

20. COVID-19’da vitaminler, asetil salisilik asit, glutatyon ve çinkonun COVID-19’dan korunma ve tedavideki yeri

Prof. Dr. Yeşim Tunçok, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, yesim.tuncok@deu.edu.tr

Dr. Canet İnir, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, canetbalaban@hotmail.com

COVID-19 tedavisinde henüz etkililiği ve güvenliliği kanıtlanan bir ilaç ya da aşının olmaması, besin ve vitamin takviyeleri ile asetil salisilik asidin hastalıktan korunma ve tedavideki yeri konusunu gündeme getirmiştir. Bununla birlikte, bu ajanların COVID-19’dan korunma ve tedavisindeki etkililiğini araştıran klinik çalışmaların kanıt derecesi oldukça düşük ve yan tutma (bias) riskleri yüksektir. Kanıta dayalı tıp kapsamında kanıt kalitesinin en yüksek olduğu sistematik derleme ya da meta-analizlerin sayısı da çok azdır. Ayrıca, mevcut sistematik derlemelerde analiz edilen klinik çalışmalar, randomize kontrollü çalışmalardan çok prospektif (ileriye yönelik) gözlemsel çalışmalar, olgu serileri ya da retrospektif (geriye yönelik) tanımlayıcı çalışmalardan oluşmaktadır.

Bu görüş raporunda; vitaminler, asetil salisilik asit, glutatyon/N-asetil sistein ve çinkonun COVID-19’dan korunma ve tedavisindeki yeri, varolan kısıtlı sayıdaki bilimsel çalışma ışığında tartışılmıştır.

Vitaminler ve COVID-19

COVID-19 tedavisinde vitaminlerin etkililiklerinin değerlendirildiği bir sistematik derlemede, A ve E vitaminlerinin antioksidan, immünomodülatör ve lokal parakrin sinyalleri güçlendirme özellikleri yoluyla COVID-19 tedavisinde yararlı olabilecekleri belirtilmektedir^[1]. Viral enfeksiyonlarda dengeli beslenmenin yerinin araştırıldığı bir başka sistematik derlemeye, 13’ü vitamin, 8’i mineral, 18’i besin ve 4’ü probiyotiklerle ilgili olan 43 araştırma dahil edilmiştir. Bu derlemeye göre, özellikle eksikliklerinin görüldüğü topluluklarda A ve D vitaminlerinin potansiyel yararı olduğu, selenyum ve çinkonun immunomodülatör etki gösterdiği belirtilmektedir. Bir viral enfeksiyon olan SARS-CoV-2 enfeksiyonunda da bu takviyelerin yararlı olabileceği iddia edilmektedir^[2]. Bir kohort çalışmada, COVID-19 enfeksiyonu geçiren yaşlı hastalar arasında magnezyum, D vitamini ve B12 vitamini kombinasyonu kullananların kullanmayanlara göre daha az oksijen desteği ve/veya yoğun bakım ihtiyacı olduğu gösterilmiştir^[3]. Bir başka çalışmada ise magnezyum eksikliğinin aktif D vitamini eksikliği ve hipopotasemiye neden olarak COVID-19’un klinik seyrini kötüleştirdiği iddia edilmektedir. Bu nedenle, hastaların magnezyum düzeyleri izlenerek eksiklik durumunda magnezyum takviyesinin yararlı olabileceği belirtilmektedir^[4].

D vitamini ve COVID-19

COVID-19'un seyrini etkileyen hastalıklar, inflamasyon, yaşlanma ve bağışıklık üzerine etkileri olduğu düşünülen D vitamininin, normal sınırlar içinde olmasının COVID-19'dan korunmada etkili olabileceği ileri sürülmektedir. COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda D vitamini eksikliği prevalansının araştırıldığı bir metaanalizde, hastalığı ağır geçirenlerde orta düzeyde geçirenlere göre vitamin D eksikliğinin daha fazla gözlemlendiği belirtilmektedir. Aynı çalışmada D vitamini eksikliği ile hastalığın ciddiyeti arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, metanalize alınan 21 çalışmanın gözlemsel kohort, olgu serileri ve retrospektif çalışmalardan oluşması, randomize kontrollü çalışma içermemesinin yanısıra çalışma tasarımlarında yan tutma (bias) riskinin %74 olması dikkat çekicidir [5].

Bir başka derlemede, D vitamini düzeyinin COVID-19'a bağlı mortalite oranını (16 çalışma) ve hastalık ciddiyetini (8 çalışma) öngörmede kullanılabileceği iddia edilmektedir. Olası D vitamini eksikliğinin profilaktik olarak düzeltilmesinin COVID-19 pandemisi döneminde güvenli olduğu belirtilmiştir. Günde 2000 UI D vitamini takviyesinin, güneş ışığını az alan tüm populasyonlarda kullanılmasının hayat kurtarıcı olabileceği ve beraberinde potansiyel bir zarar yaratmayacağı vurgulanmaktadır [6].

Tasarımında kısıtlılıklar bulunan ve randomize olmayan bir girişimsel klinik çalışmada COVID-19 tanısı nedeniyle hastanede yatan 77 geriyatrik hasta gönüllü dahil edilmiş ve üç gruba ayrılmıştır. Son bir yıl içinde D vitamini takviyesi almış olan hasta gönüllüler grup 1, COVID-19 tanısı aldıktan sonra D vitamini takviyesine başlanmış hasta gönüllüler grup 2, hiç D vitamini takviyesi almayan hasta gönüllüler grup 3'e alınmıştır. Geriyatrik hastalarda düzenli D vitamini takviyesinin almayanlara göre COVID-19'da daha hafif klinik seyir ve daha yüksek sağ kalımla sonuçlandığı gösterilmiştir [7].

27.11.2020 tarihi itibarıyla COVID-19'da D vitamininin etkililiğini araştıran clinicaltrials.gov'da tanımlanmış 18'i randomize kontrollü, 42 adet girişimsel klinik araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmaların 20'sinde hasta alımına devam edilmekte olup henüz sonuçlanmamıştır[8].

C vitamini ve COVID-19

Metabolik ihtiyaçlar nedeniyle akut enfeksiyon döneminde serum ve lökositlerde vitamin C seviyelerinin azalması nedeniyle yüksek dozda C vitamini tedavisi ile bu eksiklikleri yerine koymanın COVID-19 tedavisinde potansiyel tedavi seçeneği olacağı iddia edilmektedir [9]. Bununla birlikte, bir sistematik derlemede COVID-19 tedavisinde C vitamini kullanımı ile ilgili 13'ü randomize kontrollü klinik araştırma olan 20 klinik araştırma incelenmiş ancak kullanımını destekleyen ya da karşı çıkan bir sonuca ulaşamamıştır[10].

Gözlemsel çalışmalarda ağır COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda C vitamini düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, C vitamini düzeyinin düşük olduğu topluluklarda aynı zamanda

COVID-19 risk faktörlerinin de fazla olması nedeniyle, kronik C vitamini eksikliği görülen topluluklarla yapılan araştırmalarda, etki olduğundan daha yüksek çıkabilmektedir. Güvenli, düşük maliyetli, üretimi ve uygulaması kolay olan C vitamini ile ilgili kesin bir sonuç için daha büyük örneklem büyüklüğüne sahip randomize kontrollü klinik araştırmaların sonuçlarının beklenmesi gerekmektedir^[11].

İntravenöz C vitamini monoterapisinin COVID-19 tedavisindeki yerini araştıran ancak henüz sonuçlanmayan birçok randomize kontrollü çalışmalar bulunmaktadır. 27.11.2020 tarihi itibariyle, C vitamininin COVID-19'den korunma ve tedavisindeki etkililiğini araştıran, clinicaltrials.gov'da tanımlanmış, 14' randomize kontrollü 39 adet girişimsel klinik araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmaların 14'nde hasta gönüllü alımına devam edilmektedir ^[12].

Asetil salisilik asit ve COVID-19

COVID-19, hiperkoagülasyon ve ağır hastalık geçirenlerde artmış tromboz riski ile seyreden bir enfeksiyondur. Asetilsalisilik asit (ASA) hem antiinflamatuvar hem de antitrombotik etki göstermektedir. Ayrıca, asetilsalisilik asitin antiviral etkinliği olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır. ASA kullanımının COVID-19'da mekanik ventilasyon, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite üzerine etkilerinin incelendiği retrospektif kohort çalışmada, hasta gönüllülerde mekanik ventilasyon ve yoğun bakım ihtiyacında azalma görüldüğü belirtilmiştir. Ancak bu bulguları destekleyecek daha gl randomize kontrollü çalışmalar gerekmektedir^[13]. Asetilsalisilik asitin kanama riskini arttırmasının yanısıra özellikle çocuklarda ciddi karaciğer ve beyin hasarına neden olan Reye's sendromuna neden olabileceği unutulmamalıdır ^[14].

27.11.2020 tarihi itibariyle, asetil salisilik asidin COVID-19 tedavisindeki etkililiğini araştıran, clinicaltrials.gov'da tanımlanmış, 12 adet girişimsel klinik araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmaların 7'sinde hasta gönüllü alımına devam edilmekte olup 3' sonuçlanmıştır ancak kullanımını destekleyen ya da karşı çıkan bir sonuca ulaşılamamıştır ^[15].

Glutasyon, n-asetil sistein ve COVID-19

COVID-19'un morbidite ve mortalitesi çoğunlukla inflamatuvar immun yanıt sonucu sitokin fırtınası ve hiperkoaglasyona bağlıdır. Artmış interlökin 6 (IL-6), tümör nekroz faktör α (TNF- α) ile azalmış interferon α ve interferon β (IFN- α , IFN- β) düzeyleri, hastalığın ilerlemesine neden olan şiddetli oksidatif stresin nedenleridir. Glutasyonun insan immun yetmezlik virüsü (HIV) ve tüberküloz hastalarında IL-6 düzeylerini düşürmesi ile viral replikasyonu inhibe ettiğine ilişkin kanıtlardan yola çıkılarak lipozomal glutasyonun COVID-19 tedavisinde yararlı olabileceği iddia edilmektedir ^[16]. Ayrıca, indirgenmiş glutasyonun nc molekülü olan N-asetilsistein'in (NAC) oksidatif stres ile ilişkili olan

hastalıklarda yararlı olabileceğinden yola çıkılarak COVID-19 tedavisinde yeri olabileceği de ileri sürülmektedir ^[17].

Bir olgu raporunda, glutatyonun vücutta tükenmesine neden olan glikoz-6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olan, şiddetli COVID-19 enfeksiyonu geçiren bir hastaya, hidrosiklorokin ile birlikte yüksek doz intravenöz NAC tedavisi verildiği belirtilmiştir. NAC'in G6PD eksikliği nedeniyle beklenen hemolizin gelişmesinin yanısıra karaciğer enzimleri, C reaktif proteini (CRP) ve ferritin düzeylerinin yükselmesini inhibe ettiği, hastanın oksijen desteği ihtiyacını ortadan kaldırdığı ve tam iyileşme sağladığı raporlanmıştır. G6PD eksikliği olmayan ancak solunum desteği alan 9 hasta gönüllüye daha uygulanan NAC tedavisi sonucunda toplam 10 hastadan 9'unda klinik iyileşme, CRP ve ferritin düzeylerinde azalma görüldüğü bildirilmiştir ^[18]. 27.11.2020 tarihi itibarıyla, NAC'ın COVID-19 tedavisinde etkililiğini araştıran, clinicaltrials.gov'da tanımlanmış 10 adet girişimsel klinik araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmaların dördünde hasta alımına başlanmış olup henüz sonuçlanmamıştır ^[19].

Çinko ve COVID-19

Çinko, insan ve virüs proteinlerinde bulunan esansiyel bir elementtir. Demirden sonra insan vücudunda en çok bulunan element olan çinko birçok metabolik yolda, DNA sentezi ve RNA transkripsiyonunda rol almakta, viral enfeksiyonlara karşı bağışıklık sistemini düzenlemektedir. Çinko ve COVID-19 arasında ilişki olduğu ve çinkonun hedef molekül olarak kullanılmasının COVID-19 tedavisinde yeni bir tedavi yaklaşımı olabileceği iddia edilmektedir ^[20]. Bununla birlikte, COVID-19'dan korunma ya da tedavisinde çinko kullanımının yararlı olabileceğini gösteren bilimsel bir kanıt bulunmamaktadır. 27.11.2020 tarihi itibarıyla, çinkonun COVID-19'dan korunma ve tedavisinde etkililiğini araştıran, clinicaltrials.gov'da tanımlanmış, 32 adet girişimsel klinik araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmaların 12'sinde hasta alımına devam edilmekte olup 5'i sonuçlanmıştır ^[21].

Sonuç olarak;

COVID-19'dan korunma ve tedavisinde vitamin ve mineral takviyelerinin, asetil salisilik asidin, glutatyon ve NAC'ın etkili olup olmadığı ve hangi mekanizmayla nasıl yarar sağladıklarına ilişkin yeterli düzeyde bilimsel kanıt yoktur. Ayrıca, COVID-19'dan korunmak amacıyla fazla miktarda alınacak vitaminlere bağlı istenmeyen etkiler ya da toksisite, özellikle yağda çözünen A, D ve E vitaminlerine bağlı olarak, şiddetli olabilir. Normal beslenme ve fizyolojik yollarla vücuda elde edilen bir vitamin ürünü yerine vitamin takviyelerinin kullanılması önerilmemektedir. Yakın gelecekte, iyi tasarlanmış ve kanıt derecesi yüksek randomize kontrollü klinik çalışmaların ve meta-analizlerin sonuçları, söz konusu ajanların COVID-19'dan korunma ve tedavisindeki klinik değeri yanısıra

antioksidan, antimikrobiyal ve immünomodülatör özelliklerinin olup olmadığı konusunda bilimsel kanıtları sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Jovic TH, Ali SR, Ibrahim N, et al. Could Vitamins Help in the Fight Against COVID-19? *Nutrients*. 2020 Aug 23;12(9):2550.
2. Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Chourdakis M, et al. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):367-382.
3. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, et al. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B₁₂ in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition*. 2020 Nov-Dec;79-80:111017.
4. Wallace TC. Combating COVID-19 and Building Immune Resilience: A Potential Role for Magnesium Nutrition? *J Am Coll Nutr*. 2020 Nov-Dec;39(8):685-693.
5. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, et al. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020 Nov 4:1-9.
6. Benskin LL. A Basic Review of the Preliminary Evidence That COVID-19 Risk and Severity Is Increased in Vitamin D Deficiency. *Front Public Health*. 2020;8:513.
7. Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, et al. Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study. *Nutrients*. 2020 Nov 2;12(11):E3377.
8. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=&type=Intr&rslt=&age_v=&gndr=&intr=Vitamin+D&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&rsub=&strd_s=&strd_e=&prcd_s=&prcd_e=&sfpd_s=&sfpd_e=&rfpd_s=&rfpd_e=&lupd_s=&lupd_e=&sort=. Erişim tarihi: 27.11.2020
9. Abobaker A, Alzwi A, Alraied AHA. Overview of the possible role of vitamin C in management of COVID-19. *Pharmacol Rep*. 2020 Oct 28:1–12.
10. Baladia E, Pizarro AB, Ortiz-Muñoz L, et al. Vitamin C for COVID-19: A living systematic review. *Medwave*. 2020 Jul 28;20(6):e7978.
11. Carr AC, Rowe S. The Emerging Role of Vitamin C in the Prevention and Treatment of COVID-19. *Nutrients*. 2020;12:3286.
12. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=&intr=Vitamin+C&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search&type=Intr>. Erişim tarihi: 27.11.2020.

13. Chow JH, Khanna AK, Kethireddy S, et al. Aspirin Use is Associated with Decreased Mechanical Ventilation, ICU Admission, and In-Hospital Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. *Anesth Analg*. 2020 Oct 21.
14. Bianconi V, Violi F, Fallarino F, et al. Is Acetylsalicylic Acid a Safe and Potentially Useful Choice for Adult Patients with COVID-19 ?. *Drugs*. 2020;80(14):1383-1396.
15. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=&type=Intr&rslt=&age_v=&gndr=&intr=Aspirin&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&rsub=&strd_s=&strd_e=&prcd_s=&prcd_e=&sfpd_s=&sfpd_e=&rfpd_s=&rfpd_e=&lupd_s=&lupd_e=&sort=. Erişim tarihi: 27.11.2020.
16. Guloyan V, Oganessian B, Baghdasaryan N, et al. Glutathione Supplementation as an Adjunctive Therapy in COVID-19. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(10):914. Published 2020 Sep 25.
17. De Flora S, Balansky R, La Maestra S. Rationale for the use of *N*-acetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID-19. *The FASEB Journal*. 2020; 34: 13185– 13193.
18. Ibrahim H, Perl A, Smith D, et al. Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous *N*-acetylcysteine. *Clin Immunol*. 2020 Oct 219:108544.
19. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=&intr=NAC&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search&type=Intr>. Erişim tarihi: 27.11.2020.
20. Wessels I, Rolles B, Rink L. The Potential Impact of Zinc Supplementation on COVID-19 Pathogenesis. *Front Immunol*. 2020;11:1712.
21. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=&intr=Zinc&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search&type=Intr>. Erişim tarihi: 27.11.2020.