



KORONAVİRÜS VE FİTOTERAPİ

Demet Uçar^{1*} Kanat Tayfun² Ahmet Yaser Müslümanoğlu² Mehmet Zafer Kalaycı³

¹Beykent Üniversitesi Sağlık Meslek Yüksekokulu & Başarı Hastanesi, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

³Sağlık Bakanlığı Getat Daire Başkanlığı, Türkiye

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Demet Uçar , e-mail: demeterdoganucar@gmail.com

ÖZET

Dünya Sağlık Örgütü tarafından, 2020 yılının şubat ayında, SARS-CoV-2 olarak adlandırılan ve COVID-19 hastalığına neden olan virüs pandemi nedeni olarak ilan edilmiştir. Ani gelişen solunum sıkıntısıyla ortaya çıkan alt solunum sistemi tutulumu özellikle immun yetersizliği olan bireylerde mortal seyretmektedir. Halihazırda SARS-CoV-2'yi hedefleyen etkili spesifik bir ilaç tanımlanmış değildir. Esas olan; hastalık öncesinde immunitiyi artırmak, hastalık etkeniyle karşılaşıldığında ise kimyasal ilaçların beklenen/olası yan etkilerini belirli oranda azaltılarak hastanın tedaviye uyumunun artırılmasıdır. COVID-19 enfeksiyonunun tedavisinde fitoterapötik düzeyde *Curcuma Longa*, Vitamin D, Vitamin C, Vitamin A, Çinko (Zn), Demir (Fe), Propolis, *Scutellaria baicalensis*, *Glycyrrhiza glabra*, *Allium cepa*, *Malus domestica*, *Solanum lycopersicum*, *Fragaria*, *Matricaria recutita*, *Petroselinum crispum*, *Apium graveolens*, *Allium sativum*, Quercetin, *Astragalus membranaceus*, *Miselyum* Mantarı Ekstresi, *Mentha piperita*, *Andrographis paniculata*, *Rheum Palmatum*, *Aloe vera*, *Salvia officinalis*, *Melissa officinalis*, *Rosa canina*, *Nigella Sativa* ve *Rhus typhina* kullanılabilir. Ayrıca Geleneksel Çin Tıbbı (GÇT) 'na ait *Saposhnikovia divaricata*, *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae*, *Lonicerae Japonicae* Flos, *Fructus forsythia*, *Atractylodis Rhizoma*, *Radix platycodonis*, *Agastache rugosa*, *Cyrtomium fortune* J. Sm, ShuFengJieDu ve Lianhuaqingwen kapsülleri önerilebilir. GÇT'de kullanılan tıbbi bitkilerin virüslerin hücreye tutunmasını, hücre içine girmesini, sınırsız formasyon oluşumunu inhibe ettiği, hava yolu inflamasyonunu azalttığı, interferon sekresyonu ve immun sistem stimülasyonu yaptığı bildirilmiştir. Koronavirüs tedavisinde konvansiyonel tedavinin yanında fitoterapinin integratif bir tedavi yöntemi olarak kullanılmasının faydalı olacağı öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Covid-19; Fitoterapi; Herbal terapi

ABSTRACT

In February 2020, the virus called SARS-CoV-2 causing COVID-19 disease was announced by the World Health Organization as the cause of the pandemia. Lower respiratory tract involvement with sudden developing respiratory distress is especially mortal in individuals with immune deficiency. An effective specific drug currently targeting SARS-CoV-2 has not been identified yet. Main purpose is; to increase the immunity before the disease and to increase the patient's compliance to the treatment by reducing the expected / possible side effects of chemical drugs during the disease. At the phytotherapeutic level in the treatment of COVID-19 infection, *Curcuma Longa*, Vitamin D, Vitamin C, Vitamin A, Zinc (Zn), Iron (Fe), Propolis, *Scutellaria baicalensis*, *Glycyrrhiza glabra*, *Allium cepa*, *Malus domestica*, *Solanum lycopersicum*, *Fragaria*, *Matricaria recutita*, *Petroselinum crispum*, *Apium*, *Allium sativum*, Quercetin, *Astragalus membranaceus*, *Mycelium* Mushroom Extract, *Mentha piperita*, *Andrographis paniculata*, *Rheum Palmatum*, *Aloe vera*, *Salvia officinalis*, *Melissa officinalis*, *Rosa canina*, *Nigella Sativa*, and *Rhus typhina* can be used. In Traditional Chinese Medicine (TCM), *Saposhnikovia divaricata*, *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae*, *Lonicerae Japonicae* Flos, *Fructus forsythia*, *Atractylodis Rhizoma*, *Radix platycodonis*, *Agastache rugosa*, *Cyrtomium fortune* J. Sm, Shu Feng Ji eDu and Lian hua qing wen capsules can be recommended. It has been published that medicinal plants used in TCM; inhibit the attachment of viruses to the cell, the entry into the cell, the formation of syncytial formation, reduce airway inflammation, increase interferons secretion and immune system stimulation. It is predicted that it would be beneficial to use phytotherapy as an integrative treatment method besides conventional treatment in COVID-19.

Keywords: Covid-19; Pyhtotherapy; Herbal Therapy



GİRİŞ

2019 yılının sonlarında, 2019-nCoV/ SARS-CoV-2 olarak adlandırılan yeni bir koronavirüs, Çin'de bir şehir olan Wuhan'da akut solunum yolu hastalığının ortaya çıkmasına neden olarak tanımlanmıştır. Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2019 koronavirüs hastalığı anlamına gelen COVID-19 hastalığını belirlemiştir. İnsan koronavirüsleri şiddetli akciğer hasarı ve akut solunum sendromu yaparak yüksek morbidite ve mortalite ile küresel salgınlara yol açmaktadır. Özellikle 60 yaş üstü ve kronik hastalığı olan kişilerde mortalite hızı belirgin olarak yüksektir.

COVID-19'un ilk raporlarından bu yana, enfeksiyon dünya çapında milyonlarca onaylanmış vakayı içerecek şekilde yayılmıştır ve DSÖ'nün Ocak 2020'nin sonlarında bir halk sağlığı acil durumu ilan etmesini ve Mart 2020'de salgın olarak nitelendirilmesini sağlamıştır. İnsanlara bulaşarak hastalık yapabilen 20 kadar virüs familyası vardır ve bazıları aynı zamanda hayvanlarda da hastalık yapıp insanlara bulaşabilmektedir. Virüsler canlı organizmaya girmeyi başarıp vücudun bağışıklık sistemini yenerlerse, vücutta yayılmalarını önlemek neredeyse imkansızdır; bu safhadan sonra çoğalmalarını sağlayacak kopyalama işlemi için organizmanın metabolik safhalarını yönetmeye başlarlar. İşte bu kopyalamanın inhibisyonunu yapan bazı sentetik ilaçlar tedavide kullanılmaktadır. Bu ilaçlarda da sitotoksisite, düşük verimlilik ve virüslerin ilaçlara bağışıklık kazanması gibi sorunlar mevcuttur.

Bununla birlikte şu anda SARS-CoV-2'yi hedefleyen etkili bir ilaç spesifik olarak tanımlanmış değildir. Mevcut kimyasal ajanların tedavide birtakım kombinasyonları deneniyorsa da esas olarak fitoterapötik profilaksinin bilimsel veriler ışığında etkin ve doğru bir şekilde kullanılması maliyet-yarar oranını etkin düzeye çekebilir ve yan etki olasılığını azaltabilir. Mevcut durumda söz konusu ajanın virülansının benzeri özellikler gösteren virüslerle yapılmış invitro çalışmalardan elde edilen verilerle hareket edebiliriz.

GÇT'de kullanılan tıbbi bitkilerin virüslerin hücreye tutunmasını, hücre içine girmesini,

sinsiyal formasyon oluşumunu inhibe ettiği, hava yolu inflamasyonunu azalttığı, interferon sekresyonu ve immün sistem stimülasyonu yaptığı bildirilmiştir (Lin LL, Shan JJ, Xie T et al., 2016).

Birçok virüs konakçının bağışıklık yanıtından kaçmak amacıyla konakçıyla sofistike bir immün etkileşim geliştirmektedir. GÇT'de kullanılan tıbbi bitkiler çoğunlukla immünmodulatorler yönünden zengindir (Li T, Peng T., 2013).

Geleneksel Çin tıbbi bitkilerinin Th1, Th2 / Th17 dengeleme fonksiyonu ile birlikte antikor üretimini, T hücresi çoğalmasını, antijene özgü CD4 + ve CD8 + yanıtlarının ekspresyonunu ve IgG1, IgG2a ve IgA titrelerini arttırdığı gösterilmiştir (Lindell D. M. Susan B. Morris, Maria P. White, et al., 2011).

Tıbbi bitkilerin hastalıklardan korunma veya şifa bulma amaçlı kullanımı (fitoterapi, herbal terapi) insanlığın tarihi kadar eskidir. Tıbbi bitkileri Roma, Grek, Bizans ve Osmanlı medeniyetleri de etkili bir şekilde kullanmış olsa da özellikle Geleneksel Çin Tıbbi ile Ayurveda ve Güney Hindistan kökenli Siddha tıp sistemleri örneklerinde olduğu gibi Geleneksel Hint Tıbbi son yüzyılda etkinliğini korumuştur (Başer HC, 2018).

Sadece son yüzyılda hayatımızda olan kimyasal ilaçlar da kadim fitoterapötik bilgilerimizin el vermesi sayesinde ortaya çıkmış, gelişmiş olup kaçınılmaz olarak tedavide en öncelikli seçenektir. Fitoterapi ile özellikle iki tip tamamlayıcı etki hedeflenebilir. Bunlardan ilki, henüz sağlıklı iken bağışıklık sistemi desteklenerek immünmodülasyon sağlanması ; bir diğeri de kimyasal ilaçların beklenen/olası yan etkileri belli oranda azaltılarak hastanın tedaviye uyumunun artırılmasıdır.

Bitkilerden elde edilen bazı bileşiklerin özellikle flavanoidlerin; quercetin, silimarin, polifenolik bileşik olan glisirizin ve kurkuminin antiviral etkinliği gösterilmiştir (Del Prete A, Scalera A, Iadevaia MD, et al., 2012).

Zerdaçal içinde barındırdığı kurkumin üzerinde yapılan önceki çalışmalarda SARS-Koronavirüsün çoğalmasını belli dozlarda kullanıldığında önlediği bildirilmiştir. Son



dönemde yapılan bir çalışmada kurkuminin oksidatif stresi azalttığı ve enflamasyonu önlediği bilindiğinden, akciğerlerde oluşan hasarı önleme mekanizması araştırılmış ve oksidatif stresle uyarılmış akciğer doku hasarını azalttığı ve enflamasyona yol açacak proinflatuar sitokinleri azalttığı sonucuna varılmıştır (Huang K, Shi C, Min J, et al. 2019).

Virüslerin bir hücreye girebilmesi için konak hücrede uygun bir reseptörün bulunması gerekmektedir. İnsanda hastalık oluşturan SARS-CoV-2 virüsü akciğer, lenf, ve dalak epitel hücrelerinin yüzeyindeki anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE 2) olarak bilinen enzim aracılığıyla bağlanır. Yani virüs hücre içine girebilmek için membrana bağlı ACE 2 enzimine ihtiyaç duyar.

Hipertansiyonu olan diyabet hastalarında komplikasyonların önlenmesi için ACE inhibitörleri ve anjiotensin 2 reseptör blokörleri kullanılmaktadır. Bu tedaviyi gören hastalarda ACE 2 ekspresyonu önemli düzeyde artmaktadır. SARS-CoV spike proteininin ACE 2 ekspresyonunu azalttığı ve sonuçta kontrolsüz kalan ACE yolağı üzerinden akut akciğer yetmezliğine yol açabileceğine dair bulgular yayınlanmıştır (Kuba, K., Imai, Y., Rao, S et al. 2005).

ACE 2 anjiotensin 2' den vazodilatatör peptid, anjiotensin 1-7 salınımını katalizleyen bir karboksipeptidazdır. Öte yandan, ACE 2'nin ciddi akut solunum sendromuna (SARS) neden olan koronavirüs (CoV) için fonksiyonel bir reseptör olduğu gösterilmiştir (Li, F., Li, W., Farzan, M. Et al. 2005; Wong, S. K., Li, W., Moore, M. J. Et al. 2004; Grant W. B. 2008).

Ayrıca ACE2'nin in vitro SARS-CoV enfeksiyonu için gerekli olduğu gösterilmiştir. Kurkumin bu reseptöre bağlanmayı belirli oranda engelleyerek virüs enfeksiyonundan koruma sağlar (Kuba, K., Imai, Y., Rao, S et al. 2005). ACE 2'yi bloke ederek virüsün hücre içine girişi engellenebilir (Milewska, A., Nowak, P., Owczarek, K. et al. 2018).

Virüs ile ACE 2 molekülü arasındaki etkileşim kltrin kaplı veziküllerle endositoz yoluyla olur (Takahashi, S., Yoshiya, T., Yoshizawa-Kumagaye, K. et al. 2015).

SARS-CoV-2 virüsünün ACE 2 reseptör affinitesini engelleyen soya fasulyesinin etkili olduğu bildirilmiştir (Adedeji, A. O., Severson, W., Jonsson, C. et al. 2013).

D vitamini kullanıldığında da enfeksiyon oranlarının istatistiksel olarak anlamlı oranda düştüğü bildirilmiştir (Albanna EAM, Ali YF, Elkashnia RAM. 2010). Vitamin D, ACE regülasyonu yaparak kan basıncını dengelemeye yardımcı olur. Vitamin D aktivasyonu yapamayan farelerde böbrek anjiotensin sistem aktivasyonu yüksektir. Sürekli vitamin D noksanlığı akciğer fibrozisine sürüklenmede etkenlerdendir, anjiotensin sistemi aşırı aktiftir (Quraishi, S. A., De Pascale, G., Needleman, J. S. et al. 2015). Vitamin D değerinin artması ile birlikte vücuttaki cathelisidin ve defensin değeri de artar, bu sayede vücut savunması daha etkin bir şekilde yapılmaya başlanır. Özel defensinler, virüs bulaşmasının ardından 8 saat sonra bile enfeksiyonu önleyebilir (Strand, M. A., Perry, J., Zhao, J. et al. 2009). Çin'de 12-24 aylık çocuklar üzerinde yapılmış bir çalışmada; vitamin D değerlerinin nispeten yüksek seyrettiği zamanlar olan mayıs-kasım ayları arası viral hastalık sayısı düşmektedir (Douglas, R. M., Hemila, H., D'Souza, R. et al. 2004).

C vitamini takviyesinin normal popülasyonda soğuk algınlığı insidansını azaltmaması, rutin mega doz profilaksisinin genel kullanım için rasyonel olarak doğrulanmadığını gösterir. Ancak kanıtlar, kısa süreli şiddetli fiziksel egzersiz ve / veya soğuk ortamlara maruz kalan kişilerde bunun geçerli olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, düzenli C vitamini profilaksisi kullananlar için tutarlı ve istatistiksel olarak önemli küçük faydalar, C vitamininin solunum savunma mekanizmalarında bir rol oynadığını gösterir. Geniş kapsamlı bir çalışmada semptomların başlangıcında 8 gramlık terapötik dozdan kanıt düzeyi düşük fayda olduğunu bildirilmiştir (Erol A. 2020).

Intravenöz yüksek doz Vitamin C tedavisinin COVID-19 hastalığının erken döneminde kullanıldığında hiperaktif immun hücre nedenli hasarın güvenli ve etkili bir şekilde önlediği bildirilmiştir. COVID-19 tanılı 358 hastanın orta-ağır hasta olan 50'sine verilen



intravenöz yüksek doz Vitamin C tedavisinin hastanede kalış süresini 3-5 gün kısalttığı yayınlanmıştır (Cheng R. 2020).

Pozitif zincirli RNA virüsleri arasında önemli patojenler olan koronavirüslerin hayati işlevi göz önüne alındığında, viral replikasyon döngüsünden sorumlu çekirdek enzimi RNA polimerazdır. Artan hücre içi Zn^{+2} konsantrasyonlarının etkili bir şekilde RNA'nın kopyalanmasını bozduğu bilinmektedir. Koronavirüs, çinkonun viral inhibitör etkilerine duyarlı görünmektedir. Çinko koronavirüsün hücrelere girmesini engelleyebilir ve koronavirüs virülansını azalttığı görülmektedir (Phillips, J. M., Gallagher, T., Weiss, S. R. 2017; Velthuis. A. J., van den Worm, S. H., Sims, A. C. et al. 2010; Han, Y. S., Chang, G. G., Juo, C. G. et al. 2005). Propolis apis mellifera (bal arıları) tarafından üretilen kovani antiseptik amaçla çevreleyen immunmodulator, antiviral doğal bir üründür (Al-Hariri M. 2019).

Birçok sebze ve meyvede bulunan flavanoidler NLRP3 enflamasyon sinyalini ve sonuç olarak IL-1B, IL-18, IL-6, NFkB ve TNF-a ekspresyonunu azaltır (Lim, H., Min, D. S., Park, H. et al. 2018).

Söz konusu flavonoidlerin diyetle veya diyet takviyelerinde bulunduğu tıbbi bitki kısımları (Fu, S., Xu, L., Li, S. et al. 2016; Sun, Y., Zhao, Y., Yao, J. et al. 2015; Zhu, X., Shi, J., Li, H. 2018; Ding, T., Wang, S., Zhang, X. et al. 2018; Choe, J. Y., Kim, S. K. 2017; Yamagata K. et al 2019);

Scutellaria baicalensis (Çin takkesi).....
baicalin ve wogonoside

Glycyrrhiza glabra (meyan kökü).....
liquiritigenin

Allium cepa (soğan) ve Malus domestica (elma)
)......dihydroquercetin ve quercetin

Solanum lycopersicum (domates), Fragaria
(çilek) ve kuruyemiş..... myricetin

Matricaria recutita (papatya), (Petroselinum
crispum) maydanoz ve Apium graveolens
(kereviz)..... apigenin

Sambucus nigra (mürver) inflammatuar sitokinleri önemli ölçüde artırır, koronavirüs enfeksiyonlarının önlenmesinde veya erken evresinde etkili olabilir. COVID-19

patojenitesinde esas rolü üstlenen ve olası sitokin fırtınası ve sekonder hemofagositik lenfositosisizozdan sorumlu olan inflammatuar sitokinlerden özellikle IL-1B ve IL-1'i artırma olasılığı olan immunstimulanların yüksek ve düzenli kullanımından uzak durmak gerekmektedir. Bunlar; Sambucus nigra (Mürver) , Tıbbi mantar polisakkarit özleri , Ekinezya angustifolia ve E. Purpurea, Larch arabinogalactan ve Vitamin D dir (Chen, C., Zuckerman, D. M., Brantley, S. et al., 2014; Barak, V., Halperin, T., Kalickman, I. 2001; Yang Y, et al. ,2014; Ma XL, et al., 2015; Burger RA, et al.,1997; Senchina DS, et al. 2009; Hauer J, Anderer FA.,1993;Verway M, et al., 2013;Tulk SE, et al., 2015.

COVID-19 enfeksiyonu öncesinde ve sırasında kullanılması güvenli olup, COVID-19'un semptomlarını veya virülansını hafifletip sitokinleri azaltıp ve homeostazisi eski haline getirebilenler;

- Allium sativum (sarımsak)
- Quercetin
- Astragalus membranaceus
- Miselyum Mantarı Ekstresi
- Mentha piperita (nane)
- Andrographis paniculata
- Rheum Palmatum
- Aloe vera
- Çinko

(Arreola, R., Quintero-Fabián, S., López-Roa, R. I. et al. 2015; Mlcek, J., Jurikova, T., Skrovankova, S. et al. 2016; Li, H., Peng, Y., Wang, X. et al. 2019; Ulbricht, C., Basch, E., Cheung, L. et al. 2014; Benson KF,2019;Li Y, et al.,2017;Chandrasekaran CV, et al., 2012; Liu Z, Ma N, Zhong Y, Yang ZQ.,2015;Choi JG et al.,2019;

Ülkemizde bulunan ve alt solunum yolları enfeksiyonlarında sıkça kullanılan bitkiler (Orhan DD, Harvetioğlu A. 2013; Demirezer Ö. 2011);

Glycyrrhiza glabra'dan elde edilen meyan şerbeti,

Salvia officinalis (adaçayı) bitkisi kullanılarak yapılan tıbbi çay,

Melissa officinalis'ten melisa çayı,



Allium sativum (sarımsak) bitkisinin soğancıkları,

Rosa canina (kuşburnu) bitkisinden kuşburnu çayı,

Nigella sativa (çörek otu) bitkisinin tohumları

Rhus typhina (Staghorn sumac/ sumak) bitkisinin de içerdiği tetra-o-galloyl-B-d-glucose (TGG) nedeniyle söz konusu virüsün hücre içine girişine engel olmaktadır (Ling, Y, et al. 2004). Günde en az 5-7 porsiyon sebze ve 2-3 porsiyon meyve flavonoidler ve bir anti-enflamatuvar diyetin temel taşı olarak kabul edilir.

Geleneksel Çin Tıbbı'na bakıldığında ise salgınların önlenme ve tedavisinde 2000 yılı kadar önce yazılmış olan Huang Di Nei Jing adlı eser esas alınmıştır. Daha önce 2003 yılında ciddi akut solunum yetmezliği sendromu (SARS) ve 2009 yılında H1N1 influenza pandemilerini yapan benzer özellikte virüs pandemilerinde etkili oldukları gösterilen fitoterapötikler üzerinde çalışılmıştır. Bu çalışmaya göre COVID-19'dan korunmada en etkili fitoterapötikler astragalus ve meyan köküdür. Diğer sekiz herbal ise Rhizoma Atractylodis Macrocephalae, Agastache rugosa, Radix platycodonis, Lonicerae Japonicae Flos, Atractylodis Rhizoma, Saposhnikovia divaricata, Cyrtomium fortune J.Sm ve Fructus forsythia'dır (Luo, H., Tang, Q. L., Shang, Y. X. et al. 2020).

Başka bir çalışmada da GÇT'ye ait ShuFengJieDu kapsülleri ve Lianhuaqingwen kapsüllerinin, COVID-19 tedavisinde bir seçenek olabileceği yayımlanmıştır (Lu H. 2020).

Kombine Çin ve Batı tıbbi tedavisinin iki hafif ve iki şiddetli COVID-19 pnömonili hastaya verildiği bir çalışmada hastaların üçünün pnömoni semptomlarında belirgin düzelme, dördüncü hastanın semptomlarında da iyileşmenin başladığı bildirilmiştir (Wang, Z., Chen, X., Lu, Y. et al. 2020).

SONUÇLAR

Konvansiyonel medikal tedavi ile kıyaslandığında, bitkisel tedavilerin; tedavi penceresinin geniş olması, aktif içeriklerinin çoğunlukla bilinmemesi, etki mekanizmalarının tam açıklanamaması, toksikolojik testler ve kontrollü klinik denemelerden geçmemiş olması

özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle ilaç-bitki, bitki-bitki etkileşimlerini önlemek ve bitkisel ürünlerin kullanımından kaynaklanabilecek sağlık sorunlarının değerlendirilmesi için daha fazla araştırmaya gerek vardır.

Ülkemizde endemik olmayan ve pratik kullanımları bulunmayan GÇT'ye ait bitkilerle fitofarmasötik anlamda bir tedavi algoritmasının oluşturulması erken dönemde çok pratik ve ulaşılabilir olmayabilir.

Elimizdeki tüm veriler, Batı Tıbbı'nın konvansiyonel; diğer bir deyişle kimyasal tedavi öngörüsünün yanında kadim Doğu Tıbbı'na ait fitoterapinin bir integratif tedavi yöntemi olarak kullanılmasının faydalı olacağını öngörmektedir. GÇT örnek alınarak ulusal bilim konseyinin tıbbi bitkilerden yerli bir profilaksi/ tedavi protokolü oluşturması elzem olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Adedeji, A. O., Severson, W., Jonsson, C., Singh, K., Weiss, S. R., & Sarafianos, S. G. (2013). Novel inhibitors of severe acute respiratory syndrome coronavirus entry that act by three distinct mechanisms. *Journal of virology*, 87(14), 8017–8028.
- Albanna EAM, Ali YF, & Elkashnia RAM. (2010). Vitamin D and LL-37 in children with pneumonia. *Egypt J Pediatr Allergy Immunol* 2010;8(2):81-86.
- AlHariri M. (2019). Immune's-boosting agent: Immunomodulation potentials of propolis. *Journal of family & community medicine*, 26(1), 57–60.
- Arreola, R., Quintero-Fabián, S., López-Roa, R. I., Flores-Gutiérrez, E. O., Reyes-Grajeda, J. P., Carrera-Quintanar, L., & Ortuño-Sahagún, D. (2015). Immunomodulation and anti-inflammatory effects of garlic compounds. *Journal of immunology research*, 2015, 401630.
- Barak, V., Halperin, T., & Kalickman, I. (2001). The effect of Sambucol, a black elderberry-based, natural product, on the production of



- human cytokines: I. Inflammatory cytokines. *European cytokine network*, 12(2), 290–296.
- Başer HC. (2018) Tıbbi Bitkiler ve Sağlığımız, Fitomed, Sayı 2, 8-11.
- Benson, K. F., Stamets, P., Davis, R., Nally, R., Taylor, A., Slater, S., & Jensen, G. S. (2019). The mycelium of the *Trametes versicolor* (Turkey tail) mushroom and its fermented substrate each show potent and complementary immune activating properties in vitro. *BMC complementary and alternative medicine*, 19(1), 342.
- Burger, R. A., Torres, A. R., Warren, R. P., Caldwell, V. D., & Hughes, B. G. (1997). Echinacea-induced cytokine production by human macrophages. *International journal of immunopharmacology*, 19(7), 371–379.
- Chandrasekaran, C. V., Murali, B., Deepak, M., & Agarwal, A. (2012). In vitro comparative evaluation of non-leaves and leaves extracts of *Andrographis paniculata* on modulation of inflammatory mediators. *Anti-inflammatory & anti-allergy agents in medicinal chemistry*, 11(2), 191–197.
- Chen, C., Zuckerman, D. M., Brantley, S., Sharpe, M., Childress, K., Hoiczky, E., & Pendleton, A. R. (2014). *Sambucus nigra* extracts inhibit infectious bronchitis virus at an early point during replication. *BMC veterinary research*, 10, 24.
- Chen, H., Lin, H., Xie, S., Huang, B., Qian, Y., Chen, K., Niu, Y., Shen, H. M., Cai, J., Li, P., Leng, J., Yang, H., Xia, D., & Wu, Y. (2019). Myricetin inhibits NLRP3 inflammasome activation via reduction of ROS-dependent ubiquitination of ASC and promotion of ROS-independent NLRP3 ubiquitination. *Toxicology and applied pharmacology*, 365, 19–29.
- Cheng R. (2020). Successful High-Dose Vitamin C Treatment of Patients with Serious and Critical COVID-19 Infection. Orthomolecular Medicine News Service.
- Choe, J. Y., & Kim, S. K. (2017). Quercetin and Ascorbic Acid Suppress Fructose-Induced NLRP3 Inflammasome Activation by Blocking Intracellular Shuttling of TXNIP in Human Macrophage Cell Lines. *Inflammation*, 40(3), 980–994.
- Choi, J. G., Lee, H., Kim, Y. S., Hwang, Y. H., Oh, Y. C., Lee, B., Moon, K. M., Cho, W. K., & Ma, J. Y. (2019). *Aloe vera* and its Components Inhibit Influenza A Virus-Induced Autophagy and Replication. *The American journal of Chinese medicine*, 47(6), 1307–1324.
- Del Prete A, Scalera A, Iadevaia MD, Miranda A, Zulli C, Gaeta L, Tuccillo C Federico A, & Loguercio C. (2012). Herbal Products: Benefits, Limits and Applications in Chronic Liver Disease. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. Article ID 837939.
- Demirezer Ö. (2011). FFD Monografları Tedavide Kullanılan Bitkiler. Basım Yılı: 2011, ISBN 9789755670737
- Ding, T., Wang, S., Zhang, X., Zai, W., Fan, J., Chen, W., Bian, Q., Luan, J., Shen, Y., Zhang, Y., Ju, D., & Mei, X. (2018). Kidney protection effects of dihydroquercetin on diabetic nephropathy through suppressing ROS and NLRP3 inflammasome. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 41, 45–53.
- Douglas, R. M., Hemila, H., D'Souza, R., Chalker, E. B., & Treacy, B. (2004). Vitamin C for preventing and treating the common cold. *The Cochrane database of systematic reviews*, (4), CD000980.
- Erol A. (2020). High-dose intravenous Vitamin C treatment for COVID-19.
- Fu, S., Xu, L., Li, S., Qiu, Y., Liu, Y., Wu, Z., Ye, C., Hou, Y., & Hu, C. A. (2016). Baicalin suppresses NLRP3 inflammasome and nuclear factor-kappa B (NF- κ B) signaling during *Haemophilus parasuis* infection. *Veterinary research*, 47(1), 80.
- Grant W. B. (2008). Hypothesis--ultraviolet-B irradiance and vitamin D reduce the risk of vi-



- ral infections and thus their sequelae, including autoimmune diseases and some cancers. *Photochemistry and photobiology*, 84(2), 356–365.
- Han, Y. S., Chang, G. G., Juo, C. G., Lee, H. J., Yeh, S. H., Hsu, J. T., & Chen, X. (2005). Papain-like protease 2 (PLP2) from severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV): expression, purification, characterization, and inhibition. *Biochemistry*, 44(30), 10349–10359.
- Hauer, J., & Anderer, F. A. (1993). Mechanism of stimulation of human natural killer cytotoxicity by arabinogalactan from *Larix occidentalis*. *Cancer immunology, immunotherapy: CII*, 36(4), 237–244.
- Huang K, Shi C, Min J, Li L, Zhu T, Yu H, & Deng H. (2019). Study on the Mechanism of Curcumin Regulating Lung Injury Induced by Outdoor Fine Particulate Matter (PM2.5). Mediators of inflammation.
- Kuba, K., Imai, Y., Rao, S., Gao, H., Guo, F., Guan, B., Huan, Y., Yang, P., Zhang, Y., Deng, W., Bao, L., Zhang, B., Liu, G., Wang, Z., Chappell, M., Liu, Y., Zheng, D., Leibbrandt, A., Wada, T., Slutsky, A. S., ... Penninger, J. M. (2005). A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature medicine*, 11(8), 875–879.
- Li, F., Li, W., Farzan, M., & Harrison, S. C. (2005). Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science (New York, N.Y.)*, 309(5742), 1864–1868.
- Li, H., Peng, Y., Wang, X., Sun, X., Yang, F., Sun, Y., & Wang, B. (2019). Astragaloside inhibits IL-1 β -induced inflammatory response in human osteoarthritis chondrocytes and ameliorates the progression of osteoarthritis in mice. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 41(4), 497–503.
- Li T, & Peng T. (2013). Traditional Chinese herbal medicine as a source of molecules with antiviral activity. *Antiviral Research*, Jan;97(1):1-9.
- Li, Y., Liu, Y., Ma, A., Bao, Y., Wang, M., & Sun, Z. (2017). In vitro antiviral, anti-inflammatory, and antioxidant activities of the ethanol extract of *Mentha piperita* L. *Food science and biotechnology*, 26(6), 1675–1683.
- Lim, H., Min, D. S., Park, H., & Kim, H. P. (2018). Flavonoids interfere with NLRP3 inflammasome activation. *Toxicology and applied pharmacology*, 355, 93–102.
- Lin LL, Shan JJ, Xie T, Xu JY, Shen CS, Di LQ, Chen JB, & Wang SC (2016). ‘‘Application of Traditional Chinese Medical Herbs in Prevention and Treatment of Respiratory Syncytial Virus.’’ Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. Article ID 6082729.
- Lindell, D. M., Morris, S. B., White, M. P., Kallal, L. E., Lundy, P. K., Hamouda, T., Baker, J. R., Jr, & Lukacs, N. W. (2011). A novel inactivated intranasal respiratory syncytial virus vaccine promotes viral clearance without Th2 associated vaccine-enhanced disease. *PloS one*, 6(7), e21823.
- Liu, Z., Ma, N., Zhong, Y., & Yang, Z. Q. (2015). Antiviral effect of emodin from *Rheum palmatum* against coxsackievirus B5 and human respiratory syncytial virus in vitro. *Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao. Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao. Yixue Yingdewen ban*, 35(6), 916–922.
- Lu H. (2020). Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Bioscience trends*, 14(1), 69–71.
- Luo, H., Tang, Q. L., Shang, Y. X., Liang, S. B., Yang, M., Robinson, N., & Liu, J. P. (2020). Can Chinese Medicine Be Used for Prevention of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)? A Review of Historical Classics, Research Evidence and Current Prevention Pro-



- grams. *Chinese journal of integrative medicine*, 26(4), 243–250.
- Ma, X. L., Meng, M., Han, L. R., Li, Z., Cao, X. H., & Wang, C. L. (2015). Immunomodulatory activity of macromolecular polysaccharide isolated from *Grifola frondosa*. *Chinese journal of natural medicines*, 13(12), 906–914.
- Milewska, A., Nowak, P., Owczarek, K., Szczepanski, A., Zarebski, M., Hoang, A., Berniak, K., Wojarski, J., Zeglen, S., Baster, Z., Rajfur, Z., & Pyrc, K. (2018). Entry of Human Coronavirus NL63 into the Cell. *Journal of virology*, 92(3), e01933-17.
- Mlcek, J., Jurikova, T., Skrovankova, S., & Sochor, J. (2016). Quercetin and Its Anti-Allergic Immune Response. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 21(5), 623.
- Orhan DD, Harvetioğlu A. (2013). Kuşburnu Bitkisinin Kimyasal Bileşimi ve Biyolojik Aktiviteleri. *Spatula DD*. 3(1): 23-30.
- Phillips, J. M., Gallagher, T., & Weiss, S. R. (2017). Neurovirulent Murine Coronavirus JHM.SD Uses Cellular Zinc Metalloproteases for Virus Entry and Cell-Cell Fusion. *Journal of virology*, 91(8), e01564-16.
- Quraishi, S. A., De Pascale, G., Needleman, J. S., Nakazawa, H., Kaneki, M., Bajwa, E. K., Camargo, C. A., Jr, & Bhan, I. (2015). Effect of Cholecalciferol Supplementation on Vitamin D Status and Cathelicidin Levels in Sepsis: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Critical care medicine*, 43(9), 1928–1937.
- Senchina, D. S., Hallam, J. E., Dias, A. S., & Perera, M. A. (2009). Human blood mononuclear cell in vitro cytokine response before and after two different strenuous exercise bouts in the presence of bloodroot and Echinacea extracts. *Blood cells, molecules & diseases*, 43(3), 298–303.
- Strand, M. A., Perry, J., Zhao, J., Fischer, P. R., Yang, J., & Li, S. (2009). Severe vitamin D-deficiency and the health of North China children. *Maternal and child health journal*, 13(1), 144–150.
- Sun, Y., Zhao, Y., Yao, J., Zhao, L., Wu, Z., Wang, Y., Pan, D., Miao, H., Guo, Q., & Lu, N. (2015). Wogonoside protects against dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice by inhibiting NF-κB and NLRP3 inflammasome activation. *Biochemical pharmacology*, 94(2), 142–154.
- Takahashi, S., Yoshiya, T., Yoshizawa-Kumagaye, K., & Sugiyama, T. (2015). Nicotianamine is a novel angiotensin-converting enzyme 2 inhibitor in soybean. *Biomedical research (Tokyo, Japan)*, 36(3), 219–224.
- Tulk, S. E., Liao, K. C., Muruve, D. A., Li, Y., Beck, P. L., & MacDonald, J. A. (2015). Vitamin D₃ metabolites enhance the NLRP3-dependent secretion of IL-1β from human THP-1 monocytic cells. *Journal of cellular biochemistry*, 116(5), 711–720.
- Ulbricht, C., Basch, E., Cheung, L., Goldberg, H., Hammerness, P., Isaac, R., Khalsa, K. P., Romm, A., Rychlik, I., Varghese, M., Weissenner, W., Windsor, R. C., & Wortley, J. (2014). An evidence-based systematic review of elderberry and elderflower (*Sambucus nigra*) by the Natural Standard Research Collaboration. *Journal of dietary supplements*, 11(1), 80–120.
- Velthuis, A. J., van den Worm, S. H., Sims, A. C., Baric, R. S., Snijder, E. J., & van Hemert, M. J. (2010). Zn (2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS pathogens*, 6(11), e1001176.
- Verway, M., Bouttier, M., Wang, T. T., Carrier, M., Calderon, M., An, B. S., Devemy, E., McIntosh, F., Divangahi, M., Behr, M. A., & White, J. H. (2013). Vitamin D induces interleukin-1β expression: paracrine macrophage epithelial signaling controls M. tuberculosis infection. *PLoS pathogens*, 9(6), e1003407.



- Wang, Z., Chen, X., Lu, Y., Chen, F., & Zhang, W. (2020). Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Bioscience trends*, *14*(1), 64–68.
- Wong, S. K., Li, W., Moore, M. J., Choe, H., & Farzan, M. (2004). A 193-amino acid fragment of the SARS coronavirus S protein efficiently binds angiotensin-converting enzyme2. *The Journal of biological chemistry*, *279*(5), 3197–3201.
- Yang, Y., Inatsuka, C., Gad, E., Disis, M. L., Standish, L. J., Pugh, N., Pasco, D. S., & Lu, H. (2014). Protein-bound polysaccharide-K induces IL-1 β via TLR2 and NLRP3 inflammasome activation. *Innate immunity*, *20*(8), 857–866.
- Yi, L., Li, Z., Yuan, K., Qu, X., Chen, J., Wang, G., Zhang, H., Luo, H., Zhu, L., Jiang, P., Chen, L., Shen, Y., Luo, M., Zuo, G., Hu, J., Duan, D., Nie, Y., Shi, X., Wang, W., Han, Y., ... Xu, X. (2004). Small molecules blocking the entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into host cells. *Journal of virology*, *78*(20), 11334–11339.
- Zhu, X., Shi, J., & Li, H. (2018). Liquiritigenin attenuates high glucose-induced mesangial matrix accumulation, oxidative stress, and inflammation by suppression of the NF- κ B and NLRP3 inflammasome pathways. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, *106*, 976–982.