



Destek Ürünler ve COVID-19

Dietary Supplements and COVID-19

Serdar CEYLAN¹(ID), Didem KARADUMAN¹(ID), Çağlayan Merve AYAZ²(ID), Burcu Balam DOĞU¹(ID),
Meltem Gülhan HALİL¹(ID), Mustafa CANKURTARAN¹(ID)

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Geriatri Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Ankara Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Ceylan S, Karaduman D, Ayaz CM, Doğu BB, Halil MG, Cankurtaran M. Destek ürünler ve COVID-19. FLORA 2021;26(3):353-60.

ÖZ

Çin’de ortaya çıkıp dünyaya yayılan SARS-CoV-2 virüsü, COVID-19 adıyla anılan hastalığa neden olmuş; sonucunda Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Mart 2020’de pandemi olarak ilan edilmiştir. İnsanlar için yeni bir virüs olan SARS-CoV-2, morbidite ve ölüm sayısında artışa neden olmuştur. Aşı ve ilaç alanındaki gelişmelere rağmen COVID-19’un olumsuz etkileri devam etmektedir. Morbidite ve mortalite yükü büyük tehdit oluşturan bir hastalık olan COVID-19 ortaya çıktıktan sonra virüsten korunmak ve yakalandıktan sonra hastalığı hafif atlatmak için çözümler aranmaya başlanmıştır. Güçlü bir immün sistemin enfeksiyonlara karşı savaşta önemi bilindiğinden maske, mesafe ve hijyen önlemlerine ek olarak immüniteyi güçlendirecek yollar aranmaya başlanmıştır. Bu nedenle immün sistem üzerinde etkili olduğu düşünülen destek ürünlerinin popülaritesi artmıştır. Literatürde immünite ve diğer viral enfeksiyonlarla ilgili olumlu çalışmalardan yola çıkılarak destek ürünlerin COVID-19’a karşı yararlı olabilecekleri düşünülmüştür. COVID-19 hakkındaki randomize kontrollü çalışmaları az olan destek ürünlerle ilgili çoğunlukla gözlemsel çalışmalar yayınlanmıştır. Derlememizde destek ürünlerin immünite, diğer viral enfeksiyonlar ve COVID-19 üzerine etkileri incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; İmmünite; Vitamin D; Çinko

ABSTRACT

Dietary Supplements and COVID-19

Serdar CEYLAN¹, Didem KARADUMAN¹, Çağlayan Merve AYAZ², Burcu Balam DOĞU¹,
Meltem Gülhan HALİL¹, Mustafa CANKURTARAN¹

¹ Division of Geriatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

² Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

SARS-CoV-2 virus, which emerged in China and spread worldwide, caused the disease called COVID-19, and as a result, it was declared as a pandemic by the World Health Organization on March 11, 2020. SARS-CoV-2, a new virus for humans, has caused an increase in morbidity and mortality rates. Despite developments in vaccines and drugs, unfavorable effects of COVID-19 keep going. After the emergence of COVID-19, a disease that poses a great threat of morbidity and mortality, solutions have been searched to avoid from the virus and to overcome the disease after getting sick. As the importance of a strong immune system in the fight against infections is known, ways to strengthen immunity have been sought in addition to masks, distance and hygiene measures. For this reason, popularity

Geliş Tarihi/Received: 16/04/2021 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 30/07/2021

©Telif Hakkı 2021 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 30.09.2021

of dietary supplements, which are thought to be effective on the immune system, has increased. Based on the positive studies on immunity and other viral infections in the literature, it is thought that dietary supplements can be useful against COVID-19. About dietary supplements on COVID-19, there are only a few randomized controlled studies, observational studies have been published mostly. In this review, the effects of dietary supplements on immunity, other viral infections and COVID-19 were examined.

Key Words: COVID-19; Immunity; Vitamin D; Zinc

GİRİŞ

İlk olarak Aralık 2019'da Çin'de tanımlanan SARS-CoV-2, COVID-19 pandemisine yol açarak, 12 Nisan 2021 tarihi itibarıyla dünya genelinde 130.000.000'dan fazla vaka ve 3.000.000'a yakın ölümle sonuçlanmıştır^[1]. COVID-19'un mutlak tedavisi henüz bulunamamıştır; mevcut antiviral tedavilerin mortalite, hastane yatış süresi ve ventilatör ihtiyacı üzerine çok az etkilerinin olduğu ya da etkilerinin olmadığı gösterilmiştir^[2]. Mortalite üzerine sadece steroidin üstün etkisinden bahsedilmiş, bir meta-analizde sistemik kortikosteroid tedavisinin kritik COVID-19 hastalarında mortaliteyi azalttığı ortaya konmuştur^[3]. Alternatif tedavi arayışında pek çok denemeye ihtiyaç duyulmuştur. İmmün sistemi güçlendiren vitamin D, vitamin C, çinko, magnezyum, omega-3, koenzim Q₁₀ gibi destek ürünleriyle ilgili çalışmalar ve yayınlar artış göstermiştir. Geniş çaplı ekolojik çalışmanın sonucunda immün sistemi güçlendirecek destek ürünlerin kullanımıyla COVID-19 insidans veya mortalitesinde azalma arasında ilişki olabileceği belirtilmiştir^[4]. Bu destek ürünlerin reçetesiz, kolay ulaşılabilir olması nedeniyle toplumca tüketimlerinde de artış görülmüştür.

Burada COVID-19 önlenmesi ve tedavisinde alternatif aday olabilecek başlıca destek ürünler incelenmiştir. Özellikle yayınlarda bahsedilen D vitamini, C vitamini, çinko, magnezyum, selenyum, omega-3, koenzim Q₁₀, glutatyon, beta-glukan, resveratrol, kurkumin ve probiyotikler olmak üzere 12 adet destek ürüne derlememizde yer verilmiştir.

1. D vitamini: İmmünomodülatör etkileri olan D vitamini makrofajlar, dendritik hücreler, T ve B lenfositler üzerinde etkide bulunarak CXCL8 ve CXCL10 gibi kemokinleri, tümör nekrozis faktör α (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinleri düzenleyerek immün yanıtı düzenlemektedir. Virüslerin replikasyonunu ve infeksiyonlarını azaltabileceğine yönelik bilgiler bulunmakla birlikte

bu etkiler hücre kültürlerinde kesin olarak gösterilememiştir^[5]. Klinik çalışmalarda solunum yolu viral infeksiyonlarında olumlu etkileri gösterilen D vitamini için COVID-19 infeksiyonunda da benzer etkileri gösterebileceği düşüncesi akla gelmiştir^[6,7]. Gözlemsel çalışmalarda D vitamini eksikliği olan bireylerin COVID-19'a daha yüksek oranda yakalandığı görülmektedir^[7]. Buna karşılık İngiltere Sağlık Bilgi Bankası'ndan edinilen verilerde ise vitamin D ile COVID-19 infeksiyonu riski arasında ilişki olmadığı görülmüştür^[8]. On çalışma, 361.934 hastayı kapsayacak şekilde yapılmış olan bir meta-analizde vitamin D eksikliği/yetersizliğinin COVID-19'a yakalanma riskini 1.43 kat arttırdığı gösterilmiştir^[9]. On dört çalışmayı içeren başka bir meta-analizde ise D vitamini eksikliği olan bireylerin COVID-19 infeksiyonuna yakalanma oranlarının %80 daha fazla olduğu ortaya konmuştur^[10]. Ayrıca D vitamini eksikliği olanlar hastalarda kritik hastalığa ilerleme/mortalite riskinde artış olmaktadır ancak hastanede yatmakta olan COVID-19 hastalarına tek doz 200 000 IU D3 vitamini desteğinin hastanede kalış süresinde azalmaya yol açmadığı görülmüştür^[11,12]. COVID-19 hastalarının ev içi temaslarına D vitamini desteğiyle ilgili çalışma planlanmış olup sonuçları henüz açıklanmamıştır^[13]. Bu bilgiler ışığında yüksek risk grubundaki hastalara D vitamini takviyesinin faydalı olacağını belirten ve takviye verilmesini öneren derleme çalışmalar bulunmaktadır ancak daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır^[14].

2. C vitamini: Antioksidan özellikteki C vitamini; patojenlere karşı epitel bariyeri sağlamlaştırmakta, derinin antioksidan fonksiyonlarını arttırmaktadır. Nötrofil ve makrofajların fagositik aktivitelerini desteklemekte, T/B lenfositlerin farklılaşmasını ve sayısını arttırarak yeterli antikor düzeyini sağlamaktadır. Sitokin üretimini düzenleyerek inflamatuvar yanıtın düzeyinin belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Vitamin C eksikliğinde

infeksiyonlara duyarlılıkta artış görülmektedir^[15]. Bu nedenlerle üst solunum yolu infeksiyonları semptomlarının önlenmesinde C vitamini etkili olabilmektedir^[16]. Ayrıca semptom görüldükten sonra semptom süresi ve şiddetini de kısaltmaktadır^[17]. Viral infeksiyonlardaki potansiyel olumlu etkileri göz önüne alınarak COVID-19 hastalarında da C vitamini kullanımının erken ve geç dönemde yararlı olabileceği düşünülmektedir^[18]. Yapılan çalışmalarda orta ve şiddetli COVID-19 hastalarında C vitamini düzeylerinin düşük olduğu gözlenmiştir. İntravenöz (IV) C vitamini desteği uygulandığında inflamatuvar değerler ve oksijen ihtiyacında azalma olduğu görülmüştür^[19]. Baska bir çalışmada ayakta izlenen COVID-19 hastalarına 10 gün 8000 mg C vitamini replasmanı, standart tedaviye göre semptom süresinde anlamlı azalmaya neden olmamıştır^[20]. Küresel çapta C vitamini monoterapisinin COVID-19 hastaları üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar devam etmektedir. Derleme çalışmaları, daha çok gözlemsel çalışmalar ve klinik denemeler göz önünde bulundurularak yapılmıştır. Bunların sonuçları umut verici olsa da randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Mevcut veriler ışığında sağlıklı bireylere ve COVID-19 tanılı hastalara C vitamini desteği rutin olarak önerilmemektedir^[21,22]. Yine de gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde kronik vitamin C eksikliği olabileceği akılda tutularak replasmanı düşünülebilir^[23].

3. Çinko: Hücre bölünmesi (büyüme, yara iyileşmesi), apoptoz ve antioksidan mekanizmalar üzerinde etkili bir mineraldir. IL-6, TNF- α , C-reaktif protein (CRP) gibi sitokinlerin salınımını azaltarak antiinflamatuvar etki göstermektedir^[24]. Çinkonun COVID-19 dahil pek çok ribonükleik asit (RNA) virüsünde viral giriş ve replikasyon inhibisyonunda, ayrıca antiinflamatuvar etkiyle sitokin fırtınasının önlenmesi, mukosilier aktivite düzenlenmesinde rolü bulunmaktadır^[25]. Hafif çinko yetersizlikleri bile hematopoezde ve immün fonksiyonlarda değişikliklere neden olarak proinflamatuvar yolaklarda ve redoks metabolizmasında olumsuzluklara neden olmaktadır. İmmün sistem üzerindeki negatif etkilerin yanı sıra çinko alım azlığı devam ederse birçok hücre tipinin işlevlerinde aksamalar meydana gelmektedir. Adezyon molekülleri ve sıkı bağlantı proteinleri azalırken hücre ölümleri artmaktadır. İnsan vücudu infek-

siyonlara daha duyarlı hale gelmekte ve infeksiyonlar daha ağır seyredebilmektedir^[26]. Bakımevlerinde yaşayan yaşlı bireylerde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, serum çinko düzeyi daha düşük (<70 $\mu\text{g/dl}$) olanlarda pnömoni insidansı ve süresinde artış; bir diğer çalışmada ise çinko takviyesiyle T hücre fonksiyonunda artış gözlenmiştir^[27,28]. Özellikle daha ağır seyirli COVID-19 riski nedeniyle yaşlı, malnutrisyonu olan, immünitesi zayıf gruplarda çinko takviyesi COVID-19 profilaksisinde akılda tutulmalıdır^[29]. COVID-19 nedeniyle yatan hastaların bazal çinko değerleri düşük olduğunda yatış süresi ve komplikasyonların arttığı görülmektedir^[30]. Hastanede izlenen COVID-19 hastalarına çinko replasmanı ile olumlu sonuçlar alınabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle solunum sıkıntısı olan ve hastanede yatan veya kritik durumdaki hastalardaki etkisini gözlemek için randomize kontrollü çalışma planlanmıştır; sonuçları henüz yayınlanmamıştır^[31]. Sonuçları yayınlanan randomize kontrollü çalışmada ise ayakta izlenen COVID-19 hastalarına 10 gün boyunca 50 mg çinko glukonat verilmesiyle standart tedaviye göre semptom süresinde anlamlı kısalma görülmemiştir^[20]. Derleme çalışmaları daha çok çinkonun immünite ve diğer viral infeksiyonlar üzerindeki etkilerine, çinko eksikliği olan hastalardaki gözlemsel verilere dayanarak dizayn edilmektedir^[32,33]. COVID-19'dan korunmak ve yakalandıktan sonra destek amaçlı çinko kullanımıyla kesin bilgiler bulunmamaktadır. Potansiyel olumlu etkilerine rağmen çinkonun yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanımı toksisite riski taşıdığı, ayrıca immüniteyi baskılayabileceği için kullanımında dikkatli olunmalıdır.

4. Magnezyum: Vücutta birçok görevi olan magnezyum; T ve B lenfositleri, makrofajları, nörofilleri etkileyerek inflamatuvar cevap, apoptoz, doğal ve kazanılmış immünite üzerinde etkilerde bulunmaktadır^[34]. Eksikliğinde viral infeksiyonlara karşı direnç azalmaktadır. COVID-19 infeksiyonu farklı derecelerde solunum yolu semptomlarına ve organ hasarına neden olmaktadır. Magnezyum takviyesinin de organları antiinflamasyon, antioksidasyon, immün regülasyon dahil olmak üzere birçok mekanizma yoluyla hasardan koruduğu bilinmektedir. Viral infeksiyonlar için optimal beslenme durumlarını inceleyen bir çalışmada ise magnezyum da dahil olmak üzere eser element

desteklerinin alınmasının immün sistemi güçlendirerek infeksiyonlara karşı korunmada rol oynayabileceği belirtilmektedir^[35]. COVID-19 hastalarının incelendiği gözlemsel bir çalışmada magnezyumu düşük hastaların prognozunun daha kötü olduğu görülmüştür^[36]. Özellikle hamile kadınlarda, hipertansiyon ve diyabet tanısı olan hastalarda COVID-19 önlenmesinde ve tedavisinde magnezyum replasmanı akılda tutulmalıdır^[37,38].

5. Selenyum: Vücutta birçok enzimin yapısında yer alan selenyum, redoks homeostazında önemli bir role sahiptir ve antioksidan özellikleri nedeniyle antiviral etkili mekanizmalarda görev almaktadır (39). Selenyum eksikliğinin viral mutasyon ve virülans ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir^[40]. Eksikliği ayrıca influenza A, insan immün yetmezlik virüsü, hepatit C, Ebola gibi pek çok RNA virüsü infeksiyonu ile ilişki göstermektedir (41). Kore'de yapılan bir çalışmada COVID-19 hastalık şiddetiyle selenyum eksikliği korele izlenmiş olup hafif vakalarda %44.4 oranında, yüksek akım oksijen ihtiyacı olanlarda %66.7, ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu/meکانik ventilatör ihtiyacı olanlarda %100, ölenlerde %100 oranında selenyum eksikliği saptanmıştır^[42]. Almanya'da yapılan kesitsel bir çalışmada ise selenyum transportunda görevli selenoprotein P (SELENOP) düzeyi ile çinko düzeyinin kombine parametre olarak değerlendirilmesi sonucu bu kombine parametrenin düzeyindeki düşüklük sağlıklı bireylerde %0.15, hayatta kalan COVID-19 hastalarında %19.7, yaşamını yitiren COVID-19 hastalarında %50.0 oranında bulunmuştur. Bu parametrenin COVID-19 prognozu ve hayatta kalma oranında yol gösterici olabileceği düşünülmektedir. Çinko ile selenyumun birlikte kullanımı umut vadeden bir tedavi yaklaşımı olabilir^[43].

6. Omega-3: Poliansatüre yağ asidi (PAYA) grubunda yer alan omega-3, özellikle zarfı virüslerin zarf yapılarının yağ içeriğini değiştirerek antiviral etkinlik göstermektedir. Yüksek PAYA alımının pnömoni riskinde de azalmaya neden olabileceği düşünülmektedir^[44]. Koekkoek ve arkadaşlarının yapmış olduğu meta-analizde yoğun bakım ünitesinde kritik hastalarda enteral balık yağı desteğinin hastane mortalitesini değiştirmediği; akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) gelişenlerde ise yoğun bakım ünitesinde yatış süresi, ventilas-

yon süresi ve mortalitede önemli ölçüde azalma sağladığı rapor edilmiştir^[45]. Omega-3'un antiviral etkinliğinin yanı sıra antiinflamatuvar, antitrombotik etkileri de olup COVID-19 ilişkili trombotik olayları önleyebileceği ancak yan etki olarak oksidatif stres artışına yola açabileceği ve viral klirensi azaltabileceği akılda tutulmalıdır^[46]. COVID-19 ilişkili depresyon için PAYA desteğinin faydalı olabileceği öne sürülmüştür^[45]. COVID-19 ilişkili olfaktör sinir disfonksiyona bağlı anozmi tedavisinde randomize kontrollü çalışma devam etmektedir (ClinicalTrials.gov, NCT04495816). Antiinflamatuvar etkileri COVID-19 hastalarında kullanımı için gerekçe olabilecek omega-3 için daha fazla klinik veriye ihtiyaç duyulmaktadır.

7. Koenzim Q₁₀: Ana olarak enerji metabolizmasında görevli olan koenzim Q₁₀'un immün sistem ile ilişkisi net olarak bilinmemektedir. İnsan immün yetmezlik virüsü ile infekte hastalarda replasmanı ile birlikte CD4 T hücre sayısında artış, insan papilloma virüs ve herpes infeksiyonlarına bağlı cilt infeksiyonlarının düzelmesinde olumlu etki görüldüğü bildirilmiştir^[47]. Fan L. ve arkadaşlarının yürüttüğü meta-analizde koenzim Q₁₀'un inflamasyonu kontrol altına aldığı; IL-6, TNF-α ve CRP konsantrasyonunda anlamlı düşüş sağladığı rapor edilmiştir^[48]. Yapılan gözlemsel çalışmalarda ise influenza infeksiyonu geçirenlerde, sepsis ve septik şok hastalarında koenzim Q₁₀ düzeyini düşük olduğu görülmüştür^[49,50]. COVID-19 hastalarında inflamasyon sonucu mitokondriyal disfonksiyon meydana gelmektedir^[51]. Mitokondriyal hedefli bir antioksidan olan koenzim Q₁₀'un mitokondriyal disfonksiyonu geriletebileceği, COVID-19 hastalarında sitokin fırtınasını hafifletip ve T hücrelerinin işlevinde artışa neden olabileceği öne sürülmektedir^[52]. Koenzim Q₁₀'un viral proteaz inhibisyonu ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle özellikle sitokin fırtınasında COVID-19 tedavisinde aday olabileceği belirtilmektedir^[53].

8. Glutasyon: Güçlü bir antioksidan olan glutasyon; redoks dengesinin korunması, oksidatif stresin azaltılması, metabolik detoksifikasyon ve immün sistem fonksiyonlarının düzenlenmesinde görev almaktadır^[54]. Glutasyonun reaktif oksijen türlerini azaltma etkisinden dolayı COVID-19 hastalarında görülen ağır inflamatuvar cevabı azaltabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca prostoglandin

ve tromboksan sentezindeki kofaktör rolü, nitrik oksit sentezindeki fonksiyonu nedeniyle vasküler yapının korunmasında ve solunum yollarındaki daralmanın önlenmesinde etkili olabilmektedir^[55]. İnsan immün yetmezlik virüsü, tüberküloz ve diğer pulmoner veya immünosupresif hastalıklarda da elde edilen veriler, glutatyonun COVID-19 için ek bir tedavi olabileceğini düşündürmektedir^[56]. Amerika'dan iki hastanın olduğu vaka bildiriminde glutatyon replasmanının solunumsal semptomları ve dispneyi azalttığı görülmüştür. Oral ve IV glutatyonun yanı sıra glutatyon öncüllerinin (N-acetil-sistein, alfa-lipoik asit), nükleer faktör kappa B (NF-κB)'yi bloke etmek ve COVID-19 pnömönisi olan hastalarda sitokin fırtınası ve solunum sıkıntısıyla mücadele etmek için yeni bir tedavi yaklaşımı oluşturabileceği ileri sürülmektedir^[57].

9. Beta-glukan: Polisakkarit yapıda bir madde olan beta-glukan, lökositleri aktive ederek ve proinflatuvar sitokineri azaltarak immünomodülatör etkilerde bulunmaktadır^[58]. Beta-glukan desteğiyle üst solunum yolu infeksiyonu semptomlarında ve buna bağlı iş günü kaybında belirgin azalma izlenmektedir^[59]. COVID-19 ilişkili sitokin fırtınasına yönelik in vitro bir çalışmada beta-glukan ekstrelerinin NF-κB aktivasyonunu azalttığı, geç apoptozisi önlediği, makrofaj ve proinflatuvar sitokinleri baskıladığı, pulmoner sitoprotektif etkiler gösterdiği, sitokin fırtınası tedavisinde olumlu etkilerinin olabileceği sonucuna varılmıştır^[60]. COVID-19 tedavi ve önlenmesinde beta-glukanın kullanıldığı randomize kontrollü herhangi bir çalışma verisi yoktur. Önceki çalışmalara dayanarak oral beta-glukan kullanımının bağışıklık yanıtını destekleyebileceği, intestinal inflamasyonu ve tromboz riskini azaltabileceği, COVID-19 profilaksi ve tedavisinde için etkili, düşük maliyetli ve güvenli bir yol olabileceği varsayılabilir ancak bu tedavinin güvenliğini ve etkinliğini doğrulamak için klinik araştırmalar gerekmektedir^[61].

10. Resveratrol: Antiinflatuvar, antimikrobiyal ve antioksidan etkili bir polifenoldür^[62]. Başlıca doğal öldürücü hücreler ve makrofajlarda aktivasyon, T helper ve B lenfositlerde regülasyon, proinflatuvar sitokinlerde inhibisyon gibi pek çok etkisi olup otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıklarda baskılanma sağladığı, anti-tümöral etkinliklerinin de olduğu gösterilmiştir^[63].

İnfluenza, respiratuvar sinsityal virüs, dengue, zika virüs gibi çok sayıda virüsün replikasyonunu azaltmaktadır^[64]. Resveratrolün COVID-19 replikasyonunu baskıladığı, viral spike proteininin anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanmasını inhibe ettiği in vitro olarak gösterilmiştir^[65]. Biyoyararlanımın geliştirileceği nanoteknoloji tabanlı uygulamaların güvenlik ve etkinlik açısından klinik çalışmalarının yapılması resveratrol için umut verici olabilir.

11. Kurkumin: Antiinflatuvar, antimikrobiyal ve immünomodülatör etkili; virüsün hücre içine girişini ve viral proteazı inhibe eden, zerdeçalde bulunan bir polifenoldür^[66]. Antiviral etkisinin yanı sıra antiinflatuvar, antioksidan, antiapoptotik, antifibrotik etkileri bulunmaktadır. Bu etkilerin yanı sıra proinflatuvar sitokinler, NFκB, toll benzeri reseptörler ve bradikinin inhibisyonu ile COVID-19 tedavisinde, özellikle ARDS hastalarında önemli bir alternatif olabileceği görülmüştür^[67]. İran'daki randomize kontrollü bir çalışmada tedavisine nano-kurkumin eklenen COVID-19 hastalarında interlökin-1β, IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerde belirgin azalma olurken TNF-α ve interlökin-18 düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır^[68]. Henüz literatürde yeterli çalışma olmasa da ARDS gelişen veya inflamasyonun fazla olduğu COVID-19 hastalarında tedavide göz önünde bulundurulabilir.

12. Probiyotikler: İmmün sistem de dahil olmak üzere neredeyse tüm sistemleri etkilemekte olan probiyotikler; antimikrobiyal peptit üretimini, antikor ve sitokin oluşumunu, T hücre farklılaşmasını artırarak immün sistem üzerinde olumlu etkide bulunmaktadırlar. Akciğerde immünomodülasyon, antiviral aktivitede artış ile respiratuvar virüslere karşı koruma sağlamaktadırlar^[69]. Probiyotik desteğinin üst solunum yolu infeksiyonlarına etkisini inceleyen derleme bir çalışmada probiyotik alanlarda üst solunum yolu infeksiyonunun, antibiyotik kullanımının ve hastalık nedeni iş gücü kaybının daha az olduğu görülmüştür^[70]. COVID-19 gastrointestinal sistem-akciğer yolağında değişikliklerle disbiozise neden olabilmektedir. Bunun sonucunda bakteriyel translokasyona bağlı sekonder infeksiyonlar ve hiperinflamasyon ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle COVID-19 tedavisinde probiyotiklerin rol oynayabileceği düşünülmektedir^[71]. Bu rolü ACE2

inhibisyonu, immün sistemin güçlenmesi, intestinal floranın tekrar normalizasyonu, viral enfeksiyonlara karşı koruma ve komorbiditelere karşı yarar göstererek oynamaktadır^[72]. Ayrıca probiyotiklerin immün sistemi kuvvetlendirici etkileri göz önünde bulundurularak COVID-19 tedavisinde kullanılabileceğini ileri süren birçok yayın bulunmaktadır^[73,74].

SONUÇ

Ele aldığımız 12 adet destek ürünün gerek in-vitro ve hayvan deneyleri, gerekse insan çalışmalarında immüniteyi desteklediği gösterilmiştir. COVID-19'un önlenmesi ve tedavisi için destek ürünlerle ilgili randomize kontrollü çalışmalar devam etmekle birlikte D vitamini, C vitamini ve çinko ile ilgili çalışmalar öne çıkmaktadır. Riskli hasta gruplarında kullanımları tavsiye niteliğindedir, toksisite riski açısından özellikle D vitamini ve çinko güvenli aralıkta olmalıdır. Efor kısıtlılığı, kardiyovasküler tutulum, olfaktör sinir benzeri nöronal tutulum, gastrointestinal tutulum, öksürük gibi pek çok durumda her bir destek tedavinin monoterapi ya da kombine tedavi olarak semptomatik olumlu etkisi öne sürülse de yeterli bilimsel kanıt bulunmamaktadır. Özellikle, omega-3 gibi antiinflamatuvar etkiye sahip, ayrıca yan etki açısından daha masum olan immünomodulator etkili destek ürünlerin kritik hastalarda abartılı bağışıklık yanıtı baskıladığı öne sürülmektedir; sitokin fırtınası, ARDS ve mortalite üzerine etkilerinin randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Epigenetik farklılıkları da kapsayacak şekilde daha geniş ve çeşitli etnik gruplarda daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int/> (Accessed date: 12/04/2021).
2. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity trial results. *N Engl J Med* 2020;384:497-511.
3. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta-analysis. *JAMA* 2020;324(13):1330-41.
4. Galmés S, Serra F, Palou A. Current state of evidence: influence of nutritional and nutrigenetic factors on immunity in the COVID-19 pandemic framework. *Nutrients* 2020;12(9):2738.
5. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients* 2015;7(6):4240-70.
6. Jolliffe DA, Camargo CA Jr., Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9(5):276-92.
7. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that Vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients* 2020;12(4):988.
8. Hastie CE, Pell JP, Sattar N. Vitamin D and COVID-19 infection and mortality in UK Biobank. *Eur J Nutr* 2021;60(1):545-8.
9. Liu N, Sun J, Wang X, Zhang T, Zhao M, Li H. Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2021;104:58-64.
10. Teshome A, Adane A, Girma B, Mekonnen ZA. The Impact of Vitamin D Level on COVID-19 Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health* 2021;9:624559.
11. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, Dreher S, Boxberger M, Merle U. Vitamin D deficiency and outcome of COVID-19 patients. *Nutrient* 2020;12(9).
12. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325(11):1053-60.
13. Wang R, DeGruttola V, Lei Q, Mayer KH, Redline S, Hazra A, et al. The vitamin D for COVID-19 (VIVID) trial: A pragmatic cluster-randomized design. *Contemp Clin Trials* 2021;100:106176.
14. Boulkrane MS, Ilina V, Melchakov R, Fedotova J, Drago F, Gozzo L, et al. COVID-19 disease and vitamin D: A mini-review. *Front Pharmacol* 2020;11:604579.
15. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients* 2017;9(11):1211.
16. Gorton HC, Jarvis K. The effectiveness of vitamin C in preventing and relieving the symptoms of virus-induced respiratory infections. *J Manipulative Physiol Ther* 1999;22(8):530-3.
17. Douglas RM, Chalker EB, Treacy B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):Cd000980.
18. Abobaker A, Alzwi A, Alraied AHA. Overview of the possible role of vitamin C in management of COVID-19. *Pharmacolog Rep* 2020;72(6):1517-28.
19. Hiedra R, Lo KB, Elbashaabsheh M, Gul F, Wright RM, Albano J, et al. The use of IV vitamin C for patients with COVID-19: a case series. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020;18(12):1259-61.

20. Thomas S, Patel D, Bittel B, Wolski K, Wang Q, Kumar A, et al. Effect of high-dose zinc and ascorbic acid supplementation vs usual care on symptom length and reduction among ambulatory patients with SARS-CoV-2 infection: The COVID A to Z randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2021;4(2):e210369.
21. Milani GP, Macchi M, Guz-Mark A. Vitamin C in the Treatment of COVID-19. *Nutrients* 2021;13(4):1172.
22. Singh R, Shaik L, Mehra I, Kashyap R, Surani S. Novel and controversial therapies in COVID-19. *Open Respir Med J* 2020;14:79-86.
23. Carr AC, Rowe S. The emerging role of vitamin C in the prevention and treatment of COVID-19. *Nutrients* 2020;12(11):3286.
24. Olechnowicz J, Tinkov A, Skalny A, Suliburska J. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *J Physiol Sci* 2018;68(1):19-31.
25. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, Aschner M, Gritsenko VA, Alekseenko SI, et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review). *Int J Mol Med* 2020;46(1):17-26.
26. Wessels I, Rolles B, Slusarenko AJ, Rink L. Zinc deficiency as a possible risk factor for increased susceptibility and severe progression of Corona Virus Disease 19. *Br J Nutr* 2021:1-19.
27. Meydani SN, Barnett JB, Dallal GE, Fine BC, Jacques PF, Leka LS, et al. Serum zinc and pneumonia in nursing home elderly. *Am J Clin Nutr* 2007;86(4):1167-73.
28. Barnett JB, Dao MC, Hamer DH, Kandel R, Brandeis G, Wu D, et al. Effect of zinc supplementation on serum zinc concentration and T cell proliferation in nursing home elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2016;103(3):942-51.
29. de Almeida Brasiel PG. The key role of zinc in elderly immunity: A possible approach in the COVID-19 crisis. *Clin Nutr ESPEN* 2020;38:65-6.
30. Jothimani D, Kailasam E, Danielraj S, Nallathambi B, Ramachandran H, Sekar P, et al. COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. *Int J Infect Dis* 2020;100:343-9.
31. Perera M, El Khoury J, Chinni V, Bolton D, Qu L, Johnson P, et al. Randomised controlled trial for high-dose intravenous zinc as adjunctive therapy in SARS-CoV-2 (COVID-19) positive critically ill patients: trial protocol. *BMJ Open* 2020;10(12):e040580.
32. Domingo JL, Marquès M. The effects of some essential and toxic metals/metalloids in COVID-19: A review. *Food Chem Toxicol* 2021;152:112161.
33. Joachimiak MP. Zinc against COVID-19? Symptom surveillance and deficiency risk groups. *PLoS Negl Trop Dis* 2021;15(1):e0008895.
34. Tam M, Gómez S, González-Gross M, Marcos A. Possible roles of magnesium on the immune system. *Eur J Clin Nutr* 2003;57(10):1193-7.
35. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients* 2020;12(4):2696.
36. Alamdari NM, Afaghi S, Rahimi FS, Tarki FE, Tavana S, Zali A, et al. Mortality risk factors among hospitalized COVID-19 patients in a major referral center in Iran. *Tohoku J Exp Med* 2020;252(1):73-84.
37. Tang CF, Ding H, Jiao RQ, Wu XX, Kong LD. Possibility of magnesium supplementation for supportive treatment in patients with COVID-19. *Eur J Pharmacol* 2020;886:173546.
38. Wallace TC. Combating COVID-19 and building immune resilience: a potential role for magnesium nutrition? *J Am Col Nutr* 2020;39(8):685-93.
39. Guillin OM, Vindry C, Ohlmann T, Chavatte L. Selenium, selenoproteins and viral infection. *Nutrients* 2019;11(9):2101.
40. Harthill M. Review: micronutrient selenium deficiency influences evolution of some viral infectious diseases. *Biol Trace Elem Res* 2011;143(3):1325-36.
41. Steinbrenner H, Al-Quraishy S, Dkhil MA, Wunderlich F, Sies H. Dietary selenium in adjuvant therapy of viral and bacterial infections. *Adv Nutr* 2015;6(1):73-82.
42. Im JH, Je YS, Baek J, Chung MH, Kwon HY, Lee JS. Nutritional status of patients with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020;100:390-3.
43. Heller RA, Sun Q, Hackler J, Seelig J, Seibert L, Cherkezov A, et al. Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker. *Redox Biol* 2021;38:101764.
44. Kohn A, Gitelman J, Inbar M. Unsaturated free fatty acids inactivate animal enveloped viruses. *Arch Virol* 1980;66(4):301-7.
45. Kristine Koekkoek W, Panteleon V, van Zanten AR. Current evidence on ω -3 fatty acids in enteral nutrition in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2019;59:56-68.
46. Rogero MM, Leão MC, Santana TM, Pimentel M, Carlini GCG, da Silveira TFF, et al. Potential benefits and risks of omega-3 fatty acids supplementation to patients with COVID-19. *Free Radic Biol Med* 2020;156:190-9.
47. Farough S, Karaa A, Walker MA, Slate N, Dasu T, Verbsky J, et al. Coenzyme Q10 and immunity: A case report and new implications for treatment of recurrent infections in metabolic diseases. *Clin Immunol* 2014;155(2):209-12.
48. Fan L, Feng Y, Chen GC, Qin LQ, Fu CL, Chen LH. Effects of coenzyme Q10 supplementation on inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2017;119:128-36.
49. Chase M, Cocchi MN, Liu X, Andersen LW, Holmberg MJ, Donnino MW. Coenzyme Q10 in acute influenza. *Influenza Other Respir Viruses* 2019;13(1):64-70.

50. Vassiliou AG, Mastora Z, Jahaj E, Keskinidou C, Pratikaki ME, Kampisiouli E, et al. Serum Coenzyme Q10 Levels are Decreased in Critically-Ill Septic Patients: Results From a Preliminary Study. *Biol Res Nurs* 2020;23(2):198-207.
51. Shenoy S. Coronavirus (Covid-19) sepsis: revisiting mitochondrial dysfunction in pathogenesis, aging, inflammation, and mortality. *Inflamm Res* 2020;69(11):1077-85.
52. Ouyang L, Gong J. Mitochondrial-targeted ubiquinone: A potential treatment for COVID-19. *Med Hypotheses* 2020;144:110161.
53. Caruso F, Rossi M, Pedersen JZ, Incerpi S. Computational studies reveal mechanism by which quinone derivatives can inhibit SARS-CoV-2. Study of embelin and two therapeutic compounds of interest, methyl prednisolone and dexamethasone. *J Infect Public Health* 2020;13(12):1868-77.
54. Forman HJ, Zhang H, Rinna A. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Mol Aspects Med* 2009;30(1-2):1-12.
55. Silvagno F, Vernone A, Pescarmona GP. The Role of Glutathione in Protecting against the Severe Inflammatory Response Triggered by COVID-19. *Antioxidants (Basel)* 2020;9(7):624.
56. Guloyan V, Oganessian B, Baghdasaryan N, Yeh C, Singh M, Guilford F, et al. Glutathione Supplementation as an Adjunctive Therapy in COVID-19. *Antioxidants (Basel)* 2020;9(10):914.
57. Horowitz RI, Freeman PR, Bruzzese J. Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia: A report of 2 cases. *Resp Med Case Rep* 2020;30:101063.
58. Sandvik A, Wang YY, Morton HC, Aasen AO, Wang JE, Johansen FE. Oral and systemic administration of beta-glucan protects against lipopolysaccharide-induced shock and organ injury in rats. *Clin Exp Immunol* 2007;148(1):168-77.
59. Feldman S, Schwartz HI, Kalman DS, Mayers A, Kohrman HM, Clemens R, et al. Randomized phase II clinical trials of wellmune WGP [R] for immune support during cold and flu season. *J Appl Res* 2009;9(1-2):30-43.
60. Murphy EJ, Masterson C, Rezoagli E, O'Toole D, Major I, Stack GD, et al. β -Glucan extracts from the same edible shiitake mushroom *Lentinus edodes* produce differential in-vitro immunomodulatory and pulmonary cytoprotective effects - Implications for coronavirus disease (COVID-19) immunotherapies. *Sci Total Environ* 2020;732:139330.
61. Jawhara S. How to boost the immune defence prior to respiratory virus infections with the special focus on coronavirus infections. *Gut Pathog* 2020;12:47.
62. Salehi B, Mishra AP, Nigam M, Sener B, Kilic M, Sharifi-Rad M, et al. Resveratrol: A Double-Edged Sword in Health Benefits. *Biomedicines* 2018;6(3).
63. Malaguarnera L. Influence of Resveratrol on the Immune Response. *Nutrients* 2019;11(5).
64. Filardo S, Di Pietro M, Mastromarino P, Sessa R. Therapeutic potential of resveratrol against emerging respiratory viral infections. *Pharmacol Ther* 2020;214:107613.
65. Ranjbar A, Jamshidi M, Torabi S. Molecular modelling of the antiviral action of Resveratrol derivatives against the activity of two novel SARS CoV-2 and 2019-nCoV receptors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24(14):7834-44.
66. Moghadamtousi SZ, Kadir HA, Hassandarvish P, Tajik H, Abubakar S, Zandi K. A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. *BioMed Res Int* 2014;2014:186864.
67. Babaei F, Nassiri-Asl M, Hosseinzadeh H. Curcumin (a constituent of turmeric): New treatment option against COVID-19. *Food Sci Nutr* 2020;8(10):5215-27.
68. Valizadeh H, Abdolmohammadi-Vahid S, Danshina S, Ziya Gencer M, Ammari A, Sadeghi A, et al. Nano-curcumin therapy, a promising method in modulating inflammatory cytokines in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol* 2020;89(Pt B):107088.
69. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11(8):506-14.
70. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(2):Cd006895.
71. Akour A. Probiotics and COVID-19: is there any link? *Lett Appl Microbiol* 2020;71(3):229-34.
72. Olaimat AN, Aolymat I, Al-Holy M, Ayyash M, Abu Ghoush M, Al-Nabulsi AA, et al. The potential application of probiotics and prebiotics for the prevention and treatment of COVID-19. *NPJ Sci Food* 2020;4:17.
73. Baud D, Dimopoulou Agri V, Gibson GR, Reid G, Giannoni E. Using probiotics to flatten the curve of coronavirus disease COVID-2019 Pandemic. *Front Public Health* 2020;8:186.
74. Tiwari SK, Dicks LMT, Popov IV, Karaseva A, Ermakov AM, Suvorov A, et al. Probiotics at War Against Viruses: What Is Missing From the Picture? *Front Microbiol* 2020;11:1877.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Serdar CEYLAN
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Geriatric Bilim Dalı,
Ankara-Türkiye
E-posta: serdar.ceylan@hacettepe.edu.tr