

10. Covid-19'da Destek Tedavisi

Prof. Dr. Hasan KAHRAMAN

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cöğüş Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

ÖZET

Covid-19 pandemisi ilerlemeye devam etmekte ve hâlihazırda spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır. Bu sebeple bu viral enfeksiyonun üstesinden gelmek için yeterli immun cevabın olmasının çok önemli olduğu göz önünde bulundurulduğunda, bağışıklık sistemi aktivitesini güçlendiren veya geliştiren farmakolojik ajanların ve gıda takviyeleri gibi alternatif tedavi yöntemlerinin kullanılması ihtiyacı ortaya çıkmıştır.

Covid-19 pandemisi can almaya devam etmekte ve hâlihazırda spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır. Bu sebeple bu viral enfeksiyonun üstesinden gelmek için yeterli immun cevabın çok önemli olduğu göz önünde bulundurulduğunda, bağışıklık sistemi aktivitesini güçlendiren veya geliştiren farmakolojik ajanların, besinlerin ve gıda takviyelerinin araştırma ihtiyacı ortaya çıkmıştır (1). Bağışıklık ve enfeksiyon ile ilgili genellikle unutulmuş bir konuda, bağışıklık sisteminin optimal işlevini destekleyen beslenme stratejileridir (2).

MAKROBESİNLER

Yüksek biyolojik değere sahip proteinlerin (yumurta, balık, yağsız et ve sütte yapılmış peynir gibi) öğünler ile birlikte alındığında post-prandial lipogenez ve inflamasyonu azalttığı bildirilmiştir. Böylece anti-inflamatuvar diyetin önemli bir bileşeni olduğu kabul edilmektedir (3,4). Bu proteinlerin belirli miktarda tüketilmesi optimal antikor üretimi için çok önemlidir ve alınması önerilen günlük protein miktarı 1 g/kg'dır (3,5).

Yağ asitleri, hücrel lipit organizasyonundaki değişim ve nükleer reseptörler ilişkisi ile immun cevabı önemli ölçüde değiştirebilir (6). Omega-3 yağ asitlerinin tümü olmasa da, bazılarının güçlü anti-inflamatuvar kapasiteye sahip olduğu görülmektedir ve günde 250 mg/gün alımı önerilmektedir (2,4). Özellikle patates kızartması ve cips gibi işlenmiş gıdalardan trans yağ asidi alımı, değişik mekanizmalar ile artmış proinflamatuvar cevap oluşturmaktadır (7). Mikrobeyinler ve omega-3 yağ asitleri ile takviye edilmiş beslenme normal bağışıklık fonksiyonunun sürdürülmesi için güvenli, etkili ve düşük maliyetli bir yoldur (7,8).

Glisemik indeks yüksek olan işlenmiş karbonhidratların (beyaz un, rafine şeker) fazla tüketimine bağlı oluşan akut hiperglisemi ve akut insülin yanıtı, mitokondriyal etkilenme bağlı serbest radikallerin üretiminde artışa neden olmaktadır (4,9). Yüksek glisemik indeksli tek bir öğün bile, post-prandial, inflamatuvar sitokinlerde ve C-reaktif proteinde ani bir artışa sebep olmaktadır (10,11). Aksine, sebzeler,

meyveler, kabuklu yemişler, tohumlar ve tam tahıllar gibi daha az işlenmiş ve glisemik indeksi düşük gıdalar, post-prandial inflamatuvar etki gözlenmemiştir (12). Bunun sebebi de bu karbonhidratların sindirimin ve emilimini yavaşlatan daha kompleks bir yapıya sahip olmasıdır (4).

MİKROBESİNLER

Mikrobeseinler, gerekli olarak tanımlanan, 12 vitamini, çeşitli makro mineralleri ve eser elementleri kapsar. A, B6, B12, C, D, E vitaminleri ve folat dahil olmak üzere çeşitli vitaminler ve çinko, demir, selenyum, magnezyum ve bakır gibi eser elementlerdir. Mikrobeseinler hem innate hem de adaptif bağışıklık sistemleri üzerine önemli etkileri vardır, eksiklik veya yetersizlikleri bağışıklık fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilerler ve enfeksiyonlara yol açabilirler (2,13,14).

Vitamin A

A vitamini eksikliği geleneksel olarak artmış enfeksiyon riski ile ilişkilendirilmiştir (4,15). Bununla birlikte çocuklarda yapılan bir derlemede, A vitamini takviyesi, alt solunum yolu hastalıkları riskini ve semptomlarını etkilemediği saptanmıştır (16). Benzer sonuçlar, gelişmekte olan ülkelerde yapılan bir meta analizde takviye edilen grupta akut solunum yolu hastalıkları, anlamlı olmayan şekilde daha yüksek belirtilmiştir (17). Bu da A vitamini desteğinin alt solunum yolu hastalıklarının önlenmesinde genel olarak önerilmediğini desteklemektedir.

Vitamin C

Askorbik asid olarak da bilinen C vitamini, antioksidan etki gösteren ve düzenleyici enzimler için bir kofaktör görevi gören suda çözünür bir vitamindir. Özellikle kortizol, katekolaminler ve vazopressin üretiminde rol alan, innate ve adaptif immün sistemi için çok önemlidir. C vitamini, epitelde ve endotelde bariyer fonksiyonunda etkindir ve proinflamatuvar modulatorleri azaltır (18). C vitamini, fagositoz, kemotaksis ve oksijen radikalleri üretimini azaltmasında önemli rollere sahiptir, böylece nekrozu ve doku hasarını azaltır (19,20). Sağlıklı bireyler için günlük alım en az 200 mg, hastalar için ise 1-2 gr/gün önerilmektedir (2). C vitamini takviyesi, solunum yolu enfeksiyonlarının semptom ve süresi üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu bildirilmektedir (14,21). C vitamini pnömoni ve diğer enfeksiyonların profilaksisinde ve tedavisinde etkileri olduğunu düşündürmektedir (22,23). İntravenöz C vitamini inflamasyonu, sepsis ve ARDS ile ilişkili vasküler hasarı azaltabileceği gösterilmiştir (24,25). Sepsis

bağlı gelişen akciğer hasarı üzerine yapılan çalışmalar, C vitamini akciğer hasarına yol açan proinflamatuvar ve prokoagülan değişiklikleri azalttığı bildirilmiştir (24). Ayrıca, enfeksiyon sırasında C vitamini seviyeleri düşebilir; bu nedenle, şiddetli vakalarda vitamin döngüsünü telafi etmek için yüksek dozlar da intravenöz C vitamini uygulamasının gerekli olduğu belirtilmektedir (20,26). COVID-19'da yüksek doz intravenöz C vitamini yararı olup olmadığını anlamak için randomize kontrollü bir çalışma planlanmış, çalışma grubundaki hastalara yedi gün boyunca 24 g/gün dozu ile tedavi çalışması halende devam etmektedir. C vitamini antioksidan özellikleri, antiviral etkisi ve immütedeki etkileri bilinmesine rağmen, COVID-19'a karşı yararlı etkisi olup olmadığının açıklığa kavuşturulması beklenmektedir (27).

Vitamin D

Vitamin D3 deride bulunan 7 dehidrokolesterolün güneş ışığına maruz kalması, fotolizis, ile ortaya çıkar. Bu vitamin D3 veya oral alınan D vitamini karaciğerde 25(OH)D ye, sonra böbrekte ve diğer organlarda aktif hormon olan 1,25(OH)2D (calcitriol) e dönüşür (28). D vitamini, kemik, kardiyovasküler, kalsiyum homeostazı ve en önemlisi bağışıklık sistemi üzerinde birçok fizyolojik süreçlere aracılık eder (29,30). Yakın tarihli bir meta-analizde, şiddetli D vitamini eksikliğini, yetişkin sepsis hastalarında daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (31). Birçok çalışmalar, D vitamini replamanının viral enfeksiyon riskini azalttığı düşündürmektedir (28,32) ve bu etki mekanizmaları üç kategoriye ayrılır. Bunlar fiziki bariyer, hücresel doğal immüted ve adaptif immütedir (33). ABD ve Avrupa'da günlük sağlıklı yaşam için 400 IU-600 IU D vitamini alınması önerilmektedir (34).

İngilterede Biobank verilerini kullanarak 10 ile 14 yıl periyodundaki D vitamini eksikliği ile Covid-19 test pozitifliği ilişkisi incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamış. Fakat bu uzun zaman dilimi ve tedavi alıp almadığı bilgisi olmadığından çalışmanın gücünü azaltmaktadır (35). Frank ve ark. yoğun bakımda yatan 20 Covid-19 pozitif hastada retrospektif olarak bakıldığında D vitamini seviyesini düşük olarak bulmuşlardır (36). Merson ve ark. 782 Covid-19 pozitif hastalar ile 7025 Covid-19 negatifleri karşılaştırdıklarında pozitiflerde anlamlı olarak D vitamini seviyesini daha düşük olarak saptamışlar ($p < 0.001$) (37). Retrospektif bir çalışmada son bir yıllık D vitamini seviyeleri belli olan 489 Covid-19 test pozitif hastalar incelenmiş. Bunlar vitamin D se-

viyelerine ve replasman tedavi alma durumuna göre muhtemel yeterli, muhtemel eksik ve net olmayan olarak üç grupta incelenmiş. Covid -19 test pozitif hastalar muhtemel düşük gurup ile ilişkili olduğu saptanmış ($p= 0.02$) (38). Bu bulgu D vitamininin Covid-19 karşı koruyucu olabileceğini düşündürmektedir. Başka bir çalışmada D vitamin düşüklüğünün yoğun bakımda yatan Covid-19 hastalarda daha sık olması, D vitamin düşüklüğünün Covid-19 hastalığın daha ağır geçireceğinin bir göstergesi olabileceği belirtilmektedir (39). D vitamini düşük olan hastalarda şiddetli Covid-19 riskinin %17.3, normal D vitamini olan hastalarda ise riskin %14.6 olduğu saptanmıştır (40). İlginç bir şekilde, D vitaminin düşüklüğü ve ağır Covid-19 vakalarına bakıldığında, ileri yaş, erkek cinsiyet, obezite, diyabetve hipertansiyon gibi benzer prevelans paternleri vardır (36). Yaşlanma, doğal immunitiyi zayıflatarak şiddetli Covid-19 olasılığını artırmaktadır (40). D vitamini durumu ile şiddetli Covid-19 arasında bir ilişki olduğunu öne süren diğer bir bulguda D vitamini düşüklüğü ve C-reaktif protein (CRP) arasındaki güçlü bağlantı olmasıdır. CRP ile D vitamin seviyesi arasında ters bir orantı bulunmaktadır (30). Toplam 1360 yoğun bakıma yatırılan, vitamin D eksikliği olan, pnömoni, şok, sepsis, solunum yetmezliği, duman inhalasyonu gibi hastalıkları olan hastalar randomize kontrollü bir çalışmaya alınmıştır. Çalışma grubuna oral yüksek tek doz (540.000 IU) D vitamini verilmiş ve plasebo verilen grup ile karşılaştırılmış. D vitamini vermenin 90 günlük mortalite ve morbidite üzerine bir üstünlüğünün olmadığı saptanmıştır (41). Başka 25 Randomize kontrollü çalışmaların dahil edildiği bir meta-analizde, 11.321 kişi incelenmiş D vitamini takviyelerinin akut solunum yolu enfeksiyonlarında koruyucu olduğunu gösterilmiş, subgroup analizlerine bakıldığında ise bu koruyucu etkinin günlük veya haftalık D vitamin alanlarda görüldüğü, bolus alanlarda ise görülmediği saptanmıştır (42). Yukardaki çalışma ile birlikte değerlendirildiğinde bolus vermenin yerine günlük veya haftalık vermenin daha etkili olabileceği düşünülmektedir.

Vitamin E

E vitamini, başlıca tokoferoller ve tokotrienoller formlarında bulunan, yağda çözünen bir antioksidan bir vitamindir. Bununla birlikte, α -tokoferol, insan gereksinimlerini karşıladığı bilinen tek E vitamini formudur, α - ve γ -tokoferollerin her ikisi de diyetle alınan E vitamini formlarıdır. Fındık, tohumlar ve bitkisel yağların yanı sıra, yeşil yapraklı sebzeler ve tahıllarda da E vitamini bulunur (43,44). E vitamini

eksikliği insanlarda nadirdir, sekonder eksikliğe bağlı olabilir (mesela bağırsak malabsorbsiyon gibi).

Gözden geçirilen çok sayıda hayvan ve insan çalışması, E vitamini eksikliğinin hem humoral hem de hücrel immün fonksiyonları bozduğunu göstermiştir. E vitamini immün-güçlendirici ve antiinflamatuvar etkiler gösterebilmektedir (45). Ayrıca, pnömonili yaşlılarda ilk hastaneye yatıştan sonra E vitamini takviyesi, 90 gün içinde yeniden hastaneye yatışlarında %63'lük bir azalma görülmüştür (46). Beş-sekiz yıl boyunca günde 50 mg/gün E vitamini alan 2216 sigara içicisi arasında yapılan başka bir çalışmada, E vitamini replasmanının yaşlı erkeklerde pnömoni insidansının %69 azaldığı bildirilmiştir (47).

Yaşlılarda zamanla immunitenin kötüleşmesiyle, enfeksiyona yatkınlık arttığından (43), COVID-19'a karşı potansiyel faydaları için E vitamini araştırmaya değer bir konudur. Aslında, C ve E vitamin kombinasyonunun, Covid-19'un kardiyak komplikasyonları için yararlı bir antioksidan etkisi olabileceği öne sürülmüştür (48). Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) Diyet Referans Alım (DRI)'a göre sağlıklı yetişkinler için E vitamini günlük alım miktarı 15 mg/gün olarak belirtilmiştir (tolere edilebilir üst alım seviyesi 1000 mg/gün) (49). E vitamini, COVID-19 enfeksiyonuna karşı potansiyel olarak yararlı bir besin olarak önerilmiş olsa da şu anda yararlı bir dozaj fikir birliği yoktur (43,50).

Çinko

Yetişkinlerde ve çocuklarda yüksek doz çinkonun (> 75 mg/gün) verilmesi soğuk algınlığı süresinde kısaltmaya yol açabileceği belirtilmiştir (51). Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda özellikle düşük doz çinkonun (10-20 mg/gün) pnömoni olan çocuklarda anlamlı bir tedavi süresinde kısaltma göstermemiştir (52-54).

Çinko, NK hücrelerinin sitotoksik aktivitesini artırma potansiyeline sahiptir ve NK enfekte hücreleri öldürdüğünde, hücre içindeki mikroorganizmalar açığa çıkar ve bu bölgelere göç eden nötrofiller ve makrofajlar tarafından fagosite yolu ile yok edilir. Çinko, özellikle IgG olmak üzere antikor üretiminde yer almasının yanında, çeşitli yollarla anti-inflamatuvar ajan gibi görev yapmaktadır. Çinko eksikliğinde T hücrelerinin proliferasyonu ve etkinliğinde bozulmalar gözükmemektedir (54,55). Çinko eksikliği, özellikle yaşlı popülasyonda çok yaygındır ve klinik belirtilerin siliik olması nedeniyle tanıda zorluklar vardır (56,57). Bu önerilen değerler farklılık gösterir, Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH)/ Diyet Referans Alımları (DRI) yetişkinler için önerilen alım miktarı erkek-

lerde 11 mg/gün, kadınlarda 8 mg/gün olarak önerilmektedir. Bununla birlikte, bağırsak emilimi, ilaç etkileşimleri gibi bazı yaşla ilgili faktörler, çinkonun aktivitesini bozabilir. Çinko takviyesi, kandaki ölçülen çinko eksikliği, düşük beslenme alımı ve ilgili hastalıklar göz önünde bulundurularak bireysel olarak değerlendirilmelidir. Farklı dozlar ve sürelerle çinko desteğini değerlendiren çalışmalara göre, 20-40 mg/gün, güvenli ve etkili bir dozaj gibi görünmektedir. Bu değerler üzerinde fikir birliği bulunmadığını belirtmektedir (57,58).

2010 yılında SARS coronavirus üzerine yapılan hücre kültür çalışmasında çinko iyonları ile birlikte çinko-iyonofor pyrithione kombinasyonu eklenmesinin, hücre içi virüs replikasyonunu etkili bir şekilde inhibe ettiği saptanmıştır (59). Soğuk algınlığı olarak adlandırılan solunum yolu enfeksiyonlarının %30 kadarı koronavirüse bağlı kaynaklanmaktadır (112). Çalışmalar, çinko uygulamasından sonra doza, bileşiğine ve ilk semptomlardan sonraki başlama süresine bağlı olarak hastalığın semptom şiddetinde azalma, soğuk algınlığı insidansı ve süresinde azalma gösterilmiştir (60-62). En önemlisi, çocuklarda çinko takviyesi, gelişmekte olan ülkelerde pnömoni bağlı mortalitede %15 ve morbiditede ise %19'luk bir düşüş saptanmış olmasıdır (63).

Çinkonun anti-inflamatuvar ve antioksidatif özelliklerine ait net bulgular vardır (62,64). Ayriyeten, çinko eksikliği, özellikle akciğerlerde yüksek proinflamatuvar mediyatör seviyesi ve artan reaktif oksijen türleri (ROS) ile ilişkilidir ve genellikle çinko takviyesi ile geri döndürülebilir (62). Çinko eksikliği olan kemirgenlerde lenfopeni görülmekte ve çinko takviyesi ile düzelmektedir. Çinkonun mukosilyer temizlenmede etkili olması hem virüsün temizlenmesini sağlamada hemde bakterilerin sekonder enfeksiyonayol açmasına engel olabilmektedir. Ayriyeten doku bariyer sağlığını artırarak virüsün vücuda girişine engel olabilmektedir (62).

PROBİYOTİKLER

İnsan bağırsak mikrobiyotası, yerleşik 1014 adet bakteriler, arkeabakteriler, virüsler ve mantarlardan oluşur (65). Sağlıklı bireylerde bağırsak bakterileri özellikle şu dört filiaya aittir, bunlar Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria ve Bacteroidetes dir (66). Bu mikroplar insanlardan habitat (yaşam ortamı) ve besin alırken, konağa besin sindirimi gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonları düzenleyerek ve patojenlere karşı koruyucu immünite sağlayarak yardımcı olurlar. Bağırsak disbiozu olarak adlandırılan bağırsak

mikrobiyotasındaki değişiklikler, irritabil bağırsak hastalığı, tip 2 diyabet, depresyon, kardiyovasküler hastalık gibi, çeşitli hastalıklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (66). Sonuç olarak, bu değişiklikleri başlatan faktörlerin belirlenmesi önemlidir. Fareler üzerine yapılan bir çalışmada respiratuar sinsitiyal virüs (RSV), influenza virüs enfeksiyonu ve atenüe influenza virüs aşısı kullanılmış. Hem RSV hem de influenza virüs enfeksiyonu, bağırsak mikrobiyota çeşitliliğinde önemli ölçüde değişikliğe sebebiyet vermişken atenüe influenza virüs aşısı ise böyle bir etki gözlemlenmemiş. Buda viral akciğer enfeksiyonlarına sekonder bağırsak ortamının ve mikrobiyotasının değiştiğini ve bu değişikliklerin aşılama sırasında gözlemlenmediğini göstermektedir (67). Bir çalışmada insan bağırsağında Bacteroidetes ve Firmicutes baskınken, akciğerlerinde ise Bacteroidetes, Firmicutes ve Proteobacteria'nın baskın olduğu saptanmıştır (68). İlginç bir şekilde, bağırsak mikrobiyotası ve akciğer mikrobiyotası arasında "bağırsak-akciğer eksenini" olarak adlandırılan hayati bir karşılıklı haberleşmenin olduğunu gösterilmiştir (69). Bağırsak-akciğer ekseninin çift yönlü olduğu düşünülmektedir, yani endotoksinler, mikrobiyal metabolitler akciğeri kan yoluyla etkileyebilir ve akciğerlerde enfeksiyon meydana geldiğinde bağırsak mikrobiyotasının da etkileneceği bildirilmektedir (70). Bu, yeni SARS-Cov2 virüsünün bağırsak mikrobiyotası üzerinde etkiye sahip olabileceği bildirilmektedir.

Birçok deneysel ve klinik çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının sepsis ve ARDS patogeneğinde anahtar bir rol oynadığı ileri sürülmüştür (71). Bağırsak bakteri çeşitliliğinin kaybı disbiozise yol açabilir. Aslında, yaşlı insanlarda bağırsak mikrobiyotasının çeşidi daha azdır mesela *Bifidobacterium* gibi faydalı mikroorganizmalar daha az bulunmaktadır (66,72).

Çoğu probiyotikler, *Lactobacillus* ailesi (*Lactocaseibacillus*, *Lactiplantibacillus*, *Levilactobacillus*, *Ligilactobacillus*, *Limosilactibacillus*) veya *Bifidobacterium* ailesine ait olan laktik asit bakterileridir (73). Ayrıca, *Propionibacterium* ve *Bacillus* gibi diğer mikrobiyallerin bazı suşlarında probiyotik özelliklere sahip olduğu rapor edilmiştir. Geleneksel laktik asit bakterileri, uzun zamandır kullanılan güvenli bakterilerdir (74,75). Probiyotikler çoğunlukla diyet takviyeleri ve yoğurt gibi gıdalar şeklinde ağızdan tüketilir. Bu nedenle, asıl etki yerleri gastrointestinal sistemdir (76).

Probiyotiklerin, lokal immünite (bağırsak sağlığını ve bağırsak duvarı bütünlüğünü koruyarak) ve sistemik immünite (spesifik ve spesifik olmayan bağışıklık

sistemini güçlendirerek) gibi çeşitli sistemler aracılığıyla konak sağlığına birçok yararlı etkileri vardır. Probiyotiklerin kullanılması, virüs enfeksiyonu dâhil olmak üzere birçok durumlarda pozitif etkiye sahiptir (77). Probiyotikler, fagositik aktiviteyi artırarak konağın doğal bağışıklık sistemini düzenler ve lökositlerin mikrobisidal işlevini artırır (78). Doğal öldürücü (NK) hücrelerinin kandaki sayısı ve aktivitesini önemli ölçüde artırmaktadır (79). Probiyotikler iki farklı immünomodülatör etkileri vardır: biri, IL-12 üretimini aktive eden, NK, Th1 ve Th2 hücrelerini indükleyen, enfeksiyona karşı etkili olan immüno-stimülant etkidir; diğeri ise konağın adaptive immunitesi için Th2, B hücreleri ve monositler tarafından IL-10 ve Treg hücre aktivasyonunu indükleyen immünregülant etkidir (80).

Ventilatör ilişkili pnömoni gelişme riski yüksek, mekanik ventilasyon uygulanan 146 hastanın dâhil edildiği, prospektif, randomize, çift-kör bir çalışmada, çalışma grubuna rutin bakıma ek olarak günde iki kez enteral *Lactobacillus* probiyotik (n= 68), kontrol grubuna ise inert inülin bazlı plasebo (n= 70) verilmiş. Probiotik verilen grupta mikrobiyolojik olarak doğrulanmış VAP geliştirme olasılığı, plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğu saptanmıştır (p= 0.007) (81). Bununla birlikte, klinik çalışmaların meta-analizleri, probiyotiklerin spesifik etiyoloji bakılmaksızın üst solunum yolu hastalıklarında da faydalı olabileceğini göstermektedir (78).

PROPOLİS

Propolis, arılar tarafından bitki reçine ve sıvılarının toplanması ile elde edilen bir üründür. Tıpta dabu fitokimyasallar ekstrakte edilerek kullanılmaktadır (82). Propolisde bulunan quercetin, mirisetin ve kafeik asid gibi fitokimyasallar, İnsanlarda koronavirüsün inhibisyonu için umut vaat etmektedirler (83). Daha fazla propolis üreten kolonilerdeki arılar daha sağlıklıdır ve daha uzun yaşar (84).

Propolisin bileşimi, her bölgede bulunan bitki türlerine göre değişir. Bu sebeple değişkenlik göstermeyen, güvenli, farmasötik ilaçlarla minimum etkileşim gösteren standardize edilmiş propolis ürünleri geliştirilmiştir (85,86). Son yıllarda, propolisin antimikrobiyal (antiviral dâhil), antiinflamatuvar, immünomodülatör ve antioksidan etkilere sahip olduğu bildirilmektedir (84,87).

SARS-CoV-2, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'ye (ACE2) güçlü bir şekilde bağlanır, bu enzimi konakçı hücrede invazyon ve replikasyon için bir reseptör

olarak kullanır (88), hasara neden olur ve kişilerarası bulaşı artırır (89). ACE2 enziminin inhibisyonu, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı tedavi için önemli bir hedefdir (90). İn silico çalışmalarında, propolis türlerinin çoğunda %90'dan fazla ACE inhibisyonu sağladığı saptanmış ve Covid-19 tedavisi için iyi bir rekabetçi inhibitör ve koruyucu doğal madde kabul edilmektedir (84,89). Koronavirüs enfeksiyonu, enfeksiyonun ilk aşamalarında bağışıklık cevabını bozarak, viral replikasyonu kolaylaştırır. Bununla birlikte, COVID-19'un sonraki aşamalarında, akciğerlere ve diğer organlara büyük ölçüde zarar verebilecek aşırı bir enflamatuvar yanıt geliştirir. Tipik immüno-supresanlardan farklı olan propolis, hastalığın ilk aşamalarında immüno-supresyonun önlenmesine yardımcı olabilir ve daha sonraki aşamalarda, aşırı IL-6, IL-2 ve JAK inhibe ederek aşırı inflamatuvar yanıtı azaltabilir (91). COVID-19 hasarınının oluşmasında PAK1 anahtar görev almaktadır. PAK1 (RAC/CDC42 ile aktive olan kinaz 1), SARS-CoV-2 enfeksiyonuna immün yanıt olarak akciğerde aşırı artar ve sıklıkla ölümlü sonuçlanan sitokin fırtınasının kritik bir yolğadır. Propolisin bileşenleri olan kafeik asit ve esterinin PAK1'i inhibe edebilmektedir. PAK1 inaktivasyonu, potansiyel olarak koronavirüs patogenezi zayıflatabilir. B hücreleri ve T hücreleri, virüslere ve diğer patojenlere karşı spesifik antikorlar üreten lenfositlerdir ve PAK1 bunların bastırılmasına katkıda bulunur. PAK1 inhibitörleri olan propolis hem virüsle savaşmaya hem de normal bir bağışıklık cevabının oluşmasına yardımcı olabilir (84,92).

N-ASETYLSİSTEİNE (NAC)

NAC, L-sisteinin öncüsüdür, ROSu düzelterek, redoks ve inflamatuvar yanıtı düzenleyerek dolaylı olarak antioksidan özellikler sergilemektedir (93,94).

Mukolitik etkisi ile solunum yolları hastalıkları tedavisinde sık kullanılan bir ilaçtır. NACın in vitro olarak insan nötrofilleri tarafından yapılan nötrofil hücre dışı tuzakları oluşumunu inhibe eder (95). NAC'nin pro-oksidatif bir ortamda, T hücrelerinin immüno-supresyonunu önlediği gösterilmiş (96) ve bu nedenle Covid-19'da oluşan lenfopeni düzeltilir denmektedir. Çin'de yapılan, genellikle bakteri ve virüslerin neden olduğu toplum kökenli pnömoni olan 39 hastanın dahil edildiği, randomize kontrollü bir çalışmada, yüksek doz NAC verilmesi, oksidatif stres parametrelerini iyileşme, toplam antioksidan kapasitesinde artma ve inflamatuvar faktörleri azaltmaya sebep olduğu gözlemlenmiş ve yan etkide ortaya çıkmamıştır (97).

İnsanlarda solunum yolu hastalığında NAC kullanımını araştıran birçok klinik çalışmalar yapılmıştır. ARDS tedavisi için intravenöz NAC kullanılan randomize klinik çalışmaların bir meta-analizinde, NAC uygulaması yoğun bakım ünitelerinde yatış süresini azaltmasına rağmen kısa vadeli mortalitede bir değişiklik saptanmamıştır (98). İnsan üzerine yapılan çalışmalarda nebulize NAC arteriyel oksijen basıncını düzeltmekte ve pulmoner fibroz ve ARDS'yi gelişimini zayıflatmaktadır (99,100). Yaşlı bakım merkezini içeren bir çalışmada, oral NAC replasmanının influenza için profilaktik ve terapötik olarak incelenmiş. Altı ay boyunca günde 1200 mg verilen grubta daha az grip ve grip benzeri atak saptanmış, hastalık şiddetinde azalma ve yataktakalış süresinde kısalma olduğu belirtilmiştir (101).

Mekanik ventile edilen randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, günde 1200 mg nazogastrik NAC verilen hasta grubunda VAP geliştirme olasılığı daha düşük ve hastanede ve YBÜ'de kalış süreleri daha kısa saptanmıştır. Ek olarak, VAP'dan tam iyileşme insidansı NAC grubunda daha yüksek bulunmuştur (102). Ciddi Covid-19 vakalarında da ventilatör ihtiyacı yaygındır ve tüm vakaların yaklaşık %3'ü invaziv mekanik ventilasyon gerektirir (100). Covid-19 hastalarında NAC faydalı olabilir ve çalışmalar hala sürmektedir.

EKİNEZYA

Yakın tarihli bir rapora göre, Çin'de Covid-19 hastalarının %85'inden fazlası geleneksel Çin tıp tedavisi almış (103). Ekinezya bitkileri ise geleneksel olarak Kuzey Amerika'da soğuk algınlığı ve grip semptomlarının önlenmesi ve tedavisi için kullanılmakta iken son zamanlarda dünya genelinde yaygın olarak kullanılan bir tıbbi bitki haline gelmiştir (104). Geleneksel olarak sepsise karşı kullanılmışlar ve in vitro koşullarda doğrudan antiviral etkiler ve ayrıca makrofajlar ve NK hücreleri üzerinde düzenleyici etkiler göstermişlerdir. İn vitro çalışmalarda doğrudan antiviral etkileri belirtilmektedir. Bu da ekinezyanın immüno-modülatör özelliklerini tanımlamaktadır (103,105). Sitokin seviyeleri üzerinde önemli etkiler olması sitokin fırtınasına etkisi olabileceğini düşündürmektedir (106).

Echinacea purpurea özütü olan Echinaforce® in vitro influenza A ve B, RSV, parainfluenza virüsü ve herpes simpleks virüsünün infektivitesini geniş ölçüde inhibe ettiği gösterilmiştir (107,108). Yapılan başkibir in vitro çalışmada solunum hücresi kültürü sisteminde, önceden SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, MERS-CoV,

HCoV-229E damlacıklarına maruz bırakılan solunum epiteline, doğal ekinezya bitkisinin çiçek yaprakları ve kökü içeren 50 µg/mL Echinaforce® uygulandığında virüslerin inaktive olduğunu göstermesi bu önceki bulguları desteklemektedir. Aynı çalışmada, HCoV-229E enfeksiyonu doğrudan echinacea purpurea maruziyetten sonra tekrar yıkama ile geri döndürülemezdir (107). Gözlenen bu etki, muhtemelen viral zarf gibi viral bileşenlerin kalıcı bir hasarından dolayı olabileceği belirtilmiştir (109). Farklı Ekinezya özleri aynı etkiyi göstermeyebilir ve bu konuda ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Martin Giménez VM, Inserra F, Tajer CD, et al. Lungs as target of COVID-19 infection: Protective common molecular mechanisms of vitamin D and melatonin as a new potential synergistic treatment. *Life Sci* 2020;254:117808.
2. 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;12:1181. doi: 10.3390/nu12041181.
3. Arora SK, McFarlane SI. The case for low carbohydrate diets in diabetes management. *Nutr Metab (Lond.)* 2005;2:16.
4. Iddir M, Brito A, Dingo G, et al. Strengthening the immune system and reducing inflammation and oxidative stress through diet and nutrition: Considerations during the COVID-19 crisis. *Nutrients*. 2020;12:1562. doi: 10.3390/nu12061562.
5. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr* 2020;39:1631-8.
6. Harbige, L.S. Fatty acids, the immune response, and autoimmunity: A question of n-6 essentiality and the balance between n-6 and n-3. *Lipids* 2003;38:323-41.
7. Mozaffarian D, Pischon T, Hankinson SE, et al. Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women. *Am J Clin Nutr* 2004;79:606-12.
8. George SM, Neuhouser ML, Mayne ST, et al. Postdiagnosis diet quality is inversely related to a biomarker of inflammation among breast cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2010;19: 2220-28.
9. O'Keefe JH, Gheewala NM, O'Keefe JO. Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health. *J Am Col. Cardiol* 2008; 51: 249-55.
10. Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006;295:1681-7.
11. Liu S, Manson JE, Buring JE, et al. Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 2002;75: 492-8.
12. Egge G, Dixon J. Should obesity be the main game? Or do we need an environmental makeover to combat the inflam-

10. Covid-19'da Destek Tedavisi

- matory and chronic disease epidemics? *Obes Rev* 2009; 10: 237-49.
13. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients* 2017; 9:1211.
 14. 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: 236.
 15. Huang Z, Liu Y, Qi G, et al. Role of Vitamin A in the Immune System. *J Clin Med* 2018;7: 258.
 16. Chen H, Zhuo Q, Yuan W, et al. Vitamin A for preventing acute lower respiratory tract infections in children up to seven years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Cd006090.
 17. Brown N, Roberts C. Vitamin A for acute respiratory infection in developing countries: A meta-analysis. *Acta Paediatr* 2004;93:1437-42.
 18. May JM, Harrison FE. Role of vitamin C in the function of the vascular endothelium. *Antioxid Redox Signal* 2013; 19: 2068-83.
 19. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients* 2017; 9: 1211.
 20. Infusino F, Marazzato M, Mancone M, et al. Diet supplementation, probiotics, and nutraceuticals in SARS-CoV-2 infection: A scoping review. *Nutrients* 2020; 12: 1718.
 21. Shaik-Dasthagirisahab YB, Varvara G, Murmura G, et al. Role of vitamins D, e and C in immunity and inflammation. *J Biol Regul Homeost Agents* 2013; 27: 291-5.
 22. Spoelstra-De Man AME, Elbers PWG, Oudemans-Van Straaten HM. Vitamin C: Should we supplement? *Curr Opin Crit Care* 2018; 24: 248-55.
 23. Kim TK, Lim HR, Byun JS. Vitamin C supplementation reduces the odds of developing a common cold in Republic of Korea Army recruits: Randomised controlled trial. *BMJ Mil Heal* 2020.
 24. Fisher BJ, Seropian IM, Kraskauskas D, et al. Ascorbic acid attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Crit Care Med* 2011; 39: 1454-60.
 25. Fisher BJ, Kraskauskas D, Martin EJ, Farkas D, Wegelin JA, Brophy D, Ward KR, Voelkel NF, Fowler AA, Natarajan R. Mechanisms of attenuation of abdominal sepsis induced acute lung injury by ascorbic acid. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012;303: 20-32.
 26. Carr AC, Rosengrave PC, Bayer S, et al. Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes. *Crit Care* 2017; 21: 300.
 27. Liu F, Zhu Y, Zhang J, et al. Intravenous high-dose vitamin C for the treatment of severe COVID-19: Study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open* 2020;10: e039519.
 28. Pike JW, Christakos S. *Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone*. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46: 815-43.
 29. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev*. 2016;96(1):365-408.
 30. Vyas N, Kurian SJ, Bagchi D, et al. Vitamin D in prevention and treatment of COVID-19: current perspective and future prospects. *J Am Coll Nutr* 2020;1- 14. <https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1806758>.
 31. Li Y, Ding S. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of mortality in adult patients with sepsis: A meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2020;20(1):189.
 32. Pike JW, Meyer MB, Benkusky NA, et al. Genomic Determinants of Vitamin D-Regulated Gene Expression. *Vitam Horm* 2016;100:21-44.
 33. Cheng JB, Motola DL, Mangelsdorf DJ, Russell DW. De-orphanization of cytochrome P450 2R1: A microsomal vitamin D 25-hydroxylase. *J Biol Chem* 2003; 278: 38084-93.
 34. Lanham-New SA, Webb AR, Cashman KD et al. Vitamin D and SARS-CoV-2 virus/COVID-19 disease. *BMJ Nutr Prev Heal BMJ* 2020;bmjnph-2020-000089.
 35. Hastie CE, Pell JP, Sattar N. Vitamin D and COVID-19 infection and mortality in UK Biobank. *Eur J Nutr*. 2020.
 36. Lau FH, Majumder R, Torabi R, et al. Vitamin D insufficiency is prevalent in severe COVID-19 [e-pub ahead of print]. *medRxiv*2020;15.
 37. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, et al. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID19 infection: an Israeli population-based study. *FEBS J* 2020;287: 3693-702.
 38. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, et al. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. *JAMA Netw*. 2020; 19722.
 39. Panagiotou G, Tee SA, Ihsan Y, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalized with COVID-19 are associated with greater disease severity. *Clinical Endocrinology* 2020;93:508-11.
 40. Daneshkhan A, Agrawal V, Eshein A, et al. The possible role of vitamin D in suppressing cytokine storm and associated mortality in COVID-19 patients. *MedRxiv* 2020;04.08.20058578.
 41. National Heart L et al. Early high-dose vitamin D3 for critically ill, vitamin D-deficient patients. *N Engl J Med* 2019;381(26):2529-40.
 42. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356: i6583.
 43. Zabetakis I, Lordan R, Norton C, Tsoupras A. COVID-19: the inflammation link and the role of nutrition in potential mitigation. *Nutrients* 2020;12:1466.
 44. Lee GY, Han SN. The role of vitamin E in immunity. *Nutrients* 2018;10: 1614.
 45. Wu D, Meydani SN. Vitamin E, immunity, and infection. In *Nutrition, Immunity, and Infection*; CRC Press: Boca Raton FL USA 2017; pp. 197-212.
 46. Neupane B, Walter SD, Krueger P, et al. Predictors of in-hospital mortality and re-hospitalization in older adults with community-acquired pneumonia: A prospective cohort study. *BMC Geriatr* 2010;10: 22.

47. Hemilä H. Vitamin E administration may decrease the incidence of pneumonia in elderly males. *Clin Interv Aging* 2016;11: 1379-85.
48. Wang J-Z, Zhang R-Y, Bai J. An anti-oxidative therapy for ameliorating cardiac injuries of critically ill COVID-19-infected patients. *Int J Cardiol*. 2020.
49. Krinsky NI, Beecher G, Burk R, et al. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids; A Report of the Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Institute of Medicine; The National Academies Press: Washington, DC, USA, 2000.
50. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol* 2020;92: 479-90.
51. Hemilä H. Zinc lozenges may shorten the duration of colds: A systematic review. *Open Respir Med J* 2011;5: 51-8.
52. Tie HT, Tan Q, Luo MZ, et al. Zinc as an adjunct to antibiotics for the treatment of severe pneumonia in children < 5 years: A meta-analysis of randomised-controlled trials. *Br J Nutr* 2016;115:807-16.
53. Das RR, Singh M, Shafiq N. Short-term therapeutic role of zinc in children < 5 years of age hospitalised for severe acute lower respiratory tract infection. *Paediatr Respir Rev* 2012; 13:184-91.
54. 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.
55. Vignesh Jr KS, Deepe GS. Immunological orchestration of zinc homeostasis: the battle between host mechanisms and pathogen defenses. *Arch Biochem Biophys* 2017;611:66e78
56. Maywald M, Wessels I, Rink L. Zinc signals and immunity. *Int J Mol Sci* 2017;18:2222.
57. de Almeida Brasiel PG. The key role of zinc in elderly immunity: A possible approach in the COVID-19 crisis. *Clin Nutr ESPEN* 2020;38: 65-6.
58. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients* 2017;6: 624.
59. te Velthuis AJ, van den Worm SH, et al. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog* 2010;6(11): e1001176
60. Hemilä H. Zinc lozenges and the common cold: a meta-analysis comparing zinc acetate and zinc gluconate, and the role of zinc dosage. *JRSM Open*2017; 8:2054270417694291.
61. Wang MX, Win SS, Pang J. Zinc supplementation reduces common cold duration among healthy adults: A systematic review of randomized controlled trials with micronutrients supplementation. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;8:86-9.
62. Wessels I, Rolles B, Rink L. The potential impact of zinc supplementation on COVID-19 pathogenesis. *Front Immunol* 2020; 11: 1712.
63. Yakoob MY, Theodoratou E, Jabeen A, et al. Preventive zinc supplementation in developing countries: impact on mortality and morbidity due to diarrhea, pneumonia and malaria. *BMC Public Health*2011; 11(Suppl. 3):S23.
64. Wessels I, Maywald M, Rink L. Zinc as a gatekeeper of immune function. *Nutrients* 2017; 9:1286.
65. Gill SR, Pop M, DeBoy RT, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006; 312: 1355-9.
66. Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19: possible link and implications. *Virus Res* 2020;285:198018.
67. Groves HT, Cuthbertson L, James P, et al. Respiratory disease following viral lung infection alters the murine gut microbiota. *Front Immunol* 2018;9:182.
68. Zhang D, Li S, Wang N, et al. The cross-talk between gut microbiota and lungs in common lung diseases. *Front. Microbiol*2020;11: 1-14.
69. Keely S, Talley NJ, Hansbro PM. Pulmonary-intestinal cross-talk in mucosal inflammatory disease. *Mucosal Immunol* 2012;5:7-18.
70. Dumas A, Bernard L, Poquet Y, et al. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell. Microbiol* 2018;20:12966.
71. Dickson RP, Arbor A. The microbiome and critical illness. *Lancet RespirMed* 2017;4 (1),59-72.
72. Nagpal R, Mainali R, Ahmadi S, et al. Gut microbiome and aging: physiological and mechanistic insights. *Nutr. Healthy Aging* 2018;4;(4), 267-285.
73. Zheng J, Wittouck S, Salvetti E, et al. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2020; 70: 2782-858.
74. Lehtoranta L, Latvala S, Lehtinen MJ. Role of Probiotics in Stimulating the Immune System in Viral Respiratory Tract Infections: A Narrative Review. *Nutrients* 2020;12: 3163.
75. Tapiovaara L, Lehtoranta L, Poussa T, et al. Absence of adverse events in healthy individuals using probiotics—Analysis of six randomised studies by one study group. *Benef. Microbes* 2016;7:161-9.
76. Pot B, Foligné B, Daniel C, Grangette C. Understanding immunomodulatory effects of probiotics. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2013;77: 75-90.
77. Kanauchi O, Andoh A, AbuBakar S, Yamamoto N. Probiotics and paraprobiotics in viral infection: clinical application and effects on the innate and acquired immune systems. *Curr Pharm Des* 2018;24:710- 717
78. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2): 9.
79. Grudzien M, Rapak A. Effects of natural compounds on NK cell activation. *J Immunol Res* 2018:4868417.
80. Sundararaman A, Ray M, Ravindra PV, et al. Role of probiotics to combat viral infections with emphasis on COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020;1:16.
81. Morrow LE, Kollef MH, Casale TB. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: A blinded, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 1058-64.
82. Pereira RJ, Nascimento GNL, Gratao LHA, Pimenta RS. The risk of COVID-19 transmission in favelas and slums in Brazil, *Public Health* 2020;183: 42-43.

83. Mani JS, Johnson JB, Steel JC, et al. Natural product-derived phytochemicals as potential agents against coronaviruses: A review, *Virus Res* 2020;284:197989.
84. Berretta AA, Silveira MAD, Condor Capcha, JM, De Jong D. Propolis and its potential against SARS-CoV-2 infection mechanisms and COVID-19 disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2020; 131:110622.
85. Zaccaria V, Garzarella EU, Di Giovanni C, et al. Multi Dynamic Extraction: An Innovative Method to Obtain a Standardized Chemically and Biologically Reproducible Polyphenol Extract from Poplar-Type Propolis to Be Used for Its Anti-Infective Properties, *Materials* 2019;12: (22) 3746.
86. Cusinato DAC, Martinez EZ, Cintra MTC, et al. Evaluation of potential herbal-drug interactions of a standardized propolis extract (EPP-AF(R)) using an in vivo cocktail approach, *J Ethnopharmacol* 2019;245: 112174.
87. Berretta AA, Nascimento AP, Bueno PC, et al. Propolis standardized extract (EPP-AF(R)), an innovative chemically and biologically reproducible pharmaceutical compound for treating wounds, *Int J Biol Sci* 2012;8 : (4) 512-21.
88. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271-80.
89. Güler HI, Tatar G, Yildiz O, et al. Investigation of potential inhibitor properties of ethanolic propolis extracts against ACE-II receptors for COVID-19 treatment by Molecular Docking Study, *ScienceOpen Preprints* 2020.
90. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Perez-Quilis C, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Antihypertensives (Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) in Coronavirus Disease 2019. *Mayo Clin Proc* 2020; 95: 1222-30,
91. Nile SH, Nile A, Qiu J, et al. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons, *Cytokine Growth F R* 2020;53: 66-70,
92. Maruta H, He H, PAK1-blockers: Potential Therapeutics against COVID-19, *Med Drug Discov* 2020;6:100039.
93. Lee PH, Hong J, Jang A-S. N-acetylcysteine decreases airway inflammation and responsiveness in asthma by modulating claudin 18 expression. *Korean J Intern Med* 2020;35(5):1229-37.
94. Andreou A, Trantzsa S, Filippou D, et al. COVID-19: The potential role of copper and N-acetylcysteine (NAC) in a combination of candidate antiviral treatments against SARS-CoV-2. *In Vivo* 2020;34:(3 Suppl):1567-88.
95. Kirchner T, Hermann E, Moller S, et al. Flavonoids and 5-aminosalicylic acid inhibit the formation of neutrophil extracellular traps. *Mediat Inflamm* 2013; 710239.
96. Liang J, Jahraus B, Balta E, et al. Sulforaphane inhibits inflammatory responses of primary human T-cells by increasing ROS and depleting glutathione. *Front Immunol* 2018; 9: 2584.
97. Schonrich G, Raftery MJ, Samstag Y. Devilishly radical NETWORK in COVID-19: Oxidative stress, neutrophil extracellular traps (NETs), and T cell suppression. *Adv Biol Regul* 2020;77:100741.
98. Zhang Y, Ding S, Li C, et al. Effects of N-acetylcysteine treatment in acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Exp Ther Med* 2017;14:2863-8.
99. Masoompour SM, Anushiravani A, Tafaraj Norouz A. Evaluation of the effect of nebulized N-acetylcysteine on respiratory secretions in mechanically ventilated patients: randomized clinical trial. *Iran J Med Sci* 2015;40:309-15.
100. Poe FL, Corn J. N-Acetylcysteine: A potential therapeutic agent for SARSCoV-2. *Med Hypotheses* 2020;143:109862.
101. De Flora S, Grassi C, Carati L. Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment. *Eur Respir J* 1997;10:1535-41.
102. Sharafkhan M, Abdolrazaghejad A, Zarinfar N, et al. Safety and efficacy of N-acetyl-cysteine for prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: A randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Med Gas Res* 2018;8:19-23.
103. Hensel A, Bauer R, Heinrich M, Spiegler V, Kayser O, Hempel G, et al. (2020). Challenges at the Time of COVID-19: Opportunities and Innovations in Antivirals from Nature. *Planta Med.* 86, 659-664. doi: 10.1055/a-1177-4396
104. Barrett B. Medicinal properties of Echinacea: A critical review. *Phytomedicine.* 2003;10(1):66-86.
105. Pleschka S, Stein M, Schoop R, Hudson JB. Anti-viral properties and mode of action of standardized Echinacea purpurea extract against highly pathogenic avian influenza virus (H5N1, H7N7) and Swine-Origin H1N1 (S OIV). *Virology* 2009;6: 197.
106. Kembuan G, Lie W, Tumimomor A, Potential usage of immune modulating supplements of the Echinacea genus for COVID-19 infection, *Int. J. Med. Rev. Case Rep.* 4 (2020) 1, doi:http://dx.doi.org/10.5455/ijmrcr.immunomodulating-supplements-echinacea-genus-covid-19-infection Reports in Clinical Medicine and.
107. Signer J, Jonsdottir HR, Albrich WC, Strasser M, Züst R, Ryter S, et al. In vitro virucidal activity of Echinaforce®, an Echinacea purpurea preparation, against coronaviruses, including common cold coronavirus 229E and SARS-CoV-2. *Virology Journal* 17, 136, 2020
108. Pleschka S, Stein M, Schoop R, Hudson JB. Anti-viral properties and mode of action of standardized Echinacea purpurea extract against highly pathogenic avian influenza virus (H5N1, H7N7) and swine-origin H1N1 (S-OIV). *Virology* 2009;6:197.
109. Aucoin M, Cooley K, Saunders PR, Carè J, Anheyer D, Medina DN, Cardozo V, Remy D, Hannan N, Garber A, 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. in Press.