

## Çörek Otu (*Nigella sativa* L.), İmmün Sistem ve COVID-19

### *Black Cumin (Nigella Sativa L.), Immune System and COVID-19*

Beyza Türkmen<sup>1</sup>, Şennur Ganimet<sup>2</sup>, Yasemin Ertaş Öztürk<sup>3</sup>

Geliş tarihi/Received: 06.12.2022 • Kabul tarihi/Accepted: 07.04.2023

#### ÖZET

Bu derleme yazıda *Nigella sativa*'nın immün sistem üzerine etkinliği ve yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19) ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çörekotu (*Nigella sativa*) yapısında kırka yakın aktif bileşen içeren tek yıllık bir bitkidir. İçerisinde bulunan timokinon etken maddesi üzerine yapılan çalışmalar immün sistemi desteklediğini, immün hücre sayısını artırdığını rapor etmiştir. *Nigella sativa*'nın anti-inflamatuvar özellikleri, esansiyel yağ asidi oranı ve çalışmalarda önemli bir yan etki gözlenmemesi göz önünde bulundurularak bağışıklığı desteklemek için kullanımının faydalı olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle dünyanın savaş içinde olduğu SARS-COV-2 virüsüne karşı *Nigella sativa* kullanımının etkili olup olmayacağı yönünde de birçok çalışma yapılmıştır. Çalışmaların sonuçları *Nigella sativa*'nın hastalığın ilerleyişi üzerine faydalı olabileceğini gösterse de insan çalışmalarının sayısı sınırlıdır. Bu nedenle daha fazla insan çalışmasına ihtiyaç olduğu görülmüştür.

*Anahtar kelimeler: Nigella sativa, immün sistem, COVID-19*

#### ABSTRACT

This review aims to evaluate the efficacy of *Nigella sativa* on the immune system and its relationship with coronavirus disease (COVID-19). Black Cumin (*Nigella sativa*) is an annual herb containing nearly forty active ingredient in its structure. Thymoquinone is the active ingredient of black cumin. Studies on thymoquinone have shown that it supports the immune system and increases the number of immune cells. *Nigella sativa* is highly anti-inflammatory, high in essential fatty acids and has no significant side effects, so it may be beneficial to use it to support immunity. The whole world is under the influence of the SARS-COV-2 virus. There are many studies on whether *Nigella sativa* is effective against the SARS-COV-2 virus. Studies have shown that nigella may be beneficial in the progression of COVID-19 disease. However, the number of studies on humans is limited. Therefore, more human studies are needed.

*Keywords: Nigella sativa, immune system, COVID-19*

1. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Samsun, Türkiye • <https://orcid.org/0000-0001-9195-8983>

2. Tekirdağ Hayrabolu İlçe Sağlık Müdürlüğü, Tekirdağ, Türkiye  
• <https://orcid.org/0000-0003-4947-7187>

3. **İletişim/Correspondence:** Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Samsun, Türkiye  
E-posta: yasemin.ertasozturk@omu.edu.tr • <https://orcid.org/0000-0002-8232-103X>

## GİRİŞ

Yeni koronavirüs hastalığı (SARS-CoV-2, COVID-19), bazı hayvan türlerini ve insanları enfekte edebilen bir virüs çeşididir. Nazofarenkste bulunun epitelyum hücrelerini sialik asit veya aminopeptidaz N reseptörleri aracılığıyla enfekte etmekte ve virüs çoğaldıkça epitel hücrelerde gelişen harabiyet; kuru öksürük, boğaz ağrısı, burun akıntısı, yorgunluk gibi semptomlara neden olmaktadır (1). COVID-19 hastalığını kontrol altına almak için immün yanıtı aktive etmek önemlidir. Uyumsuz olarak ortaya çıkan immün yanıtlar ise kişilerde pulmoner gaz değişiminin bozulmasına ve immünopatolojiye neden olabilmektedir (2). İmmün yetmezlik veya uyumsuzluk viral replikasyonun artmasına ve doku hasarına neden olabilirken aşırı bağışıklık tepkisi de immünopatolojik olumsuzluklara neden olabilir. Bu virüs grubu ile mücadele edebilmek için iki temel yaklaşım vardır. Bunlardan ilki diğer viral enfeksiyonlarda kullanılan anti-viral ilaçların yeniden yapılandırılarak COVID-19'a karşı kullanılması, ikincisi ise virüsün hücreye girişinde ve çoğalmasında etkili özgün enzim sistemlerini bloke edecek moleküller kullanılmasıdır (1). COVID-19 hastası yetişkin bireylerde molnupiravir, paxlovid, remdesivir gibi anti-viral ilaçlar, bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab gibi anti-SARS-CoV-2 monoklonal antikolar, deksametazon gibi anti-inflamatuvar ilaçlar ve baricitinib, tocilizumab gibi immünomodülatör ajanlar farmakolojik tedavide kullanılmaktadır. SARS-CoV-2'nin bulaşmasını önlemek veya azaltmak için enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanmasının yanı sıra, bu küresel pandemiyi kontrol altına almanın en önemli adımı aşı çalışmalarlarıdır (3).

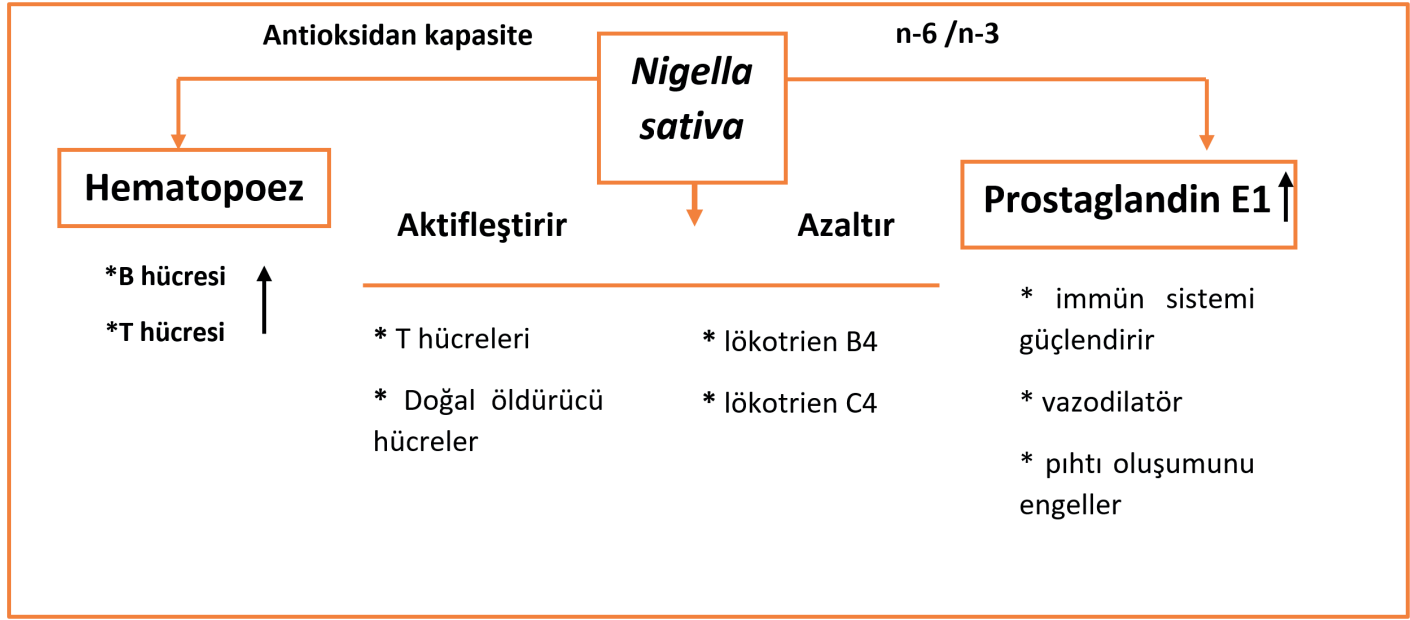
COVID-19 pandemisinde immün sistemin kuvvetli olmasının önemi vurgulanmaktadır. Bu süreçte pandemi etkilerinden korunabilmek ve bağışıklığı güçlendirmek için bireylerde bitkisel destek kullanımına karşı önemli bir artış olmuştur. Bu ürünlerden başlıcaları; sarı kantaron (*Hypericum perforatum L.*), ekinezya (*Echinacea purpurea*), zencefil (*Zingiber officinale roscoe*), zerdeçal (*Curcuma*

*longa L.*), tarçın (*Cinnamomun verum*), sarımsak (*Allium sativum*), meyan kökü (*Glycyrrhiza glabra L.*) ve çörekotudur (*Nigella sativa*) (4).

Kökene Doğu Akdeniz'de *Ranunculaceae* familyasında yer alan *Nigella sativa* tek yıllık bir bitkidir. Kırka yakın biyoaktif bileşiğe sahiptir. *Nigella sativa*; antioksidan, anti-inflamatuvar, anti-mikrobiyal, anti-diyabetik, anti-hipertansif etkileri sayesinde hastalıklarla mücadele etmek için güçlü bir silahtır. *Nigella sativa* yüksek antioksidan özelliği sayesinde ve hematopoezin uyarılmasını sağlayarak immün hücre sayısını artırmaktadır (5). *Nigella sativa* aynı zamanda omega 6/omega 3 yağ asidi oranı sayesinde de immün sistemi güçlendirmektedir (6). Bu derlemede *Nigella sativa*'nın immün sistem üzerine etkileri ve COVID-19 ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

### Çörekotunun İmmün Sistem Üzerine Etkileri

İmmün sistem, yabancı ve kötü huylu hücreleri yok ederek veya kontrol ederek bu hücrelerin zararlı etkilerinden vücudu koruyan hücresel bir ağdır. *Nigella sativa* yüksek antioksidan özelliği sayesinde ve hematopoezin uyarılmasını sağlayarak immün hücre sayısını artırmaktadır (5). Bağışıklık hücreleri, B ve T hücreleri olmak üzere iki ana tiptir. B hücreleri antikoların üretilmesinden, T hücreleri antikor ile işaretlenmiş antijenlerin yok edilmesinden sorumludur. Aynı zamanda makrofajlar, granülositler ve doğal öldürücü (NK) hücreler gibi fagositleri ve interferonların salınımını sağlamaktadır. Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), kemokinler, interlökinler (IL) gibi bazı sitokinler de bağışıklık sisteminin düzgün çalışmasında etkili mediatörlerdir (7). *Nigella sativa*, T hücreleri ve NK hücre aktivitesine etki etmekte, T hücreleri tarafından IL-3 ve IL-1 beta üretimini artırarak makrofaj salınımını sağlamaktadır. Çörek otunun içeriğinde bulunan timokinonun antioksidan etkisi sayesinde lökotrien (LT) B4 ve C4 seviyelerini düşürmektedir (8). *Nigella sativa* içeriğindeki esansiyel yağ asitlerinin oranı (omega 6/omega 3), vücut için ideal oran olan 3/1'dir. Bu oran sayesinde



**Şekil 1.** Çörek otunun immün sistem üzerindeki etkisi

immün sistemi güçlendiren, vazodilatör etkili ve kanda pıhtı oluşumunu önleyen aracı bir bileşen olan prostoglandin E1 üretimine katkı sağlamaktadır (6). Bu etki mekanizmaları Şekil 1’de özetlenmiştir.

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) geliştirilmiş gebe farelerin yavrularında T hücrelerinin çoğalması ve hayatta kalması için gerekli bir T hücresi büyüme faktörü olan IL-2 seviyelerinin sağlıklı farelerin yavrularına göre önemli ölçüde azalmış olduğu görülmüştür. Azalan IL-2 plazma seviyeleri kusurlu T hücre işlevini yansıtmaktadır. Timokinon takviyesi verilen GDM geliştirilmiş farelerin yavrularında ise IL-2 seviyesi anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (9). Bu çalışmadan daha geçmiş yıllarda yapılan iki çalışmada ise *Nigella sativa* protein fraksiyonlarının lenfosit kültürleri üzerine etkisi incelendiğinde *Nigella sativa*’nın IL-2’yi aktive etmediği görülmüştür. IL-2 aktivitesinde artış görülmemiş olması T hücresinin aracılık ettiği immün fonksiyonlarda bir iyileşme sağlanmadığının göstergesidir (10,11). *Nigella sativa* ekstresinin, T hücre gelişimini sağlayan T helper (Th) 1 ve 2 sitokinlerini modüle etme potansiyelini araştıran bir çalışmada 1 ve 10 µg/mL *Nigella sativa* ekstresi dozunun hücrelerde IL-4 ve IL-10 sekresyonu üzerine önemli bir etkisi gözlenmezken 50 ve 100 µg/mL *Nigella sativa* ekstresi dozu hücrelerde IL-4

ve IL-10 sekresyonunu önemli ölçüde artırmıştır. Çalışmada *Nigella sativa* ekstresinin interferon gama (IFN $\gamma$ ) sekresyonu üzerindeki etkisi de incelenmiş; ancak hiçbir dozda etki gösterilmemiştir (12). Bir başka çalışmada 0.3 mL *Nigella sativa* yağı uygulanan fare hücrelerinde IFN $\gamma$  ve IL-4, IL-10 sitokin profili üzerinde hiçbir etki sağlamadığı rapor edilmiştir (13). Benzer şekilde alerjik inflamasyonu düzenleyen Th2 sitokinlerinin üretiminden sorumlu mast hücrelerinin IL-10 üretiminin 10 µM timokinon varlığından etkilenmediği görülmüştür (14). Farklı egzersiz türlerinin yoğunluk ve sıklığa bağlı olarak bağışıklık parametrelerini etkilemesinden yola çıkılarak farklı yoğunlukta egzersiz yapan fareler üzerinde yürütülen çalışmanın sonucu önceki üç araştırmayla çelişmektedir. Bu çalışmada fareler kontrol grubu ve *Nigella sativa* ile tedavi edilen gruplara ayrılarak TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, IL-4 ve IFN $\gamma$  sitokinlerinin serum konsantrasyonları egzersizden sonra değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucunda *Nigella sativa*’nın proinflamatuvar (TNF- $\alpha$ , IL-6, IFN $\gamma$ ) ve anti-inflamatuvar (IL-6, IL-10) sitokin sekresyonu üzerinde düzenleyici etki gösterdiği bulunmuştur (15).

Bir gebelik komplikasyonu olan pre-eklampsi gelişen gebelerin serum TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerinin

normalden iki kat yüksek olduğu bilinmektedir. Çörekotunun pre-eklamptik gebelerde IL-6 ve hücreler arası hücre adezyon molekülü-1 (ICAM-1) seviyelerinin düşürülmesi üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada gebe pre-eklamptik farelere farklı dozlarda (500-1000-1500-2000 mg/kg) *Nigella sativa* tohumlarının etanol ekstresi verilmiştir. Sonuçta IL-6 ve ICAM-1 seviyelerinin daha az olduğu bu azalmanın da farklı dozda *Nigella sativa* etanol ekstresi alan gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı olduğu bulunmuştur. En fazla azalma 2000 mg/kg doz verilen grupta gözlenmiş, verilen doz arttıkça azalmanın da aynı oranda arttığı rapor edilmiştir (16). Sağlıklı ve genç insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada günlük 30 mg/kg çörekotu tohumunun oral olarak alınmasının CD3+ T hücreleri ve toplam lökosit sayısını anlamlı düzeyde artırdığı görülmüş ve bu dozda kullanılan çörekotu tohumunun immün sistem aktivasyonunda etkili olabileceği rapor edilmiştir (17). Bu çalışmayı destekler nitelikteki bir araştırma romatoid artritli hastalara, günde 2 kez kapsül şeklinde verilen 500 mg *Nigella sativa* yağının T hücreleri üzerinde immünomodülatör etki gösterdiğini bildirmiştir (18).

Fareler üzerinde (15,16) ve hücre kültürü kullanılarak yapılmış (11-13) çalışma sonuçları birbiriyle çelişkilidir. Bu durumda kullanılan *Nigella sativa* kaynaklarının kimyasal bileşimi ve dozajı gibi farklılıklar olmasının etkili olduğu düşünülmektedir. İnsan üzerinde yapılmış çalışmalarda genellikle olumlu etkiler gözlenmiştir (17,18) ancak etkili dozu ve kullanım şekli net değildir. Çörekotunun anti-inflamatuvar özellikleri (19,20), esansiyel yağ asidi oranı (6) ve çalışmalarda önemli bir yan etki gözlenmemesi göz önünde bulundurularak bağışıklığı desteklemek için kullanımı düşünülebilir; ancak bu konuda daha fazla insan çalışmasına gerek olduğu görülmektedir.

### COVID-19 ile ilişkisi

COVID-19, SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu, şiddetli akut solunum semptomlarıyla ilişkili bir hastalıktır. Bu virüs insan konakçı hücrelerini

(akciğerler, arterler, bağırsaklar, kalp ve böbrek) enfekte etmek için anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) kullanmaktadır. Bu nedenle tedavide ACE2 proteinini bağlama potansiyeli olan ilaç adayları üzerinde durulmaktadır. *Nigella sativa* bitkisinden elde edilen timokinon, timohidrokinon, ditimohidrokinon, nigellidin,  $\alpha$ -hederin gibi bileşenlerin ACE2 proteinini bağlama kapasitesine sahiptir (21,22). Yapılan bir çalışmada bu bileşenlerin de aralarında bulunduğu 12 farklı biyoaktif bileşenin ACE2'ye bağlanma kapasiteleri test edilmiştir. Elde edilen bileşenlerden ACE2'ye en iyi bağlananların sırayla  $\alpha$ -hederin, timohidrokinon ve timokinon olduğu görülmüş ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin acil kullanım onayı verdiği, ACE2'ye bağlanarak işlev gören bir ilaç olan Remdesivir'e benzer hatta bazı yönleriyle daha üstün etkileri gözlenmiştir. Bu bileşenlere sahip *Nigella sativa* standardize özütünün COVID-19 da faydalı olabileceği düşünülmüştür (22). Benzer bir çalışmada da *Nigella sativa* yağının Remdesivir'e yakın etkileri rapor edilmiştir (23).

Vücutta virüs istilası T ve B hücreleri, NK hücreler, dendritik hücreler ve makrofajlar gibi bağışıklık yanıtı oluşturan hücreleri uyarmaktadır. Makrofajlar, Langerhans hücreleri ve dendritik hücreler SARS-CoV-2 için antijen sunan hücrelerdir (APC). Patojen tanıma reseptörlerinin uyarılarıyla APC'ler plazma hücreleri ve B hücrelerini farklılaştırmak üzere sitokin salınımı için yönlendirilir. Interferon- $\gamma$  ile virüsün yayılımı sınırlandırılabilir gibi dendritik hücreler doğuştan gelen bağışıklığı uyararak da virüse karşı hızlı yanıt sağlayan B ve T lenfositlerinin aktivasyonunu sağlayabilir (24,25). Bağışıklık hücrelerinin aşırı üretimi, proinflamatuvar ve inflamatuvar sitokinlerin neden olduğu sitokin fırtınası şiddetli COVID-19 hastalarında karşılaşılabilen durumlardandır (26). *Nigella sativa* gibi fitokimyasal içeriği yüksek besinler sitokinleri ve kemokinleri düzenleyen yolların aktivasyonu ve buna bağlı inflamasyonu düzenleme ve bastırma potansiyeline sahip olduğundan ve pro-inflamatuvar sinyal moleküllerini düzenleyebildiğinden SARS-CoV-2'ye karşı kullanımı düşünülebilir (25). Raporlara



göre, yoğun bakım ünitesine alınan COVID-19 vakalarının TNF- $\alpha$ , IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokin seviyeleri yüksek bulunmuş ve IL-6 seviyelerinin COVID-19'un ciddiyeti ile önemli ölçüde ilişkili olduğu belirtilmiştir (27,28). *Nigella sativa*'nın T hücreleri ve sitokin salınımı üzerine etkileri bir önceki bölümde detaylı olarak ele alınmıştır.

COVID-19 hastalarında çinko mineralinin etkilerine bakıldığında çinkonun bağışıklık sisteminin elemanları olan T ve B lenfositlerinin, NK hücrelerin, makrofajların sayısını artırdığı, reaktif oksijen türlerinin olumsuz faaliyetlerinden vücudu koruduğu görülmüştür. Çinkonun replikaz poliproteinlerin proteolitik işlenmesini inhibe ederek SARS-CoV-2'nin faaliyetlerini azalttığı düşünülmektedir. *Nigella sativa* uçucu yağında bulunan etken maddelerden oluşturulan klorokin, çinkonun lizozomlar tarafından alınımı artırmakta böylece hücrede kullanımını desteklemektedir. Bu özelliklerinden dolayı *Nigella sativa* ve çinko supplementlerinin birlikte kullanımı sinerjik etki gösterebileceği öne sürülerek önerilmektedir (29-31).

Otofaji, lizozomal sistem vasıtasıyla hücresel bileşenlerden hasarlı olanların bozulmasına dayanan bir mekanizmadır. Hücrenin sağlıklı bir biçimde hayatını sürdürebilmesinde öne çıkan otofaji bağışıklık yanıtlarında da önemli rol oynamaktadır (32). SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ise otofajiyi baskıladığını bildiren yayınlar mevcuttur (33,34). Otofajiyi indükleyecek farmakolojik ajanların SARS-CoV-2'ye karşı anti-viral etkilere sahip olabileceği düşünülmüştür (25). Bir çalışmada da timokinonun otofajiyi uyaran farmakolojik bir ajan olduğu gösterilmiştir. Ancak *Nigella sativa* ve bileşenlerinin otofajiye etkileri net değildir (35).

Pakistan'da orta veya şiddetli COVID-19 hastalığı gösteren yetişkinler üzerinde yapılan plasebo kontrollü randomize bir çalışmada 313 hasta (210'u orta, 103'ü ağır) standart tedavinin yanı sıra 1 mg/kg/gün bal ve 80 mg/kg/gün *Nigella sativa* tohumu veya plasebo grubuna rastgele atanmıştır. Sonuçta *Nigella sativa* tohumu verilen grupta semptomları

hafifletmek için geçen süre orta dereceli vakalar için 7 günden 4 güne, ağır vakalar için ise 13 günden 6 güne gerileyerek yaklaşık %50 azalmıştır. Ağır vakalarda mortalite oranının da plasebo alanlara oranla *Nigella sativa* verilen grupta yaklaşık 4 kat daha düşük olduğu (%4'e karşı %18.8) rapor edilmiş ve bu çalışmada *Nigella sativa* kullananlarda hiçbir yan etki gözlenmemiştir (36). Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada ise hafif COVID-19 semptomlu yetişkin hastalar 10 gün boyunca günde iki kez *Nigella sativa* yağı alımı ile kontrol grubu olarak randomize edilmiştir. Araştırma sonucunda; çalışma grubu kontrol grubuna kıyasla iyileşen hasta yüzdesi daha yüksek ve iyileşme süresi daha kısa bulunmuş ve gruplar arasında COVID-19 semptomlarında farklılık tespit edilmemiştir (37). Çörek otunun COVID-19'da etkinliğine yönelik özetlenen çalışmaların genelinde kullanımının faydalı olabileceği konusunda görüş birliğine varıldığı gözlemlenmiştir. Çörek otunun veya yağının ulaşılabilirliğinin kolay olması ve yan etki gözlenmemesi nedenleriyle SARS-CoV-2 pandemisinde takviye olarak kullanımı düşünülebilir. Ancak, kullanılacak doz ve güvenliği hakkında yeterli insan çalışması henüz bulunmamaktadır.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

İmmün sistem vücudu zararlı patojenlerden koruyan hücresel bir ağıdır. İmmün hücre sayısının artırılması bağışıklık sistemin güçlenmesini sağlar. *Nigella sativa* içeriğindeki etken maddeleri ve ideal yağ asitleri oranı sayesinde immün hücre sayısını artırmaktadır ve COVID-19'a karşı immün sistem hücrelerini güçlendirmektedir. Ayrıca COVID-19'un neden olduğu bağışıklık hücrelerinin aşırı üretimine bağlı oluşan sitokin fırtınasının bastırılmasında düzenleyici etki sağlamaktadır. *Nigella sativa* çinkonun lizozom tarafından alınımı artırmakta böylece çinkonun bağışıklık sistemi üzerindeki etkisini olumlu yönde arttırmaktadır. Bu yönleriyle COVID-19'da takviye olarak kullanımı olumlu olabilir. Ancak insan çalışmalarının yeterli düzeyde bulunmaması nedeniyle daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

**Yazarlık katkısı • Author contributions:** Çalışmanın tasarımı: BT, ŞG, YEÖ; İlgili literatürün taranması: BT, ŞG; Makale taslağının oluşturulması: BT, ŞG; İçerik için eleştirel gözden geçirme: YEÖ; Yayınlanacak versiyonun son onayı: BT, ŞG, YEÖ • Study design: BT, ŞG, YEÖ; Literature review: BT, ŞG; Draft preparation: BT, ŞG; Critical review for content: YEÖ; Final approval of the version to be published: BT, ŞG, YEÖ.

**Çıkar çatışması • Conflict of interest:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. • The authors declare that they have no conflict of interest.

## KAYNAKLAR

- Şekeroğlu N, Gezici S. Koronavirüs pandemisi ve Türkiye'nin bazı şifalı bitkileri. *Anadolu Klin.* 2020;25(Özel Sayı 1):163-82.
- Chan JF, Lau SK, To KK, Cheng VC, Woo PC, Yuen KY. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(2):465-522.
- Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19) [Internet]. Treasure Island (FL):StatPearls Publishing; 2022. [cited 2022 Dec 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
- Gülen S, Çiftçi S. Should herbal supplements be used in the COVID-19 pandemic?. *Curr Perspect Health Sci.* 2021;2(2):66-73.
- Medenica R, Janssens J, Tarasenko A, Powell D, Corbitt W, Lazovic G, et al. The role of Nigella sativa plant extract in preventing cancer during dysplasia and hyperplasia. *European Journal of Cancer Prevention.* 1998;7(1):S79.
- Arslan R, Borazan S. Siyah reçete: çörekotu (Nigella sativa). *Göller Bölgesi Aylık Hakemli Ekonomi ve Kültür Derg.* 2019;7(74):41-7.
- Sultan MT, Buttxs MS, Qayyum MMN, Suleria HAR. Immunity: plants as effective mediators. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2014;54(10):1298-308.
- Butt MS, Sultan MT. Nigella sativa: reduces the risk of various maladies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2010;50(7):654-65.
- Badr G, Alwasel S, Ebaid H, Mohany M, Alhazza I. Perinatal supplementation with thymoquinone improves diabetic complications and T cell immune responses in rat offspring. *Cell Immunol.* 2011;267(2):133-40.
- Haq A, Abdullatif M, Lobo PI, Khabar KS, Sheth KV, Al-Sedairy ST. Nigella sativa: effect on human lymphocytes and polymorphonuclear leukocyte phagocytic activity. *Immunopharmacology.* 1995;30(2):147-55.
- Haq A, Lobo PI, Al-Tufail M, Rama NR, Al-Sedairy ST. Immunomodulatory effect of Nigella sativa proteins fractionated by ion exchange chromatography. *Int J Immunopharmacol.* 1999;21(4):283-95.
- Majdalawieh AF, Hmaidan R, Carr RI. Nigella sativa modulates splenocyte proliferation, Th1/Th2 cytokine profile, macrophage function and NK anti-tumor activity. *J Ethnopharmacol.* 2010;131(2):268-75.
- Büyüköztürk S, Gelincik A, Özşeker F, Genç S, Şavran FO, Kıran B, et al. Nigella sativa (black seed) oil does not affect the T-helper 1 and T-helper 2 type cytokine production from splenic mononuclear cells in allergen sensitized mice. *J Ethnopharmacol.* 2005;100(3):295-8.
- El Gazzar M. Thymoquinone suppresses in vitro production of IL-5 and IL-13 by mast cells in response to lipopolysaccharide stimulation. *Inflamm Res.* 2007;56(8):345-51.
- Gholamnezhad Z, Boskabady MH, Hosseini M. Effect of Nigella sativa on immune response in treadmill exercised rat. *BMC Complement Altern Med.* 2014;14(1):1-11.
- Zainiyah H. Pengaruh Ekstrak Etanol Biji Nigella sativa terhadap kadar IL-6 dan Icam-1 serum Pada Mencit Model Preeklamsia: Universitas Brawijaya; 2016. Available from: <http://repository.ub.ac.id/id/eprint/158045>.
- Kaya MS, Kara M, Özbek H. Çörek otu (Nigella sativa) tohumunun insan hücrel bağışıklık sisteminin CD3+, CD4+, CD8+ hücreleri ve toplam lökosit sayısı üzerine etkileri. *Genel Tıp Derg.* 2003;13(3):109-12.
- Kheirouri S, Hadi V, Alizadeh M. Immunomodulatory effect of Nigella sativa oil on T lymphocytes in patients with rheumatoid arthritis. *Immunol Invest.* 2016;45(4):271-83.
- Namjoo A, Sadri SM, Rafeian M, Ashrafi K, Shahin Fard N, Moosavi Azmareh F, et al. Comparing the effects of Nigella sativa extract and gentamicin in treatment of urinary tract infection caused by Ecoli. *J Mazand Univ Med Sci.* 2013;22(96):22-9.
- Kooti W, Hasanzadeh-Noohi Z, Sharafi-Ahvazi N, Asadi-Samani M, Ashtary-Larky D. Phytochemistry, pharmacology, and therapeutic uses of black seed (Nigella sativa). *Chin J Nat Med.* 2016;14(10):732-45.
- Xu H, Liu B, Xiao Z, Zhou M, Ge L, Jia F, et al. Computational and experimental studies reveal that thymoquinone blocks the entry of coronaviruses into in vitro cells. *Infect Dis Ther.* 2021;10:483-94.
- Jakhmola Mani R, Sehgal N, Dogra N, Saxena S, Pande Katara D. Deciphering underlying mechanism of Sars-CoV-2 infection in humans and revealing the therapeutic potential of bioactive constituents from Nigella sativa to combat COVID19: in-silico study. *J Biomol Struct Dyn.* 2022;40(6):2417-29.

23. Duru CE, Duru IA, Adegboyega AE. In silico identification of compounds from *Nigella sativa* seed oil as potential inhibitors of SARS-CoV-2 targets. *Bull Natl Res Cent.* 2021;45(1):1-13.
24. Hurwitz JL. B cells, viruses, and the SARS-CoV-2/COVID-19 pandemic of 2020. *Viral Immunol.* 2020;33(4):251-2.
25. Islam MN, Hossain KS, Sarker PP, Ferdous J, Hannan MA, Rahman MM, et al. Revisiting pharmacological potentials of *Nigella sativa* seed: A promising option for COVID-19 prevention and cure. *Pharmacognosy Res.* 2021;35:1329-44.
26. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet.* 2020;395(10229):1033-4.
27. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020;10(2):102-8.
28. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433.
29. Rahman MT. Potential benefits of combination of *Nigella sativa* and Zn supplements to treat COVID-19. *J Herb Med.* 2020;23:100382.
30. Te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn<sup>2+</sup> inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS pathogens.* 2010;6(11):e1001176.
31. Maywald M, Rink L. Zinc supplementation induces CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> antigen-specific regulatory T cells and suppresses IFN- $\gamma$  production by upregulation of Foxp3 and KLF-10 and downregulation of IRF-1. *European Journal of Nutrition.* 2017;56:1859-69.
32. Klionsky DJ, Abdelmohsen K, Abe A, Simon HU, Tschan M, Bütkofer P, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy. *Autophagy.* 2016;12(1):1-222.
33. Hannan MA, Rahman MA, Rahman MS, Sohag AAM, Dash R, Hossain KS, et al. Intermittent fasting, a possible priming tool for host defense against SARS-CoV-2 infection: crosstalk among calorie restriction, autophagy and immune response. *Immunol Lett.* 2020;226:38-45.
34. Gassen NC, Papies J, Bajaj T, Dethloff F, Emanuel J, Weckmann K, et al. Analysis of SARS-CoV-2-controlled autophagy reveals spermidine, MK-2206, and niclosamide as putative antiviral therapeutics. *BioRxiv.* 2020.
35. Xiao J, Ke ZP, Shi Y, Zeng Q, Cao Z. The cardioprotective effect of thymoquinone on ischemia reperfusion injury in isolated rat heart via regulation of apoptosis and autophagy. *J Cell Biochem.* 2018;119(9):7212-7.
36. Ashraf S, Ashraf S, Ashraf M, Imran MA, Kalsoom L, Siddiqui UN, et al. Honey and *Nigella sativa* against COVID-19 in Pakistan (HNS-COVID-PK): A multi-center placebo-controlled randomized clinical trial. *medRxiv.* 2020.
37. Koshak AE, Koshak EA, Mobeireek AF, Badawi MA, Wali SO, Malibary HM, et al. *Nigella sativa* for the treatment of COVID-19: An open-label randomized controlled clinical trial. *Complement Ther Med.* 2021;61:102769.