Topic Review

บทบาทพืชสมุนไพรต่อภาวะเครียดและระบบภูมิคุ้มกัน

พนธพันธ์ พลเยี่ยม[1,3], วิภาวี ทูคำมี[2,3]

[1]นักศึกษาหลักสูตรประสาทวิทยาศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น

[2]ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

[3]สถาบันวิจัยเพื่อพัฒนาสมรรถนะมนุษย์และการเสริมสร้างสุขภาพ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ปัจจุบันเราต้องเผชิญกับทั้งฝุ่นพิษ PM 2.5 และการระบาดของไวรัสโควิด-19 ส่งผลให้เกิดภาวะซึมเศร้า และภาวะเครียด ทั่วโลกมีผู้ป่วยด้วยภาวะซึมเศร้า มากถึง 322 ล้านคน ในประเทศไทยคาดว่ามีประมาณ 2.9 ล้านคน หรือประมาณร้อยละ 4.4[1] ในภาวะดังกล่าวส่งผลให้ร่างกายมีภูมิคุ้มกันลดลง[2] เช่น ลดประสิทธิภาพการทำงานของเม็ดเลือดขาวในการกำจัดเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอม เม็ดเลือดขาวถูกสร้างลดลง[3] หลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่าอาหาร โภชนาการเฉพาะ หรือพืชสมุนไพรไทย ที่มีสารต้านอนุมูลอิสระสูงมีบทบาทสำคัญในการป้องกันภาวะเครียดและเสริมการทำงานระบบภูมิคุ้มกันได้ แต่ส่วนใหญ่ยังไม่มีองค์ความรู้มากพอเกี่ยวกับในการพัฒนาเพื่อเสริมระบบภูมิคุ้มกัน รวมถึงวิธีคงสภาพพฤษเคมีที่มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน รสชาติ รูปแบบยังไม่หลากหลาย จึงยังไม่นิยมในตลาดมากนัก พืชที่มีรายงานวิจัยเกี่ยวกับฤทธิ์ต้านเครียดและเสริมภูมิคุ้มกัน คือ

1. ผักชีลาว ผลการทดสอบในเซลล์ไลน์เม็ดเลือดขาวแมคโคเฟจ (RAW264.7 cells) พบว่ามีฤทธิ์ต้านเครียดออกซิเดชั่นโดยกลไกการลดลงของไนตริกออกไซด์ (Nitric oxide) และมีฤทธิ์ต้านการอักเสบโดยการลดระดับ cytokines IL-1, IL-6 ไม่ให้มากจนเกินไปส่งผลให้กระบวนการจับกินเชื้อโรคแบบไม่จำเพาะของเม็ดเลือดแมคโคเฟจมีประสิทธิภาพมากขึ้น[4] สารสกัดน้ำผักชีลาวสามารถยับยั้ง advanced glycation end products (AGEs) และการสร้างฟรุกโตซามีน และลดปริมาณคาร์บอนิลโปรตีนซึ่งเป็นตัวบ่งชี้เกี่ยวกับความชราและการพัฒนาโรคความเสื่อมหลายชนิด สารสกัดน้ำผักชีลาวป้องกันการเกิดเครียดออกซิเดชั่นทั้งในหลอดทดลองและในร่างกายได้อย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับผักชีลาวเมื่อเทียบกับหนูเบาหวานที่ไม่ได้รับผักชีลาว[5] การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าสารสกัดน้ำผักชีลาวยับยั้งกระบวนการ lipid peroxidation ทั้งในตับและสมองทำให้ลดความเครียด ลดอนุมูลอิสระและช่วยเสริมสร้างความจำอย่างมีนัยสำคัญ[6] ข้อมูลจาก USDA National Nutrient data base รายงานว่าในผักชีลาว 100 กรัม มีปริมาณวิตามินเอสูงถึง 7718 IU หรือ 257%[7] เป็นทราบดีว่าวิตามินเอช่วยเสริมการสร้างเยื่อบุ (epithelial tissues)

เยื่อเมือก (mucous tissues) ต่างๆ ทำให้สารน้ำหรือสารคัดหลั่งตามเยื่อบุทำงานได้ปกติ นอกจากนี้ วิตามินเอหรือ Retinoid acid ยังมีบทบาทในการควบคุมการกลายชนิดของเซลล์ (differentiate) และการพัฒนาหน้าที่ของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะโดยเฉพาะ dendritic cells ซึ่งเป็นตัวกลางในการกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันด้านสารน้ำ (humoral immunity) หรือภูมิต้านทาน (antibody) ที่จำเพาะต่อเชื้อนั้นประกอบด้วยโปรตีน globulin ชนิดต่างๆ เรียกว่า immunoglobulin มีทั้งหมด 5 กลุ่ม คือ IgG, IgA, IgM, IgD, IgE ซึ่งถูกผลิตจากการที่ B-lymphocyte (B-cell) เมื่อสัมผัสกับสิ่งแปลกปลอม (antigen) แล้วจะเปลี่ยนไปเป็น plasma cell ทำหน้าที่ผลิตแอนติบอดีดังกล่าว[8]

2. กล้วย กล้วยเป็นแหล่งของสารต้านอนุมูลอิสระและโปรวิตามินเอตามธรรมชาติที่มีอยู่ในแคโรทีนอยด์ ฟีนอลิกและสารประกอบเอมีน ซึ่งเป็นวัตถุดิบที่อุดมไปด้วยสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ กล้วยจึงมีประโยชน์สำหรับการพัฒนาด้าน phytomedicine[9] ในอดีตกล้วยถูกนำมาใช้อย่างมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคต่างๆ รวมถึงลดความเสี่ยงของความผิดปกติของความเสื่อมเรื้อรังหลายอย่าง[10] มีรายงานว่าเนื้อกล้วยและเปลือกมีฤทธิ์ต้านความวิตกกังวล ต้านอาการซึมเศร้าและเสริมสร้างหน่วยความจำโดยอาจเกิดจากกลไกการต้านอนุมูลอิสระ[11] หลายงานวิจัยชี้ให้เห็นถึงศักยภาพของเส้นใยอาหารจากกล้วย (dietary fiber) โดยเฉพาะ Fructooligosaccharides เป็นเส้นใยพรีไบโอติกชนิดหลักในกล้วย[12] ช่วยเพิ่มความหลากหลายของแบคทีเรียที่เป็นมิตรในระบบทางเดินอาหารทำให้ภูมิคุ้มกันในลำไส้ดีขึ้น[13] หลายวรรณกรรมรายงานว่ากลไกร่วมกันของระบบทางเดินอาหารกับแกนสมอง (gut-brain axis) สัมพันธ์กับการลดความเครียดวิตกกังวล เมื่อระบบทางเดินอาหารมีภูมิคุ้มกันดี เช่น เชื้อก่อโรคลดลง การอักเสบลดลง จะส่งผลต่อสมองให้การแสดงความเครียดวิตกกังวลลดลงไปด้วย[14] เมื่อมองถึงกล้วยต่อการเสริมระบบภูมิคุ้มกัน ข้อมูลจาก USDA National Nutrient data base รายงานว่าในกล้วย 118 กรัม มีวิตามินบี 6 ร้อยละ 33 ซึ่งมีงานวิจัยรายงานว่าวิตามินบี 6 เพิ่มศักยภาพการทำงาน T lymphocytes (T Cell)[15] เซลล์เม็ดเลือดขาวนี้พบมากในต่อมน้ำเหลือง ทำหน้าที่สำคัญในระบบภูมิคุ้มกันด้านเซลล์ มักมีจำนวนสูงขึ้นในการติดเชื้อไวรัส ในกล้วย 118 กรัม ยังมีวิตามินซี ร้อยละ 11 ซึ่งงานวิจัยรายงานว่าวิตามินซีช่วยป้องกันการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ การติดเชื้อจากแบคทีเรีย ไวรัส และโปรโตซัว[16] ยิ่งไปกว่านั้นปัจจุบันพบว่า วิตามินซีสนับสนุนการเปลี่ยน $\gamma\delta$-T cells เป็น cytotoxic effector cells ของมนุษย์ให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น โดยการควบคุมผ่าน epigenetic modification ของการแสดงออกของยีน FOXP3[17]

3. หอมใหญ่ เป็นพืชหัว (bulb) พืชเศรษฐกิจไทย หัวหอมอุดมไปด้วยสารอาหารที่กระตุ้นภูมิคุ้มกัน เช่น ซีลีเนียม สารประกอบกำมะถัน สังกะสีและวิตามินซี[18] มีรายงานว่าซีลีเนียมมีส่วนสนับสนุนภูมิคุ้มกันป้องกันการติดเชื้อ COVID-19 ได้โดยซีลีเนียมเมื่อเปลี่ยนรูปเป็นซีลีไนต์จะยับยั้งเชื้อไวรัสบุกรุกเซลล์ ลดการเพิ่มจำนวนไวรัสนั่นเอง[19] การทดลองในหนูไมซ์ที่กินหัวหอม พบว่าเซลล์เยื่อบุช่องท้องเพิ่มการผลิต TNF-α, IL-12 และประสิทธิภาพการจับกินเชื้อโรค

(phagocytosis) ของเม็ดเลือดขาว นอกจากนี้ยังกระตุ้นการทำงานของเซลล์ natural killer (NK) การกินหัวหอมช่วยเพิ่มภูมิคุ้มกันตามธรรมชาติได้ดี[20] มีงานวิจัยในหนูแรทพบว่า หนูที่ได้รับผงหัวหอมที่อุดมด้วยสารสำคัญ quercetin 50 mg/kg.BW ผลการทดสอบ forced swimming test (FST) พบว่าเวลาที่หยุดเคลื่อนที่ (immobility time) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แสดงให้เห็นว่าหัวหอมมีผลต้านเครียด ต้านซึมเศร้าได้ดี แม้ว่าจะไม่ลดระดับฮอร์โมนคอร์ติโคสเตอโรน แต่มีผลเพิ่มระดับสารสื่อประสาทโดปามีนและเซโรโทนินในสมองส่วน Hypothalamus[21] นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่าเมื่อได้รับผงเส้นใยอาหารจากหัวหอม (dietary onion powder) ช่วยเพิ่มจำนวนเม็ดเลือดแดง (RBC) ระดับฮีมาโตคริต (Hct) เม็ดเลือดขาว (WBC) และเพิ่มระดับอิมมูโนโกลบูลินในซีรัม (total immunoglobulin) อย่างมีนัยสำคัญ แสดงให้เห็นว่าหัวหอมเพิ่มการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะ (innate immune response) เป็นภูมิคุ้มกันด่านแรกที่ทำหน้าที่ทันที[22]

อีกด้านหนึ่งผลการทดลองในหนูแรทจากการกินเส้นใยอาหารจากหัวหอมจะช่วยเพิ่มการหมักย่อยของแบคทีเรียที่มีประโยชน์อย่าง *Lactobacilli* และ *Bifidobacteria* ในลำไส้ที่เพิ่มขึ้นทำให้เพิ่มการผลิต short-chain fatty acid (SCFAs) ส่งผลให้ภูมิคุ้มกันในลำไส้ดีขึ้นด้วย[23] เท่านั้นไม่พอพบว่า *Lactobacilli* หรือ SCFAs ที่เพิ่มขึ้นยังสัมพันธ์กับกลไก gut-brain axis[24] มีผลเพิ่มระดับโดปามีนและเซโรโทนินในสมองส่วน striatum ในหนูไมซ์เป็นผลให้คลายภาวะวิตกกังวลได้[25] หลายงานวิจัยกล่าวว่า SCFAs ควบคุมการทำงานของระบบประสาท-ภูมิคุ้มกัน-ต่อมไร้ท่อ (neuro-immunoendocrine function)[26] จึงกล่าวได้ว่าเมื่อสุขภาพลำไส้ดีมีผลต่อการแสดงพฤติกรรมวิตกกังวลลดลง คลายความเครียด สุขภาพจิตดีขึ้นนั่นเอง[27]

4. กะเพรา (ชื่อวิทยาศาสตร์: *Ocimum tenuiflorum* ชื่ออื่นๆ : Tulsi, Holy basil) สารสกัดจากใบกะเพรากระตุ้นภูมิคุ้มกันทั้งโดยการกินและการฉีดเข้าทางช่องท้อง สารสกัดจะกระตุ้นการตอบสนองของแอนติบอดีและการทำงานของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล เส้นใยอาหารจากกะเพรายังช่วยเพิ่มการตอบสนองของแอนติบอดีและทนต่อการติดเชื้อแบคทีเรีย *Aeromonas hydrophila*[28] ใบกะเพราป้องกันการติดเชื้อไวรัส แบคทีเรีย เชื้อราและโปรโตซัวได้เกือบทั้งหมด สารสกัดจากใบกะเพราช่วยเพิ่ม T lymphocytes และการทำงานของ natural killer cells[29] ผลการทดลองในหนูไมซ์พบว่าสารสกัดน้ำใบกะเพรากระตุ้นภูมิคุมกันทั้งแบบไม่จำเพาะและจำเพาะในภาวะที่เหนี่ยวนำภูมิคุ้มกันต่ำ โดยเพิ่มการตอบสนองการทำงานของนิวโทรฟิลเคลื่อนย้ายไปบริเวณที่มีการอักเสบ และเพิ่มปฏิกิริยาภูมิไวเกิน delayed type hypersensitivity (DTH) ที่เกิดอาการภายหลังถูกกระตุ้น 24-72 ชั่วโมงแม้ในภูมิคุ้มกันต่ำ แสดงให้เห็นว่ากะเพรามีผลกระตุ้นการทำงานของ T lymphocytes ในหนูที่เหนี่ยวนำให้ภูมิคุ้มกันต่ำ[30] งานวิจัยในมนุษย์พบว่ากะเพรามีฤทธิ์กระตุ้นภูมิคุ้มกันโดยตรงต่อการทำงานของเซลล์ภูมิคุ้มกันมนุษย์ เป็นไปได้ว่าผ่านกลไก ERK2 MAP-kinase signal pathway[31] การศึกษาในอาสาสมัครพบว่า หลังบริโภคแคปซูลสารสกัดใบกะเพรา นาน 4 สัปดาห์ มีผลเพิ่มระดับของ IFN-γ,

IL-4 และเพิ่มร้อยละ T-helper และ NK-cells อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก[32] นอกจากนี้มีงานวิจัยในสัตว์ทดลองพบว่ากะเพรามีคุณสมบัติในการต่อต้านความวิตกกังวลและต่อต้านอาการซึมเศร้าพบว่า immobility time ทั้งการทดสอบ tail suspension test (TST) และ forced swim test (FST) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ[33,34] ฤทธิ์ที่พบมีผลเทียบเท่ากับยาไดอะซีแพมและยากล่อมประสาทที่ใช้รักษาอาการซึมเศร้า[35] เช่นเดียวกับงานวิจัยในมนุษย์พบว่ากะเพราสามารถลดความเครียดวิตกกังวลและภาวะซึมเศร้าได้[36] การศึกษาผลการบริโภคกะเพราที่ควบคุมด้วยยาหลอกแบบสุ่มเป็นเวลา 6 สัปดาห์ พบว่ากะเพราทำให้ระดับคะแนนความเครียดทั่วไปดีขึ้น ช่วยลดปัญหาทางเพศและการนอนหลับรวมถึงอาการต่างๆ เช่น การหลงลืมและการอ่อนเพลีย[37]

5. สับปะรด (ชื่อวิทยาศาสตร์ *Ananas comosus* (L.) Merr.) สับปะรด 100 กรัม มีปริมาณวิตามินซี 47.8 mg หรือ 80% ซึ่งช่วยในการสร้างคอลลาเจน และการเสริมสร้างภูมิคุ้มกัน มีเส้นใยอาหารทั้งชนิดละลายน้ำและไม่ละลายน้ำ ได้แก่ เพคติน[38] ซึ่งเป็นพรีไบโอติก[39] มีรายงานในสัตว์ทดลองพบว่าผงใบสับปะรดมีผลต่อจำนวนเชื้อแบคทีเรีย *Lactobacillus* ในลำไส้เจริญมากขึ้นซึ่งช่วยยับยั้งเชื้อก่อโรคในลำไส้จำพวกโคลิฟอร์มแบคทีเรียส่งผลต่อภูมิคุ้มกันที่ดีในเวลาต่อมา[40] สารสำคัญในสับปะรดที่น่าสนใจ คือ โบรมีเลน (Bromelain) เป็นเอนไซม์จากธรรมชาติจัดอยู่ในกลุ่มโปรตีเอส ที่พบได้ทุกส่วนของสับปะรดซึ่งมีคุณสมบัติต้านการอักเสบ การศึกษาในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองพบว่าโบรมีเลนกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันทำให้เซลล์เม็ดเลือดขาวมีประสิทธิภาพในการยับยั้งการเติบโตของเซลล์มะเร็งและกำจัดเซลล์มะเร็ง[41] โบรมีเลน กระตุ้นการเพิ่มขึ้นของตัวรับ T cell receptor (TCR) และการเพิ่มจำนวนของ CD28-mediated T cell ในม้ามเซลล์เป็นผลให้เกิด costimulatory activity เพิ่มขึ้น ชี้ให้เห็นว่าโบรมีเลนไปมีผลในการพัฒนาและเพิ่มจำนวนของ T cell[42] การศึกษาในมนุษย์พบว่าเด็กที่กินสับปะรดมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสและแบคทีเรียลดลงอย่างมาก และเด็กที่กินสับปะรดมากที่สุดพบว่าเซลล์เม็ดเลือดขาวกลุ่มแกรนูโลไซต์ต่อสู้กับเชื้อโรคมากกว่าเด็กกลุ่มอื่นถึงสี่เท่า[43] งานวิจัยในหนูไมซ์พบว่าคุณสมบัติของน้ำสับปะรดเทียบเท่ากับยา fluoxetine และ imipramine, prazosin, sulpiride, baclofen และ p-CPA ยิ่งกว่านั้นพบว่ามีฤทธิ์ยับยั้ง monoamine oxidase MAO-A และ MAO-B activity และลดระดับของ malondialdehyde (MDA) อย่างมีนัยสำคัญ การค้นพบนี้แสดงให้เห็นถึงศักยภาพในการต้านอาการซึมเศร้าจากการบริโภคสับปะรด[44] และยังลดอาการวิตกกังวลได้อีกด้วย[45]

6. ถั่วเขียว (Mung bean) ชื่อวิทยาศาสตร์ *Vigna radiata* (L.) R.Wilczek เมล็ดถั่วเขียวอุดมไปด้วยสารโพลิฟีนอล มีสมบัติที่ดีต่อสุขภาพ ช่วยต้านอนุมูลอิสระ ต้านมะเร็ง ควบคุมความดันโลหิตสูง ลดความเสี่ยงการเกิดโรคหัวใจ โดยลดระดับของ cholesterol และ triglyceride ในเลือด และกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน มากกว่านั้นยังพบว่าการหมักเมล็ดถั่วเขียวจะได้สารโพลิฟีนอลเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับการกินถั่วที่ไม่ผ่านการหมัก ส่งผลให้มีฤทธิ์กระตุ้นภูมิคุ้มเพิ่มขึ้น

ไปด้วย[46] มีรายงานในหนูไมซ์เพศผู้ (Balb/c mice) อายุ 8-10 สัปดาห์ หลังได้รับสารสกัดน้ำหมักถั่วเขียวขนาด 2.3 mg/mL พบว่าการเพิ่มจำนวน splenocyte มีการผลิต IL-2 และ IFN-γ เพิ่มขึ้น[47] การศึกษาถั่วเขียวหมักที่มีฤทธิ์ต้านเครียด ควบคุมระดับฮอร์โมนความเครียด Corticosterone และลดระดับ malondialdehyde (MDA) ในหนูไมซ์ เมล็ดถั่วเขียวจึงน่าสนใจที่จะนำมาพัฒนาเป็นอาหารสุขภาพต่อไป[48]

7. ถั่วแดง (Red kidney bean) ชื่อวิทยาศาสตร์ *Phaseolus vulgaris* ส่งเสริมการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ที่มีประโยชน์ในร่างกายอย่างแลคโตบาซิลลัส ซึ่งสอดคล้องกับปริมาณของแป้งรีซิสแตนท์สูงและยังพบความสามารถในการต้านอนุมูลอิสระ ปริมาณสารประกอบฟีนอลิก แอนโทไซยานินที่มีมากกว่าถั่วชนิดอื่นๆ[49] เป็นผลให้ภูมิคุ้มกันในลำไส้ดีขึ้น มีรายงานว่าสารเลกติน (lectin) จากถั่วแดงมีคุณสมบัติเป็น immunomodulation กระตุ้นการทำงานเซลล์ลิมโฟไซต์ CD3 และ CD8 เพิ่มขึ้นเพื่อทำลายเซลล์มะเร็งในก้อนมะเร็งในหนูไมซ์[50] การศึกษาผลของเทมเป้ถั่วแดงให้ผลต้านภาวะเครียดสัมพันธ์กับระดับคอร์ติซอลลดลงซึ่งให้ผลเช่นเดียวกับเทปเป้ถั่วเหลือง[51]

พืชทั้ง 7 ชนิดมีสารสำคัญบ่งชี้การเสริมระบบภูมิคุ้มกันที่แตกต่างกันไป ผักชีลาวมีวิตามินเอสูงเสริมการสร้างแอนติบอดี กล้วยและหอมใหญ่มีเส้นใยอาหารสูงอาจมีผลเสริมภูมิคุ้มกันในทาง gut-brain axis มากกว่าการกระตุ้นภูมิโดยตรง ขณะที่กะเพราและสับปะรดเสริมการทำงานด้านเซลล์ภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ ผลการบริโภคถั่วไม่ว่าจะถั่วเขียวหรือแดงช่วยต้านอนุมูลอิสระและเพิ่มการกระตุ้นภูมิคุ้มกันให้ดีขึ้น หากต้องการลดภาวะเครียดอาจเพิ่มกรรมวิธีการหมักถั่วให้ได้จุลินทรีย์โปรไบโอติกจะทำให้ถั่วมีสารสำคัญต่อการลดเครียดได้ดีขึ้น พืชที่กล่าวมานั้นหาได้ง่าย มีประสิทธิภาพในการพัฒนาต่อเป็นอาหารสุขภาพเพื่อลดภาวะเครียดและเสริมภูมิคุ้มกันร่างกาย

เอกสารอ้างอิง

1. WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf [Internet]. [cited 2020 Dec 14]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?sequence=1
2. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. Nat Rev Immunol 2005;5:243-51.
3. Seiler A, Fagundes CP, Christian LM. The impact of everyday stressors on the immune system and health. In: Choukér A, editor. Stress challenges and immunity in space: From mechanisms to monitoring and preventive strategies [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cited 2020 Dec 31]. p. 71-92. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-16996-1_6
4. Li Z, Xue Y, Li M, Guo Q, Sang Y, Wang C, et al. The antioxidation of different fractions of dill (Anethum graveolens) and their influences on

cytokines in macrophages RAW264.7. J Oleo Sci 2018;67:1535-41.

5. Oshaghi EA, Khodadadi I, Tavilani H, Goodarzi MT. Aqueous extract of Anethum Graveolens L. has potential antioxidant and antiglycation effects. Iran J Med Sci 2016;41:328-33.
6. Koppula S, Choi D-K. Anethum Graveolens Linn (Umbelliferae) extract attenuates stress-induced urinary biochemical changes and improves cognition in scopolamine induced amnesic rats. Trop J Pharm Res Febr Koppula Choi Trop J Pharm Res 2011; 1010:47-8.
7. Food Data Central [Internet]. [cited 2020 Dec 31]. Available from: https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/172233/nutrients
8. Huang Z, Liu Y, Qi G, Brand D, Zheng SG. Role of vitamin A in the immune system. J Clin Med [Internet]. 2018 Sep 6 [cited 2020 Dec 31];7(9). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6162863/
9. Pereira A, Maraschin M. Banana (Musa spp) from peel to pulp: ethnopharmacology, source of bioactive compounds and its relevance for human health. J Ethnopharmacol 2015;160:149-63.
10. Singh B, Singh JP, Kaur A, Singh N. Bioactive compounds in banana and their associated health benefits - A review. Food Chem 2016;206:1-11.
11. Samad N, Muneer A, Ullah N, Zaman A, Ayaz MM, Ahmad I. Banana fruit pulp and peel involved in antianxiety and antidepressant effects while invigorate memory performance in male mice: Possible role of potential antioxidants. Pak J Pharm Sci 2017; 30(Suppl.):989-95.
12. Sabater-Molina M, Larquê E, Torrella F, Zamora S. Dietary fructooligosaccharides and potential benefits on health. J Physiol Biochem 2009;65:315-28.
13. Mitsou EK, Kougia E, Nomikos T, Yannakoulia M, Mountzouris KC, Kyriacou A. Effect of banana consumption on faecal microbiota: a randomised, controlled trial. Anaerobe 2011;17:384-7.
14. Bear TLK, Dalziel JE, Coad J, Roy NC, Butts CA, Gopal PK. The role of the gut microbiota in dietary interventions for depression and anxiety. Adv Nutr Bethesda Md 2020;11:890-907.
15. Qian B, Shen S, Zhang J, Jing P. Effects of vitamin B6 deficiency on the composition and functional potential of T cell populations. J Immunol Res 2017; 2017:2197975.

16. Hemilå H. Vitamin C and infections. Nutrients 2017;9:339.
17. Kouakanou L, Peters C, Sun Q, Floess S, Bhat J, Huehn J, et al. Vitamin C supports conversion of human γδ T cells into FOXP3-expressing regulatory cells by epigenetic regulation. Sci Rep 2020; 10:6550.
18. Baidya B, Sethy P. Importance of fruits and vegetables in boosting our immune system amid the COVID19 2020;1:50-5.
19. Kieliszek M, Lipinski B. Selenium supplementation in the prevention of coronavirus infections (COVID-19). Med Hypotheses 2020;143:109878.
20. Ueda H, Takeuchi A, Wako T. Activation of immune responses in mice by an oral administration of bunching onion (Allium fistulosum) mucus. Biosci Biotechnol Biochem 2013;77:1809-13.
21. Sakakibara H, Yoshino S, Kawai Y, Terao J. Antidepressant-like effect of onion (Allium cepa L.) powder in a rat behavioral model of depression. Biosci Biotechnol Biochem 2008;72:94-100.
22. Akrami R, Gharaei A, Mansour MR, Galeshi A. Effects of dietary onion (Allium cepa) powder on growth, innate immune response and hemato-biochemical parameters of beluga (Huso huso Linnaeus, 1754) juvenile. Fish Shellfish Immunol 2015;45:828-34.
23. Roldân-Marîn E, Krath BN, Poulsen M, Binderup M-L, Nielsen TH, Hansen M, et al. Effects of an onion by-product on bioactivity and safety markers in healthy rats. Br J Nutr 2009;102:1574-82.
24. van de Wouw M, Boehme M, Lyte JM, Wiley N, Strain C, O'Sullivan O, et al. Short-chain fatty acids: microbial metabolites that alleviate stress-induced brain-gut axis alterations. J Physiol 2018;596:4923-44.
25. Liu W-H, Chuang H-L, Huang Y-T, Wu C-C, Chou G-T, Wang S, et al. Alteration of behavior and monoamine levels attributable to Lactobacillus plantarum PS128 in germ-free mice. Behav Brain Res 2016 ;298:202-9.
26. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. Front Endocrinol 2020;11:25.
27. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. Neurobiol Stress 2017; 7:124-36.
28. Logambal SM, Venkatalakshmi S, Dinakaran Michael R. Immunostimulatory effect of leaf extract of Ocimum sanctum Linn. in Oreochromis mossambicus (Peters). Hydrobiologia 2000;430:113-20.

29. Tulsi - Immune Booster For This Monsoon Season [Internet]. Netmeds. [cited 2021 Jan 2]. Available from: https://www.netmeds.com/health-library/post/tulsi-immune-booster-for-this-monsoon-season
30. Dashputre NL, Naikwade NS. Preliminary immunomodulatory activity of aqueous and ethanolic leaves extracts of Ocimum basilicum Linn in mice. Int J PharmTech Res 2010;2:1342-9.
31. Tsai KD, Lin BR, Perng DS, Wei JC, Yu YW, Cherng J-M. Immunomodulatory effects of aqueous extract of Ocimum basilicum (Linn.) and some of its constituents on human immune cells. J Med Plants Res 2011;5:1873-83.
32. Mondal S, Varma S, Bamola VD, Naik SN, Mirdha BR, Padhi MM, et al. Double-blinded randomized controlled trial for immunomodulatory effects of Tulsi (Ocimum sanctum Linn.) leaf extract on healthy volunteers. J Ethnopharmacol 2011;136:452-6.
33. Chatterjee M, Verma P, Maurya R, Palit G. Evaluation of ethanol leaf extract of Ocimum sanctum in experimental models of anxiety and depression. Pharm Biol 2011;49:477-83.
34. Tabassum I, Siddiqui ZN, Rizvi SJ. Effects of Ocimum sanctum and Camellia sinensis on stress-induced anxiety and depression in male albino Rattus norvegicus. Indian J Pharmacol 2010;42:283-8.
35. Pemminati S, Gopalakrishna HN, Venkatesh V, Rai A, Shetty S, Vinod A, et al. Anxiolytic effect of acute administration of ursolic acid in rats. Res J Pharm Biol Chem Sci 2011;2:431-7.
36. Bhattacharyya D, Sur TK, Jana U, Debnath PK. Controlled programmed trial of Ocimum sanctum leaf on generalized anxiety disorders. Nepal Med Coll J NMCJ 2008;10:176-9.
37. Saxena RC, Singh R, Kumar P, Negi MPS, Saxena VS, Geetharani P, et al. Efficacy of an extract of Ocimum tenuiflorum (OciBest) in the management of general stress: A double-blind, placebo-controlled study. Evid-Based Complement Altern Med ECAM 2012;2012:894509.
38. Pineapple fruit nutrition facts and health benefits [Internet]. Nutrition And You.com. [cited 2021 Jan 2]. Available from: https://www.nutrition-and-you.com/pineapple.html
39. Sah BNP, Vasiljevic T, McKechnie S, Donkor ON. Effect of pineapple waste powder on probiotic growth, antioxidant and antimutagenic activities of yogurt. J Food Sci Technol 2016;53:1698-708.

40. Rahman MM, Yang DK. Effects of Ananas comosus leaf powder on broiler performance, haematology, biochemistry, and gut microbial population. Rev Bras Zootec 2018;47: e20170064.
41. Chobotova K, Vernallis AB, Majid FAA. Bromelain's activity and potential as an anti-cancer agent: Current evidence and perspectives. Cancer Lett 2010;290:148-56.
42. Engwerda CR, Andrew D, Ladhams A, Mynott TL. Bromelain modulates T cell and B cell immune responses in vitro and in vivo. Cell Immunol 2001;210:66-75.
43. Cervo MMC, Llido LO, Barrios EB, Panlasigui LN. Effects of canned pineapple consumption on nutritional status, immunomodulation, and physical health of selected school children. J Nutr Metab. 2014;2014:861659.
44. Parle M, Goel P. Eat pineapple a day to keep depression at bay. Int J Res Ayurveda Pharm 2010;1:439-48.
45. Sarfaraz S, Khatoon H, Moin H, Siddiqui A, Sarwar G. Evaluation of anxiolytic effect of pineapple juice. Res Rev J Pharm Pharm Sci 2015;4:38-45.
46. Hou D, Yousaf L, Xue Y, Hu J, Wu J, Hu X, et al. Mung Bean (Vigna radiata L.): bioactive polyphenols, polysaccharides, peptides, and health benefits. Nutrients 2019;11:1238.
47. Ali NM, Yeap S-K, Yusof HM, Beh B-K, Ho W-Y, Koh S-P, et al. Comparison of free amino acids, antioxidants, soluble phenolic acids, cytotoxicity and immunomodulation of fermented mung bean and soybean. J Sci Food Agric 2016;96:1648-58.
48. Sakakibara H, Shimoi K. Anti-stress effects of polyphenols: animal models and human trials. Food Funct 2020; 11:5702-17.
49. ลิ้มสงวน น, ทรายทอง ป, คล่องดี ส. ความสามารถของถั่วชนิดต่างๆ ในการต้านอนุมูลอิสระและส่งเสริมการเจริญเติบโตของแบคทีเรียแลคโตบาซิลลัส. Thai Sci Technol J 2018;777-89.
50. Wang P, Leng X, Duan J, Zhu Y, Wang J, Yan Z, et al. Functional component isolated from Phaseolus vulgaris Lectin exerts in vitro and In vivo anti-tumor activity through potentiation of apoptosis and immunomodulation. Mol Basel Switz 2021;26.
51. Chen Y-C, Hsieh S-L, Hu C-Y. Effects of red-bean tempeh with various strains of rhizopus on GABA content and cortisol level in zebrafish. Microorganisms 2020 1;8:1330.