

Antimikrobiyal Olarak Kullanılan Bazı Uçucu Yağların Antiviral Özellikleri ve Aromaterapi Uygulamaları

Antiviral Properties of Some Essential Oils Used as Antimicrobial Agents and Aromatherapy Applications

Aslı YAZICIOĞLU^a, Hatice Betül BİNGÖL^a

^aPlatform Essencia, İstanbul, TÜRKİYE

ÖZET Uçucu yağlar (esansiyel yağlar da denir); aromatik bitkilerin çiçek, yaprak, kök, tohum, kabuk, reçine, odun, ot veya yumru gibi farklı organlarında oluşan ve sekonder metabolitler olarak adlandırılan bileşenlerin, distilasyon (damıtma) veya mekanik presleme (narenciye türleri) yöntemlerine maruz kalarak son ürün hâline getirilmesi ile elde edilirler. Uçucu yağlar başta terpenler (monoterpen, seskiterpen ve nadiren diterpenler), onların oksijenli türevleri ve fenilpropanoitler ve bazen de yağ asitleri olmak üzere çok sayıda bileşenden oluşurlar. Pek çok uçucu yağ ve bu yağlarda bulunan bileşenler, in vitro/in vivo çalışmalar ve klinik araştırmalar ile teyit edilmiş biyoaktiviteye sahip olup; analjezik, antiinflamatuvar, antibakteriyel, antifungal, antiviral ve antioksidan etkileri ile bilinirler. Uçucu yağlardan ilaç, kozmetik, veterinerlik, gıda ve tarım gibi pek çok alanda faydalanılmaktadır. Uçucu yağların iyi ve sağlıklı olma hâlini destekleyici, koruyucu ve tedavi amaçlı sistemli ve kontrollü kullanımları aromaterapi olarak adlandırılmaktadır. Söz konusu yağlar asıl olarak solunum yolu ve cilt üzerinden kullanılmakta olup, dâhilen de uygulanabilmektedir. Uçucu yağlardan hazırlanan kapsül, supozituar, ovül gibi ürünlerin sistemik uygulamalarıyla öne çıkan medikal aromaterapi, fitoterapinin özel bir alanı olarak değerlendirilebilir. Bu derlemede, Türkiye’de yetişen veya yaygın olarak kullanılan aromatik bitkilerden elde edilen uçucu yağların başta HSV-1, HSV-2, influenza, şiddetli akut solunum sendromu ve Orta Doğu solunum sendromu olmak üzere insanlarda enfeksiyona sebep olan virüslere karşı antiviral aktivitelerinin araştırıldığı çalışmalar sunulmuştur. Ayrıca uçucu yağların antiviral etki mekanizması değerlendirilmiş olup, potansiyel uygulamalar üzerine görüş bildirilmiştir.

ABSTRACT Essential oils are obtained as final products through exposure to distillation or mechanical pressing (types of citrus) of components called secondary metabolites which are synthesized in different parts of aromatic plants, such as flowers, leaves, roots, seeds, bark, resin, wood, grass, or rhizomes. Essential oils consist of many components, primarily terpenes (monoterpen, sesquiterpene and rarely diterpenes), their oxygenated derivatives, phenylpropanoids and some fatty acids. Many essential oils and components found in these oils have bioactivity confirmed by in vitro/in vivo studies and clinical research and are known for their analgesic, anti-inflammatory, antibacterial, antifungal, antiviral and antioxidant effects. Essential oils are used in many fields such as veterinary medicine, agriculture, food, cosmetics and medicine. Therapeutic use of essential oils that support the well-being and health is named as aromatherapy, and can be applied internally as well as through the respiratory tract and skin. On the other hand, medical aromatherapy, which stands out with the systemic applications of products such as capsules, suppositories, ovules prepared from essential oils, can be considered as a special area of phytotherapy. This review is focused on the antiviral activity of essential oils derived from the medicinal and aromatic plants grown or commonly used in Turkey against viruses that cause infections in humans including HSV-1, HSV-2, influenza virus, severe acute respiratory syndrome and middle east respiratory syndrome. In addition, the antiviral mechanism of essential oils has been evaluated and opinions have been stated on potential applications.

Anahtar Kelimeler: Uçucu yağlar; terpenler; aromaterapi; tıbbi bitkiler; antiviral ajanlar

Keywords: Essential oils; terpenes; aromatherapy; aromatic and medicinal plants; antiviral agents

AROMATİK BİTKİLERİN KISA TARİHÇESİ VE UÇUCU YAĞLAR

“Aromaterapi” ismi XX. yüzyıla kadar kullanılsa da güzel kokulu bitkiler insanların ilgisini her zaman çekmiştir ve aromatik bitkilerin kullanımı aslında in-

sanlık tarihi kadar eskidir. Kokulu bitkiler, tarihsel süreç içerisinde çeşitli dini ve ruhani ritüellerde, güzellik ve tedavi alanında ve yemeklere aroma verici olarak sıklıkla kullanılmışlardır. Çok erken çağlarda bile bitkilerin, yiyecek ve tedavi amaçlı olarak ayrıldıkları bilinmektedir. Bitkilerin güzellik ve tedavi

Correspondence: Aslı YAZICIOĞLU
Platform Essencia, İstanbul, TÜRKİYE/TURKEY
E-mail: asyazicioglu@gmail.com



Peer review under responsibility of Journal of Traditional Medical Complementary Therapies.

Received: 29 Apr 2020

Accepted: 20 Aug 2020

Available online: 29 Jan 2021

2630-6425 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

amaçlı kullanımları, Mısırlılardan Mezopotamya uygarlıklarına, Eski Çin, Hindistan ve Tibet'ten Amerika yerlilerine, Afrika'dan Eski Roma'ya kadar farklı coğrafyaların endemik bitkileri ile tarihsel süreç boyunca devam etmiştir. 1957-1961 yıllarından, bugünkü Kuzey Irak'ta yapılan arkeolojik bir kazı sonrasında keşfedilen 60.000 yıl öncesinden bugüne kadar gelen ve bir şamana ait olduğu düşünülen mezarda, Neandertal iskeletlerin fosillerinin yanında bulunanlar bitki-insan ilişkisinin başlangıcına ait ilk veri olarak kabul edilir.¹ Bu dönemlerde tütsü olarak kullanılan güzel kokular, zaman içerisinde artık güzel kokulu bitkilerin yakılması ile değil bu bitkilerden güzel kokulu yağlar ve sular elde edilerek kullanılmaya başlandı. Uçucu yağların elde edilmesinde köklü ve kalıcı değişim, X. yüzyılın sonunda Buhara'da doğan Abd Allah İbn Sina'nın (Avicenna) alembik isimli distilasyon (damıtma) cihazını geliştirmesiyle başlamıştır. Ayrıca E'bul Kasım El-Zahravi'nin de konuyla ilgili birçok katkısı olduğu bilinmektedir. Ancak bazı kayıtlara göre de IX. yüzyılda çiçeklerden ilk defa damıtma yapan kişinin, Cabir bin Hayyan olduğu belirtilmektedir. Modern distilasyon yöntemleriyle aromaterapinin (her ne kadar o zamanlar böyle söylenese de) resmi tarihi IX. yüzyıldan sonra başlamıştır. Haçlı Seferleri sırasında, Ortadoğu'dan Avrupa'ya taşınan bu yöntem ile aromaterapinin tarihinin gerçekte 1.000 yıl öncesine dayandığı söylenebilir. Uçucu yağlar üzerindeki ilk bilimsel değerlendirme ve bunların sonuçlarının paylaşılması ilk defa XVI. yüzyılda Paracelsus von Hohenheim'in bir ilaç bileşenine "Quinta essential" demesi ile başlamıştır.² Endüstriyel devrimler devam ederken, gelecek 200 yıl boyunca uçucu yağların ekstraksiyon ve analiz edilme süreci de gelişerek devam etmiştir.

Aromatik bitkilerin kök, yaprak, çiçek, meyve, gövde vs. gibi farklı bölümlerinde sentezlenen ve sekonder metabolitler olarak adlandırılan bileşenler, uçucu yağ hâline gelmek için farklı distilasyon veya soğuk sıkım (narenciye türleri) yöntemlerine maruz kalarak son ürün hâline getirilirler. Bitkideki ana fonksiyonları tam olarak aydınlatılmamış olsa da sekonder metabolitlerin evrimsel süreçte bitkinin hayatta kalabilme adaptasyonları, bitkinin yüksek düzeyde korunması ve iletişimi ile ilgili oldukları düşünül-

mektedir. Uçucu yağlar genelde C, H, O ve nadiren de N ve S elementlerinden oluşan, molekül ağırlığı 500 daltonu geçmeyen, lipofilik ve hidrofilik karakterli onlarca veya yüzlerce bileşenin bir araya geldiği kompleks yapılardır.³ Uçucu yağlarda en sık rastlanan kimyasal grup olan terpenler, 30,000'den fazla farklı molekül ile doğal kaynaklı bileşenlerin içerisinde çeşitlilik açısından en geniş gruptur.⁴ Uçucu yağların ana bileşenleri terpenler (monoterpen, seskiterpen ve nadiren diterpenler), onların oksijenli türevleri ve fenilpropanoitlerdir. Ayrıca bu yağlarda bazı aromatik ve alifatik bileşenler de bulunabilmektedir. Bir uçucu yağın öne çıkan biyoaktivitesi, içinde bulunan bir veya birkaç bileşene bağlıdır. Ancak bazı durumlarda bu etkinin tek bileşene bağlı olmadığı, majör bileşenler ile minör bileşenlerin arasındaki sinerjinin, hem etki hem de toksisite açısından avantaj sağladığı bilinmektedir.⁵

Uçucu yağlar, aromaterapide kullanılan ana terapötik ajanlardır. Holistik ve klinik aromaterapide sadece olfaktör ve/veya cilt üzerinden yapılan ve bazen dokunma teknikleriyle de birleştirilen aromatik girişimler uygulanırken kapsül, supozituar, ovül gibi sistemik uygulamalarıyla öne çıkan medikal aromaterapi ise fitoterapinin özel bir alanı olarak sayılabilir.

Uçucu yağların kimyasal yapısı ve biyoaktivitelerine yönelik çalışmalar veterinerlik, tarım, gıda, kozmetik gibi alanlarda uzunca zamandır yapılmaktadır. Ancak özellikle son 10 yılda uçucu yağların insan sağlığına sağlayabileceği katkı ve tedaviler açısından, kapasitelerine yönelik araştırma ve yayınlar çok artmıştır.⁶ Uçucu yağ ve bileşenlerinin analjezik, antiinflamatuar, antibakteriyel, antifungal, antiviral, antikanser, antioksidan, böcek kovucu ve transdermal ilaçlarda performans artırma gibi özellikleri birçok çalışma ile teyit edilmiştir.⁷⁻¹³

UÇUCU YAĞLAR VE ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİ

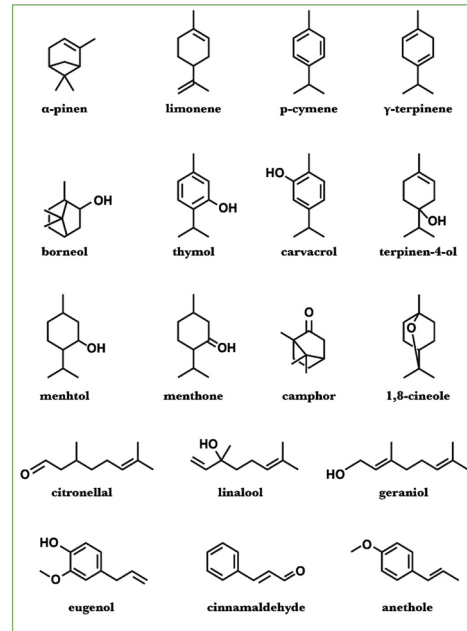
1928'de Alexander Fleming'in Penisilin molekülünü keşfetmesi, Florey ve Chain'in de bu molekülü ilaç şeklinde kullanılabilir hâle getirmesinden sonra antibiyotiklerin çağı başlamıştır. Penisilin keşfi ile diğer antibakteriyel, antifungal ve antiviral ajanların araştırılmasının da ivme kazanmasıyla, enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde ve salgınların önlenmesinde önemli gelişmeler yaşanmıştır.

Uçucu yağlar, antimikrobiyal etkileri nedeniyle antibiyotikler daha keşfedilmeden yüzlerce yıl önce çeşitli enfeksiyonların tedavisinde kullanıla gelmiştir. İlk defa 1949’larda bahsedilen ama Dr. Maurice Girault tarafından adı konan “aromatogram” adlı yöntemle difüzyon ve disk üzerinden yapılan uygulamalar ile uçucu yağların antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri ölçülmüştür.¹⁴ Dr. Girault’un çalışmalarından, jinekolojik enfeksiyonların tedavisinde faydalanılmıştır.¹⁵ Aromatogram yöntemi ve agar medyumunun, ilaç moleküllerinin yapısında olduğu gibi sadece hidrofilik karakterli ajanların aktivitesini ölçebilmesi, tam etkinin anlaşılabilmesi açısından kısıtlılıklara sahip olsa da ilerleyen zaman içerisinde yeni ve daha etkili yöntemler geliştirilmiştir.

Antibakteriyel ve antifungal aktivitelerin taranması ve sonuçların rapor edilmesi, genellikle seri şekilde dilüe edilmiş ilaç konsantrasyonlarının belli sayıda mikroorganizma ile etkileştirilmesi ve büyümeyi inhibe eden en düşük dozun belirlenmesi esasına dayanır. Büyüme inhibe edici en küçük doz, minimum inhibitör konsantrasyonu olarak ifade edilir. Bu etkili doz ve ardışık birkaç büyük dozun ortamdaki canlılık seviyesi ölçülerek, öldürücü (bakterisidal, fungisidal) doz da (MBK, MFK) kolayca belirlenebilir.

Test mikroorganizma panelleri, genellikle standart kültür koleksiyonlarından (ATCC, NRLL, NCTC, JCM, gibi) ve/veya etik kurul izni şartıyla klinikte izole edilmiş patojen bazen de antimikrobiyal dirençli özel bakteri ve mantar suşlarından oluşur.¹⁶ 2000’li yılların sonunda geliştirilen yeni teknikler ile uçucu yağların antimikrobiyal aktiviteleri ile ilgili daha kapsamlı sonuçlar alınabilmektedir. Agara difüzyon veya agarda dilüsyon ile başlayan, hâlen geçerli mikro-sıvı dilüsyon gibi yöntemlere geliştirilen ve artık doku mühendisliği ile üretilmiş 3 boyutlu doku örnekleri üzerinde bile yapılabilen, aktivite testleri ile hassas antimikrobiyal ölçümler yapılabilmektedir.

Öte yandan, son 30 yılda geliştirilen standardize ve 1 ya da 2 molekülden oluşan antimikrobiyal ilaçların gelişigüzel ve yaygın şekilde kullanılmalarının da etkisiyle bakteri, mantar ve virüs gibi patojenlerin bu moleküllere karşı direnç geliştirmeleri nedeniyle



ŞEKİL 1: Uçucu yağlarda bulunan bazı bileşenler.

etkisiz hâle gelmeye başladıkları görülmektedir. Bu durumda, önceden hızla tedavi edilen basit enfeksiyonlarda semptomlar ağırlaşmakta, iyileşme süresi uzamakta, hastane masrafları artmakta ve hastalığın morbidite oranı yükselmektedir. Oluşan bu durum, devam eden enfeksiyonlar karşısında yeni antimikrobiyal ajanların geliştirilmesi ihtiyacını ortaya koymaktadır. Burada amaç, farklı etki mekanizmalarına sahip yeni moleküllerin geliştirilmesi olarak ortaya çıkmaktadır.

Uçucu yağlar ve uçucu yağ bileşenleri gibi doğal bitkisel ekstraktlar, enfeksiyonların tedavisinde yeni ilaçlar geliştirilmesi açısından önemli bir kaynak olarak görülmektedir (Şekil 1).¹⁷⁻²¹ Uçucu yağlar ile daha önce bahsedilen lipofilik ve hidrofilik bileşenlerden oluşan, çoklu sinerjistik ve küçük moleküllü yapıların hem tek başlarına hem de mevcut antimikrobiyal ajanların aktivitesini artırmak üzere birlikte kullanılabilme kapasitelerinin olduğu bilinmektedir. Örneğin yapılan bir çalışmada, antiviral bir ilaç çeşidi olan Oseltamivir (Tamiflu, F.Hoffmann-La Roche Ltd, İsviçre) ve melisa (*Melissa officinalis*) uçucu yağının birlikte kullanılmasının avian influenza A (H9N2) virüsüne karşı sinerjistik bir etki oluşturduğu gösterilmiştir.²²

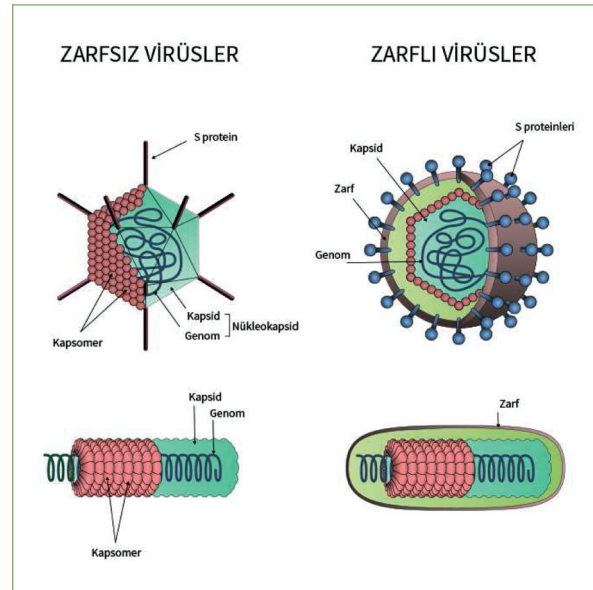
Bugün Google Scholar’a “antimicrobial essential oils” anahtar kelimeleri girildiğinde, sadece 2000

ile 2020 yılları arasında yayınlanmış 58.700 sonuç bulunabilmektedir. Bazı uçucu yağlar ve bileşenlerinin dikkat çekici şekilde antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Tarçın (*Cinnamomum verum*), biberiye (*Rosmarinus officinalis*), tıbbi nane (*Mentha x piperita*), çay ağacı (*Melaleuca alternifolia*), fesleğen (*Ocimum basilicum*), karanfil (*Syzygium aromaticum*), okaliptüs (*Eucalyptus globulus*), lavanta (*Lavandula angustifolia*), tıbbi adaçayı (*Salvia officinalis*), rezene (*Foeniculum vulgare*), kişniş (*Coriandrum sativum*), anason (*Pimpinella anisum*), limon otu (*Cymbopogon citratus*) ve bazı kekik (*Origanum spp.*, *Thymus spp.*) uçucu yağları *in vitro* ve *in vivo* olarak en çok çalışılan ve insan, hayvan ve/veya bitki patojenlerinde inhibitör etki gösteren uçucu yağlardır.^{23,24} Farklı coğrafyaların endemik türleriyle yapılan pek çok çalışma olsa da bu makalede yalnızca Türkiye’de yetişen veya yaygın olarak kullanılan bitkilerin uçucu yağlarının antiviral etkilerini araştıran çalışmalara yer verilmiştir.

VİRAL ENFEKSİYONLAR VE ANTİVİRAL İLAÇLAR

Enfeksiyöz virüsler, insanlarda görülen enfeksiyonlara bağlı hastalıkların önemli bir bölümünü oluşturmada olup, viral pandemiler insanlık için ciddi bir tehdit olmaya devam etmektedir. Her yıl HSV-1, hepatit B gibi virüsler dünyada milyonlarca insana bulaşmaktadır. Özellikle son dönemlerde, ebola, influenza, şiddetli akut solunum sendromu [severe acute respiratory syndrome (SARS)] ve Orta Doğu solunum sendromu-koronavirüs [Middle East respiratory syndrome-coronavirus (MERS-CoV)] virüsleri ile yaşanan salgınlar insan sağlığı üzerinde ciddi tehditler oluşturmaktadır. Yaşanan son koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)] pandemisi de bu sürecin önemli bir göstergesidir.

Günümüzde tanımlanmış, 5.000 civarında virüs bulunmaktadır. Virüsler, üzerine glikoprotein molekülleri (gp 120 glikoproteini gibi) saplanmış, iki katlı bir lipid membran (zarf) ile onun içindeki protein tabakasından (kapsid) ve öz kısmını (çekirdek) “core” teşkil eden genetik materyal’den (genom) oluşan 20-300 nm büyüklüğünde partiküllerdir.²⁵ Genetik materyal, DNA’dan veya tek iplikli RNA’dan ibarettir buna göre virüsler DNA virüsleri ve RNA virüsleri

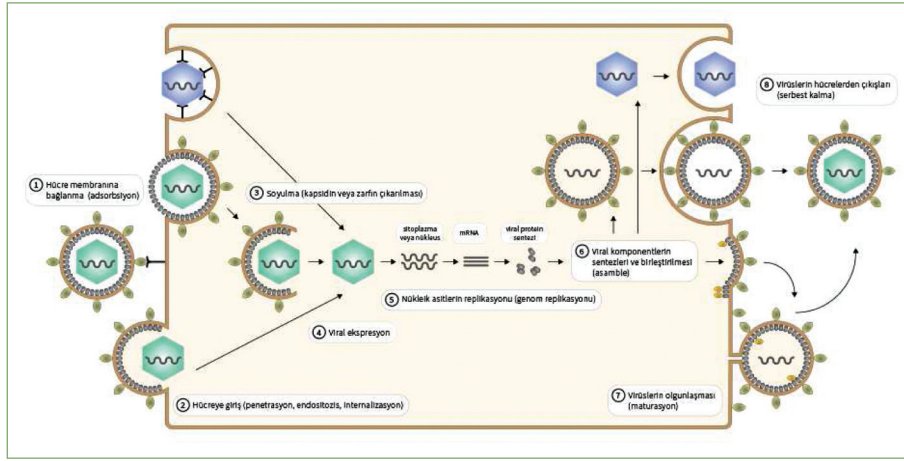


ŞEKİL 2: Virüs türleri ve yapıları.

olarak 2 ana gruba ayrılırlar. Virüslerin sınıflandırmaları, genelde barındırdıkları nükleik asit tipi, kapsid morfolojileri ve kapsüllü olup olmadıklarına göre yapılıdır (Şekil 2).

Virüsler, kendi genetik materyallerini ve yeni viral proteinlerini sentez etmek amacıyla içine girdikleri hücrelerin biyokimyasal mekanizmalarını kullanmak zorundadırlar. Virüslerin, kendi başlarına çoğalma yetenekleri yoktur ve çoğalabilmek için konakçı bir hücreye girmeleri gerekmektedir. Böylece prolifer olurlar ve konakçı hücreler üzerinden yayılırlar veya latent fazda bekleyebilirler. Birçok virüsün, organizmada yayılabilmek için bağışıklık yanıtını sağlayan hücrelere doğrudan saldırarak (HIV) veya periferik bağışıklık yanıtları ile etkileşime geçmek (Influenza virus +IgA antikor) gibi mekanizmalar ile geçici bir immünosupresyona neden olduğu bilinmektedir.

Virüslerin yaşam döngüsü, konakçı hücrede olan viral replikasyon sürecidir. Bu döngü; konakçı hücre membranına bağlanma (adsorbsiyon), hücreye giriş (penetrasyon, endositozis, internalizasyon), soyulma (kapsidin ve/veya zarfın çıkarılması), viral ekspresyon, nükleik asitlerin replikasyonu (genom replikasyonu), viral komponentlerin sentezleri ve birleştirilmesi (asamble), virüslerin olgunlaşması (maturasyon) ve virüslerin hücrelerden çıkışları (ser-



ŞEKİL 3: Viral yaşam döngüsü.

best kalma) şeklinde veya bir aşamada uyku fazına geçiş olarak ortak aşamalara ayrılabilir (Şekil 3).²⁴ İlginç bir şekilde virüslerin hedef aldığı konakçı hücrelerin ölümünün gecikmesi, virüs çoğalması için zaman yaratırken, aynı şekilde bu süreç konakçı hücrenin de bağışıklık tepkisi başlatmasına izin verir. Hem konakçının hem de virüsün hayatta kalmasını sağlayabilen bu durum, konakçı hücrenin genetik bilgisi ve/veya virüsün kompleks yapısı ile ilgili olabilir.²⁶

Virütik enfeksiyonların önlenmesinde, antiviral ilaçlar, bahsedilen viral yaşam döngüsünün farklı basamaklarını hedef alırlar. Antiviral ilaçların, araştırma ve geliştirilmesinde yeni dönem 1963 Haziran ayında Idoxuridin (Herplex, Allergan, Amerika Birleşik Devletleri) adlı ilacın kabul edilmesi ile başlamıştır.²⁷ 1963 yılından 2016 yılının Nisan ayına kadar 9 farklı viral (HIV, HBV, HCV, HCMV, HSV, HPV, RSV, VZV ve influenza virüsleri kaynaklı) enfeksiyonu tedavi etmek üzere farklı etki mekanizmalarına sahip, 13 farklı fonksiyonel grubun olduğu 90 antiviral ilaç bulunmuştur. Etken maddelerine bakıldığında, mevcut ilaçların farklı mekanizmalarla çalıştıkları görülebilmektedir.²⁸ Örneğin virüse özgü spesifik enzimlerin üretimini inhibe etmeyi hedefleyen ilaçlar vardır. Viral RNA ters transkriptaz enzim inhibisyonu yapan ajanlar [HIV’de kullanılan Azidotimidin (Retrovir, Glaxo SmithKline Pharmaceuticals Ltd, Hindistan) gibi], viral RNA proteaz inhibisyonu yapan ajanlar (HIV’de kullanılan sakinavir gibi) ve viral DNA polimeraz inhibisyonu

yapan ajanlar (Herpes’te kullanılan asiklovir gibi) bu gruba örneklerdir. Bu ilaçlar, virüsün replikasyon aşamasında etkili olmaktadır. Ayrıca virüsün konakçı hücre membranına sokulmasını ve içeri girenlerin genetik materyalini açığa çıkarmasını inhibe eden ilaçlar (influenza A’da kullanılan amantadin, enfuvirtide, zanamivir, oseltamivir gibi) ve virüslerin hücrelerde çoğalmaları için sentezini tetikledikleri viral RNA’lar ile onların kodladığı ürünler olan viral proteinlerin yıkımına ve inaktivasyonuna neden olarak antiviral aktivite gösteren immünomodülatör ilaçlar da bulunmaktadır (hepatit B’de kullanılan interferon gibi). Oseltamivir (Tamiflu, F.Hoffmann-La Roche Ltd, İsviçre), influenza virüsünün nöraminidaz enziminin güçlü ve selektif inhibitörüdür ve çoğalan virüslerin hücreden salıverilmesini önler.

Konvansiyonel antiviral ilaç moleküllerininin çeşitliliği ve etkinliği, antibiyotik ve antifungal ilaçlara göre daha azdır. Enfeksiyöz virüslere yönelik kemoterapötik yaklaşımlar hâlâ gelişim aşamasında olup, birçok antiviral ilacın etkisi sınırlıdır. Virüsler, konakçı hücreler ile etkileşime girerek enfeksiyon yaptıkları için genelde konakçı hücre üzerinde sitostatik (veya sitotoksik) etkiye neden olmadan sadece virüsidal etki yaratmak zordur. Herpes simpleks virüs enfeksiyonu gibi replikasyon aşamasında bile belirtileri ortaya çıkan istisnalar dışında, çoğu virüs enfeksiyonlarında hastalık belirtileri, virüsün çoğaldığı viral döngünün geç aşamalarında ortaya çıkar. Bu nedenle erken tanı ve erken tedavi oldukça önemlidir.

Öte yandan, viral enfeksiyonların bir kısmına karşı aşı veya spesifik immünoglobülin ya da antiserum preparatları ile profilaksi yapılması mümkündür.

Virüslerin mutasyon yoluyla mevcut antiviral ilaçlara karşı bağıışıklık kazanarak, direnç gösterme yeteneği hâlihazırda ilacı bulunan hastalıklar için dahi sürekli olarak yeni ilaçlar geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Antiviral ilaçların artması ve kullanımlarının yaygınlaşması ile bu tedavilere direnç artarken, gelişen teknolojiler ile viral enfeksiyonların moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılması da mümkün olabilmektedir. Bu durum, viral proteinleri veya konakçı faktörleri hedefleyen yeni antiviral yaklaşımların keşfi için bir potansiyel sağlamış olabilir.²⁹ Virüslerin yaşam döngüsünde birden fazla basamağı hedefleyen tedavilerin geliştirilmesi, klinik komplikasyonlarla savaşmanın ve hastalığın yayılmasını önlemenin en etkili yolu olacaktır.

UÇUCU YAĞLARIN ANTİVİRAL ÖZELLİKLERİ

Uçucu yağlar, daha önce de belirtilen kompleks yapıları ve küçük molekülü bileşenleri ile yeni antiviral ilaçların geliştirilmesinde ve mevcut antiviral ajanların performanslarının artırılmasında önemli bir kaynak olabilirler.

Uçucu yağların antiviral etkileri ile ilgili çalışmalar, ağırlıklı olarak zarflı RNA (DENV-2, JUNV, influenza virüsleri) ve zarflı DNA virüsleri [HSV-1 (Herpes simplex-1) ve HSV-2 (Herpes simplex-2)] üzerinedir. Öte yandan, zarfsız RNA ve DNA virüsleri (AD3, poliovirüs, coxsackie B1) üzerinde yapılan çalışma sayısı ise görece daha azdır.

HSV-1 virüsü, insanlarda en sık görülen herpes labialis gibi veya primer gingivostomatit gibi mukokutanöz uçuk enfeksiyonları, herpetik ensefalit ve yenidoğan uçuğu gibi enfeksiyonlara neden olurlar. Birincil enfeksiyonu takiben HSV-1 partikülleri, ganglionlardaki duysal sinir uçlarının üzerinden transferi ile yeni bir uyararla kolayca reaktive olana kadar uyku fazına geçerler. Standart herpes tedavisinde kullanılan asiklovir, bir nükleosid analogu olup, viral timidin kinaz enzimi üzerinden DNA replikasyonunu engelleyerek viral DNA sentezini inhibe edici selektif bir antiherpetik ajandır. Ancak hastalardan izole edilen virüsler ve yaygın kullanımlardan anlaşıldığı üzere, asiklovir tedavisi gelişen direnç nedeniyle etkisiz hâle

gelmektedir. Bu nedenle direnç geliştiren suşlarda uçucu yağların antiherpes aktivitesi çalışılmıştır. Çay ağacı (*M. alternifolia*), tıbbi nane (*M. piperita*) ve manuka (*L. scoparium*) uçucu yağlarının bahsedilen aktivitesi bilinmektedir.³⁰ Anadolu adaçayı (*Salvia fruticosa*) uçucu yağında da benzer mekanizmalar gözlemlenmiştir.³¹ HSV-1'in; %1 konsantrasyonda çay ağacı (*M. alternifolia*), nane (*Mentha x piperita*), mercanköşk (*Origanum majorana*), okaliptüs (*E. globulus*), ravintsara (*Ravensara aromatica*), aspiik lavanta (*Lavandula latifolia*), limon (*Citrus limon*), biberiye (*R. officinalis*) veya limonotu (*C. citratus*) uçucu yağları ile 4°C'de 24 saat inkübasyonunun Vero (memeli böbrek sağlıklı hücre hattı) hücreleri içinde replikasyon kabiliyetini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu uçucu yağlar içerisinde ise limonotu (*C. citratus*) uçucu yağının en etkili olduğu bulunmuştur.³² Vero hücreleri kullanılarak yapılan bir başka çalışmada, biberiye (*R. officinalis*), nane (*Mentha x piperita*), mercanköşk (*O. majorana*), lavanta (*L. angustifolia*), rezene (*F. vulgare*) ve fesleğen (*O. basilicum*) uçucu yağlarının HSV-1'e karşı güçlü antiviral aktivite gösterdiği belirlenmiştir.³³ Soğan (*Allium cepa*), sarımsak (*Allium sativum*), kimyon (*C. cyminum*), kişniş (*C. sativum*), maydanoz (*Petroselinum sativum*) ve fesleğen (*O. basilicum*) uçucu yağlarının da HSV-1'e karşı antiviral etki gösterdiği Vero hücrelerinde yapılan sitopatik etki analizi ile belirlenmiştir.³⁴ Biberiye (*R. officinalis*) uçucu yağının HSV-1'e karşı plak formasyon seviyesini azalttığı ve antiviral aktivite gösterdiği bulunmuştur.³⁵ Sandal ağacı (*Santalum album*) uçucu yağının toksik olmayan dozlarda HSV-1 replikasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.³⁶ Nane (*M. piperita*) uçucu yağının HSV-1'e karşı virüsidal etki gösterdiği belirlenmiştir.³⁷ Çay ağacı (*M. alternifolia*) uçucu yağının HSV-1'e karşı *in vitro* etkinliği farklı çalışmalar ile gösterilmiştir.^{38,39} Çay ağacı (*M. alternifolia*) uçucu yağının antiviral etkisinin, izole edilmiş ana monoterpen bileşenlerine (α -terpinen, γ -terpinen, α -pinen, terpinen-4-ol, α -terpineol) göre çok daha yüksek olduğu bulunmuş ve bu bileşenlerin uçucu yağ içerisinde bir araya geldiğinde sinerjistik bir etki gösterdiği değerlendirilmiştir.⁴⁰

Tekrarlayan enfeksiyon görülen herpes labialis hastalarında, yapılan bir pilot çalışmada %6 çay ağacı (*M. alternifolia*) uçucu yağı içeren jelin günlük ola-

rak topikal uygulamasının plasebo jel ile karşılaştırıldığında re-epitelizasyon süresini kısaltmada daha etkili olduğu bulunmuştur.⁴¹ Bu çalışma, uçucu yağların antiviral etkinliğini klinik ortamda göstermesi bakımından oldukça önemlidir.

HSV-2 enfeksiyonu cinsel yolla bulaşan hastalıklar arasında yer alır ve en az sifiliz (frengi) ve gonore (bel soğukluğu) kadar yaygındır. Tip 1 enfeksiyon (uçuk) sıklıkla çocukluk çağında geçirilirken, genital bölgede yerleşim gösteren Tip 2 HSV ile ilk karşılaşma sıklıkla 20-30 yaşları arasında olur. Virüsü taşıyan kişiden cinsel ilişki esnasında diğer kişinin mukozalarına (ağız, anüs, vajina gibi) bulaşma yoluyla virüs bir bireyden diğerine geçer.⁴² Yapılan bir çalışmada, anason (*P. anisum*), kekik (*T. vulgaris*), zencefil (*Zingiber officinale*), zürafa otu (*Hyssopus officinalis*) ve sandal ağacı (*S. album*) uçucu yağları ile asiklovire duyarlı ve asiklovire dirençli suşlar incelenmiştir. Uygulanan tüm uçucu yağlarda, HSV-2'ye karşı virüsidal aktivite bulunmuştur. Viral enfeksiyon döngüsünün, farklı safhalarında ve maksimum nontoksik konsantrasyonlarda yapılan uygulamalarda plak formasyonunun belirgin şekilde (>%90) inhibe edildiği görülmüştür.⁴³ Bir başka çalışmada, melisa (*M. officinalis*) uçucu yağının antiviral etki göstererek, HEp-2 hücrelerinde HSV-2 replikasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur.⁴⁴

Uçucu yağlar, dünyanın birçok bölgesinde viral kaynaklı solunum yolu semptomlarının giderilmesinde geleneksel tıp kapsamında uzun yıllardır kullanılmaktadır.^{45,46} Son yıllarda, uçucu yağların antiviral özelliklerini inceleyen yayınların artmasıyla birlikte influenza, SARS, MERS gibi üst solunum yolunu etkileyen virüslerin etki mekanizmaları açığa çıkarılmakta ve kanıtı dayalı uygulamaların önü açılmaktadır.

In vitro olarak yapılan bir çalışmada, okaliptüs (*E. globulus*) ve bergamot (*Citrus bergamia*) uçucu yağlarının buharının 10 dk; tarçın (*C. zeylanicum*), limon otu (*C. flexuosus*), lavanta (*L. officinalis*) ve ıtır (*Pelargonium graveolens*) uçucu yağlarının buharının ise 30 dk içerisinde influenza (H1N1) virüsüne karşı çok güçlü antiviral etki gösterdiği saptanmıştır.⁴⁷ Başka bir *in vitro* çalışmada ise tarçın (*C. zeylanicum*), karanfil (*S. aromaticum*), tatlı por-

takal (*C. sinensis*), okaliptüs (*E. globulus*) ve biberiye (*R. officinalis*) içeren bir uçucu yağ karışımının hücreler için toksik olmayan dozlarda uygulandığında influenza (H1N1) virüsüne ait protein üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir.⁴⁸ Tarçın (*C. zeylanicum*), okaliptüs (*E. globulus*), biberiye (*R. officinalis*) ve havuç tohumu (*Daucus carota*) uçucu yağlarının ke-tencik (*Camelina sativa*) sabit yağı içerisinde hazırlanan karışımının 60 dk'lık *in vitro* temas süresi sonunda influenza (H1N1) virüsünde %99'dan fazla bir azalmaya sebep olduğu gözlemlenmiştir.⁴⁹ Aerosol hâline getirilmiş okaliptüs (*E. globulus*) veya çay ağacı (*M. alternifolia*) uçucu yağlarının 15 sn boyunca difüze edilmesinin 15 dk içerisinde havadaki influenza (H1N9) parçacıklarını inaktive ettiği gösterilmiştir.^{50,51} Thuja (*Thuja orientalis*) uçucu yağının influenza ve human papilloma virüsü üzerinde antiviral aktivitesi ölçülmüştür.⁵² Burada ana etkiyi Thujone adlı bileşenin sağladığı düşünülürse, yüksek miktarda aynı bileşeni içeren tıbbi adaçayı (*S. officinalis*) ve acı elma otu (*Salvia pomifera*) uçucu yağlarının da aynı etkiyi sağlayabileceği öngörülebilir.

Uçucu yağ bileşenlerinin de yer aldığı 221 fitokimyasal maddenin şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs [severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV)] karşısındaki antiviral etkinliğinin Vero E6 hücreleri kullanılarak incelendiği bir çalışmada, bu maddeler içerisinde çeşitli seskiterpenoidler ve diterpenoidlerin de dâhil olduğu 22 tanesinin viral replikasyonu en az %50 oranında inhibe ettiği belirlenmiştir.⁵³ Papatya (*Anthemis hyalina*), çörekotu (*Nigella sativa*) ve portakal kabuğu (*Citrus sinensis*) ekstraktlarının koronavirüs replikasyonuna etkisinin HeLa-CEACAM1a hücreleri kullanılarak araştırıldığı bir *in vitro* çalışmada, bu ekstrenin interlökin-8 kemokin seviyesini ve TRP gen ailesinin ekspresyonu etkilediği ve virüs yükünü azalttığı bulunmuştur.⁵⁴ Bir başka çalışmada, defne uçucu yağının SARS-CoV karşısında güçlü antiviral etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.⁵⁵

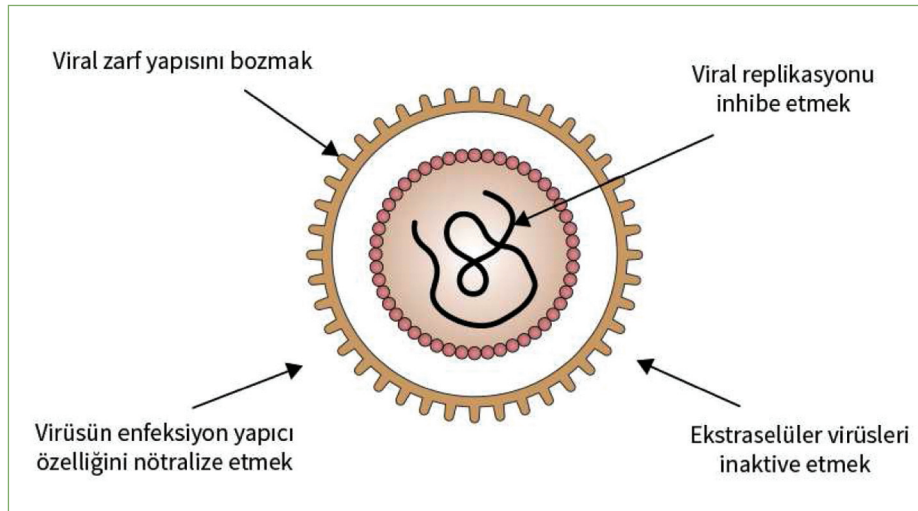
İnsanlardaki uygulamaların yanı sıra, uçucu yağların antiviral özelliği hayvancılık endüstrisi için de bir potansiyel sunmaktadır. Hayvanların kullandığı sentetik ilaç ve antibiyotiklerin kalıntılarının yumurta

ve et gibi hayvansal gıdaların tüketimi yoluyla insanlara geçtiği ve bu ilaçlara karşı direnç oluşumunu tetikleyebildiği bilinmektedir. Bu kapsamda, nane (*Mentha x piperita*) ve okaliptüs (*E. globulus*) uçucu yağının kümes hayvanlarında hastalığa sebep olan avian influenza ve Newcastle hastalığı virüslerine karşı güçlü virüsidal etki gösterdiği bulunmuştur.⁵⁶ Bir başka çalışmada, tıbbi ve aromatik bitkilerden elde edilen uçucu yağlar ve oleoresinlerden oluşan bir karışımın kümes hayvanlarında bulunan bir koronavirus türü olan enfeksiyöz bronşit virüsüne karşı virüsidal etki gösterdiği yapılan *in vitro* ve *in vivo* olarak belirlenmiştir. Uçucu yağ içeren karışımın kümes hayvanlarına, sprey yoluyla intranasal uygulanmasının veya içme sularına katılarak tüketilmesinin sağlanmasından sonra bu hayvanların virüs ile karşılaştıklarında enfekte olma oranlarının kontrol grubuna göre azaldığı, ayrıca enfeksiyon bulaşsa da hastalık semptomlarının hafif seyrettiği gösterilmiştir.⁵⁷

Yapılan çalışmalarda uçucu yağların bileşenlerinin; viral zarf yapısını bozmak, virüsün enfeksiyon yapıcı özelliğini nötralize etmek, viral replikasyonu inhibe etmek ve ekstraselüler virüsleri inaktive etmek gibi farklı mekanizmaları olduğu düşünülmektedir (Şekil 4). Öte yandan, bazı uçucu yağların, antiviral ilaç olarak yaygın şekilde kullanılan asiklovire karşı bağışıklık kazanarak direnç gösteren zarflı virüsler

üzerinde etkili sonuçlar gösterdiği de bulunmuştur. Bu bulgudan yola çıkıldığında, viral replikasyonda görev yapan DNA polimeraz enzimi ile etkileşerek virüs replikasyonunu inhibe eden asiklovir ve uçucu yağların etki mekanizmasının farklı olması gerektiği ortadadır.⁵⁸

Uçucu yağların antiviral etkisini ve bu etkinin mekanizmasını inceleyen bir çalışmada, anason (*P. anisum*), çözdük (*Hyssopus officinalis*), kekik (*T. vulgaris*), cüce çamı (*Pinus mugo*), limon (*C. limon*), manuka (*L. scoparium*), zencefil (*Z. officinale*), tıbbi papatya (*Matricaria chamomilla*) ve sandal (*Santalum album*) uçucu yağlarının HSV-1 ve HSV-2'ye karşı etkinliği *in vitro* olarak araştırılmıştır.⁵⁹ Bu çalışmada, etki mekanizmasını belirlemek amacıyla uçucu yağlar konakçı hücreye ve virüse viral enfeksiyon oluşumunun farklı aşamalarında ayrı ayrı uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar, uçucu yağların zarflı virüsü serbest hâldeyken yani hücre içine henüz girmemişken, inaktive ettiğini ortaya koymuştur. Uçucu yağlardan izole edilen bileşenlerle yapılan bir çalışma da benzer sonuçlar vermiştir.⁶⁰ Eski tarihli bir başka çalışmada ise HSV-1'e ait zarfın yapısının kekik (*O. vulgare*) ve karanfil (*S. aromaticum*) uçucu yağları uygulandıktan sonra bozulduğunun, elektron mikroskobu ile gösterilmesi de yukarıdaki çalışmalardan elde edilen bulgularla örtüşmektedir.⁶¹ Uçucu yağlar tarafından gösterilen,



ŞEKİL 4: Uçucu yağların potansiyel antiviral etkileri.

virüsidal etki ile doğrudan virüs inaktivasyonunun viral zarfın yapısının, lipofilik uçucu yağ molekülleri tarafından bozulmasından kaynaklanabileceğini veya hücre membranına bağlanma kabiliyetini azalttığını düşündürmektedir ancak bu etkinin kesin mekanizması hâlâ tam olarak anlaşılammıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Uçucu yağların, antiviral etkisine dair pek çok *in vitro* araştırma bulunsada *in vivo* araştırmaların ve klinik çalışmaların sayısı sınırlıdır. Bir virüste, etkili olan bir uçucu yağ diğerinde etkili olmayabilir ve bu yağın etkinlik gösterip göstermeyeceği sorusunun cevabı ancak kapsamlı bir çalışma ile elde edilebilir. Öte yandan *in vitro* testler laboratuvar ortamında hücrelerle yapıldığı için istenen etkinliği gösteren bir protokol, kliniğe transfer edildiğinde insanlar üzerinde elde edilen klinik sonuçlarda aynı etkiyi gösteremeyebilir. Diğer bir ifadeyle *in vitro* sonuçlar ile *in vivo* ve klinik sonuçlar her zaman örtüşmeyebilir. Bahsedilen tüm bu sınırlamalara rağmen uçucu yağların mevcut virüslere veya mutasyonlar sonucu oluşan ve tedavisi bulunmayan yeni virüslere karşı, potansiyel antiviral etkisinin araştırılması ve bu araştırmalardan olumlu sonuçlar alınması hâlinde, yan etkisi olmayan ve düşük maliyetli tedavi protokollerinin önü açılacaktır. Ayrıca potansiyel antiviral etkinin görülmesi durumunda ise aşı geliştirme veya tedaviye yönelik etkin moleküllerin belirlenip sentezlenmesi gibi çalışmalara kıyasla, tedavi protokolü oluşturulması çok daha kısa sürede hayata geçirilme imkânına sahiptir. Bu doğrultuda, *in vitro* araştırmaların devamı niteliğindeki *in vivo* araştırmalar ve ardından klinik çalışmalar ile uçucu yağların antiviral etki potansiyelinin açığa çıkarılması ve kanıtı dayalı tedavi protokolleri geliştirilmesi mümkün olacaktır.

Uçucu yağların, viral hastalıkları önlemek veya tedavi etmek amacıyla kullanım potansiyelinin yanı sıra, hastalığın sebep olabileceği çeşitli semptomların giderilmesinde destekleyici olarak kullanılabilmesi de mümkündür. Bu kapsamda, solunum sistemini etkileyen viral hastalıkların yaygın semp-

tomlarından akıntı, ağrı, nefes darlığı, bu süreçte gelişecek sekonder solunum yolları enfeksiyonları, koku ve tat kaybı, öksürük gibi belirtilerin rahatlatılması ve korunma amacıyla antihistaminik, antimikrobiyal, antispazmodik, antistres, dekonjestan, ekspektoran, immünomodülatör, mukolitik, stimülen gibi etkiler gösteren çeşitli uçucu yağlardan faydalanılabilir. Öte yandan, uçucu yağlar bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi ve hastalık sürecinde yaşanabilecek stres, kaygı, yorgunluk, uykusuzluk gibi durumlarda da psikolojik olarak destekleyici olarak kullanılabilir. Ancak bu tür uygulamaların, diğer medikal protokollerle etkileşim oluşturmayacak şekilde ve aromaterapi alanında deneyimli bir sağlık profesyonelinin gözetiminde gerçekleştirilmesinin önemi unutulmamalıdır.

Teşekkür

Prof. Dr. Emine Akalın ve Prof. Dr. Gökhan İşcan'a yorumları ve önerileri için teşekkür ederiz.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Aslı Yazıcıoğlu; **Tasarım:** Aslı Yazıcıoğlu, Hatice Betül Bingöl; **Denetleme/Danışmanlık:** Aslı Yazıcıoğlu; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Aslı Yazıcıoğlu, Hatice Betül Bingöl; **Analiz ve/veya Yorum:** Aslı Yazıcıoğlu, Hatice Betül Bingöl; **Kaynak Taraması:** Aslı Yazıcıoğlu, Hatice Betül Bingöl; **Makalenin Yazımı:** Aslı Yazıcıoğlu, Hatice Betül Bingöl; **Eleştirel İnceleme:** Aslı Yazıcıoğlu; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Aslı Yazıcıoğlu.

KAYNAKLAR

1. Erichsen-Brown C. Use of Plants for the Past 500 years. 1st ed. Aurora: Breezy Creeks Press; 1979.
2. Guenther E. The essential oils vol. IV. 1st ed. New York: D.Van Nostrand; 1950.
3. Nakatsu T, Lupo AT, Chinn JW, Kang RKL. Biological activity of essential oils and their constituents. *Stud. Nat. Prod. Chem.* 2000;21:571-631. [[Crossref](#)]
4. Breitmaier A. Sesquiterpenes, Diterpenes, Sesterterpenes. *Terpenes: Flavors, Fragrances, Pharmaca, Pheromones.* 1st ed. Weinheim: WILEY-VCH; 2006. p. 43-86. [[Crossref](#)]
5. de Rapper S, Van Vuuren SF, Kamatou GP, Viljoen AM, Dagne E. The additive and synergistic antimicrobial effects of select frankincense and myrrh oils--a combination from the pharaonic pharmacopoeia. *Lett Appl Microbiol.* 2012;54(4):352-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
6. Koo M. A bibliometric analysis of two decades of aromatherapy research. *BMC Res Notes.* 2017;10(1):46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
7. Cos P, Vlietinck AJ, Berghe DV, Maes L. Anti-infective potential of natural products: how to develop a stronger in vitro 'proof-of-concept'. *J Ethnopharmacol.* 2006;106(3):290-302. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
8. Edris AE. Pharmaceutical and therapeutic potentials of essential oils and their individual volatile constituents: a review. *Phytother Res.* 2007;21(4):308-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
9. Adorjan B, Buchbauer G. Biological properties of essential oils: an updated review. *Flavour Frag J.* 2010;25(6):407-26. [[Crossref](#)]
10. Raut JS, Karuppaiyl SM. A status review on the medicinal properties of essential oils. *Ind Crops Prod.* 2014;62:250-64. [[Crossref](#)]
11. Mancianti F, Ebani VV. Special issue: Biological activity of essential oils. *Molecules.* 2020;25(3):678-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
12. Herman RA, Ayepa E, Shittu S, Fomet SS, Wang J. Essential oils and their applications - a mini review. *Adv Nutr Food Sci.* 2019;4(4). [[Crossref](#)]
13. Upadhyay RK. Essential Oils: Anti-microbial, antihelmintic, antiviral, anticancer and anti-insect properties. *J. Appl. Biosci.* 2010;36(1):1-22. [[Link](#)]
14. Damian P, Damian K. Aromatherapy: Scent and psyche: Using essential oils for physical and emotional well-being. 1st ed. Rochester: Inner Traditions Bear & Co; 1995.
15. Belaiche P, Girault M. *Traité de phytothérapie et d'aromathérapie.* Vol 3. 1st ed. Gynécologie, Paris: Maloine; 1979.
16. İşcan G. Antibacterial and anticandidal activities of common essential oil constituents. *Rec Nat. Prod.* 2017;11(4):374-88. [[Link](#)]
17. Mickymary S. Efficacy and Mechanism of Traditional Medicinal Plants and Bioactive Compounds against Clinically Important Pathogens. *Antibiotics (Basel).* 2019;8(4):257. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
18. Fierascu RC, Fierascu I, Ortan A, Georgiev MI, Sieniawska E. Innovative approaches for recovery of phytoconstituents from medicinal/aromatic plants and biotechnological production. *Molecules.* 2020;25(2):309. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
19. Chattopadhyay D, Naik TN. Antivirals of ethnomedicinal origin: structure-activity relationship and scope. *Mini Rev Med Chem.* 2007;7(3):275-301. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Ganesan A. The impact of natural products upon modern drug discovery. *Curr Opin Chem Biol.* 2008;12(3):306-17. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Harvey AL. Natural products as a screening resource. *Curr Opin Chem Biol.* 2007;11(5):480-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Pourghanbari G, Nili H, Moattari A, Mohammadi A, Iraj A. Antiviral activity of the oseltamivir and *Melissa officinalis* L. essential oil against avian influenza A virus (H9N2). *Virusdisease.* 2016;27(2):170-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
23. Janssen AM, Scheffer JJ, Baerheim Svendsen A. Antimicrobial activity of essential oils: a 1976-1986 literature review. Aspects of the test methods. *Planta Med.* 1987;53(5):395-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Cohen S, Au S, Panté N. How viruses access the nucleus. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1813(9):1634-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Swamy MK, Akhtar MS, Sinniah UR. Antimicrobial properties of plant essential oils against human pathogens and their mode of action: an updated review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016;2016:3012462. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
26. Yatim N, Albert ML. Dying to replicate: the orchestration of the viral life cycle, cell death pathways, and immunity. *Immunity.* 2011;35(4):478-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. De Clercq E. In search of a selective antiviral chemotherapy. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10(4):674-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
28. De Clercq E. Antiviral drugs in current clinical use. *J Clin Virol.* 2004;30(2):115-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Lou Z, Sun Y, Rao Z. Current progress in antiviral strategies. *Trends Pharmacol Sci.* 2014;35(2):86-102. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
30. Reichling J, Koch C, Stahl-Biskup E, Sojka C, Schnitzler P. Virucidal activity of a beta-triketone-rich essential oil of *Leptospermum scoparium* (manuka oil) against HSV-1 and HSV-2 in cell culture. *Planta Med.* 2005;71(12):1123-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Sivropoulou A, Nikolaou C, Papanikolaou E, Kokkini S, Lanaras T, Arsenakis M. Antimicrobial, cytotoxic, and antiviral activities of *salvia fructicosa* essential oil. *J Agric Food Chem.* 1997;45(8):3197-201. [[Crossref](#)]
32. Minami M, Kita M, Nakaya T, Yamamoto T, Kuriyama H, Imanishi J. The inhibitory effect of essential oils on herpes simplex virus type-1 replication in vitro. *Microbiol Immunol.* 2003;47(9):681-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Orhan IE, Özçelik B, Kartal M, Kan Y. Antimicrobial and antiviral effects of essential oils from selected Umbelliferae and Labiatae plants and individual essential oil components. *Turk J Biol.* 2012;36(3):239-46. [[Link](#)]
34. Romeilah RM, Fayed SA, Mahmoud GI. Chemical compositions, antiviral and antioxidant activities of seven essential oils. *J. Appl. Sci. Res.* 2010;6(1):50-62. [[Link](#)]
35. Brand Y, Linares VR, Betancur L, Duran-Garcia DC. Antiviral activity of Colombian Labiatae and Verbenaceae family essential oils and monoterpenes on Human Herpes viruses. *J Essent Oil Res.* 2016;28(2):130-7. [[Crossref](#)]
36. Benencia F, Courrèges MC. Antiviral activity of sandalwood oil against Herpes simplex viruses-1 and -2. *Phytomedicine.* 1999;6(2):119-23. [[Crossref](#)]
37. Schuhmacher A, Reichling J, Schnitzler P. Virucidal effect of peppermint oil on the enveloped viruses herpes simplex virus type 1 and type 2 in vitro. *Phytomedicine.* 2003;10(6-7):504-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Garozzo A, Timpanaro R, Bisignano B, Furneri PM, Bisignano G, Castro A. In vitro antiviral activity of *Melaleuca alternifolia* essential oil. *Lett Appl Microbiol.* 2009;49(6):806-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Schnitzler P, Schön K, Reichling J. Antiviral activity of Australian tea tree oil and eucalyptus oil against herpes simplex virus in cell culture. *Pharmazie.* 2001;56(4):343-7. [[PubMed](#)]
40. Astani A, Reichling J, Schnitzler P. Comparative study on the antiviral activity of selected monoterpenes derived from essential oils. *Phytother Res.* 2010;24(5):673-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. Carson CF, Ashton L, Dry L, Smith DW, Riley TV. *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil gel (6%) for the treatment of recurrent herpes labialis. *J Antimicrob Chemother.* 2001;48(3):450-1. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Groves MJ. Genital Herpes: A Review. *Am Fam Physician.* 2016;93(11):928-34. [[PubMed](#)]

43. Koch C, Reichling J, Schnee J, Schnitzler P. Inhibitory effect of essential oils against herpes simplex virus type 2. *Phytomedicine*. 2008;15(1-2):71-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Allahverdiyev A, Duran N, Ozguven M, Koltas S. Antiviral activity of the volatile oils of *Melissa officinalis* L. against Herpes simplex virus type-2. *Phytomedicine*. 2004;11(7-8):657-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Setzer WN. Essential oils as complementary and alternative medicines for the treatment of influenza. *Am Journal Essent Oil*. 2016;4(4):16-22. [[Link](#)]
46. Battaglia S. *The Complete Guide to Aromatherapy*. 3rd ed. Brisbane: Black Pepper Creative; 2018.
47. Vimalanathan S, Hudson J. Anti-influenza virus activity of essential oils and vapors. *Am Journal Essent Oil*. 2014;2(1):47-53. [[Link](#)]
48. Wu S, Patel KB, Booth LJ, Metcalf JP, Lin HK, Wu W. Protective essential oil attenuates influenza virus infection: an in vitro study in MDCK cells. *BMC Complement Altern Med*. 2010;10:69. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
49. Brochot A, Guilbot A, Haddioui L, Roques C. Antibacterial, antifungal, and antiviral effects of three essential oil blends. *Microbiology-open*. 2017;6(4):e00459. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
50. Pyankov OV, Usachev EV, Pyankova O, Agranovski IE. Inactivation of airborne influenza virus by tea tree and eucalyptus oils. *Aerosol Sci Tech*. 2012;46(12):1295-302. [[Crossref](#)]
51. Usachev EV, Pyankov, OV, Usacheva OV, Agranovski IE. Antiviral activity of tea tree and eucalyptus oil aerosol and vapor. *J Aerosol Sci*. 2013;59:22-30. [[Crossref](#)]
52. Wen CC, Kuo YH, Jan JT, Liang PH, Wang SY, Liu HG, et al. Specific plant terpenoids and lignoids possess potent antiviral activities against severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Med Chem*. 2007;50(17):4087-95. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Won JN, Lee SY, Song DS, Poo H. Antiviral activity of the plant extracts from *Thuja orientalis*, *Aster spathulifolius*, and *Pinus thunbergii* against influenza virus A/PR/8/34. *J Microbiol Biotechnol*. 2013;23(1):125-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Ulasli M, Gurses SA, Bayraktar R, Yumrutas O, Oztuzcu S, Igci M, et al. The effects of *Nigella sativa* (Ns), *Anthemis hyalina* (Ah) and *Citrus sinensis* (Cs) extracts on the replication of coronavirus and the expression of TRP genes family. *Mol Biol Rep*. 2014;41(3):1703-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
55. Loizzo MR, Saab AM, Tundis R, Statti GA, Menichini F, Lampronti I, et al. Phytochemical analysis and in vitro antiviral activities of the essential oils of seven Lebanon species. *Chem Biodivers*. 2008;5(3):461-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
56. Barbour EK, Yaghi RK, Jaber LS, Shaib HA, Harakeh S. Safety and antiviral activity of essential oil against avian influenza and Newcastle disease viruses. *Intern J Appl Res Vet Med*. 2010;8(1):60-4. [[Link](#)]
57. Jackwood MW, Rosenbloom R, Petteuti M, Hilt DA, McCall AW, Williams SM. Avian coronavirus infectious bronchitis virus susceptibility to botanical oleoresins and essential oils in vitro and in vivo. *Virus Res*. 2010;149(1):86-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
58. Schnitzler P, Koch C, Reichling J. Susceptibility of drug-resistant clinical herpes simplex virus type 1 strains to essential oils of ginger, thyme, hyssop, and sandalwood. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(5):1859-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
59. Reichling J, Schnitzler P, Suschke U, Saller R. Essential oils of aromatic plants with antibacterial, antifungal, antiviral, and cytotoxic properties—an overview. *Forsch Komplementmed*. 2009;16(2):79-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
60. Astani A, Reichling J, Schnitzler P. Screening for antiviral activities of isolated compounds from essential oils. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:253643. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
61. Siddiqui YM, Ettayebi M, Haddad A, Al-Ahdal MN. Effect of essential oils on the enveloped viruses: antiviral activity of oregano and clove oils on herpes simplex virus type 1 and Newcastle disease virus. *Medical Science Research*. 1996;24(3):185-6. [[Link](#)]