



Derleme Makale / Review Article, 1(2): 5-20, 2020

# Antiviral Etkili Fitoterapötikler: Tıbbi Bitkiler ve Fitokimyasallar

Miray Ege<sup>1\*</sup>  Mahfuz Elmastaş<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Adıyaman Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Miray EGE ,e-mail: miregein2@gmail.com

## ÖZET

Viral enfeksiyonlar her yıl milyonlarca kişiyi etkiler ve genel olarak ağır seyreden enfeksiyonlara ve hatta ölümlere sebep olurlar. Yaygın olarak kullanılan antiviral ilaçların genellikle etkinlikleri sınırlıdır ve ciddi yan etkilere sebep olabilirler. Bu nedenle etkili yeni antiviral stratejilere halen çok ihtiyaç duyulmaktadır. Tıbbi bitkiler eski zamanlardan beri terapötik amaçlar için kullanılmaktadır. Antiviral özellikleri ile doğal bazlı fitoterapi viral hastalıkların tedavisi için uygun bir seçenek olabilir. Genel olarak viral replikasyonun inhibisyonu çoğu zaman doğal ürünlerin antiviral aktivitesi için genel bir mekanizma olarak düşünülse de çalışmalar bazı doğal ürünlerin virülans ile ilişkili anahtar viral proteinlerle etkileşime girebileceğini göstermiştir. Bu anlamda, bazı doğal kaynaklı bileşiklerin kendileri veya bir ana şablon gibi kullanılarak bu bileşiklerden sentezlenen türevleri, daha etkili yeni antiviral ilaç tasarımlarının geliştirilmesine ışık tutabilir. Ayrıca antiviral aktiviteye sahip çok sayıda doğal ürün, bazı epidemilerde genel popülasyonun bağışıklığını arttırmak için kullanılabilir gıda takviyelerinin de ana bileşenleridir. Antiviral tedavinin zorlukları ve olasılıkları göz önüne alındığında bu çalışma; tıbbi bitkiler ve antiviral aktiviteye sahip olan fitokimyasallar hakkında kanıta dayalı verileri derlemeyi amaçlamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Antiviral, fitoterapötikler, tıbbi bitkiler, fitokimyasallar

## ABSTRACT

Viral infections affect millions of people each year and generally cause severe infections and even deaths. Commonly used antiviral drugs often have limited efficacy and can cause serious side effects, and therefore effective new antiviral strategies are still needed. Medicinal plants have been used for therapeutic purposes since ancient times and natural-based phytotherapeutics with their antiviral properties can be an effective option for the treatment of viral diseases. Although inhibition of viral replication is often thought to be a general mechanism for antiviral activity of natural products, studies have shown that some natural products may also interact with virulence-related key viral proteins. In this sense, derivatives of some naturally sourced compounds themselves or synthesized using them as a master template may shed light on developing more effective new antiviral drug designs. In addition, many natural products with antiviral activity are the main components of food supplements that can be used in some epidemics to increase the immunity of the general population. Given the challenges and possibilities of antiviral therapy, this study aims to compile evidence-based data on medicinal plants and related phytochemicals with antiviral activity.

**Key words:** Antiviral, phytotherapeutics, medicinal plant, phytochemicals



## GİRİŞ

Virüsler geçmişte olduğu gibi dünya çapında halen önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Grip gibi yaygın enfeksiyonlardan, AIDS (edinsel bağışıklık yetmezliği sendromu), Ebola, SARS (ciddi akut solunum sendromu), bazı kanser türleri ve son aylarda yaşamakta olduğumuz Covid-19 gibi çok ciddi ölümcül hastalıklara sebep olabilirler.

Virüsler bakteri ve mantarlardan daha küçük, çevreleri kapsüllerle kaplanmış, içlerinde genetik materyal bulunan (DNA veya RNA) mikroorganizmalardır. Bu mikroorganizma grubu, enfeksiyöz süreçlerini yürütmek için konakçı hücrenin mekanizmalarına ihtiyaç duyan zorunlu hücre içi organizmalardır. Hücre duvarları ve hücre zarları yoktur ve metabolik olayları gerçekleştiremezler. Virüsün lipit membranı bulunur ve bu membranın üzerine glikoprotein molekülleri saplanmışdır. Lipit membranın içinde protein tabakaları vardır ve çekirdek kısmını oluşturan genetik materyal bulunur.

Virüsler çeşitli yollarla insanlara bulaşarak hastalığa sebep olabilirler. İnfluenza, suçiçeği, kızamık, kabakulak, viral pnömoni, kızamıkçık ve çiçek gibi hastalıklardan sorumlu olan virüsler enfekte olan hastalardan aerosol yolla; kene humması ve sarıhumma gibi hastalıklara yol açan diğer virüsler ise eklem bacaklılar ve keneler aracılığıyla bulaşabilirler. AIDS, uçuk, nezle, genital herpes ve kuduz neden olan bazı virüsler ise fiziksel temasla bulaşabilir. Sarılığa, çocuk felcine ve viral gastroenteritlere neden olan bazı virüsler ise gıda veya su kaynaklı olarak bulaşabilmektedirler (Antonelli & Pistello, 2019). Son olarak Covid-19 etkeni olan SARS CoV2 virüsü ise damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Ayrıca hasta bireylerin öksürme, hapşırma yoluyla ortaya saçtıkları damlacıklara diğer

kişilerin elleri ile temas etmesi sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi, temas etmesi ile bulaşmaktadır (Sun et al., 2020).

Virüslere karşı güvenli ve etkili antiviral ilaçların geliştirilmesi oldukça zordur. Karşılaşılan en önemli problem viral ve hücrel metabolizmaların birbirlerine benzer olması, benzer yollarla ve enzimlerle virüslerin yaşamsal faaliyetlerini devam ettirmeleridir. Bu yüzden virüs replikasyonunda gerekli ancak konak hücrenin fonksiyonlarında gerekli olmayan fonksiyonların saptanması için yoğun bir şekilde araştırmalar yürütülmektedir. İnterferon ve ribavirin gibi klasik antiviral ilaçlar in vitro olarak çoğu virüse karşı oldukça etkilidir, ancak hastalara uygulandığında aynı şekilde etki görülememektedir.

Bugün mevcut olan farklı antiviral ajanlar HIV (insan immün yetmezlik virüsü), HSV (herpes simpleks virüsü), hCMV (insan sitomegalovirüsü), VZV (suçiçeği zoster virüsü), influenza virüsleri ve hepatit virüsleri gibi viral kaynaklı hastalıkları tedavi edebilmektedir. Ancak günümüzde pek çok tip veya virüs için tedavide onaylanmış bir ilaç henüz yoktur ve çoğu zaman tedavide başarı sağlayan aşılama hepatit A virüsü, kabakulak ve suçiçeği gibi hastalıklarla sınırlıdır (Nováková et al., 2018). Ayrıca özellikle ilaç etkinliğini önemli ölçüde engelleyen viral enzime özgü inhibitörler kullanıldığında ilaca dirençli mutantların potansiyel gelişimi ile durum daha da kötüye gidebilmektedir (Sheu et al., 2008). Bu ajanlar maliyetlidir ve viral direnç nedeniyle zaman zaman beklenen etkiyi sağlayamamakla beraber bazı yan etkilere neden olabilmektedir.

Viral enfeksiyonların yönetimi ve kontrolü için standart terapiler yetersiz olduğundan etkili yeni antiviraller keşfetmeye ihtiyaç vardır. Bu sebeplerle doğal, standardize bitkisel kaynaklarla



uygulanan rasyonel fitoterapi viral hastalıkların tedavisi ve yeni doğal kaynaklı antiviral etken bileşiklerin keşfi için uygun bir seçenek olabilir. Ayrıca doğal fitokimyasallar ile bağışıklığı güçlendirmek de viral enfeksiyonlar da dahil pek çok hastalıkla başa çıkmanın bir anahtarıdır. Bitkisel ürünleri içeriğindeki etken fitokimyasallar bakımından incelediğimizde oldukça kompleks bir yapı karşımıza çıkar. Bu fitokimyasallar bir arada bulduklarında çoğunlukla birden fazla olumlu etki gösterirler. Tek bir bitki, antiinflamatuar, antibakteriyel, antifungal, antiviral aktivite ve daha birçok farklı etkiyi gösterebilecek kompleks bir kimyasal bileşime sahiptir. Etnofarmakolojik açıdan incelendiklerinde binlerce yıllık geçmişe sahip olan en eski tedavi yöntemlerinden biri olan fitoterapi ve bitkilerdeki kompleks fitokimyasal yapı farmakolojik etkiler bakımından keşfedilmeyi bekleyen eşsiz bir kaynak sunmaktadır. Bu yüzden bitkisel ilaçlar, ekstreler ve izole edilmiş doğal kaynaklı fitokimyasallar yeni antiviral ilaçların keşfi için oldukça zengin bir kaynaktır (Ben-Shabat et al., 2020).

Bu perspektif doğrultusunda derlememizde tıbbi bitkilerden elde edilen ekstrelerin ve izole edilmiş biyoaktif fitokimyasalların antiviral özellikleri ve bunların etkili bir şekilde kullanılmasına yönelik çalışmalar incelenmiştir.

## 1. Antiviral Bitkiler

Bitkiler geleneksel olarak yüzyıllardır tedavi edici veya koruyucu amaçlarla kullanılmaktadır. Özellikle son yıllarda ise tedavide rutin kullanılan ilaçların olası yan etkilerinden kaçınan hastaların daha doğal ve yan etki bakımından daha az risk taşıyan bitkisel ürünlere yönelmeleri fitokimyasalları ve fitoterapiyi modern tıpa entegre etme gerekliliğini doğurmuştur. Hastalıkların önlenmesi ve cerrahi modelden

ziyade koruyucu terapötik modele dayanan bütüncül hekimlik anlayışı bitkisel ürünleri daha çok tercih edilir hale getirmiştir.

Antiviral tedaviler açısından değerlendirdiğimizde bitkiler oldukça iyi bir kaynak sunmaktadır. Etnofarmakolojik olarak kara mürver, sarımsak, soğan, oğul otu, dut ve geven gibi pek çok tıbbi bitkinin antiviral olarak halk arasında kullanımı mevcuttur. Bu bitkilerin bir kısmı için antiviral etkinlik bazı virüs tipleri üzerinde yapılan bilimsel çalışmalar ile kanıtlanmış ve bu etkinlik bazı fitokimyasal bileşenlere atfedilmiştir. Ancak pek çok bitki için henüz kapsamlı bir çalışma olmadığı gibi, antiviral olarak çalışılmış olan bitkilerin etkinlikleri de birkaç virüs tipi ile sınırlıdır. Özellikle son zamanlarda yaşanan virüs kaynaklı salgın sebebi ile bitkisel ürünlerin koruyucu ve tedavi edici amaçla kullanımı sıklıkla tartışılan bir konu haline gelmiştir (Islam et al., 2020). Bitkilerin terapötik etkinlikleri yadsınamaz bir gerçektir. Ancak eczacı ve doktor danışmanlığında standardize ekstreler ile hazırlanmış kalite standartlarını sağlayan bitkisel ürünler ile uygulanan bilime dayalı rasyonel fitoterapi, tedavide başarının en önemli noktasıdır. Gelişigüzel kullanılan ürünlerin yarardan çok zarar verebileceği, uygulanan tedavilerin etkinliğini azaltabileceği unutulmamalıdır.

### 1.1 *Sambucus nigra*

Antiviral tıbbi bitkiler içerisinde en çok kullanılan bitkilerin başında kara mürver (*Sambucus nigra*) gelmektedir. *S. nigra* binlerce yıldır yerli Amerikalılar (Ulbricht et al., 2014), Akdeniz havzası ve çevre bölgelerdeki insanlar tarafından tedavi amacıyla kullanılmaktadır (Vallès, Bonet, & Agelet, 2004). Özellikle antiviral ve bağışıklık güçlendirici amaçlarla



sıklıkla kullanılan tıbbi bitkilerden biridir. Son zamanlarda ise *S. nigra* ekstrelerini içeren ürünlerin koruyucu amaçlarla kullanımı oldukça artmıştır. Bitkinin çiçekleri ve meyveleri terapötik açıdan oldukça kıymetli sekonder metabolitler içerir. Mürverin farmakolojik aktivitesi içerdiği birkaç aktif bileşene bağlıdır. Bunlar flavanoid yapılı maddeler (querstein ve rutin), antosiyaninler (siyanidin-3-glukozid ve siyanidin-3-sambubiozid), bir hemaglutinin proteini olan *S. nigra* agglutinin III (SNA-III), siyanojenik glikozid (sambunigrin) ve viburnik asit ile A ve C vitaminleridir. Bitkinin antibakteriyel, antienflamatuvar, antikanser, antidiyabetik etkilerinin yanı sıra antiviral ve immunstimulan etkileri yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (Ulbricht et al., 2014). Piyasada *S. nigra* standardize etkilerini içeren pek çok gıda takviyesi bulunmaktadır.

*S. nigra* meyvelerinde bulunan biyoaktif fitokimyasalların çeşitli virüslerin dış yüzeyinde bulunan hemaglutinin proteininin etkisini ortadan kaldırdığı tespit edilmiştir. Virüsler, hemaglutinin aktivitesi ortadan kalktığı zaman, hücre yüzeyine tutunamaz ve hücre içerisine girerek replikasyona başlayamazlar (Zakay-Rones et al., 1995; Zakay-Rones et al., 2004). *S. nigra*'nın in vitro olarak çok sayıda geleneksel antiviral ilaca dirençli suşlarda bile herpes simplex virüs tip-1 (HSV-1)'i önemli ölçüde inhibe ettiği gösterilmiştir (Morag et al., 1997). %38'lik standardize meyve ekstresi içeren ekstrelerin insan diploit fibroblastlarında HSV-1 üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, viral replikasyonun tamamen inhibe edildiği görülmüştür (Morag et al., 1997). Bitkinin taze gövde kabuklarının 20 dakika kaynatılması ile elde edilen liyofilize ekstrenin, kedilerde HIV benzeri bir etki oluşturan FIV (Feline Immunodeficiency Virus) üzerine etkisi

araştırılmıştır. Bu amaçla Crandell kedi böbrek hücreleri, ekstre ile 6 gün inkübe edilmiş, daha sonra FIV akut enfeksiyonu ve hücreden hücreye geçişi incelenmiştir. Ekstrenin belirgin anti-FIV aktivite gösterdiği saptanmıştır (Uncini Manganeli, Zaccaro, & Tomei, 2005). *S. nigra* çiçeklerinin ekstrelerinin, *Hypericum perforatum* herba ve *Saponaria officinalis* köklerinin infüzyonu, hem in vitro hem de hayvan modellerinde HSV-1'i in vitro olarak influenza A ve B'yi inhibe ettiği görülmüştür (Serkedjieva et al., 1990) *S. nigra* ekstresi içeren bir ürünün benzer şekilde, hem DNA hem de RNA virüslerinin replikasyonunu inhibe eden geniş bir patojenik virüs spektrumuna karşı antiviral aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Glatthaar-Saalmüller et al., 2011).

*S. nigra*'nın antiviral aktivitesi genel olarak influenza virüslerine karşı araştırılmıştır. Çeşitli bileşenlerinin influenzaya karşı önleyici etkilerini açıklayan birkaç mekanizma açıklanmıştır. *S. nigra* flavonoidlerinin in vitro olarak, H1N1 influenza virionlarına bağlandığı ve konakçı hücre girişini güçlü bir şekilde inhibe ettiği, virüsü konakçı hücrede etkisiz hale getirdiği gösterilmiştir (Roschek et al., 2009; Ulbricht et al., 2014). *S. nigra* meyve lektinleri de influenza'nın patogenezinin inhibe edilmesinde önemli gibi görünmektedir. *S. nigra* meyve SNA'larının, influenza virüsünün patojenezine başlaması için konakçı hücrelere bağlanmasını rekabetçi bir şekilde inhibe ederek influenza enfeksiyonunu önlediği görülmektedir (Ito et al., 1997; Mandenius et al., 2008). Çalışmalar ayrıca mürverlerin viral enfeksiyonlara karşı etkinliğinin bağışıklık uyarımına bağlı olabileceğini de göstermiştir (Kinoshita et al., 2012; Ho et al., 2015). *S. nigra* influenza enfeksiyonları için hem koruyucu hem de tedavi edici olarak iyi bir antiviral bitkidir. Ancak bu her



viral enfeksiyon için etkili olabileceği anlamına gelmez. Etkinliğinin bağışıklığın uyarılmasına bağlı olarak geliştiğinin gösteren çalışmalar düşünüldüğünde koruyucu bir seçenek olabileceği düşünülebilir. *S. nigra*'nın antiviral etkilerinin bitkinin hangi fitokimyasal bileşeninden ne ölçüde kaynaklandığını ve terapötik etkilerini arttırmak için bu bileşenlerin kombinasyonları arasında sinerjik etkiler olup olmadığını belirlemek amacıyla daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

### 1.2 *Glycyrrhiza glabra*

*Glycyrrhiza glabra*, Güneydoğu-Batı Asya'nın yanı sıra Akdeniz bölgesine özgü ve Avrupa ve Asya da dahil olmak üzere dünyanın ılıman ve subtropikal bölgelerinde yetiştirilen çok yıllık bir bitkidir. Kurutulmuş ve işlenmiş köklerine meyan kökü denir ve karakteristik kokusu ile tatlı bir tadı vardır. Antik çağlardan beri geleneksel formüllerde yer alan oldukça kıymetli bir tıbbi bitkidir (Armanini et al., 2002). Pek çok kaynakta kuru öksürük veya kısık ses gibi viral solunum yolu enfeksiyonlarına atfedilebilecek semptomlar ve hepatit semptomları için kullanımından bahsedilmektedir (Fiore et al., 2005). Son yıllarda ise *Glycyrrhiza* bileşiklerinin antik çağda ve geleneksel bitkisel ilaçlarda kullanımı, bilimsel olarak araştırılmıştır. Meyan kökü ana kimyasal bileşenleri triterpen saponinlerdir. Glisirizin, türe, coğrafi konuma ve ekstraksiyon yöntemlerine bağlı olarak %1 ile %9 arasında değişen bir konsantrasyon ile ana bileşendir (Blumenthal et al., 2000). *Glycyrrhiza* spp. hepatit B virüsü yüzey antijeninin membrana transpotununun azaltılması, HIV-1'in viral zarının hücre ile füzyonunun inhibisyonuna yol açan membran akışkanlığının azaltılması, T hücrelerinde interferon gama indüksiyonu,

veziküler stomatit virüsü enfeksiyonunda fosforilasyon yapan enzimlerin inhibisyonu ve viral latentin azaltılması gibi mekanizmalarla antiviral aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Fiore et al., 2008). Özellikle meyan kökünün etken fitokimyasallardan biri olan glisirizin üzerinde yapılan antiviral çalışmalar meyan kökü ekstrelerinin antiviral etkisinin de bir göstergesidir.

### 1.3 *Echinacea purpurea*

Antiviral etkinliği bulunan bir diğer bitki türü de *Echinacea purpurea* bitkisidir. Piyasada bağışıklık güçlendirici olarak pazarlanan ve *Echinacea* standardize ekstrelerini içeren pek çok ürün bulunmaktadır. *E. purpurea* ekstrelerinden çeşitli sekonder metabolit sınıflarına ait bileşikler izole edilmiş ve tanımlanmıştır. Alkamidler, kafeik asit türevleri ve polisakkaritler çoğunlukla etken bileşikler olarak kabul edilen bu üç ana sekonder metabolit grubunu oluşturur (Manayi et al., 2015). Yapılan in vitro ve in vivo bazı çalışmalarda, bitki ekstrelerinin immünomodülatör özelliklerinin alkamidlerden kaynaklandığı gösterilmiştir (Goel et al., 2002; Gertsch et al., 2004). Polisakkaritler ise *Echinacea* preparatlarının antienflamatuvar etkisinde önemli bir rol oynamaktadır (Laasonen et al., 2002). Bitkinin antiviral aktivitesinde ise içeriğindeki fitokimyasalların sinerjik aktivitesinin rol aldığı düşünülmektedir (Vimalanathan et al., 2005).

İnfluenza virüsüne karşı oldukça etkili olduğu yapılan çalışmalar sonucunda gösterilmiştir. İnsan H1N1-tip IV, H5- ve H7-tiplerinin yüksek patojenik IV (HPAIV) ve V (S-OIV, H1N1) virüs tipleri üzerinde *Echinecae purpurea* ekstresi, değişen konsantrasyonlarda hücre kültürü deneylerinde oldukça iyi antiviral etki göstermiştir. H5N1 HPAIV suşu ile yapılan



detaylı çalışmalar, virüs replikasyonunda maksimum inhibisyon elde etmek için enfeksiyondan önce ekstre ve virüs arasında doğrudan temasın gerekli olduğunu göstermiştir. Hemaglutinasyon analizleri, ekstrenin virüsün reseptör bağlanma aktivitesini inhibe ettiğini göstermiş, bu da ekstrenin, hücrelere virüsün girişine engel olduğunu düşündürmüştür (Pleschka et al., 2009). Vimalanathan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada *E. purpurea*'nın kökleri, yaprakları ve çiçekleri çeşitli çözücüler ile fraksiyonlara ayrılmış ve elde edilen fraksiyonlar kimyasal bileşim ve antiviral aktivite açısından değerlendirilmiştir. Sulu fraksiyonların tümü, herpes simpleks virüsü ve influenza virüsüne karşı güçlü antiviral aktivite gösterirken; fraksiyonların hiçbiri antirinovirüs aktivitesi göstermemiştir. Bununla birlikte, bu aktivitenin bir kısmı polisakkarit ve sikorik asit bileşenlerine atfedilse de bu bileşenlerin bireysel etkileri ekstrelerdeki toplam antiviral aktiviteden daha düşük bulunmuştur (Vimalanathan et al., 2005).

Rauş ve arkadaşları tarafından yapılan bir klinik çalışmada *E. purpurea* ekstresi içeren bir formülasyon influenza tedavisinde kullanılan nöraminidaz inhibitörü olan oseltamivir ile karşılaştırılmış ve ve virolojik olarak doğrulanmış influenza enfeksiyonlarının erken tedavisinde oseltamivir kadar etkili olduğu bulunmuştur. *E. purpurea* formülasyonu ile tedavi edilen grupta komplikasyon insidansı, oseltamivirden daha düşük bulunmuştur. Ayrıca özellikle bulantı ve kusma gibi yan etkiler de daha az gözlenmiştir (Rauş et al., 2015).

#### 1.4 *Zingiber officinale*

*Zingiber officinale* Roscoe yani zencefil, eski Çin'de yaygın bir baharat ve aynı zamanda bilinen pek çok etkisi ile en yaygın kullanılan

tıbbi bitkilerden biridir. Zencefilin insan solunum sinsityal virüsüne (HRSV) karşı antiviral aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Chang ve arkadaşları taze zencefilin doza bağlı olarak hem HEp-2 hem de A549 hücre hatlarında HRSV ile indüklenen plak oluşumunu inhibe ettiğini bulmuşlardır. Ancak aynı etki kurutulmuş zencefilde görülmemiştir. Taze zencefil doza bağlı olarak virüsün hücreye tutunmasını ve hücre içine girişini inhibe ederek hava yolu epitelyumunda HRSV ile indüklenen plak oluşumuna karşı etkili bulunmuştur (Chang et al., 2013).

#### 1.5 *Cistus sp.*

*Cistus* türleri geleneksel anlamda antiviral olarak kullanılan tıbbi bitkilerden birisidir. *C. incanus*'un polifenol bakımından zengin bir ekstresinin (CYSTUS052), farklı influenza suşlarıyla enfekte olan A549 veya MDCK hücre kültürlerinde güçlü bir antiviral aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. CYSTUS052 tedavisi, sadece birkaç pasajdan sonra dirençli varyantların ortaya çıkmasına neden olan amantadin ile karşılaştırıldığında CYSTUS052'ye viral direnç gelişmemiştir. Moleküler bir bazda, CYSTUS052'nin koruyucu etkisi esas olarak ekstrenin polimerik polifenol bileşenlerinin virüs yüzeyine bağlanmasına bağlı olarak hemaglutininin hücresele reseptörlere bağlanmasının engellenmesi gibi görünmektedir. Bu nedenle, viral giriş yollarında CYSTUS052 uygulaması, grip virüsü enfeksiyonlarından korunmaya yardımcı olabilecek bir aktiviteye sahiptir (Ehrhardt et al., 2007).

CYSTUS052'nin, hücre kültüründe ve fare enfeksiyon modelinde oldukça patojenik kuş gribi virüsüne (H7N7) karşı antiviral etkisi de gösterilmiştir. İn vitro ve in vivo tedavi, bir aerosol formülasyonu ile gerçekleştirilmiştir.



Bitki ekstreleri ile önceden inkübe edilen hücrelerdeki plak sayısında %90'lık bir azalma sağlanmıştır. İnfluenza A virüsü bulaşmış fareler üzerinde yapılan in vivo deneylerde hayvanların vücut sıcaklığının ve kaba motor aktivitesinin ölçülmesine izin veren yeni bir izleme sistemi kullanılmış, CYSTUS052 ile tedavi edilen farelerde hastalık gelişmediği, vücut sıcaklıklarında ve brüt motor aktivitelerinde farklılık oluşmadığı ve bronşiyol epitel hücrelerinde histolojik açıdan bir değişiklik meydana gelmediği tespit edilmiştir (Droebner et al., 2007).

### 1.6 *Allium sativum*

Sarımsak da geleneksel olarak kullanılan ve bilinen antiviral bitkilerden birisidir. Literatürde *Allium sativum*'un antiviral aktivitesinden sorumlu olan etkili bileşenleri bulmaya yönelik çeşitli çalışmalar da yapılmıştır. Doğrudan enfeksiyon öncesi kuluçka deneyleri kullanarak, taze sarımsak ekstresinin polar fraksiyonunun ve sarımsakta bulunan dialil tio-sülfinat (allisin), alil metil tiyosülfinat, metil alil tiyosülfinat, ajoen, alliin, deoksialisin, dialil disülfür ve dialil trisülfür bileşiklerinin in vitro virüsidal etkileri incelenmiştir. Aktivite, herpes simpleks virüsü tip 1, herpes simpleks virüsü tip 2, parainfluenza virüsü tip 3, veziküler stomatit virüsü ve insan rinovirüs tip 2 dahil olmak üzere seçilmiş virüslere karşı denenmiştir. Tiyosülfinatların aktif bileşenler gibi görüldüğü taze sarımsak ekstreleri, test edilen her virüse karşı virüsidal etki göstermiştir (Weber et al., 1992).

Ülkemizde, pek çok tıbbi aromatik bitki yetişmektedir. Yukarıda belirttiğimiz bitkilerin dışında adaçayı, kekik, dut türlerinin de geleneksel olarak antiviral amaçlarla kullanımı mevcuttur. Ancak pek çok bitkinin antiviral kullanımlarını destekleyen yeterli sayıda bilimsel

çalışma bulunmamaktadır. Doğal fitofarmasötikler, koruyucu ve terapötik olarak antiviral potansiyeli oldukça yüksek, nispeten düşük toksisiteye sahip ajanlardır. Ancak bu konu daha çok araştırmaya ve çalışmaya ihtiyaç duyulan oldukça geniş bir alandır. Geleneksel olarak binlerce yıldır tedavi amaçlı ilaç olarak kullanılan bitkilerin günümüz teknolojisi ile işlenerek doğal kaynaklı fitofarmasötiklere dönüşmesi uygulanabilirlik, standardizasyon ve kalite açısından büyük bir kolaylık sağlamaktadır.

Bitkilerin tedavi amaçlı kullanımı sadece çayını hazırlayıp içmek olarak değerlendirilemeyecek kadar kapsamlıdır. Bitkisel ürünlerin doğru ve akılcı kullanımı hastalıkların tedavi süreçlerinin başarıyla sonuçlanması açısından oldukça önemlidir. Bu açıdan değerlendirildiğinde standardize edilmiş, içeriğindeki etken madde ve diğer bileşenlerin miktarlarının belirli olduğu, kalite standartlarını sağlayan ürünlerin kullanılması oldukça önemlidir. Bununla birlikte, fitofarmasötiklerin geniş uygulama alanını bütünsel bir yaklaşımla ele almak ve fitoterapiyi daha iyi anlayıp uygulayabilmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 2. Antiviral Fitokimyasallar

Pek çok bitki ekstresinin antiviral etkinliği çalışmalar ile gösterilmiştir. Geleneksel tıpta, olası viral kaynaklı hastalıklar bu bitkilerin çoğu tarafından etkili şekilde tedavi edilmiştir. Bunun yanı sıra bitkilerden izole edilen doğal kaynaklı biyoaktif bileşenler de oldukça iyi antiviral kaynaklardır. Bitkilerden izole edilmiş, saflaştırılmış alkaloidler, terpenler, flavonoidler, çeşitli heterozitler ve proteinler aslında ham ekstrelerin de terapötik etkilerinin kaynağıdır. Örneğin, bir flavonoid heteroziti olan ve farklı



bitkilerde yaygın olarak bulunan rutin; kuş gribi, HSV-1, HSV-2 ve parainfluenza-3 virüslerine karşı etkili bulunmuştur (Yarmolinsky et al., 2012; Ibrahim et al., 2013; Orhan et al., 2010).

Benzer şekilde quersetin de bitkilerde bol miktarda bulunan bir fitokimyasaldır ve birçok virüse karşı, influenza virüsü (Wu et al., 2015), rinovirüs (Ganesan et al., 2012), dang virüsü tip-2 (Zandi et al., 2011), HSV-1 (Chiang et al., 2003), poliovirüs (Neznanov et al., 2008), adenovirüs (Chiang et al., 2003), Epstein-Barr virüsü (Lee et al., 2015), Mayaro virüsü (dos Santos et al., 2014), Japon ensefalit virüsü (Johari et al., 2012), solunum sinsityal virüsü (Li et al., 2006), ve HCV (Bachmetov et al., 2012) antiviral etki gösterdiği görülmüştür. Yapılan çalışmalarda birkaç farklı mekanizma ile antiviral aktivite gösterdiği saptanmıştır. NS5A (yapısal olmayan protein 5A) aracılı viral IRES (iç ribozom giriş bölgesi) translasyonunda yer alan strese maruz kalmaya yanıt olarak, hücreler tarafından üretilen bazı ısı şok proteinlerinin (HSP'ler) aktivitesini sınırlandırarak HCV'yi inhibe etme kabiliyeti açıklanan mekanizmalardan birisidir (Gonzalez et al., 2009). Quercetin ayrıca rinovirüs patogenezinin endositoz, viral genom transkripsiyonu ve protein sentezi gibi adımlarını inhibe ettiği bulunmuştur (Ganesan et al., 2012). Başka bir çalışmada quercetin, dang virüsü tip-2'nin replikasyonunu azaltan, ancak viral bağlanma ve giriş işlemlerini azaltmayan daha spesifik bir etki tarzına sahip olduğu gösterilmiştir (Zandi et al., 2011). Chiow ve arkadaşları ise çalışmaların da quercetin hem murine koronavirüs hem de dang virüsüne karşı antiviral etkili olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak bu çalışmada aynı zamanda test edilen rutin etkisi quercetinden daha az bulunmuş quercetin, quercitrin ile kombinasyonun ise antiviral aktiviteyi artırdığı tespit edilmiştir

(Chiow et al., 2016). Ayrıca Ryu ve arkadaşları quercetin, luteolin ve apigeninin SARS-CoV virüsüne karşı 3CL proteaz inhibisyonu ile antiviral etki gösterdiğini tespit etmişlerdir (Ryu et al., 2010).

Mirsetin, pek çok tıbbi bitkide, meyve ve sebzelerin yanı sıra bal ve propoliste bulunan bir flavonoiddir. Piyasada bulunan bazı gıda takviyelerinin içeriğinde de bulunan Aronia melanocarpa meyvelerinden izole edilmiş mirsetinin; elajik asit ile oseltamivire dirençli bir suş da dahil olmak üzere farklı influenza virüsü alt tiplerine karşı hücre kültürlerinde antiviral etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca mirsetin ve elajik asit in vivo olarak da antiviral aktivite göstermiştir (Park et al., 2013). Yu ve arkadaşları da mirsetinin SARS-coronavirus helikaz proteinini ATPaz aktivitesini etkileyerek güçlü bir şekilde inhibe ettiğini göstermişlerdir. Bu sonuçlar mirsetinin SARS-CoV kimyasal inhibitörleri olarak işlev görebileceğini düşündürmüştür (Yu et al., 2012).

Maydanoz, kereviz, papatya gibi pek çok bitkide bulunan flavon aglikonu apigenin de enterovirüs-71, ayak ve ağız hastalığı virüsü, HCV ve influenza A virüsü gibi pek çok virüse karşı geniş antiviral aktiviteye sahiptir. Aynı zamanda apigeninin SARS-CoV virüsüne karşı 3CL proteaz inhibisyonu ile antiviral etki gösterdiği de rapor edilmiştir (Ryu et al., 2010). Viral olarak kodlanmış 3C benzeri proteazın (3CLPro), enfekte olmuş konakçı hücrelerde SARS-CoV'nin viral replikasyonu için kritik olduğu düşünülmektedir.

Apigenin gibi pek çok tıbbi ve aromatik bitkide bulunan bir diğer flavonoid olan luteolinin antiviral aktiviteleri çeşitli çalışmalarla gösterilmiş ve SARS-CoV virüsünün konakçı hücreye girişini engellediği görülmüştür. Bunun yanı sıra luteolin ve SARS-CoV virüsüne karşı





3CL proteaz inhibisyonu ile antiviral etki gösterdiği de tespit edilmiştir (Ryu et al., 2010). Luteolinin diğer flavonoidler ile birlikte enterovirüse karşı koruyucu etkileri in vivo olarak da ispatlanmıştır. Apigenin, luteolin, kamferol, formononetin, penduletin ve izoramnetin flavonoidlerinin viral genomik RNA replikasyonunu ve protein sentezini azalttığı bulunmuştur (Dai et al., 2019). Ayrıca luteolinin, H3N2 ve H1N1 olmak üzere iki alt hücre influenza A virüsü üzerinde etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada da bileşiğin enfeksiyonun erken safhasında viral replikasyona müdahale ettiği bulunmuştur (Yan et al., 2019).

*Isatis indigotica* köklerinden izole edilmiş olan indigo, sinigrin, aloe emodin, hesperedin,  $\beta$ -sitosterol bileşikleri için SARS - CoV 3CLpro üzerinde önleyici bir etki gösterdiği bulunmuştur (Lin et al., 2005). Bu bileşikler *I. indigotica* bitkisine özgü fitokimyasallar olmayıp pek çok bitkide bulunan tıbbi açıdan değerli sekonder metabolitlerdir. Asya geleneksel tıbbında yüzyıllardır çeşitli bozuklukları tedavi etmek için kullanılan zerdeçal özellikle son yıllarda terapötik etkileri nedeniyle kanser çalışmaları başta olmak üzere pek çok araştırmaya konu olmuştur. Çok sayıda çalışma, kurkumin'in, antienflamatuvar, antianjiyojenik ve antineoplastik biyolojik ve farmakolojik özellikleri bakımından geniş etki spektrumuna sahip olduğunu, aynı zamanda toksikolojik açıdan da güvenilir kabul edilebileceğini göstermektedir. Son zamanlarda, kurkumin'in antiviral aktiviteleri de araştırılmış ve influenza virüsü, hepatit C virüsü, HIV gibi çeşitli önemli insan patojenlerine karşı etkili olduğu gösterilmiştir (Praditya et al., 2019). Ayrıca Wen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kurkuminin SARS-CoV replikasyonunu önemli

ölçüde inhibe ettiği bulunmuştur (Wen et al., 2007).

Yeşil çay ve ana bileşeni olan polifenoller (yeşil çay kateşinleri), antitümör, antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteleri olmak üzere pek çok terapötik etkisi olan ve iyi bilinen tıbbi bitkilerden biridir. Yeşil çay ayrıca uzun yıllardır dünyanın birçok yerinde en çok tüketilen tıbbi bitkilerden birisidir. Yeşil çay kateşinlerinin ana bileşenlerinden biri olan epigallokateşin 3-gallat (EGCG), kuru yeşil çay yapraklarındaki toplam polifenollerin yaklaşık %59'unu oluşturur. Diğer bileşenler ise epikateşin gallat, epigallokateşin, epikateşin ve kateşindir. Yeşil çay kateşinlerinin antiviral etkileri pek çok çalışmaya konu olmuş ve HBV, HSV, HIV, HCV, influenza virüsü, enterovirüs ve rotavirüs gibi pek çok etkene karşı antiviral aktivitesi olduğu tespit edilmiştir. Pek çok virüse karşı antiviral etkilerinin mekanizmaları da açıklanmıştır (Xu, Xu, & Zheng, 2017). Tannik asit, 3-izoteaflavin-3-gallat ve teaflavin-3,3'-digallat ise siyah çayın fenolik bileşenleridir ve SARS-CoV 3CLpro üzerinde inhibe edici etkileri bulunmuştur. Yeşil çayın ve siyah çayın 3CLPro'yu inhibe etme aktiviteleri karşılaştırıldığında ise SARS-CoV 3CLpro üzerinde yeşil çayın etkili olmadığı siyah çayın ise daha güçlü inhibisyon gösterdiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte kafein, epigallokateşin gallat, epikateşin, teofilin, kateşin, epikateşin gallat ve epigallokateşin bileşiklerinin 3CLPro aktivitesini inhibe etmediği; siyah çayda bulunan teaflavin-3,3'-digallatın bir 3CLPro inhibitörü olduğu bulunmuştur (Chen et al., 2005).

Saikosaponinler, *Bupleurum spp.*, *Heteromorpha spp.* ve *Scrophularia scorodonia* gibi bazı türlerde bulunan glikozitlerdir. Saikosaponinlerin çeşitli biyolojik aktivitelere, özellikle antihepatit, antinefrit, antienflamatuvar,



immünomodülasyon ve antibakteriyel etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. Cheng ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında saikosaponinlerin (A, B2, C ve D) koronavirüslere karşı antiviral etkilerini tespit etmiştir. Özellikle saikosaponin B2 güçlü antikoronaviral aktiviteye sahip olduğu viral bağlanma ve penetrasyon üzerinde viral replikasyonun erken safhasında inhibe edici bir etki göstermiştir (Cheng et al., 2006).

Bir diğer fitokimyasal olan oleuropeinin herpes mononükleoz, hepatit virüsü, rotavirüs, sığır rinovirüsü, köpek parvovirüsü ve kedi lösemi virüsüne karşı güçlü antiviral aktivitelere sahip olduğu iddia edilmiştir (Fredrickson et al., 2000). Çalışmalar ayrıca oleuropeinin solunum sinsityal virüsü ve parainfluenza tip 3 virüsüne karşı önemli bir antiviral aktivite sergilediğini göstermiştir (Ma et al., 2001).

Literatürde tarçın korteksinden izole edilen prosiyanidin A2, prosiyanidin B1 ve cinnamtannin B1 doğal bileşiklerinin SARS-CoV enfeksiyonunu inhibe ettiği de görülmüştür (Zhuang et al., 2009).

*G. glabra*'dan izole edilen glisirizin ve türevlerinin kronik hepatit B ve C'de hepatosellüler hasarı, Hepatit C virüsünün neden olduğu sirozda hepatosellüler karsinom riskini azalttığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Hayvan çalışmaları, Herpes simpleks virüsü ensefaliti ve influenza A virüsü pnömonisinde mortalite ve viral aktivitenin azaldığını göstermiştir. In vitro çalışmalarda HIV-1, SARS ile ilişkili koronavirüs, solunum sinsityal virüsü, arbovirüsler ve veziküler stomatit virüsüne karşı antiviral aktivite görülmüştür (Fiore et al., 2008).

Glisirizin, 20 yıldan fazla bir süredir Japonya'da kronik hepatit tedavisi olarak kullanılmaktadır (Van Rossum et al., 1998). İlk ön raporların ardından, meyan kökü ekstraktlarının viral hepatite karşı etkileri üzerine çok sayıda

çalışma yapılmıştır. Randomize kontrollü çalışmalarda, genellikle intravenöz olarak uygulanan glisirizin, serum karaciğer enzimlerinin düşmesini ve karaciğer histolojisinde plaseboya kıyasla önemli derecede iyileşme sağladığı görülmüştür. Kronik viral hepatitli hastalara enjeksiyon yoluyla uygulanan 40 mg glisirizin içeren formülasyonlar kullanılmaktadır (Fiore et al., 2008).

Glisirizin fare modelinde influenza virüse karşı deneysel olarak da değerlendirilmiştir (Utsunomiya et al., 1997). Yapılan bir çalışmada farelere influenza A2 virüsünün ölümcül dozuna maruz kalmadan 1 gün önce ve enfeksiyondan 1 ve 4 gün sonra 10 mg/kg glisirizin intraperitoneal olarak uygulanmış, deney grubundaki tüm hayvanlar 21 günlük deney süresi boyunca hayatta kalırken kontrol grubundaki tüm fareler ölmüş ve farelerde ortalama sağkalım süresi 10.5 gün olarak belirlenmiştir. Ayrıca glisirizin ile tedavi edilen enfekte farelerin akciğer dokularındaki pulmoner konsolidasyon derecesi ve virüs konsantrasyonları salin ile tedavi edilen enfekte farelerin akciğer dokularından alınan örneklerden önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. Çalışmadan elde edilen ilginç bir bulguda glisirizin ile tedavi edilen farelerden alınan dalak T hücreleri, virus ile maruz bırakılan farelere aktarıldığında, tüm alıcıların hayatta kalırken, doğal T hücreleri, glisirizin ile tedavi edilen farelerden alınan dalak B hücreleri ve makrofajlarla tedavi edilmiş farelerden ise hayatta kalanların görülmemesidir (Utsunomiya et al., 1997). Anti gama interferon monoklonal antikor ile kombinasyon halinde enfekte olmuş farelere glisirizin uygulanması ise herhangi bir antiviral etki göstermemiştir. Araştırmacılar tarafından elde edilen sonuçlara göre glisirizin, ölümcül dozda influenza virüsüne maruz kalan farelerde T hücreleri tarafından interferon gama



0.87 cmüretiminin indüklenmesi yoluyla koruyucu bir etki oluşturmaktadır.

Glisirizin ayrıca 67 seçicilik indeksine sahip Vero hücrelerinde SARS ile ilişkili koronavirüs (SARS-CoV) replikasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur (Cinatl et al., 2003). Virüs replikasyonunun inhibisyonuna ek olarak, glisirizin, replikasyon döngüsünün erken aşamalarında virüsün adsorpsiyonunu ve penetrasyonunu baskılayabilmektedir. Glisirizin, adsorpsiyon döneminde ve sonrasında verildiğinde en iyi etkiyi gösterdiği bulunmuştur. SARS-CoV'ye karşı glisirizin aktivitesinin mekanizması ise belirsizdir. Cinatl ve arkadaşları, glisirizin vero hücrelerinde azot oksit sentazını indüklediğini ve kültür ortamına bir azot oksit donörü eklendiğinde virüs replikasyonunun inhibe olduğunu göstermiştir (Cinatl et al., 2003). Glisirizin, in vitro olarak SARS-CoV replikasyonunu inhibe edebildiği gösterildikten sonra birkaç glisirizik asit türevinin aktivitesi değerlendirilmiştir. Glisirizin amidleri gibi diğer bileşikler, virüse karşı 70 kata kadar arttırılmış aktivite gösterse de; bu türevlerde sitotoksosite de artmış, bu da seçicilik indeksinin düşmesine neden olmuştur (Hoever et al., 2005).

Analitik kimyada güçlü yeni teknolojilerin ve gelişmelerin ortaya çıkması, bitki bileşiminde bulunan fitokimyasal ajanları daha iyi tanımlamayı sağlamış ve etkili tedavilerinin geliştirilmesinde yeni bir döneme kapı açmıştır. Daha da önemlisi, bitki genomu, metabolik mühendisliği ve biyosentetik kimyadaki gelişmeler artık biyoaktif fitokimyasalların izolasyonu ve üretimi için verimi yüksek, tekrarlanabilir ve optimize edilmiş kaynaklar sağlamaktadır. Yeni teknoloji ile birlikte artık bitkilerin fitokimyasal yapıları aydınlatılmakta, ayırma ve saflaştırma yöntemleri ile etken

bileşikler tanımlanarak hem ekstrelerde standardizasyon sağlanabilmekte hem de yeni ilaç moleküllerinin keşiflerine imkan sağlamaktadır.

Açıkçası, terapötik olarak ilgili fitokimyasalların doğadan keşfedilmesi için bitkilerde muazzam bir potansiyel vardır. Bunun yanı sıra, doğal ürünlerin standardizasyonu ve karakterizasyonu ile birlikte multidisipliner yaklaşımları kullanan kapsamlı deneysel tasarımlar, yeni ve daha etkin ilaçların başarılı bir şekilde geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Antiviral amaçla potansiyel kullanıma sahip olan fitobileşiklerin tanımlanması ve karakterizasyonu ile daha akılcı ve doğal tedavi seçeneği sunması, bitki türevleri için yeni uygulama alanları açmaktadır.

Yeni antiviral ajanların keşfinde geleneksel olarak halk arasında viral hastalıkların tedavisinde kullanılan bitkilerden yola çıkmak yani etnofarmakolojik/ etnobotanik yaklaşımlar iyi bir rehber olabilir. Ayrıca biyoaktivite rehberli etken bileşik izolasyonlarının yapılması fitokimyasalların antiviral aktivitelerinin tespit edilmesinde daha kısa ve verimli bir seçenektir. Bu alanda henüz çalışılmamış özellikle antiviral etkinliği açısından değerlendirilmemiş pek çok doğal bileşik bulunmaktadır. Etkinliği in vitro değerlendirilmiş ve gerçekten çok iyi antiviral aktivite gösteren pek çok fitokimyasalın ise in vivo ve klinik çalışmaları henüz bulunmamaktadır. Oysa ki kanıta dayalı tedavi çağında yaşamaktayız ve bu anlamda klinik uygulamada potansiyeli yüksek olduğu düşünülen herhangi bir fitokimyasalın ideal klinik protokolde önerilebilmesi için terapötik etkinliği, in-vivo ve in-vitro çalışmalar ile gösterilmelidir. Bunun yanı sıra klinik çalışmalarda da çağdaş yöntemlerle



karşılaştırıldığında etkinlik açısından belirgin avantajlar sağlamalıdır.

Bitki türevlerinin yararlı özellikleri hakkındaki artan bilimsel bilginin ışığında, biyoaktif bileşenler yeni antiviral ilaç molekülleri için keşfedilmeyi bekleyen heyecan verici bir alandır. İyi tasarlanmış çalışmalar ile etkinliği kanıtlanmış fitokimyasallar antiviral tedavide umut verici yaklaşımlar sunmaktadır. Ancak yapılan çalışmalar incelendiğinde izole bileşiklerin yalnızca birkaç virüs tipi üzerinde çalışıldığı görülmektedir. Özellikle ciddi salgınlara sebep olan viral enfeksiyonlar için bu fitokimyasalların kullanımına yönelik literatürde yeterli veri bulunmamaktadır. Bu da aslında uygulanabilirliği sınırlayıcı bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu tür ajanlar sadece virüs ile savaşmak için değil, aynı zamanda viral saldırıyı önlemek ve hastalıktan korunmak için de önemli bir rol oynarlar. Bu açıdan değerlendirdiğimizde koruyucu tedavide kullanımları göz ardı edilmemelidir.

## SONUÇ

Doğal ürün ve tıbbi bitkilerin viral enfeksiyonlara karşı önleyici ve terapötik etkiye sahip oldukları açıkça görülmektedir. Bununla birlikte doğal ürünler; yeni antiviralleri keşfetmek, yapı-aktivite ilişkilerini daha net bir şekilde ortaya çıkarmak ve viral enfeksiyonlara karşı etkili yeni koruyucu/terapötik stratejiler geliştirmek için mükemmel bir biyoçeşitlilik kaynağıdır. Bu alandaki birçok çalışma sadece ön hazırlık olduğundan, etkili antiviral tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olmak için biyoaktif bileşenlerin karakterizasyonu, altta yatan mekanizmaların tanımlanması, in vivo olarak etkinliğin ve potansiyel uygulamanın değerlendirilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Fitokimyasalların antiviral etki mekanizmaları hakkında daha fazla araştırma ile hedefe özgü ilaç verme sistemlerinin geliştirilmesine katkı sağlanabilir. Bunun için bitkisel ürünlerin standart terapötiklerle kombinasyon halinde kullanımlarının mevcut tedaviler üzerine etkinliği de incelenmelidir. Ancak literatürde yeni bitkisel antiviral ilaç uygulama sistemlerinin etkinliğini ortaya koyabilecek randomize klinik çalışmalar oldukça az sayıdadır. Gelecekte, yeni antiviral ajanlar olarak fitoterapötiklerin yüksek potansiyeline ışık tutacak daha kaliteli bilimsel çalışmaların yapılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

- Antonelli, G., & Pistello, M. (2019). Virology: A Scientific Discipline Facing New Challenges. *Clinical Microbiology and Infection*, 25(2), 133-135.
- Armanini, D., Fiore, C., Mattarello, M.J., Bielenberg, J., & Palermo, M. (2002). History of the Endocrine Effects of Licorice. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 110(6), 257-261.
- Bachmetov, L., Gal-Tanamy, M., Shapira, A., Vorobeychik, M., Giterman-Galam, T., Sathiyamoorthy, P., ... Zemel, R. (2012). Suppression of Hepatitis C Virus by the Flavonoid Quercetin Is Mediated by Inhibition of NS3 Protease Activity. *Journal of Viral Hepatitis*, 19(2), e81-88.
- Ben-Shabat, S., Yarmolinsky, L., Porat, D., & Dahan, A. (2020). Antiviral effect of phytochemicals from medicinal plants: Applications and drug delivery strategies. *Drug Delivery and Translational Research*, 10(2), 354-367.
- Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J, Foster S. 2000. Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs, American Botanical Council: Austin TX, 233-239.



- Chang, J.S., Wang, K.C., Yeh, C.F., Shieh, D.E., & Chiang, L.C. (2013). Fresh Ginger (*Zingiber Officinale*) Has Anti-Viral Activity against Human Respiratory Syncytial Virus in Human Respiratory Tract Cell Lines. *Journal of Ethnopharmacology*, 145(1), 146-151.
- Chen, C.N., Lin, C.P., Huang, K.K., Chen, W.C., Hsieh, H.P., Liang, P.H., & Hsu, J.T. (2005). Inhibition of SARS-CoV 3C-like Protease Activity by Theaflavin-3,3-Digallate (TF3). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2(2), 209-215.
- Cheng, P.W., Ng, L.T., Chiang, L.C., & Lin, C.C. (2006). Antiviral Effects of Saikosaponins on Human Coronavirus 229E in Vitro. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 33(7), 612-616.
- Chiang, L.C., Chiang, W., Liu, M.C., & Lin, C.C. (2003). In Vitro Antiviral Activities of *Caesalpinia Pulcherrima* and Its Related Flavonoids. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 52(2), 194-198.
- Chiew, K.H., Phoon, M.C., Putti, T., Tan, B.K., & Chow, V.T. (2016). Evaluation of Antiviral Activities of *Houttuynia Cordata* Thunb. Extract, Quercetin, Quercetrin and Cinnoserin on Murine Coronavirus and Dengue Virus Infection. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 9(1), 1-7.
- Cinatl, J., Morgenstern, B., Bauer, G., Chandra, P., Rabenau, H., & Doerr, H.W. (2003). Glycyrrhizin, an Active Component of Licorice Roots, and Replication of SARS-Associated Coronavirus. *Lancet*, 361(9374), 2045-2046.
- Dai, W., Bi, J., Li, F., Wang, S., Huang, X., Meng, X., ... Su, W. (2019). Antiviral Efficacy of Flavonoids against Enterovirus 71 Infection in Vitro and in Newborn Mice. *Viruses*, 11(7), pii: E625.
- dos Santos, A.E., Kuster, R.M., Yamamoto, K.A., Salles, T.S., Campos, R., de Meneses, M.D., ... Ferreira, D. (2014). Quercetin and Quercetin 3-O-Glycosides from *Bauhinia Longifolia* (Bong.) Steud. Show Anti-Mayaro Virus Activity. *Parasites and Vectors*, 7, 130.
- Droebner, K., Ehrhardt, C., Poetter, A., Ludwig, S., & Planz, O. (2007). CYSTUS052, a Polyphenol-Rich Plant Extract, Exerts Anti-Influenza Virus Activity in Mice. *Antiviral Research*, 76(1), 1-10.
- Ehrhardt, C., Hrincius, E.R., Korte, V., Mazur, I., Droebner, K., Poetter, A. ... Ludwig, S. (2007). A Polyphenol Rich Plant Extract, CYSTUS052, Exerts Anti Influenza Virus Activity in Cell Culture without Toxic Side Effects or the Tendency to Induce Viral Resistance. *Antiviral Research*, 76(1), 38-47.
- Fiore, C., Eisenhut, M., Krausse, R., Ragazzi, E., Pellati, D., Armanini, D., & Bielenberg, J. (2008). Antiviral Effects of Glycyrrhiza Species. *Phytotherapy Research*, 22(2), 141-148.
- Fiore, C., Eisenhut, M., Ragazzi, E., Zanchin, G., & Armanini, D. (2005). A History of the Therapeutic Use of Licorice in Europe. *Journal of Ethnopharmacology*, 99(3), 317-324.
- Fredrickson, WR, F and S Group, Inc. Method and Composition for Antiviral Therapy with Olive Leaves. U.S. Patent. 2000; 6: 117:884.
- Ganesan, S., Faris, A.N., Comstock, A.T., Wang, Q., Nanua, S., Hershenson, M.B., & Sajjan, U.S. (2012). Quercetin Inhibits Rhinovirus Replication in Vitro and in Vivo. *Antiviral Research*, 94(3), 258-271.
- Gertsch, J., Schoop, R., Kuenzle, U., & Suter, A. (2004). Echinacea alkylamides modulate TNF-alpha gene expression via cannabinoid receptor CB2 and multiple signal transduction pathways. *FEBS Lett*, 577(3), 563-569.
- Glatthaar-Saalmüller, B., Rauchhaus, U., Rode, S., Haunschild, J., & Saalmüller, A. (2011). Antiviral Activity in Vitro of Two Preparations of the Herbal Medicinal Product Sinupret® against Viruses Causing Respiratory Infections. *Phytomedicine*, 19(1), 1-7.
- Goel, V., Chang, C., Slama, J.V., Barton, R., Bauer, R., Gahler, R., & Basu, T.K. (2002). Alkylamides of *Echinacea purpurea* stimulate



- alveolar macrophage function in normal rats. *Int Immunopharmacol*, 2(2-3), 381-387.
- Gonzalez, O., Fontanes, V., Raychaudhuri, S., Loo, R., Loo, J., Arumugaswami, V., ... French, S.W. (2009). The Heat Shock Protein Inhibitor Quercetin Attenuates Hepatitis C Virus Production. *Hepatology*, 50(6), 1756-1764.
- Ho, G.T., Ahmed, A., Zou, Y.F., Aslaksen, T., Wangenstein, H., & Barsett, H. (2015). Structure-Activity Relationship of Immunomodulating Pectins from Elderberries. *Carbohydrate Polymers*, 125, 314-322.
- Hoever, G., Baltina, L., Michaelis, M., Kondratenko, R., Baltina, L., Tolstikov, G.A., ... Cinatl, J.Jr. (2005). Antiviral Activity of Glycyrrhizic Acid Derivatives against SARS-Coronavirus. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(4), 1256-1259.
- Ibrahim, A.K., Youssef, A.I., Arafa, A.S., & Ahmed, S.A. (2013). Anti-H5N1 Virus Flavonoids from *Capparis Sinaica* Veill. *Natural Product Research*, 27(22), 2149-2153.
- Islam, M.T., Sarkar, C., El-Kersh, D.M., Jamadar, S., Uddin, S.J., Shilpi, J.A., & Mubarak, M.S. (2020). Natural products and their derivatives against coronavirus: A review of the non-clinical and pre-clinical data. *Phytotherapy Research*.
- Ito, T., Suzuki, Y., Mitnaul, L., Vines, A., Kida, H., & Kawaoka, Y. (1997). Receptor Specificity of Influenza A Viruses Correlates with the Agglutination of Erythrocytes from Different Animal Species. *Virology*, 227(2), 493-499.
- Kinoshita, E., Hayashi, K., Katayama, H., Hayashi, T., & Obata, A. (2012). Anti-Influenza Virus Effects of Elderberry Juice and Its Fractions. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 76(9), 1633-1638.
- Laasonen, M., Wennberg, T., Harmia-Pulkkinen, T., & Vuorela, H. (2002). Simultaneous analysis of alkamides and caffeic acid derivatives for the identification of *Echinacea purpurea*, *Echinacea angustifolia*, *Echinacea pallida* and *Parthenium integrifolium* roots. *Planta Med*, 68(6), 572-574.
- Lee, M., Son, M., Ryu, E., Shin, Y.S., Kim, J.G., Kang, B.W., ... Kang, H. (2015). Quercetin-Induced Apoptosis Prevents EBV Infection. *Oncotarget*, 6(14), 12603-12624.
- Li, Y.L., Li, K.M., Su, M.X., Leung, K.T., Chen, Y.W., & Zhang, Y.W. (2006). Studies on Antiviral Constituents in Stems and Leaves of *Pithecellobium Clypearia*. *Zhongguo Zhongyao Zazhi*, 31(5), 397-400.
- Lin, C.W., Tsai, F.J., Tsai, C.H., Lai, C.C., Wan, L., Ho, T.Y., ... Chao, P.D. (2005). Anti-SARS Coronavirus 3C-like Protease Effects of *Isatis Indigotica* Root and Plant-Derived Phenolic Compounds. *Antiviral Research*, 68(1), 36-42.
- Ma, S.C., He, Z.D., Deng, X.L., But, P.P., Ooi, V.E., Xu, H.X., ... Lee, S.F. (2001). In Vitro Evaluation of Secoiridoid Glucosides from the Fruits of *Ligustrum Lucidum* as Antiviral Agents. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 49(11), 1471-1473.
- Manayi, A., Vazirian, M., & Saeidnia, S. (2015). *Echinacea purpurea*: Pharmacology, phytochemistry and analysis methods. *Pharmacognosy reviews*, 9(17), 63-72.
- Mandenius, C.F., Wang, R., Aldén, A., Bergström, G., Thébault, S., Lutsch, C., & Ohlson, S. (2008). Monitoring of Influenza Virus Hemagglutinin in Process Samples Using Weak Affinity Ligands and Surface Plasmon Resonance. *Analytica Chimica Acta*, 623(1), 66-75.
- Morag, A.M., Mumcuoglu, M., Baybikov, T., Schlesinger, M., & Zakay-Rones, Z. (1997). Inhibition of sensitive and acyclovir-resistant HSF-1 strains by an elderberry extract in vitro. Xth International Congress of Virology Jerusalem, Israel; 11– 16 August 1996. *Phytoparasitica* 25: 1.
- Neznanov, N., Kondratova, A., Chumakov, K.M., Neznanova, L., Kondratov, R., Banerjee, A.K., & Gudkov, A.V. (2008). Quercetinase Pirin Makes Poliovirus Replica-



- tion Resistant to Flavonoid Quercetin. *DNA and Cell Biology*, 27(4), 191-198.
- Nováková, L., Pavlík, J., Chrenková, L., Martinec, O., & Červený, L. (2018). Current Antiviral Drugs and Their Analysis in Biological Materials – Part II: Antivirals against Hepatitis and HIV Viruses. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 147, 378-399.
- Orhan, D.D., Özçelik, B., Özgen, S., & Ergun, F. (2010). Antibacterial, Antifungal, and Antiviral Activities of Some Flavonoids. *Microbiological Research*, 165(6), 496-504.
- Park, S., Kim, J.I., Lee, I., Lee, S., Hwang, M.W., Bae, J.Y., ... Park, M.S. (2013). Aronia Melanocarpa and Its Components Demonstrate Antiviral Activity against Influenza Viruses. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 440(1), 14-19.
- Pleschka, S., Stein, M., Schoop, R., & Hudson, J.B. (2009). Anti-Viral Properties and Mode of Action of Standardized Echinacea Purpurea Extract against Highly Pathogenic Avian Influenza Virus (H5N1, H7N7) and Swine-Origin H1N1 (S-OIV). *Virology Journal*, 6, 197.
- Praditya, D., Kirchhoff, L., Brüning, J., Rachmawati, H., Steinmann, J., & Steinmann, E. (2019). Anti-Infective Properties of the Golden Spice Curcumin. *Frontiers in Microbiology*, 10, 912.
- Rauš, K., Pleschka, S., Klein, P., Schoop, R., & Fisher, P. (2015). Effect of an Echinacea-Based Hot Drink Versus Oseltamivir in Influenza Treatment: A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Multicenter, Noninferiority Clinical Trial. *Curr Ther Res Clin Exp*, 77, 66-72.
- Roschek, B. Jr., Fink, R.C., McMichael, M.D., Li, D., & Alberte, R.S. (2009). Elderberry Flavonoids Bind to and Prevent H1N1 Infection in Vitro. *Phytochemistry*, 70(10), 1255-1261.
- Ryu, Y.B., Jeong, H.J., Kim, J.H., Kim, Y.M., Park, J.Y., Kim, D., ... Lee, W.S. (2010). Biflavonoids from *Torreya Nucifera* Displaying SARS-CoV 3CLpro Inhibition. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 18(22), 7940-7947.
- Serkedjieva, J., Manolova, N., Zgórnjak-Nowosielska, I., Zawilińska, B., & Grzybek, J. (1990). Antiviral Activity of the Infusion (SHS-174) from Flowers of *Sambucus Nigra* L., Aerial Parts of *Hypericum Perforatum* L., and Roots of *Saponaria Officinalis* L. against Influenza and Herpes Simplex Viruses. *Phytotherapy Research*, 4(3), 97-100.
- Sheu, T.G., Deyde, V.M., Okomo-Adhiambo, M., Garten, R.J., Xu, X., Bright, R.A., ... Gubareva, L.V. (2008). Surveillance for Neuraminidase Inhibitor Resistance among Human Influenza A and B Viruses Circulating Worldwide from 2004 to 2008. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52(9), 3284-3292.
- Sun, P., Lu, X., Xu, C., Sun, W., & Pan, B. (2020). Understanding of COVID-19 Based on Current Evidence. *Journal of Medical Virology*.
- Ulbricht, C., Basch, E., Cheung, L., Goldberg, H., Hammerness, P., Isaac, R., ... Wortley, J. (2014). An Evidence-Based Systematic Review of Elderberry and Elderflower (*Sambucus Nigra*) by the Natural Standard Research Collaboration. *Journal of Dietary Supplements*, 11(1), 80-120.
- Uncini Manganeli, R.E., Zaccaro, L., & Tomei, P.E. (2005). Antiviral Activity in Vitro of *Urtica Dioica* L., *Parietaria Diffusa* M. et K. and *Sambucus Nigra* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 98(3), 323-327.
- Utsunomiya, T., Kobayashi, M., Pollard, R.B., & Suzuki, F. (1997). Glycyrrhizin, an Active Component of Licorice Roots, Reduces Morbidity and Mortality of Mice Infected with Lethal Doses of Influenza Virus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 41(3), 551-556.
- Vallès, J., Bonet, M.A., & Agelet, A. (2004). Ethnobotany of *Sambucus Nigra* L. in Catalonia (Iberian Peninsula): The Integral Exploitation



- of a Natural Resource in Mountain Regions. *Economic Botany*, 58(3), 456-469.
- van Rossum, T.G., Vulto, A.G., de Man, R.A., Brouwer, J.T., & Schalm, S.W. (1998). Glycyrrhizin as a Potential Treatment for Chronic Hepatitis C. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 12(3), 199-205.
- Vimalanathan, S., Kang, L., Amiguet, V.T., Livesey, J., Arnason, J.T., & Hudson, J. (2005). *Echinacea purpurea*. Aerial Parts Contain Multiple Antiviral Compounds. *Pharmaceutical Biology*, 43(9), 740-745.
- Weber, N.D., Andersen, D.O., North, J.A., Murray, B.K., Lawson, L.D., & Hughes, B.G. (1992). In Vitro Virucidal Effects of *Allium Sativum* (Garlic) Extract and Compounds. *Planta Medica*, 58(5), 417-423.
- Wen, C.C., Kuo, Y.H., Jan, J.T., Liang, P.H., Wang, S.Y., Liu, H.G., ... Yang, N.S. (2007). Specific Plant Terpenoids and Lignoids Possess Potent Antiviral Activities against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50(17), 4087-4095.
- Wu, W., Li, R., Li, X., He, J., Jiang, S., Liu, S., & Yang J. (2015). Quercetin as an Antiviral Agent Inhibits Influenza A Virus (IAV) Entry. *Viruses*, 8(1), 6.
- Xu, J., Xu, Z., & Zheng, W. (2017). A Review of the Antiviral Role of Green Tea Catechins. *Molecules*, 22(8), pii: E1337.
- Yan, H., Ma, L., Wang, H., Wu, S., Huang, H., Gu, Z., ... Li, Y. (2019). Luteolin Decreases the Yield of Influenza A Virus in Vitro by Interfering with the Coat Protein I Complex Expression. *Journal of Natural Medicines*, 73(3), 487-496.
- Yarmolinsky, L., Huleihel, M., Zaccai, M., & Ben-Shabat, S. (2012). Potent Antiviral Flavone Glycosides from *Ficus Benjamina* Leaves. *Fitoterapia*, 83(2), 362-367.
- Yu, M.S., Lee, J., Lee, J.M., Kim, Y., Chin, Y.W., Jee, J.G., ... Jeong, Y.J. (2012). Identification of Myricetin and Scutellarein as Novel Chemical Inhibitors of the SARS Coronavirus Helicase, NsP13. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 22(12), 4049-4054.
- Zakay-Rones, Z., Thom, E., Wollan, T., & Wadstein, J. (2004). Randomized Study of the Efficacy and Safety of Oral Elderberry Extract in the Treatment of Influenza A and B Virus Infections. *Journal of International Medical Research*, 32(2), 132-140.
- Zakay-Rones, Z., Varsano, N., Zlotnik, M., Manor, O., Regev, L., Schlesinger, M., & Mumcuoglu, M. (1995). Inhibition of Several Strains of Influenza Virus in Vitro and Reduction of Symptoms by an Elderberry Extract (*Sambucus Nigra* L.) during an Outbreak of Influenza B Panama. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 1(4), 361-369.
- Zandi, K., Teoh, B.T., Sam, S.S., Wong, P.F., Mustafa, M.R., & Abubakar, S. (2011). Antiviral Activity of Four Types of Bioflavonoid against Dengue Virus Type-2. *Virology Journal*, 8, 560.
- Zhuang, M., Jiang, H., Suzuki, Y., Li, X., Xiao, P., Tanaka, T., ... Hattori, T. (2009). Procyanidins and Butanol Extract of *Cinnamomi Cortex* Inhibit SARS-CoV Infection. *Antiviral Research*, 82(1), 73-8.