



Covid-19 Pandemisinde İmmünonütrientlerin Önemi: Arjinin, Glutamin ve Omega-3 Yağ Asitleri

The Importance of Immunonutrients in The Covid-19 Pandemic: Arginine, Glutamine and Omega-3 Fatty Acids

Şeyda KAYA¹, Perim Fatma TÜRKER²

¹Muş Alparslan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Muş
• s.gungor@alparslan.edu.tr • ORCID > 0000-0003-0333-8966

²Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara
• pfturker@baskent.edu.tr • ORCID > 0000-0002-4254-3711

Makale Bilgisi / Article Information

Makale Türü / Article Types: Derleme Makalesi / Review Article

Geliş Tarihi / Received: 21 Aralık / December 2021

Kabul Tarihi / Accepted: 31 Mayıs / May 2022

Yıl / Year: 2022 | **Cilt – Volume:** 7 | **Sayı – Issue:** 2 | **Sayfa / Pages:** 279-290

Atrf/Cite as: Kaya, Ş. ve Türker, P. F. "Covid-19 Pandemisinde İmmünonütrientlerin Önemi: Arjinin, Glutamin ve Omega-3 Yağ Asitleri" Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi 7(2), Ağustos 2022: 279-290.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Şeyda KAYA

COVID-19 PANDEMİSİNDE İMMÜNÖNÜTRİYENTLERİN ÖNEMİ: ARJİNİN, GLUTAMİN VE OMEGA-3 YAĞ ASİTLERİ

ÖZ:

İlk kez Çin'in Vuhan şehrinde Aralık 2019 tarihinde görülüp Mart 2020 tarihinde WHO tarafından pandemi olarak bildirilen koronavirüs salgını o tarihten bu yana tüm dünyayı etkisi altına almıştır. Koronavirüs hastalığı yeni tip koronavirüs olarak adlandırılan SARS-Cov-2 virüsünün neden olduğu, soğuk algınlığı semptomları, zatüre, çoklu organ yetmezliği, yaygın damar içi pıhtılaşma gibi semptomları bulunan ve ölümcül olabilen bir hastalıktır. Şu anda Covid-19 enfeksiyonunun tedavisinde antiviral, antibakteriyel, antimalaryal ajanlar kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra DNA-RNA bazlı, viral vektör tabanlı, inaktif virüs gibi SARS-CoV-2 aşılardan geliştirilmiş ve geliştirilmeye devam etmektedir. Öte yandan bağışıklığın güçlenmesinde son derece etkin olan bazı immünonütriyentler, Covid-19 enfeksiyonunun seyrinin iyileşmesinde ve semptomlarının hafiflemesinde ön plana çıkmaktadır. Bu derleme yazıda, arjinin, glutamin ve omega-3 yağ asitlerinin Covid-19 enfeksiyonundaki etkinliğinin incelendiği çalışmalar ile ulusal/uluslararası kılavuzlar ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Covid-19; İmmünonütriyentler; Arjinin; Glutamin; Omega-3.



THE IMPORTANCE OF IMMUNONUTRIENTS IN THE COVID-19 PANDEMIC: ARGININE, GLUTAMINE AND OMEGA-3 FATTY ACIDS

ABSTRACT:

The coronavirus epidemic, which was first seen in Wuhan, China in December 2019 and reported as a pandemic by WHO in March 2020, has affected the whole world since then. Coronavirus disease is a disease caused by the SARS-Cov-2 virus, called the new type of coronavirus, with symptoms such as cold symptoms, pneumonia, multi-organ failure, disseminated intravascular coagulation, and can be fatal. Currently, antiviral, antibacterial, antimalarial agents are used in the treatment of Covid-19 infection. In addition, DNA-RNA-based, viral vector-based, SARS-CoV-2 vaccines such as inactivated virus have been developed and continue to be developed. On the other hand, some immunonutrients, which are extremely effective in strengthening immunity, come to the fore in improving the course of Covid-19 infection and alleviating its symptoms. In this review article, studies examining the effectiveness of arginine, glutamine and omega-3 fatty acids in Covid-19 infection and national/international guidelines are discussed.

Keywords: Covid-19; Immunonutrients; Arginine; Glutamine; Omega-3.

GİRİŞ

Koronavirüsler (CoV) *Coronaviridae* ailesinin bir üyesi olup alfa, beta, gama, delta olmak üzere dört cins ayrılmaktadır (Goc ve ark., 2021). Çin'in Vuhan şehrinde Aralık 2019 tarihinde ortaya çıkan yeni tip koronavirüs (SARS-CoV-2) genel olarak Spike (S), Zarf (E), Matris (M), Nükleokapsid (N) olmak üzere dört ana yapısal proteini kodlamakta ve tek sarmallı pozitif polariteli genomik bir RNA içermektedir (Budhwar ve ark., 2020; Goc ve ark., 2021). SARS-CoV-2, nefes darlığı, yorgunluk, ateş, eklem ağrıları ve diğer soğuk algınlığı semptomları, anosmi, zatüre, çoklu organ yetmezliği, gastrointestinal disfonksiyonlar, kan pıhtılaşması gibi pek çok belirti ile karakterize olan ve ölümcül olabilen bir hastalıktır (Budhwar ve ark., 2020; Dean ve ark., 2021; Hathaway ve ark., 2020; Jiang ve ark., 2020). SARS-CoV-2 üst solunum yolunda başarılı bir şekilde bloke edilirse ve akciğerlere ulaşmazsa hastanın daha hafif semptomlar ile seyretmesi olağandır. Fakat virüsün alveollere ulaşması halinde daha fazla replikasyona neden olabileceği, adaptif bağışıklığın tepkisini artıracacağı, sitokin fırtınası, yaygın damar içi pıhtılaşma gibi komplikasyonlara neden olabileceği bildirilmiştir (Chang ve ark., 2020). Sitokin fırtınası akut sistemik bir inflamatuvar sendrom veya oksidatif stres, doku yıkımı, dehidratasyon veya dolaşım şokuna neden olabilen aşırı bağışıklık tepkisi olarak tanımlanmaktadır (Samadi ve ark., 2020).

Koronavirüs salgını Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan edilmiş ve insandan insana solunum damlacıkları yolu ile bulaştığı bildirilmiştir (Budhwar ve ark., 2020). Covid-19 enfeksiyonunun tedavisinde şu anda antiviral, antibakteriyel, antimalaryal ajanlar kullanılmaktadır (Cengiz ve ark., 2020). Diğer yandan, DNA-RNA bazlı formülasyonlar, viral vektör tabanlı aşılarda, saflaştırılmış inaktif virüs gibi SARS-CoV-2 aşı tipleri geliştirilmiş ve geliştirilme aşamasındadır (Fadlyana ve ark., 2021).

Mevcut farmakoloji ve aşı tedavilerine ek olarak immün beslenme stratejileri ve fonksiyonel gıdaların yardımı ile bağışıklığın güçlendirilebileceği dolayısıyla da hastalığın seyrinin hafifletilebileceği ve komplikasyonların önüne geçilebileceği bildirilmektedir (Budhwar ve ark., 2020, Dos-Santos-Ferreira ve ark., 2021). İmmün beslenme, bazı fonksiyonel makro ve mikro besin öğeleri açısından yetersiz beslenmenin bağışıklık fonksiyonlarını bozduğu kavramına dayandırılmaktadır. Nitekim bağışıklık ile beslenme arasında güçlü bir etkileşim vardır. Bağışıklık fonksiyonundaki bozulmalar ise SARS-CoV-2 gibi viral enfeksiyonlara duyarlılığı artırabilmektedir (Akhtar ve ark., 2021). Bazı besinler doğuştan gelen bağışıklığı modüle etme yeteneğine sahiptir ve antiviral dirençte önemli roller üstlenirler (Name ve ark., 2021). Fonksiyonel, immünmodülatör, antioksidan ve nutrasötik besinler/besin öğeleri arasında başlıca probiyotikler, prebiyotikler, bazı vitaminler ve mineraller, flavonoidler, nükleotidler, arjinin, glutamin ve omega-3 yağ asitleri gösterilebilir (Dos-Santos-Ferreira ve ark., 2021).

Bu derleme yazıda Covid-19 Pandemisinde arjinin, glutamin ve omega-3 yağ asitleri konularında yapılan çalışmalar ve ulusal/uluslararası rehberler ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

Arjinin

Esansiyel veya yarı esansiyel olarak sınıflandırılan arjinin aminoasitinin en önemli özelliklerinden biri vücutta ‘nitroz oksit sentaz’ enzimi ile reaksiyona girerek nitroz oksiti (NO/Nitrik Oksit/Azot Oksit) oluşturmasıdır. NO oldukça güçlü bir vazodilatör olduğundan özellikle akciğer ve kardiyovasküler fizyolojiler üzerinde yararlı etkileri bulunmaktadır. NO ayrıca çeşitli hücrelerde sinyal molekülü olarak görev yapan bir nörotransmitterdir (Budhwar ve ark., 2020; Gambardella ve ark., 2020; Grimes ve ark., 2020). Diğer yandan arjininin DNA replikasyonu, hücre bölünmesinin düzenlenmesi, T hücre fonksiyonlarının iyileştirilmesi gibi görevleri bulunur ve pek çok kritik molekülün prekürsörüdür (Budhwar ve ark., 2020; Wu ve ark., 2021). Yara iyileşmesi, üre döngüsü yolu ile amonyağın detoksifikasyonu gibi fonksiyonlara da sahip olan arjinin enfeksiyonlara ve mikrobiyolojik ajanlara karşı koruyucudur (Grimes ve ark., 2020; Wu ve ark., 2021).

Covid-19 enfeksiyonu ile gözlenen pnömoni, hipertansiyon, diyabet, tromboembolizm ve böbrek yetmezliği gibi sistemik problemlerin çoğu endotel disfonksiyona atfedilmektedir. Özellikle şiddetli pnömonisi olan koronavirüs hastaları, yalnızca alveoler tutulum nedeni ile değil, endotel disfonksiyon ve sitokin fırtınası nedeni ile de hipoksemi yaşamaktadırlar (Canzano ve ark., 2021; Gambardella ve ark., 2020). Bu gerekçelere dayanarak arjininin koronavirüs hastalığına ve bu hastalığın beraberinde getirdiği fizyolojik bozukluklara karşı etkili olabileceği görüşü mevcuttur (Gambardella ve ark., 2020). Öte yandan arjininin oral yoldan verilmesinin NO üretiminde doğrudan ve dolaylı artış sağlayabildiği de bildirilmiştir (Gambardella ve ark., 2020). Zira solunum yolu ile NO uygulanması sıklıkla sadece yoğun bakım ünitelerinde kullanılmaktadır ve oldukça maliyetlidir. Dolayısıyla NO seviyelerini daha uygun maliyetle artırmanın yolu NO substratı olan arjininin kullanılmasıdır (Liao ve ark., 2021).

Rees ve diğerleri 80 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında; hem yetişkin hem çocuklarda endotel disfonksiyonun Covid-19’a bağlı akciğer hasarını tetikleyici rol oynadığını bildirmişlerdir. Ayrıca yazarlar Covid-19 enfeksiyonu geçiren bireylerin hem plazma arjinin hem de arjinin biyoyararlanım düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (Rees ve ark., 2021). Dean ve diğerlerinin 70 katılımcı (24 şiddetli dönemde, 26 nekahat döneminde, 5 asemptomatik, 15 sağlıklı) üzerinde yaptıkları çalışmada; özellikle şiddetli koronavirüs hastalarının plazma ve akciğer dokularında miyeloid kaynaklı baskılayıcı hücrelerin (MDSC) artış gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca MDSC’lerin arjinini; ornitine ve üreye metabolize ederek ve arjinaz-1 enzimini eksprese ederek azalttığı, endo-

tel disfonksiyonu artırdığı ve bağışıklık sisteminin önemli faktörlerinden olan T hücrelerinin proliferasyonunu ve reseptör sinyallerini inhibe ettiği, reaktif oksijen türlerinin (Reactive Oxygen Species-ROS) üretimini indüklediği bildirilmiştir. Bu nedenle yazarlar arjinaz-1 inhibitörlerinin veya arjinin takviyesinin Covid-19 enfeksiyonunun önlenmesi veya tedavisinde adjuvan olabileceğini vurgulamışlardır (Dean ve ark., 2021). Nitekim endotel disfonksiyonunun temel nedenlerinden biri de oksidatif stres sonucu artan ve NO sentezini olumsuz etkileyen ROS'lardır (Gambardella ve ark., 2020). Benzer şekilde Sacchi ve diğerleri yaptıkları çalışmada L-arjinin seviyesinin trombosit aktivasyonu ile ters orantılı olduğunu bu durumun da MDSC'lerin arjinini inhibe etmesinden kaynaklandığını bildirmiştir (Sacchi ve ark., 2021). Reizine ve diğerleri 26 katılımcı (13 ARDS'li, 13 orta derecede pnömonili) üzerinde yaptıkları çalışmalarında koronavirüs hastalığında arjininin azalması nedeni ile görülen MDSC'lerin genişlemesi ve T hücre (özellikle CD8) işlev bozukluğunun orta dereceli pnömonili hastalara kıyasla akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) hastalarında devamlılığını daha uzun süre sürdürdüğünü bildirmişlerdir. Dolayısıyla arjinin takviyesinin lenfosit fonksiyonlarının eski haline gelmesi ve hastaların hastane enfeksiyonlarından korunması için değerli olabileceğini bildirmişlerdir (Reizine ve ark., 2021). Liao ve diğerlerinin obezite ve astımı bulunan 19 katılımcı üzerinde yaptıkları randomize kontrollü klinik çalışmada, 12 haftalık sürekli L-arjinin takviyesinin (oral yoldan günde 2 kez 0.05 mg/kg) koronavirüs hastalığının şiddeti ve mortalitesi için iki büyük risk faktörü olan sitokin ve insülin seviyelerini düzenlediği bildirilmiştir (Liao ve ark., 2021). Nitekim arjininin; pankreasın Langerhans adacıklarının vazodilasyonu ile insülin salınımını tetiklediği de bildirilmektedir (Gambardella ve ark., 2020). Yazarlar obez astım hastalarında gözlenen bu sonuçların koronavirüs hastalarında da benzer olabileceğini bildirmekle beraber arjinin takviyesinin Covid-19 enfeksiyonu üzerindeki etkinliğinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu vurgulamışlardır (Liao ve ark., 2021).

Arjininin viral enfeksiyonlar üzerindeki olumlu etkilerinden yola çıkılarak bazı fonksiyonel besinlerin koronavirüs hastalığının tedavisinde kullanılabilirliği araştırılmıştır. Chromchenkova ve diğerleri öksürükotu yaprağının (*Tussilago farfara* L.) aminoasit profilini incelemiş, öksürükotu yaprağının önemli miktarda arjinin içermesi nedeniyle SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tedavisinde ve önlenmesinde alternatif olabileceğini bildirmişlerdir (Chromchenkova ve ark., 2020).

Öte yandan arjinin ester türevlerinin virüs replikasyonunu, virüsün yaşamsal döngülerini ve hücre membranı üzerinde SARS-CoV-2 reseptörü olan anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2)'yi indükleyerek Covid-19 enfeksiyonunu destekleyebileceğine dair in vitro çalışmalar da mevcuttur (Grimes ve ark., 2020; Sacchi ve ark., 2021). Cai ve diğerleri yaptıkları çalışmalarında arjinin metilasyonunun, SARS-CoV-2'nin yapısal proteinlerinden N proteinlerinin fonksiyonel olabilmesi için gerekli olduğunu dolayısıyla SARS-CoV-2'nin yaşam döngüsü için temel bir

düzenleyici olduğunu bildirmektedirler (Cai ve ark., 2021). Thibault ve diğerleri tarafından Mart 2020 tarihinde yayınlanan yoğun bakım ünitelerinde bulunan koronavirüs hastalarının beslenmesine yönelik rehberde ise; arjininin sepsis ve pnömöni hastalarında mortaliteyi artırdığı bu nedenle arjininin koronavirüs hastalarında kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir (Thibault ve ark., 2020).

İngiliz Diyetisyenler Derneği ve Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği (ESPEN) gibi bazı kuruluşlar gıda takviyelerinin diyet ile alınan enerji ve besin öğeleri yetersiz kaldığında, yeterli enerji, protein, vitamin ve mineral alımını desteklemek amacıyla kullanılması gerektiğini bildirmiştir. Özellikle malnütrisyon riski bulunan bireylerde oral nutrisyon takviyelerinin reçete edilmesi tavsiye edilmiştir. Bunun yanında protein alımının en üst seviyeye çıkarılması ve öğünlere dağıtılması gerektiği vurgulanmıştır (Cawood ve ark., 2020). Bunun dışında uluslararası rehber ve kılavuzlarda arjinin hakkında ek bir bilgi yer verilmemiştir

Tüm bu bilimsel temellere rağmen günlük diyete ek olarak arjininin besin desteği olarak kullanımının avantaj ve risklerini daha iyi anlayabilmek için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca hipertansiyon ilacı ile eş zamanlı olarak arjinin uygulanması sonucu hipotansiyon riskinin oluşması gibi pek çok supplement-ilaç etkileşimi göz önünde bulundurulmalıdır (Santos ve ark., 2020). Yakın tarihli bir sistematik derlemede de mikrobisünler ve koşullu aminoasitlerin Covid-19 ile ilgili sonuçları etkileyebileceğine dair ikna edici nedenler olsa da bu konuda insanlar üzerinde yapılmış yeterince çalışma bulunmadığı belirtilmektedir (Rozga ve ark., 2021).

Glutamin

Yarı esansiyel olarak sınıflandırılan glutamin vücutta en bol bulunan aminoasittir ve mevcut serbest aminoasit havuzunun %60'ını oluşturur (Cengiz ve ark., 2020, Santos ve ark., 2020). Plazmada dolaşan glutaminin temel sentez kaynakları iskelet kası, akciğer ve yağ dokusudur. Glutamin enterositler, kolonositler, lenfositler, fibroblastlar gibi vücutta hızla bölünebilen hücreler için birincil yakıt kaynağıdır. Pürin ve pirimidin için substrat sağlayan glutamin oldukça güçlü bir endojen antioksidan olan glutatyonun prekürsörüdür (Cengiz ve ark., 2020).

Covid-19 enfeksiyonuna bağlı en yaygın morbidite ve mortalite nedenlerinden olan akut akciğer hasarının ve sepsis kaynaklı çoklu organ yetmezliğinin temel patofizyolojisinde oksidatif stres ve sitokin fırtınası rol oynamaktadır. Dolayısıyla glutamin ve glutatyonun inflamasyonun tedavisinde töröpatik etkilerinin olduğu ve koronavirüs hastalığında etkin olabileceği bildirilmektedir (Samadi ve ark., 2020). Nitekim glutamin; sitokin fırtınası durumunda miktarı son derece artan tümör nekroz faktör-alfa (TNF-a), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), interlökin-1b (IL-1b) gibi proinflamatuvar sitokinlerin aktivitesini hafifletebilmektedir (Santos ve ark., 2020). Diğer yandan T lenfosit hücreleri patojen mikroorganizmalar ile te-

ması takiben hızla aktive olmaktadır. Bu sırada ise bu hücrelerin çoğalması için gerekli olan glutamin ihtiyacı gelişmektedir. Aktive olan T lenfosit hücreleri ayrıca antiviral interferon-gama (IFN- γ) ve interlökin-2 (IL-2) üretimi için de glutamine ihtiyaç duyar. Dolayısıyla glutamindeki azalmalar T lenfosit proliferasyonunu inhibe ederek IFN- γ ve IL-2 üretimini azaltmaktadır (Name ve ark., 2021).

Düşük plazma glutaminin özellikle yoğun bakım ünitesinde kötü prognozla ilişkili olduğu, pnömöni veya sepsis gibi güçlü enfeksiyöz komplikasyonlarda immünsupresyona neden olduğu bildirilmektedir. Özellikle travma ve cerrahi hastalarında glutamin takviyesinin enfeksiyon riskini ve hastanede kalış süresini kısaltabildiği dolayısıyla glutaminin antiviral savunmalarda gerekli olduğu bildirilmektedir (Name ve ark., 2021). Majör cerrahi, travma, enfeksiyon ve organ yetmezliğini konu alan randomize klinik çalışmaların bir meta analizinde parenteral yoldan 0.3-0.5 g/kg/gün glutamin uygulamasının enfeksiyöz komplikasyonları önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (Santos ve ark., 2020).

Cengiz ve diğerleri 50 yaş üstü 60 koronavirüs hastasını inceledikleri çalışmalarında diyete ek 30 gr/gün hazır L-glutamin preparatlarının hastanede kalış süresini kısaltabileceğini ve yoğun bakım ünitesi ihtiyaçlarını azaltabileceğini bildirmektedir. Yazarlar glutamin takviyesinin Covid-19 enfeksiyonu üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu vurgulamaktadır (Cengiz ve ark., 2020). Kim ve diğerleri fare pulmoner epitel hücreleri üzerinde glutaminin SARS-CoV-2 ile ilişkili gen ekspresyonunu inhibe etmede oldukça etkin olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar glutatyonun ayrıca kistik fibrozis gibi hastalıklarda hava yolu klirensini ve pulmoner fonksiyonu desteklediğini ve ACE-2 inhibisyonunu sağladığını belirtmektedir (Kim ve ark., 2020).

ESPEN ve Hollanda Ulusal Diyetisyenler Derneği; mikrobeyenler açısından bireylerde tanımlanmış bir eksiklik olmadıkça önerilen günlük alımın (RDA) %100'ünü almayı tavsiye etmektedir. Bunun yanı sıra İngiliz Diyetisyenler Derneği; diyetle yetersiz alımın saptandığı durumlarda reçetesiz satılan multivitamin ve mineral takviyelerinin iyileşmede fayda sağlayabileceğini bildirmiştir (Cawood ve ark., 2020). Bunun dışında uluslararası rehber ve kılavuzlarda glutamin hakkında ek bir bilgiye yer verilmemiştir

Buna karşın Jiang ve diğerleri; Covid-19 enfeksiyonunda akut böbrek hasarının ciddi bir risk olmasından ve glutaminin böbrek sorunları olan hastalarda toksik etki yaratabilmesinden dolayı glutamin takviyesini önermediklerini belirtmişlerdir (Jiang ve ark., 2020).

Omega-3 Yağ Asitleri

Esansiyel yağ asitlerinden olan omega-3 yağ asitleri olağanüstü sağlık yararlarının keşfedildiği 1994 yılından bu yana araştırılmaktadır. Mevcut literatürde kardi-

yovasküler hastalıklarda tromboz riskini azalttığı, inflamasyonu engellediği, görsel ve zihinsel gelişim üzerinde olumlu etkileri olduğu hem doğuştan hem de adaptif bağışıklık üzerinde etkin olduğu ve pek çok başka yararları olduğu bilinmektedir (Akhtar ve ark., 2021; Djuricic & Calder, 2021; Hathaway ve ark., 2020). İnsan beslenmesinde omega-3 yağ asitlerinin başlıca kaynağı uskumru, somon, ringa, morina gibi yağlı taze balıklardır. Buna ek olarak ceviz, keten tohumu yağı gibi bazı yağlı tohumlar ve kabak çekirdeği, soya fasulyesi gibi bazı sebze ve meyveler de deniz dışı omega-3 yağ asidi kaynaklarıdır (Djuricic & Calder, 2021; Hathaway ve ark., 2020; Vignesh ve ark., 2021).

Bilindiği üzere immünmodülatör etkiye sahip doğal biyoaktif bileşikler SARS-CoV-2'nin neden olduğu inflamatuvar yanıtı azaltabilmektedir. Yağ asitleri arasında en güçlü immünmodülatör etkiye sahip olanlar omega-3 yağ asitleridir (Özsoy & Saka, 2021). Eikasopentaenoik asit (EPA) ve dokosahegzaenoik asit (DHA) bağışıklık ve enfeksiyon üzerinde oldukça pozitif etkileri olan klinik öneme sahip omega-3 çoklu doymamış yağ asitleridir (Akhtar ve ark., 2021; Derosa ve ark., 2021; Djuricic & Calder, 2021; Vignesh ve ark., 2021). Covid-19 enfeksiyonuna bağlı pıhtılaşmanın ve koagülopatinin ölümlerin çoğunda yaygın olduğu dolayısıyla şiddetli koronavirüs hastaları için omega-3 PUFA'ların trombosit agregasyonunda ve hipokseminin iyileşmesinde etkili olabileceği bildirilmektedir (Derosa ve ark., 2021; Djuricic & Calder, 2021; Rogero ve ark., 2020).

Covid-19 enfeksiyonu proinflamatuvar mediatörlerin sürekli salınımı durumu olan sitokin fırtınası doku hasarına ve çeşitli metabolik değişikliklerle birlikte fonksiyon kaybına neden olabilir (Djuricic & Calder, 2021). Omega-3 PUFA'lar doğuştan gelen ve inflamatuvar bir yanıt başlatmak için transkripsiyonel işlev gören nükleer faktör kappa-B (NF- κ B)'yi down regüle etmekte ve viral replikasyonu engelleyen interferonu (IFN) indüklemektedir (Djuricic & Calder, 2021; Hathaway ve ark., 2020). Ayrıca omega-3 yağ asitleri hücre membranının fosfolipid yapısını ve zar akışkanlığını düzenlemekle birlikte sinyal molekülleri olarak görev yapmaktadırlar (Akhtar ve ark., 2021; Djuricic & Calder, 2021; Hathaway ve ark., 2020; Rogero ve ark., 2020; Santos ve ark., 2020). Dolayısıyla özellikle makrofajlar üzerinde fagositoz yeteneğini destekleyebilmektedirler (Chang ve ark., 2020; Hathaway ve ark., 2020).

Covid-19 enfeksiyonuna bağlı pnömöninin neden olduğu hipoksemi hücre içi enerjiyi azaltmakta bu durum aneorobik solunumu tetiklemekte ve bu da beraberinde asidozu ve ROS artışını getirmektedir. Daha yüksek ROS seviyeleri ve antioksidan savunmanın azalması oksidatif stresi doğurmaktadır (Rogero ve ark., 2020). Oksidatif stresin bir sonucu olarak DNA, lipoproteinler, lipidler, proteinler, hücre membranı gibi birçok hücre yapısı zarar görebilmektedir (Djuricic & Calder, 2021). Omega-3 yağ asitleri membran lipid raftlarının modülasyonu ile viral girişi ve replikasyonu inhibe edebilmekte, antioksidan sinyal yollarını modü-

le edebilmekte ve oksidatif stresi azaltmaktadırlar. Ayrıca özellikle T hücreleri, B hücreleri, mast hücreleri, nötrofillerde, makrofajlarda, doğal öldürücü hücrelerde, dentrik hücrelerde, bazofillerde, eozinofillerde bağışıklık aktivasyonunu düzenlemektedirler (Chang ve ark., 2020; Detopoulou ve ark., 2021; Djuricic & Calder, 2021; Hathaway ve ark., 2020; Rogero ve ark., 2020).

Özellikle sepsis, septik şok tanılı yoğun bakım hastalarında ve cerrahi hastalarında omega-3 yağ asitlerinden enteral ve parenteral yollardan yararlanmanın hastanede/yoğun bakım ünitesinde kalış süresini ve mekanik ventilasyon süresini kısalttığı, organ fonksiyonlarını iyileştirdiği ve sağlık harcamalarını azalttığı bildirilmektedir (Özsoy & Saka, 2021). Bunun yanı sıra literatürde doğrudan koronavirüs hastalarını konu alan çok sayıda çalışma mevcuttur (Goc ve ark., 2021; Thibault ve ark., 2020; Doaei ve ark., 2021; Sedighiyan ve ark., 2021; Zapata ve ark., 2021). Zapata ve diğerlerinin 84 katılımcıyı (74 koronavirüs hastası, 10 sağlıklı birey) inceledikleri kesitsel çalışmada şiddetli Covid-19 enfeksiyonunun omega-3 indeksi ile ilişkili bulunduğu ve hastalığın bu indekse göre sınıflandırılabileceği bildirilmiştir (Zapata ve ark., 2021). Doaei ve diğerlerinin; yoğun bakım ünitelerinde bulunan 128 koronavirüs hastası üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların tümüne 30 kkal/kg/gün yüksek proteinli enteral ürün sağlanmış, müdahale grubuna enteral ürüne ek olarak 14 gün boyunca 1000 mg omega-3 verilmiştir (400 mg EPA, 200 mg DHA). Yazarlar müdahale grubunun bir aylık sağkalım oranının anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu, asidoz ve böbrek fonksiyonlarının ise anlamlı şekilde daha iyi olduğunu bildirmişlerdir (Doaei ve ark., 2021). Sedighiyan ve diğerleri hospitalize 30 koronavirüs hastası üzerinde yaptıkları çalışmada; müdahale grubuna 2 hafta boyunca 2 gr EPA-DHA uygulamışlar, uygulamanın koku alma hariç vücut ağrısı, yorgunluk, iştah parametreleri üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar ayrıca omega-3 takviyesinin koronavirüs hastalarının klinik semptomlarını düzeltmede umut verici olduğunu bildirmişlerdir (Sedighiyan ve ark., 2021). Goc ve diğerleri ACE-2 kontrollü SARS-CoV-2 enfeksiyonuna omega-3 yağ asitlerinin etkisini inceledikleri çalışmalarında; özellikle linolenik asit ve EPA'nın viral bağlanma üzerinde doğrudan inhibitör etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar ayrıca yağ asitlerinin membranlara dahil olma özelliklerinden dolayı hem konakçı hem de virüs üzerinde stabilize özellik gösterebileceklerini dolayısıyla da bağlanma özelliklerini etkileyebileceklerini bildirmişlerdir (Goc ve ark., 2021). Louca ve diğerlerinin Birleşik Krallık, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve İsveç'ten 445.850 katılımcı beyanını (önceki 3 ay) inceledikleri gözlemsel çalışmalarında; kadınlarda omega-3 yağ asidi, probiyotik, multivitamin ve D vitamini takviyelerinin Covid-19 enfeksiyonuna bağlı daha düşük pozitif test sonuçları ile mütevazı bir ilişkisi olduğunu bildirmişlerdir (Louca ve ark., 2021). Benzer şekilde Thibault ve diğerleri tarafından yayınlanan rehberde Covid-19 enfeksiyonunda ARDS durumunda enteral nutrisyon (EN) kullanılacaksa omega-3 yağ asitleri ile zenginleştirilmiş karışımların, parenteral nutrisyon (PN) kullanılacaksa balık yağı

ile zenginleştirilmiş intravenöz yağ emülsiyonlarının reçete edilebileceği belirtilmektedir (Thibault ve ark., 2020).

Tüm bu çalışmalara karşın hücre membranlarının hasara karşı artan duyarlılığı dikkate alınarak özellikle yüksek doz omega-3 takviyelerinin dikkatli yapılması gerektiği vurgulanmıştır (Derosa ve ark., 2021).

Türkiye Diyetisyenler Derneği'nin (TDD) yayınlamış olduğu Covid-19 pandemisinde beslenme önerileri rehberinde haftada 2 gün balık tüketiminin oldukça önemli olduğu bildirilmiştir (Turkish Dietetic Association). ESPEN'in Covid-19 enfeksiyonu olan bireylerin beslenme yönetimi için yayınladığı pratik rehberde (Barazzoni ve ark., 2020), genel olarak A, E, B6, B12, C, D vitaminleri ve Zn, Se, Fe, Omega-3 yağ asitleri gibi mikrobeseinlerin düşük seviyelerinin viral enfeksiyonlar sırasında olumsuz klinik sonuçlar ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir. Buna karşın bu mikrobeseinlerin rutin ve ampirik kullanımının Covid-19 enfeksiyonunun klinik seyrini ve olumsuz sonuçlarını önleyebileceğine dair kesin kanıtların bulunmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle yetersiz beslenen veya mikrobesein eksikliği bulunan hastalarda günlük gereksinimin karşılanması önerilmiştir (Barazzoni ve ark., 2020). Amerika Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği'nin (ASPEN) yoğun bakımdaki koronavirüs hastalarının beslenme tedavisine dair yayınladığı rehberde (Martindale ve ark., 2020), balık yağı içeren formüllerin viral enfeksiyonlarda bağışıklık modülasyonu için faydalı olabileceği fakat resmi bir öneri yapmak için yeterli kanıt bulunmadığı bildirilmektedir (Martindale ve ark., 2020).

SONUÇ

Mart 2020'de WHO tarafından pandemi olarak ilan edilen, nefes darlığı, yorgunluk, ateş ve diğer soğuk algınlığı semptomları gibi hafif semptomların yanısıra yaygın damar içi pıhtılaşma, çoklu organ yetmezliği gibi ağır semptomlarla da karakterize olan SARS-Cov-2 enfeksiyonu için mevcut farmakoloji ve aşı tedavilerine ek tedavi geliştirme çalışmaları devam etmektedir. İmmün beslenme genel olarak bazı fonksiyonel gıdaların yardımı ile bağışıklığın güçlendirilmesi dolayısıyla viral enfeksiyonlara karşı direncin artırılmasıdır. Bu derleme yazıda Covid-19 Pandemisi sürecinde güçlü immünonutrientlerden olan arjinin, glutamin ve omega-3 yağ asitleri üzerine yapılmış çalışmalar ve ulusal/uluslararası kılavuzlar ele alınmıştır.

Mevcut veriler ışığında arjinin, glutamin ve omega-3 yağ asitlerinin koronavirüs hastalığının seyrini iyileştirmede ve semptomlarını hafifletmede ikna edici olumlu etkilerinin olduğu görülmektedir. Öte yandan bazı çalışmalarda, arjininin viral replikasyonlarda etkin olması ve hücre membranında SARS-CoV-2 reseptörü olarak işlev gören ACE-2'yi indüklemesi; glutaminin özellikle böbrek hasarı olan bireylerde toksik etki yaratabilmesi; omega-3 yağ asitlerinin hücre membranında hasara karşı duyarlılığı artırabilmesi gibi kaygılar bildirilmiştir. Ayrıca bu immü-

nonütrientlerin yararlı etkilerinin çoğu çalışmada SARS-CoV-2 enfeksiyonunun çeşitli semptomlarına atfedildiği görülmekte olup henüz insanlar üzerinde yapılmış yeterince çalışma bulunmamaktadır.

İmmünonütrisyondun bazı fonksiyonel makro ve mikro besin öğeleri açısından yetersiz beslenmenin bağışıklık sistemini zayıflattığı kavramına dayandırılmaktadır. Dolayısıyla bu immünonütrientlerin Covid-19 Pandemisi sürecinde fazladan alınmasına dair net bir görüş belirtilemese de; bireye özel değerlendirilmesi koşulu ile, diyetle alımlarında eksiklik olması halinde eksikliğin kapatılması ve önerilen günlük alımların tamamlanması gerektiği görüşündeyiz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar bu çalışmada kişisel veya finansal bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Yazar Katkı Oranları

Çalışmanın Tasarlanması (Design of Study): ŞK (%60), PFT (%40)

Veri Toplanması (Data Acquisition): ŞK (%70), PFT (%30)

Veri Analizi (Data Analysis): ŞK (% 70), PFT (% 30)

Makalenin Yazımı (Writing Up): ŞK (%70), PFT (% 30)

Makale Gönderimi ve Revizyonu (Submission and Revision): ŞK (%50), PFT (% 50)

KAYNAKLAR

- Akhtar, S., Das, J. K., Ismail, T., Wahid, M., Saeed, W., & Bhutta, Z. A. (2021). Nutritional perspectives for the prevention and mitigation of covid-19. *Nutr Rev*, 79(3), 289-300.
- Barazzoni, R., Bischoff, S. C., Breda, J., Wickramasinghe, K., Krznarić, Ž., Nitzan, D., Pirlich, M., & Singer, P. (2020). ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr*, 39(6), 1631-1638.
- Budhwar, S., Sethi, K., & Chakraborty, M. (2020). A rapid advice guideline for the prevention of novel coronavirus through nutritional intervention. *Curr Nutr Rep*, 9(3), 119-128.
- Cai, T., Yu, Z., Wang, Z., Liang, C., & Richard, S. (2021). Arginine methylation of SARS-Cov-2 nucleocapsid protein regulates RNA binding, its ability to suppress stress granule formation, and viral replication. *J Biol Chem*, 297(1), 1-16.
- Canzano, P., Brambilla, M., Porro, B., Cosentino, N., Tortorici, E., Vicini, S., Cascella, A., Pengo, M. F., Veglia, F., Fiorelli, S., Bonomi, A., Cavalca, V., Trabattoni, D., Andreini, D., Sale, E. O., Parati, G., Tremoli, E., & Camera, M. (2021). Platelet and endothelial activation as potential mechanisms behind the thrombotic complications of COVID-19 patients. *Basic Transl Sci*, 6(3), 202-218.
- Cawood, A. L., Walters, E. R., Smith, T. R., Sipaul, R. H., & Stratton, R. J. (2020). A review of nutrition support guidelines for individuals with or recovering from covid-19 in the community. *Nutrients*, 12(11), 1-13.
- Cengiz, M., Uysal, B. B., İkitimur, H., Özcan, E., İslamoğlu, M. S., Aktepe, E., Yavuzer, H., & Yavuzer, S. (2020). Effect of oral L-glutamine supplementation on covid-19 treatment. *Clin Nutr Exp*, 33, 24-31.
- Chang, J. P. C., Pariante, C. M., & Su, K. P. (2020). Omega-3 fatty acids in the psychological and physiological resilience against covid-19. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 161, 1-3.

- Chromchenkova, E. P., Bokov, D. O., Bessonov, V. V., Samylina, I. A., Kakhramanova, S. D., Chevadaev, V. V., Sokhin, D. M., Balobanova, N. P., Evgrafov, A. A., Krasnyuk, I. I., Kudashkina, N. V., Marakhova, A. I., & Moiseev, D. V. (2020). Coltsfoot leaves (*Tussilago farfara* L.) a promising source of essential amino acids. *Syst Rev Pharm*, 11(6), 221-225.
- Dean, M. J., Ochoa, J. B., Sanchez-Pino, M. D., Zabaleta, J., Garai, J., Del Valle, L., Wyczechowska, D., Baiamonte, L. B., Philbrook, P., Majumder, R., Heide, R. S. V., Dunkenberger, L., Thylur, R. P., Nossaman, B., Roberts, R. M., Chapple, A. G., Wu, J., Hicks, C., Collins, J., Luke, B., Johnson, R., Koul, H. K., Rees, C. A. Morris, C. R., Garcia-Diaz, J., & Ochoa, A. C. (2021). Severe COVID-19 is characterized by an impaired type I interferon response and elevated levels of arginase producing granulocytic myeloid derived suppressor cells. *Front Immunol*, 12, 1-11.
- Derosa, G., Maffioli, P., D'Angelo, A., & Di Pierro, F. (2021). Nutraceutical approach to preventing coronavirus disease 2019 and related complications. *Front Immunol*, 12, 1-10.
- Detopoulou, P., Demopoulos, C. A., & Antonopoulou, S. (2021). Micronutrients, phytochemicals and mediterranean diet: a potential protective role against covid-19 through modulation of paf actions and metabolism. *Nutrients*, 13(2), 1-25.
- Djuricic, I., & Calder, P. C. (2021). Beneficial outcomes of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on human health: an update for 2021. *Nutrients*, 13(7), 1-23.
- Doaei, S., Gholami, S., Rastgou, S., Gholamalazadeh, M., Bourbour, F., Bagheri, S. E., Samipoor, F., Akbari, M. E., Shadnoush, M., Ghorat, F., Jarrahi, S. A. M., Mirsadeghi, N. A., Hajipour, A., Joola, P., Moslem, A., & Goodarzi, M. O. (2021). The effect of omega-3 fatty acid supplementation on clinical and biochemical parameters of critically ill patients with covid-19: a randomized clinical trial. *J Transl Med*, 19(1), 1-9.
- Dos Santos Ferreira, R., Dos Santos, C., Mendonça, L. A. B. M., Carvalho, C. M. E., & Franco, O. L. (2021). Immunonutrition effects on coping with covid-19. *Food Funct*, 12(17), 7637-7650.
- Fadlyana, E., Rusmil, K., Tarigan, R., Rahmadi, A. R., Prodjosoewojo, S., Sofiatin, Y., Khrisna, C. V., Sari, R. M., Setyaningsih, L., Surachman, F., Bachtiar, N. S., Sukandar, H., Megantara, I., Murad, C., Pangesti, K. N. A., Setiawaty, V., Sudigdoadi, S., Hu, Y., Gao, Q., & Kartasasmita, C. B. (2021). A phase III, observer-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy, safety, and immunogenicity of SARS-CoV-2 inactivated vaccine in healthy adults aged 18-59 years: an interim analysis in indonesia. *Vaccine*, 39, 6520-6528.
- Gambardella, J., Khondkar, W., Morelli, M. B., Wang, X., Santulli, G., & Trimarco, V. (2020). Arginine and endothelial function. *Biomedicines*, 8(8), 1-25.
- Goc, A., Niedzwiecki, A., & Rath, M. (2021). Polyunsaturated ω -3 fatty acids inhibit ace2-controlled sars-cov-2 binding and cellular entry. *Sci Rep*, 11(1), 1-12.
- Grimes, J. M., Khan, S., Badeaux, M., Rao, R. M., Rowlinson, S. W., & Carvajal, R. D. (2020). Arginine depletion as a therapeutic approach for patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*, 102, 566-570.
- Hathaway III, D., Pandav, K., Patel, M., Riva-Moscato, A., Singh, B. M., Patel, A., Min, Z. C., Singh-Makkar, S., Sana, M. K., Sanchez-Dopazo, R., Desir, R., Fahem, M. M. M., Manella, S., Rodriguez, I., Alvarez, A., & Abreu, R. (2020). Omega 3 fatty acids and covid-19: a comprehensive review. *Infect Chemother*, 52(4), 478-495.
- Jiang, H., Zhang, J. C., Zeng, J., Wang, L., Wang, Y., Lu, C. D., Deng, L., Deng, H., Wang, K., Sun, M., Zhou, P., Yuan, T., & Chen, W. (2020). Gut, metabolism and nutritional support for covid-19: experiences from china. *Burns Trauma*, 8, 1-10.
- Kim, J., Zhang, J., Cha, Y., Kolitz, S., Funt, J., Chong, R. E., Barrett, S., Kusko, R., Zeskind, B., & Kaufman, H. (2020). Advanced bioinformatics rapidly identifies existing therapeutics for patients with coronavirus disease-2019 (covid-19). *J Transl Med*, 18(1), 1-9.
- Liao, S. Y., Linderholm, A., Showalter, M. R., Chen, C. H., Fiehn, O., & Kenyon, N. J. (2021). L arginine as a potential glp-1-mediated immunomodulator of th17 related cytokines in people with obesity and asthma. *Obes Sci Pract*, 7(3), 339-345.
- Louca, P., Murray, B., Klaser, K., Graham, M. S., Mazidi, M., Leeming, E. R., Thompson, E., Bowyer, R., Drew, D. A., Nguyen, N. H., Merino, J., Gomez, M., Mompeo, O., Costeira, R., Sudre, C. H., Gibson, R., Steves, C. J., Wolf, J., Franks P. W., Ourselin, S., Chen, A. T., Berry, S. E., Valdes, A. M., Calder, P. C., Spector, T. D., & Menni, C. (2021). Modest effects of dietary supplements during the covid-19 pandemic: insights from 445 850 users of the covid-19 symptom study app. *BMJ Nutr Prev Health*, 4, 149-157.
- Martindale, R., Patel, J., Taylor, B., Warren, M., McClave, S. (2020). Nutrition therapy in the patient with covid-19 disease requiring icu care. Reviewed and Approved by the Society of Critical Care Medicine and the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. (<https://www.sccm.org/getattachment/Disaster/Nutrition-Therapy-COVID-19-SCCM-ASPEN.pdf?lang=en-US>)

- Name, J. J., Vasconcelos, A. R., Souza, A. C. R., & Fávoro, W. J. (2021). Vitamin d, zinc and glutamine: synergistic action with oncotherad immunomodulator in interferon signaling and covid 19. *Int J Mol Med*, 47(11), 1-10.
- Özsoy, S., & Saka, M. (2021). Covid-19 tanımlı yoğun bakım hastalarında omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri desteğinin etkileri. *Bes Diy Derg*, 49(2), 65-72.
- Rees, C. A., Rostad, C. A., Mantus, G., Anderson, E. J., Chahroudi, A., Jaggi, P., Wrammert, J., Ochoa, J. B., Ochoa, A., Basu, R. K., Heilman, S., Harris, F., Lapp, S. A., Hussaini, L., Vos, M. B., Brown, L. A., & Morris, C. R. (2021). Altered amino acid profile in patients with sars-cov-2 infection. *Proc Natl Acad Sci*, 118(25), 1-3.
- Reizine, F., Lesouhaitier, M., Gregoire, M., Pinceaux, K., Gacouin, A., Maamar, A., Painvin, B., Camus, C., Tulzo, Y. L., Tattevin, P., Revest, M., Bot, A. L., Ballerie, A., Cadot-Rousseau, B., Lederlin, M., Lebouvier, T., Launey, Y., Latour, M., Verdy, C., Rossille, D., Gallou, S. L., Dulong, J., Moreau, C., Bendavid, C., Rousset, M., Cogne, M., Tarte, K., & Tadié, J. M. (2021). Sars-cov-2-induced ards associates with mdsc expansion, lymphocyte dysfunction, and arginine shortage. *J Clin Immunol*, 41(3), 515-525.
- Rogero, M. M., Leão, M. D. C., Santana, T. M., de MB Pimentel, M. V., Carlini, G. C., da Silveira, T. F., Gonçalves, R. C., & Castro, I. A. (2020). Potential benefits and risks of omega-3 fatty acids supplementation to patients with covid-19. *Free Radic Biol Med*, 156, 190-199.
- Rozga, M., Cheng, F. W., Moloney, L., & Handu, D. (2021). Effects of micronutrients or conditional amino acids on covid-19-related outcomes: an evidence analysis center scoping review. *J Acad Nutr Diet*, 121(7), 1354-1363.
- Sacchi, A., Grassi, G., Notari, S., Gili, S., Bordoni, V., Tartaglia, E., Casetti, R., Cimini, E., Mariotti, D., Garotto, G., Beccacece, A., Marchioni, L., Bibas, M., Nicastri, E., Ippolito, G., & Agrati, C. (2021). Expansion of myeloid derived suppressor cells contributes to platelet activation by l-arginine deprivation during sars-cov-2 infection. *Cells*, 10(8), 1-7.
- Samadi, M., Shirvani, H., & Rahmati-Ahmadabad, S. (2020). A study of possible role of exercise and some antioxidant supplements against coronavirus disease 2019 (covid-19): a cytokines related perspective. *Apunts Sports Medicine*, 55(207), 115-117.
- Santos, H. O., Tinsley, G. M., da Silva, G. A., & Bueno, A. A. (2020). Pharmaconutrition in the clinical management of covid-19: a lack of evidence-based research but clues to personalized prescription. *Journal of Personalized Medicine*, 10(4), 1-18.
- Sedighyan, M., Abdollahi, H., Karimi, E., Badeli, M., Erfanian, R., Raeesi, S., Haşimi, R., Vahabi, Z., Asanjarani, B., Mansuri, F., & Abdolahi, M. (2021). Omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation improve clinical symptoms in patients with covid-19: a randomized clinical trial. *Int J Clin Pract*, DOI:10.1111/ijcp.14854.
- Thibault, R., Seguin, P., Tamion, F., Pichard, C., & Singer, P. (2020). Nutrition of the covid-19 patient in the intensive care unit (icu): a practical guidance. *Crit Care*, 24(1), 1-8.
- Turkish Dietetic Association. Turkish Dietetic Association's Recommendations on Nutrition and COVID-19. (<http://www.efad.org/media/1956/turkish-dietetic-association-nutrition-recommendations-about-coronavirus-covid-19.pdf>)
- Vignesh, R., Velu, V., & Sureban, S. M. (2021). Could nutraceutical approaches possibly attenuate the cytokine storm in covid-19 patients?. *Front Cell Infect Microbiol*, 11, 1-6.
- Wu, G., Meininger, C. J., McNeal, C. J., Bazer, F. W., & Rhoads, J. M. (2021). Role of l-arginine in nitric oxide synthesis and health in humans. Wu. G. (ed.), *Amino Acids in Nutrition and Health içinde* (s. 167-187). Cham: Springer.
- Zapata B, R., Müller, J. M., Vásquez, J. E., Ravera, F., Lago, G., Cañón, E., Castaneda, D., Pradenas, M., & Ramírez-Santana, M. (2021). Omega-3 index and clinical outcomes of severe covid-19: preliminary results of a cross-sectional study. *Int J Environ Res Public Health*, 18(15), 1-8.