

BİTKİSEL KAYNAKLI ANTI-HIV BİLEŞİKLER PLANT ORIGINATED ANTI-HIV COMPOUNDS

Belma KONUKLUGİL

Özlem BAHADIR

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı,
06100 Tandoğan ANKARA-TÜRKİYE

ÖZET

AİDS 1980'li yıllardan beri bilinen, immün sistemin baskılanmasıyla ortaya çıkan bir viral hastalık olup HIV(Human İmmunodeficiency Virüs), bu hastalığa neden olan başlıca etken olarak tanımlanmıştır.

Doğal ve sentetik birçok bileşiğin anti-HIV aktivitesi saptanmasına rağmen; bunlardan çok azı klinik kullanım aşamasına ulaşmıştır. Anti-HIV aktivite gösteren bileşiklerin arastırılmasındaki yaklaşımlardan biri de tıbbi bitkilerin bu konuda değerlendirilmesidir.Bitkisel kaynaklardan izole edilen çok sayıda bileşiğin anti-HIV aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.

Bu derlemede çeşitli bitkisel kaynaklardan izole edilmiş, anti-HIV aktivite gösteren doğal bileşikler tanımlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: *Anti-HIV aktivite, AİDS*

ABSTRACT

AİDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) that has been known since 1980's, is a pandemic immunosuppressive disease and HIV (Human Immunodeficiency Virüs) is identified as the primary cause of this disease.

Although, several natural and synthetic compounds were detected to possess anti-HIV activity, only a few of them are licensed for clinical use. One of the approaches on the investigation of the compounds with anti-HIV activity is to investigate the medicinal plants. Numerous compounds isolated from plant sources were shown to possess anti-HIV activity.

The current review describes the anti-HIV active natural compounds isolated from various plant sources

Key Words: *Anti-HIV activity; AİDS*

GİRİŞ

HIV (Human Immunodeficiency Virüs) AIDS'e neden olan bir RNA virüsüdür. Bu virüs insan organizmasında, CD4 reseptörü taşıyan lenfosit, monosit ve makrofajlara ilgi göstermektedir. (1), (2)

CD4 reseptörü taşıyan bu hücreler, organizmanın immün yanıt mekanizmasının düzenli bir şekilde yürütülmesini sağlarlar. HIV ile enfekte olan hücreler, hem kendi protein sentezlerini yapamadıklarından çoğalamamakta, hem immün yanıt mekanizmasındaki görevlerini yerine getirememekte ve hem de virüsün meydana getirdiği sitopatik etkiler nedeniyle sayıları azalmaktadır. Bu hücrelerin sayısındaki azalmanın sinsitiya oluşumu denilen bir olayla desteklendiği savunulmaktadır. Sinsitiya oluşumunda gp120 adı verilen, virüs yüzeyinde bulunan ve virüsün konakçı hücrelere tutunmasını sağlayan glukoprotein yapıları önemli rol oynamaktadır. Virüs ile enfekte olan bir hücrede, yeni üretilen gp120'ler hücre zarına yerleşmektedir. Bu glukoproteinlerin CD4 reseptörüne olan ilgisinden dolayı bu reseptörü taşıyan sağlıklı lenfositlere yapışır. Böylece virüs bulaşmış olan hücre, etrafındaki diğer sağlıklı hücreleri yapıştırarak büyük bir yığın, dev bir hücre meydana getirir. Bu şekilde lenfositlerin tükenmesine neden olan bu mekanizmaya sinsitiya formasyonu adı verilir.

Sonuçta immün sistem fonksiyonları zayıflamaya başlamakta ve hatta zamanla tümüyle kaybolmaktadır. İmmün sistemi zayıflamış veya tümüyle tükenmiş bir organizmanın enfeksiyonlara ve malign hastalıklara yakalanma riski artmaktadır. AIDS hastalarındaki ölümler bu malign hastalıklar ve enfeksiyonlar nedeniyle olmaktadır. (1), (2), (3)

HIV'in konakçı hücrelerdeki yaşam siklusu şu şekildedir:

1. Virüsün konakçı hücreye adsorbsiyonu: Virüs kendi yüzeyinde bulunan, gp120 adı verilen glukoprotein yapısındaki çıkıntılar vasıtasıyla, konakçı hücre yüzeyindeki CD4 reseptörlerine bağlanır.
2. Virüs-hücre birleşmesi
3. Revers Transkripsiyon: Konakçı hücrenin sitoplazmasına bırakılan virüse ait nükleokapsit içinde virüs genomu ve virüs için gerekli enzimler bulunmaktadır. Bu aşamada, HIV RNA'sından, *revers transkriptaz* enzimi yardımıyla DNA sentezlenir.
4. İntegrasyon: *İntegraz* enzimi yardımıyla, virüs DNA'sı konakçı hücre genomuna entegre edilir.

5. Protein sentezi: Virüse ait proteinler sentezlenmeye başlar.
6. Tomurcuklanma ve Salıverilme: Konakçı hücre içinde oluşan yeni virionlar tomurcuklanma yoluyla hücre dışına çıkıp yeni hücreleri enfekte ederler.

HIV replikasyon siklusunda büyük önem taşıyan bir diğer enzim *de proteaz* enzimidir. Bu enzim, çeşitli protein zincirlerinin yarılmalarını sağlamak suretiyle enfeksiyon yapabilme yeteneğine sahip HIV partiküllerinin oluşumunda çok büyük bir rol oynamaktadır. (3), (4)

AİDS tedavisinde kullanılan, HIV üzerine etkili ilaçlar, virüs için çok gerekli olan bu 3 enzimi (*revers transkriptaz*, *proteaz*, *integraz*) ve replikasyon siklusunun tüm basamaklarını etkileyebilir.

Bugün piyasada bulunan ve klinik kullanımda olan ilaçlar, *revers transkriptaz* ve *proteaz* inhibitörleri şeklindedir. (3)

Günümüze kadar uygulanmış ve halen uygulanmakta olan tedavi yöntemleri ve ilaçların hiçbirisi ile virüsün organizmadan tamamen arındırılması söz konusu değildir. Uygulanan tüm tedavi yöntemleri hastanın yaşam süresini ve yaşam koşullarını iyileştirmeye yöneliktir. (3)

AİDS tedavisinde kullanılabilecek yeni etkili bileşikler için araştırmalar büyük bir hızla devam etmektedir. Araştırmaların yoğunlaştığı alanlardan bir tanesi de bitkisel kaynaklardır. Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre bitkisel kaynaklardan izole edilen çok sayıda bileşik HIV replikasyon siklusunun farklı basamaklarında ve HIV enzimlerine karşı inhibitör etkiye sahiptirler.

Bitkisel kaynaklardan izole edilen bu tip bileşiklerden *in vitro* ortamda belirgin bir inhibitör etki gösterenler, klinik çalışmalara tabi tutulmuştur. Bu bileşiklerden bazılarının *in vitro* ortamda belirgin bir inhibitör etkiye sahip olmalarına karşın, klinik çalışmalarda beklenen etkinin gözlenmemesi yada şiddetli yan etkiler göstermeleri nedeniyle bu bileşikler üzerindeki çalışmalara son verilmiştir. Bazı bileşikler ile yapılan klinik çalışmalarda ise oldukça umut verici sonuçlar alınmıştır. (4)

Bitki ekstraktları ile yapılan çalışmaların bir kısmında ise anti-HIV aktivite gözlenmiş fakat etkili olan maddeler izole edilememiştir

In vitro ortamda yapılan deneyler sonucunda etkili bulunan bileşikler, dahil oldukları etken madde gruplarına göre düzenlenmiş, izole edildikleri bitkisel kaynaklar ve etki şekilleri ile beraber **Tablo I** de verilmiştir.

Tablo I: HIV üzerine etkili olan bileşikler, elde edildikleri bitkiler ve etki şekilleri

Bitki adı ve Kullanılan Kısım	Etkili Bileşik	Etki Şekli
ALKALOİTLER:		
<i>Alexa leiopetale</i> (Leguminosae) Meyva	Kastanospermin (1)	Virionların konakçı hücelere bağlanma ve sinsitiya formasyonu inhibitörü (4), (5)
<i>Buchenavia capitata</i> (Combretaceae) Yaprak	O-demetilbukenaviyanin (2)	HIV'in sitopatik etkilerine karşı koruma ($EC_{50} = 0,26\mu M$) (6)
<i>Castanospermum australe</i> (Leguminosae) Tohum	Kastanospermin (1)	Virionların konakçı hücelere bağlanma ve sinsitiya formasyonu inhibitörü (4), (5)
<i>Cephaelis ipecacuanha</i> (Rubiaceae) Kök ve rizom	Ometilpsikotrin sülfat heptahidrat (3)	HIV-1-RT inhibitörü ($IC_{50} = 21,8\mu g/ml$)(7)
	Psikotrin dihidrojen- okzalit (4)	HIV-1-RT inhibitörü ($IC_{50} = 18,3\mu g/ml$)(7)
<i>Euodia roxburghiana</i> (Rutaceae) Çiçek, yaprak ve sürgünler	Bukapin (5)	HIV-1'in sitopatik etkilerine karşı koruma ($EC_{50} = 0,94\mu M$) HIV-1-RT inhibitörü ($IC_{50} = 12\mu M$)(8)
	3-(metil-2-bütenil)-4-((3- metil-2-bütenil)oksi)- 2-(1H)kinolinon (6)	HIV'in sitopatik etkilerine karşı koruma ($EC_{50} = 1,64\mu M$) HIV-1-RT inhibitörü ($IC_{50} = 8\mu M$) (8)
<i>Litneria floridana</i> (Letneriaceae) Toprak üstü	1-metoksikantinon (7)	HIV replikasyon inhibitörü ($EC_{50} = 0,256\mu g/ml$) (9)
<i>Omphalea diandra</i> (Euphorbiaceae) +	1-deoksinojirimisin (8)	Virionların konakçı hücelere bağlanma ve sinsitiya formasyonu inhibitörü (4), (10)
<i>Schumanniphyton magnificum</i> (Rubiaceae)	Şumannifisin (9)	gp120 ile irreversibl olarak etkileşir (4)

Kök kabukları

<i>Stephania cepharantha</i> eder (Menispermaceae) Kök	Aromolin (10) FK-3000 (11)	HIV'in sitopatik etkilerini inhibe (IC ₁₀₀ = 31,3ng/ml)(11) HIV'in sitopatik etkilerini inhibe eder (IC ₁₀₀ = 7,8ug/ml)(11)
<i>Toddalia asiatica</i> (Rutaceae) Kök	Nitidin (12)	HIV-1-RT inhibitörü (EC ₅₀ =1,4uM)(12)
<i>Tripterygium hypoglaucum</i> (Celastraceae)	Triptonin B (13)	HIV replikasyon inhibitörü (EC ₅₀ = <0,1ug/ml)(13)
Kök kabukları	Hiponin B(14)	HIV replikasyon inhibitörü (EC ₅₀ = 0,1 ig/ml)(13)
	Hipoglaunin B(15)	HIV replikasyon inhibitörü (EC ₅₀ = 0,1ug/ml)(13)
	Vilfortrin(16)	HIV replikasyon inhibitörü (EC ₅₀ = <0,10 ag/ml)(13)

DITERPENLER:

<i>Andrographis paniculata</i> (Acanthaceae) Yaprak	Dehidroandrografolit süksinik asit monoester (17)	HIV'in konakçı hücrelere bağlanma ve sinsitiya formasyonu inhibitörü (EC ₅₀ =1,6-3,1u.g/ml)(14),(15)
<i>Anisomeles indica</i> (Lamiaceae) Yaprak	Ovatodiolit (18)	HIV-1'in sitopatik etkilerini inhibe eder (EC ₅₀ = 0,10ug/ml) (16)
<i>Euphorbia myrsinites</i> (Euphorbiaceae)	15-O-asetil-3-0-butanol- 5-0-propionil-7-0- nikotinoilmirsinol (19)	HIV-1-RT inhibitörü (IC ₅₀ = 80ng/ml) (17)
	15- O-aseti 1-3,5 -0-dibutanol 7-O-nikotinoilmirsinol (20)	HIV-1-RT inhibitörü (IC ₅₀ = 67u.g/ml)(17)
<i>Homoalanthus nutans</i> (Euphorbiaceae)	Prostratin (21)	HIV'in sitopatik etkilerine karşı koruma sağlar (EC ₅₀ = <0,132uM)(12)
Gövde kabukları		
<i>Tripterygium wilfordii</i> (Celastraceae) Kök	Tripterifordin (22)	HIV replikasyon inhibitörü (EC ₅₀ = 1pg/ml) (18)
<i>Xylopiia sp.</i> (Annonaceae) Meyva	Ksilopinik asit (23)	HIV'in sitopatik etkilerine karşı koruma sağlar (EC ₅₀ = 0,9 aM) (7)

FENOLİK BİLEŞİKLER

<i>Arnebia euchroma</i> (Boraginaceae) Kök	Kafeik asit monosodyum tuzu (24)	HIV replikasyon inhibitörü (EC ₅₀ = 2,8µg/ml) (19)
	Kafeik asit monopotasyum tuzu (25)	HIV replikasyon inhibitörü (EC ₅₀ = 4ng/ml)(19)
	İzomerik kafeik asit monosodyum tuzu (26)	HIV replikasyon inhibitörü (EC ₅₀ = 1,5µg/ml)(19)
<i>Cordia spinescens</i> (Boraginaceae) Yaprak	Magnezyum litospermat (27)	HIV- 1-RT inhibitörü (IC ₅₀ = 0,8µM) (20)
	Kalsiyum rozmarinat (28)	HIV-1-RT inhibitörü (IC ₅₀ = 5,8pM) (20)
	Magnezyum rozmarinat (29)	HIV-1-RT inhibitörü (IC ₅₀ = 3,1mM)(20)
<i>Curcuma longa</i> (Zingiberaceae) Rizom	Kurkumin (30)	HIV replikasyon inhibitörü HIV integraz inhibitörü (21), (22)
<i>Lithospermum erythrorizon</i> (Boraginaceae) *	Litospermik asit tuzlan	HIV replikasyon inhibitörü (19)
FLAVANOİTLER :		
<i>Acer okamotoanum</i> (Aceraceae) Yaprak	Kersetol-3-O-(2", 6"-O-digallol) -P-D-galaktopiranozit (31)	HIV-1-integraz inhibitörü (IC ₅₀ = 18,1ng/ml)(23)
	Kersetol-3-O-(2"-gallol) -a -L-arabinopiranozit (32)	HIV-1-integraz inhibitörü (IC ₅₀ = 24,2µg/ml) (23)
	Kersetol 3-O-(2"-gallol) -P -D-galaktopiranozit (33)	HIV-1-integraz inhibitörü (IC ₅₀ = 27,9µg/ml) (23)
	Gallik asit metil esteri (34)	HIV-1-integraz inhibitörü (IC ₅₀ = 38,5ng/ml) (23), (24)
	1,2,6-tri-O-gallol-P-D-glukoz (35)	HIV-1-integraz inhibitörü (IC ₅₀ = 28,3µg/ml) (23), (25)
	1,2,3,4,6-penta-O-gallol-P-D- glukoz (36)	HIV-1-integraz inhibitörü (IC ₅₀ = 28,0µg/ml) (23), (26)
<i>Chamaesyce hyssopifolia</i> (Euphorbiaceae)	Kersetol-3-O-P-D- glukopiranozit (37)	HIV-1-RT inhibitörü (IC ₅₀ = 50nM)(27)

Tüm bitki	Korilagin (38)	HIV-1-RT inhibitörü (IC ₃₀ = 20pM) (27)
	1,3,4,6 tetra-O-gallol-P -D-glukopiranozit (39)	HIV-1-RT inhibitörü (IC ₅₀ = 86iM) (27)
<i>Chrysanthemum morifolium</i> (Compositae)	Akasetin-7-0-(3-D- galaktopiranozit (40)	HIV replikasyon inhibitörü (EC ₅₀ = 8MM) (28)
Çiçekli dal uçları	Krizol (41)	HIV replikasyonu inhibitörü (EC ₅₀ = 5^M) (28)
<i>Erythrina glauca</i> (Leguminosae) Kök	3-0-metilkalopokarpın (42)	HIV'in neden olduğu sitopatik etkileri inhibe eder (EC ₅₀ = 0,2jg/ml) (29)
	Sandviçensin (43)	HIV'in neden olduğu sitopatik etkileri inhibe eder (EC ₅₀ = 7,6fjM) (29)
<i>Erythrina lysistemon</i> (Leguminosae) Kabuk	5-deoksigliyasperin F (44)	HIV'in neden olduğu sitopatik etkileri inhibe eder (EC ₅₀ =1UMM)(29)
	2,3 dihidro-2-hidroksi- neobavaizoflavon (45)	HIV'in neden olduğu sitopatik etkileri inhibe eder (EC ₅₀ = 1,6\M) (29)
<i>Garcinia mangostana</i> (Guttiferae)	Mangostin (46)	HIV-1-PR inhibitörü (IC ₃₀ = 5,12^M)(30)
Meyva Kabuğu	y-mangostin (47)	HIV-1-PR inhibitörü (IC ₅₀ = 4,81pM) (30)
<i>Garcinia multiflora</i> (Guttiferae)	Robustaflavon (48)	HIV-1-RT inhibitörü (IC ₅₀ = 65MM)(31)
Filizler ve odun	Hinokiflavon (49)	HIV-1-RT inhibitörü (IC ₅₀ = 62jxM)(31)
	Amentoflavon (50)	HIV-1-RT inhibitörü (IC ₅₀ = 119 iM)(31)
	Agatisflavon (51)	HIV-1-RT inhibitörü aC ₅₀ = 100MM)(31)
<i>Maclura tinctoria</i> (Moraceae) Kabuk	Makluraksanton B (52)	HIV replikasyon inhibitörü (EC ₅₀ = 1-2ng/ml) (32)
	Makluraksanton C (53)	HIV replikasyon inhibitörü (EC ₅₀ = 1,3-2,2ug/ml)(32)
	İzosiklomulberrin (54)	HIV replikasyon inhibitörü (EC ₅₀ = 7,5jg/ml) (32)

<i>Monotes africanus</i> (Dipterocarpaceae) Yaprak	6,8-diprenilaromadendrin (55)	HIV'in sitopatik etkilerini inhibe eder (EC ₅₀ = 2,1fig/ml) (33)
	6,8-diprenilkemferol (56)	HIV'in sitopatik etkilerini inhibe eder (EC ₅₀ = 2,4jxg/ml) (33)
	Lonkokarpol A (57)	HIV'in sitopatik etkilerini inhibe eder (EC ₅₀ =1,3ng/ml)(33)
<i>Pseudotsuga menziessi</i> (Pinaceae) Kabuk	Dihidrokersetol (58)	HIV-1-PRinhibitörü (34), (35)
	5'5'-bishidrokersetol (59)	HIV-1-PR inhibitörü (34), (35)
<i>Rhus succedanea</i> (Anacardiaceae) Tohum	Morelloflavon (60)	HIV-1-RT inhibitörü aCjo=116jjiM)(31) Viral replikasyon inhibitörü (EC ₅₀ = 6,9MM)(31)
	GB-1a(61)	HIV-1-RT inhibitörü (IC ₅₀ = 236MM)(31)
	GB-2a (62)	HIV-1-RT inhibitörü (IC ₅₀ =170uM)(31)
<i>Swertia franchetiana</i> (Gentianaceae) Tüm bitki	Svertifrankezit (63)	HIV-RT inhibitörü (ED ₅₀ = 30,9jig/ml) (36)
	Svertipunikozit (64)	HIV-RT inhibitörü (ED ₅₀ = 3ug/ml) (36)
KINONLAR :		
<i>Conospermum incurvum</i> (Proteaceae) Gövde, filiz ve yaprak	Konokurvon (65)	HIV'in sitopatik etkilerine karşı koruma (EC ₅₀ = 0,02jaM) (4), (12)
	KUMARİNLER:	
<i>Ardisia japonica</i> (Myrsinaceae) Toprak üstü	Bergenin (66)	HIV replikasyon inhibitörü (EC ₅₀ = 40ug/ml) (37)
	Norbergenin (67)	HIV replikasyon inhibitörü (EC ₅₀ = 20ixg/ml) (37)
	Tri-O-metilnorbergenin (68)	HIV replikasyon inhibitörü (EC ₅₀ = 200fxg/ml) (37)

<i>Calophyllum cordata</i>	Kordatolit A (69)	HIV-1-RT İnhibitörü
<i>oblongum</i> (Guttiferae)		(IC ₅₀ = 12,3uM) (38)
Yaprak	Kordatolit B (70)	HIV-1-RT İnhibitörü
		(IC ₅₀ = 19,0uM) (38)
<i>Calophyllum inophyllum</i>	İnofillum B (71)	HIV-1-RT inhibitörü
(Guttiferae)		(IC ₅₀ = 0,038µM) (4), (12), (39)
Yaprak ve sürgünler		
<i>Calophyllum lanigerum</i>	(+)-Kalanolit A (72)	HIV-1-RT inhibitörü
miq.var. <i>austrocariaceum</i>		(IC ₅₀ = 0,32uM)(4),(12)
(Guttiferae)	(-)-Kalanolit B (73)	HIV-1-RT inhibitörü
Meyva ve sürgünler		(IC ₅₀ = 0,2µM) (4), (12)
<i>Calophyllum teysmanni</i>	Soulatrolit (74)	HIV-1-RT inhibitörü
(Guttiferae) Lateks		(IC ₅₀ = 0,81uM)(40), (41)
	Kostatolit (75)	HIV-1-RT inhibitörü
		(IC ₅₀ = 0,2mM) (4), (12)
LİGNANLAR:		
<i>Ipomoea cairica</i>	(-)-Artijenin (76)	Viral protein üretimini azaltır
(Convolvulaceae)		HIV-1-RT inhibitörü
		HIV-1-integraz inhibitörü (42),(43)
	(-)-Trakelogenin (77)	Viral protein üretimini azaltır
		HIV-1-RT inhibitörü
		HIV-1-integraz inhibitörü (42),(43)
<i>Kadsura interior</i>	Şizanterin D (78)	HIV replikasyon inhibitörü
(Schizandraceae) Gövde		(EC ₅₀ = 0,5ng/ml) (44)
	İnterioterin A (79)	HIV replikasyon inhibitörü
		(EC ₅₀ = 3,1ng/ml)(44)
<i>Litsea verticillata</i>	(+)-5'demetoksi-	HIV replikasyon inhibitörü
(Lauraceae)	epiekselsin (80)	(IC ₅₀ = 16.4nM) (45)
Yaprak, filiz,		
çiçekli dal uçları		
<i>Schisandra chinensis</i>	Gomisin J (81)	HIV-1-RT inhibitörü
(Schisandraceae) Meyva		(IC ₅₀ = 45µg/ml) (42), (43)
	1506 (82)	HIV-1-RT inhibitörü
	(Gomisin J'nin Br'lu	(IC ₅₀ = 1µg/ml) (21), (43)
	yarı sentetik türevi)	

<i>Terminalin bellerica</i> (Combretaceae) Meyva	Termilignan (83) Tannilignan (84) 7-hidroksi-3',4'- (metilendioksi)flavan (85) Anolignan B (86)	HIV antijen üretimini azaltır (46) HIV antijen üretimini azaltır (46) HIV antijen üretimini azaltır (46) HIV antijen üretimini azaltır HIV-1-RT inhibitörü (46)
PEPTİTLER:		
<i>Myrianthus holstii</i> (Urticaceae) Kök odunu	M holstü lektin(MHL)	HIV'in sitopatik etkilerine karşı koruma ($EC_{50} = 150nM$) Sinsitiya formasyon inhibitörü ($EC_{50} = 9,8ug/ml$) (47)
<i>Policaurea condensata</i> (Rubiaceae) Kabuk	Palikureyin	HIV'in sitopatik etkilerine karşı koruma ($EC_{50} = 0.10uM$) (48)
<i>Urtica dioica</i> Rizom (Urticaceae)	UDA	HIV'in sitopatik etkilerine karşı koruma ($EC_{50} = 105nM$) (17), (47), (49)
POLİSAKKARİTLER:		
<i>Aloe barbadensis</i> (Liliaceae)	Asemannan	Sinsitiya formasyonu inhibitörü ve virion üretimini inhibe eder ($IC_{50} = 45ug/ml$)(4),(50)
Heparin	Enoksaparin (87)	Virüs-hücre, hücre-hücre birleşmesini inhibe eder (12)
<i>Monostroma latissimum</i> Deniz yosunu (Chlorophyta)	Ramnan sülfat	Virüsün konakçı hücrelere adsorbsiyon inhibitörü (51) Sinsitiya formasyonu inhibitörü ($IC_{50} = 5,3 ig/ml$)(51)
<i>Asparagopsis armata</i> (Kırmızı alg)	Sülfatlanmış galaktanlar (gametik evrede)	HIV replikasyon inhibitörü Sinsitiya formasyonu inhibitörü (52)
<i>Champio parvula</i> (Kırmızı alg)	Sülfatlanmış galaktanlar (tetrasporik evrede) Sülfatlanmış polisakkaritler	HIV replikasyon inhibitörü Sinsitiya formasyonu inhibitörü (52) HIV replikasyon inhibitörü ($EC_{50} = 6,5 ug/ml$) Sinsitiya formasyonu inhibitörü (53)
<i>Liagora boergesenii</i> (Kırmızı alg)	Sülfatlanmış polisakkaritler	HIV replikasyon inhibitörü ($EC_{50} = 5,2ug/ml$) Sinsitiya formasyonu inhibitörü (53)

<i>Plocamium leptophyllum</i> (Kırmızı alg)	Sülfatlanmış polisakkaritler	HIV replikasyon inhibitörü (EC ₅₀ = 7,8 ug/ml) Sinsitiya formasyonu inhibitörü (53)
<i>Plocamium telfairiae</i> (Kırmızı alg)	Sülfatlanmış polisakkaritler	HIV replikasyon inhibitörü (EC ₅₀ = 2,6 ug/ml) Sinsitiya formasyonu inhibitörü (53)
<i>Portieria hornemanni</i> (Kırmızı alg)	Sülfatlanmış polisakkaritler	HIV replikasyon inhibitörü (EC ₅₀ = 4,8ug/ml) Sinsitiya formasyonu inhibitörü (53)
<i>Mavi-yeşil algler</i> (Cyanophyta)	Sülfolipitler	HIV-RT inhibitörleri (54)
<i>Fucus vesiculosus</i> (Kahverengi alg) (55)	Fukoidan (Sülfatlanmış polisakkarit)	HIV-RT inhibitörü Sinsitiya formasyonu inhibitörü
<i>Sargassum officinale</i> (Kahverengi alg)	Sülfatlanmış polisakkarit	HIV replikasyon inhibitörü Sinsitiya formasyonu inhibitörü (ED ₅₀ = 4,6fig/ml)(53)
<i>Oscillatoria raoi</i> (Cyanobacteria)	Sülfokinovozilpiranozil lipitler (88), (89), (90), (91)	HIV-I-RT inhibitörü (56), (57)
<i>Oscillatoria trichoide</i> (Cyanobacteria)	Sülfokinovozilpiranozil lipitler (88), (89), (90), (91)	HIV-I-RT inhibitörü (56), (57)
<i>Oscillatoria limnetica</i> (Cyanobacteria)	Sülfokinovozilpiranozil lipitler (88), (89), (90), (91)	HIV-I-RT inhibitörü (56), (57)
<i>Phormidium tenue</i> (Cyanobacteria)	Sülfokinovozilpiranozil lipitler (88), (89), (90), (91)	HIV-I-RT inhibitörü (56), (57)
<i>Scytonema sp.</i> (Cyanobacteria)	Sülfokinovozilpiranozil lipitler (88), (89), (90), (91)	HIV-I-RT inhibitörü (56), (57)

TANENLER:

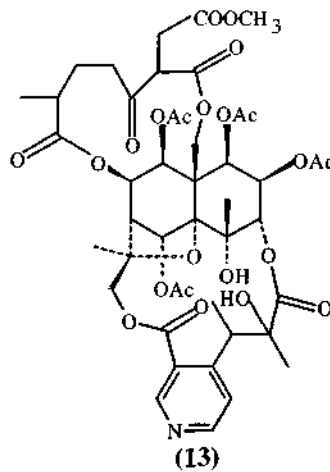
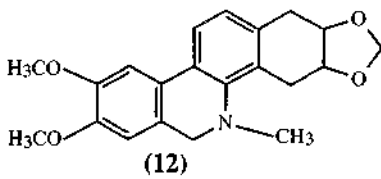
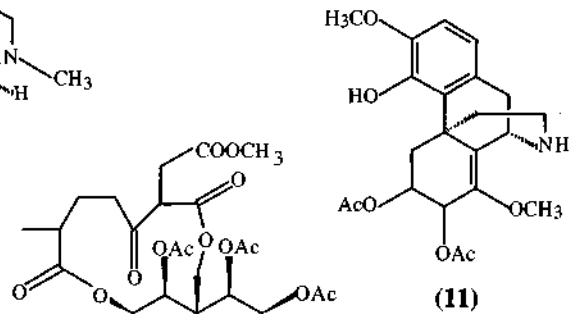
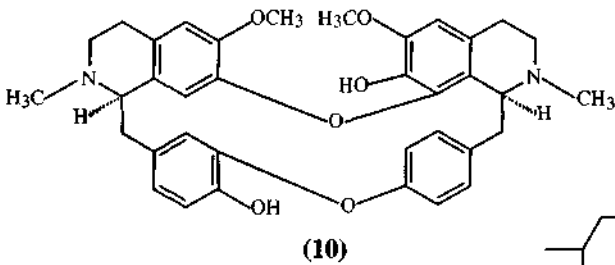
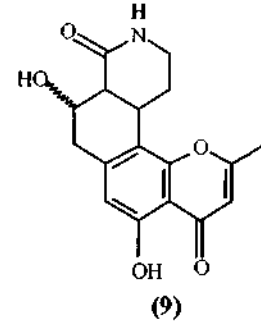
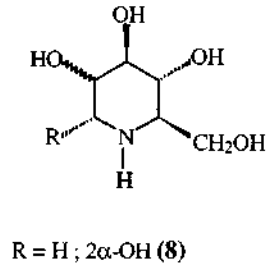
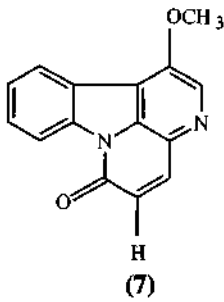
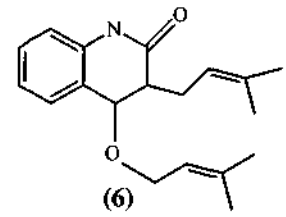
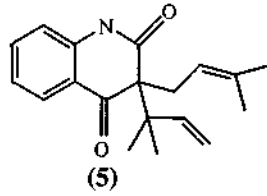
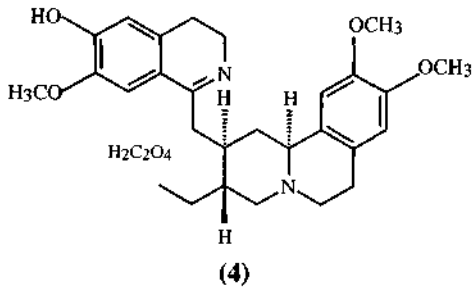
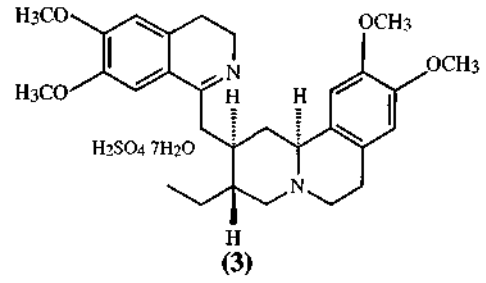
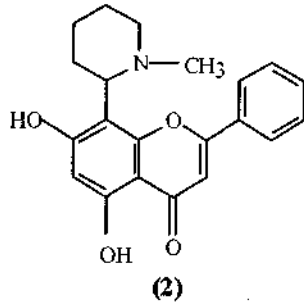
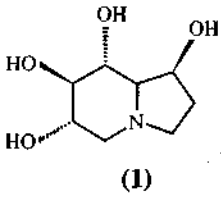
<i>Areca catechu</i> (Palmae) Tohum	Prosiyanidin B1 (92) Arekatanin A1 (93) Arekatanin B1 (94)	HIV-1-PR inhibitörü (58) HIV-1-PR inhibitörü (58) HIV-1-PR inhibitörü (58)
<i>Eugenia caryophyllata</i> (Myrtaceae) Çiçek tomurcukları	Ojenin (95) Kasuyariktin (96) 1,3-di-0-gallol-4,6-(5)- heksahidroksidifenol -(3- D-glukopiranoz (97) Telimagrandin (98)	Sinsitiya formasyonu inhibitörü (EC ₅₀ = 25,71µM)(59) Sinsitiya formasyonu inhibitörü (EC ₅₀ = 27,60µM) (59) Sinsitiya formasyonu inhibitörü (EC ₅₀ = 44,38µM) (59) Sinsitiya formasyonu inhibitörü (EC ₅₀ = 16,2µM) (59)
<i>Maytenus senegalensis</i> (Celastraceae) Gövde kabukları	(-)-4'-metilepigallokateşin-5 -O-P-D-glukopiranozit (99) (+)-4'-metilepigallokateşin-3' -O-P-D-glukopiranozit (100) Floroglusinol-1-O-3-D- glukopiranozit (101) (-)-Epikateşin(4P->8) (-)- epikateşin (102)	HIV-1-PR inhibitörü (60) HIV-1-PR inhibitörü (60) HIV-1-PR inhibitörü (60) HIV-1-PR inhibitörü (60)
<i>Phyllanthus emblica</i> (Euphorbiaceae) Meyva	Putranjivayin A (103)	HIV-1-RT inhibitörü (IC ₅₀ = 3,9µM) (42)
<i>Phyllanthus niruri</i> (Euphorbiaceae) Yaprak	Repanduslinik asit A (104)	HIV-1-RT inhibitörü (IC ₅₀ = 0,05µM) (42)
<i>Sepherdia argentea</i> Yaprak (Eleagnaceae)	Sefagenin A (105) Sefagenin B (106)	HIV-1-RT inhibitörü (IC ₅₀ = 49nM) (42), (61) HIV-1-RT inhibitörü (IC ₅₀ = 7nM) (42), (61)
<i>Swietenia mahagoni</i> (Meliaceae) Kabuk	Klorojenik asit (107) Klorojenik asit (108) metil esteri	HIV-1-PR inhibitörü (62) HIV-1-PR inhibitörü (62)
Tannik asit (Ticari Kaynak)	3,4,5-triGKA (109) 3,5-G-4-diGKA (110) 3,4-G-5-diGKA (111) 3-diG-4,5-GKA (112) 1,3,4,5-tetraGKA(113)	HIV-1-RT inhibitörü (63) HIV-1-RT inhibitörü (63) HIV-1-RT inhibitörü (63) HIV-1-RT inhibitörü (63) HIV-1-RT inhibitörü (63)

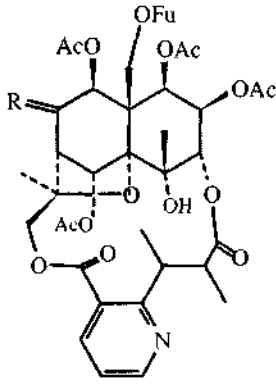
TRİTERPENLER :

<i>Aesculus chinensis</i> (Hippocastanaceae) Tohum	Essin Ia (114)	HIV-1-PR inhibitörü (64)
	Essin Ib (115)	HIV-1-PR inhibitörü (64)
<i>Geum japonicum</i> (Rosaceae) Tüm bitki	2-oc,19-a-dihidroksi-3- okso-12-ursen-28-oik asit (116)	HIV-1-PR inhibitörü (64)
	Ursolik asit (117)	HIV-1-PR inhibitörü (65)
	Maslinik asit (118)	HIV-1-PR inhibitörü (65)
<i>Gleditsia japonica</i> (Leguminosae) Meyva	Gleditsiya saponin C (119)	HIV replikasyon inhibitörü (EC ₅₀ = U _{ji} M) (66)
<i>Glycyrrhiza glabra</i> (Leguminosae) Kök	Glisirizin (120)	HIV replikasyon inhibitörü (67), (68)
	Glikokumarin (121)	Sinsitiya formasyonu inhibitörü (67), (68)
	Likopiranokumarin (122)	Sinsitiya formasyonu inhibitörü (67), (68)
	Likokalkon A (123)	Sinsitiya formasyonu inhibitörü (67), (68)
	İzolikoflavonol (124)	Sinsitiya formasyonu inhibitörü (67), (68)
	Glisirizoflavon (125)	Sinsitiya formasyonu inhibitörü (67), (68)
<i>Glycine mex-Merrill</i> (Fabaceae) Tohum	Soyasaponin II (126)	HIV replikasyon inhibitörü (IC ₅₀ = H ₂ iM) (69)
<i>Gymnocladus chinensis</i> (Leguminosae) Meyva	Gimnokladus G (127)	HIV replikasyon inhibitörü (EC ₅₀ = 2,7xM) (66)
<i>Hyptis capitata</i> (Labiatae) Tüm bitki	Pomolik asit (128)	HIV replikasyon inhibitörü (EC ₅₀ = 1,4 ^g /ml) (70), (71)
	Oleanolik asit (129)	HIV replikasyon inhibitörü (IC ₅₀ = 1,7 ^{ig} /ml) (70), (71)
	Ursolik asit (117)	HIV replikasyon inhibitörü (EC ₅₀ = 2,0ng/ml) (70), (71)
<i>Kadsura lancilimba</i> (Schizandraceae) Kök ve gövde	Lansilakton C (130)	HIV replikasyon inhibitörü (EC ₅₀ = 1,4 ^{ag} /ml) (72)
<i>Maprounea africana</i> (Euphorbiaceae) Kök	1-P-hidroksialöritolik asit (131)	HIV-1-RT inhibitörü (iC ₅₀ = 3,7MM) HIV-2-RT inhibitörü (IC ₅₀ = 59 ^x M) (42)

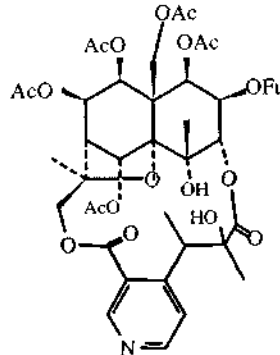
<i>Panax zingiberensis</i> (Araliaceae) Kök	Zingibrozit (132)	HIV'in neden olduğu sitopatik etkileri inhibe eder (73)
<i>Phoradendron juniperinum</i> (Loranthaceae) Tüm bitki	Oleanolik asit (129)	(70), (71)
	Ursolik asit (117)	(70), (71)
<i>Polyalthia suberosa</i> (Annonaceae)	Suberosol (133)	HIV replikasyon inhibitörü (EC ₅₀ = 3 [^] g/ml)(74)
Yaprak ve gövde		
<i>Prosopis glandulosa</i> (Leguminosae)	Ursolik asit (117)	(70), (71)
Yaprak ve filizler		
<i>Propolis</i>	Moronik asit (134)	HIV replikasyon inhibitörü (EC ₅₀ = <0,1 ag/ml)(75)
	3-(3,4-dimetoksifenil)- 2-propenal (135)	HIV replikasyon inhibitörü (EC ₅₀ = 2,19ng/ml)(75)
<i>Rosa woodsii</i> (Rosaceae) Yaprak	Pomolik asit (128)	(70), (71)
	Oleanolik asit (129)	(70), (71)
<i>Schisandra sphaerandra</i> (Schisandraceae) Gövde	Nigranoik asit (136)	HIV-1ve HIV-2-RT inhibitörü (IC ₅₀ = 74ng/ml; 167fg/ml (76)
<i>Syzygium claviflorum</i> (Myrtales) Yaprak	Betulinik asit (137)	HIV replikasyon inhibitörü (EC ₅₀ = 1,4 MM) (77)
	Platanik asit (138)	HIV replikasyon inhibitörü (EC ₅₀ = 6,5jiM) (77)
	Dihidrobetulinik asit (139)	HIV replikasyon inhibitörü (EC ₅₀ = 0,9MM) (77)
<i>Ternstroemia gymnanthera</i> (Theaceae) Toprak üstü	Oleanolik asit (129)	(70), (71)
	Betulinik asit (137)	(70), (71)
<i>Tripterygium wilfordii</i> (Celastraceae) Kök	Salaspermik asit (140)	HIV replikasyon inhibitörü (EC ₅₀ = 5 ag/ml) HIV-1-RT inhibitörü (IC ₅₀ = 25 ig/ml) (78)
<i>Xanthoceras sorbifolia</i> (Sapindaceae) Odun	3-okstotirukalla-7,24-dien- 21-oik asit (141)	HIV-1-PR inhibitörü (IC ₅₀ = 20ng/ml) (79)
	Oleanolik asit (129)	HIV-1-PR inhibitörü (IC ₅₀ = 10ug/ml) (79)
	Epigallokateşin-(4(3—>8, 2(3—>0-7)-epikateşin (142)	HIV-1-PR inhibitörü ÖÇ ₅₀ = 70 ig/ml) (79)

* literatürlerde bitkinin kullanılan kısımları verilmediği için tabloya yazılamamıştır.

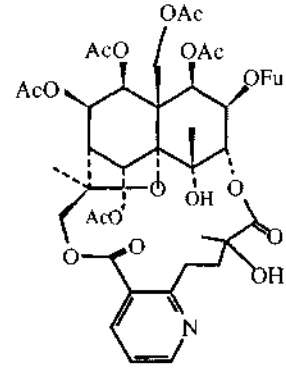




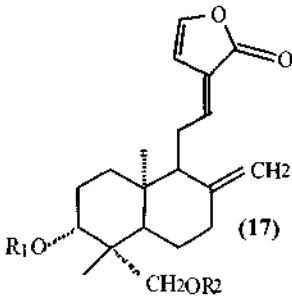
R = β -OAc. α -H (14)



(15)

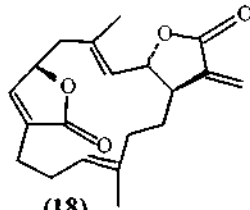


(16)

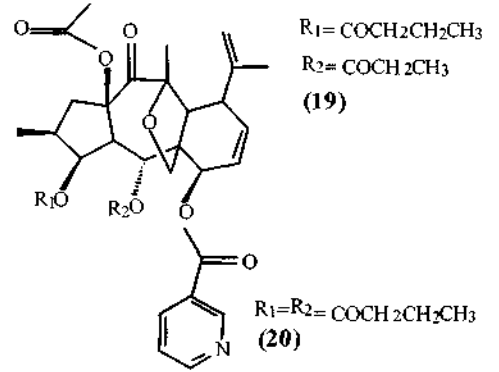


(17)

R₁ = COCH₂CH₂COOH R₂ = H
R₁ = H R₂ = COCH₂CH₂COOH

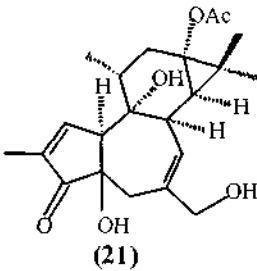


(18)

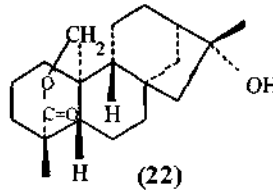


R₁ = COCH₂CH₂CH₃
R₂ = COCH₂CH₃
(19)

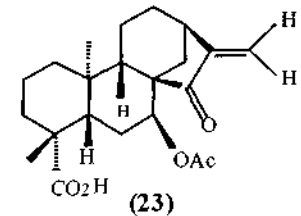
R₁ = R₂ = COCH₂CH₂CH₃
(20)



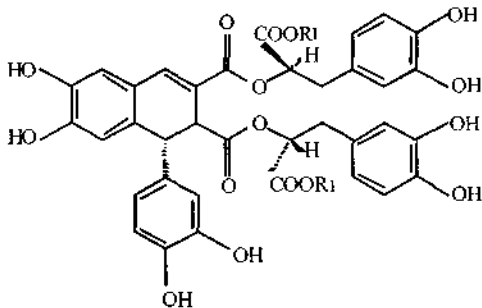
(21)



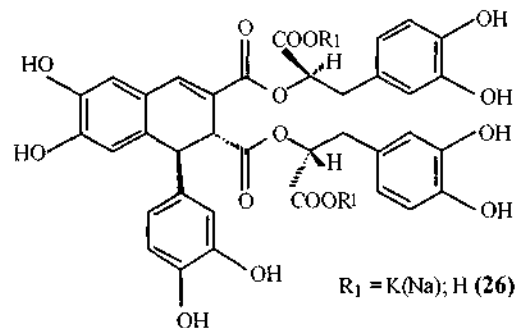
(22)



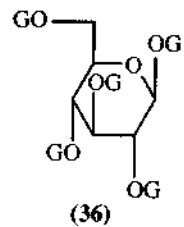
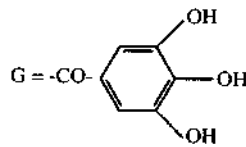
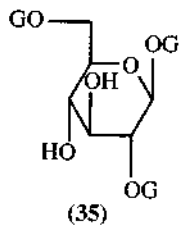
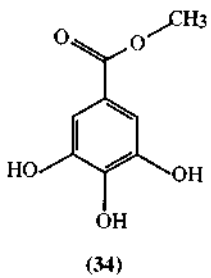
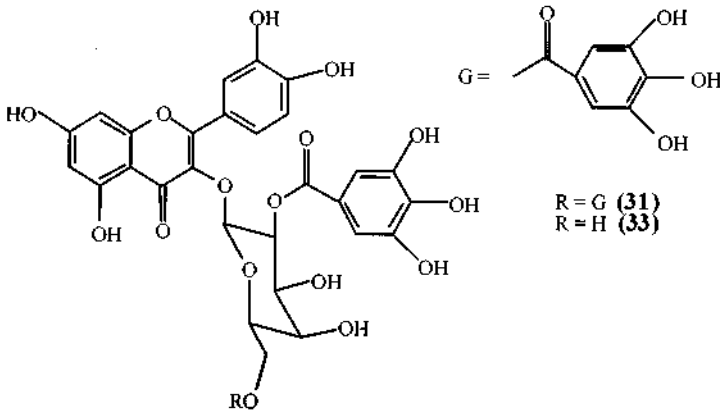
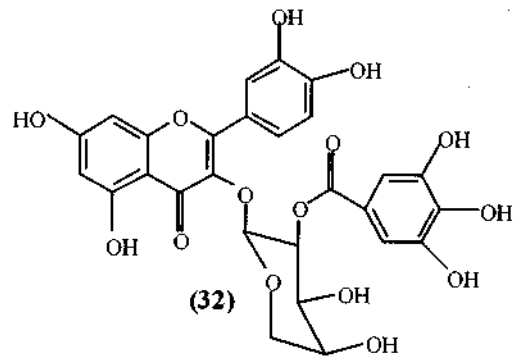
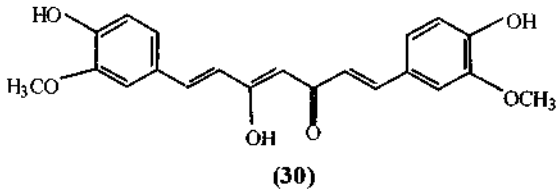
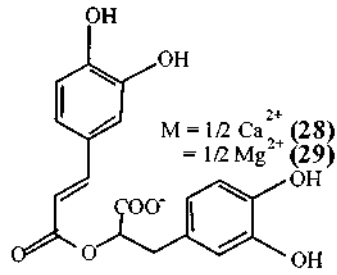
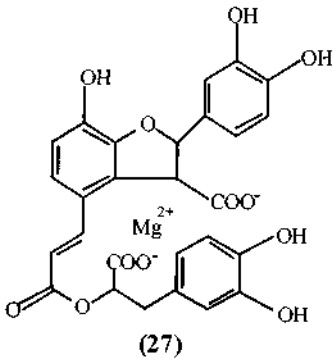
(23)

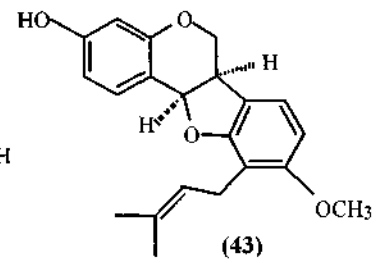
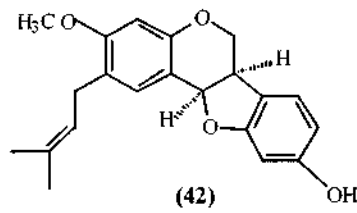
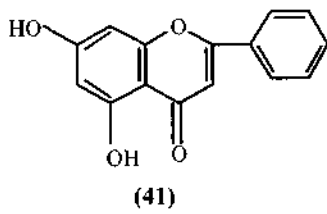
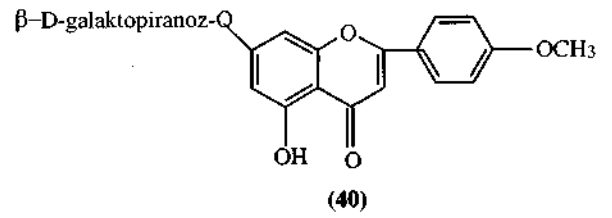
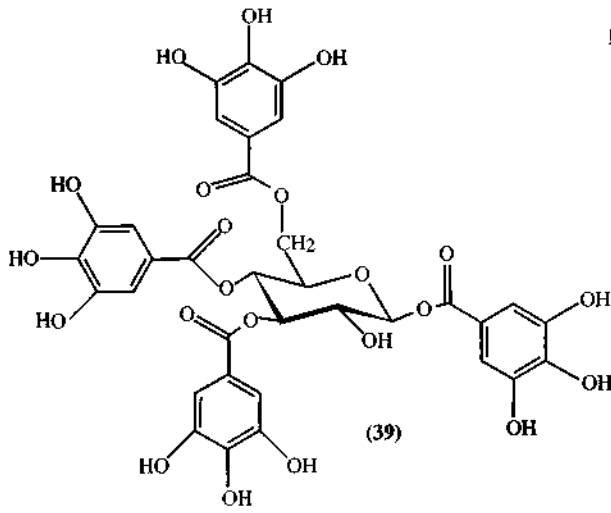
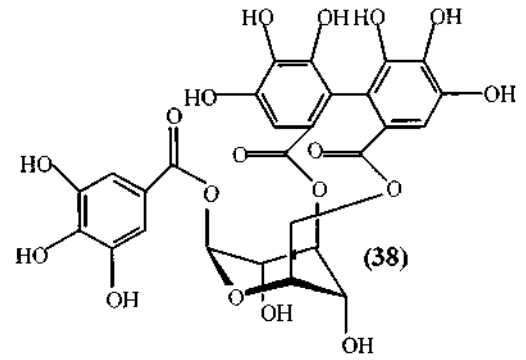
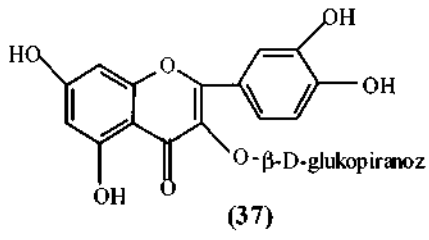


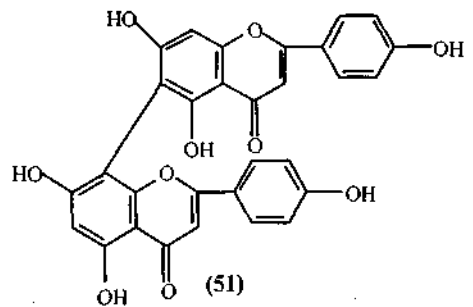
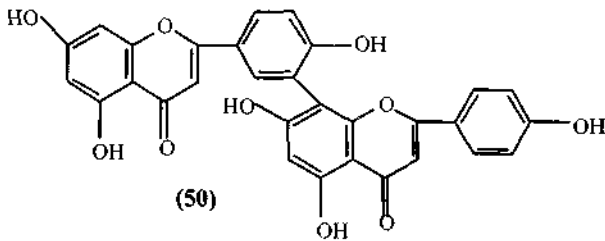
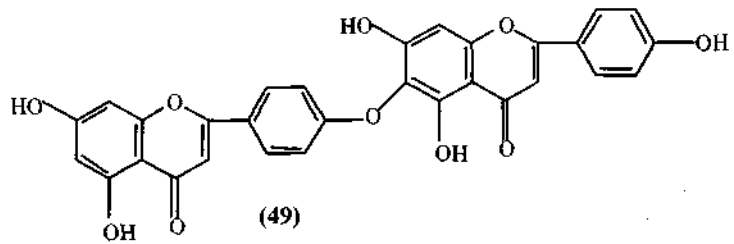
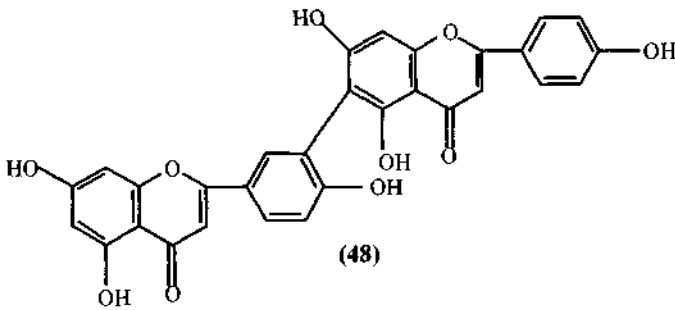
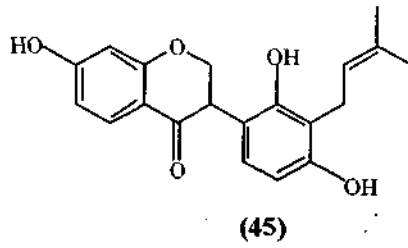
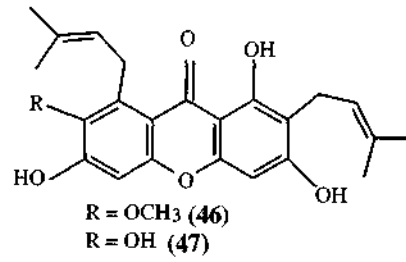
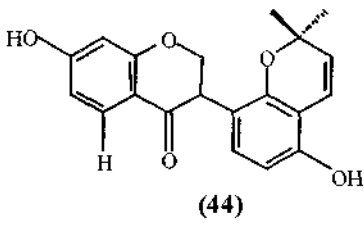
R₁
Na; H (24)
K(Na); H (25)

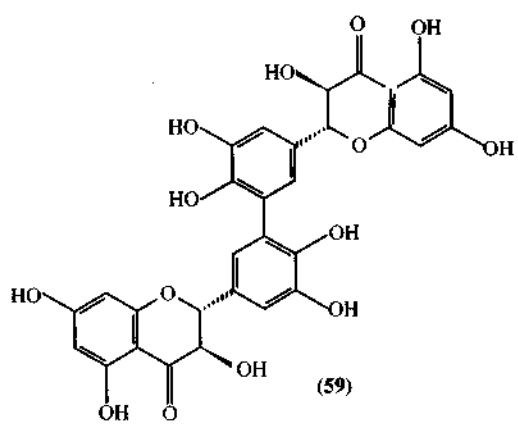
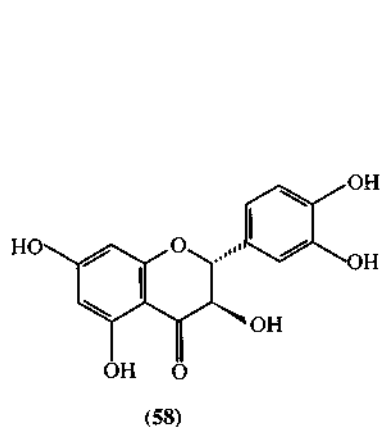
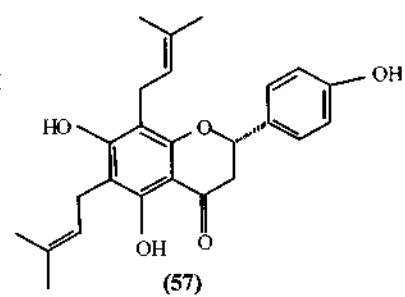
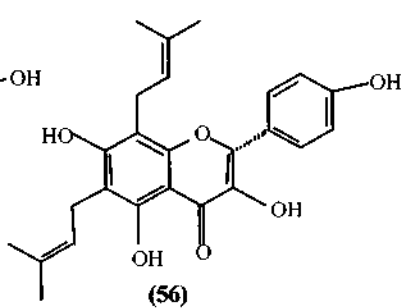
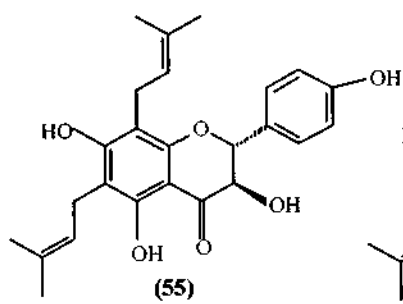
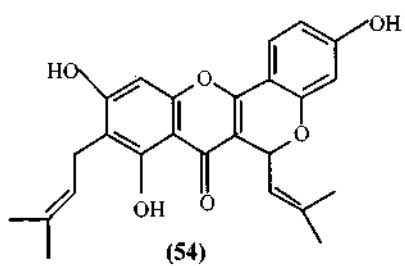
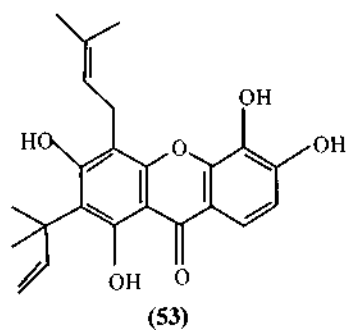
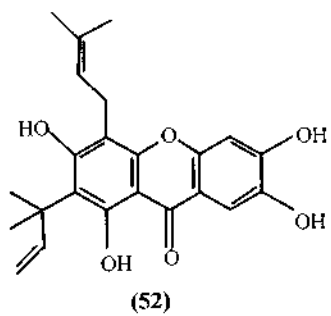


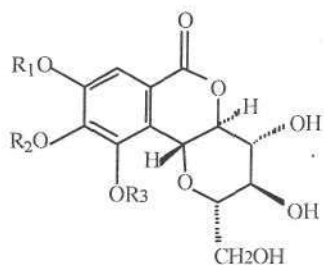
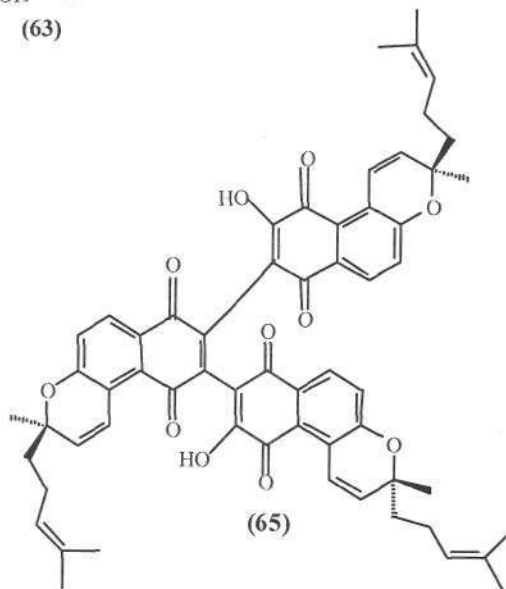
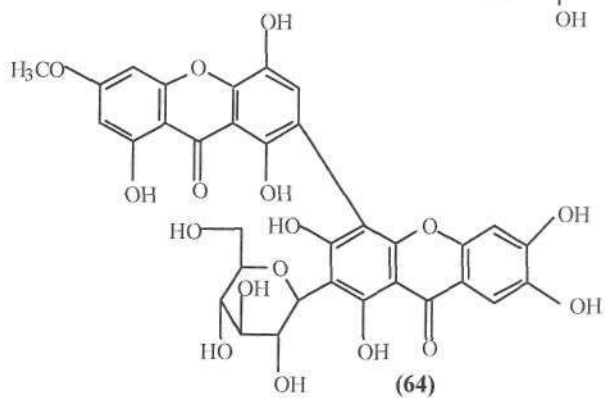
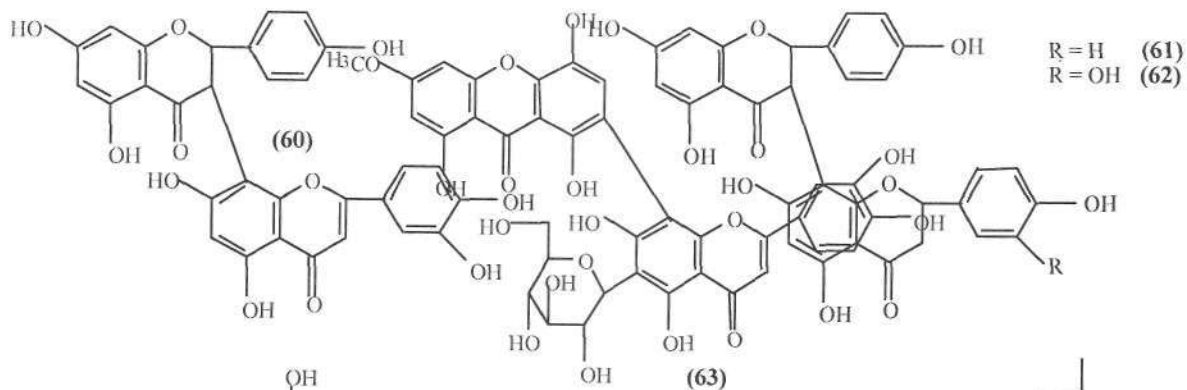
R₁ = K(Na); H (26)



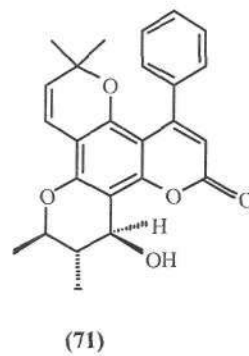
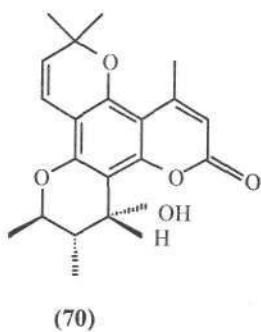
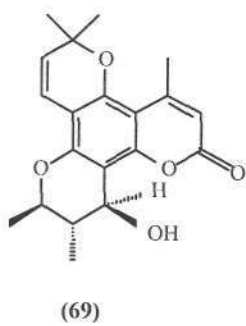


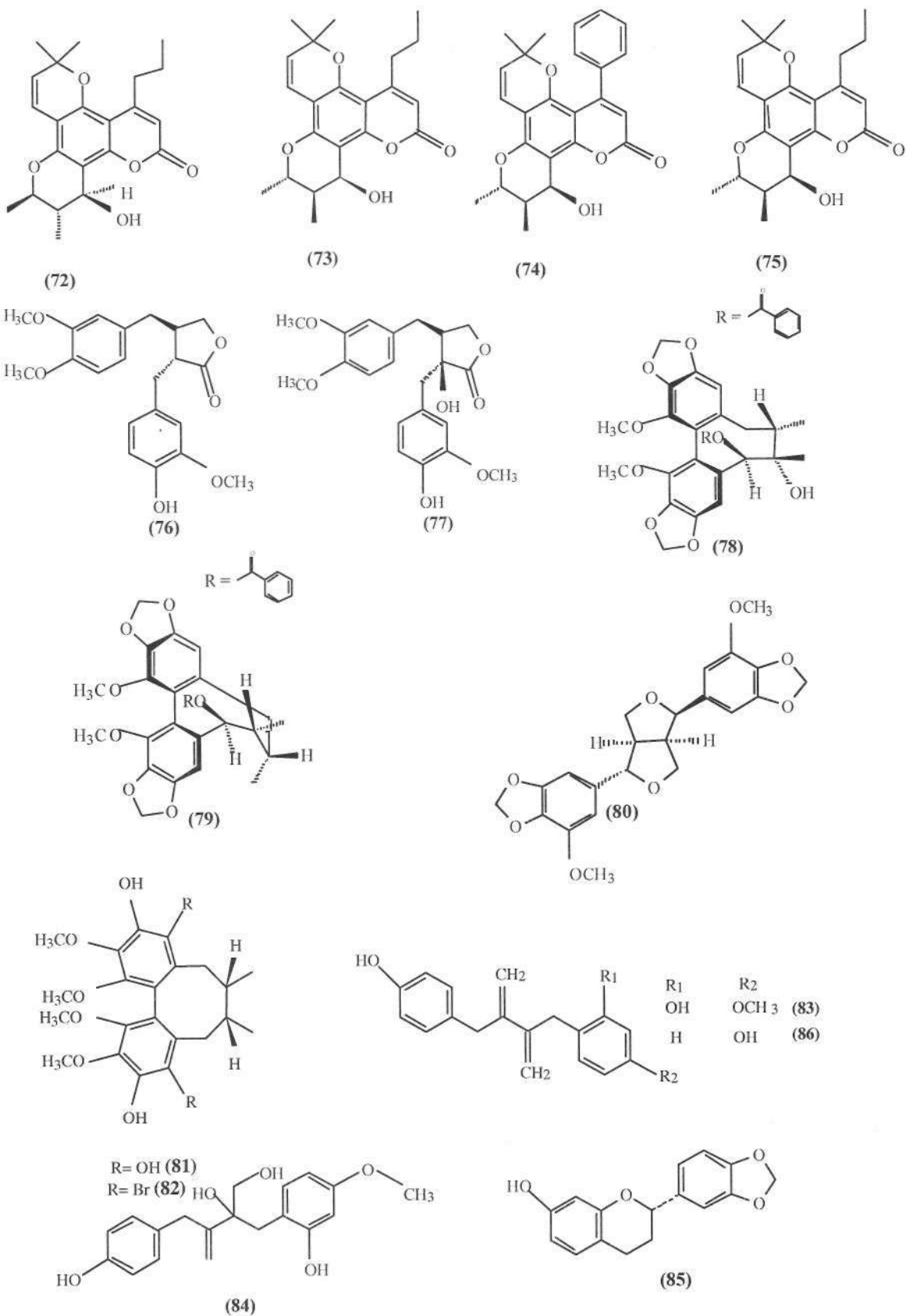


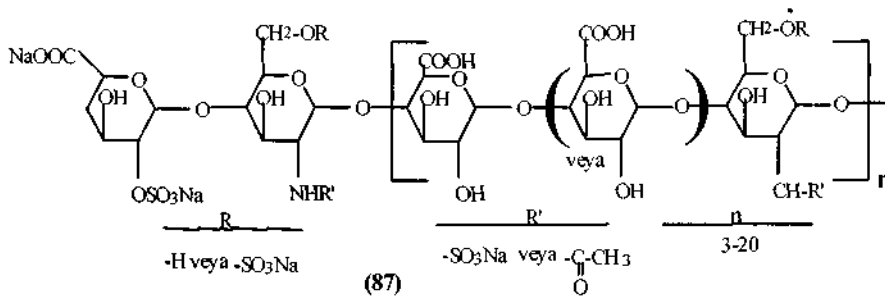




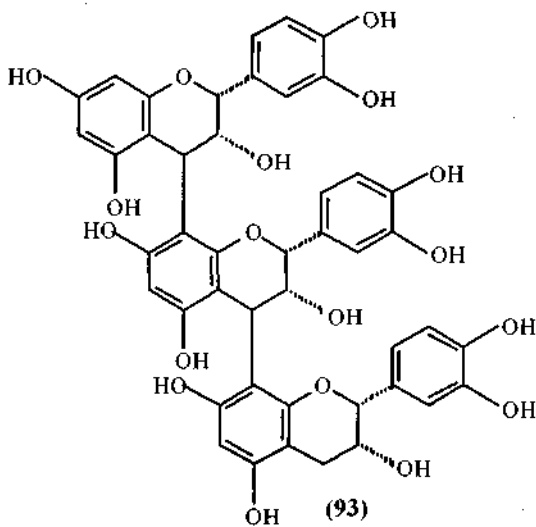
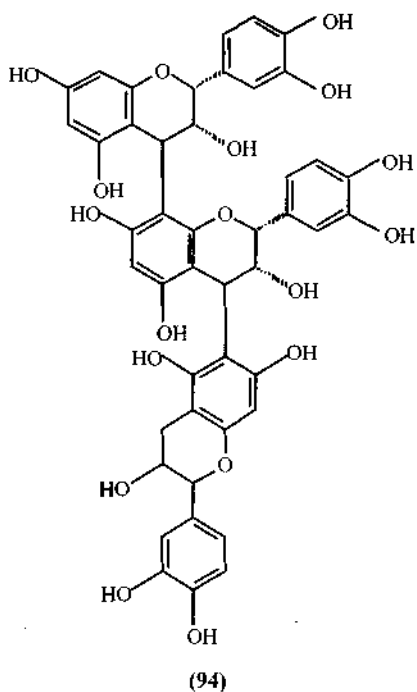
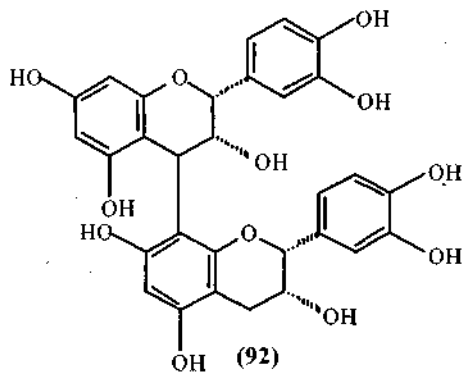
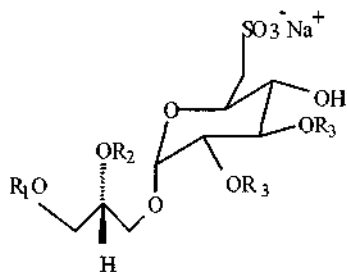
R ₁	R ₂	R ₃	
H	H	H	(66)
H	CH ₃	H	(67)
CH ₃	CH ₃	CH ₃	(68)

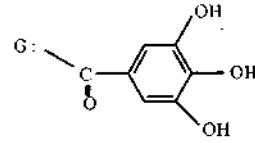
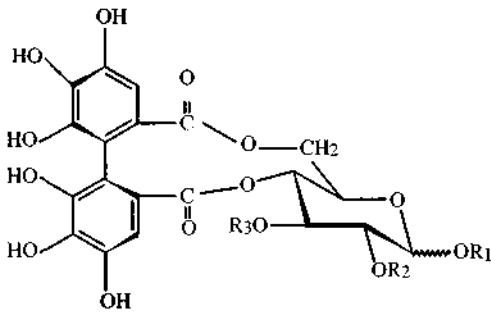




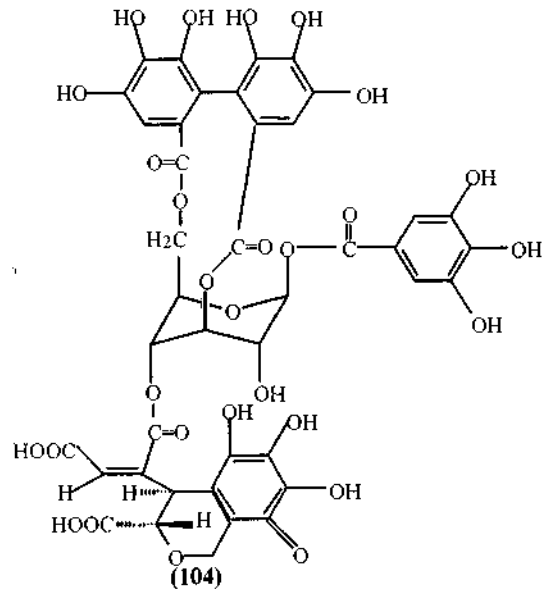
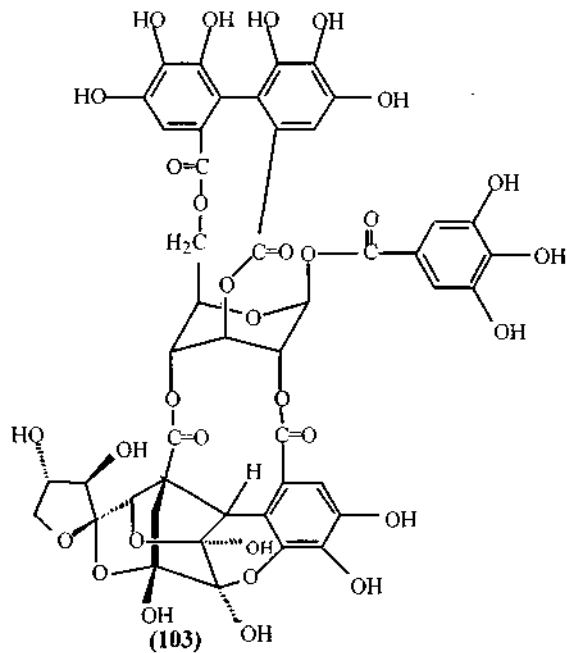
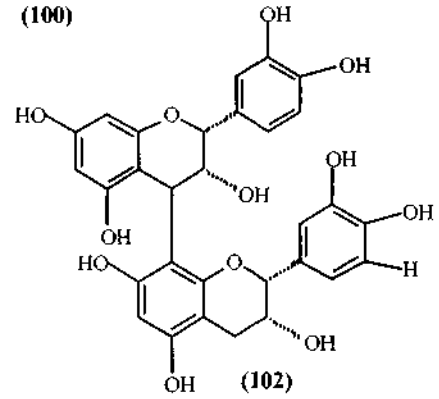
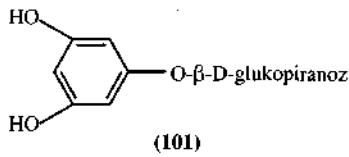
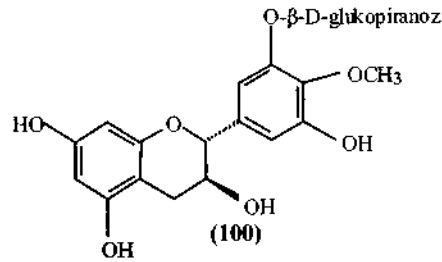
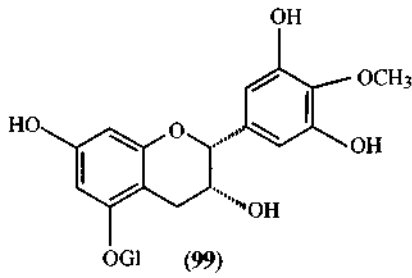


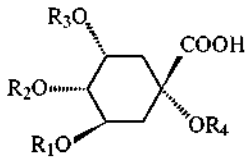
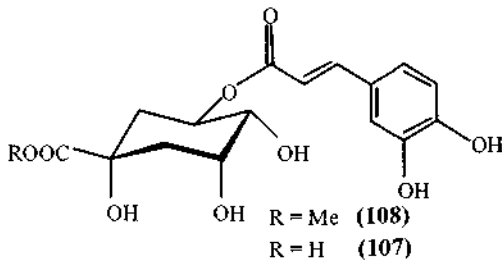
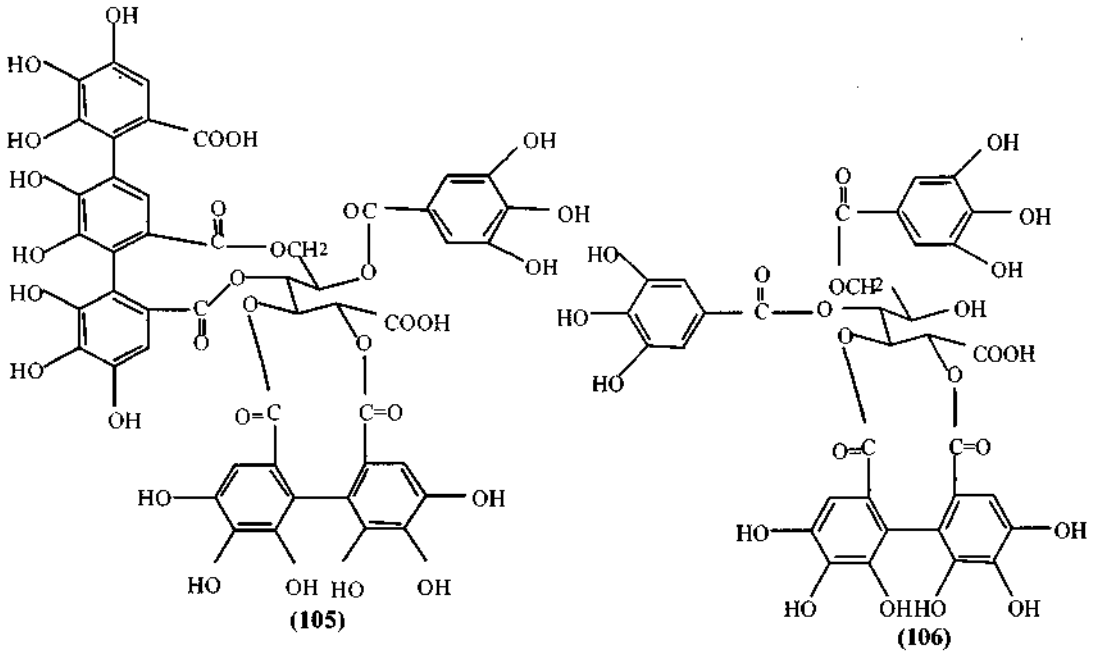
R ₁	R ₂	R ₃	
lineol	palmitol	palmitol	(88)
lineol	palmitol	H	(89)
palmitol	palmitol	H	(90)
oleol	palmitol	H	(91)



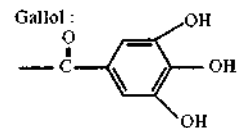
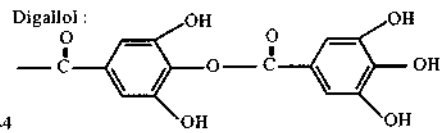


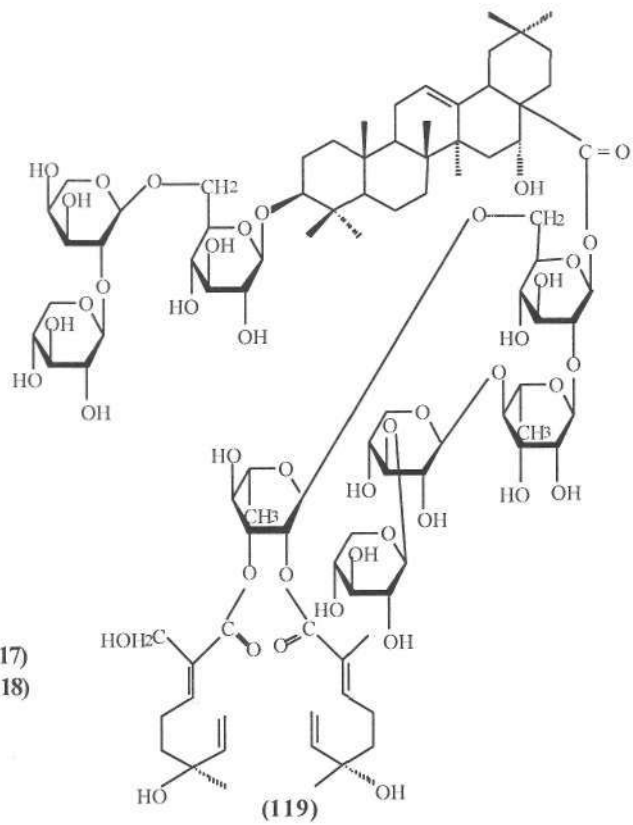
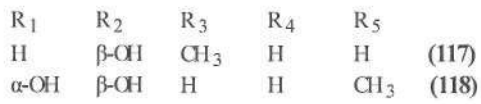
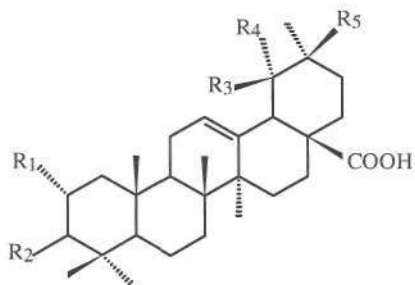
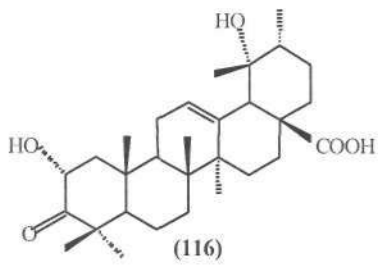
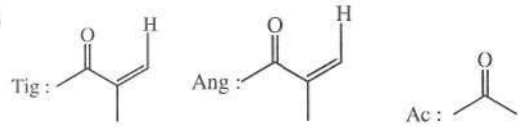
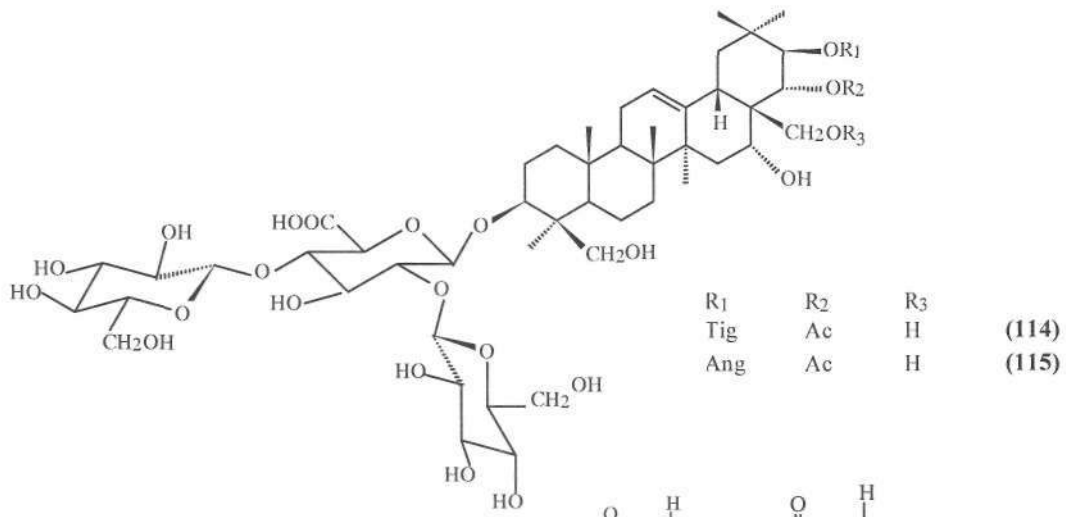
R ₁	R ₂	R ₃	
B-G	G	G	(95)
B-G	(S)HHDP		(96)
B-G	H	G	(97)
H	G	G	(98)

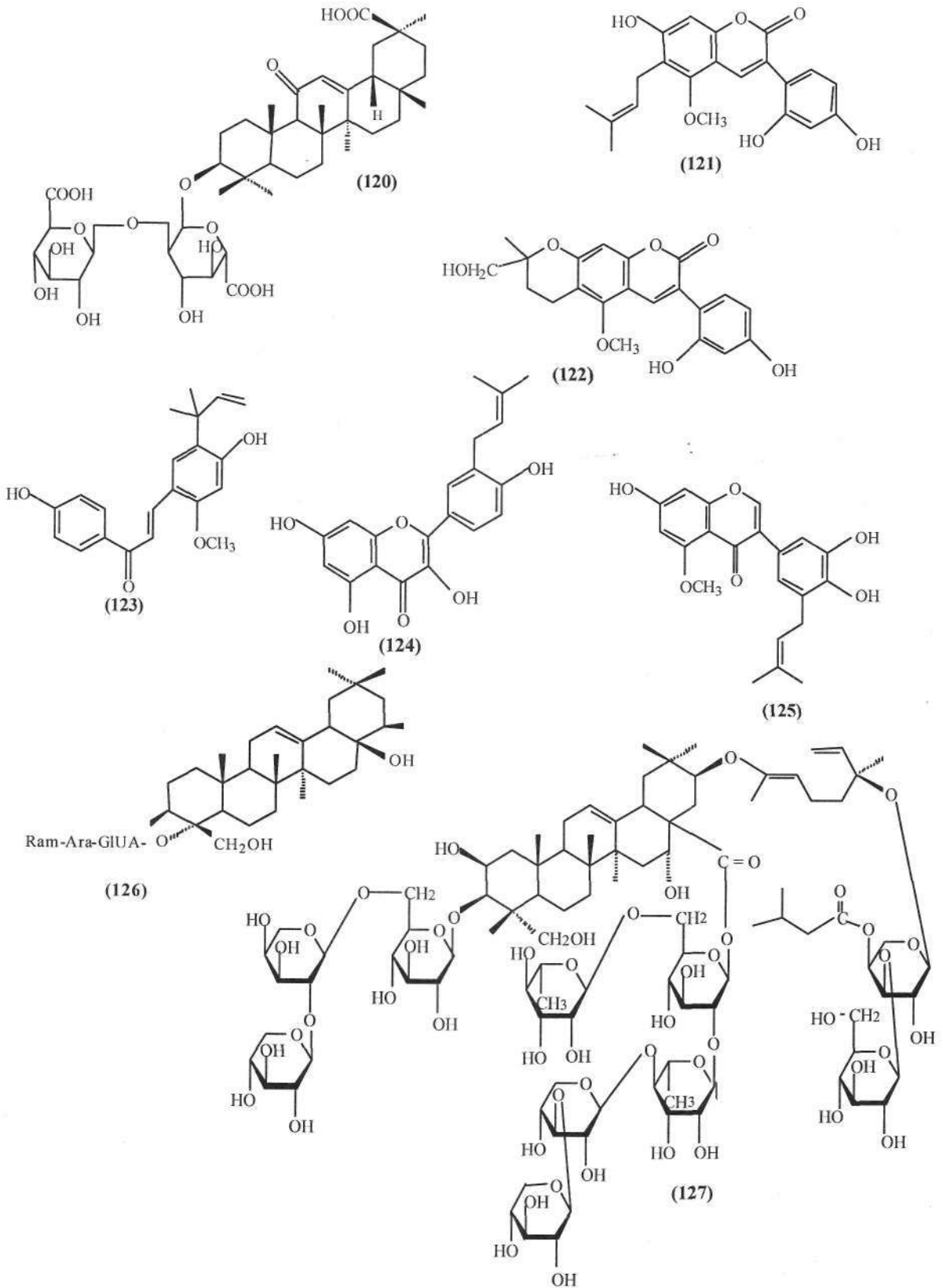


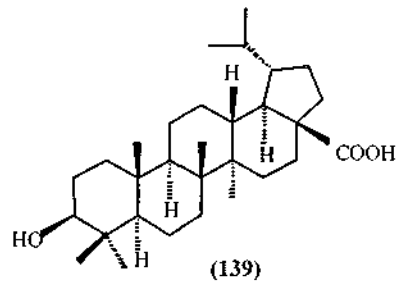
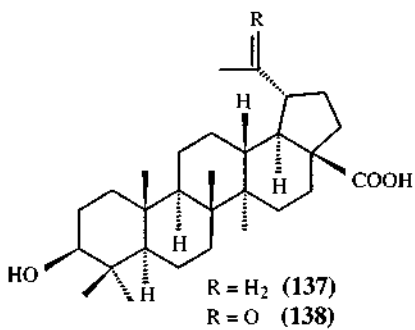
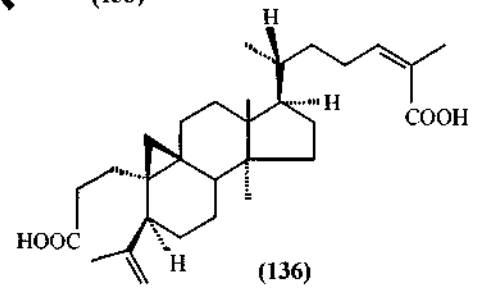
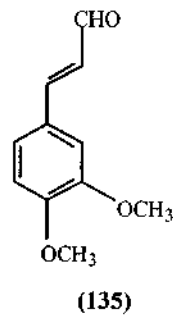
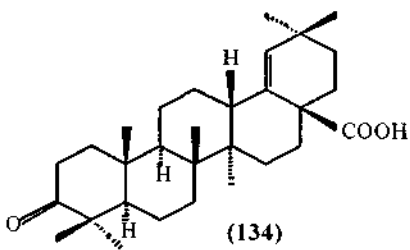
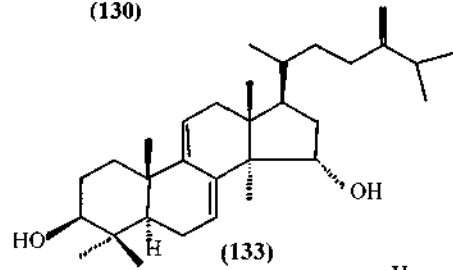
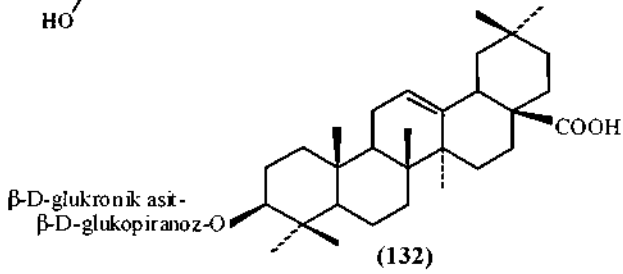
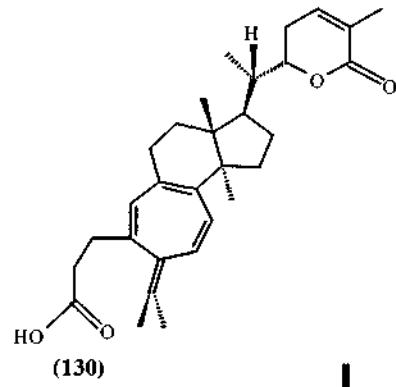
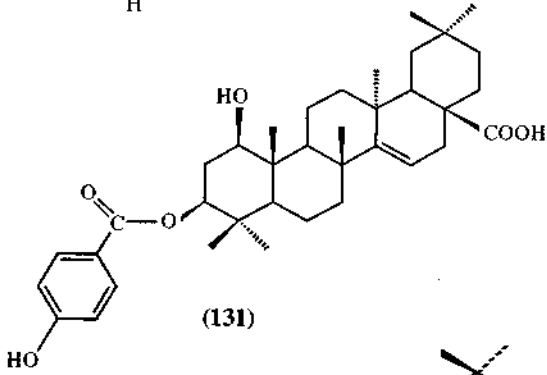
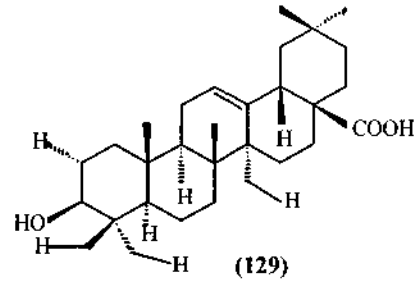
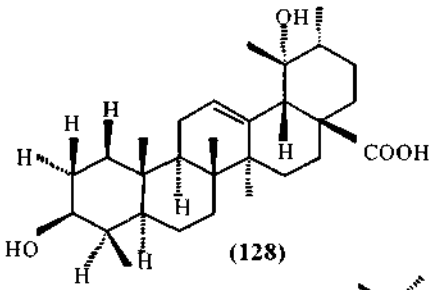


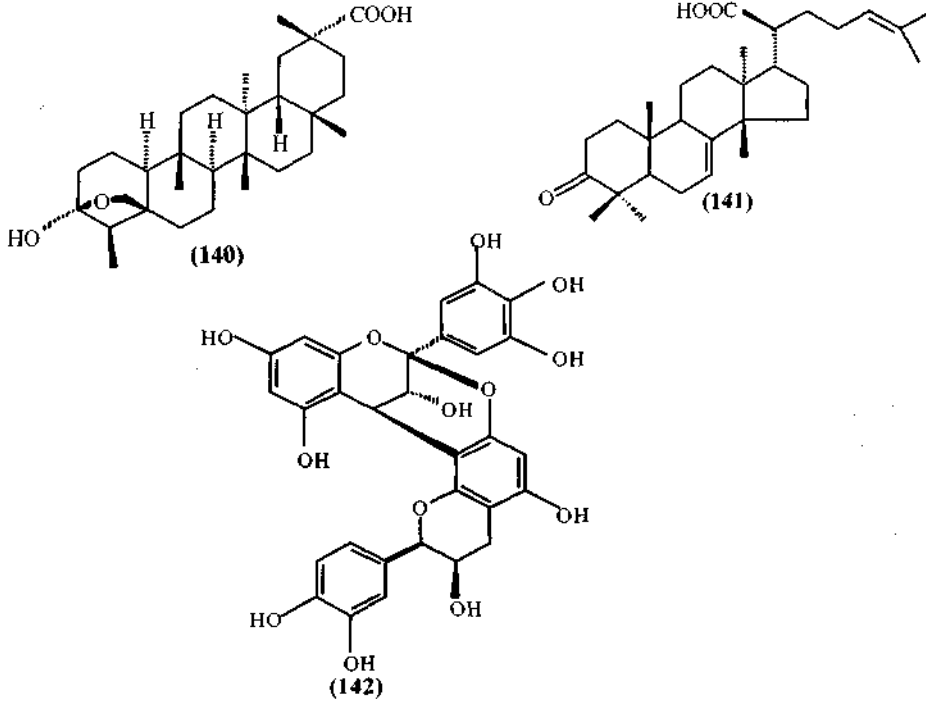
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
gallol	gallol	gallol	H (109)
gallol	digallol	gallol	H (110)
gallol	gallol	digallol	H (111)
digallol	gallol	gallol	H (112)
gallol	gallol	gallol	gallol (113)











SONUÇ:

Bitkiler üzerinde yapılan araştırmalarda, 150'yi aşkın bitkiden hazırlanan ekstrelerin veya izole edilen birçoş bileşiğin anti-HIV aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.

Aktivite gösteren tüm bileşiklerin klinik çalışmaları henüz tam olarak yapılmadığı için bugün tedavide yalnızca 3 bileşik, glisirizin, kurkumin ve kalanolit A umut vaad etmektedir.

Klinik çalışması tamamlanmış veya halen devam etmekte olan ve umut verici sonuçlar elde edilmiş olan, glisirizin, kurkumin ve kalanolit A adlı bileşiklere ait klinik çalışmalar sonucunda elde edilen sonuçlar řu şekildedir:

Glisirizin:

Glisirizin, HIV replikasyonunu ve Sinsitiya formasyon oluřumunu *in vitro* ortamda inhibe etmektedir. Asemptomatik dönemde glisirizin ile tedaviye bařlanan hastalarda, asemptomatik dönem 11 yıldan fazla bir süre boyunca, dirençli türler ve herhangi bir yan etki gözlenmeden sürdürülebilmektedir. (60), (61)

Kurkumin:

Kurkumin bileşiği *in vitro* ortamda HIV replikasyonunu ve konakçı hücre genomuna virüs genomunun integrasyonunu sağlayan *integraz* enzimini inhibe eder. Test edilen HIV (+) hastalarda, bileşiğin HIV enfeksiyonunun etkilerini ortadan kaldırdığı tespit edilmiştir. (21), (22)

Kalanolit A:

(+)- Kalanolit A bileşiği virüsün RNA'sından DNA sentezlenmesini sağlayan, HIV Revers Transkriptaz enzimini *in vitro* ortamda inhibe etmektedir. Bileşiğin klinik çalışmaları halen devam etmektedir. Alınan sonuçlar olumlu yöndedir. Kalanolit A uygulanan HIV (+) hastalarda tedavi süresince viral yükün azaldığı ve ilaca dirençli türlerin gözlenmediği belirlenmiştir. (5), (13)

Devam eden çalışmalarla klinikte kullanılabilecek bileşik sayısının artacağı da kesindir.

Sonuç olarak bitkisel kaynaklar, çağımızın en önemli hastalıklarından biri olan AIDS için umut verici kaynaklardan biridir.

KAYNAKLAR:

1. Öztürk, G., "AIDS ve Cevapsız Sorular", *Bilim ve Teknik Dergisi*, 26 (309), 567-573 (1993).
2. Öğün, S., Umay, A., "Dehşetini Hala Sürdüyor : AIDS", *Bilim ve Teknik Dergisi*, 20 (234), 3-7 (1987).
3. Ünal, S., ve ark., Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, p.5-86, 149-198, 275-285 (1998)
4. Vlietinck, A.J., Bruyne, T., Apers, S., Pieters, L.A., "Plant-Derived Leading Compounds for Chemotherapy of Human Immunodeficiency Virüs (HIV) Infection", *Planla Med.*, 64, 97-109 (1998).
5. Nash, R.J., Fellows, L.E., Dring, J.V., Stirton, C.H., Carter, D., Hegarty, M.P., Bell, E.A., "Castanospermine in *Alexa* species", *Phytochemistry*, 27 (5), 1403-1404 (1988).
6. Beutler, J.A., Cardellina, J.H., McMahon, J.B., Boyd, M.R., "Anti-HIV and Cytotoxic Alkaloids from *Buchenavia capitata*", *J. Nat. Prod.*, 55, 207-213 (1992).

7. **Tan, G.T., Pezzuto, J.M., Kinghorn, A.D., Hughes, S.H.**, "Evaluation of Natural Products as Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus Type-1 (HIV-1) Reverse Transcriptase", *J. Nat.Prod*, 54, 143-154 (1991).
8. **McCormick, J.L., McKee, T.C., Cardellina, J.H., Boyd, M.R.**, "HIV Inhibitory Natural Products. 26. Quinoline Alkaloids from *Euodia roxburghiana*.", *J. Nat. Prod.*, **59**, 469-471(1996).
9. **Xu, Z., Chang, F., Wang, H., Kashiwada, Y., McPhail, A.T., Bastow, K.F., Tachibana, Y., Cosentino, M., Lee, K.**, "Anti-HIV Agents 45¹ and Antitumor Agents 205.² Two New Sesquiterpenes, Leitneridanins A and B, and the Cytotoxic and Anti-HIV Principles from *Leitneriafloridana*", *J. Nat. Prod.T.*, 63, 1712-1715 (2000).
10. **Kite, G.C., Horn, J.M., Romeo, J.T., Fellows, L.E., Lees, D.C., Scofield, A.M., Smith, N.G.**, "a-Homonojiricmycin and 2,5-Dihydroxymethyl-3,4-Dihydroxypyrrolidine: Alkaloidal Glycosidase Inhibitors in the Moth *Urania fulgens*", *Phytochem.*, 29, 103-105 (1990)
11. **Ma, C, Nakamura, N., Miyashiro, H., Hattori, M., Komatsu, K., Kawahata, T., Otake, T.**, "Screening of Chinese and Mongolian Herbal Drugs for Anti-human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Activity", *Phytotherapy Research*, 16, 186-189 (2002).
12. **Yang, S.S., Cragg, G.M., Newman, D.J., Bader, J.P.**, "Natural Product-Based Anti-HIV Drug Discovery and Development Facilitated by the NCI Developmental Therapeutics Program", *J. Nat. Prod.*, 64, 265-277 (2001).
13. **Duan, H., Takaishi, Y., Imakura, Y., Jia, Y., Li, D., Cosentino, L.M., Lee, K.**, "Sesquiterpene Alkaloids from *Tripterygium hypoglaucum* and *Tripterygium wilfordii*: A New Class of Potent Anti-HIV Agents", *J. Nat. Prod.*, 63, 357-361 (2000).
14. **Otake, T., Mori, H., Morimoto, M., Ueba, N., Sutardjo, S., Kusumoto, T., Hattori, M., Namba, T.**, "Screening of Indonesian Plant Extracts for Anti-Human Immunodeficiency Virus-Type 1 (HIV-1) Activity", *Phytother. Res.*, 9, 6-10 (1995).
15. **Calabrese, C, Berman, S.H., Babish, J.G., Ma, X., Shinto, L., Dorr, M., Wells, K., Wenner, C.A., Standish, L.J.**, "A Phase I Trial of Andrographolide in HIV Positive Patients and Normal Volunteers", *Phytother. Res.*, 14, 333-338 (2000).

16. **Alam, M.S., Quader, M.A., Rashid, M.A.**, "HIV-inhibitory diterpenoid from *Anisomeles indica*", *Fitoterapia*, 71, 574-576 (2000).
17. **Ng, T.B., Huang, B., Fong, W.P., Yeung, H.W.**, "Anti-Human Immunodeficiency Virus (Anti-HIV) Natural Products with Special Emphasis on HIV Reverse Transcriptase Inhibitors", *Life Sciences*, 61 (10), 933-949 (1997).
18. **Chen, K., Shi, Q., Fujioka, T., Zhang, D., Hu, C., Jin, J., Kilkuskie, R.E., Lee, K.**, Anti-AIDS Agents, 4. Tripterifordin, A Novel Anti-HIV Principle from *Tripterygium wilfordii*: Isolation and Structural Elucidation", *J. Nat. Prod.*, 55, 88-92 (1992).
19. **Kashiwada, Y., Nishizawa, M., Yamagishi, T., Tanaka, T., Nonaka, G., Cosentino, L.M., Sinider, J.V., Lee, K.**, "Anti-AIDS Agents, 18.¹ Sodium and Potassium Salts of Caffeic Acid Tetramers from *Arnebia euchroma* as Anti-HIV Agents", *J. Nat. Prod.*, 58, 392-400 (1995).
20. **Lim, Y.A., Kojima, S., Nakamura, N., Miyashiro, H., Fushimi, H., Komatsu, K., Hattori, M., Shimotohno, K., Gupta, M.P., Correa, M.**, "Inhibitory Effects of *Cordia spinescens* Extracts and Their Constituents on Reverse Transcriptase and Protease from Human Immunodeficiency Virus", *Phytotherapy Research*, 11, 490-495 (1997).
21. **Roth, G.N., Chandra, A., Nair, M.G.**, "Novel Bioactivities of *Curcuma longa* Constituents", *J. Nat. Prod.*, 61, 542-545 (1998).
22. **Murray, M., Pizzorno, J.**, Encyclopedia of Natural Medicine, Prima Publishing, Rocklin, California, p. 199-209 (1998)
23. **Kim, H.J., Woo, E.R., Shin, C.G., Park, H.**, "A New Flavonol Gallate Ester from *Acer okamotoanum* and Its Inhibitory Activity Against Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Integrase", *J. Nat. Prod.*, 61, 145-148 (1998).
24. **Murga, R., Sanz, T.S., Beltran, S., Cabezas, J.L.**, "Solubility of Some Phenolic Compounds Contained in Grape Seeds, in Supercritical Carbon Dioxide", *Journal of Supercritical Fluids*, 23, 113-121 (2002).
25. **Abe, I., Seki, T., Noguehi, H., Kashiwada, Y.**, "Galloyl Esters from Rhubarb are Potent Inhibitors of Squalene Epoxidase, a Key Enzyme in Cholesterol Biosynthesis", *Planta Med.*, 66, 753-756 (2000).

26. **Ono, K., Sawada, T., Murata, Y., Saito, E., Iwasaki, A., Arakawa, Y., Kurokawa, K., Hashimoto, Y.**, "Pentagalloylglucose, an Antisecretory Component of *Paeoniae radix*, Inhibits Gastric H^{*}, K⁺-ATPase", *Clinica Chimica Acta*, **290**, 159-167 (200).
27. **Lim, Y.A., Mei, M.C., Kusumoto, I.T., Miyashiro, H., Hattori, M., Gupta, M.P., Correa, M.**, "HFV-1 Reverse Transcriptase Inhibitory Principles from *Chamaesyce Hyssopifolia*", *Phytotherapy Research*, 11, 22-27 (1997).
28. **Hu, C., Chen, K., Shi, Q., Kilkuskie, R.E., Cheng, Y., Lee, K.**, "Anti-AIDS Agents 10.' Acacetin-7-O-P-D-Galactopyranoside, an Anti-HIV Principle from *Chrysanthemum morifolium* and a Structure-Activity Correlation with Some Related Flavaonids", *. Nat.Prod.*, 57, 42-51 (1994).
29. **McKee, T.C., Bokesch, H.R., McCormick, J.L., Rashid, M.A., Spielvogel, D., Gustafson, K.R., Alavanja, M.M., Cardellina, J.H., Boyd, M.R.**, "Isolation and Characterization of New Anti-HIV and Cytotoxic Leads from Plants, Marine, and Microbial Organisms", *. Nat. Prod.*, 60, 431-438 (1997).
30. **Chen, S., Wan, M., Loh, B.**, "Active Constituents Against HIV-1 Protease from *Garcinia mangostana*", *PlantaMed.*, 62, 381-382 (1996).
31. **Lin, Y., Anderson, H., Flavin, M.T., Pai, Y.S., Mata-Greenwood, E., Pengsuparp, T., Pezzuto, J.M., Schinazi, R.F., Hughes, S.H., Chen, F.**, "In vitro Anti-HIV Activity of Biflavonoids Isolated from *Rhus succedanea* and *Garcinia multiflora*", *J. Nat. Prod.*, 60, 884-888 (1997).
32. **Groweiss, A., Cardellina, J.H., Boyd, M.R.**, "HIV-Inhibitory Prenylated Xanthenes and Flavones from *Madura tinctoria*", *J. Nat. Prod.*, 63, 1537-1539 (2000).
33. **Meragelman, K.M., McKee, T.C., Boyd, M.R.**, "Anti-HIV Prenylated Flavonoids from *Monotes africanus*", *J. Nat. Prod.*, 64, 546-548 (2001).
34. **Wan, M., Bloor, S., Foo, L., Loh, B.**, "Screening of New Zealand Plant Extracts for Inhibitory Activity Against HIV-1 Protease", *Phytotherapy Reserch*, 10, 589-595 (1996).
35. **Dellus, V., Mila, I., Scalbert, A., Menard, C, Michon, V., Penhoat, C.L.**, "Douglas-Fir Polyphenols and Hearwood Formation", *Phytochem.*, 45, 1573-1578 (1997).

36. **Wang, J., Hou, C, Liu, Y., Lin, L., Gil, R.R., Cordell, G.A.**, "Svvertifrantheside, an HIV-Reverse Transcriptase Inhibitor and the First Flavone-Xanthone Dimer from *Swertia franchetiana*", *J. Nat. Prod.*, 57, 211-217 (1994).
37. **Piacente, S., Pizza, C., Tommasi, N., Mahmood, N.**, "Constituents of *Ardisia japonica* and Their in vitro Anti-HIV Activity", *J. Nat. Prod.*, 59, 565-569 (1996).
38. **Dharmaratne, H.R.W., Wanigasekera, W.M.A.P., Mata-Greenwood, E., Pezzuto, J.M.**, "Inhibition of Human Immunodeficiency Virüs Type 1 Reverse Transcriptase Activity by Cordatolides Isolated from *Calophyllum cordato-oblongum*", *Planta Med.*, 64, 460-461 (1998).
39. **Patil, A.D., Freyer, A.J., Eggleston, D.S., Haltiwanger, R.C., Bean, M.F., Taylor, P.B., Caranfa, M.J., Breen, A.L., Bertus, H.R., Johnson, R.K., Hertzberg, R.P., Westley, J.W.**, "The Inophyllums, Novel Inhibitors of HIV-1 Reverse Transcriptase Isolated from the Malaysian Tree, *Calophyllum inophyllum* Linn", *Journal of Medicinal Chemistry*, 36, 4131-4138(1993)
40. **Pengsuparp, T., Şerit, M., Hughes, S.H., Soejarto, D.D., Pezzuto, J.M.**, "Specific Inhibition of Human Immunodeficiency Virüs Type 1 Reverse Transcriptase Mediated by Soulattrolide, a Coumarin Isolated from the Latex of *Calophyllum teysmannii*", *J. Nat.Prod.*, 59, 839-842 (1996).
41. **Gonzalez, M.J., Nascimento, M.S.J., Cidade, H.M., Pinto, M.M.M., Kijjoa, A., Anantachoke, C., Silva, A.M.S., Herz, W.**, "Immunomodulatory Activity of Xanthones from *Calophyllum teysmannii* var. *inuphyllode*", *Planta Med.*, 65, 368-371 (1999).
42. **Matthee, G., Wright, A.D., König, G.M.**, "HIV Reverse Transcriptase Inhibitors of Natural Origin", *Planta Med.*, 65, 493-506 (1999).
43. **Charlton, J.L.**, "Antiviral Activity of Lignans", *J. Nat. Prod.*, 61, 1447-1451 (1998).
44. **Chen, D., Zhang, S., Chen, K., Zhou, B., Wang, P., Cosentino, L.M., Lee, K.**, "Two New Lignans, Interiotherins A and B, as Anti-HIV Principles from *Kadsura interior*", *J. Nat. Prod.*, 59, 1066-1068 (1996).
45. **Hoang, V.D., Tan,G.T., Zhang, H.J., Tamez, P.A., Hung, N.V., Cuong, N.M., Soejarto, D.D., Fong, H.H.S., Pezzuto, J.M.**, "Natural anti-HIV agents-part I: (+)-demethoxyepiexcelsin and verticillatol from *Litsea verticillatd*", *Phytochemistry*, 59 (3), 325-329 (2002).

46. **Valsaraj, R., Pushpangadan, P., Smitt, U.W., Adersen, A., Christensen, S.B., Sittie, A., Nyman, U., Nielsen, C., Olsen, C.E.**, "New Anti-HIV-1, Antimalarial, and Antifungal Compounds from *Terminalia bellerica*", *J. Nat. Prod.*, 60, 739-742 (1997).
47. **Charan, R.D., Munro, M.H.G., O'Keefe, B., Sowder, R.C., McKee, T.C., Currens, M.J., Pannell, L.K., Boyd, M.R.**, "Isolation and Characterization of *Myrianthus holstii* Lectin, a Potent HIV-1 Inhibitory Protein from the Plant *Myrianthus holstii*", *J. Nat. Prod.*, 63, 1170-1174(2000).
48. **Bokesch, H.R., Pannell, L.K., Cochran, P.K., Sowder, R.C., McKee, T.C., Boyd, M. R.**, "A Novel Anti-HIV Macrocyclic Peptide from *Palicourea condensata*", *J. Nat. Prod.*, 64, 249-250 (2001).
49. **Saul, F.A., Rovira, P., Boulot, G., Damme, E.V., Peumans, W.J., Truffa-Bachi, P., Bentley, G.A.**, "Crystal Structure of *Urtica dioica* Agglutinin, A Superantigen Presented by MHC Molecules of Class I and II", *Research Article*, 8, 593-603 (2000).
50. **Kahlon, J B., Kemp, M C., Carpenter, R H., McAnalley, B H., McDaniel, H R., Shannon, W M.**, "Inhibition of AIDS Virüs Replication by Acemannan *in vitro*", *Molecular Biotherapy*, 3 (3), 127-135 (1991).
51. **Lee, J., Hayashi, K., Hayashi, T., Sankawa, U., Maeda, M.**, "Antiviral Activities Against HSV-1, HCMV, and HIV-1 of Rhamnan Sulfate from *Monostroma latissimum*", *Planta Med.*, 65, 439-441 (1999).
52. **Haslin, C., Lahaye, M., Pellegrini, M., Chermann, J.C.**, "*in vitro* Anti-HIV Activity of Sulfated Cell-Wall Polysaccharides from Gametic, Carposporic and Tetrasporic Stages of the Mediterranean Red Alga *Asparagopsis armata*", *Planta Med.*, 67, 301-305 (2001).
53. **Hayashi, K., Hamada, J., Hayashi, T.**, "A Screening Strategy for Selection of Anti-HSV -1 and Anti-HIV Extracts from Algae", *Phytotherapy Research*, 10, 233-237 (1996).
54. **Lau, A.F., Siedlecki, J., Anleitner, J., Patterson, G.M.L., Çaplan, F.R., Moore, R.E.**, "Inhibition of Reverse Transcriptase Activity by Extracts of Cultured Blue-Green Algae (Cyanophyta)", *Planta Med.*, 59, 148-151 (1993).
55. **Beress, A., Wassermann, O., Bruhn, T., Beress, L., Kraiselburd, E.N., Gonzalez, L.V., Motta, G.E., Chavez, P.L.**, "A New Procedure for the Isolation of Anti-HIV Compounds (Polysaccharides and Polyphenols) from the Marine Alga *Fucus vesiculosus*", *J. Nat. Prod.*, 56, 478-488 (1993).

56. **Reshef, V., Mizrachi, E., Maretzki, T., Silberstein, C, Loya, S., Hizi, A., Carmeli, S.,** "New Acylated Sulfoglycolipids and Digalactolipids and Related Known Glycolipids from Cyanobacteria with a Potential to Inhibit the Reverse Transcriptase of HIV-1", *J. Nat. Prod.*, 60, 1251-1260(1997).
57. **Loya, S., Reshef, V., Mizrachi, E., Silberstein, C, Rachamim, Y., Carmali, S., Hizi, A.,** "The Inhibition of the Reverse Transcriptase of HIV-1 by the Natural Sulfoglycolipids from Cyanobacteria: Contribution of Different Moieties to Their High Potency", *J. Nat. Prod.*, 61, 891-895(1998).
58. **Kusumoto, I.T., Nakabayashi, T., Kida, H., Miyashiro, H., Hattori, M., Namba, T., Shimotohno, K.,** "Screening of Various Plant Extracts Used in Ayurvedic Medicine for Inhibitory Effects on Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Protease", *Phytotherapy Research*, 9, 180-184 (1995).
59. **Kim, H.J., Lee, J.S., Woo, E., Kim, M.K., Yang, B.S., Yu, Y.G., Park, H., Lee, Y.S.,** "Isolation of Virus-Cell Fusion Inhibitory Components from *Eugenia caryophyllata*", *Planta Med.*, 67, 277-279 (2001).
60. **Hussein, G., Miyashiro, H., Nakamura, N., Hattori, M., Kaveahata, T., Otake, T., Kakiuchi, N., Shimotohno, K.,** "Inhibitory Effects of Sudanese Plant Extracts on HIV-1 Replication and HIV-1 Protease", *Phytotherapy Research*, 13, 31-36 (1999).
61. **Yoshida, T., Ito, H., Hatano, T., Nakanishi, T., inada, A., Murata, H., Inatomi, Y., Matsuura, N., Ono, K., Nakane, H., Noda, M., Lang, F.A., Murata, J.,** "New Hydrolyzable Tannins, Shephagenins A and B. From *Sepherdia argentea* as HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors", *Chem.Pharm. Bull*, 44, 1436-1439 (1996)
62. **Matsuse, I.T., Nakabayashi, T., Lim, Y.A., Hussein, G.M.E., Miyashiro, H., Kakiuchi, N., Hattori, M., Stardjo, S., Shimotohno, K.,** "A Human Immunodeficiency Virus Protease Inhibitory Substance from *Svvietenia mahagoni*", *Phytotherapy Research*, 11, 433-436 (1997).
63. **Nishizawa, M., Yamagishi, T., Dutschman, G.E., Parker, W.B., Bodner, A.J., Kilkuskie, R.E., Cheng, Y., Lee, K.,** "Anti-AIDS Agents, 1.¹ Isolation and Characterization of Four New tetragalloylquinic Acids as a New Class of HIV Reverse Transcriptase Inhibitors from Tannic Acid", *J. Nat. Prod.*, 52, 762-768 (1989).

64. **Yang, X., Zhao J., Cui, Y., Liu, X., Ma, C., Hattori, M., Zhang, L.,** "Anti-HIV-1 Protease Triterpenoid Saponins from the Seeds of *Aesculus chinensis*", *J. Nat. Prod.*, **62**, 1510-1513(1999).
65. **Xu, H., Zeng, F., Wan, M., Sim, K.,** "Anti-HIV Triterpene Acids from *Geum japonicum*", *J. Nat. Prod.*, **59**, 643-645 (1996).
66. **Konoshima, T., Yasuda, I., Kashiwada, Y., Cosentino, L.M., Lee, K.,** "Anti-AIDS Agents, 21.¹ Triterpenoid Saponins as Anti-HIV Principles from Fruits of *Gleditsia japonica* and *Gymnocladus chinensis*, and A Structure-Activity Correlation", *J. Nat. Prod.*, **58**, 1372-1377 (1995).
67. **Mori, K., Sakai, H., Suzuki, S., Akutsu, Y., Ishikawa, M., Imaizumi, M., Tada, K., Aihara, M., Sawada, Y., Yokoyama, M.,** "Preliminary Evidence for Inhibitory Effect of Glycyrrhizin on HIV Replication in Patients with AIDS", *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **162** (2), 183-193 (1990).
68. **Ikegami, N., Kinoshita, S., Kanasaki, T., Uno, K., Akatani, K., Kishida, T.,** "Evaluation of Long-term Treatment with Glycyrrhizin and of Combination Therapy with Glycyrrhizin and AZT or DDI on HIV-1 Carriers", *Antiviral Research*, **30** (1), A33 (1996).
69. **Hayashi, K., Hayashi, H., Hiraoka, N., Ikeshiro, Y.,** "Inhibitory Activity of Soyasaponin II on Virus Replication *in vitro*", *Planta Med.*, **63**, 102-105 (1997).
70. **Kashiwada, Y., Wang, H., Nagao, T., Kitanaka, S., Yasuda, I., Fujioka, T., Yamagishi, T., Cosentino, L.M., Kozuka, M., Okabe, H., Ikeshiro, Y., Hu, C, Yeh, E., Lee, K.,** "Anti-AIDS Agents. 30. Anti-HIV Activity of Oleanolic Acid, Pomolic Acid, and Structurally Related Triterpenoids"¹ *J. Nat. Prod.*, **61**, 1090-1095 (1998).
71. **Kashiwada, Y., Nagao, T., Hashimoto, A., Ikeshiro, Y., Okabe, H., Cosentino, L.M., Lee, K.,** "Anti-AIDS Agents 38. Anti-HIV Activity of 3-O-Acyl Ursolic Acid Derivatives"¹, *J. Nat. Prod.*, **63**, 1619-1622 (2000).
72. **Chen, D., Zhang, S., Wang, H., Zhang, S., Sun, Q., Cosentino, L.M., Lee, K.,** "Novel Anti-HIV Laniclactone C and Related Triterpenes from *Kadsura lancilimba*", *J. Nat. Prod.*, **62**, 94-97 (1999).

73. Hasegawa, H., Matsumiya, S., Uchiyama, M., Kurokavva, T., Inouye, Y., Kasai, R., Ishibashi, S., Yamasaki, K., "Inhibitory Effect of Some Triterpenoid Saponins on Glucose Transport in Tumor Cells and Its Application to in vitro Cytotoxic and Antiviral Activities", *Planta Med.*, 60, 240-243 (1994).
74. Li, H., Sun, N., Kashiwada, Y., Sun, L., Snider, J.V., Cosentino, L.M., Lee, K., "Anti-AIDS Agents, 9.¹ Suberosol, A New C₃₁ Lanostane-Type Triterpene and Anti-HIV Principle from *Polyalthia suberosa*", *J. Nat. Prod.*, 56, 1130-1133 (1993).
75. Ito, J., Chang, F.R., Wang, H., Park, Y.K., Ikegaki, M., Kilgore, N., Lee, K.H., "Anti-AIDS Agents. 48. Anti-HIV Activity of Moronic Acids Derivatives and the New Melliferone- Related Triterpenoid Isolated from Brazilian Propolis", *J. Nat. Prod.*, 64, 1278-1281 (2001)
76. Sun, H., Qui, S., Lin, L., Wang, Z., Lin, Z., Pengsuparp, T., Pezzuto, J.M., Fong, H.H.S., Cordell, G.A., Farnsworth, N.R., "Nigranoic Acid, a Triterpenoid from *Schisandra sphaerandra* That Inhibits HIV-1 Reverse Transcriptase", *J. Nat. Prod.*, 59, 525-527 (1996).
77. Fujioka, T., Kashiwada, Y., Kilkuskie, R.E., Cosentino, L.M., Ballas, L.M., Jiang, J.B., Janzen, W.P., Chen, I., Lee, K., "Anti-AIDS Agents, 11.¹ Betulinic Acid and Platanic Acid as Anti-HIV Principles from *Syzygium claviflorum*, and the Anti-HIV activity of Structurally Related Triterpenoids", *J. Nat. Prod.*, 57, 243-247 (1994).
78. Chen, K., Shi, Q., Kashiwada, Y., Zhang, D., Hu, C, Jin, J., Nozaki, H., "Anti-AIDS Agents, 6 . Salaspermic Acid, an Anti-HIV Principle From *Tripterygium wilfordii*, and the Structure-Activity Correlation with its Related Compounds", *J. Nat. Prod.*, 55, 340- 346 (1992).
79. Ma, C, Nakamura, N., Hattori, M., Kakuda, H., Qiao, J., Yu, H., "Inhibitory Effects on HIV-1 Protease of Constituents from the Wood of *Xanthoceras sorbifolia*", *J. Nat. Prod.*, 63, 238-242(2000).

Başvuru Tarihi: 18.09.2002

Kabul Tarihi: 24.02.2003