



Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi

Derleme Makale

Fitokimyasalların Antiviral Etkileri

 Tuğba DEMİR ^{a,*},  Özlem AKPINAR ^b

^a Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, Sivas, TÜRKİYE

^b Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Tokat, TÜRKİYE

* Sorumlu yazarın e-posta adresi: tugba@cumhuriyet.edu.tr

DOI: 10.29130/dubited.892487

ÖZ

Bitkilerdeki aktif fitokimyasalların genetik ve fonksiyonel olarak çeşitli virüslere karşı tedavi edici uygulamalara sahip olduğu birçok çalışmayla desteklenmektedir. Bu ajanların antiviral mekanizması, serbest radikal moleküllerinin oksidatif zararlarına karşı koruma kapasiteleri, DNA'nın inhibisyonu, RNA sentezi veya viral çoğalmanın engellenmesi gibi birçok mekanizma ile açıklanabilir. Çok sayıda epidemiyolojik ve deneysel çalışma, fitokimyasalların ümit verici antiviral aktivitelere sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışmanın amacı bitki ekstraktlarının ve fitokimyasalların antiviral özelliklerini ve etkin antiviral uygulamalarına yönelik araştırmaları derlemektir.

Anahtar Kelimeler: Fitokimyasal, Antiviral, Medikal Bitkiler, İlaç Taşınım Sistemleri

Antiviral Effects of Phytochemicals

ABSTRACT

Many scientific studies support that active phytochemicals in plants have therapeutic applications genetically and functionally against various viruses. The antiviral mechanism of these agents can be explained by many mechanisms. Their capacity to protect free radical molecules against oxidative damage, DNA inhibition, inhibition of RNA synthesis and viral growth explain the antiviral mechanism of these agents. Numerous epidemiological and experimental studies have revealed that phytochemicals have promising antiviral activities. The aim of this study is to compile research on the antiviral properties of plant extracts and phytochemicals and their effective antiviral applications.

Keywords: Phytochemical, Antiviral, Medical Plants, Drug Delivery Systems

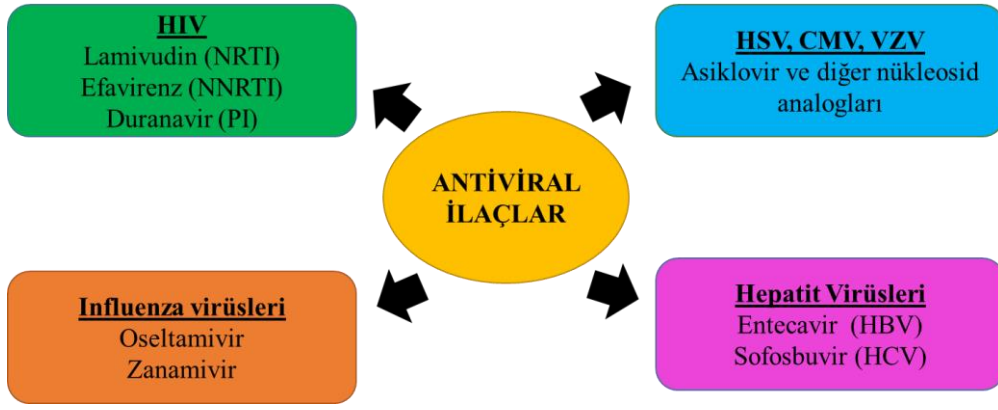
I. GİRİŞ

Viral enfeksiyonlar yılda beş milyondan fazla insanı etkilemekte ve dünya çapında önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır. En agresif viral enfeksiyonlar arasında Ebola, AIDS (sonradan kazanılan immün yetmezlik sendromu), İnfluenza, SARS (ciddi akut solunum sendromu) bulunmakta [1], [2], son olarak ise bu gruba Covid-19 eklenmiştir. Koronavirüs hastalığı (Covid-19) 2019 Aralık ayında Çin de ortaya çıkmış, bir ay içinde ülke çapında atipik bir şekilde hızla yayılmış, 11 Mart 2020 tarihi itibarı ile 185 ülkede enfekte vakaların görülmesi ile beraber, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir [3], [4], [5].

Küresel olarak, çeşitli viral enfeksiyonlar insan için büyük bir tehdit oluşturduğundan potansiyel ve yeni antiviral ajanlara olan ihtiyaç gün geçtikçe artmaktadır. Birçok tip virüs için onaylanmış bir ilaç yoktur (Covid-19 buna dahildir) ve aşı ise hepatit A virüsü, kabakulak ve suçiçeği gibi bazı viral hastalıklar ile sınırlıdır [6]. Kullanılan ilaçlar ise viral direnç nedeniyle bir süre sonra hem etkisiz kalmakta hemde yüksek maliyetlerinin yanında yan etkilere de neden olmaktadır. Bu nedenle günümüzde de geçmişde olduğu gibi, hala bitkiler tıbbi amaçlar için kullanılmaktadır ve antiviral özelliklerinin yanında, daha tolere edilebilir yan etkileri bulunmaktadır. Bu nedenle doğal içerikli farmakoterapi, viral hastalıkların tedavisi için uygun bir alternatif olabilir. Bu amaçla miseller, nanopartiküller, nano-süspansiyonlar, katı dispersiyonlar, mikroküreler ve kristaller, kendiliğinden nanoemülsifiye edici ve kendiliğinden mikroemülsifiye edici gibi çok çeşitli ilaç taşıma sistemleri (SNEDDS ve SMEDDS) ve farklı farmasötik formülasyonlar geliştirilmiştir. Geliştirilen bu teknolojiler, tıbbi fitokimyasalların etkili ve güvenilir bir şekilde uygulanabilmesini ve kullanılabilmesini sağlamaktadır [7]. Fitokimyasalların antiviral etkilerinin araştırıldığı farklı in vivo ve in vitro çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmada bitkilerinve biyoaktif bileşenlerinin antiviral özellikleri ve bunların etkili bir şekilde uygulamalarına yönelik araştırmalar derlenmiştir.

II. ANTİVİRAL İLAÇLAR

Yirminci yüzyılın başlarında gelişmeye başlayan teknoloji ve sağlık imkanları, viral hastalıkların tedavisi üzerinde araştırmalar ve çalışmalar yapılmasına olanak sağlamıştır. Sağlık için tehdit oluşturan viral enfeksiyonların tedavisinde kullanılmak amacıyla farklı antiviral ajanlar geliştirilmiştir [7]. Günümüzde birçok virüs için tam anlamıyla onaylanmış bir ilaç bulunmamakta ve aşı uygulaması sadece hepatit A virüsü, kabakulak ve suçiçeği ile sınırlı bulunmaktadır. İnterferon ve ribavirin gibi klasik antiviral ilaçlar in vitro olarak etkili olsa da çoğunlukla hastalarda etkisizdir. Bugün mevcut olan doksan farklı antiviral ajanda sadece belirli virüsleri tedavi etmektedir. Bu virüsler arasında HIV, HSV, CMV, VZV, influenza virüsleri ve hepatit virüsleri dahil olmak üzere herpes virüsleri sayılmaktadır (Şekil 1). Antiviral ilaçlar; nükleosit analogları, asiklik nükleosit fosfonat analogları, asiklik guanozin analogları, pirofosfat analogu, integras inhibitörleri, giriş inhibitörler, proteaz inhibitörleri (PI), Nükleozit Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTI) ve Non-Nükleozit Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NNRTI) olarak ayrılrsa da, virüs tipine göre dört farklı ana grupta sınıflandırılmaktadır (Şekil 1). Tedavide tek başlarına kullanılabildikleri gibi kombinasyonlarıda kullanılmaktadır [8].



Şekil 1. Antiviral İlaçlar [7]

Asiklovir, ilk olarak 1974 yılında İngiltere’de geliştirilen bir antiviral ilaçtır. HSV-1 ve HSV -2 (Herpes Simpleks Virüsü), VZV (Suçiçeği Zoster Virüsü) enfeksiyonlarının tedavilerinde kullanılmaktadır [9]. Bu grubun immünolojik ve antiviral fonksiyonları diğerlerinden farklıdır [10]. Lamivudin nükleosit analogları içerisinde yer almaktadır ve DNA replikasyonunu etkili bir biçimde inhibe ederek hastalığın yayılmasını engellemektedir [11]. Efavirenz 1980’li yılların sonuna doğru geliştirilmiş non-nükleozit reverz transkriptaz inhibitörüdür. Hedef alınan bölgeye bağlanarak, etkenin katalitik etkiliğini azaltmakta ve bunun sonucunda viral replikasyonu inhibe etmektedir. İnfluenza virüslerin tedavisinde kullanılan viral ajanlardan oseltamivir ve zanamivir; virüsün hücre reseptörleri üzerinde etki göstererek, oluşan yeni virüs partiküllerinin saçılımını engelleyen nöroamnidaz inhibitörüdür [12]. Duranavir; ikinci kuşak HIV proteaz inhibitörlerindedir. Nükleosit analogu olan Entecavir HBV’nin viral DNA polimeraz ve viral transkriptaz enzimlerini inhibe ederek antiviral etki göstermektedir [10], [13] (Şekil 1). Sofosbuvir HCV tedavisinde kullanılan polimeraz inhibitörüdür (zincir sonlandırıcı) ve güçlü antiviral ilaçlar arasında yer almaktadır. Covid-19 virüsü için ise antiviral ajan (ilaç/aşı) çalışmaları da 2020 yılı itibari ile halen devam etmektedir [5].

Halihazırda mevcut antiviral ilaçların yüksek maliyetli olması, istenmeyen yan etkileri, etkili aşuların yokluğu (bazı durumlarda) ve dirençli suşların ortaya çıkması nedeniyle, geleneksel olarak kullanılan tıbbi bitkiler antiviral ilaç geliştirmede alternatif olarak değerlendirilmektedir [14, 15]. Dünya sağlık teşkilatı (DSÖ), medikal bitkiler üzerine 91 ülkenin araştırmacıları tarafından yapılmış olan bilimsel çalışmalara dayanarak hazırladığı raporda, hastalıkların tedavisinde kullanılan bitkilerin yaklaşık olarak 20 000 civarında tür olduğunu bildirmiştir. Bitki bazlı tıbbi bileşiklere talep geniş biyolojik aktiviteleri, yüksek güvenliği ve daha az maliyeti nedeniyle gün geçtikçe artmaktadır. Küresel pazardaki payı yıllık 60 milyar doların üzerindedir [16]. Bitki kaynaklı biyoaktif doğal bileşiklerin potansiyel antiviral ilaç geliştirme amacıyla kullanılabilmesi için virüsü baskılayabilme yeteneği, hücreye girişini engellemeye katkısı ve virüsün daha az direnç gösterebileceği etki mekanizması gibi faktörler önemlidir [17].

III. ANTİVİRAL MEDİKAL BİTKİLER

Antik çağlardan bu yana tedavi amaçlı geleneksel tıptan faydalanılmaktadır ve güçlü tedavi edici etkileri ile çeşitli bitkiler bu amaçla kullanılmıştır. Ayrıca bu bitkilerin çoğu olası viral kaynaklı hastalıklar tedavisinde de önemli yol almada etkin olmuştur. Bitkilerde antiviral aktivitenin araştırıldığı çalışmalarda ekstraksiyon şekli, bitkide bulunan fitokimyasalın veya etkisi belirlenmek istenen etken maddenin elde edilmesinde önem arz etmektedir (Tablo 1). Bu amaçla en sık kullanılan ekstraksiyon solventleri su ve metanoldür. Bunları etanol ve hidroalkolik ekstraksiyon takip etmektedir [18]. Şimdiye kadar çalışılan bazı antiviral bitki ekstraktları ve bunlardan izole edilen alkaloidler, terpenler, fenolikler, glikozitler, organosülfür bileşikleri, vitaminler, çoklu doymamış yağ asitleri, kinonlar, laktoferrin, lignanlar, tanenler ve proteinler gibi çeşitli fitokimyasallar ile ilgili temel bulgular Tablo 1’de bir arada sunulmuştur. Tablo da yer alan ekstraktlar hücre kültüründe test edilmiş ve bazılarında da in vivo olarak da incelenmiştir. [19], [20], [21], [22].

Çay bitkisinin (*Camellia sinensis*)’den elde edilen epigallokateşin-3-gallatin HBV virüsüne karşı etkili olduğu ve dört farklı kekik türü (*Thymus carmanicus*, *Thymus daenensis*, *Thymus kotschyanus*, *Thymus vulgaris*) ekstraktlarının HIV virüsüne karşı antiviral aktivite gösterdiği tespit edilmiştir [23] (Tablo 1). Halk arasında çokça tüketilen zerdeçal (*Curcuma longa*) ekstraktının antiviral aktiviteye sahip olduğu (Tablo 1) ve HSV grubu virüsler üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir. Biyoaktif özellikleriyle beslenmede önemli yer alan incir (*Ficus carica*) meyvesi, papatyagiller familyasına ait olan *Dittrichia viscosa*, zambak (*Lilium candidum*) ve nane (*Mentha pulegium*) bitkilerinde HSV virüslerine karşı etkileri incelenmiş ve bir viral ajan olan asiklovire yakın antiviral aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo 1). Bunların dışında Melisa (*Melissa officinalis*) ekstraktı HSV grubu virüslerde, zeytin (*Olea europaea*), Aloe vera, Ginseng (*Panax notoginseng*) ve karahindiba (*Taraxacum officinale*) ekstraktlarında influenza virüsleri üzerinde aktif olduğu belirtilmiştir.

Tablo 1 de belirtilen bitkilerin dışında antiviral medikal bitkiler içerisinde üzerinde pek çok araştırmaların olduğu bitkilerden birisi kara mürverdir (*Sambucus nigra*). Özellikle antiviral ve bağışıklık güçlendirici amaçlarla sıklıkla kullanılmaktadır. *S. nigra* bitkisinde bulunan biyoaktif fitokimyasalların, çeşitli virüslerin dış yüzeyinde bulunan hemagglütinin proteininin etkisini ortadan kaldırdığı tespit edilmiştir. Virüsler, hemagglütinin aktivitesi ortadan kalktığı zaman, hücre yüzeyine tutunamaz ve viral giriş engellendiği için replikasyona başlayamazlar [24, 25]. *S. nigra*’nın in vitro olarak, antiviral ilaca dirençli suşlarında bile HSV’yi önemli ölçüde inhibe ettiği gösterilmiştir [26]. Meyan kökü (*Glycyrrhiza glabra*)’nın içerdiği triterpen saponinlerin, HBV’nin yüzey antijeninin membran transportunu azalttığı, HIV üzerinde ise hücre füzyonunu inhibe ettiği belirtilmiştir [27]. Ekinezya (*Echinacea purpurea*)’nın antiviral etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada influenza virüsünün viral replikasyonunu maksimum seviyede inhibe ettiği ve güçlü bir antiviral ilaç olan oseltamivir (influenza tedavisinde kullanılan antiviral ilaç) ile karşılaştırıldığında, ekinezya bitkisinin ilaca yakın seviyelerde etkili olduğu bildirilmiştir [28].

Tablo 1. Bazı bitki ekstraktlarının antiviral özellikleri

Virüs	Bitkiler	Ekstraksiyon çözeltisi	Kaynak
HSV-1 & HSV-2	<i>Aloe vera</i>	Gliserin ekstrakt	[29]
	<i>Euphorbia spinidens</i>	Metanol extract	
	<i>Curcuma longa</i>	Sulu ekstrakt (Curcumin)	
	<i>Hyssopus officinalis</i>	Methanol ekstrakt	
	<i>Securigera securidaca</i>	Methanol ekstrakt	
	<i>Capparis spinosa</i>	Metanol ekstrakt	[30]
	<i>Cyperus rotundus</i>	Hidroalkolik ekstrakt	[14]
	<i>Dittrichia viscosa</i>	Sulu ekstrakt	[31]
	<i>Ficus benjamina</i>	Ethanol ekstrakt (Rutin&Kaempferol)	[32]
	<i>Ficus carica</i>	Sulu ekstrakt	[33]
	<i>Lilium candidum</i>	Ethanol ekstrakt	[32]
	<i>Melissa officinalis</i>	Sulu ekstrakt	[34]
	<i>Mentha pulegium</i>	Methanol ekstrakt	[35]
	<i>Moringa peregrina</i>	Hidroalkolik ekstrakt	[14]
	<i>Tamarix nilotica</i>		
	<i>Quercus brantii</i> L Acorn.	Ethanol ekstrakt	[36]
	<i>Quercus persica</i>	Hidroalkolik ekstrakt	[36]
	<i>Sanguisorba minor</i>	Sulu ekstrakt	[31]
	<i>Zataria multiflora</i>	Methanol ekstrakt (Rosmarinik asit)	[37]
	<i>Brassicaceae spp., Allium spp.,</i>	Sulu ekstrakt	[38]
HBV	<i>Camellia sinensis</i>	Sulu ekstrakt (Epigallokateşin-3-gallat)	[39]
	<i>Phyllanthus acidus</i>	Sulu ekstrakt	[40]
	<i>Phyllanthus emblica</i>	Sulu ekstrakt	[40]
HIV-1 & HIV-2	<i>Cassine xylocarpa</i>	Sulu ekstrakt (Triterpenoidler)	[41]
	<i>Cistus incanus</i>	Polifenolce zengin ekstrakt	[42]
	<i>Daphne gnidium</i>	Hidroalkolik ekstrakt	[41]
	<i>Euphorbia hirta</i>	Sulu/metanol ekstrakt	[43]

	<i>Leucosium vernum</i>	Methanol ekstrakt	[44]
	<i>Prunella vulgaris</i>	Sulu ekstrakt	[45]
	<i>Thymus carmanicus</i>		[46]
	<i>Thymus daenensis</i>	Methanol ekstrakt	
	<i>Thymus kotschyanus</i>		
	<i>Thymus vulgaris</i>		
	<i>Tuberaria lignosa</i>	Sulu ekstrakt	[47]
	<i>Artocarpus integrifolia</i>	Sulu ekstrakt	[20]
	<i>Diospyros kaki</i>	Sulu ekstrakt (flavonol, luteolin, apigenin)	
	<i>Myristica fragrans</i>	Sulu ekstrakt	
	<i>Panax ginseng</i>	Methanol ekstrakt (Epigallokateşin gallat)	
HCR3	<i>Spondias lutea</i>	Sulu ekstrakt	
	<i>Vitis labrusca</i>	Methanol ekstrakt (Resveratrol)	
	<i>Vitis macrocarpon</i>	Methanol ekstrakt (Proantosiyanidin)	
	<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	Methanol ekstrakt	
	<i>Olea europaea</i>	Hekzan ekstrakt	[48]
	<i>Panax notoginseng</i>	Sulu ekstrakt	[21]
	<i>Salacia reticulata</i>	Sulu ekstrakt	[22]
Influenza	<i>Taraxacum officinale</i>	Sulu ekstrakt	[47]
	<i>Achillea fragrantissima</i>	Hidro-alkolik ekstrakt	[14]
	<i>Globularia arabica</i>		
POLIO	<i>Solanum nigrum</i>	Methanol ve kloroform ekstrakt	[49]
	<i>Taraxacum officinale</i>	Methanol ekstrakt	[50]
HCV	<i>Punica granatum</i>	Methanol ekstrakt	[51]
HHV-3	<i>Punica granatum</i>	Methanol ekstrakt	

Bitkilerin, ikincil metabolik faaliyetleri sonucunda gelişen, besin olarak tüketilemeyen ancak besin gibi insan sağlığı için yararlı etkilerde bulunan biyoaktif bileşiklerin ‘fitokimyasalların’ [52] (fenolik bileşikler, tanenler, saponinler, karotenoidler, kumarinler, tokoferoller, terpenler, izotiyosiyanatlar, sülfidler, sülforofanlar, terpenoidler, alkaloidler, flavonoidler, fitosteroller, fitoestrogenler ve indoller) [53] bazı virüsler üzerinde antiviral etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle viral enfeksiyonların tedavisinde bitkiler doğal bir kaynak olduğundan birçok araştırmanın konusu olmaktadır. Antiviral aktiviteye sahip bileşikler birçok bitkide bulunabilmektedir, örneğin, rutin, farklı bitkilerde yaygın olan bir flavonoid glikozittir ve influenza virüsü [54], HSV-1, HSV-2 [55] ile parainfluenza-3 virüsüne [56] karşı etkilidir (Tablo 2). Literatürde mevcut olan araştırmalar, çok sayıda flavonoidin etkili antiviral aktiviteye sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Flavonoidlerin yanı sıra, bitkiler tarafından üretilen antibiyotikler olarak kabul edilen fitoaleksinler antiviral etkiye sahiptir [17].

Sebze ve meyvelerde bol miktarda bulunan mirisetin ve elajik asit üzerine yapılan in vivo hücre kültürü çalışmalarında ise oseltamivire (influenza A ve influenza B'yi tedavi etmek ve önlemek için kullanılan antiviral bir ilaç) dirençli bir suş da dahil olmak üzere, farklı influenza virüsünün alt tiplerine karşı etkin olduğu bildirilmiştir [57]. Apigenin, flavon sınıfının bir aglikonudur ve bitkilerde doğal bulunan bir renk maddesidir. Maydanoz, soğan, portakal, çay, papatya ve bazı baharatlar başta olmak üzere bir çok meyve ve sebze apigenin içermektedir. Yapılan araştırmalar bu fitokimyasalın enterovirüs-71 [58], Coxsacki virüs (el, ayak ve ağız hastalığı virüsü) [59], HCV [60], Afrika domuz vebası virüsü (ASFV) [61] ve influenza A virüsüne [62] karşı geniş antiviral aktivitelere sahip olduğu belirtilmiştir. Bitkilerde bol miktarda bulunan fitokimyasallardan olan kuarsetin birçok virüsün çoğalmasını azaltabilmektedir: Yüksek derecede patojenik influenza virüsü [63], rinovirüs [64], dang virüsü tip-2 [65], HSV-1 [66], poliovirüs [67], adenovirüs [68], Epstein-Barr virüsü [69], solunum sinsityal virüsü (RSV) [70] ve HCV [71] bu virüsler arasında sayılmaktadır. Sithisarn ve ark. [62] bitki kaynaklı 22 farklı flavonoidin antiviral özellikleri üzerine yapmış olduğu bir çalışmada apigenin, baicalin, biyokanin, kaempferol, luteolin, naringenin fitokimyasallarının kuş gribi H5N1 virüsü üzerinde nükleoprotein üretimini engelleyerek etkili olduğu belirtilmiştir [62].

Bir flavonoid glikozit olan baicalinin enterovirüs [72], dang virüsü (DENV) [73], solunum sinsityal virüsü (RSV) [74], Newcastle hastalığı virüsü [75], HIV [72] ve hepatit B virüsü (HBV) [76] de dahil olmak üzere çok çeşitli virüslere karşı farklı mekanizmalarla antiviral etkisinin olduğu bildirilmiştir. Baicalinin ve genisteinin insan sitomegalovirüsüne karşı antiviral aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada genisteinin birincil etki mekanizmasının doğrudan protein işlevini bloke ederek enfeksiyonun önüne geçtiği belirtilmiştir [77]. Fenolik bileşiklerin önemli bir grubunu oluşturan lignanlar HBV ve influenza (tip-A)'nın viral replikasyon döngüsünü inhibe ettiği görülmüştür [78]. Yapılan araştırmalarla antioksidan, antimikrobiyal, antidiyabet, antikanser ve antiinflamatuvar özellikleri bilinen [79], [80] nar kabuğunun (*Punica granatum L.*) antiviral (HHV-3; Varisella zoster virüs) etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada *P. granatum*'un standart bir antiviral ilaç olan asiklovir'e yakın aktivite gösterdiği belirtilmiştir [51].

Bitkiler, fenolik bileşiklerin yanında terpenoidler, organosülfür bileşikleri, vitaminler, çoklu doymamış yağ asitleri, kinonlar, laktoferrin, lignanlar, tanenler gibi çeşitli önemli bileşenlere de sahiptirler [81]. İzoprenoidler olarak da adlandırılan terpenoidler, beş karbonlu izopren birimlerinden türetilen, doğal olarak oluşan fitokimyasalların büyük ve çeşitli bir sınıfıdır. Akut solunum sendromu ile ilişkili koronavirüs (SARS-CoV) aktivitesine karşı etkinliği taranan 220'den fazla terpenoid sitopatojenik etki göstererek, anti-SARS-CoV aktivitesine sahip biyoaktif bileşikler olarak belirtilmiştir [82]. SARS-CoV virüsü üzerinde etkisi araştırılan diğer bir flavonoid ise luteolindir. Luteolin virüsün konakçı hücreye girişini engelleyerek antiviral etkisini göstermiştir [83]. Oleanolik asit (soğan, dut, zeytin yaprağı) ve ursolik asit (alıç, gilaboru) gibi bitkilerde bolca bulunan triterpenoidlerin HCV'ye karşı etkili olduğu [84] ve enterovirüs 71 replikasyonunu inhibe edebildiği rapor edilmiştir [85] (Tablo 2).

Brassicaceae (Turpgiller) ve *Allium* ailesinin tüm bitkileri organosülfür bileşikler yönünden zengin birer antiviral (HSV üzerinde) ajan olarak değerlendirilmektedir. Yapılan bir çalışmada sarımsağın (*Allium sativum*) yaygın kullanımının İnfluenza tedavisi yapılan grubun iyileşme süresinin daha kısa olduğu belirlenmiştir [86]. Astani ve ark. [34]'in yaptıkları çalışmada HSV viral enfeksiyon gösteren hastaların tedavisinde melisa çayı (*Melissa officinalis*) tüketen grubun ilaçların neden olduğu yan etkileri göstermediği ve tedaviyi desteklediği, Wölbling ve ark. [87] ise melisa tüketiminin HSV tedavi süresinde önemli derecede azalttığını rapor etmişlerdir [87]. Diğer taraftan C vitaminin bağışıklık sistemini koruyarak bulaşıcı hastalıklara karşı koruyucu ve tedavide sürecin pozitif ilerlemesini sağladığı bildirilmiştir. E vitamini (tokoferolün metil türevleri) takviyesinin kronik hepatit B tedavisinde etkili olduğu çalışmalarda yer almıştır [88]. Fitoöstrojen sınıfında yer alan oksidatif stres üzerinde pozitif etkisi olan lignanların HIV ve HSV virüslerine karşı in vitro inhibisyon göstermiştir. Bir lignan olan Nordihidroguaiaretik asitin antiviral aktivitesinin önemli seviyelerde olduğu literatürde yer almıştır [89].

Tablo 2. Bitkilerde Bulunan Antiviral Fitokimyasallar

Fitokimyasal	Virüs	Kaynak
Rutin	HSV-1	[56]
	HSV-2	
	Parainfluenza-3	
Mirisetin	İnfluenza A/B	[57]
Apigenin	Enterovirüs-71	[58]
	Coxsacki virüs	[59]
	HCV	[60]
	ASFV	[61]
	İnfluenza A	[62]
	H5N1	[62]
Baiselin	H5N1	[90]
	Enterovirüs	[73]
	DENV	[74]
	RSV	[75]
	Newcastle hastalığı virüsü	[72]
		[76]

	HIV	[77]
	HBV	[77]
	CMV	
Biyokanin	H5N1	[62]
Kaempferol	H5N1	
Luteolin	H5N1 SARS-CoV	[20,62]
Naringenin	H5N1	[7, 62]
Oleanolik Asit, Ursolik Asit	HCV Enterovirüs 71	[84, 85]
Lignan	HBV İnfluenza A	[89]
Terpenoidler	SARS-CoV	[82]

IV. ANTİVİRAL FİTOKİMYASALLARIN ETKİ MEKANİZMALARI

Farklı fitokimyasalların antiviral etki mekanizmalarının olduğu farklı çalışmalar literatürde bulunmaktadır. Örneğin kuarsetinin 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 virüsünü inhibe etme yeteneği bildirilmiştir (Tablo 3) [71]. Ayrıca subgenomik HCV RNA replikon hücre sisteminde HCV NS3 proteazının ve HCV replikasyonunun inhibisyonunu sağladığı belirtilmiştir. [70]. Başka bir çalışmada kuarsetinin rinovirüs patogenezinin çeşitli aşamalarını, yani endositoz, viral genom transkripsiyonu ve protein sentezini inhibe edebildiği de rapor edilmiştir [64]. Ayrıca kuarsetinin, dang virüsü tip-2 replikasyonunu azalttığı, ancak viral bağlanmayı azaltmadığı, daha spesifik bir etki tarzına sahip olduğu gösterilmiştir (Tablo 3) [65]. Rauscher murin lösemi virüsü (RLV) ve HIV virüsleri üzerine yapılan bir diğer çalışmada ise kuarsetin, mirisetin, kuarsetagetin ve baicalenin ters transkriptazı etkin bir şekilde inhibe ettiği fakat farklı DNA polimeraz enzimlerinin inhibisyonu üzerine etkili olduğu savunulmuştur. Metil-kuarsetin poliovirüs replikasyonu üzerinde seçici inhibisyon göstermiştir [91].

Flavonoidlerin viral replikasyon üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, teaflavin, iridoidler, fenilpropanoid glikozitler, kumarinler, morin, galangin, balsalin, kuarsetin, izokuarsetin ve farklı yapıdaki flavon türlerinin RNA sentezini tıkayarak HIV-inhibitör aktivite göstermişlerdir. Erken HIV yaşam döngüsünü inhibe eden alkaloidler [92] aynı zamanda tip-1 HSV'nin viral DNA polimeraz aktivitesinde engellenmiştir [93]. Çoğunlukla sarı ve turuncu sebzelerde bulunan lutein ve önemli bir karotenoid olan zeaksantin HIV sebebiyle oluşan oksidatif stresi azaltarak metabolizmanın iyileşme sürecinde olumlu etkileri rapor edilmiştir [94]. Ferulik asit, gallik asit ve kurkuminin replikasyon üzerine etkisi incelenmiş ve HIV replikasyonunu engellediği [95], apigeninin virüsün aktivasyonuna müdahale ettiği, tanenlerin ise hücre füzyonunu ve gp41 altı sarmal demet oluşumunu engelleyerek HIV üzerinde güçlü inhibitör aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. Viral (HIV-1) giriş inhibisyonunda baicalinin etkili olduğu bildirilmiştir [96]. Rosmarinik asitinde herpes grubu virüslere karşı yapılan in vivo çalışmalarında etkin olduğu bildirilmiştir [97]. Lyu ve ark. [98] 18 flavonoid üzerinde Herpes grubu virüsler ile yaptıkları çalışmada galangin, kaempferol, Epigallokateşin Gallat (EGCG), Epikateşin (ECG) ve Epigallokateşin (EGC)'in antiherpetik etkiyi plak indirgeme ve viral verimi düşürme mekanizmaları ile açıklamışlardır. Aynı zamanda EGCG, ECG ve EGC viral RNA'yı baskılayarak İnfluenza virüsü üzerinde etkili olmuştur [98]. Tanenlerin HIV virüsünün sarmal demet oluşumunu engellediği, elagitannelerin (Casuarinin, Eugeniin) ise HSV grubu ve influenza virüsleri üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir. Vitaminlerden C vitamininin viral bulaşıda immün yanıtı artırabildiği ve bulaşıcı hastalıklara karşı koruma sağlayabileceği, bunun yanında E vitamini ve türevlerinin (tokoferolün metil türevleri ve tokotrienollerin) takviyesinin kronik hepatit B tedavisinde etkili olduğu çalışmalarda yer almıştır [99].

Tablo 3. Anviral Fitokimyasalların Etki Mekanizmaları

Fitokimyasal	Virüs	Etki Mekanizması	Kaynak
Kuarsetin	İnfluenza	Viral çoğalmayı baskılama	[63]
	HSV-1		[66]
	Poliovirüs		[67]
	Adenovirüs		[66]
	EBV		[68]
	RSV		[69]
	Rinovirüs	Endositoz, viral genom transkripsiyonu ve protein sentezi inhibisyonu	[64]
	DENV	Viral replikasyonu azaltma	[65]
	HCV	Viral replikasyon ve HSP aktivitesini sınırlandırmak	[70], [71]
Kuarsetin ve mirisetin, kurasetagetin, baisalein	RLV, HIV	Ters transkriptaz ve DNA polimeraz enzim inhibisyonu	[38]
Metil-kuarsetin	Poliovirüs	Viral replikasyonda seçici inhibisyon	[91]
teaflavin, iridoidler, fenilpropanoid glikozitler, kumarinler, morin, galangin, baisalin, kuarsetin, izokuarsetin	HIV	RNA sentezini engelleyerek viral inhibisyon	[92]

A. ANTİVİRAL FİTOKİMYASALLARIN TAŞINIM SİSTEMLERİ

Medikal bitkilerin kimyasal yapılarının zengin oluşundan dolayı, yeni ve de etkinliği yüksek ilaç formülizasyonlarının geliştirilmesi, farmakolojinin önemli bir araştırma alanıdır [7]. Nanoteknoloji ve bunun yanında biyoteknoloji alanındaki araştırmaların artması, farmasötik teknoloji uygulamaları ile yeni ilaç taşıma sistemlerinin gelişmesine yol açmaktadır. Böylece “Farmasötik nanoteknoloji” ile yeni ilaç taşıma sistemleri geliştirilmiş ve bilime kazandırılmıştır [85].

Antiviral bitki ajanlar için fitozomlar, nanopartiküller, hidrojeller, mikroküreler, transferozomlar ve etozomlar, kendi kendine mikroemülsifiye edici (SMEDDS) ve kendi kendine nanoemülsifiye edici (SNEDDS) gibi ilaç taşıma sistemleri yaygın olarak kullanılmaktadır [59] (Tablo 4). Antiviral aktivite teknolojisinde eskiden bu yana kullanılan fitokimyasal ilaç formülizasyonları yerine, bahsi geçen teknolojiler tercih edilmektedir, çünkü hem güvenli hem de artırılmış çözünürlük, oral absorpsiyon, sistemik biyoyaralanım gibi özellikleri kazandırmakta ve bu şekilde daha etkin antiviral aktivite sağlanmaktadır. Yine de, antiviral bitkisel ilaç taşıma konusunda çok az sayıda çalışma yapılmıştır, bu nedenle bilinen antiviral aktiviteye sahip fito-ilaçların taşıma sistemini iyileştirmek için farklı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır [100].

Fitozom ilaç taşıma sisteminde; fosfolipidlerin hem suyu hem yağı seven yapısal özelliklerinden yararlanarak suda çözünür maddelerin lipofilik membrandan geçişi artırılmakta ve böylece biyoyaralanım artmaktadır. Nanopartiküller taşıma sistemlerinin partikül boyutları 50-1000 nm olup, otoklavda sterilize edilebilen, kontrollü ve sürekli salınım yapabilen fiziksel stabiliteleri yüksek taşıyıcılardır. Mikroküreler ilaç taşıma sistemleri çapları birkaç µm den mm boyutuna kadar değişebilen, etkin maddenin içinde homojen bir şekilde dağıtıldığı, katı küresel ve monolitik matris yapıda partiküllerdir [101]. Transferozomlar stratum corneumu (üst derinin sürekli aşınan,

boynuzlaşmış en üst katmanı) geçebilen ilaç taşıyıcı sistemidir. Etozomlar ve transferzomlar etken maddeleri daha altta yer alan dokulara taşınması için uygulamaları olan ilaç taşınım sistemleri arasında yer almaktadır [102]. Kendiliğinden emülsifiye olabilen sistemler yağ, sürfaktan, yardımcı çözücü/yardımcı sürfaktan ve ilaç bileşenlerinden oluşan sistemlerdir. Gastrointestinal sıvılar gibi sulu ortamlarda seyreltilmeleri sonucunda, gastrointestinal ortamın hareketinin sağladığı hafif çalkalanma ile mikroemülsiyon damlacıkları oluşmaktadır. Bu formülasyonlar damlacık boyutlarına göre iki grup altında toplanabilirler; 50-300 nm aralığında damlacık boyutuna sahip olan kendiliğinden emülsifiye olabilen sistemlere kendiliğinden nanoemülsifiye olabilen sistemler (SNEEDS), 50 nm ve altında şeffaf görünümlü sistemlere ise kendiliğinden mikro emülsifiye olabilen sistemler (SMEDDS) denilmektedir [103].

Fitokimyasalların antiviral etkinliklerinin araştırıldığı çalışmalarda, birden çok ilaç taşınım sisteminin kullanıldığı görülmüştür. Tablo 4’ de görüldüğü gibi mirisetinin SNEEDS, nanojel, nanosüspansiyon, cokrystal ve nanoenkapsülasyon gibi metotlar kullanılarak antiviral özelliği belirlenmiş, HIV, RLV ve İnfluenza virüsleri üzerinde etkili oldukları gösterilmiştir (Tablo 2). Baicalin, kuarsetin, kurkumin, naringenin, honokiol ve oleanolik asitin nanopartikül metodu kullanılarak yapılan çalışmalarda, antiviral etkiye sahip olduğu ve hepsinin hepatit grubu virüsler üzerinde aktif olduğu görülmüştür (Tablo 4). Mirisetinin SNEEDS yöntemi ile biyoyararlılığının araştırıldığı bir çalışmada serbest mirisetine kıyasla SNEEDS ile formülize edilmiş mirisetinin antiviral absorpsiyonunun daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Yapılan bu in vivo çalışmada hayvan plazma seviyelerinde mirisetin SNEEDS yüklü partiküllerinin daha hızlı ve etkin antiviral ajan oldukları gösterilmiştir. Kim ve ark. [100] yapmış oldukları bir çalışmada apigeninin antiviral biyoyararlılığını artırmak için farklı yağ-su emülsiyon tekniği kullanmışlardır. Yağ içinde su emülsiyonunun, ölçülen plazma seviyelerinde, farmakokinetik özelliklerinin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir [100].

Tablo 4. Antiviral fitokimyasallar için uygulanan farklı taşınım sistemleri [7, 17, 51, 99]

Fitokimyasal	Virüsler	Uygulanan sistem/metod
Mirisetin	HIV, RLV, influenza	SNEEDS, nanojel, mixed misel, nanosüspansiyon, cokrystal, nanoenkapsülasyon
Apigenin	Enterovirüs 71, FMDV, HCV, ASFV, influenza A	Su/yağ emülsiyonu, yağ/su mikroemülsiyonu, solid sipersiyon, mixed misel, fosfolipid fitozom, pellet, SMEDDS
Baisalin	İnfluenza, NDV, enterovirus 71, DENV, RSV, HIV, HBV	Lipozom, mixed misel, polimerik misel, SNEEDS, nanoemülsiyon, inklizyon kompleks, solid dispersiyon, nanopartiküller, nanokristal, SMEDDS
Kuarsetin	JEV, influenza A, EBV, MAYV, RV, HCV	Nanokristal, nanopartiküller, fitozom, nanolipozom, mixed misel, SNEEDS, nanopartikül, nanoemülsiyon, nanosüspansiyon
Kurkumin	Influenza, RSV, HBV, HCV, ZIKV, CHIKV, norovirus, HIV, HPV, CMV, EV71, DENV type-2	Mixed misel, nanopartikül, solid dispersiyon, SNEEDS, SMEDDS, lipid taşıyıcı, kopolimerik misel, eksozom
Naringenin	DENV, HCV	SNEEDS, solid dispersiyon, nanopartikül, lipozom, nanosüspansiyon, siklodekstrin kompleks
Honokiol	DENV, HCV	İnklüzyon kompleks, konjuge misel, nanopartikül
Oleanolik asit	Akut ve kronik hepatitler	SMEDDS, nanopartikül, nanosüspansiyon, SNEEDS

HIV Human İmmunodeficiency Virus, RLV Rhesus Lymphocryptovirus, HCV Hepatitis C Virus, ASFV African Swine Fever Virus, NDV Newcastle Disease Virus, DENV Dengue Virus, RSV Respiratory Syncytial Virus, HBV Hepatitis B Virus, JEV Japanese Encephalitis Virus, EBV Epstein–Barr Virus, MAYV Mayaro Virus, RV Rhinovirus, CHIKV Chikungunya Virus, HPV Human Papilloma Virus, HSV Herpes Simplex Virus, ZIKV Zika Virus, CMV Cytomegalovirus, EV Enterovirus, SNEEDS Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System, SMEDDS Self-Microemulsifying Drug Delivery System

V. SONUÇ

Bitkisel kaynakların biyoaktif içeriklerinin önemi yapılan birçok çalışmada yer almış ve hala çalışmalarında devam ettiği bir alandır. Antiviral medikal bitkiler insan sağlığını tehdit eden ciddi salgınlara sebebiyet veren birçok virüsle mücadelede, farklı etki mekanizmaları ile antiviral aktivite göstermektedir. Yapılan araştırmalarda bitki fitokimyasallarının viral enfeksiyonların gerek direkt tedavi sürecinde yer aldığı, gerekse destek tedavisinde rol aldıkları görülmüştür. Akıllı farmasötik nanoteknolojiler ile ilaçları hedeflenen hücre içi bölgelere taşıyabilecek ve spesifik moleküllere yanıt olarak ilaçları serbest bırakabilecek stratejiler, şimdiye kadar yapılan farklı araştırmalar da rapor edilmiştir. Fitokimyasalların antiviral etki gösterdikleri mekanizmalar hakkında yapılacak çok yönlü araştırmalar ile hem bitkiye özgü optimum koşullar belirlenebilecek hem de başarılı ve hedefe özgü ilaç uygulama sistemlerinin geliştirilmesine olanak sağlanacaktır. Bununla birlikte, bu fitokimyasalların gerçekten viral hastalıkların tedavisinde kullanılabilmesi için daha fazla detaylı araştırmaya ihtiyaç vardır.

VI. KAYNAKLAR

- [1] R. Gasparini, D. Amicizia, P.L. Lai ve D. Panatto, "Clinical and socioeconomic impact of seasonal and pandemic influenza in adults and the elderly," *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, c. 8, s. 1, ss. 21-28, 2012.
- [2] L. Nováková, J. Pavlík, L. Chrenková, O. Martinec ve L. Červený, "Current antiviral drugs and their analysis in biological materials–Part II: Antivirals against hepatitis and HIV viruses," *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, c. 147, ss. 378-399, 2018.
- [3] C.C. Lai, Y. H. Liu, C.Y. Wang, Y.H. Wang, S.C. Hsueh, M.Y. Yen, W.C. Ko ve P.R. Hsueh, "Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARSCoV-2): Facts and myths," *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, c. 53, ss. 404-412, 2020.
- [4] J. Sun, W.T. He, L. Wang, A. Lai, X. Ji, X. Zhai, G. Li, M. A. Suchard, J. Tian, J. Zhou, M. Veit ve S. Su, "COVID-19: epidemiology, evolution, and cross-disciplinary perspectives," *Trends in Molecular Medicine*, c. 26, s. 5, ss. 483-495, 2020.
- [5] O. Sağdıç, S. Kayacan, E. Dertli ve M. Arıcı, "Gıda güvenliği açısından COVID-19 etmeni SARS-CoV-2'nin değerlendirilmesi ve korunma yöntemleri," *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, c. 18, ss. 927-933, 2020.
- [6] A.K. Dubey, T.J. Jaisankar ve D.M. Thappa, "Clinical and morphological characteristics of herpes zoster in south India," *Indian Journal of Dermatology*, c. 50 s. 4, ss. 203-213, 2005.
- [7] S. Ben-Shabat, L. Yarmolinsky, D. Porat ve A. Dahan, "Antiviral effect of phytochemicals from medicinal plants: Applications and drug delivery strategies" *Drug Delivery and Translational Research*, c. 10, ss. 354-367, 2019.
- [8] E. De Clercq ve G. Li, "Approved antiviral drugs over the past 50 years," *Clinical Microbiology Reviews*, c. 29 s. 3, ss. 695-747, 2016.
- [9] J. Johari, A. Kianmehr, M.R. Mustafa, S. Abubakar ve K. Zandi, "Antiviral activity of baicalein and quercetin against the Japanese encephalitis virüs" *International Journal of Molecular Sciences*, c. 13, s. 12, ss. 16785-16795, 2012.

- [10] A. Küçük ve Y. Yıldırım, "Antiviral İlaçlar," *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, c. 30, s. 1, ss. 100-108, 2019.
- [11] C.L. Lai, E. Gane, Y.F. Liaw, C.W. Hsu, S. Thongsawat, Y. Wang ve N.V. Naoumov, "Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B," *New England Journal of Medicine*, c. 357 s. 25, ss. 2576-2588, 2007.
- [12] A. Kamali ve M. Holodniy, "Influenza treatment and prophylaxis with neuraminidase inhibitors: a review," *Infection and Drug Resistance*, c. 6, ss. 187-198, 2013.
- [13] A. Sancho-Ruiz, J. Sheldon ve V. Soriano, "Telbivudine: a new option for the treatment of chronic hepatitis B," *Expert Opinion on Biological Therapy*, c. 7, ss. 751-761, 2007.
- [14] M.M. Soltan ve A.K. Zaki, "Antiviral screening of forty-two Egyptian medicinal plants," *Journal of Ethnopharmacology*, c. 126 s. 1, ss. 102-107, 2009.
- [15] S. Brijesh, P. Daswani, P. Tetali, N. Antia ve T. Birdi, "Studies on the antidiarrhoeal activity of Aegle marmelos unripe fruit: Validating its traditional usage," *BMC Complementary and Alternative Medicine*, c. 9, s.1, ss. 47-59, 2009.
- [16] M. Gunjan, T.W. Naing, R.S. Saini, A. Ahmad, J.R. Naidu ve I. Kumar, "Marketing trends and future prospects of herbal medicine in the treatment of various disease". *World Journal of Pharmaceutical Research*, c. 4, ss. 132-155, 2015.
- [17] D. Biswas, S. Nandy, A. Mukherjee, D.K. Pandey ve A. Dey, "Moringa oleifera Lam. and derived phytochemicals as promising antiviral agents: A review," *South African Journal of Botany*, c. 129, ss. 272-282, 2020.
- [18] R. Naithani, L.C. Huma, L. E. Holland, D. Shukla, D.L. McCormick ve R.G. Mehta, "Moriarty, R.M. Antiviral activity of phytochemicals: a comprehensive review," *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, c. 8, s. 11, ss. 1106-1133, 2008.
- [19] K. Droebner, C. Ehrhardt, A. Poetter, S. Ludwig ve O. Planz, "CYSTUS052, a polyphenol-rich plant extract, exerts anti-influenza virus activity in mice" *Antiviral Research*, c. 76 s. 1, ss.1-10, 2007.
- [20] M.M. Alfajaro, H.J. Kim, J.G. Park, E.H. Ryu, J.Y. Kim, Y.J. Jeong ve H.J. Kwon, "Anti-rotaviral effects of Glycyrrhiza uralensis extract in piglets with rotavirus diarrhea," *Virology Journal*, c. 9, s. 1, ss. 310-315, 2012.
- [21] J.G. Choi, Y.H. Jin, H. Lee, T.W. Oh, N.H. Yim, W.K. Cho ve J.Y. Ma, "Protective effect of panax notoginseng root water extract against influenza A virus infection by enhancing antiviral interferon-mediated immune responses and natural killer cell activity," *Frontiers in Immunology*, c. 8, ss. 1542, 2017.
- [22] G. A. Romero-Pérez, M. Egashira, Y. Harada, T. Tsuruta, Y. Oda, F. Ueda ve R. Inoue, "Orally administered Salacia reticulata extract reduces H1N1 influenza clinical symptoms in murine lung tissues putatively due to enhanced natural killer cell activity," *Frontiers in Immunology*, c. 7, ss. 115-119, 2016.
- [23] G. Melikian, F. Mmiro, C. Ndugwa, R. Perry ve J. B. Jackson, "Garrett, E., Semba, R.D. Relation of vitamin A and carotenoid status to growth failure and mortality among Ugandan infants with human immunodeficiency virus," *Nutrition*, c. 17 s. 7-8, ss. 567-572, 2001.

- [24] Z. Zakay-Rones, E. Thom, T. Wollan ve J. Wadstein, "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*, c. 32 s. 2, ss.132-140, 2004.
- [25] Z. Zakay-Rones, N. Varsano, M. Zlotnik, O. Manor, L. Regev, M. Schlesinger ve M. Mumcuoglu, "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," *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, c. 1, s. 4, ss. 361-369, 1995.
- [26] A.M. Morag, M. Mumcuoglu, T. Baybikov, M. Schelsinger ve Z. Zakay-Rones, "Inhibition of sensitive and acyclovir-resistant HSV-1 strains by an elderberry extract in vitro," *Z Phytother*, c. 25, ss. 97-98, 1997.
- [27] C. Fiore, M. Eisenhut, R. Krausse, E. Ragazzi, D. Pellati, D. Armanini ve J. Bielenberg, "Antiviral effects of *Glycyrrhiza species*," *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, c. 22, s. 2, ss. 141-148, 2008.
- [28] K. Rauš, S. Pleschka, P. Klein, R. Schoop ve P. Fisher, "Effect of an Echinacea-based hot drink versus oseltamivir in influenza treatment: a randomized, double-blind, double-dummy, multicenter, noninferiority clinical trial," *Current Therapeutic Research*, c. 77, ss. 66-72, 2015.
- [29] M.T. Moradi, M. Rafieian-Kopaei ve A. Karimi, "A review study on the effect of Iranian herbal medicines against in vitro replication of herpes simplex virüs," *Avicenna Journal of Phytomedicine*, c. 6, s. 5, ss. 506-512, 2016.
- [30] S.K. Lam ve T.B. Ng, "A protein with antiproliferative, antifungal and HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activities from caper (*Capparis spinosa*) seeds," *Phytomedicine*, c. 16, s. 5, ss. 444-450, 2009.
- [31] M.J. Abad, J.A. Guerra, P. Bermejo, A. Irurzun ve L. Carrasco, "Search for antiviral activity in higher plant extracts" *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, c. 14 s. 8, ss. 604-607, 2000.
- [32] L. Yarmolinsky, M. Huleihel, M. Zaccai ve S. Ben-Shabat, "Potent antiviral flavone glycosides from *Ficus benjamina* leaves," *Fitoterapia*, c. 83 s. 2, ss. 362-367, 2012.
- [33] G. Wang, H. Wang, Y. Song, C. Jia, Z. Wang ve H. Xu, "Studies on anti-HSV effect of *Ficus carica* leaves" *Journal of Chinese Medicinal Materials*, c. 27 s. 10, ss. 754-756, 2004.
- [34] A. Astani, J. Reichling ve P. Schnitzler, "*Melissa officinalis* extract inhibits attachment of herpes simplex virus in vitro," *Chemotherapy*, c. 58, s. 1, ss. 70-77, 2012.
- [35] M. Parsania, M.B. Rezaee, S.H. Monavari, K. Jaimand, S.M. Mousavi-Jazayeri, M. Razazian ve M.H. Nadjarha, "Antiviral screening of four plant extracts against acyclovir resistant herpes simplex virus type-1," *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, c. 30, s. 4, ss. 1407-1411, 2017.
- [36] A. Karimi, M. Rafieian-Kopaei, M.T. Moradi ve S. Alidadi, "Anti-Herpes Simplex Virus Type-1 Activity and Phenolic Content of Crude Ethanol Extract and Four Corresponding Fractions of *Quercus brantii L* Acorn," *Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, c. 22, s. 3, ss. 455-461, 2017.

- [37] A.M. Arabzadeh, M. Ansari-Dogaheh, F. Sharififar, M. Shakibaie ve M. Heidarbeigi, "Anti herpes simplex-1 activity of a standard extract of *Zataria multiflora* Boiss.," *Pakistan Journal of Biological Sciences*, c. 16, s. 4, ss. 180-184, 2013.
- [38] H. Nakane ve K. Ono, "Differential inhibitory effects of some catechin derivatives on the activities of human immunodeficiency virus reverse transcriptase and cellular deoxyribonucleic and ribonucleic acid polymerases" *Biochemistry*, c. 29, s. 11, ss. 2841-2845, 1990.
- [39] M. Karamese, S. Aydogdu, S. A. Karamese, U. Altoparlak ve C. Gundogdu, "Preventive effects of a major component of green tea, epigallocatechin-3-gallate, on hepatitis-B virus DNA replication" *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, c. 16, ss. 4199-4202, 2015.
- [40] J.J. Lv, S. Yu, Y.F. Wang, D. Wang, H.T. Zhu, R.R. Cheng ve Y.J. Zhang, "Anti-hepatitis B virus norbisabolane sesquiterpenoids from *Phyllanthus acidus* and the establishment of their absolute configurations using theoretical calculations," *The Journal of Organic Chemistry*, c. 79, s. 12, ss. 5432-5447, 2014.
- [41] O. Callies, L. M. Bedoya, M. Beltrán, A. Muñoz, P. O. Calderón, A. A. Osorio ve I.L. Bazzocchi, "Isolation, structural modification, and HIV inhibition of pentacyclic lupane-type triterpenoids from *Cassine xylocarpa* and *Maytenus cuzcoina*," *Journal of Natural Products*, c. 78, s. 5, ss. 1045-1055, 2015.
- [42] S. Rebensburg, M. Helfer, M. Schneider, H. Koppensteiner, J. Eberle, M. Schindler ve R. Brack-Werner, "Potent in vitro antiviral activity of *Cistus incanus* extract against HIV and Filoviruses targets viral envelope proteins," *Scientific Reports*, c. 6, ss. 20394, 2016.
- [43] A. Gyuris, L. Szlavik, J. Minarovits, A. Vasas, J. Molnar ve J. Hohmann, "Antiviral activities of extracts of *Euphorbia hirta* L. against HIV-1, HIV-2 and SIVmac251," *in Vivo*, c. 23, s. 3, ss. 429-432, 2009.
- [44] L. Szlavik, Á. Gyuris, J. Minárovits, P. Forgo, J. Molnár ve J. Hohmann, "Alkaloids from *Leucojum vernum* and antiretroviral activity of Amaryllidaceae alkaloids," *Planta Medica*, c. 70, s. 9, ss. 871-873, 2004.
- [45] C. Oh, J. Price, M.A. Brindley, M. P. Widrechner, L. Qu, J.A. McCoy ve W. Maury, "Inhibition of HIV-1 infection by aqueous extracts of *Prunella vulgaris* L." *Virology Journal*, c. 8, s. 1, ss. 188-198, 2011.
- [46] M.S. Farsani, M. Behbahani ve H.Z. Isfahani, "The effect of root, shoot and seed extracts of the Iranian *Thymus* L.(family: *Lamiaceae*) species on HIV-1 replication and CD4 expression" *Cell Journal (Yakhteh)*, c. 18, s. 2, ss. 255-261, 2016.
- [47] L.M. Bedoya, M.J. Abad, S. Sánchez-Palomino, J. Alcami ve P. Bermejo, "Ellagitannins from *Tuberaria lignosa* as entry inhibitors of HIV," *Phytomedicine*, c. 17, s. 1, ss. 69-74, 2010.
- [48] A.H.A. Najjari, Z. Rajabi, M.V. Marandi ve G. Dehghan, "The effect of the hexanic extracts of fig (*Ficus carica*) and olive (*Olea europaea*) fruit and nanoparticles of selenium on the immunogenicity of the inactivated avian influenza virus subtype H9N2," *In Veterinary Research Forum*, c. 6, s. 3, ss. 227-231, 2015.
- [49] T. Javed, U.A. Ashfaq, S. Riaz, S. Rehman ve S. Riazuddin, "In-vitro antiviral activity of *Solanum nigrum* against Hepatitis C Virus" *Virology Journal*, c. 8 s. 1, ss. 26-32, 2011.

- [50] S. Rehman, B. Ijaz, N. Fatima, S. A. Muhammad ve S. Riazuddin, "Therapeutic potential of *Taraxacum officinale* against HCV NS5B polymerase: *In-vitro* and *In silico* study," *Biomedicine and Pharmacotherapy*, c. 83, ss. 881-891, 2016.
- [51] D. Angamuthu, I. Purushothaman, S. Kothandan ve R. Swaminathan, "Antiviral study on *Punica granatum L.*, *Momordica charantia L.*, *Andrographis paniculata* Nees, and *Melia azedarach L.*, to Human Herpes Virus-3," *European Journal of Integrative Medicine*, c. 28, ss. 98-108, 2019.
- [52] F. Visioli, C. Galli, E. Plasmati, S. Viappiani, A. Hernandez, C. Colombo ve A. Sala, "Olive phenol hydroxytyrosol prevents passive smoking-induced oxidative stress," *Circulation*, c. 102 s. 18, ss. 2169-2171, 2000.
- [53] A.F. Fidan, ve Y. Dündar, "*Yucca schidigera* ve içerdiği saponinler ile fenolik bileşiklerinin, hipokolesterolemik ve antioksidan etkileri," *Lalahan Enstitü Dergisi*, c. 47 s. 2, ss. 31-39, 2007.
- [54] Y. Yuan, J.M. Tian, J. Xiao, Q. Shao ve J.M. Gao, "Bioactive metabolites isolated from *Penicillium sp.* YY-20, the endophytic fungus from *Ginkgo biloba*." *Natural Product Research*, c. 28, s. 4, ss. 278-281, 2014.
- [55] J. Guo, E.X. Shang, J.A. Duan, Y. Tang ve D. Qian, "Determination of ligustilide in the brains of freely moving rats using microdialysis coupled with ultra performance liquid chromatography/mass spectrometry," *Fitoterapia*, c. 82, s. 3, ss. 441-445, 2011.
- [56] D.D. Orhan, B. Özçelik, S. Özgen ve F. Ergun, "Antibacterial, antifungal, and antiviral activities of some flavonoids," *Microbiological Research*, c. 165, s. 6, ss. 496-504, 2010.
- [57] S. Park, J.I. Kim, I. Lee, S. Lee, M.W. Hwang, J.Y. Bae ve M.S. Park, "*Aronia melanocarpa* and its components demonstrate antiviral activity against influenza viruses," *Biochemical and Biophysical Research Communications*, cc. 440, s. 1, ss. 14-19, 2013.
- [58] W. Zhang, H. Qiao, Y. Lv, J. Wang, X. Chen, Y. Hou ve E. Li, "Apigenin inhibits enterovirus-71 infection by disrupting viral RNA association with trans-acting factors," *PloS One*, c. 9, s. 10, ss. 1-9, 2014.
- [59] S. Qian, W. Fan, P. Qian, D. Zhang, Y. Wei, H. Chen ve X. Li, "Apigenin restricts FMDV infection and inhibits viral IRES driven translational activity," *Viruses*, c. 7, s. 4, ss. 1613-1626, 2015.
- [60] C. Shibata, M. Ohno, M. Otsuka, T. Kishikawa, K. Goto, R. Muroyama ve K. Koike, "The flavonoid apigenin inhibits hepatitis C virus replication by decreasing mature microRNA122 levels," *Virology*, c. 462, ss. 42-48, 2014.
- [61] A. Hakobyan, E. Arabyan, A. Avetisyan, L. Abroyan, L. Hakobyan ve H. Zakaryan, "Apigenin inhibits African swine fever virus infection in vitro," *Archives of Virology*, c. 161 s. 12, ss. 3445-3453, 2016.
- [62] P. Sithisarn, M. Michaelis, M. Schubert-Zsilavec ve J. Cinatl Jr, "Differential antiviral and anti-inflammatory mechanisms of the flavonoids biochanin A and baicalein in H5N1 influenza A virus-infected cells," *Antiviral Research*, c. 97, s. 1, ss. 41-48, 2013.
- [63] W. Wu, R. Li, X. Li, J. He, S. Jiang, S. Liu ve J. Yang, "Quercetin as an antiviral agent inhibits influenza A virus (IAV) entry," *Viruses*, c. 8, s. 1, ss. 6-24, 2016.

- [64] S. Ganesan, A.N. Faris, A.T. Comstock, Q. Wang, S. Nanua, M.B. Hershenson ve U.S. Sajjan, "Quercetin inhibits rhinovirus replication *in vitro* and *in vivo*" *Antiviral research*, c. 94, s. 3, ss. 258-271, 2012.
- [65] K. Zandi, B.T. Teoh, S.S. Sam, P.F. Wong, M.R. Mustafa ve S. AbuBakar, "Antiviral activity of four types of bioflavonoid against dengue virus type-2," *Virology Journal*, c. 8, s. 1, ss. 560-571, 2011.
- [66] L.C. Chiang, W. Chiang, M.C. Liu ve C.C. Lin, "*In vitro* antiviral activities of *Caesalpinia pulcherrima* and its related flavonoids," *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, c. 52, s. 2, ss. 194-198, 2003.
- [67] N. Neznanov, A. Kondratova, K.M. Chumakov, L. Neznanova, R. Kondratov, A.K. Banerjee ve A. V. Gudkov, "Quercetinase pirin makes poliovirus replication resistant to flavonoid quercetin," *DNA and Cell Biology*, c. 27, s. 4, ss. 191-198, 2008.
- [68] M. Lee, M. Son, E. Ryu, Y.S. Shin, J.G. Kim, B.W. Kang ve H. Kang, "Quercetin-induced apoptosis prevents EBV infection," *Oncotarget*, c. 6, s. 14, ss. 12603- 12624, 2015.
- [69] Y.L. Li, K.M. Li, M.X. Su, K.T. Leung, Y.W. Chen ve Y.W. Zhang, "Studies on antiviral constituents in stems and leaves of *Pithecellobium clypearia*," *China Journal of Chinese Materia Medica*, c. 31, s. 5, ss. 397-400, 2006.
- [70] L. Bachmetov, M. Gal-Tanamy, A. Shapira, M. Vorobeychik, T., Giterman-Galam, P. Sathiyamoorthy ve R. Zemel, "Suppression of hepatitis C virus by the flavonoid quercetin is mediated by inhibition of NS3 protease activity," *Journal of Viral Hepatitis*, c. 19, s. 2, ss. 81-88, 2012.
- [71] O. Gonzalez, V. Fontanes, S. Raychaudhuri, R. Loo, J. Loo, V. Arumugaswami ve S.W. French, "The heat shock protein inhibitor Quercetin attenuates hepatitis C virus production," *Hepatology*, c. 50, s. 6, ss. 1756-1764, 2009.
- [72] B.Q. Li, T. Fu, Y. Dongyan, J.A. Mikovits, F.W. Ruscetti ve J.M. Wang, "Flavonoid baicalin inhibits HIV-1 infection at the level of viral entry," *Biochemical and Biophysical Research Communications*, c. 276, s. 2, ss. 534-538, 2000.
- [73] E. Moghaddam, B.T. Teoh, S.S. Sam, R. Lani, P. Hassandarvish, Z. Chik ve K. Zandi, "Baicalin, a metabolite of baicalein with antiviral activity against dengue virus," *Scientific Reports*, c. 4, ss. 5452-5460, 2014.
- [74] H. Shi, K. Ren, B. Lv, W. Zhang, Y. Zhao, R.X. Tan ve E. Li, "Baicalin from *Scutellaria baicalensis* blocks respiratory syncytial virus (RSV) infection and reduces inflammatory cell infiltration and lung injury in mice," *Scientific Reports*, c. 6, ss. 35851-35863, 2016.
- [75] Y. Jia, R. Xu, Y. Hu, T. Zhu, T. Ma, H. Wu ve L. Hu, "Anti-NDV activity of baicalin from a traditional Chinese medicine *in vitro*," *Journal of Veterinary Medical Science*, c. 15, ss. 572-593, 2016.
- [76] H. Huang, W. Zhou, H. Zhu, P. Zhou ve X. Shi, "Baicalin benefits the anti-HBV therapy via inhibiting HBV viral RNAs," *Toxicology and Applied Pharmacology*, c. 323, ss. 36-43, 2017.
- [77] D.L. Evers, C.F. Chao, X. Wang, Z. Zhang, S. M. Huong ve E.S. Huang, "Human cytomegalovirus-inhibitory flavonoids: studies on antiviral activity and mechanism of action," *Antiviral Research*, c. 68, s. 3, ss. 124-134, 2005.

- [78] B.S. Konigheim, M.E. Goleniowski ve M.S. Contigiani, "Cytotoxicity and antiviral activity of a lignan extracted from *Larrea divaricata*," *Drug Design Reviews-Online*, c. 2, s. 1, ss. 81-83, 2005.
- [79] T. Demir, Ö. Akpınar, H. Kara ve H. Güngör, "Nar (*Punica granatum L.*) kabuğunun *in vitro* antidiyabetik, antiinflamatuvar, sitotoksik, antioksidan ve antimikrobiyal aktivitesi," *Academic Food Journal*, c. 17, s. 1, ss. 61-71, 2019.
- [80] T. Demir, Ö. Akpınar, H. Kara ve H. Güngör, "Nar kabuğundan antimikrobiyal ve antioksidan aktiviteye sahip fenolik bileşiklerin ekstraksiyon koşullarının optimizasyonu," *Gıda*, c. 44, s. 2, ss. 369-382, 2019.
- [81] M. Huleihel, V. Ishanu, J. Tal ve S.M. Arad, "Antiviral effect of red microalgal polysaccharides on Herpes simplex and Varicella zoster viruses," *Journal of Applied Phycology*, c. 13, s. 2, ss. 127-134, 2001.
- [82] C.C. Wen, Y.H. Kuo, J.T. Jan, P.H. Liang, S.Y. Wang, H.G. Liu ve C.C. Hou, "Specific plant terpenoids and lignoids possess potent antiviral activities against severe acute respiratory syndrome coronavirus," *Journal of Medicinal Chemistry*, c. 50, s. 17, ss. 4087-4095, 2007.
- [83] J.M.R. Bettega, H. Teixeira, V.L. Bassani, C.R.M. Barardi ve C.M.O. Simões, "Evaluation of the antiherpetic activity of standardized extracts of *Achyrocline satureioides*," *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, c. 18, s. 10, ss. 819-823, 2004.
- [84] L. Kong, S. Li, Q. Liao, Y. Zhang, R. Sun, X. Zhu ve Y. Zhu, "Oleanolic acid and ursolic acid: novel hepatitis C virus antivirals that inhibit NS5B activity," *Antiviral Research*, c. 98, s. 1, ss. 44-53, 2013.
- [85] C H. Zhao, J. Xu, Y.Q. Zhang, L.X. Zhao ve B. Feng, "Inhibition of human enterovirus 71 replication by pentacyclic triterpenes and their novel synthetic derivatives," *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, c. 62, s. 8, ss. 764-771, 2014.
- [86] P. Josling, "Preventing the common cold with a garlic supplement: a double-blind, placebo-controlled survey," *Advances in Therapy*, c. 18, s. 4, ss. 189-193, 2001.
- [87] R.H. Wölbling ve K. Leonhardt, "Local therapy of herpes simplex with dried extract from *Melissa officinalis*," *Phytomedicine*, c. 1, s. 1, ss. 25-31, 1994.
- [88] P.J. Houghton, T.Z. Woldemariam, A.I. Khan, A. Burke ve N. Mahmood, "Antiviral activity of natural and semi-synthetic chromone alkaloids" *Antiviral Research*, c. 25, s. 3, ss. 235-244, 1994.
- [89] B.S. Konigheim, M.E. Goleniowski ve M.S. Contigiani, "Cytotoxicity and antiviral activity of a lignan extracted from *Larrea divaricata*," *Drug Design Reviews-Online*, c. 2, s. 1, ss. 81-83, 2005.
- [90] X. Li, Y. Liu, T. Wu, Y. Jin, J. Cheng, C. Wan ve W. Shi, "The antiviral effect of baicalin on enterovirus 71 *in vitro*," *Viruses*, c. 7, s. 8, ss. 4756-4771, 2015.
- [91] J.L. Castrillo ve L.U.I.S. Carrasco, "Action of 3-methylquercetin on poliovirus RNA replication," *Journal of Virology*, c. 61, s. 10, ss. 3319-3321, 1987.
- [92] J.B. McMahan, M.J. Currens, R.J. Gulakowski, R.W. Buckheit, C. Lackman-Smith, Y. F. Hallock ve M.R. Boyd, "Michellamine B, a novel plant alkaloid, inhibits human immunodeficiency virus-

induced cell killing by at least two distinct mechanisms” *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, c. 39, s. 2, ss. 484-488, 1995.

[93] J. Renard-Nozaki, T. Kim, Y. Imakura, M. Kihara ve S. Kobayashi, “Effect of alkaloids isolated from *Amaryllidaceae* on herpes simplex virüs,” *Research in Virology*, c. 140, ss. 115-128, 1989.

[94] I. Dikici, I. Mehmetoglu, N. Dikici, M. Bitirgen ve S. Kurban, “Investigation of oxidative stress and some antioxidants in patients with acute and chronic viral hepatitis B and the effect of interferon- α treatment,” *Clinical Biochemistry*, c. 38, s. 12, ss. 1141-1144, 2005.

[95] J. Olivero-Verbel ve L. Pacheco-Londoño, “Structure-activity relationships for the anti-HIV activity of flavonoids,” *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, c. 42, s. 5, ss. 1241-1246, 2002.

[96] H. Fortin, S. Tomasi, P. Jaccard, V. Robin ve J. Boustie, “A Prenyloxycoumarin from *Psiadia dentata*,” *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, c. 49, s. 5, ss. 619-621, 2001.

[97] M. Wink, “Potential of DNA Intercalating Alkaloids and Other Plant Secondary Metabolites against SARS-CoV-2 Causing COVID-19,” *Diversity*, c. 12, s. 5, ss. 175-185, 2020.

[98] S.Y. Lyu, J.Y. Rhim ve W.B. Park, “Antiherpetic activities of flavonoids against herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and type 2 (HSV-2) *in vitro*,” *Archives of Pharmacal Research*, c. 28, s. 11, ss. 1293-1301, 2005.

[99] R. Naithani, R.G. Mehta, D. Shukla, S.N. Chanderekera ve R.M. Moriarty, “Antiviral activity of phytochemicals: a current perspective. In Dietary Components and Immune Function,” Humana Press, Totowa, NJ, pp. 421-468, 2010.

[100] B.K. Kim, A.R. Cho ve D.J. Park, “Enhancing oral bioavailability using preparations of apigenin-loaded W/O/W emulsions: *In vitro* and *in vivo* evaluations,” *Food Chemistry*, c. 206, ss. 85-91, 2016.

[101] A. Seyfoddin ve R. Al-Kassas, “Development of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for improving ocular delivery of acyclovir” *Drug Development and Industrial Pharmacy*, c. 39, s. 4, ss. 508-519, 2013.

[102] A. Gürbüz, S. Güngör ve M.S. Erdal, “Deriye ilaç uygulanması için transetozomların formülasyonu ve *in vitro* karakterizasyonu,” *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi*, c. 2, s. 2, ss. 51-59, 2019.

[103] R.N. Gürsoy ve Ö. Çevik, “Kendiliğinden emülsifiye olabilen ilaç taşıyıcı sistemler ve farmasötik alanda uygulamaları,” *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, c. 2, ss. 151-170, 2011.