

The Effect of Antioxidant Vitamins On Immunity In The COVID-19 Pandemic

Sevinç BAKAN¹, Şeyma Nur DEVEBOYNU², Fatma TAYHAN KARTAL³

Department of Nutrition and Dietetics, Faculty of Health Sciences, Çankırı Karatekin University, 18200, Çankırı, TURKEY

ORCIDS: ¹0000-0002-8660-7756 ²0000-0002-1533-4973 ³0000-0001-8524-9048

ABSTRACT

COVID-19 is a viral disease that affects the whole world, is seriously contagious and affects the respiratory system. The immune system protects the organism against pathogens such as viruses, bacteria, fungi. Although always active, the effectiveness of the immune system increases when the organism meets the pathogen. A number of vitamins and minerals help the immune system to function properly. Molecules called free radicals highly reactive, potentially harmful that are capable of stabilizing molecules are called antioxidants. The ability of antioxidants to reduce the load of excessive free radicals helps maintain the structural integrity of tissues and cells in the immune system as well as other systems in the body. Vitamins A, C, E cannot be synthesized in the body and vitamin D needs sun rays to be synthesized in the body and these have important functions in the full fulfillment of immune function and are essential nutrients with antioxidant properties. Each of these nutrients has its own functions. In this study, it is aimed to give information about the roles of antioxidant vitamins in supporting the immune system in COVID-19 pandemic.

Key words: Antioxidant, COVID-19, Immunity, Vitamin.

COVID-19 Pandemisinde Bağışıklık Üzerine Antioksidan Vitaminlerin Etkisi

ÖZET

COVID-19 tüm dünyayı etkisi altına almış olan, ciddi şekilde bulaşıcı ve solunum sistemini etkileyen viral bir hastalıktır. Bağışıklık sistemi virüs, bakteri, mantar gibi patojenlere karşı organizmayı korur. Her zaman aktif olmasına rağmen, organizmanın patojen ile karşılaştığında bağışıklık sisteminin etkinliği artar. Bir takım vitamin ve mineraller bağışıklık sisteminin sağlıklı bir şekilde işlemesine yardımcıdır. Serbest radikaller olarak adlandırılan, oldukça reaktif, potansiyel olarak zararlı molekülleri stabilize etmeye yeteneğine sahip moleküllere antioksidan denir. Antioksidanların fazlamiktarda bulunan serbest radikallerin yükünü azaltma özelliği, vücuttaki diğer sistemlerin yanı sıra bağışıklık sistemindeki doku ve hücrelerin de yapısal bütünlüğünü korumaya yardım eder. A, C, E vitaminleri vücutta sentezlenemeyen ve D vitamini ise vücutta sentezlenmesi için güneş ışınlarına ihtiyaç duyan, bağışıklık fonksiyonunun tam olarak yerine getirilmesinde önemli görevleri olan antioksidan özelliğe sahip esansiyel besin öğeleridir. Bu besin öğelerinin her birinin kendine özgü işlevleri vardır. Bu çalışmada COVID-19 pandemisinde bağışıklık sisteminin desteklenmesinde antioksidan vitaminlerin rolleri ile ilgili bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Antioksidan, Bağışıklık, COVID-19, Vitamin.

GİRİŞ

COVID-19 SARS-CoV-2 olarak adlandırılan yeni tip koronavirüsün neden olduğu dünya geneline yayılan bir solunum sistemi hastalığıdır (Butler ve Barrientos 2020). Çin'in Wuhan şehrinde 2019 yılının Aralık ayında ilk vakaların görüldüğü bu hastalık 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak açıklanmıştır (WHO 2020). Koronavirüsler şiddetli akut solunum sendromu (SARS) ve Orta Doğu solunum sendromu (MERS) gibi çeşitli şiddetteki (orta-şiddetli) nezleyle neden olan geniş bir virüs ailesindedir. Çoğu koronavirüs türü zoonotiktir, yani hayvanlardan insanlara bulaşır (Pant ve ark. 2020). COVID-19 ile ilişkili ilk vakalar Çin'de Wuhan Huanan Deniz Ürünleri Toptan Pazarı ile bağlantılı olduğundan hayvandan insana bulaştığı varsayılmıştır (Casella ve ark. 2020). Salgınlar belirli enlem, sıcaklık ve nem oranlarına göre mevsimsel modeller gösterir (mevsimsel viral solunum yolu enfeksiyonları gibi). COVID-19'un orta enlemdeki (35-50° K) bölgelerde, 5-11 °C sıcaklıklarda ve düşük nem oranına sahip bölgelerde belirgin bir yayılım gösterdiği bildirilmiştir. Koronavirüsler 4 °C'de (üç güne kadar yaşayabilir) oldukça kararlıdır ve -20 °C'de (2 yıla kadar) hayatta kalabilir (Sajadi ve ark. 2020).

COVID-19 ağırlıklı olarak solunum sistemini etkileyen pnömoni ve akut solunum sıkıntısı sendromuyla sonuçlanan, mekanik ventilasyon gerektiren durumlar açar (Skalny ve ark. 2020). Solunum yetmezliğinin yanı sıra, kritik COVID-19 hastaları arasında yaygın özellikler hastalığın başlangıcından yaklaşık iki hafta sonra ortaya çıkmakla birlikte, sağlık durumunda ani bozulma, monosit ve makrofajların akciğer lezyonlarına infiltrasyonu, periferik kanda doğal öldürücü hücreler gibi lenfositlerin azalması, proinflamatuvar sitokin fırtınası, dalak ve lenf düğümlerinin atrofi, hiperkoagülasyon, tromboz ve çoklu organ hasarı gibi sorunlara karşı son derece yüksek inflamatuvar yanıt gözlenmektedir (Zhang ve ark. 2020).

COVID-19'un tedavisi esas olarak hastanın kendi bağışıklık sistemine bağlıdır. Aktive olan bağışıklık sistemi virüsü öldürdüğünde çok sayıda inflamatuvar faktör üretir ve sitokin fırtınasına neden olur. Organ hasarının asıl nedeni IL-2, IL-6, IL-7, TNF- α gibi sitokinlerin neden olduğu virüs kaynaklı sitokin fırtınası olabilir. Ardından akciğer ödemi, ventilasyonun bozulması, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), akut kardiyak hasar ve ölüme yol açabilecek ikincil enfeksiyon

gelişebilir (Atluri ve ark. 2020). COVID-19 hastalarında klinik seyri kötüleştiren sitokin fırtınasının antioksidan ajanlar ile rahatlatılabileceği bildirilmiştir. Bu bilgilere dayanarak immün modülatör ve anti-oksidan özellikleri olan besin öğelerinin COVID-19 tedavisinde etkili olabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur. Ek olarak COVID-19 hastalığının tedavisi için yapılan bazı önerilerde IL-6 ve TNF- α 'yı inhibe edici ilaçlar ve suplemanların hastalığın tedavisinde önemli rol oynadığı vurgulanmıştır (Messina ve ark. 2020; Spoelstra-De Man ve ark. 2018).

COVID-19 toplumdaki tüm grupları etkilerken, yaşlılarda ve alta yatan komorbiditesi (diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve obezite) olanlarda hastalık seyri daha ağır ve mortalite oranları daha yüksektir. Bunun nedeni Ciddi COVID-19 için iki önemli risk faktörü olan obezite ve tip 2 diyabetin bu popülasyonlarda daha fazla görülmesi olabilir (Butler ve Barrientos 2020).

Bu derleme makalenin amacı COVID-19 enfeksiyonunu önleme ve tedavisi açısından bağışıklık sisteminde önemli rolü olduğu bilinen A, C, E ve D vitaminlerinin olası rolünü değerlendirmektir.

Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma

Biyolojik sistemlerde oksidatif stres, serbest radikallerin üretimi ile vücudun endojen ve ekzojen antioksidanları kullanarak bu reaktif türleri yok etmesi arasındaki dengesizlik ile karakterize karmaşık bir süreçtir (Francenia Santos-Sanchez ve ark. 2019). Serbest radikaller en dış yörüngesinde bir veya birden fazla eşlenmemiş elektron bulduran atom veya moleküllerdir. Endojen ve ekzojen olarak üretilebilirler. Endojen kaynakları; mitokondrial, mikrozomal ve membran elektron transport zinciri, fagositik ve endotel hücreler, katekolamin oksidasyonları ve oksidan enzimler olarak sayılabilir. Ekzojen kaynakları olarak; UV ışınlar, mikrodalga ışınları, sigara dumanı, alkol, temizlik ürünleri, böcek ilaçları gibi kimyasallar, organik maddelerin pişirme sırasında yakılması, karbonmonoksit benzeri hava kirlenmeler serbest radikal üretimine neden olabilir (Karabulut ve Gülay 2016). Organizmada kardiyovasküler hastalıklardan kansere kadar birçok hastalık sırasında serbest radikallerin miktarı artar. Biyolojik sistemler, serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesini sağlayan enzimatik ve nonenzimatik antioksidan mekanizmalara sahiptir. Organizma aşırı

reaktif oksijen türlerine (ROS) maruz kaldığında endojen antioksidan sistem (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi enzimler, bilirubin ve albümin) tehlikeye girer ve sonuçta organizmanın tam olarak korunmasını sağlayamaz. Bu antioksidan açığını telafi etmek için vücut gıda, besin takviyeleri veya farmasötikler yoluyla sağlanan ekzojen antioksidanları kullanır (Francenia Santos-Sanchez ve ark. 2019). Dolayısı ile antioksidan vitaminler oksidasyonu engelleyen ve bağışıklık sistemini güçlendiren vitaminlerdir. Antioksidan vitaminler oksidan-antioksidan dengesi sağlamada 6 mekanizmadan en az birini kullanarak etki ederler. Bu mekanizmalar; serbest radikallerin toplanması, serbest radikal reaksiyonlarının baskılanması, serbest radikal reaksiyon zincirinin kırılması, protein, lipid ve DNA moleküllerinin onarımı, hücresel kinaz kayıplarının önlenmesi ve antioksidan enzimler ile enzimatik olmayan antioksidan ürünlerin sentezinin artırılmasıdır (Aslan 2018).

Antioksidan Vitaminler

A Vitamini

A vitamini görme işlevini sağlıklı bir şekilde devam ettirmek, büyüme ve gelişmeyi teşvik etmek ve vücuttaki epitel bütünlüğünü korumak için gerekli olan yağda çözünen bir vitamindir (Huang ve ark. 2018). Hayvansal dokularda A vitamini aktivitesi taşıyanlar; retinol, retinal ve retinoik asittir. Bitkisel dokularda ise karotenoidlerdir ve karaciğerde retinole dönüşerek A vitamini etkinliği gösterir. Hayvansal besinlerde en çok karaciğer, süt ve süt yağı, yumurta sarısında, bitkilerde ise karotenoidler sarı, turuncu ve yeşil sebze ve meyvelerde bulunur (Baysal 2011).

A vitamini bağışıklık sisteminin işlevlerinin devamlılığı için gereklidir. A vitamini bağışıklık uyarısına yanıt olarak hücre çoğalması ve farklılaşmasını etkiler. Virüs karşıtı etkinlik gösteren doğal öldürücü hücre düzeyinin korunması, makrofajlarda fagositik aktivitenin artması, antijen sunan dendritik hücreler, inflamasyon başlatıcı interleukin-1 ve diğer sitokinlerin, T ve B lenfositlerin üretimi için gereklidir. Antikor oluşumu ve komplement etkinliklerinde rol alır. Bu nedenle A vitamini, antienfeksiyon vitamin olarak bilinir (Baysal 2011; Raverdeau ve Mills 2014). A vitamini yetersizliğinde nötrofillerin, makrofajların yanı sıra T ve B lenfosit hücrelerinin fonksiyonlarının engellenmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Stephensen 2001). Aynı zamanda A

vitamini organizmanın enfeksiyonla başa çıkmasını sağlama ve bağışıklık sistemini desteklemede antioksidan görevi görür. Ancak tam olarak antioksidan görevi gören A vitamini değil, A vitamini öncüsü olan karotenlerdir. Karotenlerin yaklaşık % 40'ı A vitaminine dönüştürülürken, %60'ı ise tekli oksijen türlerini yakalayarak, güçlü antioksidanlar olarak işlev görür (Alsayed ve ark. 2018).

Vitamin takviyeleri, viral enfeksiyonlarda bağışıklığın artırılması üzerinde olumlu etki göstermektedir. A vitamini takviyesi, pediyatrik hastaların influenza aşılmasını takip eden humoral bağışıklığını arttırmaktadır (Patel ve ark. 2019). Doğal ve sentetik retinoidler hepatit B virüsü, sitomegalovirüs, influenza ve norovirüs dahil olmak üzere bir dizi virüsün replikasyonu üzerinde doğrudan inhibitör etkilere sahiptir (Li ve ark. 2018; Trottier ve ark. 2008). Retinoid sinyalizasyonunun aktivasyonunun koronavirüsleri güçlü bir şekilde inhibe edebileceğine dair kanıtlar vardır. Sterol düzenleyici eleman bağlayıcı proteinler aracılı lipojenik yolların bozulması yoluyla SARS-CoV ve MERS-CoV virüslerinin güçlü bir inhibitörü olduğunu göstermiştir (Yuan ve ark. 2019).

A vitamini, patojenlere karşı savunmanın başında yer alan keratinizasyon, tabakalaşma, farklılaşma ve fonksiyonel olgunlaşmada rol oynayan epitel morfolojisi için önemlidir (McCullough ve ark. 1999). Dolayısıyla A vitamini yetersizliğinde epitel dokunun işlevini yapamaması sebebiyle vücuda enfeksiyon girişi kolaylaşmakta ve enfeksiyon hastalıklarına yakalanma olasılığı artmaktadır (Baysal 2011). Ayrıca, düşük A vitamini düzeyine sahip kişilerde, pulmoner epitel lignin ve akciğer parenkimasında histopatolojik değişiklikler göstererek akciğer disfonksiyonu ve solunum hastalığı riskinde artışa neden olur (Timoneda ve ark. 2018). Bu durum COVID-19'un akciğer fonksiyonu üzerine olan etkileri dikkate alındığında özellikle önemlidir (Siddiqi ve Mehra 2020).

C Vitamini

C vitamini ilk olarak 1932 yılında limon suyundan izole edilmiş ve o dönemde antiskorbütik bir ajan olarak tanımlanmıştır. Daha sonra C vitaminin mono-oksijenaz ve dioksijenaz enzimleri için kofaktör olması ve antioksidan etkisinden dolayı canlı organizmalar için yaşamsal öneme sahip bir besin ögesi olduğu gösterilmiştir. Serbest radikalleri yakalama özelliğinden dolayı DNA, protein ve lipitleri oksidatif hasara

karşı korur (Paciolla ve ark. 2019). İnsanlar C vitaminini kendi metabolizmalarında sentezleyemediği için günlük diyetle yeterli miktarda C vitamini almalıdırlar. C vitamini ya da askorbik asit tüm meyve ve sebzelerde bulunan suda çözünen bir vitamindir. En iyi kaynakları turunçgiller, yeşilbiber, çilekçiller, brokoli, yeşil yapraklılar ve patatestir (Kashiouris ve ark. 2020).

C vitamini antioksidan özelliği ve immün sistemde yer alan bazı enzimler için kofaktör olmasından dolayı, hem doğal bağışıklık hem de kazanılmış bağışıklık için önemli bir vitamindir. Deride epitel bariyeri destekler, immün sistemde serbest radikalleri yakalar ve çevresel oksidatif strese karşı hücreyi korur. Nötrofiller gibi fagositik hücrelerde yoğunlaşır ve kemoktaxis, fagositoz, ROS'ların uzaklaştırılması süreçlerini iyileştirerek mikrop öldürücü etkiyi artırır (Carr ve Maggini 2017). Steroid ve katekolaminlerin sentezinde, immün ve endotel hücre fonksiyonunda, karnitin üretimi ve yara iyileşmesinde rol alır (Nabzdyk ve ark. 2018).

Serbest radikalleri yakalama, proinflamatuvar sitokinlerin gen ekspresyonunu azaltma ve bazı hücre türlerindeki mikrop öldürücü etkisi başta olmak üzere çeşitli fizyolojik özelliklerinden dolayı C vitamini, viral hastalıkların önlenmesi ve şiddetinin azaltılmasında ilgi çekici bir besin ögesidir (Adams ve ark. 2020; Gombart ve ark. 2020). C vitamini eksikliği fagositozu ve solunum fonksiyonlarını olumsuz etkiler. Enfeksiyon hastalıklarında C vitamini takviyesi nötrofil oluşumunu ve kemoktazisi düzenler (Elmadfa ve Meyer 2019). Ayrıca doğal öldürücü hücreler (Natural Killer: NK), T ve B (T lenfositler kadar güçlü kanıtlar yoktur) lenfositlerin proliferasyonu, farklılaşması ve olgunlaşmasını destekler (Elmadfa ve Meyer 2019; Van Gorkom ve ark. 2018; Wu ve ark. 2020). Enfeksiyonlar C vitamini için metabolik ihtiyacı artırır ve plazma C vitamini seviyelerinin azalmasına neden olur. Bu nedenle enfekte kişiler sağlıklı bireylere göre daha yüksek doz C vitaminine ihtiyaç duyar (Carr ve Maggini 2017). C vitamini eksikliği olan kişiler, pnömoni gibi şiddetli solunum yolu hastalıklarına daha duyarlıdır. Ayrıca yaşlılar ve C vitamini eksikliği olan kişilerde C vitamini takviyesinin solunum yolu hastalıklarının şiddetini azalttığı ve süresini kısalttığını gözlenmiştir (Carr ve Maggini 2017; Calder ve ark. 2020). C vitamininin bahsedilen antiviral özelliklerinden ve eksikliğinde görülen olumsuzluklardan dolayı, mevsimsel grip başta olmak üzere solunum sıkıntılarının neden olan viral enfeksiyonlarda

akciğer hasarını azaltabileceğini bildiren hayvan çalışmaları mevcuttur (Kim ve ark. 2016). Ancak C vitamininin oral alımının viral kökenli grip vb. gibi hastalıkların önlenmesi ve süresini azaltmada yeterince etkili olmadığını bildirilmiştir (Adams ve ark. 2020).

COVID-19 hastalığında oral C vitamininin etkinliğine yönelik çalışmalar yapılmamıştır ancak mevsimsel griplerde bile tedavide beklenen etkiyi sağlamaması özel bir coronavirüs tipi ile bulaşan COVID-19 konusunda da umut vaat etmemektedir (Adams ve ark. 2020). Üst solunum yolu enfeksiyonları bakımından yüksek risk grubunda bulunan kişilerde 1-2 gr/gün C vitamini alımının hastalık süresi ve şiddeti ile hastalığa yakalanma riskini azaltmada faydalı olabileceği bildirilmiştir. Bu doza diyetset alım ile ulaşamayacağı için COVID gibi riskin arttığı durumlarda oral C vitamini suplementasyonu riskli grupta profilaktik olarak faydalı olabileceği ancak sağlıklı kişilerde 200 mg/gün'ün üstündeki takviyelerin ek yarar sağlamadığına dair bulgular vardır (Zabetakis ve ark. 2020). Sağlıklı kişilerde 0.1gr/gün C vitamini alımı plazma C vitamini seviyelerini normal sınırlarda tutmak için yeterli iken kritik hastalarda bu seviyeyi korumak için daha yüksek dozlarda (1-4 gr/ kg/ gün) C vitaminine ihtiyaç vardır (Hemilä ve Chalker 2020). Ancak biyoyararlanımdaki sınırlılıklar nedeniyle oral C vitamini takviyesi ile sepsis, septik şok ve ARDS gibi kritik durumlarda terapötik plazma seviyelerine ulaşmak mümkün değildir. Bu nedenle bu hastalarda yüksek doz intra-venöz C vitamini infüzyonu, oral alım ve düşük doz infüzyona göre daha iyi sonuçları olan [yoğun bakım süresi (%8 azalma) ve mekanik ventilasyon ihtiyacını ve mortaliteyi azaltma] yan etkisi düşük bir tedavi şekli olarak önerilmektedir (Hemilä ve Chalker 2020; Kashiouris ve ark. 2020; Wu ve ark. 2020). Uzun süreli yüksek doz C vitamininin gastrointestinal yakınmalar başta olmak üzere böbrek taşı, prooksidan etki, hipotansiyon vb. yan etkilere neden olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle yüksek doz C vitamini uygulamasının kısa süreli kullanılması, klinik seyir düzelmeye başlayınca nutrisyonel dozlarda C vitamini alımına devam edilmesinin daha güvenli olduğu belirtilmiştir (Adams ve ark. 2020; De Waele ve ark. 2020).

D vitamini

D vitamini yağda çözünen bir vitamin olup, aktif formu olan 1,25 dihidroksi vitamin D'ye dönüşmesi için daha fazla metabolize olmayı gerektiren, D2 vitamini (ergokalsiferol) ve D3 vitamini

(kolekalsiferol) olarak takviyelerde ve besinlerde bulunan bir vitamindir (NIH 2020). Balık, yumurta, D vitamini ile zenginleştirilmiş süt ve mantar gibi besinsel kaynaklarla bir miktar vücuda alınabileceği gibi, UV ışığı altında kolesterolden ciltte sentezlenebilir. Sırasıyla böbrek ve karaciğer hidrosilasyonlarından sonra oluşan aktif formunun (1,25 dihidroksi vitamin D) kalsiyum homeostazi, dolayısıyla kemik sağlığındaki rolü iyi bilirse de bağışıklık sistemini düzenlediği de gösterilmiştir (Mosekilde 2005). D vitamininin vücutta metabolize olmasını başlıca yaşlanma, şişmanlık ve artmış deri pigmentasyonu etkilemektedir (Holick 2005). COVID-19'da vaka ve ölüm oranlarının yaşla birlikte arttığı düşünüldüğünde yaşlı bireylerde sıklıkla karşılaşılan D vitamini eksikliği önemli bir risk olabilir (Zhonghu 2020).

D vitamini monosit ve hücre aracılı bağışıklık stimülasyonu, lenfosit proliferasyonunun baskılanması, antikor üretimi ve sitokin sentezinde rol alır. İnsan akciğer hücreleri inaktif durumdaki D vitamini (25 (OH) D) aktif D vitaminine (1,25 (OH)₂ D) dönüştürebilir. D vitamininin rennin inhibe edici aktivite ve rennin anjiotensin sisteminin down-regülasyonu gibi yararlı etkileri vardır. Ayrıca D vitamininin anjiotensini baskıladığı ve ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir (Kara ve ark. 2020).

Anjiotensin Dönüştürücü Enzim-2 (ACE-2) bağırsak ve alveolar hücrelere SARS-CoV-2 girişi için konakçı reseptördür. Rennin-anjiotensin sisteminin disregülasyonu ölümcül olabilen ARDS ile sonuçlanan büyük sitokin aktivasyonuna yol açabilir. D vitamini pro-inflamatuar sitokinlerin down-regülasyonunu içeren immünomodülatör özelliklere sahiptir ve anjiotensin-2 sinyal yolu ve rennin-anjiotensin yolu üzerindeki etkileri engelleyerek lipopolisakkarit kaynaklı akut akciğer hasarını hafiflettiği gösterilmiştir. Özellikle D vitamini eksikliği olan bireylere düzenli olarak oral D2/D3 takviyesi (2000 IU/gün'e kadar olan dozlarda) güvenli ve akut solunum yolu enfeksiyonlarına karşı koruyucudur (Panarese ve Shahini, 2020). D vitamininin astıma karşı koruyucu bir etkisinin olduğu, düşük D vitamini seviyesi ile akciğer fonksiyon bozukluğu arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Sutherland ve ark. 2010). Güneşe maruziyetin azaldığı kış aylarında grip vakalarının artması, serum D vitamini düzeyinin ve sentezinin azalması bu durumun da bağışıklık fonksiyonunu etkilemesi sonucu ortaya çıktığı varsayılmıştır (Akbulut 2016). COVID-19 salgının da kışın ortaya çıkması nedeniyle, kışın daha fazla

karşılaşılan D vitamini düzeyi düşüklüğünün COVID-19 insidansı ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (Rhodes ve ark. 2020).

Ayrıca D vitamini doğal bağışıklık sistemi (doğuştan gelen bağışıklık sistemi) tarafından uyarılan sitokin fırtınasını azaltarak hücresel bağışıklığı artırır. Doğal bağışıklık sistemi COVID-19 hastalarında görüldüğü gibi, viral ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinleri üretir. D vitamini uygulaması ile pro-inflamatuar sitokinlerin salınımı azalır ve makrofajlar tarafından anti-inflamatuar sitokinlerin salınımı artırılır (Grant ve ark. 2020). Bu durumdan D vitamininin antioksidan enzim aktivitelerini arttırarak, TNF- α konsantrasyonlarını azaltarak oksidatif stresi iyileştirmesi olabilir. (Abbasalizad Farhangi ve ark. 2017). Çünkü D vitamini antioksidan özelliklere sahiptir ve aynı zamanda mevcut antioksidanların vücuttaki aktivitelerini güçlendirir (Alsayed ve ark. 2018).

Ayrıca D vitamini mikrobiyel enfeksiyon riskini ve enfeksiyonlardan kaynaklanan ölüm oranını azaltan mekanizmalara (fiziksel bariyer, doğal bağışıklık ve edinilmiş bağışıklık) sahiptir (Rondanelli ve ark. 2018). Doğal bağışıklığı kısmen katelidinin, LL-37 gibi antimikrobiyel proteinlerin 1,25 hidroksi vitamin D tarafından indüklenmesi yoluyla artırır (Adams ve ark. 2009). D vitamini katelidinin kısmen düzenlenmesinde rol alır (Tezcan 2012). Katelidinin hepatit B, grip, solunum sinsityal virüsü ve muhtemelen COVID-19 gibi zarflı solunum virüslerine karşı doğrudan antiviral aktiviteye sahiptir (Kara ve ark. 2020). Konaktan türetilen bu peptitler istilacı patojenleri hücre zarlarını bozarak öldürür ve endotoksinlerin biyolojik aktivitelerini nötralize edebilir (Agiar ve ark. 2015). Yapılan çalışmalarda D vitamininin viral enfeksiyonların replikasyonunu ve enfeksiyonların sıklığını azalttığı gösterilmiştir (Martínez-Moreno ve ark. 2020; Zhao ve ark. 2019).

E Vitamini

Yağda çözünen bir vitamin olan E vitamini, biyolojik etkinlik gösteren tokol ve tokotrienol türevleridir. Bunların en önemlileri alfa, beta ve gamma tokoferol ile alfa ve beta tokotrienoldür. Standart E vitamini etkinliği gösteren alfa tokoferoldür. Tokoferoller kuvvetli antioksidandır. E vitaminin zengin kaynakları; yeşil yapraklı bitkiler, yağlı tohumlar ve bunlardan elde edilen yağlar, sert kabuklu meyveler, tahıl

taneleri ve kurubaklagillerdir (Moriguchi ve Muraga 2000; Baysal 2011).

E vitamininin büyüme, üreme ve doku bütünlüğünün korunması gibi fonksiyonları bulunmaktadır (Baysal 2011). Hücre membranlarının lipit fazında zincir kıran bir antioksidan ve serbest radikal temizleyicisidir (Niu ve ark. 2017). Çoğunlukla, bir zar veya lipoprotein içindeki E vitamini radikali, plazmadaki C vitamini ile reaksiyona girerek E vitaminine geri indirgenir (Gibney ve ark. 2009). Böylece okside lipitlerin E vitamini/C vitamini sistemi ile devamlı olarak temizlenmesi, membranda birikimlerini ve E vitamininin hızlı tükenmesini önler (Zingg 2007). E vitamini gerçekleşen bu reaksiyonla, lipit serbest radikallerini azaltır ve böylece dokuları serbest radikal saldırısından korur. E vitamininin lipit peroksidasyonunu önlemedeki bu antioksidan aktivitesi, immün yanıtı da arttırmaktadır (Chew 1996). Oksidatif stresi azaltmak için oksijen türlerini atarak immüno-güçlendirici etki göstermektedir (Lee ve Han, 2018). E vitamini alımının artırılması bağışıklık fonksiyonlarına fayda, enfeksiyonlara karşı direnç sağlayabilir ve enfeksiyona bağlı morbiditeyi azaltabilir (Hemilä 2016; Meydani ve ark. 2018). E vitamini eksikliğinde hem humoral hem de hücrel bağışıklık bozulmaktadır (Wu ve ark. 2019). E vitamini, T hücresi fonksiyonunu doğrudan T hücresi membran bütünlüğünü, sinyal iletimini ve hücre bölünmesini etkileyerek ve dolaylı olarak diğer bağışıklık hücrelerinden üretilen inflamatuvar araçları etkileyerek modüle eder (Lewis ve ark. 2019).

C ve E vitaminlerinin bir kombinasyonunun COVID-19'un kardiyak komplikasyonları için yararlı bir antioksidan tedavi olabileceği öne sürülmektedir (Wang ve ark. 2020). Bununla birlikte, COVID-19'a karşı profilaktik bir tedavi edici ajan olarak E vitamininin yararlı olduğuna dair çok az kanıt vardır. E vitamini COVID-19 enfeksiyonuna karşı potansiyel olarak yararlı bir besin ögesi olarak önerilse de şu anda etkili olacak dozla ilgili bilimsel bir veri bulunmamaktadır (Zhang ve Liu 2020).

SONUÇ

Pandemi olarak kabul edilen COVID-19 salgını tüm dünya için önemli bir tehdit oluşturmaktadır. COVID-19'un tedavisi için şu anda onaylanmış herhangi bir ilaç veya başka bir terapötik madde olmadığından hastalığın şiddetini azaltabilecek potansiyel terapötikler ve önleme stratejileri hayati önem

taşımaktadır. A, C, D ve E vitaminleri COVID-19'un tedavisi ve önlenmesinde umut vericidir. A vitamini bağışıklığı artırıcı etkisi bulunmaktadır. Ayrıca epitel dokudaki fonksiyonları nedeniyle yetersizliğinde enfeksiyonların vücuda girişi kolaylaşmaktadır. Ayrıca COVID-19'un akciğer fonksiyonu üzerine olan etkileri dikkate alındığında A vitamini yetersizliğinde akciğer epitelindeki değişiklikler nedeniyle de özellikle önemlidir.

Enfeksiyon durumunda artan ihtiyaç, besin işleme sırasındaki kayıplar ve biyoyararlanımdaki sınırlılıklar nedeniyle oral alım ile C vitamini için profilaktik ve terapötik dozlara ulaşmak mümkün görünmemektedir. COVID-19 gibi viral enfeksiyonlardan korunmak için riskli gruplarda oral C vitamini suplementasyonu koruyucu olabilir ancak tanı almış kişilerde intra venöz yüksek doz C vitamini uygulaması daha iyi sonuçları olan güvenilir ve ucuz bir tedavi gibi görünmektedir.

Özellikle D vitamini eksikliği olan bireylerde SARS-CoV-2'nin neden olduğu hastalık ve hastalık şiddetini azaltmada D vitamini takviyesi yardımcı olabilir. COVID-19'un yayılımını durdurmak amacıyla alınan önlemler kapsamında eve kapanmak güneş ışığına olan maruziyetin azalmasına ve D vitamini eksikliğine neden olabileceğinden, D vitamini eksikliğinin yaygın olduğu ortamlarda D vitamini durumunu iyileştirebilmek için besin takviyesi gibi halk sağlığı önlemleri alınabilir.

E vitamini bağışıklık fonksiyonlarını düzenlemesinde etkilidir. E vitamini alımının artırılması bağışıklık sistemini güçlendirebilir. E vitamini enfeksiyonlara karşı potansiyel olarak yararlı bir besin ögesi olarak önerilse de şu anda etkili olacak alım miktarıyla ilgili bir görüş bulunmamaktadır.

Sonuç olarak yukarıda sayılan besin ögelerinin hepsi COVID-19'a karşı savaşta destekleyici olarak kullanılabilmeyle birlikte, bu konunun tam olarak anlaşılabilmesi için daha çok çalışma yapılmasına gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- Abbasalizad Farhangi M, Nameni G, Hajiluian G, Mesgari-Abbasi M. (2017). Cardiac tissue oxidative stress and inflammation after vitamin D administrations in high fat-diet induced obese rats. BMC Cardiovascular Disorders, 17: 161.
- Adams JS, Ren S, Liu PT, Chun RF, Lagishetty V, Gombart AF, Borregaard N, Modlin RL, Hewison M. (2009). Vitamin

- D-Directed Rheostatic Regulation of Monocyte Antibacterial Responses. *The Journal of Immunology*, 182(7): 4289–4295. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803736>.
- Adams, KK, Baker WL, Sobieraj DM. (2020). Myth Busters: Dietary Supplements and COVID-19. *Annals of Pharmacotherapy*, 106002802092805. <https://doi.org/10.1177/1060028020928052>.
- Agier J, Efenberger M, Brzezińska-Blaszczyk E. (2015). Cathelicidin impact on inflammatory cells. In *Central European Journal of Immunology*, 40(2): 225–235. <https://doi.org/10.5114/ceji.2015.51359>.
- Akbulut G. (2016). D Vitamini ve İmmün Sistem. *Türkiye Klinikleri Nutrition and Dietetics – Special Topics*, 2(2): 67–71.
- Alsayed R, Adil H, Al-Hussin A, Hussain Z, Mohammed S, Yousif E. (2018). Antioxidant activity of vitamins against free radicals. *International Journal of Research in Engineering and Innovation (IJREI)*, 2 (3): 249–252.
- Aslan R. (2018). Vitaminler Oksidan Antioksidan Dengeyi Nasıl Etkiliyor? *Göller Bölgesi Aylık Hakemli Ekonomi ve Kültür Dergisi*, 6 (68): 69–73.
- Atluri S, Laxmaiah M, Hirsch J. (2020). 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*, 23(2): E71–E83.
- Barlow PG, Svoboda P, Mackellar A, Nash AA, York IA, Pohl J, Davidson DJ, Donis RO. (2011). Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37. *PLoS ONE*, 6(10): e25333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025333>.
- Baysal A. (2011). Beslenme (13. baskı). Hatipoğlu Yayıncılık, Ankara.
- Butler MJ, Barrientos RM. (2020). The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. In *Brain, Behavior, and Immunity*. Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.040>.
- Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. (2020). Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients*, 12(4): 1–10. <https://doi.org/10.3390/nu12041181>.
- Carr AC, Maggini S. (2017). Vitamin C and immune function. *Nutrients*, 9(11): 1–25. <https://doi.org/10.3390/nu9112111>
- Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. (2020). Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Chew BP. (1996). Importance of antioxidant vitamins in immunity and health in animals. *Animal Feed Science and Technology*, 59:103–114.
- De Waele E, Malbrain MLNG, Spapen H. (2020). Nutrition in sepsis: A bench-to bedside review. *Nutrients*, 12(2): 1–16. <https://doi.org/10.3390/nu12020395>.
- Elmadfa I, Meyer AL. (2019). The Role of the Status of Selected Micronutrients in Shaping the Immune Function. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 19(8): 1100–1115. <https://doi.org/10.2174/1871530319666190529101816>.
- Francenia Santos-Sánchez N, Salas-Coronado R, Villanueva-Cañongo C, Hernández-Carlos B. (2019). Antioxidant Compounds and Their Antioxidant Mechanism. In; *Antioxidants*, Shalaby E (Ed), 1–28, IntechOpen, London, UK, <https://doi.org/10.5772/intechopen.85270>.
- Gombart AF, Pierre A, Maggini S. (2020). A review of micronutrients and the immune system—working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients*, 12(1):236 <https://doi.org/10.3390/nu12010236>.
- Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, & Bhattoa HP. (2020). Evidence that vitamin d supplementation could reduce risk of influenza and covid-19 infections and deaths. In *Nutrients*, 12(4): 988 <https://doi.org/10.3390/nu12040988>.
- Gibney MJ, Lanham-New SA, Cassidy A, Vorster HH. (2009). *Introduction to Human Nutrition*. 2nd Edition, United Kingdom; Wiley-Blackwell.
- Hemilä H. (2016). Vitamin E administration may decrease the incidence of pneumonia in elderly males. *Clinical Interventions in Aging*, 11: 1379–1385. <https://doi.org/10.2147/CIA.S114515>.
- Hemilä H, Chalker E. (2020). Vitamin C as a Possible Therapy for COVID-19. *Infect Chemother*, 52(2): 1–2. <https://doi.org/10.3947/ic.2020.52.e22>.
- Holick MF. (2005). The Vitamin D Epidemic and its Health Consequences. *The Journal of Nutrition*, 135(11): 2739S–2748S. <https://doi.org/10.1093/jn/135.11.2739S>.
- Huang Z, Liu Y, Qi G, Brand D, Zheng S. (2018). Role of Vitamin A in the Immune System. *Journal of Clinical Medicine*, 7(9): 258. <https://doi.org/10.3390/jcm7090258>.
- Jakovac H. (2020). COVID-19 and vitamin D—Is there a link and an opportunity for intervention? In *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 318 (5): E589. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00138.2020>.
- Kara M, Ekiz T, Ricci V, Kara Ö, Chang KV, Özçakar L. (2020). ‘Scientific Strabismus’ or Two Related Pandemics: COVID-19 & Vitamin D Deficiency. *British Journal of Nutrition*, 1–20. <https://doi.org/10.1017/s0007114520001749>.

- Karabulut H, Gülay MŞ. (2016). Serbest Radikaller. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 4(1): 50-59.
- Kashiouris MG, L'heureux M, Cable CA, Fisher BJ, Leichtle SW, Fowler AA. (2020). The emerging role of vitamin C as a treatment for sepsis. *Nutrients*, 12(2): 1-16. <https://doi.org/10.3390/nu12020292>.
- Kim H, Jang M, Kim Y, Choi J, Jeon J, Kim J, Hwang Y, Kang JS, Lee WJ. (2016). Red ginseng and Vitamin C increase immune cell activity and decrease lung inflammation induced by influenza A virus/H1N1 infection. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 68(3): 406-420. <https://doi.org/10.1111/jphp.12529>.
- Lee GY, Han SN. (2018). The role of vitamin E in immunity. In *Nutrients*, 10(11): 1614 <https://doi.org/10.3390/nu10111614>.
- Lewis ED, Meydani SN, Wu D. (2019). Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *IUBMB Life*, 71(4): 487-494. <https://doi.org/10.1002/iub.1976>.
- Li B, Wang Y, Shen F, Wu M, Li Y, Fang Z, Ye J, Wang L, Gao L, Yuan Z, Chen J. (2018). Identification of retinoic acid receptor agonists as potent hepatitis B virus inhibitors via a drug repurposing screen. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(12): e00465-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.00465-18>.
- Martínez-Moreno J, Hernandez JC, Urcuqui-Inchima S. (2020). Effect of high doses of vitamin D supplementation on dengue virus replication, Toll-like receptor expression, and cytokine profiles on dendritic cells. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 464(1-2): 169-180. <https://doi.org/10.1007/s11010-019-03658-w>.
- McCullough FSW, Northrop-Clewes CA, Thurnham DI. (1999). The effect of vitamin A on epithelial integrity. *Proceedings of the Nutrition Society*, 58(2): 289-293. <https://doi.org/10.1017/S0029665199000403>.
- Messina G, Polito R, Monda V, Cipolloni L, Di Nunno N, Di Mizio G, Murabito P, Carotenuto M, Messina A, Pisanelli D, Valenzano A, Cibelli G, Scarinci A, Monda M, Sessa F. (2020). Functional role of dietary intervention to improve the outcome of COVID-19: A hypothesis of work. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9): 3104. <https://doi.org/10.3390/ijms21093104>.
- Meydani S, Lewin E, Wu D. (2018). Perspective: Should Vitamin E Recommendations for Older Adults Be Increased? *Advanced in Nutrition*, 9(5): 533-543.
- Moriguchi S, Muraga M. (2000). Vitamin E and immunity. In *Vitamins and Hormones*, 59:305-336. [https://doi.org/10.1016/s0083-6729\(00\)59011-6](https://doi.org/10.1016/s0083-6729(00)59011-6).
- Mosekilde L. (2005). Vitamin D and the elderly. *Clinical Endocrinology*, 62(3): 265-281. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02226.x>.
- Nabzyk CS, Bittner EA, Nabzyk CS, Bittner EA. (2018). Vitamin C in the critically ill - indications and controversies. *World Journal of Critical Care Medicine*, 7(5):52-72. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v7.i5.52>.
- National Institutes of Health (NIH). (2020). Vitamin D - Health Professional Fact Sheet. Erişim adresi: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/> Erişim tarihi:12.06.2020.
- Niu ZY, Liu FZ, Yan L, Li WC. (2009). Effects of different levels of vitamin E on growth performance and immune responses of broilers under heat stress. *Poultry Science*, 88:2101- 2107.
- Paciolla C, Fortunato S, Dipierro N, Paradiso A, De Leonardis S, Mastropasqua L, de Pinto MC. (2019). Vitamin C in plants: From functions to biofortification. *Antioxidants*, 8(11):519. <https://doi.org/10.3390/antiox8110519>.
- Panarese A, Shahini E. (2020). Letter: Covid-19, and vitamin D. In *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 51(10):993-995. <https://doi.org/10.1111/apt.15752>.
- Pant S, Singh M, Ravichandiran V, Murty USN, Srivastava HK. (2020). Peptide-like and small-molecule inhibitors against Covid-19. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*, 2020:1-10. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1757510>.
- Patel N, Penkert RR, Jones BG, Sealy RE, Surman SL, Sun Y, Tang L, De Beauchamp J, Webb A, Richardson J, Heine R, Dallas RH, Ross AC, Webby R, Hurwitz JL. (2019). Baseline serum Vitamin A and D levels determine benefit of oral Vitamin A&D supplements to humoral immune responses following pediatric influenza vaccination. *Viruses*, 11(10):907. <https://doi.org/10.3390/v11100907>.
- Raverdeau M, Mills KHG. (2014). Modulation of T Cell and Innate Immune Responses by Retinoic Acid. *The Journal of Immunology*, 192(7): 2953-2958. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1303245>.
- Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Anne Kenny R. (2020). Editorial: low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North - supports vitamin D as a factor determining severity. In *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 51(12):1434. <https://doi.org/10.1111/apt.15777>.
- Rondanelli M, Miccono A, Lamburghini S, Avanzato I, Riva A, Allegrini P, Faliva M, Peroni G, Nichetti M, Perna S. (2018). Self-Care for Common Colds: The Pivotal Role of Vitamin D, Vitamin C, Zinc, and Echinacea in Three Main Immune Interactive Clusters (Physical Barriers, Innate and Adaptive Immunity) Involved During an Episode of Common Colds- Practical Advice on Dosages and on the Time to Take These Nutrients/Botanicals in Order to Prevent or Treat Common Colds. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM*, 2018: 5813095. <https://doi.org/10.1155/2018/5813095>.

- Sajadi MM, Habibzadeh P, Vintzileos A, Shokouhi S, Miralles-Wilhelm F, Amoroso A. (2020). Temperature and Latitude Analysis to Predict Potential Spread and Seasonality for COVID-19. *JAMA Netw Open*, 3(6): e2011834. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3550308>.
- Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, Aschner M, Gritsenko VA, Alekseenko SI, Svistunov AA, Petrakis D, Spandidos DA, Aaseth J, Tsatsakis A, Tinkov AA. (2020). Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19. *International Journal of Molecular Medicine*, 46(1): 17. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4575>.
- Sharma L. (2020). Dietary management to build adaptive immunity against COVID-19. *Journal of PeerScientist* 2(2): e10000161-6.
- Siddiqi HK, Mehra MR. (2020). COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. In *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 39(5): 405-407. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>.
- Spoelstra-De Man AME, Elbers PWG, Oudemans-Van Straaten HM. (2018). Vitamin C: Should we supplement? *Current Opinion in Critical Care*, 24(4): 248-255. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000510>.
- Stephensen CB. (2001). Vitamin A, Infection, and Immune Function. *Annual Review of Nutrition*, 21(1): 167-192. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.21.1.167>.
- Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, Stevens AD, Leung DYM. (2010). Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 181(7): 699-704. <https://doi.org/10.1164/rccm.200911-17100C>.
- Tezcan İ. (2012). D Vitamini ve İmmün Sistem. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci*, 8(2): 66-68.
- Timoneda J, Rodríguez-Fernández L, Zaragoza R, Marín MP, Cabezuelo MT, Torres L, Viña JR, Barber T. (2018). Vitamin A deficiency and the lung. *Nutrients*, 10(9):1132. <https://doi.org/10.3390/nu10091132>.
- Trottier C, Chabot S, Mann KK, Colombo M, Chatterjee A, Miller WH, Ward BJ. (2008). Retinoids inhibit measles virus in vitro via nuclear retinoid receptor signaling pathways. *Antiviral Research*, 80(1): 45-53. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2008.04.003>.
- Van Gorkom GNY, Klein Wolterink RGJ, Van Elssen CHMJ, Wieten L, Germeraad WTV, Bos GMJ. (2018). Influence of Vitamin C on lymphocytes: An overview. *Antioxidants*, 7(3): 1-14. <https://doi.org/10.3390/ANTIOX7030041>.
- Wang JZ, Zhang RY, Bai J. (2020). An anti-oxidative therapy for ameliorating cardiac injuries of critically ill COVID-19-infected patients. *International Journal of Cardiology*, 312:137. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.04.009>.
- WHO. (2020). Coronavirus disease 2019. Events as they happen. Erişim adresi: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen> Erişim tarihi:12.06.2020.
- Wu R, Wang L, Kuo HCD, Shannar A, Peter R, Chou PJ, Li S, Hudlikar R, Liu X, Liu Z, Poiani GJ, Amorosa L, Brunetti L, Kong AN. (2020). An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. *Current Pharmacology Reports*, 6; 56-70 <https://doi.org/10.1007/s40495-020-00216-7>.
- Yuan S, Chu H, Chan JF, Ye ZW, Wen L, Yan B, Lai PM, Tee KM, Huang J, Chen D, Li C, Zhao X, Yang D, Chiu MC, Yip C, Poon VKM, Chan CCS, Sze KH, Zhou J, Chan IHY, Kok KH, To KKW, Kao RYT, Lau JY, Jin DY, Perlman S, Yuen KY. (2019). SREBP-dependent lipidomic reprogramming as a broad-spectrum antiviral target. *Nat Commun*, 10(1):120. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08015-x>.
- Zabetakis I, Lordan R, Norton C, Tsoupras A. (2020). COVID-19: The Inflammation Link and the Role of Nutrition in Potential Mitigation. *Nutrients*, 12(5): 1466. <https://doi.org/10.3390/nu12051466>.
- Zhang L, Liu Y. (2020). Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. In *Journal of Medical Virology*, 92(5):479-490. <https://doi.org/10.1002/jmv.25707>.
- Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, Wang J, Qin Y, Zhang X, Yan X, Zeng X, Zhang S. (2020). The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China. In *Clinical Immunology*, 214:108393. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393>.
- Zhao Y, Ran Z, Jiang Q, Hu N, Yu B, Zhu L, Shen L, Zhang S, Chen L, Chen H, Jiang J, Chen D. (2019). Vitamin D Alleviates Rotavirus Infection through a MicroRNA-155-5p Mediated Regulation of the TBK1/IRF3 Signaling Pathway In Vivo and In Vitro. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(14): 3562. <https://doi.org/10.3390/ijms20143562>.
- Zhonghu L. (2020). [The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) in China]. *Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention*, 41(2): 145-151. <https://doi.org/10.3760/cma.j.isn.0254-6450.2020.02.003>.
- Zingg JM. (2007). Vitamin E: An overview of major research directions. *Molecular Aspects of Medicine*, 28:400-422.