



COVID-19 ve Destek Ürünler: Beslenme Bağışıklığının Etkileri

COVID-19 and Support Products: The Effects of Nutritional Immunity

Ahmet Kayra ŞENOL¹ [ID], Ayşe Arzu SAYIN ŞAKUL² [ID]

¹İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye [Istanbul Medipol University Faculty of Medicine, Istanbul, Türkiye].

²İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı & Sağlık Bilimleri ve Teknolojileri Araştırma Enstitüsü, İstanbul, Türkiye [Department of Medical Pharmacology, Istanbul Medipol University Faculty of Medicine & Medipol University Research Institute for Health Sciences and Technologies, Istanbul, Türkiye].

Article Info: Received; 30.11.2022. Accepted; 20.01.2023. Published; 24.01.2023

Correspondence: Ahmet Kayra Şenol; Istanbul Medipol University Faculty of Medicine, Istanbul, Türkiye. E-mail: ahmet.senol1@std.medipol.edu.tr

Özet

Beslenme, bağışıklık sistemi ve enfeksiyon hastalıkları arasında karşılıklı süregelen bir etkileşim söz konusudur. Yetersiz ve dengesiz beslenme bağışıklık sisteminin savunma etkinliğini azaltıp enfeksiyon hastalıklarına yakalanma riskinde ve hastalık semptomlarının şiddetinde artışa neden olabilir. Aralık 2019'da ortaya çıkan ve kısa süre içerisinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edilen COVID-19 (*koronavirus hastalığı-2019*) salgını son birkaç yılda dünya genelindeki en önemli halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. COVID-19 enfeksiyonu çoğu kişide asemptomatik olarak veya hafif semptomlarla geçirilirken, bazı kişilerde şiddetli semptomların eşlik ettiği ağır hastalık tabloları ile seyretmekte ve bu farklılığın başlıca kişilerin efektif immün yanıtları ile ilişkili olduğu bilinmektedir. COVID-19 enfeksiyonlarının tedavisi için henüz terapötik etkinliği kanıtlanmış kolay erişilebilir bir antiviral ilaç bulunmamaktadır. Bu nedenle, bağışıklık sistemini güçlendirmek ve hastalıkla ilişkili şikayetleri ve olumsuz klinik etkileri azaltmak için immün sistemi destekleyici terapötik seçenekleri aramaya yönelik çabalar artan bir ilgi konusu olmuştur. Viral enfeksiyonların erken dönemlerinde bulaşı ve invazyonu önlemekle görevli doğal (*innate*) bağışıklık yanıt virüsü ortadan kaldırmaya yönelik ilk savunma hattı olduğu gibi, adaptif immün yanıtın etkin ve dengeli aktivasyon sürecinde kritik öneme sahiptir. Bu nedenle doğal immüniteyi güçlendirecek ve edinsel immün yanıtı modüle edebilen antimikrobiyal ve antioksidan özellikli mineral, vitamin, tıbbi bitkiler ve probiyotikler erişilebilir, kolay uygulanabilir ve etkin koruyucu tedbirlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu derleme makalede, dünya genelinde büyük bir sorun haline gelen COVID-19 hastalığına karşı besin takviyelerinin tedavi amaçlı veya destekleyici olarak kullanım etkinliği tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Vitaminler, Mineraller, Prebiyotikler, Probiyotikler.

Abstract

There is an ongoing interaction between nutrition, immune system, and infectious diseases. Inadequate and unbalanced nutrition may reduce the defense efficiency of the immune system and increase the risk of contracting infectious diseases and the severity of disease symptoms. COVID-19 (*coronavirus disease-2019*) outbreak, which emerged in December 2019 and was declared a pandemic by the World Health Organization (WHO) in a short time, has become the most important public health problem worldwide in the last few years. COVID-19 is asymptomatic or causes with mild symptoms in most people, however, it

progresses to severe illness accompanied by serious symptoms in some people, and it is known that this difference is mainly related to the effective immune responses of individuals. There is currently any easily accessible antiviral drug with proven therapeutic efficacy for the prevention and treatment of COVID-19 disease. Therefore, there has been an increasing effort to explore immune-supportive additional therapeutic options to strengthen the immune system and reduce disease-related complaints. The innate immune response, which is responsible for preventing transmission and invasion in the early stages of viral infections, is the first line of defense to eliminate the virus, and it is critical in the effective and balanced activation of the adaptive immune response. Therefore, the use of antimicrobial and antioxidant minerals, vitamins, medicinal plants, and probiotics that will strengthen the immune response is one of the accessible, easily applicable, and effective preventive measures. In this review, the effectiveness of therapeutic and supportive nutritional supplements against COVID-19 disease, which has become a major problem worldwide, has been discussed.

Keywords: COVID-19, Vitamins, Minerals, Prebiotics, Probiotics.

Giriş

Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde 2019 yılının sonlarında ortaya çıkan yeni koronavirus pnömonisi salgını tüm dünyaya hızla yayılırken Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önce "Uluslararası Öne Sahip Halk Sağlığı Acil Durumu" ve artan vaka sayıları ile "pandemi" olarak ilan edildi [1,2]. Yeni bir betakoronavirus türü olarak "Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)" olarak isimlendirilen bu yeni etkenin neden olduğu akut solunum yolu hastalığı tablosu ise COVID-19 (**Coronavirus disease-2019**) olarak tanımlandı [3]. Enfeksiyonu geçiren ve iyileşen kişilerde kalıcı bir koruyucu bağışıklık yanıtının gelişmemesi ve mutasyona uğramış farklı varyantlarla ilişkili tekrarlayan enfeksiyonlar nedeni ile dünya ülkelerinin çoğu uzun süren bir pandemi süreciyle karşı karşıya kaldı [4-6].

SARS-CoV-2 enfeksiyonu virüsün konakçı epitel hücrelerinin yüzeyinde bulunan anjiotensin dönüştürücü enzim-2 (*angiotensin converting enzyme 2; ACE-2*) reseptörlerine spesifik olarak bağlanması ile başlamakta ve çoğu kişide (~%80) asemptomatik olarak geçirilmektedir [7,8]. Viral enfeksiyonun alt solunum yolları ve akciğerlere yayılması bazı hastalarda karmaşık bir inflamatuvar süreci tetikleyerek şiddetli semptomların eşlik ettiği hastalık tablolarına neden olabilmektedir [5,9,10]. Enfeksiyonu kontrol altına almak için harekete geçen immün sistem virüsü temizlemeye çalışırken, viral ve inflamatuvar uyarılarla aktive edilen immün sistem hücrelerince sentezlenen inflamatuvar faktörlerin aşırı düzeyleri sitokin fırtınasına neden olabilmektedir [8,11,12] Başlıca TNF- α , interlökin (IL)-2, IL-6 ve IL-7 gibi

inflamatuvar sitokinlerle oluşan sitokin fırtınası, viral solunum yolu enfeksiyonlarında organ ve doku hasarının temel nedenlerinden biridir [8,11]. Sitokin fırtınasını takiben bazı hastalarda akciğer ödemi, ventilasyon bozulması, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), nörolojik bozukluklar, akut kalp hasarı ve özellikle ileri yaşlı hastalar ile komorbiditesi olan bireylerde artan hastanede yatış süreleri ve hatta ölümlerle sonuçlanabilecek klinik tablolar ve sekonder enfeksiyonlarla ilişkili çeşitli ek komplikasyonlar gelişebilmektedir [11,13-15].

COVID-19 kliniği ağır seyreden hastalarda, periferik CD4⁺ ve CD8⁺ T hücreleri, B hücreler ve doğal öldürücü (NK) hücreler ile bazofil, eozinofil ve monosit sayılarının azaldığı bildirilmiştir [4,8,13,16]. Bu hastalarda C-reaktif protein ve prokalsitonin seviyelerindeki yükselmenin ise artmış ölüm oranı ve organ hasarı riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir [17].

COVID-19 tedavisinin temeli hastanın immün sisteminin desteklenmesi, yönlendirilmesi ve viral replikasyonun baskılanması ile ilgilidir [11,18,19]. Aşı geliştirme çalışmalarının henüz devam ettiği salgının erken dönemlerinde elde edilen veriler COVID-19 enfeksiyonunun temizlenmesinde ve ciddi hastalık tablolarının önlenmesinde immün yanıtın önemini ortaya koymuştur [5,14]. COVID-19 aşısı salgının başlangıcından yaklaşık bir yıl sonra kullanıma sunulmuş ve 2022 yılı sonu itibarıyla dünya genelinde yaklaşık 13 milyar doz aşı uygulanmıştır [20]. Pandemi koşullarında ülkelerin yüksek miktarlarda aşı taleplerine rağmen, aşı üretim kapasitesindeki kısıtlılıklar, yüksek fiyat, kısa süren koruyucu etkinlik ve olası-öngörülemez yan etkiler nedeniyle etkin

aşılama ile toplumsal bağışıklığın sağlanması yıllar alabilmektedir [21]. Bu nedenle, büyük boyutlu salgın hastalıkları önlenmesi ve tedavisinde hızlı-alternatif çözümlere gereksinim duyulmuştur. Bağışıklığı destekleyici gıdalar ve antiinflamatuvar diyet konakçı immün sistemini modüle ederek, antiviral aktiviteler oluşturarak ve COVID-19 enfeksiyonuna karşı etkili biyolojik moleküllerin sentezini indükleyerek hastalığa karşı koruyucu etkinlik gösterebilir [22,23]. Viral enfeksiyonlar aynı zamanda mikrobelerin kaybına neden olarak bu maddelere gereksinimi artırmakta ve mikrobelerin takviyesi gerektirebilecek düzeyde eksikliklere yol açabilmektedir [24]. Bu derlemede COVID-19 profilaksisi ve/veya hastalık sırasında bağışıklığın güçlendirilmesi için kullanılacak vitamin, mineral, probiyotikler ve tıbbi bitkiler gibi besinlerin olası faydaları irdelenmiştir.

1. COVID-19 ve Vitaminler

Her biri kritik yaşamsal görevler üstlenen vitaminlerin düşük ve bazı durumlarda yüksek seviyeleri geniş bir aralıkla çeşitli hastalıklarla ilişkilidir [25-27]. Genel olarak, reaktif oksijen moleküllerinin belirli düzeyleri, immün yanıtları düzenlemek ve patojen virüsleri temizlemek için önemlidir, ancak bu moleküllerin aşırı düzeyleri hücre proteinleri ve hücre membranı lipitlerini oksitleyerek yalnızca virüs ile enfekte hücreleri değil, aynı zamanda akciğerdeki normal hücreleri de olumsuz etkileyerek zarar verebilmektedir [28]. Vitaminler antioksidan özellikleri ve diğer kritik görevleri ile viral solunum yolu enfeksiyonları için düşük maliyetli tedavi protokollerinin bir parçası olan aday moleküller olarak görülmektedir.

A vitamini

Bağışıklık sistemi üzerindeki etkisi tam olarak açıklanmamış olmakla beraber A vitamini "anti-inflamatuvar vitamin" olarak bilinir [29]. Akut viral solunum yolu enfeksiyonlarının önlenmesi için sağlıklı bireylerde takviye vitamin A kullanımının faydasını destekleyen yeterli kanıt bulunmamakla beraber, A vitamini eksikliği olan kişilerin solunum sisteminde virüsü, kızamık virüsü ve influenzavirus da dahil olmak üzere viral enfeksiyonlara karşı artmış risk ile birlikte yüksek şiddetli ve bozulmuş bağışıklık tepkilerine eğilimli olduğu bildirilmiştir

[30]. A vitamini keratin ve müsin üretimi, antikor üretimi, sitokin ekspresyonu, lenfopoez ve apoptozun düzenlenmesi yanında immün sistem hücrelerinin (nötrofiller, NK hücreler, makrofajlar, monositler, T ve B hücreler) fonksiyonlarını güçlendirerek bağışıklık sistemini destekleyici roller üstlenir [30,31]. A vitamini eksikliği olan kişilerde, akciğer epitelinde ve parankiminde çeşitli histopatolojik değişikliklerin geliştiği ve bu değişikliklerin akciğer disfonksiyonu ve solunum yolu hastalıkları riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir [32]. COVID-19 hastalarında serum vitamin A ve vitamin C seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğu ve bu durumun hastanede kalış süresinde uzama ve hastalık şiddetinde artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [31]. A vitamininin biyolojik olarak en aktif formu olan retinolün C vitamini ile birlikte kullanılmasının ise COVID-19 ve diğer bazı viral enfeksiyonlara karşı sinerjik immünolojik etkileri olduğu gözlemlenmiştir [33,34].

B9 (folat/folik asit) ve B12 vitaminleri

Folik asit (B9 vitamini) ve kobalamin (B12 vitamini) bağışıklık sisteminin sağlıklı dengesinde önemli görevleri olan vitaminlerdir. Yetersiz folik asit ve B12 seviyelerinin nükleik asit üretimi ve protein sentezini negatif yönde etkilediği, bağışıklık hücrelerinin aktivitesini inhibe ettiği ve metilasyon, serin, glisin ve pürin döngüleri dahil olmak üzere kritik metabolik süreçlere etki ederek bağışıklık yanıtlarını büyük ölçüde değiştirdiği bilinmektedir [35,36]. Folik asit eksikliği lenfositler ve NK hücrelerin aktivitesini bozmakta ve ayrıca CD8⁺ T hücrelerde aktivasyon inhibisyonu ve enfeksiyona karşı azalan konakçı direnciyle ilişkilendirilmektedir [36]. Folat reseptörü-4 (FR4) aynı zamanda T-reg hücre metabolizmasını düzenlemekte ve immün yanıt işlevlerini desteklemektedir [36]. Folik asit eksikliği sonucu gelişen megaloblastik anemide kişilerde sitotoksik CD8⁺ T hücre işlevlerinin de etkilendiği ve bu durumun immün cevaplarda yetersizliğe neden olduğu gösterilmiştir [35]. Folik asidin virüsün konakçı hücreye girebilmesi için ihtiyaç duyduğu furin proteazı inhibe ettiği ve viral replikasyon için gerekli bir enzim olan proteaz 3CL^yi inaktive ettiği ve böylece viral replikasyonu sınırlandırarak SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı

koruyucu bir faktör olabileceği öne sürülmüştür [37]. SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı konak direnci bağlamında yetersiz folat düzeylerinin olumsuz etkileri olabileceğine dair kanıtlar bulunmakla beraber, farmakolojik folik asit reçetesinden kaynaklı artmış folat düzeylerinin semptomatik enfeksiyona yakalanma olasılığının artmasına ve COVID-19 ilişkili ölüm riskinde artışa neden olabileceğine dikkat çekilmiştir [38].

DNA sentezi, protein sentezi, hücre onarımı ve proliferasyonu ile ilgili önemli görevler üstlenen vitamin B12'in eksikliğinde humoral ve hücrel immün yanıt fonksiyonları bozulur [35]. Vitamin B12 eksikliği ile ilişkili pernisiyöz anemide CD8⁺ T hücrelerde azalma, anormal TNF- α aktivasyonu, fagositler ve nötrofillerin bakterisidal etkilerinde azalma ile birlikte immün sistem fonksiyonlarında bozulmalar görülebilir [39-41]. Bir modelleme çalışmasında vitamin B12'nin, SARS-CoV-2 genomunun replikasyonundan sorumlu RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRP) aktivitesini barındıran nsp12 proteini aktif bölgesine yüksek afiniteyle bağlanabildiği ve böylece nükleotitler ve RNA'nın bir araya gelmesinin engellenmesi ile RdRP aktivitesinin ortadan kaldırılabilmesi öne sürülmüştür [42]. Bu enzimin viral genom replikasyonu için kritik önemi nedeniyle, inhibe edilmesi durumunda COVID-19 hastalığının ağır geçirilmesini engelleyebileceği düşünülmektedir [42].

C vitamini (askorbik asit)

Güçlü bir antioksidan olan C vitamini zararlı reaktif oksijen moleküllerinin temizlenmesi yolu ile hücre ve dokuları oksidatif hasardan ve işlev bozukluklarından korumaktadır [43]. Doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtları üzerinde birçok olumlu etkileri gösterilmiş olan C vitamininin solunum yolu enfeksiyonundaki immün modüle edici etkileri iyi belgelenmiştir [30,31]. Vitamin C'nin lökosit migrasyonu, enfeksiyon bölgesindeki bakterilerin fagositozu ve öldürülmesi, T lenfosit fonksiyonu, antikör üretimi ve NK hücre aktivitesi gibi immün sistem fonksiyonları üzerinde farklı düzenleyici görevleri bulunmaktadır [44]. Çeşitli vitaminlerin ve belirli eser elementlerin birlikte kullanılmasının, viral enfeksiyonlara cevapta faydalı olabileceği gösterilmiştir [27]. Düzenli C vitamini takviyesinin herhangi bir yan etki

olmaksızın soğuk algınlığına yakalanma riskini ve soğuk algınlığı semptomlarının süresini azaltmada sınırlı ama tutarlı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir [30]. Bununla birlikte, C vitamini desteğinin vitamin C eksikliği olan bireylere genel bir fayda sağlayabileceği, ancak sağlıklı denekler üzerinde etkilerinin sınırlı olacağı düşünülmektedir [30]. Klinik çalışmalar ayrıca yüksek doz oral vitamin C'nin viral enfeksiyonlara karşı belirli bir koruma sağlayabileceğini göstermektedir [45]. İntravenöz ve oral yüksek doz uygulaması önemli bir yan etki ile ilişkili olmayan vitamin C'nin COVID-19 tanılı hastalarda yüksek doz intravenöz uygulamasının pozitif etkileri olduğu gösterilmiştir [45]. COVID-19 hastalarında sağlıklı gönüllülere göre serum vitamin C düzeylerinin yaklaşık 5 kat daha düşük olduğu ve yüksek doz vitamin C tedavisi sonrası inflamatuvar belirteç düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir [46,47].

D vitamini

İmmünomodülatör işlevleri olan D vitamini [1,25-dihidroksi vitamin D; 1,25-(OH)₂D] bu özelliği ile enfeksiyon hastalıklarında destekleyici tedavi uygulamalarında yer alabilmektedir [48]. D vitamini, viral solunum yolu enfeksiyonlarında inflamasyonla ilişkili pnömoniyi indükleyen proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltırken, anti-inflamatuvar sitokin yolaklarını uyararak viral replikasyonu baskılayıcı etkinlik gösterir [30]. D vitamini, Th1 hücrelerin çoğalmasını baskılayarak, IL-2 ve interferon (IFN)- γ üretimini azaltır [48]. Ayrıca, Th2 hücrelerde inflamatuvar T hücre migrasyonunu baskılayan IL-4 sentezini arttırdığı da gösterilmiştir [49].

D vitamini desteğinin akut solunum yolu enfeksiyonlarının önlenmesinde koruyucu rolü olduğu, ancak etkili takviyenin, solunum yolu enfeksiyonu başlamadan önce yapılması gerektiği belirtilmektedir. Bununla birlikte, D vitamini eksikliği ile ilişkili viral hastalık gelişiminin altında yatan mekanizmalara dair kesin kanıtlara henüz ulaşılamamıştır [30]. Potansiyel mekanizmalar arasında antiviral immün indüksiyon, immün düzenleyici savunmanın modülasyonu, otofaji ve apoptoz indüksiyonu ile genetik veya epigenetik düzenlemeler yer almaktadır [50].

Vitamin D'nin düşük serum konsantrasyonu ile akut solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlık

arasında bağımsız ilişkiler olduğu bildirilmiştir [51]. Avrupa Kalsifiye Doku Derneği Çalışma Grubu, ciddi D vitamini eksikliğini, 30 nmol/L'den düşük değerler olarak tanımlamıştır [52]. COVID-19 riski taşıyan kişiler için, D vitamini konsantrasyonlarının 40-60 ng/ml'nin (100-150 nmol/L) üzerine çıkarılması hedeflenmektedir [30]. Bu değer baz alınarak yürütülen ve Avrupa ülkelerini kapsayan bir çalışmada ortalama D vitamini düzeyleri ile ülkelerin COVID-19'lu hasta sayıları ve ölüm oranları arasında negatif korelasyon olduğu gözlemlenmiştir [53].

COVID-19 riskini azaltmada D vitamininin rolüne ilişkin veriler, düşük vitamin D konsantrasyonlarının bildirildiği kronik hastalık komorbiditesi ve yaş ile artan vaka ölüm oranları ile desteklenmektedir. D vitamini eksikliği, özellikle yaşlılarda küresel düzeyde yaygın olup, ABD'de hastanelerde yatarak tedavi gören yaşlıların ve huzurevi sakinlerinin yarısından fazlasında D vitamini eksikliği olduğu ve bu yüksek prevalansın muhtemelen kış aylarında ortaya çıkan ilk COVID-19 salgınında yaşlı erişkinlerde raporlanan yüksek ölüm oranlarına katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir [30].

COVID-19'lu 212 hastanın serum D vitamini seviyelerinin incelendiği bir çalışmada hastalar klinik tablonun şiddetine göre hafif, orta, ciddi ve kritik vakalar olarak sınıflandırılmış ve D vitamini düzeyleri kritik hastalarda en düşük değerlerde bulunurken, hafif hastalarda kritik hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [54].

COVID-19'lu yaşlı hastalarda D vitamini, magnezyum ve B12 vitamini (DMB) kombinasyonu ile destek tedavi uygulamasının klinik sonuçları nasıl etkilendiğini belirlemek için yapılan bir kohort çalışmasında, yaşlı COVID-19 hastalarında DMB kombinasyonunun oksijen desteği, yoğun bakım desteği veya her ikisini birden gerektiren klinik kötüleşmesi olan hastaların oranında azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [55]. Mevcut çalışmalarda genel olarak düşük D vitamini seviyelerinin COVID-19 enfeksiyonuna yakalanma riskinde artış, hastanede kalış süresinde uzama ve artmış mortalite oranları ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar sunulmaktadır [56].

E vitamini

E vitamininin immün sistem ile ilgili etkilerini, hücrelerde reaktif oksijen türlerinin temizlenmesi, hücre zarında lipit peroksidasyonuna karşı koruyucu etki ve oksidatif stresin azaltılmasıyla gerçekleştirdiği ve hücre bütünlüğü koruduğu gösterilmiştir [57]. İnsan ve hayvan çalışmaları, vitamin E eksikliğinin T-hücre aracılı bağışıklık ve humoral bağışıklıkta bazı değişikliklere yol açabileceğini göstermiştir [58]. Hayvan deneyleri E vitamini takviyesi ile lenfosit proliferasyonunun, NK hücre aktivitesinin, antikör tepkilerinin, immünooglobulin ve IL-2 seviyelerinin arttığını göstermiştir [59]. E vitamininin ayrıca solunum yolu enfeksiyonlarına karşı koruyucu etkisinin olabileceği üzerinde de durulmuş olmakla beraber, COVID-19 hastalığı için veriler sınırlıdır [56]. Bir çalışmada vitamin E ve vitamin C'nin kombine kullanımının COVID-19 hastalarında kardiyolojik komplikasyonları önlemede faydalı bir antioksidan olabileceği ileri sürülmüştür [28].

2. COVID-19 ve Mineraller

Literatürde eser elementlerin viral solunum yolu enfeksiyonlarında olumlu immün düzenleyici etkiler gösterdiğini bildiren ve destek tedavilerinin ve kombine tedavilerin bir parçası olarak kullanıldığı klinik çalışmalar bulunmaktadır [27].

Çinko

Çinko, insan vücudundaki çoğu enzimatik fonksiyona ve transkripsiyon yollarına önemli katkıları olan ve büyüme, gelişme ve bağışıklık fonksiyonunun sürdürülebilmesi için temel bir mikrobendir [30,60]. Çinko, nötrofiller ve NK hücreleri de kapsayacak şekilde spesifik olmayan (*innate*) immün sistemi düzenleyen hücrelerin normal görevlerini ve gelişim süreçlerini sürdürebilmeleri için gereklidir [30]. Çinko eksikliği, günümüz yaşam tarzında şaşırtıcı bir şekilde yaygındır, gelişmekte olan ülkelerde nüfusun dörtte birini etkileyen, fakat aynı zamanda yaşam tarzı, yaş ve hastalık aracılı faktörlerin bir sonucu olarak gelişmiş dünyadaki farklı popülasyonları etkileyen önemli bir halk sağlığı sorundur [60]. Çinko eksikliği durumunda dolaşımdaki CD4⁺ T lenfosit sayısı ve işlevleri (örneğin, IL-2 ve IFN- γ üretimi) etkilenir [44]. T helper (Th1-Th2) hücreleri arasındaki uyum T

helper 2 hücreler lehine bozulur; Th1 hücreler önemli miktarda azalırken, Th2 hücrelerin ise daha az etkilendiği görülür [44]. Çinko, koronavirüslerde olduğu gibi RNA virüslerinin replikasyonu için gerekli olan RNA polimeraz enzimini inhibe edebilir ve bu özelliği ile RNA virüslerine karşı konağın savunulmasında görev aldığı düşünülmektedir [44]. İn vitro çalışma verileri çinko iyonofor pirolidinin influenzavirus replikasyonunu inhibe ettiğini gösterirken, SARS-CoV replikasyonunu inhibe edebileceği yönünde verilere de ulaşılmıştır [44]. Bunun dışında, çinko bağlayıcı metalotiyoninlerin de virüslere karşı koymada önemli görevleri tanımlanmıştır [44]. Çinko eksikliğinin COVID-19 gelişme riskini ve mortalite oranlarını artırdığına dair makaleler raporlanmıştır [61]. COVID-19 hastalarında antiviral tedavilere ek olarak verilen çinkonun, hastalığının seyrinde düzelmeye etki ettiği ve çinko sülfatın COVID-19 için terapötik yönetimde rol oynayabileceği de önerilmiştir [62]. Bir klinik çalışmada yetişkin COVID-19 hastalarında oral çinko desteğinin hastalık semptomlarının süresini kısaltabileceği, yoğun bakıma yatış oranını ve mortaliteyi azaltabileceği gösterilmiştir [63].

Selenyum

Glutasyon peroksidazlar ve tioredoksin redüktazlar dahil olmak üzere birçok proteinin ayrılmaz bir parçası olan selenyum, antioksidan etkileri, redoks sinyalleme ve redoks homeostatik katkıları ile viral enfeksiyonlara karşı savunmada kritik bir role sahiptir [24]. Selenyum eksikliği, çeşitli virüs enfeksiyonlarının artan patojenitesi ile ilişkili olduğu gibi, eksikliği durumda selenyum takviyesinin viral enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi için yararlı olduğunu destekleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır [30]. Selenyumun, antioksidan etkilerinin varlığı, bağışıklık sistemini desteklemesi ve RNA virüslerinin etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde yararları olmasının yanı sıra, selenyum eksikliğinin RNA virüslerinde mutasyonu, replikasyonu ve virülansı desteklediği bildirilmektedir [64]. Çin’de yapılan bir çalışmada 17 şehirde saç örneklerinde belirlenen selenyum miktarıyla COVID-19’dan iyileşme oranları arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır [65]. COVID-19’lu hastalar irdelendiğinde, özellikle yaşlı insanların selenyum eksikliği riski

altında olduğunu ve bu durumun yaşlı bireyleri COVID-19 hastalığına karşı duyarlı hale getirebileceği düşünülmektedir [65]. COVID-19 hastalarında selenyum düzeylerini inceleyen çalışmalar düşük selenyum düzeylerinin iyileşme oranlarında azalma ile ilişkili olduğunu göstermiş ve ölen hastalarda sağ kalan kişilere kıyasla daha düşük selenyum düzeyleri izlendiğini ortaya koymuştur [66]. COVID-19 hastaları ve ölümle sonuçlanan olgularda selenyumun düşük düzeyli olması inflamatuvar hastalık kaynaklı azalma ve düşük selenyum düzeyleri ile ilişkili olarak klinik tabloda kötüleşme şeklindeki kısır döngünün bir sonucu olduğu ve eksiklik olan hastalara takviye selenyum verilmesinin yararlı olabileceği üzerinde durulmuştur [66].

Demir

Neredeyse tüm canlı organizmalarda çeşitli metabolik süreçler için gerekli bir mikrobesein olan demir miyogloblin ve hemoglobin gibi temel yaşamsal proteinlerin yapısal bir parçası olup, eksikliğinin anemi, nörolojik gelişim bozuklukları, enfeksiyonlara yatkınlık, deri ve mukoza yapı bütünlüğünde bozulma gibi bağışıklık sistemi üzerine doğrudan ve dolaylı olumsuz etkileri ortaya çıkabilmektedir [66,67]. Enfeksiyon varlığında hem immün yanıtın hem de enfeksiyon etkeninin sebep olduğu doku yıkımı ya da dolaylı sonuçlar veya tedavi yan etkilerinden dolayı demir metabolizması değişebilmektedir [68]. Demir metabolizmasının bağışıklık sistemi hücrelerinin işlevselliği üzerinde önemli etkileri vardır [67]. Antijen sunan hücrelerle temas sonrası lenfositler etkili hücrel ve humoral yanıt oluşturabilmek için demir varlığına ihtiyaç duyarlar [67]. Yapılan çalışmalar şiddetli COVID-19’un yüksek hepsidin düzeyi ve belirgin fonksiyonel demir eksikliği ile karakterize olduğunu, ikinci bir olasılık olarak ise hipoksi ve bozulmuş lenfosit fonksiyonları ile ilişkili olduğunu göstermektedir [67]. Bununla beraber, ciddi viral enfeksiyonlarda ve hiperinflamatuvar durumlarda değişen demir metabolizmasının rolünü anlamak için daha fazla veriye gereksinim olduğu belirtilmektedir [67].

Magnezyum

İnsan vücudunda en çok bulunan dördüncü mineral olan magnezyum 600’den fazla enzimde kofaktör veya aktivatör olarak görev almaktadır

[69]. Magnezyum başlıca makrofajlara antijen bağlanmasını ve lökosit aktivasyonunu modüle eder, DNA'yı oksidatif hasardan korur, antikor üretiminde kofaktördür ve antikora bağımlı sitolizde gereklidir [69,70]. Dengesiz magnezyum homeostazı varlığında uygun bir beslenme rejimi veya takviyesi şeklinde magnezyum desteğinin SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı korunmada, COVID-19 semptomlarının şiddetini azaltmada ve akut fazdan sonra iyileşmeyi kolaylaştırmada katkıları olabileceği değerlendirilmektedir [71]. Farklı bir çalışmada diyetle daha fazla magnezyum almanın COVID-19 şiddeti ve semptomlarını azalttığı sonucuna varılmıştır [72].

Bakır

Bakır (Cu), viral enfeksiyonlar sırasında hem patojenler hem de konakçılar için gerekli bir mikrobisindir [73]. Bakır, demir emilimi ve hem sentezi için gerekli katalizör bir eser element olup, önemli bir enzimatik antioksidan olan süperoksit dismutaz yapısına katılır [66]. Bakır makrofajların fagolizozomlarındaki patojen mikroorganizmaların etkisizleştirilmesi, IL-2 üretimi ve T hücrelerinin farklılaşması için gereklidir, NK hücre aktivitesini geliştirir, monositlerin ve nötrofillerin etkin çalışması için gereklidir [70]. Günlük bakır ihtiyacı çok az olduğu için eksikliğine sık rastlanmaz ve gereksinim fazlası bakırın toksik etkileri bulunması nedeni ile sadece yetersizlik durumlarında bakır takviyesi yapılır [66]. Salgının ilk dönemlerinde

plazma bakır seviyelerinin zenginleştirilmesinin insanlarda hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklığı güçlendireceği ve güçlü antiviral etkileri sayesinde COVID-19'a karşı önleyici ve terapötik faydalar sağlayabileceği öngörülmüştür [73]. Bununla uyumlu olarak Almanya'da yapılan bir çalışmada bakır düzeylerinin iyi bir sağkalım tahminine katkıda bulunduğu ve tanısız olarak kanıtlanmış eksiklikleri olan hastalarda adjuvan takviyesi olarak hem sağkalım artışı hem de bağışıklık tepkisi ve antioksidan savunma sistemleri için önemi nedeniyle hastalık seyrini olumlu etkileyebileceği bildirilmiştir [74].

3. COVID-19 ve Tıbbi Bitkiler

Günümüze kadar 83 bitki familyasından yaklaşık 219 türün antiviral aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Bunlardan 71 familyadan 149 tür, COVID-19 için etkili olabilecek sekonder metabolitlerin belirlenmesi için taranmış ve bazı bitki metabolitlerinin COVID-19 ve gelecekteki muhtemel pandemilerde ileri optimizasyon ve ilaç geliştirme süreçleri için potansiyel anti-SARS-CoV-2 öncül molekülleri olarak kullanılabilirliği sonucuna varılmıştır (Şekil 1) [75]. Tıbbi bitkilerin kolay ulaşılabilirliği, düşük maliyet ve tıbbi tedaviyi destekleyici yararlı özellikleri yanında, istenmeyen yan etkiler, tedavide kullanılacak optimal miktarları belirlemenin zor olması ve bilinçsiz tüketim ile ilişkili olumsuz sonuçlar gibi önemli dezavantajları ve riskleri bulunmaktadır.



Şekil 1. COVID-19 ve gelecekteki muhtemel pandemilerle mücadelede ileri optimizasyon ve ilaç geliştirme süreçleri için potansiyel öncül moleküller ve metabolitler içerdikleri öngörülen tıbbi bitkiler.

Sarı kantaron

Sarı kantaronun (*Hypericum perforatum* L.), nitrik oksit ve prostaglandin E2 (PGE2) gibi inflamasyon mediyatörlerini ortadan kaldıracı özellikleri ile immünomodülatör etkileri olduğu bilinmektedir. Bu özelliği ile COVID-19 hastalığının yol açtığı sitokin fırtınasının engellenmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir [77,77]. Bununla beraber, sarı kantaronunda bulunan hiperforinin, başlıca CYP3A4 olmak üzere sitokrom p450 enzimlerini uyardığı, bu durumun da ilaçların etkilerini farklılaştırarak toksik etkilere neden olabileceği ve viral yük artışına yol açabileceği bildirilmiştir [76].

Ekinezya

Ekinezyanın (*Echinacea purpurea*), soğuk algınlığı, influenza ve solunum yolu enfeksiyonları gibi durumlarda bağışıklık sistemini uyarıcı özelliği ile bu hastalıkların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir [78]. Ekinezyanın bağışıklık sistemi hücrelerini (makrofajlar ve lenfositler gibi) aktive ettiği, bunun yanı sıra viral enfeksiyonlarda interferon üretimini ve salınımını artırdığı ve viral enfeksiyonlara karşı oluşan bağışıklık cevabını hızlandırdığı belirtilmektedir [79]. Ekinezyanın NK hücrelerde ve makrofajlarda immünomodülatör etkileri olduğu da belirtilmiştir [80]. Ekinezyanın, COVID-19'lu hastalarda sitokin fırtınası ve ARDS durumlarında proinflamatuvar sitokin salınımını azaltabileceği düşünülmektedir [81].

Zencefil

Zencefilin (*Zingiber officinale* Roscoe) pnömoni, ARDS, pulmoner fibrozis, sepsis ve akut böbrek hasarları durumlarında tedavi edici etkileri gösterilmiştir. Zencefilin bileşenlerinde bulunan fitokimyasal maddelerin antiviral, antioksidan, antifibrotik, antiinflamatuvar ve hepatoprotektif etkileri de bildirilmiştir [82]. Bu bileşenlerden biri olan 6-gingerol'ün COVID-19 üzerindeki etki mekanizmaları, SARS-CoV-2'nin replikasyonda kullandığı temel proteazların aktif bölgelerine güçlü bir şekilde bağlanması ve yanı sıra virüse ve konakçıya ait çeşitli makromolekül hedefler ve proinflamatuvar mediyatörlere yüksek afinite ile bağlanmasından kaynaklanmaktadır. SARS-CoV-2 proteaz inhibitörü olarak görev yapması ve konakçı viral ara yüzüne aracılık yapan aktif ACE-

2'ye bağlanma potansiyelinin olması ise diğer etki mekanizmalarıdır [83]. Zencefilin COVID-19 ilişkili ARDS gelişen hastalardaki etkileri randomize klinik çalışmalarla incelenmekte olup, çalışma sonuçları henüz açıklanmamıştır [84].

Zerdeçal

Zerdeçalın (*Curcuma longa* L.) ciddi solunum bozuklukları, akciğer enfeksiyonları, pulmoner fibrozis ve karaciğer anomalilerine bağlı bazı durumlar için tedavi edici etkilerinin olduğu gözlemlenmiştir. Zerdeçal metabolitlerinin aynı zamanda antioksidan, antiinflamatuvar, antifibrotik ve immünomodülatör etkileri bilinmektedir [82]. Zerdeçalın COVID-19'a karşı etki mekanizmaları virüs veya hücre yüzeyindeki giriş reseptörlerine karşı moleküler blokör olarak görev alması, viral replikasyonu baskılaması, renin-anjiyotensin sistemini modüle etmesi, hücreler arasındaki uyarıları düzenlemesi, sitokin fırtınasını önlemesi ve çoklu-organ hasarından koruma ve oluşan hasarın düzeltilmesinde görev alma şeklinde tanımlanabilir [83].

Tarçın

Tarçın (*Cinnamomum verum* / *C. zeylanicum*) antiviral, antiinflamatuvar, antioksidan ve ayrıca hepatoprotektif etkileri olan bir tıbbi bitkidir. Tarçının içeriğinde temel biyoaktif bileşenler olarak öjenol, sinnalaldehit ve linalol bulunur [82]. Konakçı hücre proteazlarının SARS-CoV-2 spike proteini için proteolitik etkisi enfeksiyon başlangıcı için gereklidir. Çalışmalar SARS-CoV-2 enfeksiyonunda virüsün, katepsin-L ve tripsinin spike proteini yapısında oluşturduğu değişiklikler sonrasında ACE-2 reseptörüne bağlanabildiği ve hücre içerisine girebildiği gösterilmiştir. Bu nedenle tarçının tripsin inhibitörü görevi ile COVID-19 hastalığında tedavi edici rol oynayabileceği düşünülmektedir [82]. Tarçın bileşenlerinden olan sinnalaldehitin nükleer faktör kappa B (NF-κB) etkisini baskılayıp TNF-α yolağını indükleyerek inflamasyonu inhibe ettiği ve prostaglandin üretimini düşürdüğü de gösterilmiştir [85]. Bu nedenle sinnalaldehitin anti-inflamatuvar etkileri ile COVID-19'un akciğerlerde meydana getirdiği hiperinflamasyon tablosunun azaltılmasında etkili olabileceği düşünülmektedir [86].

Sarımsak

Sarımsak (*Allium sativum*) bitkisi antiviral, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antihipertansif, antifibrotik, antioksidan, antihiperkolesterolemik ve immün sistemi uyarıcı etkileri için kullanılan bir bitki türüdür [82,87]. Sarımsak bileşimi allisin, tiyosülfonatlar, biyoaktif maddeler ve diğer kükürtlü bileşiklerden oluşur. Sarımsağın kükürt içeren bileşiklerinin (allil metil sülfid, diallil disülfid, diallil sülfid) immün sistemi düzenleyici etkileri olduğu ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini baskıladığı belirlenmiştir [87]. Hücre bağışıklığını ve konakçı direncini arttırdığı için sarımsağın enfeksiyon hastalıkları klinik uygulamalarında faydalı olabileceği düşünülmüştür [87].

Hastanelerde uzun süre yatarak tedavi gören hastalarda gram negatif bakteri enfeksiyonları yaygındır [88,89]. *Klebsiella pneumoniae* yatan hastalarda COVID-19'a sekonder bakteriyel enfeksiyonlar arasında baskın patojenlerden biridir [89]. Yapılan çalışmalarda *K. pneumoniae* ve diğer patojenlere karşı sarımsak yağı ve ekstraktlarının antibakteriyel etkileri gösterilmiştir [90,91]. Bu özelliği ile sarımsağın COVID-19 hastalarında dolaylı faydaları olabileceğine dikkat çekilmektedir.

Meyan kökü

Meyan bitkisi (*Glycyrrhiza glabra* L.) kökü bileşiminde bulunan saponin ve glisirizin antimikrobiyal, antiviral, antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkilerinin olduğu bilinmektedir [87,92]. Bir çalışmada, glisirizin insanda ACE-2 reseptörünün hidrofobik bölgesine yakın tutunma bölgesi ile potansiyel etkileşim içerisinde olduğu belirtilmiştir [93]. COVID-19 hastalarında meyan kökü bileşenlerinden olan triterpen glabridin ile yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre, triterpen glabridinin SARS-CoV-2 ana proteazı (*main protease*) ile yüksek bağlanma potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir [94].

Kara mürver

Kara mürver (*Sambucus nigra* L.) bitkisi, antidiyabetik, anti-inflamatuvar, antioksidan ve immünomodülatör etkilere sahiptir. Sağlıklı bireylerde ve viral enfeksiyonlar (influenza gibi) sırasında ekstreminin immün sistemi uyarıcı etkisinden yararlanmak amacıyla destek tedavide

kullanılabilir olduğu değerlendirilmiştir [95]. Grip veya üst solunum yolu enfeksiyonu tedavisi için kara mürverin etkinliğini araştıran bir meta-analiz çalışmasında üst solunum yolu şikayetlerini ve şiddetini azaltmada önemli ölçüde etkili olduğu belirlenmiştir [96]. Annunziata ve ark. yaptıkları çalışmada mürverlerin fenolik bileşiklerinin in vitro olarak viral penetrasyonu engellediğini tespit etmişlerdir [97].

Çörek otu

Yüzden fazla kimyasal bileşik içerdiği bilinen çörek otu (*Nigella sativa*) tohumlarının en önemli biyoaktif bileşenleri timohidrokinon, timokinon, timoldür ve ditimokinondur [98]. Timokinonun anti-inflamatuvar, antioksidan, antibakteriyel, antifungal, antikanser, immünomodülatör ve antikonvülzan etkileri olduğu bildirilmiştir [98]. Moleküler dinamik simülasyonlar timokinonun SARS-CoV-2 S proteininin tutunma bölgesi ile etkileşime girebileceğini ve enfeksiyon olasılığını azaltabileceğini belirtmiştir [83].

Flavonoidler

Bitkilerdeki özelleşmiş metabolitlerin ana gruplarından biri olan flavonoidler 9.000'den fazla bileşiği içerir [99]. Flavonoidler, antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklerinden dolayı biyolojik analizlerde en çok ilgi gören moleküller arasındadır [100]. Kuersetin, antiviral özellikleri çok sayıda çalışmada araştırılan iyi bilinen bir flavonoiddir [101]. Hem in vitro hem de in vivo deneysel çalışmalarda kuersetinin antiviral özelliklerini destekleyen geniş bir literatür vardır. Kuersetinin hücre kültürlerinde birkaç solunum yolu virüsü üzerinde bir dereceye kadar inhibe edici etkilere sahip olduğu da gösterilmiştir [102,103].

Kuersetin ve C vitamininin sinerjik etkisinin SARS-CoV-2 enfeksiyonunun önlenmesi ve tedavisinde etkili olabileceği öne sürülmüştür [101]. Kuersetin ve C vitamininin, virüsün hücre içine girişini önleyerek ve intrinsek immün yanıtını destekleyerek COVID-19'un hem profilaksisi hem de tedavisinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir [104]. Deneysel çalışmalarda kuersetin ve C vitamini kombine kullanımının, erken IFN salgılanmasını uyararak, interlökin sentezini düzenleyerek, T hücre

olgunlaşmasını ve fagositik aktiviteyi stimüle ederek koronavirüsler dahil olmak üzere birçok viral solunum yolu enfeksiyonundan korunmada ve bu hastalıkların iyileşme sürecinde faydalı olduğu bulunmuştur [104].

4. COVID-19 ve Melatonin

İlginç bir şekilde, sirkadiyen ritmin korunması melatoninin (N-asetil-5-metoksitriptamin) insan fizyolojisindeki en seçkin işlevi iken, bu hormon ilk olarak fotosentetik prokaryotik organizmalar tarafından üretilen bir antioksidan molekül olarak tanımlanmıştır [105]. Bağışıklık sisteminin önemli fiziksel bariyerlerinden birini oluşturan solunum yolları dokuları melatonin üretemez ancak bu hormona yanıt vermektedir. Bu reseptör aracılı etkileşimler ağı içinde melatonin bir dizi farklı yolak boyunca bağışıklığı destekleyebilir. Viral enfeksiyonlarda olduğu gibi akut inflamasyon süreci de melatonin üretiminin SSS'den periferik dokulara kayması ile ilişkidir [106]. Farklı çalışmalarda COVID-19 hastalarında yardımcı bir terapötik ajan olarak yüksek doz melatonin takviyesi önerilmiştir [107,108].

5. COVID-19 ve Prebiyotikler-Probityotikler

COVID-19, başlıca akciğerde tutulum olan bir hastalık gibi düşünülse de gastrointestinal sistem ile ilişkili bulgulara (bulantı, karın ağrısı, ishal) da rastlanmaktadır [109,110]. Birçok çalışmada SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların gaita örneklerinde SARS-CoV-2 RNA'sı tespit edilmiştir [110,111]. COVID-19 ve prebiyotiklerin ilişkisini

doğrudan inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır, ancak prebiyotiklerin mikrobiyota kompozisyonu ve aktivitesini düzenleme özelliği ile COVID-19'a karşı profilaksi ya da tedavide faydalı olacağı düşünülmektedir [112]. Çin'de yürütülen bir çalışmada COVID-19 hastalarında bağırsak mikroekolojik dengesinin bozulduğu, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* cinsi koruyucu bakterilerde önemli bir azalma görüldüğü belirlenmiştir. Bu hastalarda bağırsak florasını yeniden düzeltmek ve enfeksiyon riskini azaltmak için prebiyotik ve probiyotik desteğine ihtiyaç duyulabileceği öne sürülmüştür [113].

Sonuç

Tüm dünyada COVID-19 salgını önlemek ve tedavi etmek için büyük çabalar sarf edilmiştir. Salgının ilk yılı sonunda SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilen çeşitli aşılarla dünya genelinde aşılama programları başlatılmıştır. COVID-19 salgınının gelecekteki etkileri hakkındaki bilinmezlik halen devam etmektedir. Hastalar hem ilaçlar hem de destekleyici besin takviyeleri ile tedavi edilmekte ve bu büyük problemin üstesinden gelinmeye çalışılmaktadır. Destekleyici takviye besinlerin doğru dozda, doğru zamanda ve doğru şekilde kullanılarak SARS-CoV-2 enfeksiyonu için verilen tıbbi tedaviyi güçlendirip ve tamamlayıcı etki sağlanabileceği düşünülmektedir. Tedavi destek ürünlerinin optimal etkinliği için hangi dozda hangi süre uygulanması gerektiğinin ve olası negatif etkilerinin belirlenmesi için geniş kapsamlı klinik çalışmalara gereksinim vardır.

Çıkar beyanı: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir. Makalenin içeriğinden ve yazılmasından tek başına yazarlar sorumludur. **Finansal destek:** Bu çalışmaya finansal destek verilmemiştir.

Kaynaklar

1. Güner Ö, Buzgan T. The First Three Months of the COVID-19 Pandemic: The World Health Organization's Response. J Mol Virol Immunol 2021; 2(3): 86-101. [Crossref]
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395(10223): 497-506. [Crossref] [PubMed]
3. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol 2020; 5(4): 536-44. [Crossref] [PubMed]

4. Araf Y, Akter F, Tang YD, Fatemi R, Parvez MSA, Zheng C, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. J Med Virol 2022; 94(5): 1825-32. [Crossref] [PubMed]
5. Gündüz A, Türkoğlu G, Yakupoğulları Y. Symptomatic Reinfections in COVID-19 Patients: A Retrospective Study in the Pre-Vaccination Period. J Mol Virol Immunol 2021; 2(3): 107-14. [Crossref]
6. Arora P, Cossmann A, Schulz SR, Ramos GM, Stankov MV, Jäck HM, et al. Neutralisation sensitivity of the SARS-CoV-2 XBB.1 lineage. Lancet Infect Dis 2023; S1473-3099(22)00831-3. [Crossref] [PubMed]

7. Hui KPY, Cheung MC, Perera RAPM, Ng KC, Bui CHT, Ho JCW, et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *Lancet Respir Med* 2020; 8(7): 687-95. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
8. Alipoor SD, Mortaz E, Jamaati H, Tabarsi P, Bayram H, Varahram M, et al. COVID-19: Molecular and Cellular Response. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 563085. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
9. Taha M, Haboub L. Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Causes, Pathogenesis and Efforts of Treatment. *FABAD J Pharm Sci* 2020; 45(3): 279-96.
10. Wong RSY. Inflammation in COVID-19: from pathogenesis to treatment. *Int J Clin Exp Pathol* 2021; 14(7): 831-44. [[PubMed](#)]
11. Atluri S, Manchikanti L, Hirsch JA. Expanded Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (UC-MSCs) as a Therapeutic Strategy in Managing Critically Ill COVID-19 Patients: The Case for Compassionate Use. *Pain Physician* 2020; 23(2): E71-E83. [[PubMed](#)]
12. Karakuş H. Innate Immune Response and Immune Evasion in Viral Infections. *J Mol Virol Immunol* 2022; 3(1): 1-19. [[Crossref](#)]
13. Düzgün Ü, Sarı O, Karadaş Ö. Evaluation of Biomarkers and Clinical Course in Patients Developing Neurologic Disorders due to COVID-19. *J Mol Virol Immunol* 2022; 3(4): 177-87. [[Crossref](#)]
14. Güler Sönmez T, Fidancı İ, Ayhan Başer D, Aksoy H, Yengil Taci D, Cankurtaran M. Analysis of COVID-19 Patient Follow-Ups. *Life Med Sci* 2022; 1(2): 55-61. [[Crossref](#)]
15. Bolat A, Cüce F, Şenoğlu MÇ, Şahiner A, Ünay B. Efficacy of Clinical and Chest Radiography Features in Predicting Patient Prognosis in Children with COVID-19. *J Mol Virol Immunol* 2021; 2(4): 159-67. [[Crossref](#)]
16. Catanzaro M, Fagiani F, Racchi M, Corsini E, Govoni S, Lanni C. Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2. *Signal Transduct Target Ther* 2020; 5(1): 84. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Li D, Chen Y, Liu H, Jia Y, Li F, Wang W, et al. Immune dysfunction leads to mortality and organ injury in patients with COVID-19 in China: insights from ERS-COVID-19 study. *Signal Transduct Target Ther* 2020; 5(1): 62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Florindo HF, Kleiner R, Vaskovich-Koubi D, Acúrcio RC, Carreira B, Yeini E, et al. Immune-mediated approaches against COVID-19. *Nat Nanotechnol* 2020; 15(8): 630-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Zhand S, Saghaeian Jazi M, Mohammadi S, Tarighati Rasekhi R, Rostamian G, Kalani MR, et al. COVID-19: The Immune Responses and Clinical Therapy Candidates. *Int J Mol Sci* 2020; 21(15): 5559. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Mathieu E, Dattani S, Ritchie H, Roser M. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations—Statistics and Research. Our World in Data (OWID), Global Change Data Lab, University of Oxford, England (ourworldindata.org). Available at: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations> [Accessed December 30, 2022].
21. Güzel Tanoğlu E. Production and Distribution of mRNA Vaccines: SARS-CoV-2 Experience. *J Mol Virol Immunol* 2020; 1(3): 27-34. [[Crossref](#)]
22. Farzana M, Shahriar S, Jeba FR, Tabassum T, Araf Y, Ullah MA, et al. Functional food: complementary to fight against COVID-19. *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci* 2022; 11(1): 33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Boyraz Ö, Alataş H, Toğuş H, Acun Delen L, Çavdar B, Nacar E, et al. The Effect of Mediterranean Diet Compliance on COVID-19 Symptoms and Disease Severity. *J Mol Virol Immunol* 2022; 3(3): 113-20. [[Crossref](#)]
24. Guillin OM, Vindry C, Ohlmann T, Chavatte L. Selenium, Selenoproteins and Viral Infection. *Nutrients* 2019; 11(9): 2101. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Okçu M, Tuncay F, Koçak FA, Doğru YG, Karakuzu Güngör Z, et al. The Effect of Hemoglobin, Folate, Vitamin B12, and 25 (OH) Vitamin D3 Levels on Function, Disability, Pain, and Balance in Patients with Post-Stroke Hemiplegia. *J PMR Sci* 2022; 25(3): 286-92. [[Crossref](#)]
26. Darnton-Hill I. Public Health Aspects in the Prevention and Control of Vitamin Deficiencies. *Curr Dev Nutr* 2019; 3(9): nzz075. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Chourdakis M, Jeewandara C, Ranasinghe P. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14(4): 367-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Wang JZ, Zhang RY, Bai J. An anti-oxidative therapy for ameliorating cardiac injuries of critically ill COVID-19-infected patients. *Int J Cardiol* 2020; 312: 137-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Huang Z, Liu Y, Qi G, Brand D, Zheng SG. Role of Vitamin A in the Immune System. *J Clin Med* 2018; 7(9): 258. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Gasmi A, Noor S, Tippairote T, Dadar M, Menzel A, Bjørklund G. Individual risk management strategy and potential therapeutic options for the COVID-19 pandemic. *Clin Immunol* 2020; 215: 108409. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Yilmaz G, Bulut H, Ozden Omaygenc D, Akca A, Can E, Tuten N, et al. Baseline serum vitamin A and vitamin C levels and their association with disease severity in COVID-19 patients. *Acta Biomed* 2023; 94(1): e2023007. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Timoneda J, Rodríguez-Fernández L, Zaragoza R, Marín MP, Cabezuelo MT, Torres L, et al. Vitamin A Deficiency and the Lung. *Nutrients* 2018; 10(9): 1132. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. 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): 1181. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

- 34.** Ayseli YI, Aytakin N, Buyukkayhan D, Aslan I, Ayseli MT. Food policy, nutrition and nutraceuticals in the prevention and management of COVID-19: Advice for healthcare professionals. *Trends Food Sci Technol* 2020; 105: 186-99. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 35.** Mikkelsen K, Apostolopoulos V. Vitamin B12, Folic Acid, and the Immune System. In: Mahmoudi M, Rezaei N (eds), *Nutrition and Immunity*. 2019, Springer International Publishing, Switzerland. pp:103-14. [[Crossref](#)]
- 36.** Kunisawa J, Kiyono H. Vitamin-mediated regulation of intestinal immunity. *Front Immunol* 2013; 4: 189. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 37.** Acosta-Elias J, Espinosa-Tanguma R. The Folate Concentration and/or Folic Acid Metabolites in Plasma as Factor for COVID-19 Infection. *Front Pharmacol* 2020; 11: 1062. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 38.** Topless R, Green R, Morgan SL, Robinson P, Merriman T, Gaffo AL. Folic acid and methotrexate use and their association with COVID-19 diagnosis and mortality: a case-control analysis from the UK Biobank. *BMJ Open* 2022; 12(8): e062945. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 39.** Munteanu C, Schwartz B. The relationship between nutrition and the immune system. *Front Nutr* 2022; 9: 1082500. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 40.** Skacel PO, Chanarin I. Impaired chemiluminescence and bactericidal killing by neutrophils from patients with severe cobalamin deficiency. *Br J Haematol* 1983; 55(2): 203-15. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 41.** Partearroyo T, Úbeda N, Montero A, Achón M, Varela-Moreiras G. Vitamin B12 and Folic Acid Imbalance Modifies NK Cytotoxicity, Lymphocytes B and Lymphoproliferation in Aged Rats. *Nutrients* 2013; 5(12): 4836-48. [[Crossref](#)]
- 42.** Narayanan N, Nair DT. Vitamin B12 may inhibit RNA-dependent-RNA polymerase activity of nsp12 from the SARS-CoV-2 virus. *IUBMB Life* 2020; 72(10): 2112-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 43.** Carr AC. A new clinical trial to test high-dose vitamin C in patients with COVID-19. *Crit Care* 2020; 24(1): 133. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 44.** Calder PC. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutr Prev Health* 2020; 3(1): 74-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 45.** Cheng RZ. Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Med Drug Discov* 2020; 5: 100028. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 46.** Xing Y, Zhao B, Yin L, Guo M, Shi H, Zhu Z, et al. Vitamin C supplementation is necessary for patients with coronavirus disease: An ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry finding. *J Pharm Biomed Anal* 2021; 196: 113927. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 47.** Zhao B, Ling Y, Li J, Peng Y, Huang J, Wang Y, et al. Beneficial aspects of high dose intravenous vitamin C on patients with COVID-19 pneumonia in severe condition: a retrospective case series study. *Ann Palliat Med* 2021; 10(2): 1599-609. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 48.** Aygun H. Vitamin D can prevent COVID-19 infection-induced multiple organ damage. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2020; 393(7): 1157-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 49.** Shah Alam M, Czajkowsky DM, Aminul Islam M, Aatur Rahman M. The role of vitamin D in reducing SARS-CoV-2 infection: An update. *Int Immunopharmacol* 2021; 97: 107686. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 50.** Teymoori-Rad M, Shokri F, Salimi V, Marashi SM. The interplay between vitamin D and viral infections. *Rev Med Virol* 2019; 29(2): e2032. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 51.** Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017; 356: i6583. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 52.** Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch B, Bianchi ML, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol* 2019; 180(4): P23-P54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 53.** Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res* 2020; 32(7): 1195-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 54.** Alipio M. Vitamin D supplementation could possibly improve clinical outcomes of patients infected with Coronavirus-2019 (COVID-19). *SSRN Electronic Journal* 2020; 3571484. [[Crossref](#)]
- 55.** Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, Cherng BPZ, Teh YE, Thien SY, et al. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition* 2020; 79-80: 111017. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 56.** Park JH, Lee Y, Choi M, Park E. The Role of Some Vitamins in Respiratory-related Viral Infections: A Narrative Review. *Clin Nutr Res* 2023; 12(1): 77-89. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 57.** Lewis ED, Meydani SN, Wu D. Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *IUBMB Life* 2019; 71(4): 487-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 58.** Meydani SN, Han SN, Wu D. Vitamin E and immune response in the aged: molecular mechanisms and clinical implications. *Immunol Rev* 2005; 205(1): 269-84. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 59.** Lee GY, Han SN. The Role of Vitamin E in Immunity. *Nutrients* 2018; 10(11): 1614. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 60.** Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Adv Nutr* 2019; 10(4): 696-710. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 61.** Xie Y, Xu J, Zhou D, Guo M, Zhang M, Gao Y, et al. Micronutrient perspective on COVID-19: Umbrella

review and reanalysis of meta-analyses. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2023; 1-19. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

62. Carlucci PM, Ahuja T, Petrilli C, Rajagopalan H, Jones S, Rahimian J. Zinc sulfate in combination with a zinc ionophore may improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *J Med Microbiol* 2020; 69(10): 1228-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

63. Ben Abdallah S, Mhalla Y, Trabelsi I, Sekma A, Youssef R, Bel Haj Ali K, et al. Twice-Daily Oral Zinc in the Treatment of Patients With Coronavirus Disease 2019: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2023; 76(2): 185-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

64. Hiffler L, Rakotoambinina B. Selenium and RNA Virus Interactions: Potential Implications for SARS-CoV-2 Infection (COVID-19). *Front Nutr* 2020; 7: 164. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

65. Zhang J, Taylor EW, Bennett K, Saad R, Rayman MP. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *Am J Clin Nutr* 2020; 111(6): 1297-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

66. Veyisoglu N, Mendes B. Mineral supplements in the coronavirus disease. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi* 2022; 5(1): 50-4. [[Crossref](#)]

67. Girelli D, Marchi G, Busti F, Vianello A. Iron metabolism in infections: Focus on COVID-19. *Semin Hematol* 2021; 58(3): 182-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

68. Gomes AC, Moreira AC, Mesquita G, Gomes MS. Modulation of Iron Metabolism in Response to Infection: Twists for All Tastes. *Pharmaceuticals (Basel)* 2018; 11(3): 84. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

69. Razzaque MS. Magnesium: Are We Consuming Enough? *Nutrients* 2018; 10(12): 1863. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

70. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients* 2020; 12(1): 236. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

71. Trapani V, Rosanoff A, Baniyadi S, Barbagallo M, Castiglioni S, Guerrero-Romero F, et al. The relevance of magnesium homeostasis in COVID-19. *Eur J Nutr* 2022; 61(2): 625-36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

72. Nouri-Majd S, Ebrahimzadeh A, Mousavi SM, Zargarzadeh N, Eslami M, Santos HO, et al. Higher Intake of Dietary Magnesium Is Inversely Associated With COVID-19 Severity and Symptoms in Hospitalized Patients: A Cross-Sectional Study. *Front Nutr* 2022; 9: 873162. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

73. Raha S, Mallick R, Basak S, Duttaroy AK. Is copper beneficial for COVID-19 patients? *Med Hypotheses*. 2020; 142: 109814. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

74. Hackler J, Heller RA, Sun Q, Schwarzer M, Diegmann J, Bachmann M, et al. Relation of Serum Copper Status to Survival in COVID-19. *Nutrients* 2021; 13(6): 1898. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

75. Bhuiyan FR, Howlader S, Raihan T, Hasan M. Plants Metabolites: Possibility of Natural Therapeutics Against the COVID-19 Pandemic. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 444. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

76. Yurdakök Dikmen B, Pat Y, Dileköz E, Summak GY, Kul O, Filazi A. COVID-19 Farmakoterapisi. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni* 2020; 11(2): 80-114. [[Crossref](#)]

77. Masiello P, Novelli M, Befy P, Menegazzi M. Can *Hypericum perforatum* (SJW) prevent cytokine storm in COVID-19 patients? *Phytother Res* 2020; 34(7): 1471-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

78. Çiftçi S, Samur FG. Use of botanical dietary supplements in infants and children and their effects on health. *Hacettepe University Faculty of Health Sciences Journal* 2017; 4(2): 30-45. [[Crossref](#)]

79. Han B, Hoang BX. Opinions on the current pandemic of COVID-19: Use functional food to boost our immune functions. *J Infect Public Health* 2020; 13(12): 1811-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

80. Park S, Lee MS, Jung S, Lee S, Kwon O, Kreuter MH, et al. *Echinacea purpurea* Protects Against Restraint Stress-Induced Immunosuppression in BALB/c Mice. *J Med Food* 2018; 21(3): 261-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

81. Aucoin M, Cooley K, Saunders PR, Carè J, Anheyer D, Medina DN, et al. The effect of *Echinacea* spp. on the prevention or treatment of COVID-19 and other respiratory tract infections in humans: A rapid review. *Adv Integr Med* 2020; 7(4): 203-17. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

82. Thota SM, Balan V, Sivaramakrishnan V. Natural products as home-based prophylactic and symptom management agents in the setting of COVID-19. *Phytother Res* 2020; 34(12): 3148-67. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

83. Khanna K, Kohli SK, Kaur R, Bhardwaj A, Bhardwaj V, Ohri P, et al. Herbal immune-boosters: Substantial warriors of pandemic Covid-19 battle. *Phytomedicine*. 2021; 85: 153361. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

84. Safa O, Hassaniazad M, Farashahinejad M, Davoodian P, Dadvand H, Hassanipour S, et al. Effects of Ginger on clinical manifestations and paraclinical features of patients with Severe Acute Respiratory Syndrome due to COVID-19: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2020; 21(1): 841. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

85. Grunewald ME, Shaban MG, Mackin SR, Fehr AR, Perlman S. Murine Coronavirus Infection Activates the Aryl Hydrocarbon Receptor in an Indoleamine 2,3-Dioxygenase-Independent Manner, Contributing to Cytokine Modulation and Proviral TCDD-Inducible-PARP Expression. *J Virol* 2020; 94(3): e01743-19. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

86. Mriyunjaya M, Pavithra V, Neelam R, Janhavi P, Halami PM, Ravindra PV. Immune-Boosting, Antioxidant and Anti-inflammatory Food Supplements Targeting Pathogenesis of COVID-19. *Front Immunol* 2020; 11: 570122. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

87. Yang F, Zhang Y, Tariq A, Jiang X, Ahmed Z, Zhihao Z, et al. Food as medicine: A possible preventive measure against coronavirus disease (COVID-19). *Phytother Res* 2020; 34(12): 3124-36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

- 88.** Kubin CJ, McConville TH, Dietz D, Zucker J, May M, Nelson B, et al. Characterization of Bacterial and Fungal Infections in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 and Factors Associated With Health Care-Associated Infections. *Open Forum Infect Dis* 2021; 8(6): ofab201. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 89.** Vijay S, Bansal N, Rao BK, Veeraraghavan B, Rodrigues C, Wattal C, et al. Secondary Infections in Hospitalized COVID-19 Patients: Indian Experience. *Infect Drug Resist* 2021; 14: 1893-903. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 90.** Abidullah M, Jadhav P, Sujana SS, Shrimanikandan AG, Reddy CR, Wasan RK. Potential Antibacterial Efficacy of Garlic Extract on *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, and *Klebsiella pneumoniae*: An In vitro Study. *J Pharm Bioallied Sci* 2021; 13(Suppl 1): S590-S594. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 91.** Bhatwalkar SB, Mondal R, Krishna SBN, Adam JK, Govender P, Anupam R. Antibacterial Properties of Organosulfur Compounds of Garlic (*Allium sativum*). *Front Microbiol* 2021; 12: 613077. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 92.** Şekeroğlu N, Gezici S. Koronavirüs Pandemisi ve Türkiye'nin Bazı Şifalı Bitkileri. *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences* 2020; 25(Supplement 1): 163-82. [[Crossref](#)]
- 93.** Chen H, Du Q. Potential Natural Compounds for Preventing SARS-CoV-2 (2019-nCoV) Infection. *Preprints* 2020; 2020010358. [[Crossref](#)]
- 94.** Islam R, Parves MR, Paul AS, Uddin N, Rahman MS, Mamun AA, et al. A molecular modeling approach to identify effective antiviral phytochemicals against the main protease of SARS-CoV-2. *J Biomol Struct Dyn* 2021; 39(9): 3213-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 95.** Ferreira SS, Silva AM, Nunes FM. *Sambucus nigra* L. Fruits and Flowers: Chemical Composition and Related Bioactivities. *Food Reviews International* 2020; 38: 1237-65. [[Crossref](#)]
- 96.** Hawkins J, Baker C, Cherry L, Dunne E. Black elderberry (*Sambucus nigra*) supplementation effectively treats upper respiratory symptoms: A meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Complement Ther Med* 2019; 42: 361-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 97.** Annunziata G, Sanduzzi Zamparelli M, Santoro C, Ciampaglia R, Stornaiuolo M, Tenore GC, et al. May Polyphenols Have a Role Against Coronavirus Infection? An Overview of in vitro Evidence. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 240. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 98.** Islam MN, Hossain KS, Sarker PP, Ferdous J, Hannan MA, Rahman MM, et al. Revisiting pharmacological potentials of *Nigella sativa* seed: A promising option for COVID-19 prevention and cure. *Phytother Res* 2021; 35(3): 1329-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 99.** Yonekura-Sakakibara K, Higashi Y, Nakabayashi R. The Origin and Evolution of Plant Flavonoid Metabolism. *Front Plant Sci* 2019; 10: 943. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 100.** Serafim C, Araruna ME, Júnior EA, Diniz M, Hiruma-Lima C, Batista L. A Review of the Role of Flavonoids in Peptic Ulcer (2010-2020). *Molecules* 2020; 25(22): 5431. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 101.** Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Catravas JD, Marik PE. Quercetin and Vitamin C: An Experimental, Synergistic Therapy for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Related Disease (COVID-19). *Front Immunol* 2020; 11: 1451. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 102.** Debiaggi M, Tateo F, Pagani L, Luini M, Romero E. Effects of propolis flavonoids on virus infectivity and replication. *Microbiologica* 1990; 13(3): 207-13. [[PubMed](#)]
- 103.** De Palma AM, Vliegen I, De Clercq E, Neyts J. Selective inhibitors of picornavirus replication. *Med Res Rev* 2008; 28(6): 823-84. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 104.** Yi L, Li Z, Yuan K, Qu X, Chen J, Wang G, et al. Small molecules blocking the entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into host cells. *J Virol* 2004; 78(20): 11334-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 105.** Tan DX, Reiter RJ. An evolutionary view of melatonin synthesis and metabolism related to its biological functions in plants. *J Exp Bot* 2020; 71(16): 4677-89. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 106.** Markus RP, Fernandes PA, Kinker GS, da Silveira Cruz-Machado S, Marçola M. Immune-pineal axis - acute inflammatory responses coordinate melatonin synthesis by pinealocytes and phagocytes. *Br J Pharmacol* 2018; 175(16): 3239-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 107.** Reiter RJ, Abreu-Gonzalez P, Marik PE, Dominguez-Rodriguez A. Therapeutic Algorithm for Use of Melatonin in Patients With COVID-19. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 226. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 108.** Alizadeh N, Dianatkah M, Alimohamadi Y, Moradi H, Akbarpour S, Akrami M, et al. High dose melatonin as an adjuvant therapy in intubated patients with COVID-19: A randomized clinical trial. *J Taibah Univ Med Sci* 2022; 17(3): 454-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 109.** Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19-possible link and implications. *Virus Res* 2020; 285: 198018. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 110.** Cebeci İ, Şahiner F. Major and Possible Transmission Routes of SARS-CoV-2 Infections. *J Mol Virol Immunol* 2020; 1(2): 24-35. [[Crossref](#)]
- 111.** Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5(5): 434-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 112.** Tamama K. Potential benefits of dietary seaweeds as protection against COVID-19. *Nutr Rev* 2021; 79(7): 814-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 113.** Xu K, Cai H, Shen Y, Ni Q, Chen Y, Hu S, et al. Management of COVID-19: the Zhejiang experience. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2020; 49(2): 147-57. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]