



Koronavirüs-19 Hastalığının Makro ve Moleküler Olarak İncelenmesi: Derleme

Macro and Molecular Investigation of Coronavirus-19 Disease: A Review

Sami KARAGÖZ^{1,*}, Erkan ÖZBAY²

¹Eczane Hizmetleri Bölümü, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Karaman, Türkiye

² Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Karaman, Türkiye

(Alındı: 12 Eylül 2021; Kabul edildi: 1 Aralık 2021)

Özet.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, dünyada Ağustos 2021'in ortalarında (4.400.284'ü ölüm) 456.225.677, ülkemizde ise (53.891'i ölüm) 8.641.372 doğrulanmış Korona-virus 19 vakası bildirilmiştir.

Korona-virus 19, sitokin salıverilme ile karakterize olan şiddetli akut solunum sendromu oluşturur. Sitokin aracılı hiperinflamasyon olası tedavileri artan ölüm oranlarını azaltmak amacıyla ivedilikle araştırılmaktadır.

Günümüzde uzun vadeli etkileri bilinmemekle birlikte aşı uygulamaları yapılmasına rağmen, halen, Korona-viruslara karşı kesin onaylanmış bir tedavi uygulaması bulunmamaktadır. Deneyim ve bulunabilirliğe göre çok sayıda ilaç ampirik olarak kullanılmaktadır. Etkinliklerini ve güvenliğini gösteren çalışmalar hala yayınlanacaktır. Ancak bazı potansiyel tedaviler ve doğal tedaviler önerilmiştir. Çok sayıda aromatik bitki ve fitokimyasallar, koronavirüsler de dahil olmak üzere genetik ve işlevsel olarak farklı virüslere karşı terapötik kullanım için beklemektedir.

Türkiye, zengin etnomedikal deneyimi ve zengin florasıyla (% 34 endemik) bu konuda araştırma yapmak için yüksek potansiyele sahiptir. Yüzyıllardır influenzaya karşı kullanılan bitkiler etkili alternatifler sunabilir.

Anahtar Kelimeler: Koronavirüs-19, sitokin, antiviral, TRP kanalları, NF- κ B, STAT

Abstract.

In mid-August 2021, WHO reported 456.225.677 (4.400.284 death) confirmed cases of coronavirus-19 in the world and 8.641.372 (53.891 death) cases in Turkey.

Corona-virus 19 produces severe acute respiratory syndrome characterized by cytokine release. Possible treatments for cytokine-mediated hyperinflammation need to be urgently investigated to reduce rising death rates.

Although vaccine applications have been made, information is not yet available about vaccine's potential long-term effects. Also, there are no definitely approved treatments for Corona-viruses. Numerous aromatic herbs and phytochemicals await therapeutic use against genetically and functionally diverse viruses, including coronaviruses.

Turkey has a high potential for research on this subject with its rich ethnomedical experience and rich flora (34% endemic). Plants that have been used against influenza for centuries can offer effective alternatives.

Key words: Coronavirus-19, cytokine, antiviral, TRP channels, NF- κ B, STAT

1. Giriş

Kronik obstrüktif ve kısıtlayıcı akciğer hastalıkları, akut veya tekrarlayan solunum alevlenmesi ataklarının yalnızca önemli sağlık bakım masraflarından ve düşük yaşam kalitesinden değil, aynı zamanda artan ölüm riskinden de sorumlu olduğu dünya çapında önde gelen ölüm nedenleri arasındadır. Hava yolu mukozası, patojenik mikroorganizmalar (bakteri, virus ve / veya mantarlar) için birincil giriş yoludur ve bu

bulaşıcı organizmaların girişini önlemede önemli bir bariyer oluşturur. Patojenin bu mukosilyer savunma mekanizmasından kaçması durumunda, hava yolu epitel hücreleri, yaşamı tehdit eden eksaserebasyonları sınırlandırmak için karmaşık patojen temizleme mekanizmaları kullanır; burada bu hücreler, hem doğuştan hem de uyarlanabilir yanıtları içeren, bağışıklık sistemimizle işbirliği içinde çalışır. İstilacı patojenlere karşı güçlü bağışıklık tepkisi, başarılı olursa patojen eliminasyonu veya temizlenmesi ile sonuçlanır [159].

Bitkisel preparatlar, geçmişten bu güne çeşitli hastalıkları iyileştirmek için geleneksel ilaçlar olarak kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarla bazı bitki özlerinin virus replikasyonunu engellediği bildirilmiştir [254]. Tıbbi bitkiler, aromatik bitkiler ve uçucu yağlar antibakteriyel ve antifungal özellikleriyle bilinirken, şu anda bunları antiviral tedaviler olarak kullanmanın toksik olmayan ve etkili yollarını değerlendirmek için yeterli bilimsel veri bulunmamaktadır.

Bitkiler, insanoğlunun karşılaştığı çeşitli hastalıkları önlemek ve tedavi etmek için her zaman birincil seçim olmuştur ve hemen hemen her tür hastalık için spesifik veya geniş spektrumlu aktif bileşikler içerirler [5]. Türkiye'de yaşayan insanlar da yüzyıllardır çeşitli hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde bitkilerden yararlanmışlardır. Kırsal kesimde yaşayan insanlar hala özellikle zengin bir tıbbi bitki repertuarına sahiptir [65].

Korona-virus (CoV) hastalıkları için etkili veya onaylanmış tedaviler yoktur ve uygulamadaki koruyucu aşılar hala araştırılmaktadır. Bu nedenle, insanlarda CoV enfeksiyonundan korunmak ve bu enfeksiyonu yönetmek için güçlü antiviraller keşfetmek gereklidir [252].

2019-CoV'un yeniliği, davranışıyla ilgili çok sayıda belirsizlik olduğu anlamına geliyor; sonuç olarak, bitkisel ve tıbbi bitkilerin, baharatların veya izole edilmiş bileşiklerin ve moleküllerin profilaktik / önleyici ilaçlar olarak veya Korona-virus Hastalığı-19 (COVID-19)'a karşı uygun terapötik bileşikler olarak kullanılıp kullanılmayacağına karar vermek için henüz çok erkendir. Bu amaçla, etnobotanik

tedavilerde kullanılan tıbbi aromatik bitkiler, bitki çayları, mutfak baharatları ve şifalı bitkiler oldukça faydalı kaynakları temsil edebilir. 2003 Ağır Akut Solunum Yetmezliği Sendromu (SARS) salgını sırasında, viral enfeksiyonların önlenmesinde fitotibbin etkinliği ve performansı gösterilmiştir [40].

2. Koronavirüs 2019

İnsan CoV (HCoV)-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63 ve HCoV-HKU1, genellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan ve daha az sıklıkla alt solunum yolu enfeksiyonları hastalıkları ile ilişkilendirilen belgelenmiş ilk insan CoV'leridir [208]. İlk olarak 1937'de, kümes hayvanlarından CoV'ler tanımlanmış, periyodik soğuk algınlığı veya hafif insan sindirim enfeksiyonlarına neden olduğu bildirilerek çiftlik hayvanlarında son derece önemli patojenik viruslar olarak kabul edilmiştir [219]. Son on yılda, iki insan CoV'ü dünya tıp topluluğu için büyük endişe yaratmıştır [10, 20]. 2002 yılında, SARS-CoV, yaklaşık 8000 hastada akut atipik pnömoni ve yaygın alveolar hasarla ve yaklaşık % 10 ölüm oranını temsil eden 800 civarı ölümlerle karakterize edilmiştir [152]. Daha yakın zamanlarda, 2012 yılında, Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS)-CoV olarak adlandırılan yeni bir insan CoV'ü tespit edilmiştir. 2519'dan fazla resmi vaka ve 866 ölümlerle birlikte küresel devam eden MERS salgını, insanlarda bugüne kadar yaklaşık % 34 vaka-ölüm oranını ile temsil edilmektedir [88]. Çin'in Wuhan kentinde meydana gelen, insandan insana bulaşan yeni bir koronavirus varlığı Aralık 2019'un sonlarına doğru doğrulanmıştır [158]. Virusa SARS-CoV-2, neden olduğu hastalığa ise COVID-19 adı verilmiştir.

SARS-CoV-2, grip benzeri semptomlardan pnömoniye, hatta yaşlılarda, bağışıklığı baskılanmış hastalarda ve bebeklerde ciddi sonuçları olan ve nihayetinde SARS'a kadar yavaş bir kreşendo halinde ilerleyen kademeli semptom başlangıcı ile karakterizedir [253, 178, 78]. Üç patojenik insan CoV ile ilişkili yüksek ölüm oranı, esas olarak enfeksiyonu takiben gözlenen sindirim ve solunum yolu hasarlarının gelişmesine bağlanmıştır. Akut atipik pnömoni ve fibröz doku birikimine, dejenere hava yollarına, kanamaya ve yüksek makrofaj infiltrasyonuna ilerleyen yaygın alveolar hasara bazen

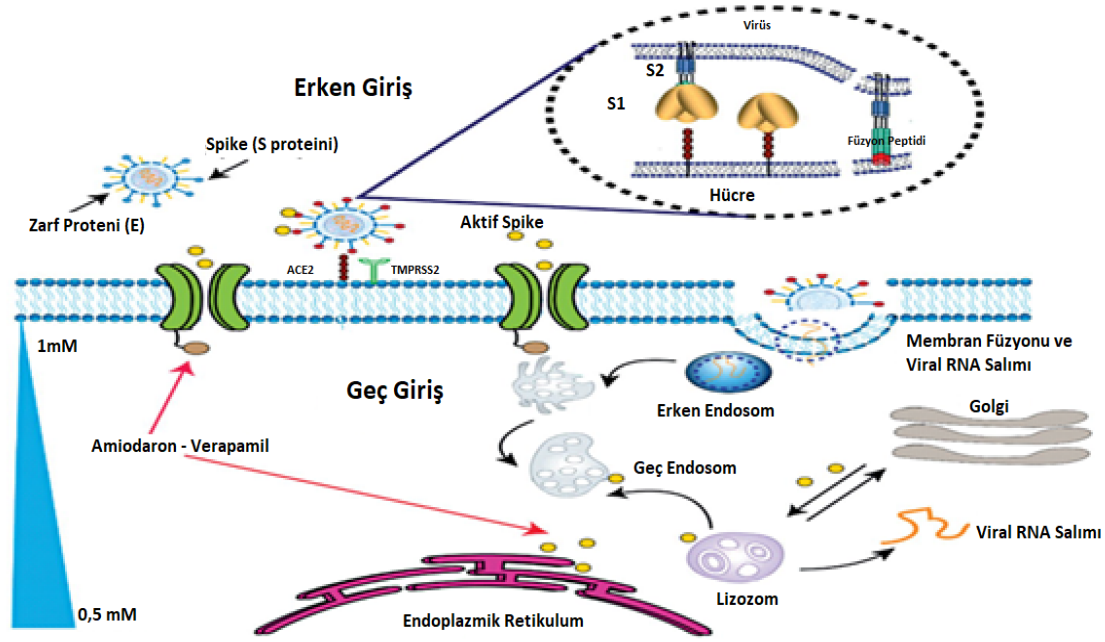
sulu ishal, dehidratasyon ve kusma eşlik eder [253, 78, 131]. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun komorbid nörolojik sekellerine ilişkin son kanıtlar, hastaların mide bulantısı, kusma, anosmi, tat kaybı, bilinç bozukluğu, ajitasyon ve konfüzyon, kortikospinal sistem belirtileri ve ensefalopati dahil serebrovasküler hastalık semptomları ile başvurduğu şiddetli solunum hastalığı varlığında veya yokluğunda bildirilmiştir [118, 87].

Genetik yapı olarak CoV'ler, 27.000 ila 32.000 nükleotit arasında değişen devasa Ribonükleik Asit (RNA) genomlarına sahiptir. Genomun ilk 2/3'ü viral replikazı kodlarken, kalan 1/3'ü yardımcı proteinler ve dört yapısal protein için kodlama sekansı içerir: Spike (S), zarf (E), zar (M) ve nükleokapsid (N) protein [134]. Bunlar arasında, S proteini aynı kökenli reseptöre bağlanmaktan ve membran füzyonuna aracılık etmekten sorumludur [231, 232, 250, 89, 107, 145]. M proteini, olgun virionların toplanması ve morfogenezi için çok önemlidir [51, 120]. N proteini, sarmal olarak simetrik nükleokapsidi oluşturmak için RNA genomuna ipte boncuklar şeklinde bağlanır [134].

CoV, reseptörünü bağlamak, membran füzyonuna ve virus girişine aracılık etmek için nötralizasyon antikorunun ana hedefi olan spike glikoproteinini (S) kullanır. Trimerik S proteininin her bir monomeri yaklaşık 180 kDa'dır ve sırasıyla bağlanma ve membran füzyonuna aracılık eden iki alt birim, S1 ve S2 içerir. Yapıda, S1'in N- ve C- terminal kısımları iki bağımsız alan, N-terminal alanı ve C-terminal alanı olarak katlanır. Virusa bağlı olarak, N-terminal alanı ve C-terminal alanı reseptör bağlanma alanı olarak görev yapabilir [154]. SARS-CoV-2 hücre girişinin yaşam döngüsündeki kritik bir adım, viral spike protein alt birimi S1'in, esas olarak insan alveolar hücrelerinde ifade edilen insan anjiyotensin dönüştürücü enzim (hACE) 2 reseptörlerine bağlanması ve konak proteazlar tarafından protein S'nin hazırlanmasıdır. Bu süreç S1 ve S2 alt birim arayüzünde parçalanmaya yol açar ve bir membran füzyon reaksiyonunu katalize eder [90]. S2 alt birimi de viral zarfın konak hücre zarı ile füzyonunu destekler [90]. Transmembran proteaz, serin 2 (TMPRSS2) viral spike glikoproteinleri böler ve aktive eder, bu da virus-hücre membran füzyonunu kolaylaştırır [251]. SARS-CoV-2'nin reseptör olarak insan (hACE2'yi kullandığını bildirmiştir. Birkaç çalışma aynı şekilde,

yeni SARS-CoV-2'nin muhtemelen hACE2 reseptörüne bağlandığını, ancak orijinal SARS virus suşundan daha yüksek bir afinite ile bağlandığını göstermiştir [81, 115, 167, 222, 228]. Viral zarfın S proteinine maruz kalmasıyla konformasyonel modifikasyonu ve konak hücre membranı ile füzyon, hücre girişinin ilk aşamasını oluşturur. Spike proteini bu nedenle, reseptör bağlanmasına ve ardından membran füzyonuna aracılık ederek virus girişini teşvik etmede ikili bir rol oynar. Bu aşama, virus enfeksiyonunun “erken giriş” olarak adlandırılabilir. Plazma zarı yüzeyine girişi mümkün kılan eksojen veya zara bağlı proteazların yokluğunda, CoV’ler, klattrin aracılı ve klattrin aracılı olmayan endositoz yoluyla içselleştirilebilir [96]. Burada S proteini, viral materyalin endozomal membranlarla füzyonunu teşvik eden katepsin L tarafından bölünür ("geç giriş"). Son ortak adım, viral genomun sitoplazmaya salınması ve ardından virusun kopyalanmasıdır.

SARS-CoV ve SARS-CoV-2, ACE2'nin hücre dışı küresel alanına güçlü çok noktalı bağlanmaya aracılık eden S1 spike protein alt biriminin ilgili reseptör bağlanma alanları içinde yapısal benzerliklere sahiptir [118, 87, 163, 214, 244, 129, 49, 39, 29]. SARS-CoV-2'nin S proteinleri, SARS-CoV ve RaTG13 ile amino asiti benzerlikleri sırasıyla yaklaşık % 76 ve % 97'sini paylaşırken, SARS-CoV-2'nin potansiyel reseptör bağlanma alanının amino asit dizisi, sırasıyla SARS-CoV ve RaTG13'üne sadece yaklaşık % 74 ve % 90.1 homologdur [154]. Akciğer içinde, alveolar epitel ve kılcal hücreler tarafından ACE2'nin yaygın ekspresyonu, internalizasyon ve replikasyon yoluyla viral enfeksiyonu kolaylaştırarak ciddi solunum hastalığına yol açar [214, 244].



Şekil 1. COVID-19 giriş mekanizmaları. Konakçı hücreye COVID-19 girişi iki aşamada gerçekleşir: "erken giriş" ve "geç giriş". "Erken girişte" viral S proteini alt birimi S1, insan hücreleri üzerindeki ACE2-reseptörlerini bağlar ve transmembran proteaz-serin 2(TMPRSS2), virus-hücre membran füzyonunu kolaylaştırır. Ca^{2+} iyonları, viral membran füzyonunu ve lipid çift tabakasına füzyon peptidinin eklenmesine izin veren S protein konformasyonel değişikliklerini destekler. "Geç girişte" COVID-19 endositozlanır ve Ca^{2+} iyonları endositik vezikül olgunlaşmasında önemli bir role sahiptir. Bu süreç, viral genomun sitoplazmaya salınması ve ardından virusun replikasyonu ile sona erer. Amiodaron ve verapamil, Ca^{2+} hücre zarını ve CoV'ün yaşam döngüsüne müdahale eden endozomal / lizozomal kanalları bloke eder; RNA - ribonükleik asit; S proteini - spike proteini; S1-S2 - S proteininin alt birimi 1 ve alt birimi 2; ER - endoplasmik retikulum. [148 numaralı referanstan uyarlanmıştır].

Virus girişini S proteinini bloke ederek durdurmak önemlidir, çünkü virusun erken bir aşamada yayılması engellenir ve ilaç direncini önlenir [237]. Reseptör bağlanmasından sonra, viral giriş için ikinci önemli adım, viral zarfın, virus genomunu sitoplazmaya serbest bırakan konakçı hücre zarları ile füzyonudur [145]. Membran füzyonu, doğrudan konakçı hücre membranı (hücre yüzeyinde endozomal olmayan yol) veya endozom

membranı (endozomal yol) ile gerçekleşebilir [53]. Bir endozomal proteaz olan katepsin L (CTSL)'nin, SARS-CoV S proteinini işlediği ve membran füzyonunun aktivasyonuna katıldığı bilinmektedir [191, 145]. CoV membran füzyonu, reseptör bağlanmasını ve S proteininin konformasyonel değişikliklerini ve ardından endozomlar içinde CTSL proteolizini içeren üç aşamalı bir süreç yoluyla gerçekleşir [191]. Bu nedenle, S proteini ve CTSL, CoV'nin içselleştirilmesinde önemli bir rol oynar. Ek olarak, konakçı TMPRSS2'nin S proteinini aktive ettiği ve in-vitro olarak virus hücre-membran füzyonunu indüklediği gösterilmiştir [99]. CoV RNA'nın üçte ikisi, 16 yapısal olmayan proteini (nsps1 – nsp16) kodlayan iki büyük poliproteine, pp1a ve pp1ab'ye çevrilir [53]. Bu poliproteinler, konakçı hücrelerin içinde yeni virionlara yol açan transkripsiyon, translasyon ve replikasyon işlemleri için gerekli bir adım olan Papain Benzeri Sistein Proteaz (PLPRO) ve 3C Benzeri proteazları (3CLPRO) tarafından bölünür [53, 13]. Protein öncülerinin bölünmesi, RdRp ve helikaz proteini gibi anahtar replikatif enzimleri serbest bırakır. Hem 3CLPRO hem de PLPRO'nun rolü, çeşitli viral proteinleri oluşturmak için poliproteinleri işlemektir. Dikkat edilmesi gereken bir nokta, PLPRO'nun, CoV'nin doğuştan gelen bağışıklık sisteminden kaçmasına yardımcı olmak için ubiquitin ve interferon stimulated gene-15 (ISG15)'i konakçı hücre proteinlerinden ayırma ek fonksiyonuna sahip olmasıdır [13]. Ubikuitin benzeri protein ISG15, konakçı antiviral savunmasında önemli bir role sahip olduğuna inanılan interferon kaynaklı bir proteindir. RdRp, RNA viruslarının genomunu ve transkripsiyon döngüsünü kopyalama işleminde etkili olan bir enzimdir [209]. Helikazlar, adenosin trifosfat (ATP) hidrolizi ile güçlendirilmiş işlemlerde nükleik asit çiftlerini ayıran ve yeniden düzenleyen motor proteinlerdir [187]. Helikaz proteini, çift sarmallı Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) ve RNA'yı tek sarmallar halinde çözerek kopyalanmalarını sağlar [98]. DNA helikazları replikasyonda, rekombinasyonda ve onarımda çok önemli bir rol oynar ve RNA helikazları transkripsiyon, translasyon ve RNA ekleme için oldukça etkilidir [187]. Nükleokapsid (N) proteini, CoV yaşam döngüsüne ve hücresel tepkiye dâhil olan çok işlevli bir yapısal proteindir [137]. N proteini, viral çekirdek oluşumunda, viral birleşmede, viral zarf oluşumunda, tomurcuklanmada, genomik mRNA replikasyonunda ve RNA sentezinde anahtar rol oynar [137]. Ayrıca, CoV patogenezini destekleyen bir dizi hücre işlemine de katılır [137]. Kodlanmış ORF-3a proteini bir transmembran

proteindir ve viral salımı modüle eden bir iyon kanalı oluşturduğuna inanılmaktadır [130]. CoV virülans faktörleri arasında Nsp1, Nsp3c ve ORF7a, konağın doğuştan gelen bağışıklık tepkisine müdahale eder ve CoV immün kaçışına yardımcı olur [223]. SARS-CoV-2 replikatif sürecine müdahale edecek ana hedef proteinler arasında Nsp1, Nsp3 (Nsp3b, Nsp3c, Papain benzeri proteaz (PLpro) ve Nsp3e), Nsp7-Nsp8 kompleksi, Nsp9-Nsp10 ve Nsp14-Nsp16, E kanalı (E proteini), ORF7a, spike, ACE-2, C-terminal RNA bağlanma alanı (CRBD), N-terminal RNA bağlama alanları (NRBD), helikaz, RdRp ve TMPRSS2 bulunur [223]. Tüm bu proteinler, viral yaşam döngüsünün farklı aşamalarına müdahale edebilen yeni antiviral ilaçlar tasarlamak için potansiyel adaylardır.

Subgenomik messener RNA (mRNA) 3'ten dâhili bir ribozomal giriş mekanizması aracılığıyla çevrilen E proteini, virionda düşük miktarda bulunan küçük (8-12 kDa), integral bir membran proteindir [123, 124]. Bununla birlikte, CoV E proteini, muhtemelen zar eğriliğini indüklemeye kabiliyeti ve M proteini ile fiziksel etkileşimi aracılığıyla, partikül birleşme sürecinde önemli bir rol oynar [122, 125]. Aslında, CoV M ve E proteininin birlikte ekspresyonu, hücre kültüründe virus benzeri partiküllerin (VLPs) üretimi için hem gerekli hem de yeterlidir [23, 210]. Fare hepatit virusu (MHV) ve SARS-CoV gibi bazı CoV'ler için, E geninin silinmesi replikasyonu tamamen ortadan kaldırmamıştır, ancak viryonlar önemli ölçüde azaltılmış titrelerle ciddi şekilde zayıflamıştır [109, 54]. Yabani tip kontrol ile karşılaştırıldığında, E geninden yoksun SARS-CoV (rSARS-CoV-1E), muhtemelen konakçı stres tepkisini ve apoptoz indüksiyonunu bastırmadaki eksikliğinden dolayı in-vivo olarak önemli ölçüde zayıflatılmıştır [54, 55]. Son zamanlarda, SARS-CoV E proteininin C terminalindeki PDZ (Postsynaptic density 95, PSD-85; Disks large, Dlg; Zonula occludens-1, ZO-1) bağlama motifinin (PBM), sintenin adı verilen bir konakçı PDZ proteini ile etkileşime girdiği ve bunun sitoplazmaya taşınmasına yol açtığı, böylece proinflatuar sitokinlerin ekspresyonunu indüklemek için p38 kinazı aktive ettiği gösterilmiştir [100]. Bu nedenle, E proteini, CoV enfeksiyonu sırasında hem viral replikasyonu hem de patogenezi modüle eder.

Koronavirus kaynaklı bağırsak ve akciğer patogenezinin moleküler mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamış ve hala belirsiz olmasına rağmen, çalışmalar geç dönem hastalık ilerlemesinin viremi ile ilgisi olmadığını göstermiştir. Artık immünopatolojik mekanizma ile ilişkili olmasının daha muhtemel olduğuna inanılmaktadır [192]. Viral klirens ve ardından enfeksiyondan kurtulma, etkili bir konakçı immün tepkisinin aktivasyonunu gerektirir; ancak birçok immün efektör hücre aynı zamanda konak dokulara zarar verebilir [71]. İnflamatuar ve immün yanıt sinyallemesiyle birlikte, reaktif oksijen türleri gibi oksidatif bileşiklerin varlığı, oksidatif stres yoluyla CoV'lerin neden olduğu hücre hasarının patojenik mekanizmasında önemli roller oynar [95].

Oksidatif stres, oksidan ve antioksidan türlerin üretimindeki bir dengesizliğin neden olabileceği sinyal ve redoks sisteminin kesintiye uğraması ve/veya deregülasyonu olarak tanımlanır [101]. Başlıca oksidan maddeler arasında reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri öne çıkmaktadır. Oksidan türlerini dengelemek için enzimler ve enzimatik olmayan moleküllerin oluşturduğu bir antioksidan sistem vardır [85, 162]. Bununla birlikte, viral enfeksiyonlar gibi patolojik olaylar sırasında, antioksidan sistem tarafından nötralize edilmeyen oksidan türlerin üretiminde artış olabilir, bu da protein denatürasyonu, nükleik asitlerin işlevlerindeki değişiklikler, lipid peroksidasyonu ve hücre ölümü yoluyla hücre hasarı destekleyen oksidatif stres ile sonuçlanır [190, 79, 248].

Ek olarak, viral enfeksiyon sırasında oksidatif stres, inflamasyonu uyararak, bağışıklık fonksiyonunun kaybını ve nükleer faktör kappa- β (NF- $\kappa\beta$) transkripsiyon yolunun aktivasyonuna bağlı olarak ortaya çıkabilecek viral replikasyonu artırarak viral patogeneze katkıda bulunur [30, 179]. Mevcut kanıtlar, "sitokin fırtınası" olarak da adlandırılan sitokin düzensizliğinin patojenik CoV'lerin neden olduğu hastalığa katkıda bulunduğunu göstermektedir [35, 224]. Kesin mekanizmalar henüz net değildir, ancak influenza A virusu üzerine yapılan araştırmalar, enfeksiyonun hızlı bir inflammatuar hücre akışına neden olduğunu gösteriyor. Bunu, sonuçta akut akciğer hasarına yol açan reaktif oksijen türlerinin üretiminde, sitokin ekspresyonunda ve salımında bir artış izler [236]. Genel olarak RNA virusları, askorbik asit, karotenoidler ve indirgenmiş glutatyon

gibi antioksidan moleküllerin seviyelerini düşürmenin yanı sıra süperoksit dismutaz ve katalaz gibi enzimleri de etkileyen vücudun antioksidan savunma sistemindeki değişikliklerin de ortaya çıkmasında etkili olur [21, 42, 172].

Lokal ve sistemik enflamatuar yanıt, süperoksit anyonları, hidrojen peroksit ve peroksinitrit gibi ROS üretimi ile ilişkilidir [58, 106, 241, 138, 46]. Serbest radikaller, biyolojik indirgeme reaksiyonlarının ürünleridir [149]. Hidrojen peroksit, süperoksit radikali ve tekli oksijen gibi aşırı ROS üretimi, fagosit aktivitesi ve lökosit proliferasyonu gibi enflamatuar tepkilerin indüksiyonunda oksidatif stresi indükler [26]. ROS için bazı önemli proinflamatuar roller arasında endotel hücre hasarı ve artmış mikrovasküler geçirgenlik [62, 82, 227], lökotrien B4 gibi kemotaktik faktörlerin oluşumu [66, 119], inflamasyon bölgelerinde nötrofillerin toplanması [24, 174], lipid peroksidasyonu ve oksidasyonu, DNA tek iplikli hasarı [59] ve güçlü bir sitotoksik ve proinflamatuar molekül peroksinitrit oluşumu yer alır [19, 97, 18, 175].

Farelerde SARS'ın neden olduğu akut akciğer hasarının deneysel bir modelinde, oksidatif strese bağlı fosfolipid oksidasyonunun, akut akciğer hasarının ana tetikleyici faktörlerinden biri olduğu kaydedilmiştir. Bu, doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin aktivasyonu yoluyla gerçekleşir ve pulmoner makrofajların TLR4-TRIF-TRAF6-NF- κ B sinyali yoluyla aktivasyonu ile sonuçlanır [95]. Ayrıca, akut akciğer hasarının neden olduğu hipoksi, CoV hastalığının neden olduğu enfeksiyonları ağırlaştırır ROS üretimi nedeniyle miyokardiyal hasara neden olabilir [201].

Çeşitli çalışmalar, NF- κ B'nin inflamasyonda aracılardan veya proteinlerin oluşumundan sorumlu birçok genin düzenlenmesinde merkezi bir rol oynadığını açıkça göstermiştir [örn., Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin -1 (IL-1), VCAM-1, ICAM-1 veya indüklenebilir NO sentaz (iNOS)]. Viral enfeksiyon sırasında oksidatif stres, inflamasyonu uyararak, bağışıklık fonksiyonunun kaybını ve NF- κ B transkripsiyon yolunun aktivasyonuna bağlı olarak ortaya çıkabilecek viral replikasyonu artırarak viral patogeneze katkıda bulunur [30, 180, 179]. Normal koşullar altında, NF- κ B sitoplazma içinde inaktif durumda bulunur ve inhibe edici protein κ B- α 'ya (I κ B- α) bağlanır.

Bununla birlikte, enflamatuar bir uyarım, hücre içi bir sinyal zincirini başlatır ve I κ B kinaz (IKK) tarafından 32 ve 36 serin kalıntıları üzerinde I κ B- α 'nın fosforilasyonu ile sonuçlanır. NF- κ B, inhibe edici proteininden kurtulduktan sonra, bir dizi proinflamatuar genin transkripsiyonunu düzenlediği çekirdeğe yer değiştirir [160].

Geleneksel olarak, oksidanların etkilerini hedef hücreler üzerinde doğrudan toksik etki yoluyla gösterdikleri düşünülmektedir. Bununla birlikte, son çalışmalar, gen indüksiyonunda oksidanların katkıda bulunan bir rolü olduğunu da ileri sürmüştür. NF- κ B, düşük ROS seviyeleri ile aktive olan ve antioksidanlar tarafından inhibe edilen pleiotropik bir transkripsiyon faktörüdür [25, 199]. NF- κ B için konsensüs bağlama sekansları, akut ve kronik inflamasyonun patogeneğinde rol oynayan birkaç genin promoter bölgelerinde tanımlanmıştır [16]. Ayrıca, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olan hastalardan izole edilen alveolar makrofajlarda artmış NF- κ B bağlanma aktivitesi bildirilmiştir [180]. Bu veriler, lokal oksidatif stresin, gen indüksiyonu yoluyla lokal pulmoner enflamatuar yanıtın sürdürülmesinde bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Tersine, antioksidanlar, kısmen, sitokin kaskadının indüksiyonunu ve yapışma moleküllerinin ekspresyonunun yukarı regülasyonunu önleyerek, yararlı etkilerine aracılık edebilir [140]. ROS'un (örneğin, süperoksit) akciğer iltihabının deneysel modelinde iltihaplanma tepkisini etkilediği bir mekanizmanın redoksa duyarlı transkripsiyon faktörü NF- κ B'nin aktivasyonu yoluyla olduğunu göstermiştir [140].

Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT) ailesinin üyeleri olan diğer transkripsiyon faktörleri, enflamatuar süreçte sitokinler tarafından aktive edilir [161]. İmmün ve enflamatuar tepkileri teşvik eden sitokin (örneğin, IL-6, IFN- γ , IL-12 ve IL-18), hücreye yanıtı aracılık etmek için STAT sinyal yollarını kullanır. STAT-1 ve STAT-2, IFN sinyalleşmesinin aracıları olarak bildirilmiştir [48]. STAT-3, proinflamatuar sitokin IL-6 veya gp130 reseptör alt birimini kullanan diğer sitokinler tarafından aktive edilen bir akut faz yanıt faktörü olarak keşfedilmiştir. STAT-3, reseptörle ilişkili JAK kinazlar tarafından tirozinle fosforile hale gelen gizli bir sitoplazmik transkripsiyon faktörüdür [116].

Mitokondri, enerji üretiminde temel bir işleve sahiptir ve bu nedenle işlevleri ve bütünlüğü, değişen enerji gereksinimlerine ve çevresel koşullara yanıt verebilmek için sıkı bir şekilde düzenlenir [105]. Mitokondrinin, apoptotik yollarda kontrol noktası olarak işlev gördüğü ve proapoptotik faktörleri, özellikle de hücre ölümüyle sonuçlanabilen bir sinyal molekülü olarak işlev gören ROS'u serbest bıraktığı bilinmektedir [183, 72]. Bazı çalışmalar, CoV enfeksiyonu ile işlevsiz veya hasarlı mitokondri arasında bir ilişki olduğunu ve ROS ve diğer proapoptotik maddelerin salınmasına yol açtığını göstermiştir [37, 67]. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, Vero hücrelerinde CoV enfeksiyonu sırasında birçok hücre sürecini düzenlemede ROS ve p53'ün kilit rol oynadığını bildirilmiştir. Yazarlara göre, CoV enfeksiyonu, zamana bağlı bir ROS birikimine neden oluyor gibi görünmektedir. Bu da, enfekte olmuş hücrelerde p53 aktivasyonu ve apoptozun düzenleyici mekanizmalarıyla bağlantılıdır [229].

SARS-CoV-2, enfeksiyon döngüsünün farklı aşamalarına sahiptir. İlk aşama, virusun konakçı hücreler içinde enfeksiyonu ve replikasyonu ile karakterize edilir. Son aşama, hücrel apoptoza yol açan sitokin fırtınası ile meydana gelir [189]. Glikoz-6-fosfat dehidrojenazın (NADPH üreten önemli bir antioksidan enzim) nakavt hücrelerinin, HCoV-229E'nin neden olduğu enfeksiyona normal hücrelere göre daha duyarlı olduğu bildirilmiştir [226]. İlginç bir şekilde Ye ve arkadaşları, ROS üretiminin engellenmesinin influenza A virusu enfeksiyonlarının neden olduğu inflamasyonu hafiflettiğini bildirdiler [236].

3.1. Koronavirüs 2019 enflamatuar etki

Çalışmalar, enflamatuar yanıtın ve bunun insan akciğerlerindeki çözünürlüğünün akciğer makrofajlarına bağlı olduğunu göstermektedir. Akciğerler iki ana tip makrofaj içerir: Alveolar epitelyumun yakınında bulunan alveolar makrofajlar ve alveolar epitel ile mikrovasküler duvar arasındaki parankimde bulunan interstisyel makrofajlar (muhtemelen alveolar makrofajların öncüleri) [91]. Sağlıklı akciğerlerde, alveolar makrofajlar anti-enflamatuar fenotip sergiler, adaptif immün tepkileri aşağı düzenler,

çok düşük seviyelerde enflamatuar sitokin sentezler ve inflamasyonu inhibe eder. Bununla birlikte, patojenik mantarlar, bakteriler veya viruslarla enfeksiyon sırasında, alveolar makrofajlar, akciğerlerdeki doğal bağışıklık savunma sisteminin ilk yanıt verenleri haline gelir. Anti-enflamatuar fenotipe geçiş yaparlar, yüksek seviyelerde enflamatuar sitokinler salgırlar ve akciğerlere diğer enflamatuar hücre tiplerini katarlar [91, 102, 94]. Daha sonra, inflamasyon sonrası ve iyileşme aşamaları sırasında, alveolar makrofajlar, hasarlı akciğerlerin onarımını destekleyen anti-enflamatuar fenotipe geri dönerler [91, 102, 94].

Araştırmalar, COVID-19 hastalarının bazılarında semptomların ciddiyetinin ve yüksek ölüm oranının, bağışıklık sistemlerinin sitokin fırtınası adı verilen virusa aşırı duyarlılığıyla ilişkili olduğunu gösteriyor [235, 215]. COVID-19/ARDS hastalarının patolojik analizleri, akciğerlerinin alveolar boşluklarının masif makrofaj birikimleri ve az sayıda B ve T hücresi ile dolu olduğunu göstermiştir [215]. Bu makrofajların SARS-CoV, NL63 ve SARS-CoV-2 viruslarını tanıyan ACE2 reseptörlerini ifade ettiği de gösterilmiştir [233, 211]. Bu çalışmalar ayrıca, ACE2 reseptörlerine bağlanan ve SARS-CoV-2'nin hücelere girişini kolaylaştıran viral spike (S) proteininin, özellikle akciğer makrofajlarındaki ACE2 reseptörleri ile etkileşime girdiğini, ancak B ve T hücreleriyle etkileşmediğini göstermiştir [215]. Önemli olarak, SARS-CoV-2 virusu, alveolar makrofajlarda, pulmoner lenf düğümlerinde, dalakta ve alveolar epitel hücrelerinde bulunmuştur [215]. Bu bulgular, ARDS hastalarında, doğrudan SARS-CoV-2 virusu ile enfekte olan makrofajların sitokin fırtınasını tetikleyebileceğini göstermektedir [215]. Çeşitli patolojik durumlarda kullanılan çeşitli anti-enflamatuar terapilerin olumlu etkilerinin esas olarak makrofaj infiltrasyonunun ve sitokin üretiminin inhibisyonuna dayandığı gösterilmiştir. Bu nedenle, sitokin fırtınasını azaltabilen herhangi bir terapötik maddenin uygulanması COVID-19/ARDS hastaları için faydalı olmalıdır [38].

3.2. Koronavirüs 2019 tedavi seçenekleri

Geçtiğimiz yıllarda, CoV'ün konakçı hücreleri nasıl işgal ettiğini ve çoğaldığını anlamada çok ilerleme kaydedildi. CoV'ler, zarflanmış pozitif duyarlı RNA viruslarıdır.

Tüm RNA viruslarının en büyük genomuna sahiptir (30 kilobaz genomu) [68]. CoV'ye karşı potansiyel tedaviler iki kategoriye ayrılabilir. Virusun çoğalması için gerekli olan insan hücrelerinin sinyal yollarını bloke edebilirler veya doğrudan virus üzerinde hareket edebilirler [223]. İlk durumda, tedaviler virusun insan hücre reseptörlerine bağlanmasını engelleyebilir veya bloke ederek viral girişi ve hücreden hücreye yayılmasını önleyebilir. İkinci durumda terapiler, RNA sentezini, replikasyonunu veya virusun kendi kendine birleşmesini inhibe etmek için yapısal ve fonksiyonel proteinler, enzimler veya virusun genetik materyali üzerinde etki edebilir [223].

SARS ve MERS salgınları insan CoV'lerine ilişkin araştırmaları teşvik etse de, bugüne kadar bu virusları özel olarak hedef alan hiçbir antiviral tedavi bulunmamaktadır [166]. Virusu etkisiz hale getirmek, dünya çapında davranışsal, tıbbi ve temel araştırma çabaları dâhil olmak üzere çok yönlü bir yaklaşımın odak noktasıdır. Aşı ve terapötik geliştirme, ağırlıklı olarak temel virus tarafından kodlanan Spike, ana proteaz ve RNA'ya bağımlı RNA polimeraz proteinlerine odaklanır. Bu hedefler, iyi karakterize edilmiş fonksiyonlara ve özellikle Spike için, iyileşme dönemindeki hasta serumunda antikorları nötralize etmeye yönelik kanıtlara sahiptir. Bazı ilaç adayları veya nötralize edici antikorlarla karmaşık olan bu hedeflerin yüksek çözünürlüklü yapıları, işlevlerine mekanik bir bakış açısı kazandırmış ve yapı kılavuzlu ilaç tasarımı için bir platform sağlamıştır [222, 214, 188, 245, 240, 247].

SARS-CoV için rekombinant zayıflatılmış viruslar, canlı virus vektörleri veya DNA plazmidlerinden eksprese edilen tek tek viral proteinler dâhil olmak üzere birçok potansiyel aşı geliştirilmiştir [68]. SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve COVID-19 hastalığı için klinik etkinlikleri henüz doğrulanmamış olmasına rağmen, potansiyel ilaçları öneren birkaç rapor vardır. Bu ilaçlar şunları içerir: Klorokin, lopinavir / ritonavir, remdesivir, umifenovir, nükleozid analogları, nöraminidaz inhibitörleri, DNA sentez inhibitörleri (örn. Tenofovir disoproksil ve lamivudin), ACE2 bazlı peptidler, yeni vinilsülfon proteaz inhibitörleri, teikoplanin-benzeri proteaz inhibitörleri, 3-kimotryotrips (3CLpro) - ve papain benzeri proteaz (PLpro) inhibitörleri [111, 139].

SARS ve MERS-CoV salgınlarında gözlenen yüksek sayıdaki ölüm ve klinik komplikasyonlar, araştırmaları etkili terapötik ajan arayışlarına yönlendirmiştir. Bu, test edilen geleneksel ilaçların ve antiviral tedavilerin çoğunun SARS-CoV enfeksiyonlarının tedavisinde etkisiz olduğu kanıtlandığında gerekli hale gelmiştir. Örneğin, SARS-CoV'nin ribavirin ve kortikosteroidler gibi antiviral ajanlarla ilk tedavisi, çok tatmin edici sonuçlar elde etmemiştir, çünkü esas olarak kortikosteroidler hümmoral ve hüccresel immün sistemler üzerinde immünosupresif etkiler göstermektedir [6, 69]. Pentoksifilin gibi diğler ilaçlar, anti-enflamatuar, antiviral, immünomodülatör ve bronkodilatör etkileri içeren ilginç terapötik özelliklerinden dolayı SARS tedavisinde düşünölmüştür. Ancak SARS-CoV enfeksiyonunun klinik tedavisinde de başarılı olamamıştır [133].

Bugüne kadar, remdesivir uygulaması COVID-19 için en umut verici strateji gibi görünmektedir [111]. Klinik öncesi çalışmalarda, Ebola dâhil çeşitli RNA viruslarına karşı kullanılan, in-vitro aktiviteye sahip bir RNA polimeraz inhibitörü olan remdesivir'in (GS5734), insan CoV enfeksiyonlarına karşı hem profilaksi hem de tedavide etkili olabileceği gösterilmiştir [76]. Alfa-interferon ve lopinavir/ritonavir, CoV'lerin tedavisi için de önerilmiştir [31].

Yapılan bir çalışmada, hüccreye viral girişten sorumlu SARS-CoV-2'nin spike glikoproteinine karşı virus araştırmasıyla ilgili 248 ilaç test edilmiştir. Yerleştirme sonuçlarına göre, en iyi skoru alan ligand doğal biflavonoid amentoflavondur. On iki üst sıradaki liganddan dokuzu, hepatit C tedavisi için kullanılan ilaçlardır. Bunların arasında ledipasvir, paritaprevir, elbasvir, simeprevir, velpatasvir, glecaprevir ve pibrentasvir bulunur. Birinci sıradaki iki ligandın (amentoflavon ve ledipasvir) bağlanma bölgeleri farklıdır. Bu nedenle, kombine kullanımları, ayrı kullanımdan daha yüksek glikoprotein ACE2'ye bağlanmasını önlemede daha etkili olabilir. Çalışma sonuçlarına göre, amentoflavone ve ledipasvirin, SARS-CoV-2'ye karşı in-vitro ve in-vivo test için umut verici ilaç adayları olduğunu göstermektedir [146].

Dünya çapında COVID-19 pandemisine neden olan virus olan SARS-CoV-2'ye karşı bir aşı kampanyası çabası devam etmektedir. Bu çabanın sonuçları, salgının sonuçlanması konusunda umut vaat etmektedir. Temelde her COVID-19 aşısı, bağışıklık sisteminin COVID-19 ile savaşmak için antikorlar oluşturmaya neden olur. COVID-19 aşılı, COVID-19 virusunun yüzeyinde S proteini adı verilen Spike benzeri bir yapı kullanır. S proteini, COVID-19 virusunun hücrelerinize girmesine ve bir enfeksiyon başlatmasına yardımcı olur.

4. Aşılama (vaccination)

Amerika Birleşik Devletlerinde şu anda mevcut olan ve üzerinde çalışılmakta olan başlıca aşı türleri üç başlıkta sıralanabilir.

4.1. mRNA Aşı: Pfizer-BioNTech ve Moderna aşılı mRNA kullanır. Bu tip aşı, hücrelerinize COVID-19 virusunun yüzeyinde bulunan S proteininin nasıl yapılacağına dair talimatlar vermek için genetik olarak tasarlanmış mRNA'yı kullanır. Aşılamadan sonra, bağışıklık hücreleriniz S protein parçalarını yapmaya ve bunları hücre yüzeylerinde sergilemeye başlar. Bu, vücudunuzun antikor üretmesine neden olur. Daha sonra COVID-19 virusu ile enfekte olursanız, bu antikorlar virusla savaşacaktır [136].

4.2. Vektör Aşı: The Janssen/Johnson & Johnson, AstraZeneca ve the University of Oxford vektör aşılı kullanılmaktadır. Bu tip aşıda, COVID-19 virusundan elde edilen genetik materyal, farklı bir virusun (viral vektör) değiştirilmiş bir versiyonuna yerleştirilir. Viral vektör hücrelerinize girdiğinde, hücrelerinize S proteininin kopyalarını yapma talimatlarını veren COVID-19 virusundan genetik materyal sağlar. Hücreler yüzeylerinde S proteinlerini gösterdiğinde, bağışıklık sisteminiz antikorlar ve savunma amaçlı beyaz kan hücreleri oluşturarak yanıt verir. Daha sonra COVID-19 virusu ile enfekte olursanız, antikorlar virusla savaşacaktır [136, 200].

4.3. Protein Subunit Aşı: Novavax bu tip aşı üzerinde çalışmaktadır. Alt birim aşılarda, yalnızca bir virusun bağışıklık sisteminizi en iyi şekilde uyaran kısımlarını içerir. Bu tip COVID-19 aşısı zararsız S proteinleri içerir. Bağışıklık sisteminiz S proteinlerini tanıdığı anda, antikorlar ve savunma amaçlı beyaz kan hücreleri oluşturur. Daha sonra COVID-19 virusu ile enfekte olursanız, antikorlar virusla savaşacaktır [136].

Ülkemizde kullanılan aşılarda 3 başlıkta sıralayabiliriz.

4.4. İnaktive Aşı: Sinovac inaktive aşı kullanmaktadır. Konvansiyonel yöntemlerle üretilmektedir. Hastalığa neden olma yeteneği olmayan inaktive (aktif olmayan) bir virus içerir. Bunlar, hastalığa yakalanma riski olmadan bağışıklık sistemini uyarır. Uzun süreli etkileri diğer aşılarda göre daha fazla çalışılmış ve öngörülebilirdir. İnaktive viruslar içerdiklerinden genellikle diğerlerinden daha güvenli kabul edilirler [136, 200].

4.5. Viral Vektör Aşı: Sputnik-V viral vektör aşı kullanmaktadır. (Detaylı bilgi için yukarı bakınız) [136, 200].

4.6. mRNA Aşı: (Detaylı bilgi için yukarı bakınız)

Ayrıca ülkemizde Erciyes Üniversitesinde inaktive tipte TURKOVAC isimli aşı çalışmalarının Faz-3 çalışmaları devam etmektedir [43].

5. Koronavirus, aşılama ve bağışıklık sistemi ilişkisi

ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), Pfizer-BioNtech, Moderna ve Janssen/Johnson & Johnson COVID-19 aşılarda acil kullanım izni vermiştir. FDA ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, faydaları risklerden daha ağır bastığı için Janssen/Johnson & Johnson aşısının ABD'de kullanımına devam edilmesini tavsiye etmiştir. Önümüzdeki aylarda daha fazla aşı türünün kullanılmasına izin verilmesi beklenmektedir [136].

Yapılan araştırmalarda aşı çalışmalarında ilerleme kaydedildiği ve SARS-CoV-2 için şimdiye kadarki işaretlerin cesaret verici olduğu bildirilmiştir. Virusla enfekte olmuş insanlardan nötralize edici antikorlar hızlı bir şekilde izole edilmiştir. oğunun, pozitif testten sonraki günler içinde böyle bir antikor yanıtı oluşturabildiği gözlenmiştir. Ve SARS-CoV-2'ye karşı birkaç aşı adayı, aşıların bağışıklık oluşturabileceğine dair olumlu bir işaret olan güçlü bir antikor tepkisine neden olmuştur [223]. Ancak bazı bilim adamlarının n veriler hakkında uyarıları vardır.

Antikor tepkilerinin, en şiddetli enfeksiyonu olan kişilerde en yüksek olma eğiliminde olduğu belirtilmiştir. Hafif enfeksiyonları olanlar (yani COVID-19'u olan çoğu insan) bazen az miktarda nötralize edici antikor üretmiştir. Bu model genellikle viruslarda görülür: Daha uzun, daha şiddetli enfeksiyonların güçlü ve kalıcı yanıtlar üretme olasılığı daha yüksektir. California'daki La Jolla İmmünoloji Enstitüsü'nden bir virolog olan Shane Crotty, soğuk algınlığı CoV'lerinin bazen uzun süreli bağışıklık sağlamamasının bir nedeni olduğunu belirtmektedir [113]. Bu da antikorların ne kadar süre mevcut olacağı sorusu ortaya çıkarmaktadır. Araştırmacılar zaman içinde COVID-19 hastalarını izlediklerinde, antikor miktarının semptomların başlamasını izleyen günlerde zirveye çıktığını ve ardından düşmeye başladığını bulmuşlardır. Bazı alışma katılımcılarında, antikorların yaklaşık üç ay içinde pratik olarak saptanamaz hale geldiği bildirilmiştir [184, 127].

Bu ifadelere zıt olarak birçok immünolog, bu beyanın biraz erken olduğunu ifade etmektedir. Patojenlere karşı bağışıklık tepkilerinin evrimini inceleyen Illinois niversitesi'nden Luis Barreiro, verilerin viral bir enfeksiyona tamamen normal bir tepki gösterdiğini belirtmiştir [113].

Bir virus saldırdığında, virusun parçalarını tanıyabilen antikorlar üreten B hücrelerinin çoğalmasını teşvik eder. Ancak enfeksiyon geçtikten sonra, antikor seviyeleri tipik olarak azalır. Bu azalmanın ne kadar önemli olabileceğini belirlemek için, araştırmacıların SARS-CoV-2'yi başarılı bir şekilde savuşturmak için ne kadar antikor

gerektiğini bilmeleri gerekmektedir. University College London'da viral bir immünolog olan Mala Maini, küçük miktarlarda antikorların bile potansiyel olarak hala koruyucu olabileceğini belirtmiştir [113].

Ayrıca, viral enfeksiyonlarda yaygın olduğu gibi, sonunda düşük bir konsantrasyonda olup olmadıklarını veya hızla düşmeye devam edip etmediklerini öğrenmek için antikor seviyelerinin daha uzun süre takip edilmesi gerekmektedir. Bu bilinmeyenler göz önüne alındığında, King's College London'dan virolog Katie Doores, koruma için hangi seviyede antikorların gerekli olduğunun henüz bilinmediğini belirtmiştir [113].

Antikor seviyeleri yok olacak kadar düşük seviyelere düşse bile, bağışıklık sisteminin genellikle bir yedek planı vardır. Bellek B hücreleri, antikor üreten plazma hücreleri olarak yeni bir kimlik kazandıklarında, bir virus geri dönene kadar kemik iliğinde kalır. Karolinska Enstitüsü'nden bir immünolog olan Marcus Buggert, bellek B hücrelerinin COVID-19'u savuşturmadaki rolü hakkındaki veriler eksiktir. Hücrelerin bulunması ve sayılması antikorlardan daha zordur. Ancak şu ana kadar kanıtların çoğaldığını gösterdiğini belirtmiştir. Yapılan yeni bir çalışma, hafif COVID-19'dan kurtulmuş kişilerde SARS-CoV-2'yi tanıyan nötralize edici antikorlar üretebilen bellek B hücrelerini bulunduğu bildirilmiştir [173].

Tüm bunlara ek olarak, bağışıklık tamamen antikorlara bağlı değildir. T hücreleri, viral olarak enfekte olmuş hücreleri tanıyabilir, onları yok edebilir ve virusun vücutta yayılmasını sınırlayabilir. Bellek B hücreleri gibi, T hücreleri de araştırmak için antikorlardan daha karmaşıktır, ancak şimdiye kadar yapılan araştırmalar bunların SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında harekete geçtiklerini göstermektedir. Yakın tarihli bir çalışmada, COVID-19'dan kurtulan 36 kişide bağışıklık tepkilerini araştırılmış ve hepsinde CoV'ü tanıyan T hücreleri bulunmuştur [112].

T hücresi çalışmaları, diğer CoV'leri tanıyan T hücrelerinin de SARS-CoV-2'yi tanıdığı çapraz reaktivite olasılığı üzerinde yaklaşıyor. Birkaç çalışmada, virusa maruz kalmayan insanlardan alınan kan örneklerinde SARS-CoV-2'ye tepki veren T

hücrelerini bulunmuştur [186]. Ve bir ekip yakın zamanda bu T hücrelerinin bazılarının yalnızca SARS-CoV-2'ye değil, aynı zamanda bazı soğuk algınlığı CoV'lerine de tepki verdiğini bildirmiştir [135]. Sonuçlar, bu soğuk algınlığı CoV'leri ve SARS-CoV-2 arasında bir miktar kalıcı çapraz bağışıklık olabileceğini öne sürmektedir ve bu da, bireyler arasındaki COVID-19 semptomlarının şiddetindeki farklılıklardan kısmen sorumlu olabileceğine dair tahminleri ortaya çıkarmaktadır.

Diğer viruslardan edinilen tecrübeler de SARS-CoV-2'ye karşı bağışıklığın kalıcı olacağı konusunda iyimser olmak için nedenler sunmaktadır. SARS'dan sorumlu virusa karşı T hücreleri enfeksiyondan 17 yıl sonra bulunmuştur [112]. Ayrıca, SARS-CoV-2'nin influenza virusları kadar hızlı bir şekilde (her yıl taze aşıya ihtiyaç duyulacak kadar sık değişmektedir) mutasyona uğramadığını belirtilmiştir [113].

Ledford (2020) 'nin yayınladığı makalede SARS-CoV-2'nin vücut üzerindeki çeşitli ve bazen yıkıcı etkileri ve yayılma kolaylığının onu alışılmadık bir düşman haline getirdiği belirtilmiştir. Aynı makalede, bağışıklık sisteminin virusa verdiği tepkinin şimdiye kadar birkaç sürprizle sonuçlandığını, bunun da uzun süreli bağışıklık için iyi işaretler olduğu, ancak hala bilinmeyen pek çok şey olduğu bildirilmiştir [113].

6. Koronavirüs 2019 ve iyon kanalları ilişkisi

ACE2 reseptörlerinin yanı sıra, akciğer makrofajları ayrıca a4/a7 nikotinik asetilkolin reseptörlerini (nAChR'ler) içerir [2]. Nikotinik asetilkolin (kolinerjik) reseptörleri, nörotransmitter asetilkolin (ACh) tarafından uyarılır ve sinir sistemi, kas ve diğer organların hücrelerinde bulunur [128]. Son çalışmalar, bağışıklık sisteminde, makrofajlar gibi bağışıklık hücrelerinde bulunan nikotinik ACh (nACh) reseptörlerinin, iltihaplanma tepkisinde nörotransmitter aracılı sinyali düzenlediğini göstermiştir [2, 128, 12, 52, 34]. Lu ve arkadaşlarının (2014) çalışmaları, makrofajlarda ACh reseptörlerinin aktivasyonunun proinflamatuvar sitokinleri katalize eden ve inflamasyonu artıran inflammasomu inhibe ettiğini göstermiştir. Diğer çalışmalar, makrofaj ACh reseptörlerinin asetilkolin (normalde efferent vagus sinirleri tarafından salınır) veya

nikotin (sigara içenlerde ve nikotin ürünleri kullananlarda) tarafından uyarılmasının proinflamatuvar sitokin üretimini ve enflamatuvar yanıtı engellediğini göstermiştir. Bu yeni düzenleyici yol, kolinerjik anti-inflamatuvar yol olarak adlandırılmıştır [22]. $\alpha 7$ -nAChR, makrofajlar üzerinde eksprese edildiği ve sistemik inflamasyon sırasında Ca^{+2} girişinin aracılık ettiği aktivasyonla inflamatuvar cevabı hafifletmek için gerekli olduğu bilinmektedir [218]. Altta yatan mekanizma, $\alpha 7$ nAChR'nin, makrofajlar ve nötrofiller dâhil olmak üzere infiltre edilmiş inflamatuvar hücreler üzerinde aktivasyonunun, NF- $\kappa\beta$ aktivasyonunun baskılanmasını [126] ve alveolar makrofajlar [230] dâhil olmak üzere inflamatuvar hücrelerden pro-inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salgılanmasını indüklediğini gösterir. Birkaç çalışma göstermiştir ki, kolinerjik anti-inflamtuvar sinyalleme yolunda (CAP), makrofaj ACh reseptörlerinin aktivasyonu, NF- $\kappa\beta$ faktörünün (proinflamatuvar sitokinlerin indüksiyonuna aracılık eden) çekirdeğe translokasyonunu önler ve tirozin kinaz JAK2 / transkripsiyon faktörü STAT3 yolunu aktive ederek sonunda inflamatuvar cevabın aşağı regülasyonuna yol açar ve akciğerlerdeki sitokin fırtınasını azaltır veya ortadan kaldırır [128, 12, 52, 34]. Bu, sigara içen COVID -19 hastalarında nikotin kullanımının ARDS'yi neden azalttığını veya ortadan kaldırdığını açıklayacaktır. Ayrıca, COVID19 ve benzeri enfeksiyonlarla savaşmak için terapötik ajanlar olarak nikotin veya diğer kolinerjik reseptör aktivatörlerinin kullanım olasılığını da ortaya çıkarmaktadır.

Tüm hücresel işlevler, hücresel iyon değişiklikleriyle tetiklenir. Bazik iyon Ca^{2+} , bu fonksiyonların en önemli tetikleyicisidir. Ca^{2+} , ekzositoz, sekresyon ve apoptoz gibi çeşitli fizyolojik olayları kontrol eden bir iyondur [11, 149]. Sitosolik konsantrasyonu içermeyen Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_i$) konsantrasyonu, nötrofil fonksiyonlarını etkileyen en önemli iyonlardan biridir. Ca^{2+} iyonu, kemotaksiyi, yapışmayı ve nötrofillerdeki serbest oksijen radikallerinin ve araşidonik asit ürünlerinin ekspresyonunu ve üretimini etkiler. Bu nedenle, nötrofillerdeki hücre içi Ca^{2+} seviyelerindeki bir değişiklik, nötrofil yanıtını doğrudan etkiler [26]. Geçici reseptör potansiyeli (TRP) kanalları ilk olarak, TRP gen mutasyonlarını taşıyan fotoreseptörün sürekli ışığa geçici bir voltaj tepkisi sergilediği *Drosophila*'da tanımlanmıştır [150, 151]. TRP ailesinin bir alt grubu TRPM2 kanallarıdır ve kanallar oksidatif stres ürünleri tarafından aktive edilmiştir [151].

TRPM2, ağırlıklı olarak beyinde ifade edilmesine rağmen, nötrofiller de dâhil olmak üzere diğer birçok fagosit hücresinde de tespit edilmiştir [86].

Kanıtlar, Ca^{2+} salımı ile aktive olan kalsiyum kanallarının, pulmoner endotel hücrelerinin inflamasyona bağlı hasarında bir rol oynadığını ve bunun da alveolar-kapiller bariyer fonksiyonunun kaybına ve alveollere sıvının ekstrasvazasyonuna yol açtığını göstermektedir [207, 73, 141, 216]. TRPV4 kanalları, alveolo-kapiller birimin tüm ilgili hücre tiplerinde, yani alveolar tip I ve tip II hücrelerde ekspresyonla, alveolo-kapiler bariyer bütünlüğünün önemli düzenleyicileri olarak tanımlanan multimodal olarak aktive edilmiş Ca^{2+} geçirgen katyon kanallarıdır. [8, 75, 147, 238, 239]. Ek olarak TRPV4, alveolar makrofajlar ve nötrofil granüositler gibi doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinde eksprese edilir ve proteazların, sitokinlerin ve reaktif oksijen türlerinin salınması yoluyla alveolo-kılcal bariyer bozulmasına katkıda bulunanların aktivasyonunu düzenler [14, 63, 83, 84, 156, 170, 177, 249, 239]. TRPV4'ün alveolo-kapiller bariyer bütünlüğündeki kritik rolü ilk olarak 2006 yılında, seçici TRPV4 aktivasyonunun alveolo-kapiller bariyer fonksiyonunun hızlı kaybına ve ardından alveolar ödem oluşumuna yol açtığını gösteren bir çalışmada belgelenmiştir [8]. O zamandan beri, TRPV4'ün alveolo-kapiler bariyer regülasyonundaki özel rolü, örneğin mekanik aşırı havalandırma, asit aspirasyonu veya klor inhalasyonunu takiben pulmoner ödem modellerinde TRPV4 inhibisyonunun koruyucu etkilerini gösteren bir dizi prelinik çalışmada doğrulanmış ve genişletilmiştir [14, 83, 84, 143, 147, 243]. Ayrıca, TRPV4'ün bir insan akciğer modelinde alveolo-kılcal bariyer bütünlüğünü düzenlediği de gösterilmiştir [92]. Primatlarda da dâhil olmak üzere birçok prelinik çalışmada, seçici TRPV4 inhibitörlerinin akut sol ventrikül yetmezliğini takiben kardiyojenik akciğer ödemi önlediği veya hafiflettiği gösterilmiştir [205]. Öte yandan, bir nanomolar potens TRPV4 seçici aktivatörü, sistemik enjeksiyon üzerine birçok deneysel hayvan türünde, endotel bariyer yetmezliğine ve ardından akut dolaşım çökmesi ve pulmoner ödem ile ölüme neden olmuştur [221]. Li ve arkadaşları (2019) yaptıkları bir araştırmada, CD98 yüksek homoloji alanı yoluyla TRPV4 fonksiyonunu baskılamak için bir gen terapötik yaklaşımı kullanmışlardır [117]. İnsan akciğer hücrelerinin transdüksiyonu için adeno ile ilişkili virus gen terapisi vektörlerini kullanan

bu yaklaşım, bir akciğer modelinde alveolo-kılcal bariyer başarısızlığını hafifletmek için etkili olduğunu kanıtladı. Son olarak, insan adipositlerinden türetilen eksozomların, TRPV4 aracılı Ca^{2+} akışının inhibisyonu yoluyla fareleri ventilatör kaynaklı akciğer hasarına karşı koruduğu bulunmuştur [243]. Birlikte ele alındığında, TRPV4 inhibisyonunun alveolo-kapiler bariyer fonksiyonu üzerindeki koruyucu etkisine dair bol miktarda kanıt vardır. Kalsiyum salınımı ile aktive olan kanallar (CRAC) kanal aktivasyonu, COVID-19'da kötüleşen sonuçlarla ilişkili proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ile de bağlantılıdır [76, 141, 70, 213]. Bu nedenle CRAC kanallarının inhibisyonu, COVID-19 pnömonisi olan hastalarda pulmoner endotelial bütünlüğün korunmasında, proinflamatuvar sitokin seviyelerinin azaltılmasında ve oksijenasyonun iyileştirilmesinde faydalı olabilir [141, 213, 220, 181]. COVID-19 hastalarında TRPV4'ün inhibisyonu, şu anda klinik test ve uygulama için mevcut olan inhibitör bileşikleri ile klinik olarak mümkündür. Belirli bir inhibitör olan GSK2798745, sağlıklı insan gönüllülerinde ve ayrıca kardiyojenik akciğer ödemi ve kronik öksürüğü olan hastalarda faz I deneylerinde test edilmiş ve tüm kohortlarda güvenli olduğu bulunmuştur [27, 44, 45, 77, 197].

SARS-CoV ve MERS-CoV S proteinini ifade eden psödopartiküller ile enfektivite deneyleri, hücre içi Ca^{2+} şelatlandığında, konakçı hücrelere SARS-CoV ve MERS-CoV girişinin azaldığı gösterilmiştir [165]. SARS-CoV ve MERS-CoV, Ca^{2+} varlığında artan membran lipid çift tabakasının yeniden düzenlenmesini indükleyen membran sıralaması adı verilen bir süreci tetikleyerek, virus girişini daha da teşvik eder [202, 17].

Bu gözlemler, Ca^{2+} 'ın viral membran füzyonunu indüklemeye aktif bir rol oynadığı hipotezini desteklemektedir. SARS-CoV-2'nin spike proteinleri, CoV ailesinin önceki üyelerinden daha sağlam ve dirençlidir.

Füzyon peptidiyle etkileşime giren Ca^{2+} iyonları, S proteininde uzamsal değişikliklere neden olarak füzyon peptidinin yapısını değiştirebilir ve hücre zarı ile etkileşime girerek MERS-CoV, SARS-CoV ve SARS-CoV-2'de enfeksiyonu teşvik edebilir [202].

ER, retikulum-Golgi aparatı ve lizozomlar, SARS-CoV-2 tarafından kullanılan konak hücre mekanizmasının hayati bileşenleridir [50]. Spike, zarf ve zar proteinleri ER'ye girer ve nükleokapsid proteini, bir nükleoprotein kompleksi haline gelmek üzere (+) sarmal genomik RNA ile birleştirilir. Konakçı, endoplazmik ER-Golgi aparat bölgesinde tam bir virus partikülüne birleşirler. Ca^{2+} 'nın ER ve lizozomlar üzerinde büyük düzenleyici roller oynadığı bulunmuştur [169]. Hücre dışı Ca^{2+} yüksekken, eflüks pompalarının etkisi nedeniyle yeni oluşan endositik veziküllerin lümenindeki seviyeler hızla düşer [93]. Endozom olgunlaşmasının sonraki aşamalarında, lizozom-geç endozom füzyonu, endositik yolda çeşitli aşamalarda membran füzyon olaylarına aracılık etmek için kullanılan endositik organellerin lümeninden Ca^{2+} salımını ifade eder [164]. Bu tür yollar, bu nedenle, CoV'ün erken girişi sırasında ve daha sonra olgun endositik vezikül oluşumunun geç fazında Ca^{2+} mevcudiyetine yol açabilir.

Yapılan bir çalışmada, Ca^{2+} geçirgen geçici reseptör potansiyeli vanilloid 4 iyon kanalı, COVID-19'da akciğerin alveolo-kapiller bariyerini korumak için umut verici bir hedef olarak önerilmiştir. TRPV4'ün klinik olarak uygulanabilir inhibisyonunun ciddi ve acilen bu amaç için hızla uygulanabilir yeni bir tedavi olarak düşünülmesi gerektiği bildirilmiştir [108].

Tüm bunlara rağmen, bazı potansiyel kısıtlamalar ve uyarılardan bahsedilmiştir. Birincisi, TRPV4'ün sistemik inhibisyonu, karaciğer fonksiyonu üzerindeki potansiyel etkiler nedeniyle sorunlu olabilir (Özellikle kritik hastalarda ilgili bir endişe) [185], ancak TRPV4 inhibisyonunun hepatoprotektif bir rolü de asetaminofen toksisitesinde ileri sürülmüştür [207]. Özellikle, seçici bir TRPV4 inhibitörü kullanan faz I klinik denemeleri, sağlıklı gönüllülerde veya konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda karaciğer enzimlerinde artış tespit etmemiştir [77]. Solunum yolu enfeksiyonları ile ilgili olarak, son çalışmalar TRPV4 inhibisyonunun makrofajlar tarafından *Pseudomonas aeruginosa*'nın bakteriyel klirensini azaltabileceğini bildirmektedir [176]. Bununla birlikte, TRPV4 inhibisyonu, toplum kökenli pnömoninin en sık görülen mikrobiyal nedeni olan *Streptococcus pneumoniae* ile akciğer enfeksiyonunda faydalı görünmektedir [142]. Ek olarak, TRPV4'ün in-vivo alveolar bariyer bütünlüğündeki

rolünü belgeleyen daha önceki bir çalışma, ventilatör kaynaklı akciğer hasarının makrofajlarda TRPV4 fonksiyonuna bağlı olduğunu göstermiştir [83, 84]. Diğer bir uyarı, TRPV4'ün işlev kaybının, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu olumsuz etkilemesidir [75]. Bu, ciddi hipoksemili bazı kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarında zaten bozulmuş olabilir [168]. Bu hastalarda TRPV4'ün inhibe edilmesi hipoksemi ve düzensizliği daha da kötüleştirebilir.

7. Koronavirüs 2019, sitokinler ve apoptoz

Apoptoz, yaprakların ağaçtan mevsimsel olarak düşmesine atıfta bulunan Yunanca bir kelimedir. Yaprakların mevsimsel olarak düşmesi gibi, apoptoz da doğumda hücreye programlanmış doğal bir süreçtir ve yaşlılıkta veya hücre ölümünün organizmaya fayda sağladığı diğer koşullarda tetiklenir. Bitişik olmayan hücrelerde ortaya çıkar ve genellikle inflamasyon ile ilişkili değildir [132]. Bu fizyolojik mekanizma, timik olgunlaşmada, nötrofillerin yaşlanmasında ve sitotoksik T-lenfositler ve doğal öldürücü hücreler tarafından hedef hücrelere bağlanmada otoreaktif T-hücre klonlarının silinmesinde esastır [9]. Morfolojik olarak kromatin yoğunlaşması ve hücre hacminde azalma ile karakterize, normal hücresel dönüşüm sırasında homeostazın sürdürülmesi için benimsenen en yaygın hücre ölüm şeklidir. Bu sürecin deregülasyonu, birçok hastalığın patogenezi için bir risk faktörü ile sonuçlanabilir. Apoptozu aktive etme yetersizliği tümörjenez yol açabilirken, bu sürecin amplifikasyonu Alzheimer hastalığı gibi nöronal patolojilerin temelinde yatıyor gibi görünmektedir [204]. Apoptotik süreç, hormonlar, sitokinler, büyüme faktörleri, bakteriyel veya viral enfeksiyonlar ve immün yanıtlar dâhil olmak üzere çeşitli uyarılar tarafından modüle edilebilir. Diğer faktörlerin yanı sıra, Fas ve Bcl-2 proteinlerini kodlayan iki genin ürünlerinin bu süreçte temel bir düzenleyici rol oynadığı gösterilmiştir; Fas, ICE / Ced-3 ile ilişkili bir proteazın aktivasyonu yoluyla apoptozu indükleyen bir hücre yüzeyi proteindir. Tersine, Bcl-2 proteini, çok çeşitli uyarıların neden olduğu hücre ölümünü önleyebilir veya önemli ölçüde azaltabilir [171].

8. Koronavirüs 2019 çalışmaları

Farelerde SARS'ın neden olduğu akut akciğer hasarının deneysel bir modelinde, oksidatif strese bağlı fosfolipid oksidasyonunun, akut akciğer hasarının ana tetikleyici faktörlerinden biri olduğu kaydedilmiştir. Bu, doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin aktivasyonu yoluyla gerçekleşir ve pulmoner makrofajların TLR4-TRIF-TRAF6-NF- κ B sinyali yoluyla aktivasyonu ile sonuçlanır [95]. Ayrıca, akut akciğer hasarının neden olduğu hipoksinin, COVID-2019 hastalığının neden olduğu enfeksiyonları ağırlaştırarak ROS üretimi nedeniyle miyokardiyal hasara neden olabileceği bildirilmiştir [201].

Bazı çalışmalar, CoV enfeksiyonu ile işlevsiz veya hasarlı mitokondri arasında bir ilişki olduğunu ve ROS ile diğer proapoptotik maddelerin salınmasına yol açtığını göstermiştir [37, 67, 228]. Vero hücrelerinde CoV enfeksiyonu sırasında birçok hücre sürecini düzenlemede ROS ve p53'ün kilit rol oynadığını bildirmiştir. Yazarlara göre, CoV enfeksiyonu, zamana bağlı bir ROS birikimine neden oluyor gibi görünüyor. Bu da, enfekte olmuş hücrelerde p53 aktivasyonu ve apoptozun düzenleyici mekanizmalarıyla bağlantılıdır [228].

Wu ve arkadaşları (2008), glikoz-6-fosfat dehidrojenazın (NADPH üreten önemli bir antioksidan enzim) nakavt hücrelerinin, HCoV-229E'nin neden olduğu enfeksiyona normal hücrelere göre daha duyarlı olduğunu bildirmiştir [226]. İlginç bir şekilde Ye ve arkadaşları (2015), ROS üretiminin engellenmesinin influenza A virusu enfeksiyonlarının neden olduğu iltihabı hafiflettiğini göstermişlerdir [236].

Klinik öncesi çalışma, akut enflamatuar durumlarda güçlü ve seçici bir CRAC kanal inhibitörü olan CM4620'nin [213, 220, 195, 196] akciğerdeki enflamatuar sinyalleri azalttığını, dokuları Ca^{2+} 'nin neden olduğu hasardan koruduğunu, serum ve pulmoner proinflamatuar sitokin seviyelerini düşürdüğünü göstermiştir [73, 216, 213, 220]. CM4620'nin intravenöz olarak uygulanan yeni nanoemülsiyon formülasyonu Auxora, akciğerlere hızla dağılır ve CRAC kanalına bağlı sitokin salımını uygulamasından sonraki saatler içinde bloke eder [196]. Bu verilere ve gerekçeye dayanarak, Auxora

şiddetli veya kritik COVID-19 pnömonisi olan hastalarda araştırılmıştır. Şiddetli COVID-19 pnömonisi olan hastaların tedavisi için Auxora'nın yerel bakım standardı, muhtemelen remdesivir ve/veya deksametazon ile birlikte etkinliğini test etmek için randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmanın yakında başlayacağı bildirilmiştir [144].

Antiviral aktivite, esas olarak SARS-CoV replikasyonu için hayati bir enzim olan SARS-CoV'nin 3C benzeri proteazının (3CL^{pro}) inhibisyonuna atfedilmiştir [218]. Örnek olarak, çok sayıda çalışma, quercetin ve quercetin türevi bileşiklerin, örneğin quercetin 3-β-galaktosid'in, güçlü 3CLpro inhibe edici e5 etkisi ve bunun sonucunda SARS-CoV replikasyonunda azalma gösterdiğini bildirmiştir [194].

Tomar ve Arkin (2020) yaptıkları çalışmada, bilinen viroporinler üzerinde test edilen üç bakteri bazlı tahlil kullanarak, temel bileşenlerinden biri olan E proteininin potansiyel bir iyon kanalı olduğunu ve bu nedenle mükemmel bir ilaç hedefi olduğunu göstermişlerdir. Diğer CoV'lerdeki E proteinleri için kanal aktivitesi gösterilmiş ve bunun işlevsel olarak virusun patojenitesi üzerindeki önemine daha fazla vurgu yapılmıştır. İyon kanalı bloke edicilerinden oluşan ilaç kütüphanesini içeren bir taramanın sonuçları, E proteinini inhibe eden iki bileşik ortaya koymuştur: Gliklazid ve Memantin. Sonuç olarak, viral virülansı azaltmanın ve COVID-19'u azaltmanın bir yolu olarak, SARS-CoV-2'nin E proteini bildirilmiştir [206].

Birkaç çalışma, SARS-CoV yardımcı proteini 3a ve 8a'nın aynı zamanda iyon kanalı aktivitesini de barındırdığını [130, 36] ve rekombinant SARS-CoV'nin yalnızca hem E hem de 3a geni silindiğinde geçerli olmadığını göstermiştir [32].

SARS-CoV için, TMD (transmembran domain) - N15A ve V25F'deki iki mutasyonun E proteini iyon kanalı aktivitesini (EIC) ortadan kaldırdığı gösterilmiştir [212]. Bu iki EIC-kusurlu mutasyondan herhangi birini barındıran rekombinant SARS-CoV, hücre kültüründeki vahşi tip kontrol ile benzer şekilde çoğalmış, ancak in-vivo patojenite,

muhtemelen enfekte olmuş hücrelerde daha düşük bir kalsiyum akışı ve iltihaplanma aktivasyonuna bağlı olarak azalmıştır [152, 153].

Yapılan bir çalışmada, viral membran girişi ve füzyonda Ca^{2+} 'nin rolü rapor edilmiştir. S proteininin proteolitik bölünmesi, füzyon peptidini açığa çıkarır ve membran füzyonunu başlatır. Ca^{2+} 'nin, SARS-CoV füzyon peptidinin bir Ca^{2+} bağlama cebi yoluyla füzojenik aktivitesini uyarda aktif bir rol oynadığı gösterilmiştir [110]. Diğer deneyler, virus partiküllerinin, Ca^{2+} olmadan ve Ca^{2+} ile konakçı hücrelerin enfeksiyonuna aracılık etme kabiliyetini test etmiş ve hücre içi Ca^{2+} 'nin MERS-CoV enfeksiyonunu yaklaşık iki kat arttırdığını göstermiştir [198].

Dört bağımsız sistemde, HEK-293 hücrelerinde, birincil fare mikroglia ve kromaffin hücrelerinde ve lipit çift tabakalı membranlarda hiperforin kaynaklı iletkenliği tanımlamak ve karakterize etmek için hücre içi pH'ı, sitosolik sodyum değişikliklerini ve nörotransmitter salınımını ve tüm hücre yama kelepçesi tekniğini izlemek için floresan görüntüleme kullanılan bir çalışmada, hiperforinin kendisinin bir protonofor gibi davrandığı ve dolayısıyla önemli bir proton iletkenliğine aracılık ettiği gösterilmiştir. Bu iletkenlik, TRPC6 gibi kanal proteinlerinin varlığını gerektirmez ve yönü, membran potansiyeli ve pH gradyanı gibi mevcut itici güçlere bağlıdır. Bu sonuçlar doğrultusunda, nörotransmitterlerin birikimini, hiperforin varlığında birincil fare kromafin hücrelerinde ortadan kaldırıldığı belirtilmiştir [182].

Bazı doğal antioksidanlar, SARS-CoV replikasyonunda yer alan farklı hedeflere, özellikle SARS-CoV papain benzeri proteaz ve SARS-CoV helikaz proteinine müdahale ederek, SARS-CoV enfeksiyonuna karşı ümit verici antiviral aktivite sergiler. Kim ve arkadaşları, izobavakalkon ve psoralidinin, 4,2 ile 38,4 μ M arasında değişen IC_{50} ile doza bağlı bir şekilde PLpro'yu inhibe ettiğini bildirmiştir [103]. Daha önce, Yu ve arkadaşları (2012) myricetin ve scutellarein'in ATPase aktivitesini etkileyerek in-vitro SARS-CoV helikaz proteinini güçlü bir şekilde inhibe ettiğini bildirmişlerdir [242].

8.1. Koronavirüs 2019 antiviral ve antimikrobiyal maddeler

Antimikrobiyal madde, mikroorganizmaların çoğalmasını engelleyen veya öldüren, doğal veya sentetik yolla elde edilen bileşikler olarak tanımlanır. Bitkilerin mikroorganizmaların çoğalmasını engelleyici ve insan sağlığı için önemli olan özellikleri 1900'lü yıllarda araştırılmaya başlanmıştır. Böylece sentetik üretilen ilaçların yanında seçenek olarak antimikrobiyal özellik gösteren bitkilerin kullanılabileceği bilim insanları tarafından belirtilmiştir [203]. Bitkiler yapılarında bulunan bazı kimyasal maddeler sayesinde antimikrobiyal aktivite göstermektedirler. Antimikrobiyal aktivite gösteren bazı biyoaktif bileşikler kimyasal yapılarına göre sınıflandırıldığında; fenolikler, basit fenoller, fenolik asitler, flavonoidler, terpenoidler, yağlar, alkaloidler, lektinler ve polipeptitler, poliasetilenler şeklinde sıralanabilir [7].

Günümüzde enfeksiyon hastalıkları, enfeksiyon etkeninin duyarlı bulunduğu en uygun antimikrobiyal madde ile tedavi edilir. Bunun için de, o hastalıkta etken mikroorganizmanın antimikrobiyal maddeye karşı gösterdiği duyarlılık deneyi sonuçlarından faydalanılır. Mikroorganizmaların antimikrobiyal madde duyarlılığı, temelde difüzyon ve difüzyon olmak üzere iki farklı tayin yöntemi ile belirlenebilir [28, 4, 155].

Flavonoidler, tümü ortak bir flavan temel yapısından oluşan, kalkonlar, flavanlar, flavanoller, flavanonlar, flavanonoller, flavonlar, flavonoller, izoflavonlar veya kateşinler ve prosiyanidinleri içeren birkaç alt gruba ayrılır. Bu polifenolik substratlar, insan vücudunda bir dizi koruyucu işlevi yerine getirir. Birçoğu, nükleik asit veya proteinlerle etkileşime girebilen biyoaktif bileşiklerdir, yani çeşitli farmakolojik özelliklere sahip oldukları anlamına gelir [157]. Flavonların ve kateşinlerin vücuttaki reaktif oksijen türlerinin etkilerini önleyen en güçlü antioksidanlar gibi görüldüğü bildirilmiştir [157]. Antioksidan [47], anti-kanser [114], antimikrobiyal [1, 193], antiviral [217] ve anti-inflamatuar [33] aktiviteler dâhil olmak üzere flavonoidlerin geniş biyolojik aktivitelerini vurgulayan çok sayıda çalışma vardır [157].

Daha da önemlisi, çeşitli flavonoidlerin, 3-kimotripsin benzeri proteaz, papain benzeri proteaz ve helikaz gibi viral proteazların enzimatik aktivitelerini bloke etmek veya spike proteinlere müdahale etmek gibi, farklı CoV, SARS ve MERS hedeflerini [234] inhibe ettiği bulunmuştur. Birkaç flavonoidin, yalnızca hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir rol oynamakla kalmayıp aynı zamanda viral enfeksiyonlarda ve pnömonide pneumonia [3] anahtar bir belirleyici olan anjiyotensin dönüştürücü enzimin aktivitesini baskıladığı [80, 15] gösterilmiştir.

Bir başka önemli konu, viral enfeksiyonlara karşı konakçı bağışıklık tepkisini aktive etmek ve uyarmak gibi [61] flavonoidlerin anti-inflamatuar potansiyeli aynı zamanda, SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının daha yüksek ölüm oranıyla ilişkilendirilen ezici iltihaplı reaksiyonları da bastırır [139]. Örneğin, bazı flavonoidlerin, inflammatuar sitokinlerin üretimini yukarı düzenleyen NLRP3 inflammasomunun aktivasyonuna müdahale ettiği ve bu nedenle SARS CoV hastalıkları ve SARS-CoV-2 enfeksiyonlarında sıklıkla görülen solunum sıkıntısı sendromuna neden olabileceği bildirilmiştir.

Oksidatif stres yolu, potansiyel olarak CoV kaynaklı apoptoz ve patogeneizde anahtar bir unsur olabilir [56]. Bu nedenle, CoV enfeksiyonlarının tedavisinde antioksidanların potansiyel terapötik araçlar olarak (geleneksel tedavilere bir alternatif ya da bir adjuvan olarak) kullanımını araştırmak ilginçtir. CoV enfeksiyonları açısından değerlendirilen antioksidan bileşikler arasında, meyveler, sebzeler ve bazı içeceklerde yaygın olarak bulunan bileşikler olan flavonoidler bulunmaktadır. Aslında araştırma grupları, (kateşin, luteolin, apigenin, quercetin ve quercetin 7-ramnoside) dâhil olmak üzere antioksidan flavonoidlerin, domuz epidemik diyare CoV'ü ve bulaşıcı gastroenterit dâhil olmak üzere farklı CoV ile enfekte olmuş hücrelerin ROS birikimini ve apoptozunu engellediğini bildirmiştir [41, 194, 121].

Antioksidan maddeler, farelerde hCoV'ü OC43'ün neden olduğu ansefalite karşı nöroprotektif bir etkiyi teşvik eden bir lipokalın olan apolipoprotein D gibi CoV'lerin neden olduğu hastalık vakalarında iyileşmeyi teşvik eder. Bu koruyucu etki, oksidatif

stresin azaltılması, serebral lipid peroksidasyonu ve inflamasyonun düzenlenmesi yoluyla meydana gelmektedir [60, 74]. Ayrıca, pirolidin ditiokarbamat veya N-asetilsistein gibi antioksidanlarla tedavi, CoV kaynaklı apoptozu önemli ölçüde inhibe eder [57]. Bununla birlikte melatonin, anti-inflamatuar ve antioksidan etkileri nedeniyle akut akciğer oksidatif hasarının aşağı regülasyonunu teşvik ederek onu COVID-19 tedavisinde olası bir bileşik haline getirir [246]. Bu çalışmalara dayanarak, antioksidan etkilere sahip bileşikler, CoV tarafından teşvik edilen enfeksiyonların tedavisinde yardımcı olabilir.

Hiperositin, lipopolisakkarit ile uyarılan fare periton makrofajlarında yapılan bir çalışmada, baskılanmış tümör nekroz faktörü, interlökin-6 ve nitrik oksit üretimi yoluyla bir anti-inflamatuar etki uyguladığı gösterilmiştir [104].

Genel olarak, bazı flavonoidler gibi polifenolik bileşiklerin antioksidan özellikleri, elektron transferini ve serbest radikallere hidrojen atomu transferini teşvik eden, serbest radikal temizleyicileri, indirgeyici ajanlar ve tek oksijen oluşumunun söndürücüleri olarak işlev gören aromatik fenolik halkaların varlığı ile ilişkilendirilmiştir [225].

9. Sonuç

COVID-19 pandemisi dalgalı seyri ile birlikte her geçen gün daha fazla ölüme neden olmaktadır. Yapılan araştırmalar gün geçtikçe CoV hakkında daha fazla bilgiye sahip olmamızı sağlamaktadır. Aynı durum bitkisel tedaviler için de geçerlidir. Sayısız bitki çeşidi ve geleneksel tedavi yöntemi, içerdiği sırları barındırmaya devam etmekte ve araştırılmak için beklemektedir. Geniş etnomedikal birikimi ve zengin florasıyla ülkemizin CoV'ler ve COVID-19 için fitoterapötik tedavileri barındırıyor olabilme ihtimali oldukça yüksektir. Literatüre kazandırılmış olan kırsal kesimlerde uygulanan geleneksel tedavilerin tekrar incelenmesi, henüz literatüre girmemiş olan uygulamaların ise incelenerek bilimsel alternatif tedavi yöntemleri arasına kazandırılması gerekmektedir. Bu amaçla bu derlemede Cov'ler, güncel COVID-19 hastalığına genel / moleküler anlamda açıklık getirilmeye çalışılmıştır. Ayrıca hastalığın altında yatan olası

ortak sebeplere sahip başka hastalıklar hakkında yapılan fitoterapötik araştırmalara yer verilmiştir. Bu sayede derlememizin tüm bu bilgiler ışığında COVID-19 hastalığına karşı elde edilebilecek olası fitoterapötik bir tedavi için ilham kaynağı olması umut edilmektedir.

Kaynaklar

- [1] Abreu A. C., Coqueiro A., Sultan A. R., Lemmens N., Kim H. K., Verpoorte R. & Choi Y. H. Looking to nature for a new concept in antimicrobial treatments: Isoflavonoids from *Cytisus striatus* as antibiotic adjuvants against MRSA. *Scientific Reports*, 7 (1), 1-16, (2017).
- [2] Abrial C., Delye S. G., Buenestado A., Naline E., Papke R. & Devillier P. Role of nicotinic receptors in the regulation of cytokines production by human lung macrophages. (2012).
- [3] Actis-Goretta L., Ottaviani J. I. & Fraga C. G. Inhibition of angiotensin converting enzyme activity by flavanol-rich foods. *Journal of agricultural and food chemistry*, 54 (1), 229-234, (2006).
- [4] Akyüz E. *Polygonum bistorta ssp. carneum* bitki ekstraktlarının kromatografik yöntemlerle kimyasal bileşiminin belirlenmesi ve antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteleri PhD, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Trabzon, Turkey, (2007).
- [5] Alaoui-Jamali M. (Ed.). *Alternative and complementary therapies for cancer: Integrative approaches and discovery of conventional drugs*. Springer Science & Business Media. (2010).
- [6] Al-Tawfiq J. A., Momattin H., Dib J. & Memish Z. A. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: an observational study. *International Journal of Infectious Diseases*, 20, 42-46. (2014).
- [7] Altuner E. M. Y. & Çetin B. T. D. *Bazı karayosunu türlerinin antimikrobiyal aktivitesinin belirlenmesi*. PhD, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Turkey, (2008).
- [8] Alvarez D. F., King J. A., Weber D., Addison E., Liedtke W. & Townsley M. I. Transient receptor potential vanilloid 4-mediated disruption of the alveolar septal barrier: a novel mechanism of acute lung injury. *Circulation research*, 99 (9), 988-995, (2006).

- [9] Arends M. J. A. & Wyllie A. H. Apoptosis: mechanisms and roles in pathology. *Int Rev Exp Pathol*, 32, 223-254, (1991).
- [10] Arora P., Jafferany M., Lotti T., Sadoughifar R. & Goldust M. Learning from history: Coronavirus outbreaks in the past. *Dermatologic Therapy*, e13343, (2020).
- [11] Ayub K. & Hallett M. B. Ca²⁺ influx shutdown during neutrophil apoptosis: importance and possible mechanism. *Immunology*, 111 (1), 8, (2004).
- [12] Báez-Pagán C. A., Delgado-Vélez M. & Lasalde-Dominicci J. A. Activation of the macrophage $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor and control of inflammation. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 10 (3), 468-476, (2015).
- [13] Báez-Santos Y. M., John S. E. S. & Mesecar A. D. The SARS-coronavirus papain-like protease: structure, function and inhibition by designed antiviral compounds. *Antiviral research*, 115, 21-38, (2015).
- [14] Balakrishna S., Song W., Achanta S., Doran S. F., Liu B., Kaelberer M. M. & Eidam H. S. TRPV4 inhibition counteracts edema and inflammation and improves pulmonary function and oxygen saturation in chemically induced acute lung injury. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 307 (2), L158-L172, (2014).
- [15] Balasuriya B. N. & Rupasinghe H. V. Plant flavonoids as angiotensin converting enzyme inhibitors in regulation of hypertension. *Functional foods in health and disease*, 1 (5), 172-188, (2011).
- [16] Baldwin A. S. Series introduction: the transcription factor NF- κ B and human disease. *The Journal of clinical investigation*, 107 (1), 3-6, (2001).
- [17] Basso L. G., Vicente E. F., Crusca Jr, E., Cilli E. M. & Costa-Filho A. J. SARS-CoV fusion peptides induce membrane surface ordering and curvature. *Scientific reports*, 6, 37131, (2016).
- [18] Beckman J. S. & Crow J. P. Pathological implications of nitric oxide, superoxide and peroxynitrite formation. (1993).
- [19] Beckman J. S., Beckman T. W., Chen J., Marshall P. A. & Freeman B. A. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87 (4), 1620-1624, (1990).

- [20] Berry M., Gamiieldien J. & Fielding B. C. Identification of new respiratory viruses in the new millennium. *Viruses*, 7 (3), 996-1019, (2015).
- [21] Bogden J. D., Baker H., Frank O. S. C. A. R., Perez G. E. O. R. G. E., Kemp F., Bruening K. & Louria D. Micronutrient status and human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 587, 189, (1990).
- [22] Borovikova L. V., Ivanova S., Zhang M., Yang H., Botchkina G. I., Watkins L. R. & Tracey K. J. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*, 405 (6785), 458-462, (2000).
- [23] Bos E. C., Luytjes W., Van Der Meulen H., Koerten H. K. & Spaan W. J. The production of recombinant infectious DI-particles of a murine coronavirus in the absence of helper virus. *Virology*, 218 (1), 52-60, (1996).
- [24] Boughton-Smith N. K., Evans S. M., Laszlo F., Whittle B. J. & Moncada S. The induction of nitric oxide synthase and intestinal vascular permeability by endotoxin in the rat. *British journal of pharmacology*, 110 (3), 1189, (1993).
- [25] Bowie A. & O'Neill L. A. Oxidative stress and nuclear factor- κ B activation: a reassessment of the evidence in the light of recent discoveries. *Biochemical pharmacology*, 59 (1), 13-23, (2000).
- [26] Brécharde S. & Tschirhart E. J. Regulation of superoxide production in neutrophils: role of calcium influx. *Journal of leukocyte biology*, 84 (5), 1223-1237, (2008).
- [27] Brooks C. A., Barton L. S., Behm D. J., Eidam H. S., Fox R. M., Hammond M. & Patterson J. R. Discovery of GSK2798745: a clinical candidate for inhibition of transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4). *ACS medicinal chemistry letters*, 10 (8), 1228-1233, (2019).
- [28] Burnaz N. A. *Viburnum opulus ve V. orientale bitki ekstraktlarının kimyasal bileşimi ve biyolojik aktiviteleri*. PhD, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Trabzon, Turkey, (2007).
- [29] Butowt R. & Bilinska K. SARS-CoV-2: olfaction, brain infection, and the urgent need for clinical samples allowing earlier virus detection. *ACS Chemical Neuroscience*, 11 (9), 1200-1203, (2020).
- [30] Camini F. C., da Silva Caetano C. C., Almeida L. T. & de Brito Magalhaes C. L. Implications of oxidative stress on viral pathogenesis. *Archives of virology*, 162 (4), 907-917, (2017).

- [31] Cascella M., Rajnik M., Cuomo A., Dulebohn S. C. & Di Napoli R. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). In *Statpearls internet* . StatPearls Publishing, (2020).
- [32] Castaño-Rodríguez C., Honrubia J. M., Gutiérrez-Álvarez J., DeDiego M. L., Nieto-Torres J. L., Jimenez-Guardeño J. M. & Kochan G. Role of severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporins E, 3a, and 8a in replication and pathogenesis. *MBio*, 9 (3), (2018).
- [33] Catarino M. D., Talhi O., Rabahi A., Silva A. M. S. & Cardoso S. M. The antiinflammatory potential of flavonoids: Mechanistic aspects. In *Studies in Natural Products Chemistry* (Vol. 48, pp. 65-99). Elsevier, (2016).
- [34] Changeux J. P., Amoura Z., Rey F. A. & Miyara M. A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications. *Comptes Rendus. Biologies*, 343 (1), 33-39, (2020).
- [35] Channappanavar R. & Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. In *Seminars in immunopathology* (Vol. 39, No. 5, pp. 529-539). Springer Berlin Heidelberg. (2017).
- [36] Chen C. C., Krüger J., Sramala I., Hsu H. J., Henklein P., Chen Y. M. A. & Fischer W. B. ORF8a of SARS-CoV forms an ion channel: experiments and molecular dynamics simulations. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1808 (2), 572-579, (2011).
- [37] Chen C. Y., Ping Y. H., Lee H. C., Chen K. H., Lee Y. M., Chan Y. J. & Chen Y. M. A. Open reading frame 8a of the human severe acute respiratory syndrome coronavirus not only promotes viral replication but also induces apoptosis. *The Journal of infectious diseases*, 196 (3), 405-415, (2007).
- [38] Chen C., Yang S., Zhang M., Zhang Z., Zhang S. B., Wu B. & Zhang L. Triptolide mitigates radiation-induced pneumonitis via inhibition of alveolar macrophages and related inflammatory molecules. *Oncotarget*, 8 (28), 45133, (2017).
- [39] Chen Y., Guo Y., Pan Y. & Zhao Z. J. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochemical and biophysical research communications*. (2020).
- [40] Chen Z. & Nakamura T. Statistical evidence for the usefulness of Chinese medicine in the treatment of SARS. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 18 (7), 592-59410, (2004).

- [41] Choi H. J., Kim J. H., Lee C. H., Ahn Y. J., Song J. H., Baek S. H. & Kwon D. H. Antiviral activity of quercetin 7-rhamnoside against porcine epidemic diarrhea virus. *Antiviral Research*, 81 (1), 77-81, (2009).
- [42] Chrobot A. M., Szaflarska-Szczepanik A. & Drewa G. Antioxidant defense in children with chronic viral hepatitis B and C. *Medical Science Monitor*, 6 (4), 713-718, (2000).
- [43] ClinicalTrials.gov; Efficacy, Immunogenicity, and Safety of the Inactivated COVID-19 Vaccine (TURKOVAC) Versus the CoronaVac Vaccine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04942405>. Erişim Tarihi: 21.08.2021
- [44] ClinicalTrials.gov; U.S. National Library of Medicine. A First Time in Human Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of GSK2798745 in Healthy Subjects and Stable Heart Failure Patients. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02119260>. 2018 last updated September 27, 2018.
- [45] ClinicalTrials.gov; U.S. National Library of Medicine. A Study to Assess the Effectiveness and Side Effects of GSK2798745 in Participants With Chronic Cough. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03372603>. 2019 last updated October 2, 2019.
- [46] Cuzzocrea S., Riley D. P., Caputi A. P. & Salvemini D. Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. *Pharmacological reviews*, 53 (1), 135-159, (2001).
- [47] D'Amelia V., Aversano R., Chiaiese P. & Carputo D. The antioxidant properties of plant flavonoids: their exploitation by molecular plant breeding. *Phytochemistry Reviews*, 17 (3), 611-625, (2018).
- [48] Darnell J. E., Kerr I. M. & Stark G. R. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins. *Science*, 264 (5164), 1415-1421, (1994).
- [49] De Felice F. G., Tovar-Moll F., Moll J., Munoz D. P. & Ferreira S. T. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the Central Nervous System. *Trends in neurosciences*, (2020).
- [50] De Haan C. A. & Rottier P. J. Molecular interactions in the assembly of coronaviruses. *Advances in virus research*, 64, 165-230, (2005).

- [51] De Haan C. A., Vennema H. & Rottier P. J. Assembly of the coronavirus envelope: homotypic interactions between the M proteins. *Journal of virology*, 74 (11), 4967-4978, (2000).
- [52] de Jonge W. J., van der Zanden E. P., The F. O., Bijlsma M. F., van Westerloo D. J., Bennink R. J. & Boeckxstaens G. E. Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway. *Nature immunology*, 6 (8), 844-851, (2005).
- [53] De Wit E., Van Doremalen N., Falzarano D. & Munster V. J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 14 (8), 523, (2016).
- [54] DeDiego M. L., Álvarez E., Almazán F., Rejas M. T., Lamirande E., Roberts A. & Enjuanes L. A severe acute respiratory syndrome coronavirus that lacks the E gene is attenuated in vitro and in vivo. *Journal of virology*, 81 (4), 1701-1713, (2007).
- [55] DeDiego M. L., Nieto-Torres J. L., Jiménez-Guardeño J. M., Regla-Nava J. A., Alvarez E., Oliveros J. C. & Enjuanes L. Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein regulates cell stress response and apoptosis. *PLoS pathog*, 7 (10), e1002315, (2011).
- [56] Delgado-Roche L. & Mesta F. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. *Archives of Medical Research*, (2020).
- [57] Ding L., Zhao X., Huang Y., Du Q., Dong F., Zhang H. & Tong D. Regulation of ROS in transmissible gastroenteritis virus-activated apoptotic signaling. *Biochemical and biophysical research communications*, 442 (1-2), 33-37, (2013).
- [58] Direskeneli H. Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Annals of the rheumatic diseases*, 60 (11), 996-1002, (2001).
- [59] Dix T. A., Hess K. M., Medina M. A., Sullivan R. W., Tilly S. L. & Webb T. L. Mechanism of site-selective DNA nicking by the hydrodioxyl (perhydroxyl) radical. *Biochemistry*, 35 (14), 4578-4583, (1996).
- [60] Do Carmo S., Jacomy H., Talbot P. J. & Rassart E. Neuroprotective effect of apolipoprotein D against human coronavirus OC43-induced encephalitis in mice. *Journal of Neuroscience*, 28 (41), 10330-10338, (2008).
- [61] Dong W., Wei X., Zhang F., Hao J., Huang F., Zhang C. & Liang W. A dual character of flavonoids in influenza A virus replication and spread through modulating

cell-autonomous immunity by MAPK signaling pathways. *Scientific reports*, 4, 7237, (2014).

[62] Droy-Lefaix M. T., Drouet Y., Geraud G., Hosford D. & Braquet P. Superoxide dismutase (SOD) and the PAF-antagonist (BN 52021) reduce small intestinal damage induced by ischemia-reperfusion. *Free radical research communications*, 13 (1), 725-735, (1991).

[63] Dutta B., Arya R. K., Goswami R., Alharbi M. O., Sharma S. & Rahaman S. O. Role of macrophage TRPV4 in inflammation. *Laboratory investigation*, 1-8, (2019).

[64] Echtermeyer F., Eberhardt M., Risser L., Herzog C., Gueler F., Khalil M. & Leffler A. Acetaminophen-induced liver injury is mediated by the ion channel TRPV4. *The FASEB Journal*, 33 (9), 10257-10268, (2019).

[65] ERTUĞ F. Wild edible plants of the Bodrum area (Muğla, Turkey). *Turkish Journal of Botany*, 28 (1-2), 161-174, (2004).

[66] Fantone J. C. & Ward P. Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte-dependent inflammatory reactions. *The american journal of pathology*, 107 (3), 395, (1982).

[67] Favreau D. J., Meessen-Pinard M., Desforges M. & Talbot P. J. Human coronavirus-induced neuronal programmed cell death is cyclophilin d dependent and potentially caspase dispensable. *Journal of virology*, 86 (1), 81-93, (2012).

[68] Fehr A. R. & Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. In *Coronaviruses* (pp. 1-23). Humana Press, New York, NY. (2015).

[69] Ferron F., Subissi L., De Morais A. T. S., Le N. T. T., Sevajol M., Gluais L. & Imbert I. Structural and molecular basis of mismatch correction and ribavirin excision from coronavirus RNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115 (2), E162-E171, (2018).

[70] Feske S., Wulff H. & Skolnik E. Y. Ion channels in innate and adaptive immunity. *Annual review of immunology*, 33, 291-353, (2015).

[71] Fung T. S., Huang M. & Liu D. X. Coronavirus-induced ER stress response and its involvement in regulation of coronavirus–host interactions. *Virus research*, 194, 110-123, (2014).

[72] Galluzzi L., Kepp O. & Kroemer G. Mitochondria: master regulators of danger signalling. *Nature reviews Molecular cell biology*, 13 (12), 780-788, (2012).

- [73] Gandhirajan R. K., Meng S., Chandramoorthy H. C., Mallilankaraman K., Mancarella S., Gao H. & Koch W. J. Blockade of NOX2 and STIM1 signaling limits lipopolysaccharide-induced vascular inflammation. *The Journal of clinical investigation*, 123 (2), (2013).
- [74] Ganfornina M. D., Do Carmo S., Lora J. M., Torres-Schumann S., Vogel M., Allhorn M. & Sanchez D. Apolipoprotein D is involved in the mechanisms regulating protection from oxidative stress. *Aging cell*, 7 (4), 506-515, (2008).
- [75] Goldenberg N. M., Ravindran K. & Kuebler W. M. TRPV4: physiological role and therapeutic potential in respiratory diseases. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 388 (4), 421-436, (2015).
- [76] Gordon C. J., Tchesnokov E. P., Feng J. Y., Porter D. P. & Götte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Biological Chemistry*, 295 (15), 4773-4779, (2020).
- [77] Goyal N., Skrdla P., Schroyer R., Kumar S., Fernando D., Oughton A. & Cheriyan J. Clinical pharmacokinetics, safety, and tolerability of a novel, first-in-class TRPV4 ion channel inhibitor, GSK2798745, in healthy and heart failure subjects. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 19 (3), 335-342, (2019).
- [78] Gralinski L. E. & Baric R. S. Molecular pathology of emerging coronavirus infections. *The Journal of pathology*, 235 (2), 185-195, (2015).
- [79] Gravier-Hernández R., Gil-del Valle L., Valdes-Alonso L., Hernández-Ayala N., Bermúdez-Alfonso Y., Hernández-Requejo D. & Hernández-González-Abreu M. C. Oxidative stress in hepatitis C virus–human immunodeficiency virus co-infected patients. *Annals of Hepatology*, 19 (1), 92-98, (2020).
- [80] Guerrero L., Castillo J., Quiñones M., Garcia-Vallvé S., Arola L., Pujadas G. & Muguerza B. Inhibition of angiotensin-converting enzyme activity by flavonoids: structure-activity relationship studies. *PloS one*, 7 (11), e49493, (2012).
- [81] Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug development research*, (2020).
- [82] Haglind E., Xia G. U. A. N. G. C. H. I. & Rylander R. Effects of antioxidants and PAF receptor antagonist in intestinal shock in the rat. *Circulatory shock*, 42 (2), 83-91, (1994).

- [83] Hamanaka K., Jian M. Y., Townsley M. I., King J. A., Liedtke W., Weber D. S. & Parker J. C. TRPV4 channels augment macrophage activation and ventilator-induced lung injury. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 299 (3), L353-L362, (2010).
- [84] Hamanaka K., Jian M. Y., Weber D. S., Alvarez D. F., Townsley M. I., Al-Mehdi A. B. & Parker J. C. TRPV4 initiates the acute calcium-dependent permeability increase during ventilator-induced lung injury in isolated mouse lungs. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 293 (4), L923-L932, (2007).
- [85] He L., He T., Farrar S., Ji L., Liu T. & Ma X. Antioxidants maintain cellular redox homeostasis by elimination of reactive oxygen species. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 44 (2), 532-553, (2017).
- [86] Heiner I., Eisfeld J. & Lückhoff A. Role and regulation of TRP channels in neutrophil granulocytes. *Cell calcium*, 33 (5-6), 533-540, (2003).
- [87] Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C. & Anheim M. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *New England Journal of Medicine*, (2020).
- [88] Hemida M. G., Perera R. A., Wang P., Alhammadi M. A., Siu L. Y., Li M. & Peiris M. Middle East Respiratory Syndrome (MERS) coronavirus seroprevalence in domestic livestock in Saudi Arabia, 2010 to 2013. *Eurosurveillance*, 18(50), 20659, (2013).
- [89] Ho T. Y., Wu S. L., Chen J. C., Li C. C. & Hsiang C. Y. Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction. *Antiviral research*, 74 (2), 92-101, (2007).
- [90] Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S. & Müller M. A. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, (2020).
- [91] Hu G. & Christman J. W. Alveolar Macrophages in Lung Inflammation and Resolution. *Frontiers in immunology*, 10, 2275, (2019).
- [92] Huh D., Leslie D. C., Matthews B. D., Fraser J. P., Jurek S., Hamilton G. A. & Ingber D. E. A human disease model of drug toxicity-induced pulmonary edema in a lung-on-a-chip microdevice. *Science translational medicine*, 4 (159), 159ra147-159ra147, (2012).
- [93] Huotari J. & Helenius A. Endosome maturation. *The EMBO journal*, 30 (17), 3481-3500, (2011).

- [94] Hussell T. & Bell T. J. Alveolar macrophages: plasticity in a tissue-specific context. *Nature reviews immunology*, 14 (2), 81-93, (2014).
- [95] Imai Y., Kuba K., Neely G. G., Yaghubian-Malhami R., Perkmann T., van Loo G. & Liu H. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. *Cell*, 133 (2), 235-249, (2008).
- [96] Inoue Y., Tanaka N., Tanaka Y., Inoue S., Morita K., Zhuang M. & Sugamura K. Clathrin-dependent entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into target cells expressing ACE2 with the cytoplasmic tail deleted. *Journal of virology*, 81 (16), 8722-8729, (2007).
- [97] Ischiropoulos H., Zhu L. & Beckman J. S. Peroxynitrite formation from macrophage-derived nitric oxide. *Archives of biochemistry and biophysics*, 298 (2), 446-451, (1992).
- [98] Ivanov K. A., Thiel V., Dobbe J. C., Van Der Meer Y., Snijder E. J. & Ziebuhr J. Multiple enzymatic activities associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus helicase. *Journal of virology*, 78 (11), 5619-5632, (2004).
- [99] Iwata-Yoshikawa N., Okamura T., Shimizu Y., Hasegawa H., Takeda M. & Nagata N. TMPRSS2 contributes to virus spread and immunopathology in the airways of murine models after coronavirus infection. *Journal of virology*, 93 (6), (2019).
- [100] Jimenez-Guardeño J. M., Nieto-Torres J. L., DeDiego M. L., Regla-Nava J. A., Fernandez-Delgado R., Castaño-Rodríguez C. & Enjuanes L. The PDZ-binding motif of severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein is a determinant of viral pathogenesis. *PLoS Pathog*, 10 (8), e1004320, (2014).
- [101] Jones D. P. Redefining oxidative stress. *Antioxidants & redox signaling*, 8 (9-10), 1865-1879, (2006).
- [102] Joshi N., Walter J. M. & Misharin A. V. Alveolar macrophages. *Cellular immunology*, 330, 86-90, (2018).
- [103] Kim D. W., Seo K. H., Curtis-Long M. J., Oh K. Y., Oh J. W., Cho J. K. & Park K. H. Phenolic phytochemical displaying SARS-CoV papain-like protease inhibition from the seeds of *Psoralea corylifolia*. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 29 (1), 59-63, (2014).
- [104] Kim S. J., Um J. Y., Hong S. H. & Lee J. Y. Anti-inflammatory activity of hyperoside through the suppression of nuclear factor- κ B activation in mouse peritoneal

macrophages. *The American journal of Chinese medicine*, 39 (01), 171-181, 318 (4), L723-L741, (2011).

[105] Kotiadis V. N., Duchen M. R. & Osellame L. D. Mitochondrial quality control and communications with the nucleus are important in maintaining mitochondrial function and cell health. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1840 (4), 1254-1265, (2014).

[106] Kökçam I. & Nazıroğlu M. Effects of vitamin E supplementation on blood antioxidants levels in patients with Behçet's disease. *Clinical biochemistry*, 35 (8), 633-639, (2002).

[107] Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan, B. & Bao L. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature medicine*, 11 (8), 875-879, (2005).

[108] Kuebler W. M., Jordt S. E. & Liedtke W. B. Urgent reconsideration of lung edema as a preventable outcome in COVID-19: Inhibition of TRPV4 represents a promising and feasible approach. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 318 (6), L1239-L1243, (2020).

[109] Kuo L. & Masters P. S. The small envelope protein E is not essential for murine coronavirus replication. *Journal of virology*, 77 (8), 4597-4608, (2003).

[110] Lai A. L., Millet J. K., Daniel S., Freed J. H. & Whittaker G. R. The SARS-CoV fusion peptide forms an extended bipartite fusion platform that perturbs membrane order in a calcium-dependent manner. *Journal of molecular biology*, 429 (24), 3875-3892, (2017).

[111] Lai C. C., Liu Y. H., Wang C. Y., Wang Y. H., Hsueh S. C., Yen M. Y. & Hsueh P. R. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARSCoV-2): facts and myths. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. (2020).

[112] Le Bert N., Tan A. T., Kunasegaran K., Tham C. Y., Hafezi M., Chia A. & Chia W. N. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature*, 584 (7821), 457-462, (2020).

[113] Ledford H. What the immune response to the coronavirus says about the prospects for a vaccine. *Nature*, 585 (7823), 20-21, (2020).

- [114] LeJeune T. M., Tsui H. Y., Parsons L. B., Miller G. E., Whitted C., Lynch K. E. & Adams C. B. Mechanism of action of two flavone isomers targeting cancer cells with varying cell differentiation status. *PLoS One*, 10 (11), e0142928, (2015).
- [115] Letko M., Marzi A. & Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nature microbiology*, 5 (4), 562-569, (2020).
- [116] Levy D. E. & Lee C. K. What does Stat3 do? *The Journal of clinical investigation*, 109 (9), 1143-1148, (2002).
- [117] Li J., Wen A. M., Potla R., Benshirim E., Seebarran A., Benz M. A. & Levy O. AAV-mediated gene therapy targeting TRPV4 mechanotransduction for inhibition of pulmonary vascular leakage. *APL bioengineering*, 3 (4), 046103, (2019).
- [118] Li Y. C., Bai W. Z. & Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of medical virology*, 92 (6), 552-555, (2020).
- [119] Li Y., Ferrante A., Poulos A. & Harvey D. P. Neutrophil oxygen radical generation. Synergistic responses to tumor necrosis factor and mono/polyunsaturated fatty acids. *The Journal of clinical investigation*, 97 (7), 1605-1609, (1996).
- [120] Liang J. Q., Fang S., Yuan Q., Huang M., Chen R. A., Fung T. S. & Liu D. X. N-Linked glycosylation of the membrane protein ectodomain regulates infectious bronchitis virus-induced ER stress response, apoptosis and pathogenesis. *Virology*, 531, 48-56, (2019).
- [121] Liang W., He L., Ning P., Lin J., Li H., Lin Z. & Zhang Y. (+)-Catechin inhibition of transmissible gastroenteritis coronavirus in swine testicular cells is involved its antioxidation. *Research in veterinary science*, 103, 28-33, (2015).
- [122] Lim K. P. & Liu D. X. The missing link in coronavirus assembly retention of the avian coronavirus infectious bronchitis virus envelope protein in the pre-golgi compartments and physical interaction between the envelope and membrane proteins. *Journal of Biological Chemistry*, 276 (20), 17515-17523, (2001).
- [123] Liu D. X. & Inglis S. C. Association of the infectious bronchitis virus 3c protein with the virion envelope. *Virology*, 185 (2), 911-917, (1991).
- [124] Liu D. X., Cavanagh D., Green P. & Inglis S. C. A polycistronic mRNA specified by the coronavirus infectious bronchitis virus. *Virology*, 184 (2), 531-544, (1991).

- [125] Liu D. X., Yuan Q. & Liao Y. Coronavirus envelope protein: a small membrane protein with multiple functions. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 64 (16), 2043-2048, (2007).
- [126] Liu T., Zhang L., Joo D. & Sun S. C. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal transduction and targeted therapy*, 2 (1), 1-9, (2017).
- [127] Long Q. X., Liu B. Z., Deng H. J., Wu G. C., Deng K., Chen Y. K. & Wang D. Q. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nature medicine*, 1-4, (2020).
- [128] Lu B., Kwan K., Levine Y. A., Olofsson P. S., Yang H., Li, J. & Tracey K. J. α 7 nicotinic acetylcholine receptor signaling inhibits inflammasome activation by preventing mitochondrial DNA release. *Molecular medicine*, 20 (1), 350-358, (2014).
- [129] Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. & Bi Y. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 395 (10224), 565-574, (2020).
- [130] Lu W., Zheng B. J., Xu K., Schwarz W., Du L., Wong C. K. & Sun B. Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus 3a protein forms an ion channel and modulates virus release. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103 (33), 12540-12545, (2006).
- [131] Luo S., Zhang X. & Xu H. Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18 (7), 1636, (2020).
- [132] Mangan D. F., Welch G. R. & Wahl S. M. Lipopolysaccharide, tumor necrosis factor-alpha, and IL-1 beta prevent programmed cell death (apoptosis) in human peripheral blood monocytes. *The Journal of Immunology*, 146 (5), 1541-1546, (1991).
- [133] Martín J. F. B., Jiménez J. L. & MuEóz-Fernández A. Pentoxifylline and severe acute respiratory syndrome (SARS): a drug to be considered. *Medical Science Monitor*, 9 (6), SR29-SR34, (2003).
- [134] Masters P. S. The molecular biology of coronaviruses. *Advances in virus research*, 66, 193-292, (2006).
- [135] Mateus J., Grifoni A., Tarke A., Sidney J., Ramirez S. I., Dan J. M. & Mallal S. (4). August 2020. Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. *Science doi*, 10, (2020).

- [136] Mayo Clinic. Different types of COVID-19 vaccines: How they work. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/different-types-of-covid-19-vaccines/art-20506465>. Erişim Tarihi: 23.08.2021
- [137] McBride R., Van Zyl M. & Fielding B. C. The coronavirus nucleocapsid is a multifunctional protein. *Viruses*, 6 (8), 2991-3018, (2014).
- [138] McCord J. M. Oxygen-derived free radicals. *New horizons (Baltimore, Md.)*, 1 (1), 70, (1993).
- [139] McKee D. L., Sternberg A., Stange U., Laufer S. & Naujokat C. Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. *Pharmacological Research*, 104859. (2020).
- [140] Menegazzi M., Di Paola R., Mazzon E., Muià C., Genovese T., Crisafulli C. & Cuzzocrea S. Hypericum perforatum attenuates the development of carrageenan-induced lung injury in mice. *Free Radical Biology and Medicine*, 40 (5), 740-753, (2006).
- [141] Menendez J. A. Metformin and SARS-CoV-2: mechanistic lessons on air pollution to weather the cytokine/thrombotic storm in COVID-19. *Aging*, 12 (10), (2020).
- [142] Michalick L. & Kuebler W. M. TRPV4—a missing link between mechanosensation and immunity. *Frontiers in Immunology*, 11, (2020).
- [143] Michalick L., Erfinanda L., Weichelt U., van der Giet M., Liedtke W. & Kuebler W. M. Transient Receptor Potential Vanilloid 4 and Serum Glucocorticoid-regulated Kinase 1 Are Critical Mediators of Lung Injury in Overventilated Mice In Vivo. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 126 (2), 300-311, (2017).
- [144] Miller J., Bruen C., Schnaus M., Zhang J., Ali S., Lind A. & Hebbbar S. Auxora versus standard of care for the treatment of severe or critical COVID-19 pneumonia: results from a randomized controlled trial. *Critical Care*, 24 (1), 1-9, (2020).
- [145] Millet J. K. & Whittaker G. R. Host cell proteases: Critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus research*, 202, 120-134, (2015).
- [146] Miroshnychenko K. & Shestopalova A. V. Combined use of amentoflavone and ledipasvir could interfere with binding of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 to ACE2: the results of molecular docking study. (2020).

- [147] Morty R. E. & Kuebler W. M. TRPV4: an exciting new target to promote alveolocapillary barrier function. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 307 (11), L817-L821, (2014).
- [148] Navarese E. P., Musci R. L., Frediani L., Gurbel, P. A. & Kubica J. Ion channel inhibition against COVID-19: A novel target for clinical investigation. *Cardiology Journal*, 27(4), 421-424, (2020).
- [149] Nazıroğlu M. New molecular mechanisms on the activation of TRPM2 channels by oxidative stress and ADP-ribose. *Neurochemical research*, 32 (11), 1990-2001, (2007).
- [150] Nazıroğlu M. TRPM2 cation channels, oxidative stress and neurological diseases: where are we now? *Neurochemical research*, 36 (3), 355-366, (2011).
- [151] Nazıroğlu M., Dikici D. M. & Dursun Ş. Role of oxidative stress and Ca²⁺ signaling on molecular pathways of neuropathic pain in diabetes: focus on TRP channels. *Neurochemical research*, 37 (10), 2065-2075, (2012).
- [152] Nieto-Torres J. L., DeDiego M. L., Verdiá-Báguena C., Jimenez-Guardeño J. M., Regla-Nava J. A., Fernandez-Delgado, R. & Enjuanes L. Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. *PLoS Pathog*, 10 (5), e1004077, (2014).
- [153] Nieto-Torres J. L., Verdiá-Báguena C., Jimenez-Guardeño J. M., Regla-Nava J. A., Castaño-Rodríguez C., Fernandez-Delgado R. & Enjuanes L. Severe acute respiratory syndrome coronavirus E protein transports calcium ions and activates the NLRP3 inflammasome. *Virology*, 485, 330-339, (2015).
- [154] Ou X., Liu Y., Lei X., Li P., Mi D., Ren L. & Xiang Z. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nature communications*, 11 (1), 1-12, (2020).
- [155] Öztürk H. *Jurinea consanguinea'nın antioksidan ve antibakteriyel aktivitesinin belirlenmesi*. MSc, Trakya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Edirne, Turkey, (2009).
- [156] Pairet N., Mang S., Fois G., Keck M., Kühnbach M., Gindele J. & Lamb D. J. TRPV4 inhibition attenuates stretch-induced inflammatory cellular responses and lung barrier dysfunction during mechanical ventilation. *PloS one*, 13 (4), e0196055, (2018).
- [157] Panche A. N., Diwan A. D. & Chandra S. R. Flavonoids: an overview. *Journal of nutritional science*, 5, (2016).

- [158] Paraskevis D., Kostaki E. G., Magiorkinis G., Panayiotakopoulos G., Sourvinos G. & Tsiodras S. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infection, Genetics and Evolution*, 79, 104212, (2020).
- [159] Pehote G. & Vij N. Autophagy Augmentation to Alleviate Immune Response Dysfunction and Resolve Respiratory and COVID-19 Exacerbations. *Cells*, 9 (9), 1952, (2020).
- [160] Peters R. T., Liao S. M. & Maniatis T. IKK ϵ is part of a novel PMA-inducible I κ B kinase complex. *Molecular cell*, 5 (3), 513-522, (2000).
- [161] Pfitzner E., Kliem S., Baus D. & Litterst M. C. The role of STATs in inflammation and inflammatory diseases. *Current pharmaceutical design*, 10 (23), 2839-2850, (2004).
- [162] Pisoschi A. M. & Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European journal of medicinal chemistry*, 97, 55-74, (2015).
- [163] Prompetchara E., Ketloy C. & Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 3(1), 1-9, (2020).
- [164] Pryor P. R., Mullock B. M., Bright N. A., Gray S. R. & Luzio J. P. The role of intraorganellar Ca²⁺ in late endosome–lysosome heterotypic fusion and in the reformation of lysosomes from hybrid organelles. *The Journal of cell biology*, 149 (5), 1053-1062, (2000).
- [165] Qian Z., Dominguez S. R. & Holmes K. V. Role of the spike glycoprotein of human Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in virus entry and syncytia formation. *PloS one*, 8 (10), e76469, (2013).
- [166] Rabaan A. A., Al-Ahmed S. H., Sah R., Tiwari R., Yattoo M. I., Patel S. K. & Bonilla-Aldana D. K. SARS-CoV-2/COVID-19 and Advances in Developing Potential Therapeutics and Vaccines to Counter this Emerging Pandemic Virus—A Review. (2020).
- [167] Rabi F. A., Al Zoubi M. S., Kasasbeh G. A., Salameh D. M. & Al-Nasser A. D. SARS-CoV-2 and coronavirus disease 2019: what we know so far. *Pathogens*, 9 (3), 231, (2020).

- [168] Radovanovic D., Rizzi M., Pini S., Saad M., Chiumello D. A. & Santus P. Helmet CPAP to treat acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19: a management strategy proposal. *Journal of clinical medicine*, 9 (4), 1191, (2020).
- [169] Raffaello A., Mammucari C., Gherardi G. & Rizzuto R. Calcium at the center of cell signaling: interplay between endoplasmic reticulum, mitochondria, and lysosomes. *Trends in biochemical sciences*, 41 (12), 1035-1049, (2016).
- [170] Rayees S., Joshi J. C., Tauseef M., Anwar M., Baweja S., Rochford I. & Mehta D. PAR2-mediated cAMP generation suppresses TRPV4-dependent Ca²⁺ signaling in alveolar macrophages to resolve TLR4-induced inflammation. *Cell reports*, 27 (3), 793-805, (2019).
- [171] Reed J. C. Bcl-2 and the regulation of programmed cell death. *The Journal of cell biology*, 124 (1-2), 1-6, (1994).
- [172] Reshi M. L., Su Y. C. & Hong J. R. RNA viruses: ROS-mediated cell death. *International journal of cell biology*, 2014. (2014).
- [173] Rodda L. B., Netland J., Shehata L., Pruner K. B., Morawski P. M., Thouvenel C. & Fahning M. L. Functional SARS-CoV-2-specific immune memory persists after mild COVID-19. *medRxiv*. (2020).
- [174] Salvemini D., Jensen M. P., Riley D. P. & Misko T. P. Therapeutic manipulations of peroxynitrite. *Drug news & perspectives*, 11 (4), 204, (1998).
- [175] Salvemini D., Mazzon E., Dugo L., Riley D. P., Serraino I., Caputi A. P. & Cuzzocrea S. Pharmacological manipulation of the inflammatory cascade by the superoxide dismutase mimetic, M40403. *British journal of pharmacology*, 132 (4), 815-827, (2001).
- [176] Scheraga R. G., Abraham S., Grove L. M., Southern B. D., Crish J. F., Perelas A. & Olman M. A. TRPV4 Protects the lung from bacterial pneumonia via MAPK molecular pathway switching. *The Journal of Immunology*, 204 (5), 1310-1321, (2020).
- [177] Scheraga R. G., Abraham S., Niese K. A., Southern B. D., Grove L. M., Hite R. D. & Olman M. A. TRPV4 mechanosensitive ion channel regulates lipopolysaccharide-stimulated macrophage phagocytosis. *The Journal of Immunology*, 196 (1), 428-436, (2016).
- [178] Schoeman D. & Fielding B. C. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology journal*, 16 (1), 1-22, (2019).

- [179] Schreck R. M. B. M., Meier B., Männel D. N., Dröge W. & Baeuerle P. A. Dithiocarbamates as potent inhibitors of nuclear factor kappa B activation in intact cells. *The Journal of experimental medicine*, 175 (5), 1181-1194, (1992).
- [180] Schwartz M. D., Moore E. E., Moore F. A., Shenkar R., Moine P., Haenel J. B. & Abraham E. Nuclear factor-kappa B is activated in alveolar macrophages from patients with acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine*, 24 (8), 1285-1292, (1996).
- [181] Seeley E. J., Rosenberg P. & Matthay M. A. Calcium flux and endothelial dysfunction during acute lung injury: a STIMulating target for therapy. *The Journal of clinical investigation*, 123 (3), 1015-1018, (2013).
- [182] Sell T. S., Belkacemi T., Flockerzi V. & Beck A. Protonophore properties of hyperforin are essential for its pharmacological activity. *Scientific reports*, 4, 7500, (2014).
- [183] Sena L. A. & Chandel N. S. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Molecular cell*, 48 (2), 158-167, (2012).
- [184] Seow J., Graham C., Merrick B., Acors S., Steel K. J. A., Hemmings O. & Galao R. Longitudinal evaluation and decline of antibody responses in SARS-CoV-2 infection. medRxiv. *Google Scholar*. (2020).
- [185] Seth R. K., Das S., Dattaroy D., Chandrashekar V., Alhasson F., Michelotti G. & Liedtke W. TRPV4 activation of endothelial nitric oxide synthase resists nonalcoholic fatty liver disease by blocking CYP2E1-mediated redox toxicity. *Free Radical Biology and Medicine*, 102, 260-273, (2017).
- [186] Sette A. & Crotty S. Pre-existing immunity to SARS-CoV-2: the knowns and unknowns. *Nature Reviews Immunology*, 20 (8), 457-458, (2020).
- [187] Shadrick W. R., Ndjomou J., Kolli R., Mukherjee S., Hanson A. M. & Frick D. N. Discovering new medicines targeting helicases: challenges and recent progress. *Journal of biomolecular screening*, 18 (7), 761-781, (2013).
- [188] Shang J., Ye G., Shi K., Wan Y., Luo C., Aihara H. & Li F. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*, 581 (7807), 221-224, (2020).
- [189] Siddiqi H. K. & Mehra M. R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 39 (5), 405, (2020).

- [190] Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox biology*, 4, 180-183, (2015).
- [191] Simmons G., Gosalia D. N., Rennekamp A. J., Reeves J. D., Diamond S. L. & Bates P. Inhibitors of cathepsin L prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus entry. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102 (33), 11876-11881, (2005).
- [192] Skariyachan S., Challapilli S. B., Packirisamy S., Kumargowda S. T. & Sridhar V. S. Recent aspects on the pathogenesis mechanism, animal models and novel therapeutic interventions for Middle East respiratory syndrome coronavirus infections. *Frontiers in microbiology*, 10, 569, (2019).
- [193] Solnier J., Martin L., Bhakta S. & Bucar F. Flavonoids as novel efflux pump inhibitors and antimicrobials against both environmental and pathogenic intracellular mycobacterial species. *Molecules*, 25 (3), 734, (2020).
- [194] Song J. H., Shim J. K. & Choi H. J. Quercetin 7-rhamnoside reduces porcine epidemic diarrhea virus replication via independent pathway of viral induced reactive oxygen species. *Virology journal*, 8 (1), 1-6, (2011).
- [195] Stauderman K. A. CRAC channels as targets for drug discovery and development. *Cell Calcium*, 74, 147-159, (2018).
- [196] Stauderman K., Miller J., Chaudhry K., Sabagha N., Wilson K., Hope H. & Hebbar S. Pharmacodynamic (PD)/Pharmacokinetic (PK) Study of CM4620 Injectable Emulsion in Patients With Acute Pancreatitis. In *PANCREAS* (Vol. 48, No. 10, pp. 1527-1527). TWO COMMERCE SQ, 2001 MARKET ST, PHILADELPHIA, PA 19103 USA: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS. (2019, November).
- [197] Stewart G. M., Johnson B. D., Sprecher D. L., Reddy Y. N., Obokata M., Goldsmith S. & Borlaug B. A. Targeting pulmonary capillary permeability to reduce lung congestion in heart failure: a randomized, controlled pilot trial. *European Journal of Heart Failure*. (2020).
- [198] Straus M. R., Tang T., Lai A. L., Flegel A., Bidon M., Freed J. H. & Whittaker G. R. Ca²⁺ ions promote fusion of Middle East Respiratory Syndrome coronavirus with host cells and increase infectivity. *Journal of Virology*. (2020).
- [199] Sunderman Sr, F. W. The extended therapeutic role of dithiocarb (sodium diethyldithiocarbamate) from nickel poisoning to AIDS. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 22 (4), 245-248, (1992).

- [200] T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Aşısı Bilgilendirme Platformu. <https://covid19asi.saglik.gov.tr/EN-80240/covid-19-vaccine-production-technologies.html>. Erişim Tarihi: 23.08.2021
- [201] Tan W. & Aboulhosn J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease. *International Journal of Cardiology*. (2020).
- [202] Tang T., Bidon M., Jaimes J. A., Whittaker G. R. & Daniel S. Coronavirus membrane fusion mechanism offers as a potential target for antiviral development. *Antiviral research*, 104792, (2020).
- [203] Tekerlek P. *Bazı bryofit türlerinin antimikrobiyal aktivitesinin belirlenmesi*. MSc, Niğde Üniversitesi, Niğde, Turkey, (2013).
- [204] Thompson C. B. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science*, 267 (5203), 1456-1462, (1995).
- [205] Thorneloe K. S., Cheung M., Bao W., Alsaïd H., Lenhard S., Jian M. Y. & Gordon E. An orally active TRPV4 channel blocker prevents and resolves pulmonary edema induced by heart failure. *Science translational medicine*, 4 (159), 159ra148-159ra148, (2012).
- [206] Tomar P. P. S. & Arkin I. T. SARS-CoV-2 E protein is a potential ion channel that can be inhibited by Gliclazide and Memantine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 530 (1), 10-14, (2020).
- [207] Vadász I. & Sznajder J. I. Gas exchange disturbances regulate alveolar fluid clearance during acute lung injury. *Frontiers in immunology*, 8, 757, (2017).
- [208] Van Der Hoek L. Human coronaviruses: what do they cause? *Antiviral therapy*, 12 (4 B), (2007).
- [209] Venkataraman S., Prasad B. V. & Selvarajan R. RNA dependent RNA polymerases: insights from structure, function and evolution. *Viruses*, 10 (2), 76, (2018).
- [210] Vennema H., Godeke G. J., Rossen J. W., Voorhout W. F., Horzinek M. C., Opstelten D. J. & Rottier P. J. Nucleocapsid-independent assembly of coronavirus-like particles by co-expression of viral envelope protein genes. *The EMBO journal*, 15 (8), 2020-2028, (1996).

- [211] Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A. & Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *European Journal of Internal Medicine*. (2020).
- [212] Verdiá-Báguena C., Nieto-Torres J. L., Alcaraz A., DeDiego M. L., Torres J., Aguilera V. M. & Enjuanes L. Coronavirus E protein forms ion channels with functionally and structurally-involved membrane lipids. *Virology*, 432 (2), 485-494, (2012).
- [213] Waldron R. T., Chen Y., Pham H., Go A., Su H. Y., Hu C. & Ramos S. The Orai Ca²⁺ channel inhibitor CM4620 targets both parenchymal and immune cells to reduce inflammation in experimental acute pancreatitis. *The Journal of physiology*, 597 (12), 3085-3105, (2019).
- [214] Walls A. C., Park Y. J., Tortorici M. A., Wall A., McGuire A. T. & Velesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*, (2020).
- [215] Wang C., Xie J., Zhao L., Fei X., Zhang H., Tan Y. & Zhang Y. Alveolar macrophage activation and cytokine storm in the pathogenesis of severe COVID-19. (2020b).
- [216] Wang G., Zhang J., Xu C., Han X., Gao Y. & Chen H. Inhibition of SOCs attenuates acute lung injury induced by severe acute pancreatitis in rats and PMVECs injury induced by lipopolysaccharide. *Inflammation*, 39 (3), 1049-1058, (2016).
- [217] Wang H. K., Xia Y., Yang Z. Y., Natschke S. L. M. & Lee K. H. Recent advances in the discovery and development of flavonoids and their analogues as antitumor and anti-HIV agents. In *Flavonoids in the living system* (pp. 191-225). Springer, Boston, MA, (1998).
- [218] Wang H., Yu M., Ochani M., Amella C. A., Tanovic M., Susarla S. & Al-Abed Y. Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*, 421 (6921), 384-388, (2003).
- [219] Wang W., Lin X. D., Guo W. P., Zhou R. H., Wang M. R. Wang, C. Q. & Holmes E. C. Discovery, diversity and evolution of novel coronaviruses sampled from rodents in China. *Virology*, 474, 19-27, (2015b).
- [220] Wen L., Voronina S., Javed M. A., Awais M., Szatmary P., Latawiec D. & Begg M. Inhibitors of ORAI1 prevent cytosolic calcium-associated injury of human pancreatic acinar cells and acute pancreatitis in 3 mouse models. *Gastroenterology*, 149 (2), 481-492, (2015).

- [221] Willette R. N., Bao W., Nerurkar S., Yue T. L., Doe C. P., Stankus G. & Sulpizio A. Systemic activation of the transient receptor potential vanilloid subtype 4 channel causes endothelial failure and circulatory collapse: Part 2. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 326 (2), 443-452, (2008).
- [222] Wrapp D., Wang N., Corbett K. S., Goldsmith J. A., Hsieh C. L., Abiona O. & McLellan J. S. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367 (6483), 1260-1263, (2020).
- [223] Wu C., Liu Y., Yang Y., Zhang P., Zhong W., Wang Y. & Zheng M. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, (2020).
- [224] Wu D. & Yang X. O. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, (2020).
- [225] Wu S., Zhang Y., Ren F., Qin Y., Liu J., Liu J. & Zhang H. Structure–affinity relationship of the interaction between phenolic acids and their derivatives and β -lactoglobulin and effect on antioxidant activity. *Food chemistry*, 245, 613-619, (2018).
- [226] Wu Y. H., Tseng C. P., Cheng M. L., Ho H. Y., Shih S. R. & Chiu D. T. Y. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency enhances human coronavirus 229E infection. *The Journal of infectious diseases*, 197 (6), 812-816, (2008).
- [227] Xia Z. F., HoUyoak M., Barrow R. E., He F., Muller M. J. & Herndon D. N. Superoxide dismutase and leupeptin prevent delayed reperfusion injury in the rat small intestine during burn shock. *The Journal of burn care & rehabilitation*, 16 (2), 111-117, (1995).
- [228] Xu X., Chen P., Wang J., Feng J., Zhou H., Li X. & Hao P. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Science China Life Sciences*, 63 (3), 457-460, (2020).
- [229] Xu X., Xu Y., Zhang Q., Yang F., Yin Z., Wang L, & Li Q. Porcine epidemic diarrhea virus infections induce apoptosis in Vero cells via a reactive oxygen species (ROS)/p53, but not p38 MAPK and SA, (2019).
- [230] Yamada M. & Ichinose M. The cholinergic anti-inflammatory pathway: an innovative treatment strategy for respiratory diseases and their comorbidities. *Current Opinion in Pharmacology*, 40, 18-25, (2018).

- [231] Yamada Y. & Liu D. X. Proteolytic activation of the spike protein at a novel RRRR/S motif is implicated in furin-dependent entry, syncytium formation, and infectivity of coronavirus infectious bronchitis virus in cultured cells. *Journal of virology*, 83(17), 8744-8758, (2009).
- [232] Yamada Y., Liu X. B., Fang S. G., Tay F. P. & Liu D. X. Acquisition of cell–cell fusion activity by amino acid substitutions in spike protein determines the infectivity of a coronavirus in cultured cells. *PloS one*, 4 (7), e6130, (2009).
- [233] Yan R., Zhang Y., Li Y., Xia L., Guo Y. & Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 367 (6485), 1444-1448, (2020).
- [234] Yang Y., Islam M. S., Wang J., Li Y. & Chen X. Traditional Chinese medicine in the treatment of patients infected with 2019-new coronavirus (SARS-CoV-2): a review and perspective. *International journal of biological sciences*, 16 (10), 1708, (2020).
- [235] Ye Q., Wang B. & Mao J. Cytokine storm in COVID-19 and treatment. *Journal of Infection*. (2020).
- [236] Ye S., Lowther S. & Stambas J. Inhibition of reactive oxygen species production ameliorates inflammation induced by influenza A viruses via upregulation of SOCS1 and SOCS3. *Journal of virology*, 89 (5), 2672-2683, (2015).
- [237] Yi L., Li Z., Yuan K., Qu X., Chen J., Wang G. & Chen L. Small molecules blocking the entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into host cells. *Journal of virology*, 78 (20), 11334-11339, (2004).
- [238] Yin J., Hoffmann J., Kaestle S. M., Neye N., Wang L., Baeurle J. & Kuebler W. M. Negative-feedback loop attenuates hydrostatic lung edema via a cGMP-dependent regulation of transient receptor potential vanilloid 4. *Circulation research*, 102 (8), 966-974, (2008).
- [239] Yin J., Michalick L., Tang C., Tabuchi A., Goldenberg N., Dan Q. & Witzernath M. Role of transient receptor potential vanilloid 4 in neutrophil activation and acute lung injury. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 54 (3), 370-383, (2016).
- [240] Yin W., Mao C., Luan X., Shen D. D., Shen Q., Su H. & Chang S. Structural basis for inhibition of the RNA-dependent RNA polymerase from SARS-CoV-2 by remdesivir. *Science*. (2020).

- [241] Youn Y. K., LaLonde C. & Demling R. Use of antioxidant therapy in shock and trauma. *Circulatory shock*, 35 (4), 245-249, (1991).
- [242] Yu M. S., Lee J., Lee J. M., Kim Y., Chin Y. W., Jee J. G. & Jeong Y. J. Identification of myricetin and scutellarein as novel chemical inhibitors of the SARS coronavirus helicase, nsP13. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 22 (12), 4049-4054, (2012).
- [243] Yu Q., Wang D., Wen X., Tang X., Qi D., He J. & Zhu T. Adipose-derived exosomes protect the pulmonary endothelial barrier in ventilator-induced lung injury by inhibiting the TRPV4/Ca²⁺ signaling pathway. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. (2020).
- [244] Zhang H., Penninger J. M., Li Y., Zhong N. & Slutsky A. S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive care medicine*, 46 (4), 586-590, (2020c).
- [245] Zhang L., Lin D., Sun X., Curth U., Drosten C., Sauerhering L. & Hilgenfeld, R. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. *Science*, 368 (6489), 409-412, (2020a).
- [246] Zhang R., Wang X., Ni L., Di X., Ma B., Niu S. & Reiter R. J. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life sciences*, 117583, (2020).
- [247] Zhang Y. & Kutateladze T. G. Molecular structure analyses suggest strategies to therapeutically target SARS-CoV-2. *Nature Communications*, 11 (1), 1-4, (2020).
- [248] Zhang Z., Rong L. & Li Y. P. Flaviviridae viruses and oxidative stress: implications for viral pathogenesis. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019, (2019).
- [249] Zhao P., Lieu T., Barlow N., Sostegni S., Haerteis S., Korbmacher C. & Bunnett N. W. Neutrophil elastase activates protease-activated receptor-2 (PAR2) and transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) to cause inflammation and pain. *Journal of Biological Chemistry*, 290 (22), 13875-13887, (2015).
- [250] Zheng J., Yamada Y., Fung T. S. Huang M., Chia R. & Liu D. X. Identification of N-linked glycosylation sites in the spike protein and their functional impact on the replication and infectivity of coronavirus infectious bronchitis virus in cell culture. *Virology*, 513, 65-74, (2018).

[251] Zhou P., Yang X. L., Wang X. G., Hu B., Zhang L., Zhang W. & Chen H. D. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *nature*, 579 (7798), 270-273, (2020c).

[252] Zhou Y., Hou Y., Shen J., Huang Y., Martin W., & Cheng F.. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *Cell discovery*, 6 (1), 1-18, (2020d)

[253] Zhou Z., Zhao N., Shu Y., Han S., Chen B., & Shu X. Effect of Gastrointestinal Symptoms in Patients With COVID-19. *Gastroenterology*, 158 (8), 2294, (2020).

[254] Zhu H., Zhang Y., Ye G., Li Z., Zhou P. & Huang C. In vivo and in vitro antiviral activities of calycosin-7-O- β -D-glucopyranoside against coxsackie virus B3. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 32 (1), 68-73, (2009).