



Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi

Journal of Cumhuriyet University Health Sciences Institute

Oleuropein ve Kuersetinin COVID-19 Hastalığında Etkinliği

Gülşen DELİKANLI AKBAY

Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Trabzon, Türkiye

Geliş Tarihi	Kabul Tarihi	Yayın Tarihi
08.02.2021	27.05.2021	31.12.2021

Özet: Aromatik halkasında bir veya daha fazla hidroksil grubu içeren bileşikler fenolik madde olarak adlandırılmaktadır. Fenolik maddeler bitkilerin meyve, sebze, yaprak, tohum, çiçek, gövde ve dallarında bulunmaktadır. Fenolik maddeler antioksidan özelliklerine bağlı olarak antikanserojen, antimutajenik, antimikrobiyal aktivite göstermektedir ve insan sağlığı ile yakından ilişkilidir. Zeytin, zeytin yaprağı ve zeytinyağı fenolik içerikleri ile önemli bileşiklerdir. Oleuropein, zeytin meyvesinin olgunlaşmadan önceki döneminde bol miktarda bulunan, meyve olgunlaştıkça miktarı azalan ve meyveye acı tat veren bir maddedir. Kuersetin; lahanalar, soğan, kırmızı üzüm ve çayda bol miktarda bulunan polifenolik bir flavonoiddir. Diyetle fazla bulunan flavonoid olan kuersetin diyet suplemanları, yiyecek ve içeceklerle acı tat veren bir maddedir. Çalışmalar, oleuropein ve kuersetinin organizmadaki zararlı maddelerin hücre yapısını bozarak sağlık için olumlu etkiye sahip olduğunu göstermektedir. COVID-19 koronavirüs ailesinin son tanımlanan türlerinden biridir. Tedavi ve korunma yöntemi bulunmayan hastalığa karşı insanlar çeşitli çözümler denemektedir. Bu bağlamda başvurulan yollardan önemli bir tanesi de fenolik bileşiklerdir. Bu çalışmada, dünya genelinde birçok insanın hayatını kaybetmesine neden olan COVID-19' a karşı oleuropeinin ve kuersetinin etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Fenolik Madde, Antioksidan, Oleuropein, Kuersetin, COVID-19

Effectiveness of oleuropein and quercetin in COVID-19 Disease

Abstract: Compounds containing one or more hydroxyl groups in the aromatic ring are called phenolic substances. Phenolic substances are found in fruits, vegetables, leaves, seeds, flowers, stems and branches of plants. Phenolic substances show anticarcinogenic, antimutagenic, antimicrobial activity due to antioxidants and are associated with human health. Olives, olive leaves and olive oil are important compounds with their phenolic content. Oleuropein is a substance that is presented abundantly in the period before the ripening of the olive fruit, decreases as the fruit ripens and gives the fruit a bitter taste. Quercetin is a polyphenolic flavonoid that is abundant in cabbage, onion, red grapes and tea. Quercetin, the most abundant flavonoid in the diet, is a substance that gives bitter taste to dietary supplements, foods and beverages. Studies show that oleuropein and quercetin have positive effect on health by disrupting the cellular structure of the organism. COVID-19 is one of the last species in the coronavirus family. People are trying various solutions against the disease for which there is no treatment and prevention method. In this context, an important method used is phenolic compounds. In this study, it is aimed to maintain the effectiveness of oleuropein and quercetin against COVID-19, which causes many deaths worldwide.

Keywords: Phenolic Substance, Antioxidant, Oleuropein, Quercetin, COVID-19.



GİRİŞ

İnsanlar eski çağlardan beri bitkileri ve besinleri ilaç olarak kullanmıştır. Günümüzde tüm dünyayı etkileyen COVID-19 salgınına karşı etkili bir tedavinin bulunmaması doğal yöntemlere olan ilgi ve kullanımı artırmıştır. Oleuropein ve kuersetin bitkilere renk, koku ve tat gibi duyuşsal özellikler sağlamanın dışında önemli sağlık etkilerine sahip fenolik maddelerdir. Bu çalışmanın amacı zeytin ürünlerinde ağırlıklı olarak bulunan oleuropein ile meyve ve sebzelerde yaygın bulunan kuersetin fenolik maddelerinin COVID-19 hastalığına karşı etkinliklerinin belirlenmesidir.

Fenolik Maddeler

Aromatik halkasında bir veya daha fazla hidroksil grubu içeren bileşikler fenolik madde olarak adlandırılmaktadır (Shahidi ve Nacz, 1995). Fenolik maddeler, bitkisel kaynaklı besinlerin renk, koku ve lezzetini etkilemenin (Shahidi ve Nacz, 1995; TC Milli Eğitim Bakanlığı, 2013; Karabulut ve Yemiş, 2019) yanı sıra haşere ve mikroorganizmalara karşı bitkileri korumaktadır (TC Milli Eğitim Bakanlığı, 2013; Gürbüz ve Öğüt, 2018). Günümüzde birçok farklı fenolik maddenin yapısı tanımlanmıştır. Bitkilerin meyve, sebze, yaprak, tohum, çiçek, gövde ve dallarında bulunan fenolik bileşikler, fenolik asitler ve flavonoidler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (TC Milli Eğitim Bakanlığı, 2013; Türksoy, 2018). Fenolik asitler hidroksisünamik ve hidroksibenzoik asit olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Bitkisel çayların, meyve ve sebzelerin doğal yapılarında bulunan polifenolik antioksidanlar (TC Milli Eğitim Bakanlığı, 2013) olan flavonoidler ise antosiyaninler, flavonoller, flavonlar, flavanonlar, kateşinler ve izoflavonoidler olarak sınıflandırılmaktadır (Türksoy, 2018).

Fenolik maddelerin hastalıklarda kullanımı

Fenolik bileşiklerin doğal antioksidan (Moure ve ark., 2001; Macdougall, 2002) antiinflamatuvar (Manach ve ark., 2004; Scalbert ve ark., 2005; Balasundram ve ark., 2006), antialerjik (Macdougall, 2002; Manach ve ark., 2004; Scalbert ve ark., 2005; Balasundram ve ark.,

2006), antiviral (Macdougall, 2002; Manach ve ark., 2004; Scalbert ve ark., 2005), antidiyabetik (Macdougall, 2002; Scalbert ve ark., 2005; Balasundram ve ark., 2006), antikanserojenik (Macdougall, 2002; Scalbert ve ark., 2005), antimikrobiyal (Macdougall, 2002; Manach ve ark., 2004; Scalbert ve ark., 2005), antipatojenik (Manach ve ark., 2004) ve antitrombotik (Moure ve ark., 2001; Manach ve ark., 2004; Balasundram ve ark., 2006) etkisi gösterilmiştir. Fenolik bileşikler, serbest radikallerin neden olduğu reaksiyonları durdurarak kanser (Bacanlı, 2014), katarakt (Demir ve ark., 2019), Alzheimer hastalığı, kalp ve akciğer hastalıkları gibi birçok hastalığın oluşumuna engel olmaktadır. Üzümsü meyvelerde bulunan antosiyanin, kuersetin, kamferol, mirisetin ve ellagik asit gibi fenolik bileşikler antikanserojenik, antibakteriyel, antiviral ve antioksidan özellik taşımaktadır (Smerak ve ark., 2002; Pehlivan ve Gülerüz., 2004). Narda bulunan antosiyaninler prostat kanserini önleme (Şimşek ve İkinci, 2017), kireçlenmeyi durdurma, diyareyi önleme, damar hasarını ve otoksidasyon hasarını engelleme özelliklerine sahiptir. Trabzon hurması, kızılıçık ve kuşburnunda bulunan polifenoller, antioksidan aktivitenin yanında konstipasyon giderme, immün sistemi geliştirme ve kolesterol düşürme (Kaya ve ark., 2016) etkisine sahiptir. Maydanoz, dereotu ve roka içerdikleri flavonoidlerle antioksidan özellik göstermektedir. Sert kabuklu meyveler kardiyovasküler hastalıklara karşı olumlu etki oluşturmaktadır. Çayın içerdığı kateşinler içeceğin antimitojenik, antikanserojenik ve antibakteriyel etki göstermesini sağlamaktadır. Flavonoid alımı ile koroner hastalıklardan ölüm riskinin ters orantılı olduğu da belirlenmiştir (Karakaya ve Nehir, 1997). Fenolik maddeler sağlık etkilerinin yanında farmakolojide, dericilikte ve besinlerin mikrobiyal güvenliğini sağlamak amacı ile gıda sanayisinde kullanılmaktadır (Yıldız ve Baysal, 2003).

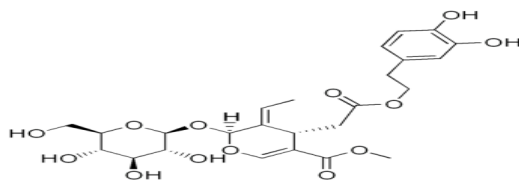
Oleuropein

Oleuropein, zeytin (*Olea Europea L.*) ağacının temel fenolik bileşenlerinden bir tanesidir (Gökçen ve Uyla, 2011). Oleuropein, zeytin

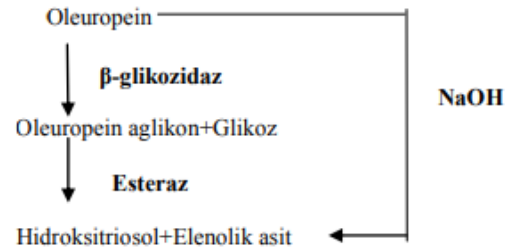
meyvesinin ilk dönemlerinde meyvede fazla bulunan, olgunlaşmanın ilerlemesi ile metabolize olarak miktarı azalan ve meyveye acılık veren bir maddedir (Soler-Rivas ve ark., 2000; Casas-Sanchez ve ark., 2007; Türköz, 2008; Gökcalp, 2017). En önemli kaynağı (93-134 mg/g kuru ağırlık) (Barbaro ve ark., 2014) zeytin yaprağı olan oleuropein (Soler-Rivas ve ark., 2000; Ağgül, 2012; Barbaro ve ark., 2014; Şekeroğlu ve Gezici, 2020) zeytinin meyvesinde, posasında ve yağında bulunmaktadır (Soler-Rivas ve ark., 2000; Barbaro ve ark., 2014; Şekeroğlu ve Gezici, 2020). Zeytin yaprağının en etken fenolik bileşiği olan oleuropein 1908 yılında kimyager Bourquelot ile Vintilesco tarafından tespit edilmiştir (Benavente-García ve ark., 2002). Oleuropein, antioksidan seviyesi yüksek (Benavente-García ve ark., 2002) ve terapötik etkiye sahip bir glikozittir (Ağgül, 2012).

Oleuropeinin yapısı ve özellikleri

Kimyasal formülü $C_{25}H_{32}O_{13}$ ve molar kütlesi 540,51 g/mol (Wikipedia contributors, 2021) olan oleuropeinin yapısı 1960 yılında tanımlanmıştır (Panizzi ve ark., 1960). Oleuropein, elanolik asit ve hidroksitriosolün heterozidik esteridir (Panizzi ve ark., 1960; Gökçen ve Uyla, 2011). Glikozid yapıda bir polisakkarit (Gürbüz ve Ögüt, 2018) olan oleuropeinin büyük boyutu ve düzlemsel yapısı nedeni ile bağırsaklardan emilimi yetersizdir (Armutcu ve ark., 2011). Sindirim sisteminde hidroksitriosol ve elanolik asite parçalandıktan sonra emilimi sağlanarak bağırsaklardan tamamen metabolize olmaktadır (Edgecombe ve Stretch, 2000). Bazı çalışmalarda oleuropeinin glikozid yapısından dolayı Na bağımlı glikoz transport benzeri taşıma ile bağırsak epitelinde emiliminin gerçekleşebildiği belirlenmiştir (Edgecombe ve Stretch, 2000; Gürbüz ve Ögüt, 2018). Oleuropeinin kimyasal yapısı Şekil 1.'de ve oleuropeinin bağırsaklarda hidrolizi Şekil 2.'de gösterilmektedir. (Şekil 1. Şekil 2.)



Şekil 1. Oleuropeinin Kimyasal Yapısı



Şekil 2. Oleuropeinin Hidrolizi

Oleuropeinin hastalıklarda kullanımı

Yüzyıllarca yaşayabilme özelliğine sahip olan zeytin ağacının ürünleri uzun zamandır sağlığa yararlı etkileri ile bilinmektedir (Soler-Rivas ve ark., 2000). Bu ürünlerin yapısında bulunan oleuropeinin antioksidan, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antiaterojenik, antikarsinojenik, deri koruyucu, antiviral, yaşlanma karşıtı aktiviteler dahil birçok farmakolojik özelliği olduğu çeşitli araştırmalarda belirlenmiştir (Tripoli ve ark., 2005; Casas-Sanchez ve ark., 2007; Gikas, 2007; Omar, 2010). Oleuropein ilk olarak 1800' lü yıllarda malarya gibi ateşli hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır (Yorulmaz, 2008). Oleuropeinin alt birimleri hidroksitriosolün güçlü antioksidan ve elanolik asitin güçlü antiviral etki gösterdiği kanıtlanmıştır (Türköz, 2008; Gökçen ve Uyla, 2011). Fenolik maddenin bağışıklık sistemi, patojenlerin kontrolü ve kalp-damar sağlığı üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (Türköz, 2008). Oleuropeinin lipoprotein oksidasyonunu önleme, hipoglisemik etki, kalp damar hastalıkları ile kolon ve prostat kanseri riskini azaltma etkileri bulunmaktadır (Gikas, 2007). Oleuropeinin Gram (+) bakterilerdeki toksik etkisinin Gram (-) bakterilerden daha fazla olduğu (Casas-Sanchez ve ark., 2007), saflaştırılmış oleuropeinin besin zehirlenmelerinde önemli rol oynayan *Bacillus cereus* T sporlarının çimlenmesini ve gelişmesini engellediği tespit edilmiştir (Tassou, 1991). Araştırmalarda oleuropeinin mononükleaz herpes, hepatit virüsleri, rotavirüs, bovin virüsleri gibi birçok virüse karşı antiviral özellik gösterdiği belirlenmiştir (Fredrickson, 2000; Thorne Research, 2009). Zeytin yaprağındaki fenolik bileşiklerin anti-HIV özellik gösterdiği, oleuropein ve parçalanma ürünü hidroksitriosol-

lün ayrı ayrı ve birlikte kullanımının hücre içi ve dışında virüsün hücreye girişini ve entegrasyonunu engellediği tespit edilmiştir (Bao ve ark., 2007; Lee-Huang ve ark., 2007; Şekeroğlu ve Gezici, 2020). Oleuropeinin antiviral ajanlar tasarlamak için kullanılabileceği öne sürülmüştür (Micol ve ark., 2005).

Oleuropeinin antiviral kapasitesini:

-Virüsün konak hücreye tutunmasını önleyip viral enfeksiyonu ve/veya yayılma yeteneğini azaltarak,

-viral gelişim için kritik olan amino asitlerin üretimini ve dolayısıyla protein sentezini engelleyerek,

-enfekte olmuş hücrelere doğrudan nüfuz ederek veya viral replikasyonu yavaşlatarak,

-RNA genomuna sahip virüslerde ters transkriptaz ve proteaz enzimlerinin üretimini nötralize edip fagositozu uyararak

-viral partikülün konak hücre tarafından hücre dışına salınımını artırarak sağladığı düşünülmektedir (Khan ve ark., 2007).

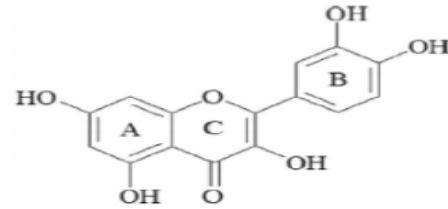
Kuersetin

Kuersetin temel fenolik bileşenlerden bir tanesidir. Polifenollerin flavonoid grubunda yer alan madde, bir bitki flavonolu olarak tanımlanmaktadır. Birçok meyve, sebze, yaprak, tohum ve tahıl kuersetin içermekle birlikte, kırmızı soğan ve lahanaya önemli kuersetin kaynaklarıdır (Higdon, 2005). Flavonoidler 1938' de Macar biyokimyacı Albert Szent tarafından keşfedilmiştir (Cıgızoğlu T, 2021). En önemli kaynağı soğan (347 mg/kg) olan flavonoid (Karakaya ve Nehir, 1997), sebze, meyve ve besin takviyelerine acılık veren bir maddedir. Kuersetin, antioksidan seviyesi yüksek ve geniş terapötik etkiye sahip bir maddedir (Nabavi ve ark., 2015).

Kuersetinin yapısı ve özellikleri

Kimyasal formülü $C_{15}H_{10}O_7$ ve molar kütlesi 302,23 g/mol olan kuersetin doğada aglikon ve glikozit formlarında bulunmaktadır (Özcan, 2017). Kuersetinin kimyasal yapısı Şekil 3' te gösterilmektedir. Kuersetin gibi polifenoller diyetle alındıktan sonra ince bağırsakta emilerek metabolize edilmekte veya bağırsak

mikrobiyotası tarafından katabolize edilmektedir. Oluşan ürünler biyolojik olarak kullanılabilir; kanda glukuronid, metil veya sülfat gruplarının bağlı olduğu konjugatlar olarak dolaşım idrarla atılmaktadır (Almeida ve ark., 2018). Memelilerde kuersetinin önemli bir kısmı ince bağırsakta (Erlund ve ark., 2006) ve küçük bir kısmı midede (Crespy ve ark., 2002) emilmektedir. Bitkilerde flavonoller şekerlere bağlı olarak bulunmaktadır. Flavonollerin glikozit kısımlarının absorpsiyon oranlarını etkilediği, bu nedenle kuersetinin absorpsiyon oranının alındığı besine göre değiştiği tespit edilmiştir (Çam ve Hışıl, 2004). (Şekil 3).



Şekil 3. Kuersetinin Kimyasal Yapısı

Kuersetinin hastalıklarda kullanımı

Meyve, sebze ve tahıl gibi bitki materyallerinde bulunan kuersetin en yaygın diyet antioksidanlarından biridir. Flavonoid; antikanser, hepatoprotektif, antidiyabetik, antiinflamatuvar ve antibakteriyel özellikleri ile geniş biyolojik ve terapötik etki göstermektedir. Kuersetin astım, viral ve alerjik enfeksiyonlar ile hipertansiyona karşı koruyucu ve/veya tedavi edici etkisinin yanında kardiyoprotektif özellik de göstermektedir (Nabavi ve ark., 2015). Kuersetinin insan sağlığı üzerine etkilerinin belirlenmesi için yapılan çalışmalar genelde ön klinik olmakla birlikte, in-vivo ve in-vitro şartlar altında flavonoidin güçlü bir reaktif azot (ROS) ve oksijen (RNS) süpürücüsü olduğu belirlenmiştir (Nabavi ve ark., 2012). Kuersetin, süperoksit ve hidroksil radikalleri, nitrik oksit (NO) ve peroksinitrite (ONOO) karşı güçlü bir toplayıcı aktivite göstermektedir (Nabavi ve ark., 2015). Diyabet çalışmalarında kuersetinin oksidatif stresi azalttığı ve lipid peroksidasyonuna karşı koruma gösterdiği belirlenmiştir (Kanter ve Aktas, 2012). Kuersetinin antioksidatif ve antiinflamatuvar etkileri oksidatif stres ve

inflamasyonun bazal düzeyleri yüksek olduğunda daha belirgindir. Bu etki sarkoidoz ve hipertansiyonlu bireylerde kuersetin takviyesinin verimli olduğunu göstermektedir (Boots ve Haenen, 2008). Kuersetin lipit peroksitleri doğrudan yok ederek enzimatik antioksidanların etkinliğini arttırmakta; diyabet bağımlı testiküller disfonksiyon ile oksidatif DNA hasarını azaltmaktadır (Kanter ve Aktas, 2012). Flavonoidin plazma glukoz düzeyinde azalma ile glukoz tolerans testlerinin sonuçlarının normale dönmesini sağlama özelliği bulunmaktadır. Kuersetinin antiviral kapasitesini virüs girişini engelleme veya virüs girişini engelleme veya viral polimerazlar gibi enzimlerin replikasyonu engelleme yeteneği ile gerçekleştirdiği düşünülmektedir (Zandi ve ark., 2011).

Koronavirüsler

Koronavirüsler geniş bir aile oluşturan, zarflı, tek zincirli pozitif RNA virüsleridir. Virüs, yüzeyinde bulunan çubuksu uzantılar nedeni ile Latince' deki 'taç- corona' anlamından yola çıkarak 'taçlı virüs- coronavirus (koronavirüs)' olarak adlandırılmıştır (Lu ve ark., 2012; Ding ve ark., 2019; Şekeroğlu ve Gezici, 2020). Hayvanlarda koronavirüs enfeksiyonuna ait ilk raporlar Kuzey Amerika' da evcilleştirilmiş tavuklardaki akut solunum yolu enfeksiyonu ile 1920'lerin sonlarında ortaya çıkmıştır (Estola, 1970). İnsan koronavirüsleri ise 1960' larda (Kahn ve McIntosh, 2005; Mahase, 2020) Birleşik Krallık ve Amerika Birleşik Devletleri' nde iki farklı yöntem kullanılarak keşfedilmiştir (Monto, 1984). 'Coronavirus' bilimsel adı Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi tarafından 1971' de bir cins adı olarak kabul edilmiştir (Lalchandama, 2020). Koronavirüsler özellikle üst solunum yolunu enfekte etmektedir. Enfeksiyon, bireylerde boğaz ağrısı, kuru öksürük, burun akıntısı, hâlsizlik ve yorgunluk gibi soğuk algınlığı veya grip semptomları ile seyretmektedir (Şekeroğlu ve Gezici, 2020). Koronavirüsler alfa, beta, gama ve delta isimli dört aileden oluşmaktadır. Alfa ve beta aileleri yarası başta olmak üzere memeli; gama ve delta aileleri kuş kaynaklıdır (Woo ve ark., 2012). Yeni koronavirüs türlerinin sayısı

zamanla artmıştır. Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi' ne göre 2020 itibari ile resmi olarak tanımlı 45 koronavirüs türü bulunmaktadır.

COVID-19

Beta-koronavirüs ailesinde bulunan COVID-19, aynı ailede yer alan SARS-CoV ve MERS-CoV gibi ciddi solunum yetersizliklerine sebep olan bir türdür. Virüs, ilk olarak, 31 Aralık 2019' da Çin' in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde farklı hayvan türlerinin satıldığı bir balık ve canlı hayvan pazarında çalışan insanlarda görülmüş ve etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakaları belirlenmiştir. 7 Ocak 2020' de daha önce insanlarda tespit edilmeyen yeni bir koronavirüs türü ve hastalık rapor edilmiştir (Dokuz Eylül Üniversitesi, 2020). Koronavirüs hastalığına neden olan patojen 12 Şubat 2020' de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından COVID-19 olarak tanımlanmıştır (Şekeroğlu ve Gezici, 2020). En yaygın belirtileri ateş, öksürük, nefes darlığı, kas ağrısı, bulantı, kusma ve diyare olan hastalık, ağırlaştığında solunum yetmezliği ve ölüme neden olabilmektedir. Hastalıktan korunma ve tedavi için önerilen özel bir ilaç bulunmamakla birlikte, sabunlu su veya alkollü dezenfektanlar ile el temizliği, maske ve mesafe kurallarına dikkat edilmesi tavsiye edilmektedir (Dokuz Eylül Üniversitesi, 2020). DSÖ verilerine göre COVID-19, 223 ülkede 90 milyondan fazla vaka görülmesine ve iki milyondan fazla insanın hayatını kaybetmesine yol açmıştır. Günümüzde birçok ülkede bilim insanları hastalığa karşı aşı ve tedavi çalışması yürütmektedir.

Oleuropein ve Kuersetinin COVID-19 ile İlişkisi

COVID-19' dan kesin bir korunma ve tedavi imkânı bulunmamaktadır. Hastalığa karşı aşı ve/veya tedavi yöntemleri geliştirilene kadar insanlar çözüm yolu arayışındadır. COVID-19 enfeksiyonuna karşı terapötik etki sağlamak için kullanılan birçok doğal ürün bulunmaktadır. Akdeniz insanların sağlıklı ve kaliteli yaşamından yola çıkarak zeytinyağının güvenli olduğu ve birçok enfeksiyona karşı immünitelyi geliştirdiğine inanıldığı için COVID-19' u önleyici olarak zeytin ürünlerinin kullanılabilceği

düşünülmektedir (Chandrashekharaiah ve ark., 2020). Bu amaçla kullanılan ürünlerin arasında oleuropein son zamanlarda önem kazanan fenolik bileşenlerden biridir. Zeytin yaprağından izole edilen oleuropeinin pandeminin semptomlarını azaltma ve hastalığın seyrini yavaşlatma potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir (Şekeroğlu ve Gezici, 2020). Kuersetin antioksidan, antiproliferatif ve antiviral özelliklerinden dolayı COVID-19' a karşı koruma ve önleme potansiyeline sahiptir. Bitkilerde yaygın olarak bulunan kuersetin ve

türevlerinin pleiotropik aktiviteleri ve sistemik toksisite eksikliğinden dolayı koronavirüs enfeksiyonlarına karşı kullanılabilceği düşünülmektedir (Agrawal ve ark., 2020).

Oleuropein ve Kuersetin Kaynakları

Zeytin yaprağı başta olmak üzere zeytin ürünleri oleuropein için iyi kaynaklardır. Mutfaklarımızda birçok kuersetin kaynağı yer almaktadır. Tablo 1' de farklı oleuropein kaynakları, Tablo 2' de ise farklı kuersetin kaynakları verilmiştir.

Tablo 1. Farklı Oleuropein Kaynakları

Kaynak	Oleuropein Miktarı	Referans
Zeytin dalı	11-18,9 g/ kg kuru ağırlık	Barbaro ve ark., 2014
Zeytin kökü	1,9-6 g/ kg kuru ağırlık	Ortega ve Peragon, 2010
Zeytin tomurcuğu	15,7- 58,4 g/ taze ağırlık	Malik ve Bradford, 2006
Zeytin çiçeği	15,3- 20,9 g/ kuru ağırlık	Malik ve Bradford, 2006
Zeytin meyvesi	0,3- 50,8 mg /g	Barbaro ve ark., 2014
Sofra zeytini	0-0,5 mg / g	Barbaro ve ark., 2014
Natürel zeytinyağı	0-11,2 mg/ kg	Malik ve Bradford, 2006
Zeytin ezmesi	0,4 mg/ kg	Kanakis ve ark., 2013

Tablo 2. Farklı Kuersetin Kaynakları

Kaynak	Kuersetin Miktarı	Referans
Çarliston biber (çiğ)	50,62 mg/ 100 g	
Yaban mersini (çiğ)	21,01 mg/ 100 g	
Kırmızı soğan (çiğ)	19,94 mg/ 100 g	
Yeşil acı biber (çiğ)	16,81 mg/ 100g	
Yaban mersini suyu	16,42 mg/ 100 g	
Kereviz sapı	3,51 mg/ 100 g	
Brokoli (çiğ)	3,22 mg/ 100 mg	Mohammed ve ark., 2019
Kiraz domates (çiğ)	2,78 mg/ 100 g	
Yeşil fasulye (çiğ)	2,74 mg/ 100 g	
Siyah üzüm (çiğ)	2,56 mg/ 100 g	
Kayısı (çiğ)	2,54 mg/ 100 g	
Aysberg marul (çiğ)	2,48 mg/ 100 g	
Brokoli (pişmiş)	1,07 mg/ 100 g	

TARTIŞMA

COVID-19 pandemisi dünya genelinde birçok insanın enfekte olmasına ve hayatını kaybetmesine neden olmuştur. Günümüzde hâlâ hastalığın kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Farklı ülkelerin aşı çalışmaları sürmekle birlikte insanlar hastalıktan korunabilmek ve tedavi bulabilmek için doğal yollar aramaktadır. Oleuropein ve kuersetin bileşikleri terapötik etkileri ile son günlerde kamuoyunun dikkatini çeken maddelerdir. İki bileşiğin özellikle antiviral ve antioksidan kapasitelerindeki yükseklik bu maddelere yönelik çalışmaları ve

kullanımlarını arttırmıştır. Micol ve ark. (2005), zeytin yaprağı özütündeki temel bileşen olan oleuropeinin antiviral özelliğinin sağlık ve çevre için etkili olduğunu göstermiştir. Başka bir çalışmada solunum merkezini hedef alan respiratuvar sinsityal virüse ve parainfluenza Tip-3' e karşı oleuropeinin güçlü antiviral etkiye sahip olduğu kanıtlanmıştır (Omar, 2010). Shawky ve ark. (2020), SARS-CoV-2' nin yüzey yapısal proteini olan S-proteininin, virüsün konakçı insan hücrelerine girişini kolaylaştıran anjiyotensin dönüştürücü enzimine (ACE-2) yüksek affinite ile bağlandığını; S-proteininin

inhibisyonunun ve ACE-2 ile etkileşiminin virüsün konak hücreye girişini engellediğini belirlemiştir. Kuersetin koronavirüs replikasyonu için önemli MERSCoV 3CLpro enzimini bloke etmektedir (Jo ve ark., 2019). Kim ve ark. (2020), kuersetinin insan herpes virüsünü önemli bir şekilde inhibe ettiğini tespit etmiştir. Wu ve ark. (2015), kuersetinin, hemaglutinin proteini ile etkileşimi sayesinde viral hücre füzyonu sağlayarak influenza virüsü suşlarına karşı antiviral aktivitesini gösterdiğini kanıtlamıştır. Debiaggi ve ark. (1990), yayınladıkları raporda kuersetinin koronavirüslerin bulaşıcılığını azaltarak antiviral etki gösterdiğini ve kültür hücrelerindeki birçok solunum virüsünü inhibe ettiğini belirtmiştir. Kuersetinin insan lenfotropik virüsü ve sivrisinek kaynaklı bir hastalık olan Japon ensefalit virüsüne karşı etkinliği belgelendirilmiştir (Johari ve ark., 2012). Flavonoidin virüs hücrelerinde enfeksiyona karşı etkinliği ve in vitro olarak SARS-CoV' un 3C benzeri proteazını inhibe ettiği gözlenmiştir (Huang ve ark., 2020). Kumar ve ark. (2005), bir hayvan çalışmasında influenza başlangıcında azalan pulmoner antioksidanların kuersetin uygulandığında önemli oranda arttığını belirlemiştir. Randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada Heinz ve ark. (2010), 1000 mg/gün kuersetin alan bireylerde üst solunum yolu enfeksiyonunda ve hasta geçirilen gün sayısında belirgin azalma olduğunu gözlemiştir. Chaldella ve ark. (2016), çalışmalarında 1000 mg kuersetin içeren bitkisel bir karışımın obez bireylerde interferon kaynaklı antiviral genlerde artış sağladığını belirlemiştir.

SONUÇ

Anadolu'da asırlardır hastalıktan korunma ve tedavi için kullanılan zeytin ürünleri, çaylar ve bitkiler modern tıbbın yetersiz kaldığı bu dönemde tekrar gündeme gelmiştir. Zeytin yaprağının tek başına veya çay karışımlarında kullanımı uygun görülmektedir. Oleuropein ve tüm faydalı maddelerden yararlanabilmek için 7-8 gram zeytin yaprağının infüzyon şeklinde 150 ml sıcak su ile demlenerek günde 3-4 kez içilmesi tavsiye edilmektedir (Arslan ve ark.,

2017). Sebze- meyve tüketimine dayalı normal bir beslenme düzeninde günlük kuersetin alımının günde 5- 100 mg arasında değişeceği; elma ve soğan gibi kuersetinden zengin besinler yoğun tüketildiğinde bu miktarın 500 mg'a kadar çıkabileceği tahmin edilmektedir (Russo ve ark., 2012). Klinik çalışmalarda 500- 1000 mg/gün kuersetinin birkaç doz halinde kullanımını uygun bulunmuştur (Edwards ve ark., 2007; Kressler ve Millard-Stafford, 2011). Oleuropein ve kuersetinin COVID-19 pandemisinden kurtulma ve korunmada umut veren fenolik bileşikler olduğu görülmektedir. Bu bileşiklerin terapötik etkileri arasında özellikle antiviral kapasitelerinin koronavirüs türlerine karşı etkinliklerini sağladığı düşünülmektedir. COVID-19 hastalığına karşı oleuropein ve kuersetinin antiviral kapasitelerinden yararlanabilmek için geniş çaplı, kontrollü insan çalışmalarına gerek duyulmaktadır. Yeterli ve dengeli beslenme sağlığın korunmasında önemli etkiye sahiptir. Kişiye özel plânlanmış beslenme düzeni ile bireyler metabolizmaları için gerekli tüm öğeleri alarak sağlıklı bir yaşam sürdürebilirler. Farklı renklerdeki meyve ve sebzeleri mevsiminde tüketmek; tahıl, et, yumurta, kurubaklagil, süt ve ürünleri, ekmek grubu ve yararlı yağları günlük beslenme düzeninden eksik etmemek gerekmektedir. Doğru pişirme yöntemlerini kullanmak, paketli besinlerden kaçınmak, yeterli su tüketmek ve hareketli bir yaşam tarzı sürdürmek bireyleri, tüm hastalıklara karşı olduğu gibi, COVID-19' dan korunmada da yeterli ve etkili olacaktır.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Makalede isimleri listelenen yazarların makalede sunulan veriler ve/veya makalenin konusu ile ilgili olarak herhangi bir kişi ya da kuruluş ile ilgisi yoktur.

KAYNAKLAR

Agrawal PK, Agrawal C, Blunden G (2020) Quercetin: Antiviral significance and possible covid-19 integrative considerations. *Natural Product Communications* 15(12).

Ağgöl AG (2012) Diyabetli ratlarda zeytin yaprağı ekstresinin etkilerinin incelenmesi. MSc, Atatürk

University, Erzurum, Turkey.

Almeida, AF, Borge G, Piskula M, Tudose A, Tudoreanu L, Valentova K, Williamson G, Santos CN (2018) Bioavailability of quercetin in humans with a focus on interindividual variation. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 17(3):714–731.

Armutcu F, Akyol S, Hasgöl R, Yiğitoğlu MR (2011) Zeytin yaprağının biyolojik etkileri ve tıpta kullanımı. *Spatula DD* 1(3):159–165.

Bacanlı M (2014) Bitkisel Kaynaklı fenolik yapıdaki bileşiklerin olası sitotoksik ve genotoksik etkilerinin değerlendirilmesi. Doktora tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, Türkiye.

Balasundram N, Sundram K, Sammon S (2006) Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food Chemistry* 99(1),191-203.

Bao J, Zhang DW, Zhang JZ, Huang PL, Lee-Huang S (2007) Computational study of bindings of olive leaf extract (OLE) to HIV-1 fusion protein gp41. *F.E.B.S. Lett.* (581):2737–2742

Barbaro B, Toietta G, Maggio R, Arciello M, Tarocchi M, Galli A, Balsano C (2014) Effects of the olive-derived polyphenol oleuropein on human health. *International Journal of Molecular Sciences* 15(10):18508–18524

Benavente-Garcia O, Castillo J, Lorente J, Alcaraz M (2002) Radioprotective effects in vivo of phenolics from *Olea europaea* L. *Journal of medicinal food* 5(3): 125–135

Boots AW, Haenen GR, Bast A (2008) Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. *European journal of pharmacology* 585(2):325–337.

Casas-Sanchez J, Alsina AM, Herrlein MK, Mestres C (2007) Interaction between the antibacterial compound, oleuropein, and model membranes. *Colloid and polymer science* 285(12):1351–1360.

Chandrashekharaiyah PS, Kodgire S, Vishal P, Dishant D, Kushwaha S, Sanyal D, Dasgupta, S (2020) Therapeutic potential of olive 's bioactive compounds in Covid-19 disease management: A review. *AIJR Preprints* 269(1).

Crespy V, Morand C, Besson C, Manach C, Demigne C, Remesy C (2002) Quercetin, but not its glycosides, is absorbed from the ratstomach. *Journal of agricultural and food chemistry* 50(3):618–621.

Çam M, Hışıl Y (2004) Gıda flavonoidlerinin yüksek basınç sıvı kromatografisi ile analizi. *Akademik gıda*

dergisi 2(2):22–25.

Demir T, Akpınar Ö, Kara H, Güngör H (2019) Nar kabuğunun in vitro antidiyabetik, antiinflamatuvar, antioksidan, sitotoksik ve mikrobiyal aktivitesi. *Akademik Gıda* 17(1):61-71.

Ding J, Xu X, Wu X, Huang Z, Kong G, Liu J, Li R, Yang Z, Liu Y, Zhu Q (2019) Bone loss and biomechanical reduction of appendicular and axial bones under ketogenic diet in rats. *Experimental and therapeutic medicine* 17: 2503–2510.

Dokuz Eylül Üniversitesi COVID-19 Yeni Koronavirüs Eğitimi. (2020). Erişim adresi: <https://tip.deu.edu.tr/wp-content/uploads/2020/03/corona-egitim.pdf>.

Edgecombe SC, Stretch GL, Haybal PJ (2000) Oleuropein, an antioxidant polyphenol from olive oil, is poorly absorbed from isolated perfused rat intestine. *J Nutr* 130(12):2996–3002.

Edwards RL, Lyon T, Litwin SE, Rabovsky A, Symons JD, Jalli T (2007) Quercetin reduces blood pressure in hypertensive subjects. *J Nutr* 137, 2405–11.

Erlund I, Freese R, Marnietni J, Hakala P, Alfthan G (2006) Bioavailability of quercetin from berries and the diet. *Nutrition and cancer* 54(1):13–17.

Estola T (1970) Coronaviruses , a new group of animal RNA viruses. *Avian Diseases* 14(2):330–336.

Fenolik bileşiklerin etkileri ve önemi (2018). A <https://www.slideshare.net/muhfood/fenolik-bileşiklerin-etkileri-ve-nemi> (Accessed: 22 December 2020).

Fredrickson WR (2000) Method and composition for antiviral threrapy with olive leaves. *US patent* 6(117):844.

Gikas E, Bazoti FN, Tsarbopoulos A (2007) Conformation of Oleuropein, the major bioactive compound of *Olea europea*. *J Mol Struct* (821):125–132.

Gökalp F (2017) Zeytin etken maddesi olan oleuropeinin kimyasal aktivitesinin teorik olarak araştırılması. *Marmara Fen Bilimleri Dergisi* 29(2): 77–81.

Gökçen Y, Uyla V (2011) Doğal bir antimikrobiyel: Oleuropein. *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi* 25(1):131–142.

Gürbüz M, Ögüt S (2018) Potential health benefits of olive leaf. *Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences* 3(3):242–253.

- Higdon J (2005)** Flavonoids (Review). Linus Pauling Institute. <https://lpi.oregonstate.edu/mic/dietary-factors/phytochemicals/flavonoids>. Accessed February 3 2021.
http://megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller/Fenolik%20Bile%20%9Fikler%20Ve%20Do%20C4%9Fal%20Renk%20Maddeleri.pdf.
- Huang F, Li Y, Leung ELH, Liu X, Liu K, Wang Q, Lan Y, Li X, Yu H, Cui L, Luo H, Luo L (2020)** A review of therapeutic agents and Chinese herbal medicines against SARS-CoV-2 (COVID-19). *Pharmacological Research* 158(2020):104929.
- Jo S, Kim H, Kim S, Shin DH, Kim M-S (2019)** Characteristics of flavonoids as potent MERS-CoV 3C-like protease inhibitors. *Chem Biol Drug Des* 94(6):2023–2030.
- Johari J, Kianmehr A, Mustafa MR, Abubakar S, Zandi K (2012)** Antiviral activity of baicalein and quercetin against the Japanese encephalitis virus. *Int J Mol Sci* 13(12):16785–95.
- Kahn JS, McIntosh K (2005)** Discussion. *Pediatric Infectious Disease Journal* 24(11 SUPPL):223–227.
- Kanakis P, Termentzi A, Michel T, Gikas E, Halabalaki M, Skaltsounis A (2013)** From olive drupes to olive oil. An HPLC-orbitrap-based qualitative and quantitative exploration of olive key metabolites. *Planta Med* 79(16): 1576–1587.
- Kanter M, Aktas C, Erboğa M (2012)** Protective effects of quercetin against apoptosis and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rat testis. *Food and chemical toxicology* 50(3):719–725.
- Karaboğa Arslan AK, Öztürk E, Yerer MB, Koşar M (2017)** Oleuropein in olive leaf and its pharmacological effects. *Journal of Health Sciences* 26(1):89–93.
- Karabulut G, Yemiş O (2019)** Fenolik bileşiklerin bağlı formları ve biyoyararlılığı. *Akademik Gıda* 17(4):526–537.
- Karakaya S, Nehir S (1997)** Flavonoidler ve sağlık. *Beslenme ve Diyet Dergisi* 26(2):54–60.
- Kaya C, Esin Yücel E, Bayram M, Meşe C, Aybakan E, Gökgöz G, Sözer T (2016)** Trabzon hurması (*Diospyros kaki* L.) bazlı karışık meyveli geleneksel marmelat üretimi üzerine bir araştırma. *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi* 47(2):107–112.
- Khan Y, Panchal S, Vyas N, Butani A, Kumar V (2007)** *Olea europaea*: a phyto-pharmacological review. *Pharmacogn Rev* 1(1): 114–8.
- Kressler J, Millard-Stafford M, Warren GL (2011)** Quercetin and endurance exercise capacity: A systematic review and meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 43: 2396–2404.
- Lalchhandama K (2020)** The chronicles of coronaviruses: the bronchitis, the hepatitis and the common cold. *Science Vision* 20(1):43–53.
- Lee-Huang S, Huang PL, Zhang D, Lee JW, Bao J, Sun Y (2007)** Discovery of small-molecule HIV-1 fusion and integrase inhibitors oleuropein and hydroxytyrosol: Part I. fusion [corrected] inhibition. *Biochem Biophys Res Commun* 354(4): 872–878.
- Lu R, Xiaoyan Y, Wen W, Xijie D, Linglin Z, Weimin Z, Jin X, Lingie X, Qin H, Jianxin L, Li R, Zhong W, Wenjie T (2012)** Characterization of human coronavirus etiology in chinese adults with acute upper respiratory tract infection by real-time RT-PCR assays. *PLoS ONE* 7(6):23–25.
- Macdougall PJ (2002)** Fruitful synthesis of science and fiction. *Nature* 415 (6867):13–4.
- Mahase E (2020)** Covid-19: Coronavirus was first described in *The BMJ* in 1965. *BMJ* 369 m1547.
- Malik NSA, Bradford JM (2006)** Changes in oleuropein levels during differentiation and development of floral buds in “Arbequina” olives. *Sci Hort* 110:274–278.
- Manach C, Scalbert A, Morand C, Remesy C, Jimenez L (2004)** Polyphenols : food sources and bioavailability. *AJCN* 79(5):727–47.
- Micol V, Caturla N, Pérez-Fons L, Más V, Pérez L, Estepa A (2005)** The olive leaf extract exhibits antiviral activity against viral haemorrhagic septicaemia rhabdovirus (VHSV). *Antiviral Res* 66(2–3):129–136.
- Mohammed FM, Ahsan M, Abdul W (2019)** Quercetin- A Mini Review. *Mod Concep Dev Agrono* 1(2).
- Monto AS (1984)** Coronaviruses. In: Evans AS (eds) *Viral infections of humans*, Springer, Boston, pp 151–165.
- Moure A, Cruz JM, Franco D, Dominguez JM, Sineiro J, Dominguez H et al (2001)** Natural antioxidants from residual sources. *Food chemistry* 72(2),145–71.
- Nabavi SF, Nabavi SM, Mirzaei M, Moghaddam AH (2012)** Protective effect of quercetin against sodium fluoride induced oxidative stress in rat’s heart. *Food & function* 3(4):437–441.
- Nabavi SF, Russo GL, Daglia M, Nabavi SM (2015)**

Role of quercetin as an alternative for obesity treatment: you are what you eat! *Food Chemistry* 179. 305–310.

Omar SH (2010) Oleuropein in olive and its pharmacological effects. *Scientia Pharmaceutica*, 78(2):133–154.

Ortega-García F, Peragon J (2010) HPLC analysis of oleuropein, hydroxytyrosol, and tyrosol in stems and roots of *Olea europaea* L. cv. Picual during ripening, *J Sci Food Agric* 90(13):2295–2300.

Özcan Ö (2017) Streptozosin (STZ) ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda kuersetinin testis dokusuna etkisi. MSc, Eskişehir Osmangazi University, Eskişehir, Turkey.

Panizzi L, Scarpati ML, Oriente EG (1960) Structure of the bitter glucoside oleuropein. *Note II. Gazzetta Chimica Italiana* (90):1449–1485.

Pehlivan M, Güleriyüz M (2004) Ahududu ve böğürtlenlerin insan sağlığı açısından önemi. *Bahçe* 33 (1-2):51-7.

Russo M, Spagnuolo C, Tedesco I, Bilotto S, Russo GL (2012) The flavonoid quercetin in disease prevention and therapy: Facts and fancies. *Pharmacol* 83, 6–15.

Scalbert A, Manach C, Morand C, Remesy C, Jimenez L (2005) Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Crit rev food sci nutr* 45: 287-306.

Shahidi F, Naczki M (1995) Food phenolics: Sources, chemistry, effects and applications. Technomic Publishing Co, Lancaster.

Smerak P, Sestakova Z, Polivkova Z, Barta B, Turkek J, Bartova ML et al (2002). Antimutagenic effects of ellagic acid and its effect on the immune response in mice. *Czech J Food sci* 20:181-91.

Soler-Rivas C, Espiñ JC, Wichers HJ (2000) Oleuropein and related compounds. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 80(7):1013–1023.

Şekeroğlu N, Gezici S (2020) Coronavirus pandemic and some Turkish medicinal plants. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi* 25(Suppl 1): 163–182.

Şimşek M, İkinci A (2017) Narın insan sağlığına etkileri. *Harran tarım ve gıda bilimleri dergisi* 21(4):494-506.

Tassou CC, Nychas GJE, Board RG (1991) Effects of phenolic compounds and oleuropein on the germination of *Bacillus cereus* T spores. *Biotechnol Appl Biochem* 13(2):231–237.

TC Milli Eğitim Bakanlığı, Gıda Teknolojisi. (2013) Fenolik bileşikler ve doğal renk maddeleri. Erişim adresi:

Thorne Research Institute (2009) Olive leaf. alternative medicine review. olive wellness institute. https://olivewellnessinstitute.org/article-cat/olive_leaf/s/14/1/62.pdf. Accessed: 1 February 2021.

Tripoli E, Giammanco M, Tabacchi D, Di Majo S, La Guardia M (2005) The phenolic composition of olive oil: structure, biological activity, and beneficial effects on human health. *Nutr Res Rev* (18):98–112.

Türköz G, Baydar T, Sözbilen M, Hışıl Y (2008) Oleuropein ve ekstraksiyon yöntemleri. I. ulusal zeytin öğrenci kongresi, 17-18 Mayıs 2008, Balıkesir, Türkiye.

Türksoy S (2018) Fenolik Bileşikler. <https://docplayer.biz.tr/20897055-Bitkilerdeki-fenolik-bilesikler-fenolik-asitler-veya-fenolkarbonik-asitler-flavonoidler-ile-kucuk-molekullu-ve-cogunlukla-ucucu-olan.html>. Accessed 25 February 2021.

Wikipedia contributors (2020) Oleuropein. In Wikipedia, The Free Encyclopedia. <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Oleuropein&oldid=983631085>. Accessed 7 February 2021.

Woo PCY, Lau SKP, Lam CSF, Lau CCY, Tsang AKL, Lau JHN, Bai R, Teng JLL, Tsang CCC, Wang M, Zheng B-J, Chan K-H, Yuen K-Y (2012) Discovery of seven novel mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *Journal of Virology* 86(7):3995–4008.

Yıldız G, Uylaşer V (2011) Doğal bir antimikrobiyel: Oleuropein. *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi* 25(1):131–142.

Yıldız H, Baysal T (2003) Bitkisel fenoliklerin kullanım olanakları ve insan sağlığı üzerine etkileri. *Ege Üniversitesi Gıda Mühendisliği Dergisi* 29–35.

Yorulmaz A, Tekin A (2008) Zeytin ve zeytinyağı fenolikleri. I. ulusal zeytin öğrenci kongresi, 17-18 Mayıs 2008, Balıkesir, Türkiye.

Zandi K, Teoh B-T, Sam S-S (2011) Antiviral activity of four types of bioflavonoid against dengue virus type-2. *Virology* 8(1):560.