

T.C.
BİTLİS EREN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

Gundelia cappadocica BİTKİSİNİN KİMYASAL
KOMPOZİSYONU, COVID-19 SPIKE ACE2 BAĞLANMA
İNHİBİSYON POTANSİYELİ İLE IN SILICO
MOLECULAR DOCKING VE ADME ÖZELLİKLERİNİN
BELİRLENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

AYDIN BAŞTİN

DANIŞMAN
PROF. DR. FATİH ÇAĞLAR ÇELİKEZEN
2. DANIŞMAN: DR. MEHMET FIRAT

OCAK 2025
BİTLİS

T.C.
BİTLİS EREN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

Gundelia cappadocica BİTKİSİNİN KİMYASAL
KOMPOZİSYONU, COVID-19 SPIKE ACE2 BAĞLANMA
İNHİBİSYON POTANSİYELİ İLE IN SILICO
MOLECULAR DOCKING VE ADME ÖZELLİKLERİNİN
BELİRLENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

AYDIN BAŞTİN
ORCID: 0000-0001-6099-8915

DANIŞMAN
PROF. DR. FATİH ÇAĞLAR ÇELİKEZEN
2. DANIŞMAN: DR. MEHMET FIRAT

OCAK 2025
BİTLİS

T.C.
BİTLİS EREN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS TEZ ÇALIŞMASI
ETİK BEYANI

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisiyim. Hazırlamış olduğum “*Gundelia cappadocica* Bitkisinin Kimyasal Kompozisyonu, COVID-19 SPIKE ACE2 Bağlanma İnhibisyon Potansiyeli İle In Silico Molecular Docking ve Adme Özelliklerinin Belirlenmesi” başlıklı tezde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi; tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu; tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi; kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı bildiririm. Ayrıca, bu çalışmada ELICIT ve ChatGPT üretken yapay zekâ programlarından destek aldığımı beyan ederim. Çalışmanın hazırlığı aşamasında üretken yapay zekâ programlarından çeviri (DeepL), ELICIT programları ile bilimsel makalelere erişim ve veri toplama desteği aldım. Üretken yapay zekâ programlarından aldığım bilgilerin doğruluğunu kontrol ettiğimi bildiririm bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim. ... /.../2025

İmza

Aydın BAŞTİN

T.C.
BİTLİS EREN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TEZ YAZIM KILAVUZU UYGUNLUK BEYANI

“*Gundelia cappadocica* Bitkisinin Kimyasal Kompozisyonu, COVID-19 SPIKE ACE2 Bağlanma İnhibisyon Potansiyeli İle In Silico Molecular Docking ve Adme Özelliklerinin Belirlenmesi” başlıklı yüksek lisans tezi Bitlis Eren Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak hazırlanmıştır.

.../.../2025

Tezi Hazırlayan

Danışman

İmza

İmza

Aydın BAŞTİN

Prof. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN

Kimya Anabilim Dalı Başkanı

İmza

Prof. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN

T.C.
BİTLİS EREN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TEZ ONAY SAYFASI

Bitlis Eren Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı öğrencisi Aydın BAŞTİN tarafından hazırlanan “*Gundelia cappadocica* Bitkisinin Kimyasal Kompozisyonu, COVID-19 SPIKE ACE2 Bağlanma İnhibisyon Potansiyeli İle In Silico Molecular Docking ve Adme Özelliklerinin Belirlenmesi” adlı Yüksek Lisans ile ilgili tez savunma sınavı, ... /01/2025 tarihinde yapılmış ve tezin oy birliği / oy çokluğu ile kabul / red edilmesine karar verilmiştir.

JÜRİ:

İMZA

Danışman: Prof. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN
(Bitlis Eren Üniversitesi)

Üye: Prof.Dr.Ayşe Dilek ÖZŞAHİN KİREÇCİ
(Bitlis Eren Üniversitesi)

Üye: Prof.Dr. Ercan SEYHAN
(Hasan Kalyoncu Üniversitesi)

Bitlis Eren Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararıyla jüri tarafından kabul edilmiş bu çalışmanın yüksek lisans / doktora tezi olarak kabulü onaylanmıştır.

... /01/2025
Prof. Dr. Mehmet Bakır ŞENGÜL
Enstitü Müdürü

T.C.

Bitlis Eren Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

***Gundelia cappadocica* BİTKİSİNİN KİMYASAL KOMPOZİSYONU, COVID-19 SPIKE ACE2 BAĞLANMA İNHİBİSYON POTANSİYELİ İLE IN SILICO MOLECULAR DOCKING VE ADME ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

Aydın BAŞTİN

Danışman: Prof. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN

2. Danışman: Dr. Mehmet FIRAT

Ocak 2025

ÖZET

COVID-19 hastalığı dünya genelinde bir pandemiye sebep olmuş ve birçok insanın hayatını bu hastalık sebebiyle kaybetmiştir. Bu hastalığın tedavisinde kullanılan belirli bir ilaç olmaması ve sebebiyle bu yöndeki ilaç araştırmalarına olan ilgi hızlı bir artış göstermiştir. Sunulan çalışma, *Gundelia cappadocica* Fırat'ın etanol ekstresinin anti-COVID-19 kapasitesini araştırmak amacıyla planlandı. Bu amaçla, anti-COVID-19 etkisi ticari kitler kullanılarak çalışıldı. Bunun yanında, bitki içeriği HPLC-DAD ile tespit edildi. Belirlenen komponentlerin ADME özellikleri SwissADME web aracı ile çalışılırken, moleküler docking analizleri CB-DOCK2 web aracı kullanılarak yapıldı. COVID-19 inhibisyonu en yüksek 10 µl konsantrasyonda %9.61 olarak bulundu. Resveratrol, kuersetin ve krisin ilaç benzeri molekül kriterlerinin tamamına uyum gösterdi. Moleküler docking simülasyonlarında ise en yüksek bağlanma afinitesini naringin molekülü gösterdi ($\Delta G = -9.5$ kcal/mol). Bu sonuçlar, *Gundelia cappadocica*'nın COVID19'un önlenmesi ve tedavisinde kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: *Gundelia cappadocica*, ACE 2, Asteraceae, SwissADME, Molecular docking

Republic of Türkiye
Bitlis Eren University Graduate School
Department of Chemistry
CHEMICAL COMPOSITION, COVID-19 SPIKE ACE2 BINDING INHIBITION
POTENTIAL AND IN SILICO MOLECULAR DOCKING AND ADME
PROPERTIES OF *Gundelia cappadocica*

Master's Thesis

Aydın BAŞTİN

Supervisor: Prof. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN

Co-Supervisor: Dr. Mehmet FIRAT

January 2025

ABSTRACT

COVID-19 has caused a worldwide pandemic and many people have lost their lives due to this disease. Due to the lack of a specific drug used in the treatment of this disease, interest in drug research in this direction has increased rapidly. The present study was planned to investigate the anti-COVID-19 capacity of the ethanol extract of *Gundelia cappadocica* Firat. For this purpose, the anti-COVID-19 effect was studied using commercial kits. In addition, plant content was determined by HPLC-DAD. ADME properties of the identified components were studied with SwissADME web tool, while molecular docking analysis was performed using CB-DOCK2 web tool. COVID-19 inhibition was found to be 9.61% at the highest concentration of 10 µl. Resveratrol, quercetin and chrysin fulfilled all drug-like molecule criteria. In molecular docking simulations, naringin molecule showed the highest binding affinity ($\Delta G = -9.5$ kcal/mol). These results suggest that *Gundelia cappadocica* can be used in the prevention and treatment of COVID19.

Keywords: *Gundelia cappadocica*, ACE 2, Asteraceae, SwissADME, Molecular docking

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tez çalışmamın her aşamasında her türlü desteğini benden eksik etmeyen danışmanım Sayın Prof. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN'e sonsuz teşekkür ederim. Tez çalışmamızda sunduğu önemli katkılarından dolayı Van YYÜ Öğretim Elemanı Sayın Dr. Mehmet FIRAT'a teşekkür ederim. Ayrıca çalışmalarım süresince bana her zaman destek olan sevgili eşim Aynur BAŞTİN'e ve çocuklarıma, sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen İş ve Meslek Danışmanı Necat KINA, İŞKUR Şube Müdürü Hanife BEYAZ ve Dr. Öğretim Üyesi Arya Biçen'e teşekkür ederim. Ayrıca, bu çalışmada bizlere destek olan Bitlis Eren Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

ÖZET	I
ABSTRACT	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
KISALTMALAR.....	VIII
1 GİRİŞ.....	1
1.1 Asteraceae Familyası.....	2
1.1.1 Gundelia	2
1.1.2 Gundelia'nın Ekolojik ve Taksonomik Önemi.....	3
1.1.3 Gundelia cappadocia	4
1.2 ADME.....	4
1.2.1 Absorbsiyon.....	5
1.2.2 Dağılım.....	5
1.2.3 Metabolizma	5
1.2.4 Atılım	5
1.3 Lipinski'nin Beş Kuralı ve İlaç Adayları	7
1.4 SARS-COV-2 ve Koronavirüsler.....	7
1.5 ACE2: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2	8
1.6 COVID-19 ve ACE2 İlişkisi	9
2 ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	14
3 MATERYAL VE YÖNTEM.....	16
3.1 MATERYAL	16
3.2 YÖNTEM	18

3.2.1	Bitki Ekstraktının Hazırlanması	18
3.2.2	HPLC DAD analizi.....	18
3.2.3	ACE2 İnhibisyon Çalışmaları	18
3.2.4	ADME Analizleri.....	19
3.2.5	Moleküler Docking Çalışmaları.....	19
4	BULGULAR.....	20
5	TARTIŞMA ve SONUÇ	25
	KAYNAKLAR.....	31
	ÖZGEÇMİŞ.....	43

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3-1. Gradient Sistem	18
Çizelge 4-1. Gundelia cappadocica'nın etanolik ekstraktının COVID 19 SPIKE-ACE2 bağlanma inhibisyon sonuçları	20
Çizelge 4-2. Gundelia cappadocica'nın etanolik ekstraktının fenolik içeriğindeki komponentlerin öngörülen ilaç olabilirlik değerlendirmesi.(KA:Klorojenik asit, R:Rutin, NRG: Naringin, RSV:Resveratrol, KRS:Kuarsetin, TSA: t-sinamik asit, KR:Krisin,PKA:p-kumarik asit, SA:Salisilik asit	21

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3-1. <i>Gundelia cappadocica</i> türünün toplandığı Nevşehir Avanostaki lokalitesi ..	16
Şekil 3-2. <i>Gundelia cappadocica</i> ; A. Meyvenin varyasyonları yandan görünüşü (ripe disseminules), B. Genel meyve (ripe disseminule), C. Meyvenin varyasyonlarının üstten görünüşü (ripe disseminule), D. Meyvenin üstten 3 lü hali (ripe disseminule), E. Bitkinin genel görünümü, F. Çiçeklerden oluşan toplu çiçek durumu (Fırat & Selvi 2023)	17
Şekil 4-1. <i>Gundelia cappadocica</i> 'nın etanolik ekstraktının fenolik içeriği.....	20
Şekil 4-2. Klorojenik asit ve 7U0N moleküllerinin 3D ve 2D görüntüleri ($\Delta G = -8.3$ kcal/mol)	21
Şekil 4-3. p-Kumarik asit ve 7U0N moleküllerinin 3D ve 2D görüntüleri ($\Delta G = -6.2$ kcal/mol)	22
Şekil 4-4. Krisin ve 7U0N moleküllerinin 3D ve 2D görüntüleri ($\Delta G = -8.3$ kcal/mol)	22
Şekil 4-5. Rutin ve 7U0N moleküllerinin 3D ve 2D görüntüleri ($\Delta G = -8.8$ kcal/mol).	22
Şekil 4-6. Naringin ve 7U0N moleküllerinin 3D ve 2D görüntüleri ($\Delta G = -9.5$ kcal/mol)	22
Şekil 4-7. Resveratrol ve 7U0N moleküllerinin 3D ve 2D görüntüleri ($\Delta G = -7.5$ kcal/mol)	23
Şekil 4-8. Kuersetin ve 7U0N moleküllerinin 3D ve 2D görüntüleri ($\Delta G = -7.9$ kcal/mol)	23
Şekil 4-9. t-Sinamik asit ve 7U0N moleküllerinin 3D ve 2D görüntüleri ($\Delta G = -7.9$ kcal/mol)	23
Şekil 4-10. Salisilik asit ve 7U0N moleküllerinin 3D ve 2D görüntüleri ($\Delta G = -5.6$ kcal/mol)	24

KISALTMALAR

ACE2	:Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
CADD	:Bilgisayar destekli ilaç tasarımı
CAT	:Katalaz
COVID-19	:Koronavirüs Hastalığı 2019
DNA	:Deoksirino Nükleik Asit
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
MERS-CoV	:Orta Doğu Solunum Sendromu
RNA	:Ribonükleik asit
S	:Spike Proteini
SARS	:Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu
SARS-CoV	:Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü
SARS-CoV-2	:Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs Tip 2
TMPRSS2	:Transmebran Serin Proteaz 2

1 GİRİŞ

İnsanların yaşamlarının her döneminde bitkilerden fayda sağladığı bilinmektedir. Avcı-toplayıcı toplumlar için yabancı bitkiler önemli bir besin kaynağı iken, yerleşik hayata geçişle birlikte hem yabancı hem de tarım ürünleri gıda olarak tüketilmiştir. Yabancı bitkiler, milattan önceki yıllardan itibaren hastalıklara karşı terapötik amaçlarla da kullanılmıştır. Bitkilerin tıbbi amaçlarla kullanımıyla ilgili en eski bulgu, Nagpur'da bulunan bir Sümer kil levhasıdır ve bu, yaklaşık 5000 yıl öncesine dayanmaktadır (Qui, 2007).

Bitkilerin kullanımı, yalnızca doğal yaşamda değil, aynı zamanda endüstriyel alanlarda da oldukça geniş bir yer tutmaktadır. Boya, kozmetik, tekstil gibi pek çok sektörde bitkiler önemli bir rol oynamaktadır. Bunun yanı sıra, ilaç endüstrisi, gıda sektörleri ve çevre bilimlerinde de bitkilerden yararlanılmaktadır. Bu kadar geniş bir kullanım yelpazesi, bitkilerin biyolojik çeşitliliği ve taksonomik sınıflandırmasının önemini arttırmaktadır. Bitkilerin doğru bir şekilde sınıflandırılması, onları hem ekonomik hem de ekolojik açıdan anlamak ve doğru kullanabilmek için elzemdir. Bu amaçla, bilim dünyasında uzun yıllardır bitkilerin tanınması ve sınıflandırılması üzerine çeşitli çalışmalar yapılmaktadır (Ackerfield vd., 2020).

Türkiye, bitki çeşitliliği açısından oldukça zengin bir ülkedir. Türkiye'nin sahip olduğu bu zengin biyolojik çeşitlilik, aynı zamanda pek çok endemik türün varlığını da sağlamaktadır (Dirmenci, vd., 2018).

Endemik bitkiler, yalnızca belirli bir bölgede yetişen ve başka hiçbir yerde doğal olarak bulunmayan bitkilerdir. Türkiye'de bu tür bitkilerin sayısı oldukça fazladır ve bu durum, ülkenin biyolojik çeşitliliğini daha da değerli kılmaktadır. Ayrıca, Türkiye'nin farklı coğrafi bölgelerinde yer alan bitki çeşitliliği, bölgesel ekosistemlerin zenginliğini de göstermektedir. Örneğin, Akdeniz ikliminin hakim olduğu kıyı bölgelerinde farklı bitki türleri, iç bölgelerde ise kara iklimine adapte olmuş bitkiler yer almaktadır. Bu iklim çeşitliliği, Türkiye'nin botanik zenginliğinin temel sebeplerinden biridir. Türkiye'nin bu denli biyolojik çeşitliliğe sahip olması, aynı zamanda bitki taksonomisi ve ekosistem hizmetleri üzerine yapılacak araştırmalar için büyük bir potansiyel sunmaktadır (Davis & Hedge, 1975).

Sunulan çalışmanın amacı, *Gundelia cappadocica* Fırat endemik bitkisinin COVID 19 Spike-ACE2 bağlanma inhibisyon yeteneği yanında kimyasal kompozisyonu,

ve içeriğindeki komponentlerin ADME özelliklerinin belirlenmesi ile moleküler docking analizlerinin yapılmasıdır.

1.1 Asteraceae Familyası

Asteraceae, bitki aleminin en kalabalık familyasıdır ve 13 alt aile ile 1900'den fazla cinse ait 32,000'den fazla tür içerir ("The Plant List, "Compositae"", 2021). Asteraceae, çiçekli bitkilerin en büyük familyalarından biridir. Zengin tür çeşitliliği, farklı iklim koşullarında yaşayabilen bireylerin varlığı ile geniş dağılım alanlarına sahip olmalarını sağlar. Familya, Antartika dışındaki tüm coğrafyalarda bulunur ve özellikle tropik ve subtropik bölgelerde yoğun olarak yer alır (Yıldız & Aktoklu, 2010). Bremer'in yaptığı araştırmada, Asteraceae familyasının gen merkezinin Güney Amerika ve Pasifik olarak belirlendiği ifade edilmiştir (Bremer, 1992).

Tür çeşitliliği bakımından zengin olmasının muhtemel nedenleri arasında bir dizi tam genom kopyası ve poliploidi kaynaklı değişimler düşünülmektedir (Barker, vd., 2008). Türkiye'de Asteraceae familyasına ait 447 endemik tür bulunmaktadır; bu da %37 endemizm oranıyla en çok endemik türe sahip familya olmasını sağlamaktadır (Özhatay & Kültür, 2006).

Asteraceae (Compositae) familyası, dünya genelinde en fazla taksona sahip bitki ailesidir ve bu aile, 24.000-30.000 türü ve 1600-1700 cinsi içermektedir. Asteraceae familyası, çiçekli bitkilerin yaklaşık %10'unu oluşturarak büyük bir çeşitlilik sergilemektedir (Funk vd., 2005).

1.1.1 Gundelia

Gundelia, Papatyagiller (Asteraceae) ailesine ait bir bitki cinsidir ve Akdeniz, Ege ile Güneydoğu Anadolu Bölgesi başta olmak üzere Orta Doğu'da yaygın olarak görülmektedir (Uce & Tunçtürk, 2014). *Gundelia*, hayvancılıkta yem olarak kullanılmasının yanı sıra yöresel mutfaklarda da önemli bir yere sahiptir. Bitkinin gövdesinden sızan süte "Kenger Sakızı" denir (Akan vd., 2008). Ayrıca, dondurma yapımında stabilizatör olarak (Çakmakçı & Dağdemir, 2013) kullanılmakta ve tohumları kurutularak kahve olarak tüketilmektedir (Günel, 2001; Akan vd., 2008; Polat, 2012).

Gundelia'nın Türkiye'deki kullanım alanları oldukça geniştir; yiyecek, hayvan yemi, sakız, kahve ve tıbbi kullanımlar bunlardan sadece birkaçıdır (Şekeroglu vd., 2012; Dalar vd., 2018). Yöresel olarak epilepsi, diyabet ve sindirim rahatsızlıklarında

kullanılmaktadır (Dalar vd., 2019). Geleneksel ilaç olarak göğüs ağrıları, kalp krizleri, mide ağrıları, inflamatuvar diş apseleri, bronşit ve böbrek taşı gibi birçok rahatsızlığın tedavisinde yer alır (Halabi vd., 2005; Dalar vd., 2018; Sarper vd., 2009). Ayrıca, karaciğer rahatsızlıkları üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (Çoruh vd., 2007; Tabibian vd., 2013). Sonuç olarak, Gundelia'nın fenolik içeriği ve antioksidan kapasitesi, günlük diyetlerde kullanımını destekleyen önemli unsurlar olarak değerlendirilmektedir (Konak vd., 2017). Vitiligo ve ishal tedavisinde de kullanıldığına dair veriler bulunmaktadır (Azeez & Kheder, 2012; Asadi-Samani vd., 2013). Diğer çalışmalar, diüretik (Çoruh vd., 2007), antiplatelet (Halabi vd., 2005) ve ateroskleroza karşı koruyucu özelliklerini vurgulamaktadır (Asgary, vd., 2008). Yüksel vd. (2010), Gundelia'nın fluoksetin ile karşılaştırıldığında güçlü bir anksiyolitik etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Başka bir çalışmada, bu bitkinin koroner arter hastalığı için risk faktörlerini azaltmada etkili olduğu belirtilmiştir (Hajizadeh-Sharafabad vd., 2016). Tüm bu özellikleri nedeniyle Gundelia, geleneksel tıpta yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Çoruh vd., 2007; Polat, 2012).

Ülkemizde geniş bir coğrafyada yetişebilen Gundelia'nın yüksek biyoyararlanımı, fenolik bileşenleri ve zengin antioksidan kapasitesi, günlük diyetlerde kullanımını önermektedir (Konak vd., 2017). Gundelia cinsi içerisinde ilk tanımlanan tür *Gundelia tournefortii*'dir ve diğer türlerin bu türle sinonim olduğu düşünülmektedir. Türkiye'de ilk kez tanımlanan tür *Gundelia colemerikensis* olup, *Gundelia rosea*'nın karakteristik özelliklerine ışık tutmuştur (Fırat, 2017). İlaç endüstrisi için biyofarmasötik potansiyeli desteklenen *Gundelia rosea*'nın kimyasal kompozisyonu, antioksidan ve enzim inhibisyon içerikleri ile ilgili ilk çalışma, Dalar ve arkadaşları tarafından 2019 yılında gerçekleştirilmiştir (Dalar vd., 2019).

1.1.2 Gundelia'nın Ekolojik ve Taksonomik Önemi

Gundelia, Türkiye genelinde, genellikle 'Kereng' veya 'Kenger' olarak bilinen, kalın ve çok yıllık bir bitki türüdür. Anadolu'da bulunan Gundelia türleri, yöresel adlarıyla da bilinmektedir; bunlar arasında Kênger, Qorav, Kereng, Kerenk, Keven, Kengel, Has kanger, Acı kenger ve Eşek dikenini gibi isimler yer almaktadır. Bu bitki, sakız gibi sütlü bir salgı üreterek dikkat çekmektedir. Yaprakları tek saplı ve güçlü dikenli-dişli olup, çiçekleri morfolojik olarak homojen ve diskoid bir yapıya sahiptir. *Eryngium L.* benzeri yoğun başçıklar halinde toplanmıştır. Salgısı, çeşitli sağlık sorunları için kullanılır;

örneğin dondurma yapımında, gastrit tedavisinde, kulak rahatsızlıklarında ve çiğneme güçlüğü gibi durumlarda faydalı olduğu bilinmektedir (Açar vd., 2021).

Gundelia cinsine ait bazı türler, geleneksel tıpta çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmakta ve bazı türlerinin fitokimyasal bileşenleri anti-kanser özellikler taşıdığı araştırmalarla gösterilmiştir (Dalar vd., 2019).

Türkiye’de birçok Gundelia türü bulunmakta, ancak 2000’li yıllara kadar bu cinsin yalnızca tek bir türle temsil edildiği bilinmektedir. Son yıllarda, bu cins hakkında daha fazla yeni tür tanımlanmıştır (Açar vd., 2021). Makro ve mikromorfolojik özellikleri nedeniyle, Gundelia cinsinin taksonomik sınıflandırması oldukça zordur (Wortley vd., 2007). Türkiye’de toplamda 22 tür Gundelia bulunmaktadır ve bu türler 2007 iki ana gruba ayrılabilir (Fırat, 2021).

1.1.3 *Gundelia cappadocia* Fırat

Gundelia cappadocica, ülkemizde Nevşehir, Kayseri, Kırşehir ve Yozgat illeri, Kapadokya (Kapadokya) bölgesine endemik olarak yetişen bir bitkidir. *Gundelia cappadocica* yaklaşık 900-1400 m’de kayalık, kireçtaşı ve magmatik yamaçlarda yetişmektedir. *Gundelia cappadocica* en lezzetli ve en çok tüketilen tür olmanın yanında, güveç veya yumurtalı olarak pişirilerek tüketilir ve elde edilen sakızı çiğnenir (Fırat, 2021). *Gundelia cappadocica*, Nevşehir’de yerel halk tarafından “Kenger” olarak bilinir (Fırat, 2013).

1.2 ADME

İlacın etkinliğini belirleyen konak canlı davranışlarının etkilerini ortadan kaldırmaya yönelik yapılan çalışmalar, farmakokinetik bilim dalı ile incelenir. Farmakokinetik, ilaçların vücutta hareketini, yani vücuda alındıktan sonra nasıl emildiğini, dağıldığını, metabolize olduğunu ve son olarak nasıl atıldığını açıklayan bir alandır. İlaçlar, genellikle hastalıkları tedavi etmek ya da semptomları hafifletmek amacıyla kullanılır. Ancak, bir ilacın etkili olabilmesi için vücutta doğru bir şekilde hareket etmesi gerekmektedir. Bu hareketin sağlıklı bir biçimde gerçekleşmesi, maksimum verimle sonuçlanması ise farmakokinetik bilim dalı tarafından incelenir. Başka bir deyişle, ilaçların vücutta izlediği yolculuğu ele alan bir alt disiplindir (Gleichmann, 2024).

Farmakokinetik süreç, dört temel aşamadan oluşur ve bu aşamalar ADME olarak bilinir. Bu aşamalar, ilacın vücuttaki yolculuğunu daha detaylı bir şekilde anlamamıza

yardımcı olur. ADME, **Absorption (Emilim)**, **Distribution (Dağılım)**, **Metabolism (Metabolizma)** ve **Excretion (Atılım)** olmak üzere dört temel aşamayı ifade eder ve ilaç tedavisinin etkinliği ile güvenliği açısından oldukça önemlidir. ADME aşamalarının her birinin detaylı bir şekilde anlaşılması, ilaçların terapötik etkilerinin artırılması ve yan etkilerinin azaltılması için kritik rol oynar. Bu aşamalar, ilaçların vücuttaki davranışlarını ve etkilerini belirlerken, tedavi sürecinde doğru kullanım için gereklidir.

1.2.1 Absorbsiyon

Absorpsiyon, ilacın vücuda alındıktan sonra emilimini ve kan dolaşımına geçişini tanımlar. Bu aşamada, ilaç uygulama yoluyla alınır ve emilim oranı ile hızı; ilaç formülasyonu, uygulama yolu ve gastrointestinal sistem gibi faktörlere bağlı olarak değişir. Örneğin, p-Glikoprotein, bazı antikanser ilaçların oral biyoyararlanımını engelleyebilir ve bu durum tedavi sürecinde önemli etkiler yaratabilir (Sparreboom, vd., 1997). Emilim aşamasında vücuda alınan ilaç, hedef bölgelere ulaşabilmesi için doğru hız ve oranda kana karışmalıdır (SwissADME, 2024).

1.2.2 Dağılım

Dağılım aşamasında, ilaç kan dolaşımına girdikten sonra vücuttaki hedef dokulara taşınır. İlacın vücuttaki dağılımı, kan-beyin bariyeri gibi biyolojik engeller ve ilaçların çözünürlük özellikleri gibi faktörlere bağlıdır. İlaçların etkili bir şekilde hedef bölgelere ulaşabilmesi için, bu aşama önemli bir rol oynar. İlaçların hedef bölgelere ulaşma hızları ve oranları, tedavinin etkinliğini doğrudan etkiler (Gleichmann, 2024).

1.2.3 Metabolizma

Metabolizma aşamasında, ilaç vücutta kimyasal olarak dönüşüme uğrar ve bu dönüşüm genellikle karaciğerde gerçekleşir. Karaciğer enzimleri, ilaçları aktif bileşenlerine dönüştürerek, vücutta etkili olmalarını sağlar. İlaç metabolizması, birçok enzim ve reseptör aracılığıyla gerçekleşir ve bu süreç, ilaçların vücutta etkin bir şekilde kullanılabilmesi için oldukça önemlidir (Guengerich, 2008). Metabolizma süreci, aynı zamanda ilaçların zararlı etkilerinin ortadan kaldırılmasında da rol oynar (Gleichmann, 2024).

1.2.4 Atılım

Atılım aşaması, ilacın vücuttan atıldığı süreçtir. Bu aşama, ilaçların idrar, dışkı ve diğer yollarla vücuttan uzaklaştırılmasını sağlar. Atılım süreci, ilacın terapötik etkilerinin

sonlandırılması ve vücutta birikmesinin engellenmesi için gereklidir (Figge vd., 2004). İlaçların atılımı, tedavi sürecinin sonlanmasında ve ilacın vücutta zarar vermemesi için büyük bir önem taşır.

ADME aşamaları, bir ilacın farmakokinetiğini etkileyen çeşitli faktörleri içermekte olup, bu faktörlerin doğru bir şekilde anlaşılması, ilaç tedavisinin etkinliğini artırmada ve yan etkileri azaltmada kritik bir rol oynar. Her aşamanın incelenmesi, ilaçların doğru bir şekilde uygulanmasını ve tedavi sürecinde başarıyı sağlayan temel unsurlardır (Gleichmann, 2024).

Bileşiklerin ADME özellikleri, SwissADME web sunucusu aracılığıyla hesaplanabilir (SwissADME, 2024). SwissADME, moleküllerin SMILES kodları girilerek biyoyararlanım radarı, fizikokimyasal özellikler, lipofilisite, su çözünürlüğü, farmakokinetik özellikler ve ilaç benzerliği gibi birçok önemli parametreyi hesaplamaya yardımcı olur. Bu hesaplamalar, bileşiklerin farmakolojik ve toksikolojik özelliklerini analiz etmek için kullanılır ve ilaç olma potansiyelini önceden tahmin etmek için önemli bir araçtır (Daina, 2017).

Teorik çalışmalar, deneysel çalışmalardan önce bileşiklerin farmakolojik ve toksikolojik özelliklerini hesaplayarak, bu bileşiklerin ilaç olma olasılıklarını değerlendirmeye yardımcı olur. ADME çalışmaları, bir bileşiğin biyolojik sisteme girişinden itibaren, vücuttan atılmasına kadar olan süreci matematiksel modellerle tanımlar. Bu tür hesaplamalar, ilaçların vücutta nasıl hareket edeceğini anlamak ve ilaç tasarımına yönelik doğru kararlar almak için önemli veriler sunar (Daina, 2017).

ADME hesaplamaları, ilaç adayı olarak belirlenen moleküllerin biyoyararlanım radarı, fizikokimyasal özellikleri, lipofilisite ve farmakokinetik özellikleri gibi verilerini inceleyerek bu moleküllerin potansiyelini analiz eder. Bu bilgiler, ilaç geliştirme sürecinde hangi bileşiklerin sentezlenip test edileceğine karar vermekte büyük yardımcıdır. Ayrıca, ADME özellikleri, bileşiklerin vücuttan nasıl elimine edileceği ve hedef proteinlerine nasıl ulaşacağı konusunda da bilgi verir. Bu süreç, ilaç tasarımının erken aşamalarında, zaman ve maliyet tasarrufu sağlamak için oldukça faydalıdır. Moleküllerin yüksek biyolojik aktivite gösterirken, aynı zamanda düşük toksisiteye sahip olması beklenir. In silico (bilgisayar destekli) yöntemler, moleküllerin ADME parametrelerini tahmin etme konusunda önemli bir rol oynar. Bu yöntemler, moleküler yapı kullanılarak bileşiklerin farmakokinetik özelliklerini analiz eder ve potansiyel ilaç adaylarını belirlemede önemli bir araçtır. Lipinski ve arkadaşları, aktif bileşiklerin fiziko-

kimyasal özelliklerini belirlemek için aralıklar tanımlamıştır. Bu özellikler, potansiyel ilaç adaylarının biyoyararlanımını tahmin etmede kullanılır. Yeni hibrit bileşiklerin farmakokinetik özelliklerinin değerlendirilmesi, ilaç geliştirme aşamasında büyük bir önem taşır (Daina, 2017).

1.3 Lipinski'nin Beş Kuralı ve İlaç Adayları

Farmakokinetik ve fizikokimyasal parametreler arasındaki ilişkiyi açıklayan Lipinski'nin beş kuralı, ilaç adayı moleküllerinin biyolojik aktivitesini değerlendirirken önemli bir kılavuzdur (Lipinski vd., 2012). Bu kurallar, moleküllerin ilaç benzerliğini ve oral biyoyararlanım olasılıklarını değerlendirmeye yardımcı olur (Daina vd., 2014). Lipinski'nin beş kuralına uyan moleküller, genellikle klinik deneyler aşamasında daha düşük eliminasyon oranlarına sahip olma eğilimindedir (Kurnaz, 2021). Bilgisayar destekli ilaç tasarımı (CADD), ADME tahminlerinin doğruluğunu artırmaya yardımcı olmak için büyük bir potansiyele sahiptir. Sonuç olarak, farmakokinetik analizler ve ADME özelliklerinin doğru bir şekilde hesaplanması, ilaç tasarımının erken aşamalarında büyük avantajlar sağlar. Moleküllerin biyoyararlanım, toksisite ve etkinlik gibi parametrelerinin doğru bir şekilde tahmin edilmesi, ilaç geliştirme sürecinde başarı oranlarını artırır ve daha etkili tedavi yöntemlerinin ortaya çıkmasına katkı sağlar (Daina, 2017).

1.4 SARS-COV-2 ve Koronavirüsler

Koronavirüsler, RNA yapısında olan, insanlarda ve pek çok memeli türünde yaygın olarak enfeksiyona neden olabilen virüs grubundandır. Enfeksiyon süreçlerinde önemli bir rol oynayan bu virüsler, hücreye giriş için Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2 (ACE2) reseptörünü kullanır. Zarflı RNA virüsleri olarak sınıflandırılan koronavirüsler, çevresel faktörlere karşı oldukça dirençlidir ve bu özellikleri bulaşıcılıklarını artırır. İnsanlarda enfeksiyona neden olabilen yedi tip koronavirüs tanımlanmıştır; bunlardan biri olan SARS-CoV-2, ilk olarak 2019 yılının Aralık ayında Çin'in Hubei eyaletinde Wuhan şehrinde tespit edilmiştir. SARS-CoV-2, çok kısa bir süre içinde geniş bir popülasyona yayılmış, ilk olarak Çin'de epidemiye, ardından dünya genelinde bir pandemiye neden olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Şubat 2020'de bu virüsün neden olduğu hastalığı COVID-19 olarak adlandırmış ve virüsü Şiddetli Akut Solunum Sendromu-Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak tanımlamıştır (Carlos vd., 2020).

COVID-19'un başlıca klinik belirtileri arasında yüksek ateş, öksürük, balgam çıkarma, genel halsizlik, kas ağrıları (miyalji) ve nefes darlığı yer almaktadır. Daha nadir olarak ise ishal, mide bulantısı, kusma, baş dönmesi veya baş ağrısı gibi semptomlar gözlemlenmektedir. Hastalığın şiddeti kişiden kişiye değişiklik gösterir; bazı vakalarda bu semptomların hiçbiri ortaya çıkmazken, bazı hastalarda ise akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), solunum yetmezliği, şok veya çoklu organ yetmezliği gibi ağır komplikasyonlar görülebilmektedir (Bulut & Kato, 2020).

1.5 ACE2: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2 (ACE2), koronavirüslerin insan ve diğer memelilerdeki hücrelere girmesinde kritik bir rol oynayan bir integral membran proteinidir. Koronavirüsler, sistemik bozukluklara yol açabilen RNA virüsleridir ve SARS-CoV-2 gibi virüsler, hücrelere giriş yapmak için ACE2'yi reseptör olarak kullanmaktadır. İlk çalışmalar, SARS-CoV-2'nin bu enzime bağlanarak immün sistem hücrelerinden kaçarak hücre içine girdiğini göstermiştir. Bu nedenle, ACE2 eksprese eden hücreler, virüsün hedef hücreleri olarak kabul edilmektedir (Hoffmann vd., 2020).

SARS-CoV-2'nin hücreye giriş mekanizması üzerine yapılan ilk çalışmalarda, virüsün konak hücreye bağlanabilmek için ACE2 adı verilen integral membran proteinini kullandığı ve bu yolla hücre içine giriş yaptığı belirlenmiştir. ACE2 reseptörünün SARS-CoV-2 enfeksiyonundaki rolü, ACE2 eksprese eden hücrelerin virüs için hedef haline gelmesine neden olmaktadır. SARS-CoV-2'nin ACE2'ye bağımlılığı, COVID-19'un alt solunum yolu enfeksiyonu ve enterit gibi klinik belirtilerini açıklamaktadır. Aynı zamanda, vasküler endotelyum ve kardiyak miyositlerde ACE2 ekspresyonunun varlığı, COVID-19 hastalarında görülen akut kardiyak hasar vakalarının sebeplerinden biri olarak gösterilmektedir (Qureshi vd., 2020).

ACE2, N-terminalli peptidaz M2 ve C-terminalli kolektin renal amino asit taşıyıcı alan içeren bir proteindir. Ayrıca, çinko içeren bir metaloenzim olarak sınıflandırılmaktadır. ACE2'nin en çok bulunduğu hücreler arasında ince bağırsak enterositleri, akciğer alveoler epitel hücreleri, çeşitli organlardaki arteriyel düz kas hücreleri ve arteriyel ile venöz endotel hücreleri yer almaktadır. Bunun yanı sıra, ACE2'nin mRNA'sının striatum, serebral korteks, beyin sapı ve hipotalamus gibi beyin bölgelerinde de bulunduğu bilinmektedir (Yan vd.,2020).

Fizyolojik rolü, anjiyotensin I'in anjiyotensin 1-7'ye dönüşümünü sağlamak olan ACE2, vazokonstriktör olan anjiyotensin II'nin metabolizmasını düzenlemekte önemli bir işlev üstlenmektedir. Anjiyotensin I, ACE tarafından anjiyotensin II'ye dönüştürülürken, ACE2 bu durumu tersine çevirir ve anjiyotensin 1-7'ye dönüştürerek vazodilatör etkiler yaratır (Turner, 2015).

1.6 COVID-19 ve ACE2 İlişkisi

SARS-CoV-2'nin ACE2 üzerinden hücrelere girişi, COVID-19'un patogeneğinde önemli bir unsur olarak öne çıkmaktadır. ACE2'nin varlığı, virüsün hedef hücrelerini belirlemekte ve COVID-19'un çeşitli klinik belirtilerini anlamada yardımcı olmaktadır. Dünya İnme Örgütü tarafından yapılan incelemelerde, COVID-19 süresince iskemik inme riskinin yaklaşık %5 olduğu bildirilmiştir (Qureshi vd., 2020).

Bu durumun, SARS-CoV-2'nin beyindeki endotel ve arteriyel düz kas hücrelerinde bulunan ACE2 reseptörlerine olan afinitesiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Kalp, akciğer, böbrekler ve bağırsak gibi birçok dokuda eksprese olan ACE2, arterial ve venöz endotelyal hücreler ile akciğerin tip I ve tip II alveolar epitel hücrelerinde de önemli bir rol oynamaktadır. ACE2'nin bu çeşitli dokulardaki varlığı, virüsle ilişkili patolojik durumların anlaşılmasında kritik öneme sahiptir. SARS-CoV-2'ye ait spike proteini (S proteini), hücre yüzeyindeki ACE2 reseptörlerine bağlanarak virüsün hücreye girişini kolaylaştıran bir serin proteaz enzim grubu ile etkileşime geçer. Bu serin proteaz grubu Transmembran Serin Proteaz 2 (TMPRSS2) olarak bilinir. TMPRSS2, epitel hücrelerin yüzeyinde yaygın olarak eksprese edilen, kendini parçalayan bir tip II transmembran serin proteazdır ve virüsün hücreye giriş sürecini hızlandırarak enfeksiyonun yayılmasını sağlar (National Library of Medicine, 2020).

Koronavirüslerin tarihine bakıldığında, insanlarda ve hayvanlarda enfeksiyon yapabilen geniş bir virüs grubundan oluştuğu görülmektedir. Bu virüs ailesinin yedi farklı türü insanlarda enfeksiyona yol açabilmektedir. Bunlardan üç tanesi ise dünya çapında büyük salgınlara neden olmuştur: SARS-CoV-1 (2002'de Çin'de keşfedilmiştir), MERS-CoV (2012'de Suudi Arabistan'da ortaya çıkmış ve başlıca Orta Doğu'da yayılmıştır) ve SARS-CoV-2 (2019 yılında Çin'in Hubei eyaletinde ortaya çıkmıştır). SARS-CoV-2'nin zoonotik bir kökene sahip olduğu düşünülmektedir; zira ilk vakaların çoğu Wuhan'da yerel bir hayvan ve deniz ürünleri pazarı ile ilişkilendirilmiş olup, virüsün hayvanlardan insanlara bulaşmış olabileceği görüşü ağırlık kazanmaktadır (TC Sağlık Bakanlığı, 2022).

SARS-CoV-2'nin tanımlanması amacıyla yapılan çalışmalarda, hastaların alt solunum yollarından alınan örneklerin ayrıntılı dizi analizi sonucunda daha önce insanlarda görülmemiş yeni bir virüs olduğu anlaşılmıştır. Bu yeni virüs, kısa sürede dünya çapında yayılarak DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir (The Guardian, 2020).

DSÖ, 2020 yılının Şubat ayında bu virüsü Şiddetli Akut Solunum Sendromu-Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak tanımlamış ve neden olduğu hastalığı COVID-19 ismiyle tanımlamıştır (Carlos vd., 2020).

Viral enfeksiyonlar sırasında enfeksiyon süreci, virüsün konak hücrelerin yüzeyinde bulunan belirli reseptörlere bağlanması ile başlamaktadır. SARS-CoV-2 virüsünün hücreye girişi, konak hücre yüzeyindeki ACE2 reseptörleri aracılığıyla sağlanır ve bu süreçte spike proteinleri önemli bir rol oynar. S proteinleri, ACE2'ye bağlanarak virüsün hücre içine girişine olanak tanır ve virüs böylece konak hücreye girdikten sonra hızla çoğalarak enfeksiyonun yayılmasını sağlar. ACE2 reseptörlerinin COVID-19 enfeksiyonundaki önemi, virüsün ACE2 eksprese eden hücreleri hedef alarak bu hücrelerin bulunduğu dokularda ağır hasarlara yol açmasına neden olmasıyla açıklanabilir (Hoffmann vd., 2020).

SARS-CoV-2'nin hücre içine girişi sırasında ACE2 reseptörüne bağlanmasının yanı sıra, TMPRSS2 enziminden de yardım aldığı belirlenmiştir. TMPRSS2, pek çok dokuda bulunan ve epitel hücre yüzeylerinde kendini parçalayan bir tip II transmembran serin proteazdır. Bu enzimin varlığı, virüsün hücreye giriş sürecini hızlandırarak enfeksiyonun yayılmasına katkı sağlar (National Library of Medicine, 2020).

ACE2 reseptörü yalnızca solunum yolu hücrelerinde değil, aynı zamanda kalp, böbrek ve bağırsak gibi birçok organda da yaygın olarak eksprese edilmektedir. Bu durum, COVID-19 enfeksiyonunun sadece solunum sistemi ile sınırlı kalmayıp, diğer organlarda da hasara yol açabileceğine işaret etmektedir. SARS-CoV-2'nin özellikle ACE2 eksprese eden hücreleri hedef alması, enfeksiyonun daha yaygın ve ağır bir çizelge çizmesine ve multisistemik hasarlara neden olmasına yol açar. Enfeksiyonun akciğerler dışında böbrek, kalp ve bağırsak gibi organlarda da ciddi komplikasyonlara neden olması, ACE2 reseptörlerinin bu dokularda geniş bir şekilde dağılım göstermesi ile açıklanmaktadır (Wazny vd., 2020; Han vd., 2021).

Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonu tedavisinde farklı yöntemler kullanılmıştır. Virüsün yayılmasını kontrol altına almak amacıyla maske kullanımı, sokağa çıkma yasakları ve sosyal mesafe kuralları gibi toplum sağlığını koruyucu önlemler uygulanmış ve bu sayede hastalığın yayılma hızı azaltılmaya çalışılmıştır. Ultraviyole ışınlarına ve yüksek sıcaklığa duyarlı bir yapıya sahip olan SARS-CoV-2, zarflı bir virüs olduğu için lipid çözücüler karşısında savunmasızdır. Bu yüzden, eter, alkol ve klorlu dezenfektanlar gibi kimyasallar, virüsü inaktive etme kapasitesine sahiptir. Bu özelliklerinden dolayı, ellerin sık sık yıkanması, kişisel hijyene dikkat edilmesi ve kalabalık ortamlardan uzak durulması önemle tavsiye edilmiştir. Ayrıca, solunum yolu enfeksiyonu belirtileri gösteren bireylerle, evcil ya da vahşi hayvanlarla temasın sınırlandırılması gerektiği de vurgulanmıştır (Buruk & Ozlu, 2020).

Her ne kadar SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yönelik güvenliği ve etkinliği kanıtlanmış özel bir antiviral tedavi bulunmasa da, bazı antiviral ilaçların hastalığın erken dönemlerinde kullanımının fayda sağlayabileceği düşünülmüştür. Hidroksiklorokin ve lopinavir/ritonavir gibi ilaçlar COVID-19 tedavisinde etkinliği düşük olduğu için kullanımdan kaldırılmıştır. Öte yandan, ağır COVID-19 vakalarında "Remdesivir" isimli antiviral ilaç etkili bir çözüm olmamasına rağmen kullanılmaya devam edilmiştir. Yapılan randomize kontrollü çalışmalar, favipiravirin ayakta tedavi gören hastaların hastaneye yatış oranlarını ya da COVID-19 kaynaklı ölüm oranlarını azaltmada etkili olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, COVID-19 salgını sebebiyle aşı geliştirme ve uygulama süreçleri oldukça hızlı bir şekilde yürütülmüş ve sonuçlandırılmıştır. Bu aşılar, belirli bir organizmanın zayıflatılmış veya inaktive edilmiş kısımlarını içermekte ve bu yöntem ile bağışıklık sistemini virüse karşı güçlendirmeyi amaçlamaktadır. SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yatkınlık, bireyden bireye değişkenlik göstermekte olup hastalığın ağır ya da hafif geçirilmesinde rol oynayan birçok parametre tanımlanmıştır. Örneğin, D vitamini eksikliği, influenza ve akut solunum sıkıntısı sendromu gibi hastalıklarla ilişkili bulunmuş ve bağışıklık sistemi üzerindeki modülatör etkileri nedeniyle SARS-CoV-2 ile ilişkisi araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda, D vitamini seviyesinin 30 ng/mL'nin üzerine çıkarılmasının ve belirli bir süre boyunca D vitamini takviyesi alınmasının, COVID-19'dan korunma ve hastalığın şiddetini azaltmada etkili olabileceğine dair bulgulara ulaşılmıştır (Çaykara, 2022).

Ayrıca, C vitamini uygulamasının yoğun bakımda yatış süresini ve mekanik ventilasyon gereksinimini azalttığına dair veriler bulunmaktadır. Bununla birlikte, alfa-

lipoik asidin diyabet hastalarını SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı koruyucu etki gösterebileceği de raporlanmıştır (Prasad & Öztürk, 2021).

Hastalığın şiddeti kişiden kişiye farklılık göstermekte olup, yaş, hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kardiyovasküler hastalıklar ve diğer kronik rahatsızlıkların varlığı klinik durumu ağırlaştırabilmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yatkınlıkta rol oynayan önemli bir başka faktör ise genetik mutasyonlardır. Akciğerdeki anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) ekspresyonunun yaşla birlikte artış gösterdiği ve bu durumun yetişkin ile yaşlı grupta COVID-19'un daha ağır bir seyir izlemesine katkıda bulunduğu öne sürülmektedir (Çaykara, 2022).

SARS-CoV-2 örneklerinin düzenli olarak genomunun dizilenmesi ve viral genom mutasyonlarının izlenmesi, hem tanısal testlerin performansını gözden geçirmekte hem de mevcut ve gelecekte geliştirilecek aşılarda etkinliğini izlemek açısından oldukça önemlidir. SARS-CoV-2'nin daha fazla varyant kazanması ve daha öldürücü bir türe dönüşme riski göz önünde bulundurularak, viral mutasyonların takip edilmesi, hasta profilleri, coğrafi konumlar, semptomlar ve tedavi yanıtları gibi verilerin detaylı bir şekilde incelenmesi büyük bir gereklilik olarak görülmektedir. Koyama ve arkadaşları, SARS-CoV-2'nin tanımlanmasından kısa bir süre sonra 48 farklı SARS-CoV-2 genom dizisini incelemiş ve 80 varyant tespit etmiştir. Bu varyantlardan 43'ü yanlış, 21'i eş anlamlı, 11'i kodlanmamış, 3'ü delesyon ve 2'si kodlanmamış delesyon şeklindedir (Koyama vd., 2020).

SARS-CoV-2 virüsünün solunum sistemini hedef almasının başlıca nedeni, akciğerlerin geniş yüzey alanı ve savunmasız yapısıdır. Virüs, ACE2 eksprese eden hücreleri konak olarak kullanır ve bu hücrelerin akciğerde yoğunlukla bulunması virüsün akciğerlerde çoğalmasını kolaylaştırır. Özellikle alveolar epitelyal tip II (AECII) hücreleri, SARS-CoV-2 için bir rezervuar görevi görerek viral replikasyonu desteklemektedir. SARS-CoV-2 spike (S) glikoproteini, virüsün konak hücreye girişine olanak sağlamak amacıyla ACE2'ye bağlanır (Zhang, vd., 2020).

ACE2, anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşümünü sağlayan bir karboksipeptidazdır ve çoğunlukla hücre zarına bağlı halde bulunur. ACE2'nin membrana bağlı formu anjiyotensin II'yi anjiyotensin 1-7'ye indirger ve bu süreç, vazokonstriksiyon, inflamasyon ve tromboz gibi zarar verici etkileri önler. Artan anjiyotensin 1-7 üretimi, G-proteinine bağlı Mas reseptörlerine bağlanarak koruyucu etki gösterir. ACE2, burun, akciğer, göz, ince bağırsak, kalp, karaciğer, pankreas, böbrek ve

beyin gibi birçok organda eksprese edilmekte olup SARS-CoV-2'nin vücutta geniş bir yayılma alanı bulmasına katkı sağlamaktadır. SARS-CoV-2 S proteini ACE2'ye bağlandığında bu reseptörün aktivitesi ve ekspresyonu azalmakta, bu da renin-anjiyotensin sistemini bozarak anjiyotensin II seviyesinin artmasına ve ağır akciğer hasarına yol açabilmektedir (İnal vd., 2020). ACE2, anjiyotensin (Ang) I ve II, apelin ve nörotensini parçalayan bir karboksipeptidazdır. İnsan ACE2 proteini, X kromozomunda yer alan 18 ekzon içeren ACE2 geninden kodlanmakta olup, 806 amino asitli ve çinko içeren bir metalopeptidazdır. Renin-anjiyotensin sistemi içerisinde ACE2, vazokonstriktör ve proliferatif peptit olan anjiyotensin II'yi, vazodilatör ve antiproliferatif özellik taşıyan anjiyotensin-(1-7)'ye dönüştürür. Akciğer, kalp, karaciğer, böbrek gibi birçok organda yoğun bir şekilde eksprese edilen ACE2 reseptörünün ekspresyon düzeyi COVID-19 duyarlılığı ile ilişkilendirilmiş ve çocuklarda düşük ACE2 ekspresyonu seviyeleri nedeniyle COVID-19 riskinin daha düşük olduğu varsayılmıştır (Akbari vd., 2022).

SARS-CoV-2, ACE2 reseptörleri aracılığıyla akciğere girdikten sonra diğer organlara yayılabilir ve bu bölgelerde ACE2 eksprese eden hücreleri enfekte ederek çoklu organ hasarına sebep olabilir (Ni vd., 2020).

COVID-19 nedeniyle hayatını kaybeden bireylerin akciğer dokularında yapılan bir incelemede, ACE2 ekspresyonunun diğer hastalara kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlenmiş ve bu durumun hastalık şiddeti üzerinde etkili olabileceği öne sürülmüştür. Bu hastaların akciğer dokularında yaygın alveolar hasar, akut bronkopnömoni ve SARS-CoV-2 viral proteini ile ilişkili akut akciğer hasarı bulguları kaydedilmiştir (Gheware vd., 2022)

ACE2 ekspresyonu ayrıca, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım ve sigara içen bireylerde farklılık göstermekte olup, sigara içenlerde daha yüksek ACE2 ekspresyonu bulunmuştur. Ek olarak, ACE2 ekspresyonu sigara içenlerde ve aşırı kilolu bireylerde daha yüksek olup, bu durumun COVID-19 enfeksiyonu için risk faktörü oluşturabileceği belirtilmiştir. Bağırsak ve kalp hücrelerinde yüksek ACE2 ekspresyonunun, SARS-CoV-2'nin çoklu organ hasarına yol açabilme riskini artırabileceği ifade edilmektedir. Bu gen ekspresyonu verileri, COVID-19'un çok yönlü klinik sonuçlarını ve hastalık şiddetindeki farklılıkları açıklamada önemlidir (Li vd., 2020).

2 ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Koronavirüsler, hem insanlarda hem de hayvanlarda birçok bulaşıcı hastalığa sebep olabilmektedirler. Bunlar hastalıklardan bazıları, insanlarda COVID-19, şiddetli akut solunum sendromu (SARS), orta doğu solunum sendromu (MERS) kümes hayvanlarında ise kuş enfeksiyöz bronşiti (IBV)'dir (Attia vd., 2020).

COVID-19, MERS veya SARS'ın bitkisel tedavilerinin incelendiği araştırmaların çoğu, özellikle fenolik asitler (yani kumarik asit) ve flavonoidler (yani kuersetin ve mirisetin) gibi polar bileşiklerin kullanımına odaklanmıştır (Mani vd., 2020).

Bunun yanında, klorojenik asitin COVID-19 ve SARS-Cov-2 üzerine yapılan *in silico* çalışmalar bu molekülün proteaz 3CLpro ve farklı viral proteinlere güçlü bir afinite sergilediğini belirtmektedir (Wang vd., 2021). Bunun yanında, otuz beş fenolik asit türevinin SARS-CoV-2'nin yaşam döngüsünde önemli iki proteinin inhibitörleri olarak kullanılabilirliklerinin araştırıldığı bir çalışmada rosmarinik asit, sikorik asit ve klorojenik asit en iyi bileşik seti olarak belirlenmiştir (Shafiq vd., 2023). Elfiky (2020) moleküler docking yöntemi ile yaptıkları bir çalışmada p-kumarik asitin hücre yüzeyindeki HSPA5'e proteinine bağlanarak etki gösterebileceği ve anti-COVID-19 ajanı olabileceğini bildirmiştir (Elfiky, 2020).

Liu vd. (2024) yaptıkları araştırmalarında naringin ve naringenin, gelecekte COVID-19 komplikasyonlarının farklı semptomlarını etkili bir biçimde hafifletilmesinde nutrasötikler veya klinik takviyeler olarak kullanılabilecek anti-COVID ajanları olarak potansiyel sergilediklerini bildirmişlerdir (Liu vd., 2024).

Benzer şekilde, Geiger vd. (2022) asetil salisilik asit ve salisilik asitin anti-COVID-19 özellikleri üzerine yaptıkları araştırmalarında, hücre kültürlerinde SARS-CoV-2 replikasyonunu bastırdığını ve bileşiklerin virüs girişini etkilemezken, 24 saat sonra daha düşük viral RNA ifadesine sebep olduklarını ve viral giriş sonrasında yolların bu moleküllerce inhibe edildiğini saptamışlardır. Diğer taraftan, Srivastava vd. (2021) yaptıkları moleküler simülasyon çalışmasında sinamik asitin ACE2 reseptörüne yüksek afinite ile bağlandığını göstermişlerdir (Srivastava vd., 2021).

Diğer taraftan, *Gundelia cappadocia* Fırat içeriğinde tespit edilen diğer moleküllerin COVID-19 üzerine yapılmış çalışmaları incelendiğinde, krisin üzerine yapılan bir çalışmada krisin-7-O-β-D-glukuronid bileşiğinin Vero E6 hücreleri üzerinde

SARS-CoV-2'nin güçlü inhibitörü ve IC₅₀ değerinin ise 8,72 µM olduğunu saptamışlardır (Yi vd., 2024). Horne ve Vohl (2020) tarafından yapılan *in vivo* bir çalışmada resveratrolün fare veya sıçanlarda ACE2'yi düzenleyici etkisini göstermiştir (Horne & Vohl, 2020).

Beşler vd. (2024) kuersetinin COVID 19 hastalığında umut verici bir ajan olduğunu ve potansiyel olarak hastalık semptomlarını, hastaneye yatış oranlarını, hastanede kalış süresini, noninvaziv oksijen tedavisi ihtiyacını, yoğun bakım ihtiyacını ve mortaliteyi azaltabileceğini göstermiştir.

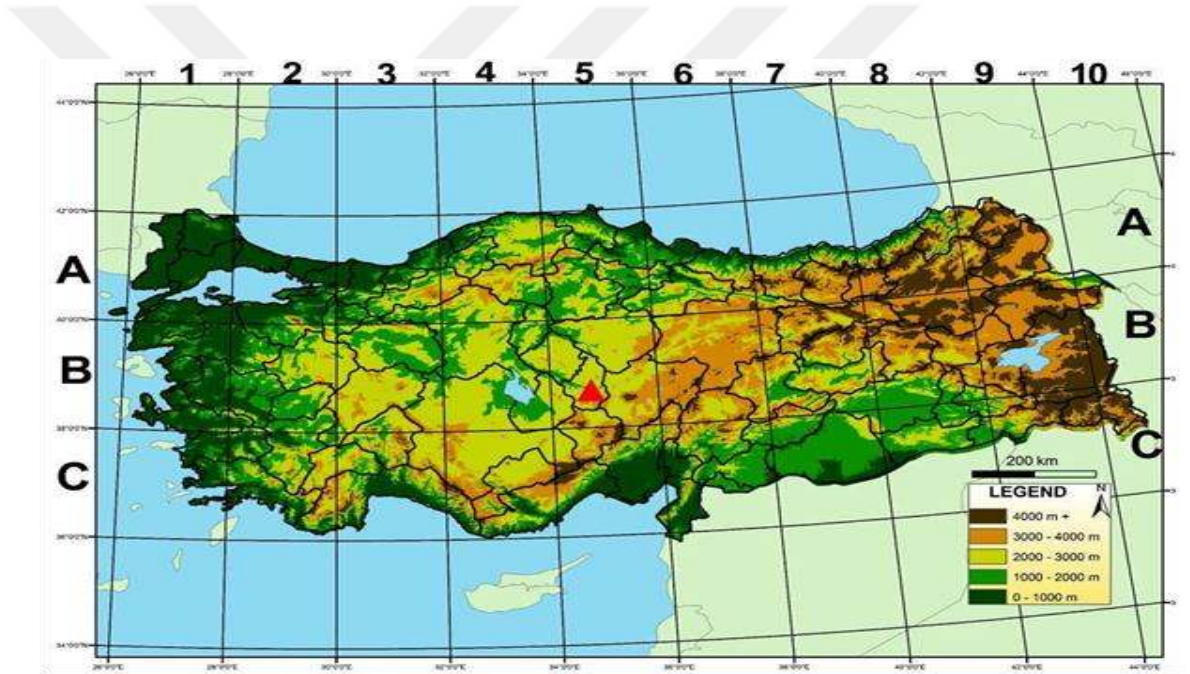
Rehman vd. (2020), yaptıkları *in silico* çalışmalarında rutin SARS-Cov-2 ana proteazı 3CLpro'ya karşı -9,4 kcal/mol bağlanma enerjisine sahip olduğunu tespit etmişlerdir.

3 MATERYAL VE YÖNTEM

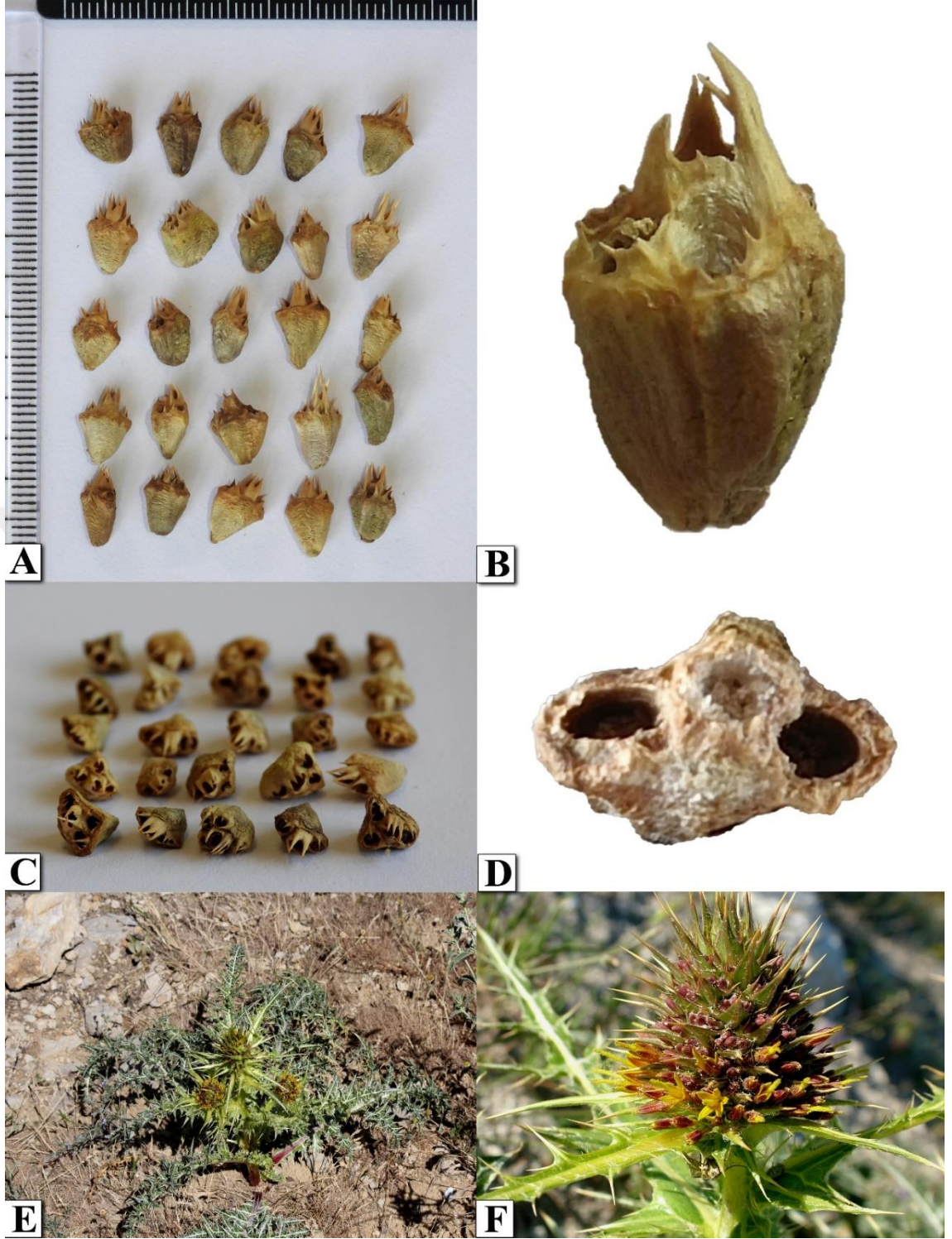
3.1 MATERYAL

3.1.1. Bitki Materyali

Gundelia cappadocica Fırat Türkiye'den toplanmıştır. (B5 Nevşehir ili, Avanos ilçesi, Bozca köyü civarı, 1012 m, 38°45'82" N, 34°59'85" E, coll. 22 Ekim 2023, M. Fırat 35767 (VANF) (Şekil S9-10)). Bitkinin bilimsel teşhisi Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesi'nden Dr. Mehmet FIRAT tarafından yapılmıştır. Fırat (2016; Fırat 2017abc; Fırat 2018ab, Fırat 2019ab, Fırat 2021ab, Fırat 2023)'e göre teşhis edilen bitkinin bir örneği VANF Herbaryumuna bırakılmıştır.



Şekil 3-1. *Gundelia cappadocica* türünün toplandığı Nevşehir Avanostaki lokalitesi (▲)



Şekil 3-2. *Gundelia cappadocica*; **A.** Meyvenin varyasyonları yandan görünüşü (ripe disseminules), **B.** Genel meyve (ripe disseminule), **C.** Meyvenin varyasyonlarının üstten görünüşü (ripe disseminule), **D.** Meyvenin üstten 3 lü hali (ripe disseminule), **E.** Bitkinin genel görünümü, **F.** Çiçeklerden oluşan toplu çiçek durumu (Fırat & Selvi 2023)

3.2 YÖNTEM

3.2.1 Bitki Ekstraktının Hazırlanması

Analiz edilen bitkilerin kurutulmuş örnekleri 10 g alınarak 50 mL etanol içerisinde uygun koşullarda 72 saat bekletilerek elde edilmiştir. Çözücüler bir evaporatör yardımıyla uzaklaştırılmış ve elde edilen etanol ekstraktı su fazına alınmıştır.

3.2.2 HPLC DAD analizi

HPLC DAD analizi, minör değişikliklerle Çayan vd. (2020) tarafından tarif edildiği şekilde gerçekleştirilmiştir. Fenollerin analizi bir HPLC cihazında (Agilent 1200 serisi) gerçekleştirilmiş ve mobil faz aşağıdaki gibi hazırlanmıştır: A: % 83 (suda 0.1 M fosforik asit) ve C: % 17 (% 100 asetonitril) Çözücünün akış hızı 0.8 ml / dak, kolonun sıcaklığı 30 °C ve numune enjeksiyon hacmi 10 µl olarak ayarlanmıştır. Ölçümler 300/200 nm dalga boyunda bir DAD dedektörü kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışmamızda Ace Generix markasının AC18 kolonu (4.6 mm × 250, 5 µm) kullanıldı.

Çizelge 3-1. HPLC-DAD Gradient Sistemi

Zaman	A	C
0	83	17
7	85	15
20	80	20
24	75	25
28	70	30
30	60	40
32	50	50
36	30	70
40	83	17

3.2.3 ACE2 İnhibisyon Çalışmaları

Gundelia cappadocica Fırat'ın etanolik ekstraktının ACE2 inhibisyon kapasitesi ticari kitler (Ray biotech COVID-19 Spike-ACE2 Binding Assay Kit) kullanılarak yapıldı. Çalışmada kit prosedürüne uygun olarak bitki ekstraktları 10 kat seyreltilerek kullanıldı. Testler iki tekrarlı olarak yapıldı. Kullanımdan önce tüm test reaktifleri oda sıcaklığına getirildi. Özet olarak, uygun kuyucuklara test reaktifi, pozitif kontrol ve negatif kontrol örneklerinden 100 µl eklendi. Daha sonra 2.5 saat inkübe edildi. Kit prosedürüne uygun olarak 100 µl test antikoru eklendikten sonra 1 saat inkübe edildi. 1x HRP konjuge anti IgG 100 µl eklendi ve tekrar 1saat inkübe edildi. Sonra her kuyucuğa

100 µl TMB tek adımlı substrat reaktifi eklendi. 30 dakika inkübe edildi. Sonra herbir kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyonu eklendi ve 450 nm de mikro eliza plate okuyucuda (BiyoTek) okundu. Hesaplama aşağıdaki formüle göre yapıldı.

$$\%BI = (P.K. - T.K/PK) \times 100$$

%BI: Bağlanma İnhibisyon Yüzdesi

P.K : Pozitif Kontrolün Optik Danstitesi

T.K : Test Kimyasalının Optik Danstitesi

3.2.4 ADME Analizleri

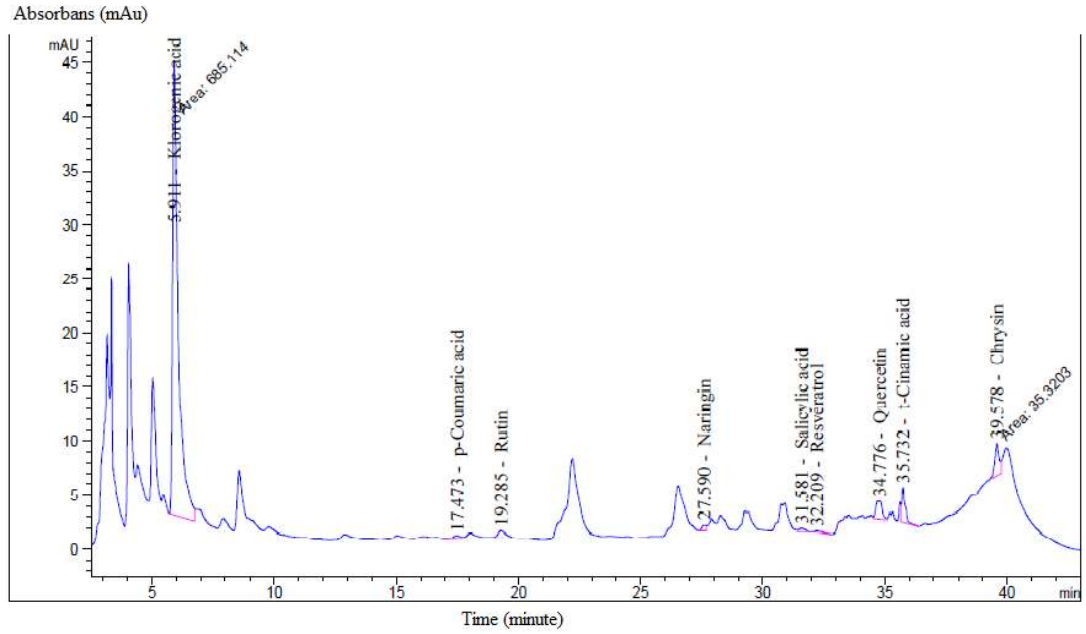
ADME çalışmaları SwissADME web aracı kullanılarak yapıldı (Daina, 2017). ADME çalışmaları için moleküllerin kanonik SMILE yapıları pubchem web sitesinden (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) alındı.

3.2.5 Moleküler Docking Çalışmaları

Bitki içeriğinde tespit edilen bileşiklerin bağlanma afinitesini hesaplamak için CB-DOCK2 web aracı kullanıldı (Liu vd., 2022; Yang vd., 2022). Bileşiklerin 3D yapıları pubchem web sitesinden *.sdf formatında indirildi. Geometrik optimizasyonunu gerçekleştirmek için Gaussian 09 paket programı kullanıldı. Hesaplamalar yapılırken DFT/B3LYP fonksiyoneli ve 6-311G (d,p) baz seti kullanılarak en düşük enerjili yapı elde edildi ve bileşiklerin yapısı Gaussian'da *.pdb formatında kaydedildi. Bileşiklerin kenetlenmesi için hedef reseptör olarak seçilen proteinin X-ışını kristal yapısı (PDB kodu: 7U0N; Çözünürlük 2.61 Å) Protein Data Bank (PDB) web sitesinden (<https://www.rcsb.org/>) *.pdb formatında elde edilmiştir (PDB, 2024). Bu çalışmada, kullanılan bileşiklerin bağlanma enerjileri dikkate alınmıştır. Ekleme sonuçları, molekülün reseptöre bağlandığında en düşük bağ enerjisine sahip bileşiği göstermektedir.

Sunulan çalışma Bitlis Eren Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 2023.21 nolu proje olarak desteklenmiştir.

4 BULGULAR



Şekil 4-1. *Gundelia cappadocica* 'nın etanolik ekstraktının fenolik içeriği.

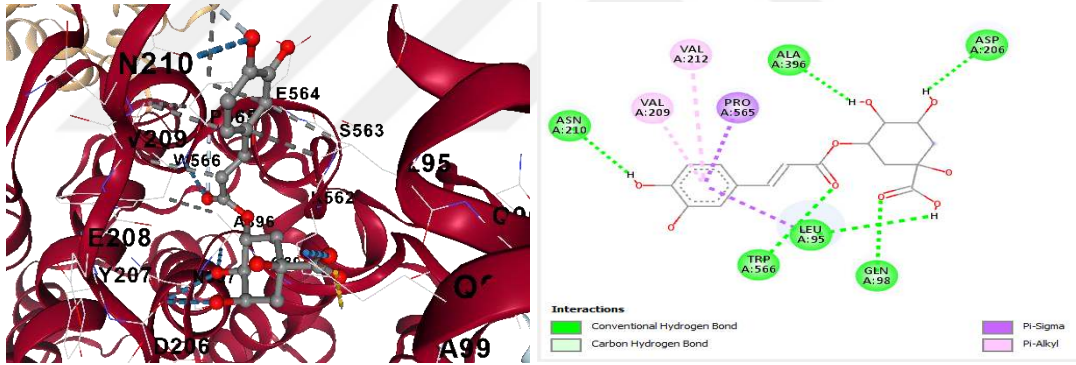
Yapılan analizler sonucunda major komponentler klorogenik asit % 75.596 ve krisin %19.009 olarak tespit edildi. Bunun yanında, kuersetin %2.215, t-sinnamikasit % 1.542, rutin %1.210, naringin %0.317 ve resveratrol % 0.101, oranında bitki içeriğinde tespit edildi.

Çizelge 4-1. *Gundelia cappadocica* 'nın etanolik ekstraktının COVID 19 Spike-ACE2 bağlanma inhibisyon sonuçları

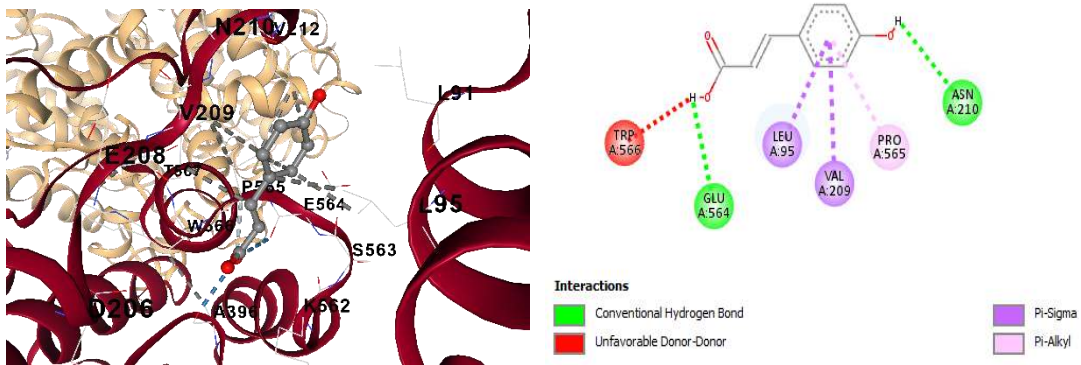
Konsantrasyon (µl)	% <i>G. cappadocia</i> 'nın Bağlanma inhibisyon yüzdesi (%BI)
100	5,76
10	9,61
0,1	5,76
0,01	1,92
0,001	0
0,0001	3,84

Çizelge 4-2. *Gundelia cappadocica*'nın etanolik ekstraktının fenolik içeriğindeki komponentlerin öngörülen ilaç olabilirlik değerlendirmesi. (KA: Klorojenik asit, R:Rutin, NRG: Naringin, RSV: Resveratrol, KRS: Kuersetin, TSA: t-sinamik asit, KR: Krisin, PKA: p-kumarik asit, SA: Salisilik asit

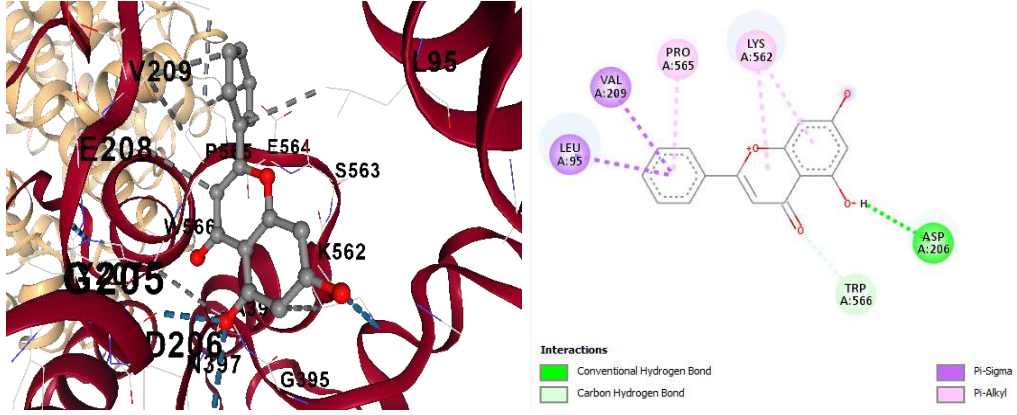
Filtre	KA	R	RG	RSV	KRS	SA	KR	PKA	SA
Lipinski	+	+	-	+	+	+	+	+	-
Ghose	-	+	-	+	+	-	+	+	-
Veber	-	+	-	+	+	+	+	+	+
Egan	-	+	-	+	+	+	+	+	+
Muegge	-	-	-	+	+	-	+	-	-
Biyoyararlanım Puanı	0.11	0.85	0.17	0.55	0.55	0.56	0.55	0.85	0.85



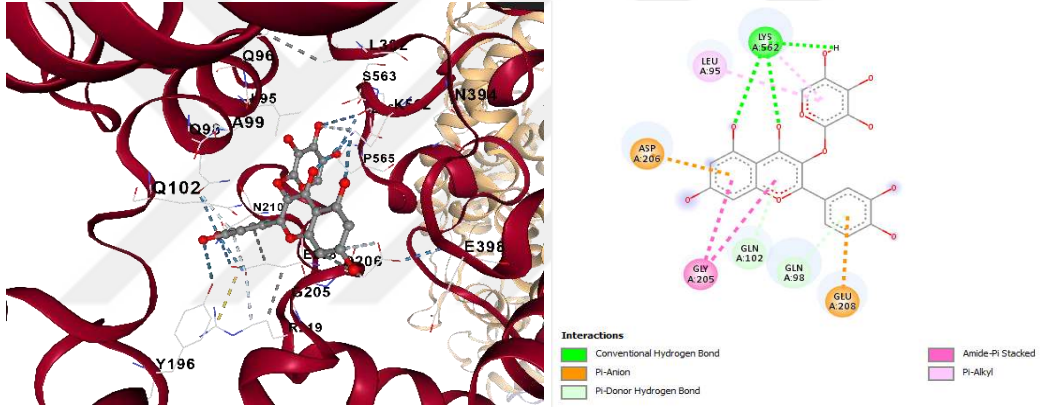
Şekil 4-2. Klorojenik asit ve 7U0N moleküllerinin 3D ve 2D görüntüleri ($\Delta G = -8.3$ kcal/mol)



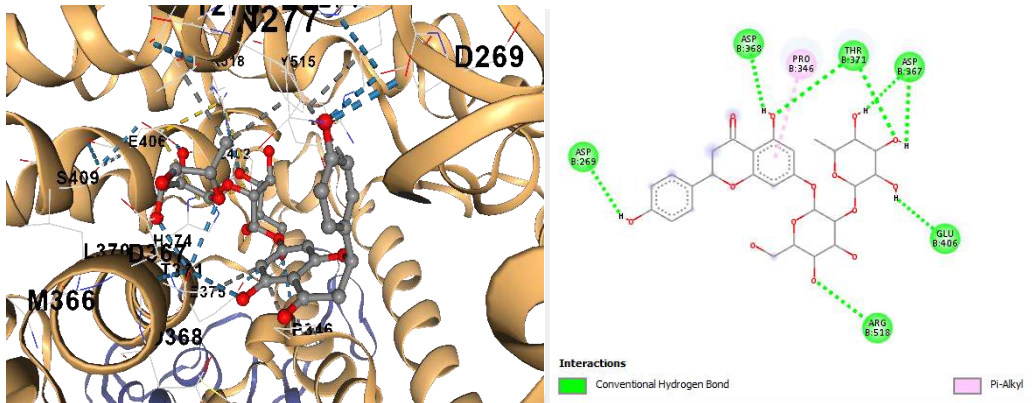
Şekil 4-3. p-Kumarik asit ve 7U0N moleküllerinin 3D ve 2D görüntüleri ($\Delta G = -6.2$ kcal/mol)



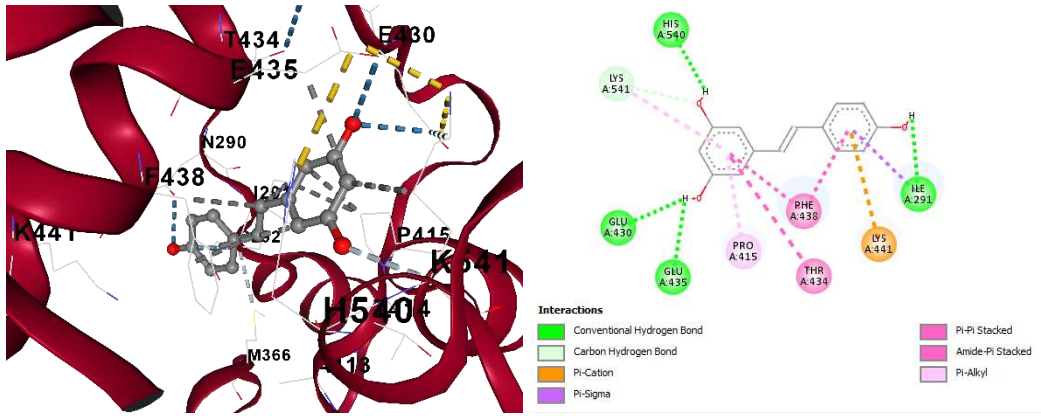
Şekil 4-4. Krisin ve 7U0N moleküllerinin 3D ve 2D görüntüleri ($\Delta G = -8.3$ kcal/mol)



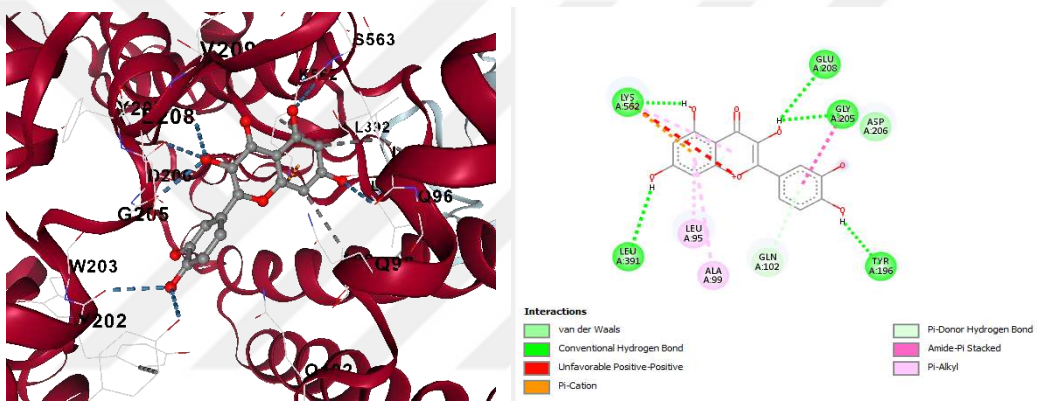
Şekil 4-5. Rutin ve 7U0N moleküllerinin 3D ve 2D görüntüleri ($\Delta G = -8.8$ kcal/mol)



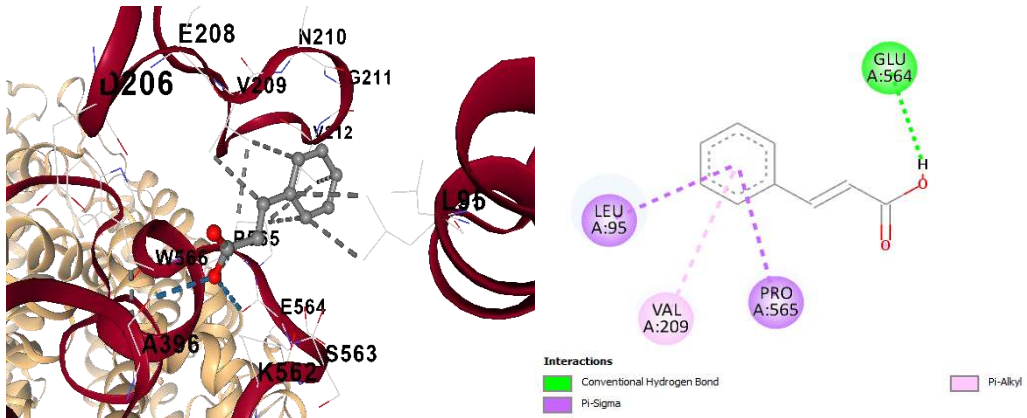
Şekil 4-6. Naringin ve 7U0N moleküllerinin 3D ve 2D görüntüleri ($\Delta G = -9.5$ kcal/mol)



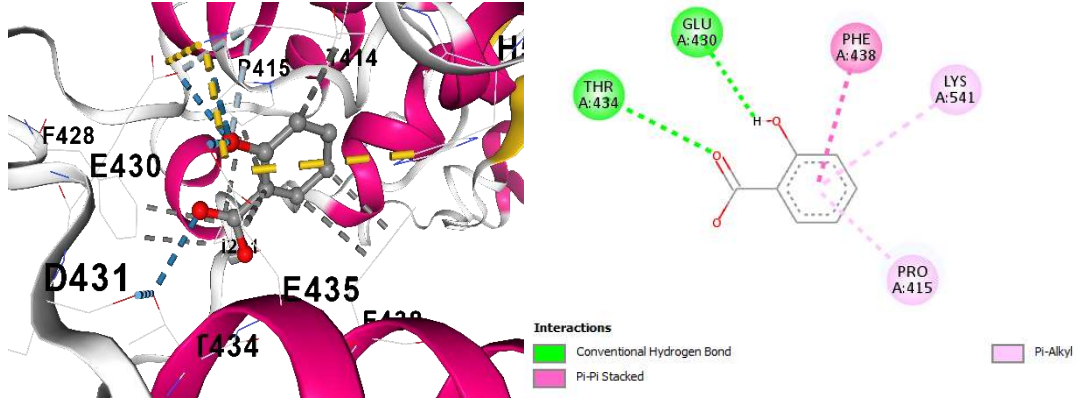
Şekil 4-7. Resveratrol ve 7U0N moleküllerinin 3D ve 2D görüntüleri ($\Delta G = -7.5$ kcal/mol)



Şekil 4-8. Kuersetin ve 7U0N moleküllerinin 3D ve 2D görüntüleri ($\Delta G = -7.9$ kcal/mol)



Şekil 4-9. t-Sinamik asit ve 7U0N moleküllerinin 3D ve 2D görüntüleri ($\Delta G = -7.9$ kcal/mol)



Şekil 4-10. Salisilik asit ve 7U0N moleküllerinin 3D ve 2D görüntüleri ($\Delta G = -5.6$ kcal/mol)

5 TARTIŞMA ve SONUÇ

Dünyada, özellikle Çin, Hindistan, ve Japonya gibi ülkeler ile ve bazı Afrika ülkelerinde insanlar, çok uzun zamanlardan beri bitkileri ilaç olarak kullanmışlardır (Hoareau & DaSilva, 1999). Günümüzde bile bitkiler, bulaşıcı hastalıklar, ağrı, oksidatif stres, kanser, ishal, depresyon, ateş ve tromboz gibi durumlarda tedavi amaçlı kullanıma sahip önemli terapötik kaynaklardır. Bu da, farklı etki mekanizmalarından dolayı bitkilerin anti-COVID-19 aktiviteye sahip ajanların geliştirilebileceğini düşündürmektedir (Alam vd., 2021; Jahan & Onay, 2020; Yang vd., 2020; Emon vd., 2021).

Çok sayıda bitki ve bu bitkilerin metabolitleri solunum yolu patojenleri ve korona virüslere karşı antiviral özelliklere sahip olduklarından COVID-19 tedavisi için ilaç geliştirme çalışmalarında ilgi çekmektedirler (Adhikari vd., 2021). Geleneksel olarak kullanılan bitkisel ilaçların ve bitki bazlı ürünlerin anti-COVID 19 etkinliğini değerlendirmek üzere birçok çalışma dünyanın çeşitli merkezlerindeki kliniklerde devam etmektedir (Alam vd., 2021).

Sunulan çalışmada *Gundelia cappadocica* Fırat bitkisinin etanol ekstraktının COVID 19 Spike-ACE2 bağlanma inhibisyon aktivitesi ticari kitler kullanılarak eliza metoduyla çalışıldı. Bunun yanında, bitkinin kimyasal kompozisyonu HPLC-DAD analizleri ile belirlenerek ilaç potansiyelleri SwissADME web aracı kullanılarak belirlendi. Bunun yanında, bu komponentlerin 7U0N (insan ACE2 ile kompleks oluşturmuş kimerik omicron RBD (BA.1 suşu)) ile etkileşimleri moleküler docking yöntemi ile araştırıldı.

Sunulan çalışmada *Gundelia cappadocica* bitkisinin COVID 19 Spike-ACE2 bağlanma inhibisyon kapasitesi ilk kez çalışıldı. Elde edilen sonuçlar en iyi % bağlanma inhibisyon kapasitesinin 10 µl konsantrasyonda % 9,61 olduğunu gösterdi (Çizelge 4-1).

Lipinski'nin 5 kuralı oral yollar ile alınan aktif bileşikler ile ilişkili ve faz II klinik statüsüne ulaşmış olan ilaçların %90'ını kapsayan basit fizikokimyasal parametrelerden oluşur.(Molekül ağırlığı<500, log P ≤ 5, H-bağı donörleri ≤ 5, H-bağı alıcıları ≤ 10) (Lipinski, 2004)

Ghose kriterleri, ilaç benzeri moleküller için kütüphanelerin geliştirilmesi için önerilmiş olup ilaç adayları olan bir molekülde; LogP (- 0.4~5.6), molar refraktivite (MR)

değeri 40~150, molekül ağırlığı (MW) 160~480 g/mol, atom sayısı 20~70, ve polar yüzey alanı (TPYA) $14 < 140$ değerlerinde olmalıdır (Ghose vd., 1999).

Veber eliminasyonu, 1100'den fazla ilaç adayı molekülün biyo yararlanım verilerinden oluşmuştur. Bu eliminasyon sistemi, moleküllerin optimize edilmiş bir biyoyararlanım sunmaları için uymaları gereken iki basit kuralı (toplam polar yüzey alanı (TPSA) $\leq 140 \text{ \AA}^2$, döndürülebilir bağlar ≤ 10) kapsar (Veber vd., 2002).

Egan kriterleri, insanlarda iyi ve kötü emilime sahip bileşiklerin dataları ile elde edilmiş çok değişkenli istatistikler ile belirlenen sistemdir ($\log P \leq 5.88$, $TPYA \leq 131.6 \text{ \AA}^2$). Membran geçirgenliği saptanması ve iyi biyo yararlanım amacıyla sadece iki kriter ($\log P$ ve TPSA) seçilmiştir (Egan vd., 2000).

Muegge kriterleri ise ilaç benzeri moleküller ile ilaç olmayan bileşiklerin zayıf işleyişi ve ikiden az farmakofor noktası olanlar ile yediden fazla olanların ayırt edilmesi kriterini getirir (Muegge & Heald, 2001).

ADME analizleri sonucunda elde edilen veriler incelendiğinde klorojenik asitin Lipinski kriterlerine uygunluk gösterirken diğerlerinden sapma gösterdiği, rutin Lipinski, Ghose, Veber, Egan verilerine uygunluk gösterdiği fakat Muegge verilerinde ise moleküler ağırlığın 200 den küçük olması nedeniyle sapma gösterdiği, naringinin Lipinski verilerinde moleküler ağırlığın 500 den büyük olması, azot ya da oksijen sayısının 10 dan büyük olması ve hidrojen bağı vericisi veya hidrojen bağı alıcısının 5 ten büyük olması nedeniyle kriterlerden sapma olduğu gözlenmiştir. Ghose kriterleri incelendiğinde moleküler ağırlığın 580 den büyük olması, WLOG derğerinin -0.4 ile 5.6 arsında olması gerekirken elde edilen verinin bu aralıktan sapma gösterdiği tespit edildi. Ayrıca moleküler refraktivite sayısının 130 dan büyük olması, atom sayısının 70 den büyük çıkması nedeniyle kriterlerden sapma olduğu gözlenmiştir. Veber filtresine göre değerlendirildiğinde ise moleküler yüzey alanının 140 tan büyük olması nedeniyle kriterlerden sapma göstermiştir. Egan filtresinde moleküler yüzey alanının 131 den büyük olması sapmaya yol açmıştır. Muegge filtresinde ise moleküler yüzey alanının 150 den büyük olması, hidrojen bağı akseptörünün 10 dan büyük olması ve hidrojen bağı dönürünün 5 ten büyük olmasından kaynaklı filtreden sapma meydana gelmiştir (Çizelge 4-2).

Resvertrol ve Kuersetinin Lipinski, Ghose, Veber, Egan ve Muegge kriterlerinin tamamına uyum gösterdiği, t-sinamik asitin ise Lipinski, Veber, Egan kriterlerine

uygunluk gösterdiği fakat Ghose kriterlerinden moleküler ağırlığın 160 tan küçük olması lipofilik özeliğin -0.4 ten küçük olması, moleküler refraktivitenin 40 tan küçük olması ve atom sayılarının 20 den küçük olması nedeniyle sapma göstermiştir. Krisin, Lipinski, Ghose, Veber, Egan ve Muegge kriterlerinin tamamına uyum gösterdiği tespit edilmiştir. p-kumarik asitin Lipinski, Ghose, Veber, Egan verilerine uyum gösterdiği, Muegge verilerinde ise moleküler ağırlığın 200 den küçük olması nedeniyle sapma olduğu gözlenmiştir. Salisilik asitin ise Lipinski verilerine uygun olmadığı, Ghose verilerinde moleküler ağırlığın 16 dan küçük olması, molar refraktivite sayısının 40 tan küçük olması, atomların 20 den küçük olması nedeniyle sapma gösterdiği, Veber, Egan filtrelerine uyum gösterdiği, Muegge kriterlerinden ise moleküler ağırlığın 200'den küçük olması nedeniyle sapma olduğu bulunmuştur (Çizelge 4-2).

Çalışmada elde edilen moleküler docking verileri incelendiğinde, klorojenik asit ile 7U0N bileşiğinin etkileşimi incelendiğinde; klorojenik asitin ALA A:396, ASP A:206, ASN A:210, TRP A:566, LEUA:95 ve GLN A:98 ile hidrojen bağı yaptığı, PRO A:565 ile pi-sigma bağı yaptığı, VAL A:212 ve VAL A:209 ile pi-alkil bağı yaptığı tespit edilmiştir. Bağlanma afinitesi ise $\Delta G = -8.3$ kcal/mol olarak saptanmıştır (Şekil 4-2).

p- Kumarik asit ile 7U0N bileşiğinin etkileşimi incelendiğinde; p-kumarik asitin GLU A:564, ASN A:210 ile hidrojen bağı yaptığı, LEU A:95, VAL A:209 ile pi sigma bağı yaptığı, PRO A:565 ile de pi alkil bağı yaptığı tespit edilmiştir. Bağlanma afinitesi ise $\Delta G = -6.2$ kcal/mol olarak tespit edilmiştir (Şekil 4-3).

Krisin ile 7U0N bileşiğinin etkileşimi incelendiğinde; krisinin ASP A:206, TRP A:566 ile hidrojen bağı yaptığı, LEU A:95, VAL A:209 ile pi sigma bağı yaptığı, PRO A:565, LYS A:565 ile de pi-alkil bağı yaptığı tespit edilmiştir. Bağlanma afinitesi ise $\Delta G = -8.3$ kcal/mol olarak tespit edilmiştir (Şekil 4-4).

Rutin asit ile 7U0N bileşiğinin etkileşimi incelendiğinde; rutin LYS A:562, GLN A:102, GLN A:98 ile hidrojen bağı yaptığı, ASP A:206, GLU A:208 ile pi-anyon bağı yaptığı, LEU A:95, GLY A:295 ile de pi-alkil bağı yaptığı tespit edilmiştir. Bağlanma afinitesi ise $\Delta G = -8.8$ kcal/mol olarak tespit edilmiştir (Şekil 4-5).

Naringin ile 7U0N bileşiğinin etkileşimi incelendiğinde; Naringinin ASP B:269, ASP B:368, THR B:371, GLU B:406, ASP B:367, ARG B:518 ile hidrojen bağı yaptığı, PRO B:346 ile de pi-alkil bağı yaptığı tespit edilmiştir. Bağlanma afinitesi ise $\Delta G = -9.5$ kcal/mol olarak tespit edilmiştir (Şekil 4-6).

Resveratrol ile 7U0N bileşiminin etkileşimi incelendiğinde; resveratrolün HIS A:540, GLU A:430, GLU A:435, ILE A:291, LYS A:541 ile hidrojen bağı yaptığı, LYS A:441 ile pi-kasyon bağı yaptığı, RHE A:438, THR A:434 pi-pi etkileşimi yaptığı, PRO A:415 ile de pi-alkil bağı yaptığı tespit edilmiştir. Bağlanma afinitesi ise $\Delta G = -7.5$ kcal/mol olarak tespit edilmiştir (Şekil 4-7).

Kuersetin ile 7U0N bileşiminin etkileşimi incelendiğinde; LYS A:562, GLU A:208, GLY A:205, ASP A:206, TYR A:196, LEU A:391 ve GLN A:102 ile hidrojen bağı yaptığı, LEU A:95, ALA A:99 ile de pi-alkil bağı yaptığı tespit edilmiştir. Bağlanma afinitesi ise $\Delta G = -7.9$ kcal/mol olarak tespit edilmiştir (Şekil 4-8).

t-sinamik asit ile 7U0N bileşiminin etkileşimi incelendiğinde; t-sinamik asitin GLU A:564 ile hidrojen bağı yaptığı, PRO A:565, LEU A:95 ile pi-sigma bağı yaptığı, VAL A:209 ile de pi-alkil bağı yaptığı tespit edilmiştir. Bağlanma afinitesi ise $\Delta G = -7.9$ kcal/mol olarak tespit edilmiştir (Şekil 4-9).

Salisilik asit ile 7U0N bileşiminin etkileşimi incelendiğinde; THR A:434, GLU A:430 ile hidrojen bağı yaptığı, PHE A:438 ile pi-pi etkileşimi yaptığı, PRO A:415, LYS A:541 ile de pi-alkil bağı yaptığı tespit edilmiştir. Bağlanma afinitesi ise $\Delta G = -5,6$ kcal/mol olarak tespit edilmiştir (Şekil 4-10).

Yu vd. (2020) tarafından yapılan bir çalışmada klorojenik asitin SARS-CoV-2 S-proteini ve ACE2 kombinasyonunu moleküler düzeyde etkili bir biçimde önlediğini belirtmişlerdir. Çalışmada klorojenik asitin Gln 42 ve Asp 38 hedeflerine bağlanma enerjileri -0.87 kcal/mol olarak tespit edilmiştir.

Pimenta dioica bitkisinden ekstrakte edilen biyoaktif komponentlerin SARS-CoV-2'ye karşı etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada rutin 2 molekülünün, moleküler dinamik simülasyonları ile de desteklenmiş yerleştirilmiş eş kristalize inhibitöre (-9.22 kcal/mol) kıyasla en iyi bağlanma skorunu (-9.19 kcal/mol) elde etmiştir. Bunun yanında, sitotoksikite ve inhibitör konsantrasyon 50 (IC₅₀) değerleri hesaplanmıştır. Çalışmanın sonuçları, rutin 2, gallik asit 3 ve klorojenik asit 4, SARS-CoV-2'ye karşı sırasıyla 31, 108 ve 360 µg/mL IC₅₀ değerlerinde önemli düzeyde antiviral aktiviteler sergilemiştir (El Gizawy vd., 2021).

Güler vd. (2021) tarafından yapılan bir çalışmada propolis içeriğindeki krisin, hesperetin, ferulik asit, t-sinamik asitin SARS-CoV-2 spike RBD'ye çalışmada pozitif kontrol olarak kullanılan hidrosiklorokin'den daha güçlü bir şekilde bağlandığını

göstermişlerdir. Kenetlenme çalışmasının sonuçları, krisinin ACE-2 proteini için -8,47 kcal/mol ve SARS-CoV-2 Spike RBD için 7,48 kcal/mol ile en yüksek bağlanma enerjisi değerlerine sahip olduğunu rapor etmişlerdir. Benzer şekilde, kuersetin ve rutin benzer aktivite sergilediği bildirilmiştir (Basu vd., 2020; Güler & Kara, 2020; Mady vd., 2020; Berretta vd., 2020). Farklı bir çalışmada ise rutin ve kuersetinin, ACE-II'ye referans molekülden daha kuvvetli bağlanma skorlarına sahip olduğu belirtilmiştir (Güler vd., 2021).

Farklı bir çalışmada SARS-CoV-2'nin viral replikasyonunda önemli bir role sahip olan 3CL Mpro proteaz enzimi ile p-kumarik asitin interaksyonu moleküler docking yöntemi ile araştırılmış ve bağlanma enerjisi -10.7634 kcal/mol olarak saptanmıştır (Saeed vd., 2022). Bir diğer çalışmada ise viral RNA'yı çoğaltan ana enzim olan RdRp ile rutin ve p-kumarik asitin etkileşimi irdelenmiş ve bağlanma enerjisi skorları sırasıyla -8.1 kcal/mol ve -6.7 kcal/mol olarak belirlenmiştir (Selvaraj vd., 2021).

Naringin ve kuersetininde aralarında bulunduğu bir dizi fitokimyasalın SARS-CoV-2 ana proteazı (Mpro) (PDB ID: 5R80) ile etkileşimlerinin incelendiği bir çalışmada bağlanma afinitelerinin sırasıyla -14.50 kcal/mol ve -15.81 kcal/mol olduğu tespit edilmiştir (Alrasheid vd., 2021).

Diğer bir çalışmada ise naringinin SARS-CoV-2 ana proteazı 3CLMpro ile arasındaki bağlanma enerjisi -6.729 kcal/mol olarak tespit etmiştir. Aynı çalışmadap-kumarik asitin bağlanma enerjisi -4.553 kcal/mol olarak bulunurken, kuersetinin bağlanma enerjisi -5.542 kcal/mol olarak saptanmış, rutin ise hedefe bağlanamadığı tespit edilmiştir (Aati vd., 2022).

Resveratrolün anti-COVID-19 özelliklerinin araştırıldığı bir çalışmada ise çeşitli proteinler hedef alınmış ve resveratrol ile aralarındaki etkileşim değerlendirilmiştir. Elde edilen bağlanma enerjileri, spike RBD için -6.5 kcal/ mol, ACE2 proteini için -6.9 kcal/mol, S:ACE2 bölge I için -7.6 kcal/mol ve S:ACE2 bölge II için -6.5 kcal/mol olarak saptanmıştır (Perrella vd., 2021).

Acar (2021) tarafından yapılan bir çalışmada SARS-CoV-2 ana proteazı (Mpro) ile salisilik asitin etkileşiminde bağlanma enerjisi -5.5 kcal/mol olarak tespit edilmiştir.

Sunulan çalışmadan elde edilen veriler, *Gundelia cappadocica* bitkisinin etanol ekstraktının COVID 19 Spike-ACE2 bağlanmasını % 9.61 oranında inhibe etti. Bunun yanında, HPLC-DAD analizleri ile içeriğinde tespit edilen komponentlerden resveratrol,

kuersetin ve krisin ilaç bezeri maddeler olarak tüm filtrelelere uygunluk gösterdiler. Moleküler docking analizlerden elde edilen sonuçlar ise en yüksek bağlanma enerjisine sahip moleküllerin sırasıyla naringin ($\Delta G = -9.5$ kcal/mol), rutin ($\Delta G = -8.8$ kcal/mol), klorojenik asit ($\Delta G = -8.3$ kcal/mol) ve krisin ($\Delta G = -8.3$ kcal/mol) olduğunu gösterdi. Sonuç olarak, elde edilen bilgiler *Gundelia cappadocica* 'nın COVID -19'a karşı etkili olabileceğini fakat daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.



KAYNAKLAR

- Aati, H. Y., Ismail, A., Rateb, M. E., AboulMagd, A. M., Hassan, H. M., & Hetta, M. H. (2022). *Garcinia cambogia* phenolics as potent anti-COVID-19 agents: phytochemical profiling, biological activities, and molecular docking. *Plants*, *11*(19), 2521. doi: 10.3390/plants11192521.
- Acar, A. (2021). Evaluation of phenolic acids of *Corylus avellana* L. as potential SARS CoV-2 Main protease inhibitors. *Erzincan University Journal of Science and Technology*, *14*(2), 492-509. doi: <https://doi.org/10.18185/erzifbed.897348>
- Ackerfield, J., Susanna, A., Funk, V., Kelch, D., Park, D. S., Thornhill, A. H., & Yildiz, B. (2020). A prickly puzzle: Generic delimitations in the *Carduus*-*Cirsium* group (Compositae: Cardueae: Carduinae). *Taxon*, *69*(4), 715-738. doi:<https://doi.org/10.1002/tax.12288>
- Açar, M., Akbulut, G. B., & Taşar, N. (2021). Anatomical, palynological and biochemical studies on *Gundelia dersim* Vitek, Yüce & Ergin (Asteraceae) an endemic of Turkey. *Journal of the Institute of Science and Technology*, *11*(3), 1781-1791. doi:<https://doi.org/10.21597/jist.874625>
- Adhikari, B., Marasini, B. P., Rayamajhee, B., Bhattarai, B. R., Lamichhane, G., Khadayat, K., & Parajuli, N. (2021). Potential roles of medicinal plants for the treatment of viral diseases focusing on COVID-19: A review. *Phytotherapy Research*, *35*, 1298-1312. doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.6893>
- Akan, H., Korkut, M. M., & Balos, M. M. (2008). An ethnobotanical study around Arat Mountain and its surroundings (Birecik, Sanlıurfa). *Firat University Journal of Science and Engineering*, *20*, 67-81.
- Akbari, M., Taheri, M., Mehrpoor, G., Eslami, S., Hussien, B. M., Ghafouri-Fard, S., & Arefian, N. (2022). Assessment of ACE1 variants and ACE1/ACE2 expression in COVID-19 patients. *Vascular Pharmacology*, *142*, 106934. doi:<https://doi.org/10.1016/j.vph.2021.106934>
- Alam, S., Sarker, M. M. R., Afrin, S., Richi, F.T., Zhao, C., Zhou, J-R. & Mohamed, I. N. (2021). Traditional Herbal Medicines, Bioactive Metabolites, and Plant Products Against COVID-19: Update on Clinical Trials and Mechanism of

Actions. *Frontiers in pharmacology*, 12, 671498. doi: 10.3389/fphar.2021.671498

Alrasheid, A. A., Babiker, M. Y., & Awad, T. A. (2021). Evaluation of certain medicinal plants compounds as new potential inhibitors of novel corona virus (COVID-19) using molecular docking analysis. *In silico pharmacology*, 9(1), 1-7. doi: 10.1007/s40203-020-00073-8.

Asadi-Samani, M., Rafieian-Kopaei, M., & Azimi, N. (2013). Gundelia: a systematic review of medicinal and molecular perspective. *Pakistan journal of biological sciences: PJBS*, 16(21), 1238-1247.

Asgary, S., Movahedian, A., Badiee, A., Naderi, G., Amini, F., & Hamidzadeh, Z. (2008). Effect of Gundelia tournefortii L. on some cardiovascular risk factors in animal model. *Journal of Medicinal Plants*, 7(28), 112-119.

Attia, Y.A., Alagawany, M.M., Farag, M.R., Alkhatib, F.M., Khafaga, A.F., Abdel-Moneim, A.M., Asiry, A., Mesalam, N.M., Shafi, M.E., Al-Harthi, A., & Abd El-Hack, M. E. (2020). Phytogetic Products and Phytochemicals as a Candidate Strategy to Improve Tolerance to Coronavirus. *Frontiers in veterinary science*, 7, 573159.

Azeez, O. H., & Kheder, A. E. (2012). Effect of Gundelia tournefortii on some biochemical parameters in dexamethasone-induced hyperglycemic and hyperlipidemic mice. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, 26(2).

Barker, M. S., Kane, N. C., Matvienko, M., Kozik, A., Michelmore, R. W., Knapp, S. J., & Rieseberg, L. H. (2008). Multiple paleopolyploidizations during the evolution of the Compositae reveal parallel patterns of duplicate gene retention after millions of years. *Molecular biology and evolution*, 25(11), 2445-2455. doi:https://doi.org/10.1093/molbev/msn187

Basu, A., Sarkar, A., & Maulik, U. (2020). Molecular docking study of potential phytochemicals and their effects on the complex of SARS-CoV2 spike protein and human ACE2. *Scientific reports*, 10(1), 17699. doi: 10.1038/s41598-020-74715-4

Berretta, A. A., Silveira, M. A. D., Capcha, J. M. C., & De Jong, D. (2020). Propolis and its potential against SARS-CoV-2 infection mechanisms and COVID-19 disease:

Running title: Propolis against SARS-CoV-2 infection and COVID-19.
Biomedicine & Pharmacotherapy, 131, 110622. doi:
10.1016/j.biopha.2020.110622

- Beşler, Z. N., Bayraktar, D. Z., Koçak, M. C., & Kızıltan, G. (2024). Investigation of potential effects of quercetin on COVID-19 treatment: a systematic review of randomized controlled trials. *Clinical Science of Nutrition*, 6(2), 107-117. doi:10.62210/ClinSciNutr.2024.86,
- Bremer, K. (1992). Ancestral areas: a cladistic reinterpretation of the center of origin concept. *Systematic Biology*, 41(4), 436-445. doi:doi: 10.1093/sysbio/41.4.436
- Bulut, C., & Kato, Y. (2020). Epidemiology of COVID-19. *Turkish journal of medical sciences*, 50(9), 563-570. doi:10.3906/sag-2004-172
- Buruk, K., & Ozlu, T. (2020). New Coronavirus: SARS-CoV-2. *Mucosa*, 3(1), 1-4. doi:https://doi.org/10.33204/mucosa.706906
- Carlos, W. G., Cruz, C. S., Cao, B., & Pasnick, S. (2020). Novel Wuhan (2019-nCoV) Coronavirus. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*, 201(4), 7-8.
- Çakmakçı, S., & Dağdemir, E. (2013). A preliminary study on functionality of Gundelia tournefortii L. as a new stabiliser in ice cream production. *International Journal of Dairy Technology*, 66(3), 431-436.
- Çayan, F., Deveci, E., Tel-Çayan, G., & Duru, M.E. (2020). Identification and quantification of phenolic acid compounds of twenty-six mushrooms by HPLC–DAD. *J Food Meas Charact* 14(3):1690–1698.
- Çaykara, B. (2022). SARS-CoV-2 Enfeksiyonuna Yatkınlıkta Rol Oynayan Genetik Varyasyonlar. In Lüleyap, H. Ü. (Eds.). *Güncel Tıbbi Biyoloji ve Genetik Çalışmaları II*, Bölüm 13, (First Ed., pp: 152-154).
- Çoruh, N., Celep, A. S., Özgökçe, F., & İşcan, M. (2007). Antioxidant capacities of Gundelia tournefortii L. extracts and inhibition on glutathione-S-transferase activity. *Food Chemistry*, 100(3), 1249-1253. doi:https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.12.008
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2014). iLOGP: a simple, robust, and efficient description of n-octanol/water partition coefficient for drug design using the

- GB/SA approach. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 54(12), 3284-3301.
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, druglikeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(1), 42717. doi: 10.1038/srep42717 2017
- Dalar, A., Mukemre, M., Ünal, M., & Özgökce, F. (2018). Traditional medicinal plants of Ağrı province, Turkey. *Journal of Ethnopharmacology*, 226, 56-72. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.08.004
- Dalar, A., Zengin, G., Mukemre, M., Bengu, A. S., & İşler, S. (2019). Gundelia rosea seed: Evaluation of biopharmaceutical potential and bioactive composition. *South African Journal of Botany*, 125, 505-510. doi:https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.08.024
- Davis, P. H., & Hedge, I. C. (1975). The flora of Turkey: past, present and future. *Candollea*, (30), 331–351.
- Dirmenci, T., Yazici, T., Özcan, T., Celenk, S., & Martin, E. (2018). A new species and a new natural hybrid of *Origanum* L.(Lamiaceae) from the west of Turkey. *Turkish Journal of Botany*, 42(1), 73-90. doi:10.3906/bot-1704-35
- Egan, W.J., Merz, K.M. & Baldwin, J.J. (2000). Prediction of Drug Absorption Using Multivariate Statistics. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43(21), 3867-3877.
- Elfiky, A.A. (2020). Natural products may interfere with SARS-CoV-2 attachment to the host cell. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(9), 3194-3203.
- El Gizawy, H. A., Boshra, S. A., Mostafa, A., Mahmoud, S. H., Ismail, M. I., Alsouk, A. A., ... & Al-Karmalawy, A. A. (2021). Pimenta dioica (L.) Merr. bioactive constituents exert anti-SARS-CoV-2 and anti-inflammatory activities: molecular docking and dynamics, in vitro, and in vivo studies. *Molecules*, 26(19), 5844. doi: 10.3390/molecules26195844.
- Emon, N. U., Alam, S., Rudra, S., Riya, S. R., Paul, A., Hossen, S. M. M., ... & Ganguly, A. (2021). Antidepressant, Anxiolytic, Antipyretic, and Thrombolytic Profiling of Methanol Extract of the Aerial Part of *Piper Nigrum*: In Vivo, In Vitro, and In Silico Approaches. *Food Science & Nutrition*, 9, 833–846. doi:10.1002/fsn3.2047

- Fırat, M. (2016). *Four new species of Gundelia L. (Asteraceae) from Anatolia: G. komagenensis, G. colemerikensis, G. cilicica and G. anatolica*. Vamedia Offset Press, Van, 32 pp.69.
- Fırat, M. (2017a). The resurrection and a new status of *Gundelia tournefortii* L.var. *asperrima* Trautv. (Asteraceae). *OT Sistematiik Botanik Dergisi*, 24(2), 57-67.
- Fırat, M. (2017b). *Gundelia mesopotamica* (Asteraceae), a new lactiferous species from Mardin (Turkey). *Acta Biologica Turcica*, 30(3), 64-69.
- Fırat, M. (2017c). *Gundelia rosea* (Asteraceae), a new record for the Flora of Turkey with contributions to its systematics. *Acta Biologica Turcica*, 30(2), 31-35.
- Fırat, M. (2018a). A new status of *Gundelia tournefortii* L. forma *purpurascens* Bornm. (Asteraceae) and a new record for the flora of Turkey. *OT Sistematiik Botanik Dergisi*, 25(1), 11-24.
- Fırat, M. (2018b). *Gundelia armeniaca* (Asteraceae), a species new to the flora of Turkey, with contributions to its taxonomy. *Communications Faculty of Sciences University of Ankara Series C*, 27(2), 35-46.
- Fırat, M. (2019a). New status of *Gundelia tournefortii* L. var. *armata* Freyn & Sint. (Asteraceae), and a new synonym of its. *OT Sistematiik Botanik Dergisi*, 26 (1): 17-32.
- Fırat, M. (2019b). *Gundelia siirtica* (Asteraceae), a new lactiferous species from Siirt (south-eastern Anatolia). *Phytotaxa*, 394(4), 276-284.
- Fırat, M. (2021b). *Gundelia cappadocica* (Asteraceae); a new lactiferous species from Cappadocia (Kapadokya) Turkey, belonging to *G.* subg. *Gundelia* sect. *Komagenenses* *Acta Biologica Turcica*, 34(3), 128- 139.
- Figge, A., Lammert, F., Paigen, B., Henkel, A., Matern, S., Korstanje, R.,& Green, R. M. (2004). Hepatic overexpression of murine *Abcb11* increases hepatobiliary lipid secretion and reduces hepatic steatosis. *Journal of Biological Chemistry*, 279(4), 2790-2799.
- Funk, V. A., Bayer, R. J., Keeley, S., Chan, R. W., Watson, L., Gemeinholzer , B.,& Jansen, R. K. (2005). Everywhere but Antarctica: using a supertree to understand the diversity and distribution of the Compositae. *Biol. Skr.*, 55, 343-373.

- Geiger N, König EM, Oberwinkler H, Roll V, Diesendorf V, Fähr S, Obernolte H, Sewald K, Wronski S, Steinke M, & Bodem J. (2022). Acetylsalicylic Acid and Salicylic Acid Inhibit SARS-CoV-2 Replication in Precision-Cut Lung Slices. *Vaccines*, 10(10), 1619. doi: 10.3390/vaccines10101619.
- Gheware, A., Ray, A., Rana, D., Bajpai, P., Nambirajan, A., Arulselvi, S., et al. (2022). ACE2 protein expression in lung tissues of severe COVID-19 infection. *Scientific reports*, 12(1), 4058. doi:https://doi.org/10.1038/s41598-022-07918-6
- Guengerich, F. P. (2008). Cytochrome p450 and chemical toxicology. *Chemical Research in Toxicology*, 21(1), 70-83.
- Güler, H. İ., & Kara, Y. (2020). Targeting CoV-2 Spike RBD: ACE-II complex with phenolic compounds from Cistus (Cistus L.) Bee Pollen for COVID-19 treatment by molecular docking study. *Journal of Apitherapy and Nature*, 3(1), 10-23. doi:https://doi.org/10.35206/jan.762734
- Güler, H. I., Şal, F. A., Can, Z., Kara, Y., Yıldız, O., Beldüz, A. O., et al. (2021). Targeting CoV-2 spike RBD and ACE-2 interaction with flavonoids of Anatolian propolis by in silico and in vitro studies in terms of possible COVID-19 therapeutics. *Turkish Journal of Biology*, 45(7), 530-548. doi: 10.3906/biy-2104-5.
- Günel, N. (2001). Türkiye'de yöresel olarak sakız elde edilen bitkiler. *Türk Coğrafya Dergisi*, 36, 17-30.
- Hajizadeh-Sharafabad, F., Alizadeh, M., Mohammadzadeh, M. H., Alizadeh-Salteh, S., & Kheirouri, S. (2016). Effect of Gundelia tournefortii L. extract on lipid profile and TAC in patients with coronary artery disease: A double-blind randomized placebo controlled clinical trial. *Journal of Herbal Medicine*, 6(2), 59-66. doi:https://doi.org/10.1016/j.hermed.2016.02.001
- Halabi, S., Battah, A. A., Aburjai, T., & Hudaib, M. (2005). Phytochemical and Antiplatelet Investigation of Gundelia tournifortii. *Pharmaceutical Biology*, 43(6), 496-500. doi:https://doi.org/10.1080/13880200500220268
- Han, K., Blair, R. V., Iwanaga, N., Liu, F., Russell-Lodrigue, K. E., Qin, Z., et al. (2021). Lung expression of human angiotensin-converting enzyme 2 sensitizes the mouse

- to SARS-CoV-2 infection. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 64(1), 79-88. doi:<https://doi.org/10.1165/rcmb.2020-0354OC>
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., et al. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *cell*, 181(2), 271-280.
- Horne, J. R., & Vohl, M. C. (2020). Biological plausibility for interactions between dietary fat, resveratrol, ACE2, and SARS-CoV illness severity. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 318(5), 830–833. doi:<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00150.2020>
- Hoareau, L., & DaSilva, E. J. (1999). Medicinal Plants: a Re-emerging Health Aid. *Electronic Journal of Biotechnology*, 2(2), 3–4.
- İnal, A. S., Duman, Z. G., & Kurtaran, B. (2020). SARS-CoV-2 Mikrobiyoloji ve Patogenez. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi (29(Özel Sayı))*, 11-23.
- Jahan, I., & Onay, A. (2020). Potentials of Plant-Based Substance to Inhibit and Probable Cure for the COVID-19. *Turkish Journal of Biology*, 44(3), 228–241. doi:10.3906/biy-2005-114
- Konak, M., Ateş, M., & Şahan, Y. (2017). Yenilebilir yabani bitki Gundelia tournefortii'nin antioksidan özelliklerinin belirlenmesi. *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 31(2), 101-108.
- Koyama, T., Platt, D., & Parida, L. (2020). Variant analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Bull World Health Organ*, 98(7), 495-504. doi:10.2471/BLT.20.253591
- Kurnaz, B. (2021). *Bazı yeni organik bileşiklerin tirozinaz ve alfa amilaz inhibisyon Potansiyellerinin in vitro ve in silico olarak incelenmesi*. Trabzon: Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi.
- Li, G., He, X., Zhang, L., Ran, Q., Wang, J., Xiong, A., et al. (2020). Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19. *Journal of Autoimmunity*, 112, 102463. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102463>
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2012). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 4-17. doi:<https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.019>

- Liu, Y., Yang, X., Gan, J., Chen, S., Xiao, Z. X., & Cao, Y. (2022). CB-Dock2: Improved protein–ligand blind docking by integrating cavity detection, docking and homologous template fitting. *Nucleic Acids Research*, 50(W1), 159-164. doi:<https://doi.org/10.1093/nar/gkac394>
- Liu, S., Zhong, M., Wu, H., Su, W., Wang, Y., & Li, P. (2024). Potential Beneficial Effects of Naringin and Naringenin on Long COVID-A Review of the Literature. *Microorganisms*, 12(2), 332. doi: 10.3390/microorganisms12020332
- Mani, J.S., Johnson, J.B., Steel, J.C., Broszczak, D.A., Neilsen, P.M., Walsh, K.B. & Naiker, M. (2020). Natural product-derived phytochemicals as potential agents against coronaviruses: A review. *Virus research*, 284, 197989. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.197989>
- Muegge, S.L. & Heald, D. (2001). Brittelli, Simple selection criteria for drug-like chemical matter. *Journal of Medicinal Chemistry*, 44(12), 1841-1846. doi: 0.1021/jm015507e
- National Library of Medicine. (2020, Aralık). SARS-CoV-2 Assays TMPRSS2 enzymatic activity. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK579897/>
- Ghose, A.K., Viswanadhan, V.N. & Wendoloski, J.J. (1999). A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 1(1), 55–68. doi: 10.1021/cc980007
- Gleichmann, N. (2024, Mayıs 08). What Is ADME?. Technology Networks Drug Discovery. <https://www.technologynetworks.com/drug-discovery/articles/what-is-adme-336683>.
- Ni, W., Yang, X., Yang, D., Bao, J., Li, R., Xiao, Y., et al. (2020). Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Critical Care*, 24(422), 1-10. doi:<https://doi.org/10.1186/s13054-020-03120-0>
- Özhatay, N., & Kültür, Ş. (2006). Check-list of additional taxa to the Supplement Flora of Turkey III. *Turkish Journal of Botany*, 30(4), 281-316.
- Perrella, F., Coppola, F., Petrone, A., Platella, C., Montesarchio, D., Stringaro, A., ... & Musumeci, D. (2021). Interference of polydatin/resveratrol in the ACE2: spike

recognition during COVID-19 infection. A focus on their potential mechanism of action through computational and biochemical assays. *Biomolecules*, 11(7), 1048. doi: 10.3390/biom11071048

Polat, B. (2012). *Kayseri ve çevresinde yetişen bazı yabani meyvelerin biyoaktif özelliklerinin araştırılması*. Kayseri: Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.

Prasad, C., & Öztürk, G. (2021). *Nutraceuticals, Functional Foods, and COVID-19: A Guide For Research*. C. Prasad, & G. Öztürk içinde, *COVID-19 and Nutraceuticals, A Guidebook: COVID-19 and Nutraceuticals* (s. 1-12). USA: Bohr Publishing India & New Century Health Publishers.

Pubchem. (2023, Ocak). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

Protein Data Bank, (2023, Mayıs). Protein Data. <http://www.rcsb.org/pdb>

Rehman, M. T., AlAjmi, M. F., & Hussain, A. (2020). Natural Compounds as Inhibitors of SARS-CoV-2 Main Protease (3CLpro): A Molecular Docking and Simulation Approach to Combat COVID-19. *Current Pharmaceutical Design*, 27(33), 3577-3589. doi: 10.2174/1381612826999201116195851

SwissADME. (2024, Eylül). Swiss Drug Design. <http://www.swissadme.ch/>

The Plant List, “Compositae”. (2021, 26 Haziran). <http://www.theplantlist.org/browse/A/Compositae/>

Qui, J. (2007). Traditional medicine: a culture in the balance. *Nautre*, 448(7150), 126-129.

Qureshi, A. I., Abd-Allah , F., Al-Senani, F., Aytaç, E., Borhani-Haghighi , A., Ciccone, A., et al (2020). Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel. *International Journal of Stroke*, 15(5), 540-554. doi:10.1177/1747493020923234

Mady, F.M., Sarhan, H.A. & Rateb, H. S. (2020). Optimization and Evaluation of propolis liposomes as a promising therapeutic approach for COVID-19. *International Journal of Pharmaceutics*, 592, 120028. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.120028.

- Saeed, A., Ahmad, B., Majaz, S., Nouroz, F., Ahmad, A., & Xie, Y. (2022). Targeting omicron and other reported SARS-CoV-2 lineages by potent inhibitors of main protease 3CL Mpro: molecular simulation analysis. *Journal of Infection*, 84(6), 133-136. doi: 10.1016/j.jinf.2022.02.012.
- Sarper, F., Akaydın, G., Yeşilada, E., & Şimşek, I. (2009). An ethnobotanical field survey in the Haymana district of Ankara province in Turkey. *Turkish Journal of Biology*, 33(1), 79-88. doi:10.3906/biy-0808-28
- Selvaraj, J., Rekha, U. V., Jh, S. F., Sivabalan, V., Ponnulakshmi, R., Vishnupriya, V., et al. (2021). Molecular docking analysis of SARS-CoV-2 linked RNA dependent RNA polymerase (RdRp) with compounds from *Plectranthus amboinicus*. *Bioinformation*, 17(1), 167-170.
- Shafiq, N., Mehroze, A., Sarwar, W., Arshad, U., Parveen, S., Rashid, M., Farooq, A., Rafiq, N., Wondmie, G. F., Bin Jardan, Y, A., Brogi, S. & Bourhia, M. (2023). Exploration of phenolic acid derivatives as inhibitors of SARS-CoV-2 main protease and receptor binding domain: potential candidates for anti-SARS-CoV-2 therapy *Frontiers in Chemistry*, 11, 1251529. doi: 10.3389/fchem.2023.1251529
- Sparreboom, A., van Asperen, J., Mayer, U., Schinkel, A. H., Smit, J. W., Meijer, D. K., & van Tellingen, O. (1997). Limited oral bioavailability and active epithelial excretion of paclitaxel (Taxol) caused by P-glycoprotein in the intestine. *The Proceedings of the National Academy of Sciences. U.S.A*, 94(5), 2031-2035. doi:https://doi.org/10.1073/pnas.94.5.2031
- Srivastava, N., Garg, P., Srivastava, P. & Seth, P. K. (2021). A molecular dynamics simulation study of the ACE2 receptor with screened natural inhibitors to identify novel drug candidate against COVID-19. *Peer J*, 9, e11171. Doi: https://doi.org/10.7717/peerj.11171
- Şekeroglu, N., Şenol, F. S., Orhan, I. E., Gülpınar, A. R., Kartal, M., & Şener, B. (2012). In vitro prospective effects of various traditional herbal coffees consumed in Anatolia linked to neurodegeneration. *Food Research International*, 45(1), 197-203. doi:https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.10.008
- Tabibian , M., Nasri, S., Kerishchi , P., & Amin, G. (2013). The effect of *Gundelia tournefortii* hydro-alcoholic extract on sperm motility and testosterone serum

- concentration in mice. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*, 15(8), 18-21.
- TC Sağlık Bakanlığı. (2022, Ocak). COVID-19 Bilgilendirme Platformu. <https://covid19.saglik.gov.tr/>
- The Guardian. (2020, Nisan). <https://www.theguardian.com/world/2020/apr/06/when-will-coronavirus-vaccine-be-ready>
- Turner, A. J. (2015). ACE2 cell biology, regulation, and physiological functions. *The Protective Arm Of The Renin Angiotensin System (RAS)*, 24, 185–189. doi:10.1016/B978-0-12-801364-9.00025-0
- Uce, İ., & Tunçtürk, M. (2014). Hakkâri’de doğal olarak yetişen ve yaygın olarak kullanılan bazı yabani bitkiler. *Biyoloji Bilimleri Araştırma Dergisi*, 7(2), 21-25.
- Veber, D.F., Johnson, S., Cheng, H.Y., Smith, B.R., Ward, K.W. & Kopple, K.D. (2002). Molecular Properties that Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 2615–2623.
- Vitek, E. (2019). Gundelia (Compositae), from one to many species—an ignored diversity. *Bocconea*, 28, 307-313. doi:<https://doi.org/10.7320/Bocc28.307>
- Wang, W. X., Zhang, Y. R., Luo, S. Y., Zhang, Y. S., Zhang, Y., & Tang, C. (2021). Chlorogenic acid, a natural product as potential inhibitor of COVID-19: virtual screening experiment based on network pharmacology and molecular docking. *Natural Product Research*, 36(10), 2580–2584. doi:<https://doi.org/10.1080/14786419.2021.1904923>
- Wazny, V., Siau , A., Wu, K. X., & Cheung, C. (2020). Vascular underpinning of COVID-19. *Open Biology*, 10(8), 200208. doi:<https://doi.org/10.1098/rsob.200208>
- Wortley, A. H., Funk, V. A., Robinson, H., Skvarla, J. J., Blackmore, S. (2007). A search for pollen morphological synapomorphies to classify rogue genera in Compositae (Asteraceae). *Review of Palaeobotany and Palynology*, 146(1-4), 169-181.
- Yan, R., Zhang, Y., Li, Y., Xia, L., Guo, Y., & Zhou, Q. (2020). Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 367(6485), 444-448. doi:10.1126/science.abb2762

- Yang, Y., Islam, M. S., Wang, J., Li, Y., & Chen, X. (2020). Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Patients Infected with 2019-new Coronavirus (SARS-CoV-2): a Review and Perspective. *International Journal of Biological Sciences*, 16(10), 1708. doi:10.7150/ijbs.45538
- Yang, X., Liu, Y., Gan, J., Xiao, Z. X., & Cao, Y. (2022). FitDock: protein–ligand docking by template fitting. *Briefings In Bioinformatics*, 23(3), bbac087. Doi: <https://doi.org/10.1093/bib/bbac087>
- Yıldız, B., & Aktoklu, E. (2010). *Bitki sistematiği: ilkin karasal bitkilerden bir çeneklilere*. Palme Yayıncılık.
- Yi, Y., Yu, R., Xue, H., Jin, Z., Zhang, M., Bao, Y.O., Wang, Z., Wei, H., Qiao, X., & Yang, H. (2024). Chrysin 7-O- β -D-glucuronide, a dual inhibitor of SARS-CoV-2 3CLpro and PLpro, for the prevention and treatment of COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 63(1):107039. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.107039.
- Yu, J. W., Wang, L., & Bao, L. D. (2020). Exploring the active compounds of traditional Mongolian medicine in intervention of novel coronavirus (COVID-19) based on molecular docking method. *Journal of Functional Foods*, 71, 104016.
- Yüksel, N., Soygür, H., Tural, Ü., & Demet, M. M. (2010). *Temel psikofarmakoloji*. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği.
- Zhang, H., Penninger, J. M., Li, Y., Zhong, N., & Slutsky, A. S. (2020). Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 Receptor: Molecular Mechanisms and Potential Therapeutic Target. *Intensive Care Medicine*, 46, 586-590. doi:<https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>

ÖZGEÇMİŞ

Aydın BAŞTİN; 01.12.1977 tarihinde doğdu. İlk ve orta öğrenimini Van'da tamamladıktan sonra 2009 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde lisans eğitimini tamamladı. Bitlis Eren Üniversitesi'nde başladığı yüksek lisans öğrenimine halen devam etmektedir.

