulandığında ACE inhibitörü etki göstererek ACE2'yi artırdığına dair veriler bulunmaktadır (72-76). Düşük dozda kurkumin kullanımında bu etkiler görülmemekle birlikte, kullanımında göz önüne alınması gerekir. Bunun yanında kurkuminin antiviral ve antienflamatuvar etki gösterdiği çok sayıda çalışma da mevcuttur. Özellikle COVID-19 viral enfeksiyonu sonucu ortaya çıkan vücudun aşırı enflamatuvar yanıtını antienflamatuvar etki ile modüle etmeye yardımcı olabilir. 2015 yılında yayınlanan bir makalede, viral enfeksiyonlarda önemli olan "Sitokin salınımı ve Sitokin Fırtınasının" kurkumin tarafından baskılabileceği desteklenmiştir (77). Sitokin fırtınasının COVID-19 enfeksiyonunda da vücutta oluşan ciddi bir yanıt olması kurkuminin klinik çalışmalarda çok fazla araştırılma nedenini açıklamaktadır.

Sonuç olarak kurkuminin COVID-19 üzerine etkisine dair farklı görüşler mevcuttur. Bazı uzmanlar, kurkuminin vücudun bağıışıklığına müdahale edebileceği ve bazı istenmeyen etkilere neden olabileceği

konusunda uymaktadır. Bu uyarıları destekleyen güçlü bir kanıt yoktur. Bununla birlikte, COVID-19 için kurkumin kullanımını destekleyecek kesin bir kanıt da yoktur.

Klinik çalışmalarda kullanılan diğer bir bileşik olan hesperidin maddesinin ACE2 reseptörleri yoluyla viral giriş müdahale edebileceği ve konakçı hücrel bağışıklığı geliştirebileceği bildirilmiştir. Aynı zamanda enflamatuvar araçların salınımını azalttığı ve diğer flavonoidlerle karışımının venöz tromboembolizme karşı koruyarak COVID-19 enfeksiyonunda görülen damarlarda oluşan tahribatı azaltma üzerine olumlu etkiler gösterebileceği belirtilmiştir (64).

Artemisinin maddesi de klinik çalışmalarda denenen maddeler arasındadır. Bu çalışmalarda artemisinin, sıtma tedavisindeki kullanım şekli olan, piperinin sentetik bir türevidir piperakin ile birlikte kullanılmaktadır. Ülkemiz medyasında çok tartışılan maddelerden biri olan artemisinin bileşiğinin proenflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltabileceği ön görülmesine karşın, bilimsel çalışmalar ile desteklenmemektedir. Bu madde ile yapılan klinik çalışmalar sonuçlandırıldığında daha sağlıklı sonuçlara ulaşılabilecektir.

Genel olarak bakıldığında en çok araştırılan bileşiklerin virüs üzerine etkilerine bağlı olarak bir etki mekanizması görülmektedir. Diğer başlıca etki mekanizma ise sitokin salınımını baskılayarak antienflamatuvar aktivite üzerinden görülen etkidir.

Çalışmaların en fazla Çin kaynaklı olduğu görülmektedir. Daha sonra Avrupa ülkelerinde yapılan klinik çalışmalar gelmektedir. Çin ve Avrupa kaynaklı çalışmaların standartları farklılık gösterebileceğinden çalışmaları değerlendirirken bu durum göz önüne alınmalıdır. Çünkü Çin'de bitkisel kökenli bileşikler ile düzenlenen klinik çalışmalarda, çalışmaların güvenilirliğini sağlayacak randomizasyon, örneklem büyüklüğü ve verilerin güvenilirliği gibi birçok konu hakkında bazı DSÖ kaynaklarına göre sorunlar oluşabilmektedir (78).

SONUÇ

COVID-19 enfeksiyonu hakkında henüz birçok konunun aydınlatılmamış olmasına rağmen çok sayıda doğal veya sentetik bileşik tedavide denenmeye devam edilmektedir. Doğal kaynaklı bileşikler de bu alanda sentetik bileşiklere oranla sayıca az olsalar da yine de azımsanmayacak miktardadırlar. Ancak etkinliklerini gösterebilmek için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç olduğu da açıktır. Bu maddelerin bir kısmı aynı zamanda ruhsatlandırılmış ürünler olduğundan COVID-19'da klinik etkinlik göstermeleri durumunda güvenli kullanım açısından da bir avantaj oluşturacaktır.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. World health organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. (cited 2020, July 22) Available from: URL:https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=CjwKCAjwx9_4BRAHEiwApAt0zuD7J-ugpk4jawYQsY9hACh6jPPGUoBTfsxEWK4LVA2u5ru-4ptcZxoCDecQAvD_BwE
2. Akalin E, Ekici M, Alan Z, Özbir Elevli E, Yaman Bucak A, Aobulaike N, et al. Traditional Chinese medicine practices used in COVID-19 (Sars-CoV-2/Coronavirus-19) treatment in clinic and their effects on the cardiovascular system. Archives of the Turkish Society of Cardiology. 2020; 48(4): 410-24.
3. Natural medicines, Professional monograph, Colchicum autumnale. (serial online) (cited 2020 July 20) Available from: URL: <https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/databases/food,-herbs-supplements/professional.aspx?productid=282>
4. Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, Gruenwald J, Hall T, Riggins W, editors. ESCOP Monographs: The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. 2nd ed. New York: Thieme; 2003.
5. Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C, editors. PDR for Herbal Medicines. 2nd ed. Montvale, NJ: Thomson Medical Economics; 2000.

6. Li TSC. Chinese and Related North American Herbs Phytopharmacology and Therapeutic Values. Second edition. New York: CRC Press Taylor & Francis Group; 2009.
7. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Medicines Agency (EMA). Assessment report on *Vitis vinifera* L., folium: 2017 May. Report No: EMA/HMPC/464682/2016
8. Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, Gruenwald J, Hall T, Riggins W, et al. The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines. 1st ed. Austin TX: American Botanical Council, Lippincott Williams & Wilkins; 1998.
9. Abdel-Zaher AO, Abdel-Rahman MS, Elwasei FM. Protective effect of *Nigella sativa* oil against tramadol-induced tolerance and dependence in mice: role of nitric oxide and oxidative stress. *Neurotoxicology*. 2011; 32(6): 725-33.
10. Assayed ME. Radioprotective effects of black seed (*Nigella sativa*) oil against hemopoietic damage and immunosuppression in gamma-irradiated rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2010; 32(2): 284-96.
11. Boskabady MH, Mohsenpoor N, Takaloo L. Antiasthmatic effect of *Nigella sativa* in airways of asthmatic patients. *Phytomedicine*. 2010; 17(10): 707-13.
12. Goreja WG. Black seed: nature's miracle remedy. New York, NY: Amazing Herbs Press; 2003.
13. Khaled AAS. Gastroprotective effects of *Nigella Sativa* oil on the formation of stress gastritis in hypothyroidal rats. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2009; 1: 143-9.
14. Sirtori CR. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacol Res*. 2001; 44: 183-93.
15. Mollace V, Scicchitano M, Paone S, Casale F, Calandruccio C, Gliozzi M, et al. Hypoglycemic and Hypolipemic Effects of a New Lecithin Formulation of Bergamot Polyphenolic Fraction: A Double Blind, Randomized, Placebo- Controlled Study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019; 19(2): 136-43.
16. Tejada S, Pinya S, Martorell M, Capó X, Tur JA, Pons A, et al. Potential Anti-inflammatory Effects of Hesperidin from the Genus *Citrus*. *Curr Med Chem*. 2018; 25(37): 4929-45.
17. Jawien A, Bouskela E, Allaert FA, Nicolaïdes AN. The place of *Ruscus* extract, hesperidin methyl chalcone, and vitamin C in the management of chronic venous disease. *Int Angiol*. 2017; 36(1): 31-41.
18. Professional monograph, *Fagopyrum esculentum*. (serial online) (cited 2020, July 20) Available from: URL: <https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/databases/food,-herbs-supplements/professional.aspx?productid=15>
19. Professional monograph, *Allium cepa*. (serial online) (cited 2020, July 20) Available from: URL: <https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/databases/food,-herbs-supplements/professional.aspx?productid=643>
20. Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, Gargalianos P, et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(6): e2013136. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13136
21. Alkadi H, Khubeiz MJ, Jbeily R. Colchicine: A Review About Chemical Structure and Clinical Using. *Infect Disord Drug Targets*. 2018; 18(2): 105-21.
22. Martínez GJ, Robertson S, Barraclough J, Xia Q, Mallat Z, Bursill C et al. Colchicine acutely suppresses local cardiac production of inflammatory cytokines in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2015; 4(8): e002128. doi: 10.1161/JAHA.115.002128
23. Özçelik B, Kartal M, Orhan I. Cytotoxicity, antiviral and antimicrobial activities of alkaloids, flavonoids, and phenolic acids. *Pharm Biol*. 2011; 49(4): 396-402.
24. Nuki G. Colchicine: its mechanism of action and efficacy in crystal-induced inflammation. *Curr Rheumatol Rep*. 2008; 10(3): 218-27.
25. Ferro F, Elefante E, Baldini C, Bartoloni E, Puxeddu I, Talarico R, et al. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. *Clin Exp Rheumatol*. 2020; 38(2): 175-80.
26. Jäger R, Lowery RP, Calvanese AV, Joy JM, Purpura M, Wilson JM. Comparative absorption of curcumin formulations. *Nutrition Journal*. 2014; 13: 11. doi:10.1186/1475-2891-13-11
27. Fatemeh Z, Hosseini SA, Majeed M, Jamialahmadi T, Banach M, Sahebkar A et al. Potential effects of curcumin in the treatment of COVID-19 infection. *Phytother Res*. 2020;10.1002/ptr.6738. doi: 10.1002/ptr.6738
28. Aggarwal BB, Chitra Sundaram C, Nikita Malani N, Ichikawa H. Curcumin: The Indian Solid Gold. In: Aggarwal BB, Surh YJ, Shishodia S, editors. *The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Diseases (Advance in Experimental Medicine and Biology, Vol 595)*. Newyork: Springer Science & Business Media LLC; 2007. p. 1-75.

29. Kocaadam B, Şanlıer N. Curcumin, an active component of turmeric(*Curcuma longa*), and its effects on health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017; 57(13): 2889-95.
30. Utomo RY, Ikawati M, Meiyanto E. Revealing the potency of citrus and galangal constituents to Halt SARS-CoV-2 infection. Preprints. 2020 March 12. doi: 10.20944/preprints202003.0214.v1
31. Khaerunnisa S, Kurniawan H, Awaluddin R, Suhartati S, Soetjipto S. Potential inhibitor of COVID-19 main protease (Mpro) from several medicinal plant compounds by molecular docking study. Preprints. 2020. doi: <https://doi.org/10.20944/preprints202003.0226.v1>
32. Akalin E, Alpınar K. Kekiradağ'ın tıbbi ve yenen yabancı bitkileri hakkında bir araştırma. *Ege Üniv Ecz Fak Der*. 1994; 2: 1-11.
33. Zhang T, Zhang Y, Jiang N, Zhao X, Sang X, Yanget Na, et al. Dihydroartemisinin regulates the immune system by promotion of CD8(+) T lymphocytes and suppression of B cell responses. *Life Sci China Life Sci*. 2019; 63(5): 737-49.
34. Faurant C. From bark to weed: The history of artemisinin. *Parasite*. 2011; 18(3): 215-8.
35. Cheonga DHJ, Tan DWS, Wong FWS, Tran T. Anti-malarial drug, artemisinin and its derivatives for the treatment of respiratory diseases. *Pharmacol Res*. 2020; 158(1): 104901. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104901
36. Ho WE, Peh HY, Chan TK, Wong WS. Artemisinins: pharmacological actions beyond anti-malarial. *Pharmacol Ther*. 2014; 142: 126-39.
37. Pervaiz S. Resveratrol: from grapevines to mammalian biology. *FASEB J*. 2003; 17(14): 1975-85.
38. Saiko P, Szakmary A, Jaeger W, Szekeres T. Resveratrol and its analogs: defense against cancer, coronary disease and neurodegenerative maladies or just a fad? *Mutat Res*. 2008; 658(1-2): 68-94.
39. Schmatz R, Perreira LB, Stefanello N, Mazzanti C, Spanevello R, Gutierrez J, et al. Effects of resveratrol on biomarkers of oxidative stress and on the activity of delta aminolevulinic acid dehydratase in liver and kidney of streptozotocin-induced diabetic rats. *Biochimie*. 2012; 94(2): 374-83.
40. Palamara AT, Nencioni L, Aquilano K, Chiara GD, Hernandez L, Cozzolino F, et al. Inhibition of influenza A virus replication by resveratrol. *Journal of Infectious Diseases*. 2005; 191(10): 1719-29.
41. 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(1): 144.
42. Chen X, Qiao H, Liu T, Yang Z, Xu L, Xu Y, et al. Inhibition of herpes simplex virus infection by oligomeric stilbenoids through ROS generation. *Antiviral Research*. 2012; 95(1): 30-6.
43. Khanduja KL, Bhardwaj A, Kaushik G. Resveratrol inhibits N-nitrosodiethylamine-induced ornithine decarboxylase and cyclooxygenase in mice. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2004; 50(1): 61-5.
44. Faghihzadeh F, Adibi P, Rafiei R, Hekmatdoost A. Resveratrol supplementation improves inflammatory biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Res*. 2014; 34(10): 837-43.
45. Morales-González JA, Gayosso-Islas E, Sánchez-Moreno C, Valadez-Vega C, Morales-González A, Esquivel-Soto J, et al. Protective effect of silymarin on liver damage by xenobiotics. In: *Oxidative stress and chronic degenerative diseases-a role for antioxidants*. Rijeka: Croatia InTech 2013.
46. Mayer KE, Myers RP, Lee SS. Silymarin treatment of viral hepatitis: a systematic review. *J Viral Hepat*. 2005; 12: 559-67.
47. Morishima C, Shuhart MC, Wang CC, Paschal DM, Apodaca MC, Liu Y, et al. Silymarin inhibits in vitro T-cell proliferation and cytokine production in hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2010; 138: 671-81.
48. Mitra R, Mitra JK. Silymarin, A Promising Nature's Remedy for Liver Diseases. *J Complement Med Alt Healthcare*. 2018; 7(1): 555704. doi: 10.19080/JCMAH.2018.07.555704
49. Ahmad A, Husain A, Mujeeb M, Khan SA, Najmi AK, Siddique NA. A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: a miracle herb. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2013; 3(5): 337-52.
50. El-Dakhkhany M. Studies on the chemical constitution of Egyptian *N. sativa* L. seeds. *Planta Med*. 1963; 11(1): 465-70.
51. Abukhader MM. Thymoquinone in the clinical treatment of cancer: fact fiction? *Pharmacogn Rev*. 2013; 7(14): 117-20.
52. Kadil Y, Mouhcine M, Filali H. In Silico Investigation of the SARS CoV2 Protease with Thymoquinone Major Constituent of *Nigella Sativa*. *Curr Drug Discov Techno*. 2020. doi: 10.2174/1570163817666200712164406
53. Ahmad A, Rehman MU, Ahmad P, Alkharfy KM. Covid-19 and thymoquinone: Connecting the dots. *Phytother Res*. 2020. doi: 10.1002/ptr.6793

54. Vaillancourt F, Silva P, Shi Q, Fahmi H, Fernandes JC, Benderdour M. Elucidation of molecular mechanisms underlying the protective effects of thymoquinone against rheumatoid arthritis. *J Cell Biochem.* 2010; 112(1): 107-17.
55. Bombardelli E, Morazzoni P, Griffini A. *Aesculus hippocastanum* L. *Fitoterapia.* 1996; 67(6): 483-511.
56. Gallelli L, Zhang L, Wang T, Fu F. Severe Acute Lung Injury Related to COVID-19 Infection: A Review and the Possible Role for Escin. *J Clin Pharmacol.* 2020; 60(7): 815-25.
57. Salinas FM, Vazquez L, Gentilini MV, O'Donohoe A, Regueira E, Jodar MSN, et al. *Aesculus hippocastanum* L. seed extract shows virucidal and antiviral activities against respiratory syncytial virus (RSV) and reduces lung inflammation in vivo. *Antiviral Res.* 2019; 164: 1-11.
58. Zanzwar AA, Badole SL, Shende PS, Hegde MV, Bodhankar SL. Cardiovascular effects of hesperidin: a flavanone glycoside. *Polyphenols in Human Health and Disease.* San Diego: Academic Press; 2014. p. 989-92.
59. Dong W, Wei X, Zhang F, Hao J, Huang F, Zhang C, et al. A dual character of flavonoids in influenza A virus replication and spread through modulating cell-autonomous immunity by MAPK signaling pathways. *Sci Rep.* 4, 7237 (2014). <https://doi.org/10.1038/srep07237>
60. Garg A, Garg S, Zaneveld LJD, Singla AK. Chemistry and pharmacology of the Citrus bioflavonoid hesperidin. *Phyther Res.* 2001; 15(1): 655-69.
61. Bae EA, Han MJ, Lee M, Kim DH. In vitro inhibitory effect of some flavonoids on rotavirus infectivity. *Biol Pharm Bull.* 2000; 23(9): 1122-4.
62. Xiao S, Liu W, Bi J, Liu S, Zhao H, Gong N, et al. Anti-inflammatory effect of hesperidin enhances chondrogenesis of human mesenchymal stem cells for cartilage tissue repair. *J Inflamm.* 2018; 15: 14. doi: 10.1186/s12950-018-0190-y
63. Homayouni F, Haidari F, Hedayati M, Zakerkish M, Ahmadi K. Blood pressure lowering and anti-inflammatory effects of hesperidin in type 2 diabetes; a randomized double-blind controlled clinical trial. *Phytotherapy Res.* 2018; 32: 1073-9.
64. Haggag YA, El-Ashmawy NE, Okasha KM. Is hesperidin essential for prophylaxis and treatment of COVID-19 Infection? *Medical Hypotheses.* 2020; 144: 109957. [10.1016/j.mehy.2020.109957](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109957)
65. Bertozzi MM, Rossaneis AC, Fattori V, Longhi-Balbinot DT, Freitas A, Cunha FQ, et al. Diosmin reduces chronic constriction injury-induced neuropathic pain in mice. *Chemico-Biological Interactions.* 2017; 273: 180-9.
66. Ramelet AA. Pharmacologic aspects of a phlebotropic drug in CVI-associated edema. *Angiology.* 2000; 51: 19-23.
67. Manthey JA. Biological properties of flavonoids pertaining to inflammation. *Microcirculation.* 2000; 7: S29-S34.
68. 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(1): 504-15.
69. Kim JK, Park SU. Quercetin and its role in biological functions: an updated review. *EXCLI Journal.* 2018; 17(1): 856-63.
70. Ohnishi E, Bannai H. Quercetin potentiates TNF-induced antiviral activity. *Antiviral Res.* 1993; 22: 327-31.
71. Cure MC, Kucuk A, Cure E. Colchicine may not be effective in COVID-19 infection; it may even be harmful? *Clin Rheumatol.* 2020; 39(7): 2101-2.
72. Fazal Y, Fatima SN, Shahid SM, Mahboob T. Effects of curcumin on angiotensin-converting enzyme gene expression, oxidative stress and anti-oxidant status in thioacetamide-induced hepatotoxicity. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015; 16(4): 1046-51.
73. Pang XF, Zhang LH, Bai F, Wang NP, Garner RE, McKallip RJ, et al. Attenuation of myocardial fibrosis with curcumin is mediated by modulating expression of angiotensin II AT1/AT2 receptors and ACE2 in rats. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9: 6043-54.
74. Kim HL, Kim WK, Ha AW. Effects of Phytochemicals on Blood Pressure and Neuroprotection Mediated Via Brain Renin-Angiotensin System. *Nutrients.* 2019; 11(11): 2761. doi: 10.3390/nu11112761
75. Akinyemi AJ, Thome GR, Morsch VM, Stefanello N, Goularte JF, Belló-Klein A, et al. Effect of dietary supplementation of ginger and turmeric rhizomes on angiotensin-1 converting enzyme (ACE) and arginase activities in L-NAME induced hypertensive rats. *J Funct Foods.* 2015; 17: 792-801.
76. Rachmawati H, Soraya IS, Kurniati NF, Rahma A. In vitro study on antihypertensive and antihypercholesterolemic effects of a curcumin nanoemulsion. *Sci Pharm.* 2016; 84(1): 131-40.
77. Sordillo PP, Helson L. Curcumin Suppression of Cytokine Release and Cytokine Storm. A Potential Therapy for Patients with Ebola and Other Severe Viral Infections. *In vivo.* 2015; 29: 1-4.
78. Maxmen A. More than 80 clinical trials launch to test coronavirus treatments. *Nature.* 2020; 578: 347-8.