



Derleme makalesi / Review article

## Flavonoidler ve Biyolojik Aktiviteleri

Dilek Nur Bestil<sup>1a</sup>, Hamdi Uysal<sup>2b\*</sup><sup>1</sup> Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik Biyokimyası Anabilim Dalı, Dışkapı, Ankara, Türkiye.<sup>2</sup> Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Dışkapı, Ankara, Türkiye.

## MAKALE BİLGİSİ:

## ARTICLE INFORMATION:

## Geliş / Received:

27.12.2022

## Revizyon/Revised:

25.01.2023

## Kabul / Accepted:

03.02.2023

## ORCID:

<sup>a</sup> 0000-0003-1565-1466<sup>b</sup> 0000-0002-2289-1815

## Flavonoids and Biological Activities

## Abstract:

Flavonoids; They are polyphenolic phytochemicals found in plant diets consumed in daily life. They have many biological properties such as comprehensive antibacterial, hepatoprotective, antiinflammatory, anticancer and antiviral agents that support human and animal health and help reduce the risk of disease. Because of these properties, plants containing these compounds have been used to treat different diseases from past to present.

Today, many pharmacological agents used to treat diseases bring with them various side effects. In order to minimize these possible side effects, drugs can be used in combination with various flavonoids or for the treatment of disease with flavonoid administration alone. In order to apply flavonoids in diseases, it is necessary to know their chemical structures and their bioavailability in metabolism. In this review, various biological activities of flavonoids will be examined.

**Keywords:** anticancer, antiviral, flavonoids

## Flavonoidler ve Biyolojik Aktiviteleri

## Özet:

Flavonoidler; günlük hayatta tüketilen bitkisel diyetlerde bulunan polifenolik fitokimyasallardır. İnsan ve hayvan sağlığını destekleyen ve hastalık riskini azaltmaya yardımcı olan kapsamlı antibakteriyel, hepatoprotektif, antiinflamatuvar, antikanser ve antiviral ajanlar gibi birçok biyolojik özelliklere sahiptirler. Bu özelliklerinden dolayı geçmişten günümüze bu bileşikler içeren bitkiler farklı hastalıkları tedavi etmek için kullanılmıştır.

Günümüzde hastalıkları tedavi etmek için kullanılan pek çok farmakolojik ajan çeşitli yan etkileri de beraberinde getirmektedir. Bu olası yan etkileri en aza indirmek için ilaçlar çeşitli flavonoidler ile kombine edilerek ya da sadece flavonoid uygulaması ile hastalık tedavisi için kullanılabilir. Flavonoidlerin hastalıklarda uygulanabilmesi için kimyasal yapılarının, metabolizmadaki biyoyararlanımının iyi bilinmesi gereklidir. Bu derlemede flavonoidlerin çeşitli biyolojik aktiviteleri incelenecektir.

**Anahtar kelimeler:** antikanser, antiviral, flavonoid

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: huysal@veterinary.ankara.edu.tr

**How to cite this article:** Bestil DN ve Uysal H (2023). Flavonoidler ve Biyolojik Aktiviteleri. *Antakya Vet. Bil. Derg.*, 2(1), 49-55.



## Giriş

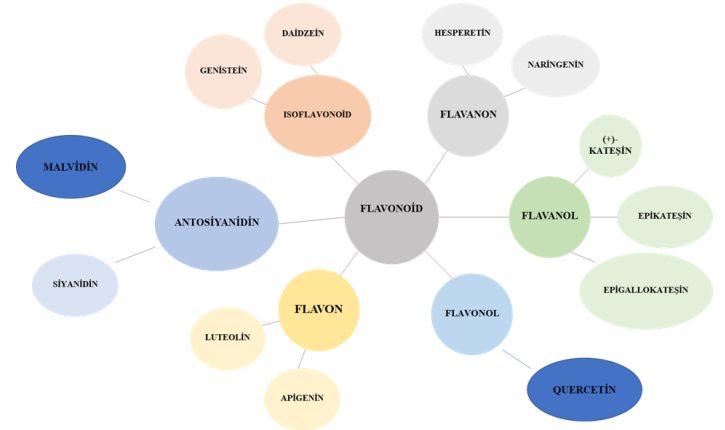
Flavonoidler, bitkilerde renk, tat ve farmakolojik aktivitelerinden sorumlu biyoaktif ikincil metabolitler olarak sentezlenen (fenilpropanoid yolu ile sentezlenirler) benzo- $\gamma$ -piron yapısına sahip hidroksillenmiş fenolik maddelerdir ve mikrobiyal enfeksiyona yanıt olarak bitkiler tarafından sentezlenen bileşiklerdir (Kumar ve Pandey, 2013, Kopustinskiene ve ark., 2020, Badshah ve ark., 2021). Bitkilerde flavonoidler, mezofil hücrelerinin çekirdeğinde ve Reaktif Oksijen Türleri (ROS) üretim merkezlerinde bulunur ayrıca oksin gibi bitkilerdeki büyüme faktörlerini düzenlerler (Kumar ve Pandey, 2013).

Ana flavonoid kaynakları meyve, sebze, kakao ürünleri (kakao tozu, çikolata), siyah-yeşil çay ve kırmızı şarapta bol miktarda bulunur. Meyveler arasında; erik, kiraz ve elma flavonoidler açısından en zengin; tropikal meyveler flavonoidler açısından fakirdir. Sebzeler arasında en yüksek flavonoid seviyeleri bakla, zeytin, soğan, ıspanak ve arpacıkta bulunur (Seo ve ark., 2015, Kopustinskiene ve ark., 2020). Koruyucu enzim sistemlerini uyarma yeteneğinden dolayı çok sayıda akut ve kronik hastalıkta insanlarda ve hayvanlarda olası yararlı etkilerini değerlendirmek için epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda kullanılmıştır. *In vitro* ve *in vivo* çalışmalarda, flavonoidlerin birçok bulaşıcı, kardiyovasküler, dejeneratif hastalıklar, kanser ve diğer yaşa bağlı hastalıklarda antitümör, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi, antibakteriyel antifungal, antialerjik, antiinflamatuvar ve antiviral aktiviteler gibi etkileyici biyokimyasal aktivitelere sahip olduğu görülmüştür (Kumar ve Pandey, 2013, Kopustinskiene ve ark., 2020, Badshah ve ark., 2021).

### Flavonoidlerin Kimyasal Özellikleri

Flavonoidler, değişken fenolik yapılara sahip bir grup doğal bileşiktir ve bitkilerde bulunur (Cataneo ve ark., 2021). 10.000'den fazla molekül, büyük flavonoid grubuna aittir. Sadece flavonoidlerden türetilen, gıdanın işlenmesi ve depolanması sırasında oluşan ürünleri değil, alındıktan sonra vücutta üretilen metabolitleri ve konjugatları da düşünürsek bu sayı oldukça artar. Bu nedenle flavonoidlerin konsantrasyonları, yapısal karmaşıklığı ve fizikokimyasal özellikleri, kaynağa ve matrise bağlı olarak büyük ölçüde değişir (Forni ve ark., 2021). Kimyasal yapılarına, oksidasyon derecelerine ve bağlayıcı zincir doymamışlıklarına göre flavonoidler 6 ana gruba ayrılır: izoflavonoidler, flavanonlar, flavanoller, flavonoller, flavonlar ve antosiyanidinler (Şekil-1) (Seo ve ark., 2015, Kopustinskiene ve ark., 2020).

Kimyasal olarak flavonoidler, bir heterosiklik pıran halkası ile



Şekil 1. Flavonoidlerin Sınıflandırılması (Kumar ve Pandey, 2013).

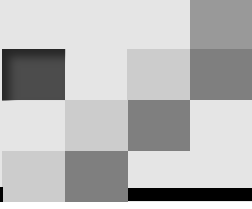
bağlı iki aromatik halka oluşturan 15 karbonlu bir fenilpropanoid zinciri olan (C6-C3-C6) temel flavan iskeletine sahiptir (Kumar ve Pandey, 2013, Kopustinskiene ve ark., 2020, Shi ve ark., 2021).

Flavonoidler, aglikonlar (bağlı şeker içermeyen), glikozitler (bağlı şekerleri içeren) ve metillenmiş türevler olarak ortaya çıkar. Temel flavonoid yapısı aglikondur. Sitolde (pH 7.4), flavonoidler, fenolat anyonları ve nötr fenollerin bir karışımını oluşturur. Oranları her fenolik grubun pKa'sına bağlıdır. Flavonoidler zayıf hidrofobik asitler olduklarından, lipofilikliklerine bağlı olarak hücrel ve mitokondriyal membranları geçme ve protonofor görevi görme potansiyeline sahiptir (Kumar ve Pandey, 2013, Kopustinskiene ve ark., 2020).

### Flavonoidce Zengin Gıda ve Tıbbi Bitkiler

Flavonoidler, hemen hemen tüm bitki kısımlarında, özellikle fotosentez yapan bitki hücrelerinde meydana gelen, en yaygın bitki fenolik bileşik grubudur. Çiçekli bitkilerin ana renklendirici bileşenidir. Bitkilerde ikincil metabolitler olarak bulunurlar yani bitkinin büyümesini etkilemezler ancak çiçeklere-meyvelere renk verirler, bitkiyi böcek zararlılarından ve ultraviyole radyasyondan koruyabilirler. Flavonoidler, insanların ve hayvanların beslenmesinin ayrılmaz bir parçasıdır. Fotokimyasallar olan flavonoidler, insanlar ve hayvanlar tarafından sentezlenemez (Kumar ve Pandey, 2013, Ahmad ve ark., 2015, Dias ve ark., 2021).

Gıdalardaki flavonoidler genellikle renk, tat, yağ oksidasyonunun önlenmesi, vitamin ve enzimlerin korunmasından sorumludur. İnsan diyetinde yüksek miktarlarda bulunan flavonoidler arasında soya izoflavonları, flavonoller ve flavonlar bulunur. Çoğu meyve ve bazı baklagiller kateşin içermesine rağmen seviyeleri 4.5 ila 610 mg/kg arasında değişmektedir. Flavonoid sınıfının çok geniş olmasından dolayı ortalama diyet alımının doğru bir şekilde



tahmin edilmesi zordur (Kumar ve Pandey, 2013).

### **Flavonoidlerin Biyoyararlanımı ve Metabolizması**

Flavonoidlerin biyoyararlanımı sınıflarına bağlıdır ancak genel olarak çok düşüktür. Örneğin, izoflavonlar, biyoyararlanımı en yüksek flavonoidlerdir yani daha fazla emilir. Galangin, kateşinler ve antosiyaninler gibi diğer flavonoidler ise bağırsakta zayıf emilir (Dias ve ark., 2021). Antosiyaninler ve pro-antosiyaninler en düşük biyoyararlanıma sahiptir; kersetin glikozitler, kateşin, flavanonlar, izoflavonlar ve gallik asit en yüksek biyoyararlanıma sahiptir (Kopustinskiene ve ark., 2020). Narenciye flavonoidleri sınırlı biyoyararlanıma sahiptir oral uygulamadan sonra, büyük kısmı emilmeden kolonda kalır. Narenciye flavonoidlerinin biyoaktivitesinde bağırsak mikrobiyotasının ve in vivo biyotransformasyonun rolü önemlidir (Zhang ve ark., 2021).

Bağırsak mikrobiyomu, flavonoidlerin emilimi ve metabolizması için çok önemlidir. Örneğin; yağ alımı, flavonoid biyoyararlanımını iyileştirir ve flavonoidlerin misel birleşmesini artırarak safra tuzlarının salgılanmasını artırarak bağırsak emilimini artırırken, protein alımı, hem antioksidan etkinliği hem de protein sindirimini etkileyerek flavonoid biyoyararlanımını azaltabilir (Kopustinskiene ve ark., 2020). Moleküler ağırlık, glikozilasyon ve esterleşme gibi flavonoidlerin biyoyararlanımını etkileyen çeşitli faktörlerden dolayı insan vücudundaki absorpsiyonlarının gerçek seviyeleri hakkında bir dereceye kadar belirsizliğe neden olabilir (Forni ve ark., 2021).

Gıdalardan çiğneme yoluyla serbest kalan flavonoidlerin emilimi ince bağırsaklarda gerçekleşir, moleküler boyut, konfigürasyon, lipofilik çözünürlük ve pKa gibi fiziko-kimyasal özelliklerine flavonoidin yapısına yani glikozit mi yoksa aglikon mu olduğuna bağlıdır. Çoğu flavonoid, kateşinlerin alt sınıfı hariç, şekerlere bağlı bitkilerde  $\beta$ -glikozitler olarak bulunur. Aglikonlar ince bağırsak tarafından kolayca emilebilirken, flavonoid glikozitlerin aglikon formuna dönüştürülmesi gerekir (Kumar ve Pandey, 2013, Wang ve ark., 2020).

Absorpsiyondan sonra flavonoidler karaciğerde glukuronidasyon, sülfatlama veya metilasyon yoluyla konjuge edilir veya daha küçük fenolik bileşiklere metabolize edilir. Bu konjugasyon reaksiyonları nedeniyle, kateşinler dışında plazma veya idrarda serbest flavonoid aglikonlar bulunamaz (Kumar ve Pandey, 2013). Emilimden sonra flavonoidler ince bağırsakta, karaciğerde ve böbrekte metabolik dönüşümlere uğrar. Flavonoidlerin kan dolaşımına katılmadan önce metilasyonu ve sülfatlanması dokuların biyolojik aktivitelerini

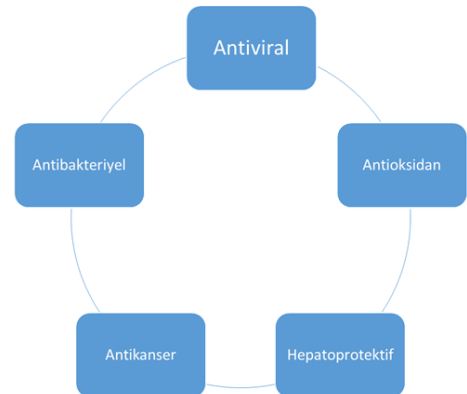
etkileyebilir (Kopustinskiene ve ark., 2020, Jannat ve ark., 2021).

### **Flavonoidlerin Biyolojik Aktiviteleri**

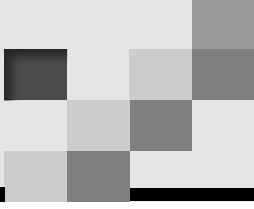
Fitokimyasallar, özellikle flavonoidler kullanılarak hastalıkların önlenmesi ve tedavisi iyi bilinmektedir. Bulunan çeşitli flavonoidler doğada kendi fiziksel, kimyasal ve fizyolojik özelliklerine sahiptir. Flavonoidlerin yapısal fonksiyon ilişkisi, başlıca biyolojik aktivitelerin özeti (Şekil 2). Antibakteriyel, hepatoprotektif, antiinflamatuvar, antikanser ve antiviral ajanlar gibi birçok flavonoidin tıbbi etkinliği iyi bilinmektedir. Bu maddeler geliştirmekte olan ülkelerde daha yaygın olarak kullanılmaktadır (Kumar ve Pandey, 2013).

Yeni bileşiklerin terapötik kullanımı, spesifik biyokimyasal testler kullanılarak doğrulanmalıdır. Genetik modifikasyonların kullanılmasıyla daha yeni anlayışlar sağlayacak ve birçok bulaşıcı ve dejeneratif hastalığın tedavisi için flavonoid bazlı farmasötik maddelerde kesinlikle yeni bir döneme yol açacaktır (Kumar ve Pandey, 2013, Dias ve ark., 2021). Ek olarak, antibiyotik direncindeki artış nedeniyle, yeni antibakteriyel ajanlar bulmak ve geliştirmek için özel bir ihtiyaç vardır. Flavonoidler ayrıca potansiyel bir aday molekül kaynağını temsil eder. *In vitro*, apigenin ve luteolin, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve metisiline duyarlı *S. aureus*'a karşı aktiftir (Cataneo ve ark., 2021).

Özellikle, narenciye flavonoidleri tarafından oksidatif ve inflamatuvar stresin düzenlenmesi, karaciğer koruması gibi sağlık yararları için temel olarak kabul edilir. Bu nedenle, biyoyararlanım-biyoaktivite ilişkisi ile ilgili çalışmalar genellikle antioksidan enzimleri (örneğin katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPX) ve heme oksijenaz-1 (HO-1)) ve inflamatuvar sitokinleri/enzimleri (TNF- $\alpha$  ve IL-6) dikkate alır. Belirli hayvan modellerinde narenciye flavonoidlerinin biyo-etkinliği için biyolojik belirteçler olarak kabul edilir (Zhang ve ark., 2021).



Şekil 2. Flavonoidlerin Biyolojik Aktiviteleri (Dias ve ark., 2021)



#### a. Antioksidan Aktivite

Flavonoidler birçok biyokimyasal özelliğe sahiptir, ancak hemen hemen her flavonoid grubunun en iyi açıklanan özelliği, antioksidan olarak hareket etme kapasiteleridir. Flavonoidlerin antioksidan aktivitesi, nükleer yapı ile ilgili fonksiyonel grupların düzenlenmesine bağlıdır. Hidroksil gruplarının konfigürasyonu, ikamesi ve toplam sayısı, radikal temizleme ve metal iyonu şelatlama yeteneği gibi çeşitli antioksidan aktivite mekanizmalarını büyük ölçüde etkiler. Antioksidan etki mekanizmaları ise ya enzimlerin inhibisyonu ya da serbest radikal oluşumunda rol oynayan eser elementlerin şelatlanması yoluyla ROS oluşumunu baskılayarak ve ROS'u temizleyerek, antioksidan savunmaların düzenlenmesi veya korunmasını sağlar (Kumar ve Pandey, 2013, Kopustinskiene ve ark., 2020, Shi ve ark., 2021).

#### b. Hepatoprotektif Aktivite

Kateşin, apigenin, kersetin, naringenin, rutin ve venoruton gibi çeşitli flavonoidlerin hepatoprotektif aktiviteleri bilinmektedir (Kumar ve Pandey, 2013). Silymarin, süt devedikeni tohumlarından ve meyvelerinden elde edilen silibinin, silydianin ve silikristin gibi üç yapısal bileşene sahip bir flavonoiddir. Silybum marianum, Silymarin'in DNA'ya bağımlı RNA polimeraz-1'in enzimatik aktivitesini ve ardından RNA ve protein biyosentezini uyardığı, DNA biyosentezi ve hücre proliferasyonu ile hasarlı karaciğerlerde rejenerasyonu sağlar. Silymarin, normal karaciğerlerde hücre proliferasyonunun modülasyonu olmaksızın Fumonisin B1 (FB1, *Fusarium verticillioides* tarafından üretilen bir mikotoksin) kaynaklı hücre ölümüne yanıt olarak çoğalan hepatositleri artırır (Kumar ve Pandey, 2013, Shi ve ark., 2021).

#### c. Antibakteriyel Aktivite

Farklı türlerden elde edilen flavonoid bakımından zengin bitki özlerinin antibakteriyel aktiviteye apigenin dahil olmak üzere çeşitli flavonoidler, galangin, flavon, flavonol glikozitler, izoflavonlar, flavanonlar ve kalkonların güçlü antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (Kumar ve Pandey, 2013).

Antibakteriyel flavonoidler, belirli bir etki alanından ziyade birden fazla hücresel hedefe sahip olabilir. Moleküler etkilerinden biri, hidrojen bağı ve hidrofobik etkiler gibi spesifik olmayan kuvvetler ve ayrıca kovalent bağ oluşumu yoluyla proteinlerle kompleks oluşturmaktır. Bu nedenle, antimikrobiyal etki biçimleri, mikrobiyal adezinleri, enzimleri, hücre zarfı taşıma proteinlerini ve benzerlerini inaktive etme yetenekleriyle ilişkili olabilir. Lipofilik flavonoidler ayrıca

mikrobiyal membranları bozabilir (Kumar ve Pandey, 2013, Kopustinskiene ve ark., 2020). Örneğin; naringenin ve sophoraflavanone G, metisiline dirençli *Staphylococcus*'a karşı yoğun antibakteriyel aktiviteye sahiptir. Hidrofilik ve hidrofobik bölgelerdeki membran akışkanlığının azalması, bu flavonoidlerin membranların dış ve iç katmanlarının akışkanlığını azaltabileceğini düşündüren bu etkiye atfedilebilir. Antibakteriyel aktivite ile membran etkileşimi arasındaki korelasyon, flavonoidlerin bakteri hücrelerinin membran akışkanlığını azaltarak antibakteriyel aktivite gösterebileceği teorisini desteklemektedir (Kumar ve Pandey, 2013).

#### d. Antikanser Aktivitesi

Flavonoidler, eski zamanlardan beri yiyecek ve içeceklerde bulunan doğal moleküllerdir, bu nedenle, sentetik antikanser ilaçları gibi tehlikeli yan etkileri yoktur. Çok sayıda çalışma, inflamasyonu azaltmada, bağışıklık tepkisini modüle etmede, hücrelerin normal işlevlerini desteklemede ve geri yüklemeye güçlü pozitif aktivitelerini göstermiştir. Flavonoidler, çok çeşitli antikanser etkileri gösterirler, bu nedenle, yeni kanser kemopreventif ajanlarının geliştirilmesi ve ayrıntılı etki mekanizmalarının anlaşılması üzerine daha ileri çalışmalar için potansiyel bileşikler olarak hizmet edebilirler (Kumar ve Pandey, 2013, Kopustinskiene ve ark., 2020).

Normal koşullarda güçlü antioksidanlar ve patolojik koşullar altında pro-oksidanlar olarak flavonoidlerin; apoptozu aktive etme, proliferasyonu ve inflamasyonu baskılama yeteneğine sahip faydalı etkilerini göstermektedir (Kopustinskiene ve ark., 2020).

Oksidatif stres nedeniyle kanser başlangıcının gerçekleşebileceği ve bu nedenle güçlü antioksidanların karsinogenezin ilerlemesiyle mücadele etme potansiyeli gösterdiği iyi bilinmektedir. Bir antikanser ajanı olarak antioksidan potansiyeli, oksijen radikali inaktivatörü ve inhibitörü olarak yetkinliğine bağlıdır. Bu nedenle, radikal süpürücüler açısından zengin diyetler, bazı radikallerin kanseri teşvik edici etkisini azaltacaktır (Kumar ve Pandey, 2013). Flavonoidlerin karsinogenezinin başlama ve ilerleme aşamaları üzerindeki etkisi için, gelişim ve hormonal aktiviteler üzerindeki etkiler dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar önerilmiştir. Flavonoidlerin başlıca moleküler etki mekanizmaları aşağıdaki gibidir (Kumar ve Pandey, 2013) :

1- mutant p53 proteininin geri regülasyonu, (p53 mutasyonları, insan kanserlerinde en yaygın genetik anormallikler arasındadır.) 2- hücre döngüsünü durdurması, 3-



tirozin kinaz inhibisyonu, 4- ısı şoku proteinlerinin inhibisyonu, 5- östrojen reseptörü bağlama kapasitesi, 6- Ras proteinlerinin ekspresyonunun inhibisyonu

#### e. Flavonoidlerin antiviral aktiviteleri

Doğal bileşikler, bulunabilirlikleri ve beklenen düşük yan etkileri nedeniyle yeni antiviral ilaçların keşfi ve geliştirilmesi için önemli bir kaynaktır. Antiviral aktiviteye sahip doğal olarak oluşan flavonoidler 1940'lardan beri tanınmaktadır ve çeşitli flavonoidlerin antiviral aktivitesi hakkında birçok rapor mevcuttur (Kumar ve Pandey, 2013).

Günümüzde kullanılan popüler antiviral ilaçların çoğu kimyasaldır (Lamivudin, Emtricitabine, Nevirapine, Aciclovir ve diğerleri gibi ajanlar). Bu kimyasal ilaçların çoğu, olumsuz etkilerini de beraber getirir, örneğin; Asiklovir'in yaygın olarak tespit edilen advers reaksiyonu, böbrek yetmezliği olan hastalarda döküntü, baş ağrısı, gastrointestinal fonksiyon bozukluğu ve ara sıra ensefaliti içeren klinik bulgular görülmektedir (Guo ve ark., 2019).

Flavonoidler, viral enfeksiyonun viral girişi, replikasyonu ve proteinlerin translasyonu gibi farklı aşamalarında etki eder. Virüsler insan ve hayvanda Feline Calivirus (Borg ve ark., 2021; Spiri, 2022), Canin Distemper (Oleaga ve ark., 2022), İnfluenza -A,B (Badshah ve ark., 2021), Japon Ensefalitis virüsü (Mulvey ve ark., 2021), SARS (Russo ve ark., 2020), MERS (Yang ve Rao, 2021), Zika (Cataneo ve ark., 2021), Hepatit, AIDS, Grip, Herpes gibi çeşitli hastalıklara neden olur. Bunlar gibi birçok viral hastalık günümüzde yaygındır ve bazıları (SARS-CoV-2) küresel kaosa neden olmaktadır. Çok fazla mücadeleye rağmen, bu virüsler için etkili tedaviler mevcut değildir (Wang ve ark., 2022).

Viral hastalıkların belirti ve semptomlarının yönetiminde güvenli ve etkili antiviral ajanlara ihtiyaç vardır (Orhan ve ark., 2010). *in vivo* çalışmalarda kullanılan flavonoidlerin bazıları ayrıca test edilen fareleri ölümcül virüs dozlarından profilaktik olarak korumuş ve viral enfeksiyonu etkili bir şekilde önlemiştir. Bazı flavonoidlerin glikozitleri, bazı flavonoidlerin çözünürlüğünü arttırdığı için bu flavonoidin glikozit olmayan formuna kıyasla artan antiviral aktivite göstermiştir. Bununla birlikte, mevcut antiviral ilaçların dar bir antiviral etkisi vardır ve çoğunlukla ABD gıda ve ilaç idaresi tarafından onaylanan ilaçlar viral enfeksiyonun tedavisi için sentetik nükleozid analoglarıdır. *In vitro* ve *in vivo* çalışmalar, virüslerin sentetik nükleositlere karşı direnç geliştirdiğini göstermektedir. Alternatif olarak, flavonoidler gibi fitokimyasallar çok çeşitli biyolojik rollere sahiptir ve doğrudan ilaç olarak kullanılabilir

diğer bir alternatif, bu doğal ürün sınıfına dayalı yeni ilaçların sentezidir (Andres ve ark., 2009, Carvalho ve ark., 2013, Kumar ve Pandey, 2013, Ahmad ve ark., 2015, Badshah ve ark., 2021; Dias ve ark., 2021). Flavonoidler ve diğer antiviral ajanlar arasında da sinerjizm bildirilmiştir (Tablo 1). Quercetin'in 5-etil-2-dioksiüridin ve asiklovirin HSV ve psödorabiler enfeksiyonuna karşı etkilerini güçlendirmiştir (Kumar ve Pandey, 2013).

**Tablo 1.** Çeşitli virüslerin *in vitro* flavonoid denemeleri.

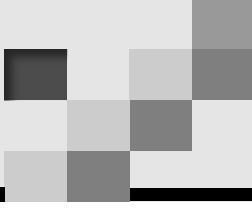
VİRUS	FLAVONOİD	ETKİ ŞEKLİ	KAYNAKÇA
Feline Calivirus	Kaempferol	Erken aşamada engellemiştir.	(Seo ve ark., 2015; Bordicchia ve ark., 2021)
Canin Distemper	Quercetin	Viral kapsite bağlanarak	(Carvalho ve ark., 2013)
İnfluenza A,B	Quercetin	Zarf proteini ile etkileşime girerek.	(Purwitasari ve ark.,2020; Zhang ve ark., 2017; Choi ve ark., 2009)
Japon Ensefalitis Virüsü	Baicalein	Çeşitli aşamalarda engellemiştir.	(Badshah ve ark., 2021; Auerswald ve ark., 2021)
Sars-CoV-2,MERS	EGCG	ACE-2 reseptörüne bağlanarak	(Russo ve ark., 2020; Solnier ve ark., 2021)
Zika Virüsü	Baicalinin	Viral döngünün erken aşamasında	(Cataneo ve ark., 2021; Badshah ve ark., 2021)

Viral aktiviteyi inhibe eden flavonoidler aşağıdaki alt kategorilere ayrılabilir:

- Kapsidlerde bulunan viral proteinler gibi virüsün spesifik hücre dışı bölgelerine bağlanan flavonoidler.
- Erken aşamada replikasyonu engelleyen flavonoidler.
- Transkript ve translasyonu engelleyen flavonoidler (Lalani ve Poh, 2020).
- Virüsün konakçı hücrelere bağlanmasını veya girmesini önleyen flavonoidler. Bazı durumlarda, flavonoidler virionlara bağlanabilir ve virüs yapısını değiştirebilir (Ozcelik ve ark., 2011).
- Birleştirme/paketleme ve serbest bırakmanın inhibisyonu gibi olgunlaşmanın geç aşamalarının inhibisyonunu sağlayan flavonoidler (Choi ve ark., 2009).
- Viral yükü azaltmak için bağışıklık sistemini modüle ederek viral enfeksiyonları inhibe edebilen flavonoidler (Wang ve ark., 2020).

#### Sonuç ve Öneri

Son zamanlarda, fenolik bileşiklere, özellikle flavonoidler bitkileri olumsuz çevre koşullarından koruyan güçlü antioksidan olması nedeniyle tıbbi bitkilerin terapötik potansiyeline olan ilgi artmıştır. Yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar sonucunda çeşitli biyolojik aktivitelerinin olduğu belirlenmiştir. Hazırlama tekniklerinin gelişmesiyle birlikte, yeni geliştirilen flavonoid preparatları daha iyi absorpsiyon



sergiler ve dolayısıyla daha yüksek biyoyararlanıma sahiptir.

Flavonoidler sıklıkla diğer ilaçlarla birlikte reçete edildiğinde, birlikte uygulanan ilaçların uyumluluğunu anlamak klinik uygulamalar için önemlidir. Flavonoidlerin sahip olduğu geniş biyolojik sağlık yararları yelpazesine ve insanların günlük diyetlerindeki yüksek mevcudiyetine rağmen, bu doğal bileşiklerin klinik ortamda terapötik seçenekler olarak uygulanmadan önce araştırmacıları bekleyen zorluklar vardır. Tıbbi çalışmalarda flavonoidlerin potansiyel kullanımındaki gelişmelerde biyoyararlanımı etki bölgesinde kullanılabilirliği en büyük engel olmuştur. Flavonoidlerin biyoyararlanımı farklı metodolojiler yoluyla artırılabilir de, biyolojik etkinliklerinin etkilenmemesi, korunması veya artırılması hayati önem taşımaktadır.

Gelecek vaat eden alanlardan biri olan nanoteknoloji, viral hastalıklar ile mücadele etmek için yapılan antiviral çalışmalarda ise insan-hayvan tarafından alındığında flavonoidlerin biyoyararlanımını arttırmaya yönelik çeşitli girişimlerde bulunmaktadır, bu doğal bileşikler potansiyel antiviral ilaçlara dönüştürmek ise hayati derecede gereklidir ve bunun sağlanması durumunda canlılığı tehdit eden salgınlar ile mücadele daha başarılı olacaktır.

#### **Yazar Katkıları**

Tüm yazarlar derleme çalışmasının yazılması ve düzenlenmesinde eşit oranda katkıda bulunmuşlardır.

#### **Çıkar Çatışması**

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### **Etik Beyanı**

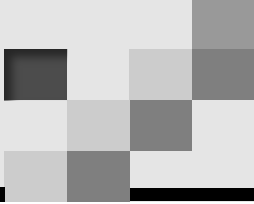
Bu çalışmanın yapılmasında yerel etik kurul izin belgesi gerekmemiştir.

#### **Kaynakça**

1. Ahmad, A., Kaleema, M., & Shafiq, H. (2015). Therapeutic potential of flavonoids and their mechanism of action against microbial and viral infections—A review. *Food Research International* (77), 221–235. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2015.06.021>
2. Andres, A., Donovan, S. M., & Kuhlenschmidt, M. S. (2009). Soy isoflavones and virus infections. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 20(8), 563–569. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.04.004>
3. Auerswald, H., Maquart, P. O., Chevalier, V., & Boyer, S. (2021). Mosquito Vector Competence for Japanese Encephalitis Virus. *Viruses*, 13(6), 1154. <https://doi.org/10.3390/v13061154>
4. Badshah, S. L., Faisal, S., Muhammad, A., Poulson, B. G., Emwas, A. H., & Jaremko, M. (2021). Antiviral activities of flavonoids. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 140, 111596. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111596>
5. Bordicchia, M., Fumian, T. M., Van Brussel, K., Russo, A. G., Carrai, M., Le, S. J., Pesavento, P. A., Holmes, E. C., Martella, V., White, P., Beatty, J. A., Shi, M., & Barrs, V. R. (2021). Feline Calicivirus Virulent Systemic Disease: Clinical Epidemiology, Analysis of Viral Isolates and In Vitro Efficacy of Novel Antivirals in Australian Outbreaks. *Viruses*, 13(10), 2040. <https://doi.org/10.3390/v13102040>

[doi.org/10.3390/v13102040](https://doi.org/10.3390/v13102040)

6. Borg, C., Jahun, A. S., Thorne, L., Sorgeloos, F., Bailey, D., & Goodfellow, I. G. (2021). Murine norovirus virulence factor 1 (VF1) protein contributes to viral fitness during persistent infection. *The Journal of General Virology*, 102(9), 001651. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001651>
7. Carvalho, O. V., Botelho, C. V., Ferreira, C. G., Ferreira, H. C., Santos, M. R., Diaz, M. A., Oliveira, T. T., Soares-Martins, J. A., Almeida, M. R., & Silva, A., Jr (2013). In vitro inhibition of canine distemper virus by flavonoids and phenolic acids: Implications of Structural Differences for Antiviral Design. *Research in Veterinary Science*, 95(2), 717–724. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2013.04.013>
8. Cataneo, A. H. D., Ávila, E. P., Mendes, L. A. O., de Oliveira, V. G., Ferraz, C. R., de Almeida, M. V., Frabasile, S., Duarte Dos Santos, C. N., Verri, W. A., Jr, Bordignon, J., & Wovk, P. F. (2021). Flavonoids as Molecules With Anti-Zika Virus Activity. *Frontiers in Microbiology*, 12, 710359. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.710359>
9. Choi, H. J., Song, J. H., Park, K. S., & Kwon, D. H. (2009). Inhibitory effects of quercetin 3-rhamnoside on influenza A virus replication. *European Journal of Pharmaceutical Sciences: Official Journal of The European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 37(3-4), 329–333. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2009.03.002>
10. Dias, M. C., Pinto, D. C. G. A., & Silva, A. M. S. (2021). Plant Flavonoids: Chemical Characteristics and Biological Activity. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(17), 5377. <https://doi.org/10.3390/molecules26175377>
11. Forni, C., Rossi, M., Borromeo, I., Feriotto, G., Platamone, G., Tabolacci, C., Mischiati, C., & Beninati, S. (2021). Flavonoids: A Myth or a Reality for Cancer Therapy?. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(12), 3583. <https://doi.org/10.3390/molecules26123583>
12. Guo, H., Wan, X., Niu, F., Sun, J., Shi, C., Ye, J. M., & Zhou, C. (2019). Evaluation of antiviral effect and toxicity of total flavonoids extracted from *Robinia pseudoacacia* cv. idaho. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 118, 109335. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109335>
13. Kopustinskiene, D. M., Jakstas, V., Savickas, A., & Bernatoniene, J. (2020). Flavonoids as Anticancer Agents. *Nutrients*, 12(2), 457. <https://doi.org/10.3390/nu12020457>
14. Kumar, S., Pandey, A. K. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *The Scientific World Journal*, 2013, 162750. <https://doi.org/10.1155/2013/162750>
15. Lalani, S., & Poh, C. L. (2020). Flavonoids as Antiviral Agents for Enterovirus A71 (EV-A71). *Viruses*, 12(2), 184. <https://doi.org/10.3390/v12020184>
16. Mulvey, P., Duong, V., Boyer, S., Burgess, G., Williams, D. T., Dussart, P., & Horwood, P. F. (2021). The Ecology and Evolution of Japanese Encephalitis Virus. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 10(12), 1534. <https://doi.org/10.3390/pathogens10121534>
17. Oleaga, Á., Vázquez, C. B., Royo, L. J., Barral, T. D., Bonnaire, D., Armenteros, J. Á., Rabanal, B., Gortázar, C., & Balseiro, A. (2022). Canine distemper virus in wildlife in south-western Europe. *Transboundary and Emerging Diseases*, 69(4), e473–e485. <https://doi.org/10.1111/tbed.14323>
18. Orhan, D. D., Özçelik, B., Özgen, S., & Ergun, F. (2010). Antibacterial, antifungal, and antiviral activities of some flavonoids. *Microbiological Research*, 165(6), 496–504. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2009.09.002>
19. Özçelik, B., Kartal, M., & Orhan, I. Cytotoxicity, antiviral and antimicrobial activities of alkaloids, flavonoids, and phenolic acids. *Pharmaceutical Biology* 2011(49), 396–402
20. Purwitasari, N., Subarka, KA., & Putra, DF. (2020). The Effect of Flavonoid Fraction from *Vitex trifolia* Leaves on Pandemic-2009 H1N1 Influenza A Virus Propagated in Embryonated Chicken Eggs. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 14(3), 2099–2104.
21. Russo, M., Moccia, S., Spagnuolo, C., Tedesco, I., & Russo, G. L. (2020). Roles of flavonoids against coronavirus infection. *Chemico-biological Interactions*, 328, 109211. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109211>
22. Seo, DJ., Jeon, SB., & Oh, H. (2015). Comparison of the antiviral activity of flavonoids against murine norovirus and feline calicivirus. *Food Control*, (60), 25–30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodcont.2015.07.023>
23. Shi, S., Li, J., Zhao, X., Liu, Q., & Song, S. J. (2021). A comprehensive review:



- Biological activity, modification and synthetic methodologies of prenylated flavonoids. *Phytochemistry*, 191, 112895. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2021.112895>
24. Solnier, J., & Fladerer, J. P. (2021). Flavonoids: A complementary approach to conventional therapy of COVID-19?. *Phytochemistry reviews : Proceedings of The Phytochemical Society of Europe*, 20(4), 773–795. <https://doi.org/10.1007/s11101-020-09720-6>
25. Spiri A. M. (2022). An Update on Feline Calicivirus. Eine Übersicht zum Felinen Calicivirus. *Schweizer Archiv fur Tierheilkunde*, 164(3), 225–241. <https://doi.org/10.17236/sat00346>
26. Wang, L., Song, J., Liu, A., Xiao, B., Li, S., Wen, Z., Lu, Y., & Du, G. (2020). Research Progress of the Antiviral Bioactivities of Natural Flavonoids. *Natural Products and Bioprospecting*, 10(5), 271–283. <https://doi.org/10.1007/s13659-020-00257-x>
27. Wang, B., Ding, Y., Zhao, P., Li, W., Li, M., Zhu, J., & Ye, S. (2022). Systems pharmacology-based drug discovery and active mechanism of natural products for coronavirus pneumonia (COVID-19): An example using flavonoids. *Computers in Biology and Medicine*, 143, 105241. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2022.105241>
28. Yang, H., & Rao, Z. (2021). Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development. *Nature Reviews. Microbiology*, 19(11), 685–700. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00630-8>
29. Zhang, Y., Han, H., Qiu, H., Lin, H., Yu, L., Zhu, W., Qi, J., Yang, R., Pang, Y., Wang, X., Lu, G., & Yang, Y. (2017 ). Antiviral activity of a synthesized shikonin ester against influenza A (H1N1) virus and insights into its mechanism. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 93, 636–645. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.06.076>
30. Zhang, M., Zhu, S., Yang, W., Huang, Q., & Ho, C. T. (2021). The biological fate and bioefficacy of citrus flavonoids: bioavailability, biotransformation, and delivery systems. *Food & Function*, 12(8), 3307–3323. <https://doi.org/10.1039/d0fo03403g>

