

# COVID-19 Hastalarında Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıbbın İmmün Cevap Üzerine Etkisi

## The Effect of Traditional and Complementary Medicine on Immune Response in COVID-19 Patients

- MEHMET ZAFER KALAYCI<sup>a,b</sup>,  
CANFEZA SEZGİN<sup>c</sup>,  
NAFİYE FULYA İLHAN<sup>d</sup>,  
AHMET GÖDEKMERDAN<sup>e</sup>,  
NECAT YILMAZ<sup>f</sup>

<sup>a</sup>T.C. Sağlık Bakanlığı,  
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü,  
Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Dairesi,  
Ankara, TÜRKİYE

<sup>b</sup>Gazi Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü,  
İmmünoloji ABD,  
Ankara, TÜRKİYE

<sup>c</sup>İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Onkoloji BD,  
İstanbul, TÜRKİYE

<sup>d</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İmmünoloji ABD,  
Elazığ, TÜRKİYE

<sup>e</sup>Serbest Hekim,  
Ankara, TÜRKİYE  
<sup>f</sup>Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Tıbbi Biyokimya Kliniği,  
Antalya, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:

Mehmet Zafer KALAYCI  
T.C. Sağlık Bakanlığı,  
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü,  
Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Dairesi,  
Ankara, TÜRKİYE  
drmzk@hotmail.com

### KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Kalaycı MZ, Sezgin C, İlhan NF, Gödekmerdan A, Yılmaz N. COVID-19 hastalarında geleneksel ve tamamlayıcı tıbbın immün cevap üzerine etkisi. Atak Yücel A, editör. İmmünoloji ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.117-40.

**ÖZET** Türkiye’de Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları 2010 yılından bugüne kadar yapılan uzun araştırma ve mevzuat yayımlanması sonrası ilgili alanlarında sadece tıp doktorları ve diş hekimlerince kanıtla dayalı olarak yapılmaktadır. Uygulayıcı hekimler Sağlık Bakanlığı’nın yetki verdiği üniversitelerden aldıkları eğitimler sonrası uygulamaya yetkili olmaktadır. Çin Halk Cumhuriyeti’nde ortaya çıkan COVID-19 pandemisi sonrasında tıp camiası korunma ve tedavi sürecinde farklı metodları deneyerek dünya için çok yeni olan bu virüsle mücadele etmeye çalışmaktadırlar. Bu makalede saha çalışmalarını belirleyen Akupunktur, Fitoterapi, Homeopati, Cupping ve Ozonterapi uygulamalarının COVID-19 pandemisi sürecinde etki mekanizmalarının immünoloji/bağışıklık açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Akademisyen yazarlarla, uzmanlıkları haricinde ilgi alanları olan Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları konusunda yapılan araştırmalar değerlendirilmiş ve derleme oluşturulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19; akupunktur; fitoterapi; cupping; ozonterapi,homeopati

**ABSTRACT** Traditional and Complementary Medicine Practices in Turkey are scheduled from 2010 until today. After long research and publication of legislation, it is carried out on the basis of evidence only by medical doctors and dentists in their respective professions. Practitioners are authorized to practice after the trainings they receive from universities authorized by the Ministry of Health. After the COVID-19 pandemic in the People's Republic of China the medical community is trying to combat this virus, which is very new for the world, by trying different methods in the process of prevention and treatment. In this article, it is aimed to investigate the mechanisms of action of Acupuncture, Phytotherapy, Homeopathy, Cupping and Ozonotherapy applications determined in the COVID-19 pandemic process in terms of immunology/immunity. Academician writers from various fields of expertise, but also interested in Traditional and Complementary Medicine, compiled performed researches and wrote down this review.

**Keywords:** COVID-19; acupuncture; phytotherapy; cupping; ozone therapy; homeopathy

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı kuruluşundan sonra Geleneksel Ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları (GETAT) alanında kapsamlı ilk yasal düzenlemenin 29/05/1991 tarihli ve 20885 Sayılı Resmi Gazete de yayımlanarak yürürlüğe giren “Akupunktur Tedavi Yönetmeliği” olduğunu görmekteyiz.<sup>1</sup> Yürürlük ve Yürütme maddeleri dâhil toplam 17 maddeden oluşan bu Yönetmelik ile ülkemizde geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarından biri olan Akupunktur uygulaması alanında yasal düzenleme yapılmıştır.

GETAT alanında en eski tedavi olan Akupunktur ve tedavi amaçlı iğneler İsa’dan 550 yıl önce BİAN adı verilen sert taşlardan yapılmış ve eski Mısır tarihi Hiyelografik yazılarında (günümüzden 2500 sene önce) Mısırlıların akupunktur iğnesi ile kulağın belirli bölgesini dağlayarak siyatik tedavisi yaptıkları görülmüştür.

1219 Numaralı Tababet ve Şuabatı San’atlarının Tarzı İcrasına Dair Kanun da yapılan değişiklikle Ek Madde 13 - (Ek: 6/4/2011-6225/9 md.) yürürlüğe giren kanun mad-

desi ile Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları hükmü eklenmiş ve yapılacak düzenlemelerin üst hukuk dayanağı oluşturulmuştur. Şüphesiz ki bu yasal düzenleme ile ülkemizde kanıta dayalı geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarına dönük mevzuat oluşturma sürecinin önünü açmıştır.<sup>2</sup> 2014 yılında daha kapsamlı ve küresel ölçekli bir Yönetmelik yayımlanmasına karar verilmiştir. Bu amaçla “Sağlık Bakanlığı 2013-2017 Stratejik Planı” çerçevesinde ülkemizde kanıta dayalı geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları mevzuatının güçlendirilmesi amaçlanmıştır.<sup>3</sup>

Genel Müdürlüğümüz bünyesinde bu yasal düzenlemeleri yapmak ve kanunda belirtilen diğer görevleri yerine getirebilmek için “*Geleneksel, Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Uygulamaları Daire Başkanlığı*” Geleneksel, Tamamlayıcı ve Fonksiyonel Tıp Uygulamaları Daire Başkanlığı ? kurulmuş, Daire Başkanlığına atama ve personel görevlendirilmesi yapılmıştır. Aynı zamanda Bilim Komisyonu çalışmalarına başlamıştır.<sup>4</sup>

2013-2014 yılları arasında yedi coğrafi bölgemizde 6000 civarı katılımcı ile yüzyüze görüşme ve anket şeklinde yapılan çalışma neticesinde halkın geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarını kullanım oranının **%60,5** olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada Türkiye genelinde hangi Geleneksel Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp uygulamalarının kullanıldığı, uygulama sıklığı, uygulayıcılarının kimler olduğu, hastaların hangi şartlarda bu uygulamalara ulaşip kullandığının ortaya çıkarılması planlanmıştır. Bu çalışma ile ülke genelinde uygulamaların sıklığı ve tiplerinin ortaya konması, ehil olmayan kişiler tarafından denetimsiz biçimde yapılan uygulamaların önüne geçilmesi için gerekli önlemlerin alınması ve düzenlemelerin yapılması için gereken alt yapının oluşturulması amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarının sağlıksız koşullarda ve ehil olmayan kişilerce uygulandığı görülmüş daha sonra bu çalışma bilimsel yayın haline dönüştürülmüştür.<sup>5</sup>

Ülkemizde bu süreç devam ederken öncelikle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) GETAT çalışmaları başta olmak üzere Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Avrupa ve Asya Ülkelerindeki çalışmalar da incelenmiş ve yeni gelişmeler takip edilmiştir.

DSÖ'nün 2001 yılında başlayan GETAT Uygulamaları Stratejileri kapsamında en son DSÖ 2014-2023 Geleneksel Tıp Stratejisiyle; “Sağlık hizmetleri liderlerinin, sağlık ve hasta özerkliğinin iyileştirilmesine yönelik geniş vizyona katkı sağlayacak çözümler üretmelerine yardımcı olacaktır.” kararı alınmıştır

Stratejinin iki önemli amacı vardır: Üye devletlerin; Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıbbın (GTT) sağlığa, refaha

ve insan odaklı sağlık hizmetlerine sağladığı muhtemel katkılardan yararlanmasına destek olmak ve ürünlerin, uygulamaların ve uygulayıcıların düzenlenmesi vasıtasıyla GTT'nin güvenli ve etkili kullanımını desteklemek.

Bu amaçlara üç stratejik hedef aracılığıyla ulaşılabilecektir, bu hedefler:

1. Bilgi tabanı ve ulusal politikalar oluşturulması,
2. Düzenleme yoluyla güvenlik, kalite ve etkililiğin güçlendirilmesi,
3. GTT hizmetlerinin ve öz sağlık bakımının ulusal sağlık sistemlerine entegre edilmesi yoluyla evrensel sağlık kapsayıcılığının desteklenmesidir.

**CAMBrella** ise Avrupa Birliği ülkelerinde tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları hakkında çalışmalar yapmak için kurulmuş Ocak 2010 Aralık 2012 tarihleri arasında faaliyet göstermiş bir araştırma ağıdır. Araştırma grubu içerisinde 12 Avrupa ülkesinden 16 farklı araştırma enstitüsü bulunmaktadır. Proje koordinatörlüğünü Competence Centre for Complementary Medicine and Naturopathy (CoCoNat) (Klinikumrechts der Isar, Tech. Univ. Munich, Germany) yürütmüş ve projeye ayrılan bütçe yaklaşık 15 00000 Euro olarak belirlenmiştir. Projenin amaçları dâhilinde 2020 yılına yönelik hedefler belirlenmiştir. Bu hedeflerden ilki geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarının Avrupa Birliği ülkelerinde kullanım yaygınlığını belirlemek, Avrupa Birliği ülkelerinde vatandaşların, hizmet sağlayıcıların ve hastaların uygulamalarla ilgili beklentilerini ve bakış açılarını netleştirmek olarak tanımlanmıştır. Bunun yanı sıra geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarının etkinlik, maliyet ve güvenilirlik, sağlık sistemi üzerindeki ekonomik etkisini ölçmek amacıyla bir veri tabanı oluşturmak; uygulamaların güvenilirliğiyle ilgili rehber hazırlamak; obezite, diyabet, kanser, iskelet-kas sistemi hastalıkları, sağlıklı yaşlanmayla ilgili en uygun ve etkin yöntemleri belirlemek, ölçme ve değerlendirme, kanıta dayalı bilimsel çalışmalar yürütmek; araştırma programlarını desteklemek, araştırmacılara kariyer fırsatları yaratmak, akademik değişim programlarını desteklemek hedefler arasında belirlenmiştir. CAMBrella projesi Amerika ve Asya'da ilgili kurumlarla iletişimi güçlendirmek ve ortak çalışmalar yürütme sorumluluğunu da üstlenmiştir. Projenin temel amaçlarından biri de değişik geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarının genel sağlık sistemine entegrasyonu ile ilgili modeller üretmektir.

Belirtilen amaçlar doğrultusunda 8 adet çalışma paketi oluşturulmuştur. Bu paketler, GTAT terminolojisi ve tanımların oluşturulması; uygulamaların Avrupa'da yasal durumu vatandaşların GTAT uygulamalarına dair beklen-

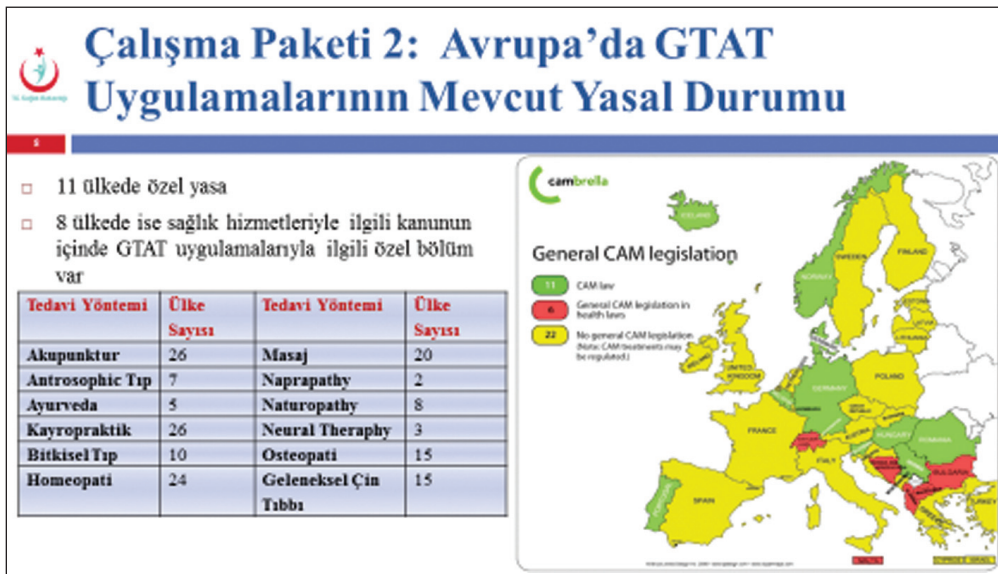
tileri ve tavırları hakkında talep analizi; Hasta açısından Avrupa’da GTAT uygulamaları; sağlık teknolojileri değerlendirme ve Avrupa’da GTAT uygulamaları haritası; küresel GTAT Ar-Ge çalışmaları; GTAT araştırmalarında takip edilecek genel bir yol haritasının oluşturulması ve proje sonuçlarının yayımı, gelecekte yeni çalışmalara yönelik stratejiler geliştirme olarak tanımlanmıştır (Şekil 1).

Bu gelişmeler sonucunda ülkemizde 27 Kasım 2014 tarihinde Resmi Gazete’de yayımlanan “Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları” yönetmeliğiyle GETAT uygulamalarında yasal süreç başlamıştır. Bu yönetmelikle birlikte 15 uygulama başlığı Refleksoloji, Müzikterapi, Larva Uygulaması, Osteopati, Proloterapi, Hipnoz Uygulaması, Apiterapi, Mezoterapi, Sülük Uygulaması, Kupa Uygulaması, Homeopati, Ozon Uygulaması, Fitoterapi ve Akupunktur şeklinde tanımlanmıştır.

GETAT alanındaki özgün ilk yasal mevzuattan sonra 5472 kişiye sadece üniversitelerimizde düzenlenen eğitimlerle 15 alanda sertifika verilmiş üniversitelerimizde Ar-Ge çalışmaları ve araştırmalar yapılması için destekler sağlanmıştır. Yine en son mevzuat çalışmasıyla, Dünya da ilk olan 09.03.2019 tarihinde yayımlanan GETAT Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik ve ardından yayımlanan rehberlerle 398 kişiye GETAT Klinik araştırmalarda Etik Kurul üyeliği konusunda eğitimler verilmiştir. GETAT Etik kurul eğitimleri sonrasında 7 üniversitemiz de “GETAT Klinik Araştırmalar” etik kurulları oluşturulması, çok önemli bir gelişme olarak karşılanmıştır. Bakanlık olarak en büyük hedefimiz Kanıtı Dayalı GETAT uygulamalarıyla standartize edilmiş uygulama ve ürünlerde

(öncelikle zarar vermeden) evrensel olan sağlık hakkını da koruyarak tüm insanlığa faydalı olmaktadır. Kanıtı Dayalı GETAT uygulamaları için laboratuvar ve klinik çalışmaların yapılması gerekmele birlikte bunun için öncelikle etik kurullardan izin almak gerekmektedir. Mevcut etik kurullar GETAT alanında fazla bilgi ve deneyimli olmadıkları için de %99 oranında çalışmalar kabul edilmemekteydi. Bu nedenle az olan klinik araştırma sayısı GETAT Klinik Araştırma yönetmeliği sonrası artmıştır. Aynı şekilde DSÖ de GETAT alanındaki her türlü araştırmaya destek vererek dünya üzerinde yaklaşık 18 farklı ülkede GETAT Mükemmeliyet/Ortak Çalışma Merkezlerine (WHO Collaborating Centres for Traditional Medicine) yetki vermiştir. Bizim de “Anadolu Tıbbı” markasıyla sahadaki çalışmalarını bilimsel temellerde destekleyecek, sistematize edecek, farklı devlet kurumlarının birlikte hareket edebileceği aynı zaman da istihdamın önünü açacak, sanayiye yol haritası çizecek Mükemmeliyet/Ortak çalışma merkezlerine ihtiyacımız vardır.

Bugüne kadar geldiğimiz süreçte ülke içerisindeki GETAT uygulayıcıları başta olmak üzere DSÖ’nün düzenlemiş olduğu programlar, öncesinde ziyaret edilip şu an irtibatlı olduğumuz yurtdışı enstitü, üniversite veya meslek kuruluşlarıyla GETAT uygulamalarının her alanında fikir alış-verişinde bulunmaktayız. GETAT mevzuat çalışmaları süresince en büyük sıkıntı olan bilimsel çalışma yetersizlikleri, Daire Başkanlığımız tarafından akademik ve bilimsel verilerin Pubmed ve Cochrane kütüphanesinden faydalanarak elde edilmesiyle aşılmıştır. Bugün geldiğimiz süreçte Cochrane Kütüphanesinde ayrı bir başlıkla “Coch-



ŞEKİL 1: AB üyesi ve henüz AB üyesi olmayan Avrupa kıtası üzerindeki ülkelerdeki GETAT yasal durum gösterilmiştir.<sup>5</sup>

rane Complementary Medicine ” ayrı bir yapı oluşturulmuş ve GETAT alanındaki çalışmalara daha rahat ulaşma imkanı sağlanmıştır. Bu şekilde dünya üzerinde GETAT araştırma ve araştırmacıların öneminin arttığına inanılmaktadır.

Şu an yürürlükte olan ana mevzuatta ekler olarak tanımlanan kısımda 15 GETAT uygulamasının tanımı yapılmış, uygulayıcılar belirlenmiş, uygulama yapılacak alanlar ve yapılamayacak alanlar tanımlanmıştır.<sup>6</sup> Uygulanabilecek durumlar kısmında her bir GETAT başlığı için yayınlar taranarak ünite ve uygulama merkezleri tanımlanmıştır. Uygulanabilecek durumları tek tek incelediğimizde Otoimmün hastalıklar gibi geniş başlıklar kullanılmış olmakla birlikte Atopik Dermatit, Seboroik Dermatit, Rinit, Astım gibi kökeninde otoimmün veya kazanılmış immün yanıt sonrası ortaya çıkan hastalık veya çeşitli semptomların tedavi edilmesi veya destek tedavi sağlanabilmesinin önü açılmıştır. GETAT uygulamalarının hemen hemen tamamında immün sistemin desteklenmesi veya kuvvetlendirilmesi bunun da çoğunlukla doğal yollarla yapılması veya insan vücudunun kendi kendini iyileştirme mekanizmasını uyararak veya destekleyerek sağlanabileceğinin savunulmaktadır.

İnsanlığın çok büyük bir imtihandan geçtiği bugünlerde; COVID-19 Pandemi sürecinde de GETAT Uygulamalarının faydası olabilir mi? Sorusu üzerine araştırmalar yapılmış ve bu süreçte öncelikle ülkemizdeki GETAT uygulayıcılarıyla birebir veya dijital ortamlarda tartışma veya ön görüşlerini izleme şansı bulunmuştur. Aynı zamanda Çin Halk Cumhuriyeti’nden Wuhan, Şangay ve Pekin’den akademisyenlerle görüşülerek üniversite veya enstitülerle tecrübe ve bilgi paylaşımında bulunulmuştur. Bunun yanında G.Kore, Hindistan ve Avrupa’dan birçok ülkede akademisyen ve kurum/kuruluşlarla görüşme şansımız olduğu gibi Coronavirüs / COVID-19 hakkında çok fazla bilgimizin olmadığı veya hergün farklı bilgilerin, klinik bulgular ortaya çıktığı görülmüştür. Ülkemiz de dahil birçok ülke başta aşı çalışmaları olmak üzere, korunma ve enfekte olmuş bireylerin tedavileri konusunda birçok çalışma yürütmektedir. Pandeminin ilk çıkış yeri olan ÇHC2’nin Wuhan eyaletinde aktif çalışan hekimlerle görüşmelerde Geleneksel Çin Tıbbından faydalandıklarını öğrenmiş bulunmaktayız. Klinisyenler özellikle bitkisel ürünler ve akupunkturdan faydalandıklarını iletmişlerdir. G.Kore de de ÇHC’nin COVID-19 Rehberlerini takip ettikleri bilgisi ulaşmış, Avrupadan ise Avrupa Ozonterapi Derneğinin COVID-19 için çalışmaları incelenmiştir. Dünya Homeopati Derneği ve Hindistan’dan COVID-19 hastaları için tedavide veya koruyucu olarak Homeopati konusunda

bilgiler alınmakla birlikte Hindistan Sağlık Bakanlığı bünyesinde GETAT uygulamalarının takip ve organizasyonunu sağlayan AYUSH Başkanlığı ile görüşmelerimizde COVID-19’la mücadelede homeopati yanında Ayurveda’nın da faydalı olabileceği bilgisi ulaşılmıştır. Yine pandemi sürecinde web üzerinden ulusal veya uluslararası Konferans/Kongrelere katılım sağlanmıştır. Dijital ortamda gerçekleşen İran Tahran Üniversitesi merkezli “ The First International Online Conference on Integrative Medicine and Clinical Practice “ konferansında, Düzenleme ve Bilim Kurulu Üyesi olan Dr. Mehmet Zafer Kalaycı tarafından Cupping uygulamasıyla COVID-19 + hastalarda fayda sağladıkları gözlemlenmiş ve vaka sunumlarını izlenmiştir. Bu bilgilerin çoğunun Türkiye Klinikleri “Yeni Koronavirüsün Tedavisinde ve Önlenmesinde Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp (COVID-19)” özel sayısı olarak yayımlanmasında destek verilmiştir. Sağlık Bilimleri Üniversitesi GETAT Müdürlüğü’nün koordine etmiş olduğu “Bütünleyici ve Anadolu Tıbbı Dergisi” de yayımlanmasında destek verilmiştir.<sup>7,8</sup>

Maalesef yukarda saydığımız Coronavirüs/COVID-19 hakkındaki bilgilerin çoğu henüz klinik ve laboratuvar olarak tam kanıtlanmamış olmakla birlikte bir kısmı benzer özellik gösteren virüslerde kazanılan tecrübe veya bilimsel çalışmalar neticesinde ortaya çıkan bilgilerin COVID-19 hakkındaki sınırlı bilgiler ışığında henüz derleme aşamasındaki konulardır. Bu derlemede, “immünoloji/immünite/immünomodülasyon/bağışıklık ve GETAT” konuları kapsamında daha spesifik alana indirgenmeye çalışılacaktır. Şu an özellikle Türkiye’de Konvansiyonel tıp camiasında da çoğu zaman suiistimal edilen özellikle de İmmünolojinin mutfak kısmının gözardı edildiği bir ortamda, ikisi İmmünolog toplam 4 akademisyen hocamızın kendi ilgi ve uzmanlık alanlarındaki ayrı ayrı bölümleri hazırlamasıyla “İmmünoloji penceresinden COVID-19 Pandemisinde GETAT Uygulamaları” başlığı ortaya çıkmıştır. Pandemi sürecinde şahit olduğumuz tecrübeler ve duyum aldığımız uygulama örneklerinden Türkiye’de yasal olan 15 GETAT uygulamasından beş başlık üzerinde durulacaktır;

- Akupunktur
- Fitoterapi
- Homeopati
- Cupping
- Ozonterapi

Akupunktur uygulaması ülkemizde en eski GETAT uygulamaları arasında bulunmaktadır. Ülkemizde 56 üniversite bünyesinde Akupunktur alanında GETAT Uygulama merkezi açmaya izin verilmiş bunlardan 22 sin de

Akupunktur Eğitim Merkezi olma yetkisi bulunmaktadır. Türkiye de 2475 Hekim ve Diş Hekimi eğitim alarak sertifika sahibi olmuştur. Hekim ve Diş Hekimleri GETAT Uygulama Merkezi haricindeki diğer kuruluşlarda toplam 602 GETAT Ünitesinde hizmet vermektedir.

Derlemede, Fitoterapi, bitkilerle tedavi veya herbal terapi başlığını Tıbbi Onkolog Prof. Dr. Canfeza SEZGİN “İmmünomodülasyon yapan antiviral etkili fitoterapötikler, fitokimyasallar ve mikrobisiner” alt başlığı ile aktarmıştır. GETAT mevzuatında bu konu Fitoterapi olarak işlenmektedir. Fakat ulusal ve uluslararası sahada çok geniş uygulama alanı olan kısım, çok zengin bir flora ve endemik bitkiye sahip ülkemiz için de bu başlık ve mevzuattaki tanım yetersiz kalmaktadır. Türkiye’de fitoterapi alanında 18 üniversite bünyesindeki GETAT Uygulama Merkezlerinde eğitimler verilmekte ve Ar-Ge çalışmaları yürütülmektedir. GETAT Uygulama Merkezlerimizde eğitimler ve Ar-Ge çalışmaları Ziraat Mühendisi, Biyolog, Eczacı ve Tıp Hekimi akademisyenlerce yürütülmektedir. Ülkemizde Fitoterapi alanında uygulamaya yetkili kişiler Tıp Hekimleri ve ağız-diş sağlığı alanında kullanmak üzere Diş Hekimleri olarak belirlenmiştir. Üniversitelerimizde şu ana kadar 801 Hekim ve Diş Hekimi eğitim alarak sertifika sahibi olmuştur. Bu Hekim ve Diş Hekimi arkadaşlarımız GETAT Uygulama Merkezi haricinde diğer kuruluşlarda toplam 117 GETAT Ünitesinde hizmet vermektedir.

Homeopati özellikle Avrupa ve Hindistan’da çok yaygın olarak kullanılan bir GETAT uygulamasıdır. Homeopatının pandemideki rolü immünolojik açıdan değerlendirilip Mikrobiyolog ve İmmünolog Prof. Dr. Fulya KALFAOĞLU İLHAN tarafından aktarılmıştır. Türkiye’de homeopati 2014 yılına kadar çok yabancı olunan bir alan olmakla birlikte bugün geldiğimiz noktada Türkiye’de 7 üniversitede GETAT Uygulama Merkezinde hem eğitimler verilmekte hem de Ar-Ge faaliyeti yürütülmektedir. Ülkemizde Homeopati alanında uygulamaya yetkili kişiler Tıp Hekimleri ve ağız-diş sağlığı alanında kullanmak üzere Diş Hekimleri toplam 570 kişidir. Bu Hekim ve Diş Hekimleri GETAT Uygulama Merkezleri haricinde diğer kuruluşlarda toplam 38 GETAT Ünitesinde hizmet vermektedirler.

Kupa veya Cupping Terapi alanında COVID-19 özelinde viral enfeksiyonlarda etkinliği ve mekanizması yönünden Mikrobiyolog ve İmmünolog Prof. Dr. Ahmet GÖDEKMERDAN ile birlikte Tıbbi Biyokimya Uzmanı Prof. Dr. Necat YILMAZ tarafından aktarılmıştır. Ülkemizde Kupa/Cupping Terapi alanında 46 üniversitemizde GETAT Uygulama Merkezimizde Ar-Ge uygulamaları yanında 19 unda Kupa/Cupping Terapi eğitim faaliyetleri yürütülmektedir.

Ülkemizde Kupa/Cupping Terapi alanında uygulamaya yetkili kişiler Tıp Hekimleri ve ağız-diş sağlığı alanında kullanmak üzere Diş Hekimleri toplam 4781 kişidir. Bu Hekim ve Diş Hekimleri GETAT Uygulama Merkezi haricinde diğer kuruluşlarda toplam 64 GETAT Ünitesinde hizmet vermektedirler.

Avrupa Ozonterapi Derneği, ozonterapi uygulanan COVID-19(+) hastalarda ciddi başarılar elde ettiklerine dair bilgilendirmeler yapmış, yine Çin, G. Kore ve Japonya’da hastalarda uygulandığına dair veriler alınmış olup tıbbi cihazların sterilizasyonu alanında da kullanılabileceği belirtilmiştir. Bu zor konunun immünolojik açıdan antiviral etkileri ve mekanizmaları Biyokimya Uzmanı Prof. Dr. Necat YILMAZ tarafından aktarılmıştır. Ülkemizde Ozon Terapi alanında 39 üniversitede GETAT Uygulama Merkezi ve Ar-Ge uygulamaları yanında 17 ‘sinde Ozon Terapi eğitim faaliyetleri yürütülmektedir. Ülkemizde Ozon Terapi alanında uygulamaya yetkili kişiler Tıp Hekimleri ve ağız-diş sağlığı alanında kullanmak üzere Diş Hekimleri toplam 2867 kişidir. Bu Hekim ve Diş Hekimleri GETAT Uygulama Merkezi haricinde diğer kuruluşlardan toplam 36 GETAT Ünitesinde hizmet vermektedirler.

Günümüzde koronavirüsler halen önemli insan ve hayvan patojenleri arasındadır. Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2), Dünya Sağlık Örgütüncü (WHO) henüz devam eden pandemik COVID-19 hastalığının etkeni olarak tanımlanmıştır. Bu makalenin yazıldığı Haziran 2020’de, dünya çapında yaklaşık 7 milyon doğrulanmış vaka ve maalesef COVID-19’a bağlı > 400.000 ölüm bildirilmiştir.

Diğer birçok koronavirüs gibi COVID-19 da solunum yoluyla havadaki damlacıklar sayesinde ya da doğrudan temas yoluyla insandan insana, eşyadan insana bulaşma yoluyla yayılır. Çünkü COVID-19 küçük bir +ssRNA virüsü olup ortalama çapı değişkenlik göstermekle birlikte 60 ila 140 nm arasındadır. Virüs çok hafif olup havada asılı kalabilir çünkü dansitesi yaklaşık 1 g/mL’dir. Fakat virüsün yüzeyinde yer alan başak yani spike trimerleri yaklaşık 90 civarındadır. Bu, virüsün reseptöre bağlanabilmesi için bir teknik üstünlük sağlar. Üstelik bu spike’lar oldukça uzun sayılabilir, her bir spike yaklaşık 9 ila 12 nm uzunlukta olup “*Güneş Işını Tacına*” benzer görünüm bu şekilde sağlanır.

Taksonomik olarak, COVID-19; cinsi Riboviria, kökeni Nidovirales, alt kökeni Cornidovirineae, ailesi Coronaviridae, alt ailesi Orthocoronavirinae olan şiddetli akut solunum sendromu ile ilişkili bir koronavirüsdür.

COVID-19’lu hastaların latent periodu 3.69 gündür, enfeksiyon periyodu ise 3.48 gündür. Ayrıca COVID-

19'un ortalama inkübasyon süresi 5.1 gün, semptomatik oluş süresi 11.5 gündür. Bu değerlere bağlı olarak 95 persantilde 12,5 gün maksimum süre vardır ve 14 gün karantina süresi yeterlidir. COVID-19 yani yeni tip korona virüsün temel üreme sayısı (Ro) 2.24-3.58 gün olarak tahmin edilmektedir.

Birincil bulaşma yolu solunum yolu üzerinden görünse de, COVID-19'dan etkilenen hastaların bağırsak sisteminde, böbrek ve ter bezlerinde de virüs bulunur. Bu nedenle virüs dışkı, idrar, ter yoluyla da atılabilir ve bulaşabilir. Virüsün belki de en tehlikeli yanı sahip olabileceği mutasyon hızıdır. Tahmini olarak mutasyon hızı  $\mu_{s/n/c} = 3.5 \times 10^{-6}$  hesaplanmıştır. Genom benzerliği COVID-19 için enteresandır. Batı koronavirüs (RaTG13) için %96 olan benzerlik, SARS-CoV-1 için ise sadece %80'dir. Daha öldürücü olan MERS için ise çok daha az benzerlik vardır ve sadece %55'dir. Soğuk algınlığı virüsü olan OC43 için ise %53 genom benzerliği vardır. Pangolin-CoV genomu ise ilginç bir şekilde hem COVID-19'a %91.02 hem de Bat-CoV'a %90.55 benzerdir. Günümüzde gelişen teknikler sayesinde COVID-19'un tüm genomu yayınlanmıştır. COVID-19 genomu (NCBI Referans Dizisi: NC\_045512.2), dünyada 2003 yılında SARS salgınına neden olan koronavirüs genomuna kısmen benzemektedir (SARS-CoV-1, NCBI Referans dizisi: NC\_004718.). COVID-19'un at nalı yarasalarından izole edilen en yakın akrabası Bat-Cov RaTG13 (GenBank: MN996532)'den kaynaklandığı düşünülmektedir.

Aradan geçen kısa süre içinde COVID-19 proteinlerinin çoğu ayrıntılı olarak karakterize edilmiştir. COVID-19 basit sayılabilecek bir RNA virüsüdür ve RNA genomu yaklaşık 30 kb ssRNA uzunluğundadır. COVID-19 genomu 14 open reading frames (ORFs) ile daha fazla protein kodlar ve yaklaşık 28 protein içerir.<sup>9,10</sup>

Şu anda ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) veya Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanmış COVID-19'lu hastaları tedavi etmek için lisanslı bir antiviral ilaç bulunmamaktadır. Üstelik onaylanmış aşuların olmaması ve COVID-19'a karşı FDA onaylı terapötik ajan yokluğu salgının kontrolünü engellemektedir ve farklı tedavi arayışlarına yol açmaktadır. Çünkü aradan geçen aylara rağmen COVID-19 için etkin bir ilaç olmadığı WHO tarafından resmen onaylanmıştır: WHO raporlarında "Şu anda COVID-19 için aşı veya spesifik farmasötik tedavi mevcut değil" diye yazmaktadır.<sup>11</sup>

Fakat hali hazırda dünya genelinde çeşitli tedaviler uygulanmaktadır. Örneğin Danoprevir, Cobisistat, Anti-CD147 Meplazumab, Eculizumab, Bevacizumab, Rekom-

binant İnsan Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2 (rhACE2), NK hücreleri, Göbek Kordonu (UC)-Derived Mezenkimal Kök Hücreler (MSC'ler), İmmünglobulinler, Fingolimod, Hidroksi-klorokin, intravenöz C vitamini, D vitamini, IFN beta, glukokortikoidler, geleneksel Çin tıbbi ve ozonlanmış otohemoterapi (deneme amaçlı; deneme kodu: ChiCTR2000030165, ChiCTR2000030102 ve ChiCTR2000030006) COVID-19 için umut ile tedavi amaçlı kullanılabilmektedir.<sup>12</sup>

Dış ortamda yani dış yüzeylerde COVID-19 RNA stabilitesinin uzun olabilmesi tehlikenin büyüklüğünü göstermektedir. Mesela yolcu gemisi kabinlerinde enfektif veya taşıyıcı yolcuların kabinlerinde 17 gün sonra dahi COVID-19 RNA izleri tespit edilmiştir. Ayrıca COVID-19'da enfeksiyonun ölüm hızı coğrafik ve ırksal farklılıklar gösterebilmektedir. Hesaplamalarda standart sağlanamamıştır fakat genellikle COVID-19'da enfeksiyonun ölüm hızı (IFR) %0.3-1.3 arasında hesaplanmıştır.<sup>1</sup> Ölüm hızına etki eden yaşlılık ile alakalı salgında ölümcül vakalardaki başlıca komorbiditeler hipertansiyon, diyabet, koroner kalp hastalığı, serebral enfarktüs ve kronik bronşit olarak rapor edilmiştir. Fakat bunların dışında bazı faktörlerinde COVID-19 hastalığında etkin olabileceği şüphesizdir. Mesela soluduğumuz atmosfer içerisinde bulunan gazlar da mesela ozon da hastalığın yayılım ve şiddetinde rol oynayabilir.<sup>13,14</sup>

## AKUPUNKTURUN İMMÜN SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ

Modern klinik ve deneysel çalışmalar akupunktur ve mobisüsyonun; bağışıklık fonksiyonunu, antiinflamatuvar ve antienfeksiyöz etkileriyle düzenleyebileceğini göstermiştir. Spesifik ve spesifik olmayan hücresel ve humoral bağışıklıkları etkiler; retiküloendotelial sistemi aktive ederek immunostimulan hücre proliferasyonunu aktive eder ve lökositözu uyarır, globulin, kompleman ve interferonu aktive ederek mikrobisidal etki gösterir. Otonom ve nöroendokrin sistemlerin hipotalamus-hipofiz kontrolünü yaparak özellikle mikrosirkülasyonu, lokal ve genel termoregülasyonu modüle eder.

Akupunktur iğnesinin cilt altına girmesiyle birlikte mikroinflamasyon meydana gelerek, bu bölgelerde trombositlerden salınan TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  gibi sitokinler nötrofilleri bölgeye çekmektedir. Bu dönemde doku makrofajlarının da aktif olduğu görülmüştür. Bir süre sonra bütün vücutta diğer immün sistem hücreleri de aktifleşmekte ve viral bulaşma olduğunda bu hücreler cevap vermeye hazır bir duruma gelmektedir. Akupunktur tedavisinin mukozal bölgelerde bağışıklığı sağlama ve tedavideki rolü de çalışılmıştır.

İmmünostimulan noktalar arasında LI-4, LI-11, ST-36, GB-39, SP-6, GV-14, BL-11, BL-20, BL-23, BL-24, BL-25, BL-26, BL-27, BL-28 ve CV-12 bulunmaktadır. Akupunktur noktası Zusanli ST-36, immün sistem ile ilişkili hastalıklarda yaygın olarak uygulanır. Zusanli ST-36 uyarımı sIgA konsantrasyonunu, CD3 +,  $\gamma/\delta$  ve CD4 + T yüzdesini ve CD4<sup>+</sup> oranını artırarak bağırsak hasarını, yüksek geçirgenliği iyileştirmekte ve bağırsak mukozal bağışıklık bariyeri üzerinde koruyucu etki yapmaktadır. Ayrıca CD8<sup>+</sup> T hücre artışı yaparak sepsisteki mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir. İmmünespresif farelerde IL-7 ve IL-18 düzeylerini yükselterek farelerin bağışıklığını arttırdığı gösterilmiştir.

Vagal stimülasyon ve dopamin mediyatörlüğünün arabuluculuk yaptığı yeni bir kolinerjik antienflamatuar yol tarif edilmiştir. Sempatik ya da parasempatik bir özellik göstermeyen bu yol TRPV1 (transient reseptör potansiyel vallinoid) ile de ilişkili olarak beyindeki D1 reseptörleri ile etkileşerek antienflamasyona neden olmaktadır. Elektroakupunkturun antienflamatuar etkileri selektif dopamin agonistlerinin etkilerini taklit eder, enfeksiyöz ve enflamatuar bozukluklarda enflamasyonu kontrol etmek için terapötik avantajlar sağlayabilir.

COVID-19 enfeksiyonunun ilerleyen klinik tablosunda görülen “sitokin fırtınası”, akupunkturun proinflamatuar nöropeptid ve nörotropinleri düzenlemesiyle; Th1 / Th2 sitokin dengesini Th1 lehine değiştirmesiyle ve TRPV1’i modüle etmesiyle kontrol altına alınabilir. Substans P, vazoaaktif intestinal peptid, granulosit koloni stimulant faktör (GCSF), beyinle ilişkili nörotrofik faktör (BDNF), sinir büyüme faktörü (NGF) azalır. Ayrıca akupunkturun immün sistem üzerindeki etkileriyle astım ve KOAH hastalarında yıllardır güvenle uygulandığı ve oldukça da etkili sonuçlar alındığı bilinmektedir. Bu nedenle özellikle COVID-19 enfeksiyonun akciğer tutulumu ile ortaya çıkan semptomlarının azaltılmasında akupunkturun etkili bir rol oynayacağı düşünülmektedir.

## COVID-19’UN AKUPUNKTUR İLE TEDAVİSİ

COVID-19 akupunktur tedavi yaklaşımında yapılacak uygulama hastanın genel durumuna uygun olarak değerlendirilmeli ve Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilimsel Danışma Kurulu rehberlerine uygun önlemler alınarak yapılmalıdır. Akupunktur tedavisi uygulaması sırasında kesinlikle Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenmiş olan karantina ve dezenfeksiyon şartlarına uyulmalıdır.

COVID-19 için yapılacak akupunktur tedavisi öncesinde GÇT’ ye göre hastada görülen semptomlar tespit edi-

lererek sendromlar ayırt edilmeli, klinik evreleme yapılmamalıdır. Akupunktur tedavisindeki amaç, vücuttaki akupunktur noktalarını meridyen boyunca iç organları ve kollateralleri uyarmaktır. Bu doğrultuda akupunktur noktalarının uyarılması ile iç organlar ve vücuttaki Qi uyarılmış ve güçlendirilmiş olur. Bu da COVID-19 salgınına neden olan patojeni vücuttan ayırıp uzaklaştırılabilir, organlarda meydana gelen hasarı azaltabilir, immün sistemin modülasyonunu ve semptomların gerilemesini sağlayabilir. Risk grubu altındaki bireylere profilaktik olarak uygulama yapılarak olası hastalığın olumsuz etkileri azaltılabilir.

COVID-19 salgınında uygulama yapılacak akupunktur noktalarının seçimi daha önceki kaynaklardan ve çalışmalardan elde edilen bilgiler ve yıllar içinde edinilen tecrübeler doğrultusunda yapılmalıdır.

Akupunktur uygulamasını, patolojinin gelişimine göre beş aşamaya ayırabiliriz.

1. Nem ve soğukun akciğere invazyonu & Nem ve soğukun dalak Qi tıkanıklığına sebep olması
2. Nem ve soğukun akciğeri tıkaması (Akciğer Tıkanması)
3. Üst ve Orta Jiao tıkanıklığına neden olan nem & Akciğeri tıkayan epidemik toksin, Yangming’e inen ısı
4. Yin/Yang’ın ayrılmasına, çöküşe sebep olan iç tıkanıklık
5. Akciğer ve dalak Qi eksikliği, Yuan (orijinal) Qi eksikliği

Qi ve kan eksikliği, karaçiğer ve böbrek Yin eksikliği

Bu beş aşamayı klinik olarak; olası vaka, ilk evre, orta evre, kritik evre ve iyileşme evresi olarak sınıflandırabiliriz.<sup>15</sup>

## İMMUNMODÜLASYON YAPAN ANTİVİRAL ETKİLİ FİTOTERAPÖTİKLER, FİTOKİMYASALLAR VE MİKROBESİNLER

*A vitamini:* A vitamini, görmenin korunması, büyümeyi ve gelişmeyi teşvik etmek ve vücuttaki epitel ve mukus bütünlüğünü korumak için çok önemli bir mikrobeseindir.<sup>16</sup> A vitamini, bağışıklık fonksiyonunu geliştirmedeki kritik rolü nedeniyle iltihap önleyici vitamin olarak bilinir. A vitamini bağışıklık sisteminin gelişiminde rol oynar ve T yardımcı hücrelerinin düzenlenmesi, salgısal antikor olan IgA ve sitokin üretimi yoluyla hücrel bağışıklık yanıtlarında ve sıvısal bağışıklık süreçlerinde düzenleyici rol oynar. A vitamininin çeşitli bulaşıcı hastalıkların tedavisinde tedavi edici etkinliği göstermiştir.<sup>17</sup> Günde 10 bin- 25 bin IU doz aralığında A vitamini kullanımı tavsiye edilmektedir.

*Andrographis paniculata*: Antibakteriyel, antiviral ve bağışıklık sistemini uyarıcı bitkiler arasındadır.<sup>18</sup> Solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmakta olup klinik çalışmalarda fayda sağladığı gösterilmiştir. Bu bitki, enterovirüs D68 ve influenza A dahil solunum hastalıklarına neden olan virüslere karşı antiviral etkilere sahip olduğu görülen bir terpenoid bileşik olan andrographolide içerir. Günlük kullanım dozu standardize ekstre için 30- 60 miligramdır.

*Beta-glukan* bağışıklık sağlığı takviyelerinde sık bulunan doğal bir maddedir. Beta-glukan, doğal olarak oluşan bir şeker polimeri olup yulaf, arpa gibi tahıl tanelerinde, belirli mantar türleri, maya, deniz yosunu ve alglerde bulunan çözünmeyen bir lifdir. Yulaf ve arpa gibi tahıl kökenli beta-glukan yüksek kolesterolün düşürülmesine yardımcı iken, maya, mantar ve alglerde bulunan beta-glukan cinsi bağışıklık sisteminin çalışmasını destekleyen faydalar sağlar.<sup>19</sup> Günlük kullanım dozu 100 – 1500 mg kapsül formunda tüketilmektedir.

*B kompleks vitaminleri*: B12 ve B6 dahil B vitaminleri bağışıklık sisteminin sağlıklı çalışması için önemlidir. Bununla birlikte, birçok yetişkin insanda düzeyleri yetersiz kalmaktadır. Bu da bağışıklığın sağlıklı çalışmasını olumsuz yönde etkileyebilir.<sup>20</sup> Enfeksiyon gibi fiziksel veya psikolojik stres dönemlerinde yüksek dozlar olmamak kaydıyla B vitamin kompleksi alınması faydalı olabilir.

*C Vitamini*: C vitamini hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık sisteminin çeşitli hücrel işlevlerini destekleyerek bağışıklık savunmasına katkıda bulunur. Yaşlanmış hücrelerin yenileriyle değiştirerek bağışıklık sisteminizin sağlıklı kalması için de gereklidir. C vitamini ayrıca, serbest radikaller olarak bilinen reaktif moleküllerin birikmesiyle ortaya çıkan oksidatif stresin neden olduğu hasara karşı koruyan güçlü bir antioksidan görevi görür. C vitamini takviyesinin, soğuk algınlığı da dahil olmak üzere üst solunum yolu enfeksiyonlarının süresini ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir.<sup>21</sup> Bir derlemede 29 araştırma gözden geçirilmiş, günde ortalama 1-2 gramlık bir dozda düzenli olarak C vitamini takviyesinin soğuk algınlığı süresini yetişkinlerde % 8 ve çocuklarda % 14 azalttığını göstermiştir.<sup>22</sup> Aynı çalışmada düzenli olarak C vitamini takviyesi almanın, maraton koşucuları ve askerler gibi yüksek fiziksel stres altındaki bireylerde soğuk algınlığı görülmesinin % 50 azalttığı gösterilmiştir. Ek olarak, yüksek doz toplardamar içine verilen C vitamini tedavisinin, viral enfeksiyonlardan kaynaklanan sepsis ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) dahil olmak üzere ciddi enfeksiyonları olan kişilerde semptomları önemli ölçüde iyileştirdiği, yoğun bakımda kalış süresini kısalttığı gösterilmiştir.<sup>23</sup> En-

feksiyondan korunmada 500-2.000 mg, eksik olanı yerine koymada günlük dozlar 250-1,000 mg arasındadır. Enfeksiyon tedavisinde yardımcı olarak ağız yoluyla günde 4 defa 1-3 gram alınması veya yoğun bakım hastalarında günde 12 gram intravenöz uygulanması önerilmektedir.

*Çin geveni-Astragalus membranaceus*: Astragalus, IL-2, IL-4 ve IFN- $\gamma$  üretimini ve sitotoksik lenfositleri uyarır.<sup>24</sup> Gerek sıvısal gerekse hücrel bağışıklık sistemini uyararak kanser ve enfeksiyona karşı etkinlik gösterir.<sup>25</sup> Geleneksel Çin tıbbının (GÇT) temel bitkisel tedavilerindedir. Bozulmuş bağışıklık sisteminin düzeltilmesine katkı sağlayarak müzmin iltihabın azaltılmasına katkı sağlar. Ayrıca solunum yolunun virüs enfeksiyonlarında da yararlı olduğu saptanmıştır. Günlük kullanım dozu konsantre ekstre formunda 300 – 900 mg kapsül olarak tüketilmektedir. GÇT’ de intravenöz kullanımı için ruhsatlı preparatları bulunmaktadır.

*Çinko*: Çinko hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık sisteminin çeşitli hücrel işlevlerini destekleyerek bağışıklık savunmasına katkıda bulunur. Bu besin maddesindeki bir eksiklik, bağışıklık sisteminizin düzgün çalışma yeteneğini önemli ölçüde etkiler ve pnömoni de dahil olmak üzere enfeksiyon ve hastalık riskinde artışa neden olur.<sup>26</sup> Özellikle beslenme bozukluğu olan kanser hastalığı dahil çocuk-yaşlı birçok kişide eksikliği yaşanmaktadır. Dünyada çoğu yaşlı 2 milyar insanda çinko eksikliği olduğu tahmin edilmektedir.<sup>27</sup> Çinko takviyeleri, soğuk algınlığı gibi solunum yolu enfeksiyonlarına karşı koruyabilmekte, zatürre geçiren çocuklarda hastanede kalış süresini kısaltabilmektedir. Ayrıca virüsün hücreye yapışmasını ve çoğalmasını baskıladığını gösteren kanıtlar vardır. Çinko eksikliği, özellikle şiddetli COVID-19 enfeksiyonları için en fazla risk altında olan popülasyonlarda yaygındır ve laboratuvar tetkikleriyle doğru bir şekilde teşhis koymak zordur. Çinko takviyesi, virüs enfeksiyonlarını önlemede, şiddetini ve süresini azaltmada yardımcıdır.<sup>28</sup> Ayrıca, özellikle COVID-19 bağlamında önemli olabilecek alt solunum yolu enfeksiyonu riskini azalttığı gösterilmiştir.<sup>29</sup> Erişkinlerde elementel çinko dozu günlük 40 mg’ ı geçilmemelidir. Aşırı dozlar, bakır emilimini engelleyebilir ve bu da enfeksiyon riskini arttırabilir.

*D vitamini*: Bir steroid hormonu olan aktif D vitamini 1,25 (OH) D3, iltihaba neden olan sitokinlerin salınımı azaltan ve makrofaj işlevini arttıran bir bağışıklık sistemi düzenleyicisidir. D vitamini ayrıca nötrofiller, monositler, doğal öldürücü hücreler ve solunum yollarının epitel hücrelerinde bulunan güçlü antimikrobiyal peptitlerin (AMP’ler) salgılanmasını artırır.<sup>30</sup> Birçok insanda bağışıklık fonksiyonunu olumsuz yönde etkileyebilecek dü-



zeyde yetersiz bulunmaktadır. Düşük D vitamini seviyeleri, grip ve alerjik astım dahil olmak üzere üst solunum yolu enfeksiyonu riskinde artışa neden olur.<sup>31</sup> Bazı çalışmalar, D vitamini takviyesinin bağışıklık tepkisini iyileştirebileceğini ve solunum yolu enfeksiyonlarına karşı koruyabileceğini düşündürmektedir. 2019 yılında, 11.321 kişide yapılan randomize kontrollü çalışmalar tekrar gözden geçirilmiş; D vitamini takviyesinin bu vitamin eksikliği olan kişilerde solunum yolu enfeksiyonu riskini önemli ölçüde azalttığı, D vitamini seviyesinin normal olmasının koruyucu olabileceği gösterilmiştir.<sup>32</sup> Diğer çalışmalar, D vitamini takviyelerinin, hepatit C ve HIV de dahil olmak üzere belirli enfeksiyonları olan kişilerde antiviral tedavilere yanıtı iyileştirebileceğini belirtmektedir.<sup>33</sup> Bununla birlikte, kullanılması gerekip gerekmediği ve ulaşılması gereken laboratuvar değeri konusunda bazı tartışmalar vardır. Araştırmalar, laboratuvar tahlillerinde serumda > 50 ve <80ng / mL aralığındaki serum 25-hidroksi D vitamini seviyesinin COVID-19 enfeksiyonunda hastalık şiddetini azaltmaya yardımcı olabileceğini düşündürüyor.<sup>34</sup> Kan seviyelerine bağlı olarak, günde 1000 ila 4.000 IU takviye D vitamini çoğu yerde çoğu insan için yeterlidir, ancak daha ciddi eksiklikleri olan kişiler genellikle çok daha yüksek dozlar gerekebilir.

*Ekinezya:* Ekinezya, papatya familyasındaki (Asteraceae; Compositae), doğu ve orta Kuzey Amerika kaynaklı, genellikle koni çiçekleri olan bir bitki cinsidir. Ekinezya türlerinin, parçalarının ve preparatlarının farklı kullanımları vardır. Özellikle, Ekinezya'nın üç türü, yani E. purpurea, E. angustifolia ve E. pallida, Yerli Amerikalıların tıbbında yüz yıllar boyunca solunum yolu enfeksiyonları ve yaygın soğuk algınlığı, öksürük, bronşit ve ağız ve farenks iltihabı tedavisinde kullanılmıştır. Destek preparatları olarak taze veya kuru ot, kurutulmuş köksap, kökler ve alkollü özütleri genellikle ginseng, goldenseal veya sarımsak ile kombine olarak hazırlanmaktadır. Ekinezya preparatları ABD ve Avrupa'da en çok satan bitkisel ilaçlardandır. Ekinezya iyi bir bağışıklık uyarıcı olarak bilinir hem doğuştan gelen hem de kazanılmış bağışıklığın artmasını destekler.<sup>35</sup> Bununla birlikte, iltihap giderici etkileri de bildirilmiştir ve geleneksel tıpta kullanımını destekleyen anti-viral ve anti-mikrobiyal etkileri de gösterilmiştir. Yeni yapılan laboratuvar çalışmasında Signer ve ark., Ekinezya purpurea preparatlarının, SARS-CoV-2 koronavirüsü gibi yeni oluşan suşlar dahil olmak üzere tüm koronavirüsler için etkili profilaktik tedavi olarak kullanılabilirliğini ileri sürmektedir.<sup>36</sup> Ekinezya'nın COVID-19'a karşı iyi bir profilaksi olabileceğine dair raporlar olsa da mevcut otoimmün hastalıkları olanlar ile COVID-19'a bağlı sitokin fırtınası olanların aşırı işleyen bir bağışıklığa katkıda bulunabileceğinden ekinezya almamalı-

dır. Günlük kullanım dozu; 300 mg kuru toz ekstrakt (ekinkoksida % 3.5 standardize), 0.25-1.25 mL sıvı ekstrakt (%45 alkolde 1: 1), 1 ila 2 mL tentür (%45 alkolde 1: 5), 0.5-1 g kurutulmuş kök veya çay (hepsi günde 3 kez uygulanır). Ekinezya preparatlarının 8 haftadan uzun süreli kullanımı veya sağlıklı bireylerde akut enfeksiyonlarda 10 günden uzun süre kullanılması önerilmez.

*Epigallocatechingallat (EGCG) – Yeşil çay:* EGCG, yeşil çayın aktif bileşenidir. Hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık sistemlerindeki çeşitli bağışıklık hücrelerinin yeşil çay / EGCG' den farklı derecelerde etkilendiği bilinmektedir. Bunlar arasında, T hücresi aktivasyonu, proliferasyonu, farklılaşması ve sitokin üretimi dahil olmak üzere T hücresi fonksiyonları üzerindeki dramatik etki defalarca gösterilmiştir.<sup>37</sup> Özellikle, CD4 (+) T hücrelerinin farklı alt kümelerine göre düzensiz T hücresi fonksiyonuna sahip olunması, otoimmün enflamatuar hastalıkların gelişiminde kritik bir patojenik faktördür. Son çalışmalar EGCG' nin, otoimmüniteyi olumlu yönde etkileyecek şekilde farklı CD4 (+) alt gruplarını etkilediğini göstermiştir. Bu bulgularla uyumlu olarak, otoimmün hastalıkların hayvan modellerini kullanan çalışmalar, yeşil çay/EGCG ile tedavi edilen hayvanlarda hastalıkta iyileşme olduğunu bildirmiştir.<sup>38</sup> Çalışmalar, T hücresi aracılı otoimmün hastalıkların önlenmesi ve iyileştirilmesinde EGCG'nin potansiyel bir terapötik ajan olarak kullanımını desteklemektedir. EGCG, viral enfeksiyonlarda da klinik etki göstermektedir. Sağlık çalışanlarında influenzayı önlemede yararlı olduğu gösterilmiştir.<sup>39</sup> Yeni coronavirüsün neden olduğu sitokin fırtınasını engellemede, virüsün çoğalması için gerekli COVID-19 ana proteazını (Mpro) engellemede yararlı olabileceği düşünülmektedir.<sup>38,40</sup> Günde 4 büyük fincan yeşil çay veya günde 4 defa 225 mg EGCG aç karna alınması tavsiye edilmektedir.

*Holy Basil (Ocimum Sanctum):* Geleneksel Hint tıbbında Tulsi olarak da bilinen bitki, bağışıklık sisteminin desteklenmesi, kanser ve stres gibi durumların tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle enfeksiyon ve kansere karşı savaşan doğal öldürücü NK hücreleri ile bağışıklık sisteminin zararlı patojenlere yanıt vermesini düzenleyen yardımcı T lenfositlerini uyarır.<sup>41</sup> Klinik çalışmada yapraklarının etanol ekstresini içeren 300 mg kapsülün aç karına alınması ile bağışıklık sistemini arttırdığı gösterildi. Özellikle kanser, COVID-19 gibi pandemilerin yarattığı korku nedeni ile stres seviyesi yüksek insanlarda bozulan bağışıklık sisteminin desteklenmesinde faydalı olabileceği düşünülmektedir.

*Kara mürver (sambucus nigra):* Kara mürver özü, üst solunum yolu enfeksiyonlarından ve influenza virüsü suşlarından sorumlu bakteriyel patojenlere karşı güçlü anti-

bakteriyel ve antiviral etki gösterir.<sup>42</sup> Ek olarak, bağışıklık sistemi yanıtını arttırdığı, soğuk algınlığının süresini ve şiddetini azaltmanın yanı sıra viral enfeksiyonlarla ilgili yakınmaları azaltmaya yardımcı olduğu gösterilmiştir.<sup>43</sup> İmmün sistemin sağlıklı yanıt vermesini sitokinlerin salınımını artırarak destekler.<sup>44</sup> Mürver takviyeleri çoğunlukla efervesan tablet, sıvı veya kapsül formunda bulunmaktadır. %17 antosiyanodin içeriğine göre standardize edilmiş preparatın günde 4 defa 500 mg dozunda kullanımı tavsiye edilmektedir.

*Kollajen peptitleri:* Vücutta kollajen sentezi 30 yaşından itibaren azalmaya başlanır ve insanların yüzündeki kırışık-sarkmaların gelişmesine neden olur. Kollajenin işlevleri kozmetik görünümünden ziyade kas-eklem-kemik sağlığının idamesi, deri ve mukozaların sağlamlığının ve tamirinin sağlanmasıdır. Son yıllarda bağışıklık sisteminde alerjiye neden olan bozuklukların giderilmesinde, anormal iltihabi yanıtın engellenmesinde ve bağışıklık sisteminin önemli askerleri olan T hücrelerinin koruyucu işlevlerini arttırdığı gösterilmiştir.<sup>45,46</sup> Özellikle prebiyotik inulin, probiyotik 1 milyar laktobasilus asidofilus bakteri, çinko ve C vitamini gibi bağışıklık sistemini destekleyen mikroblesinlerle beraber 2500 mg hidrolize kolajen peptit içeren şaşelerin günde 1 adet tüketilmesi tavsiye edilir.

*Kersetin:* (Kuercetin) Kersetin, antioksidan aktivitesi, antiviral aktivitesi, bağışıklık sistemini uyarıcı özelliği yanında histamin salınımının inhibisyonu, pro-enflamatuar sitokinlerde azalma, lökötrienlerin oluşumu ile IL-4 üretimini baskılayan anti-alerjik özellikleri ile bilinir.<sup>47</sup> Th1 / Th2 dengesini geliştirebilir ve antijene özgü IgE antikor oluşumunu kısıtlayabilir. Bahsedilen tüm etki mekanizmaları, bronşiyal astım, alerjik rinit ve yer fıstığının neden olduğu anafaktik reaksiyonların tedavisinde etkili bir şekilde kullanılabilen kersetin' in anti-inflamatuvar ve immüno-modülatör özelliklerine katkıda bulunur. Kersetin'in hem RNA virüslerine (örn., İnfluenza ve koronavirüs) hem de DNA virüslerine (örneğin herpesvirüs) karşı antiviral etkileri olduğu gösterilmiştir. Kuercetin, virüs enfeksiyonlarında iyileşmeyi etkileyen süreçlerde etkili olmaktadır.<sup>48</sup> Önerilen günlük kullanım dozu 12 saat arayla 500-1000 mg alınmasıdır. Gıdalarda en çok kaparide, ikinci sırada kırmızı soğanda bulunur.

*Melatonin:* Melatonin hem doğal hem de hücresele bağışıklığı artırır. Granülosit ve makrofajların progenitör hücrelerinin ve doğal öldürücü NK hücrelerinin üretimini uyarır.<sup>49</sup> IL-2, IL-6 ve IL-12 üretimi, melatonin tarafından uyarılır. Melatonin takviyesi, yardımcı T hücrelerinin (özellikle CD4 + hücreleri) üretimini artırır. Melatonin, ılımlı antidepresan özelliği olan, uyku düzenlenmesinde

faydalı bir hormondur. Ek olarak aşırı iltihabi yanıtı azaltan etkisi olduğu gösterilmiştir.<sup>50</sup> Melatonin' in COVID-19 hastalarının tedavisinde terapötik bir ajan olarak kullanılmasını öneren yeni yayınlar bulunmaktadır.<sup>51</sup> Günde 5-20 mg dozunda gece 22.00 civarı alınması önerilmektedir.

*Meyankökü:* Meyankökü, antiviral, antikanser ve immunomodülatör aktivite gösteren glisirizin de dahil olmak üzere birçok madde içerir. Polisakkarit içeriği T hücrelerinin sayısını arttırmada ve bağışıklık düzenleyici proteinlerin yapılmasını arttırmada yardımcıdır.<sup>52</sup> Test tüpü araştırmasına göre, glisirizin şiddetli akut solunum yolu sendromu ile ilişkili koronavirüse (SARS-CoV) karşı antiviral aktivite gösterir.<sup>53</sup> Glisirizin maddesi, SARS-CoV virüsünün akciğer alveol hücrelerine tutunup içeri girmesini de engellemektedir.<sup>54</sup> Bu özellikleri ile yeni tip koronavirüs-COVID-19 enfeksiyonu tedavisinde de yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Günlük kullanım dozu glisirizin ekstre formları için 200-600 mg, ham kök formu için 3-15 gram arasında önerilmektedir. Tansiyon yüksekliği, şeker yüksekliği ve potasyum düşüklüğü gibi yan etkileri olabilmektedir.

*N-asetilsistein (NAC):* Yaşlanmayla birlikte immun fonksiyonlarda bozulma gelişmektedir. Lökosit glutatyon havuzunun 3 aylık N-asetil sistein takviyesi ile desteklediği postmenapozal kadınlarda enfeksiyon gibi immun sistem ilişkili hastalıklarda azalma sağlanmıştır.<sup>55</sup> N-asetilsistein, influenza ile enfekte olmuş kemirgenlerde koruyucu olduğu gösterilen glutatyon üretimini artırır. Yaşlı 262 kişide yapılan 6 aylık kontrollü bir klinik çalışmada, plasebo alanların aksine günde iki kez 600 mg NAC alan hastaların, grip benzeri yakınmalara daha az yakalandığı ve yatakta geçirilen gün sayısının daha kısa olduğu saptanmıştır.<sup>56</sup> Günde 2 defa 600-900 mg dozunda kullanılması önerilmektedir.

*Panax ve korean ginseng:* Vücudu psikolojik ve fiziksel strese hazırlayan adaptöjen bitkiler grubundadır. GÇB tedavileri içindedir. Ginseng, bir bağışıklık modülatörü olarak bilinir. Bitkinin çeşitli kısımları kullanılmakla beraber tıbbi etkinlik için en çok kök kısmı kullanılır. Ginsenosidler ve polisakkarit bileşenleri temel aktiviteden sorumludur. Doğuştan olan immun sistemi (marofaj, dentritik hücreler, doğal öldürücü NK hücreleri) ve kazanılmış immun sistemi (antikor yanıtı – sıvısal imunité ve T hücreleri) uyarılmaktadır.<sup>57</sup> Bağışıklık sistemi üzerindeki etkiler yoluyla hastalığa, kansere veya mikrobiyal saldırılara karşı vücut direncini arttırmak için kullanılmaktadır.<sup>58</sup> Kullanım dozu salgın virüs hastalıklarının dönemlerinde korunmaya destek olarak günde 100 mg ekstre içeren kapsül formunda

alınır. Akut enfeksiyon tedavisi için 9 gün boyunca günde iki kez 100 mg içeren kapsül formunda kullanılmaktadır. Tamamlayıcı kanser tedavisinde uzun süreli yüksek dozlar tercih edilir. Ginseng genellikle iyi tolere edilir, ancak uykusuzluk, çarpıntı ve yüksek tansiyona neden olabilir.

**Propolis:** Propolis, kovanlarda dolgu macunu olarak kullanılmak üzere bal arıları tarafından üretilen reçine benzeri bir malzemedir. Propolisin kimyasal bileşimi oldukça karmaşıktır. Dünyadaki farklı propolis numunelerinde polifenoller (flavonoidler, fenolik asitler ve bunların esterleri), terpenoidler, steroidler ve amino asitler gibi 600'den fazla bileşen tanımlanmıştır. Bununla birlikte, çalışmalar propolisin biyolojik ve farmakolojik özelliklerini yüksek flavonoid içeriğine bağlamaktadır. Propolis laboratuvar ve hayvan çalışmalarında, makrofajlar üzerinde immünomodülatör etkiler göstermiş, CD4+/CD8+ T hücrelerinin oranını arttırmıştır.<sup>59</sup> Bu, propolisin alt ve üst solunum yolu hastalıklarında, deri ülserlerinde, diş-dişeti enfeksiyonlarında ve sinüzitte neden kullanıldığını açıklayabilir. Propolis için spesifik dozaj önerilerini destekleyen klinik veriler sınırlıdır. Propolis içeren diş preparatları, oral jeller ve gargaralar da dahil olmak üzere farklı preparatlar vardır. Ağız yoluyla kullanım için daha çok alkol veya su bazlı ekstre formları tercih edilmelidir. Klinik çalışmalarda çocuklarda solunum yolu enfeksiyonunu önlemek için, 1 ila 3 yaş arası 250 mg ve 4 ila 5 yaş arası çocuklara 12 hafta boyunca günde 50 mg / mL propolis karışımı kullanılmıştır. Şeker hastalarında Glisemik ve günde 300 mg propolis içeren kapsüller 12 hafta boyunca günde 3 kez alınmış ve şeker kontrolünde düzelmeye sağlanmıştır.<sup>60</sup>

**Resveratrol (Trans-formu):** Doğal olarak oluşan bir polifenol olan resveratrol, birçok yararlı sağlık etkisi gösterir. Resveratrol, diyabet, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejenerasyon ve kanserler gibi iltihaplanma-enflamasyon ile ilişkili kronik hastalıkların önlenmesinde ve hastalıkların durdurulmasında faydalı bir rol oynayabilir.<sup>61</sup> Ayrıca resveratrol, bağışıklık hücresi regülasyonunu sağlarken, proenflamatuar sitokinlerin sentezini ve gen ekspresyonunu engelleyerek bağışıklığı düzenler. Vücutta aşırı enflamatuar yanıtı azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca laboratuvar testlerinde resveratrolün MERS-CoV'ye karşı antiviral aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>62</sup> Kurkumin' e benzer şekilde biyoyararlanımı az olduğu için karabiber ekstresi piperin ile beraber kullanıldığında biyoyararlanımı 15 kat artar.<sup>63</sup> Trans-resveratrol formu klinik etkinliği daha iyi olan form olup tercih edilmelidir. Bağışıklık sistemini destekleyen C ve D vitamini yanı sıra Piperin 5 mg ve trans-resveratrol 240 mg içeren standardize kapsüllerin günde bir tane kullanılması önerilmektedir.

**Sarımsak:** Çiğ sarımsak 'allin' bileşeni içerir. Çiğlendiğinde veya ezildiğinde temel etkisini sağlayan allisin bileşeni açığa çıkar. Sarımsakta bulunan bileşenlerle yapılan prelinik çalışmalarda makrofaj, lenfosit, doğal öldürücü NK hücreleri ve dendritik hücreler gibi bazı hücre tiplerini uyarak bağışıklık sisteminin işleyişini arttırdığı gösterilmiştir.<sup>64</sup> Ayrıca güçlü antienflamatuar ve antiviral özelliklere sahiptir. Ancak, insan araştırması sınırlıdır. Tavuklarda koronavirüs enfeksiyonunun neden olduğu alt solunum yolu enfeksiyonuna karşı sarımsak ekstresinin faydalı olduğu gösterilmiştir.<sup>65</sup> Günlük önerilen tüketim miktarı; taze çiğ sarımsak 2-5 gram; kuru sarımsak tozu 0.4 ila 1.2 gram; sarımsak yağı 2-5 miligram; sarımsak ekstresi 300-1.000 mg' dır.

**Selenyum:** Selenyum, sağlıklı bağışıklık için gerekli olan bir mineraldir. Bu antioksidan, kronik enflamasyonu arttıran ve bağışıklık sistemini bozan oksidatif stresi azaltmaya yardımcı olur. Araştırmalarda, yeterli kan selenyum düzeylerinin bağışıklık tepkisinin normal çalışmasında yardımcı olurken hastalıklara zemin hazırlayan enflamasyonu engellediği gösterilmiştir.<sup>66</sup> Hayvan araştırmaları da influenza dahil olmak üzere çeşitli virüs enfeksiyonları ve bakteri enfeksiyonlarına karşı tedaviye yardımcı olarak faydalı olabileceğini göstermiştir.<sup>67</sup> Önerilen günlük kullanım dozu 100-400 mikrogram arasında değişmektedir.

**Tıbbi mantarlar:** Bu grupta GÇB'de kullanılan coriolus V., cordyseps, pleurotus O., reishi (ganoderma L.), shiitake ve maitake mantarları bulunur. Bağışıklık sisteminin desteklenmesinde ve kanser tedavisinde tamamlayıcı olarak en çok kullanılan bitkisel tedavi ürünleri arasında bulunurlar.<sup>68</sup> Mantarlardan elde edilen ekstraktlar, başlıca polisakkarit ve triterpen yapıdaki metabolitler, doğuştan ve kazanılmış bağışıklık sisteminin düzenlenmesine yardımcı olur. Mantarlardan elde edilen bu aktif maddelerin başlıca immünmodülatör etkileri, çeşitli sitokinlerin üretilmesinin uyarılması yoluyla lenfositler, makrofajlar ve doğal öldürücü NK hücreleri gibi efektör bağışıklık sistemi hücrelerinin aktivasyonunu içerir.<sup>69</sup> Bağışıklık sistemini düzenleyici etkisinin bir sonucu olarak bu ekstraktların TH1 aracılı kronik otoimmün veya TH2 aracılı alerjik hastalıklar gibi immün sistem hastalıklarında da etkileri bulunur. Tıbbi mantarların antikanser aktivitesi, otoimmün ve alerji gibi hastalıkları baskılaması gibi terapötik etkileri, immünmodülatör etkileri ile ilişkilendirilmektedir. Yeni araştırmalar tıbbi mantar ekstrelerinin ölümcül virüs enfeksiyonu dang hummasında yararlı olabileceğini göstermektedir.<sup>70</sup> Günlük tavsiye edilen doz genel olarak mantarın kurutulmuş ham formu için 1.5-9 gram, ekstre toz formu için 0.5-1.5 gramdır.

**Zencefil (ginger):** Zencefil ve içerdiği gingerol gibi bileşenler; enflamasyon, trombosit agregasyonu, kusma, artrit, ağrı, hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, oksidatif hasar, diyabet, bulantı, soğuk algınlığı, astım, alerji, migren, artrit, hipertansiyon ve bazı kanserler gibi birçok rahatsızlığın tedavisinde kullanılmaktadır.<sup>71</sup> Virüslere karşı geliştirilen aşılardan yararının artırılmasında zencefil ekstresi, kurutulmuş mandalina kabuğu ve shiitake mantarı ekstresinin beraber kullanılmasının yararlı olabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır.<sup>72</sup> Yapılan prelinik çalışmalarda zencefilin taze kökünden hazırlanan çayın tüketilmesinin, kurutulmuş preparatlara göre solunum yolu virüslerini öldürmede daha yararlı olduğu gösterilmiştir.<sup>73</sup> Günde toplamda 5-10 gram taze zencefil 2-3 doza bölünerek çay şeklinde hazırlanarak veya salatalara doğranarak alınabilir.

**Zerdeçal (Curcuma Longa):** Parlak sarı rengi nedeniyle "Hint safranı" olarak da bilinen zerdeçal, iki yüzyıl aşkın bir süredir bilimsel olarak geleneksel tedavilerde kullanılan Hint alt kıtasına ve Güneydoğu Asya'ya özgü zencefil ailesinin (Zingiberaceae) üyesi bir baharat bitkisidir. Kurkumin zerdeçaldaki ana aktif bileşiklerin ortak ismidir. Güçlü iltihap giderici özelliklere sahiptir. Kurkumin'in bağışıklık sistemini düzenleme yetenekleri, dendritik hücreler, makrofajlar ve B ve T lenfositleri gibi hücreler, sitokinler gibi faktörleri içeren iltihabi süreçlerde yer alan moleküler bileşenler üzerindedir.<sup>74</sup> Laboratuvar çalışmalarında SARS-CoV koronavirüsüne karşı öldürücü aktivite gösterdiği saptanmıştır.<sup>75</sup> Ayrıca yeni koronavirüsün çoğalmasını sağlayan COVID-19 ana proteazını engellediği belirlenmiştir.<sup>76</sup> Biyoyararlanımının kötü olması nedeni ile emilimini ve aktivitesini 20 kat arttıran karabiber ekstresi piperin ile beraber kullanılması faydalıdır. Zerdeçal kökünde %3 oranında curcumin bileşenleri vardır. Kaliteli ekstre formlarında ise %30-95 aralığında değişen curcumin bileşenleri bulunur. Günlük önerilen kullanım dozu curcumin için 500 mg-8000 mg arasında değişmektedir. Genel olarak biyoyararlanımını arttırmak üzere 2,5-5 mg karabiber ekstresi piperin ile kombine olarak günde 2 defa 500-1000 mg dozunda curcumin formunda zerdeçal ekstresi alınması önerilmektedir.

## HOMEOPATI VE İMMÜN SİSTEMİN ETKİLEŞİMİ

Vücudumuzda hastalık etkeni olarak stres gibi iç kaynaklı etmenler olabileceği gibi, dış kaynaklı çeşitli patojenler de olabilir. Vücudumuzun bunlara karşı verdiği koruma temelli yanıt organizmada kısacası immün sistem aracılığıyla, bir-biri ile ilişkili bir dizi sistemik düzenleyici mekanizmaların devreye girmesine neden olur. Bu sistem devreye girdiğinde öncelikle her patojene aynı tepkiyi veren doğal bağışıklık

mekanizmaları ve enflamasyon cevabı başlatılırken ardından geçen 4-5 günlük süreci takiben immün sistem yabancı olarak algıladığı patojenin antijenik yapısına uygun yani özel bir yanıt başlatır ki buna da sekonder immün yanıt denir. Homeopatik ilaçlar, doğal hastalık bulgularını taklit eden bilgiyi taşıdıkları için bu mükemmel organize edilmiş düzenleyici sistem ile ilişki kurar. İlacın bu düzenleyici sisteme uyumu ile oluşan cevap, nöro-immuno-endokrin sistemlerde ve hücresel düzeyde iyileşmeyi başlatır.<sup>77</sup> Homeopatik düşünce ve immünoloji arasındaki derin benzerliklerin nedeni, homeopatik teorinin, büyük ölçüde, organizmanın endojen iyileşme sisteminin regülasyonu üzerine dayanması gerçeğidir. Endojen iyileşme mekanizmasını oluşturan temel unsur ise, bağışıklık sistemi ve onun nöroendokrin tamamlayıcılarıdır. Homeopatik tedavi ile hedeflenen kişinin bağışıklık sistemini düzenleyerek, enfeksiyonlarla daha etkin mücadele edebilmesini sağlamaktır. Homeopatinin epidemilerde ilk defa gündeme gelmesi, homeopatinin kurucusu Hahnemann tarafından uygulanmasıyla olmuştur. Homeopatinin geneline ait klinik bilgilerin yanı sıra son yıllarda çeşitli laboratuvar verileriyle de homeopatik tedaviler desteklenmiş ve araştırılmıştır. HIV pozitif hastalarda yapısal homeopatik tedavi uygulanan kontrollü, çift kör çalışmalarda rapor edilmiştir.<sup>78</sup> Bu çalışmalardan, 50 HIV pozitif, evre II (asemptomatik) ve 50 HIV pozitif evre III (yaygın, kalıcı lenfadenopatisi olan) hasta üzerinde, yapısal homeopatik remedi kullanılmış ve bu çalışmada homeopatik tedavi verilen evre III hastalarında hem CD4+ Th lenfosit sayılarında (p:0.008) hem de CD8+ Tc lenfosit sayısında (p:0.04) anlamlı derecede yükselme saptanmıştır. Plasebo grubunda ise evre III hastalarında herhangi bir değişiklik bulunmamıştır.<sup>79</sup> HIV'li kişilerin CD4+Th lenfositlerin sürekli olarak azaltma eğilimi olduğundan, bu bulgu homeopatik ilaçların hastalara bir fayda sağlayabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmalarda kullanılan homeopatik remediler dört homeopatik büyüme faktörü kombinasyonundan oluşmaktadır:

1. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (insulin-like growth factor-1)
2. Trombosit türevli büyüme faktörü BB (platelet-derived growth factor BB)
3. Dönüştürücü büyüme faktörü -1 (transforming growth factor-1)
4. Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (Granulocyte monocyte colony stimulating factors). Bu çalışmalar ile homeopatik büyüme faktörlerinin fiziksel, immünolojik, nörolojik, metabolik yararları olduğu ve yaşam kalitesinin arttırdıkları sonucuna varılmıştır.<sup>80</sup>

Homeopatik ilaçların esas etkilerini, viral replikasyon mekanizmaları üzerinden değil immünomodülasyon yaparak, gösterdikleri düşünülmektedir. Davenas ve arkadaşları tarafından yapılan bir laboratuvar çalışmasında, homeopatik ilaç olan *Silicea*'nın, makrofajların uyarılması üzerinde %55,5-67,5 oranında dramatik etkilere sahip olduğu bulunmuştur.<sup>78</sup>

Başka bir çalışmada, çeşitli otoimmün hastalıklarda yapısal homeopatik tedavinin etkinliği rapor edilmiş ve kolitis ülseroza, kronik uveitis gibi kronik enflamasyonla seyreden hastalıklarda alınan sonuçların yüz güldürücü olduğu belirtilmiştir.<sup>81</sup> Romatoid artritli kişilerin tedavisi için bireyselleştirilmiş homeopatik ilaçların etkili olabileceği gösterilmiştir.<sup>82</sup> HIV hastalarında *Thuja occidentalis* düzenli kullanımının sonucu viral yükün azaldığını bildiren bir çalışma da vardır. Ayrıca melanomalı hayvan modellerinde ve metastaz gelişen deneklerde *Thuja occidentalis* kullanımının hücrel immün cevap üzerine etkisi araştırılmış ve özellikle NK hücre aktivitesinde önemli ölçüde artış izlenmiştir. Tümör mikroçevresindeki baskılayıcı yanıtın homeopatiyle düzeltilebileceğini araştıran bu deneysel çalışmada melanoma metastazı indüklenmiş farelerde *T. occidentalis* ve *Thuja polysakkariti* (THS) verildiğinde NK hücre aktivitesinin ve Ab bağımlı hücrel sitotoksitenin (ADCC) yanısıra kompleman yanıtının da arttığı ve inflamatuvar cevabın göstergesi olan pro-inflamatuvar sitokinlerin IL-1 $\beta$ , IL-6, GM-CSF ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin azaldığını, IL-2 ve tümör ilişkili moleküler peptit TIMP düzeylerinin ise arttığını bildirmişlerdir.<sup>83</sup> Bu bulgu remedilerin genel bir enflamasyon oluşturmaktan çok immün hücreler üzerine etkin bir aktivatör olan IL-2 miktarını artırarak tümöre etkin cevap oluşturabilecek lenfokin ile aktive olmuş NK (LAK) hücrelerinin ve CD8+Tc hücrelerinin etkinliğini arttırabildiğini işaret etmektedir.

*Thuja* çocuklarda viral hastalıklara karşı koruyuculuğu bilinen bir remedidir, çiçek hastalığında, deride siğillerde, *molluscum contagiosum*da iyileştirici olarak rapor edilmiştir. *Thuja occidentalis* hem homeopati hem de fitoterapide sıklıkla güvenle kullanılır. Antiviral etkisi yanında sitokin ve antikor yanıtını artırarak immün hücreleri ve makrofajları uyardığı bu etkilerini çok düşük dozlarda da gösterebildiği bilinmektedir. Ayrıca *Thuja*, Canova metodu olarak adlandırılan homeopatik tedavi metodunda beş remedi içerisinde yer almakta olup diğerleri de *Aconitum napellus*, *Arsenicum album* (arsenic trioxide), *Bryonia alba*, *Lachesis muta venom*dur. *In vitro* çalışmalar Canova tedavisinin makrofajlar üzerine etkili olduğu lenfositleri uyarak sitotoksik etkilerini artırdığını ve tümör infiltrate eden

lenfositlerin bu tedaviyle bir sitokin üreticisine dönüştüğü kanıtlanmıştır. Özellikle de TNF-alfa ve IFN-gama üretimleri artmıştır. Üstelik tedavinin toksik etkisi veya kemik iliğini baskılama gibi derin yan etkileri yoktur.<sup>84,85</sup> *Phytolacca* uzun yıllardır özellikle lenfadenit, enfeksiyöz mononükleoz veya otorinolaringit gibi durumlarda kullanılmaktadır. *Phytolaccanın* lenfosit proliferasyonuna etkisi 3H-thymidine üretimiyle araştırılmıştır. *Phytolacca* bir glikoprotein içerir (Pokeweed mitojen) bu da kültüre B-lenfositlerde lenfoblastik dönüşümü uyarır. Oysa *Phytolaccanın* 5c, 7c ve 15c dilüsyonları denenmiş ve PHA ile uyarılmış lenfositlerde mitozu %28-73 oranında azalttığı belirlenmiştir. Bu deney benzerlik etkisini ve aşırı dilue dozların etkisinin tersine dönebileceğinin güzel bir kanıtıdır.<sup>86,87</sup> *Vincetoxicum* ve Sülfürün kandan izole edilen T lenfositlerde sitokin üretimini artırdığı gözlenmiştir.<sup>88</sup> *Belladonna* ve *Ferrum phosphoricum* 5c ve 9c dilüsyonlarının nötrofillerin serbest oksijen radikalleri üretimini %30-40 oranında azalttığı hatta bu etkinin 10mM dekzametazona veya 0.1mM indometazine eşdeğer olduğu gösterilmiştir. Ancak bu etki nötrofillerin antimikrobiyal aktivitesini etkileyecek düzeyde değildir. *Bryonia* ise oksidatif metabolizmaya ve kemotaktik uyarılara nötrofillerin cevabını arttırmaktadır. Aynı şekilde *Podophyllum peltatum* da nötrofillerin metabolik cevabını artırıcı yönde etki eder ve özellikle bakterilerin n-formil-peptidlerine cevabını artırır. Bu etki solunumsal patlama kapasitesi ve TNF-alfa üretimiyle de direkt ilgilidir.<sup>89</sup> *Calcarea carbonica* ile tümör büyümesinin azaldığı ve tümör hücrelerinde apoptozisin arttığı gösterilmiştir ve ayrıca tümöre karşı sitotoksik T hücre yanıtının da güçlendiği gösterilmiştir.<sup>90</sup>

*Thuja occidentalis*, *Carcinosinum* ve *Ruta graveolens* 1M, 200CH ve 3CH dozları 10 gün gün aşırı kullanılan Balb/c farelerde immün göstergeler incelenmiş ve hematolojik parametrelerde örneğin lökosit sayısı, kemik iliği hücre sayısında artış, serum Ab düzeyinde artma, B ve T lenfositlerde artış izlenmiş ve toksik etki gözlenmemiştir. Sonuç olarak bu homeopatik preparatların immün düzenleyici rol oynadıkları belirtilmiştir.<sup>91</sup>

Enfekte makrofajlarla yapılan bir deneyde *E. cuniculi* ile enfekte olan immün baskılanmış hastalarda *Phosphorus* 200 CH kullanımının makrofajlarda düzenleyici etkisi olduğu ve RANTES, IL-6, TNF- $\alpha$  ve monosit kemotaktik protein (MCP-1) üretimini artırdığı ( $p \leq 0.05$ ) ve hücre içi parazit miktarını azalttığı belirlenmiştir. RANTES'teki ve lizozomal aktivitedeki bu ilerleyici ve zamana bağlı artış sadece yüksek doz *Phosphorus* (200 CH) kullanımında saptanmış ve beraberinde apoptoziste azalma parazitin fagositozunda artma gözlenmiştir.<sup>92</sup>

Traumeel bir homeopatik birleşim preparatı olarak söylenebilir. İçerisinde Arnica montana, Belladonna ve daha birçok remediye barındırır. Yapılan testlerde, aktif hale gelmiş bağışıklık hücrelerinin yanı sıra dinlenme sırasında enflamasyon açısından önemli üç ajanın da salgılanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir. IL-beta sekresyonu hem istirahat hem de aktifleştirilmiş hücrelerde %70'e kadar azaltılmış; TNF-alfa sekresyonu %65 düşürülmüş ve IL-8 sekresyonu, hem istirahat hem de aktifleştirilmiş hücrelerde %50 azaltılmıştır (tüm hücreler için  $P < 0.01$ ). İlginç bir şekilde, etkinin ters dozla ilişkili olduğu görülmüştür; Traumeel stok malzemesinin  $10^{-3}$ - $10^{-6}$  dilüsyonları ile maksimum inhibisyon (genellikle %30-60 inhibisyon;  $P < 0.01$ ) görülmüştür. Bu bulgu, Traumeel'in toksik bir etki uygulayarak bağışıklık hücresi fonksiyonlarını inhibe etmediğini göstermektedir. Gerçekten de Traumeel T hücresini ve monosit çoğalmasını etkilemediği gözlenmiştir.<sup>93</sup>

Büyük sayıdaki hücrelerin ortaya çıkan özellikleri kavramı aslında etkileşimde bulunan parçaların toplamını işaret eder ve Hahnemann bunu "yaşam gücü" nün yansıması olarak açıklamıştır. Vücuttaki tüm hücrelerin aktivitesi bunlar arasındaki koordinasyon ve kompleks geri bildirimler çerçevesinde buna kısaca homeodinamik denilebilir. Bu çok önemli bir özelliktir ve milyarlarca hücrenin birlikte hareket ettiği bu iyileşme sürecinde yabancı istilacıları veya tümör hücrelerini yok etmek için her biri bir orkestra üyesi gibi ve sağlıklı morfolojik ve fonksiyonel durumu yeniden kurmak üzere çalışır.<sup>94</sup> Bu koordinasyonu sağlamak için çözünür hormonlar, sinir sistemi, hücre-hücre etkileşimleri ve muhtemelen elektromanyetik sinyallerin etkileşimi ve sitokinler gibi immün hormonlar ve birçok uzun etkili sinyaller genel, sistemik, faktörler ve yerel faktörler hep birlikte çalışırlar. Karşılıklı etkileri açısından sistemik ve yerel faktörler o kadar önemlidir ki örneğin psikolojik stres bağışıklık ile ilişkili olabilir. Homeopatik tedavinin iki temel amacı: Ağ bağlantısını artırma olasılığı veya karmaşıklık ve kronik hastalıklarda patolojik bir süreci sağlığa doğru kaydırmak olabilir.

Sonuç olarak, salgınlar tarihine baktığımızda tedaviler enfeksiyon etkeninin vücuttaki davranışına göre şekillenmektedir ve elimizdeki epidemiyolojik ve bilimsel verilere göre diyebiliriz ki, homeopati, bulaşıcı hastalıklarda, oldukça tutarlı ve güçlü bir tedavi edici ve koruyucu etkiye sahiptir. Zira bakteriyel enfeksiyonlarda elimizde antibakteriyel ilaçlar varken COVID-19 sürecinde yaşadığımız gibi virüslere spesifik antiviraller çok etkin olamayabilir. Enfeksiyonlar temelinde salgın hastalıklara bakıldığında gerek tarihte ve günümüzde gerekse gelecekte var olmaya ve insanları etkilemeye devam edeceği kesindir. Her salgın kendine özgü bir

şekilde gelse de ne kadar yeni ve ciddi olursa olsun, homeopati, hızlı ve etkin bir müdahale şansı sunmaktadır. Salgın hastalıklar konusunda, homeopatının en büyük avantajı homeopatik ilacın, etkene göre değil, etkenin, hastada oluşturduğu bulgulara göre seçilmesidir. İlacı vermek için hastalığı yapan mikroorganizmanın cinsinin ve özelliklerinin saptanmasını beklemek gerekmemektedir. Rakamlar bu kadar olumlu iken ve aynı zamanda güvenli ve ucuz bir seçenek olduğunu da göz önüne alırsak, toplum sağlığı açısından kesinlikle göz ardı edilmemesi gereken bir seçenektir. Yaşamakta olduğumuz COVID-19 pandemisinde medikal tedaviye destek olarak çeşitli homeopatik remediler kullanılmış ve bunların sonuçta gerek semptomları hafifletmekte gerekse yoğun bakım sürecini ertelemek ya da komplikasyonsuz iyileşmeyi sağlamakta yararlı olduğu gözlenmiştir. Semptoma yönelik verilebilmeleri özel bir laboratuvar sonucu gerektirmemesi, ekonomik bir tedavi olması, uygulama kolaylığı homeopatının güçlü yönlerini oluşturmaktadır. Ayrıca tıbbi tedavi ile uyumludur ve yan etkisi yoktur. Tüm bu özellikler göz önünde bulundurulduğunda gerek enfeksiyon hastalıklarında gerekse kronik hastalıklarında kolay ulaşılır ve etkin bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Umut etmekteyiz ki gelecekte kontrollü deneysel çalışmalar ve çok merkezli araştırmalar bu metodu gücünü daha da arttıracak ve iyileşme önündeki engellerin aşılmasında homeopati yüzyıllardır olduğu gibi günümüzde ve gelecekte de bir seçenek olmayı sürdürecektir.

## VİRAL ENFEKSİYONLARDA CUPPING/KUPA UYGULAMALARINDA İMMÜN SİSTEM CEVABI

Vücudun normalde inflamasyon gibi zararlı etkeni yok etme, mümkün değilse sınırlama ve nihayetinde hasarlı dokunun tamiri gibi tedavi edici çeşitli mekanizmaları vardır. Kötü beslenme, kötü yaşam şekilleri vb durumlarda bu mekanizmalar çalışamaz tıkanır. İşte GETAT yöntemler, vücudun, yaratılıştaki kendisinde bulunan bu iyileştirici, homeostazisi sağlayıcı gücünü yeniden tesis etmek içindir.

Cupping/Kupa uygulamalarının genel etkileri:

- Mikrosirkülasyonu düzeltir,
- Kapiller endotelial hücre tamirini sağlar,
- Depolanmayı (hücre ve madde birikimini) azaltır,
- Anjiogenezisi artırır ve böylece lokal dokuyu canlandırarak o bölgede homeostazisi sağlar,
- Lokal kan dolaşımını artması sonucunda laktat/piruvat metabolizmasını düzeltir ve ağırlı kas kasılmasını azaltır,
- Oluşan hücre hasarını onarır.<sup>95</sup>

Cupping/Kupa uygulamaları immünitisi ile ilgili tıp literatüründe çok ciddi bir çalışma yoktur. Ancak, birkaç çalışmadan derlenen sonuçlar kısaca şu şekilde özetlenebilir.

### Th polarizasyonu kavramı;

İmmün kaynaklı hastalıklarda immün sapma, T helper hücrelerin yanlış yönlenebilmesi ve sonuçta tip I, II, III ve IV aşırı duyarlılıklarına ve doku hasarına yol açar.

İşte bu hastalıklarda hacamatın bilinçli kullanılması ile konvensiyonel tedaviye destek olabilir.

1. Cupping/Kupa uygulamaları, Th polarizasyonunun (kutuplaşması) immün regülasyonunu sağlar. İmmünomodülatör etki yaparak, çeşitli hastalıklarda immün sapmayı normalleştirir ve immüno-patogenezi düzeltir. Dost ve düşman faktörleri doğru şekilde tanıyarak immün yanlılığı düzeltir.

2. Antiinflatuar etki yaparak (dokuya birikerek zarar veren hem hücresel elemanların hem de sıvısal faktörlerin dokuda azaltılması) otoimmün tabiatlı hücreler ve otoantikörleri güdümlen sitokin ve diğer inflammatuar sıvısal faktörleri azaltır.

Özet olarak, bir yandan altta yatan immüno-patogenezi düzeltirken, bir yandan da mevcut inflamasyonu azaltır ve sonuçta iyileşen mikrosirkülasyonla taze gelen faktörler dokuyu onarır.<sup>96,97</sup>

## CUPPING / KUPA TEDAVİSİNDE DEMİR HİPOTEZİ VE COVID-19

### DEMİR METABOLİZMASI

Gıdalar ile alınan ferro veya ferrik demir hem taşıyıcı proteinler (HCP1) divalen metal taşıyıcı (DMT1) veya the integrin-mobilferrin yolları yoluyla bağırsak enterositleri tarafından emilir. Bağırsak hücreleri içerisine emilen demir daha sonra bağırsaktan enterositlerden kan dolaşımına ferroportin aracılığında transferrin bağlı demir (TBI) olarak salınır. Kan dolaşımında TBI olarak taşınan demir fizyolojik koşullar altında, transferrin-reseptör (TfR) aracılı endositoz ile hücre zarına bırakılır ve ardından hücre içinde endozomda demir serbest bırakılır.

Kan dolaşımında az miktarda bulunan, transferrin bağlı olmayan demirin (NTBI) kan dolaşımından emilmesi yine çeşitli metal taşıyıcı proteinler sayesinde gerçekleşebilir. DMT-1, çinko taşıyıcı Zip14 veya özel sitrat bağlayıcı kullanılarak NTBI hücre içine giriş yapılabilir.

Demirin hücre içine alınması için geçerli olabilecek bir başka yol ise COVID-19 hastalığındaki gibi ağır infla-

masyon durumunda serumda artan ferritinin reseptörlerine bağlandığında hücre tarafından endositoz yoluyla alınmasıdır. Hücre içine demirin son giriş yolu da Hem içinden salınan demirin, Hem taşıyıcı protein (HCP1) yoluyla hücrelere alınmasıdır. Bilindiği gibi Hem genellikle doku makrofajları tarafından yaşlı eritrositlerin yıkımı sayesinde oluşur ve demirin geri dönüşüm yolu ile kullanımını sağlar.<sup>98</sup>

Kan dolaşımında serbest demir zararlı etkileri nedeniyle pek arzulamaz ayrıca enfeksiyon ajanlarının demir gereksinimi olduğundan, serbest yani NTBI 'nın serum içeriği normal koşullar altında çok düşüktür, bazı hastalıklı durumlarda önemli ölçüde yükselebilir. Yüksek NTBI nin hastalığa bağlı oksidatif strese neden olduğu düşünülür. Çünkü hücre içi demir mevcudiyeti konusundaki sıkı kontrol şarttır, hücre içi serbest "kararsız" redoks aktif demir, Fenton reaksiyonunda H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile reaksiyona girerek sonunda oksidatif hücre hasarına neden olarak yüksek derecede reaktif OH radikalleri üretmeye eğilimlidir. Benzer mekanizmanın hipoatetik olarak COVID-19 salgınında oksidatif stres sebebi olabileceği ve demir hemodinamiğinin bozulabileceği öne sürülmüştür.<sup>98,99</sup>

Birçok şekilde hücre içerisine demir salınabilir fakat hücresel demir alımının çeşitli yollarının aksine sadece iki hücresel demir salınım mekanizması bilinmektedir. İlk olarak genellikle bir hücreden demir salınımı, hepasitten türetilen hepsidin tarafından kontrol edilen demir ihracatçısı olan ferroportin (Fpn) aracılığıyla meydana gelir.<sup>98,100</sup> Hücreden ihtiyaç veya demir dengesini sağlamak için ihraç edilen Fpn salınımlı demir daha sonra yapısında birçok bakır içeren feroksidaz hephaestin ve seruloplasmin yardımıyla doğrudan kanda demir taşıyıcısı transferrine (TBI) aktarılır. Bu şekilde hepsidin hormonu bağırsaktaki enterositlerden veya makrofajlardan Fpn yolu ile demir salınımı düzenler, sistemik demir homeostazını sağlar çünkü hepsidin Fpn'e karşı olarak sistemik aşırı demir yükünün negatif regülatörüdür. COVID-19 şiddetli formunda olduğu gibi bazı hipoksik koşullar, hepsidin ekspresyonunu azaltabilir ve böylece FpNn yolu ile demir salınımı artabilir. Karaciğerde hepsidinin az sentezi hipoksiye bağlı faktör-1 proteininin negatif regülasyonu sayesinde olur. Bu mekanizma deniz seviyesinden yüksek yerlerde yaşayan kişilerde yüksek rakımlarda adaptasyonda önemli bir fizyolojik rol oynar. Hipoksemik veya hipoksik koşullarda daha fazla demir kana verilerek kırmızı kan hücrelerinin sentezi bu yolla uyarılır. Fakat bir çok viral enfeksiyonda olduğu gibi COVID-19 da serbest fazla demirin yarattığı oksidatif stres hastaları olumsuz etkileyebilir. Aslında savunma amaçlı olarak hücreler, Fpn bazlı demir salınımını

artırarak, hücre içinde oluşabilecek demir bazlı oksidatif strese karşı koyamaya çalışırlar. Desferrioksamin (DFO) gibi demir şelatörlerin etkisini adeta taklit ederler. Ancak bir nebze de olsa hücre kendisini ferroptosisden koruyabilir.<sup>101</sup> İkinci hücre dışına demir salınım yolu ferritinden oluşmaktadır. Hücre içerisini fenton gibi zararlı reaksiyonlardan korumak için Fpn gibi ferritin de fazla Fe<sup>2+</sup>'yi sekestre ederek geçici bir demir yüklenmesini dengelemeye çalışır. Ferritin antioksidan/sitoprotektif fonksiyonları bu şekilde sağlar. Bu iki mekanizma hücre içinde toplam hücrel demirin yaklaşık %0.2-5'i labil serbest demir şeklinde yani proteine bağlı olmayan düşük moleküler ağırlıklı redoks-aktif demir olarak tutabilir.<sup>98,99</sup>

Ayrıca acil durumlarda demiri hücre içerisinden sitoplazmadan uzaklaştıracak ferritin mekanizmasına destek olan bir mekanizma daha vardır. Demirin zarlar boyunca DMT-1, TRPML1, Zip14 ile hücre zarı dışına aktarılması mümkün olabilir veya bu aktarım sayesinde demir içeren veziküller doğrudan ana kullanıcısı mitokondriye transfer edilebilir. Ferritin ile bağlanan labil demir hücre dışına atılabilir. Hücrelerden ferritin salgılandığı kesin mekanizma anlaşılması zor olmakla birlikte ekzositoz yoluyla salınabilir ve salgılayıcı lizozomlar tarafından salınması muhtemeldir.<sup>98,100</sup>

Görüldüğü gibi demir metabolizmasının işlevi hücrel demiri mümkün olduğunca sıkı kontrol altında tutarak mikroorganizmaların özellikle hücre içine sızıp demir sayesinde viral replikasyon yapan virüslerin kullanımından uzak tutmaktadır. Çünkü ilk çağlarda demir oksijensiz bir ortamda yeryüzünde çok boldu. Virüslerin RNA sistemleri kimyasal reaksiyonları katalize etmekte bu serbest demiri kullanabiliyordu. Oysa şimdi içinde yaşadığımız atmosfer bol oksijenli olup virüslerin demir kullanımını kısıtlar. Görüldüğü üzere hem konakçı hem de patojenler evrimsel süreçte demir gerektirdiğinden, insanda doğuştan gelen bağışıklık tepkisi, enfeksiyon zamanlarında patojenlerin demir varlığını sınırlamak için demir metabolizması üzerindeki kontrolünü dikkatlice düzenler. Fakat şiddetli enfeksiyonda mesela COVID-19'da laboratuvar bulguları arasında en çarpıcı bulgulardan biri yüksek serum ferritin düzeyleridir.<sup>100</sup>

Bu laboratuvar bulgularına ek olarak hipoksi COVID-19 hastalarının klinik bulguları arasındadır. Ayrıca, serum ferritin içeriği toplam vücut demir depoları ile ilişkilidir ve diyet demir takviyesi yaş ile artmaktadır. COVID-19 da ferritin düzeyi yüksek yaşlı hastaları daha çok etkilemektedir. Özellikle, molekül başına iki demir iyonu (Fe<sup>3+</sup>) sağlayan transferrin ile karşılaştırıldığında, serum ferritinin hücrel lizozomal kararsız demir havuzunu daha önemli

ölçüde artırabilir çünkü serum ferritini, dokuya kıyasla demir fakiri sayılsa da, molekül başına yaklaşık 160-500 Fe<sup>3+</sup>iyonu içerebilir. Buna karşın dokularda, ferritin molekülü başına maksimum 4500 Fe<sup>3+</sup>iyon depolama kapasitesine sahiptir. Oysa transferrin (Tf) kapasitesi sınırlıdır çünkü Tf her biri tek bir Fe<sup>3+</sup>'ı bağlayabilen iki loblu tek zincirli bir polipeptittir. Transferrin bağlama kapasitesi aşıldığında, demiri çevrede ferrik formda (Fe<sup>3+</sup>) bırakabilir, bu da organizmaya zarar verebilir. Üstelik Tf sentezi iltihaplanma ve hipoksi ile modüle edilebilir.

Viral enfeksiyonların teşvik edilmesinde aşırı demirin rolü uzun yıllardır tartışılmaktadır. Normal sağlıklı akciğerlerde hücre dışı fazla demir bulunması, oksidatif hasara ve viral enfeksiyonlarda vücudu enfeksiyona karşı savunmasız hale getirir.<sup>101</sup> Demir, bilindiği gibi, virülsü ve Prooksidan reaksiyonları artırabilir ve akciğerlerde oksidan hasara katkıda bulunabilir. Örneğin COVID-19 hastalarından alınan bronkoalveoler lavaj sıvısında normal sağlıklı kontrollerden alınanlara kıyasla artmış moleküler demir içerdiği gösterilmiştir.<sup>98,102</sup>

Demirin hücrelere giriş için kullandığı "Demir kapı" virüs invazyonu için önemli bir yer olabilir. En önemlisi viral saldırganlar, hücre içi asidik kompartmanlara, pH'a bağlı hücrel girişte demir ile aynı kanalı hedefler ve ne kadar çok TfR varsa o kadar çok demir hücre içine giriş yapabilir.<sup>103</sup> Neticede Ferroptosis için kritik olan Fe<sup>2+</sup>esaslı OH oluşumu, lizozomal lipid peroksidasyonu yapabilir ve sonuç olarak lizozomal membran geçirgenliğine (LMP) müteakip hücre ölümüne duyarlılık artışı bu pro-oksidan koşullar tarafından desteklenir.<sup>101,104</sup>

COVID-19 gibi inflammatuvar hastalıklarda yani pro-oksidan koşullar altında de novo ferritin sentezi artışa geçer. Çünkü hücre içinde serbest demiri kısıtlayan Ferritin bazlı demir tamponlama, özellikle artan oksidatif stres koşulları altında hücrel bütünlük için çok önemlidir. Ayrıca ferritinden demir çıkışı da antioksidan dengeye olumlu katkı yapar. Mineralize Fe<sup>3+</sup>'nın indirgenmesini için radikaller tüketilir. Ferritinden demir salınım antioksidan aktiviteye katkı yapar çünkü yine O<sub>2</sub>, askorbat veya askorbat radikali ve NO gibi küçük redüktan moleküllerinin bolca tüketimi söz konusudur. Aynı zamanda sülfür ve hidroksidopamin, nitro askorbat ile birlikte iyonlaştırıcı radyasyon, O<sub>2</sub> ferritinden bağlı demir salınımını da tetikleyebilir. Neticede ferritinin antioksidan özelliklerini daha çok gösteren H-zinciri inflammatuvar hadiselerde artabilir ve oksidatif strese karşı sağlam koruma sağlar. Ferritinin L-zinciri bakımından zengin izoformları, artan hücrel demir seviyelerinde demiri stabil bir şekilde içerisinde tutarken H zinciri daha yüksek ferrokسيدaz aktivitesi ile aynı zamanda



antioksidan ve sito-koruyucu potansiyeli daha hızlı ve daha verimli bir demir temizleyicisidir. Peki bu denli önemli işlevi olan ferritin seviyesi nasıl kontrol edilebilir. Hücrel ferritin seviyeleri, m-RNA bağlayıcı proteinler IRP-1 ve IRP-2 yoluyla translyasyon seviyesinde düzenlenir.<sup>98</sup>

Üstelik NF-κB /Nrf2 yolak etkisi ile ferritin sentezi, demirden bağımsız bir şekilde örneğin, enflamatuvar sitokinler (örn. TNF-a, IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 tercihen H-zincir ekspresyonunu uyarır) ve oksidatif stres ile düzenlenebilir. Viral enfeksiyonlar özellikle COVID-19 gibi SARS-CoV-1 de serum ferritin seviyelerini yükseltebilir. Bu gibi RNA virüsleri oksijensiz yaşamın virüsleri olup sıklıkla kataliz için demir kullanırlar. Serum ferritin yükselmesinin, iltihaplı dokudaki demir aracılı oksidatif strese karşı koyduğu ve viral enfeksiyon durumunda, muhtemelen viral replikasyon için demir kullanılabilirliğini de sınırladığı varsayılmaktadır.<sup>105</sup>

## KUPA TERAPİSİ VE DEMİR HİPOTEZİ

Kupa ve hacamat Al-hijamah binlerce yıldır çok çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan eski bir tedavi yöntemidir. Ana akım doktorlar için Batı tıp bilimlerinde eğitilmiş, geleneksel tıp uygulayıcıları bütünsel bir yaklaşım sergilerken, odak noktası büyük ölçüde hastalığın biyomedikal nedenleri üzerinde durmaktadır. Özellikle, kupa tedavisi muhtemelen çok sayıda mekanizma yoluyla sayısız etki üretir çünkü kupa terapisi de dahil olmak üzere geleneksel tedaviler binlerce yıldır klinik kullanımdadır.<sup>106</sup>

Mesela kupa tedavi beyinde endojen opioid üretimindeki artışa sebep olarak kişinin daha konforlu hissetmesine olanak sağlayabilir. Kupa uygulaması ayrıca, ağrı eşliğinin yükselmesine sebep olabilir. Bazı araştırmacılar ise kupa terapisinin ana etkisinin kan dolaşımını arttırmak olduğunu öne sürmektedirler veya kupa uygulaması ile vücuttaki toksinlerin atılabildiği öne sürülmektedirler. Kupa, hacamat veya flebetomi ateroskleroz, inme, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklara karşı önleyici bir etkiye sahip olabilir. Kupa uygulaması, damarlardaki mikro dolaşımı iyileştirerek, kılcal endotel hücre onarımını teşvik edebilir, bölgesel dokularda granülasyonu ve anjiyogenez hızlandırarak kişiye fayda sağlayabilir. Kupa uygulaması ile uygulanan yerlerdeki kas sinyalizasyonu üzerine etki ederek kas gevşemesini sağlayabilir. Kupa uygulamasının toplam kan lipit parametrelerinde olumlu yönde değişimler yapabildiği gösterilmiştir.<sup>105,106</sup>

Kupa terapisi, COVID-19 da dahil olmak üzere birçok viral enfeksiyonda görülen nötropenin aksine kandaki lenfosit dengesini düzenleyere nötrofillerin sayısını artırır

bilir bu kupa veya hacamatın antiviral mekanizmalarından biridir. Ayrıca Kupa uygulamasının genel olarak inflamasyonu azaltabildiği düşünülmektedir. Kupa terapi kompleman sisteminin aktivasyonunda ve bağışıklık sisteminin hücrel kısmının modülasyonunda rol oynar gibi görünmektedir. Ayrıca kupa uygulaması lenfositlerin IFN-y ve IL-4 salınımına ve anti viral etkinliğine katkıda bulunabilir. Yine viral enfeksiyonların sıklıkla sebep olduğu anemik durumlara karşı kupa tedavisi etkin olabilir. Çünkü kupa tedavisinin kırmızı kan hücrelerini arttırdığı da bulunmuştur. Kupa uygulamasının oksihemoglobin ve deoksihemoglobini yukarı regüle edebileceğini bildirmiştir.

COVID-19 hastalarında akciğerlerin normal ağırlığının üç katı daha ağır olması dokularda biriken fazla sıvının kupa ile tahliye etme imkanını teorik olarak sağlayabilir. Kan dolaşımı sayesinde kupa uygulaması ile salgılanan sitokin ve meditörler ile kan damarları, adenosin, noradrenalin ve histamin gibi bazı vazodilatörlerin etkisiyle genişler. Kupa terapisi genellikle kan basıncını düşürmek için kullanılır ve sağlıklı insanlarda kardiyovasküler hastalık oluşumunu önleyebilir. Ayrıca kupa tedavisi ile adenosin, noradrenalin ve histamin gibi vazodilatörlerin salınmasıyla hipoksi azalabilir. Sonuçta yükselen vasküler kan akımı yüksek damar endotel hücrelerinde oluşan oksidatif strese azaltıcı mekanizmalara katkıda bulunur. Ayrıca trombosit agregasyonu ve adezyonunun inhibisyonu, lökosit adezyonunun ve migrasyonunun inhibisyonu ve düz kas proliferasyonunun azaltılması, viral enfeksiyonun etkilerinin azaltılması kupa uygulaması ile mümkün olabilmektedir.<sup>102,107</sup> Nitrik Oksit (NO), vazodilatasyona aracılık eden ve kan akışını ve hacmini düzenleyen bir sinyal gaz molekülüdür. NO kan basıncını düzenler, bağışıklık yanıtına katkıda bulunur, nörotransmisyonu kontrol eder ve hücre farklılaşmasına ve daha birçok fizyolojik fonksiyona katılır. Kupa terapisi endotel hücrelerinden NO salınmasını sağlayarak bazı faydalı biyolojik değişikliklere neden olur. Bu mekanizma “Nitrik Oksit Salımı ve artan kan dolaşımı teorisi” ile açıklanmaktadır. COVID-19 gibi hipoksemi ve hipoksi yapan enfeksiyonlarda kupa NO sentezi ile iyileşme sürecine olumlu katkıda bulunabilir.<sup>106,108</sup>

Kupa terapisinin ve etki mekanizmalarının sayısız etkisini açıklamak için birçok teorelin önerildiği belirtilmektedir. Örneğin, ağrının azaltılması; “Ağrı-Kapı Teorisi” (PGT), “Yaygın Zararlı İnhibisyon Kontrolleri” (DNIC) ve “Refleks Bölge Teorisi” (ZRT) ile kas gevşemesi, lokal doku yapılarındaki spesifik değişiklikler ve kan dolaşımındaki artış “Nitrik Oksit Teorisi” ile açıklanabilir. Kupa terapisinin immünomodülatör etkileri “Bağışıklık Sistemi Teorisinin Aktivasyonu” (AIST) ile ilişkilendirir

lebilir. Toksinlerin salınması, atıkların ve ağır metallerin giderilmesi “Kan Detoksifikasyon Teorisi” ne (BDT) atfedilebilir.<sup>106</sup> Kupa tedavisi ile, kemik iliği kök hücreleri, hemoglobin (Hb) oluşturmak için ferritin formundaki demiri kullanırlar yeni kırmızı kan hücreleri oluşturmak için de uyarılırlar. Bu nedenle, hastanın genel vücut demir seviyeleri azalır, bu da terapötik kupa uygulamasının aynı zamanda koruyucu hekimlikte kullanılabileceğini düşündürmektedir. Aşırı beslenme ve zengin kırmızı et tüketimi sayesinde toplumlar aşırı demir yüküne bağlı olarak kalp damar hastalıklarına daha çok yakalanabilmektedirler.<sup>109</sup>

Demirin Fenton reaksiyonu engellemek veya COVID-19 da virüs replikasyonunu azaltmak için demir seviyelerinin düşürülmesi gerekli olabilir. Kupa tedavisini COVID-19 veya diğer salgınlarda koruyucu hekimlikte özellikle demiri yüksek olan yaşlı komorbid erkek veya menopozdaki bayanlarda uygulama olanağımız olabilir. Ucuz, güvenilir binlerce yıldır denenmiş bu yöntem ile yaygın kullanılmayı hak etmektedir. Özellikle COVID-19 hastalarında yüksek ferritin var ise hemakromatozda önerilen serum ferritin düzeyleri  $\leq 50$  ng/mL olana ve transferrin doygunluğu  $< 50$  olana kadar flebotomi veya kupa uygulanabilir.<sup>99</sup>

Demirin zararlı etkilerinden korunmak çok değerli bir koruyucu hekimlik uygulaması ve hatta tedavi olabilir COVID-19 için demir şelasyon tedavileri klinik deneme amaçlı izin alınarak uygulanmaktadır. Kadim bir tedavi yöntemi olan kupa tedavisi belki çok yakın gelecekte COVID-19 da bozulan demir metabolizmasını dengelemek için destekleyici olarak tedavi protokollerindeki yerini alabilecektir.

## COVID-19 ‘DA OZON TERAPİYE MOLEKÜLER VE İMMÜNOLOJİK BAKIŞ

### OZON VE HORMESİS

Atmosferin üst katmanlarında ozon tabakasında oksijenden oluşan ozon, Dünya’da ki yaşam için son derece önemli bir işlev yapar. Ozonun temel işlevi insanları Güneş’in UV radyasyonunun zararlı etkilerinden korumaktır. Ozon, yaşayla mükemmel uyumlu konsantrasyonlarda atmosferde yer alır ve Dünya yüzeyinde  $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ’ten daha az bir miktarda oluşur. Aslında ozon çift yönlü etkinliğe sahip bir gazdır.<sup>107,110</sup>

Toksikolojinin temellerini atan Paracelsus 16. yüzyılda çok bilinen bir tanım yapmıştır; “Aslında hiçbir şeyin zehir olmadığını, her şeyin zehirsiz olmadığını ve sadece doğru dozun bir zehri bir ilaçtan ayırt ettiğini” söyleyerek modern toksikolojinin gelişimini sağlamıştır. Hücrenin/or-

ganizmanın toksik, kimyasal veya çevresel bir faktöre düşük dozda maruziyeti, canlının adaptasyon kazanma sürecini hızlandırır. Organizmaların hayatta kalmak ve çoğalmak için çevrelerindeki çok çeşitli uyarınlar/stresler karşısında dayanıklı olması ve adaptif cevap verebilmesi için var olan bu mekanizmaları, evrim süreci için vazgeçilmez bir fenomen olan Hormesis terimi ile açıklanır. Hormesis, hücrenin veya organizmanın yaşamını tehdit eden iç veya dış fizyolojik ve patojen uyarınlar/zedeleyicilere karşı verilen cevabın tek fazlı (lineer) olmadığını, iki uçlu (bifazik) hatta çoklu (multifazik) olduğunu anlatır. Organizmadaki adaptif süreç ve stabilite (homeostaz) bu fizyolojik-patolojik uyarınların dengesine (doz, şiddet ve sıklık) bağlı olarak korunur veya bozulur. Hormesotik uyarınlar adaptif epigenetik fenomenleri ortaya çıkarmaktadır. Dünyanın biyolojik evrimi sırasında, metazoanlar tarafından oksijenin kullanılabilmesi fantastik bir biyolojik çeşitliliğe ve canlılarda büyümeye izin vermiş ancak aynı zamanda yavaş etkili bir “zehir” yaratmıştır bu zehrin adı da oksijendir. Çünkü oksijen aynı zamanda oksidasyon yolu ile biz biyolojik canlıların moleküler yapısını bozarak adeta yavaş yavaş zehirleyebilmektedir.<sup>111</sup>

Bu oksidasyon işlemine rağmen oksijene bağlı yaşam nasıl mümkün olabiliyor? Buna verilecek cevap gayet basittir. Oksijene karşı canlı aerobik organizmaların geliştirdiği anti-oksidan sistemin son iki milyar yıl boyunca biyolojik yaşamın oksijen tarafından tahrip edilmesine karşı koymak için evrimleştiğini söyleyebiliriz. Gerçekten de insanda antioksidan sistemin mitokondride günlük yaklaşık 3-5 g gibi azımsanmayacak miktardaki süperoksit anyon oluşumuna ve hücrede her yerde bulunan NADPH oksidazlarla oluşan sürekli salınan hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) salınımına karşı koymak gibi zor bir işlevi vardır.

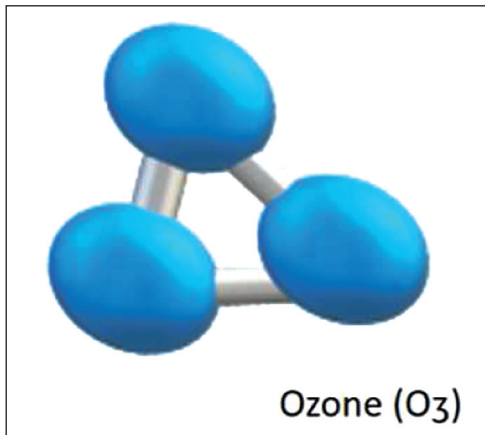
Fakat bu görevi esnasında antioksidan sistemin yardımcı aslında oluşturulan oksidan ajanlardır. Çünkü paradoksal olarak, Paracelsus’un söz ettiği uygun doz tanımı ve Hormetik kanunlar devreye girmekte ve hücre içinde  $\text{H}_2\text{O}_2$ ’nin fizyolojik üretimi sayesinde yaşam için zorunlu olan sinyal iletisi sağlanabilmektedir. Gerçekten de günümüzde çok yaygınlaşan “hormesis” terimi şöyle tanımlanabilir; “yüksek dozda zararlı bir ajana düşük dozda maruz kalmanın faydalı etkisidir hormesis” yani çift taraflı bir etki söz konusudur.<sup>107,112</sup>

Her şeyden önce, insan kanına uygun şart ve dozda ozonun verilmesi ile ilk önce bir oksidatif stres (OS) oluşur, bu hormetik etkinin ilk dalgasını oluşturur. Oluşan yüksek derecede reaktif habercilerin üretimi ile kişide homeostatik bir değişiklik oluşur. Kişide meydana gelen bu ani OS’e karşı evrimsel süreçte geliştirilen, uyarlanabilir

bir fenomen devreye girer ve hücresele düzeyde biyokimyasal tepkimeler indüklenir.

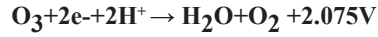
Ozonun oluşturduğu OS'e karşı hormetik cevabın evrimsel süreçteki önemi, bakterilerden bitkilere ve biz memelilere kadar evrensel olmasıdır ve yaşam boyu tekrarlayan küçük stresler, kritik savunma mekanizmalarının yeniden canlandırılması ile temsil edilen son derece yararlı bir adaptasyon yanıtını oluşturur.<sup>107,113</sup>

OS'i tetikleyerek vücudun antioksidan savunma sistemini uyaran ozonun atomik yapısına daha yakından bakılacak olursa; Ozon, atmosferde oksijen atomlarından üretilen, doğal olarak oluşan bir gazdır. Oksijen molekülü 2 oksijen atomundan oluşur. Bu oksijen molekülleri, şimşekli fırtınalar sırasında korona deşarjı veya Güneş'ten gelen UV ışığı ile atomlara ayrılırlar. Tekli oksijen atomları di-atomik oksijen moleküllerine yeniden gruplandırılmadan tek başlarına var olamazlar. Bu rekombinasyon aşamasında bazı atomlar gevşek bağlı tri-atomik oksijene dönüşecektir. Bu yeni moleküle Ozon veya O<sub>3</sub> denir. Gaz fazındaki ozonda yer alan üç oksijen atomu, 1.26 A° açıya sahip bir ikizkenar üçgen oluşturur, bu hassas bozulmaya meyilli dinamik denge mezomerik durumda bulunur (Şekil 2). Bundan yaklaşık yüz yıl önce on dokuzuncu yüzyılın ortalarında keşfedilen ozon (O<sub>3</sub>) gazı, mezomerik durumların varlığı nedeniyle dinamik olarak kararsız bir yapıda üç oksijen atomundan oluşan bir gazdır. Yaklaşık yüz yıl önce yapılan deneylerde elektrolizden sonra suyun, elektriksiz koku yaydığını gösterilmiş ve bu suyun koku yayması işlemine "odorant" anlamına gelen "ozon" adı verilmiştir. Gerçekte ozonun dış yörüngesinde çift sayıda elektronu vardır yani eşlenmemiş molekülü yoktur. Neticede ozon radikal bir molekül olmamasına rağmen, oksijenden çok daha reaktiftir ve oksijen tarafından üretilen bazı ROS'ları kolayca üretir.<sup>107,113,114</sup>



ŞEKİL 1: Ozonun moleküler şekli (N.YILMAZ)

Göründüğü üzere yapısal olarak, ozon kendi başına radikal bir tür olmamasına rağmen, ozonun olası toksik etkilerinin serbest radikal üretilen reaksiyonlarından kaynaklandığı anlaşılmaktadır. Oksidasyon potansiyeli (E°) açısından, ozon (2.07 V) flor (3.06 V) ve hidroksil radikalden (2.80 V) sonra üçüncü derecede güçlüdür. Sık karşılaşılan diğer oksidanların güçleri ozona kıyasla oldukça düşük kalır: Hidrojen peroksit (1.77 V), hipokloröz asit (1.49 V) ve klor (1.36 V).



Bu reaksiyon ile ozon türevi radikal oluşumunu açıklamak için iki farklı mekanizma önerilebilir: Klasik radikal türleri (hidroksil radikali) vermek için biyomoleküllerin oksidasyonunu içeren doğrudan bir mekanizma ve sitotoksik, radikal olmayan türlerin (aldehidler) radikal bağımlı üretimini içeren bir mekanizmadır.

Ozon çok kararsızdır ve 20°C'de, yaklaşık 40 dakikalık yarı ömrü vardır ve ekzotermik reaksiyon ile ayrışır. Bilindiği gibi ekzotermik reaksiyonlar dışarı enerji verebilen reaksiyon tipidir. Bu durumda, ozon açığa çıkan kimyasal enerjisini organizmaya verebilir. Ozonun etki mekanizmasının bu karmaşıklığı tedavide her zaman göz önüne alınmalıdır. Neticede ozon, kanda elektron transferini ve genel metabolizmayı hızlandırabilecek biyokimyasal haberciler üreten bir ön-ilaç olarak değerlendirilebilir.<sup>107,113,115,116</sup>

### OZON TEDAVİSİNİN TARİHÇESİ

Ozon tıbbi amaçlar için 1800'lerden beri kullanılmaktadır. Büyük bilim insanı Nikola Tesla, ABD'deki ilk O<sub>3</sub> jeneratörünü ilk kez patentlemiş ve daha sonra 1896 "Tesla Ozon Şirketi" ni kurmuştur. Birinci dünya savaşı sırasında doktorlar, antibakteriyel özelliklerinden yararlanabilmek için ozonu savaşta yaralanan askerlerin enfekte yaralara topikal olarak uygulamışlardır. Ozon sadece enfeksiyonu düzeltmekle kalmamış, aynı zamanda hemodinamik ve antiinflamatuvar özellikleri ile hastalara yarar sağlamıştır. Günümüzde ise gelişen teknoloji neticesinde tıbbi O<sub>3</sub> jeneratörlerinin kolay üretimi ve kullanımı, ozonun etki mekanizmalarının ve olası toksisitesinin klinik araştırmalarla değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Tıbbi kullanım için üretilen bu ozon gazı günümüzde kolayca hassas terapötik dozlarda verilebilir hale gelmiştir.<sup>117</sup>

### OZON UYGULAMASI İLE DEĞİŞEN MOLEKÜLER YOLAKLAR

Oksijen-ozon karışımı kana karıştığında O<sub>3</sub> plazma sıvısında çözünür. Ozona kıyasla oksijenin çözünürlüğü daha düşüktür, ancak kanda pO<sub>2</sub> yavaşça yaklaşık 400 mmHg'ya yükselir. Bu sayede dokuların oksijenlenmesi

daha iyi olabilir. Öte yandan, ozon oldukça farklı davranır, çünkü iyonlar ve biyomoleküllerle direk reaksiyona girebilir. Ozon basınçla lineer çözünürlük değişimi açısından klasik Henry Yasası'nı takip etmez. Her şeyden önce ozon oksijenden yaklaşık on kat daha çözünürdür, ayrıca ozon hidrofilik olduğundan plazmanın ana antioksidanlarından olan ürik asit ve C vitamini ile reaksiyona girer. Ozon uygulamasından kısa bir süre sonra kanda bulunan askorbik asidin yaklaşık yüzde 80'i ozon ile oksitlenerek dehidroaskorbata döner. Plasmanın ana antioksidan bileşiklerinden olan ürik asitin %20'si de allantoinine oksitlenir. Hidrofobik antioksidanlardan olan E vitamini ozon uygulamasından nispeten daha az etkilenir ve sadece %10'luk kısmı tokoferil şeklinde oksitlenir.

Plazmanın ana taşıyıcı proteini olan albümin ozon için potansiyel hedefdir. Fakat albümin yerine özellikle taşıdığı doymamış yağ asitleri daha kolay oksitlenebilirler. Doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu için önce 6 karbonlu N-6 PUFA peroksidasyonu ile bir miktar H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> yani hidrojen peroksit oluşur ve N-6 PUFA ise 4-OH-2E-noneal (4-HNE) oluşturur. Albümine bağlı diğer doymamış yağ asitlerinden 3 karbonlu olan N-3 PUFA'lar ise 4-OH-2E-heksenal yani 4-HHE oluştururlar. Plazmada bulunan PUFA'nın peroksidasyonu ile oluşan ürünler arasında akrolein, MDA ve terminal hidroksil alkenalleri gibi lipoperoksit radikalleri, alkoksil radikalleri, lipohidroperoksitler, F<sub>2</sub>-izoprostanlar da vardır.<sup>113,117</sup>

Aradan geçen yaklaşık 5 dakika içinde ozon, tamamen suda çözünür bu esnada oluşan bu antioksidan reaksiyonları sayesinde plazmatik ROS (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ve LOP (4-HNE ve 4-HHE) artışına neden olup kendisi tamamen yok olmuştur. Terapötik olarak uygulanan ozon sonrası ilk 5 dakika içinde oluşan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> miktarı aşırıya gidemez çünkü H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, plazmanın antioksidan katalaz ve GSH-Px enzimleri ile indirgenir. Yani oksidan hasar oluşumu uygulanan ozon dozuna bağlı olup hormesis etkisi için çok yüksek doza gereksinim yoktur. Neticede antioksidan savunma sistemine uyarıcı sinyal kolay ve hızlıca verilmiştir. Arta kalan nispeten zararsız submikromolar veya pikomolar seviyelerde, 4-HNE,  $\gamma$ -glutamat sistein ligaz,  $\gamma$ -glutamil transferaz,  $\gamma$ -glutamil transpeptidaz, HSP-70, HO-1 ve antioksidan enzimlerin sentezini aktive edebilen bir sinyal molekülü olarak işlev görebilir.<sup>109,118</sup>

Bu durumda ozon uygulaması esnasında kanın hücresel kısmını büyük miktarda oluşturan eritrositlerin zarar görüp görmediği akla bir soru olarak gelebilir. Çünkü eritrositler oksidan hasara duyarlıdır. Fakat oluşan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile oluşan sınırlı ROS ve LOP hemolize pek az yol açabilir olduğundan, serbest plazmada serbest Fe<sup>+2</sup> veya Cu<sup>+</sup>

mevcut değildir ve hidroksil iyonlarının Fenton veya Haber-Weiss reaksiyonları tarafından oluşması pek olası değildir. Bu durum özellikle viral enfeksiyonların tedavisinde önem kazanır. Çünkü birçok virüs replikasyonu için serbest demire ihtiyaç duyabilir.<sup>111</sup>

Ozonun hücre içi metabolizmaya etki edebilmesi için kullandığı efektör ajan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'dir. Plazma ve kan içinde yer alan kırmızı ve beyaz kan hücrelerinin sitoplazması arasında dinamik ancak geçici bir H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> gradyanının oluşturulması, bu oksidani çok etkin bir efektör yapar. Nihai hücre içi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> konsantrasyonu pek artış gösteremez fakat sinyal iletimi için yeterince zaman vardır. İşte burada hormetik yolla ikinci dalga etki başlayabilir. Çünkü ozonun hücre içi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> konsantrasyonunun düşük olmasına yol açması, toksisite olmadan sekonder yolla önemli biyokimyasal reaksiyonları tetiklemek için yeterli olur, iç hücre ortamında yer alan antioksidanlar GSH, tiyoredoksin, katalaz ve GSH-Px bu sinayle karşı cevap olarak artışa geçler.

Bu durumda plazmada ozon ile bir miktar azalan total antioksidan kapasite hücre içinde olumlu antioksidan cevap ile tolere edilebilir. Üstelik hidrofilik antioksidanlar hızlıca rejenere edilir ve yaklaşık 15-20 dakika içerisinde tekrar eski düzeylerine kavuşurlar. Hidrofobik antioksidanlar ise benzer tepkiyi NADPH'nin sürekli olarak elektron temin etmesi sayesinde tekrar kazanabilirler.

Eritrositlerin hemoglobinden dokuya oksijen salınımını sağlayan 2,3-DPG artışı ozonun pek düşünülmemeyen bir etkisidir, fakat COVID-19 gibi hipoksiye yol açan hastalıkların tedavisinde önem kazanır. Ozon glikoliz üzerinde hızlandırıcı bir etkiye sahiptir eritrositin yegane enerji kaynağı bu yolağın hızlanabilmesi için ozon fosfofruktokinaz enzimi aktivitesine yol açar. Ozon ile birlikte ve ozondan açığa çıkan oksijen sayesinde eritrosit yapısında artan oksihemoglobin ise Bohr etkisi ile hemoglobin metabolizmasında oksijen afinitesinde sağa kayma ile sonuçlanır yani hemoglobinin oksijeni dokulara kolayca bırakılmasını sağlar. Bu COVID-19 gibi acımasızca hipoksemi yapabilen enfeksiyonlarda etkili bir tedavi yöntemi olarak ozonu akla getirebilir. Ozon ayrıca eritrositler dışında kanda buluna beyaz küreleri oluşturan savunma hücreleri üzerinde de etkilidir. Mesela ozonoterapi sırasında nötrofilin fagositik aktivitesinin arttığı bulunmuştur. Enfeksiyon ve diğer birçok hastalıkta artan bu fagositik aktivite hastaya ilave bir destek sağlayabilir. Hastaya uygulanan O<sub>3</sub>-AHT sırasında, heparinize plazmada ozon dozuna bağlı miktarlarda salınan PDGF-B, TGF- $\beta$ , IL-8 ve EGF'nin saptanması şaşırtıcı değildir çünkü trombositler progresif akut oksidatif strese karşı hassastır.<sup>113-117</sup>

## DEZENFEKTAN OLARAK OZON

Ozon, oksidan olması sebebi ile güçlü bir dezenfektan olarak kullanılabilir. Bu düşünce neticesinde kanalizasyon sistemine ozon verildiğinde bakteriyel kirliliğin azaldığı görülmüştür. Yaklaşık yüz yıldır ozon dezenfektan olarak kullanılabil-mektedir ve su klorlamasına alternatif bir yöntem olarak ozon önerilmiştir. Genel kabul gördüğü şekli ile ozonun etki me-kanizması, bakteri, virüs, mantar, maya ve protozoanın mo-

leküler yapısının oksidan olarak inaktivasyonunu sağlar. Ozonun bir diğer kullanım yeri ağız ve diş hastalıklarıdır. Mesela diş eti yaralarının tedavisinde bir transkutanöz O<sub>3</sub> gaz banyosu ya da ozonlu su bir sprej veya kompres olarak uy-gulanabilir. Ozonun genel kullanımı ve biyokimyasal yolak-lar üzerindeki bu etkileri sayesinde viral enfeksiyonlarda, özellikle SARS-CoV gibi salgın yapabilen enfeksiyonlara karşı savunmada ozon önem kazanmıştır.<sup>107,113</sup>

## KAYNAKLAR

1. T.C. Başbakanlık Resmi Gazete (1991). Akupunktur Tedavi Yönetmeliği. 29 Mayıs 1991 gün, 20885 sayılı
2. T.C. Başbakanlık Resmi Gazete (2011). Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hük-münde Karamame, 2 Kasım 2011 gün, 28103 sayılı
3. Sağlık Bakanlığı Stratejik Plan (2012). Sağlık Bakanlığı, 2013-2017 Stratejik Planı
4. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü (2012). Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Daire Başkanlıklarının Görevlerine Dair Yönerge, 21 Haziran 2012 tarih, 12023 sayılı Bakan onayı
5. Şimşek B, et al. Mapping traditional and comple-mentary medicine in Turkey, European Journal of Integrative Medicine. 2017;(15):68-72
6. Resmî Gazete Tarihi: 27.10.2014 Resmî Gazete Sayısı: 29158 Geleneksel Ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği
7. Yeni Koronavirüsün Tedavisinde ve Önlen-mesinde Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp (COVID-19)
8. Kalaycı MZ, Bayar B, Çiftçi MM, Karaağaç H, Kasımay A, Sanlı ZD, ve ark. Coronavirus ve Fitoterapi. Bütünleyici ve Anadolu Tıbbı Der-gisi. 2020;1(2).
9. Bar-On YM, Flamholz A, Phillips R, Milo R. SARS-CoV-2 (COVID-19) by the num-bers. Elife. 2020 Apr 2;9:e57309. doi: 10.7554/eLife.57309.
10. Satarker S, Nampoothiri M. Structural Proteins in Severe Acute Respiratory Syndrome Coro-navirus-2. Arch Med Res. 2020 May 25;S0188-4409(20)30727-X. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.05.012.
11. Cavezzi A, Troiani E, Corrao S. COVID-19: he-moglobin, iron, and hypoxia beyond inflam-mation. A narrative review. Clin Pract. 2020;10(2):1271.
12. Quiros Roldan E, Biasiotto G, Magro P, Zanella I. The possible mechanisms of action of 4-aminoquinolines (chloroquine/hydroxy-chloroquine) against Sars-Cov-2 infection (COVID-19): A role for iron homeostasis? Pharmacol Res. 2020;158:104904.
13. Martínez-Sánchez G, Schwartz A, Donna VD. Potential Cytoprotective Activity of Ozone Therapy in SARS-CoV-2/COVID-19. Antioxi-dants (Basel). 2020;9(5):389.
14. Valdenassi L, Franzini M, Ricevuti G, Rinaldi L, Galoforo AC, Tirelli U. Potential mechanisms by which the oxygen-ozone (O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub>) therapy could contribute to the treatment against the coronavirus COVID-19. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020;24(8):4059-61.
15. Kalaycı MZ, Bayar B, Çiftçi MM, Karaağaç H, Kasımay A, Sanlı ZD, ve ark. COVID-19 en-feksiyonunda akupunktur tedavisi. Yeni Ko-ronavirüsün Tedavisinde ve Önlenmesinde Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp (COVID-19). 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.33-41.
16. Ross SA, McCaffery PJ, Drager UC, De Luca LM. Retinoids in embryonal development. Physiol Rev. 2000;80(3):1021-54.
17. Huang Z, Liu Y, Qi G, Brand D, Zheng SG. Role of vitamin A in the immune system. J Clin Med. 2018;7(9):E258.
18. Kumar RA, Sridevi K, Kumar NV, Nanduri S, Rajagopal S. Anticancer and immunostimula-tory compounds from *Andrographis panicu-lata*. J Ethnopharmacol. 2004;92(2-3):291-5.
19. Volman JJ, Ramakers JD, Plat J. Dietary modulation of immune function by β-glucans. Physiology & behavior. 2008;94(2):276-84.
20. Qian B, Shen S, Zhang J, Jing P. Effects of Vitamin B6 Deficiency on the Composition and Functional Potential of T Cell Populations. J Immunol Res 2017;2017:2197975.
21. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. Nutrients. 2017;9(11):1211.
22. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(1):CD000980.
23. Li J. Evidence is stronger than you think: a meta-analysis of vitamin C use in patients with sepsis. Crit Care. 2018;22(1):258.
24. Du X, Zhao B, Li J, Cao X, Diao M, Feng H, et al. Astragalus polysaccharides enhance im-mune responses of HVB DNA vaccination via promoting the dendritic cell maturation and suppressing Treg frequency in mice. Int Im-munopharmacol 2012;14:463-70.
25. Barrett B. Viral Upper Respiratory Infection. Integrative Medicine. 2018;170-9.e7.
26. Saper RB, Rash R. Zinc: an essential mi-cronutrient. Am Fam Physician. 2009;79(9):768-72.
27. Wessels I, Maywald M, Rink L. Zinc as a Gate-keeper of Immune Function. Nutrients. 2017;9(12):1286.
28. Maares M, Haase H. Zinc and immunity: an essential interrelation. Arch Biochem Biophys. 2016;611:58-65. doi:10.1016/j.abb.2016.03.022.
29. Meydani SN, Barnett JB, Dallal GE, et al. Serum zinc and pneumonia in nursing home elderly. Am J Clin Nutr. 2007;86(4):1167-73.
30. Medrano M, Carrillo-Cruz E, Montero I, Perez-Simon JA. Vitamin D: effect on haematopoiesis and immune system and clinical applications. Int J Mol Sci. 2018;19(9): 2663.
31. Priet B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vi-tamin D and immune function. Nutrients. 2013;5(7):2502-21.
32. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. Health Technol Assess. 2019;23(2):1-44.
33. Coelho L, Cardoso SW, Luz PM, et al. Vita-min D3 supplementation in HIV infection: ef-fectiveness and associations with antiretroviral therapy. Nutr J. 2015;14:81.
34. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vi-tamin D in the prevention of coronavirus dis-ease 2019 infection and mortality [published online ahead of print, 2020 May 6].
35. MT Sultan, MS Buttxs, MMN Qayyum, HAR Suleria. Immunity: Plants as effective media-tors. Crit Rev Food Sci Nutr 2014;54:1298-308.

36. Signer J, et al. In vitro antiviral activity of Echinaforce®, an Echinacea purpurea preparation, against common cold coronavirus 229E and highly pathogenic MERS-CoV and SARS-CoV. *Virology Journal* 2020; 10 Mar: DOI:10.21203/rs.2.24724/v2.
37. Pae M, Wu D. Immunomodulating effects of epigallocatechin-3-gallate from green tea: mechanisms and applications. *Food Funct.* 2013;4(9):1287-303.
38. Wu D, Wang J, Pae M, Meydani SN. Green tea EGCG, T cells, and T cell-mediated autoimmune diseases. *Mol Aspects Med.* 2012;33(1):107-18.
39. Chow HH, Cai Y, Hakim IA, et al. Pharmacokinetics and safety of green tea polyphenols after multiple-dose administration of epigallocatechin gallate and polyphenon E in healthy individuals. *Clin Cancer Res.*2003;9(9):3312-9.
40. Matsumoto M, Mukai T, Furukawa S, Ohori H. Inhibitory effects of epigallocatechin gallate on the propagation of bovine coronavirus in Madin-Darby bovine kidney cells. *Anim Sci J* .2005;76(5):507-12.
41. Mondal S, Varma S, Bamola VD, et al. Double-blinded randomized controlled trial for immunomodulatory effects of Tulsi (*Ocimum sanctum* Linn.) leaf extract on healthy volunteers. *J Ethnopharmacol.* 2011;136(3):452-6.
42. Kinoshita E, Hayashi K, Katayama H, Hayashi T, Obata A. Anti-influenza virus effects of elderberry juice and its fractions. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2012;76(9):1633-8.
43. Tiralongo E, Wee SS, Lea RA. Elderberry Supplementation Reduces Cold Duration and Symptoms in Air-Travellers: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial *Nutrients.* 2016;8(4):182.
44. Kinoshita E, Hayashi K, Katayama H, Hayashi T, Obata A. Anti-influenza virus effects of elderberry juice and its fractions. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2012;76(9):1633-8.
45. Koyama, Y, Kuwaba K, Kusubata M, Hayashida O, Takara T, Tsukada Y. 2015. Supplemental ingestion of collagen peptide improves T-cell-related human immune status. *Jpn. Pharmacol Ther.* 43:51–56.
46. Nishikimi A, Koyama YI, Ishihara S, et al. Collagen-derived peptides modulate CD4+ T-cell differentiation and suppress allergic responses in mice. *Immun Inflamm Dis.* 2018;6(2): 245-55.
47. Mlcek J, Jurikova T, Skrovankova S, Sochor J. Quercetin and Its Anti-Allergic Immune Response. *Molecules.* 2016;21(5):623.
48. Dostal Z, Modriansky M. The effect of quercetin on microRNA expression: a critical review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2019;163(2):95-106.
49. Srinivasan V, Maestroni GJ, Cardinali DP, Esquifino AI, Perumal SR, Miller SC. Melatonin, immune function and aging. *Immun Ageing.* 2005;2:17.
50. McGlashan EM, Nandam LS, Vidafar P, Mansfield DR, Rajaratnam SMW, Cain SW. The SSRI citalopram increases the sensitivity of the human circadian system to light in an acute dose. *Psychopharmacology (Berl).* 2018;235(11):3201-9.
51. Zhang R, Wang X, Ni L, et al. COVID-19: melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci.* Published online March 23, 2020. doi:10.1016/j.lfs.2020.117583.
52. Ayeka PA, Bian Y, Githaiga PM, Zhao Y. The immunomodulatory activities of licorice polysaccharides (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.) in CT 26 tumor-bearing mice. *BMC Complement Altern Med.*2017;17(1):536.
53. Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr HW. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet.* 2003;361(9374):2045-6.
54. Adedeji AO, Severson W, Jonsson C, Singh K, Weiss SR, Sarafianos SG. Novel inhibitors of severe acute respiratory syndrome coronavirus entry that act by three distinct mechanisms. *J Virol.* 2013;87(14):8017-28.
55. Arranz L, Fernández C, Rodríguez A, Ribera JM, De la Fuente M. The glutathione precursor N-acetylcysteine improves immune function in postmenopausal women. *Free Radic Biol Med.*2008;45(9):1252-62.
56. FS De, C Grassi, L Carati. Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment. *Eur Respir J.* 1997;10(7):1535-41.
57. Kang S, Min H. Ginseng, the 'Immunity Boost': The Effects of Panax ginseng on Immune System. *J Ginseng Res.*2012;36(4):354-68.
58. Kim YS, Woo JY, Han CK, Chang IM. Safety Analysis of Panax Ginseng in Randomized Clinical Trials: A Systematic Review. *Medicines (Basel).*2015;2(2):106-26.
59. Al-Hariri M. Immune's-boosting agent: Immunomodulation potentials of propolis. *J Family Community Med.*2019;26(1):57-60.
60. <https://www.drugs.com/npp/propolis.html>.
61. Malaguamera L. Influence of Resveratrol on the Immune Response. *Nutrients.*2019;11(5): 946.
62. Lin SC, Ho CT, Chuo WH, Li S, Wang TT, Lin CC. Effective inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol. *BMC Infect Dis.*2017;17(1): 144.
63. Johnson JJ, Nihal M, Siddiqui IA, et al. Enhancing the bioavailability of resveratrol by combining it with piperine. *Mol Nutr Food Res.* 2011;55(8):1169-76.
64. Arreola R, Quintero-Fabián S, López-Roa RI, et al. Immunomodulation and anti-inflammatory effects of garlic compounds. *J Immunol Res.* 2015;2015:401630.
65. Mohajer Shojai T, Ghalyanchi Langeroudi A, Karimi V, Barin A, Sadri N. The effect of *Allium sativum* (Garlic) extract on infectious bronchitis virus in specific pathogen free embryonic egg. *Avicenna J Phytomed.*2016;6(4): 458-267.
66. Avery JC, Hoffmann PR. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. *Nutrients.*2018;10(9): 1203.
67. Steinbrenner H, Al-Quraishy S, Dkhil MA, Wunderlich F, Sies H. Dietary selenium in adjuvant therapy of viral and bacterial infections. *Adv Nutr.*2015;6(1):73-82.
68. El-Deeb NM, El-Adawi HI, El-Wahab AEA, et al. Modulation of NKG2D, KIR2DL and Cytokine Production by *Pleurotus ostreatus* Glucan Enhances Natural Killer Cell Cytotoxicity Toward Cancer Cells. *Front Cell Dev Biol.*2019;7:165.
69. Lull C, Wichers HJ, Savelkoul HF. Antiinflammatory and immunomodulating properties of fungal metabolites. *Mediators Inflamm.* 2005;2005(2):63-80.
70. Ellan K, Thayan R, Raman J, Hidari KIPJ, Ismail N, Sabaratnam V. Anti-viral activity of culinary and medicinal mushroom extracts against dengue virus serotype 2: an in-vitro study. *BMC Complement Altern Med.*2019;19 (1):260.
71. Mahassni SH, Bukhari OA. Beneficial effects of an aqueous ginger extract on the immune system cells and antibodies, hematology, and thyroid hormones in male smokers and non-smokers. *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism.* 2019;15:1017.
72. Zhu H, Hu M, Wang D, et al. Mixed polysaccharides derived from Shiitake mushroom, Poria cocos, Ginger, and Tangerine peel enhanced protective immune responses in mice induced by inactivated influenza vaccine. *Biomed Pharmacother.* 2020;126: 110049.
73. Chang JS, Wang KC, Yeh CF, Shieh DE, Chiang LC. Zingiber officinale has anti-viral activity against human respiratory syncytial virus in human respiratory tract cell lines. *J Ethnopharmacol.* 2013;145(1):146-51.
74. Momtazi-Borojeni AA, Haftcheshmeh SM, Esmaeili S-A, Johnston TP, Abdollahi E, Sahebkar A. Curcumin: A natural modulator of immune cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.*2018;17:125-35.
75. Barnard DL, Kumaki Y. Recent developments in anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus chemotherapy. *Future Virol.*2011; 6(5):615-31.

76. Khaerunnisa S, Kurniawan H, Awaluddin R, Suhartati S, Soetjipto S. Potential inhibitor of COVID-19 main protease (Mpro) from several medicinal plant compounds by molecular docking study. Preprints. Published online. March 13, 2020.
77. Bellavite P, Ortolani R, Pontarollo F, Pitari G, Conforti A. Immunology and homeopathy. 5. The rationale of the 'Simile'. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2007;4(2):149-63.
78. Bellavite P, Conforti A, Pontarollo F, Ortolani R. Immunology and homeopathy. 2. Cells of the immune system and inflammation. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2006;3(1):13-24.
79. Davenas E, Poitevin B, Benveniste J. Effect on mouse peritoneal macrophages of orally administered very high dilutions of Silica. *Eur J Pharmacol* 1987;135:313-9.
80. Rastogi DP, Singh V, Dey SK, et al. Homeopathy in HIV Infection: A Trial Report of Double-Blind Placebo Controlled Study *Br Homeopath J.* 1999;88(2):49-57.
81. Brewitt B, Traub M, Hangee-Bauer C, Patrick L, Standish LJ. Homeopathic growth factors as treatment for HIV: Recovery of homeostasis and functional immune system. In: Standish LJ, Calabrese C, Galantino ML, eds. *AIDS and Complementary and Alternative Medicine: Current Science and Practice*, Philadelphia: Churchill Livingstone. 2002:126-46.
82. Ilhan F, Saltik G. Die homöopathische Behandlung von chronischen und Autoimmunkrankheiten *Allgemeine Homöopathische Zeitung.* 2019;264(06):9-14.
83. Gibson RG, Gibson SL, MacNeill AD, Buchanan WW. Homeopathic therapy in rheumatoid arthritis: Evaluation by double-blind clinical therapeutic trial. *Br J Clin Pharmacol.* 1980;9:453-9.
84. Sunila ES1, Hamsa TP, Kuttan G. Effect of Thuja occidentalis and its polysaccharide on cell-mediated immune responses and cytokine levels of metastatic tumor-bearing animals. *Pharm Biol.* 2011;49(10):1065-73.
85. Piemonte RM, Buchi DF. Analysis of IL-2, IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  production,  $\alpha 5\beta 1$  integrins and filaments distribution in peritoneal mouse macrophages treated with homeopathic medicament. *J Submicrosc Cytol Pathol.* 2002;34:255-63.
86. Moreira C, de Fátima Ferreira Borges da Costa J, Leal MF, Ferreira de Andrade E, Rezende AP, Imbeloni AA, et al. Lymphocyte proliferation stimulated by activated Cebus apella macrophages treated with a complex homeopathic immune response modifiers. *Homeopathy.* 2012;101(1):74-9.
87. Colas H, Aubin M, Picard P, Lebecqz JC. Inhibition du test de transformation lymphoblastique (TTL) ala phytohemagglutinine (PHA) par phytolacca americana en dilution homeopathiques. *Ann Homeopath Fr.* 1975;6:1-11.
88. Fimiani V, Cavallaro A, Ainis O, Bottari C. Immunomodulatory effect of the homeopathic drug Engystol-N on some activities of isolated human leukocytes and in whole blood. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2000;22(1):103-15.
89. Moss VA, Roberts JA, Simpson HKL. The action of 'low potency' homeopathic remedies on the movement of guinea pig macrophages human leukocytes. *Br Homeopath J.* 1982;71:48-61.
90. Chirumbolo S, Conforti A, Lussignoli S, Metelmann H, Bellavite P. Effects of Podophyllum peltatum compounds in various preparations dilutions on human neutrophil functions in vitro. *Br Homeopath J.* 1997;86:16-26.
91. Saha S, Hossain DM, Mukherjee S, Mohanty S, Mazumdar M, Mukherjee S, Ghosh UK, Nayek C, Raveendar C, Khurana A, Chakrabarty R, Sa G, Das T. Calcarea carbonica induces apoptosis in cancer cells in p53-dependent manner via an immunomodulatory circuit. *BMC Complement Altern Med.* 2013;21;13:230.
92. Remya V, Kuttan G. Homeopathic remedies with antineoplastic properties have immunomodulatory effects in experimental animals. *Homeopathy.* 2015;104(3):211-9.
93. Nagai MY, Dalboni LC, Cardoso TN, Correia MS, Pinto SAG, Pinto AAG, Coelho CP, Alvarez-Saraiva A, Peres GB, Lallo MA, Bonamin LV. Effects of Homeopathic Phosphorus on Encephalitozoon cuniculi-Infected Macrophages In-Vitro. *Homeopathy.* 2019;108(3):188-200.
94. Porozov S, Cahalon L, Weiser M, Branski D, Lider O, Oberbaum M. Inhibition of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  secretion from resting and activated human immunocytes by the homeopathic medication Traumell S. *Clin Dev Immunol.* 2004;11:143-9
95. Baghdadi H, Abdel-Aziz N, Ahmed NS, Mahmoud HS, Barghash A, Nasrat A, et al. Ameliorating Role Exerted by Al-Hijamah in Autoimmune Diseases: Effect on Serum Autoantibodies and Inflammatory Mediators. *Int J Health Sci (Qassim).* 2015;9(2):207-32.
96. Mehtaa P, Dhaptab V. J Tradit Complement Med. Published online 2015 Feb 10. Cupping therapy: A prudent remedy for a plethora of medical ailments 2015;5(3): 127-134.
97. Zhang CQ, Liang TJ, Zhang W. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. [Effects of drug cupping therapy on immune function in chronic asthmatic bronchitis patients during protracted period]. 2006;26(11):984-7.
98. Bresgen N, Eckl PM. Oxidative stress and the homeodynamics of iron metabolism. *Biomolecules.* 2015;5(2):808-47.
99. Yilmaz N, Eren E. 2020. Covid-19 and iron gate: The role of transferrin, transferrin receptor and hepcidin.
100. Drakesmith H, Prentice A. Viral infection and iron metabolism. *Nat Rev Microbiol.* 2008; 6(7):541-52.
101. Yilmaz N, Eren E. <https://www.researchgate.net/publication/341055648> COVID 19 iron ferroptosis parafibrin. [accessed Jun 09 2020].
102. Yilmaz N, Eren E. <https://www.researchgate.net/publication/340584220> Covid-19's passion for iron and fear of oxygen Perhaps covid-19 craves the atmospheric environment in ancient times [accessed Jun 09 2020].
103. Yilmaz N, Eren E, Oz C, Sarkaya C. <https://www.researchgate.net/publication/341432720> Impaired iron metabolism in Covid-19 can damage the liver [accessed Jun 09 2020].
104. Yilmaz N, Eren E, Kalaycı Z, Sarıbek F, Oz C. <https://www.researchgate.net/publication/340540096> Covid-19 may be acting like a Trojan Horse Novel target hemoglobin and free iron Trojan Horse and Covid-19. 12- Yilmaz N, Eren E. [accessed Jun 09 2020].
105. Zhang L, Tang LT, Tong XL, Jia H, Zhang YZ, Jiu GX. Effect of cupping therapy on local hemoglobin in human body. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2001;21:619-21. 10.
106. El-Shanshory M, Hablas NM, Shebl Y, Fakhreldin AR, Attia M, Hamdi H, Almaramhy Al-hijamah (wet cupping therapy of prophetic medicine) significantly and safely reduces iron overload and oxidative stress in thalassemic children: a novel pilot study. *J Blood Med.* 2018;9:241-51.
107. Bocci VA, Zanardi I, Travagli V. Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship. *J Transl Med.* 2011;17:9:66.
108. Cao H, Zhu C, Liu J. Wet cupping therapy for treatment of herpes zoster: a systematic review of randomized controlled trials. *Altern Ther Health Med.* 2010;16(6):48-54.
109. Cao H, Li X, Liu An J. Updated Review of the Efficacy of Cupping Therapy. *PLoS One.* 2012;7(2):e31793.28.
110. Bocci VA. Tropospheric ozone toxicity vs. usefulness of ozone therapy. *Arch Med Res.* 2007;38(2):265-7.
111. Yilmaz N, Eren E. (29/06/2020) <https://www.researchgate.net/publication/340584220> Covid-19's passion for iron and fear of oxygen Perhaps covid-19 craves the atmospheric environment in ancient times.

112. Zheng Z, Dong M, Hu K. A preliminary evaluation on the efficacy of ozone therapy in the treatment of COVID-19. *J Med Virol*. 2020 May 21;10.1002/jmv.26040. doi: 10.1002/jmv.26040.
113. Mehraban F, Seyedarabi A, Seraj Z, Ahmadian S, Poursasan N, Rayati S, Moosavi-Movahedi AA. Molecular insights into the effect of ozone on human hemoglobin in autohemotherapy: Highlighting the importance of the presence of blood antioxidants during ozonation. *Int J Biol Macromol*. 2018 Nov;119:1276-1285. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.08.028.
114. Çakır T, Aslaner A, Tekeli SÖ, Avcı S, Doğan U, Tekeli F, Soyulu H, Akyüz C, Koç S, Üstünel İ, Yılmaz N. Effect of ozone on colon anastomoses in rat peritonitis model. *Acta Cir Bras*. 2016;31(2):111-8.
115. The Biochemical and Pharmacological Properties of Ozone: The Smell of Protection in Acute and Chronic Diseases.
116. Di Mauro R, Cantarella G, Bernardini R, Di Rosa M, Barbagallo I, Distefano A, et al. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):634.
117. Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review. *J Nat Sci Biol Med*. 2011;2(1):66-70.
118. Hernández A, Papadakis PJ, Torres A, González DA, Vives M, Ferrando C, Baeza J. Two known therapies could be useful as adjuvant therapy in critical patients infected by COVID-19. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2020;67(5):245-52.