

ANTİVİRAL ÖZELLİKLERİ BAKIMINDAN TIBBÎ VE AROMATİK BİTKİLERİN ÖNEMİ

Prof. Dr. Hakan YILDIRIM

Giriş

Bulaşıcı hastalıklar; vücuda giren bakteri, virüs, mantar veya parazit gibi küçük organizmaların sebep olduğu hastalıklardır. Bunlardan. İnsanlık önceki yıllarda ortaya çıkan ancak çok daha küçük alanlarda etkili olan SARS, MERS, EBOLA gibi viral epidemilerle karşı karşıya kalmıştır. Ancak özellikle Çin'in Vuhan kentinde 2019 yılı Aralık ayında ortaya çıkan Koronavirüs (Covid-19) salgını dört ay gibi oldukça kısa bir sürede ülkemiz dâhil tüm dünyaya yayılmış ve nihayetinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından bir küresel salgına dönüştüğü bildirilmiştir. Bugün itibarıyla salgının yayılmadığı ülke neredeyse kalmamıştır.

Viral hastalıklar için spesifik tedavinin bulunmaması ve bir çok ilacın kısıtlı terapötik etkinliğe sahip olması nedeniyle, önleyici tedbirler olarak aşılar bağımlılığa yol açmıştır (Simoni ve ark, 2007). Bu hastalıkların genel tedavisi çeşitli ilaçları kapsamakla birlikte; hem bazı patojenik virüslerin dirençli tipleri durumu zorlaştırmakta hem de bu ilaçların hastalar üzerinde bazı ciddi yan etkileri bulunduğu bildirilmektedir (Al-Ali ve El-Badry, 2010). Günümüzde ilaçlara etken madde üretimi amacıyla kaynak olarak kullanılmasının yanında, birçok farmakolojik etkiye sahip etkin madde içeren kök, tohum, kabuk, çiçek, yaprak, meyve ve rizom gibi bitki kısımlarından elde edilen alkaloid, glikozit, enzim, selüloz, reçine, zambak, yağ, esans ve tanen gibi değişik yapıdaki maddelerin üretimi amacıyla tıbbî ve aromatik bitkilerden faydalanılmaktadır. Ayrıca terapötik potansiyellerinin ortaya çıkarılabilmesi için kapsamlı araştırma programları ile yeniden değerlendirilmektedir.

Modern tıp, ilaç ve kimya sanayindeki olağanüstü gelişmelere rağmen, alternatif tedavi metodları ve tıbbî bitkilerle tedavi hâlâ güncelliğini korumakta, hatta son yıllarda gelişmiş

ülkelerde giderek artan bir ilgi görmektedir (Arslan ve ark., 2015). Tıbbî bitkiler, tarih öncesi çağlardan beri geleneksel sağlık sistemlerinde kullanılmaktadır ve dünya nüfusunun büyük bir kısmı için hâlâ en önemli sağlık kaynağıdır. Dünya çapında insanların %70-80'inin temel sağlık ihtiyaçlarını karşılamak için geleneksel bitkisel ilaçlara güvendiği tahmin edilmektedir. Küresel olarak, milyonlarca insan sadece temel sağlık hizmeti için değil, aynı zamanda gelir sağlama ve geçim kaynaklarını artırmak için de tıbbî bitkilerden faydalanmaktadır (Uprety ve ark, 2012).

Geleneksel bitkisel ilaç kullanımının etno-farmakolojik bilgisi önemli bir bilgi kaynağı olmakla birlikte, standart yüksek hacimli rastgele tarama yöntemiyle biyoaktif bileşiklerin tanımlanması bakımından da çok daha etkili olduğu gösterilmiştir (Faral-Tello ve ark, 2012). Bir bitkinin tıbbî bitki olarak adlandırılması için biyolojik aktivitesinin etno-botanik olarak raporlanması veya bilimsel olarak belirlenmesi gerekir (Ayoka ve ark, 2008). Dünya çapında farklı geleneksel ilaç sistemlerinde halk sağlığı ile ilişkili hastalıkları tedavi etmek için çeşitli terapötik ajanların kaynağı olarak işlev görebilecek farklı tipte kimyasal bileşikler içeren çeşitli tıbbî bitkiler bulunmaktadır (Hudson, 2009).

Tıbbî ve aromatik bitkiler, hastalıkları önlemek, sağlığı sürdürmek veya hastalıkları iyileştirmek için ilaç olarak kullanılan bitkilerdir. Tıbbî bitkiler, beslenme, kozmetik, vücut bakımı, tütsü veya dini törenler gibi alanlarda yer alırken, aromatik bitkiler ise, güzel koku ve tat vermeleri için kullanılmaktadır (Arslan ve ark, 2015). Son yıllarda tıbbî bitkilerin öneminin artmasının bir nedeni de, hastalık yapan mikroorganizmaların sentetik maddelere dayanıklı yeni ırklar geliştirmesidir. Tıbbî bitkilerden yapılan preparatlar çok yönlü etkiye sahip olduklarından yeni ırklara karşı etkili bulunmaktadır. Bu nedenle, tekrar bitkisel preparatlara bitkisel etkin maddeye sahip formüllere dönüşmeye başlanmıştır. İç ve dış piyasada değerlendirilen bitki türlerinin önemli bir kısmı genellikle doğal floradan toplanmaktadır. Ancak son zamanlarda, bu bitkilerin tarımına olan ilgiye artış meydana geldiği görülmektedir. Ayrıca, bazı türlerin evlerde saksıda yetiştirilmesine, hobi bahçelerinde ve peyzaj alanlarında da yer verilmesine başlanmıştır (Ceylan, 1995).

Tıbbî bitkilere olan talebin artması, tıbbî bitkilerin tarımını gündeme getirmiş ve bu bitkileri kültüre alma çalışmaları başlatılmış ve bazılarında da önemli gelişmeler kaydedilmiştir (Anonim, 2005). Ülkemizde doğadan toplanan tür ve çeşitler ile birlikte iç piyasada ticarete konu olan bitki sayısı yaklaşık 350 kadardır. Bu bitkilerden de yaklaşık 100 kadarının ihracatı yapılmaktadır. Yıllar içinde değişim göstermekle birlikte Türkiye'de 20 çeşit tıbbî ve aromatik bitkinin 1.3 milyon dekar alanda tarımı yapılmaktadır. Üretim miktarı bakımından siyah çay, kırmızıbiber, haşhaş, kimyon, nane, kekik, yağlık gül ve anason ilk sıralarda yer almaktadır (Temel ve ark, 2018) Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre yaklaşık 20.000 bitki tıbbî amaçlar için kullanılmaktadır. Anadolu'da yetişen yaklaşık 10 bin bitki türünden, ancak 500 kadarının ilaç hazırlama amacıyla kullanıldığı belirlenmiştir (Baydar, 2009). D

ünyada bitkisel droglar için başlıca ticaret merkezleri Çin, Almanya, ABD, Fransa, İtalya, Japonya, İspanya, İngiltere ve Hong Kong'dur (Arslan, 1990). Türkiye florası, belirlenen 10.000'in üzerinde bitki çeşidi ile Avrupa'nın tamamının sahip olduğu bitki sayısına (yaklaşık 12.000) yakın olup, büyük bir çeşitlilik ve zenginlik göstermektedir. Floranın 1/3'ünü

aromatik bitkiler oluşturmakta olup, 3.000 kadar bitki de endemiktir. Aktarlarda satılan bitki sayısı 300 civarında olup 70-100 kadar bitkinin ihracatı yapılmaktadır (Baydar, 2005). Özellikle 1990'lı yıllardan sonra, tıbbî ve aromatik bitkilerin yeni kullanım alanlarının bulunması ve doğal ürünlere olan talebin artmasıyla birlikte bu bitkilerin kullanım hacmi her geçen gün artmaya devam etmektedir (Sarı ve Oğuz, 2000). Bitkisel ürünlerin, sentetik ilaçların aksine çok az yan etki göstermesi, güvenli ve sağlıklı ürünler olarak kabul edilmesi de pazar payının büyümesine yardımcı olan önemli bir faktördür. Bitkisel ürünler ve ilaçlar son on yıl içerisinde, dünya genelindeki ekonomik durgunluğa rağmen kayda değer büyüme göstermiştir (Bayram ve ark., 2010). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tıbbî bitkilerin kullanımını ekonomik sebeplerle ilaçlara alternatif olarak düşünülmesi yanında, ülkelerin kendi kültürleri ve doğal kaynaklarıyla uyumlu bir sağlık teknolojisi geliştirmeleri ve gelişmiş ülkelere bağımlılıktan kurtulmaları açısından da önemli bulunmaktadır. Ayrıca gelişmiş ülkeler bu tedavi metot ve sistemlerinin önemli bir kısmını Geleneksel tıp, alternatif tıp, tamamlayıcı tıp adı altında benimsemiş ve uygulamaya da koymuştur (Heide, 1991; Zhang, 2001; 2013).

Bitkisel Bir Yaklaşımla Antiviraller

Antiviral ajanlar, virüs replikasyonunu çeşitli basamaklarda inhibe eden virostatik ilaçlar; koruyucu veya terapötik bir etki üretebilen antikor dışındaki maddeler olarak da tanımlanabilmektedir. Virüsün hücreye bağlanması, genomun zarfından ayrılması, viral protein sentezi, nükleik asit sentezi, viral partiküllerin bir araya gelmesi ve hücre dışına çıkma gibi çeşitli replikasyon aşamaları antiviral ajanlar tarafından durdurulabilmektedir (Aktaş, 1997). Tüm dünyada, bitkisel ilaçlar geleneksel tıp sistemlerinin en önemli ilgi alanlarından biri olarak kabul edilmektedir. Son zamanlarda, tıbbî bitkiler, ilaç keşfinin kaynaklarından biri olarak önemli bir yere sahiptir. Günümüzde, geleneksel ilaçların terapötik özellikleri için kullanımı sadece gelişmekte olan ülkelerle sınırlı değildir. Gelişmiş ülkeler de bu tedavi metod ve sistemlerinin önemli bir kısmını farklı isimler altında benimsemiş ve uygulamaya koymuştur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yayınlanan bir rapora göre, kırsal alanlarda yaşayan insanların yaklaşık %80'i birinci basamak sağlık sistemi olarak tıbbî bitkilere ve yalnızca tıbbî bitkilerin geleneksel kullanımına dayanan uygulamalara bağlı olarak hareket etmektedir (Merina ve ark, 2012). Yine bir FAO raporuna göre, modern farmakopede kullanılan ilaçların en az %25'i bitkisel ürünlerden elde edilirken; bitkilerden izole edilen prototip bileşikler taklit edilerek daha birçok ilaç (sentetik analoglar) geliştirilmektedir. Bütün modern klinik ilaçların %50'sinden fazlası doğal ürünlerden elde edildiği için ilaç endüstrisinin uyguladığı ilaç geliştirme programlarında, doğal ürünlerin önemli bir rolü olduğu bildirilmektedir (Brokini ve Omotayo, 2012) Çeşitli virüslere karşı antiviral özelliklere sahip olan bazı tıbbî bitkiler Çizelge 1'de verilmektedir.

Çizelge 1. Çeşitli virüslere karşı antiviral özellikler gösteren bitkiler (Ruvali Pushpa ve ark, 2013'den düzenlenerek)

Virüs Adı	Antiviral Özelliklere Sahip Bitki	Referans
Herpes Simplex Virüsü (UçukVirüsü)	Kuş üzümü (<i>Carissa edulis</i>)	Mukhtar vd. 2008
	<i>Phyllanthusurinaria</i>	Rathore vd.2007
	Tavuskuşu çiçeği (<i>Caesalpinia pulcherrima</i>)	
	Maymun ekme ağacı (<i>Adansonia digitata</i>)	
	Ekinezya (<i>Echinacea</i>)	Ayoka vd.2008
	Çay bitkisi(<i>Camellia sinensis</i>)	Edziri vd.2011
	Kararlı sarmaşık (<i>Cissus quadrangularis</i>)	Devi vd.2009
	<i>Ardiasquamulosa</i>	Hafidh vd.2009
	<i>Artimisa princeps var. orientalis</i>	
	Keçi sakalı (<i>Astilberivularis</i>)	
	<i>Bergenia ciliate</i>	
	<i>Boussingaultiagracilis var pseudobaselloides</i>	
	Funda (<i>Cassiope fastigiata</i>)	
	<i>Centella asiatica</i>	
	<i>Holoptelia integrifolia</i>	
	Akdiken (<i>Malcluracochinchinensis</i>)	
	<i>Mangifera indica</i>	
	Zakkum (<i>Nerium indicum</i>)	
	Bin yıldız ağacı (<i>Serissa japonica</i>)	
	<i>Thymus linearis</i>	
	Sarımsak (<i>Allium sativum</i>)	
	<i>Swertia chirata</i>	
	Fesleğen (<i>Ocimum basilicum</i>)	
	Siyah itüzümü (<i>Solanum nigrum</i>)	
Herpes Simplex Virüs I	<i>Hypericum neurocalycinum</i>	Duman, 2012
	<i>Hypericum salsugineum</i>	
	<i>Hypericum kotschyanum</i>	
	<i>Rheum officinale</i>	
	Aloe vera (<i>Aloe barbadensis</i>)	

	Kırma topalak (<i>Rhamnusfrangula</i>)	Duman, 2012
	Ayı üzümü (<i>Rhamnuspurshianus</i>)	
	İskenderiye sinameki (<i>Cassia angustifolia</i>)	
	<i>Aglaia odorata</i>	Hafidh vd.2009
	<i>Astragalusmembranaceus</i> yada <i>Radix astragali</i>	
	<i>Agrimoniapilosa</i>	
	<i>Elytranthemaingayi</i>	
	<i>Elytrantheglobosa</i>	
	<i>Elytranthetubaeflora</i>	
	<i>Eucommiaulmoides</i>	
	Hint ormangülü(<i>Melastomamalabathricum</i>)	
	Baget ağacı (<i>Moringaoleifera</i>)	Gupta vd. 2010
	Çivili biber (<i>Piper aduncum</i>)	
	<i>Pithecellobiumdypearia</i>	Hafidh vd.2009
	Nar (<i>Punica granatum</i>)	
	<i>Scurullaferruginea</i>	
	<i>Ventilago denticulate</i>	
Human simplex virüs tipi II	Zehir beктаşı üzümü (<i>Withaniasomnifera</i>)	Devi vd.2009
Adenovirüs	Kırmızı cennet kuşu (<i>Caesalpinia pulcherrima</i>)	Rathore vd. 2007
	Çay bitkisi (<i>Camellia sinensis</i>)	Edziri vd. 2011
	<i>Artimisaiprincepsvar.orientalis</i>	Hafidh vd.2009
	<i>Ardisiasquamulosa</i>	
	<i>Boussingaultiagracilisvarpseudobaselloides</i>	
	Bin yıldız ağacı (<i>Serissa japonica</i>)	
	Fesleğen (<i>Ocimumbasilicum</i>)	
İnsan Adenovirüs Tip I	Siyah soya fasulyesi(<i>Black Soyabean extract</i>)	Rathore vd. 2007
Grip Virüsü	<i>Geranium sanguineam</i>	
	Çay bitkisi (<i>Camellia sinensis</i>)	
	<i>Cistus incanus</i>	
	Nar (<i>Punicagranatum</i>)	
	<i>Ekinezya(Echinacea)</i>	
	Elderberry extract	

	<i>Cistus incanus</i>	Hudson, 2009
	Çay bitkisi (<i>Camellia sinensis</i>)	Edziri, 2011
	<i>Allium oreoprasum</i>	Hafidh vd.2009
	<i>Androsacestrigilosa</i>	
	<i>Asparagus filicinus</i>	
	<i>Bergenia ligulata</i>	
	Çin ayvası (<i>Chaenomeles sinensis</i>)	
	Çin mumacı (<i>Myrica rubra</i>)	
	Zakkum (<i>Nerium indicum</i>)	
	<i>Verbascum Thapsus</i>	
	<i>Emblica officinalis</i>	Devi vd.2009
Grip A ve B virüsü	<i>Camellia sinensis</i>	Hudson, 2009
Grip A (H3N2) ve (H1N1) virüsü	<i>Prunum mume</i>	Hafidh vd.2009
Grip A (H3N2) ve B virüsü	Çin takke (<i>Scutellaria baicalensis</i>)	
Grip A (H3N2) virüsü	<i>Elsholtzia rugulosa</i>	
	Japon sarı kantaron (<i>Hypericum japonicum</i>)	
H1N1, H9N2, H5N1	Yeşil chireta (<i>Andrographis paniculata</i>)	Devi vd.2009
H1N1, H6N1	Zerdaçal (<i>Curcuma longa</i>)	
H3N2, H1N1	Avrupa siyah mürver (<i>Sambucus nigra</i>)	
İnsan, kuş, at Grip A virüsü	Kanlı sardunya (<i>Geranium sanguineum</i>)	Hudson, 2009
Parainfluenza virüsü tip 3, Vaccinia virüsü, Veziküler stomatit virüsü ve insan rinovirüsü tip 3	Sarımsak (<i>Allium sativum</i>)	Devi vd.2009
Hepatit B virüsü	Çin çimi (<i>Boehmeria nivea</i>)	Rathore vd. 2007
	<i>Polygonum cuspidatum</i>	
	<i>Picrorhiza kurroa</i>	Devi vd.2009
	Fesleğen (<i>Ocimum basilicum</i>)	
Hepatit C virüsü	<i>Saxifraga melanocentra</i>	Rathore vd. 2007
Polio virüs	Defne sedir (<i>Guazuma ulmifolia</i>)	
	<i>Stryphnodendron adstringens</i>	Hafidh vd.2009
	<i>Elytranthe maingayi</i>	
	<i>Elytranthe globosa</i>	
	<i>Elytranthe tubaeflora</i>	
	<i>Melastomum alabathricum</i>	

	Çivili biber (<i>Piper aduncum</i>)	Hafidh vd.2009
	<i>Scurulla ferruginea</i>	
Polio virüs tip 3, Vaccinia virüs, New castle hastalığı virüsü	Fesleğen (<i>Ocimum sanctum</i>)	Devi vd.2009
Viral Haemorrhagic Septicaemia Virüsü	Zeytin (<i>Olea europaea</i>)	Rathore vd. 2007
Şiddetli Akut Solunum Sendromu ile ilişkili Coronavirüs	Kırmızı örümcek zambak (<i>Lycoris radiata</i>)	
Vesicular Stomatitis Virüs	<i>Trichilia glabra</i>	Ayoka vd. 2010
Corona virüs	<i>Ekinezya (Echinacea)</i>	
Rhinovirüs	<i>Ekinezya (Echinacea)</i>	
Coxsackie virüs	<i>Ekinezya (Echinacea)</i>	
Coxsackie virüs B3	<i>Ardisiachinensis</i>	Hafidh vd. 2009
	<i>Plumbago zeylanica</i>	Devi vd. 2009
Dengue virüs	Yeşil chireta (<i>Andrographis paniculata</i>)	Tang vd. 2012
	Acı kavun (<i>Momordica charantia</i>)	
	Tay siyah zencefil (<i>Kaempferia parviflora</i>)	Hafidh vd. 2009
	<i>Stemona tuberosa</i>	
Dengue Virüs tipi 2	Hint leylak (<i>Azadirachta indica</i>)	Rathore vd. 2007
Bovine corona virüs ve Bovine rotavirüs	Çay bitkisi (<i>Camellia sinensis</i>)	Edziri vd. 2011
Rotavirüs, Cytomegalovirüs	<i>Astragalus membranaceus</i> yada <i>Radix astragali</i>	Hafidh vd. 2009
Cytomegalovirüs B1	<i>Bupleurum kanoi</i>	
Epstein - barr virüsü	<i>Camellia sinensis</i>	Edziri vd. 2011
	<i>Boesenbergia pandurata</i>	Hafidh vd. 2009
	Narenciye hystrix (<i>Citrus hystrix</i>)	
	Languas galanga yada <i>Alpinia galangal</i>	
Solunum sinsityal virüsü	<i>Ekinezya (Echinacea)</i>	Ayoka vd. 2010
	<i>Blumealaciniata</i>	Hafidh vd. 2009
	<i>Elephantopus scaber</i>	
	<i>Laggera pterodonta</i>	
	<i>Mussaenda pubescens</i>	
	Avustralya şemsiye ağacı (<i>Schefflera octophylla</i>)	
	Kafatasları (<i>Scutellaria indica</i>)	
	<i>Selaginellasinensis</i>	

Enterovirüs	Fesleğen (<i>Ocimum sanctum</i>)	Hafidh vd. 2009
	Kırmızı adaçayı (<i>Salvia miltiorrhiza</i>)	
İnsan immün yetmezlik virüsü	Taş kırıcı (<i>Phyllanthusamarus</i>)	Rathore vd. 2007
	Zencefil (<i>Zingiberofficinale</i>)	Devi vd. 2009
İnsan immün yetmezlik virüsü tip 1	Çay bitkisi (<i>Camellia sinensis</i>)	Edziri vd. 2011
	Ecklonia cava	Hafidh vd. 2009
	Yara otu (<i>Prunella vulgaris</i>)	
	Calotropisgigantea	Locher vd. 1996
	Deniz zehri ağacı (<i>Barringtoniaasiatica</i>)	
	Adransoniadigitata	
	Scaevolasericea	
	Hint kafur otu (<i>Plucheaindica</i>)	
	Mavi şafak (<i>Ipomoea congesta</i>)	
	Şişmiş kauna (<i>Cuscutasandwichiana</i>)	
	Hint cevizi (<i>Aleuritesmoluccana</i>)	
	Clermontiaaborescens	
	Ficus prolix	
	Dağ elması (<i>Eugenia malaccensis</i>)	
	Piper methysticum	
	Hint alıcı (<i>Raphiolepisindica</i>)	
	Hint dutu (<i>Morindacitrofolia</i>)	
	Psychotriahawaiiensis	
	Kopek üzümü (<i>Solanumniger</i>)	
	Pipturusalbidus	
HIV 1 proviral DNA	Afrika fesleğeni (<i>Ocimumgratissimum</i>)	Devi vd. 2009
Denovirüs	Fesleğen (<i>Ocimumbasilicum</i>)	

Sentetik İlaçlar ve Kullanım Amaçları

Viral enfeksiyonlar insanlar için büyük bir tehlike oluşturmakta ve belli oranlarda ölüme neden olabilmektedir. Geçmişte ölümcül virüsler dünyada salgınlara sebebiyet verirken; teknoloji, lojistik, ulaşım ve seyahat kolaylığının artması nedeniyle şu günlerde virüsün kıtalar ve ülkeler arasındaki bulaşma riski daha da fazladır. Virüslerin metabolik özellikleri nedeniyle, kontrol edilmesi zor ve viral hastalıkların tedavisi için nispeten az sayıda ilaç bu-

lanmaktadır (Perera ve Efferth, 2012). Viral enfeksiyonların tedavisi için kullanılan sentetik kimyasallar, dar bir etki spektrumuna, sınırlı terapötik etkiye, toksisite ve dirençli viral ırklar nedeniyle, genellikle tedavi için sınırlı ve yeterli olmayan bir etkiye sahiptirler (Fernandes ve ark, 2012). Kemoterapötik uygulamalar için, hedef virüse özgü olayların aydınlatılması ve bir dizi özel antiviral ajanın ortaya çıkmasıyla, virüs enfeksiyonları için spesifik bir kemoterapinin elde edilebileceği ve konukçu üzerinde zararlı etkiler meydana gelmeden virüs çoğalmasının bastırılabilirliği giderek daha anlaşılır hale gelmiştir. Virüsün hücreye bağlanması, genomun zarfından ayrılması, viral protein sentezi, nükleik asit sentezi, viral partiküllerin bir araya gelmesi ve hücre dışına çıkması gibi çeşitli replikasyon aşamaları kimyasal ilaç uygulamaları için hedef olarak seçilebilmektedir. Bazı sentetik ilaçlar ve bunların ilgili hedefleri Çizelge 2'de verilmektedir.

Antiviral formülasyonlar için asıl hedef; viral zarf ve membran proteindir. Zarfı virüsler söz konusu olduğunda, viral zarf antiviral kemoterapi uygulaması için iyi bir hedeftir. Çünkü bunların yok edilmesi virüsün yıkımına ve virüsün bulaşabilirliğinin azalmasına neden olacaktır. Antiviral formülasyonların geliştirilmesi amacıyla bir başka önemli hedef viral nükleik asitler olmuştur. Virüse özgü antiviraller; viral polimeraz veya proteaz gibi enzimleri hedeflemekte ve bu ajanlar genellikle yüksek (100-1000) terapötik endekslere (TI) sahiptir. Bu yaklaşım, viral proteinler / enzimler için kararsız olacak veya saçma kodlama verecek ve böylece kusurlu özelliğe sahip nükleik asitlerle kusurlu virüs bireylerinin oluşmasına yol açması nedeniyle ortaya çıkan virüsün virülansı sınırlandırılabilir (Abonyi ve ark, 2009). Bununla birlikte, yüksek özgüllüğe sahip ilaçların en önemli dezavantajı, ilaca hızlı bir virüs adaptasyonu ve meydana gelen mutasyonlara bağlı olarak ilaç direncinin gelişmesidir. Geniş spektrumlu antiviraller, ilaç direnci geliştirmeye daha az etkin olmakla birlikte; verimliliği genellikle bazı sitotoksisite ve antiviral etkiler arasında bir değişim göstermektedir (Boriskin ve ark, 2008). Nükleosid analogları ve diğer sentetik bileşikler geleneksel olarak antiviral ajanlar için birincil kaynaklardır. Antiviral sentetik ilaçların kullanımı genellikle yetersiz ve sınırlıdır. Mevcut antiviral ajanlara dirençli mutant virüsler tedavi sırasında ortaya çıkmakta veya bu ajanlar yüksek maliyetlerinin yanı sıra yan veya toksik etkilere neden olabilmektedir (Simoni ve ark, 2007).

Çizelge 2. Sentetik kimyasal ilaçlar ve hedefleri (Anonim, 2020'den düzenlenerek)

İlaç	Virüs	Kimyasal Tipi	Hedef
Vidarabine	Herpesvirüs	Nucleoside analogue	Virüs polimeraz
Acyclovir	Herpes simplex (HSV)	Nucleoside analogue	Virüs polimeraz
Gancyclovir ve Valcyte™ (valganciclovir)	Cytomegalovirüs (CMV)	Nucleoside analogue	Virüs polimeraz

Nükleosid-analog ters transkriptaz inhibitörleri (NRTI): AZT (Zidovudine), ddI (Didanosine), ddC (Zalcitabine), d4T (Stavudine), 3TC (Lamivudine)	Retrovirüs (HIV)	Nucleoside analogue	Ters transkriptaz
Nükleosid olmayan ters transkriptaz inhibitörleri (NNRTI): Nevirapine, Delavirdine	Retrovirüs (HIV)	Nucleoside analogue	Ters transkriptaz
Protease Inhibitors: Saquinavir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir	HIV	Peptide analogue	HIV proteaz
Ribavirin	Geniş spektrum: HCV, HSV, Kızamık, Kabakulak, Lassa ateşi	Triazole carboxamide	RNA mutagen
Amantadine / Rimantadine	Grip A	Tricyclic amine	Matrix protein / haemagglutinin
Relenza ve Tamiflu	Grip A ve B	Neuraminic acid mimetic	Nöraminidaz inhibitörü
Pleconaril	Picornavirüs	Small cyclic	Yapışmayı ve kaplamayı engeller
Interferons	Hepatitis B ve C	Protein	Hücre savunma proteinlerini aktif etme

Bitkisel Antiviral İlaçlar

Viral enfeksiyonların mevcut antiviral ilaçlarla tedavisi, hem viral direnç sorunu hem de latent virüs sorunuyla birlikte tekrarlayan enfeksiyonlarda görülen etkinlik çakışması nedeniyle yeterince sonuç alınamamasından dolayı, antiviral aktiviteye sahip yeni bileşiklerin araştırılmasına bulunan ihtiyaç her geçen gün artmaktadır (Sumithira ve ark, 2012). Doğal ürünlerin biyolojik özelliklerinin belirlenmesine yönelik araştırmalar iki şekilde yapılabilmektedir. Bunlardan birincisi klasik yöntem; fitokimyasal etkenlerin tesadüfe bağlı olarak rastgele ve tesadüfen geliştirilmesidir. İkincisi, geleneksel bilgi ve uygulamalara ya da antiviral ajanların keşfine alternatif bir tavır sergileyen etno-farmakolojiye, yani önemli farmakolojik-biyolojik aktivitelere sahip ve geleneksel kullanım öyküsü olan tıbbî bitkilerin araştırılmasıdır. Doğal ürünler, özellikle bulaşıcı hastalıkların tedavisi için kullanılabilecek aktif maddelerin önemli bir kaynağıdır. Bu bakımdan vasküler bitkiler (Damarlı-Çiçekli), yeni antiviral prototiplerin umut verici kaynakları olarak kullanılırken, özellikle tıbbî-aromatik bitkiler grubundaki çok farklı bitkilerden ekstrakte edilen bir dizi bileşik, antiviral aktivite göstermektedir. Çok sayıda virüse karşı in vitro aktivite gösteren bu bileşikler arasında tannenler, terpenler, flavonlar ve alkaloidler bulunmaktadır. Bitkilerden elde edilen antiviral bileşik sınıflarına ait bazı örnekler Çizelge 3'de verilmektedir. Etno-tıbbî temelli bitkiler üzerinde yapılan seçim ve çalışmaların, sentetik ürünlerin tarama ve geliştirme programlarından daha yüksek isabet oranlarını sağladığı bilinmektedir.

Çizelge 3. Bitkilerden elde edilen antiviral bileşiklerin ana sınıfları
(Kitazato ve ark, 2007'den düzenlenerek)

Bileşik	Aktivite/Hedef
Terpenoids	
Agastanol & Agastaquinone	Proteaz
Uvaol & Ursolic Asit	Proteaz
Garciosaterpene A, C	Ters transkriptaz; sinsiityumda inhibisyon
Vaticinone	Kopyalama engelleme
Betulinic Asit	Olgunlaşma engelleme
Glycyrrhizin	Enfeksiyon engelleme, sitopatik aktivite, replikasyon
Flavonoids	
Baicalin	Ters transkriptaz Enfeksiyon / giriş, replikasyon
Taxifolin (dihydroquercetin)	sitopatik aktivite engelleme
Epigallocatechin-3-gallate	Ters transkriptaz
Flavonoid glucuronide	Integrase
Biflavonoids (Ginkgetin)	Grip virüsü sialidaz
Tetrahydroxyflavone	Grip virüsü sialidaz
Coumarins	
Calanolide A	Ters transkriptaz
Polyphenols	
Polyphenolic complex	Grip virüsü
Alkaloids	
Thalimonine	Grip virüsü replikasyonu
Indole alkaloid	Grip virüsü replikasyonu
Lignans	
Rhinacanthin E, F	Grip virüsü

Bitkilerin tedavi amacıyla kullanılması neredeyse insanlık tarihi kadar eskidir. Amerikalı arkeolog Dr. Ralph Solecki'nin "Shanidar: The Firs Flower People" isimli kitabında belirttiğine göre insanlar, besin elde etmek ve sağlık sorunlarını gidermek için öncelikle bitkilerden faydalanmışlardır. Hakkari'nin hemen güneyinde Kuzey Irak'ta Şanidar Mağarası'nda 1957 yılında yapılan kazılarda bulunan ve bir şamana ait olduğu düşünülen mezarda, civanperçemi, kanarya otu, gül hatmi, peygamber çiçeği, ebegümece ve deniz üzümü gibi bitki türlerinin bulunduğu tespit edilmiştir. Günümüzden 60 bin yıl öncesine tarihlendirilen mezarda bulunanlar, bugün için bitki-insan ilişkisinin başlangıcına ait ilk veril olarak kabul edilmektedir (Anonim, 2014a; Kendir ve Güvenç, 2010; Arslan ve ark., 2015). Tıbbi bitkilerin tarihçesi eski olmakla birlikte bunlarla ilgili ilk yazılı kaynaklar Sümerlere ve Çinlilere aittir. Sümerlere ait olanı tabletler şeklinde olup, M.Ö. 4000, Çinlilere ait olanı da M.Ö 3700 yıllarında

rına tekabül etmektedir. İnsanlar başlangıçta kendi yörelerinde yetişen bitkileri tedavide kullanırken, zamanla ticaretin gelişmesine bağlı olarak diğer ülkelerde kullanılan bitkiler de tedavide kullanır olmuşlar, böylece drog ticareti de başlamıştır. Tıbbi bitkilerin kullanımı ve gelişimi daha ziyade tıp tarihi ile yakından ilgilidir. Yani insanoğlu var olduğu günden beri hastalık ve ölüm oranlarının azaltılması, hastalanan kişilerin tekrar sağlıklarına kavuşturulması için çeşitli çabalara girişmiştir. Bugün de yeterli bir sağlık hizmeti için dengeli bir beslenme, temizlik ve su temini ile koruyucu tedbirler öncelikli tedbirlerdir. Tedavi hastalıklardan sonraki düzenlemeler içerisinde yer almaktadır (Arslan ve ark. 2000). Bitkiler halk ilaçları olarak kullanılagelmiş ve etnobotanik literatür, yüzyıllardan beri viral kökenli olduğu bilinen hastalıklar için bitki özleri, infüzyonları ve tozlarının kullanımını tanımlamışlardır. Antiviral hedeflere sahip bazı potansiyel bitkiler Çizelge 4'te verilmektedir.

Çizelge 4. Bazı bitki türlerinin çeşitli virüslere karşı Antiviral hedefleri (Vijayan ve ark, 2004'ten düzenlenerek)

Virüs	Potansiyel Hedef	Duyarlı	Referans
Hepatit A virüsü	Virüs adsorpsiyonu ve konakçı hücreye nüfuz etme	Mentha longifolia (Lamiaceae)	Al-Ali vd. 2010
Hepatit A virüsü	Virüs adsorpsiyonu ve konakçı hücreye nüfuz etme	Ocimum basilicum (Lamiaceae)	
Coxsackie B virüsü	Virüs adsorpsiyonu ve konakçı hücreye nüfuz etme	Mentha longifolia (Lamiaceae)	
HIV	Proteaz	Agastache rugosa (Lamiaceae)	Kitazato vd. 2007
HIV	Proteaz	Crataegus pinnatifida (Rosaceae)	
HIV	Syncytium'da ters transkriptaz inhibisyonu	Garcinia speciosa (Clusiaceae)	
HIV	Kopyalama Engeli	Vatica cinerea (Dipterocarpaceae)	
HIV	Ters transkriptaz enfeksiyonu / Giriş, Replikasyon	Scutellaria baicalensis (Lamiaceae)	
HIV	Ters transkriptaz	Calophyllum lanigerum (Solanaceae)	
Grip virüsü	Sialidaz	Ginkgo biloba (Ginkgoaceae)	
Grip virüsü	Sialidaz	Scutellaria baicalensis (Lamiaceae)	
Grip virüsü	Virüs replikasyonu	Uncaria rhynchophylla (Rubiaceae)	Hudson vd. 2009
İnsan ve kuş için Grip A virüsü	Erken evre viral replikasyon	Geranium sanguineum (Geraniaceae)	

Grip virüsleri A ve B (grip A/B) (Orthomyxoviridae)	Hemaglutinin, Nöraminidaz	Echinaceae (Asteraceae)	Hudson vd. 2011
Solumun sinsityal virüsü (Paramyxoviridae)	Membran bileşenleri	Echinaceae (Asteraceae)	
Koronavirüsler (HcoV, SARS CoV) (Coronaviridae)	Membran bileşenleri	Echinaceae (Asteraceae)	
Rhinovirüs, Coxsackievirüs (Picornaviridae)	Virüs proteinleri, Replikasyon	Echinaceae (Asteraceae)	
Herpes virüsleri (HSV.1/2) (Herpesviridae)	Membran bileşenleri, virüs replikasyonu	Echinaceae (Asteraceae)	
Grip A ve B'nin çeşitli güçlükleri	Hemagglutinin, Nöraminidaz, Viral RNA sentezi ve virüs adsorpsiyonu	Camellia sinensis (Theaceae)	Hudson vd. 2009
İnsan ve kuş gribi virüsü	Virüse bağlanarak ve hücrelere girişi önleyerek erken evre virüs replikasyonu	Cistus incanus (Cistaceae)	
Herpes simpleks virüsü	Virüs replikasyonu	Caesalpinia pulcheerima (Fabaceae)	Chiang vd. 2003
Adenoidal-faringeal-konjonktival (APC) virüsü veya adenovirüs	İnhibe adenovirüs enfeksiyonu ve virülan adena proteinli	Camellia sinensis (Theaceae)	Friedman, 2007
Epstein-Barr virüsü	Inhibited the expression of EBV lytic protein	Camellia sinensis (Theaceae)	
HIV -1	HIV-1 zarfının glikoprotein aracılı membran füzyonunu bloke etme	Camellia sinensis (Theaceae)	
Grip virüsü	Viral hemaglutinin bağlı	Camellia sinensis (Theaceae)	

Dünyanın her yerinde, her kıtasında ve hemen hemen her ülkesinde çeşitli hayvan ve insan virüslerine karşı antiviral aktivite üzerine bir kısım çalışmalar yapılagelmektedir. Geleneksel tıp, bilgi birikimiyle birlikte, farmakolojik olarak aktif madde ve ilaçların rezervuarını buldururken; bitkiler ise kullanıma uygun çeşitli biyokimyasal ürünlerin sentezlenmesi ve bunların ekstraksiyon yoluyla çıkarılması bakımından önemlidir. Primer ve sekonder metabolitleri içeren bu fitokimyasallar; doğal pestisitler, tıbbî bileşikler, tad, koku, lif ve içecek olarak insanlar için sayısız faydaya sahiptir. Sekonder metabolitler bitkiler aleminde sınırlı dağılım göstermesi nedeniyle, bu bileşikleri primer metabolitlerden (amino asitler, şekerler, nükleotidler ve acil lipitler) ayırmaktadır. Zira, sekonder metabolitlere çoğu kez sadece belli bir bitki tür ya da yakın türlerinde rastlanırken, primer metabolitler bitkiler aleminin tüm

bireylerinde bulunur. Birincil metabolit, terapötik ilaçlar olarak kullanılan biyoaktif bileşikler için öncü bir görev üstlenmektedir.

Tıbbî bitkiler ayrıca terapötik öneme sahip uçucu yağlar açısından zengindir. Tıbbî ve aromatik bitkilerde farklı bitki kısımlarından oluşan droglar doğrudan kullanılabilir gibi, farklı yöntem ve kimyasallarla etken maddenin tamamen veya diğer kimyasallarla birlikte bitkiden ayrıştırılması da yoğun olarak kullanılan bir yöntemdir. Ekstraksiyon ve distilasyon işlemi adı verilen tekniklerle, kullanılan yöntemlere göre farklı şekillerde ekstrakt elde edilebilmektedir, uçucu yağlar, sabit yağlar, alkaloitler, fenolik ve boyar maddeler gibi endüstriyel değeri çok yüksek olan yükte hafif, pahada ağır ürünler ekstraksiyon veya ileri metotlarla elde edilmektedir.

Bitkisel ilaçların avantajları

Bitkisel ilaçların geniş bir reçeteye sahip olması esasen; etkinliğinin yüksek olması, yan etkisinin daha az olması ve nispeten düşük maliyetinden kaynaklanmaktadır. Şifalı bitkilerin çeşitli rahatsızlıklardaki terapötik uygulama ve kullanımlarının kolaylığı da ayrı bir avantaj olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle geleneksel tıp uygulayıcıları da bu bitkileri günlük uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) bir araştırmasına göre, geleneksel tıp sistemi uygulayıcıları Hindistan'daki hastaların yaklaşık %80'ini, Burma'da %85'ini ve Bangladeş'te %90'ını tedavi etmektedir. Geleneksel tıp sistemlerinde kullanılan Hint şifalı bitkilerinin astım, kronik nezle, soğuk algınlığı, öksürük, sıtma, dizanteri, nöbetler, diyabet, ishal, artrit, kusturma sendromu, cilt hastalıkları, böcek ısırması, aynı zamanda mide, karaciğer, kalp & immünolojik bozuklukların tedavisinde ve çeşitli hastalıklara yararlı olduğu ve başarılı bir şekilde uygulandığı bildirilmektedir (Prakash ve Gupta, 2005).

Antiviral Fitokimyasallarda Sitotoksik Etkinin Belirlenmesi

Fitokimyasal maddelerin sitotoksikite çalışmalarının yapılabilmesi için bitkilerdeki etken maddelerin uygun çözücülerle özütlerin elde edilmesi gerekir. Ekstraksiyon ve distilasyon işlemi adı verilen tekniklerle, kullanılan yöntemlere göre farklı şekillerde ekstrakt elde edilebilmektedir. Uçucu yağlar, sabit yağlar, alkaloitler, fenolik ve boyar maddeler gibi endüstriyel değeri çok yüksek olan yükte hafif, pahada ağır ürünler ekstraksiyon veya ileri metotlarla elde edilmektedir. Distilasyon veya ekstraksiyon işlemlerinde su ve kimyasal organik çözücüler (etanol, metanol, hekzan, petrol eteri, aseton vb.) kullanılmaktadır.

Sitotoksik değerlendirme, yeni ve güçlü antiviral ilaç geliştirme çalışmalarının çok önemli ve ayrılmaz bir parçasıdır. Güçlü bir antiviral aktiviteye sahip yeni bir formülasyonun, herhangi bir toksisite etkisi olmadığı kanıtlanmalıdır. Bu amaçla uygun bir hücre kültürü sistemindeki sitotoksikite deneyleri yapılmalıdır. Sitotoksikite, incelenen maddenin dozuna ve maruziyet süresine bağlı olarak hücrelere değişik derecelerde zarar veren bir olaydır. Hücre temelli sitotoksikite çalışmaları, gerek uygulama kolaylığı, gerekse in vivo çalışmalardan elde edi-

len verilerle uyum göstermesi nedeniyle, hayvan deneylerine alternatif olarak doğmuş ve toksikoloji laboratuvarlarında sıkça tercih edilir hale gelmiştir (Riss ve Moravec, 2004; Okur ve Aksoy, 2017). Yapılan sitotoksisite çalışmasının tipi ne olursa olsun, önemli olan çalışma sonundaki canlı/ölü hücre miktarının belirlenmesidir (Riss ve ark., 2006). Sitotoksisite belirleme metodları genel olarak kolorimetrik, lüminesans ve enzimatik yöntemlerdir (Fan ve Wood, 2007).

Sonuç

Viral enfeksiyonlara karşı hâlen etkili bir ilaç geliştirilemediği için bu hastalıklar önemli bir sağlık sorunu olarak kalmaya devam etmektedir. Virüs molekülleri canlı organizmaya girerek vücudun bağışıklık sistemini yenmeleri hâlinde vücutta yayılmalarını önlemek neredeyse imkânsız hale gelmektedir. Virüsler kopyalanma için konukçu hücrenin metabolik safhalarını yönetirler. Fakat virüslerin ancak tek mod ile kopyalama işlemi yapabildikleri bilinir; bu da onların kolayca bertaraf edilebilmelerini sağlamaktadır. Günümüzde virüsün kopyalanmasını önlemek için sentetik ilaçlar kullanılmaktadır. Fakat ilaç tedavisindeki zorluk; düşük verimlilik, sitotoksisite ve virüslerin ilaçlara karşı bağışıklık kazanmasından ileri gelmektedir. Bir diğer antiviral tedavi ise aşılama, fakat çoğu zaman yeterince koruma sağlamaması sebebiyle bu da henüz gelişimini tamamlamamış bir metottur (Sohail ve ark, 2011; Güçlü ve Yüksel, 2017). Yeni ve etkili antiviral tedaviler için antiviral özelliklere sahip yeni formülasyonların geliştirilmesine acil ve yoğun ihtiyaç duyulmaktadır.

Yapılan bilimsel araştırma ve uygulama çalışmaları incelendiğinde bitkilerde çok sayıda antiviral etkili bileşiklerin bulunduğunu görülmektedir. Antiviral aktiviteye sahip bu yapılar farklı sınıflardan olan kumarinler, flavonoidler, tanenler, alkaloidler, lignanlar, terpenler, antirakinonlar, polisakkaritler, proteinler ve peptitlerdir. Bitkilerde birçok etkin bileşikler izole edilmiş ve tanımlanmıştır. İnsan kullanımı için gerçek potansiyelinin ortaya çıkarılabilmesi amacıyla çok daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Bu çalışma ile birçok bitki ekstraktının zengin bir tıbbî ve potansiyel hedef kaynağı olduğunu ortaya konulmaya çalışılmıştır. Farmasötik ilaçların olumsuz yan etkilerinden yoksun olmasının yanı sıra, gelişmiş bitkisel formüller, sentetik muadillerinden doğal olarak daha güvenli, daha etkili ve daha ucuz olma eğilimindedir. Tıbbî bitkilerin daha ileri araştırmalarla çalışılarak, patojenik virüsler tarafından oluşturulan tehditlerin ortadan kaldırılması için yeni ürün, ilaç ya da ajan adına ne denilirse denilsin, acil geliştirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Abonyi DO, Adikwu MU, Esimone CO and Ibezim EC, (2009). Plants as source of antiviral agents. *African Journal of Biotechnology*; 8(17): 3989- 3994.
- Aktaş, F., (1997). Antiviral Ajanlar. *Flora*, 4:227-235.
- Al-Ali KH and El-Badry AA. (2010). Anti-viral activity of two Labiatae plants Naana Hassoi, Habak and Basil Rahan, of Al Madiyah Almunawarah. *Journal of Medicine and Biomedical Sciences*; 1-7.
- Anonim (2014). Shanidar, the cave in Iraq with Neandertal remains discovered by Dr Ralph Solecki. <http://donsmaps.com/clancave.html>.
- Anonim, (2005). Medicinal and Aromatic Plants Working Group-ECP/GR.
- Anonim, (2020). Microbiologybytes.com; homepage on internet. Virology: Antivirals: Antiviral Drugs, Available from: <http://www.microbiologybytes.com/virology/Antivirals.html>. Updated 2009; 08.
- Arslan N, Baydar H, Kızıl S, Karik Ü, Şekeroğlu N, Gümüşçü A (2015). Tıbbî ve Aromatik Bitkiler Üretiminde Değişimler ve Yeni Arayışlar. TMMOB Ziraat Mühendisliği VIII. Teknik Kongresi, 12-16 Ocak, Bildiriler Kitabı-1, Sayfa 483-505, Ankara.
- Arslan N, Gürbüz B, Özcan S (2000). Türkiye'de Doğal Bitkilerin Kullanımı ve Ticareti. *Ekin D.12*: 98-102.
- Arslan, N., (1990). Tıbbî Bitkilerin Kültürü ve Önemi. *Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Dergisi*, Sayı: 53, Ankara.
- Ayoka AO, Akomolafe RO, Akinsomisoye OS and Ukponmwan OE (2008). Medicinal and economical value of *Spondias mombin*. *African Journal of Biomedical Research*; 11: 129-136.
- Baydar, H., (2005). Tıbbî, Aromatik ve Keyf Bitkileri Bilimi ve Teknolojisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Ziraat Fakültesi, SDÜ No:51, Isparta.
- Baydar, H., (2009). Tıbbî ve Aromatik Bitkiler Bilimi ve Teknolojisi (Genişletilmiş 3. Baskı). Süleyman Demirel Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Tarla Bitkileri Bölümü, Yayın No:51, Isparta.
- Bayram, E., Kırıcı, S., Tansı, S., Yılmaz, G., Arabacı, O., Kızıl, S., Telci, İ., (2010). Tıbbî ve Aromatik Bitkiler Üretimini Artırılması Olanakları. Ziraat Mühendisliği VII. Teknik Kongresi, Ankara.
- Boriskini YS, Leneva IA, Pécheur EI and Polyak SJ. *Arbidol* (2008). A Broad Spectrum Antiviral Compound that Blocks Viral Fusion. *Current Medicinal Chemistry*; 15(5): 1-9.
- Borokini TI and Omotayo FO. (2012). Photochemical and ethnobotanical study of some selected medicinal plants from Nigeria. *Journal of Medicinal Plants Research*; 6(7): 1106-1118.
- Ceylan, A, (1995). Tıbbî Bitkiler I. Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları No:312, III. Baskı, İzmir.
- Devi B Parimala and Manoharan K. (2009). Anti Viral Medicinal Plants – An Ethnobotanical Approach. *Journal of Phytology*; 1(6): 417-421.
- Duman R. (2012). Antitherpetic activity of some endemic *Hypericum* species in Turkey. *African Journal of Biotechnology*; 11(5): 1240-1244.
- Edziri H, Mastouri M, Mahjoub MA, Ammar S, Mighri Z, Gutmann L and Aouni M. (2011). Antiviral activity of leaves extracts of *Marrubium alysson* L. *Journal of Medicinal Plants Research*; 5(3): 360-363.
- Fan F, Wood KV, (2007). Bioluminescent assays for highthroughput screening. *Assay Drug Dev Techn*, 5, 1, 127-136.
- Faral-Tello P, Mirazo S, Dutra C, Perez A, Geis-Asteggiane L, Frabasile S, Koncke E, Davyt D, Cavallaro L, Heinzen H and Arbiza J. (2012) Cytotoxic, virucidal and antiviral activity of South American Plant and Algae extracts. *The Scientific World Journal*; 174837: 1-5. <http://dx.doi.org/10.1100/2012/174837P-Mid:22619617> PMID:3349323.
- Fernandes MJB, Barros AV, Melo MS and Simoni IC. (2012) Screening of Brazilian plants for antiviral activity against animal herpesviruses. *Journal of Medicinal Plants Research*; 6(12): 2261-2265.
- Gupta YK, Briyal S and Gulati A.(2010) Therapeutic Potential of Herbal Drugs in Cerebral Ischemia. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*; 54(2): 99-122. PMID:21090528
- Güçlü, İ., Yüksek, V., (2017). Fitoterapide Antiviral Bitkiler. *Deneyel Tıp Dergisi* 7 (13): 25-34.

- Hafidh RR, Abdulmir AS, Jahanshiri F, Abas F, Bakar F Abu and Sekawi Z. (2009) Asia is the Mine of Natural Antiviral Products for Public Health. *The Open Complementary Medicine Journal*; 1: 58-68.
- Heide, L., (1991). Traditionelle Arzneipflanzen in der Gesundheitsversorgung der Dritten Welt: Möglichkeiten und Grenzen. *Zeitschrift für Phytotherapie* 12, 1-8.
- Hudson JB. (2009) The use of herbal extract in use control of influenza. *Journal of Medicinal Plants Research*; 3(13): 1189-1195.
- Kendir, G., Güvenç, A. (2010). Etnobotanik ve Türkiye’de yapılmış etnobotanik çalışmalara genel bir bakış. *Hacettepe Üni. Eczacılık Fak.Dergisi.* 30(1), 49-80.
- Kitazato K, Wang Y and Kobayashi N. (2007) Viral infectious disease and natural products with antiviral activity. *Drug Discovery and Therapeutics*; 1(1): 14-22.
- Locher CP, Witvrouw M, Béthune MPD, Burch MT, Mower HF, Davis H, Lasure A, Pauwels R, Clercq EDE and Vlietinck AJ. (1996) Antiviral activity of Hawaiian medicinal plants against human immunodeficiency virüs type-1. *Phytomedicine*; 2(3): 259-264.
- Merina N, Chandra KJ and Jibon K. (2012) Medicinal plants with potential anticancer activities: A Review. *International Research Journal of Pharmacy*; 3(6): 26-30.
- Mukhtar M, Arshad M, Ahmad M, Pomerantz RJ, Wigdahl B and Parveen Z. (2008) Antiviral Potential of medicinal plants. *Virüs Researcrh*; 131: 111-120.
- Okur, O., Aksoy, A., (2017). In Vitro Sitotoksitesite Testleri. *Harran Üniv Vet Fak Dergisi* 6 (1): 112-118.
- Perera C and Efferth T. (2012) Antiviral medicinal herbs and phytochemicals. *Journal of Pharmacognosy*; 3(1): 45-48.
- Rathore B, Mahdi AA, Paul BN, Saxena PN and Das SK. (2007) Indian Herbal Medicines: Possible Potent Therapeutic Agents for Rheumatoid Arthritis. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*; 41: 12 17. <http://dx.doi.org/10.3164/jcbn.2007002PMid:18392103 PMCID:2274991>
- Riss TL, Moravec RA, (2004). Use of multiple assay endpoints to investigate the effects of incubation time, dose of toxin, and plating density in cell-based cytotoxicity assays. *Assay Drug Dev Techn*, 2, 1, 51- 62.
- Riss TL, Moravec RA, O’Brien MA, Hawkins EM, Niles A, (2006): Homogeneous multiwell assays for measuring cell viability, cytotoxicity, and apoptosis. In “Handbook Of Assay Development In Drug Discovery”, Ed; Minor LK, CRC Press, Florida, USA.
- Sarı, AO., Oğuz, B., (2000). Türkiye ve Dünyada Bazı Tıbbî, Kokulu ve Baharat Bitkilerinin Yeri ve Önemi, Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü, Yayın No: 98, İzmir.
- Simoni IC, Manha APS, Sciessere L, Hoe VMH, Takinami VH and Fernandes MJB. (2007) Evaluation of antiviral activity of Brazilian Cerrado plants against animal animal virüs. *Virüs Review and Research*; 12: 1-17.
- Sohail MN, Rasul F, Karim A, Kanwal U, Attitalla IH, (2011). Plant as a Source of Natural Antiviral Agents. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*; 6: 1125-1152.
- Sumithira P, Mangala SD, Sophie AM and Latha CP. (2012) Antiviral and antioxidant activities of two medicinal plants. *International Journal of Current Science*; 256-261.
- Tang Leon IC and Ling Anna PK. (2012) Screening of anti dengue activity in methanolic extracts of medicinal plants. *BMC complementary and alternative medicine*; 12: 3.
- Temel, M., Tinmaz, A. Bircan., Öztürk, M., Gündüz, O., (2018). Dünyada ve Türkiye’de Tıbbî-Aromatik Bitkilerin Üretimi ve Ticareti. *KSÜ Tarım ve Doğa Dergisi* 21(Özel Sayı): 198-214, 2018.
- Uprety Y, Asselin H, Dhakal A and Julien N. (2012) Traditional use of medicinal plants in the boreal forest of Canada: review and perspectives. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine* 8: 7. <http://dx.doi.org/10.1186/1746-4269-8-7PMid:22289509 PMCID:3316145>.
- Vijayan P, Raghu C, Ashok G, Dhanaraj SA and Suresh B. (2004). Antiviral activity of medicinal plants of Nilgiris. *Indian Journal of Medical Research* ; 120: 24-29.
- Zhang, X., (Edit) (2001). WHO Legal Status of Traditional Medicine and Complementary/ Alternative Medicine: A Worldwide Review Geneva.
- Zhang, X., (Edit) (2013). WHO Traditional Medicine Strategy: 2014-2023. Geneva.