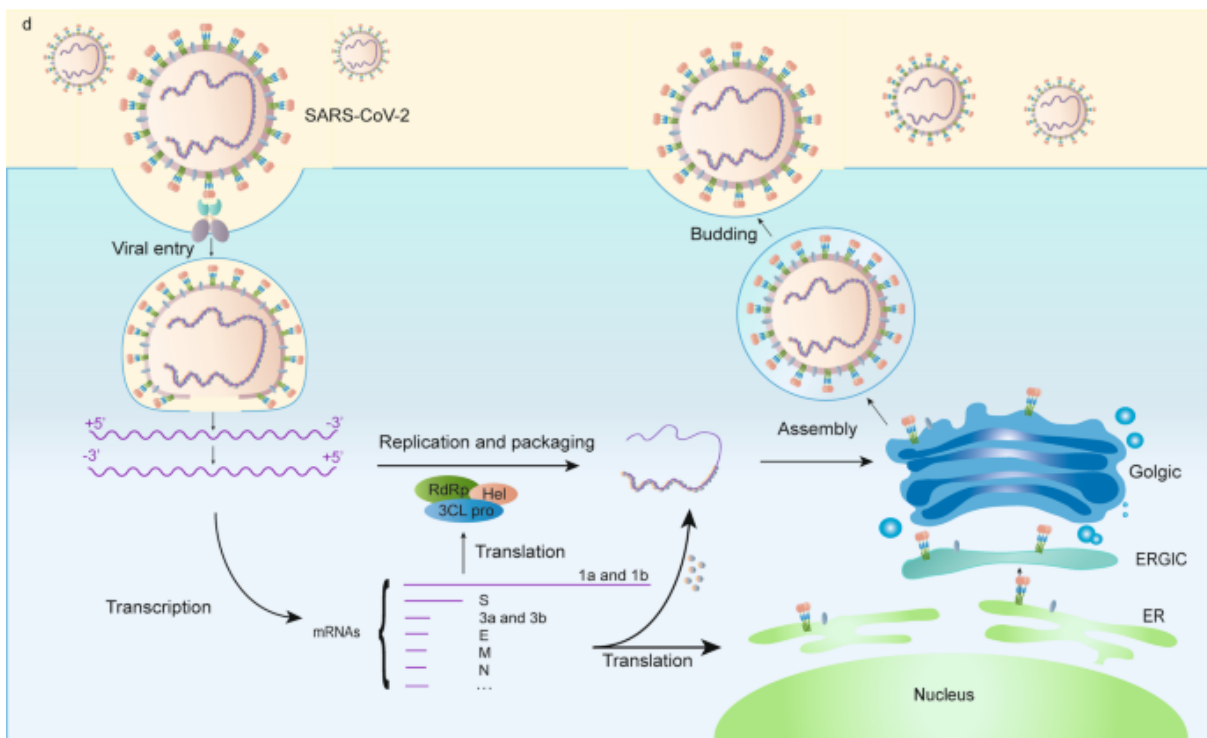
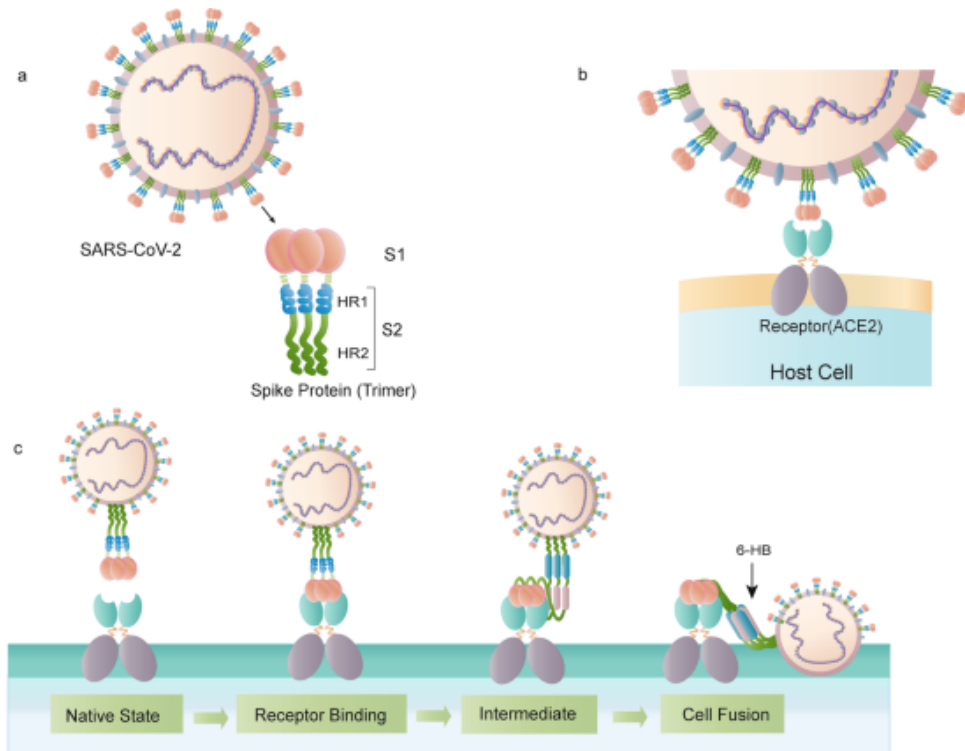


คุณสมบัติของสุมุนไพโร ในการยับยั้ง COVID-19

ดร.ภัทร์ หนังสือ พท.ว.

โรค COVID-19 เป็นโรคติดเชื้อในทางเดินหายใจที่เกิดจากเชื้อ Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ซึ่งเป็นไวรัสชนิด RNA สายเดี่ยวที่เริ่มพบการติดต่อในคนครั้งแรกในปี 2019 ปัจจุบันมีผู้ติดเชื้อ COVID-19 ทั่วโลกกว่า 163 ล้านคน และเสียชีวิตแล้วกว่า 3.3 ล้านคน ในประเทศไทยเองก็มีผู้ติดเชื้อสะสมสูงกว่า 100,000 คน และเสียชีวิตแล้วกว่า 500 คน รวมถึงมีผู้ป่วยอีกหลายคนที่มีอาการหนัก และจำเป็นต้องได้รับความช่วยเหลือด้านการแพทย์อย่างเร่งด่วน

การเข้าสู่ร่างกายของเชื้อ SARS-CoV-2 จะเริ่มจากโปรตีน Spike หรือ S protein ที่อยู่บนผิวไวรัส ซึ่งประกอบด้วย 2 หน่วยย่อย ได้แก่ S1 และ S2 เข้าจับกับตัวรับ Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) ที่อยู่บนเยื่อหุ้มเซลล์มนุษย์ ก่อนจะแทรกผ่านเข้าไปสู่เซลล์ RNA ของไวรัสที่ถูกปล่อยออกมาจะจำลองตัวเองเพิ่มจำนวนภายในเซลล์ พร้อมกับมีการสร้างโปรตีนที่สำคัญเพื่อรวมตัวกันเป็นไวรัสหน่วยใหม่ ก่อนจะออกจากเซลล์เดิมและกระจายไปยังเซลล์อื่นๆ ต่อไป



การเข้าสู่เซลล์ร่างกายมนุษย์ และการจำลองตัวเองเพื่อเพิ่มจำนวนของไวรัส SARS-CoV-2 ที่ก่อโรค COVID-19

(ที่มา Huang, Y., Yang, C., Xu, Xf. *et al.* Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin* **41**, 1141–1149 (2020).)

ตามปกติแล้วเมื่อไวรัสที่เป็นสิ่งแปลกปลอมเข้ามาในเซลล์ ภูมิคุ้มกันร่างกายจะตอบสนองโดยเซลล์ข้างเคียงและเซลล์ macrophage ที่อยู่ในทางเดินหายใจจะส่งสัญญาณให้เซลล์ในระบบ ภูมิคุ้มกันที่เกี่ยวข้อง เช่น T cell, monocyte และ macrophage ที่ประจำ จุดอื่นๆ เข้ามายังบริเวณที่มีไวรัสอยู่ ในคนที่มีภูมิคุ้มกันแข็งแรง เซลล์ ต่างๆ เหล่านี้จะทำงานอย่างเป็นระบบและมีประสิทธิภาพ โดย T cell จะ จัดการทำให้เซลล์ที่ติดเชื้อมันตาย เพื่อป้องกันไม่ให้ไวรัสสามารถเพิ่ม จำนวนและออกจากเซลล์ได้ ในขณะที่เดียวกันก็จะกระตุ้นให้เกิดการสร้าง แอนติบอดี (antibody) ที่เฉพาะเจาะจงกับเชื้อไวรัส ส่วน monocyte และ macrophage ก็จะทำภารกิจกำจัดเซลล์ที่ตายแล้ว พร้อมกับจับกินเชื้อไว รัสที่ถูกแอนติบอดีจับไว้แล้วด้วย ทำให้ไวรัสถูกกำจัดออกจากร่างกาย โดยเกิดความเสียหายต่อเซลล์ของตัวเองน้อยที่สุด

ในทางกลับกัน คนที่มีภูมิคุ้มกันไม่แข็งแรง เซลล์ในระบบจะขาด ประสิทธิภาพและไม่สามารถสร้างแอนติบอดีที่จำเพาะกับเชื้อไว รัสได้ทันท่วงที ทั้ง T cell, macrophage และ monocyte จึงตอบสนอง แบบไร้เป้าหมายโดยการสร้างสารที่กระตุ้นการอักเสบ อย่าง IL-6, IL-2, MCP1 และ IP-10 ซึ่งเรียกว่า ไซโตไคน์ (cytokine) ออกมาจำนวนมาก สารดังกล่าวไม่เพียงทำลายไวรัสเท่านั้น แต่จะเหนี่ยวนำให้เซลล์และ เนื้อเยื่อข้างเคียง – ทั้งที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อ – เกิดการอักเสบเสียหาย ด้วย และเมื่อเซลล์บวมอักเสบผิดรูป ทั้งเซลล์ภูมิคุ้มกันและไซโตไคน์ก็ จะผ่านเข้าสู่หลอดเลือดและกระจายไปทั่วร่างกาย ทำให้อวัยวะอื่นๆ เกิด การอักเสบตามมา โดยเราเรียกภาวะที่มีการอักเสบรุนแรงเฉียบพลันจาก การหลั่งไซโตไคน์ปริมาณมหาศาลเช่นนี้ว่า พายุไซโตไคน์ (cytokine storm) และการเกิดภาวะปอดอักเสบ ก็กลายเป็นสาเหตุหลักในการเสียชีวิตของโรค COVID-19 ด้วย

โดยทั่วไปร่างกายอาจต้องใช้เวลาราว 7 – 14 วัน เพื่อทำความรู้จัก กับไวรัสและสร้างภูมิคุ้มกันที่จำเพาะขึ้นมา ซึ่งหากสร้างได้เร็ว ร่างกายก็ จะสามารถกำจัดเชื้อออกไปได้โดยเกิดความเสียหายน้อย แต่หากสร้าง ได้ช้า ไวรัสก็จะแบ่งตัวแพร่กระจายจนภูมิคุ้มกันตัวเองกำจัดได้ยาก รวมถึงพายุไซโตไคน์ที่เกิดขึ้นก็จะก่อให้เกิดการอักเสบเสียหายเป็นวงกว้าง แนวทางหนึ่งในการรักษาโรค COVID-19 จึงเน้นไปที่การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน

ให้ตอบสนองได้อย่างแม่นยำ รวดเร็ว พร้อมกับยับยั้งการสร้างสรรค์ที่นำไปสู่ภาวะอักเสบรุนแรง

ในทางการแพทย์แผนโบราณ โรค COVID-19 เป็นโรคที่มีสมุฏฐานหรือต้นเหตุของโรค มาจาก “กิมชาติ” หรือเชื้อโรคแปลกปลอมที่เข้าสู่ร่างกาย และทำให้เกิดความผิดปกติของธาตุต่างๆ ตามมา เช่น เกิดพิษร้อน พิษไข้ เสมหะ และพยาธิสภาพความเสียหายของปอด ซึ่งสอดคล้องกับอาการของโรคตามหลักการแพทย์แผนปัจจุบัน ในการบรรเทาโรคจึงจำเป็นต้องกำจัดกิมชาติ อันเป็นสาเหตุนั้นออกไป ประกอบกับการเสริมสร้างภูมิคุ้มกันเพื่อยับยั้งการแพร่กระจายเชื้อ และการดับพิษร้อนที่เกิดจากการอักเสบ ซึ่งอาศัยยาที่มีฤทธิ์เย็นเป็นพื้นฐาน เมื่อพิษไข้ลดลง อาการอื่นๆ ก็จะทุเลาลงตามลำดับ

ยาเคอรา ก็กับการบรรเทาโรค COVID-19

ยาเคอรา (KERRA) เป็นยาแผนโบราณชนิดแคปซูลซึ่งมีส่วนประกอบเป็นสมุนไพรหลายชนิด ที่มีสรรพคุณช่วยบรรเทาอาการผิดปกติต่างๆ ทั้งทางร่างกายและจิตใจ โดยเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับพิษไข้

ที่มาของตำรับยาเคอรา “ยาครอบไข้ตักศิลา”

คัมภีร์ตักศิลา เป็นหนึ่งในคัมภีร์แพทย์แผนโบราณฉบับหลวงในสมัยรัชกาลที่ 5 โดยมีที่มาจากโรคระบาดร้ายแรง ณ เมืองตักศิลาในอดีต ซึ่งทำให้ผู้คนล้มตายจำนวนมาก พระฤาษีที่ผ่านมายังได้แต่งตำรับแพทย์ขึ้นเพื่อการป้องกันและรักษาโรคสืบไป

หากอ้างอิงตามคัมภีร์ตักศิลา โรค COVID-19 นั้นมีลักษณะเป็นโรคไข้พิษและไข้กาฬ กล่าวคือคนป่วยจะมีอาการไข้สูง ตัวร้อนจัดประดุจเปลวไฟ ปวดศีรษะ ปากแห้ง ร้อนใน กระจายน้ำ อาจมีเม็ดขึ้นตามร่างกาย และมีการอักเสบของอวัยวะภายใน เช่น ปอด ไต ตับ ซึ่งอาจทำให้เสียชีวิตได้ภายใน 7 หรือ 11 วัน

การรักษาโรคไข้พิษไข้กาฬตามคัมภีร์ตักศิลา จะต้องห้ามวางยารสร้อน รสเผ็ด รสเปรี้ยว และเน้นให้ตำรับยาที่มีฤทธิ์เย็น รสขม โดยยาที่ใช้กระทั่งพิษมีด้วยกัน 7 ขนานตามลำดับ ได้แก่

- ขนานที่ 1 ยากระทิงพิษ (ยาแก้ว 5 ดวง)
- ขนานที่ 2 ยาประสะผิวภายนอก
- ขนานที่ 3 ยาพ่นภายนอก
- ขนานที่ 4 ยาพ่น และยากิน
- ขนานที่ 5 ยาแปร์ไซ้
- ขนานที่ 6 ยาพ่นแปร์ผิวภายนอก
- ขนานที่ 7 ยาครอบไซ้ตักศิลา

โดยสูตรยารักษาไซ้พิษไซ้กาฬขนานที่ 7 หรือยาครอบไซ้ตักศิลา อันประกอบด้วยสมุนไพรมากถึง 14 ชนิด ได้แก่ จันทน์แดง ง้วนหมู ใบผักหวานบ้าน กระลำพัก หัวคล้า รากผักข้าว กฤษณา ใบสวาด รากจิงจ้อ ใบมะนาว จันทน์ขาว รากสะแก เถ่ายานาง ขอนดอก ก็ได้กลายมาเป็นต้นตำรับของยาเคอราในปัจจุบัน

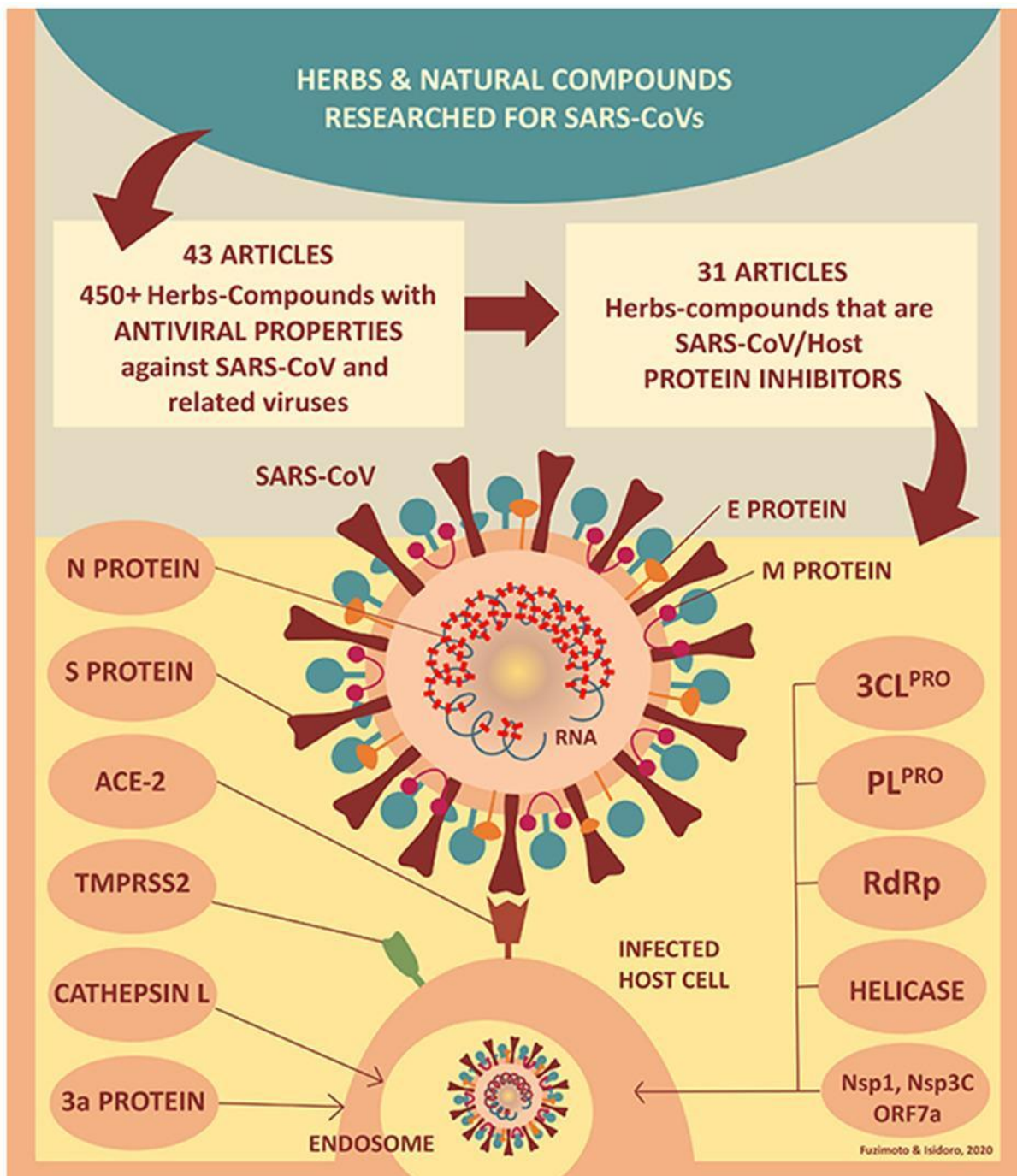
ยาเคอรา มีส่วนประกอบเป็นสมุนไพรหลายชนิด เช่น แก่นจันทน์แดง แก่นจันทน์ขาว หัวคล้า รากผักข้าว รากมะนาว รากสะแก เถ่ายานาง รากกระทิงหมาบ้า และบอระเพ็ด ซึ่งนอกจากจะมีสรรพคุณลดพิษไซ้ คลายพิษร้อน เช่นเดียวกับยาครอบไซ้ตักศิลาแล้ว ยังช่วยเสริมสร้างภูมิคุ้มกันและยับยั้งการอักเสบ ซึ่งมีส่วนช่วยบรรเทาอาการที่เกี่ยวข้องกับโรค COVID-19 ได้ด้วย

สรรพคุณของสมุนไพรในยาเคอรา ที่เกี่ยวข้องกับโรค COVID-19

การแพร่เชื้อและการก่อโรคของไวรัส SARS-CoV-2 นั้นเกี่ยวข้องกับกลไกต่างๆ มากมาย ไม่ว่าจะเป็นการจำลองตัวเองของสาย RNA การสังเคราะห์โปรตีน การกระจายเชื้อจากคนสู่คน การทำให้เกิดไข้ และการกระตุ้นการอักเสบ สมุนไพร ตัวยา หรือสารสกัดที่มีฤทธิ์ยับยั้งกลไกดังกล่าวจึงมีส่วนช่วยป้องกันและบรรเทาอาการของโรค COVID-19 ได้

จากการศึกษาร่วมกันในหลายประเทศ^[1] พบว่ามีสารสกัดจากสมุนไพรกว่า 450 ชนิด ที่มีฤทธิ์ต่อต้านไวรัส SARS-CoV-2 ที่ก่อโรค COVID-19 ได้ในระดับปานกลางจนถึงดีเยี่ยม ตัวอย่างเช่น Isatin, Glycyrrhizin, Hispidin, กรด Chlorogenic และสารกลุ่ม TGG โดยกลไกของสารสกัดส่วนใหญ่จะเน้นไปที่การยับยั้งกระบวนการระหว่างโปรตีนในเซลล์ของคนกับโปรตีนของไวรัส ซึ่งเชื้อไวรัสจะใช้เป็นเป้าหมายใน

การจำลองตัวเอง เช่น การจับกันระหว่างโปรตีน Spike (S protein) กับ ACE2, เอนไซม์ helicase, โปรตีน N, 3a, 3CL และ Cathepsin เป็นต้น นอกจากนี้ ไวรัส SARS-CoV-1 กับ SARS-CoV-2 ยังมีลักษณะพันธุกรรมที่เหมือนกันถึง 80% สมุนไพรที่เคยผ่านการวิจัยมาแล้วว่าสามารถยับยั้งไวรัส SARS-CoV-1 จึงมีแนวโน้มว่าจะต่อต้านเชื้อสายพันธุ์ SARS-CoV-2 ได้เช่นเดียวกัน



โปรตีนชนิดสำคัญ - ทั้งที่เป็นของเชื้อไวรัส และของเซลล์มนุษย์ - ที่เป็นเป้าหมายของสารออกฤทธิ์ในสมุนไพรที่อาจใช้รักษาโรค COVID-19 ได้ (ที่มา Andréa D.Fuzimoto, Cirolsidoro, The antiviral and coronavirus-host protein pathways inhibiting properties of herbs and natural compounds - Additional weapons in the fight against the COVID-19 pandemic?)

นอกจากสารที่ขัดขวางไม่ให้ไวรัสเข้าสู่ร่างกายได้โดยตรงแล้ว ยังมีสารอีกหลายชนิดที่มีคุณสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ และช่วยยับยั้งการอักเสบของเซลล์ซึ่งเป็นหนึ่งในอาการที่เกิดจากการติดเชื้อ COVID-19 เช่น สารกลุ่ม terpenoid, flavonoids, polysaccharides และ polyphenol ^[2] ซึ่งสารเหล่านี้พบมากในพืชสมุนไพรนานาชนิด อย่างเช่น มะนาว กระเทียม ขมิ้น จันทน์แดง และบอระเพ็ด เป็นต้น

ในส่วนของยาเคอรา มีส่วนประกอบสมุนไพรหลายชนิดที่ผ่านงานวิจัยมาแล้วว่ามีสรรพคุณที่เกี่ยวข้องกับการป้องกันและรักษาโรค COVID-19 ซึ่งที่โดดเด่นที่สุด ได้แก่ บอระเพ็ด (*Tinospora cordifolia*) จากการศึกษาล่าสุดที่ตีพิมพ์ในวารสาร *VirusDis*. เมื่อเดือนมีนาคม ปี 2021 รายงานว่า *Tinospora cordifolia* ประกอบด้วยสารที่สำคัญคือ alkaloid, steroids, terpenoids และ lignans ซึ่งล้วนมีคุณสมบัติเป็นยาต่อต้านเชื้อไวรัส โดยสารเหล่านี้จะยับยั้งการจับกันระหว่างโปรตีน S ของไวรัส SARS-CoV-2 กับตัวรับ ACE2 บนเซลล์ของมนุษย์ จึงสามารถป้องกันไม่ให้ไวรัสเข้าสู่เซลล์ได้ ^[3]

อีกการศึกษาหนึ่งในประเทศอินเดีย ระบุว่าบอระเพ็ดยังประกอบด้วยสารออกฤทธิ์อื่นๆ เช่น glycosides, triterpenoids และ lactones ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นตัวกระตุ้นภูมิคุ้มกันตามตำราอายุรเวท โดยสรรพคุณของสารในกลุ่มนี้ คือการต่อต้านอนุมูลอิสระ ยับยั้งการอักเสบ ป้องกันอาการแพ้ และปรับสมดุลของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่งจะช่วยลดความรุนแรงของโรค COVID-19 ในผู้ป่วยหลายรายได้ ^[4]

นอกจากนี้ ยังมีข้อมูลที่ยืนยันว่าสารสกัดที่ได้จากสมุนไพรซึ่งเป็นส่วนผสมของยาเคอราอีกหลายชนิด ก็มีสรรพคุณช่วยบรรเทาอาการที่เกี่ยวข้องกับโรค COVID-19 ได้เช่นกัน ตัวอย่างเช่น สารกลุ่ม phenol ใน

แก่นจันทน์แดง หรือ *Dracaena loureiroi* Gagnep. ซึ่งมีฤทธิ์ช่วยลดการอักเสบ ลดอาการไข้ และป้องกันการบาดเจ็บเสียหายของเซลล์^[5] สารสกัดที่ได้จากหัวเตารั้ง หรือ *Caryota mitis* ก็ช่วยยับยั้งการหลั่ง IgE และไซโตไคน์อีกหลายชนิดจากเซลล์เม็ดเลือดขาว ซึ่งจะช่วยป้องกันอาการแพ้ยา แพ้วัคซีน ที่อาจนำไปสู่ภาวะช็อกและภาวะอักเสบเฉียบพลันรุนแรงจากพยาธิไซโตไคน์ได้^[6] เช่นเดียวกับสาร naringin และ hesperidin ที่พบได้ในรากมะนาว ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้ง COX-2, IL-1 β และ IL-6 ซึ่งเป็นไซโตไคน์กระตุ้นการอักเสบที่หลั่งมาจากเซลล์ macrophage^[7] โดยรายละเอียดเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ของสมุนไพรต่างๆ ในยาเคอราที่เกี่ยวข้องกับโรค COVID-19 จะถูกกล่าวถึงในหัวข้อถัดไป

กลไกการออกฤทธิ์ของยาเคอรา ที่เกี่ยวข้องกับการยับยั้งโรค COVID-19

1) ยับยั้งการเพิ่มจำนวนเชื้อไวรัสภายในร่างกาย

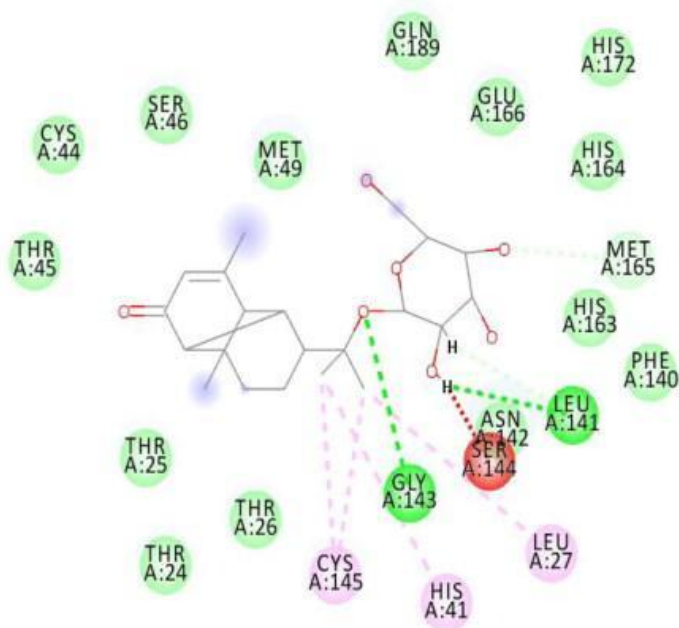
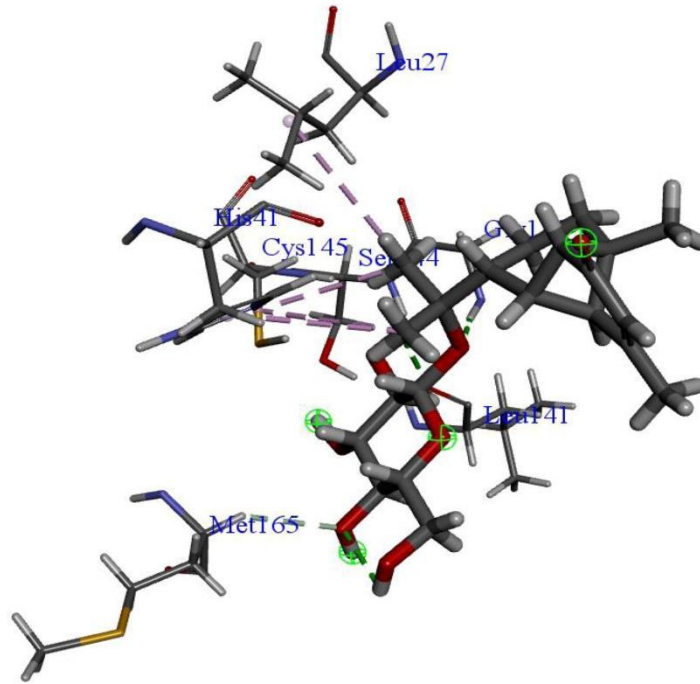
การเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ในร่างกายนั้นเกี่ยวข้องกับหลากหลายกระบวนการ เริ่มตั้งแต่การมุ่งหาเซลล์เป้าหมายซึ่งมีไกลโคโปรตีนที่จำเพาะอยู่ การใช้ S protein จับกับตัวรับ ACE2 บนผิวเซลล์ของมนุษย์เพื่อเข้าสู่เซลล์ และการใช้เอนไซม์ RNA dependent RNA polymerase และ Main protease เพื่อจำลองตัวเองภายในเซลล์ การประกอบสร้างไวรัสหน่วยใหม่ ก่อนจะออกจากเซลล์เดิมและกระจายตัวไปยังเซลล์อื่นต่อไป การยับยั้งการเพิ่มจำนวนไวรัสจึงต้องใช้ยาที่เน้นการยับยั้งกระบวนการดังกล่าวเป็นหลัก

งานวิจัยหนึ่งที่ตีพิมพ์ในวารสาร Virology ในปี 2020 พบว่าสารออกฤทธิ์ที่อยู่ใน บอระเพ็ด (*Tinospora cordifolia*) ซึ่งได้แก่ Berberine, Isocolumbin, Magnoflorine และ Tinocordiside สามารถเข้าจับกับโปรตีนเป้าหมายของเชื้อ SARS-CoV-2 และป้องกันไม่ให้ไวรัสจำลองตัวเองภายในเซลล์ได้^[8] อีกการศึกษาหนึ่งที่ตีพิมพ์ใน Journal of Biomolecular Structure and Dynamics ก็ได้ผลที่สอดคล้องกัน คือพบว่าสาร Tinocordiside ที่อยู่ในบอระเพ็ด สามารถจับกับเอนไซม์ Main protease ของเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ด้วยแรงที่มากกว่า 8 kcal/mol ซึ่ง

ส่งผลให้โมเลกุลของเอนไซม์เกิดการเปลี่ยนแปลง จนไวรัสไม่สามารถใช้ในการเพิ่มจำนวนได้อีกต่อไป ^[9]

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาอีกจำนวนหนึ่ง ที่ระบุว่าสารออกฤทธิ์ต่างๆ ในบอระเพ็ด ซึ่งเป็นหนึ่งในสมุนไพรสำคัญของยาเคอรา มีฤทธิ์ในการจับกับโมเลกุลโปรตีนของไวรัส ไม่ว่าจะเป็น Main protease ^[10] หรือโปรตีน Spike (S protein) ส่วนที่จะเชื่อมต่อกับ ACE2 บนผิวเซลล์ ^[11] และสามารถยับยั้งกระบวนการจำลองตัวเองของเชื้อ SARS-CoV-2 ได้ ด้วยกลไกและประสิทธิภาพที่ใกล้เคียงกับยาแผนปัจจุบันอย่าง Favipiravir และ Remdesivir ที่แพทย์มักใช้เพื่อรักษาโรค COVID-19

การรับประทานยาเคอราเพื่อป้องกันการติดเชื้อไวรัสในทางเดินหายใจ จึงแนะนำให้เคี้ยวเม็ดแคปซูลยาให้แหลกแล้วอมไว้ในปากระยะหนึ่งก่อนกลืน เพื่อให้ผงยากระจายทั่วปากและป้องกันไม่ให้ไวรัสผ่านเข้ามาสู่ทางเดินหายใจ โดยควรรับประทานครั้งละ 1 แคปซูล ก่อนอาหารเข้าหรือก่อนนอน



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond

- Unfavorable Donor-Donor
- Alkyl
- Pi-Alkyl

แผนภาพ 3 มิติ แสดงการจับกันระหว่าง Tinocordiside กับเอนไซม์ Main protease ของเชื้อไวรัส SARS-CoV-2

(ที่มา Priya Shree, Priyanka Mishra, Chandrabose Selvaraj, Sanjeev Kumar Singh, Radha Chaube, Neha Garg & Yamini Bhusan Tripathi (2020))

2) ลดอาการไข้และอาการอื่นๆ

อาการแสดงที่พบได้บ่อยในคนที่ป่วยเป็นโรค COVID-19 ได้แก่ ตัวร้อน มีไข้สูง ไอจาม ปวดศีรษะ วิงเวียน ตาแดง ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ และท้องเสีย ซึ่งเกิดจากการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่มีต่อเชื้อไวรัส เนื่องจากบ่อยครั้งกลไกภูมิคุ้มกันจะทำงานอย่างไม่เจาะจง ทำให้ไม่เพียงเชื้อไวรัสนั้น แต่เซลล์ในร่างกายตัวเองก็อาจถูกทำลายเสียหายไปด้วย จนทำให้เกิดภาวะปอดอักเสบ อวัยวะล้มเหลว และมีไข้สูงตามมา

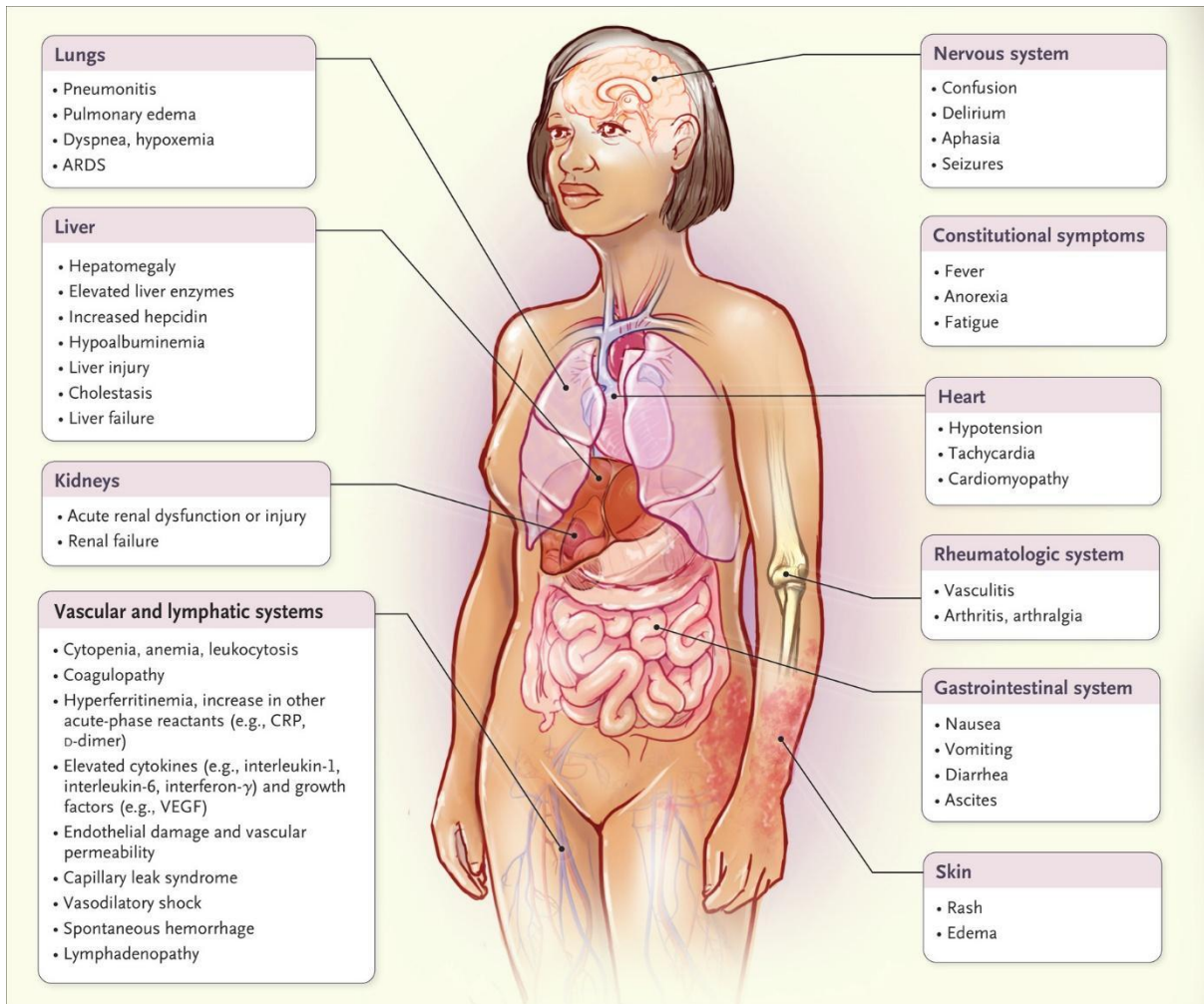
ตามตำราแพทย์แผนโบราณ สมุนไพรหลายชนิดในสูตรยาเคอราที่มีฤทธิ์ขมเย็น เช่น บอระเพ็ด แก่นจันทน์แดง และแก่นจันทน์ขาว ล้วนมีสรรพคุณช่วยลดอาการไข้ตัวร้อนได้ โดยในงานวิจัยทางการแพทย์ปัจจุบัน พบว่าในบอระเพ็ดมีสารออกฤทธิ์มากมาย เช่น alkaloids, diterpenoid lactones, glycosides, steroids, sesquiterpenoid, phenolics, aliphatic compounds, arabinogalactan และ polysaccharides^[12] รวมถึงส่วนใบยังอุดมด้วยโปรตีน แคลเซียม และฟอสฟอรัส ซึ่งมีบทบาทในการควบคุมเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันให้ทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพ ตัวอย่างเช่น งานวิจัยหนึ่งที่ตีพิมพ์ใน Phytochemistry ระบุว่า สาร arabinogalactan ที่แยกได้จากบอระเพ็ดสามารถกระตุ้นการเพิ่มจำนวนของ B-cell ซึ่งเป็นเซลล์เม็ดเลือดขาวที่มีหน้าที่สร้างแอนติบอดีเพื่อกำจัดการกับเชื้อโรคอย่างจำเพาะได้ โดยไม่ต้องพึ่งพาการเหนี่ยวนำของ macrophage^[13] เนื่องจากการตอบสนองและการส่งสัญญาณของเซลล์ macrophage นั้นเกี่ยวข้องกับการหลั่งไซโตไคน์ ซึ่งมักทำให้เซลล์ข้างเคียงเกิดการอักเสบและส่งผลให้เกิดอาการไข้ตัวร้อนตามมาด้วย

ในการศึกษาสรรพคุณของบอระเพ็ดกับโรคติดเชื้อไวรัสอื่นๆ ก็พบผลที่สอดคล้องกัน เช่น ในงานวิจัยทางคลินิกของผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันบกพร่องจากการติดเชื้อไวรัส HIV พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับสารสกัดจากบอระเพ็ดจะมีอาการที่เกี่ยวข้องกับโรคลดลง เช่น อาการคลื่นไส้ อาเจียน วิงเวียน และอ่อนเพลีย^[14] ซึ่งเป็นอาการที่พบได้ในโรคติดเชื้ออื่นๆ รวมถึงโรค COVID-19 ด้วยเช่นกัน

ในส่วนของสมุนไพรชนิดอื่นๆ ของยาเคอรา ก็มีการศึกษาพบว่า สารสกัดจากจันทน์แดงและพืชในสกุลเดียวกัน (*Dracaena spp.*) อุดมด้วยสารกลุ่มฟลาโวนอยด์ที่สามารถลดการอักเสบ ลดความเป็นพิษของเซลล์ และลดอาการไข้ที่เป็นผลพวงจากภาวะเหล่านี้ได้^[5]

3) ยับยั้งการอักเสบและพายุไซโตไคน์

การอักเสบของเนื้อเยื่อปอดและอวัยวะข้างเคียง เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรค COVID-19 และเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้อาการของโรครุนแรงจนถึงขั้นเสียชีวิตได้ ภาวะอักเสบที่เกิดขึ้นอย่างเฉียบพลันนั้นเป็นผลมาจากการตอบสนองที่ไม่สมดุลของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายผู้ป่วย โดยเมื่อเชื้อไวรัสที่เป็นสิ่งแปลกปลอมเข้ามาในทางเดินหายใจ จะกระตุ้นให้เซลล์ macrophage ในถุงลมปอดหลั่งไซโตไคน์ (cytokines) ออกมาจำนวนมาก เพื่อไปเหนี่ยวนำให้เซลล์ภูมิคุ้มกันอื่นๆ ตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมนั้นด้วย อย่างไรก็ตาม การตอบสนองที่ไม่เจาะจงและว่องไวเกินไปจะทำให้เซลล์ในร่างกายของผู้ป่วยเองเกิดความเสียหายอย่างควบคุมไม่ได้ จนเกิดเป็นอาการผิดปกติต่างๆ ตามมา ตั้งแต่ปอดอักเสบ มีไข้สูง อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ ท้องเสีย มีผื่นขึ้นตามตัว ไปจนถึงภาวะอักเสบทั่วร่างกาย ไตวาย อวัยวะล้มเหลว จนอาจเสียชีวิตในที่สุด^[15] ซึ่งเราเรียกอาการรุนแรงที่เกิดจากการเหนี่ยวนำของไซโตไคน์นี้ว่า พายุไซโตไคน์ หรือ cytokine storm



อาการผิดปกติต่างๆ ที่อาจพบได้เมื่อเกิดพายุไซโตไคน์ขึ้นในร่างกาย

(ที่มา Fajgenbaum DC, June CH, 2020)

จากการศึกษาในช่วงที่ผ่านมา เผยว่าผู้ป่วยโรค COVID-19 จะพบการเพิ่มขึ้นของไซโตไคน์หลายชนิดในร่างกาย เช่น IL-1 β , IL-6, IP-10, TNF, IFN- γ , MIP-1 และ VEGF^[16] ทั้งยังพบว่าระดับของ IL-6 นั้นสัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยด้วย^[17] ซึ่งก็สอดคล้องกับข้อมูลที่ระบุว่า ภาวะปอดและอวัยวะภายในอักเสบนั้นเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตในโรค COVID-19 และการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงก็อาจต้องเน้นไปที่การบรรเทาอาการอักเสบ ควบคู่ไปกับการควบคุมระบบภูมิคุ้มกันให้กลับมาทำงานเป็นปกติ

ตามตำราอายุรเวท สูตรยาเคอราประกอบด้วยสมุนไพรหลายชนิดที่มีสรรพคุณโดดเด่นในด้านต่อต้านการอักเสบ เช่น รากพิกข้าว ราก

กระทงหมาบ้า และบอระเพ็ด ซึ่งมีการศึกษาทางวิทยาศาสตร์และการแพทย์แผนปัจจุบันมากมายที่ยืนยันสรรพคุณดังกล่าว

สารสกัดจากบอระเพ็ด (*Tinospora cordifolia*) เป็นหนึ่งในสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่ถูกใช้เพื่อรักษาอาการอักเสบมากมาย โดยมีการวิจัยทั้งในระดับเซลล์^[18] และในสัตว์ทดลอง^[19] ที่พบว่าสารออกฤทธิ์ในบอระเพ็ดสามารถยับยั้งไซโตไคน์หลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบได้ เช่น IL-1 β , IL-6 และ TNF- α รวมถึงการให้สารสกัดจากบอระเพ็ดแก่หนูและกระต่าย โดยการกินและการฉีดเข้าช่องท้อง ก็จะช่วยลดการตอบสนองรุนแรงของเซลล์ภูมิคุ้มกันเมื่อได้รับสิ่งกระตุ้น และช่วยป้องกันภาวะอักเสบเฉียบพลันที่อาจเกิดขึ้นตามมาได้ด้วย^[20]

สำหรับสมุนไพรชนิดอื่นๆ ในยาเคอว่า มีการศึกษาที่พบว่าสารสกัดจากรากผักขำ (*Momordica cochinchinensis*) ประกอบด้วยสารออกฤทธิ์หลายชนิด เช่น mocochoinosides, momordins, calendulose และสารกลุ่ม saponins ซึ่งมีคุณสมบัติช่วยยับยั้งการอักเสบและลดการบาดเจ็บเสียหายของเซลล์^[21] อีกทั้งสารสกัดจากกระทงหมาบ้า (*Dregea volubilis*) ก็พบว่าช่วยลดการสร้าง NO ซึ่งเป็นตัวเหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบได้เช่นกัน^[22] สมุนไพรเหล่านี้จึงน่าจะให้ผลดีในการบรรเทาโรคที่มีอาการเกี่ยวข้องกับการอักเสบ รวมถึงโรคติดเชื้อในทางเดินหายใจอย่าง COVID-19 ด้วย

4)ต่อต้านอนุมูลอิสระ

สารอนุมูลอิสระ เป็นผลพวงที่เกิดจากกระบวนการเผาผลาญแบบใช้ออกซิเจนของเซลล์ รวมถึงการทำงานของเอนไซม์บางชนิดในร่างกาย เช่น NADPH oxidase ที่หลั่งมาจากเม็ดเลือดขาว ซึ่งหากเกิดสารอนุมูลอิสระมากเกินไปจนร่างกายกำจัดไม่ทัน สารดังกล่าวก็อาจเข้าจับกับส่วนประกอบของเซลล์และทำลายเซลล์ให้เกิดความเสียหายได้

ในกรณีที่มีการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ร่างกายอาจเกิดการสร้างสารอนุมูลอิสระมากกว่าปกติได้เนื่องจากหลายกลไก เริ่มตั้งแต่เมื่อเชื้อไวรัสเกาะกับ ACE2 บนผิวเซลล์ ระบบภูมิคุ้มกันจะตอบสนองโดยการหลั่งไซโตไคน์ออกมา ซึ่งการเพิ่มขึ้นของไซโตไคน์จะทำให้เกิดสารอนุมูลอิสระมากขึ้นเพื่อส่งเสริมการกำจัดเชื้อโรคออกไปจากเซลล์ ในอีกด้าน

หนึ่ง เซลล์เม็ดเลือดขาวที่ถูกเหนี่ยวนำให้มากำจัดไวรัส ก็จะสร้าง เอนไซม์ NADPH oxidase (NOX) และสารจำพวก Reactive oxygen species (ROS) ขึ้นมาเพื่อจัดการกับเชื้อโรค ซึ่งก็จะกระตุ้นให้เกิดสารอนุมูลอิสระตามมาด้วยเช่นกัน [23] สารอนุมูลอิสระดังกล่าวไม่เพียงทำลายเนื้อเยื่อปอดเท่านั้น แต่ยังส่งผลถึงอวัยวะอื่นๆ อย่างหัวใจ ตับ และไต โดยการทำให้เซลล์เหล่านั้นบาดเจ็บเสียหาย หรือเนื้อเยื่อตาย เพราะขาดออกซิเจน และส่งผลให้ระบบในร่างกายล้มเหลวตามมา

ยิ่งไปกว่านั้น ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงผิดปกติและการติดต่อ อินซูลิน จะยิ่งเสริมให้มีการสร้างสารอนุมูลอิสระในร่างกายมากขึ้น จะเห็นได้ว่าหลายครั้งผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่มีโรคเบาหวานหรือภาวะดื้ออินซูลินอยู่แล้ว จะมีอาการของโรคที่รุนแรงซึ่งสืบเนื่องมาจากความเสียหายของปอดและเนื้อเยื่อในระบบต่างๆ การให้สารที่ช่วยต่อต้านอนุมูลอิสระ อย่าง GSH วิตามิน อี หรือสารกลุ่มโพลีฟีนอล จึงเป็นอีกแนวทางบรรเทาอาการของโรค COVID-19 ที่ทางการแพทย์กำลังให้ความสนใจ

การยับยั้งอาการที่เกิดจากสารอนุมูลอิสระ เป็นหนึ่งในสรรพคุณหลักของยาเคอรา เนื่องด้วยส่วนประกอบของสมุนไพรหลายชนิดนั้นมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระอยู่แล้ว ตัวอย่างเช่น

- แก่นจันทน์ขาว ซึ่งเป็นพืชในสกุล *Tarenna spp.* อุดมด้วยสาร Tarennane และ Tarennone ที่มีฤทธิ์ยับยั้งสารอนุมูลอิสระหลายชนิด เช่น H_2O_2 [24]
- หัวเต่าเกียด (*Homalomena aromatica*) ซึ่งประกอบด้วยสารกลุ่มฟีนอลและฟลาโวนอยด์ที่สามารถต่อต้านอนุมูลอิสระได้อย่างมีประสิทธิภาพ รวมถึงยังมีการทดลองที่พบว่า สารสกัดจาก *H. aromatica* นั้นมีฤทธิ์ในการสลายลิ้มเลือดอีกด้วย [25]
- กระทุงหมาบ้า (*Dregea volubilis*) ซึ่งมีการค้นพบว่าสารสกัดจากพืชดังกล่าวสามารถยับยั้งกระบวนการ lipid peroxidation ซึ่งทำให้เกิดสารอนุมูลอิสระปริมาณมากได้ นอกจากนี้ ยังช่วยกำจัดและลดความว่องไวของอนุมูลอิสระชนิดต่างๆ เช่น Nitric oxide และ Superoxide anion ได้อีกด้วย [26]
- รากมะนาว ซึ่งเป็นพืชในสกุล *Citrus spp.* ที่อุดมด้วยสารในกลุ่ม flavonoids โดยการศึกษามากมายระบุว่าสารดังกล่าวสามารถ

ต่อต้านอนุมูลอิสระ ลดการอักเสบ ป้องกันความเสื่อมของเซลล์ และยับยั้งเชื้อไวรัสได้อย่างมีประสิทธิภาพ [27]

- เถายานาง (*Tiliacora triandra*) มีส่วนประกอบสำคัญเป็นสารในกลุ่มฟีนอล ซึ่งสามารถต่อต้านสารอนุมูลอิสระได้ดี และฤทธิ์ดังกล่าวยังมีความคงตัว แม้สมุนไพรจะถูกแปรรูปให้เป็นผงหรือแคปซูลแล้วก็ตาม [28]

5) ยับยั้งการแพร่เชื้อจากคนสู่คน

สมุนไพรที่เป็นส่วนประกอบของยาเคอร่านั้นมีฤทธิ์ยับยั้งการจำลองตัวเองของ RNA ไวรัสภายในเซลล์ จึงสามารถป้องกันไม่ให้เชื้อไวรัส SARS-CoV-2 แพร่กระจายสู่เซลล์เยื่อบุหลอดลมและหลอดอาหาร และผ่านออกมายังสารคัดหลั่งต่างๆ อย่างน้ำมูกและน้ำลายได้ ด้วยเหตุนี้ คุณสมบัติดังกล่าวจึงน่าจะช่วยลดการแพร่เชื้อจากคนสู่คนได้เช่นเดียวกัน

สมุนไพรที่มีสรรพคุณโดดเด่นที่สุด ได้แก่ บอระเพ็ด โดยมีงานวิจัยหลายชิ้นที่พบว่า สารออกฤทธิ์นานาชนิดใน *Tinospora cordifolia* หรือ บอระเพ็ด เช่น tinosponone, xanosporic acid, cardiofolioside B, tembetarine, isocolumbin, magnoflorine และ berberine สามารถจับกับโปรตีนของเชื้อไวรัส และยับยั้งการทำงานของโปรตีนเหล่านั้นได้ โดยโมเลกุลที่เป็นเป้าหมายของสารดังกล่าว ได้แก่ เอนไซม์ main protease, 3CL, RNA dependent RNA polymerase และ receptor binding domain [8, 29, 30] ซึ่งล้วนเป็นโปรตีนสำคัญที่เชื้อไวรัสต้องใช้เพื่อเข้าสู่เซลล์ และจำลองตัวเองเพื่อเพิ่มจำนวนต่อไป

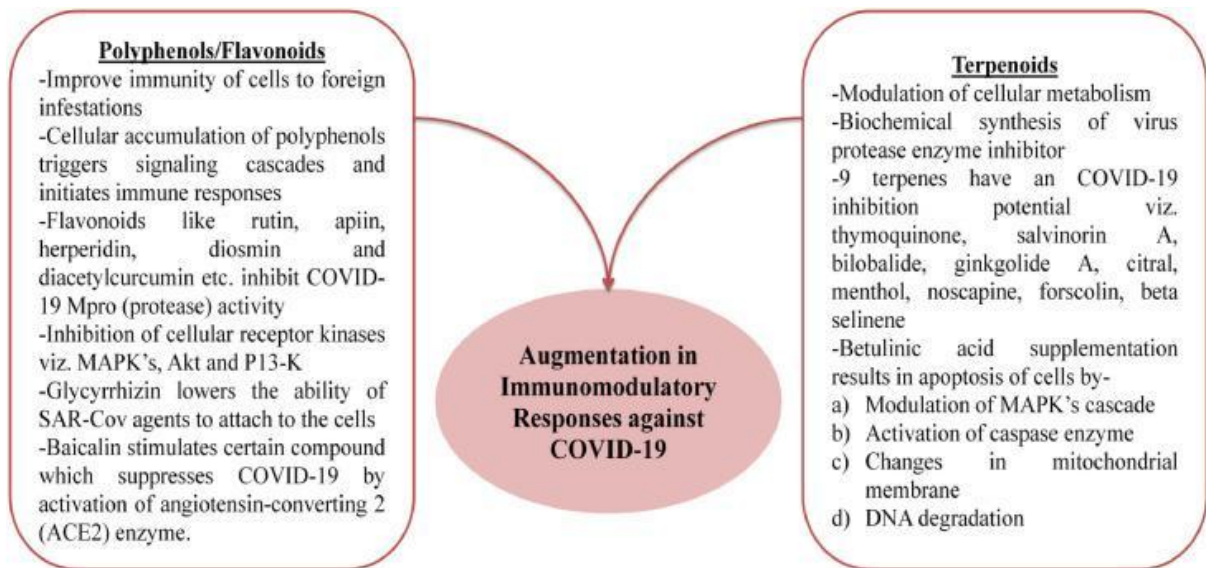
นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาในประเทศอินเดียที่ทดสอบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของสมุนไพรบอระเพ็ด โดยการให้ผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่ไม่มีอาการจำนวน 46 คน รับประทานบอระเพ็ดในรูปแบบเม็ด (1000 มก.) วันละ 2 ครั้ง ต่อเนื่องกัน 14 วัน ผลปรากฏว่าตลอดระยะเวลา 14 วันของการทดสอบนั้น ไม่มีผู้ป่วยรายใดแสดงอาการของโรค หลังการทดสอบ 7 วันแรก ผู้ป่วยจำนวน 38 ราย (95%) ตรวจไม่พบเชื้อไวรัสในร่างกายอีก และเมื่อครบ 14 วัน ผู้ป่วยทุกรายมีผลการตรวจ COVID-19 เป็นลบทั้งหมด แม้การศึกษานี้จะมีจำนวนตัวอย่างที่ค่อนข้าง

จำกัด แต่ก็พอจะสรุปได้ว่าสมุนไพรที่พบสรรพคุณให้ผลดีในการควบคุมเชื้อไวรัสในร่างกายผู้ป่วย ช่วยลดโอกาสและระยะเวลาการแพร่เชื้อ COVID-19 อีกทั้งไม่ก่อผลข้างเคียงที่เป็นอันตรายด้วย ^[31]

6) กระตุ้นภูมิคุ้มกัน

ภูมิคุ้มกันร่างกายเป็นปัจจัยที่ส่งผลอย่างมากต่อการแสดงอาการและการดำเนินโรคของผู้ป่วยโรค COVID-19 ในคนที่มีภูมิคุ้มกันแข็งแรง เซลล์ในระบบจะสามารถตอบสนองต่อไวรัสได้อย่างรวดเร็ว แม่นยำ และมีประสิทธิภาพ และสามารถกำจัดไวรัสออกจากร่างกายได้โดยเกิดความเสียหายต่อร่างกายน้อยที่สุด ดังจะเห็นได้ว่าในผู้ป่วย COVID-19 ที่ไม่แสดงอาการหรือมีอาการน้อย จะพบการเพิ่มขึ้นของเซลล์ภูมิคุ้มกันชนิด CD4+, CD8+, antibody secreting cells และแอนติบอดีชนิด IgG กับ IgM ซึ่งบ่งบอกถึงการตอบสนองที่เฉพาเจาะจงกับเชื้อไวรัส ^[32] ในขณะเดียวกัน หากระบบภูมิคุ้มกันขาดสมดุล ไวรัสก็จะมีโอกาสแพร่กระจายได้มากกว่า หรือกระบวนการกำจัดเชื้ออาจทำให้เกิดพยาธิไซโตไคน์และส่งผลให้เกิดการอักเสบทั่วร่างกายตามมา ซึ่งดูได้จากการที่ผู้ป่วยที่มีอาการหนักมักมีจำนวน NK cells, B-cells, CD4+ และ CD8+ ลดลง แต่กลับพบเซลล์ neutrophil ระดับ C-reactive protein และไซโตไคน์ชนิดต่างๆ เพิ่มขึ้น ซึ่งแสดงถึงการตอบสนองแบบไม่เจาะจงของภูมิคุ้มกัน ที่มักเหนียวนำไปเกิดการอักเสบ ^[33] ในการรับมือกับโรค COVID-19 จึงต้องอาศัยทั้งการกระตุ้นและควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันไปพร้อมกัน

มีสารออกฤทธิ์ในสมุนไพรที่เป็นส่วนประกอบของยาเคอราหลายชนิด ที่ให้ผลดีต่อการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย ไม่ว่าจะเป็นสารกลุ่ม polyphenols และ flavonoids ที่อยู่ในหัวเตารั้งและรากมะนาว ซึ่งช่วยกระตุ้นการส่งสัญญาณของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันให้ตอบสนองต่อไวรัสได้อย่างรวดเร็ว อีกทั้งช่วยยับยั้งการอักเสบ และยับยั้งการกระจายตัวของไวรัสในร่างกาย รวมไปถึงสารกลุ่ม terpenoids ที่อยู่ในบอระเพ็ด ซึ่งช่วยส่งเสริมกระบวนการกำจัดเชื้อโรคของเม็ดเลือดขาวพร้อมกับช่วยจัดการเซลล์ที่ติดเชื้อ และยับยั้งการเพิ่มจำนวนไวรัสภายในเซลล์ ^[2] ดังที่เห็นได้จากการศึกษามากมาย



บทบาทของสารกลุ่ม polyphenols, flavonoids และ terpenoids ในการส่งเสริมระบบภูมิคุ้มกันและรับมือกับเชื้อไวรัส COVID-19 (ที่มา Khanna, K., Kohli, S. K., Kaur, R., Bhardwaj, A., Bhardwaj, V., Ohri, P., Sharma, A., Ahmad, A., Bhardwaj, R., & Ahmad, P. (2021))

จากงานวิจัยเกี่ยวกับสรรพคุณของบอระเพ็ด พบว่าสารสกัดจากบอระเพ็ดมีกลไกกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ต่างจากสารอื่นๆ โดยทั่วไปแล้วการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันจะเริ่มจากการที่เซลล์ macrophage ที่อยู่ในอวัยวะต่างๆ ถูกกระตุ้น และส่งสัญญาณผ่าน TLR6 signaling ให้เกิดการหลั่งไซโตไคน์จำนวนมาก เพื่อเหนี่ยวนำให้เซลล์ภูมิคุ้มกันชนิดอื่นทำงานต่อไป แต่ในทางตรงข้าม สารสกัดจาก *Tinospora cordifolia* จะกระตุ้นการตอบสนองภูมิคุ้มกันโดยไม่ผ่านการกระตุ้น macrophage อีก ทั้งยังมีฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มขึ้นของไซโตไคน์ในร่างกาย^[34] จึงช่วยป้องกันการอักเสบที่เกิดตามมาได้ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่ระบุว่า สารสกัดจาก *T. cordifolia* หรือบอระเพ็ด จะช่วยส่งเสริมกระบวนการจับกินสิ่งแปลกปลอมของเซลล์ภูมิคุ้มกัน และกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีที่จำเพาะต่อสิ่งแปลกปลอมนั้นได้^[35]

นอกเหนือจากบอระเพ็ดแล้ว ยังมีสมุนไพรอีกชนิดหนึ่งในยาเคอราทีแสดงสรรพคุณในด้านภูมิคุ้มกันเช่นกัน ซึ่งได้แก่ ฟักข้าว (*Momordica cochinchinensis*) โดยมีการศึกษาที่พบว่า สารสกัดจาก

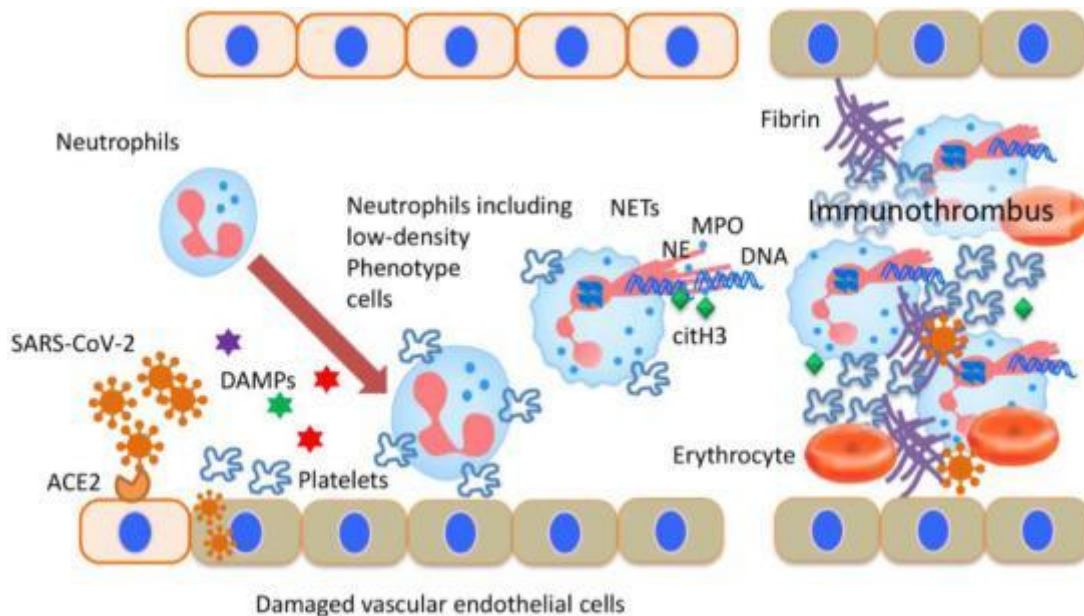
พิกข้าวประกอบด้วยสาร chymotrypsin-specific inhibitor (MCoCI) ชนิดหนึ่ง ซึ่งมีคุณสมบัติในการกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์ตัวอ่อนเม็ดเลือดขาวในไขสันหลังและม้าม อีกทั้งยังช่วยลดการสร้าง hydrogen peroxide ซึ่งเป็นสารอนุมูลอิสระที่หลังจาก neutrophil และ macrophage และเป็นสาเหตุให้เซลล์ต่างๆ เกิดความบาดเจ็บเสียหาย^[36] การศึกษาเหล่านี้จึงบ่งชี้ว่า สมุนไพรในยาเคอรันั้นมีส่วนช่วยในการกระตุ้นและควบคุมการทำงานของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันให้สมดุลและมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

7) อาจช่วยยับยั้งการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน

จากการศึกษาในผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่มีอาการรุนแรง พบว่าประมาณร้อยละ 42 ของผู้ป่วยมีภาวะลิ่มเลือดอุดตันขึ้นในร่างกาย ซึ่งการเกิดลิ่มเลือดนั้นพบได้ในหลายอวัยวะ เช่น ปอด สมอง นิ้วเท้า แขนขา ไต หรือแม้แต่ในทางเดินอาหาร และภาวะเนื้อเยื่อขาดออกซิเจนที่เกิดขึ้นตามมาจากลิ่มเลือดอุดตันก็เป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า การฉีดวัคซีนป้องกันโรค COVID-19 บางชนิด เช่น AstraZeneca ซึ่งเป็นการนำเชื้อ Adenovirus มาดัดแปลงให้คล้าย Coronavirus ก่อนฉีดเข้าสู่ร่างกาย ก็อาจสัมพันธ์กับการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน และอาการแขนขาอ่อนแรงได้เช่นเดียวกัน

นักวิทยาศาสตร์เชื่อว่าการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในร่างกายของผู้ป่วยโรค COVID-19 นั้นเกี่ยวข้องกับหลายกลไก ในการศึกษาที่ตีพิมพ์ใน The Lancet และ EBioMedicine เมื่อปี 2020 ระบุว่า เซลล์ที่ติดเชื้อ SARS-CoV-2 และเกิดความบาดเจ็บเสียหาย อาจเหนี่ยวนำให้ร่างกายสร้างโมเลกุลที่เรียกว่า neutrophil extracellular traps (NETs) ขึ้นมา โดย NETs เป็นโครงข่าย DNA ที่ประกอบด้วยเซลล์เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล และโปรตีนที่มีบทบาทกำจัดสิ่งแปลกปลอม เช่น MPO และ NE เมื่อพบเซลล์ที่บาดเจ็บจากการติดเชื้อ โมเลกุล NETs จะเข้าจับเซลล์ดังกล่าวพร้อมกับกระตุ้นเซลล์เกล็ดเลือด (palettes) ให้เข้าไปที่บริเวณนั้นด้วย เกล็ดเลือดจะเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างไฟบริน (fibrin) มาซ่อมแซมเนื้อเยื่อที่เสียหาย และก่อให้เกิดการเกาะกลุ่มกันของโมเลกุลข้างเคียงอื่นๆ ทั้ง NETs เกล็ดเลือด เม็ดเลือดแดง สารพันธุกรรม ไวรัส และเซลล์ที่ตายแล้ว จนกลายเป็นลิ่มเลือดอยู่ภายในหลอดเลือด^[37] นอกจากนี้

การทำงานของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน อย่าง macrophage และ neutrophil ยังเกี่ยวข้องกับการหลั่งไซโตไคน์และการสร้างสารอนุมูลอิสระ ซึ่งส่งผลให้เกิดการอักเสบเสียหายของเนื้อเยื่อเป็นวงกว้าง ซึ่งก็ยิ่งกระตุ้นให้เกิดการสร้าง fibrin clot หรือลิ่มเลือดในบริเวณที่บาดเจ็บมากยิ่งขึ้นด้วยนั่นเอง



การเกิดลิ่มเลือด (fibrin clot) ซึ่งเป็นผลมาจากการที่เซลล์ที่ติดเชื้อ SARS-CoV-2 เกิดการบาดเจ็บ แล้วไปกระตุ้นกลไกการทำงานของ NETs ก็กระตุ้นการตอบสนองของเกล็ดเลือด (ที่มา Nakazawa D, Ishizu A, 2020)

ในอีกทางหนึ่ง ยังมีการศึกษาที่พบว่าเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 เอง ก็อาจกระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือดได้โดยตรง ผ่านการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีนและการสร้างโปรตีนในเซลล์เกล็ดเลือด ซึ่งส่งผลให้เกล็ดเลือดเกิดการตอบสนองมากกว่าปกติ^[38] และทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันตามมา แม้ในปัจจุบัน การรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยโรค COVID-19 จะเน้นไปที่การให้ยาละลายลิ่มเลือด อย่าง เฮพาริน (heparin) แต่การใช้ยาดังกล่าวก็อาจก่อผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์บางอย่าง เช่น ทำให้เลือดไหลไม่หยุด เกิดเลือดออกตามเยื่อหุ้ม หรือทำให้เชื้อไวรัสกระจายตัวได้เร็วขึ้น การให้สารที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระและลดการอักเสบ จึงอาจเป็นทางเลือกหนึ่งที่ช่วยยับยั้งและบรรเทาการเกิดลิ่มเลือดอุดตันได้ทั้งทางตรงและทางอ้อม

มีงานวิจัยที่รายงานว่า การให้สารต้านอนุมูลอิสระที่มีเป้าหมายอยู่ที่ไมโทคอนเดรียของเซลล์ จะช่วยยับยั้งการตายของเซลล์เยื่อบุที่เกิดจากการกระตุ้นของไซโตไคน์ (ชนิด TNF) ได้ ซึ่งเมื่อสามารถลดความเสียหายของเซลล์ได้ โอกาสเกิดลิ่มเลือดก็ย่อมน้อยลงด้วยเช่นกัน^[39] รวมถึงยังมีการศึกษาที่พบว่า การให้สารต้านอนุมูลอิสระ (ATII) แก่หนูทดลองเป็นเวลา 14 วัน จะช่วยกระตุ้นกระบวนการของ Nrf2 และช่วยลดระดับ ROS ในร่างกาย อีกทั้งช่วยยับยั้งภาวะความดันโลหิตสูง และป้องกันความเสียหายของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดฝอยได้^[40]

ด้วยเหตุนี้ ยาเคอราซึ่งประกอบด้วยสมุนไพรที่อุดมด้วยสารต้านอนุมูลอิสระ เช่น บอระเพ็ด ถ่านนาง รากพิกข่าว แก่นจันทน์ขาว และรากมะนาว จึงน่าจะมีสรรพคุณช่วยยับยั้งการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยโรค COVID-19 ได้เช่นเดียวกับสารต้านอนุมูลอิสระทั่วไป โดยมีการศึกษาจำนวนไม่น้อยที่ระบุว่าสารกลุ่ม flavonoids และ isoflavonoids ที่อยู่ในมะนาวและหัวเต่าเกียด สามารถป้องกันการเกิดลิ่มเลือดผิดปกติ โดยผ่านการลดระดับ ROS ในร่างกาย ควบคู่กับการจับกับ TXA2 ของเซลล์เกล็ดเลือด ซึ่งจะช่วยยับยั้งกระบวนการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดได้^[41-43] นอกจากนี้ สารกลุ่ม glycosides และ saponins ที่พบในรากพิกข่าวและบอระเพ็ด ก็มีคุณสมบัติช่วยยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด และการจับกันของ fibrinogen ที่นำไปสู่การเกิดลิ่มเลือดได้เช่นกัน อย่างไรก็ตาม กลไกของกระบวนการดังกล่าวยังไม่มีคำอธิบายที่แน่ชัด^[43]

8) ช่วยป้องกันอาการแพ้

อาการแพ้ เกิดจากความผิดปกติของภูมิคุ้มกันที่ไวต่อสิ่งกระตุ้นมากเกินไป เมื่อร่างกายได้รับสิ่งแปลกปลอมเข้ามา จึงทำให้เกิดการตอบสนองออกมาเป็นอาการแสดงต่างๆ เช่น อาการหวัดคัดจมูก หรือ **จมูกอักเสบจากภูมิแพ้ (allergic rhinitis)** ซึ่งทำให้มีน้ำมูกไหล ไอ จาม **อาการเยื่อบุตาอักเสบ (allergic conjunctivitis)** ซึ่งทำให้รู้สึกแสบเคือง หรือคันตา มีตาบวมแดงและน้ำตาไหล **อาการหอบหืด (asthma)** ซึ่งทำให้มีการไอรุนแรง หอบเหนื่อย แน่นหน้าอก หายใจติดขัด หรือหายใจมีเสียงวี๊ด และ**อาการผิวหนังอักเสบ (atopic dermatitis)** ซึ่งมัก

พบเป็นผดผื่นแดงคัน หรือตุ่มใสขึ้นตามตัว นอกจากนี้ ในกรณีที่เกิดการแพ้อาหาร (food allergy) ผู้ป่วยก็อาจมีอาการปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสียร่วมด้วย ทั้งนี้ อาการแพ้ในแต่ละคนอาจแสดงออกที่ระบบใดระบบหนึ่งของร่างกาย หรือหลายๆ ระบบรวมกันก็ได้

อาการแพ้จะเกิดขึ้นเมื่อร่างกายได้รับสารก่อภูมิแพ้ที่จำเพาะบางอย่าง เช่น ไรฝุ่น สารเคมี หรือสารพิษของสัตว์ ซึ่งร่างกายรับรู้ว่าเป็นสิ่งแปลกปลอม จึงเกิดการกระตุ้นให้เซลล์เม็ดเลือดขาวหลังแอนติบอดีชนิด IgE ออกมาเพื่อกำจัดสารดังกล่าว แต่ในขณะเดียวกัน IgE ก็กระตุ้นให้ mast cells หลั่งสารที่เรียกว่า ฮิสตามีน (histamine) ซึ่งส่งผลให้หลอดเลือดฝอยขยายตัว การมีฮิสตามีนมากเกินไปจึงทำให้เกิดการระคายเคืองตามเนื้อเยื่อต่างๆ เช่น เยื่อบุหลอดลม คอ ปอด และผิวหนัง

สำหรับอาการแพ้ที่เกี่ยวข้องกับโรค COVID-19 มักพบได้ในคนที่ฉีดวัคซีนป้องกันเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 เนื่องจากสารในวัคซีนที่ฉีดเข้าไปนั้นเป็นสิ่งแปลกปลอม ซึ่งอาจไปกระตุ้นให้ภูมิคุ้มกันเกิดการตอบสนองตั้งแต่ระดับเล็กน้อยไปจนถึงรุนแรงได้ โดยเฉพาะในคนที่มีโรคภูมิแพ้อยู่แล้ว สารที่ช่วยยับยั้งอาการแพ้จึงน่าจะมามีบทบาทสำคัญในการป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว

สมุนไพรในยาเคอราที่มีสรรพคุณในการยับยั้งอาการแพ้ ได้แก่ บอระเพ็ด และหัวเตารั้ง จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าสารสกัดจากบอระเพ็ด (*Tinospora cordifolia*) สามารถยับยั้งการหลั่ง histamine จาก mast cell รวมถึงการให้สารสกัดดังกล่าวยังสามารถป้องกันอาการแพ้ที่เกิดจากสาร histamine เช่น อาการหอบหืด หลอดลมตีบ ผื่นหนังอักเสบ หูและอุ้งเท้าบวม ที่เกิดขึ้นในสัตว์ทดลองได้^[44] จากการศึกษาทางคลินิกก็พบเช่นกันว่าผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ที่มีอาการจมูกอักเสบ (allergic rhinitis) เมื่อได้รับสารสกัดจากบอระเพ็ดต่อเนื่องกันเป็นเวลา 8 สัปดาห์ จะมีอาการที่เกี่ยวข้องกับโรคภูมิแพ้ลดลงอย่างชัดเจน ซึ่งอาการที่วานั้น ได้แก่ อาการจาม (83%) อาการน้ำมูกไหล (69%) อาการคัดจมูก/จมูกตัน (61%) และอาการคันในโพรงจมูก (71%)^[45]

ในส่วนของสมุนไพรเตารั้ง ก็มีการศึกษาที่พบว่าหนุทดลองซึ่งมีอาการหอบหืดจากภูมิแพ้ เมื่อได้รับสาร PLGA nanoparticles ที่สกัดได้จากเตารั้ง (*Caryota mitis*) จะมีระดับแอนติบอดีชนิด IgE, IgG2 และไซ

โตโคน์ต่างๆ ในร่างกายที่บ่งชี้ถึงอาการแพ้ลดลง ^[6] ดังนั้น ยาเคอราที่มีส่วนผสมของสมุนไพรดังกล่าวก็น่าจะให้สรรพคุณที่คล้ายกันได้

นอกจากนี้ อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดหลังการฉีดวัคซีนป้องกันโรค COVID-19 ยังรวมไปถึงอาการกึ่งอัมพฤกษ์ ร่างกายชา และแขนขาอ่อนแรง ที่เป็นผลมาจากการเกิดลิ่มเลือดอุดตันเฉียบพลันด้วย ซึ่งยาเคอรานั้นประกอบด้วยสมุนไพรที่มีสารหลายชนิด ที่ช่วยต่อต้านอนุมูลอิสระและลดระดับ ROS จึงช่วยยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดและป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในร่างกายได้

9) กระบวนการผลิตยาเคอราช่วยยับยั้งความรุนแรงของโรค

จากการศึกษาเมื่อหลายปีที่ผ่านมา พบหลักฐานที่ว่าโครงสร้างของเชื้อกลุ่ม Coronavirus จะเกิดการเปลี่ยนแปลงในสภาวะที่มี pH 8.0 และอุณหภูมิ 37°C โดยการเปลี่ยนแปลงจะเกิดขึ้นในบริเวณ spike glycoprotein E2 ซึ่งส่งผลให้เชื้อไวรัสที่มีโครงสร้างสมบูรณ์เกิดการเกาะกลุ่มกัน และสูญเสียความสามารถในการจำลองตัวเองและแพร่กระจายต่อไป^[46] เนื่องจากกระบวนการต่างๆ ของไวรัสนั้นมีความไวต่อความเป็นกรด-ด่างมาก การเปลี่ยนแปลงค่า pH เพียงเล็กน้อยจึงอาจเป็นแนวทางหนึ่งในการยับยั้งเชื้อกลุ่ม Coronavirus ได้เช่นกัน

ในการผลิตยาเคอรา ต้องอาศัยการเผาวัตถุดิบที่อุณหภูมิ 1800°C จนเกิดกระบวนการ carbonization ทำให้ได้วัตถุดิบในรูปแบบผงถ่านระดับกัมมันต์ที่มีค่า pH ประมาณ 9.0 ซึ่งเป็นสภาวะที่ไม่เอื้อต่อการขยายตัวของไวรัสกลุ่ม Coronavirus ด้วยคุณสมบัติดังกล่าว ยาเคอราจึงน่าจะช่วยยับยั้งจำนวนเชื้อไวรัส COVID-19 ในร่างกาย หรือช่วยชะลอการดำเนินโรค ทำให้ร่างกายมีเวลาเพียงพอที่จะสร้างแอนติบอดีที่จำเพาะมาต่อต้านเชื้อ ซึ่งจะช่วยลดความรุนแรงและลดโอกาสเสียชีวิตจากโรค COVID-19 ได้

นอกจากนี้ กระบวนการเผาวัตถุดิบที่อุณหภูมิสูงยังทำให้ได้อนุภาคที่มีรูพรุนและมีพื้นที่ผิวมหาศาล (ประมาณ 1500 ตร.ม. ต่อยาเคอรา 1 กรัม) และเป็นอนุภาคที่มีค่า Oxidation Reduction Potential (OPR) เป็นลบถึงประมาณ -850 mV ยาเคอราจึงมีประสิทธิภาพในการต่อต้านสาร

อนุมูลอิสระ เนื่องจากอนุภาคของยาสามารถปลดปล่อยประจุลบจำนวนมาก มหาศาล ออกมาขัดเขยอ์อิเล็กตรอนที่เซลล์ของร่างกายสูญเสียไปจากการสัมผัสกับสารอนุมูลอิสระและ ROS ยาเคอราจึงมีสรรพคุณช่วยป้องกันความเสียหายของเนื้อเยื่อและอวัยวะต่างๆ ที่มักเกิดจากการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ผ่านกลไกการออกฤทธิ์ในระดับอนุภาค

References

- [1] Andréa D.Fuzimoto, Cirolsidoro, The antiviral and coronavirus-host protein pathways inhibiting properties of herbs and natural compounds - Additional weapons in the fight against the COVID-19 pandemic?, *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, Volume 10, Issue 4, 2020, Pages 405-419, ISSN 2225-4110, <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2020.05.003>.
- [2] Khanna, K., Kohli, S. K., Kaur, R., Bhardwaj, A., Bhardwaj, V., Ohri, P., Sharma, A., Ahmad, A., Bhardwaj, R., & Ahmad, P. (2021). Herbal immune-boosters: Substantial warriors of pandemic Covid-19 battle. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 85, 153361. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153361>
- [3] Jena, S., Munusami, P., MM, B. *et al.* Computationally approached inhibition potential of *Tinospora cordifolia* towards COVID-19 targets. *VirusDis.* 32, 65–77 (2021). <https://doi.org/10.1007/s13337-021-00666-7>
- [4] Mujahid B Khan, & Bharat Rathi. (2020). *Tinospora Cordifolia*-An immunomodulatory drug in Ayurveda for prevention and treatment of Covid-19. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 11(SPL1), 1695-1699. <https://doi.org/10.26452/ijrps.v11iSPL1.4194>

[5] Jing Sun, Jia-Ni Liu, Bei Fan, Xiao-Nan Chen, Dao-Ran Pang, Jiao Zheng, Qian Zhang, Yun-Fang Zhao, Wei Xiao, Peng-Fei Tu, Yue-Lin Song, Jun Li, Phenolic constituents, pharmacological activities, quality control, and metabolism of *Dracaena* species: A review, *Journal of Ethnopharmacology*, Volume 244, 2019, 112138, ISSN 0378-8741, <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112138>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874118340935>) [5]

[6] Xiao, X., Zeng, X., Zhang, X., Ma, L., Liu, X., Yu, H., Mei, L., & Liu, Z. (2013). Effects of *Caryota mitis* profilin-loaded PLGA nanoparticles in a murine model of allergic asthma. *International journal of nanomedicine*, 8, 4553–4562. <https://doi.org/10.2147/IJN.S51633> [13]

[7] Cheng, L., Zheng, W., Li, M., Huang, J., Bao, S., Xu, Q., Ma, Z., 2020. Citrus fruits are rich in flavonoids for immunoregulation and potential targeting ACE2. *Preprints2020*, 2020020313.

[8] Sagar, Vasanthkumar & Kumar, Arun. (2020). Efficacy of Natural Compounds from *Tinospora cordifolia* Against SARS-CoV-2 Protease, Surface Glycoprotein and RNA Polymerase. *Biology, Engineering, Medicine and Science Reports*. 6. 6-8. 10.5530/bems.6.1.2.

[9] Priya Shree, Priyanka Mishra, Chandrabose Selvaraj, Sanjeev Kumar Singh, Radha Chaube, Neha Garg & Yamini Bhusan Tripathi (2020) Targeting COVID-19 (SARS-CoV-2) main protease through active phytochemicals of ayurvedic medicinal plants – *Withania somnifera* (Ashwagandha), *Tinospora cordifolia* (Giloy) and *Ocimum sanctum* (Tulsi) – a molecular docking study, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, DOI: [10.1080/07391102.2020.1810778](https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1810778)

[10] Sampark S. Thakkar, Foram Shelat, Parth Thakor, Magical bullets from an indigenous Indian medicinal plant *Tinospora cordifolia*: An in silico approach for the antidote of SARS-CoV-2, *Egyptian Journal of*

Petroleum, Volume 30, Issue 1, 2021, Pages 53-66, ISSN 1110-0621, <https://doi.org/10.1016/j.ejpe.2021.02.005>.

[11] Balkrishna A, Pokhrel S, Varshney A. Tinocordiside from *Tinospora cordifolia* (Giloy) May Curb SARS-CoV-2 Contagion by Disrupting the Electrostatic Interactions between Host ACE2 and Viral S-Protein Receptor Binding Domain. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*. 2020 Nov. DOI: 10.2174/1386207323666201110152615.

[12] Khosa RL, Prasad S. Pharmacognostical studies on Guduchi (*Tinospora cordifolia* Miers) *J Res Ind Med*. 1971;6:261–9.

[13] Chintalwar G, Jain A, Sipahimalani A, Banerji A, Sumariwalla P, Ramakrishnan R, Sainis K. An immunologically active arabinogalactan from *Tinospora cordifolia*. *Phytochemistry*. 1999 Nov;52(6):1089-93. doi: 10.1016/s0031-9422(99)00386-6. PMID: 10643671.

[14] Kalikar MV, Thawani VR, Varadpande UK, Sontakke SD, Singh RP, Khiyani RK. Immunomodulatory effect of *Tinospora cordifolia* extract in human immuno-deficiency virus positive patients. *Indian J Pharmacol*. 2008 Jun;40(3):107-10. doi: 10.4103/0253-7613.42302. PMID: 20040936; PMCID: PMC2792597.

[15] Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(23):2255-2273. doi: 10.1056/NEJMra2026131. PMID: 33264547; PMCID: PMC7727315.

[16] Zhu Z, Cai T, Fan L, et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis* 2020;95:332-339.

[17] Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang H-H, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med* 2020;26:1636-1643.

[18] Philip, S., Tom, G. and Vasumathi, A.V. (2018), Evaluation of the anti-inflammatory activity of *Tinospora cordifolia* (Willd.) Miers

chloroform extract – a preclinical study. *J Pharm Pharmacol*, 70: 1113-1125. <https://doi.org/10.1111/jphp.12932>

[19] Ghatpande, N.S., Misar, A.V., Waghole, R.J. *et al.* *Tinospora cordifolia* protects against inflammation associated anemia by modulating inflammatory cytokines and hepcidin expression in male Wistar rats. *Sci Rep* **9**, 10969 (2019).
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-47458-0>

[20] Pendse, V., Dadhich, A., Mathur, P., Bal., & Madan, B. (1977). Antiinflammatory, immunosuppressive and some related pharmacological actions of the water extract of Neem Giloe (*Tinospora cordifolia*): A preliminary report. *Indian Journal of Pharmacology*, *9*, 221.

[21] Huang HT, Lin YC, Zhang LJ, Liaw CC, Chen HY, Hsueh MT, Kuo YH. Anti-Inflammatory and anti-proliferative oleanane-type triterpene glycosides from the vine of *Momordica cochinchinensis*. *Nat Prod Res*. 2019 Sep 19:1-8. doi: 10.1080/14786419.2019.1666383. Epub ahead of print. PMID: 31533481.

[22] Hossain E, Sarkar D, Maiti A, Chatterjee M, Mandal SC, Gupta JK. Anti-inflammatory effect of a methanolic extract of leaves of *Dregea volubilis*. *J Ethnopharmacol*. 2010 Nov 11;132(2):525-8. doi: 10.1016/j.jep.2010.08.043. Epub 2010 Aug 26. PMID: 20800670.

[23] Fernandes IG, de Brito CA, Dos Reis VMS, Sato MN, Pereira NZ. SARS-CoV-2 and Other Respiratory Viruses: What Does Oxidative Stress Have to Do with It? *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Dec 21;2020:8844280. doi: 10.1155/2020/8844280. PMID: 33381273; PMCID: PMC7757116.

[24] Yang XW, Wang JS, Wang YH, Xiao HT, Hu XJ, Mu SZ, Ma YL, Lin H, He HP, Li L, Hao XJ. Tarennane and tarennone, two novel chalcone constituents from *Tarenna attenuata*. *Planta Med*. 2007 May;73(5):496-8. doi: 10.1055/s-2007-967165. PMID: 17566151.

[25] Ali MS, Sayem SAJ, Habibullah, Quah Y, Lee EB, Birhanu BT, Suk K, Park SC. Investigation of Potential Antioxidant, Thrombolytic and Neuropharmacological Activities of *Homalomena aromatica* Leaves Using Experimental and In Silico Approaches. *Molecules*. 2021 Feb 12;26(4):975. doi: 10.3390/molecules26040975. PMID: 33673167; PMCID: PMC7918836.

[26] Biswas M, Haldar PK, Ghosh AK. Antioxidant and free-radical-scavenging effects of fruits of *Dregea volubilis*. *J Nat Sci Biol Med*. 2010 Jul;1(1):29-34. doi: 10.4103/0976-9668.71670. PMID: 22096333; PMCID: PMC3217280.

[27] Barreca D, Mandalari G, Calderaro A, Smeriglio A, Trombetta D, Felice MR, Gattuso G. *Citrus* Flavones: An Update on Sources, Biological Functions, and Health Promoting Properties. *Plants (Basel)*. 2020 Feb 26;9(3):288. doi: 10.3390/plants9030288. PMID: 32110931; PMCID: PMC7154817.

[28] Singthong J, Oonsivilai R, Oonmetta-Aree J, Ningsanond S. Bioactive compounds and encapsulation of Yanang (*Tiliacora triandra*) leaves. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2014 Apr 3;11(3):76-84. doi: 10.4314/ajtcam.v11i3.11. PMID: 25371566; PMCID: PMC4202422. [18]

[29] S. Krupanidhi, K. Abraham Peele, T. C. Venkateswarulu, Vijaya Sai Ayyagari, Md. Nazneen Bobby, D. John Babu, A. Venkata Narayana & G. Aishwarya (2020) Screening of phytochemical compounds of *Tinospora cordifolia* for their inhibitory activity on SARS-CoV-2: an *in silico* study, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, DOI: [10.1080/07391102.2020.1787226](https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1787226)

[30] Chowdhury P. In silico investigation of phytoconstituents from Indian medicinal herb '*Tinospora cordifolia* (giloy)' against SARS-CoV-2 (COVID-19) by molecular dynamics approach. *J Biomol Struct Dyn*. 2020 Aug 7:1-18. doi: 10.1080/07391102.2020.1803968. Epub ahead of print. PMID: 32762511; PMCID: PMC7484574.

- [31] Kumar, Abhimanyu & Prasad, Govind & Srivastav, Sanjay & Gautam, Vinod & Sharma, Neha. (2020). Efficacy and Safety of Guduchi Ghan Vati in the Management of Asymptomatic COVID-19 Infection: An Open Label Feasibility Study. 10.1101/2020.09.20.20198515.
- [32] Thevarajan I., Nguyen T.H.O., Koutsakos M., Druce J., Caly L., van de Sandt C.E., Jia X., Nicholson S., Catton M., Cowie B., Tong S.Y.C., Lewin S.R., Kedzierska K. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat. Med.* 2020;26(4):453–455. doi: 10.1038/s41591-020-0819-2.
- [33] Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., Xie, C., Ma, K., Shang, K., Wang, W., Tian, D.S., 2020. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* pii, ciaa248. 10.1093/cid/ciaa248.
- [34] Leyon PV, Kuttan G. Effect of *Tinospora cordifolia* on the cytokine profile of angiogenesis-induced animals. *Int Immunopharmacol.* 2004;4:1569–75.
- [35] Ranjith MS, Ranjitsingh AJ, Gokul Shankar S, Vijayalaksmi GS, Deepa K, Sidhu HS. Enhanced phagocytosis and antibody production by *Tinospora cordifolia*: A new dimension in Immunomodulation. *Afr J Biotechnol.* 2008;7:81–5.
- [36] Tsoi AY, Ng TB, Fong WP. Immunomodulatory activity of a chymotrypsin inhibitor from *Momordica cochinchinensis* seeds. *J Pept Sci.* 2006 Sep;12(9):605-11. doi: 10.1002/psc.765. PMID: 16733830.
- [37] Nakazawa D, Ishizu A. Immunothrombosis in severe COVID-19. *EBioMedicine.* 2020 Sep;59:102942. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102942. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32810824; PMCID: PMC7428773.

[38] Manne BK, Denorme F, Middleton EA, Portier I, Rowley JW, Stubben C, Petrey AC, Tolley ND, Guo L, Cody M, Weyrich AS, Yost CC, Rondina MT, Campbell RA. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood*. 2020 Sep 10;136(11):1317-1329. doi: 10.1182/blood.2020007214. PMID: 32573711; PMCID: PMC7483430.

[39] Galkin I. I., Pletjushkina O. Y., Zinovkin R. A., Zakharova V. V., Birjukov I. S., Chernyak B. V., Popova E. N. Mitochondria-targeted antioxidants prevent TNF α -induced endothelial cell damage. *Biochemistry (Moscow)* 2014;79:124–130. doi: 10.1134/S0006297914020059.

[40] Wang C., Luo Z., Carter G., Wellstein A., Jose P. A., et al. NRF2 prevents hypertension, increased ADMA, microvascular oxidative stress, and dysfunction in mice with two weeks of ANG II infusion. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2018;314:R399–R406. doi: 10.1152/ajpregu.00122.2017.

[41] Freedman J.E. Oxidative Stress and Platelets. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008;28:11–16. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.159178.

[42] Faggio C., Sureda A., Morabito S., Sanches-Silva A., Mocan A., Nabavi S.F., Nabavi S.M. Flavonoids and platelet aggregation: A brief review. *Eur. J. Pharmacol.* 2017;807:91–101. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.04.009.

[43] Lichota, A., Szewczyk, E. M., & Gwozdziński, K. (2020). Factors Affecting the Formation and Treatment of Thrombosis by Natural and Synthetic Compounds. *International journal of molecular sciences*, 21(21), 7975. <https://doi.org/10.3390/ijms21217975>

[44] Zalawadia, Rishit & Gandhi, Chintan & Patel, Vaibhav & Balaraman, Ramachandran. (2009). The protective effect of *Tinospora Cordifolia* Linn. on various mast cell-mediated allergic

reactions. *Pharmaceutical Biology*. 47. 1096-1106.
10.3109/13880200903008690.

[45] Badar, Vandana & Thawani, Vijay & Wakode, P.T. & Shrivastava, M.P. & Gharpure, K.J. & Hingorani, Lal & Khiyani, R.M.. (2005). Efficacy of *Tinospora cordifolia* in allergic rhinitis. *Journal of ethnopharmacology*. 96. 445-9. 10.1016/j.jep.2004.09.034.

[46] Sturman, L. S., Ricard, C. S., & Holmes, K. V. (1990). Conformational change of the coronavirus peplomer glycoprotein at pH 8.0 and 37 degrees C correlates with virus aggregation and virus-induced cell fusion. *Journal of virology*, 64(6), 3042–3050.
<https://doi.org/10.1128/JVI.64.6.3042-3050.1990>