

Üst Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Bitkisel ve Nonfarmakolojik Tedaviler

Herbal and Nonpharmacological Therapies in Upper Respiratory Tract Infections

Doç. Dr. Hülya AKAN

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Özet

Akut üst solunum yolu enfeksiyonları ve akut bronşit poliklinik başvurularının ve iş ve okul kayıplarının en sık nedenidir. Çoğu kez üst solunum yolu enfeksiyonları, kendi kendini sınırlar, hafif ve kısa sürelidir. Her ne kadar nadiren fatal seyrettiğinden, beniyen olarak algılansa da yaşam kalitesi ve iş kayıpları açısından değerlendirildiğinde etkisinin büyüklüğü kronik hastalıklara eş değerdir. Kesin tedavinin olmaması ve gittikçe artan hızlı yaşam temposu, bir an önce iyileşme isteği, sağlığın algılanmasındaki değişiklikler ve Tamamlayıcı Alternatif Tıp (TAT) uygulamalarının artan popülaritesi hem hekimleri hem de hastaları farklı tedavi arayışlarına yönlendirmektedir.

Bu derlemede üst solunum yolları enfeksiyonlarından korunma ve tedavisinde günlük pratiğimizde en sık kullanılan vitamin, mineral ve bitkisel takviyeler ve diğer uygulamaların etkinliği ve güvenirliliği ile ilgili son kanıtların bize neler sunduğunun incelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Soğuk algınlığı, üst solunum yolu enfeksiyonu, bitkisel tedavi, ekinazya, çinko, pelargodium sinoides, vitamin C.

Summary

Acute upper respiratory tract infections and acute bronchitis are the most common causes of outpatient admissions and work and school abstinence. Often acute upper airway infections are self-limited, light and short in duration. Although they are perceived to be benign as they are rarely fatal, in terms of quality of life and work abstinence, they are equivalent to the size of the effect of chronic diseases. The lack of precise treatment and increasingly rapid pace of life, a moment before the recovery demand, changes in health perception and increasing trend of complementary alternative medicine (TAT) direct both physicians and patients to search different treatment modalities.

In this review, it is encountered that the latest body of evidence regarding effectiveness and safety of most commonly used vitamins, minerals and herbal supplements, and other applications for prevention and treatment of upper airway infections.

Key words: Common cold, upper airway infections, herbal treatment, echinacea, zinc, pelargodium sinoides, vitamin C.

Giriş

Akut üst solunum yolu enfeksiyonları ve akut bronşit poliklinik başvurularının ve iş ve okul kayıplarının en sık nedenidir. Bir erişkin yılda ortalama iki kez, yuvaya devam eden bir çocuk ise tipik olarak 6 - 7 kez soğuk algınlığına yakalanır¹. Çoğu kez soğuk algınlığı, kendi kendini sınırlar, hafif ve kısa süreli-dir. Her ne kadar süreçleri gereği soğuk algınlığı beniyen olarak algılansa da yaşam kalitesi ve iş kayıpları açısından değerlendirildiğinde etkisinin büyüklüğü kronik hastalıklara eş değerdir².

Çoğu zaman klinik olarak üst solunum yolu enfeksiyon (ÜSYE) tanılarının klinik bulguları iç içe geçmiştir ve akut sinüzit, akut bronşit, rinosinüzit gibi kesin ayırıcı tanıları yapmak mümkün olmayabilir. Klinik yaklaşım ve izlem açısından her zaman gerekli de değildir. Bu nedenle daha genel bir tanımlama içinde larenks üstü lokal enfeksiyonları üst solunum yolu enfeksiyonu olarak kavramlaştırmak klinik yaklaşım açısından daha pratiktir. Komplike olmayan ÜSYE'ler tipik olarak burun akıntısı ve tıkanıklığı, boğazda ağrı veya kaşıntı ve gıcıklenme hissi, öksürüğe neden olur¹. ÜSYE'ler en fazla antibiyotik reçeteleme nedeni olmakla birlikte büyük çoğunluğu viral kaynaklıdır. En sık etken olan rhinovirüsleri, coronavirüsler ve İnfluenza A ve B virüsleri izler³. Tedavi semptomatiktir. ÜSYE'nin tam iyileşmesi 7-10 günü bulabilir. Kesin tedavisinin olmaması ve gittikçe artan hızlı yaşam temposu, bir an önce iyileşme isteği, sağlığın algılanmasındaki değişiklikler ve Tamamlayıcı Alternatif Tıp (TAT) uygulamalarının artan popülaritesi hem hekimleri hem de hastaları farklı tedavi arayışlarına yönlendirmektedir.

“TAT, Ulusal Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Merkezi (“National Center for Complementary and Alternative Medicine” (NCCAM)) tarafından “şu anda geleneksel tıbbın bir parçası olarak kabul edilmeyen farklı tıp ve sağlık sistem, uygulama ve ürünleri” olarak tanımlanmıştır (NCCAM 2004)⁴.

Ülkemizde yapılan farklı hastalık alt grupları ile yapılan çalışmalarda TAT uygulama oranlarının Av-

rupa ve Amerika ile karşılaştırıldığında görece daha düşük olmakla birlikte özellikle kronik hastalıklarda hiç de azımsanamayacak oranda olduğu saptanmıştır⁵. TAT yöntemleri arasında bitkisel tedaviler ağırlıklı yer tutmaktadır. TAT tanımına göre saptanan oranlar değişmekle beraber evde uygulanan geleneksel uygulamalar katıldığında oranların daha da yüksek olduğu tahmin edilebilir. ÜSYE ile ilgili ülkemize özgü çalışma sınırlıdır. İnternette tarandığı zaman ÜSYE tedavisine yönelik homeopati gibi uygulamalar olmasına rağmen en çok bitkisel tedavi önerileri olduğu görülmektedir. TAT yöntemlerinin çoğunun etkinliği ve güvenliği ile ilgili bilimsel kanıtlar son yıllarda artan çalışmalara rağmen kısıtlıdır.

Amaç: Bu derlemede ÜSYE tedavisinde günlük pratiğimizde en sık karşılaştığımız vitamin, mineral ve bitkisel takviyeler ve diğer uygulamaların etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili son kanıtların bize neler sunduğunun incelenmesi amaçlanmıştır.

Çin tıbbı, homeopati gibi uygulamalar derlemenin dışında tutulmuştur. Kombine bitkisel preparatlarla ilgili çalışmalar sınırlıdır ve henüz meta analizler bulunmamaktadır, bu nedenle bitkisel kombine ürünler ve derlemeye alınan bitkisel ürünlerin kombinasyonları da derleme dışında tutulmuştur.

Ekinazya

Ekinazyanın kök ve çiçekleri uzun zamandır tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Laboratuvar ortamında makrofajları aktive eder, fagositozu artırır, sitokin üretimini tetikler⁶. Bitkinin farklı türleri ve farklı parçaları kullanıldığından klinik çalışmaların sonuçlarını yorumlamak zordur. 2006 Cochrane sistematik derlemesinde koruma ve tedavi amaçlı 16 çalışma incelenmiştir. Koruma ile ilgili üç çalışmada plasebo-dan farklı bir sonuç elde edilememiştir. Tedavi için plasebo ile karşılaştırılan dokuz çalışmanın altısında ise etkili olduğu saptanmıştır. Yazarlar bu incelemenin sonucunda farklı türlerin ve bitkinin farklı organlarının kullanılması ve farklı hazırlama teknikleri nedeni ile kanıtlar tedavi açısından olumlu etkisi var-

mış gibi durmakla birlikte kanıtların yetersiz olduğu sonucuna varmışlardır⁷.

Daha yeni yayınlanan bir derlemede kanıtlar daha fazla olduğu için sadece E purpera ile yapılan çalışmalar incelenmiştir. Koruyuculukla ilgili çalışmalarda plasebodan fark saptanmaz iken 764 sağlıklı erişkini kapsayan toplam altı çalışmanın dördünde semptom şiddetini azalttığı ve semptom süresini inceleyen dört çalışmanın üçünde süreyi 1,5-4 gün arasında azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda da kullanılan doz ve hazırlama şekilleri farklıdır⁸.

Ekinazyia ile ilgili kanıtlar henüz yetersiz olsa da hastalık başlangıcında kullanıldığında hastalık süre ve şiddetini azalttığı yönünde olmakla birlikte, ekinazyianın duyarlı kişilerde ciddi alerjik reaksiyona neden olabileceği dikkate alınmalıdır⁹. Diğer yan etkileri arasında barsaklarda bozulma, baş ağrısı ve döküntü bulunur¹⁰. Hamilelikte ve uzun süreli kullanımdaki etkileri bilinmemektedir¹¹.

Çinko

Singh ve Das 2011 Cochrane sistematik derlemesine soğuk algınlığı için en az beş gün ve korunma amaçlı en az beş ay boyunca çinko verilen randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü çalışmalarını dahil etmişlerdir¹².

Tedaviyi içeren onüç çalışmada çinko alımı hastalık süresinde (standardize ortalama fark SMD -0.97; 95% güvenirlilik aralığı (CI) -1.56 to -0.38) (p=0.001), ve semptom şiddetinde (SMD -0.39; 95% CI -0.77 to -0.02) (p=0.04) anlamlı azalma ile ilişkili olduğunu saptadılar. Hastalığın yedinci gününde çinko grubu ile kontrol grubu arasında hala semptomatik olma açısından anlamlı fark (OR 0.45; 95% CI 0.2 to 1.00) (p=0.05) mevcuttu.

Yazarlar, çinkonun sağlıklı insanlarda soğuk algınlığı süresini ve şiddetini azalttığı ve çocuklarda 5 ay boyunca destek olarak verildiğinde soğuk algınlığına yakalanma, okul günü kaybı ve antibiyotik reçetelenme oranlarını azalttığı ama var olan çalışmalarla süre, doz ve formülasyon konusunda kesin öneriler

yapmanın zor olduğu sonucuna varmışlardır¹².

Çinko tedavisi verilirken ağızda acı tat, mide bulantısı ve koku ve tat almada azalma gibi yan etkileri akılda tutulmalıdır^{13,14}.

Vitamin C

C vitamininin soğuk algınlığından korunmada ve tedavisindeki yeri yaklaşık altmış yıllık bir tartışma konusudur. Douglas ve arkadaşları tarafından 2007 Cochrane sistematik derlemesi bu konuya son noktayı koymaktadır. Derlemede günde 0,2 g ve üzeri dozlarda C vitamininin sürekli profilaksi veya semptomlar başladıktan sonraki etkinliği ile ilgili çalışmalar incelenmiştir¹⁵.

Korunma amaçlı C vitamini almakta iken soğuk algınlığına yakalanma rölatif riski için toplam 11350 kişinin katıldığı 30 çalışma dahil edilmiştir ve sonuçta toplu rölatif risk 0.96 (95% güvenirlilik aralığı (CI) 0.92 ila 1.00) olarak saptanmıştır. Maraton koşucuları, kayakçılar ve kutup bölgesine yakın askerlerin alt grupları oluşturduğu altı çalışmada toplu RR 0.50 (95% CI 0.38 ila 0.66) olarak hesaplanmıştır. Profilaksi alırken soğuk algınlığına yakalanan 9679 atağı dahil eden 30 karşılaştırmalı çalışmada, soğuk algınlığı süresinde erişkinlerde %8 ve çocuklarda %13.6 azalma saptanmıştır.

Semptomlar başladıktan sonra C vitamini başlandığında semptom süresini plasebo ile karşılaştıran yedi çalışmada fark saptanmamıştır. Yine soğuk algınlığı şiddetini inceleyen dört çalışmada da plaseboya göre fark saptanmamıştır.

Yazarlar normal popülasyonda soğuk algınlığı sıklığını azaltmak için megadoz vitamin kullanımının rasyonel olmadığı ama kısa süreli ağır egzersiz veya soğuk ortama maruz kalan kişiler için düşünülebileceği sonucuna varmışlardır¹⁵.

PELORGODIUM SINOİDES (EPS 7630)

Umckloabo

Pelorgodium sinoides diğer adı ile umckloabo adı ile bilinen ve akut üst solunum yolu enfeksiyonlarının

da etkili olduğu düşünölen bir bitkidir. Bazı ölkelerde akut bronşit tedavisinde onaylanmışır.

Timmer A ve ark tarafından yapılan 2008 sistematik derlemede erişkinlerde yapılan 3 çalışma (746) ve çocuklarda yapılan üç çalışma (819) dahil edilmiş ve akut bronşitteki etkinliğı araştırılmışır. Yazarlar bu çalışmaların sonuçlarının tutarsız olduğu ve en fazla tutarsızlığın bitkinin tablet formunun etkisiz olmasından kaynaklandığını saptamışlar ve erişkinlerde akut rinosinüzit ve soğuk algınlığı semptomlarını hafifletebileceğı ama şüpheli olduğu; çocuk ve erişkinlerde akut bronşit semptomlarını ve erişkinlerde sinüzit semptomlarını azaltabileceğı sonucuna varmışlardır¹⁶.

Sadece akut bronşitteki etkinliğini araştırın bir diğersistemik derleme ve meta analize altı RCT dahil edilmiş ve plasebo ile karşılaştıran dört RCT de akut bronşit semptomlarını anlamlı derecede azalttığı sonucuna varılmışır. Yazarlar akut bronşitte sonuçların cesaret verici olduğu sonucuna varmışlardır¹⁷.

Bu meta-analizlerden sonra yapılan çalışmalar da mevcuttur. 2010 yılında yapılan çok merkezli, çift kör bir RCT'de 406 akut bronşit vakası plasebo ve üç farklı doz olarak dört gruba randomize edilmiş ve plasebodan üstün ve optimal dozunun 3x20 mg olduğu sonucuna varılmışır¹⁸.

Diğerbir RCT'de 400 6-18 yaş arası akut bronşit vakası dahil edilmiş ve plasebo ve üç farklı doz olmak üzere dört gruba randomize edilmişır. Semptomlarda azalma, hızlı iyileşme ve hastalık süresi açısından plasebodan üstün olduğu ve optimal dozun 60-90 mg/gün olduğu sonucuna varılmışır¹⁹.

Bir diğercift kör RCT'de yakınmaları klinik olarak yedi günden uzun süredir devam eden ve sinüzit semptom skoru 12 üzerinde olan 103 olası bakteriyal sinüzit olgusu çalışmaya dahil edilmiş ve semptomların giderilmesinde plasebodan üstün bulunmuşır²⁰.

Sarımsak

Sarımsak yutulduğunda veya çiğnendiğinde Alicin adlı organosülfür serbestleşir, bu madde pişir-

me ile aktivitesini kaybeder²¹. Laboratuvar ortamında antiviral etkileri gösterilmişır²². Sarımsağın soğuk algınlığı tedavisinde kullanılması ile ilgili çalışma yoktur. 2011 Cochrane sistemik derlemesinde Koruma ile ilgili altı çalışma saptanmış, ama sadece bir tanesi dahil edilme kriterlerini karşılamışır²³.

Bu çalışmada 146 sağlıklı erişkin günde 180 mg alicin eşdeğeri sarımsak takviyesi ve plasebo grubuna randomize edilmiş ve dramatik sonuçlar elde edilmişır²⁴. Müdahale grubunda 24 soğuk algınlığı olgusu meydana gelirken plasebo grubunda bu sayı 65'tir (p>0.001). İyileşme süresi arasında iki grup arasında fark saptanmamışır. Çalışmanın kısıtlı tarafı soğuk algınlığı ataklarının hastaların kendi beyanına dayanmasıdır. Yan etki olarak döküntü ve koku bildirilmişır.

Sonuç olarak tek çalışma umut verici olsa da genellenec sonuçlara ulaşmak mümkün değildir ve daha fazla klinik çalışma yapılmasına gereksinim vardır.

Probiyotikler

Probiyotikler bağışıklık fonksiyonunu düzenleyerek sağlığı iyileştirebilir. 2010 da Hoa Q ve ark tarafından yapılan sistematik derlemede 3451 kişiyi kapsayan 10 RCT'nin metaanalizi yapılmışır²⁵. Meta analiz sonucunda probiyotiklerin plasebo ile karşılaştırıldığında soğuk algınlığına yakalanmayı önlemede plasebodan üstün olduğu ve antibiyotik reçeteleme oranını azalttığı sonucuna varılmışır. Hastalık süresi ve yan etki sıklığı her iki grupta benzerdir. Probiyotiklerin en sık gastrointestinal olmak üzere minör yan etkileri olabilir. Yazarlar, plasebodan üstün görünmekle birlikte kanıtların yeterli olmadığını ve yaşlılarla ilgili çalışmaların yetersiz olduğunun altını çizmişlerdir²⁵.

Soğuk Algınlığında Sıcak Buhar

Sıcak buhar uzun zamandır soğuk algınlığında kullanılmaktadır. Teorik açıdan bakarsak buharın mukus drenajını kolaylaştıracığı ve in vitro olduğu

gibi virüsü etkisizleştireceği düşünülmektedir. Bir sistematik incelemede altı çalışma dahil edilmiş (394 olgu); üç çalışma semptomlar açısından havuza alınabilmiş ve semptomların rahatladığı gösterilmiştir. Bir çalışmada nazal direncin arttığı, bir diğerinde azaldığı gösterilmiştir. Bir diğer çalışma nazal yıkamada virüs miktarını ve antikör titrelerini incelemiş ve plasebo ile fark bulamamıştır. Bazı çalışmalarda nazal irritasyon gibi minör yan etkiler bildirilmiştir. Yazarlar, sıcak buhar uygulaması ile ilişkili tutarlı sonuçların bulunmadığı ve daha fazla çift-kör randomize kontrollü çalışmaya gereksinim olduğu sonucuna varmışlardır²⁶.

Üst Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Tuzlu Su İrrigasyonu

Tuzlu su ile nazal yıkama genellikle kronik ve alerjik sinüzitte yardımcı tedavi olarak önerilmektedir. Üst Solunum yolları enfeksiyonlarında tuzlu su irrigasyonu ile ilişkili olarak yapılan bir sistematik derlemede üç RCT (618 kişi) dahil edilmiş ve kontrollerle arasında fark olmadığı sonucuna varılmıştır. Yazarlar dahil edilen çalışmaların küçük ölçekli olduğu ve çok fazla bias içerdiği için, daha büyük ölçekli ve iyi dizayn edilmiş çalışmalara gereksinim olduğu sonucuna varmışlardır²⁷.

Solunum Yolu Virüslerinin Bulaşını Engellemek İçin Fiziksel Bariyerler

2010 pandemisinde deneyimlediğimiz gibi respiratuar virüslerin özellikle influenza bulaşımını engellenmesinde fiziksel bariyerler, özellikle salgın dönemlerinde hem DSÖ hem de SB tarafından önerilmektedir^{28,29}.

Son yapılan Cochrane sistematik derlemesinde 67 yayın kriterlere uygun bulunarak dahil edilmiştir. En yüksek kalitedeki RCT ler hijyen tedbirlerinin özellikle küçük çocuklarla beraber yaşayanlarda el yıkamanın virüs bulaşımını engellediğini göstermektedir. Diğer çalışma türlerinde de el yıkanmanın çocuklarda ev halkına geçişi engellediği desteklenmektedir.

Dokuz vaka kontrol çalışması bariyer, izolasyon ve hijyen tedbirlerinin bulaşı engellemede etkin olduğunu göstermektedir. En etkilileri basit cerrahi maskeler ve N95 respiratörlerdir. N95 respiratörler daha etkin gibi görünmekle birlikte kullanımı kişi açısından daha zordur ve daha pahalıdır. El yıkamaya antiseptik veya virusidalleri eklemenin üstünlüğü gösterilememiştir. Sosyal mesafeyi koruma tedbirinin de etkinliği belirsizdir³⁰.

Bu tedbirler basit, ucuz ve etkin görünmekle birlikte salgın tehdidi dışında hepsinin rutin olarak uzun süreli uygulanması zordur. Diğer yandan özellikle çok küçük çocuk, çok yaşlı veya risk grubunda olan hastalarla birlikte yaşayan kişilere bu yönde danışmanlık yapmak için yeterince kanıt vardır.

Sonuç

Kanıtlar göz önüne alındığında üst solunum yolu enfeksiyonlarından korunmada ekinazy, probiyotikler ve çinko etkili görünmektedir. Vitamin C koruma amaçlı mega dozlar gerektirdiğinden soğuğa maruz kalanlar ve ağır egzersiz yapanlar gibi alt gruplar dışında rutin olarak önerilmesi rasyonel görünmemektedir; semptomlar başladıktan sonra ise yararı yoktur. Sarımsak ile yapılan tek çalışmada, korunmadaki etkisi umut verici olmakla birlikte yetersizdir.

Semptomlar başladıktan sonra çinko hem semptom süresini kısaltmada hem de semptom şiddetini azaltmada etkin görünmektedir. Umckoloabo erişkinlerde akut rinosinüzit ve gribal enfeksiyon semptomlarını azaltabilir ama kesin kanıtlanmış değil. Çocuk ve erişkinlerde akut bronşit ve erişkinlerde sinüzit yakınmalarını azaltabilir.

Sıcak buhar ve tuzlu su ile nazal yıkamanın üst solunum yolu enfeksiyonunda semptomları rahatlattığı yönünde kanıtlar olsa da yetersizdir ve virüs miktarını azalttığı veya hastalık süresini kısalttığı gösterilememiştir.

Fiziksel bariyerler, el yıkama gibi hijyen tedbirleri ve izolasyon ve sosyal mesafeyi koruma bulaşı önlemede etkin tedbirlerdir. Ama sürekli ve uzun sü-

reli uygulanmaları salgınlar dışında pratik anlamda güç olabilir.

Kanıtlar günlük pratiğe uyarlanırken dikkatli olunmalıdır. Burada sadece meta analizler ele alınmış olmakla beraber analizlere dahil edilen çalışmaların çoğu belli popülasyonlarda yapılmış görece küçük ölçekli ve sınırlı sayıda çalışmalardır, genel popülasyona uyarlanmaları zordur. Klinik uygula-

mada çoğu bitkisel tedavinin yan etkileri olabileceği ve ilaç etkileşimleri göz önüne alınmalı ve çoğu zaman kendi kendini sınırlayan bir hastalık grubu olduğu unutulmadan yarar zarar hesabı iyi yapılmalıdır. Göz önüne alınması gereken bir diğer nokta da kişinin kendi deneyimleri ve beklentileri ve hekimler olarak bizlerin kendi deneyimlerimizdir.

Kaynaklar

- Hueston WJ. Respiratory problems. In "Current Diagnosis and Treatment in Family Medicine". (eds) Paul JES, Matheny SC, Lewis AL. Lange Medical Books/McGraw-Hill. 2004;308-311.
- West JV. Acute upper airway infections. Br Med Bull. 2002;61:215-230.
- Mufson MA. Respiratory viruses. In "Clinical Virology Manual", 3rd ed. 2000;235 -236.
- NCCAM (National Center for Complementary and Alternative Medicine). 2004. What is complementary and Alternative medicine? Available online at <http://www.nccam.nih.gov/health/whatisncam/>
- Akan H, İzbırak G, Kaspar ÇE, Apaydın Ç, Aydın S, Demircan N, Erten G, Özer C, Şahin AH, Hayran O. Knowledge and attitudes towards complementary and alternative medicine among medical students in Turkey. BMC Complementary and Alternative Medicine 2012, 12:115 doi:10.1186/1472-6882-12-115
- Sharma M, Arnason JT, Burt A, Hudson JB. Echinacea extracts modulate the pattern of chemokine and cytokine secretion in rhinovirus-infected and uninfected epithelial cells. Phytother Res 2006;20(2):147-152.
- Linde K, Barrett B, Wölkart K, Bauer R, Melchart D. Echinacea for preventing and treating the common cold. Cochrane Database Syst Rev 2006;(1):CD000530.
- Richard Nahas, Agneta Balla. Complementary and alternative medicine for prevention and treatment of the common cold. Can Fam Physician 2011;57:31-36.
- Mullins RJ, Heddle R. Adverse reactions associated with echinacea: the Australian experience. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;88(1):42-51.
- Huntley AL, Thompson Coon J, Ernst E. The safety of herbal medicinal products derived from Echinacea species: a systematic review. Drug Saf 2005;28(5):387-400.
- Taylor JA, Weber W, Standish L, Quinn H, Goesling J, McGann M, et al. Efficacy and safety of echinacea in treating upper respiratory tract infections in children: a randomized controlled trial. JAMA 2003;290(21):2824-2830.
- Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Feb 16;(2):CD001364
- Cohen DA. The efficacy of zinc lozenges and zinc nasal sprays in the treatment of the common cold. Top Clin Nutr 2006;21(4):355-361.
- Marshall S. Zinc gluconate and the common cold. Review of randomized controlled trials. Can Fam Physician 1998;44:1037-1042.
- Douglas RM, Hemilä H, Chalker E, Treacy B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;(3):CD000980.
- Timmer A, Günther J, Rücker G, Motschall E, Antes G, Kern WV. Pelargonium sidoides extract for acute respiratory tract infections. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16;(3):CD006323.
- Agbabiaka TB, Guo R, Ernst E. Pelargonium sidoides for acute bronchitis: a systematic review and meta-analysis. Phytomedicine. 2008 May;15(5):378-85. Epub 2008 Jan 28.
- Matthys H, Lizogub VG, Malek FA, Kieser M. Efficacy and tolerability of EPs 7630 tablets in patients with acute bronchitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled dose-finding study with a herbal drug preparation from Pelargonium sidoides. Curr Med Res Opin. 2010 Jun;26(6):1413-1422.
- Kamin W, Maydannik VG, Malek FA, Kieser M. Efficacy and tolerability of EPs 7630 in patients (aged 6-18 years old) with acute bronchitis. Acta Paediatr. 2010 Apr;99(4):537-43. Epub 2010 Jan 11.
- Bachert C, Schapowal A, Funk P, Kieser M. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from Pelargonium sidoides EPs 7630: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Rhinology. 2009 Mar;47(1):51-8
- Higdon J, Drake VJ, Lawson LD. Garlic and organosulfur compounds. Corvallis, OR: Linus Pauling Institute, Oregon State University; 2008. Available from: <http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/phytochemicals/garlic>. Accessed 2009 Oct 25.
- Ankri S, Mirelman D. Antimicrobial properties of allicin from garlic. Microbes Infect 1999;1(2):125-129.

23. Lissiman E, Bhasale AL, Cohen M. Garlic for the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Mar 14;3:CD006206.
24. Josling P. Preventing the common cold with a garlic supplement: a doubleblind, placebo-controlled survey. Adv Ther 2001;18(4):189-193.
25. Hao Q, Lu Z, Dong BR, Huang CQ, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1):CD006207.
26. Singh M, Singh M. Heated, humidified air for the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2011 May 11;(5):CD001728.
27. Kassel JC, King D, Spurling GK. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Mar 17;(3):CD006821.
28. World Health Organisation. Global outbreak and alert and response network. Available at: <http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/en/>. Accessed December 21, 2012
29. Sağlık Bakanlığı. http://www.grip.gov.tr/index.php?option=com_content&view=article&id=666:vakayonetimi&catid=102:rehber-ve-prosueduerler&Itemid=514
30. Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, van Driel ML, Nair S, Jones MA, Thorning S, Conly JM. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jul 6;(7):CD006207.