

Koronavirüs Pandemisi ve Türkiye'nin Bazı Şifalı Bitkileri

Coronavirus Pandemic and Some Turkish Medicinal Plants

Öz

Çin'de başlayan ve pek çok ülkeye yayılan Covid-19, 'Koronavirüs Pandemisi' olarak dünya çapında bütün insanlığı tehdit eden bir salgın hastalık haline gelmiştir. Virüsün insandan insana hızlıca bulaşması ve yüksek ölüm oranına sahip olması, standart terapi protokollerinin geliştirilmesi ve onaylanması için acil bir ihtiyaç ortaya çıkarmıştır. Etkili tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesi için; virüsün yapısal özellikleri, biyolojisi ve konak hücredeki enfeksiyon mekanizmaları tam olarak bilinmelidir. Şimdiye kadar, Covid-19'un tam olarak etkili bir tedavisi bilinmemekle birlikte, olası antiviral ilaçların klinik deneme ve değerlendirmeleri devam etmektedir.

Tıbbi bitkiler glikozitler, saponinler, flavonoidler, proantosiyanidinler, terpenoidler, fenil propanoidler, tanenler, reçineler, lignanlar, sülfidler, polifenolikler, kumarinler, furil bileşikler, alkaloidler ve uçucu yağlar olmak üzere çok çeşitli aktif fitokimyasal bileşikler ihtiva ettiklerinden dolayı pek çok hastalıkta olduğu gibi viral kaynaklı hastalıklarda da konakçının bağışıklık sistemini güçlendirerek antiviral etki göstermektedir. Yaygın olarak kullanılan bazı yenilebilir yabancı bitkilerin, baharatların ve bitkisel çayların çeşitli virüslere karşı güçlü antiviral aktivite gösterdikleri dahası, bunlardan bazılarının farklı tür koronavirüs kaynaklı hastalıklarda da kullanıma potansiyelinde olan fito-antiviral ajanlar oldukları önceki çalışmalarda ortaya konulmuştur.

Bu derlemede ise; bağışıklık sistemini güçlendirici, hastalıklara karşı koruyucu ve tedavi edici olarak Türkiye'de geleneksel kullanıma sahip olan laden türleri (*Cistus* spp.), bazı kekik türleri (*Origanum*, *Thymus* ve *Thymbra*), meyan kökü (*Glycyrrhiza glabra* L.) ve zeytin yaprağı (*Olea europea* L.) ve bunlardan elde edilecek biyoaktif bileşiklerin koronavirüs enfeksiyonları ile mücadelede bitkisel kaynaklı doğal terapötikler olarak kullanıma potansiyelleri güncel literatür bilgileri ışığında sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Koronavirüs; Covid-19; şifalı bitkiler; pandemi; antiviral; Türkiye

Abstract

Covid-19, emerging in China and spreading to many countries, has become an epidemic disease that threatens all humanity worldwide as 'Coronavirus Pandemic'. The rapid transmission of the virus from human-to-human and its high mortality rate create an urgent need for development and validation of standard therapy protocols. In order to develop efficient treatment strategies, the structural features, biology of the virus and the mechanisms of infection in the host cell must be fully known. So far, the exact effective treatment of Covid-19 has not been revealed, but clinical trials and evaluations of possible antiviral drugs are ongoing.

Since medicinal plants have a wide variety of bioactive phytochemical compounds such as glycosides, saponins, flavonoids, proanthocyanidins, terpenoids, phenylpropanoids, tannins, resins, lignanes, sulfides, polyphenolics, coumarins, furyl compounds, alkaloids and essential oils, they exhibit antiviral effects by strengthening the immune system of the host in diseases of viral origin, as well as they are useful for many other diseases. Previous scientific studies showed that commonly used wild edible plants, spices and herbal teas possess strong antiviral activities against various viruses; moreover, some of them have also been proven to be used for different types of coronavirus-origin diseases as potential phyto-antiviral agents.

In this review, some medicinal plants, having traditional medicinal uses in Turkey, like cistus species (*Cistus* spp.), some kekik species (*Origanum*, *Thymus* and *Thymbra*), liquorice root (*Glycyrrhiza glabra* L.), olive leaf (*Olea europea* L.) and their bioactive compounds, which are immune enhancer, preventive and therapeutic against diseases as potential natural therapeutics for combatting coronavirus infections have been presented in the light of current scientific literature.

Keywords: Coronavirus; Covid-19; medicinal plants; pandemic; antiviral; Turkey

Nazım Şekeroğlu¹, Sevgi Gezici²

¹ Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Bahçe Bitkileri Bölümü, İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi, Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Laboratuvarı, Kilis, Türkiye

² Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi, Genetik Araştırma Laboratuvarı, Kilis, Türkiye

Geliş/Received : 20.04.2020

Kabul/Accepted : 10.05.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.724210

Yazışma yazarı/Corresponding author

Nazım Şekeroğlu

Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Bahçe Bitkileri Bölümü, İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi, Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Laboratuvarı, PK 79000, Kilis, Türkiye
E-posta: nsekeroglu@gmail.com, sekeroglu@kilis.edu.tr

ORCID

Nazım Şekeroğlu: 0000-0002-0630-0106
Sevgi Gezici: 0000-0002-4856-0221

1. KORONAVİRÜS ve TARİHSEL GELİŞİMİ

Koronavirüs (CoV), virüs grupları içerisinde genetik materyal olarak tek zincirli RNA (ribonükleik asit) taşıyan, insanları ve çok çeşitli hayvan türlerini enfekte edebilme yeteneğinde olan zarflı bir virüs grubudur. Özellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan bu virüs grubu, enfekte ettiği canlılarda; boğaz ağrısı, kuru öksürük, burun akıntısı, halsizlik ve yorgunluk ile seyreden semptomlara yol açmaktadır. Semptomları soğuk algınlığı veya grip şeklinde seyreden Koronavirüs enfeksiyonlarında virüs nazofarenkste bulunan silli epitel hücrelerini, aminopeptidaz N reseptör ya da sialik asit reseptörleri aracılığıyla enfekte etmekte ve virüs çoğaldıkça epitel hücrelerinde harabiyet gelişimine yol açmaktadır. Hücrelerden salınan kemokinler ve interlökinler lokal yakınmaların gelişmesine neden olur. İlerleyen süreçte, virüs pnömositlere, kana, idrara (2 aya kadar) ve kimi durumlarda dışkıya da geçebilir (1-3).

Koronavirüslerin tarihi 1940'larda başlamış olsa da; insanda hafif solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan ajanlar olarak 1960'larda tanımlanmış ve daha sonra bunlar (i) insan CoV 229E (HCoV-229E) ve (ii) HCoV-OC43 olarak adlandırılmıştır (4-6). 1970'lerde, koronavirüslerin replikasyonu, patogenezi ve konak canlıdaki etki mekanizmaları araştırılmaya devam edilmiştir. Devam eden çalışmalar, (iii) HCoV-Hong Kong Üniversitesi 1 (HCoV-HKU1), (iv) HCoV-NL63, (v) ağır akut solunum sendromu (SARS)-CoV ve (vi) Orta Doğu solunum sendromu (MERS)-CoV olmak üzere dört yeni insan koronavirüsünün daha keşfedilmesini sağlamıştır (7,8). Tanımlanan bu ilk dört CoV, insanlarda soğuk algınlığının semptomlarına benzer belirtiler göstermekle birlikte, özellikle çocuklarda yaşamı tehdit eden pnömoni ve bronşiolit neden olabilmekte, kemoterapi gören ve HIV-AIDS'li kişilerde bazı ciddi vakalara yol açabilmektedir. Bunun yanı sıra bu dört koronavirüs, enterik ve nörolojik hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir (3,9).

Tarihsel süreçte Koronavirüs grubundan farklı virüs türleri farklı toplumlarda hastalık oluşturmuş ve hatta ölümlere neden olmuştur. Bunlardan, SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndro-

me Coronavirus – Ağır Akut Solunum Yetmezliği Sendromu) ilk Koronavirüs enfeksiyonu olup, ilk olarak Şubat 2003'de Çin'in Guangdong bölgesinde görülmüştür. SARS-CoV, başlangıçta yarasaları enfekte etmiş ve yarasalardan palmiye misk kedisine ve buradan da insanlara bulaşarak hastalığa neden olmuştur. Olguların büyük bir kısmı Çin'de olmakla birlikte, 5 kıtadan 32 ülkede 8422 kişiyi etkisi altına almış ve yaklaşık %10-15 ölüm oranı ile 916 kişinin hayatını kaybetmesine sebep olmuştur (3,10).

Bu salgının ardından, yaklaşık on yıl sonra, ilk defa Suudi Arabistan'da görülen ve diğer Orta Doğu ülkelerine de yayılan yüksek derecede patojenik MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus – Orta Doğu Solunum Sendromu) salgını ortaya çıkmıştır (8). Deveden insana bulaşan MERS-CoV'un neden olduğu salgın 2018 yılına kadar devam etmiş ve 5 kıtada, 27 farklı ülkede 1401 olguda saptanmış ve dünya genelinde %39'lük ölüm oranı ile 543 kişinin ölmesine neden olmuştur. MERS-CoV enfeksiyonlarının inkübasyon süreleri 3-5 gün ile 10-14 gün arasında değişmekte olup, inkübasyon süresinin tamamlanmasının ardından hasta bireylerde yüksek ateş, boğaz ağrısı, kuru öksürük, solunum yetmezliği, kas ve eklem ağrısı ve baş ağrısı semptomları görülmektedir (8,11).

Yeni bir koronavirüs vakasının ilk örneği 30 Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinde yer alan 11 milyon nüfuslu Wuhan şehrinde bildirilmiş ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) geçici olarak bu patojeni 2019 yeni koronavirüsü (2019-nCoV) olarak adlandırmıştır. Tarihte daha önce tanısı konulmuş SARS-CoV ve MERS-CoV koronavirüsleri gibi, yeni tip koronavirüsün de bir zoonotik (hayvandan insana bulaşma) enfeksiyon olduğu düşünülmektedir. Araştırmacılar, 10 Ocak 2020'de ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemleriyle 2019-nCoV'nin ilk tam genom dizisini piyasaya sürmüşlerdir (12,13). Yapılmaya devam eden araştırmalar 21 Ocak 2020'de, 2019-nCoV'nin beta-koronavirüs grubuna ait olduğunu ve SARS-koronavirüslere benzer atasal soya sahip olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca yeni tip 2019-nCoV'ün Spike proteininin insan ACE2 (antiyojensin dönüştürücü enzim 2) reseptörü ile güçlü bir şekilde etkileşime girdiği de gösterilmiştir. 30 Ocak 2020'de

DSÖ tarafından, 2019-nCoV salgını için uluslararası öneme sahip acil halk sağlığı durumu ilan edilerek, virüsün insandan insana bulaştığı doğrulanmıştır. 31 Ocak itibariyle, farklı laboratuvarlardan ve bölgelerden gelen 51 tane 2019-nCoV tüm genom dizisi belirlenmiş ve veriler GISAID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data, <https://www.gisaid.org/>)'e sunulmuştur (14). Koronavirüs hastalığına neden olan, 2019-nCoV patojenini 12 Şubat 2020 tarihinde DSÖ tarafından kalıcı olarak COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) veya Covid-19 olarak adlandırılmıştır. 13 Şubat 2020 tarihi itibari ile Covid-19 olgusu saptanan hasta sayısı 52.587'a ulaşırken, şüpheli vaka sayısı 16.067 ve hastalık kaynaklı ölüm sayısı ise 1358'e ulaşmıştır. Enfekte insanlar arasında vaka ölüm oranı şu anda %2.57 civarındadır, bu oran ölümler / [ölümler + laboratuvarında doğrulanmış vakalar] şeklinde hesaplanmaktadır. DSÖ'nün 'Koronavirüs Pandemisi' olarak nitelendirdiği Covid-19 vakaları Amerika Birleşik Devletleri, İtalya, İran, İspanya, Almanya, Güney Kore, Danimarka, İngiltere, Singapur, Japonya, Vietnam, Nepal, Avustralya, Fransa, Portekiz, Hindistan, Malezya, Kanada, İsrail, Rusya, Brezilya, Tayland ve Türkiye dâhil olmak üzere 180'den fazla ülkede rapor edilmiştir. 9 Mayıs 2020 tarihi itibariyle, Dünya genelinde Covid-19 ile enfekte edilmiş 3.955.484 hasta saptanmıştır. Covid-19 kaynaklı ölüm sayısı ise 275.188 olarak belirlenmiş olup; ölüm oranının en fazla görüldüğü ülkeler sırası ile Amerika Birleşik Devletleri, Birleşmiş Krallık, İtalya, İspanya, Fransa, Brezilya, Belçika, Almanya, İran, Hollanda, Kanada, Çin, İsviçre, Türkiye ve Avusturya'dır (14,15). Hayatını kaybeden olguların büyük bir çoğunluğu yaşlı hasta ya da kronik kalp, akciğer ve böbrek hastası, Parkinson ve Diyabet tanısı almış olgular olarak saptanmakla birlikte; bazı ülkelerde farklı yaş gruplarından insanların enfeksiyon sonucunda hayatlarını kaybettikleri rapor edilmiştir (3,16).

Covid-19 Pandemisi, insandan insana hızlı enfeksiyon yeteneği ve sahip olduğu yüksek ölüm oranından dolayı; acil önlem ve tedavi stratejileri gerektiren endişe verici bir salgındır. Salgının bu derece yaygın ve ölümcül olması, hızlı ilaç keşfi ihtiyacını vurgulamaktadır. Bu bağlamda, tıbbi bitkilerin,

özellikle geleneksel halk tıbbında kullanılanların, içerdikleri zengin biyoaktif ve fitokimyasal bileşikler sayesinde viral kaynaklı olan pek çok hastalığa karşı ilaç geliştirilmesinde kullanılabilecek ciddi potansiyele sahip oldukları yapılan öncül çalışmalar ve klinik denemeler ile gösterilmiştir (17-20). Sunulan derlemede, özellikle Türkiye'de yetişen, virüs enfeksiyonlarında viral genomun replikasyonunu inhibe ederek virüs ile mücadelede kullanılma potansiyeline sahip olan ve böylece otoimmün sistemin güçlendirilmesinde etkili olan önemli şifalı bitkilerden bazıları vurgulanmaktadır. Bahsi geçen şifalı bitkiler ve bunların ihtiva ettikleri etken maddeler ile yapılacak olan *in vivo* çalışmalar ve ayrıca insan klinik denemelerinden elde edilecek verilerin, Covid-19'a karşı doğal terapötik ilaçların geliştirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

2. KORONOVİRÜSLERİN SINIFLANDIRILMASI

Koronavirüslerin, taksonomik olarak Coronavirinae ailesinin, Coronavirinae ve Torovirinae alt ailelerinden oldukları Virüslerin Uluslararası Taksonomi Komitesi tarafından kabul edilmiş olup, bunlardan Coronavirinae alt ailesi alfa(α)-koronavirüs, beta(β)-koronavirüs, gamma(γ)-koronavirüs ve delta(δ)-koronavirüs sınıflarından; Torovirinae alt ailesi ise, Torovirus ve Bafnivirua sınıflarından meydana gelmektedir (2,5,21).

α -koronavirüs tip 1 virüs türleri, insanda ve bazı hayvan türlerinde türlerinde hastalık yapma yetisinde olan virüs grubu olarak tanımlanmıştır. Bu grupta yer alan virüsler: FCoV/FECV (Feline Enterik Koronavirüs) ve FIPV (Feline Infectious Peritonit Virüsü), domuz TGEV (Bulaşıcı Gastro-Enterit Virüsü), domuz PEDV (Salgın İshal Virüsü), PRCoV (Domuz Solunum Koronavirüsü) ve CCoV (Köpek Koronavirüsü) şeklindedir. Günümüze kadar insanda orta ile şiddetli solunum ve bağırsak enfeksiyonları oluşturma yeteneğine sahip HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, HCoV-OC43, SARS-CoV ve MERS-CoV olmak üzere 6 farklı tip koronavirüs tanımlanmıştır. Bunlardan; HCoV-229E ve HCoV-NL63 α -koronavirüs, HCoV-HKU1, HCoV-OC43, SARS-CoV ve MERS-CoV ise β -koronavirüs sınıfına aittir ve her ikisi de sadece memelileri en-

fekte etmektedir. γ -koronavirüs ve δ -koronavirüs grupları ise, kuşları enfekte etmekle birlikte, bazıları memelilere de bulaşabilmektedir (6,7,22,23). Mevcut gen sekans veri tabanları ve yapılan araştırmalar; tüm insan CoV'lerinin hayvan kökenli olduğunu göstermiş ve hatta SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-NL63 ve HCoV-229E'nin yarasa kaynaklı olduğu, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1'nin ise muhtemelen kemirgen hayvan kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Yeni tip koronavirüs olarak nitelendirilen yarasa kaynaklı olan Covid-19 (2019-nCoV veya SARS-CoV-2) ise insanda ciddi enfeksiyon yapma yeteneğinde olan bir virüs olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, amino asit dizisi olarak SARS-CoV ile %76-80 oranında benzerlik gösterdiği ortaya konulmuştur (3,24). Koronavirüs çeşitleri ve sınıfları ile koronavirüslerin doğal konakçıları Tablo 1'de verilmiştir.

açık okuma çerçevesinden (ORF) oluşan replikaz proteinlerini (pp1ab) kodlayan genlerin oluşturduğunu ortaya koymuştur. β -koronavirüs grubu virüslerin genomik organizasyonunun; 5' translyona uğramayan bölge (UTR), yapısal olmayan proteinler (NSPs) kodlayan bir replikaz kompleksi (ORF1a ve ORF1b), spike proteini (S) geni, zarf proteini (E) geni, membran proteini (M) geni, nükleokapsid proteini (N) geni, 3' translyona uğramayan bölge (UTR) ile birkaç tanımlanmamış yapısal-olmayan açık okuma çerçevelerinden meydana geldiği gösterilmiştir (Şekil 1). Genomun 3' ucunda yer alan bu yapısal kononikal proteinler, sadece viral genomun replikasyon ve transkripsiyonda yer almaz, aynı zamanda konakçının bağışıklık sistemini baskılayarak virüsün konak içerisine girmesini ve çoğalmasını kolaylaştırır (27-30).

Tablo 1: İnsan koronavirüslerinin sınıflandırılması ve konakçıları

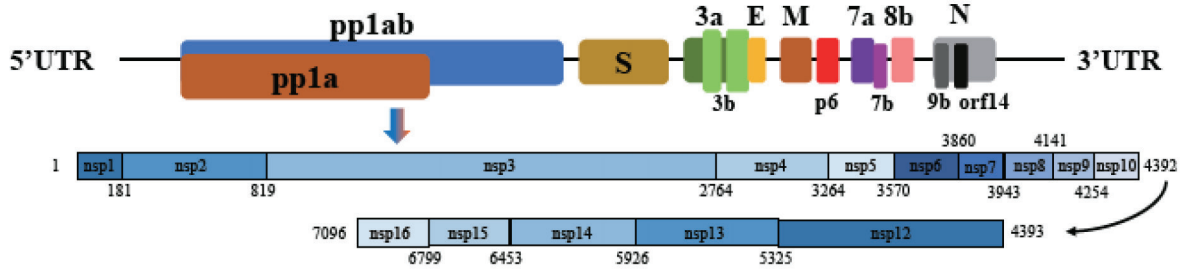
CoV Çeşidi	Sınıfı	Doğal Konak(lar)	Bulgu Tarihi
HCoV-229E	α -koronavirüs	Yarasalar	1966
HCoV-OC43	β -koronavirüs	Sığırlar	1967
SARS-CoV	β -koronavirüs	Palmye miskleri	2003
HCoV-NL63	α -koronavirüs	Palmye miskleri, yarasalar	2004
HCoV-HKU1	β -koronavirüs	Fareler	2005
MERS-CoV	β -koronavirüs	Yarasalar, develer	2012
2019-nCoV (SARS-CoV-2)	β -koronavirüs	Yarasalar	2019

3. KORONAVİRÜSLERİN YAPISI ve BİYOLOJİSİ

Koronavirüsler, 26-32 kilobaz çifti arasında değişen nükleotid uzunluğunda, tek iplikli-pozitif polariteli viral ribonükleik asit (RNA) (+ssRNA) genomlarına sahip RNA virüsleridir. Bu virüs grubu, pozitif (+) polariteli tek iplikli RNA genomuna sahip olmalarından dolayı, viral genom mesajcı RNA (mRNA) olarak görev almakta ve doğrudan proteine dönüştürülmektedir. Ayrıca mRNA, enfeksiyon döngüsünde öncül RNA sentezinde önemli görevler üstlenerek; replikasyon ve transkripsiyon aşamalarında kalıp ve yeni virüs tomurcuklarının paketlenmesinde substrat olarak kullanılmaktadır (25,26).

Yapılan çalışmalar tüm koronavirüs gruplarının birbirine benzer bir genomik organizasyona sahip olduğunu ve genomun yaklaşık üçte ikilik bir kısmını üst üste binen, ORF1a ve ORF1b olmak üzere iki

Koronavirüs replikasyonu, spike proteininin (S), konağın hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanması ile başlamaktadır. Hücre yüzey reseptörleri ile virüs proteini arasındaki tanıma, konakçı hücrelere virüs girişini başlatmak için önemlidir ve bu tanışma virüslerin doku ve konakçı seçiminde, yani konakçıya özgü olmasında önemli bir rol oynamaktadır. Günümüze kadar bilinen tüm insan CoV tarafından kullanılan hücre reseptörleri tanımlanmıştır. Bunlardan aminopeptidaz N (CD13) reseptörü HCoV-229E, 9-O-asetillenmiş sialik asit reseptörü HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1, anjiyojensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörü SARS-CoV ve HCoV-NL63, dipeptidil peptidaz 4 (DPP4) reseptörü MERS-CoV virüs çeşitleri tarafından tanınmaktadır. 2019-nCoV ise, SARS-CoV'a benzer şekilde anjiyojensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)'yi hücre sel reseptör olarak tanımaktadır (Tablo 2). Bunun yanı



Şekil 1: Koronavirüs genom organizasyon şeması (30)

sıra; bazı CoV'lerden SARS-CoV ve MERS-CoV virüslerinin konak hücreye girişinde katepsin L, HCoV-229E, SARS-CoV 2019-nCoV'lerinin girişinde ise transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) ve tripsin benzeri proteaz 11D (TMPRSS11D) gibi proteazların yardımı ile de konakçı hücrelere girebildiği araştırmalarda gösterilmiştir (Şekil 2) (28-31).

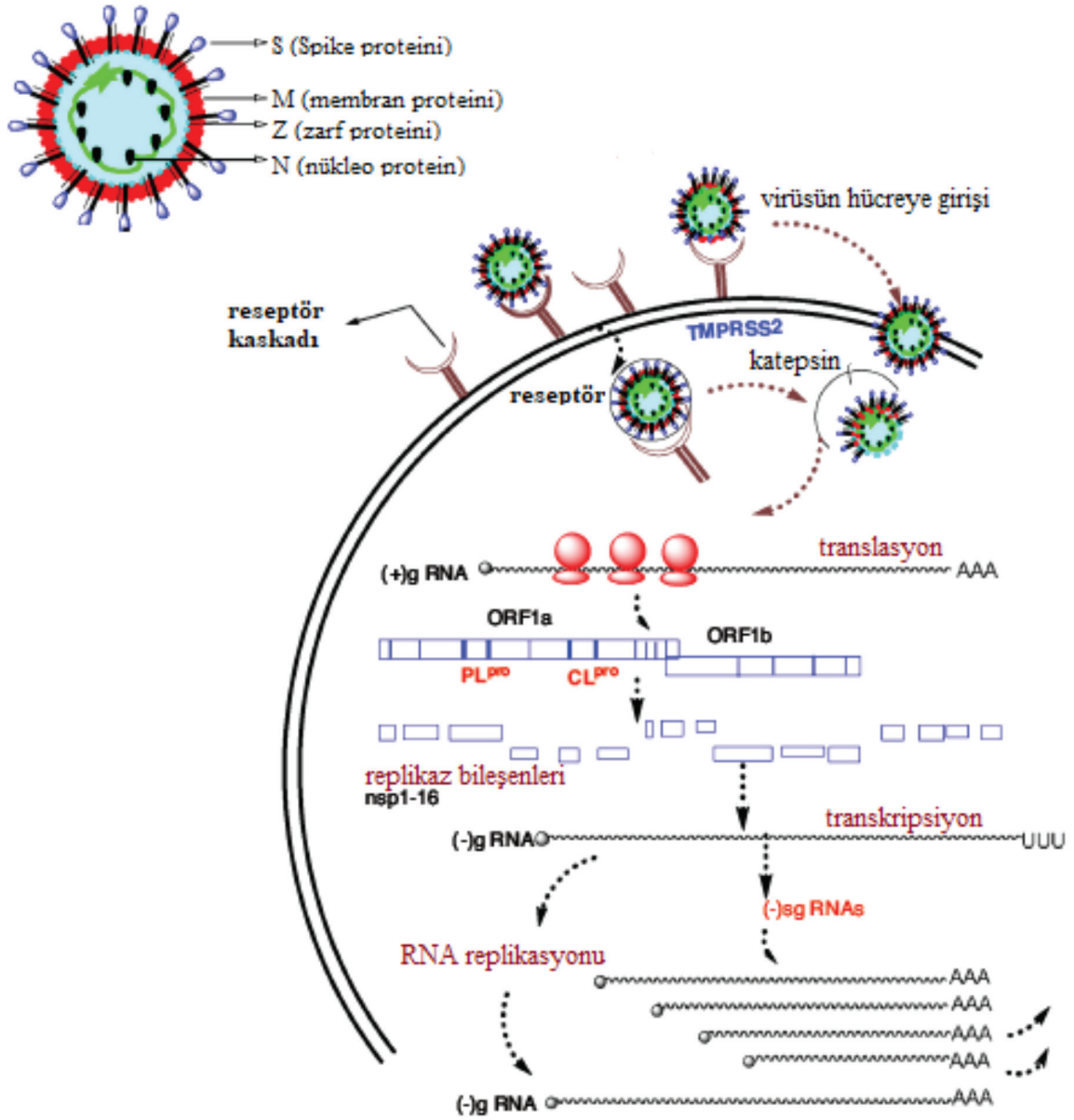
Hücre içerisine giren viral partikül kodlanmıştır ve genellikle β -koronavirüs genomu transkripsiyona uğradığında yaklaşık 800 kDa büyüklüğünde polipeptit üretmektedir. Şekil 1'de gösterildiği gibi ORF1a ve ORF1b'de yer alan pp1a (4382 amino asitten oluşmakta) ve pp1ab (7073 amino asitten oluşmakta) poliproteinlerine dönüştürülmek için hazır durumdadır. Bu poliproteinler, çeşitli proteinler üretmek için papain benzeri proteaz (PL^{pro}) ve 3-kimotripsin benzeri proteaz ($3CL^{pro}$) aracılığıyla proteolitik olarak parçalanır ki, buradaki $3CL^{pro}$, viral genomun replikasyon ve transkripsiyonunda yer alan çeşitli proteinleri üretmek için polipeptiti farklı bölgelerden keserek yapısal olmayan 16 farklı proteine/polipeptitlere ayırabilmektedir (12,32).

Replikaz enzimlerinin yardımıyla, genomik RNA'nın pozitif ipliğinin tamamı, yeni genomik RNA'ların sentezinde kalıp olarak kullanılmak üzere transkripsiyona uğrar ve negatif ipliği şablonu oluşturmak üzere kopyalanır. Transkripsiyon sonucunda oluşturulmuş olan negatif iplikli mRNA'lar yapısal ve diğer proteinleri üretirler. Konak hücreye tutunarak genoma entegre olmuş olan virüs çoğalması ve yeni virüs partiküllerini üretmesi için gerekli olan tüm aşamaları, konak canlı aracılığıyla gerçekleştirir. Bu süreçte yer alan basamaklardan herhangi birinin engellenmesi veya baskılanması, terapötikleri geliştirmek için potansiyel bir molekül-

er hedef olarak düşünülmektedir. Diğer bir ifadeyle, proteinleri keserek parçalara ayıran 'viral proteaz' enzimleri, virüs partiküllerinin replikasyonunda kritik bir rol oynayarak, artan proteaz aktivitesi ile virüsün çoğalmasını engellemektedir. Bu nedenle, çok fazla çeşitlilik gösteren ve genomun 3' ucunda bulunan yapısal protein kodlayan genlerin aksine; proteazlar anti-SARS-CoV-2 inhibitörleri için potansiyel bir hedef olarak düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan yapıya dayalı aktivite analizleriyle, SARS-CoV ve MERS-CoV virüsleri için $3CL^{pro}$ 'nun potansiyel inhibitörlerini tanımlanmıştır (33,34).

4. KORONAVİRÜSLERİN ETKİ MEKANİZMASI VE İMMÜN YANIT

Koronavirüsler, çok çeşitli doğal konakçılara sahip olan RNA virüslerinin en büyük grubunu oluşturmaktadır. Son yirmi yıllık süreçte belirli zaman aralıkları ile ortaya çıkan SARS-CoV ve MERS-CoV salgınları, halk sağlığı için küresel bir tehdit oluşturmuş ve son olarak tanımlanan 2019-nCoV (SARS-CoV-2) ile de tehdidin boyutu giderek artmıştır. Viral enfeksiyonlarda virüs-konakçı ilişkisi anahtar role sahip olduğu için, immün yanıtı harekete geçirmek ve viral enfeksiyonla vücudun savaş mekanizmasını artırarak mücadele etmek ve böylece CoV enfeksiyonlarını kontrol altına almak son derece önemlidir. Ancak uyumsuz olarak ortaya çıkarılan bağışıklık yanıtlar, bireylerde immünopatolojiye ve pulmoner gaz değişiminin bozulmasına neden olabilmektedir (23,35,36). Bağışıklık yetmezliği veya immün cevabın yanlış yönlendirilmesi viral replikasyonu artırabilir ve doku hasarlarına neden olabildiği gibi; aşırı aktif bağışıklık tepkileri de immünopatolojik durumlara yol açabilir. Bu nedenle,



Şekil 2: Koronavirüsün yapısı ve replikasyonu (Pillaiyar ve ark., 2020'den modifiye edilmiştir)(3)

CoV enfeksiyonlarına karşı konakçılardan doğuştan gelen bağışıklık sistemleri arasındaki etkileşim, patogenezin aydınlatılmasına ve klinik tedaviye ışık tutarak, CoV'lerin neden olduğu semptomları ve en önemlisi akciğer iltihabı riskini azaltabilecek kapasiteye sahip olduğu düşünülmektedir (1,37).

Koronavirüslerin neden olduğu viral enfeksiyonlar genellikle üst solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkilidir, bunlardan belirti ve semptomlar genellikle baş ağrısı, ateş ve öksürük şeklinde olmakla birlikte; hastaların bağışıklık yanıtına göre semp-

tomlar farklılık gösterebilmektedir. Diğer CoV'lerin aksine SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonlarında belirtiler daha şiddetlidir, genellikle nefes darlığı ve böbrek yetmezliği görülmekte, zatürreye neden olmakta ve hatta ölümlere yol açabilmektedir. Tanımlanmış olan önceki CoV'lerden daha hızlı bir yayılım profiline sahip olan 2019-nCoV ile enfekte olgularda şu an için bilinen belirti ve bulgular; öksürük, yüksek ateş, halsizlik, kas ağrısı ve solunum güçlüğü yakınmaları olup, ilerleyen olgularda ise; solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği ve hayatı

Tablo 2: Koronavirüsler ve Semptomları

İnsan Koronavirüsleri	Semptomları	Hücresele Reseptör
HCoV-229E	Hafif solunum yolu enfeksiyonları	İnsan aminopeptidaz N (CD13)
HCoV-OC43	Hafif solunum yolu enfeksiyonları	9-O-asetillenmiş sialik asit
SARS-CoV	Şiddetli akut solunum yolu enfeksiyonu, %10 ölüm oranı	Antiyojensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)
HCoV-NL63	Hafif solunum yolu enfeksiyonları	Antiyojensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)
HCoV-HKU1	Zatürre, akciğerlerde iltihaplanma	9-O-asetillenmiş sialik asit
MERS-CoV	Şiddetli akut solunum yolu enfeksiyonu, %37 ölüm oranı	Dipeptidil peptidaz-4 (DPP4)
2019-nCoV (SARS-CoV-2)	Ateş, öksürük, eklem ve kas ağrısı, halsizlik, nefes darlığı ve solunum yetmezliği	Antiyojensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) ve transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2)

tehdit eden organ yetmezliği gelişebilmekte ve ölüm ile sonuçlanabilmektedir (Tablo 2) (1,3,38).

Virial bir enfeksiyonda immün yanıt; hem virüsü hem de virüsü taşıyan veya çoğaltan konak hücreleri yok etmeyi hedeflemektedir. İmmün yanıt, doğuştan gelen veya sonradan edinilen bağışıklık ile verilebilmektedir (1,36).

Doğuştan Gelen Bağışıklık

Konakçı doğuştan gelen bağışıklık sistemi ile patojenle ilişkili molekülleri ve tanıma reseptörlerini kullanarak viral patojeni tanıır ve viral enfeksiyonla mücadeleyi başlatır. Bilinen bazı tanıma reseptörleri şunlardır: Toll benzeri reseptör (TLR), RIG-I benzeri reseptör (RLR), nükleotid - bağlanma ve oligomerizasyon domain benzeri reseptörler (NOD), C tipi lektin benzeri reseptörler (CLmin), defensin proteinleri, tip 1 interferonlar ve sitoplazmada serbest bulunan cGAS, IFI16, STING, DAI ve benzeri gibi reseptörlerdir (1,39).

Sonradan Kazanılan Bağışıklık:

- T hücreleri aracılıklı bağışıklık yanıtı: CoV'lerin neden olduğu ölümcül viral enfeksiyonlarda; CD4+ ve CD8+ T hücreleri, viral patojenlere karşı savaşta önemli rol oynayarak; otoimmünite ve inflamasyon geliştirme riskini azaltmaktadır (40).
- Hümmoral bağışıklık yanıtı: Antikor aracılığıyla veya kompleman sistem aracılığıyla sağlanabilen bir bağışıklıktır. Antikor aracılıklı hümmoral bağışıklık mekanizmasında; antikorlar virüsü nötralize ederek, virüslerin hücre yüzey reseptörlerine bağlanmalarını engellerler. Ya-

pılan araştırmalar, hümmoral bağışıklığın CoV enfeksiyonlarının kalıcı fazını kontrol etmek için gerekli olduğunu göstermekte ve MERS-CoV enfeksiyonu geçirip iyileşmiş olan hastalarda MCA1, CDC-C2, CSC-C5, CDC-A2, CDC-A10, MERS-GD27 ve MERS-GD33 gibi pek çok antikorun varlığı saptanmıştır. Diğer bir hümmoral immün yanıt olan kompleman sistemi aracılı immün yanıtta ise, vücut viral inflamasyona karşı yanıt olarak virüsleri parçalayarak yok etmektedir. Kompleman sistem immün cevap, enfeksiyon olmayan hallerde vücut dolaşımında inaktif halde bulunan protein grubu aracılığıyla gerçekleşir. Viral enfeksiyonla mücadele ederken, aynı zamanda konakçı hücrelerine de zarar verme potansiyeline karşı, kompleman sistem proteinleri serumdaki bazı proteinler tarafından kontrol edilmektedir. Kompleman sistem elemanlarından C3a ve C5a, güçlü proinflatuar özelliklere sahiptir ve inflamatuvar hücre alımını ve nötrofil aktivasyonunu tetikleyebilmektedir. MERS-CoV viral enfeksiyonunda C3a ve C5a blokajı, akut akciğer hasarının tedavisinde etkili olmuş ve anti-C5a antikor, farelerin MERS-CoV ile enfeksiyondan korunmasına katkı sağlamıştır (1,36,41).

- Koronavirüsler enfeksiyonlara karşı antikor yanıtı: İn vivo antikor yanıtı, virüsün zarf glikoproteinlerinde farklı antijenik alt birimleri hedef almak için birlikte çalışan, kompleks bir monoklonal antikor karışımıdır (mAbs). Antikor kompleksleri, MERS-CoV enfeksiyonlarına karşı sonradan kazanılan immün yanıtın etkili olup olmadığını belirlemede önem arz et-

mektedir. Virüs, yüzeyinde bulunan S proteinleri ile konak hücreye tutunmakta ve DPP-4 adı verilen özel bir reseptör yoluyla konakçı hücreye girişini kolaylaştırmaktadır. DPP-4 reseptörünün, virüs ile enfekte hastalarda kazanılmış ve doğuştan gelen bağışıklık yanıtlarının sinyal iletiminde ve aktivasyonunda anahtar bir faktör olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, zaman alan aşı geliştirme işlemleri ile karşılaştırıldığında, bu proteinlere karşı monoklonal antikorların tasarımı daha iyi bir koruyucu etkiye sahiptir (1,42).

5. ANTİVİRAL İLAÇLARIN GELİŞTİRİLMESİNE YÖNELİK YAKLAŞIMLAR

Günümüze kadar insanlarda enfeksiyon yapan tüm koronavirüs grupları halk sağlığını tehdit eden ciddi bir risk oluşturmuş olmasına rağmen, antiviral ilaç geliştirmesine yönelik yapılan tüm çalışmalar yüksek ölüm oranına sahip SARS ve MERS virüslerini hedef almıştır (1,32). Hücre kültürü ve hayvan modelleri üzerinde yapılmış olan araştırmalar sayesinde, virüslerin konak canlıya girişini engelleyici veya konak canlıda çoğalma hızını azaltıcı yönde etki gösteren pek çok antiviral ilaç adayları tanımlanmıştır. Virüs gelişimini engelleyici yeni bir ilaç bulmak ve bu ilacın klinikte kullanılabilmesi için gerekli onayların alınması yaklaşık 10 yılı aşkın bir sürede gerçekleşmektedir. Koronavirüs enfeksiyonlarının tedavisinde etkili olabilecek bazı ilaçlar tanımlanmış iken, bazı inhibitörler ise henüz klinik olarak deneme aşamasındadır. İnsan koronavirüsleri genomik olarak çeşitlilik göstermesine rağmen, bu virüs grubu ile mücadelede iki genel yaklaşım söz konusudur (12,38,43).

İlk yaklaşım, diğer viral enfeksiyonlar veya diğer endikasyonlar için kullanılan geniş etkili antiviral ilaçların yeniden yapılandırılmasıdır. Bu ilaçların hâlihazırda bilinen farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri, yan etkileri ve uygun doz özellikleri sayesinde avantaj sağlamaktadır. İnterferon α , β , γ ribavirin ve siklofilin inhibitörlerini içeren ilaçlar bu yaklaşım kullanılarak geliştirilmiştir. Yapılan ilaç replasman çalışmalarında, MERS-CoV enfeksiyonlarına karşı ribavirin ve interferon kombinasyonla-

rının etkili olduğu gösterilmiştir. Likorin, emetin, monensin sodyum, mikofenolat mofetil, mikofenolik asit, fenazopiridin ve pirvinium pamoat'dan oluşan geniş spektrumlu inhibitörler de insan koronavirüs enfeksiyonlarında etkili bulunmuştur (44,45).

Anti-CoV ilaç tasarımı için ikinci yaklaşım ise, koronavirüsün genomik ve biyofiziksel yapısını anlamaya dayanan yeni ve özgün ajanların de novo olarak geliştirilmesidir. Virüsün konak hücreye girişinin engellenmesinde, genomunun replikasyonunda ve çoğalma döngüsünde rol alan enzim ve sistemlerin baskılanmasında, konak hücre yüzey reseptör hedeflerinin bloke edilmesinde, konak hücre proteazların baskılanmasında ve yeni virüs partiküllerinin oluşmasının engellenmesi gibi proseslerde etkili olabilecek özgün viral enzimleri hedefleyen moleküller/inhibitörler bu yaklaşım için kullanılabilir (12,46).

Koronavirüs enfeksiyonlarına karşı çeşitli yaklaşımlarla antiviral ajanlar tanımlanmış olmasına rağmen, insan CoV'ler için şu anda spesifik bir tedavi yöntemi mevcut değildir. Virüslerin diğer canlılardan farklı biyolojik özelliklerinden dolayı tanımlanan veya tanımlanmaya çalışılan anti-viral ajanlara yönelik *in vitro* ve *in vivo* çalışmaların uygun bir biçimde değerlendirilememesi bu durumun en önemli nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (1,37).

Dünya genelinde ciddi bir pandemiye neden olan yeni tip Covid-19 virüsü kaynaklı semptomları ve ölümleri azaltmak için uygun tedavi stratejilerinin geliştirilmesi acil bir ihtiyaçtır. Bu amaçla geçmişte ortaya çıkan diğer insan koronavirüslerine karşı denenmiş olan ilaçlar Covid-19'a karşı da denenmeye çalışılmakta ve ne yazık ki, virüsün hızlı mutasyona uğrama yeteneğinden dolayı tam bir başarı sağlayamadığı görülmektedir. Bu alanda yeni ilaç formülasyonları ve denemeleri hâlihazırda devam etmektedir (18,19,20,47,48).

Bitkisel ilaçlar, özellikle geleneksel halk tıbbında kullanılan şifalı bitkiler, içerdikleri zengin biyoaktif bileşikler sayesinde pek çok hastalığa karşı ilaç geliştirilmesinde kullanılabilir ciddi potansiyele sahip oldukları yapılan öncül çalışmalar ve/veya klinik denemeler ile gösterilmiştir. Koruyucu ve tamamlayıcı tıp olarak nitelendirilen ve tıbbi bitkilerden elde edilen bitkisel formülasyonlar, semptomlara özgü

tedavinin yanı sıra bir dizi viral enfeksiyonda tedavi sağlamada başarılı olmuştur. *Azadirachta indica* bitkisinin tohumlarından elde edilen ve Praneem olarak adlandırılan bitkisel formülasyon, geçmişte HIV tedavisi için kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (49). Pandeminin ilk ortaya çıktığı ülke olan Çin'de de Covid-19 semptomlarının azaltılmasına yönelik, Çin bitkisel ilaçlarının kullanılması potansiyellerinin ve klinik olarak araştırılması önerilmiştir (19,47). Kronik hastalıkların tedavisinde uygun olan bitkisel ilaçlar; akut hastalıkların tedavisi için etkili olmayabilir, ancak semptomların azaltılmasına ve immün sistemin güçlendirilmesine destek olarak, klinik denemeler sonrasında, kullanılabilecek kapasiteye sahiptir (1,13).

6. KORONAVİRÜS VE TÜRKİYE'NİN POTANSİYEL ŞIFALI BİTKİLERİ

Ülkemiz, farklı iklim ve toprak koşulları ve üç farklı bitki coğrafyasının kesişme noktasında bulunması sayesinde oldukça zengin bitki çeşitliliğine sahiptir. Sahip olduğu 12.000'in üzerinde bitki türü ve yüksek endemizm oranı ile aynı zamanda bir bitki cennetidir. Tarih boyunca birçok medeniyete ev sahipliği yapmış olan yurdumuz, derin etnobotanik bilgi birikimi ve zengin biyolojik çeşitliliği ile aynı zamanda doğal bir eczane olarak değerlendirilebilir. Ülkemiz doğal bitkisel kaynaklarının yaklaşık onda birlik kısmından farklı amaçlar için yararlanıldığı, beş yüz kadar bitkinin ise halk hekimliğinde kullanıldığı tahmin edilmektedir. Uçucu yağ ve fenolik maddelerce zengin bitki türleri, yüksek antioksidan kapasite ve antimikrobiyal aktiviteleri ile bitkisel çay ve basit halk ilaçları terkiplerinde yer alırken, alkaloid ve glikozit gibi zehirli bileşikler içeren bitkilerin halk ilacı olarak kullanımları tecrübe ve derin bilgi birikimi gerektirmektedir. Bugüne kadar yapılan bilimsel çalışmalar ülkemizde doğal olarak yetişen ve günlük yaşamda gıda, bitkisel çay, baharat, çeşni, tütsü ve benzeri amaçlarla kullanılan çok sayıda bitkinin mikrobiyal kaynaklı hastalıklardan korunmada ve bu hastalıkların tedavisinde başarılı olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışma kapsamında, ülkemizde doğal olarak yetişen, halk hekimliğinde geniş ölçüde bilinen, farklı ülkelerde de dikkatleri üzerine

çeken, güncel bilimsel çalışmalar ile güçlü antioksidan kapasiteye, geniş antimikrobiyal aktiviteye sahip, bağışıklık sistemini güçlendiren ve özellikle antiviral özelliği kanıtlanmış, laden (*Cistus* spp.), meyan kökü (*Glyrrhiza glabra* L.), zeytin yaprağı (*Olea europea* L.) ve farklı kekik cinslerindeki türler (*Origanum*, *Thymus* ve *Thymbra*) gibi bazı bitkiler ele alınmıştır.

6.1. Laden (*Cistus* spp.)

Kaya gülü olarak ta bilinen *Cistus* cinsine ait bitki türleri, Güney Avrupa ile Kuzey Afrika orijinli olup, Akdeniz iklim kuşağında yayılış gösterirler. Laden türleri, çok yıllık, çalimsı yapıda her dem yeşil veya kısmen yeşil, basit tüylü ve yapışkan yapraklı, 30-100 cm boylanabilen, beyaz, pembe ve koyu pembe renkli gösterişli çiçeklere sahip bitkilerdir (50,51). Dünya üzerinde *Cistus* cinsine ait 20 farklı tür bulunmakta olup, bu türler daha çok kayalık, kuru ve ılıman alanlarda yayılış gösterirler. Yunanca'da "Kist" yani "Kutu" anlamına gelen *Cistus* kelimesi, bitkinin tohumlarını içeren kapsüllerin şekline ileri gelmektedir. "Laden", "Ladanum" veya "Labdanum" adı verilen -esmer renkli, akamberi andıran, hoş kokulu, parmaklar arasında kolaylıkla ezilip yumuşayan, tadı acımsı/yakıcı ve kolay yanabilen (50)-oleoresin özellikle *Cistus albiflorus*, *Cistus creticus*, *Cistus ladanifer* ve *Cistus maculatus* türlerinden elde edilmektedir. Bu oleoresin, pahalı parfümlerin üretiminde elde kullanılan ve balinalardan elde edilen "ambergris" maddesinin, bitkilerden elde edilen yegâne eşdeğeridir. Bu yapışkan yapılı oleoresin, geçmişte *Cistus* bitkileri arasında otlayan koyun ve keçilerin yünleri üzerinden taranıp toplanarak elde edilirken, normal üretim yöntemi bitkilerin yapraklı dallarının suda kaynatılması ve dibe çöken oleoresinin toplanması şeklindedir. Özellikle parfümeri sanayinde kullanılan *Cistus* uçucu yağı da bu oleoresinden distilasyon yöntemi ile elde edilmektedir. Bu önemli madde günümüzde ticari olarak Fransa ve İspanya'da üretilmektedir (51). Farklı *Cistus* türlerinde yapılan çalışmalarda, *C. villosus* ve *C. salvifolius* uçucu yağlarının nonterpen, *C. creticus* ve *C. monspeliensis* türlerinin ise labdan-tip diterpen bileşenlerce zengin olduğu (52), *C. creticus* bitkisinin kimyasal bileşiminde ise tanenler, heterozitler, tri-

terpenler, flavonoidler ve saponozitlerin bulunduğu tespit edilmiştir (53). Türkiye'de doğal olarak yetişen *C. salviifolius* ve *C. creticus* türlerinde trans-tilirozid (mono-coumaroyl kamferol glikozit), *C. laurifolius* türünde ise hiperin ve mirsetin flavonoidleri en yoğun bulunan flavonoidler olmuştur (54). Bitkinin kullanılan kısımları yaprakları, oleoresin ve uçucu yağdır. Aromatik, uyarıcı ve balgam söktürücü özelliklere sahip bitki, kanamayı durdurucu ve antibiyotik etkiler de sahip olup, tıbbi olarak, dâhilen mukus salgısını arttırıcı ve ishali geçirici özellikleri bulunmaktadır. Türkiye'de fumigant olarak kullanıldığı belirtilen bitkinin parfümlerde fiksatif olarak, ayrıca unlu mamuller, alkolsüz içecekler, dondurma ve şekerlerde gıda maddelerinde aroma verici olarak kullanıldığı bildirilmektedir (51).

Ülkemizin özellikle kıyı kesimlerinde, makiliklerde beş farklı türü (*C. creticus*, *C. parviflorus*, *C. salviifolius*, *C. monspeliensis* ve *C. laurifolius*) doğal olarak yetişen ladin bitkisi yöresel olarak Pamucak, Karağan, Karahan ve Tavşancıl olarak bilinmektedir. Yapraklar rezin, uçucu yağ ve tanen taşımakta olup, Anadolu Halk Hekimliğinde infüzyon (%5) halinde kabız, uyarıcı ve balgam söktürücü olarak kullanıldığı bildirilmektedir. *C. laurifolius* türünün infüzyonu (%2) ise Konya ve civarında şeker hastalığına karşı ve yön boyamada kullanılmaktadır (50,55,56).

Farklı *Cistus* türleri üzerinde yapılan bilimsel çalışmalar, bitkinin farklı türlerinin değişik oranlarda yararlı fitokimyasal maddeler içerdiği ve bu sayede güçlü antioksidan, antibakteriyel, antifungal, anti-inflamatuar, antiviral, sitotoksik ve antikanser özelliklere sahip olduğunu göstermiştir (57). Ülkemizde doğal olarak yetişen *C. creticus* bitkisinin yüksek fenolik ve flavonoid madde içeriği ile güçlü antibakteriyel, antioksidan ve DNA koruyucu etkilerle sahip olduğu da kanıtlanmıştır (58). Konu ile ilgili olarak yapılan diğer bir çalışmada *Cistus* bitkisinin antioksidan kapasite bakımından yeşil çaydan bile daha yüksek değerlere sahip olduğu bildirilmektedir. *Cistus* bitkisi ile yeşil çayın kıyaslamalı olarak araştırıldığı farklı bir çalışmada ise, her iki bitkinin ekstraktlarının polifenoller bakımından zengin olduğu ve bu fitokimyasallar sayesinde geniş ölçüde antibakteriyel, antifungal ve anti-inflamatuar etkilerle sahip oldukları belirtilmektedir. Üst solunum yol-

ları ile ilgili olarak 300 hasta ile yapılan bir klinik çalışmada, *Cistus* bitkisinden üretilen bitkisel ilaç [*Cistus incanus* PANDALIS® (CYSTUS052®)] ile tedavi edilen hasta sayısının yeşil çaydan üretilen bitkisel ilaca (Morgentau®) oranla daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (59).

Türkiye'de doğal olarak yetişen *Cistus* türlerinin (*C. creticus* L., *C. laurifolius* L., *C. monspeliensis* L., *C. parviflorus* L. ve *C. salviifolius* L.) kurutulmuş meyveli yapraklarından hazırlanan farklı ekstraktların (su, metanol, kloroform, etil asetat ve bütanol) değişik mikroorganizmalara [*Staphylococcus aureus* (ATCC 29213 ve ATCC 25923), *Streptococcus faecalis* (ATCC 29212), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Bacillus cereus* (RSKK 1122), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Escherichia coli* (ATCC 25922) ve *Candida albicans* (ATCC 10231)] karşı etkileri incelenmiş ve sonuç olarak *Cistus* ekstraktlarının *P. aeruginosa* ve *C. albicans* dışında incelenen tüm mikroorganizmalara karşı etkili olduğu sonucuna varılmıştır (60). *C. laurifolius* bitkisinin farklı ekstraktlarının (etanol ve etanolün hekzan, kloroform, bütanol, su ile tekrar ekstraksiyonu) *in vitro* biyoaktivitelerinin araştırıldığı çalışma sonucunda, ekstraktların minimal inhibisyon konsantrasyonu (MİK) 32 µg/mL'de gram negatif *E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* ve *A. baumannii* bakterilerine karşı güçlü antimikrobiyal aktivite gösterdiği; ayrıca, bitkinin hekzan ekstresinin Parainfluenza-3 (PI-3) virüsüne karşı antiviral etki (32–8 µg/mL sitopatogenik etki) gösterdiği bulunmuştur (61).

Cistus incanus subsp. *tauricus* ekstraktlarının değişik dozlarda, yan etkileri olmaksızın, farklı enfüanza virüslerine [A/Puerto-Rico/8/34 (H1N1), Patogenik avian influenza virüsü (HPAIV) A/FPV/Bratislava/79 (H7N7) ve insanlardan izole edilen HPAIV (H5N1 alttip (A/Thailand/1(KAN-1)/2004 (H5N1)] karşı etkili olduğu tespit edilmiştir (62). *Cistus incanus* bitkisi ile 160 üst solunum yolu enfekteli (farklı patojen kaynaklı; *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, İnflüanza A Virüs, İnflüanza B Virüs ve diğer virüsler) hasta ile plasebo kontrollü yapılan klinik çalışma sonucunda hastaların çoğunlukla tedavi edildiği bildirilmektedir (63).

6.2. Zeytin Yaprağı (*Olea europea L.*)

İnsanoğlunun varlığı ile birlikte anılmaya başlayan zeytin, eski çağlardan bu yana yaşamın her devresinde barışın ve sağlıklı yaşamın sembolü olmuştur. Meyvesi ve yağı gıda olarak kullanılan bu antik bitkinin tüm kısımları günlük hayatın her alanında yer almıştır. Atık olarak düşünülen zeytin çekirdeği ve zeytin yaprağı ise halk hekimliğinin önemli unsurlarındandır. Zeytin yaprağı geleneksel olarak, hipertansiyona karşı, idrar arttırıcı, ateş düşürücü, iştah açıcı ve kabızlığa karşı kullanılmaktadır (50,64). Sağlık üzerine etkili olduğu düşünülen temel etken madde olan oleuropein maddesinin yanı sıra zeytin yaprağında diğer sekoiridoitler (ligustrozit, oleasin), triterpenoitler (oleanolik asit, uvaol), steroller, hidroksitirozol, polifenoller (verbaskozit, apigenin-7-glukozit, luteolin-7-glikozit), triterpenler (oleanolik asit), flavonoidler (krisoeriol, rutin ve diosmin), tanen, uçucu yağ, organik asitler ve rezin gibi çok sayıda yararlı bileşen bulunmaktadır (50,64,65).

Bilimsel çalışmalar, zeytin meyvesinin ve yağının yüksek oranda oleuropein etken maddesi içerdiğini; hatta zeytin yaprağının ihtiva ettiği oleuropein maddesinin diğer kısımlarına oranla çok daha yüksek olduğunu göstermiş ve pek çok hastalığa karşı aktif bir fitokimyasal olduğunu ortaya koymuştur. Oleuropein, asit ile hidrolize olduğunda *in vitro* koşullarda antiviral özelliklere sahip olduğu bildirilen (-) elenolik asit bileşimini üretmektedir. Buna ek olarak; zeytin yaprağının zengin oleanolik asit ve kalsiyum elenolat bileşiklerine bağlı olarak parainfluenza, Herpes simpleks, psödorabiler, çocuk felci virüsleri (tip-1, -2 ve -3), rinovirüsler, mikovirüsler, coxsackie virüsü, Varicella zoster, ensefalo miyokardit ve iki lösemi virüs suşları olmak üzere çok sayıda virüse karşı antiviral aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (65). Burada yer alan virüs türlerinden farklı olarak zeytin yaprağından su ile elde edilen özütlerin, oldukça bulaşıcı ve ekonomik olarak önemli bir kümes hayvanı virüsü olan Newcastle hastalığı virüsüne (NDV) karşı tavuk embriyo fibroblast hücrelerinde viral genlerin ekspresyon seviyesini azaltarak antiviral aktivite gösterdiği de ortaya konulmuştur (66). Yapılan başka çalışmalarda da zeytin yaprağının HIV-1 ve bulaşıcı laringotrakeit virüslerinin

hücreden hücreye geçişini ve virüslerin konakçıdaki akut enfeksiyonunu engellediği ortaya konulmuştur. Ayrıca, HIV-1 ile enfekte olmuş hücrelerde meydana gelen değişimlerin çoğu, zeytin yaprağı ile tersine çevrilebilmiş olup; özellikle apoptoz inhibitörü proteinleri (IAP1 ve IAP2), kalsiyum ve protein kinaz C yolu sinyal molekülleri (IL-2, IL-2Ra) ve ornitin dekarboksilaz (ODC1)'in ekspresyonlarının düzenlenmesini sağladığı rapor edilmiştir (67,68). Herpes simpleks virüs-1 (HSV-1) ile enfekte edilmiş Vero hücrelerinde, zeytin yaprağı etanol özütlerinin farklı konsantrasyonlarının *in vitro* antiviral aktivitesinin araştırıldığı çalışmada da; 1.25 mg/mL konsantrasyonda dahi zeytin yaprağının HIV-1 gelişimini ciddi oranda engellediği, konsantrasyon artışına bağlı olarak virus sayısında azalmalar gözlemlendiği bildirilmiştir (69). Micol ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise; zeytin yaprağından elde edilen özütün ve zeytinin ana bileşeni olan oleuropeinin, bir rapdovirüs türü olan viral hemorajik septisemi virüsüne (VHSV) karşı antiviral aktivitesi araştırılmış, hem özüt hem de oleuropein virüs enfeksiyonuna karşı etkili doğal bir antiviral ajan olarak tespit edilmiştir. Dahası; oleuropeinin, antiviral ajanlar tasarlamak için kullanılabilirliği öne sürülmüştür (70). İshale neden olan rhesus rotavirüs enfeksiyonlarına karşı yaklaşık 150 bitki türünün antiviral etkinliğinin test edildiği bir çalışmada; zeytin yaprağı su özütleri %50 inhibisyon konsantrasyonu (IC_{50}) <300 µg/mL değeri ile rotavirüs enfeksiyonlarını önemli ölçüde engelleyen bir ajan olabileceği gösterilmiştir (71).

William R. Fredrickson, viral kaynaklı hastalıkların tedavisi için yapmış olduğu ilaç geliştirme çalışmalarında, zeytin yaprağında bulunan oleuropein glikozitleri ve bunların enzim hidrolizatlarının [2- (4-hidroksifenil) etil ve 2- (3,4-dihidroksifenil)] viral hastalıkların tedavisinde kullanılabilir oral yolla alınabilen farmasötik formlarını oluşturmuş ve patentini almıştır. Bu buluşta, zeytin yaprağının farklı özütlemeye tekniklerine maruz bırakılması ile elde edilen ve ana ilaç etken maddesi olan oleuropein kullanılmış ve rotavirüs, rinovirüs, parvovirüs, hepatit, Epstein-Barr, herpes simpleks, influenza, varicella zoster ve kedi lösemi virüslerinin neden olduğu enfeksiyonlarda viral semptomları azaltmaya yönelik farklı ilaç formülasyonları geliştirilmiştir (72).

Zeytin yaprağının ve oleuropeanın viral enfeksiyonları engellemedeki fonksiyonları ve güçlü antiviral kapasiteleri ile ilgili olarak öne sürülen bazı mekanizmaları söz konusu olup, bunlar literatürlerde şu şekilde yer almaktadır: (1) Virüsün konak hücreye tutunmasını önleyerek viral enfeksiyonu ve/veya yayılma yeteneğini azaltarak; (2) Viral gelişim için kritik olan amino asitlerin üretimini ve dolayısıyla protein sentezini engelleyerek; (3) Enfekte olmuş hücrelere doğrudan nüfuz ederek veya viral replikasyonu yavaşlatarak; (4) RNA genomuna sahip virüslerde, ters (reverse) transkriptaz ve proteaz enzimlerinin üretimini nötralize ederek; (5) Fagositozu uyatarak viral partikülün konak hücre tarafından hücre dışına salınımını artırarak etki etmektedirler (73).

6.3. Kekik Türleri (*Origanum*, *Thymus* ve *Thymbra*)

Ülkemizde doğal olarak yetişen, uçucu yağındaki birbirinin izomeri olan karvakrol ve timol gibi fenolik maddeleri sayesinde kekik kokusunu veren farklı cins ve türlere ait bitkiler kekik olarak bilinmektedir. Akdeniz iklim kuşağının doğal elementlerinden olan bu bitkilerden ülkemizde, TUBIVES kayıtlarına göre, *Thymus* (58 takson), *Origanum* (26 takson), *Satureja* (13 takson), *Thymbra* (4 takson) ve *Coridothymus* (1 takson) cinslerine ait toplam 102 takson Türkiye'nin farklı bölgelerinde doğal olarak yayılış göstermektedir (56). Kekik taksonları arasında en çok bilinenler ve ticareti yapılanlar; *Origanum onites* L. (İzmir kekiği, Bilyalı kekik), *Origanum vulgare* L. (İstanbul kekiği, Kara kekik), *Origanum majorana* L. (Mercanköşk, Beyaz kekik), *Thymbra spicata* L. (Zahter, Karabaş kekik) ve *Satureja hortensis* L. (Sater, Sivri kekik)'dir. Farklı cinslere ait kekik türlerinin uçucu yağ oranları ve uçucu yağların bileşenleri birçok bilimsel çalışma kapsamında tespit edilmiştir. *Origanum* türleri ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda; uçucu yağ oranlarının farklı türlere göre %1.3-7.7 arasında değiştiği tespit edilmiş (74), yaygın olarak kullanılan *Origanum* taksonlarında ana bileşen olarak karvakrol oranları; %47-89 (*O. onites*), %5-89 (*O. vulgare* subsp. *hirtum*), %53-80 (*O. majorana*) arasında değişim göstermiş, toka kekiği olarak bilinen endemik *Ori-*

ganum minutiflorum türünde karvakrol oranı %98'e kadar ulaşmıştır. Bahsi geçen *Origanum* türlerinde tespit edilen diğer uçucu yağ bileşenleri ise linalol, γ -terpinen, p-simen, timol ve mirsen olmuştur. Mercanköşk bitkilerinde %88 linalool içeren tiplere de ulaşılmıştır (75). Ülkemizde doğal olarak bulunan *Thymus* türlerinde ise uçucu yağ oranları %0.05-3.4 arasında tespit edilmiş olup, *Thymus* uçucu yağının ana bileşeni olan timol oranı ise farklı taksonlara göre %17-70 arasında tespit edilmiştir. Timol dışında tespit edilen diğer bileşenler ise karvakrol, linalil asetat, linalol, γ -terpinen, p-simen ve geraniol olup, bazı taksonlarda yüksek oranda karvakrol (%62), geraniol (%77) ve linalil asetat (%66) bulunmuştur (76). Ülkemizin farklı bölgelerinden toplanan kuru zahter (*Thymbra spicata* var. *spicata* L.) herbasındaki uçucu yağ oranları %2.25-4.65 arasında değişim gösterirken, uçucu yağın ana bileşenlerinden karvakrol oranı %14.34-91.77, timol oranı %0.27-40.68 arasında değişmiş, zahter uçucu yağı ana bileşenlerden sonra en çok rastlanan bileşen ise %0.40-21.83 oranında γ -terpinen olmuştur (77).

Origanum vulgare L. bitkisinin etanol ekstresinden daha önceki çalışmalarda tanımlanan beş farklı fenolik bileşiğe (2,5-dihydroxybenzoic asit; 3,4-dihydroxybenzoic asit; rosmarinic asit; origanoside ve maltol 6-O-(5-O-p-coumaroyl)-b-D-apiofuranosyl-b-Dglucopyranoside) ilaveten altı yeni fenolik bileşik tespit edilmiş, ayrıca, bunların farklı izolatları (E-caffeic asit; amburoside A; oresbusin A; (+)-(R)-butyl rosmarinat; apigenin; apigenin 7-O-b-D-glucoside; luteolin; 6,7,40-trihydroxyflavone; 5,7,30,40-tetrahydroxy-8-C-p-hydroxybenzylflavone ve didymin) da belirlenmiştir. Tespit edilen tüm bu fenolik bileşiklerin antioksidan (DPPH ve FRAP) ve antiviral [respiratory syncytial virüs (RSV), Cocksackie virüs B3 (CVB3) ve herpes simplex virus (HSV-1)] özellikleri çalışılmıştır. Çalışma sonucunda; bileşiklerin büyük çoğunluğunun güçlü antioksidan ve antiviral aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (78). Farklı bir çalışmada ise *O. vulgare* L. bitkisinin sulu ve etanollü ekstreslerinin antiviral aktiviteleri veterinerlikte önemli virüslere [(bovine viral diarrhoea virus (BVDV), equine arteritis virus (EAV), equine influenza virus (EIV), feline calicivirus (FCV), canine distemper

virus (CDV), canine adenovirus (CAV), ve canine coronavirus (CCoV)] karşı incelenmiştir. *Origanum vulgare* L. bitkisinin etanollü ve sulu ekstralarında tespit edilen fenolik bileşikler rosmarinik asit, kafeik asit, karnosol, p-kumarik asit, karnosik asit, luteolin, apigenin, kamferol ve quersetin olup, bu maddelerin kekik bitkisinin antiviral aktivitesinde rol aldıkları sonucuna varılmıştır. Çalışmada, kekik bitkisinin etanollü ekstresinin EAV (equine arteritis virus)'ye karşı, her iki ekstrenin de CDV (canine distemper virus)'ye karşı antiviral aktivite gösterdiği bulunmuştur (79). *Origanum* uçucu yağı ile saf karvakrol (>%98) bileşiğinin insan MNV (nonenveloped murine norovirus) virüsüne karşı antiviral aktivitesinin araştırıldığı çalışma sonucunda, kekik yağı ve ana bileşeni olan karvakrolün MNV virüsüne karşı antiviral özellik gösterdiği ve karvakrolün gıda ve yüzeyler için doğal bir dezenfektan olabileceğini göstermiştir (80).

Thymus capitatus (L.) Hoffmans. & Link bitkisinin uçucu yağının HSV1 (type 1 Herpes simplex virus), ECV11 (Echovirus 11) ve ADV (Adenovirus)'ye karşı antiviral aktivitesinin araştırıldığı çalışmada, kekik uçucu yağının farklı seviyelerde antiviral aktivite gösterdiği ve sentetik Trolox antioksidanı ile kıyaslandığında kekik yağının aynı zamanda güçlü bir antioksidan kapasiteye sahip olduğu da tespit edilmiştir (81).

Zahter (*Thymbra spicata* var. *spicata* L.) bitkisinin fenolik madde içeriği, antioksidan kapasite ve biyolojik aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada; zahter bitkisinde sekiz farklı fenolik madde (Protocatequik Asit, p-OH Benzoik Asit, Vanilik Asit, Siringik Asit, Ferulik Asit, Rutin, Daizein, t-Sinamik Asit) tespit edilmiş, zahter ekstralarının güçlü antimikrobiyal aktivite gösterdiği ve kuvvetli antioksidan kapasiteye sahip olduğu tespit edilmiştir (82). Zahter uçucu yağının HSV-2 (Herpes Simplex Virus type 2) karşı antiviral aktivitesinin araştırıldığı bir diğer çalışmada ise, zahter uçucu yağının minimum konsantrasyonda (40 µg/ml) bile güçlü antiviral etki gösterdiği ve bu etkinin zahter uçucu yağındaki karvakrol, simol, gama-terpinen ve timol gibi bileşenlerden kaynaklanmış olabileceği belirtilmiştir (83).

6.4. Meyan kökü (*Glycyrrhiza glabra* L.)

Akdeniz, tropikal Asya, Avustralya ve Amerika kıtasında 20 farklı türü bulunan meyan bitkisi antik çağlardan bu yana bilinen önemli bitki bitkidir. Almanya'da 11. yüzyılda ekstresi çıkarılan, 13. Yüzyılda İtalya'da tarımı yapılan (51) bitkinin, ülkemizde TUBIVES kayıtlarına göre, doğal olarak yetişen 7 taksonu (*Glycyrrhiza glabra* var. *glabra*, *Glycyrrhiza glabra* var. *glandulifera*, *Glycyrrhiza echinata*, *Glycyrrhiza aspera*, *Glycyrrhiza iconica*, *Glycyrrhiza flavescens* ve *Glycyrrhiza asymmetrica*) bulunmaktadır (56). Baklagiller familyasının üyesi olan bu çok yıllık bitkinin toprak altındaki kökleri rizomları-, kabukları soyulmadan veya soyularak kullanılmaktadır. *Glycyrrhiza glabra* L. ve diğer meyan türleri dünyanın farklı ülkelerinde geleneksel tıpta yoğun olarak kullanılmaktadır. Ayurvedik tıpta "Yashtimadhu" olarak bilinen meyan bitkisinin 1250 farklı reçetede yer aldığı, geleneksel Çin tıbbı (Gan cao) ve Japon Kampo tıbbında da birçok geleneksel ilaç terkinde kullanıldığı belirtilmektedir (51). Bitkinin taze ve kurutulmuş köklerinin kaynar su ile tüketilip, daha sonra alçak basınçla yoğunlaştırılması yöntemiyle elde edilen, parlak siyah renkli, özel ve tatlı lezzetli, suda kolaylıkla çözünebilen "Meyanbalı" gıda ve ilaç sektörünün önemli bir doğal hammaddesidir. Meyan kökünün bileşiminde nişasta, şekerler, zambak, rezin, flavon türevleri ve glisirizin (glisirizik asit) (50), özellikle taze köklerde, kuruyunca hidrolize uğrayan flavonoidler, izoflavonoidler, kalkonlar (likuiritin ve izo likuiritin) bulunmaktadır (51). Meyankökü bileşiminde, şekerden 50-100 kat daha tatlı, triterpen saponinlerden glisirizik asit (%2-15), bunun aglikonu glisirhetinik asit (24-hidroksi glisirhetinik) ve birçok saponin bulunmaktadır (64). Ülkemizin Güneydoğu bölgesinde, kurutulmuş meyan köklerinin dövülüp lif haline getirilmesi ve suda bekletilmesi ile edilen "Meyan şerbeti" özellikle yaz aylarında soğuk içecek olarak tüketilmektedir. Esmer renkli, tatlı lezzetli bu içeceğin hazırlanmasında renk arttırıcı olarak az miktarda karbonat, tat verici olarak tarçın ve karanfil ilave edilmektedir. Meyan kökü ve meyan balının göğüs yumuşatıcı, balgam söktürücü, öksürük kesici etkilerinin (50) yanı sıra Addison hastalığı, astım,

bronşit, peptik ülser, arterit ve alerjik şikâyetlerinde kullanıldığı bildirilmektedir. Hamilelerde, anemi, böbrek hastalığı ve yüksek tansiyon rahatsızlığı olanlar ile digoksin bazlı ilaç kullananlarda meyan kökü ve ekstrelerinin kullanımı önerilmemektedir (51). Meyan kökü ve meyan balının anti-inflamatuvar, antiviral, antimikrobiyal, sitotoksik (kansere hücrelerine karşı), antihepatotoksik, antioksidan, antihistaminik ve immün stimulan gibi çok sayıda farmakolojik etkilerinin olduğu da bildirilmektedir (64).

Meyan kökü ve glisirhiza bileşikleri uzun zamandır kronik hepatit B ve C'nin yanı sıra insan kaynaklı immün yetmezlik sendromu (AIDS) dâhil olmak üzere birçok virüs hastalığı için potansiyel bir terapötik ajan olarak kullanılmaktadır. Meyan kökünün antiviral aktivitesini gösteren başka çalışmalar da mevcut olup; özellikle içerdiği glisirizin ve glisirizik asit bileşiklerinin hepatit A ve C virüsleri ile immün yetmezlik virüsü (HIV)'nün büyümesini sitopatolojik olarak engellediği yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir (84). Fiore ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada *Glycyrrhiza glabra* L.'den elde edilen sekonder bileşiklerin kronik hepatit B ve C virüslerinin neden olduğu hepatoselüler hasarı azalttığını, ayrıca HIV-1 ve SARS koronavirüsüne karşı antiviral aktivite gösterdiğini gözlemlemiştir (85). Crance ve arkadaşları glisirizin ile yapmış oldukları başka bir çalışmada, glisirizinin viral partikülün hücre zarına bağlanmasını hücrel sinyal iletim mekanizmaları ile engelleyerek antiviral etki gösterdiğini belirtmişlerdir (86). Domuz epidemik ishal virüsü enfeksiyonunda da glisirizinin, virüsün hücreye girişini ve proinflamatuvar sitokinlerin mRNA seviyesini azaltarak viral çoğalmayı engellediği bildirilmiştir (87). Başka bir çalışmada *G. glabra* ve etken maddelerinin; influenza virüsü, SARS koronavirüsü ve HIV gibi solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan virüsler için *in vitro* antiviral etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (84,88).

Ianevski ve arkadaşları tarafından, tek zincirli pozitif ve negatif polariteli RNA virüsleri ve çift zincirli RNA virüslerinin olduğu 78 virüse karşı [influenza A virüsü (FLUAV), Rift Vadisi ateş virüsü (RVFV), insan metapnömotik virüsü (HMPV), echovirüs 1 (EV1), chikungunya virüsü (CHIKV),

Ross Nehri virüsü (RRV), Zika virüsü (ZIKV), hepatit C virüsü (HCV), Sindbis virüsü (SINV), HIV-1, sitomegalovirüs (CMV), hepatit B virüsü (HBV) ve herpes simpleks virüsü tip 1 (HSV-1), ve diğerleri] içerisinde asiklovir, famsiklovir, filosisiklovir, gansiklovir ve valasiklovir; imatinib, erlotinib, gefitinib ve dasatinib; telavancin, dalbavancin, oritavancin ve teikoplanin; alisporivir ve siklosporin; minosiklin ve doksisisiklin; lovastatin ve simvastatin, raloksifen ve amiodaron; ritonavir ve lopinavir;esomeprazol ve omeprazol; kamptotesin ve topotekan; trifluridin ve N-MCT; ve kinin, brequinar, amodikuin, hidrosikloro-kuin, klorokin, asetilsalisilik asit, azitromisin, pentosan polisülfat, timmalfasin, kamptotesin, topotekan, kinin ve glisirizinin de olduğu 108 etken maddenin geniş spektrumlu antiviral aktivitesi test edilmiştir. Test edilen etken maddelerden, *G. glabra* L. kökünden elde edilen glisirizinin viral enfeksiyonlara karşı etkili bir bağışıklık güçlendirici olduğu belirlenmiştir (89).

Meyan kökü ekstraktlarının kimyasal olarak analiz edildiği ve patojenik bakteriler, parazitler ve virüslere karşı farmakolojik aktivitelerinin test edildiği bir başka çalışmada ise, meyan kökünün çeşitli organik asitler, liquirtin, ramnoliquiritin, liquiritigenin, prenyllicoflavone A, glukolikiritin apiosid, 1-metoksi ksifosolin, shipterokarpin, shinflavon, likopranocoumarin, glikoflavumusunarin, glikofarikarbonil, glikofarikarbonil, glikofolikarbonil semilikozoflavon B, licoriphenone, kanzonol R ve çeşitli uçucu bileşenlere sahip olduğu gösterilmiştir. Zengin biyoaktif bileşikleri sayesinde; metanol özütlelerinin, *Bacillus subtilis*, *B. cereus*, *B. megaterium*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas fluorescens*, *P. aeruginosa*, *Sarcina lutea*, *Salmonella paratyphi*, *S. dysenteriae*, *Vibrio parahaemolyticus* ve *V. mimicus* bakterilerine karşı potansiyel antibakteriyel aktivite gösterdiği; kloroform, asetonik ve etil asetat özütlelerinin ise *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve *E. faecalis* bakteri suşlarına karşı aktivitesi saptanmazken, *S. typhimurium*, *E. coli* ve *B. coagulans* bakterilerinin büyümelerini inhibe ettiği gösterilmiştir (90,91). Antibakteriyel aktivitesine ek olarak; *G. glabra* L. özütleleri ve glisirizik asidin herpes simpleks, Epstein-Barr, insan sitomegalovirüs, hepatit A, B ve C, influenza, HIV, suçiçeği

ve SARS koronavirüslerine karşı antiviral aktiviteye sahip olduğu da gösterilmiştir. Ayrıca, meyan kökünde bulunan glikokumarin, likopranokumarin ve likokalkon A etken maddeleri, HIV ile enfekte olmuş hücre kültürlerinde dev hücre yapısının büyümesini protein kinaz C, kazein kinaz II ve transkripsiyon faktörleri gibi hücreyel sinyal iletimleriyle engellediği çalışmalarda rapor edilmiştir (88).

Meyan kökü ve rizomlarından izole edilen bir triterpen olan glisirizik asitin antiviral, anti-enflamatuar ve hepatoprotektif etkilerin ana biyoaktif bileşenlerinden biri olduğunun gösterildiği çalışmada, HBsAg'nin (hepatit B yüzey antijeni) hücre dışına salınımı aracılığıyla hepatit B virüsünü doğrudan etkileyerek, kronik hepatit B hastalarında karaciğer fonksiyon bozukluğunu iyileştirdiği ve HIV virüsünün çoğalmasını engelleyerek bağışıklık sistemini güçlendirdiği belirtilmiştir (92).

Meyan kökünün geleneksel tıpta kullanımına yönelik yapılan başka bir çalışmada; meyan kökünün ve içerdiği glisirhizinin asit etken maddesinin solunum yolu bozukluklarını iyileştirici, balgam söktürücü ve bağışıklık seviyesini artırıcı etkiye sahip olduğu belirlenmiş; ayrıca yapılan hayvan çalışması meyan kökünün influenza A virüs ve hepatit B ve C virüs replikasyonunu ve çoğalmasını durdurabileceğini ortaya koymuşlardır. Ayrıca *in vitro* çalışmada meyan kökünün HIV-1 ve SARS koronavirüs ile ilişkili enfeksiyonlara karşı antiviral aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (93). Bir diğer çalışmada ise, meyan köklerinin hücreleri influenza A virüs enfeksiyonuna karşı koruduğunu ve enfekte olmuş hücrelerin sayısını ciddi oranda azalttığı rapor edilmiştir (94).

Ghannad ve arkadaşları tarafından herpes simpleks virüsü (HSV-1) ile enfekte olmuş Vero hücreleri üzerine meyan kökünün farklı konsantrasyonlarda su ile hazırlanmış olan özütlerinin antiviral etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada meyan kökünün, virüsün hücre yüzeyine tutunması ve kuluçka süresi üzerinde etkili olduğu bulunmuş ve meyan kökünün, antiviral ilaç olarak kullanıma potansiyelinde olduğu bildirilmiştir (95).

Meyan kökünden (*G. glabra* L. ve *G. uralensis* Fisher) elde edilen triterpen bir glikozit olan glisirizik asit ve türevlerinin; HIV, hepatit B ve C, SARS

koronavirüsü ve herpes simpleks virüs enfeksiyonlarının profilaksisi ve tedavisi için yeni ve oldukça etkili antiviral ilaçlar tasarlanmasının umut verici bir yolu olduğu yapılan klinik uygulamalar ile gösterilmiştir (96). Ayrıca yapılan bir pilot çalışmada ise; meyan kökü özütünün interferonlarla sinerjistik bir etki göstererek hepatit C virüs partikülünün ekspresyonunu hem RNA hem de protein düzeyinde engelleme kapasitesi gösterdiği ve bu nedenle antiviral bir ajan olabileceği sonucuna varılmıştır (97). Daha sonraki bir çalışmada da; glisirizik asitin kaposisarkom ile ilişkili herpes virüsü (KSHV) ile enfekte olmuş hücrelerde latent ilişkili nükleer antijen B lenfositlerinin ekspresyonunu düzenleyerek hücreleri apoptoza teşvik etmiş ve bu sayede viral enfeksiyonu belirgin bir şekilde azalttığı gösterilmiştir (98).

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Virüslerin neden olduğu bulaşıcı hastalıklar dünyada önde gelen ölüm nedenleri arasında yer almakta ve insan sağlığını küresel olarak etkileyen çok çeşitli semptomlar oluşturabilmektedir. Şifalı bitkiler içerdikleri aktif biyobiyetikleri sayesinde, viral patojenlere karşı konağın bağışıklık sistemini güçlendirerek immün yanıt geliştirmesinde etkili olmakta, bu nedenle koruyucu ve tamamlayıcı tedavi olanağı olarak düşünülmektedir. Sunulan derlemede; tarihsel süreçte koronavirüs salgınları, virüsün taksonomik sınıfları, biyolojik yapısı, etki mekanizması, enfekte olmuş hücrelerdeki immün yanıt mekanizmaları ve viral enfeksiyonla mücadelede geliştirilmiş ve/veya geliştirilmeye çalışılan antiviral ilaçlar hakkında kısaca bilgiler verilmekle birlikte; geleneksel kullanımları ile ön plana çıkan, etnobotanik kullanımları olan ve güncel bilimsel çalışmalarla antibiyotik özellikleri kanıtlanan, bağışıklık sistemi güçlendirici özellikleri ve zengin fitokimyasal içerikleriyle, ülkemizin nadide bitkilerinden, bazı laden türleri (*Cistus* spp.), kekik türleri (*Origanum*, *Thymus* ve *Thymbra*), meyan kökü (*Glycyrrhiza glabra* L.) ve zeytin yaprağı (*Olea europea* L.) ile bunlardan izole edilebilecek etken maddelerin, Covid-19 pandemisinin semptomlarını hafifletecek ve hastalığın seyirini azaltacak potansiyele sahip olduklarına dikkat

çekilmiş; Covid-19 genomu ve enfeksiyon mekanizması hakkında sahip olduğumuz bilgiler arttıkça bitkisel kaynaklı potansiyel terapötiklerin ve ilaçların ortaya çıkabileceği vurgulanmıştır.

Çıkar Çatışması:

Yazarlar, çalışma ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmadığını ve çalışma için parasal destek alınmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

- Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus Infections and Immune Responses. *J Med Virol.* 2020; 92(4): 424-32. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>.
- Phan T. Novel Coronavirus: From Discovery to Clinical Diagnostics. *Infect Genet Evol.* 2020; 79: 104211. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104211>.
- Pillaiyar T, Meenakshisundaram S, Manickam M. Recent Discovery and Development of Inhibitors Targeting Coronaviruses. *Drug Discov Today.* 2020; 1-21. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.01.015>.
- Cheever FS, Daniels JB, Pappenheimer AM, Bailey OT. A Murine Virus (JHM) causing Disseminated Encephalomyelitis with Extensive Destruction of Myelin: I. Isolation and Biological Properties of the Virus. *J Exp Med.* 1949; 90(3): 181. <https://doi.org/10.1084/jem.90.3.181>.
- Geller C, Varbanov M, Duval RE. Human Coronaviruses: Insights Into Environmental Resistance and its Influence on the development of New Antiseptic Strategies. *Viruses.* 2012; 4(11): 3044-68. <https://doi.org/10.3390/v4113044>.
- Walsh EE, Shin JH, Falsey AR. Clinical Impact of Human Coronaviruses 229E and OC43 Infection in Diverse Adult Populations. *J Infect Dis.* 2013; 208(10): 1634-42. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit393>.
- Lau SK, Woo PC, Yip CC, Tse H, Tsoi HW, Cheng VC, et al. Coronavirus HKU1 and other coronavirus infections in Hong Kong. *J Clin Microbiol.* 2006; 44(6): 2063-71. <https://doi.org/10.1128/JCM.02614-05>.
- Park SY, Lee JS, Son JS, Ko JH, Peck KR, Jung Y, et al. Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers. *J Hosp Infect.* 2019; 101(1): 42-6. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.09.005>.
- Pene F, Merlat A, Vabret A, Rozenberg F, Buzyn A, Dreyfus F, et al. Coronavirus 229E-related pneumonia in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis.* 2003; 37(7): 929-32. <https://doi.org/10.1086/377612>.
- World Health Organization (WHO, 2014) Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) summary and literature update-as of 20 January. Geneva, Switzerland, 2004; WHO.
- World Health Organization (WHO, 2019) Clinical management of severe acute respiratory infection when MERS-CoV infection is suspected: interim guidance. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/> (Accessed 25 April 2019).
- Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, Panayiotakopoulos G, Sourvinos G, Tsiodras S. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect Genet Evol.* 2020; 79: 104212. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104212>.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(4): 420-422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).
- GISAIID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data (<https://www.gisaid.org/>)).
- World Health Organization (WHO, 2020). Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation report-109 [published online ahead of print May 9, 2020]. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200508covid-19-sitrep-109.pdf?sfvrsn=68f2c632_6
- Xui J, Shi PY, Li H, Zhou J. Broad Spectrum Antiviral Agent Niclosamide and Its Therapeutic Potential. *ACS Infect Dis.* 2020; <https://doi.org/10.1021/acsinfectdis.0c00052>.
- Cheng L, Zheng W, Li M, Huang J, Bao S, Xu Q, Ma Z. Citrus Fruits Are Rich in Flavonoids for Immunoregulation and Potential Targeting ACE2. *Preprints.* 2020; 1-13. <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0313/v1>.
- Khalifa I, Zhu W, Nafie MS, Dutta K, Li C. Anti-COVID-19 Effects of Ten Structurally Different Hydrolyzable Tannins through Binding with the Catalytic-Closed Sites of COVID-19 Main Protease: An In-Silico Approach. *Preprints.* 2020; 1-21. <https://doi.org/10.20944/preprints202003.0277.v1>.
- Luo H, Tang QL, Shang YX, Liang SB, Yang M, Robinson N, Liu JP. Can Chinese medicine be used for prevention of corona virus disease 2019 (COVID-19)? A review of historical classics, research evidence and current prevention programs. *Chin J Integr Med.* 2020; 1-8. <https://doi.org/10.1007/s11655-020-3192-6>.
- Ni L, Zhou L, Zhou M, Zhao J, Wang DW. Combination

- of western medicine and Chinese traditional patent medicine in treating a family case of COVID-19 in Wuhan. *Front Med.* 2020; 1-5. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0757-x>.
21. King AM, Lefkowitz E, Adams MJ, Carstens EB. (Eds.). *Virus taxonomy: ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses 2011; (Vol. 9)*. Elsevier.
 22. Kanwar A, Selvaraju S, Esper F. Human Coronavirus (HCoV) Infection Among Adults in Cleveland, Ohio: An Increasingly Recognized Respiratory Pathogen. *Open Forum Infect Dis.* 2017; 4(2): 1-6, Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx052>.
 23. Chan JF, Lau SK, To KK, Cheng VC, Woo PC, Yuen KY. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev.* 2015; 28(2), 465-522. <https://doi.org/110.1128/CMR.00102-14>.
 24. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
 25. Gorbalenya AE, Enjuanes L, Ziebuhr J, Snijder EJ. Nidovirales: evolving the largest RNA virus genome. *Virus Res.* 2006; 117(1): 17-37. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2006.01.017>.
 26. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV—a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol.* 2009; 7(3): 226-236. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2090>.
 27. Li W, Sui J, Huang IC, Kuhn JH, Radoshitzky SR, Marasco WA, et al. The S proteins of human coronavirus NL63 and severe acute respiratory syndrome coronavirus bind overlapping regions of ACE2. *Virology.* 2007; 367(2): 367-374. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2007.04.035>.
 28. Wu K, Li W, Peng G, Li F. Crystal structure of NL63 respiratory coronavirus receptor-binding domain complexed with its human receptor. *Proc Natl Acad Sci.* 2009; 106(47): 19970-19974. <https://doi.org/10.1073/pnas.0908837106>.
 29. Huang X, Dong W, Milewska A, Golda A, Qi Y, Zhu QK, et al. Human coronavirus HKU1 spike protein uses O-acetylated sialic acid as an attachment receptor determinant and employs hemagglutinin-esterase protein as a receptor-destroying enzyme. *J Virol.* 2015; 89(14): 7202-7213. <https://doi.org/10.1128/JVI.00854-15>.
 30. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe.* 2020; 27(3): 325-328. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.001>.
 31. Bertram S, Dijkman R, Habjan M, Heurich A, Gierer S, Glowacka I, et al. TMPRSS2 activates the human coronavirus 229E for cathepsin-independent host cell entry and is expressed in viral target cells in the respiratory epithelium. *J Virol.* 2013; 87(11): 6150-6160. <https://doi.org/10.1128/JVI.03372-12>.
 32. Ul Qamar MT, Alqahtani SM, Alamri MA, Chen LL. Structural basis of SARS-CoV-2 3CLpro and anti-COVID-19 drug discovery from medicinal plants. *J Pharm Anal.* 2020; <https://doi.org/10.20944/preprints202002.0193.v1>.
 33. Van Boheemen S, de Graaf M, Lauber C, Bestebroer TM, Raj VS, Zaki AM, et al. Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans. *American Soc. Microbiol.* 2012; 3(6): e00473-12. <https://doi.org/10.1128/mBio.00473-12>.
 34. Karypidou K, Ribone SR, Quevedo MA, Persoons L, Pannecouque C, Helsen C, et al. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling of a novel series of fused 1, 2, 3-triazoles as potential anti-coronavirus agents. *Bioorg Med Chem Lett.* 2018; 28(21): 3472-3476. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.09.019>.
 35. Desbois D, Vaghefi P, Savary J, Dussaix E, Roque-Afonso AM. Sensitivity of a rapid immuno-chromatographic test for hepatitis C antibodies detection. *J Clin Virol.* 2008; 41(2): 129-133. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2007.11.002>.
 36. Ababneh M, Alwashdeh M, Khalifeh M. Recombinant adenoviral vaccine encoding the spike 1 subunit of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus elicits strong humoral and cellular immune responses in mice. *Vet World.* 2019; 12(10): 1554-1562. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.1554-1562>.
 37. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D, Richardson P. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(4): 400-402. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30132-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30132-8).
 38. Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Managing MERS-CoV in the healthcare setting. *Hosp Pract.* 2015; 43(3): 158-163. <https://doi.org/10.1080/21548331.2015.1074029>.
 39. Yoneyama M, Fujita T. Recognition of viral nucleic acids in innate immunity. *Rev Med Virol.* 2010; 20(1): 4-22. <https://doi.org/10.1002/rmv.633>.
 40. Cecere TE, Todd SM, LeRoith T. Regulatory T cells in arterivirus and coronavirus infections: do they protect

- against disease or enhance it?. *Viruses*. 2012; 4(5): 833-846. ; <https://doi.org/10.3390/v4050833>.
41. Gralinski LE, Sheahan TP, Morrison TE, Menachery VD, Jensen K, Leist SR, et al. Complement activation contributes to severe acute respiratory syndrome coronavirus pathogenesis. *MBio*. 2018; 9(5): e01753-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.01753-18>.
 42. Ying T, Du L, Ju TW, Prabaharan P, Lau CC, Lu L, et al. Exceptionally potent neutralization of Middle East respiratory syndrome coronavirus by human monoclonal antibodies. *J Virol*. 2014; 88(14): 7796-7805. <https://doi.org/10.1128/JVI.00912-14>.
 43. Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, Simhairi R, Shamma O, Siddiqi N, Mushtaq A. IFN- α 2a or IFN- β 1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2015; 70(7): 2129-2132. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv085>.
 44. Barnard DL, Kumaki Y. Recent developments in anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus chemotherapy. *Future Virol*. 2011; 6(5): 615-631. <https://doi.org/10.2217/fvl.11.33>.
 45. Shen L, Niu J, Wang C, Huang B, Wang W, Zhu N, et al. High-throughput screening and identification of potent broad-spectrum inhibitors of coronaviruses. *J Virol*. 2019; 93(12): e00023-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.00023-19>.
 46. Veljkovic V, Vergara-Alert J, Segalés J, Paessler S. Use of the informational spectrum methodology for rapid biological analysis of the novel coronavirus 2019-nCoV: prediction of potential receptor, natural reservoir, tropism and therapeutic/vaccine target. *F1000Research*. 2020; 9(52): 1-12. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22149.2>.
 47. Chhikara BS, Rathi B, Singh J, Poonam, FNU. Corona virus SARS-CoV-2 disease COVID-19: Infection, prevention and clinical advances of the prospective chemical drug therapeutics. *Chem Biol Lett*. 2020; 7(1): 63-72.
 48. Liu C, Zhou Q, Li Y, Garner LV, Watkins SP, Carter, LJ, et al. Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases. *ACS Sent Sci*. 2020; 6(3): 315-331. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00272>.
 49. D'Cruz OJ, Uckun FM. Clinical development of microbicides for the prevention of HIV infection. *Curr Pharm Des*. 2004; 10(3): 315-336. <https://doi.org/10.2174/1381612043386374>.
 50. Baytop T. Türkiye'de Bitkilerle Tedavi – Geçmişte ve Bugün. Nobel Tıp Kitabevleri. İlaveli II. Baskı, 1999; İstanbul.
 51. Bown D. *Encyclopedia of Herbs and Their Uses*, The Herb Society of America. 2004; 167: 16-18, Darling, Kindersley, London.
 52. Politeo O, Burçul AMF, Carev I, Kamenjarin J. Phytochemical Composition and Antimicrobial Activity of Essential Oils of Wild Growing *Cistus* species in Croatia. *Nat Prod Commun*. 2018; 13(6):771-774.
 53. Sahraoui R, Djellali S, Chakera AN. Morphological, anatomical, secondary metabolites investigation and physicochemical analysis of *Cistus creticus*. *Pharm Commun*. 2013; 3(4):58-63.
 54. Gürbüz P, Koşar M, Güvenalp Z, Kuruüzüm UZ, A, Demirezer EÖ. Simultaneous determination of selected flavonoids from different *Cistus* species by HPLC-PDA. *Marmara Pharm J*. 2018; 22(3):405-410.
 55. Coode MJE. *Cistaceae*. P Davis, Mill R, Tan K, (Ed.). *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. 1988; 10, Edinburgh University Press. Edinburgh, UK. 61p
 56. TUBİVES (2020). Türkiye Bitkileri Veri Servisi. Son Güncelleme: 20.04.2020. <http://www.tubives.com/>
 57. Stępień A, Aebischer D, Bartusik-Aebischer D. Biological properties of "Cistus species". *Eur J Clin Exp Med*. 2018; 16(2):127-132. <https://doi.org/10.15584/ejcem.2018.2.8>.
 58. Kilic DD, Siriken B, Erturk O, Tanrikulu G, Gül M, Başkan C. Antibacterial, Antioxidant and DNA Interaction Properties of *Cistus creticus* L. Extracts. *J Int Environ Appl Sci*. 2019; 14(3):110-115.
 59. Kalus U, Kiesewetter H, Radtke H. Effect of CYSTUS052[®] and Green Tea on Subjective Symptoms in Patients with Infection of the Upper Respiratory Tract. *Phytother Res*. 2010; 24:96-100.
 60. Güvenç A, Yıldız S, Özkan AM, Erdurak CS, Coşkun M, Yılmaz G, Okuyama T, Okada Y. Antimicrobiological Studies on Turkish *Cistus* Species. *Pharm Biol*. 2005; 43(2):178-183.
 61. Ustun U, Ozcelik B, Baykal T. Bioactivities of Ethanollic Extract and its Fractions of *Cistus laurifolius* L. (Cistaceae) and *Salvia wiedemannii* Boiss. (Lamiaceae) Species. *Pharmacogn Mag*. 2016; 12(45): 82-85 (Supplement 1).
 62. Ehrhardt C, Hrinčius ER, Korte V, et al. A polyphenol rich plant extract, CYSTUS052, exerts anti influenza virus activity in cell culture without toxic side effects or the tendency to induce viral resistance. *Antiviral Res*. 2007; 76:38-47.
 63. Kalus U, Grigorov A, Kadecki O, Jansen JP, Kiesewetter H, Radtke H. *Cistus incanus* (CYSTUS052) for treating patients with infection of the upper respiratory tract A prospective, randomised, placebo-controlled clinical

- study. *Antiviral Res.* 2009; 84:267–271.
64. Wyk BE, Wink M. (2004). *Medicinal Plants of the World*, Timber Press. Portland, Oregon, USA
 65. AMR. *Alternative Medicine Review. Olive Leaf Monograph - Foundational Med Rev.* 2009; 14(1). <http://www.altmedrev.com/archive/publications/14/1/62.pdf>
 66. Salih RH, Odisho SM, Al-Shammari AM, Ibrahim OMS. Antiviral effects of olea europaea leaves extract and interferon-beta on gene expression of newcastle disease virus. *Adv Anim Vet Sci.* 2017; 5(11): 436-45.
 67. Lee-Huang S, Zhang L, Huang PL, Chang YT, Huang PL. Anti-HIV activity of olive leaf extract (OLE) and modulation of host cell gene expression by HIV-1 infection and OLE treatment. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 307(4): 1029-1037. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(03\)01292-0](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(03)01292-0).
 68. Zaher KS. In vitro studies on the antiviral effect of olive leaf against infectious laryngotracheitis virus. *Glob Vet.* 2007; 1(1): 24-30.
 69. Motamedifar M, Nekoueiian AA, Moatari A. The effect of hydroalcoholic extract of olive leaves against herpes simplex virus type 1. *Iran J Med Sci.* 2007; 32(4): 222-226.
 70. Micol V, Caturla N, Pérez-Fons L, Más V, Pérez L, Estepa A. The olive leaf extract exhibits antiviral activity against viral haemorrhagic septicaemia rhabdovirus (VHSV). *Antiviral Res.* 2005; 66(2-3):129-136. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2005.02.005>.
 71. Knipping K, Garssen J, Van't Land B. An evaluation of the inhibitory effects against rotavirus infection of edible plant extracts. *Virol J.* 2012; 9(1):137-144.
 72. Fredrickson WR. (2000). U.S. Patent No. 6,117,844. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
 73. Khan Y, Panchal S, Vyas N, Butani A, Kumar V. Olea europaea: a phyto-pharmacological review. *Pharmacogn Rev.* 2007; 1(1):114-118. <http://www.phcogrev.com>
 74. Baser KHC, Ozek T. Composition of the Essential Oil of Turkish Origanum Species with Commercial Importance. *J Essent Oil Res.* 1993; 5:619-623.
 75. Baser KHC, Kırimer N. Essential Oils of Anatolian Lamiaceae – An Update. *Nat. Vol. Essent. Oils (NVEO).* 2018; 5(4):1-28.
 76. Tümen G, Kırimer N, Başer KHC. Composition of the Essential Oils of Thymus Species Growing in Turkey. *Khim Prir Soedin.* 1995; 1:55-60.
 77. Kızıl S, Toncer O, Dıraz E, Karaman S. (2015). Variation of agronomical characteristics and essential oil components of zahter (*Thymbra spicata* L. var. *spicata*) populations in semi-arid climatic conditions. *Turk J Field Crops.* 2015; 20(2):242-251. <https://doi.org/10.17557/tjfc.46517>.
 78. Zhang XL, Guo YS, Wang CH, Li GQ, Xu JJ, Chung HY, et al. Phenolic compounds from *Origanum vulgare* and their antioxidant and antiviral activities. *Food Chem.* 2014; 152:300-306.
 79. Blank DE, de Oliveira Hübner S, Alves GH, Cardoso CAL, Freitag RA, Cleff MB. Chemical Composition and Antiviral Effect of Extracts of *Origanum vulgare*. *Adv Biosci Biotechnol.* 2019; 10(07): 188. <https://doi.org/10.4236/abb.2019.107014>
 80. Gilling DH, Kitajima M, Torrey JR, Bright KR. Antiviral efficacy and mechanisms of action of oregano essential oil and its primary component carvacrol against murine norovirus. *J Appl Microbiol* 2014; 116(5):1149-1163.
 81. Salah-Fatnassi KBH, Slim-Bannour A, Harzallah-Skhirri F, Mahjoub MA, Mighri Z, Chaumont JP, Aouni M. Activités antivirale et antioxydante in vitro d'huiles essentielles de *Thymus capitatus* (L.) Hoffmans. & Link de Tunisie. *Acta Bot Gall.* 2010; 157(3):433-444.
 82. Ertürk Ö, Tanrıkulu Gİ, Yavuz C, Can Z, Çakır HE. Chemical compositions, antioxidant and antimicrobial activities of the essential oil and extracts of Lamiaceae family (*Ocimum basilicum* and *Thymbra spicata*) from Turkey. *Int J Secun Metab.* 2017; 4(3, Special Issue 2): 340-348.
 83. Duran N, Kaya A, Gulbol Duran G, Eryılmaz N. In vitro antiviral effect of the essential oils of *Thymbra spicata* L. on Herpes simplex virus type 2. ICAMS 2012 – 4th International Conference on Advanced Materials and Systems.
 84. Mamedov NA, Egamberdieva D. Phytochemical constituents and pharmacological effects of licorice: a review. *In Plant and Human Health*, 2019; Volume 3 (pp. 1-21). Springer, Cham.
 85. Fiore C, Eisenhut M, Krausse R, Ragazzi E, Pellati D, Armanini D, Bielenberg J. Antiviral effects of Glycyrrhiza species. *Phytother Res.* 2008; 22(2):141-148.
 86. Crance JM, Scaramozzino N, Jouan A, Garin D. (2003). Interferon, ribavirin, 6-azauridine and glycyrrhizin: antiviral compounds active against pathogenic flaviviruses. *Antiviral Res.* 2003; 58(1):73-79.
 87. Huan CC, Wang HX, Sheng XX, Wang R, Wang X, Mao X. Glycyrrhizin inhibits porcine epidemic diarrhea virus infection and attenuates the proinflammatory responses by inhibition of high mobility group box-1 protein. *Arch Virol.* 2017; 162(6):1467-1476.
 88. Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr HW. Glycyrrhizin, an active component of li-

- quorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet*. 2003; 361(9374): 2045-2046.
89. Ianevski A, Andersen PI, Merits A, Björås M, Kainov D. Expanding the activity spectrum of antiviral agents. *Drug Discov Today*. 2019; 24(5):1224-1228. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.04.006>.
90. Nirmala P, Selvaraj T. Anti-inflammatory and anti-bacterial activities of *Glycyrrhiza glabra* L. *J Agr Tech*. 2011; 7(3):815-23.
91. Batiha GS, Beshbishy AM, El-Mleeh A, Abdel-Daim MM, Devkota, HP. Traditional uses, bioactive chemical constituents, and pharmacological and toxicological activities of *Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae). *Biomolecules*. 2020; 1-21.
92. Sun ZG, Zhao TT, Lu N, Yang YA, Zhu HL. Research Progress of Glycyrrhizic Acid on Antiviral Activity. *Mini-Rev Med Chem*. 2019; 19(10):826-832.
93. Fiore C, Eisenhut M, Ragazzi E, Zanchin G, Armanini D. A history of the therapeutic use of liquorice in Europe. *J Ethnopharm*. 2005; 99(3): 317-324.
94. Yasmin AR, Chia SL, Looi QH, Omar AR, Noordin MM, Ideris A. Herbal extracts as antiviral agents. In *Feed Additives 2020*; (pp. 115-132). Academic Press.
95. Ghannad MS, Mohammadi A, Safiallahy S, Faradmal J, Azizi M, Ahmadvand Z. The effect of aqueous extract of *Glycyrrhiza glabra* on herpes simplex virus 1. *Jundishapur J Microbiol*. 2014; 7(7): e11616. <https://doi.org/10.5812/jjm.11616>.
96. Baltina LA, Kondratenko RM, Plyasunova OA, Pokrovskii AG, Tolstikov GA. Prospects for the creation of new antiviral drugs based on glycyrrhizic acid and its derivatives (a review). *Pharm Chem J*. 2009; 43(10): 539-548.
97. Ashfaq UA, Masoud MS, Nawaz Z, Riazuddin S. Glycyrrhizin as antiviral agent against Hepatitis C Virus. *J Transl Med*. 2011; 9(1): 112.
98. Pastorino G, Cornara L, Soares S, Rodrigues F, Oliveira MBP. Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review. *Phytother Res*. 2018; 32(12): 2323-2339.