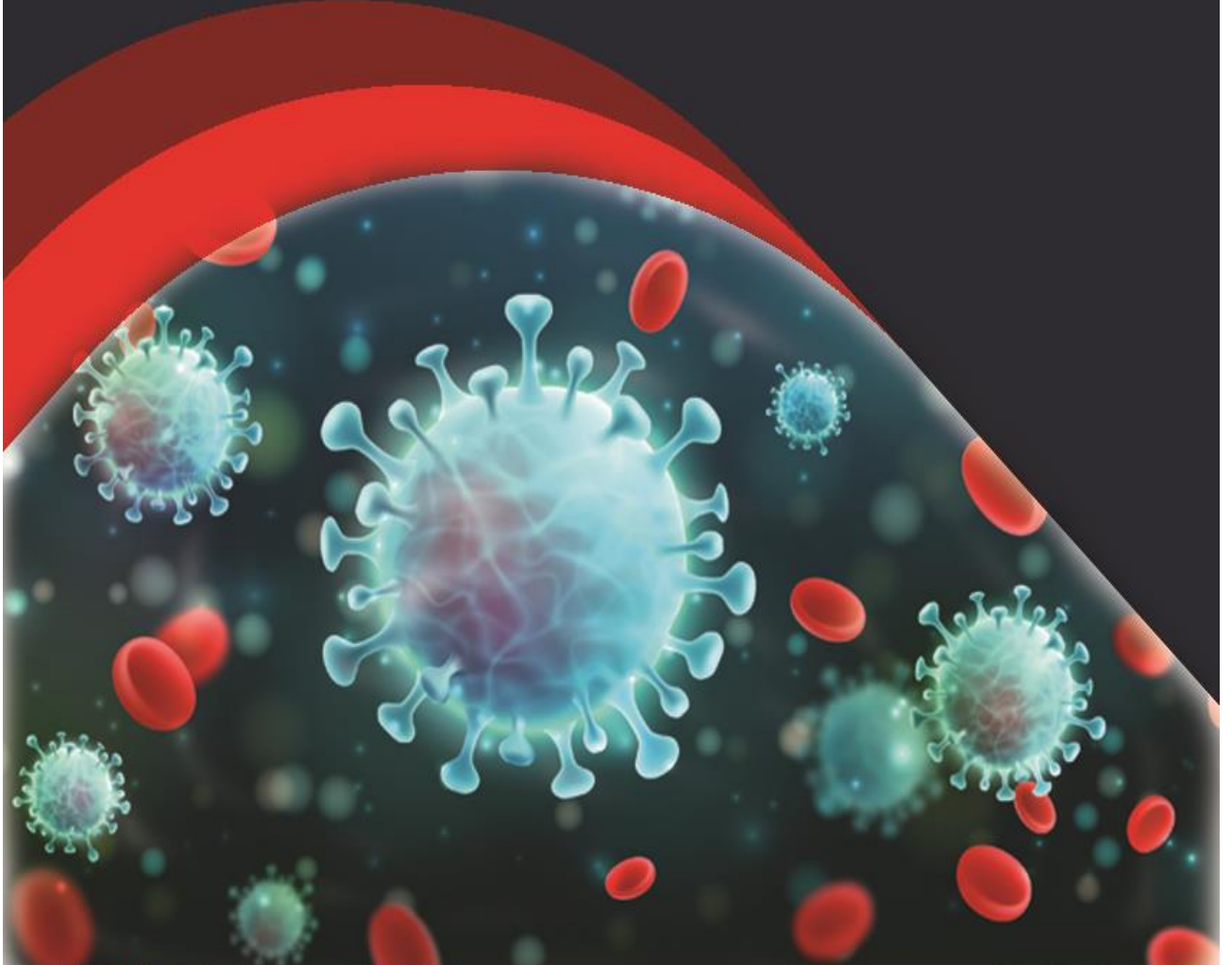




**ULUSAL BESLENME KONSEYİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARINDA (COVID 19)  
BESLENME, TAKVİYE EDİCİ GIDALAR VE  
SAĞLIK ETKİLERİ  
BİLİM KOMİSYONU RAPORU**



**Ankara - 2022**





**ULUSAL BESLENME KONSEYİ**

**ENFEKSİYON HASTALIKLARINDA (COVID 19)**

**BESLENME, TAKVİYE EDİCİ GIDALAR VE SAĞLIK**

**ETKİLERİ BİLİM KOMİSYONU RAPORU**

**ANKARA - 2022**

ISBN: 978-975-590-866-3

[www.beslenmehareket.hsgm.gov.tr](http://www.beslenmehareket.hsgm.gov.tr)

Bu eser; T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Dairesi Başkanlığı tarafından hazırlanmış ve Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Yayın Komisyonu tarafından onaylanmıştır.

Her türlü yayın hakkı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'ne aittir. Kaynak gösterilmeksizin alıntı yapılamaz. Kısmen dahi olsa alınamaz, çoğaltılamaz, yayımlanamaz. Alıntı yapıldığında kaynak gösterimi "Ulusal Beslenme Konseyi Enfeksiyon Hastalıklarında (Covid-19) Beslenme, Takviye Edici Gıdalar Ve Sağlık Etkileri Bilim Komisyonu Raporu" Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı Yayın No:....., Ankara 2022 şeklinde olmalıdır.

#### **YAYIMA HAZIRLAYANLAR**

Doç. Dr. Nazan YARDIM

Dyt. Betül Faika AYDIN

Dyt. E. Zehra KELAT

#### **YAYIN KOMİSYONU**

Doç. Dr. Hasan IRMAK (Başkan)

Doç. Dr. Nazan YARDIM

Uzm. Dr. Fehminaz TEMEL

Dr. Kanuni KEKLİK

## **BİLİM KOMİSYONU**

### **Komisyon Başkanı**

Prof. Dr. Tanju BESLER, *İstinye Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü*

### **Raportör**

Prof. Dr. Esra AKKOL, *Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognози Anabilim Dalı*

### **Üyeler (Alfabetik Sıraya Göre)**

Prof. Dr. Gamze AKBULUT, *Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü*

Prof. Dr. Mustafa ALTAY, *Sağlık Bilimleri Üniversitesi Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği*

Prof. Dr. Seyfullah Oktay ARSLAN, *Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı*

Prof. Dr. Nalan KARABAYIR, *İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı*

Prof. Dr. Gülistan BAHAT-ÖZTÜRK, *İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı*

Doç. Dr. Mehtap AYDIN, *Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü*

Doç. Dr. Merve BACANLI, *Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı*

Doç. Dr. Ödül EĞRİTAŞ GÜRKAN, *Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı*

Doç. Dr. Özge KÜÇÜKERDÖNMEZ, *Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü*



<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>i</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>vi</b>
<b>BÖLÜM 1. GENEL BİLGİLER</b>	
<b>1.1. Yetişkinlerde ve Çocuklarda Enfeksiyon Hastalıkları ve Tedavi Yaklaşımları</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2. COVID-19 Tedavisi</b> .....	<b>3</b>
1.2.1.1. RNA Sentez İnhibitörleri: Favipiravir ve Remdesivir.....	3
1.2.1.2. Monoklonal antikor tedavileri.....	4
1.2.1.3. Konvelesan plazma.....	4
1.2.1.4. Antikoagülan ilaçlar.....	4
<b>BÖLÜM 2. Enfeksiyon Hastalıklarında Beslenme (COVID-19 dahil)</b>	
<b>2.1. Bağışıklık Sistemi ve Enfeksiyon Hastalıklarında Beslenme</b> .....	<b>5</b>
<b>2.2. Bağışıklık Sistemi ve Makro Besin Öğeleri</b> .....	<b>6</b>
2.2.1. Karbonhidratlar.....	6
2.2.2. Proteinler .....	6
2.2.3. Yağlar ve Yağ Asitleri.....	7
<b>2.3. Bağışıklık Sistemi ve Mikro Besin Öğeleri</b> .....	<b>8</b>
2.3.1. C Vitamini.....	9
2.3.2. D Vitamini.....	9
2.3.3. A Vitamini.....	10
2.3.4. E Vitamini.....	10
2.3.5. B grubu Vitaminler.....	11
2.3.6. Çinko.....	11
2.3.7. Demir .....	11
2.3.8. Selenyum .....	12
<b>2.4. Mikrobiyota ve Bağışıklık Sistemi</b> .....	<b>12</b>

<b>2.5. Probiyotikler, Prebiyotikler ve Bağışıklık Sistemi.....</b>	<b>14</b>
2.5.1. Probiyotikler.....	14
2.5.2. Prebiyotikler.....	15
<b>2.6. Enfeksiyon Hastalıklarında Beslenme Önerileri.....</b>	<b>16</b>
2.6.1. COVID-19 ve Beslenme İlişkisi.....	16
2.6.2. COVID-19 Enfeksiyonunda Beslenme Tedavisi Nasıl Olmalıdır? .....	17
<b>2.7. Enfeksiyon Hastalıklarında Anne Sütü ile Beslenme.....</b>	<b>21</b>
2.7.1. Anne Sütünün Antienfektif ve İmmunolojik Özellikleri.....	21
2.7.2. COVID-19 Pandemisinde Anne Sütüyle Beslenme.....	24
2.7.3. COVID 19’da Anne Sütü ile Beslenmeye Yönelik Mesajlar.....	28
<b>BÖLÜM 3. Takviye Edici Gıdalar ve Enfeksiyon Hastalıklarında</b>	
<b>Sağlık Etkileri .....</b>	<b>29</b>
<b>3.1. Tanımlar ve Kapsam.....</b>	<b>29</b>
3.1.1. Takviye Edici Gıda.....	29
3.1.2. Fonksiyonel Gıda.....	30
3.1.3. Nutrasötik.....	31
3.1.4. Vitamin ve Mineraller.....	31
<b>3.2. Enfeksiyon/İmmünoloji Mekanizmaları ve</b>	
<b>Takviye Edici Gıdaların Kullanımı.....</b>	<b>32</b>
3.2.1. COVID-19 Enfeksiyonunda Bağışıklık ve Vücudumuzun	
Bağışıklık Cevapları.....	32
3.2.2. İlaç Dışı Yardımcı Tedavi Edici Maddelerin Muhtemel	
Etki Mekanizmaları.....	38
3.2.3. İlaç Dışı Yardımcı Tedavi Edici Maddeler.....	39
3.2.3.1. Çörek otu özütleri, Çörek otu yağı ve Timokinon.....	39
3.2.3.2. Sarımsak.....	40
3.2.3.3. Kurkumin.....	40
3.2.3.4. Yeşil çay.....	40
3.2.3.5. Uçucu Yağlar.....	41
3.2.3.6. Akdeniz Diyeti .....	42
3.2.3.7. Süt ve Yoğurt.....	42
3.2.3.8. Vitaminler ve Diğer Takviye Ürünleri.....	43
3.2.3.9. Karotenoidler ve A Vitamini.....	43



3.2.3.10. C Vitamini.....	44
3.2.3.11. D Vitamini.....	44
3.2.3.12. E Vitamini.....	44
3.2.3.13. Selenyum.....	44
3.2.3.14. Omega-3 yağ asitleri.....	45
3.2.3.15. Çinko ve Bakır.....	45
3.2.3.16. Melatonin.....	46
3.2.3.17. Polifenoller.....	46
3.2.3.18. Propolis.....	46
3.2.3.19. Kefir.....	47
3.2.3.20. Tıbbi Bitki Özütləri.....	47
<b>3.2.4. COVID 19'da İlaç Dışı Yardımcı Tedavi Edici Maddelerin Kullanımına Yönelik Mesajlar.....</b>	<b>48</b>
<b>3.3. Metabolizma Açısından Takviye Edici Gıdalar.....</b>	<b>49</b>
3.3.1. Çinko.....	49
3.3.2. Selenyum .....	50
3.3.3. C Vitamini.....	50
3.3.4. D Vitamini.....	51
<b>3.4. Gebelik Döneminde Takviye Edici Gıdalar.....</b>	<b>52</b>
3.4.1. Kara mürver ( <i>Sambucus nigra</i> L.).....	53
3.4.2. Cüce mürver ( <i>Sambucus ebulus</i> L.) .....	53
3.4.3. Çörek otu ( <i>Nigella sativa</i> L.) .....	53
3.4.4. Ekinezya ( <i>Echinacea angustifolia</i> DC., <i>E. pallida</i> (Nutt.) Nutt., <i>E. purpurea</i> (L.) Moench) .....	53
3.4.5. Hurma ( <i>Phoenix dactylifera</i> L.) .....	54
3.4.6. Kore ginsengi ( <i>Panax ginseng</i> C.A.Mey.) ve Hint ginsengi ( <i>Withania somnifera</i> (L.) Dunal).....	54
3.4.7. Nane ( <i>Mentha piperita</i> L.) .....	54
3.4.8. Papatya ( <i>Matricaria chamomilla</i> L.) .....	55
3.4.9. Sarımsak ( <i>Allium sativum</i> L.) .....	55
3.4.10. Zerdeçal ( <i>Curcuma longa</i> L.) .....	55
3.4.11. Zencefil ( <i>Zingiber officinale</i> Roscoe) .....	56
3.4.12. Meyan ( <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.) .....	57

3.4.13. Yeşil çay [ <i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze] .....	57
3.4.14. Propolis.....	58
3.4.15. Kersetin.....	58
3.4.16. Karvakrol.....	58
3.4.17. Çinko.....	58
3.4.18. Selenyum.....	58
3.4.19. C Vitamini.....	58
3.4.20. D Vitamini.....	58
3.4.21. Gebelikte Takviye Edici Gıdaların ve Bitkisel Ürünlerin Kullanımına Yönelik Sonuç ve Öneriler.....	59
3.5. Laktasyonda İlaç Kullanımı.....	60
3.5.1. İlaçların Anne Sütüne Geçişini Etkileyen Faktörler .....	61
3.5.1.1. İlacın Alım Şekli.....	61
3.5.1.2. Moleküler Ağırlık.....	61
3.5.1.3. Proteine Bağlanma.....	62
3.5.1.4. Çözünürlük.....	62
3.5.1.5. İlaçların İyonizasyonu.....	62
3.5.1.6. Annenin Farmakogenetik Yapısı.....	62
3.5.2. Bebeğe Anne Sütü Aracılığıyla İlaç Geçişini Etkileyen Faktörler.....	62
3.5.2.1. Göreceli Bebek Dozu (Relative Infant Dose).....	63
3.5.2.2. Süt/plazma Oranı (milk plasma ratio; M/P) .....	63
3.5.2.3. İlacın Yarılanma Ömrü.....	63
3.5.2.4. Dağılım Hacmi.....	64
3.5.3. Laktasyonda Bağışıklığı Desteklemek Amacıyla Kullanılan İlaçlar.....	65
3.5.3.1. Kara Mürver ( <i>Sambucus nigra</i> ) .....	65
3.5.3.2. Çörek otu ( <i>Nigella sativa</i> ) .....	65
3.5.3.3. Ekinezya ( <i>Echinacea angustifolia</i> , <i>E. purpurea</i> , <i>E. pallida</i> ) .....	66
3.5.3.4. Sarımsak ( <i>Allium sativum</i> ) .....	66
3.5.3.5. Ginseng ( <i>Panax ginseng</i> ) .....	67
3.5.3.6. Zerdeçal ( <i>Curcuma longa</i> ) .....	67
3.5.3.7. Zencefil ( <i>Zingiber officinale</i> ) .....	68
3.5.3.8. Meyan ( <i>Glycyrrhiza glabra</i> ) .....	68
3.5.3.9. Yeşil çay ( <i>Camellia sinensis</i> ) .....	68
3.5.3.10. Kekik ( <i>Origanum vulgare</i> ) .....	69

3.5.3.11. Kersetin.....	69
3.5.3.12. Propolis.....	69
3.5.3.13. Çinko.....	70
3.5.3.14. Selenyum.....	70
3.5.3.15. C Vitamini.....	70
3.5.3.16. D Vitamini.....	71
3.5.3.17. Probiyotik.....	71
3.5.3.18. Omega-3.....	71
<b>3.6. Geriatrik Popülasyonda Beslenme Önerileri, Beslenme Tedavisi.....</b>	<b>72</b>
3.6.1. Geriatrik Popülasyonda COVID-19 ve Beslenme.....	73
3.6.2. Malnütrisyonun Önlenmesi ve Tedavisi.....	73
3.6.2.1. Enerji İhtiyacı.....	75
3.6.2.1. Protein İhtiyacı.....	75
3.6.2.3. Yağ ve Karbonhidrat İhtiyacı.....	75
3.6.3.4. Vitamin ve Mineral Desteği.....	76
3.6.2.5. Oral Nütrisyonel Suplemanlar (ONS) .....	77
3.6.3. Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) Hastalarında Beslenme Yönetimi.....	78
3.6.3.1. Pre-entübasyon Periyodu.....	78
3.6.3.2. Ventilasyon Periyodu.....	79
3.6.3.3. Post-mekanik Ventilasyon Periyodu ve Disfaji.....	80
<b>3.6.4. Geriatrik Popülasyonda Beslenme Tedavisine</b>	
<b>Yönelik Sonuç ve Öneriler.....</b>	<b>80</b>
3.6.4.1. Malnütrisyon İçin Kontrol .....	80
3.6.4.2. Nütrisyonel Durumun Optimize Edilmesi.....	80
3.6.4.3. Vitamin ve Mineral Takviyesi.....	81
3.6.4.4. Oral Nütrisyonel Suplemanlar.....	81
3.6.4.5. Enteral Nütrisyon.....	81
3.6.4.6. Non-entübe (entübe olmayan) YBÜ Hastalarında Tıbbi Beslenme.....	81
3.6.4.7. Entübe YBÜ Hastalarında Tıbbi Beslenme.....	81
3.6.4.8. Entübe YBÜ Hastalarında Tıbbi Beslenme.....	81
3.6.4.9. Disfajisi olan YBÜ Hastalarında Beslenme.....	81

<b>3.7. Yaşlılarda Görülen İnfeksiyon Hastalıklarında Takviye Edici Gıdaların Sağlık Etkileri.....</b>	<b>82</b>
3.7.1. Yaşlanma ile İmmün Sistemde Gözlenen Değişiklikler .....	82
3.7.2. Yaşlılarda İnfeksiyona Yanıt.....	83
3.7.3. Yaşlılarda İmmün Yanıtın Korunması-Güçlendirilmesi .....	83
3.7.4. Yaşlılarda İnfeksiyon Hastalıklarına Yönelik Yararı Bildirilen Takviye Edici Gıdalar.....	85
3.7.4.1. Mikrobeyinler (Mikronütrientler).....	85
3.7.4.1.1. Eser elementler.....	85
3.7.4.1.1.1. Çinko.....	85
3.7.4.1.1.2. Selenyum.....	86
3.7.4.1.2. Vitaminler	
3.7.4.1.2.1. E Vitamini.....	87
3.7.4.1.2.2. C Vitamini.....	87
3.7.4.2. Probiyotikler, Prebiyotikler ve Simbiyotikler.....	88
3.7.4.3. Nutrasötikler.....	88
3.7.4.3.1. Karotenoidler.....	88
3.7.4.3.2. Polifenoller.....	88
3.7.4.3.3. Yağ asitleri.....	89
3.7.4.4. Bitkisel Ürünler.....	89
3.7.4.4.1. Turna yemişi ( <i>Vaccinium macrocarpon</i> ) .....	89
3.7.4.4.2. Ekinezya ( <i>Echinacea purpurea</i> ) .....	90
3.7.4.4.3. Kara mürver ( <i>Sambucus nigra</i> ) .....	90
3.7.5. Yaşlılarda COVID-19 ve Takviye Edici Gıdaların Kullanımı.....	90
3.7.6. Yaşlılarda Görülen İnfeksiyon Hastalıklarında Takviye Edici Gıdaların Sağlık Etkilerine Yönelik Sonuç ve Öneriler.....	92
<b>3.8. İlaç Etkileşimleri.....</b>	<b>96</b>
3.8.1. Kara mürver ( <i>Sambucus nigra</i> ) ve Cüce mürver ( <i>Sambucus ebulus</i> ).....	96
3.8.2. Çörek otu ( <i>Nigella sativa</i> ) .....	96
3.8.3. Ekinezya ( <i>Echinacea pallida</i> ve <i>Echinacea purpurea</i> ).....	97
3.8.4. Ginseng( <i>Panax ginseng</i> , <i>Panax quinquefolius</i> , <i>Eleutherococcus senticosus</i> ).....	97
3.8.5. Sarımsak ( <i>Allium sativum</i> ).....	97

3.8.6. Zerdeçal ( <i>Curcuma longa</i> ) .....	97
3.8.7. Zencefil ( <i>Zingiber officinale</i> ) .....	98
3.8.8. Meyan ( <i>Glycyrrhiza glabra</i> ) .....	98
3.8.9. Yeşil çay ( <i>Camellia sinensis</i> ) .....	98
3.8.10. Propolis.....	99
3.8.11. Kersetin.....	99
3.8.12. Karvakrol.....	99
3.8.13. Çinko.....	99
3.8.14. Selenyum.....	99
3.8.15. C Vitamini.....	100
3.8.16. D Vitamini.....	100
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>101</b>

## **TABLolar DİZİNİ**

**Tablo 1.** Laktasyon sırasında ilaç kullanımı ile ilgili başvurulabilecek elektronik ve basılı kaynaklar

**Tablo 2.** Malnütrisyon Üzerine Küresel Liderlik Girişimi (GLIM)'ne göre malnütrisyon tanısı için gerekli fenotipik ve etiyolojik kriterler

## **ŞEKİLLER DİZİNİ**

**Şekil 1.** Türkiye Diyetisyenler Derneği'nin COVID-19 Hakkında Beslenme Önerileri

**Şekil 2.** Türkiye Beslenme Rehberi'nde önerilen sağlıklı yemek tabağına göre her ana öğünde dikkat edilmesi gereken hususlar

**Şekil 3.** Dünya Sağlık Örgütü'nün COVID-19 pandemisi sırasında yetişkinler için sağlıklı beslenme önerileri

## **KISALTMALAR**

<b>AA</b>	<b>Araşidonik asit</b>
<b>AAP</b>	<b>Amerikan Pediatri Akademisi</b>
<b>CSF</b>	<b>Koloni Uyarıcı Faktör</b>
<b>DHA</b>	<b>Dokosaheksaenoik Asit</b>
<b>DSÖ</b>	<b>Dünya Sağlık Örgütü</b>
<b>EGF</b>	<b>Epidermal Büyüme Faktörü</b>
<b>EN</b>	<b>Enteral Nutrisyon</b>
<b>EPA</b>	<b>Eikosapentaenoik Asit</b>
<b>FDA</b>	<b>Gıda ve İlaç İdaresi</b>
<b>GALT</b>	<b>Bağırsakla İlişkili Lenfoid Doku</b>
<b>GMP</b>	<b>İyi üretim uygulamaları</b>
<b>GRAS</b>	<b>Genel Olarak Güvenli</b>
<b>HACCP</b>	<b>Tehlike Analizleri ve Kritik Kontrol Noktaları</b>
<b>KZYA</b>	<b>Kısa Zincirli Yağ Asitleri</b>
<b>MN</b>	<b>Malnutrisyon</b>
<b>NK</b>	<b>Doğal Öldürücü</b>
<b>ONS</b>	<b>Oral Nutrisyonel Suplemanlar</b>
<b>PN</b>	<b>Parenteral Nutrisyon</b>
<b>SYA</b>	<b>Doymuş yağ asitleri</b>
<b>TGF</b>	<b>Dönüştürücü Büyüme Faktörü</b>
<b>TLR</b>	<b>Örüntü Tanıma Reseptörleri</b>
<b>YBÜ</b>	<b>Yoğun Bakım Ünitesi</b>
<b>COVID-19</b>	<b>Korona Virüs Hastalığı</b>

# BÖLÜM 1. GENEL BİLGİLER

*Doç. Dr. Mehtap AYDIN, Ödül EĞRİTAŞ GÜRKAN*

## 1.1. Yetişkinlerde ve Çocuklarda Enfeksiyon Hastalıkları ve Tedavi Yaklaşımları

Tarih boyunca insan sağlığına etkilerinin yansısı, toplumların gelişimini ve ilerlemesini etkilemiş olan enfeksiyon hastalıkları günümüzde ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Pediatrik yaş grubunda enfeksiyöz etkenler hala ülkemizde önemli ölüm nedenleri arasında gelmektedir.

Enfeksiyon hastalıkları çoğunlukla halk sağlığını ilgilendiren ve acil önlemlerin alınmasını gerektiren bir durum oluşturur. Enfeksiyon hastası olan bir kişi aynı zamanda toplumun diğer bireyleri için risk faktörü haline gelebilmektedir. Pek çok enfeksiyon hastalığı asemptomatik seyredebilmektedir ki bu sayede toplum içinde sessiz bir şekilde yayılabilmektedir. Enfeksiyon hastalıklarının bir başka özelliği ise bazı bireylerin belirli enfeksiyonlara karşı bağışık durumda olabilmeleridir. Gerek semptomatik gerekse asemptomatik geçirilen enfeksiyonlara karşı, bağışıklık sistemi tarafından, bu hastalıklara karşı kişi korunur hale gelebilmektedir. Çocukluk yaş grubunda yetişkinlerden farklı olarak, bu enfeksiyöz etkenler, COVID-19'da da olduğu gibi asemptomatik olarak geçirebilme ve bu sırada temasta olduğu diğer yetişkin bireyler için taşıyıcı olabilmeye riskine sahiptir.

İnsan vücudu doğumdan itibaren çeşitli mikroorganizmalarla kolonize olur. 100 trilyon bakteri intrauterin dönemden itibaren göz sıvısı dahil insanoğlunun her bölgesinde kolonize olur. Konak ve mikroorganizma arasında oluşan ilişki enfeksiyon ve enfeksiyon hastalığı oluşumu için kilit roldedir. Konak mikroorganizma ilişkisi mikroorganizmanın deri ve mukoz membranlarda kolonize olmasıyla başlar, bu kolonizasyon geçici veya kalıcı olabilir. Kolonize olan mikroorganizmalar, konakta immün sistem aracılığıyla bir yanıt oluşturabilirler, bu durum “**enfeksiyon**” olarak tanımlanır. Enfeksiyona neden olan mikroorganizmalar, metabolik ürünleri ile konağın dokularına zarar verirlerse bu durum da “**enfeksiyon hastalığı**” olarak tanımlanır. İnsan vücudu immün sistemi aracılığıyla bu kolonizasyonu veya enfeksiyonu engellemeye çalışır. Sonuç olarak her kolonizasyon enfeksiyon hastalığıyla sonuçlanmaz.

Yetişkin ve pediatrik hastalar için enfeksiyon hastalıklarının toplum için ciddiyetini tanımlamada bazı ortak terimler kullanılır. Bir enfeksiyon etkeninin veya hastalığının belirli bir



coğrafi alanda sürekli görülmesi “**endemi**” olarak tanımlanır. Bir hastalığın belirli bir bölgede beklenenden daha fazla görülmesi “**epidemi (salgın)**” olarak tanımlanır. Salgının birden çok ülke veya kıtaya yayılması ise “**pandemi**” olarak tanımlanır (Osterholm ve Hedberg, 2015).

Enfeksiyon hastalığına neden olan etkenin tanımlanması hastalığın prognozunda ve tedavisinde en önemli parametredir. Etken tanımlandıktan sonra o etkene karşı etkili antimikrobiyal ajanlar enfeksiyon hastalıklarının özgül tedavisinde kullanılmaktadır. Enfeksiyonların tedavisinde antibakteriyeller, genellikle ampirik olarak, tedavi ve profilaksi amaçlı bakteriyel enfeksiyonlara, virüslere karşı antiviral ajanlar yada mantar enfeksiyonlarına karşı anti fungal ajanlar kullanılmaktadır.

Antimikrobiyallerin kullanımında ilaç ve konak ilişkisi dışında, diğer ilaçlardan farklı olarak, mikroorganizma, ilaç, konak ilişkisi de söz konusudur. Enfeksiyon hastalıklarında tedavi seçeneklerinin giderek daraldığı günümüzde mikroorganizmalarda ortaya çıkabilecek antimikrobiyal direnç önemli bir sorun olarak karşımıza gelmektedir. Toplumda sık tüketilen ilaçlar arasında yer alan antibiyotiklerin yeterince akılcı kullanılmamasının getirdiği sonuçlar ülkemizde ve tüm dünyada kaygı verici boyutlara ulaşmıştır (Versporten ve ark., 2014; Aydın ve ark., 2021).

Bağışıklama, enfeksiyon hastalıklarında korunmada en etkin ve akılcı yoldur. Günümüzde ülkemizde ve tüm dünyada çocuklara yönelik bağışıklama programında önemli yol kat edilmiştir. Bağışıklama aktif ya da pasif yolla olur. Bebeklik döneminden başlayan aşılama ile enfeksiyöz etkenler bertaraf edildiği gibi, Hepatit B ‘de olduğu gibi uzun dönemde karaciğerde kanser gelişimi de önlenmektedir.

**Aktif bağışıklama:** Aşı uygulayarak vücudun immün sistemi ile antikor ve veya hücrel immün yanıt oluşturmaya esasına dayanır.

**Pasif bağışıklama:** Vücuda hazır antikorların verilmesi ile geçici immünizasyon sağlanır.

Günümüzde bir çok ciddi enfeksiyon hastalığına karşı koruma sağlayan etkili ve güvenli aşılar mevcut olup ve pek çok umut vaat eden yeni aşılar geliştirilmektedir. Her çocuğun aşısıyla önlenebilir hastalıklardan uzak yaşama hakkı vardır. Bununla birlikte bazı enfeksiyonlar kitlesel göçler nedeniyle gelişmiş toplumlarda da insan ve halk sağlığını tehdit etmeye devam etmektedir. Sonuç olarak, bağışıklamanın güçlendirilmesi hayati önemini korumaktadır

(<https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/vaccines-and-immunization>).

## 1.2. COVID-19 Tedavisi

*Doç. Dr. Mehtap AYDIN*

COVID-19, asemptomatik enfeksiyondan hafif grip benzeri semptomlara, pnömoni ve komplikasyonlarına ve akut solunum sıkıntısı sendromu veya miyokardit gibi yaşamı tehdit eden durumlara kadar değişen çok çeşitli klinik tablolarla seyrebilmektedir. Pandeminin 1 yılını geride bırakmış olmamıza rağmen hala COVID-19 tedavisinde etkili kanıtlanmış bir antiviral tedavi bulunmuş değildir. COVID-19 tedavisi için tüm dünyada yoğun bir şekilde yüzlerce klinik çalışma devam etmektedir.

Yeni bir ilaç geliştirmede, *in vitro* laboratuvar testleri, hayvan deneyleri ve Faz I, II, III klinik çalışmalardan oluşan uzun bir süreçten geçilmektedir. Ancak ağır seyirli, ölümcül olan bu hastalık için tüm dünya acil tedavi beklemektedir. Bu durumda “yeniden konumlandırma” denilen ve insanlarda daha önce başka hastalıkların tedavisi için ruhsatlandırılmış, bu endikasyonlarda yaygın bir şekilde kullanılmış, güvenli olduğu gösterilmiş ve *in vitro* olarak etken mikroorganizmaya (örn. SARS-CoV’a) etkili olduğu belirlenmiş ajanlar, uzun çalışma aşamalarını geçmeden kullanılabilir. COVID-19’un tedavisinde yeniden konumlandırılan ve dünyada yaygın olarak kullanılan tedavilerden örnekler aşağıda verilmiştir (Şimşek Yavuz ve Ünal, 2020).

### 1.2.1. RNA Sentez İnhibitörleri: Favipiravir ve Remdesivir

Genellikle nükleotid veya nükleozid analogu olan bu ilaçlar RNA’ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) tarafından substrat olarak algılanarak antiviral etki gösterirler (Valle ve ark., 2020).

Favipriavirin COVID-19 tedavisindeki etkisini araştıran az sayıdaki randomize kontrollü çalışmalarda viral klirens ve/veya bazı klinik sonuçlara olumlu etkilerinin olabileceği bildirilmiştir. Favipiravirin özellikle pnömonili ve/veya riskli COVID-19 olgularının tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak devam etmekte olan randomize kontrollü klinik çalışmaların sonuçları yakından takip edilmeli optimal dozu ve tedavi süresi belirlenmelidir. Gebelerde kullanılması önerilmeyen favipiravirin erkeklere de kullanımından

sonra 7 gün boyunca kontrasepsiyon tavsiye edilmelidir. Anne sütüne geçmesi nedeniyle kullanımı sırasında emzirmeye ara verilmelidir (Kheirabadi ve ark., 2021).

Remdesivirin kısıtlı sayıdaki mevcut çalışmalar değerlendirildiğinde orta/ağır seyirli COVID-19 pnömonilerinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Hastanede yatan yetişkinlerde ve 12 yaş üzerindeki pediatrik hastalarda COVID-19 tedavisi için FDA tarafından onaylanan ilk ilaçtır.

### **1.2.2. Monoklonal antikor tedavileri**

SARS-CoV-2'ye bağlanabilen monoklonal antikorlar hafif - orta dereceli COVID-19 vakalarının tedavisinde FDA tarafından acil kullanım için onaylanmıştır. 10 gün veya daha kısa süreden beri semptomları olan, 12 yaşında veya daha büyük olan ve şiddetli COVID-19'a ilerleme ve/veya hastaneye yatma riski yüksek olan hastalar için kullanılmaktadır (<https://combatcovid.hhs.gov/i-have-covid-19-now/available-covid-19-treatment-options>).

### **1.2.3. Konvelasan plazma**

Hastalığının erken dönemde olup hastaneye yatırılmış, pnömoni bulguları olan, ve hızlı progresyon riski olan hastalara, etkinliği kesin olmamakla birlikte, verilebilmektedir (<https://combatcovid.hhs.gov/i-have-covid-19-now/available-covid-19-treatment-options>).

COVID-19 'un patogenezinde ortaya çıkarılan mekanizmalardan biri enflamatuvar yolak olduğundan, kortikosteroidlerin kullanımı yaygınlaşmıştır. Son zamanlarda yayımlanan çalışmalarda kortikosteroidlerin, özellikle şiddetli semptomları olan hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacını ve ölümü azalttığı bildirilmiştir (Ford ve ark., 2020; Yang ve ark., 2020). Patogenezinde hastalığın ağırlaşmasından sorumlu olan sitokin fırtınasını önlemek için kullanılan antisitokin tedavilerin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (Yousefifard ve ark., 2020).

### **1.2.4. Antikoagülan ilaçlar**

COVID-19 ve tromboembolizm arasında ilişki saptanmış bunun a ölümü artırdığı tespit edilmiştir. Hastaneye yatırılmış hastalarda tromboemboli profilaksisinin mortaliteyi azaltacağı düşünülmektedir (Malas ve ark., 2020).

COVID-19 tedavisinde kullanılacak olan ilaçların terapötik etkilerinin belirlenebilmesi için daha kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **BÖLÜM 2. Enfeksiyon Hastalıklarında Beslenme (COVID 19 dahil)**

### **2.1. Bağışıklık Sistemi ve Enfeksiyon Hastalıklarında Beslenme**

*Prof. Dr. Gamze AKBULUT Doç. Dr. Özge KÜÇÜKERDÖNMEZ*

Bağışıklık sistemi, farklı türde biyolojik yapılardan ve aktivitelerden oluşan savunma sistemidir. Görevi organizmayı bakteri, virüs ve parazitlere karşı korumaktır. Bu sistem, “doğal ve edinilmiş bağışıklık sistemi” olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Doğal bağışıklık sistemi, insan vücuduna giren bulaşıcı mikroorganizmaları ilk karşılayan ve enflamatuvar yanıt oluşturan ancak tam bir koruma sağlayamayan sistemdir.

Bağışıklık fonksiyonunun iyi olabilmesi için sağlıklı bir bağışıklık sistemine sahip olunmalıdır. Bağışıklık sistemini etkileyen birçok faktör olmakla beraber beslenme en önemli faktörlerden biridir. Diğer vücut sistemlerinde olduğu gibi, bağışıklık sisteminin de düzgün çalışması besin öğelerinin yeterli miktarda alınmasına bağlıdır. Beslenme ve besinler, bağışıklık yanıtında rol oynayan eksojen faktörleri oluşturmaktadır. Yeterli ve dengeli beslenme, bağışıklık aracılı kronik hastalıklarının görülme riskini azaltmakta veya geciktirmektedir. Bu hastalıklar ortaya çıktıktan sonra ise enerji ve besin öğelerine olan gereksinme değişebilmektedir. Bu nedenle, immün sistemin desteklenmesi için optimal beslenme; bağışıklık hücrelerinin işlevlerini destekleyen, patojenlere karşı etkili yanıtı izin veren, aynı zamanda yanıtı gerektiğinde hızlı bir şekilde çözen ve altta yatan herhangi bir kronik enflamasyonu önleyen beslenme olmalıdır. Bağışıklık sisteminin enerji ve besin ögesi ihtiyaçları, diyetle karşılanamazsa vücut depoları gibi endojen kaynaklardan kullanılabilir.

Modern yaşam tarzı değişikliklerinin, bağışıklık sistemi ve diğer hücrelerin de (örneğin adipositler, yağ dokusunda lipitleri depolayan hücreler) neden olduğu, devam eden, düşük dereceli, sistemik enflamasyonun artmasına neden olduğu bilinmektedir. Beslenme, bağışıklık fonksiyonunu etkileyen değiştirilebilir bir faktördür ve diğer vücut sistemlerinde olduğu gibi, bağışıklık sisteminin de düzgün çalışması için besin öğelerinin yeterli ve gereksinme düzeyinde alınmasına bağlıdır.

## 2.2. Bağışıklık Sistemi ve Makro Besin Öğeleri

### 2.2.1. Karbonhidratlar

Karbonhidratlar, dengeli bir diyetin parçası olarak alındığında, oldukça sağlıklı etkileri görölen makro besin öğeleridir. Polisakkaritler, glikozidik olarak bağlı çok sayıda monosakkaritten oluşan ve düşük glisemik indekse sahip bileşiklerdir. Suda çözünür polisakkaritler ve polisakarit-protein kompleksleri, makrofajlarda ve kompleman sisteminde bağışıklık tepkilerini güçlendirebilir veya etkinleştirebilir. Ayrıca, karbonhidrat içeren moleküllerin, bağışıklık hücrelerinin yüzeyindeki TLR ("örüntü tanıma" reseptörleri) tarafından tanınabildiğini ve bu tanımanın hücre aktivasyonu ve sitokin üretimi ile sonuçlandığını gösterilmiştir. Ancak özellikle şekerler immünolojik hafıza ve immüoglobulin sınıf değişimini indüklemeyen T-hücresinden bağımsız antijenler olarak tanımlanmıştır.

### 2.2.2. Proteinler

Protein, vücuttaki tüm hücrelerin ana yapı taşıdır. Diyet proteini, protein sentezi için esansiyel amino asitler sağlar ve ayrıca tokluk, enerji metabolizması, kan basıncı, kemik metabolizması ve bağışıklık fonksiyonu için önemlidir. Minimum fiziksel aktiviteye sahip sağlıklı bir yetişkin için protein miktarı 0,8 g/kg/gün'dür. Düşük protein alımına sahip bireylerde, yağsız vücut kütlesi ve kas fonksiyonu ile bağışıklık yanıtının azaldığı bildirilmiştir. Diyet proteini ve bazı amino asitler, organizmada yeterli bağışıklık fonksiyonu ve bağışıklık modülasyonu için oldukça önemlidir.

Bazı protein türleri bağışıklık yanıtını uyarıcı etkileriyle bağışıklık sisteminin desteklenmesinde ön plana çıkmaktadır. Bunlar arasında lektin, laktoferrin ve whey proteinleri yer almaktadır. Lektin ve laktoferrin, viral replikasyona müdahale eden antiviral özelliklere sahip proteinler arasındadır. Lektinler virüsü tanıyabilmekte ve özellikle virüslerin zarfları (glikoproteinler) gibi belirli karbonhidrat yapılarına bağlanma bölgeleri aracılığıyla geri döndürülemez şekilde bağlanmaktadır. Özellikle HIV, grip, Hepatit C virüsü ve koronavirüs gibi virüslere karşı etkilidir. Ayrıca bitki lektinleri, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve INF $\gamma$  genlerinin ekspresyonunu artırarak önemli bir immünomodölatör aktiviteye sahiptir ve enfeksiyonları kontrol etmede faydalıdır.

Laktoferrin, memelilerin sütünde yaygın olarak bulunan demir bağlayıcı bir protein türevidir. Laktoferrin, doğuştan gelen bağışıklığı desteklemekte ve çeşitli enfeksiyonlara karşı

ilk savunma mekanizması olarak kabul edilmektedir. Bu etkilerini T helper hücrelerin olgunlaştırılması ve hücre içi reaktif oksijen türlerinin temizlenmesi aracılığıyla göstermektedir.

Whey proteini, peynir ve kazein üretim süreçlerinin bir yan ürünü olup epidermal büyüme faktörü (EGF), koloni uyarıcı faktör (CSF), dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)- $\alpha$  ve - $\beta$ , insülin- gibi yüksek oranda biyoaktif molekülleri ile yüksek kaliteli protein ile büyüme faktörü (IGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi içermektedir. Whey proteininin, atopik dermatit farelerde nötrofilleri ve lenfositleri uyardığı, nötrofil seviyelerini düşürdüğü görülmüştür. Whey proteininde en çok bulunan protein, dalak hücrelerinin ve lamina propria lenfositlerinin çoğalmasını uyaran  $\beta$ -laktoglobulindir. İkinci sırada ise  $\alpha$ -laktalbümin gelmekte olup, immunitiyi arttırmakta ve bazı kanser türlerinin risklerini de azaltmaktadır.

### 2.2.3. Yağlar ve Yağ Asitleri

Diyet yağının anti-enflamatuvar ve pro-enflamatuvar etkileriyle enflamatuvar süreç ve çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Özellikle orta zincirli yağ asitleri antimikrobiyal ve anti-enflamatuvar fonksiyonlara sahipken uzun zincirli yağ asitleri kardiyovasküler hastalıklar ve obezite ile ilişkilidir.

Yağ asitleri yağların temel bileşeni olan karboksilik asitlerdir. Yağ asitleri diğer hücrelerin yanı sıra immün hücreler üzerinde de transkripsiyonel düzenleyici aktivitelere güçlü sinyal verme kapasitesine sahiptir. Yağ asitlerinin ayrıca sitokinlerin ve kemokinlerin üretimi ve salgılanması, fagositoz kapasitesi, polarizasyon gibi makrofaj işlevleri üzerinde etkisi vardır. Araşidonik asit (AA) kaynaklı eikozanoidler (pro-enflamatuvar) *eikosapentaenoik asit* (EPA) (anti-enflamatuvar) ile karşılaştırıldığında vücutta farklı aktivite göstermektedir. EPA ve AA, prostaglandinler, tromboksanlar, prostasiklinler ve lökotrienleri içeren immünoregülatör eikozanoidleri oluşturmak için yarış halindedir. Araşidonik asit, linoleik asit (LA), EPA ve *dokosaheksaenoik asit* (DHA) bağışıklık hücreleri tarafından (makrofajlar) tarafından oksipinler (çözücüler, koruyucular, lipoksinler, maresinler) olarak bilinen maddelere ve doku iltihabını ve organ hasarını azaltan güçlü anti-enflamatuvar biyoaktif maddelere dönüştürülmektedir.

Diyette uzun zincirli yağ asitlerinin orta zincirli yağ asitleri ile yer değiştirmesi pro-enflamatuvar sitokinleri ve immün hücre oksidatif stresini (enzim miyeloperoksidaz; MPO)

azaltarak kimyasal olarak indüklenen bağırsak enflamasyonuna karşı koruma sağlamaktadır. Doymuş yağ asitleri (SYA), TLR4 ligandları görevi görmekte ve SYA açısından zengin diyetler düşük dereceli enflamasyona ve insülin direncine neden olmaktadır. Ek olarak, yüksek yağlı diyetlerin bağırsak mikrobiyotasında neden olduğu değişiklikler, TLR4 indüksiyonu ve NF-kB yoluyla enflamasyonu ve obeziteyi şiddetlendirmektedir.

İmmün ve enflamatuvar hücrelerin omega-6 yağ asitlerinden (araşidonik asitten) zengin oldukları, bu nedenle enflamasyonu uyaran ajanların üretimini artırdıkları, immün sistemin bakterilerle mücadele ve eliminasyon kapasitesini engelledikleri bilinmektedir. Omega-3 yağ asitlerinin (EPA ve DHA) ise anti-enflamatuvar ajanlar olarak görev yaptıkları ve omega-6 yağ asitlerinin bu olumsuz özelliklerini azalttıkları, trombojenik ve enflamatuvar cevabı baskıladıkları belirtilmektedir.

Omega-3 yağ asitlerinin, plazmada mikroorganizmalar ve diğer antijenlere karşı yanıtta salgılanan, immün ve enflamatuvar reaksiyonları düzenleyen protein yapısındaki sitokinlerini seçici olarak etkiledikleri ve enfeksiyon hastalıklarını azalttıkları gösterilmiştir. Omega-3 yağ asitlerinin, hücre duvarını sağlamlaştırdıkları, immün sistemi güçlendirdikleri ve böylece organizmanın başta kalp hastalıkları olmak üzere pek çok hastalığa karşı direnç kazanmasına yardımcı oldukları bildirilmiştir. Omega-3 yağ asitlerinin en önemli kaynağı balıktır. Balığın yağ içeriği, balığın türüne, beslenme özelliğine ve yaşadığı suyun tuz oranına göre değişiklik gösterir. Soğuk ve derin sularda yaşayan somon, tuna, uskumru, sardalya gibi balıkların omega-3 yağ asidi içerikleri diğer balık türlerine göre yüksektir.

Yağ türünün yanı sıra yüksek yağ alımının da bağışıklık sistemini etkilediği bilinmektedir. Özellikle doymuş yağdan zengin Batı Tipi diyetler bağışıklık üzerine olumsuz etki göstermektedir. Bir çalışmada, 3 hafta boyunca fareler yüksek yağlı diyet (% 56.7) ile beslenmiş ve kontrol grubuna göre bağırsak ilişkili bağışıklık yanıtının hasar gördüğü bildirilmiştir. Bu olumsuz etkinin fareler normal beslenmeye geçtikten sonra iki hafta boyunca devam ettiği gözlemlenmiştir.

### **2.3. Bağışıklık Sistemi ve Mikro Besin Öğeleri**

Bağışıklık yanıtında, vitaminler ve mineraller dahil olmak üzere belirli mikro besinler kilit rol oynamaktadır. Mikro besin öğeleri söz konusu olduğunda, özellikle C ve D vitaminleri ile çinko bağışıklık fonksiyonunda önemli görevlere sahiptir. Bireyin hastalanıp hastalanmayacağını birçok faktör belirlerken, bağışıklık sistemi tüm dış patojenlere ve zararlı

saldırılarına karşı ilk savunma hattıdır. Bu nedenle, gereken mikro besinleri sağlayarak bağışıklık sistemini yeterince beslemek son derece önemlidir. Mikro besin öğelerinin etkileşimi genellikle sinerjiktir ve yalnızca bir temel besin maddesinin eksikliği bağışıklığı bozabilir. Bu besin öğelerinin diyetle alınımının yanı sıra takviye olarak alınımının da bağışıklık sisteminin işlevini olumlu veya olumsuz yönde etkileyebileceği bilinmektedir. Bu etki, doğuştan gelen bağışıklık sisteminden ve adaptif bağışıklık sisteminden mikrobiyoma kadar çeşitli düzeylerde ortaya çıkabilir. Özellikle D vitamini ve çinko gibi bazı besinlerle diyet takviyesinin bağışıklık fonksiyonunu düzenleyebileceği bildirilmektedir. Bunlardan bağışıklık sistemi üzerinde en önemli fonksiyona sahip olan öğeler detaylı olarak aşağıda yer verilmiştir.

### **2.3.1. C Vitamini**

“Askorbik asit” olarak da bilinen C vitamini vücut fonksiyonlarının korunmasında ve vücuttaki birçok işlevde rol oynan antioksidan bir vitamindir. Günlük olarak alınması gereken C vitamini miktarı cinsiyet, gebelik, emzicilik ve yaşa göre farklılık göstermektedir. Sağlıklı bir beslenme ile C vitamini alımı sağlandığında çeşitli hastalıkların riskinin azaldığı ve gereksinimin karşılandığı bilinmektedir. Kuşburnu, turuncgiller, kivi, çilek, kıvılcık, taze yeşil ve kırmızıbiber, karalahana, maydanoz, karnabahar, ıspanak gibi meyve ve sebzeler C vitamininin zengin kaynaklarıdır. C vitamini lökositlerde yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır ve bir enfeksiyon durumunda oksidatif hasarı azaltmak amacıyla hızlı bir şekilde kullanılır. C vitamininin özellikle nötrofil ve monosit hareketi olmak üzere lökosit fonksiyonları için bir uyarıcı olduğu bulunmuştur. C vitamini düzeyi cilt üzerindeki patojenlere karşı epitel bariyer fonksiyonunu destekleyerek oksidan temizleme aktivitesini atırıp oksidatif strese karşı koruma sağlar. Fagositik hücrelerde biriken C vitamini ise, hasarlanmış dokular için reaktif oksijen türlerinin oluşumunu sağlar ve böylece mikrobiyal ölümü yükseltebilir. C vitamini makrofajların enfeksiyonlu bölgelerinde apoptozu sağlamak için de gereklidir.

### **2.3.2. D Vitamini**

D vitamini, güneş ışığı ile temas sonucu deride üretilen, yağda çözünen, sekosteroid yapıda bir prohormondur. D vitamininin reseptör düzeyindeki etkisi aktif D vitamini sayesinde oluşmaktadır. Otuzdan fazla dokuda D vitamini reseptörleri bulunmaktadır. D vitamininin iskelet sistemi dışındaki etkileri temelde hormon sekresyonunun, immün fonksiyonların, hücre proliferasyonu ve farklılaşmasının düzenlenmesi şeklinde sayılabilir. Bağışıklık sistemi, cilt hastalıkları, otoimmün hastalıklar, hipertansiyon, diabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği



ve kanser D vitamini ile ilişkisi en çok araştırılan konular arasındadır. Bunun ötesinde, klinik pratikte immünomodülatör fonksiyonlara sahip olduğu da belirlenmiştir. D vitamini, enfeksiyonlara ve sekonder malignitelere yatkınlık doğuran klasik immünoşüpresif ajanlara alternatif bir immünomodülatör olarak, tedavi protokollerinde yer alabilme potansiyeli taşımaktadır. D vitamininin aktif formu olan 1,25 dihidroksi vitamin D (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), T helper (Th)1 hücrelerinin çoğalmasını baskılayarak bu hücrelerden sitokin (interferon (IFN) $\gamma$ , interleukin (IL)-2) üretimini azaltmaktadır. Th2 hücrelerinden ise IL-4 ve enflamatuvar T hücre aktivitesini baskılayan transforme edici büyüme faktörü (TGF- $\alpha$ ) üretimini artırır. Sağlıklı bireylerde serum D vitamini düzeylerinin optimal aralıkta tutulmaya çalışılmasına özen gösterilmelidir. Serum D vitamini takiplerinin rutin tetkikler arasına alınması önerilmelidir.

### **2.3.3. A Vitamini**

A vitaminin retinol, retina ve retinoik asit gibi birkaç aktif formu vardır. Pro-vitamin A olarak adlandırılan bir grup karotenoid, özellikle  $\beta$ -karoten ise insan bağırsağında retinole dönüştürülmektedir. A vitamininin farklı formları arasında retinoik asit en biyoaktif yapıya sahiptir. Retinoik asit, anti-enflamatuvar sitokinlerin ve antikorların üretimini ile özellikle kızamık ve influenza A gibi viral enfeksiyonlara karşı koruyucu IgA antijenlerinin seviyelerini artırmaktadır. Ayrıca viral enfeksiyonlarda T ve B hücrelerinin fonksiyonlarını ve interferon gen ekspresyonunu arttırarak bağışıklık sistemini desteklemektedir. A vitamini eksikliğinde T ve B lenfositlerin intestinal sistem hareketlerinde bozulmalar meydana geldiği bilinmektedir.

### **2.3.4. E Vitamini**

E vitamini, tüm hücrelerin hücre zarında bulunan, yağda çözünen antioksidan bir vitamindir. E Vitamini, lipoperoksil radikal temizleyici faaliyetlerle yüksek metabolik aktiviteye bağlı oksidatif hasardan korumakta, hücre zarında serbest radikallerin neden olduğu hasarı engellemekte ve epitel bariyerlerinin bütünlüğünü desteklemektedir. Bağışıklık hücreleri de yüksek miktarda E vitamini içermekte, bu durum onları yüksek metabolik aktiviteye bağlı oksidatif hasardan korumaktadır. E vitamini özellikle T hücreleri üzerinden etkisini göstermektedir. T hücrelerindeki sinyalizasyonu düzenlemenin yanı sıra, makrofajlardan prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) gibi T hücresi baskılayıcı faktörlerin üretimini azaltarak T hücresi işlevini dolaylı olarak korumaktadır. PGE<sub>2</sub>'nin, adenilil siklazı aktive ederek T hücre yanıtını baskıladığı, böylece cAMP seviyelerini arttırdığı bilinmektedir. PGE<sub>2</sub>, T hücresi çoğalmasını, IL-2 üretimini ve IL-2 reseptörü (IL-2R) ekspresyonunu inhibe etme gibi hem doğuştan hem

de adaptif bağışıklık sistemlerinde farklı bileşenler üzerinde geniş etkilere sahiptir. PGE2'nin T hücreleri üzerindeki baskılayıcı etkisi, T hücresi aktivasyonundan sonra meydana gelen birkaç erken sinyal olayının inhibisyonuyla ilgilidir ve bazı olaylar için, PGE2 ile indüklenen inhibisyon, E vitamini ile önlenebilmektedir. Ancak E vitamininin PGE2 üretimini nasıl inhibe ettiği tam olarak bilinmemektedir. E vitamininin siklooksijenazların (COX) enzimatik aktivitesini inhibe edebileceği ve bunun da peroksinitrit üretiminin azalmasıyla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar, E vitaminin enfeksiyonlar üzerinde etkili olduğunu ifade etmektedir.

### **2.3.5. B grubu Vitaminler**

B grubuna ait vitaminler (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>5</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>8</sub>, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub>) çok çeşitli işlevlere sahip olmakla birlikte esas olarak enerji metabolizmasında ve organik moleküllerin sentezinde görev almaktadır. Ancak özellikle metilasyonda görev alan folik asit, B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub> vitaminleri bağışıklık sisteminde önemli role sahiptir.

### **2.3.6. Çinko**

Çinko, bağışıklık hücrelerinin gelişmesi ve işlevlerini devam ettirebilmesi için önemlidir. Çinko en fazla istiridyede bulunurken kümes hayvanları, kırmızı et, baklagiller, süt ve süt ürünleri, yumurta ve deniz ürünleri de çinkodan zengindir. Çinko, bağışıklık sistemi üzerinde daha çok T lenfositleri üzerine etkilidir. Ayrıca çinko, nötrofiller ve doğal öldürücü hücrelerin çalışması ve gelişmesi için gerekli bir mineral olup bu yolla doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin gelişimi ve işlevlerini devam ettirebilmesi için de gereklidir. Normal fizyolojik koşullarda her hücre çinko dengesini korur ve kontrol altında tutar. Fakat olası bir kısıtlanma veya azalma durumunda çinko homeostazı bozulmaya başlar. Bunun sonucu olarak da alerjiler, enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklar ortaya çıkabilir.

### **2.3.7. Demir**

Demir oksijeni akciğerlerden insan vücudunun tüm hücrelerine taşıyarak, alyuvarların yapımında, lökosit üretiminde, çeşitli enzimlerin üretiminde ve bağışıklık sisteminde rol alan bir mineraldir. Demir eksikliği durumunda başta anemi olmak üzere bağışıklık sisteminin fonksiyonları bozulur. Yeterli demir seviyesinin bulunması, T lenfositlerinin farklılaşması ve çoğalması ve patojenleri öldüren reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi de dahil olmak üzere bağışıklık fonksiyonları için önemlidir. Akut enflamatuvar yanıt sırasında demir depolama

proteini olan ferritin artarken serum demir seviyelerinde azalma gözükür ve bu durum aslında patojenlerden demirin ayrılmasını ve demirin enfeksiyona karşı önemli bir konakçı yanıt olduğunu göstermektedir. Vücutta aşırı demir fazlalığı durumunda serbest radikallerin oluşumu artar. Enfeksiyon varlığında patojenler, demiri kullanarak artmaya başlar ve bağışıklık sistemine zarar verebilir. Bu nedenle, demir homeostazının sürekli bir şekilde kontrol altında tutulması gerekmektedir Beslenmede çeşitli organ etleri kırmızı et, kuru baklagiller, yağlı tohumlar, yeşil yapraklı sebzeler ve zenginleştirilmiş kahvaltılık tahıllar demirden zengin kaynaklardır. Ancak demirin emilimi dikkate alındığında en zengin kaynak kırmızı ettir.

### **2.3.8. Selenyum**

Selenyumun vücutta yeterli seviyede bulunması endokrin sistem, tiroid hormon mekanizması, merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve immün sistemdeki görevleri nedeniyle çok önemlidir Selenyumun “selenometiyonin ve selenosistein” olmak üzere iki formu vardır. Bitkisel kaynaklı besinlerde “selenometiyonin”, hayvansal kaynaklı besinlerde “selenosistein” olarak bulunur ve beslenmedeki selenyumun %50’sini selenometiyonin oluşturmaktadır. Beslenme ile alınan selenyum kaynakları yumurta, tavuk, hindi, balık ve deniz ürünleri, tahıllar ve yağlı tohumlardır.

Sonuç olarak, sağlıklı bir beslenme yeterli bir bağışıklık yanıtı sağlamaktadır. Ancak enfeksiyon, enflamatuvar koşullar ve sigara kullanımı gibi koşullar bu dengeyi oksidatif stres yönünde bozmaktadır. Özellikle belirli risk gruplarında immün fonksiyonlardaki azalma daha belirgindir ve toplumun bu kesimindeki bireylerde daha dikkatli olunmalıdır.

### **2.4. Mikrobiyota ve Bağışıklık Sistemi**

İnsan vücudundaki bağışıklık hücrelerinin çoğu bağırsakla ilişkili lenfoid dokuda (GALT) bulunur ve bu bağışıklık dokusunun konakçı sağlığının korunmasında oldukça büyük role sahiptir. Besinlerin sindiriminde bağışıklık sistemi, besin proteinlerini ve kommensal bakterileri tolere ederken istilacı patojenlere karşı güçlü ve koruyucu bağışıklık sağlayabilmelidir. Bunu başarmak için GALT, çeşitli algılama ve etkin bağışıklık fonksiyonları içermektedir. Dendritik hücreler ve M hücreleri bağırsak içeriğini örneklerken, lamina propriadaki plazma B hücreleri patojenik organizmalara karşı koruma sağlayarak IgA üretir. Peyer yamaları olarak bilinen özelleşmiş bağışıklık bölgeleri, bağışıklık hücreleri açısından zengin, GALT içinde bulunan bağışıklık hücreleri arasında iletişime, sinyallerin daha geniş

sistemik bağışıklık sistemine yayılmasına ve bağışıklık hücrelerinin işe alınmasına veya çoğalmasına izin verir.

Bağırsak mikrobiyomunun bileşimi, diyet bileşenlerine ve antibiyotik maruziyeti gibi çevresel faktörlere yanıt olarak yaşam süresi boyunca değışmektedir. Bağırsak mikrobiyomunu hedef alan diyet müdahaleleri probiyotikleri ve prebiyotikleri içermektedir. Probiyotikler, "yeterli miktarda tüketildiğinde konakçıya sağılık açısından fayda sağılayan canlı mikroorganizmalar" olarak tanımlanırken, "sağılık yararı sağılayan konakçı mikroorganizmalar tarafından seçici olarak kullanılan bir substrat" olan prebiyotikler sindirilemeyen frukto-oligosakkaritler ve galakto-oligosakkaritler gibi oligosakkaritler olma eğilimindedir. Bitki temelli diyetlerin sağılanması, bitki hücre duvarlarının sindirilememesi ile bağırsak mikrobiyomuna ulaşan besinlerin çeşitliliğini artırabilir, aksi takdirde üst sindirim kanalında absorbe edilmiş olabilecek peptitler ve lipitler mikrobiyoma ulaşabilir. GALT'nin bağışıklık hücrelerinin, azalmış epitel bütünlüğü veya hem akut hem de kronik bağırsak iltihabında görülen "sızıntılı bağırsak" durumunda olduğı gibi, besinler veya bağırsak mikrobiyotası ile doğrudan temas ettiğı durumlar olabilir.

Bazı besinler ve diyet müdahaleleri, bağırsak sağılığı önlemlerini iyileştirme veya bağırsak iltihabını azaltma kapasitesini göstermiştir. Protein hidrolizatlarının hayvan modellerinde bariyer fonksiyonunu ve IgA üretimini artırır ve sonuç olarak, hipoalerjenik bebek maması ve enflamatuvar bağırsak hastalığı gibi rahatsızlıkları olanlar için klinik beslenmeye dahil etme uygulamaları olabilir. Bağırsak iltihabının hayvan modelleri, probiyotik bakteri sağılamanın iltihabı azaltabileceğini, IL-17 ve IFN gibi pro-enflamatuvar Th1 ve Th17 sitokinlerindeki azalmalarla ve enflamasyonu çözen sitokin IL-10'un üretimini artırdığını belirlemiştir. Prebiyotikler, bakteriyel metabolizma için substrat olma rollerine ek olarak bariyer işlevini de artırabilir. Fermente sütün bir enflamatuvar bağırsak hastalığı modelindeki etkisi araştırılmış ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında fermente süt tüketimini takiben serum IL-17 ve IFN'de bir azalma olduğı gösterilmiştir.2.5. Probiyotikler ve Prebiyotikler ve Bağışıklık Sistemi

## 2.5. Probiyotikler, Prebiyotikler ve Bağışıklık Sistemi

### 2.5.1. Probiyotikler

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), probiyotikleri "yeterli miktarlarda uygulandığında konağa yarar sağlayan canlı mikroorganizmalar" olarak tanımlanmıştır. Probiyotik mikroorganizmaların ana türleri arasında Lactobacillus (L.), Bifidobacterium (B.) ve Streptococcus (S.) bulunur. Lactobacillus ve Bifidobacterium, süt ürünleri şeklinde güvenle kullanılma konusunda uzun bir geçmişe sahiptir ve ayrıca bağırsak mikrobiyotasının bir parçası oldukları bulunmuştur.

Probiyotiklerin mukozal sistem üzerindeki etkileri bağırsaklarla sınırlı değildir, üst solunum yolu gibi mukozal sistemin diğer lokasyonlarında düzenleyici etkilere sahiptir. Probiyotiklerin bu yollarla sistemik bağışıklık sistemini de olumlu yönde etkileyebileceğini göstermektedir. Probiyotikler, bağırsak epitel hücreleri, Peyer plaklarındaki M hücreleri ve DC ile etkileşim yoluyla bağırsaktaki bağışıklık ve enflamatuvar yanıtı modüle edebilir. Probiyotikler, enfeksiyona karşı bağışıklık tepkisini desteklemek için pro-enflamatuvar sitokinlerle birlikte dengeli homeostaz sağlayan aşırı enflamatuvar yanıtı azaltmak için anti-enflamatuvar sitokinleri indüklemektedir. Ancak sitokinler üzerine etki etmediğine dair veriler de mevcuttur. Probiyotiklerin bu etkileri, besinler ve bağırsak epiteline bağlanmak için bağırsaktaki patojenik mikroorganizmalarla rekabet etme, enfeksiyonu ortadan kaldırma, aşırı tepkiyi ve iltihabı önlemek için bağışıklık hücresi işlevlerini düzenlemedeki fonksiyonları ile ilişkilidir. Ancak bildirilen olumlu etkiler için ilişkili mekanizmalar yeterince açıklanamamıştır. Bir diğer probiyotik aracılı fayda bağırsak epitel hücrelerini ve fagositik APC (DC ve makrofajlar) ile açıklanmaktadır. Epitel hücreleri yalnızca fiziksel bariyer görevi görmemekte, aynı zamanda yabancı mikroorganizmalar veya besin bileşenleri ile vücut arasında aktif ara faz olarak görev yapmakta ve vücudun bağışıklık tepkisini kontrol etmektedir. Probiyotikler bağırsak epitel hücrelerinin bütünlüğüne katkı sağlayarak olası patojenlerin sistemik dolaşıma geçmesini önlemektedir. Bazı probiyotik türleri, epitelde kolonileşerek ve sinyal moleküllerinin epitel düzeyde salgılanmasını uyararak mukozal bağışıklığı modüle edebilir. Probiyotiklerin, pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar / düzenleyici immün yanıtı dengeleyerek hem zararlı hem de zararsız birçok yabancı maddeye maruz kalan bağırsakta homeostazı sürdürmede rol oynadığı bilinmektedir.

Probiyotiklerin iddia edilen sağlık yararları umut vadetmekle birlikte bu yararların çoğu müdahale çalışmaları ile kanıtlanamamıştır. Probiyotikler, farklı türleri içermekte ve birçok suştan oluşmaktadır. Probiyotiklerin bağışıklık modüle edici etkisinin suşa özđu olması muhtemeldir. Bu nedenle, belirli suşlardaki pozitif veya negatif bulgular, sonuç çıkarmak için genelleştirilmemelidir ve benzer şekilde, belirli suşlar üzerinde gözlemlenen faydalı etkiler, doğrudan deneysel kanıt olmaksızın diğer suşlara atfedilmemelidir. Ek olarak, probiyotikler arasındaki etkileşim olası mekanizmaların ortaya konulmasını zorlaştırmaktadır.

### 2.5.2. Prebiyotikler

Prebiyotikler, "konak sağlığı ve sağlığı üzerinde faydalar sağlayan gastrointestinal mikrobiyotada hem bileşimde hem/veya aktivitede spesifik değişikliklere izin veren seçici olarak fermente edilmiş bileşenler" olarak tanımlanmıştır. Gibson ve ark. bu tanımın yanı sıra, prebiyotiklerin aşağıdaki özelliklere sahip olması gerektiğini ifade etmektedir:

- a) Mide asiditesine, memeli enzimleri tarafından hidrolize ve gastrointestinal absorpsiyona direnç
- b) Spesifik bağırsak mikroflorası tarafından fermente edilebilir olması
- c) Konağın sağlığı ve iyiliği ile bağlantılı bağırsak bakterilerinin büyümesini ve/veya aktivitesini seçici olarak uyarabilme.

Prebiyotikler fruktooligosakkaritler (FOS), galaktooligosakkaritler (GOS), ksilooligosakkaritler (XOS) ve manooligosakkaritler (MOS) gibi oligosakkarit (OSC) karbonhidratları kapsamaktadır. Prebiyotikle tedavi edilen konakçılarda bağışıklık fonksiyonunun güçlendirilmesi, esas olarak, prebiyotiklerin bağışıklık sistemi üzerindeki dolaylı etkileri olarak kabul edilen bağırsaktaki faydalı bakteri popülasyonunun ve ürünlerinin artması ile ilişkilidir. Oligosakkaritler, patojenlerin epitel hücrelerine yapışmasını bloke ettiği, monosakkaritlerin ise tip 1 fimbria yoluyla mannoza bağlanarak Salmonella kolonizasyonunu azalttığı çalışmalarla gösterilmiştir. Prebiyotiklerin parçalanmasıyla ortaya çıkan KZYA'ların sitokinlerin üretiminde etkili genlerin ekspresyonu üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Bütirat, pro-enflamatuvar sitokinlerin interferon (IFN)-y ve interlökin (IL)-2 üretimini önemli ölçüde inhibe ederken; asetat ve propiyonat, anti-enflamatuvar sitokin IL-10 üretimini artırmaktadır.

## 2.6. Enfeksiyon Hastalıklarında Beslenme Önerileri

Sağlıklı beslenme; yaşamın sürdürülmesi, büyüme ve gelişme, sağlığın korunumu ve geliştirilmesi, yaşam kalitesinin artırılması için gerekli besin öğelerinin yeterli ve dengeli olarak sağlanmasıdır. Burada en önemli noktalardan biri, besin çeşitliliğini sağlayarak besin öğelerini farklı kaynaklardan elde etmemizdir. Enfeksiyonlar başta olmak üzere tüm hastalıklar için alınabilecek önlemler arasında amaç; yaşam boyu tüm bireylerin sağlığının korunması, iyileştirilmesi ve geliştirilmesi, yaşam kalitesinin artırılması ve sağlıklı yaşam biçiminin sağlamaktır. Bunun için;

- Bu dönemde yeterli ve dengeli beslenmek önemlidir.
- Tüm besin öğelerinden yeterli ve gereksinim ölçüsünde alınmalıdır.
- Sedanter bir yaşamdan kaçınılmalı, her gün düzenli fiziksel aktivite yapılmalıdır.
- Her gün en az 8 saat uyku uyumaya özen gösterilmeli, stres en az düzeyde tutulmalıdır.

### 2.6.1. COVID-19 ve Beslenme İlişkisi

Beslenmenin birçok hastalık riskinin önlenmesinde, hastalık sırasında semptomların azaltılmasında, hastalığın tedavisinde önemli etkileri vardır. Sağlıksız beslenme alışkanlıkları, iştah kaybı, vücut ağırlığında istenmeyen kayıplar, yetersiz beslenme, bağışıklık sisteminin zayıflaması ve enfeksiyon hastalıklarının gelişimiyle ilişkilendirilmektedir. Bağışıklık hücreleri, bazı besin ve besin öğelerinin alım yeterliliğine karşı özellikle hassas olabilmektedir. Değiştirilebilir bir faktör olan beslenme, bağışıklık sisteminin bütünlüğü, işleyişi ve korunmasında önemli bir unsurdur.

Obezite, diyabet, kanser, hipertansiyon gibi birçok kronik hastalığın COVID-19 riskini ve hastalığın seyrini etkilediği bildirilmektedir. Beslenmede yer alan doymuş yağ asitleri, şeker ve şeker içeren ürünlerin aşırı tüketimi obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalık riskiyle ilişkilendirilmektedir. Bunlara ek olarak yeterli ve dengeli beslenmeyi temel almayan diyet programlarının bağışıklık sistemini olumsuz etkilediği, bakteri ve virüslere karşı savunmayı olumsuz etkilediği bilinmektedir. Yetersiz ve dengesiz beslenmeyle bağışıklık sistemi için gerekli vitamin (A, C, D, E gibi) ve minerallerin (çinko, demir, bakır gibi) de yetersiz alınmasına neden olacağından olumsuz etkilenmektedir. Ayrıca COVID-19 tedavisinde C vitamini, D vitamini ve çinko gibi bazı besin öğelerinin olumlu etkilere sahip olduğu öne sürülmektedir.

Enfeksiyondan önce ve sonra yeterli ve dengeli beslenme çok önemlidir. Enfeksiyonlar vücutta özellikle ateşe neden olduğunda, vücudun ekstra enerji ve besin ögesine ihtiyaç duyduğu bilinmektedir. Bu nedenle, COVID-19 salgını sırasında sağlıklı bir diyetin ayrı bir önem taşımaktadır. Hiçbir besin veya besin takviyesi COVID-19 enfeksiyonunu önleyemezken, sağlıklı ve dengeli bir diyetin sürdürülmesi güçlü bir bağışıklık sistemini desteklemenin önemli bir parçasıdır. Besin öğelerinin yeterli miktarda alınmasını sağlamak için her besin grubunun tüketilmesi yani besin çeşitliliğinin sağlanması önerilmektedir.

### **2.6.2. COVID-19 Enfeksiyonunda Beslenme Tedavisi Nasıl Olmalıdır?**

Enfeksiyon nedeniyle hastanede tedavi gören bireylerin beslenme durumunun değerlendirilmesi önerilmektedir. Besin tüketimi yetersiz olan bireylerde oral besin desteklerinin kullanımı, enerji ve protein alımlarının yeterli olması için önerilmektedir. Yetersiz beslenme riski taşımayan COVID-19 hastalarının bile yeterli protein (1.5 gram/kg/gün) ve enerji (25-30 kkalori/kg/gün) alımını sürdürmesi gerektiği rapor edilmiştir. Ayrıca bazı vitamin ve minerallerin hastaya olumlu etki gösterebileceği düşünülmektedir.

Hastanede tedavi gören tüm hastalarda yeterli enerji ve protein gereksinimini karşılamak için yüksek enerji içeren ve kolay sindirilebilir besinler (yoğurt, muhallebi, meyve, yumuşak peynir, vb.) tercih edilebilir. Eğer hastaların besin tüketimi yetersizse normal beslenme planına ek olarak oral beslenme ürünleri (enteral ürünler) veya tüple beslenme kullanılarak hastaların yeterli enerji ve protein alması sağlanmalıdır. Ancak bazı hastalar bu ürünleri tolere edemeyebilir. Tolerasyonun olmadığı ve/veya solunum fonksiyonlarının kötüleştiği durumda damardan beslenmeye (parenteral beslenme) başvurulabilmektedir.

Pandemi sürecinde enfeksiyondan kaynaklanan duyarlılığı ve uzun süreli komplikasyonları azaltmak için sağlıklı beslenme alışkanlıklarına dikkat edilmelidir. Viral enfeksiyonların önlenmesi için genel beslenme yaklaşımı hastalığın olumsuz etkisini potansiyel olarak azaltmak için bazı besin takviyelerinin yeterli miktarda alınmasıdır. Çünkü viral enfeksiyonlar mikro besin öğelerinin kayıplarına neden olup bu besin öğelerine olan gereksinimi arttırmakta, bu da bazı mikro besin öğelerinin takviyesi ile telafi edilebilmektedir. Özellikle malnütrisyonlu bireylere yeterli vitamin ve mineral desteği sağlanması gerekebilmektedir.



Genel olarak, A, E, C, D, B<sub>6</sub> ve B<sub>12</sub> vitaminleri ile çinko ve selenyum gibi minerallerin ve omega 3 yağ asitlerinin enfeksiyon hastalıklarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. COVID-19 riskinin azaltılmasında D vitamininin rolünü destekleyen kanıtların, salgının 25-hidroksivitamin D (25 (OH) D) düzeyinin en düşük olduğu kış aylarında meydana gelmesiyle bağlantılı olduğu düşünülmektedir. D vitaminin bağışıklık sistemi üzerinde olumlu etkisi bulunmaktadır. Bundan dolayı COVID-19 ile enfekte olmuş kişilerin tedavisinde, hekim önerisi doğrultusunda D vitamini takviyesi düşünülebilir. COVID-19'lu veya COVID-19 riski taşıyan ve yetersiz beslenen hastalarda, enfeksiyonlara karşı genel savunmayı en üst düzeye çıkarma amaçlanarak günlük vitamin ve eser element gereksiniminin karşılanmasını önerilmektedir.



Karantina döneminde için seçilecek besinlerin protein, posa, vitamin, mineral ve antioksidanlardan zengin olması dengeli beslenme yönünden büyük önem taşımaktadır.



Yemek hazırlarken temizlik ve iyi pişirmek önemlidir.



Sebze ve meyve tüketimi (mevsimine uygun) ön planda tutulmalıdır



Kurubaklagil tüketimine dikkat edilmelidir. Yeşil, kırmızı mercimek, nohut, fasulye çeşitleri, barbunya, gibi besinler her gün tüketilebilirler. Yalnız, pişirme süresi uzun olabilen bu ürünlerin önceden büyük miktarlarda haşlanıp daha sonra hızlıca pişirilebilecek şekilde buzlukta saklanması kuru baklagillerin tüketimini kolaylaştıracaktır



Haftada en az iki defa tüketilmesi önerilen balığın tazesinin bulunmadığı durumlarda donmuş veya konserve ton balığı alternatiflerinin karantina durumlarına karşı evde bulundurulması önerilebilir



Protein ihtiyacını karşılamak için yumurta, peynir, yoğurdun yanı sıra probiyotik takviyeli kefir tüketilebilir.



Kan şekerini hızla yükselten şeker ve şekerli yiyecek ve içeceklerden, Aşırı tuz içeren besinler (işlenmiş et ürünleri, hazır soslar, cips gibi tuzlu ürünler, patlamış mısır, tuzlu kurabiyeler, vb.) ve hamur işlerinden,

Alkolden **UZAK DURUN!!**

Şekil 1. Türkiye Diyetisyenler Derneği'nin COVID-19 Hakkında Beslenme Önerileri



Türkiye Beslenme Rehberi'nde önerilen **sağlıklı yemek tabağına** göre her ana öğünde;

- ✚ Tabağın bir çeyreği sebzelerden,
- ✚ Diğer çeyreği tam tahıl ürünlerinden,
- ✚ Kalan yarısının eşit üç parça halinde meyvelerden, yüksek proteinli besinlerden (kuru baklagiller, et, yumurta, balık, tavuk, yağlı tohumlar, vb.) ve süt ürünlerinden (süt, yoğurt, ayran, peynir vb.) gelmesi önerilmektedir. Bunların yanı sıra yeterli su tüketiminin sağlanması ve günlük beslenmede zeytinyağı kullanılması önerilmektedir.

**Şekil 2.** Türkiye Beslenme Rehberi'nde önerilen **sağlıklı yemek tabağına** göre her ana öğünde dikkat edilmesi gereken hususlar

- Her gün taze ve işlenmemiş besinler tüketin (meyveler, sebzeler, kuru baklagiller, tam tahıl ürünleri, yağlı tohumlar ve hayvansal kaynaklı besinler).
- Günlük 4 porsiyon meyve, 5 porsiyon sebze, 180 g tahıl, 160 g et ve kuru baklagiller (kırmızı et haftada 1-2 defa, beyaz et haftada 2-3 defa) tüketin.
- Ara öğünlerde şeker, yağ veya tuz içeriği yüksek besinler yerine çiğ sebzeleri ve taze meyveleri seçin.
- Vitamin düzeylerinde önemli miktarda kayıplara neden olabileceği için sebze ve meyveleri uzun süre pişirmeyin.
- Konserve veya kurutulmuş sebze ve meyveler kullanırken, tuz veya şeker eklenmemiş olanları tercih edin.
- Günde yeterli miktarda (600-1500ml) su tüketin.
- Doymuş yağ asitleri (katı yağ, yağlı et gibi) yerine doymamış yağ asitleri içeren yağları (zeytinyağı, kanola gibi) tercih edin.
- Kırmızı et yerine beyaz et tercih edin.
- Süt ve süt ürünleri için yağı azaltılmış olanları tercih edin.
- Yüksek yağ ve tuz içerdiğinden işlenmiş etlerden uzak durun.
- Trans yağ asitleri içeren besinlerden (fast food gibi), yüksek tuz ve şeker içeren hazır besinlerden uzak durun. Ev dışında yemek yemekten kaçının.
- Tuz tüketimini günlük 5 gram (yaklaşık 1 çay kaşığı) ile sınırlayın.
- Daha az tuz ve şeker tüketin.(Günde 5 g'den az iyotlu tuz)

**Şekil 3.** Dünya Sağlık Örgütü'nün COVID-19 pandemisi sırasında yetişkinler için sağlıklı beslenme önerileri

## 2.7. Enfeksiyon Hastalıklarında Anne Sütü ile Beslenme

*Prof. Dr. Nalan KARABAYIR*

Dünya Sağlık Örgütü ve bebek ve çocuk sağlığı ile ilgilenen kuruluşları, bebeklerin ilk 6 ay sadece anne sütü ile beslenmesinin ve en az 2 yaşına kadar anne sütü ile beslenmenin devam edilmesinin önermekte ve desteklemektedir (World Health Organisation. [https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_1); <http://www.sosyalpediatri.org.tr/>; Keskindemirci ve ark., 2021). Emzirme ile her yıl 823.000 çocuk ve 20.000 annenin ölümü önlenip, 300 milyar ekonomik tasarruf sağlanmış olmaktadır (Breastfeeding: achieving the new normal. Lancet, 2016).

Anne sütü en güvenli, en temiz besin kaynağı olup enfeksiyonlardan koruyucu antikor içermektedir. Hayatın ilk aylarında tek enerji ve besin kaynağı olan anne sütünün dinamik bir yapısı mevcuttur. Laktasyon sürecinde veya anneden anneye, term bebeğin annesinin sütünden preterm bebeğine değişkenlik gösterir. DSÖ'nün "Evrensel Beslenme Hedefleri 2025'de belirttiği üzere dünyada ilk 6 ayda sadece anne sütü (SAS) ile beslenme oranlarını en az %50'ye çıkarmak hedeflenmiştir ([https://www.who.int/nutrition/publications/globaltargets2025\\_policybrief\\_breastfeeding/en](https://www.who.int/nutrition/publications/globaltargets2025_policybrief_breastfeeding/en)).

Doğanın müthiş koruyucu mekanizması ekstreuterin dönemde kolostrum ve anne sütüdür. Anne sütü ile beslenmenin çocukluk çağı, erişkin sağlığı ve anne sağlığına etkileri önemlidir. Çocukluk yaş döneminde alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları, gastroenterit, nekrotizan enterkolit, prematüre retinopatisi, idrar yolu enfeksiyonu, astım, ani bebek ölümü sendromu, çocuk ihmali ve istismarı, bazı lösemi ve lenfomalar, obezite, Çölyak hastalığı, dermatit, hiperaktivite gibi akut ve kronik hastalık riskini azaltmaktadır (Gökçay ve Keskindemirci, 2019; Duijts ve ark., 2010). Araştırmalar, anne sütü ile beslenenlerin üst solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı hastaneye başvuruları %53, ishale bağlı başvuruları %27 oranında azalttığını göstermiştir (Gökçay ve Keskindemirci, 2019; Quigley ve ark., 2007). Erişkin hayatta diyabet, inflamatuvar barsak hastalıkları, kalp ve damar hastalıkları, bazı ruh sağlığı hastalıklarının görülme riski de azalmaktadır.

### 2.7.1. Anne Sütünün Antienfektif ve İmmunolojik Özellikleri

Doğumdan sonra ilk günlerde salgılanan süt olan kolostrum, bebek için zengin bir besin kaynağı olması yanı sıra içerdiği yüksek oranda immunglobülinler (Ig) ile enfeksiyonlara karşı

koruyucu etki oluşturmaktadır. Kolostrum tüm Ig alt tipleri olmasına rağmen en fazla miktarda sekretuvar (salgısal) IgA (sIgA) içermektedir. SIgA'lar, mukozal savunma için gereklidir. Patojen mikroorganizma, toksinler, virüsler, lipopolisakkaritler gibi antijenik yapılara bağlanarak epitele adhezyon ve penetrasyonu önlerler (Lawrence ve Lawrence, 2016). Emzirmenin devam ettiği 12-24 ay boyunca varlığını korumaktadır. Karabayır ve arkadaşlarının yayınladığı olgu sunumunda aktif suçiçeği enfeksiyonu geçiren ve anne sütünde VZV DNA saptanan annenin emzirmeye devam ettiği ve bebeğinde suçiçeği enfeksiyonu görülmediği bildirilmiştir (Karabayır ve ark., 2015). Bu durum annede suçiçeği enfeksiyonu sırasında oluşan ve anne sütüne geçen antikorların etkisine bağlı olabileceği düşünülerek anne sütünün koruyucu etkisinin önemi bir kez daha gösterilmiştir. SIgA oluşumunda meme epitel hücrelerindeki polimerik Ig reseptörleri (pIgR) de rol oynar. Bağlı olmayan, boştaki pIgR'lerin fazlası meme epitel hücreleri tarafından alveolar lümene serbest salgı bileşeni oluşturmak üzere salınırlar (Demers-Mathieu ve ark., 2020). Serbest salgı bileşenleri patojen mikroorganizmaların epitelyal yapışmasını engelleyerek, enterotoksijenik *Escherichia*, *Salmonella typhimurium*, pnömokok ile olan enfeksiyonları önler, *Clostridium difficile* toksini A gibi bakteriyel toksinlerin etkisini de inhibe edebilirler. Ayrıca anne sütünde birçok virüs, bakteriye karşı sIgA; CMV, RSV, Rotavirüs, Rubella ve Parvovirus B19'a karşı IgM ve IgG; Parvovirus B19'a karşı IgE tipinde antikorlar saptanmıştır (Lawrence ve Lawrence, 2016).

Serum proteinleri arasında yer alan lizozim anne sütünde de bulunmaktadır. Bakteri hücre duvarındaki N-asetilglukozamin ve N-asetilmuramik asidi arasındaki  $\beta$ -1,4 bağımlı parçalayarak bakteri lizisine neden olmaktadır.

Anne sütünde bulunan laktoferrin geniş antimikrobiyal spektruma sahiptir. Demirin şelasyonunu sağlayarak siderofilik enterik bakterileri, *C. albicans*'ı öldürür (Goldman, 2007). Göz yaşında 2 mg/mL bulunurken kolostrumda 8 mg/mL, olgun sütte 1.4-4 mg/mL miktarda bulunmaktadır (Goldman, 2007). Laktoferrinin antiviral aktivitesi de mevcuttur (Berlutti ve ark., 2011; Campione ve ark., 2020). Laktoferrin respiratuvar sinsisyal virüs, hepatit B virüsü, adenovirüs, poliovirus, hantavirus, echovirus, and enterovirusu inhibe etmektedir. COVID-19 pandemisinde laktoferrinin SARS-CoV-2 virüsüne karşı etkili olduğu öne sürülmüştür. Virüsün laktoferrin ile doğrudan bağlanması, konakçı hücre yüzeyinde laktoferrin bağlayıcı heparan sülfat proteoglikanlara bağlanarak viral girişin azaltılması, hücre içi sinyalleri indükleyerek viral replikasyonun inhibisyonuna sebep olması olası mekanizmalar olarak öne sürülmektedir (Chang ve ark., 2020). Bu etkileri ile laktoferrin çok yönlü immunomodülatör bir protein olarak görülmektedir.

Anne sütünde bulunan laktoperoksidaz hidrojen peroksidaz varlığında hipotiosiyanat oluşturarak antimikrobiyal aktivite göstermektedir.

Kazein, anne sütü proteinlerinin %40'ını oluşturmaktadır. Minör alt tipi olan  $\kappa$ -kazeinin *in vitro* olarak gastrik mukozaya *H. pylori* adhezyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Strömqvist ve arkadaşları yaptıkları çalışma ile emzirmenin erken yaşta *H. pylori*'nin neden olduğu enfeksiyondan koruyabileceğini ve insanın konak direnme kapasitesini kısmen belirlediğini ileri sürmektedirler (Strömqvist ve ark., 1995).

HAMLET (human alpha-lactalbumin made lethal to tumor cell), alfa laktalbumin ve oleik asitten oluşan anne sütünde bulunan tümör hücreleri için öldürücü özellikte bir protein-lipid kompleksidir. *Hücrelerde apoptoza benzer bir hücre ölümüne neden olmaktadır* (Svanborg ve ark., 2003). Bunun yanı sıra HAMLET'in *S. Pneumoniae*'ye daha fazla olmak üzere bazı mikroorganizmalara karşı doğrudan bakterisidal aktiviteleri gösterilmiştir (Alamiri ve ark., 2019).

Anne sütünde bulunan, meme dokusu epitel hücreleri veya anne sütünde bulunan immun hücreler tarafından üretilen ya da annenin dolaşımından süte geçen sitokinler ve immunmodulator faktörler bebekte epitelyal bariyer ya da bağırsak mikrobiyomu oluşumuna etki ederler. TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, TNF, IFN- $\gamma$ , G-CSF, M-CSF, sTNF-R-I, sTNF-r-II, sIL-6R, sCD14, sTLS2 anne sütünde bulunan sitokin ve immunmodulator faktörlere örneklerdir (Daod ve Marshall, 2019). Anne sütündeki IgA düzeylerinin yüksek oranda TGF- $\beta$ , IL-10, and IL-6 ile korele olduğu bildirilmiştir (Böttcher ve ark., 2000).

Eksozomlar birçok vücut sıvısında bulunmakta olup DNA, RNA ve proteinler içermektedirler (Kalluri, 2016). mikroRNA (miRNA)'lar belirli mRNA'lar üzerinde aktivite gösteren küçük düzenleyici RNA moleküllleridir. Anne sütünde daha fazla oranda T hücre regülasyonunda etkili, B hücre farklılaşmasını indükleyen miRNA'ların olduğu gösterilmiştir (Melnik, 2019).

Kompleks karbonhidrat yapıları olan oligosakkaritlerin antipatojenik, immunmodulator, antiinflamatuvar ve prebiyotik etkili oldukları bildirilmektedir. Rudloff ve Kuns, anne sütü oligosakkaritlerinin mide ve ince bağırsakta patojen adhezyonunu engellediğini, ince bağırsağın olgunlaşması ve hücre yüzeyinde glikozilasyonu sağladığı, dokularda anti-inflamatuvar ve anti-

enfektif özellik gösterdiklerini, kolonda bağırsak florasının oluşumu ve aktivitesi üzerine etkili olduklarını vurgulamaktadırlar (Rudloff ve Kunz, 2012).

Martin ve arkadaşları 2003 yılında anne sütü içeriğinde endojen kaynaklı laktik asit bakterilerinin bulunduğunu ve anne sütünün laktik asit bakterilerinin bebeğin intestinal mikrobiyotasının en önemli kaynağı olduğunu göstermişlerdir (Martín ve ark., 2003). *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus* ve *Propionibacterium* cinsi bakteriler anne sütü mikrobiyotası içinde yer almaktadır (Dinleyici, 2020). Bu bakterilerin bebeğin barsak mikrobiyomunu oluşturarak immünolojik modülasyonda katkısı olduğu bilinmektedir.

Anne sütü canlı bir sıvıdır. İçerisinde makrofajlar, kök hücreleri, lenfositler bulunmaktadır. Günde  $10^{10}$  tane anne sütü kaynaklı lenfosit bebeğe geçmektedir (Stinson ve ark, 2020).

Bu özellikleri nedeniyle anne sütü optimal büyüme- gelişme dışında enfeksiyonlardan koruma açısından da önemli avantaj sağlamaktadır. Öte taraftan anne sütü yoluyla bulaşan çok az sayıda enfeksiyon bulunmaktadır. Anne sütünün kontrendike olduğu durumlar:

- HTLV-I ve II
- Gelişmiş ülkelerde HIV
- Meme başında herpes enfeksiyonu
- Ebola enfeksiyonu
- Prematüre bebeklerin annesinde CMV enfeksiyonu

Tüberküloz enfeksiyonunda ise sağılmış anne sütü verilebilir.

### **2.7.2. COVID-19 Pandemisinde Anne Sütüyle Beslenme**

COVID-19 enfeksiyonunun solunum yoluyla bulaştığı bilinmektedir. SARS-CoV-2'nin vertikal geçişinin olabileceğini bildiren çalışmalar olmakla beraber (Penfield ve ark., 2020; Kotlyar ve ark., 2019; Hu ve ark., 2019), plasental geçişin varlığını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Patel ve ark., 2020; Di Toro ve ark., 2020). Anne sütünden virüs geçiş ile ilgili olarak bildirilen çalışmalarda bir annenin sütünde nükleik asit testi pozitif saptanmakla beraber kontaminasyon ekarte edilememiştir (Elshafeey ve ark., 2020; Wu ve ark., 2020; Tam ve ark., 2020; Groß ve ark., 2020; Liu ve ark., 2020). Şu anki bilgilerimizle anne sütü ile COVID19 bulaşı olmadığı kabul edilmektedir. Ayrıca, anne sütünde saptanan SARS-CoV-2'ye

karşı antikorların bebeğin enfeksiyondan korunmasında katkısı olacağı bildirilmektedir (Pace ve ark., 2021; Demers-Mathieu ve ark., 2020; Gao ve ark., 2020; Lebrão ve ark., 2020; Yu ve ark., 2020; Fox ve ark., 2020). Sonuç olarak doğru hijyen önlemleri alındığında COVID-19'un perinatal bulaşmasının olası olmadığı, ebeveynlerin temas izolasyon kurallarına uydukları müddetçe emzirmenin güvenilir olduğu bilinmektedir (Salvatore ve ark., 2020). Anne sütünün verilmesi ile ilgili rehberler, influenza, SARS-CoV ve MERS-CoV gibi diğer viral solunum patojenlerinin bulaşması ve SARS-CoV-2 hakkında günümüze kadar elde edilen bilgilere dayanmaktadır (Schwartz ve Graham, 2020). DSÖ'nün anne/bebek teması ve emzirme ile ilgili önerilerinde yalnızca COVID-19 enfeksiyonunun bebeğe olan riskleri değil, aynı zamanda bebeklerin emzirilmemesi ya da formül sütlerin uygunsuz kullanımıyla ilişkili ciddi morbidite ve mortalite riskleri ile ten-tene temas ve emzirmenin koruyucu etkileri göz önünde bulundurulmaktadır.

COVID-19 varlığında anne ve yenidoğan bebeğin ayrılması kararı annenin ve bebeğin klinik durumu, anne (doğrulanmış veya şüphelenilmiş) ve bebeğin (pozitif bebek testi ayrılma ihtiyacını ortadan kaldıracaktır) SARS-CoV-2 test sonuçları, emzirme isteği, hastanenin yer durumu, taburcu olduktan sonra uygun izolasyon koşulları varlığı ile izolasyonun riskleri ve yararlarının değerlendirilmesi gibi faktörler dikkate alınarak aile ve sağlık çalışanları ile birlikte anne tarafından verilmelidir. Ancak ten tene temas ve emzirmenin bebeğe olan sayısız faydası, çoğu kez çocuklarda asemptomatik ya da hafif semptomlarla geçen COVID-19 riskinden daha fazla olduğundan DSÖ ve AAP (American Academy of Pediatrics-Amerikan Pediatri Akademisi) başta olmak üzere pek çok çocuk sağlığı ile ilgili kuruluş, rooming- in uygulaması ile ten teması desteklemekte, annenin emzirme sırasında tıbbi maske takarak, el hijyeni önlemleri ile bebeğini emzirmeye devam edebileceğini belirtmektedir (Williams ve ark., 2020; Gökçay ve ark., 2020).

DSÖ'nün COVID -19 anne-bebek çifti için önerileri şunlardır:

- a) Anne COVID-19 pozitif ya da şüpheli ise bebeğine dokunmadan önce anne ellerini 20 saniye sabun ve suyla yıkamalı veya alkol bazlı el dezenfektanı kullanmalıdır. Anne bebeği beslerken tıbbi maske takmalıdır. Maske kullanırken, maskeler nemlenince değiştirilmeli, kullanılmış maskeler hemen atılmalı, maskeler yeniden kullanılmamalı, maskenin önüne dokunulmamalı ve arkasından çözülmelidir. Mendil içerisine hapşırılmalı veya öksürülmeli, mendil kullandıktan sonra hemen atılmalı ve sabun ve su ile eller 20 saniye süresince yıkanmalı veya alkol bazlı el dezenfektanı



kullanılmalıdır. Ayrıca yüzeyler düzenli olarak temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir. Annenin maskesi yoksa bile emzirmeye devam edebilir. Tıbbi olmayan maskeler (örneğin ev yapımı veya bez maskeler) değerlendirilmediğinden, an itibariyle kullanımları için lehte ya da aleyhte öneri yapmak mümkün değildir.

- b)** Emzirme mümkün değilse, bebek sağılmış anne sütü ile beslenmelidir. Anne sütünün nasıl sağılacağı annenin tercihi, hijyen koşulları, ulaşılabilirlik ve maliyete bağlıdır. Anne sütünün sağılması için makine şart değildir, anneye öncelikle elle sağma öğretilmelidir. Pompa kullanılacaksa, anneye özel olmalıdır. Anne ve anneye yardım eden diğer yetişkinler, sağımdan ve pompa ile biberon parçalarına dokunmadan önce ellerini yıkamalı ve her kullanımdan sonra pompanın temizliği yapılmalıdır. Sağım öncesi memenin temizlenmesi veya biberon ya da süt poşetlerinin dış yüzeylerinin dezenfekte edilmesini destekleyen kanıt yoktur. Eğer COVID-19 kesin/olası anne meme üzerine öksürdü ise, nazıkçe sabun ve ılık su ile en az 20 saniye beslenmeden önce memeyi yıkaması gerekir. Her emzirmeden önce veya sütünü sağmadan önce memeyi yıkaması gerekli değildir. Sağılan anne sütü, anne ya da hastalık belirtisi olmayan yetişkin tarafından ve tercihen temiz bir fincan ve/veya kaşık (daha kolay) kullanılarak, ellerini yıkadıktan sonra bebeğe verilmelidir. DSÖ, sağılmış anne sütünün olmadığı durumlarda süt bankasından anne sütü temini ya da kültürel olarak kabul görüyor ve güvenilir bir anne bulunabilirse, sütanneliğini önermektedir. Kesin/olası COVID-19 tanılı bir anne, kendini yeterince iyi hissettiğinde, tanıdan sonra belirli bir süre beklemeksizin emzirmeye başlayabilir. Emzirmenin, annede COVID-19'un klinik seyirini etkilediğine dair kanıt yoktur. Annenin tam olarak iyileşebilmesi için genel sağlığı ve beslenmesi desteklenmelidir.

Sağlık bakanlığının yayınladığı genelgede de anne ile yapılan görüşmeler ile gerekli bilgilendirmeler yapıldıktan sonra anne ellerini su-sabun ya da dezenfektanla temizleyip, maske takarak emzirebileceği, sağlamak istiyorsa el ve meme temizliği yaptıktan sonra sütünü sağabileceği bildirilmektedir (Covid 19 Anneden Doğan Bebeklerin Beslenmesi).

Anne sütü yerine kullanılan formül mamaların tanıtımı, emzirme için en önemli zarar verici faktörlerden biri olduğundan, emziren annelerin, ailelerin ve toplumun formül mama reklamlarından korunması gerekmektedir (Marketing of breast-milk substitutes: national implementation of the international code, status report 2020; Comprehensive implementation plan on maternal infant and young child nutrition, 2014). Anne sütü ve emzirmenin korunması amacıyla hazırlanan Mama Kodu ülkemiz temsilcilerinin de aralarında bulunduğu 134 ülke

temsilcisi tarafından uluslararası düzeyde asgari bir standart olarak kabul edilmiştir. Mama Kodu'nun bazı hükümlerinin yer aldığı Bebek Formülleri Tebliği (0-6 ay bebek beslenmesi ile ilgili tebliğ) ilk 6 ay boyunca kullanılan anne sütü muadillerinin reklamı yasaklanmıştır. Devam Formülleri Tebliği (6-24 ay bebek beslenmesi ile ilgili tebliğ) ise emzirmenin korunması açısından yetersiz kalmıştır (Yaloöm, 2018). Özellikle pandemi sürecinde Mama firmaları bebeklerini enfeksiyondan nasıl koruyacakları konusunda endişe duyan ailelerin hassasiyetini kullanarak, görsel ve sosyal medya yoluyla direk ya da indirek olarak mamaların bağışıklık sistemini güçlendirdiği temasını kullanarak mama kodunu çiğnemeye çalışmaktadırlar. Pandemide çocuklarımızın sağlığını koruyacak en önemli faktör olan anne, anne sütü ile beslenme konusunda ciddi tehlike yaratacak bu durumu engellenebilmesi için ilgili düzenlenmelerin devam ettirilmeli ve geliştirilmeli, aykırı davranışlarda bulunan kişi ve firmalara caydırıcı yaptırımlar uygulanmalıdır.

Emziren annelerde COVID-19 enfeksiyonunda kullanılan ilaçların kullanımı ile ilgili kaynaklar gözden geçirildiğinde azitromisin, oseltamivir, hidroklorokin, lopinavir ve ritonavir kullanırken anne sütü verilebileceği bildirilmiştir. Favipiravirin emziren annelerde kullanımı konusunda bilgiler kısıtlıdır. Emzirme sırasında kullanılan ilacın süte geçişini etkileyen faktörler ilacın yarılanma ömrü, proteine bağlanma oranı, gastrointestinal sistemden emilimi ve dağılım hacmidir. Favipiravirin yarılanma 2-5.5 saat olup, beş yarılanma ömrü sonrası kandan kaybolacağı bilinen ilacın proteine %60 oranında bağlandığından süte geçebileceği beklenmektedir. Emzirme sürecinde ilaç kullanımı ile ilgili tecrübe ve bilginin kısıtlı olduğu bir ilacı annenin kullanması gerekiyorsa emzirmenin devamı konusunda karar verme matrisi göz önünde tutulmalıdır (Jones, 2013). Bu matrisde izlenmesi gereken adımlar:

1. Emzirmeye devam etmesinin olumlu yönlerinin değerlendirilmesi,
2. Emzirmenin devam etmesinin olumsuz yönlerinin değerlendirilmesi,
3. Formül süt kullanımının olumlu yönlerinin değerlendirilmesi,
4. Formül süt kullanımının olumsuz yönlerinin değerlendirilmesidir.

Favipiravir, güvenlik profili açısından değerlendirildiğinde erişkinlerde yapılan çalışmalarda karaciğer enzimleri ve ürik asit düzeylerinde yükselme dışında majör yan etki bildirilmemiştir.<sup>55</sup> Anne sütünün immünolojik ve antienfektif özellikleri ile anne sütünün aniden kesilmesinin anne ve bebek üzerine olumsuz etkileri gözönüne alındığında, Favipiravir dozları öncesinde emzirme, doz aralarında sütün sağılarak atılması ve bebeğin biyokimya değerlerinin takibi önerilebilir.

Sonuç olarak, COVID-19'lu anneler için anne-bebek teması ve emzirmeye ilişkin kararlar, sağlık ekibi ile birlikte anne ve aile tarafından alınmalıdır. Sağlık personeli anne-bebek çiftini anne sütü verme konusunda desteklenmeli, teşvik etmelidir. Emzirme anne ve çocuk arasında benzersiz bir ilişki yaratarak hastanede kalış süresini ve pandemi nedeniyle karantina ve stresle bağlantılı olumsuz etkileri azaltacaktır.

### **2.7.3. COVID 19'da Anne Sütü ile Beslenmeye Yönelik Mesajlar**

- Anne sütü bebeklerin sağlıklı ve kaliteli bir yaşam sürmesini sağlayan en önemli faktörlerden biridir.
- Anne sütünün bebek, anne ve toplum için pek çok faydası mevcuttur.
- Anne sütü immünolojik ve antienfektif özellikleri nedeniyle bebekleri başta solunum yolu enfeksiyonları ve gastroenterit olmak üzere enfeksiyonlardan korur.
- Anne sütü HTLV-I ve II, gelişmiş ülkelerde HIV, Ebola, meme başında Herpes enfeksiyonu, prematüre bebeklerde CMV enfeksiyonunda kontrendikedir. Tüberküloz enfeksiyonunda sağılmış anne sütü verilebilir.
- COVID-19 enfeksiyonunun anne sütü ile bulaşma şimdiye kadar bildirilmemiş olup, aksine anne kaynaklı antikorların bebeğe geçişi de mümkün olduğundan pandemide bebekleri koruyacak en önemli unsur anne sütüyle beslenmenin desteklenmesidir.
- DSÖ başta olmak üzere çocuk sağlığı ile ilgilenen kuruluşlar pandemide anne sütüyle beslenmeyi önermektedir.
- Mama firmalarının pandemiye fırsata çevirme çabaları konusunda uyanık olunmalı, mama kodunu ihlal eden firmalara gerekli yaptırımlar uygulanmalıdır.
- COVID-19 tedavisi sırasında kullanılan Favipiravir dışındaki ilaçların emziren annelerde kullanılabileceği bilinmektedir. Favipiravir konusunda geniş çaplı çalışmalar olmamakla beraber, ilacın farmokinetiği gözönüne alındığında ilaç dozu öncesi emzirme, dozlar arasında sağım yapılması ve bebeğin biyokimyasal değerlerinin takibi önerilebilir.

## **BÖLÜM 3. Takviye Edici Gıdalar ve Enfeksiyon Hastalıklarında Sağlık Etkileri**

### **3.1. Tanımlar ve Kapsam**

*Prof.Dr. Esra AKKOL*

#### **3.1.1. Takviye Edici Gıda**

Normal beslenmeyi takviye etmek amacıyla vitamin, mineral, protein, karbonhidrat, lif, yağ asidi, amino asitler gibi besin öğelerinin ve/veya bunların dışında besleyici veya fizyolojik etkileri olan bitki, bitkisel kaynaklı maddeler ve benzeri maddelerin konsantre veya ekstralarının tek başına veya karışımlarının kapsül, tablet, pastil, tek kullanımlık toz paket, sıvı ampul, damlalıklı şişe ve diğer benzer sıvı veya toz formlarda hazırlanarak doz halinde sunulan ürünlerdir.

Günlük gereksinim dozlarının altında alınan, vücudun günlük fonksiyonlarını sürdürebilmesi için besinlerle alınması gereken asgari miktarı takviye etmeye yönelik alınırlar. İlaç yerine tavsiye edilemez ve satılamazlar. Ürün seçiminde ve kullanımında bilinçli olmak, güvenilir ürünlere yönelmek de önem arz etmektedir. Bu noktadan hareketle, bu ürünlerin kullanım şekli ve miktarı oldukça önemlidir. Günlük belirtilen dozlardan fazla almak olumsuz sonuçlara yol açabilir. O yüzden belirtilen limitlerin dışına çıkmamak ve düzenli olarak kullanmak, bu ürünlerden alınacak faydanın artmasında etkilidir.

Takviye Edici Gıdalar Tarım Bakanlığı denetimindedir. Takviye edici gıda üreten ve/veya işleyen (yurtiçi ve yurt dışı dahil) gıda işletmelerinde HACCP (Tehlike Analizleri ve Kritik Kontrol Noktaları) veya GMP ilkelerine dayalı kontrol sisteminin uygulanması zorunludur.

Ülkemizde takviye edici gıdalar ile ilgili bilgilere ve düzenlemelere Türk Gıda Kodeksi Takviye Edici Gıdalar Tebliği'nden ulaşmak mümkündür. Bu Tebliğ'de belirtildiği üzere; takviye edici gıdalar son tüketiciye sadece hazır ambalajlı olarak sunulur. Bu ürünlerin etiketlenmesi oldukça önemlidir ve etikette yazılması gerekenler sıkı kurallara tabidir. Takviye edici gıdaların etiketinde, sunumunda ve reklamında; bir hastalığı önleme, tedavi etme veya iyileştirme özelliğine sahip olduğunu bildiren veya böyle özelliklere atıfta bulunan ifadeler,

besin öğelerinin yeterli ve dengeli bir beslenme ile karşılanamayacağını belirten, ima eden veya vurgulayan ifadeler yer alamaz.

Takviye edici gıdalarda bulunan besin öğeleri, botanikler ve diğer maddelerin miktarları, ürünün tüketilmesi önerilen günlük porsiyonu üzerinden etikette sayısal olarak belirtilir. Ayrıca etiket üzerinde “Takviye edici gıdalar normal beslenmenin yerine geçemez.”, “İlaç değildir, hastalıkların önlenmesi veya tedavi edilmesi amacıyla kullanılmaz.” gibi ifadelerin muhakkak yer alması gerekmektedir.

### **3.1.2. Fonksiyonel Gıda**

Besleyici etkilerinin yanısıra bir veya daha fazla etkili bileşene bağlı olarak sağlığı koruyucu, düzeltici ve/veya hastalık riskini azaltıcı etkiye sahip olup, bu etkileri bilimsel ve klinik olarak ispatlanmış gıdalardır. Bu faydaları sağlayan bileşenler, besinlerin içinde doğal olarak bulunabildiği gibi besinler işlenerek dışardan da eklenebilmektedir. Sarımsak, soğan, domates, iyotlu tuz /sodyumu azaltılmış tuz, omega 3 yağ asitli yumurta gibi etkili bileşiği zenginleştirilmiş/ilave edilmiş veya zararlı bir bileşiği çıkartılmış işlenmiş gıdalar örnek olarak verilebilir.

Fonksiyonel gıdalar; ilaç, hap, kapsül, besin takviyesi gibi formlarda olmayıp normal meyve ve sebze, tahıl, içecek, takviye edici gıda, zenginleştirilmiş ve geliştirilmiş gıda gibi besinlerden oluşmaktadır. Normal günlük beslenmenin bir parçasını oluşturmaktadır. Bu yüzden, kontrolsüz olarak ve fazlaca tüketildiğinde güvenli değildir.

Gıdaların, özel amaçlara yönelik olarak; vitamin, mineral, yağ asidi, antioksidanlar açısından zenginleştirilmesi ve içeriğinin güçlendirilmesi fonksiyonel gıdaların temel yöntemidir. Probiyotik yoğurtlar, laktozsuz sütler, glutensiz gıdalar, ginkgo ve ginseng içeren içecekler, omega-3 içeren yağlar, düşük kalorili gıdalar, düşük sodyumlu tuzlar, diyabetik gıdalar fonksiyonel gıdalara örnek olarak verilebilir.

Fonksiyonel gıdalar, klasik bilinen yiyeceklerden oluşup ve normal beslenmenin bir parçası olarak tüketilirken, takviye edici gıdalar ise klasik yiyecek formatından ziyade kapsül, toz, içecek gibi formlarda tüketiciye sunulur.

### **3.1.3. Nutrasötik**

Sağlığı korumak ve ya tedavi amacıyla bir besinde bulunan etkili olduğu kabul edilen bileşeni, gıda olmayan bir taşıyıcı içerisinde besindeki miktarından çok daha yüksek miktarlarda taşıyan tablet, kapsül, sıvı şekillerde ürünlerdir. Bu ürünler ilaç olarak kabul edilmezler. Mineraller, vitaminler, enzimler, probiyotikler, prebiyotikler, diyet lifleri, antioksidanlar, bitkisel/fitokimyasallar, çoklu doymamış yağ asitleri nutrasötik grubunda yer alır.

Gıda desteklerinde gıda olarak kullanılan bitki kısımları veya bunlardan elde edilen bileşenler yer alırken; nutrasötiklerde gıda olarak kullanılan bitkilerden elde edilen etken maddenin yüksek dozlarda kullanılması söz konusudur.

Nutrasötiklerde, vücut fonksiyonunu normalin üzerinde desteklemeye veya onarmaya yönelik günlük gereksinim miktarının üzerinde yüksek miktarda alım söz konusudur.

Nutrasötikler kronik bir hastalığa karşı koruyucu veya fizyolojik bir yarar gösterirler ancak ilaç olarak kabul edilmezler. Genel olarak güvenilirlerdir ancak yararları/zararları doğru doz kullanımına bağlıdır. Yüksek dozda zararlı etkiler ortaya çıkabilir. Kronik hastalığı olanlar, hamile ve emziren bayanlar, cerrahi girişim yapılacak hastalar, aynı amaçla reçete edilmiş ilaç kullananların sağlık personeline danışarak bir nutrasötik kullanması gerekir.

### **3.1.4. Vitamin ve Mineraller**

Doğal besin kaynaklarında bulunan, hücre yenilenmesine ve enerji üretimine yardımcı olan, vücudun günlük olarak belirli miktarlarda ihtiyaç duyduğu, yeterli olmadığı durumlarda dışardan takviye olarak alınması gereken düzenleyici ve direnç artırıcı maddelerdir. İnsan vücudunda vitaminlerin birçoğu üretilemez. Bu nedenle sağlık için gerekli olan vitamin miktarı doğal besin kaynakları yoluyla alınamadığı takdirde ilave olarak alınabilir.

Vitaminler, suda çözünenler ve yağda çözünenler olmak üzere 2 grupta toplanır. Suda çözünen vitaminler, vücut için gerekli olan miktar tüketildikten sonra boşaltım sistemi kanalıyla vücuttan atılır. Bu nedenle, bu tür vitaminlerin düzenli olarak alınması gerekmektedir. Yağda çözünen vitaminler ise, vücutta daha kolay depolanabilmektedir. Bu nedenle, suda çözünen vitaminlerin yağda çözünen vitaminlere göre daha sık tüketilmesi gerekmektedir.

Mineraller de vitaminler gibi vücudun ihtiyaç duyduğu; vücut fonksiyonlarının sağlıklı bir şekilde yerine getirilmesi için gerekli olan elementlerdir. Mineraller vitaminlerin aksine inorganik maddelerdir. İnsan vücudu kendisi mineral üretmediği için besinler yoluyla ve/veya takviye şeklinde alınmalıdır. Kemik gelişiminde, hücre içinde ve dışında vücut sıvılarının kontrolünde ve yediğimiz yiyeceklerin enerjiye dönüştürülmesinde rol oynarlar.

### **3.2. Enfeksiyon/İmmünoloji Mekanizmaları ve Takviye Edici Gıdaların Kullanımı**

*Prof.Dr. Seyfullah Oktay ARSLAN*

#### **3.2.1. COVID-19 Enfeksiyonunda Bağışıklık ve Vücudumuzun Bağışıklık Cevapları**

Yeni Koronavirüs Hastalığı (COVID-19)'nın belirtisiz döneminden sonra akut solunum yetmezliği, septik şok, metabolik asidoz, kan pıhtılaşma bozuklukları ve kalp, karaciğer, böbrek ve beyin gibi çoklu organ yetmezlikleri gelişir. Hastalık etkeni şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2)'ye karşı savunmada; doğuştan gelen bağışıklık elemanları olan monositler, granülositler, dendritik ve doğal öldürücü (NK) hücreler ile adaptif bağışıklık elemanları T ve B lenfositleri önemli işlevler üstlenir.

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda antiviral bağışıklık cevabının uyarılması ve çözüm süreçleri, oldukça organize ve karmaşık bir hücresel ve moleküler görüntü taşır. Bu süreç virüs eliminasyonu ve bağışıklık hasarları arasındaki dengeyi düzenler. Virüs enfeksiyonu sırasında, doğuştan gelen bağışıklık mekanizmaları, virüsleri izler ve virüslere karşı savunma yapar. Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, virüs kopyalanmasını durdurmak için birkaç saat içinde, interferon (IFN, tip I/III), sitokinler (IL-1, IL-6 ve IL-18) ve kemokinler (CCL2 ve CCL7) ile antiviral cevap oluşturur. Daha sonra adaptif bağışıklık devreye girer. T lenfositler, virüs enfeksiyonundan sonra virüsün temizlenmesinde çok önemli bir rol oynarken, humoral bağışıklık esas olarak antikorlar üretme ve virüsleri nötralize etme görevlerini üstlenir. T lenfositler, virüsleri ortadan kaldırmak için enfekte hücreleri doğrudan çözer, yok eder ve hem T lenfositlerinin bağışıklık cevabını arttırmak hem de makrofajlar ve B lenfositleri gibi diğer bağışıklık sistemi hücrelerini uyarmak için sitokin salgılar. Ardından vücut, özgül olmayan bağışıklık cevabı hasarlarını önlemek için doğuştan gelen bağışıklığı azaltır. Patojenler ortadan kaldırıldığında, doğuştan gelen bağışıklık hücreleri ve adaptif düzenleyici hücreler (düzenleyici T ve B hücreleri) de iltihabın çözülmesine katkıda bulunur.

Şiddetli COVID-19 hastalarında, CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin azalmasıyla lenfopenik tablo, lenfosit aktivasyonu ve işlev bozukluğu, dolaşımdaki nötrofillerde artış, monosit işlev bozukluğu ve kaybı, dendritik ve NK hücrelerinin işlev bozukluğu gözlenir. Özellikle interlökin IL-1 ve IL-6 olmak üzere sistemik inflamatuvar sitokin seviyeleri artar. Buna karşılık interferon cevabı yavaşlar ve immünoglobulin G (IgG) ve toplam antikor seviyeleri yükselir. Bağışıklık bozuklukları, şiddetli enfeksiyonlarda ve sepsiste yaygındır. Bağışıklık sisteminin baskılanması aşırı bir iltihaplanma durumunu beraberinde getirir. Şiddetli COVID-19 hastalığında da benzer tablo gözlenir. Bu hastalığa karşı seçici ve etkili antiviral ilaçların eksikliği nedeniyle, vücudun bağışıklık cevabı hastalık süreci ve ilerlemesini etkileyen en önemli faktördür. Bu nedenle, hafif hastalıktan potansiyel olarak ölümcül COVID-19'a ilerleme sırasında hücresel bağışıklık cevabının durumu, COVID-19 tedavisi için tanısal belirteçler ve stratejiler geliştirmek açısından çok önemlidir.

SARS-CoV alt solunum yollarını enfekte ederken, SARS-CoV-2 öncelikle üst solunum yollarında ACE2 bulunduran solunum epitel hücrelerini hedef alır, daha sonra tip I ve tip II pnömositleri ve alveolar makrofajları enfekte eder. SARS-CoV-2'nin kopyalanması ve çoğalması, enfekte olmuş hücrelerin piroptozuna ve pro-inflamatuvar sitokinlerin üretilmesi ve salıverilmesine yol açar. Enfeksiyon bölgesine monositler ve T-lenfositler toplanır. Bu durum tekrar bir pro-inflamatuvar sitokin dalgasına neden olur. Antijen sunan hücreler (APC'ler), viral antijenik bileşenleri CD4+ ve CD8+ T hücrelerine gösterir, bu da viral spesifik hümmoral ve T hücre cevaplarını daha da artırır. Bu hücresel ve hümmoral bağışıklık cevapları, enfeksiyonla savaşmak ve ortadan kaldırmak için uğraşı içerisinde. Bununla birlikte, diğer virüsler gibi SARS-CoV-2 de konakçının bağışıklık tepkisinden kaçmak için bağışıklık maskeleyen stratejilerini kullanır ve ciddi bağışıklık komplikasyonlarına neden olur. SARS-CoV-2 enfeksiyonu, ACE2 işlevini önemli ölçüde bozar, renin-anjiyotensin sistemini düzensizleştirebilir, bu da damar geçirgenliğinin artmasına ve elektrolit ve immün hücre homeostazında bir dengesizliğe yol açabilir. Kan homeostazındaki dalgalanmalara daha duyarlı olduklarından, yaşlı COVID-19 hastalarında daha yüksek mortalitenin nedeni kısmen bu olabilir. Akut solunum yolu tıkanıklığı (ARDS) olan enfekte hastalarda, sitokin profilindeki ani yükseliş, tümör nekroz faktör (TNF), interlökin (IL-6 ve diğerleri), kemokin seviyelerinde bir artış ile kendini gösterir. Yoğun bakım gerektiren şiddetli COVID-19 hastalarında; TNF ve proinflamatuvar sitokinlerde daha yüksek seviyeler görülmektedir. Aktif enfeksiyon sırasında T lenfositlerinin -özellikle CD4+ T hücrelerinin- enfekte antijen sunan hücrelerden kaynaklanan enfeksiyon bölgesinde toplandığı görülmektedir. Aktif TH1 hücreleri, şiddetli



COVID-19 hastalarında, enfeksiyon bölgelerinde CD14+ ve CD16+ monosit düzeylerini artıran IFN- $\gamma$ , TNF ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) salgılamaktadır. COVID-19'un enfeksiyonunun şiddeti, kontrolsüz virüs kopyalanması ve çoğalmasının yanı sıra yoğun sitokin salınımına da dayandırılmaktadır. Tipik bir viral enfeksiyon, hücrel ve hümoral bağışıklık tepkileri ile temizlenir. Bununla birlikte, virüsün kontrolsüz hızlı kopyalanması, aşırı bağışıklık tepkilerini tetikleyebilir ve paradoksal olarak IFN-I bağışıklık tepkisini geciktirebilir, bu da semptomların başlamasından yaklaşık 8-10 gün sonra akut solunum yolu tıkanıklığına yol açar. Hastalığın şiddeti, lenfositlerin ve monositlerin iltihaplı akciğerlere sızmasıyla pekişir ve sonrasında akciğer iflasi ve ölümle sonuçlanır.

Bu açıklanan süreçler ve nedenler bilim camiasını immunmodulator olarak tanımlanan bağışıklık düzenleyici ilaçlar üzerinde yoğunlaşmasına sevk etmiştir. Bu ilaçların başlıcaları; bağışıklık baskılayan kortikosteroidler, antiviral interferon, IL-1 ve IL-6 sitokin durdurucuları sayılabilir. Aynı şekilde beslenme şekilleri, gıda takviyeleri ve tıbbi bitkiler gibi unsurlarla başta COVID-19 olmak üzere, viral enfeksiyonlardaki aşırı bağışıklık tepkisinin düzenlenmesinde ve en uygun cevap hızının oluşturulmasında faydalı çözümler aranmaktadır. Bununla birlikte, bahsedilen yaklaşımlar, farmakolojik tedaviye yardımcı olabilecek niteliktedir. Farmakoloji tedavi yaklaşımları ise genel olarak; antiviral, antimalaryal, antiprotozonal, antiinflamatuvar, antikoagulan ve immünoterapi şeklinde sıralanabilir.

Hafif ve şiddetli COVID-19'lu olup hayatta kalan hastalar, normal veya hipofonksiyonel bir durumdan gelişmiş bağışıklık tepkisine ilerleyen ve sonunda enfeksiyon öncesi seviyeye geri dönen normal bir bağışıklık tepkisi sergiler. Ölümcül COVID-19 hastalarında ise bağışıklık tepkisi, fonksiyon azalmasından aşırı aktivasyona, sonunda zayıflamış bir bağışıklık tepkisine ve nihayetinde ölüme kadar uzanır. Dolayısıyla şiddetli COVID-19 hastalarının mevcut tedavisinde, ölümlerdeki artışı kontrol etmek kritik önem taşımaktadır. Tedavi yöntemlerinden biri olan interferon tedavisine hastalığın erken evresinde başlanması önerilmektedir. İmmün cevabın aşırı olduğu hastalığın ortasında ise damar içi imünoglobulin (IVIG) ve glukokortikoid tedavisi uygulanması tercih edilmektedir. Şiddetli COVID-19 hastalarını bağışıklık cevabının hiperaktif olduğu aşamada uygun antibiyotikler ve antikoagülasyon tedavisi iyileştirebilir. Gidişatı iyileştirmek için hastalığın tedavisine ve hücrel bağışıklık cevabına olumlu katkı sağlayacak yardımcı takviyeler çok yönlü değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Bağışıklık cevabının düzenlenmesi (immunomodulasyon) kişiye özel stratejilerle yürütülmelidir.

COVID-19'un seyri kabaca üç aşamaya ayrılabilir:

**İlk aşama;** semptomların başlamasından sonraki 7-10 güne kadar olan süre,

**İkinci aşama (7-10 günden sonraki);** semptomların başlamasından 14-21 gün sonrasına kadar,

**Üçüncü aşama;** semptomların başlamasından sonraki 14-21 gün veya daha fazla süre.

İlk aşamada hasta virüsle enfekte olur ve ateş, kuru öksürük, halsizlik gibi hafiften orta dereceye kadar grip benzeri belirtiler gelişir veya hiçbir belirti görülmez. Bu ilk aşamada virüs, PCR analizi ile tespit edilebilir ve bazı belirti göstermeyen enfekte kişiler virüsü başkalarına bulaştırabilir. Hastaların bağışıklık fonksiyonu etkinse virüs bastırılabilir ve iyileşme aşamasına girebilir. Bununla birlikte, hastanın yaşa, cinsiyete, ilave kronik hastalıklara veya diğer bilinmeyen birçok faktörlere bağlı olarak bağışıklığın yetersizliği durumunda virüs etkili bir şekilde bastırılmaz ve ardından hastalar ciddi bir aşamaya geçiş yapar.

COVID-19 hastalarının belirtilerinin başlangıcından akut solunum yetmezliğine kadar geçen orta dönem süresi yaklaşık sekiz gündür. İkinci aşamaya girdikten sonra, hafif COVID-19 hastaları genelde iyileşirken, kronik ağır hastalıkları olanlar, semptomların başlamasından 7-10 gün sonra kötüleşir. Göğüs görüntülemesinde her iki akciğerde birden fazla buzlu cam ve infiltrasyon görüntüsü izlenir.

İkinci aşamada şiddetli durumlar, hızla akut solunum yetmezliği, septik şok, metabolik asidozun düzeltilmesinde zorluk, pıhtılaşma bozukluğu ve kalp, beyin, akciğer, karaciğer ve böbrek dahil olmak üzere çoklu organ yetmezliğine ilerleyebilir.

COVID-19 enfeksiyonunda bağışıklık cevabının 3 evresi:

**I. Evre:** Normal ya da zayıf bağışıklık cevabı,

**II. Evre:** Aşırı bağışıklık cevabı (hiperaktivasyon),

**III. Evre:** Bağışıklık cevabında çöküntü-yetersizlik ve kayıtsızlık (Anerji).

Erken evrede periferik kandaki toplam beyaz kan hücresi sayısı normal veya azalmış olabilir. T ve B lenfosit sayıları bağışıklığın önemli göstergeleridir. CD4+ T hücreleri doğrudan antiviral aktiviteye sahip olma ve doku onarımını destekleme yeteneğine sahiptir. CD8+ T hücreleri, enfekte olmuş hücreleri öldürebilir. Bağışıklığın diğer önemli bileşeni olan B lenfositler antikor salgılayarak humoral bağışıklıkta rol oynar. Şiddetli COVID-19 hastalarında periferik kan lenfosit seviyeleri, hafif COVID-19 hastalarına göre daha düşüktür.

Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, SARS-CoV-2'nin istilasına karşı ilk savunma hattıdır. Nötrofiller, doğal öldürücü NK hücreleri, monositler ve dentritik hücreler gibi dolaşımdaki doğuştan gelen bağışıklık hücreleri, başlangıçtaki lokal solunum SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı olarak değişir. Şiddetli COVID-19'da dolaşımdaki nötrofiller artar. Dentritik hücreler antijenleri verimli bir şekilde alabilen, işleyebilen ve vücudun güçlü antijen sunan hücreleridir. Ağır hastalarda, dentritik hücrelerin sayısı hafif hastalardan daha düşüktür. COVID-19'un erken evresinde NK hücrelerinin sayısının azaldığı bildirilmiştir. Ölümcül şiddetli COVID-19 hastalarının bağışıklık tepkisi, CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin sayısı ve işlev bozukluğunun azalmasıyla hipofonksiyondur. Hafif belirtileri olan hastalarda yatakta istirahat sağlanmalı, destekleyici tedavi güçlendirilmeli, yeterli enerji alımı sağlanmalı ve hastalığın gelişimi izlenmelidir. Şiddetli ve yüksek risk durumları olan hastalara, potansiyel antiviral etkileri olan ilaçların kullanılması önerilir. Tip I IFN'yi hedefleyen ilaçlar, erken doğuştan gelen bağışıklık tepkilerini iyileştirebilir. COVID-19 enfeksiyonunun erken evresinde tip I IFN kullanımı ciddi vakaların tedavisine yardımcı olur. Tersine, geç interferon tedavisi mortaliteyi artırıp iyileşmeyi geciktirir.

II. Evrede, hafif hastalığı olanlar genelde iyileşir. T ve B lenfositlerinin sayısı giderek artar. Bu aşamada, hafif olmayan hastaların durumu daha da kötüleşir. Hafif hastalarla karşılaştırıldığında, şiddetli hastaların özellikle T lenfositleri olmak üzere periferik kan lenfositleri daha da azalır. Birçok inflamatuvar faktör serbest bırakılır ve sistemik çoklu organ yetmezliğine ve hastanın ölümüne kadar giden bir sitokin fırtınası ortaya çıkar. CD4+ T hücreleri aşırı uyarılır. Buna karşılık, CD8+ T hücrelerinin aktivitesi azalır ve hayatta kalan ağır hastalarda bağışıklık sistemi aşırı aktif değildir. İyileşen ağır hastalar bu aşamada kademeli ve istikrarlı bir bağışıklık işlevi iyileşmesi sergiler. Hafif COVID-19 hastalarında doğal öldürücü NK hücreleri, dentritik hücreler, monositler ve nötrofiller, normal seviyededir. Daha şiddetli hastalarda önemli ölçüde yüksek granülosit oranı gözlenir. Kısmen aktive olmuş nötrofiller artar ve nötrofillerin aktivasyonu koagulopati ile ilgilidir. Bazı durumlarda aşırı pıhtılaşma durumu nekroza ve geri dönüşümsüz böbrek yetmezliğine yol açabilir. Ölen hastalarda, hayatta kalanlardan daha düşük sayıda NK hücresi bulunmaktadır. Ağır ölümcül hastaların doğuştan gelen bağışıklığı yavaş yavaş çöküntüye gitmektedir. Bu evrede, hafif hastaların ve ağır hastalığı olan ve hayatta kalan hastaların genel bağışıklık fonksiyonu CD4+ ve CD8+ T hücre aktivitesi ile artar. Bununla birlikte, CD8+ T hücre sayısı azalır, B hücreleri farklılaşır, doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin sayısı ve aktivitesi artar. Bu aşamada ciddi ölümcül hastalığı olan hastaların bağışıklık fonksiyonu aşırı derecede uyarılmış durumdadır. Anormal T hücre ve

adaptif bağışıklık cevapları, yaşlılarda COVID-19'dan ölüm riskini daha yüksek kılmaktadır. Şu anda COVID-19 için seçici ve etkili bir antiviral tedavi bulunmadığından, hastalığın tedavisi çoğunlukla semptomatik yaklaşımlar ve oksijen tedavisini kapsamaktadır. Başlangıçta inflamatuvar faktörlerin ve lenfosit alt kümelerinin izlenmesi önerilir. Hastalıkta T hücreleri, B hücreleri, inflamatuvar sitokinler aşırı aktivite gösterdiğinde IVIG, glukokortikoidler ve diğer tedaviler uygulanır. Hastalığın bu kötüleşme evresinde yüksek doz IVIG uygulaması, inflamatuvar durum ve COVID-19 klinik tablosunda hızlı normalleşme ve ölüm oranında azalma sağlamıştır.

Önemli bir nokta şudur ki; hastaların bağışıklığının baskılanmış olduğu bir klinik tabloda glukokortikoidlerin hastalığı kötüleştireceği kesindir. Bağışıklık cevabının aşırı olduğu-hiperaktivasyon- ikinci evre, glukokortikoid kullanımı için en uygun zamandır. Kronik glukokortikoid kullanımı ise COVID-19 hastalarında kötü sonuç riskini artırmaktadır. COVID-19 hastaları, artan morbidite ve mortaliteye yol açan bakteri, mantar ve diğer patojenlerle enfeksiyon riski altında olabilir. En sık görülen ikincil enfeksiyon bakteriyel enfeksiyondur. Bu nedenlerden dolayı şiddetli COVID-19 hastalarında uygun antibiyotik kullanımı zorunlu olabilmektedir.

Hastalığın ilk ve ikinci evrelerinden sonra hastanın bağışıklığı ayakta ise, virüs etkili bir şekilde bastırılabilir. Böylece hasta iyileşme dönemine girer. Hastanın bağışıklık fonksiyonunun bozulduğu durumlarda, bağışıklık yetersizliği nedeniyle hasta enfeksiyona karşı koyamadığı için ölüme kadar ilerleyen tehlikeli bir süreç görülür. Bazı kritik hastalarda bağışıklık hücrelerinin sayısı giderek artar ve işlevleri yavaş yavaş eski haline gelir. Böylece bu hastalar da iyileşme sürecine geçerler. Hafif hastalarla karşılaştırıldığında, iyileşen hastaların bağışıklık cevabı daha yavaştır ve virüs temizleme süresi uzun olur. Bu nedenle bu hastaların iyileşmesi daha uzun sürer. Ölümcül hastalarda T lenfositler de dahil olmak üzere lenfosit sayısı azalır. CD4+ T hücrelerinin hücre fonksiyonu düşüktür. Şiddetli ölümcül hastalarda B, NK, monosit ve dentritik hücre sayısı azalır. Ölümcül hastaların bağışıklık sistemi aşırı uyarılmadan sonra çöküntüye girer ve sonunda viral enfeksiyona direnemez. Ağır ölümcül hastaların bağışıklık işlevi, CD4+ T hücreleri, CD8+ T hücreleri, NK hücreleri, monositler ve dentritik hücrelerin sayı ve işlevlerinin önemli ölçüde azalmasıyla kademeli olarak çöküntüye girer. Ağır hastaların tipik özellikleri arasında aşırı akciğer iltihabı ve sepsis bulunur. Hastalar genellikle yoğun bakım ünitesine ihtiyaç duyar. Ne yazık ki, bu hastaların çoğu enfeksiyonu yenemez ve hayatını kaybeder.

### 3.2.2. İlaç Dışı Yardımcı Tedavi Edici Maddelerin Muhtemel Etki Mekanizmaları

#### 1. Antiviral aktivite

- Virüs-konak hücre etkileşimi üzerindeki etkiler
- Viral proteinlerin replikasyonu ve translasyonunu içeren viral biyolojik süreçler üzerindeki etkiler
- İnterferon- $\alpha$  salgısının uyarılmasıyla antiviral aktivite

#### 2. Anti-enflamatuvar aktivite

#### 3. Antioksidan aktivite

- Hidroksil ve peroksil radikallerinin hücre içi süpürülmesi,
- Antioksidan enzim aktivitelerinin dolaylı olarak artırılması (glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, süperoksit dismutaz ve katalaz dahil)

#### 4. Bağışıklık cevabının-tepkisinin düzenlenmesi (immunomodülasyon)

- IFN oluşumu üzerinde uyarıcı etki,
- Lenfosit proliferasyonunun desteklenmesi,
- Nötrofil fagositik yeteneğin artırılması
- Pro-enflamatuvar sitokinlerin frenlenmesi ile immünomodülasyon
- Hücrel bağışıklığın konsolidasyonu

#### 5. Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin düzenlenmesi

#### 6. Adaptif bağışıklık sisteminin düzenlenmesi

- Th1 cevaplarını bastırmak
- T düzenleyici hücrelerin uyarılmasını hızlandırmak
- Sitokin fırtınasının azaltılması
- TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  salınımı ve diğer inflamasyonu tetikleyen sitokinler üzerindeki etkiler

#### 7. Bağ dokusunda kolajen sentezinin uyarılması

#### 8. DNA sentezi ve histon metilasyonunun düzenlenmesi

#### 9. Alveolar epitelyal tip II'nin doğuştan gelen bağışıklığının artırılması

10. Anjiyopietin-2-Tie-2 ve renin-anjiyotensin sinyal yolları üzerindeki inhibitör etkilerle akut akciğer hasarının azaltılması
11. Bazı antimikrobiyal peptitlerin salınımının indüklenmesiyle lokal “solunum homeostazi”
12. Hücre bağlantılarının korunması
13. Kalsiyum sinyal yollarının modülasyonu yoluyla bağışıklık sistemi ve solunum hücreleri üzerindeki etki
14. Enflamatuvar sinyal yolları yoluyla anjiyogenez üzerindeki etki
15. Anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) üzerinden etkiler
16. Anjiyotensin dönüştürücü enzimin inhibisyonu
17. Pıhtılaşma önleyici etkiler
18. Bağışıklık hücrelerinin sayısını artırmadaki roller
19. Bağışıklık sisteminin işlevinde yer alan çeşitli enzimler için yardımcı faktör rolü
20. Lenfositlerin ve diğer lökositlerin çoğalma, farklılaşma ve olgunlaşmasındaki roller

### **3.2.3. İlaç Dışı Yardımcı Tedavi Edici Maddeler**

#### **3.2.3.1. Çörek otu özütleri, Çörek otu yağı ve Timokinon**

Çörek otu güçlü immünomodülatör, antiviral, anti-enflamatuvar, bronkodilatör, antitussif, antipiretik, antioksidan ve antikoagülan etkilere sahiptir. Çörek otu özütlerinin ve aktif moleküler yapılarının gerek viral gerekse bakteriyel enfeksiyonlarda etkili çözüm üretebileceğine dönük araştırmalar vardır:

- a. Çörek otu yağı; CD4+ T hücrelerinin sayısını ve etkisini artırır, IFN- $\gamma$  düzeylerini yükseltir.
- b. Çörek otu ve timokinon pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini durdurabilir, doğal öldürücü savunma hücrelerini destekleyebilir.
- c. Sitomegalovirüs ve kuş gribi virüsü (H9N2) enfeksiyonunu durdurabilir.
- d. Çörek otu yağı hepatit C virüsü ile enfekte diyabetik ve diyabetik olmayan bireylerde toplam protein, bozulan kan tablosunu ve glikoz seviyelerini düzenleyebilir.

- e. HIV hastalarında çörek otu tohumu veya yağı klinik boyutta tedavide önemli yararlılıklar sağlayabilir.
- f. Çörek otu bal ile karıştırılarak tüketilebilir.

COVID-19 enfeksiyonu ile ilgili solunum belirti ve semptomlarını iyileştirebilir. Çörek otunun anti-diyabetik, anti-hipertansif ve antineoplastik etkileri, ciddi COVID-19 hastalarında (özellikle çoklu organ yetmezliği ve diğer kronik hastalıkları olanlarda) ideal bir ürün olarak değerlendirilmesine dayanak teşkil eder.

### **3.2.3.2. Sarımsak**

Sarımsak'ın (*Allium sativum*) sağlık üzerindeki faydalı etkileri uzun yıllardır gözlenmektedir. Bağışıklığı etkileyebilecek çeşitli maddeler içerir. Allisin, sarımsakta interlökin 6 ve tümör nekroz faktör alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltan bir bileşiktir. Sarımsak takviyeleri bağışıklık düzenini T hücreler üzerinden desteklemekte, doğal öldürücü hücreleri uyarmakta ve COVID-19 hastalarında iştah kaybından sorumlu olan leptin düzeylerini düşürmektedir. Sarımsağın ana biyolojik bileşeni olarak kabul edilen allisin'in güçlü antimikrobiyal etkileri olduğu belirtilmektedir. Allisin tümör büyümesi, sitomegalovirüs ve sıtmaya karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, sarımsak ve bileşenleri, COVID-19'un zararlı etkilerini azaltabileceği düşünülmektedir.

### **3.2.3.3. Kurkumin**

Doğal olarak oluşan fitokimyasallar, COVID-19'a karşı güçlü antiviral özelliklere sahip değerli bir kimyasal bileşik kaynağı sağlayabilir. Kurkuminin, konakçı hücrelerde proinflamatuvar sitokinlerin influenza-A virüsünün neden olduğu üretimi baskıladığı kanıtlanmıştır. Kurkumin anti-enflamatuvar, antioksidan ve antiviral etkilidir. Kurkuminin COVID-19 tedavi protokolüne eklenmesi yönünde ciddi teklifler var.

### **3.2.3.4. Yeşil çay**

Yeşil çay polifenoller, metilksantinler ve diğer fitokimyasalları içerir. Son yıllarda, büyük çaplı deneysel çalışmalar, metilksantinlerin çeşitli hastalıkların önlenmesinde yararlı olabileceğine işaret etmektedir. Metilksantinlerin solunum sistemi üzerinde koruyucu etkileri özellikle astım ve benzeri solunum yolu hastalıklarında faydalı olabilir. Yeşil çayın bileşenlerinden biri olan teofilin, astım tedavisinde yıllardır kullanılmaktadır ve bronkodilatör ve antienflamatuvar özellikleri nedeniyle reçete edilen ilaçlar arasında yer almaktadır. Ayrıca

yeşil çayın antioksidan özellikleri, influenza virüsünü etkin bir şekilde etkisiz hale getirebilir ve hastalığın seyrini kısaltabilir. Metilksantin, teofilin, teobromin ve polifenollerden oluşan kimyasal bileşim, solunum ve kardiyovasküler sistemindekiler de dahil olmak üzere çeşitli bakteriyel ve viral enfeksiyonlar için iyileştirici özelliklere sahiptir. Yeşil çayın biyokimyasal bileşiklerinin COVID-19 salgınıyla mücadele etmek için kullanılıp kullanılmayacağını görmek için klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

### 3.2.3.5. Uçucu Yağlar

Uçucu yağların ve aktif bileşenlerinin SARC-CoV-2 enfeksiyonunda yararlı etkilerine dair bazı bilimsel veriler paylaşıldı. Hatta çeşitli şirketler uçucu yağ içeren ürünlerinin COVID-19'a karşı etkinliğine dair yüksek seviyeden iddialarda bulunuyorlar. Gelişmiş ülkelerin ilaç otoriteleri bu durumu resmi olarak reddediyorlar.

Esansiyel yağların anti-enflamatuvar, antioksidan, immünomodülatör ve antiviral özelliklere sahip olduğu uzun zamandır bilinmektedir. SARC-CoV-2'ye karşı yararlı olabileceği ileri sürülmektedir. Bununla birlikte, bu uçucu yağlar hakkında mevcut bilgiler ön bilgi niteliğinde olup iddiaların çoğu klinik verilere dayanmamaktadır. Bu noktada, *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla uçucu yağların SARC-CoV-2'ye karşı güvenli dozunun ve klinik etkinliğinin belirlenmesine ihtiyaç vardır.

Uçucu yağların influenza virüsü, insan herpes virüsleri, insan immün yetmezlik virüsü, sarıhumma virüsü ve kuş gribi gibi çok çeşitli virüslere karşı *in vitro* etkinliği bulunmuştur.

Uçucu yağların çoklu farmakolojik özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Viral hastalıklar ve ilişkili komplikasyonlarla mücadele etmek için sentetik ilaçlarla birlikte belli kurallar dahilinde kullanılabilir. Farmakokinetik ve Farmakodinamik özelliklerin değişimi takip edilmelidir. Uçucu yağların lipofilik özellikleri yüksek olduğundan hücre içi girişleri ve biyoyararlanımları mükemmeldir.

Uçucu yağların teneffüs edilerek kullanılması solunum yolu bozukluklarını önlemede daha etkili bir yöntem olarak görülür. Antiviral etkinliklerine ilave olarak solunum yolunu açarlar ve daha kolay nefes alıp vermeyi sağlarlar. Ayrıca bağışıklık tepkisini olumlu anlamda düzenlerler. İltihaplanmayı durdurabilirler.

Kekik uçucu yağının antiviral etkinliği değerli olabilir.



Bazı uçucu yağlar ise alerjik hastalarda astım ve benzeri solunum yolu hastalıklarını tetikleyebilir.

### **3.2.3.6. Akdeniz Diyeti**

Beslenme alışkanlıkları muhakkak vücuttaki iltihaplanma süreçlerini olumlu ya da olumsuz etkiler. Besin içerikleri bağışıklık düzeninin yerli yerinde çalışmasına katkı sağlar. Akdeniz beslenme tarzı bu yönde önemli görülmektedir.

Zeytinyağı, balık, bal, meyveler, sebzeler ve otlar içeren Akdeniz diyeti polifenoller ve diğer mikro bileşenler açısından zengindir ve solunum yolu hastalıkları, iltihaplanma ve tromboz ile ters orantılıdır. Akdeniz diyetindeki fitokimyasal kombinasyonunun güçlü etkileri olması mümkündür.

Akdeniz diyetinin bir bütün olarak benimsenmesi, trombosit agregasyonunu azaltır. Ayrıca, COVID-19'a karşı potansiyel olarak koruyucu bir diyet olduğu kabul edilmektedir. Akdeniz diyetinin benimsenmesinin, COVID-19 döneminde ve diğer zorluklarda hastanede yatan hastalarda kalış süresini ve mortaliteyi azalttığı belirtilmektedir. Sarımsak, ada çayı ve zeytinyağı gibi Akdeniz diyetinin kendine has özellikleri olan birkaç doğal ürün, COVID-19'un önlenmesi ve tedavisi için ek önlemler olarak önerilmiştir.

Zeytinyağı, tekli doymamış yağ asitleri ve polifenoller ve polar lipidler gibi antioksidan ve antitrombotik etkiye sahip birkaç mikro bileşen içerir. Antioksidan, antiinflamatuvar ve antitrombotik etkisi onu COVID-19'a karşı aday bir gıda haline getirir.

Bal anti-bakteriyel özelliklere sahiptir. Ayrıca, COVID-19 salgınına karşı bir rolü olduğu öne sürülmüştür. Balın antitrombotik aktivite gösterdiği ve özellikle bir PAF inhibitörü olarak hareket ettiği belirtilmektedir. Balın antibakteriyel, antitrombotik ve antiPAF etkileri onu COVID salgınına karşı potansiyel olarak yararlı bir gıda haline getirir.

### **3.2.3.7. Süt ve Yoğurt**

Süt ürünleri, COVID-19 salgınıyla mücadelede rol oynadığı öne sürülen başlıca D vitamini kaynağını oluşturur. Süt, yoğurt ve fermente süt ürünlerinin de PAF inhibitörleri içerdiği ve keçi yoğurdunun daha koruyucu bir etki gösterdiği belirtilmektedir. Ayrıca özellikle yoğurdun barsak ve sistemik yararlı mikrobiyotaya ve savunma bağışıklığına desteği çok çok önemli görülmektedir.

### 3.2.3.8. Vitaminler ve Diğer Takviye Ürünleri

Bağıışıklık sistemini güçlendiren vitaminler ve mikro besinler içeren diyet veya ilaç takviyeleri, COVID-19'un akut solunum yolu komplikasyonuna karşı savaşmak için düşük maliyetli ve etkili bir yardımcı tedavi yaklaşım araçlarıdır. Bağıışıklık hücrelerinin aşırı aktivitesine bağılı olarak solunum yollarındaki inflamatuvar cevap, oksidatif strese ve doku hasarına neden olabilir. Gerçekten de, proinflamatuvar sitokinler yoluyla solunum yollarındaki inflamatuvar reaksiyonlar, hasar yapıcı oksijen radikalleri (ROS) üretimini artıracaktır. Vitaminlerin hem doğuştan gelen hem de adaptif bağıışıklık tepkilerindeki rolü doğrulanmıştır. E ve C vitaminleri gibi bazı vitaminler ve B vitamini ailesinin bazı üyeleri, bağıışıklık sisteminde antioksidan ve diğer yararlı etkilere sahiptir. Ayrıca, immünomodülatör bileşikler olarak A ve D vitaminleri, bağıışıklık sisteminde kritik roller üstlenirler. Ayrıca melatonin gibi bazı takviyeler oksidatif stres seviyesini ve inflamatuvar reaksiyonları azaltır. Bazı takviyeler ayrıca antiviral tedavilerin etkinliğini artırabilir ve doza bağılı toksisiteyi azaltabilir.

Genel olarak, C vitamini, D vitamini ve çinko takviyesi, optimal bağıışıklık fonksiyonunu sürdürmede yeterli ve uygun miktarlarda alımları etkili bir yöntem olabilir ve bu da bağıışıklık düzenleyici etkileri nedeniyle viral enfeksiyonlara karşı faydalar sağlayabilir. D vitamini eksikliğinin yaygın olduğu düşünöldüğünde bireylerin beslenme durumlarına özellikle D vitamini alımlarına dikkat etmeleri gerekmektedir. Bilimsel kanıtlar, D vitamini eksikliği ile COVID-19 insidansı ve potansiyel olarak ciddiyet arasında bir ilişki olduğunu gösteriyor gibi görünmektedir. Bazı uluslararası otoriteler, genel halka, özellikle enfeksiyon riski yüksek olanlara, D vitamini takviyesini düşünmelerini tavsiye etmektedir. Bununla birlikte, bu gözlemleri doğrulamak için daha fazla iyi kontrollü klinik araştırmaya ihtiyaç vardır. Çoğu zaman, toplum bu konuda ticari girişimciler tarafından istismar edilmekte ve ne yazık ki COVID-19 pandemisi de bu durumdan farklı değildir. Nitekim ilgili sağıık ve ilaç otoriteleri takviye ürünlerin COVID-19'a karşı önleyici ve tedavi edici yararlılıkları ile ilgili olarak sahte iddialar temelinde reklamları ve propagandaları yapmamaları yönünde şirketlere ve medyaya uyarılarda bulunmaktadır.

### 3.2.3.9. Karotenoidler ve A Vitamini

Karotenoidler, serbest radikalleri ve IL-2 ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar molekülleri azaltan immün düzenleyici etkilere sahiptir. A vitamini, yüksek oksidatif stres ortamında

belirgin IFN üretimini azaltır. A vitamini eksikliğinde enfeksiyon ve solunum yolu hastalıklarından sağlık sorunları bildirilmektedir.

### **3.2.3.10. C Vitamini**

C vitamini antioksidan görevi görür ve bağışıklık sistemini güçlendirebilir. Antimikrobiyal etkiler de gösterir. Lökositlerde C vitamini ve konsantrasyonu yüksektir ve enfeksiyon durumunda kullanılır.

C vitamini, farklı bulaşıcı hastalıkların riskini, şiddetini ve süresini azaltır. C vitamini takviyesi solunum ve sistemik enfeksiyonları önleyebilir ve tedavi edebilir. Tedavi edici dozlarda C vitamini hastanede yatan COVID-19 hastalarında test edilmektedir. Ancak resmi kaynaklar, COVID-19 tedavisinde intravenöz C vitamini dozlarını destekleyen hiçbir kanıt bulunmadığını belirtiyor.

### **3.2.3.11. D Vitamini**

D vitamini, antimikrobiyal ve antioksidan etkiler gösterir ve solunum yolu enfeksiyonuna karşı bağışıklık sistemini destekler. COVID-19 pozitif hastalarda veya hastanede yatan COVID-19 hastalarında düşük D vitamini seviyeleri bulundu ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkilendirildi. D vitamini takviyesi akut solunum yolu enfeksiyonları riskini azaltır ve HIV-1 hastalarında antibakteriyel bağışıklığı artırır.

### **3.2.3.12. E Vitamini**

E vitamini bir antioksidan görevi görür ve bağışıklık sisteminin düzgün çalışmasında rol oynar. Bağışıklık hücreleri de dahil olmak üzere hücre zarlarını lipid peroksidasyonundan korur. İnfluenza enfeksiyonu vakalarında, E vitamininin akciğer seviyeleri azalır ve vitamin takviyesi hastalığın şiddetini ve süresini azaltır. Son zamanlarda kritik durumdaki COVID-19 hastalarının kalp yaralanmalarını iyileştirmek için E vitamini ve C'nin bir kombinasyonu önerilmiştir ve bu da COVID-19 hastalığındaki rollerinin altını çizmektedir.

### **3.2.3.13. Selenyum**

Selenyumun virüslerin hücreye girişini engelleyebildiği için COVID-19'un önlenmesinde potansiyel olarak bir rol oynadığı öne sürülmüştür. Bir antioksidan enzim ailesi olan glutatyon peroksidazların yapısal bir bileşeni olduğu için antioksidan rolü vardır.

Selenyum eksikliği, inflamatuvar moleküllerdeki artışla ilişkilidir ve selenyum takviyesinin H1N1 virüsüne karşı iyileştirici cevap ürettiği bulunmuştur. Selenyum ve bağışıklık sistemi arasındaki ilişki, selenyum düzeylerinin düşük olduğu tespit edilen COVID-19'lu hastanede yatan hastalarda daha da doğrulanmaktadır.

#### **3.2.3.14. Omega-3 yağ asitleri**

Omega-3 yağ asitleri insan organizması tarafından yeterince sentezlenemezler. Omega-3 yağ asitleri, hücre zarlarının yapılarını oluşturan fosfolipitlerin bileşenleri olarak vücutta önemli roller oynarlar. Ayrıca, vücut için enerji sağlarlar ve vücudun kalp-dolaşım, akciğer, bağışıklık ve endokrin sistemlerinde çeşitli işlevleri yerine getiren eikosanoid bileşiklerini oluşturmak için kullanılırlar. Omega-3 yağ asitleri, solunum yolu dahil olmak üzere enfeksiyonların neden olduğu iltihabın çözülmesinde önemli rol oynar. Bu moleküller, immünosupresif ajanlardan farklıdır, çünkü inflamatuvar cevabın çözülmesine katkıda bulunurlar ve aynı zamanda konakçı savunmasını destekleyen antimikrobiyal etki gösterirler. Omega-3 yağ asitleri ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki bir sinerjinin, bağışıklık kontrol noktası inhibitörlerinin etkinliğini arttırdığı gösterilmiştir. Omega-3 yağ asitleri, anti-inflamatuvar ve antitrombotik etkilere sahiptir. Virüs girişi ve replikasyonuna müdahale edebilirler. Omega-3 yağ asitleri takviyesi bağışıklık savunmasını destekler.

#### **3.2.3.15. Çinko ve Bakır**

Çinko, mukozal hücrelerin bütünlüğünü ve antijen cevabını korumada rol oynar. Antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri vardır. Ayrıca, koronavirüs aktivitesini ve replikasyonunu inhibe ettiği ve interferon üretiminde rolü olduğu bulunmuştur. Çinko eksikliği, solunum sistemi de dahil olmak üzere çeşitli enfeksiyonlara duyarlılığı artırabilir. Mekanik olarak ventile edilen hastalarda çinko takviyesi, ventilatörle ilişkili pnömoni riskinin azalmasını sağlamıştır.

Bakır, Zn-Cu-süperoksit dismutaz ve seruloplazmin gibi antioksidan enzimlerin bir parçası olduğu için oksidatif DNA hasarını önleyebilir ve inflamatuvar belirteçleri azaltabilir. Eksikliği, T-hücre proliferasyonu ve NK aktivitesindeki rolüyle ilişkili olabilen artan enfeksiyon oranı ile bağlantılıdır. Öte yandan, makrofajlar yüksek bakır içeren patojenlere saldırabilir ve bunun sonucunda akciğer enfeksiyonunda bakır konsantrasyonunun arttığı görülmüştür. Bununla birlikte, bugüne kadar COVID-19 ile doğrudan bir bağlantı tespit edilmemiştir.

### 3.2.3.16. Melatonin

Beyindeki pineal bezin salgıladığı gece hormonudur. Gece karanlığında üretilir. Uyku düzenleyici rolü yüksektir. Çok güçlü antioksidan etkisi vardır. ABD’de COVID-19 enfeksiyonundan korunmak için kullanılması teşvik edilmiştir.

### 3.2.3.17. Polifenoller

Polifenoller gibi fitokimyasallar, antioksidanlar olarak işlev görür, LDL oksidasyonunu modüle eder ve ayrıca antiinflamatuvar, antikoagulan ve antiviral aktivite gösterirler.

Resveratrol, bir SARS-CoV-1 inhibitörüdür ve kurkuminin yakın zamanda SARS-CoV-2'nin hedef reseptörlerine bağlandığı bildirilmiştir. Kurkumin, interferon üretimini teşvik eder ve immünomodülatör özelliklere sahiptir.

### 3.2.3.18. Propolis

Bal arıları tarafından bitki salgılarından üretilen reçineli bir malzeme olan propolis, geleneksel bitkisel ilaçlarda uzun süredir kullanılmaktadır ve sağlık yardımı ve bağışıklık sistemini güçlendirici olarak yaygın olarak tüketilmektedir. Hem hastalıkları önlemede hem de tedavide yararlı etkileri vardır.

COVID-19 salgını, dünya çapında propolis ürünlerine olan ilgiyi yeniden canlandırdı. SARS-CoV-2 enfeksiyon mekanizmasının çeşitli yönleri propolis bileşikleri için potansiyel hedeflerdir.

Antibakteriyel, antifungal, antiviral, antiparaziter, karaciğer koruyucu ve immünomodülatör aktiviteleri nedeniyle kullanılır. Güçlü antiinflamatuvar ve bağışıklık düzenleyici etkileri vardır. Hayvan deneylerinde antiviral etkileri gösterilmiştir.

Propolis bileşenlerinin ACE2 sinyal yolları üzerinde engelleyici etkileri vardır. Antiviral etkileri *in vitro* ve *in vivo* olarak gösterilmiştir. Klinik öncesi çalışmalarda, propolis, IL-1, IL-6 beta ve TNF-alfa'da azalma dahil olmak üzere pro-inflamatuvar sitokinlerin immün düzenleyici etkileri işaret edilmektedir. COVID-19 hastalığında önemli bir ölüm nedeni olan sitokin fırtınası sendromu riskini azaltır. Propolis ayrıca solunum yolu hastalıkları, hipertansiyon, diyabet ve kanser dahil olmak üzere COVID-19 hastalarında özellikle tehlikeli olan çeşitli ikincil ciddi hastalıkların tedavisinde yardımcı olarak umut vaat etmektedir.

COVID-19 pandemisinin neden olduğu mevcut acil durum ve sınırlı terapötik seçenekler göz önüne alındığında; propolis, güvenli, ağızdan alınması kolay ve doğal bir takviye ve fonksiyonel gıdadır.

Sonuç olarak; propolis potansiyalizasyon veya inaktivasyon riski olmaksızın ana ilaçlarla birlikte kullanılabilir. CAPE, rutin, kersetin, kaempferol ve mirisetin dahil olmak üzere propolis bileşenleri viral enfeksiyonlarda, alerji geliştirebilecek kişiler dışında, risksiz bir ürün olduğu ve bu doğal arı ürününün bilinen biyolojik aktiviteleri, enfeksiyon riskini ve etkisini azalttığı bilinmekte ve kullanımı önerilmektedir.

### **3.2.3.19. Kefir**

Kefir, sağlıklı bir probiyotiktir. Tüketildiğinde bağırsak florasını iyileştirip/restore ederek sağlığa fayda sağlayabilen canlı mikroorganizma olarak küresel kabul görmüş ve ticari ölçekte üretilmektedir. İnsan sağlığı açısından kefir, antiviral, antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve bağışıklık düzenleyici potansiyele sahiptir.

Zika virüsü, HCV, hepatit-B virüsü, influenza virüsü (H1N1), HSV, rinovirüsler ve retrovirüslere karşı aktivitesi bildirilmiştir. Kefirin anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) seviyelerini, kolesterol metabolizmasını inhibe ettiği, yara iyileşmesini hızlandırdığı, tümör büyümesini baskıladığı ve astım semptomlarını ve alerjiyi iyileştirmek için bağışıklık sisteminde değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Kefir ve kefir türevleri (örn. polisakaritler, protein, peptitler), bağışıklık sistemi tepkilerini modüle ederek ve/veya viral yapışmanın bozulmasına neden olarak viral aktiviteyi baskılayabilir. Ayrıca IL-1 $\beta$ , tümör nekroz faktörü (TNF)- $\alpha$  ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin aktivitesini durdurucu işlev görürler. Bazı COVID-19 hastalarının IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  ve IFN-y'yi içeren bir sitokin fırtınasından kaynaklanan ciddi inflamatuvar tepkiden sonra öldüğü görülür. Hastaları sitokin fırtınasından korumak için kefir risksiz bir takviye olabilir. Bu nedenle kefir ve yan ürünleri viral enfeksiyonlara karşı koruyucu bir gıda ürünü olarak değerlendirilebilir.

### **3.2.3.20. Tıbbi Bitki Özüleri**

Elbette çok fazla tıbbi bitkilerle, viral enfeksiyonların kontrolü sağlanabilir mi? düşüncesiyle araştırmalar yürütülmektedir. Bu bitkiler çeşitli aktif moleküller içeriyor olabilir. Belki de besin kompozisyonları bağışıklık sistemimizin en uygun şekliyle düzenlenmesini sağlıyor olabilir. Tek tek bileşikleri belirlemek ve etki mekanizmalarını belirlemek kolay iş

değildir. Aynı zamanda ürünlerin standardizasyonunu sağlamakta pratikte zordur. Birçok bilinmeyene rağmen, bitki özlerinin koronavirüsün yaşam döngüsünü engellediğini gösteren bilimsel araştırmalar var. Özellikle polifenoller ve diğer fitokimyasalların büyük potansiyelleri olabilir.

Bitkisel preparatların gıda ve klinik uygulamaya girmesinin nispeten hızlı olması gerektiği görülmektedir. Çünkü bunlar, şifalı bitki ve gıda olarak kullanıma izin verilen bitkilerden elde edilen doğal kökenli preparatlardır. Piyasada kullanımı teşvik edilen bu tür ürünlerin laboratuvar testlerinin *in vitro* olarak yapılması, ilaveten *in vivo* olarak hayvanlarda ve hastalarda etkinliklerinin doğrulanması gerekir. Hatta etki mekanizmaları ve yolları açıklanmalı, hepsinden daha önemlisi güvenli kullanım standardizasyonları tanımlanmalıdır. Doğal ve bitkisel ürünler, solunum yolu enfeksiyonlarını tedavi etme konusunda uzun bir geçmişe sahiptir ve birçoğu ilaç, reçetesiz beslenme veya gıda takviyeleri olarak onaylanmıştır. Bu ürünler genellikle tatmin edici güvenlik profillerine sahiptir. Minimum toksisite, doğal ürünü ve bitkisel ilaçları uzun süreli kullanım için ideal profilaktik adaylar haline getirir. Çok sayıda doğal ürünün, koronavirüs enzim fonksiyonunu ve membran reseptörlerini bloke etmede etkili olabileceği iddia edilmektedir.

### **3.2.4. COVID 19’da İlaç Dışı Yardımcı Tedavi Edici Maddelerin Kullanımına Yönelik Mesajlar**

Birinci basamak hekimler, COVID-19 enfeksiyonu vakalarında doğal ürünlerin yardımcı tedavi olarak potansiyel uygulamasında kilit bir role sahip olabilir.

Sunulan besin takviyesi müdahalelerinin tüm potansiyel faydalarına rağmen, şu anda COVID-19 enfeksiyonunun önlenmesi veya hafifletilmesi için kullanımlarını destekleyen klinik kanıtlar yeterli değildir. Bu ürünlerin ve bileşiklerin insanlarda klinik uygulamasından önce potansiyel güvenlik ve etkili terapötik seviyeleri belirlemek için *in vitro* ve *in vivo* çalışmalara ihtiyaç vardır.

İlaç dışı yardımcı tedavi edicilerin kullanımına başlıca iki noktadan yaklaşmak önemlidir. Sağlıklı zaman diliminde kaliteli beslenme ve hastalık zaman diliminde tedavi mekanizmalarına yardımcı etki oluşturmak temel hedef olmalıdır. En uygun beslenme, bağışıklık sisteminin normal bakımını destekler, bireyin bağışıklık sistemini akut solunum yolu viral enfeksiyonlarının etkilerine karşı korumaya hazırlar. Yetersiz beslenme COVID-19

hastaları için bir risk olduğundan, hastanede yatan hastaların tedavisinde beslenme stratejileri de rol oynayabilir.

Bununla birlikte; enfeksiyonun II. Dönemi olan hiperaktivasyon ve sitokin fırtınası sürecinde öncelik farmakolojik tedavilere aittir. Üstelik bazı takviyeler tedavi sürecini tıkayabilir. Bu noktada klinik çalışma verileri onaylanmış ürünlerle tedavi yürütülmelidir.

### 3.3. Metabolizma Açısından Takviye Edici Gıdalar

*Prof. Dr. Mustafa ALTAY*

Sağlıklı beslenme gereklerini yerine getirmekle aslında makro ve mikro besin öğelerini yeterince almak mümkün olmaktadır. Böylece metabolizma ve immün yanıt gibi daha birçok fonksiyon eksiksiz bir şekilde devamlılığını sürdürmektedir. Bununla birlikte yaşanan coğrafi bölge, bireysel farklılıklar ve de bazı hastalıklar özellikle vitamin ve mineraller olarak bildiğimiz mikro besin öğelerinde eksikliklere sebep olabilmektedir. Bu oldukça küçük besin öğelerinin vücuttaki görevleri ise sayılamayacak kadar çoktur. Bu durum besin öğesinin eksikliğinde çok iyi anlaşılmaktadır. Bir kişinin diyetinde eksik ya da yeterli olarak alınamayan vitamin, mineral, posa ya da aminoasit gibi besin öğelerini barındıran preparatlar “**takviye edici gıda**” olarak tanımlanmaktadır. Elbette ki takviye edici gıdaların kullanımına başlamadan önce vücutta o besin öğesinin yeterli miktarda olup olmadığını tespit etmek önemlidir.

Bazı mikro besin öğelerinin enfeksiyonlardan korunma veya enfeksiyonun klinik seyrini hafifletmede önemli rol oynadığı konusunda bilimsel çalışma sayısı giderek artmaktadır. Özellikle de viral enfeksiyonlar ve COVID-19 için çinko (Zn), selenyum (Se), C vitamini, D vitamini gibi mikro besin öğelerinin eksikliği varsa takviye olarak verilebileceği yönünde görüşler ön plana çıkmaktadır. Bunların enfeksiyon hastalıkları üzerine olan etkileri ve mekanizmaları ilgili bölümlerde anlatıldığı için burada tekrara girilmeyecektir. Bu bölümde özellikle enfeksiyon hastalıklarını önlemek veya hastalığı hafifletmek amacıyla sık kullanılan birkaç gıda takviyesinin önemi ve olası metabolik etkilerinden özet olarak bahsedilecektir.

#### 3.3.1. Çinko

Bir eser element olan çinkonun insan vücudundaki düzey tayini için plazma veya eritrosit içi çinko (Zn) düzeyi ölçümleri yapılabilmektedir. Zn eksikliğinde bedensel ve cinsel gelişmede gecikme, hipogonadizm, sperm azlığı, saç dökülmesi, immün fonksiyon bozukluğu, ağızda tat kaybı, yara iyileşmesinde bozukluk ve cilt lezyonları görülebilmektedir. Çinko



eksikliğinde günlük önerilen ağızdan çinko alımı 30-45 mg/gündür. Yüksek çinko alımı (özellikle 150 mg/günün üzeri) bakır emilimini azaltıp bakır eksikliği yapabileceği için çinkonun uzun vadede kullanılması gerektiğinde günlük 25 mg'ın altında alımı önerilmektedir (EU Scientific Committee on Food, 2003). Çinkonun fazla alındığı durumlarda karın ağrısı, ishal, bulantı-kusma gibi nonspesifik gastrointestinal semptomlar görülebilmektedir. Diyabetli hastalarda çinko metabolizmasıyla ilgili bazı bozukluklar olabilmektedir. Bu nedenle diyabet hastalarına çinko takviyesi yapıldığında kan şekerinde ve HbA1c değerlerinde yükselme olabilmektedir (Cunningham ve ark., 1994).

### **3.3.2. Selenyum**

Selenyum (Se), tiroid hormonlarının üretimi başta olmak üzere birçok fizyolojik fonksiyonda rol alan ultra iz elementtir. Diyetle günlük optimal alım aralığı dardır. Bu yüzden diyetle alımı düşük olanlarda Se takviyesi faydalı iken, diyetle alımı normal veya fazla olanlarda takviye ile toksik etkiler ortaya çıkar (Rayman, 2012). Ciddi Se eksikliğinde kas-iskelet hastalıkları, kardiyomiyopati, duygudurum bozuklukları, immün fonksiyonda bozulma gibi durumlar ortaya çıkabilir. Plazma Se düzeyi <100 µg/L suboptimal düzey kabul edilir ve önerilen takviye günlük 100-200 µg'dır. Se için tolere edilebilir üst alım sınırı 400 µg/gündür. Daha yüksek alımlar toksisite ile ilişkili olabileceğinden, gıda ve takviyeler ile genellikle günde 300 µg veya daha az dozda Se alımı önerilir. Se toksisitesine bağlı olarak bulantı, kusma, ishal, saç dökülmesi, tırnak değişiklikleri, zihinsel ve görsel bozukluklar ve periferik nöropati görülebilir. Se takviyesinin uzun süre ve yüksek doz alımı ile tip 2 diyabet arasında sebebi henüz belirlenemeyen bir ilişki olduğu, yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak arada ilişki tespit edilemeyen çalışmalar da vardır (Winther, 2020).

### **3.3.3. C Vitamini**

C vitamini suda çözünen bir vitamindir. Primatlarda ve insanda vücutta sentezlenmediği için diyetle dışardan alımı şarttır. Plazma veya lökosit C vitamini düzeyi ölçümü vücudun C vitamini durumu hakkında bilgi vermektedir. Diyetle önerilen günlük C vitamini alımı kadınlarda 75 mg (gebelerde 120 mg), erkeklerde ise 90 mg kadardır. Eksikliğinde iskorbüt hastalığı, yara iyileşmesinde gecikme, dişeti iltihabı, kanamalar, bağ dokusu hastalıkları, eklem ağrısı, kansızlık görülebilmektedir. Yetişkinlerde iskorbüt hastalığında C vitamini takviyesi 1 ay boyunca günlük 300-1000 mg olarak önerilir. Yetişkinlerde C vitamini alımı için günlük tolere edilebilir üst sınır 2000 mg olarak bildirilmiştir. C vitamini yüksek dozlarda alındığında

(gram miktarlarında) ishal, karında şişlik, özellikle erkeklerde böbrek taşı gibi yan etkiler yapabilmektedir.

### **3.3.4. D Vitamini**

Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamini kalsiyum dengesi ve kemik sağlamlığı için birinci derecede önemli rol oynar. Yetişkin bireylerde olması gereken kan düzeyi ile ilgili net bir değer verilememekle birlikte 20-30 ng/mL (veya 50-75 nmol/L) arasında olması genellikle yeterli görülmektedir. D vitamini eksikliği varlığında D vitamini yerine koymak ve dolayısıyla enfeksiyonlardan korunmak adına önerilen doz kişiden kişiye değişir ve yetişkinler için günlük ortalama 600-800 IU (15-20 µg) olarak önerilir. Günlük tolere edilebilecek üst limit ise 4000 IU'dir (<http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Report-Brief.aspx>). Toksikite sınırı net olmamakla birlikte günde 60.000 IU'den fazla alımlarda ortaya çıktığı bildirilmiştir (Morgan ve Weinsier, 1998). D vitamini doz aşımına bağlı olarak hiperkalsemi gelişir ve poliüri, polidipsi, halsizlik, bulantı-kusma iştahsızlık ve hiperkalsiüriye bağlı olarak böbrek taşı ile böbrek hasarı gelişebileceği unutulmamalıdır. Bazı çalışmalarda D vitamini eksikliği ile diyabet, hipertansiyon, metabolik sendrom, kardiyovasküler sistem hastalıkları, obezite gibi bazı hastalıklar ilişkilendirilmiş olsa da, D vitamini takviyesi ile bu hastalıkların tedavi edildiğine ilişkin yeterli kanıt henüz yoktur.

### 3.4. Gebelik Döneminde Takviye Edici Gıdalar

*Prof.Dr. Esra AKKOL, Doç.Dr. Merve BACANLI*

Mikro veya makro besin kaynakları olarak tanımlanan takviye edici gıdaların popülaritesi, tüketicilerin potansiyel sağlığı geliştiren gıdalara ilgisinin artmasıyla birlikte artış göstermektedir (Menrad, 2003). Özellikle üreme çağındaki ve gebe kadınları hedefleyen diyet takviyeleri gibi ürünlerin son on yılda pazar paylarını artırdığı bilinmektedir (de Boer ve ark., 2018). Yapılan araştırmalarda, kadınların gıda takviyelerini erkeklerden daha sık kullandıkları ve özellikle sağlığa ilgisi artmış olanların daha düzenli olarak gıda takviyesi tüketicisi olduğu bildirilmiştir (Dickinson ve ark., 2014). Ülkemizde gebelikte bitkisel ürün kullanımına yönelik yapılan bir araştırmada gebe kadınların yaklaşık %50'sinin en az bir veya daha fazla bitkisel ürün kullandığını belirlenmiştir (Kıssal ve ark., 2017). Gebe kadınlarda bitkisel destek kullanım sıklığı %18-36 olarak saptanırken multivitamin-mineral desteği kullanım oranı %40-91 olarak saptanmıştır (Bishop ve ark., 2011; Frawley ve ark., 2013; Bercaw ve ark., 2010).

Gebelerin gıda takviyesi kullanımına yönelmesinin nedenlerinden biri de ilaçların teratojenik etki gösterme potansiyellerinin bulunmasıdır (Gibson ve ark., 2001). Gebelerin bir kısmı gıda takviyelerini hekim tavsiyesi ile kullanırken büyük çoğunluğu ise kendi inisiyatiflerinde veya yakınlarının tavsiyesi ile kullanmaktadır (Holst ve ark., 2009).

Doğurganlık çağındaki ve gebe kadınların, omega-3 çoklu doymamış yağ asidi dokoheksaenoik asit (DHA), kalsiyum, D vitamini, çinko ve multivitaminler gibi diğer bileşenler ve Ekinezya ve zencefil gibi bitkisel içeriklerle birlikte gıda takviyelerini giderek daha fazla kullandıkları bildirilmiştir (De-Regil ve ark., 2016; Buppasiri ve ark., 2015; Ota ve ark., 2015). Bununla birlikte, gebelik sırasında yetersiz beslenme söz konusu olduğunda, folik asit dışındaki gıda takviyelerinin kullanımının gebe kadın ve fetus üzerinde yararlı olduğu kanıtlanamaz ve tüketimi sorgulanabilir (Darnton-Hill ve Mkpuru, 2015). Örneğin gebelik öncesi ve gebelik sırasında ve hatta emzirme döneminde maternal diyetin, fetusun ve yeni doğanın sağlık durumunu etkileyebilecek fenotipik değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (Netting ve ark., 2014).

Gebelik gibi anne ve fetus için hassas ve kritik bir dönemde kullanılan bitkisel ürünlerin dozu, kullanım süresi ve gebeliğin hangi trimesterinde bu kullanımın olduğu oldukça önemlidir. Güvenlik değerlendirmelerinde bileşiklerin teratojenik etkileri önemlidir (Humenick ve ark., 2006). Literatürde gebelikte gıda takviyelerinin kullanımına bağlı olarak teratojenite, düşük

veya erken doğum, ilaç etkileşimleri gibi istenmeyen etkiler rapor edilmiştir (Dugoua, 2010; Louik ve ark., 2010).

Gebelikte genel olarak soğuk algınlığı, gastrointestinal sistem rahatsızlıkları, anemi, cilt ve saç bakımı, trankilizan, yenidoğan hiperbilirubinemisinin önlenmesi ya da doğumu kolaylaştırma gibi amaçlarla bazı bitkiler ve takviye edici gıdalar yaygın olarak kullanılmaktadır. Gebelerde enfeksiyon hastalıklarında immunomodülatör etkileri nedeniyle kullanılan gıda takviyeleri de mevcuttur. Aşağıda bu gıda takviyelerinde bulunan bitkiler, bileşenler ve vitaminlerin gebelikte kullanımına dair bilgiler verilmiştir.

#### **3.4.1. Kara mürver (*Sambucus nigra* L.)**

Gebelikte kullanımına dair yeterli bilgi mevcut olmadığından gebelikte kullanımından kaçınılmalıdır (Natural Medicines).

#### **3.4.2. Cüce mürver (*Sambucus ebulus* L.)**

Gebelikte oral yoldan yüksek miktarlarda kullanımında güvenli olmadığı kabul edildiğinden gebelikte kullanımından kaçınılmalıdır (Helathcare, 2004).

#### **3.4.3. Çörek otu (*Nigella sativa* L.)**

Gebelikte oral yoldan yüksek miktarlarda kullanımında uterus kasılmalarını azaltabilir veya inhibe edebilir ve kontraseptif aktiviteye sahip olabilir. Bu nedenle gebelikte güvenli olmadığı kabul edilir, gebelikte kullanımından kaçınılmalıdır (Aqel ve Shaheen, 1996; Keshri ve ark., 1995).

#### **3.4.4. Ekinezya (*Echinacea angustifolia* DC., *E. pallida* (Nutt.) Nutt., *E. purpurea* (L.) Moench)**

Gebelikte oral yoldan kısa yoldan kullanıldığında güvenli kabul edilir. Gebelerin ekinezyayı fetüse herhangi bir olumsuz etkisi olmadan *E. purpurea* veya *E. angustifolia* katı dozaj formlarında, günde 250-1000 mg veya günde 30 damlaya kadar tentürler şeklinde, ilk trimesterde 5 - 7 gün boyunca güvenle kullanabileceğine dair ön kanıtlar vardır. 7 günden uzun süre kullanıldığında ekinezyanın güvenliği hakkında yeterli güvenilir bilgi bulunmamaktadır (Gallo ve ark., 2000; Huntley ve ark., 2005; Perri ve ark., 2006). Ayrıca, bazı ekinezya preparatları alkol içermektedir. Alkol içeren tentürün büyük miktarlarda kullanılması, doğum

kusurlarına veya alkolle ilgili başka sorunlara neden olabilmektedir (Organization of Teratology Information Specialists, 2017).

#### **3.4.5. Hurma (*Phoenix dactylifera* L.)**

Karbonhidrat, lif, glukoz, demir, potasyum, bakır, manganez ve magnezyum açısından oldukça zengin bir besin kaynağı olan hurma, enerji vermesi, doğumu kolaylaştırıcı ve laksatif etkileri nedeniyle gebeler tarafından kullanılmaktadır (Al-Ramahi ve ark., 2013). Oksitosin reseptörleri üzerinde etkili olması nedeniyle gebeliğin üçüncü trimesterinde uterus kasılmalarını indüklemekte ve gebenin oksitosin tedavisine verdiği yanıtı iyileştirmektedir (Al-Kuran ve ark., 2011). Gebeliğin üçüncü trimesterinde, özellikle de doğumdan önceki son dört haftada, hurma tüketen gebe kadınların indüksiyon ve doğum sancılarına çok daha az maruz kaldığı belirlenmiştir. Yapılan prospektif çalışmalarda hurmanın anne veya fetus üzerinde zararlı bir etkisi gözlenmemiştir (Al-Kuran ve ark., 2011).

#### **3.4.6. Kore ginsengi (*Panax ginseng* C.A.Mey.) ve Hint ginsengi (*Withania somnifera* (L.) Dunal)**

Gebelikte stres, anksiyete ve immünolojik değişiklikler gibi birçok sebepten kaynaklanan yorgunluk ve halsizlik durumunda gebe kadınların, ginseng kullanımıyla enerji seviyelerini önemli ölçüde artırdığı belirlenmiştir (Shin ve ark., 2010; Gardner ve McGuffin, 2013.). Ancak, ginsengin gebelikte oral kullanımının güvenli olmadığı kabul edilir. *Panax ginseng*'in aktif bileşeni olan ginsenosid Rb1, hayvan modellerinde teratojenik etkilere sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bir vaka raporunda, gebelik sırasında ginseng kullanımı ile fetal androjenizasyon arasında potansiyel bir ilişki olduğu kayıt altına alınmıştır (Beksaç ve ark., 2001). Bu nedenle gebelikte kullanımından kaçınılmalıdır (Liuve ark., 2006; Chan ve ark., 2003; Liu ve ark., 2005).

#### **3.4.7. Nane (*Mentha piperita* L.)**

Nane yaprağı gebelikte gaz sancısı, şişkinlik, mide ağrısı, abdominal ağrı gibi gastrointestinal problemler, soğuk algınlığı, kas ağrısı, baş ve diş ağrısı gibi çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde ve sedasyon amacıyla çok eski zamanlardan beri kullanılmaktadır (Amasha ve Jarah, 2012; Hashem Dabaghian ve ark., 202; Rahman ve ark., 2009). Gebelikte zencefille birlikte bulantı ve kusmayı önlemek amacıyla kullanılıyor olsa da aşırı kullanımı sonucu gebeliğin erken döneminde uterin kanamayı indükleyici etkisinin olabileceği rapor

edilmiştir. Bu nedenle organogenez döneminde kontrendike olduğu ve gebelik sürecinde aşırı kullanımının güvenli olmadığı düşünülmektedir (Fleming, 2009).

#### **3.4.8. Papatya (*Matricaria chamomilla* L.)**

Gebeler tarafından grip, öksürük, mide/karın ağrısı, kusma, göğüs ağrısı, gaz sancısı, farengit, uyku sorunları gibi durumlarda kullanılmasına karşın (Hashem Dabaghian ve ark., 202; Rahman ve ark., 2009), yapılan çalışmalar papatyanın güvenilirliği açısından sakıncalı olabileceğini göstermektedir. 300'den fazla gebe kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, düzenli papatya kullanan gebelerde düşük yapma ve erken doğum riskinin daha fazla olduğu belirlenmiştir (Cuzzolin ve ark., 2010). Bununla birlikte, bileşiminde yer alan kumarinlerden dolayı gebelerde antikoagülan etki gösterebilmesi ve aşırı papatya kullanımının kasılmaları indükleyici etki gösterebilmesi nedeni ile gebelikte kullanımının sakıncalı olabileceği rapor edilmiştir (Johns ve Sibeko, 2003). Düzenli papatya kullanan gebelerin kullanmayanlara kıyasla düşük doğum ağırlıklı bebeğe daha fazla sahip oldukları (Facchinetti ve ark., 2012), menstrüasyon ve abortus indükleyici etkilerinden dolayı da gebelik sırasında papatya kullanımının sakıncalı olabileceği belirlenmiştir (Conover, 2003).

#### **3.4.9. Sarımsak (*Allium sativum* L.)**

Gebelikte gıdalarda bulunan miktarlarda kullanıldığında genel olarak güvenli kabul edilir (Bloch, 2000). Randomize kontrollü çalışmalarda, gebelikte alınan sarımsağın preeklampsi riskini azalttığı gösterilmiştir (Ziaei ve ark., 2001). Sarımsak, antibakteriyel ve antifungal etkilere sahiptir ve gebelik sürecinde maternal immün sistemi güçlendirmektedir (Charlson ve McFerren, 2007). Çalışmalarda, sarımsak kullanımıyla spontan abortus riskinin arttığı veya fetüste majör veya minör malformasyonların ortaya çıktığı gösterilememiştir (Ziaei ve ark., 2001). Ancak oral yoldan yüksek miktarda gıda takviyeleri içeriğinde kullanıldığında muhtemelen güvenli değildir (Farnsworth, 1975). Yapılan bir çalışmada sarımsak bitkisinin içeriğinde yer alan bileşenlerinin tek bir sarımsak dozundan sonra amniyotik sıvıya dağıldığı gösterilmiştir (Mennella ve ark., 1995).

#### **3.4.10. Zerdeçal (*Curcuma longa* L.)**

Gebelikte gıdalarda bulunan miktarlarda kullanıldığında genel olarak güvenli kabul edilir. Gebelikte oral yoldan yüksek miktarda gıda takviyeleri içeriğinde kullanıldığında

muhtemelen güvenli değildir. Rahmi uyarabilir ve adet kan akışını artırabilir (Gardner ve McGuffin, 2013).

### **3.4.11. Zencefil (*Zingiber officinale* Roscoe)**

Gebelikte gıdalarda bulunan miktarlarda kullanıldığında genel olarak güvenli kabul edilir. Yapılan başka bir araştırma bulantı ve kusma tedavisinde B6 vitamini ve dimenhidrinat ile zencefilin etkinliği karşılaştırıldığında, zencefilin eşit derecede etkili olduğu ve dimenhidrinata kıyasla daha az yan etki potansiyeline sahip olduğu belirlenmiştir (Ensiyeh ve Sakineh, 2009; Chittumma ve ark., 2007; Pongrojpaew ve ark., 2007). Genel olarak birçok çalışmada, gebeler için zencefilin 1 g/gün dozda kullanımının güvenli olduğu rapor edilmiştir (Organization of Teratology Information Specialists, 2017). Ancak, oral yoldan yüksek miktarda gıda takviyeleri içeriğinde kullanıldığında muhtemelen güvenli değildir. Dört günden üç haftaya kadar 250 mg-5 g/gün arasında değişen dozlarda uzun süreli kullanımı; tedaviyi tolere edememe, sedasyon, mide ekşimesi ve alerjik reaksiyonlar gibi minör yan etkilere neden olduğu rapor edilmiştir (Dante ve ark., 2013). Bazı çalışmalarda da gebelikte kullanımı sonrasında (Fischer-Rasmussen ve ark., 1991; Backon, 1991) ve gebeliğin ilk 20 haftasında kurutulmuş zencefil ve diğer bitkisel takviyeleri alan kadınların ölü doğum riskinin arttığını gösteren bir gözlemsel çalışma olmasına rağmen (Choi ve ark., 2015), çoğu çalışmada zencefilin bebeğe zarar verme olasılığının düşük olduğu iddia edilmiştir (Fischer-Rasmussen ve ark., 1991; Choi ve ark., 2015; Smith ve ark., 2004; Borrelli ve ark., 2005; Portnoi ve ark., 2003; Vutyavanich ve ark., 2001; Matthews ve ark., 2015). Ayrıca, diğer araştırmalar, gebeliğin farklı dönemlerinde zencefil kullanımının spontan abortus, konjenital malformasyonlar, ölü doğum, perinatal ölüm, erken doğum, düşük doğum ağırlığı veya düşük Apgar skorlarını riskini önemli ölçüde etkilemediğini göstermektedir (Heitmann ve Nordeng, 2013; Viljoen ve ark., 2014). Bununla birlikte, zencefil kullanımı, gebeliğin 17. haftasından sonra lekelenme de dahil olmak üzere şiddetli olmayan vajinal kanamada bir artışla ilişkilendirilmiştir (Heitmann ve Nordeng, 2013). Antikoagülan ve/veya antihipertansif ilaç kullanan gebelerin zencefil kullanımında dikkatli olmaları, sağlık danışmanlarına durumu bildirmeleri gerekmektedir. Antidiyabetik ilaç kullanan gebelerin de hipoglisemik etkilerinden dolayı zencefil kullanması önerilmez (Organization of Teratology Information Specialists, 2017).

### 3.4.12. Meyan (*Glycyrrhiza glabra* L.)

Meyan kökü gebeler tarafından soğuk algınlığında, şişkinlikte ve mide/karın ağrılarında kullanılmasına karşın (Orief ve ark., 2014; Hashem Dabaghian ve ark., 202; Rahman ve ark., 2009) oral yolla kullanıldığında düşüğe yol açması, östrojenik ve steroid etkilere sahip olması nedeniyle gebelikte kullanımı güvenli değildir. Aynı zamanda uterusun uyarılmasına da neden olabilir. Gebelik sırasında haftada 500 mg glisirizine eşdeğer (haftada yaklaşık 250 gram meyan kökü) meyan kökü tüketimi, gebeliğin 38. haftasından önce doğum riskini artırabilir (Strandberg ve ark., 2001; Strandberg ve ark., 2002). Ayrıca, gebelik sırasında haftada en az 500 mg glisirizin alımı, 8 yaşına kadar çocuklarda tükürükte kortizol düzeylerinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur. Bu durum, gebelik sırasında meyan kökü kullanımının çocuklarda hipotalamik-hipofiz-adrenokortikal eksen aktivitesini artırabileceğini düşündürmektedir (Räikkönen ve ark., 2010). Bununla birlikte, meyan kökü kullanan annelerin çocuklarının, kelime dağarcığı ve anlatı-hafıza testlerinde zayıf bir performans sergiledikleri ve dikkat bozukluğu yaşadıkları gösterilmiştir (Räikkönen ve ark., 2009). Bu nedenle gebelik sırasında meyan kökünü içeren ürünlerin kullanımından kaçınılmalıdır.

### 3.4.13. Yeşil çay (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze)

Gebelerde orta düzeylerde oral yoldan kullanımında muhtemelen güvenli kabul edilmektedir. Gebelikte kafein kullanımı tartışmalı olsa da yeşil çayın kafein içeriği nedeniyle, gebelerde ılımlı bir tüketim sağlamak için alımları dikkatle izlemelidir (Briggs ve ark., 2012). Ancak gene olarak gebelik sırasında kafein tüketiminin günlük 300 mg'ın altında tutulması (yaklaşık 6 fincan yeşil çaya eşdeğer) tavsiye edilmektedir (Chu ve ark., 2006). Bu bilgiler göz önünde bulundurulduğunda gebelik sırasında oral yoldan 300 mg'ın üzerinde kafein tüketiminin muhtemelen güvenli olmadığı kabul edilmektedir (Briggs ve ark., 2012). Bunun nedeni, yüksek dozda kafeinin düşük, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkilendirilmesidir (Klebanoff ve ark., 1999; Fernandes ve ark., 1998).

Ayrıca, yüksek miktarda yeşil çay tüketiminin antifolat aktiviteye sahip olabileceği ve potansiyel olarak folik asit eksikliğine bağlı doğum kusurları riskini artırabileceği endişesi vardır (Navarro-Perán ve ark., 2005).

Bununla birlikte gebelik sırasında yeşil çayın güvenliğini belirlemek için daha fazla kanıt ihtiyacı vardır. Bu nedenle gebelerde fazla miktarda yeşil çay tüketilmemesi tavsiye edilmektedir.



#### **3.4.14. Propolis**

Gebelikte kullanımına dair yeterli bilgi mevcut olmadığından gebelikte kullanımından kaçınılmalıdır (Natural Medicines).

#### **3.4.15. Kersetin**

Gebelikte kullanımına dair yetersiz bilgi mevcut olduğundan gebelikte kullanımından kaçınılmalıdır (Natural Medicines).

#### **3.4.16. Karvakrol**

Gebelikte kullanımına dair yetersiz bilgi mevcut olduğundan gebelikte kullanımından kaçınılmalıdır (Natural Medicines).

#### **3.4.17. Çinko**

Gebelikte oral yoldan uygun şekilde kullanıldığında muhtemelen güvenli olabileceği kabul edilmektedir. Çinko, 14-18 yaş arası hamile kadınlar için 34 mg/gün olan tolere edilebilir üst alım seviyesini (UL) aşmayan miktarlarda ve 19-50 yaş arası hamile kadınlar için 40 mg/gün dozda güvenlidir (Russell ve ark., 2001).

#### **3.4.18. Selenyum**

Gebelikte oral yoldan uygun şekilde kullanıldığında muhtemelen güvenli olabileceği kabul edilmektedir. Çinko, 14-18 yaş arası hamile kadınlar için 400 mcg olan tolere edilebilir üst alım seviyesini (UL) aşmayan miktarlarda ve kısa süreli kullanımda güvenlidir (Krinsky ve ark., 2000).

#### **3.4.19. C Vitamini**

Gebelikte oral yoldan uygun şekilde kullanıldığında muhtemelen güvenli olabileceği kabul edilmektedir. Oral yoldan yüksek dozlarda kullanıldığında ise muhtemelen güvenli olmadığı kabul edilmektedir. 19 yaşın üzerindeki gebe kadınlar için günde 2000 mg UL'yi aşan dozları kullanmamaları tavsiye edilmektedir. Gebelik sırasında yüksek C vitamini dozları yeni doğanda istenmeyen etkilere yol açabileceğinden kullanımından kaçınılmalıdır (Krinsky ve ark., 2000).

#### **3.4.20. D Vitamini**

Gebelikte oral yoldan uygun şekilde kullanıldığında muhtemelen güvenli olabileceği kabul edilmektedir. Gebelikte D vitamini, günde 4000 IU (100 mcg) UL altındaki dozlarda kullanıldığında güvenlidir (Del Valle ve ark., 2011; Roth ve ark., 2017). Gebelikte yüksek dozda D vitamini alımına bağlı hiperkalsemi, fetüste paratiroid hormonunun baskılanması, hipokalsemi, tetani, nöbetler, aort kapak stenozu, retinopati ve bebekte zihinsel ve/veya fiziksel gerilik gibi çeşitli istenmeyen etkilere neden olabilir (Del Valle ve ark., 2011).

Omega 3;

Gebelikte diyetin bir parçası olarak günlük kalorisinin %5 ila %10'u arasında kullanıldığında muhtemelen güvenli kabul edilir. Daha yüksek miktarlarda kullanımı önerilmemektedir (Lupton ve ark., 2002).

Gıdaların genellikle güvenli olduğu düşünülse de, çoğu durumda gıda takviyesi ürünlerinin gebelikte güvenliğinin test edilmesi gerekli görülmediğinden güvenlik değerlendirilmeleri yetersizdir (Zwelling, 2006). Gıda takviyesi tüketmenin etkilerine dair artan bilgi, daha etkili yasalar ve dolayısıyla anne adaylarının gebelik öncesinde ve sırasında çocuklarının sağlığını optimize etmeleri için daha güvenli bir ortam yaratacaktır (de Boer ve ark., 2018).

### **3.4.21. Gebelikte Takviye Edici Gıdaların ve Bitkisel Ürünlerin Kullanımına Yönelik Sonuç ve Öneriler**

- ➔ Bitkisel ürünlerin ve takviye edici gıdaların kullanımında sadece gebe üzerinde değil, fetus üzerinde de oluşturacağı olumsuz etkiler nedeniyle dikkatli kullanılması gerekir.
- ➔ Gebelik döneminde bitkisel ürünlerin dozu, kullanım süresi ve gebeliğin hangi trimesterinde kullanıldığına dikkat edilmelidir.
- ➔ Adaçayı (*Salvia officinalis* L.), fesleğen (*Ocimum basilicum* L.), hayıt (*Vitex agnus castus* L.), rezene (*Foeniculum vulgare* Mill.), keten (*Linum usitatissimum* L.), ısırgan (*Urtica dioica* L.) gibi yaygın kullanılan bitkilerin emenagog ve/veya abortif etkilerinin olduğu unutulmamalıdır.
- ➔ Sağlık otoriteleri tarafından onaylanmadan piyasaya sürülen ve özellikle sosyal medya aracılığıyla satılan bitkisel ürünlerde ağır metaller, pestisitler, kimyasallar, mikroorganizmalar ile kontaminasyon veya etiketinde listelenmeyen diğer bileşenlerin bulunması söz konusu olabileceğinden bu ürünlerin kullanımında çok dikkatli olunmalıdır.
- ➔ Bazı bitkisel preparatlarda alkol içeriği söz konusu olduğundan bu ürünlerin büyük miktarlarda kullanımı alkole bağlı olarak istenmeyen advers etkilere neden olabilir. Ürün bileşimi kullanılmadan önce dikkatli bir şekilde incelenmelidir.

### 3.5. Laktasyonda İlaç Kullanımı

*Doç.Dr. Mehtap AYDIN*

Bebeklerin doğumdan itibaren ilk altı ay sadece anne sütü ile beslenmesi, devamında ise uygun tamamlayıcı besinlerin başlanması ve emzirmenin en az iki yaşa kadar sürdürülmesi önerilmektedir (WHO, 2003). Anne sütü ile beslenmenin bebeğe, anneye ve topluma kısa ve uzun dönemde pek çok faydası bulunmaktadır. Ülkemizde altı aydan küçük bebeklerde sadece anne sütü ile beslenme oranı Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2008 verilerine göre %42 iken, TNSA 2013'te %30'a kadar düşmüş, TNSA 2018'de ise tekrar %41'e yükselmiştir (Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, 2018). DSÖ bu oranın tüm dünyada %50 üzerinde olmasını hedeflemektedir (WHO, 2012). Laktasyon sırasında ilaç kullanımının annede yaratacağı endişenin emzirmenin devamlılığı önündeki engellerden biri olduğu düşünülmektedir (McClatchey ve ark., 2018). Kronik hastalığı sebebiyle ilaç kullanan kadınların kullanmayanlara kıyasla emzirmeyi ilk altı aylık dönemde daha erken bıraktıkları gösterilmiştir (Scime ve ark., 2020). Laktasyon dönemindeki kadınların %50'sinden fazlasının ilaç kullanmak zorunda kaldığı bu dönemde ortalama dört kez ilaç kullanıldığı bildirilmektedir (Hanley, 2020; Mitchell ve ark., 2011). Sağlık çalışanlarının ilaç kullanan annelerde gerekmediği halde emzirmeyi kesmeleri de emzirmenin devamlılığını tehlikeye sokmaktadır (Nordeng ve ark., 2012). Dolayısıyla laktasyon ve ilaç kullanımı ile ilgili uygun olmayan bilgilendirme; ilaç kullanımı nedeniyle anne sütünün yeterli düzeyde bebeğe verilmemesi veya annenin süt verme endişesi ile alması gereken ilaçları almaması şeklinde de sonuçlanabilmektedir.

Emzirmeye kısa süreli de olsa endikasyon dışı ara verilmesi annede memede doluluk, tıkanıklık ve sütün azalması, bebeğin biberona alışması sonucu meme başı şaşkınlığı yaşaması gibi durumlar nedeniyle anne sütü ile beslenmenin devamlılığının risk altına gireceği unutulmamalıdır. İlacın anneye, bebeğe ve anne sütüne olan etkisinin hekim tarafından anneye anlatılması, yarar ve riskin birlikte değerlendirilmesini takiben sürecin birlikte planlaması (ortak karar alma modeli) önerilmektedir (Hanley, 2020). Emziren kadınların ilaç kullanımı ile ilgili sorularının sağlık çalışanları tarafından kanıta dayalı cevaplanması annelerde güven oluşturmakta ve bu durum emzirmenin devamlılığına katkıda bulunmaktadır (Hussainy ve Dermele, 2011).

### **3.5.1. İlaçların Anne Sütüne Geçişini Etkileyen Faktörler**

İlaçların anne sütüne geçişi çoğunlukla pasif difüzyon ile olmaktadır. Erken postpartum dönemde (ilk üç gün) ilaçların anne sütüne geçişleri alveoler epitelin tam gelişmemesi ve hücreler arası boşlukların varlığını sürdürmesi sebebiyle paraselüler difüzyon şeklinde gerçekleşmekte ve olgun süt dönemine kıyasla ilaçların geçişi daha fazla olmaktadır. Kolostrumun az miktarda olmasının koruyucu olduğu düşünülmekte yine de bu dönemde ilaç kullanımında dikkatli olunması gerekmektedir. Hücreler arası boşluklar kapandıktan sonra geçiş transsellüler difüzyon aracılığı ile olmaktadır. İlacın alım şekli, annenin plazmasındaki yoğunluğu, plazma proteinine bağlanma oranı, yağda çözünürlük durumu, pH'ı, moleküler ağırlığı ve annenin farmakogenetik yapısı ilaçların anne sütüne geçişini etkilemektedir (Hale ve Ilett, 2005; Ilett ve Kristensen, 2005). Annenin aldığı ilaç süte geçiş yaptıktan sonra birikmemekte, ilacın plazmadaki konsantrasyonu azaldıkça ilaç anne sütünden plazmaya geri geçiş yapmaktadır (Nordeng ve ark., 2012).

#### **3.5.1.1. İlacın Alım Şekli**

İlacın alım şekli annenin plazmasındaki ilaç düzeyini etkilemektedir. İntravenöz uygulamalarda plazmadaki ilaç miktarı hızla zirve düzeyine ulaşır aynı hızda düşüş yaşarken, intramüsküler uygulamalarda zirve plazma düzeyine daha yavaş ulaşılmaktadır. Oral uygulama sonrası plazmadaki ilaç düzeyi açlık veya tokluktan etkilenmektedir (Lawrence, 2016). Lokal uygulanan ilaçlar (kremler, göz damlaları, nazal spreylere gibi) çoğunlukla plazmada ve anne sütünde tespit edilemeyecek kadar düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır (Nordeng ve ark., 2012).

#### **3.5.1.2. Moleküler Ağırlık**

İlacın moleküler ağırlığı arttıkça anne sütüne difüzyon yoluyla geçişi azalmaktadır. Ağırlığı 200 dalton altında olan moleküller kolayca süte geçerken, 800 dalton üstünde olanlar ise düşük oranda anne sütüne geçmektedir. Heparin (5.000-30.000 dalton) ve insülin (6.000 dalton) yüksek molekül ağırlığına sahip ilaçlar olup, anne sütüne geçişleri gösterilmemiştir (Hale, 2017). Ancak Etanercept gibi moleküler ağırlığı 150,000 dalton üstünde olup minimal süte geçiş yapabilen istisnai ilaçlar olduğu da bilinmektedir (Newton ve Hale, 2015).

### **3.5.1.3. Proteine Bağlanma**

Dolaşıma giren ilaçların bir kısmı proteine bağlı bir kısmı ise serbest olarak bulunmaktadır. Memedeki alveoler hücrelerden geçiş yapan ilaçlar serbest şekilde bulunmaktadır. Erken postpartum dönemde (5-7 hafta) annenin serumundaki protein düzeyinde azalma sebebiyle salisilat, fenitoin ve diazepam gibi bazı ilaçların anne sütündeki miktarında artış gözlenmektedir. Ibuprofen ve warfarin gibi plazma proteine yüksek oranda (>%99) bağlanan ilaçların anne sütüne geçişi çok düşük oranda olup emziren annelerde güvenle kullanılmaktadır (Lawrence, 2016; Orme ve Lewis, 1977).

### **3.5.1.4. Çözünürlük**

Yağda çözünen ilaçlar suda çözünen ilaçlara kıyasla memedeki alveoler epitel hücre membranından daha kolay geçmektedir. Suda çözünen ilaçlar ise hücreler arası boşluklardan ve bazal membrandaki porlardan geçiş sağlayabilmektedir (Lawrence, 2016).

### **3.5.1.5. İlaçların İyonizasyonu**

Noniyonize ilaçlar anne sütüne daha yüksek oranda geçiş yapmaktadır. Anne sütünün pH'ı (7,2), plazmanın pH'ına (7,4) göre daha asidiktir. Zayıf alkali ilaçlar 'iyon tuzağı' sebebiyle zayıf asidik ilaçlara kıyasla anne sütünde daha yüksek oranda bulunmaktadır (Lawrence, 2016).

### **3.5.1.6. Annenin Farmakogenetik Yapısı**

Bazı genlerin ekspresyonundaki farklılıklar ilaca verilen bireysel yanıtta fark oluşturabilmektedir. Örneğin sitokrom P450 (CYP) 2D6 enziminin kodeini morfine metabolize ettiği bilinmektedir. Batı Avrupalıların %10'unda ve Kuzey Afrikalıların %30'unda hızlı metabolize edici fenotipe sahip bireyler bulunmaktadır. Bu kişilerde tekrarlayan dozlarda kodein kullanımı yüksek oranda morfin üretimi ile sonuçlanmakta, morfin plazmadan anne sütüne geçmekte ve bebekte santral sinir sistemi depresyonu yaratabilmektedir (Madadi ve ark., 2008).

## **3.5.2. Bebeğe Anne Sütü Aracılığıyla İlaç Geçişini Etkileyen Faktörler**

Bebeğin anne sütü ile aldığı ilaç miktarı; annenin aldığı ilaç dozuna, ilacın annenin vücudundaki eliminasyonuna ve dağılım hacmine, bebeğin oral emilimine ve bebekteki ilaç

klirensine bağlıdır (Hale ve Illet, 2005). Göreceli bebek dozunun, ilacın süt/plasma oranının, ilacın yarılanma ömrünün ve ilacın dağılım hacminin laktasyon sırasında ilaç kullanımı söz konusu olduğunda değerlendirilmesi önerilmektedir.

### **3.5.2.1. Göreceli Bebek Dozu (Relative Infant Dose)**

Göreceli bebek dozu (GBD) laktasyon sırasında bir ilacın güvenli kullanımı ile ilgili ana parametrelerden biridir. Anne sütü ile bebeğe geçen ilaç miktarının (mg/kg/gün) annenin aldığı ilaç miktarına (mg/kg/gün) oranı hesaplanarak bulunmaktadır. GBD'si %10 altında olan ilaçlar genellikle laktasyon ile uyumlu iken, %10 üzeri olan ilaçların kullanımında dikkatli olunmalı, %25 ilaçların ise kullanılmaması önerilmektedir (Newton ve Hale, 2015). İlaçların yaklaşık %87'sinin GBD'si %10'un altındadır (Bennett ve Noarianni, 1996). Antineoplastik ve radyonüklid tedavilerde, psikotropik ve antiepileptik ilaçların çoklu kullanımlarında ise GBD kullanımı önerilmemektedir (Andersen ve Futtrup, 2020).

### **3.5.2.2. Süt/plazma Oranı (milk plasma ratio; M/P)**

Anne sütündeki ilaç konsantrasyonunun anne plasmasındaki ilaç konsantrasyonuna oranını göstermektedir. Oran birin altında olması ilacın anne sütüne minimal düzeyde geçtiğini işaret etmektedir (Newton ve Hale, 2015).

### **3.5.2.3. İlacın Yarılanma Ömrü**

İlaç anne plazmasında zirve konsantrasyonuna ulaştıktan kısa süre sonra anne sütünde de en yüksek oranına ulaşmaktadır. Uzun yarı ömürlü ilaçlar kullanıldığında bebek anne sütü aracılığıyla aldığı ilacı yeterince metabolize edemeyecek ve bebeğin vücudunda ilaç birikecektir. Bu nedenle laktasyon sırasında kısa yarı ömrü olan, plazmadan ve anne sütünden hızla temizlenen ilaçların kullanımı tercih edilmelidir. Kısa yarı ömürlü ilaçlar için pratik bir bilgi olarak beş yarılanma ömrü geçtikten sonra plazmadan ve anne sütünden temizlendiği düşünülmektedir. Örneğin yarılanma ömrü 2 saat olan bir ilaç 10 saat sonra anne sütünde tespit edilemeyecek düzeye gelecektir (Nordeng ve ark., 2012). Günlük tek doz alımı uygun olan ilaçlarda ilaç alımının bebek en uzun uyku periyoduna girmeden önce ve bebeği emzirdikten sonra olması, günlük birden fazla doz alımı gereken ilaçlarda ise dozdan hemen önce bebeğin emzirilmesi önerilebilir (Hale, 2017).

### 3.5.2.4. Dağılım Hacmi

İlacın dağılım hacmi ne kadar fazla olursa, annenin plazmasındaki serbest ilaç dolaşımı ve anne sütündeki ilaç seviyesi o denli düşük olmaktadır (Newton ve Hale, 2015).

Özetle GBD'si %10'un altında, moleküler ağırlığı 200 dalton üstünde olan, proteine yüksek oranda bağlanan (>%90), yağda çözünürlüğü düşük, zayıf asidik, M/P oranı birin altında, yarılanma ömrü kısa olan ilaçların anne sütüne daha düşük oranda geçeceği düşünülmektedir. Ancak istisna ilaçlar olabileceği ve farmakogenetiğin bu geçişi etkileyebileceği bilinmektedir.

Yenidoğanların ve prematürelerin karaciğer ve böbrekleri tam olarak olgunlaşmamıştır. İlaçları hızlı metabolize edemezler ve ilaç birikimi açısından risk altında oldukları düşünülmektedir (Lawrence, 2016). Laktasyonda ilaç kullanımı kararı için risk yarar analizi yaparken bebeğin yaşı ve maturite durumuna ek olarak bebeğin sağlık durumunun da değerlendirilmesi önerilmektedir (Nordeng ve ark., 2012).

Laktasyon sırasında ilaç kullanımına dair bilgiler içeren elektronik ve yazılı farklı kaynaklar bulunmaktadır. Lact-med® bu kaynaklar arasında yer alan; güncel, kapsamlı, ulaşılabilir ve kanıta dayalı bilgiyi içeren kaynaklardan biridir. Annedeki ve bebekteki ilaç düzeyleri, ilacın bebek ve emzirme üzerindeki potansiyel etkileri ile ilgili bilgiler içermektedir. Kullanılan ilaca alternatif ilaç listesi de sunulmaktadır (Drugs and Lactation Database, 2021). İlaç kullanımına dair bilgilendirme yapılırken önerileri oluşturan çalışmaların incelemesi ve değişik kaynaklardan faydalanılması önerilmektedir (Perri ve ark., 2006). Tablo 1'de laktasyon sırasında ilaç kullanımı ile ilgili başvurulabilecek elektronik ve basılı kaynaklara örnekler verilmiştir.

**Tablo 1.** Laktasyon sırasında ilaç kullanımı ile ilgili başvurulabilecek elektronik ve basılı kaynaklar

<b>Elektronik kaynaklar</b>	<b>Kitaplar</b>
LactMed®(Ücretsiz) <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/</a>	Anne Sütü ile Beslenme ve İlaç Tedavisi. 2005. Thomas W. Hale & Kenneth F Ilett (Çeviri: Prof Dr Gülbin Gökçay)
e-lactancia® (Ücretsiz) <a href="http://www.e-lactancia.org/">http://www.e-lactancia.org/</a>	Medications & Mothers' Milk, 16th Ed., 2014 Thomas W Hale Ed. Hilary E Rowe
HalesMeds.com® (Ücretli) <a href="https://www.halesmeds.com/">https://www.halesmeds.com/</a>	Breastfeeding: A Guide for the Medical Profession. 8th ed.; 2016. Ruth A Lawrence & Robert M Lawrence
InfantRisk Center®(Ücretsiz) <a href="http://www.infantrisk.com">www.infantrisk.com</a>	Breastfeeding and Medication. 2013. 2nd Ed. 2018. Wendy Jones

### 3.5.3. Laktasyonda Bağışıklığı Desteklemek Amacıyla Kullanılan İlaçlar

#### 3.5.3.1. Kara Mürver (*Sambucus nigra*)

Kara Mürver (*Sambucus nigra*) meyvesi, kersetin gibi flavonoidler ve antosiyanidinler içerir. Kabuk, yapraklar ve kökte siyanür salınımına neden olması sebebiyle potansiyel olarak toksik kabul edilen sambunigrin molekülü mevcuttur. Mürver genellikle grip ve bağışıklığı güçlendirmek için kullanılır. Mürverin herhangi bir bileşeninin anne sütüne geçmesine veya emziren annelerde veya bebeklerde mürverin güvenliği ve etkililiğine ilişkin hiçbir veri bulunmamaktadır. Mürver preparatları nadiren alerjik reaksiyonlara neden olduğu bildirilmiştir. Eldeki verilere göre emzirme döneminde mürver ürünlerinin tıbbi dozlarının kullanımına ilişkin hiçbir öneri yapılamaz (Drugs and Lactation Database, 2021).

#### 3.5.3.2. Çörek otu (*Nigella sativa*)

Çörek otu (*Nigella sativa*) çok çeşitli terpenler, timokinon, beta-elemen ve diğer birçok bileşen içerir. Hindistan ve İran'da çörek otu bir galaktogog olarak ağızdan kullanılmıştır.



Ancak, insanlarda bu kullanımı bilimsel olarak geçerli klinik deneyler desteklememektedir. Çörek otunun herhangi bir bileşeninin anne sütüne geçmesine veya emziren annelerde veya bebeklerde çörek otunun güvenliği ve etkililiğine ilişkin hiçbir veri bulunmamaktadır. Sınırlı bilgi, çörek otunun genellikle iyi tolere edildiğini gösterir (Drugs and Lactation Database, 2021).

### 3.5.3.3. Ekinezya (*Echinacea angustifolia*, *E. purpurea*, *E. pallida*)

Ekinezya türleri (*Echinacea angustifolia*, *Echinacea purpurea*, *Echinacea pallida*) yüksek moleküler ağırlıklı polisakaritler (örn., Heteroksilan, arabinogalaktan) ve düşük moleküler ağırlıklı bileşikler (örn. Alkilamidler, sikorik asit ve ekinakozidler gibi kafeoil konjugatları) içerir. Ekinezyanın emzirme sırasında belirli bir kullanımı yoktur, ancak genellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarını tedavi etmek veya önlemek için ağızdan kullanılır. Ayrıca cilt enfeksiyonlarını tedavi etmek için topikal olarak kullanılır. Genel olarak, ekinezya gastrointestinal rahatsızlık, ishal ve kabızlık, deri döküntüsü ve nadiren bildirilen alerjik reaksiyonlar ile iyi tolere edilir. Ekinezya kullanan bir annede anne sütünde bazı alkamidlerin atılımı saptanmakla beraber emziren annelerde veya bebeklerde ekinezyanın güvenliği ve etkinliği hakkında hiçbir veri mevcut değildir. Bazı kaynaklar, ekinezyanın önerilen dozlarda güvenli olduğunu belirtirken, diğerleri, yayınlanmış güvenlik verilerinin bulunmaması nedeniyle emzirme sırasında bundan kaçınılmasını önermektedir (Perri ve ark., 2006). Avrupa Fitoterapi Bilimsel Derneğinin (ESCOP) aksine, Avrupa İlaç Ajansı alerji riski nedeniyle 12 yaşın altında ya da lökopeni riski 8 haftadan uzun süre kullanım önermemektedir. Emzirirken kullanılması muhtemelen güvenli olsa da Ekinezya tüketiminin emziren bebekler veya süt üretimi üzerindeki etkilerini gösteren önemli çalışmalar yapılmamıştır ().

### 3.5.3.4. Sarımsak (*Allium sativum*)

Sarımsak (*Allium sativum*), alliinaz enzimi tarafından allisin'e metabolize edilen ve sarımsağın tıbbi özelliklerinin ve kokusunun çoğundan sorumlu olduğu düşünülen allicin içerir. Hindistan ve Türkiye'de galaktogog olarak kullanılmıştır. Ancak tek başına galaktogog olarak kullanımına ilişkin hiçbir bilimsel veri bulunamamıştır. Sarımsak, gıda ve ilaç olarak uzun bir kullanım geçmişine sahiptir ve ABD tarafından bir gıda aroması olarak emzirme dönemi dahil "genellikle güvenli" (GRAS) olarak kabul edilmektedir. Sınırlı bilimsel veriler, birkaç günlük oral sarımsak desteğinin emziren annelerde veya bebeklerde hiçbir yan etkiye neden olmadığını göstermektedir. Tıbbi olarak kullanıldığında sarımsak genellikle yetişkinlerde iyi tolere edilir.

Sarımsağın anti-trombosit etkileri vardır ve kanama riski taşıyan kadınlar tarafından dikkatli kullanılmalıdır. Topikal sarımsak uygulaması dermatite ve yanıklara neden olabilir ve özellikle bebeklerde dikkatli kullanılmalıdır (Drugs and Lactation Database, 2021).

### **3.5.3.5. Ginseng (*Panax ginseng*)**

Amerikan ginsenginin (*Panax quinquefolius*), Asya ginsenginin (*Panax ginseng*) ve diğer bazı türlerin kökleri, ginsenosid adı verilen steroidal saponinler içerir. Ginseng'in emzirme sırasında belirli bir kullanımı yoktur. Ginseng genellikle yetişkinlerde iyi tolere edilir ve ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından "genel olarak güvenli olarak kabul edilir". En yaygın yan etkiler arasında baş ağrısı, hipertansiyon, ishal, uykusuzluk, deri döküntüsü ve vajinal kanamadır. Ginseng, warfarin gibi bazı ilaçların kan seviyelerini düşürür ve sakinleştirici ilaçların etkisini artırır. Uzun süreli kullanımda sinirlilik, ishal, konfüzyon, depresyon veya duyarsızlaşma meydana gelebilir. Jinekomasti ve meme ağrısı da bildirilmiştir. Emziren annelerde veya bebeklerde ginseng'in güvenliği ve etkinliği hakkında hiçbir veri bulunmamaktadır. Emzirme sırasındaki olası östrojenik aktivitesi ve bilgi eksikliği nedeniyle birçok kaynak ginseng'in emzirme döneminde kullanılmamasını önermektedir (Drugs and Lactation Database, 2021).

### **3.5.3.6. Zerdeçal (*Curcuma longa*)**

Zerdeçal (*Curcuma longa*) kurkuminoidler içerir. Emziren annelerde veya bebeklerde zerdeçalın herhangi bir bileşeninin anne sütüne geçmesi veya zerdeçalın güvenliği ve etkinliği hakkında hiçbir veri bulunmamaktadır. Zerdeçal, ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından bir gıda bileşeni olarak "genel olarak güvenli" (GRAS) olarak kabul edilmektedir. Zerdeçal genellikle yüksek dozlarda bile iyi tolere edilir, ancak mide bulantısı ve ishal gibi gastrointestinal yan etkiler ve alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir (Chaudhari ve ark., 2015). Zerdeçal, warfarin ve antitrombosit ilaçları alan hastalarda kanama riskini artırabilir. Veri eksikliğinden dolayı, emzirme sırasında tatlandırıcı olarak gıdalarda bulunandan daha yüksek miktarlarda zerdeçaldan kaçınılmalıdır. Bir çalışmada annelere 4 hafta boyunca günde 3 defa 100 mg kurkumin alan bebeklerde herhangi bir sorun gözlenmemiş olmakla beraber veri yeterli değildir (Bumrungpert ve ark., 2018).

### 3.5.3.7. Zencefil (*Zingiber officinale*)

Ginger (*Zingiber officinale*) kökü, gingerolleri içerir. Zencefil genellikle mide bulantısı ve taşıt tutması tedavisinde kullanılır. Batı tıbbında emzirme ile ilgili spesifik bir kullanımı yoktur, ancak Türkiye'de ve Asya'nın bazı bölgelerinde galaktogog olarak kullanıldığı bildirilmektedir (Kaygusuz ve ark., 2021). Emziren annelerde veya bebeklerde zencefilin güvenliği ve etkinliği konusunda çok sınırlı veri mevcuttur. Bununla birlikte, zencefil bir gıda ve ilaç olarak uzun bir kullanım geçmişine sahiptir ve emzirme dönemi de dahil olmak üzere ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından bir gıda aroması olarak "genel olarak güvenli" (GRAS) olarak kabul edilmektedir. Şimdiye kadar, orta dozlarda zencefil kullanan hamile veya emziren annelerde bebeklerde herhangi bir yan etki bildirilmemiştir (<https://www.infantrisk.com/content/over-counter-treatments-gi-complaints>). İlaç olarak kullanıldığında, zencefil genellikle yetişkinlerde iyi tolere edilir, ancak zaman zaman kötü tat, mide ekşimesi ve karın rahatsızlığı gibi hafif gastrointestinal yan etkiler bildirilmektedir.

### 3.5.3.8. Meyan (*Glycyrrhiza glabra*)

Meyan (*Glycyrrhiza glabra*) kökü, glisirizin ve glisirizik asidin potasyum ve kalsiyum tuzlarının bir karışımını içerir. Glisirizin bağırsakta aktif glisirretinik aside metabolize edilir. Meyan kökü bazı annelerin sütlerinin tadı ve kalitesini iyileştirmek için meyan kökü kullandığını bildirmiştir (Kaygusuz ve ark., 2021). Meyan kökü, bebeklere verilen diğer bitkilerle birlikte, kısa süreli kolik tedavisi için çay olarak güvenli ve etkili bir şekilde kullanılmıştır. Ancak, anneleri meyan kökü içeren bir bitki çayı alan iki bebekte anethol toksisitesi belirtileri saptanmıştır (Rosti ve ark., 1994). Bu makalelerin her ikisi de bitkisel karışımlar hakkında rapor edildiğinden, meyan kökünün etkileri tek başına belirlenmemektedir. Meyan kökü ve meyan kökü özütü, ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından gıdalar olarak "genel olarak güvenli" (GRAS) olarak kabul edilmektedir. Uzun süreli, aşırı meyan kökü kullanımı hipertansiyona, hipokalemiye ve adrenal hormonların bozulmasına neden olabilir. Emzirme sırasında muhtemelen kaçınılmalıdır (Drugs and Lactation Database, 2021).

### 3.5.3.9. Yeşil çay (*Camellia sinensis*)

Yeşil çay (*Camellia sinensis*) kafein, polifenoller (örn. kersetin) ve taninler içerir. Kafein alımı çok yüksek olan (günde 4 ila 5 fincan çay) annelerin bebeklerinde huzursuzluk, gerginlik ve uyku bozukluğu bildirilmiştir. En son güncellemede, anne sütüne geçişle ilgili

yayınlanmış ilgili veriler bulunmamaktadır. Ayrıca zayıflama amaçlı içilen yeşil çay sonucu gelişen karaciğer yetmezliği dışında kurşun yanı sıra kadmiyum, alüminyum, magnezyum ve bromlu maddeler (PBDE) gibi diğer toksinlerin kontaminasyonu nedeniyle hamilelik ve emzirme döneminde minimum düzeyde çay tüketimi önerilir (Drugs and Lactation Database, 2021).

#### **3.5.3.10. Kekik (*Origanum vulgare*)**

Kekik (*Origanum vulgare*) yaprakları ve yağı, karvakrol, timol, öjenol ve rosmarinik asit içerir. Kekik, solunum ve gastrointestinal bozukluklar için tıbbi dozlarda ve antimikrobiyal olarak kullanılmıştır. Kekik genellikle iyi tolere edilir, ancak nadiren mide-bağırsak rahatsızlığı ve alerjik deri reaksiyonları bildirilmiştir. Kekiğin herhangi bir bileşeninin anne sütüne geçmesine veya emziren annelerde veya bebeklerde kekiğin güvenliği ve etkililiğine ilişkin hiçbir veri bulunmamaktadır. Kekik ve kekik yağı, ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından gıda bileşenleri olarak "genel olarak güvenli" (GRAS) olarak kabul edilmektedir. Veri eksikliği nedeniyle, emzirme sırasında aroma olarak yiyeceklerde bulunanlardan daha fazla miktarlarda tüketilmemesi önerilmelidir (Drugs and Lactation Database, 2021; Perri ve ark., 2006).

#### **3.5.3.11. Kersetin**

Bioflavonoid maddeler doğada yaygın olarak dağılmıştır. Soğan, zengin bir kersetin içeriğine sahiptir. Flavonoidler, bitkilerde ve deniz yosununda bol miktarda bulunan doğal olarak oluşan fenolik bileşiklerdir. Meyvelerden, sebzelerden, çaydan ve kırmızı şarapta bol miktarda bulunmaktadır. İnsanlarda toksik veya yan etki riski bulunmamıştır. Anne sütünde, annenin diyetiyle ilgili miktarlarda doğal olarak bulunurlar. Emzirme sırasında güvenilir kabul edilir (Perri ve ark., 2006).

#### **3.5.3.12. Propolis**

Ağaçların ve çalılıkların mücevherlerinden çıkarılan, arılar tarafından değiştirilerek arı kovanlarını inşa etmek için kullanılan reçine benzeri maddedir. 200'den fazla biyolojik ve mineral bileşik içerir. Lokal bir antibakteriyel ve iyileştirici etkiye sahiptir. Ciddi alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Yetişkinlerde ve çocuklarda propolisin uzun süreli alınması veya dietilen glikol kontaminasyonu ile böbrek yetmezliğine neden olduğu bildirilmiştir. Memeye lokal uygulamadan kaçınılmalıdır.

### 3.5.3.13. Çinko

Çinko (Zn) beslenme için gerekli bir elementtir. Birçok gıdada bulunur. Emziren annelerde ihtiyaç 11 -14 mg/gündür. Anne sütündeki ortalama Zn konsantrasyonu 4 ila 16 mg/L olup, plazma seviyelerinden ve annenin günlük alımından bağımsızdır (Dórea, 2012). Bebekte çinko seviyeleri ise anne sütündeki çinko seviyelerine bağlıdır. Aşırı çinko alımı gastrointestinal problemlere ve pansitopeniye neden olabilir (Irving ve ark., 2003). Bu nedenle emziren annelere önerilmemelidir (<https://www.infantrisk.com/content/cold-flu-medications-breastfeeding>).

### 3.5.3.14. Selenyum

Hücre sel yapıları oksidatif hasardan koruyan glutatyon-peroksidaz enzim sisteminin çalışması için gerekli temel eser elementtir. Sebzeler, tahıllar, baklagiller, sarımsak, balık, deniz ürünleri, yumurta ve et gibi besinlerden elde edilir. Çok fazla selenyum almak, dermatolojik (alopesi, tırnak distrofisi), sindirim ve, nörolojik semptomlara, ayrıca yorgunluğa neden olan bir durum olan selenoza neden olabilir (Senthilkumaran ve ark., 2012).

Emziren anneler için günlük selenyum ihtiyacı günlük 70-75 mikrogramdır (mcg). Bebeklerde maksimum 30 mcg/gün ile 2 ila 3 mcg/kg olup, (ilk 4 ayda 10 mcg/gün) plazma selenyum seviyeleri veya günlük selenyum alımı ile korelasyon yoktur veya çok zayıftır (Waowicz ve ark., 2001).

Son güncellemeden bu yana, anne sütüne geçmesiyle ilgili yayınlanmış veri bulunmamaktadır. Aşırı selenyum tüketiminin anne sütündeki selenyum miktarını artırıp artırmadığına dair yeterli bilgi olmadığından, emzirme sırasında selenyum içeren besinlerin sadece ara sıra veya çok orta düzeyde tüketilmesi ihtiyatlı olacaktır (Drugs and Lactation Database, 2021).

### 3.5.3.15. C Vitamini

C vitamini, insan sütünün normal bir bileşenidir ve önemli bir süt antioksidanıdır. Emziren kadınlarda önerilen C vitamini alımı günlük 120 mg, 6 ay ve altı bebekler için günlük 40 mg'dır. 1000 mg'a kadar yüksek günlük dozlar süt seviyelerini artırır, ancak anne sütüyle beslenen bebek için sağlık sorunlarına neden olmadığı bilinmektedir (Drugs and Lactation Database, 2021).

### **3.5.3.16. D Vitamini**

D vitamini, insan sütünün normal bir bileşenidir. 400 ila 2.000 IU (10 ila 50 mcg) aralığındaki günlük maternal D vitamini takviyesi, yalnızca anne sütüyle beslenen bir bebeğe günlük gereksinimi karşılamak için yetersiz ve yalnızca emzirme yoluyla önceden var olan bebek D vitamini eksikliğini düzeltmek için yetersiz süt konsantrasyonları üretir.

4.000 IU (100 mcg) veya üzerindeki günlük maternal D vitamini dozajları, annenin temel D vitamini durumuna ve günlük bebek sütü alımına bağlı olarak, en az 400 IU (10 mcg) günlük bebek hedef alımını potansiyel olarak karşılayabilir. Anneleri günlük 400 ila 6.400 IU D vitamini alan bebeklerde hiçbir klinik veya biyokimyasal anormallik gözlenmemiştir (Hollis ve ark., 2015).

Anneye yüksek dozlarda Vitamin D3 verilmesi sonrası (3 ay boyunca günde 4.000 IU veya 10 gün boyunca günde 60.000 IU veya ayda 60.000 IU) bebeklerde klinik veya laboratuvar anormallikleri gözlenmediği bildirilmiştir (Trivedi ve ark., 2020).

### **3.5.3.17. Probiyotik**

Probiyotiklerin anneye verilmesi sütün bileşimini kısmen değiştirmekte, anne sütü lipid profilinde, IgA seviyelerinde (çalışmalara bağlı olarak artış veya azalma) ve IL-27, TGF- $\beta$ 1 ve TGF gibi sitokinlerin düzeylerinde değişiklikler gösterilmiştir (Kubota ve ark., 2014). Laktasyonda güvenilir kabul edilmektedir (Navarro-Tapia ve ark., 2020).

### **3.5.3.18. Omega-3**

Balık yağı, özellikle esansiyel yağ asitleri, dokosaheksaenoik asit (DHA) ve eikosapentaenoik asit (EPA) açısından zengin bir omega-3 yağ asitleri kaynağıdır. DHA ve EPA, konsantrasyonların anne alımını yansıttığı anne sütünün normal bileşenleridir. Anne sütündeki DHA düzeyi, %0,2 - %0,3 arasındadır. Bu genellikle zamanında emziren bebeklerin DHA gereksinimlerini karşılamak için yeterlidir (Koletzko, 2017). Emziren anneler için güncel beslenme önerileri günlük 250 ila 375 mg DHA ve EPA'dır. Günlük 3 grama kadar olan balık yağı, ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından bir gıda olarak "genel olarak güvenli" (GRAS) olarak kabul edilmektedir. Anne sütü kokusu anne balık yağı tüketimi ile değişmez (Drugs and Lactation Database, 2021).

### 3.6. Geriatrik Popülasyonda Beslenme Önerileri, Beslenme Tedavisi

*Prof. Dr. Gülistan BAHAT ÖZTÜRK Uzm. Dr. Tuğba ERDOĞAN*

Malnütrisyon (MN), besin öğelerinin alımındaki azalmaya bağlı olarak vücut kompozisyonunda değişim (yağsız vücut kütlelerinde azalma) ve vücut kütlelerinde azalma sonucu fiziksel ve mental fonksiyonlarda ve klinik sonuçlarda bozulma olarak tanımlanmaktadır (Cederholm ve ark., 2017).

Malnütrisyon sınıflaması iki ana başlık altında yapılmaktadır. Hastalık ilişkili ve hastalık ilişkili olmayan MN. Hastalık ilişkili MN inflamasyonun eşlik ettiği MN ve inflamasyonun eşlik etmediği MN olarak ikiye ayrılır. İnflamasyonun eşlik ettiği MN ise akut hastalık/yaralanma ilişkili MN ve kronik hastalık ilişkili MN (kaşeksi) olarak iki alt başlık altında değerlendirilmektedir. Enfeksiyon hastalıklarında karşımıza çıkması muhtemel olan MN akut hastalık/yaralanma ilişkili MN grubuna dahildir (Cederholm ve ark., 2017).

***Akut hastalık/yaralanma ilişkili MN:*** Yoğun bakım hastaları (majör infeksiyonlar, yanıklar, kafa travması), majör cerrahi prosedürlere maruz kalan hastalarda görülebilir. MN eşlik eden hastalıklar sonucu oluşur patogeneğinde inflamasyon önemli rol oynar. Bu hastalarda yüksek oranda belirgin stres metabolizmaları nedeniyle yüksek MN riski mevcuttur (Jeejeebhoy, 2012). Yüksek pro-enflamatuvar sitokin aktivitesi, artmış kortikosteroid ve katekolamin salınımı, insülin ve diğer büyüme hormonlarına direnç, yatak istirahati ve hiç gıda alımının olmaması veya gıda alımının azalmasının birleşik etkisi vücut enerjisi ve depolarında hızlı bir düşüşün yolunu açar. İnaktivite ve yatak istirahati kas katabolizmasını hızlandırır. Bu tür hastaların vücut ağırlığı veya herhangi bir antropometrik ölçümüne bakılmaksızın, beslenme bakım planlarının başlatılması gerekir. Uygun beslenme değerlendirmesi ve tedavisi; Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'de kalışlar, hastaneye yatış, çeşitli kronik hastalıklar ve yaşlı erişkinler dahil olmak üzere çeşitli koşullar altında komplikasyonları etkili bir şekilde azaltmakta ve ilgili klinik sonuçları iyileştirmektedir (Singer ve ark., 2019; Gomes ve ark., 2018; Volkert ve ark., 2019).

Yukarıdaki gözlemlere dayanarak hem kısa hem de uzun vadeli prognozu iyileştirmek için yaşlı hastaların tedavisinde malnütrisyonun önlenmesi, teşhisi ve tedavisi önemlidir.

Yaşlı kişilerde klinik beslenmenin amacı her şeyden önce beslenme gereksinimlerini karşılamak ve böylece beslenme durumunu korumak veya iyileştirmek için yeterli miktarda

enerji, protein, mikro besin ve sıvı sağlamaktır. Böylelikle fonksiyon, aktivite, rehabilitasyon kapasitesi ve yaşam kalitesinin sürdürülmesi veya iyileştirilmesi, bağımsızlığın desteklenmesi ve morbidite ve mortalitenin azaltılması amaçlanır.

### **3.6.1. Geriatrik Popülasyonda COVID-19 ve Beslenme**

COVID-19 hastalarında uzun süreli YBÜ yatışları gerektiren akut solunum yolu komplikasyonlarının morbidite ve mortalitenin başlıca nedeni olduğu bilinmektedir ve yaşlı hastalar ve polimorbiditesi olanlar en kötü sonuçlara ve daha yüksek mortaliteye sahiptir. YBÜ yatışları ve özellikle uzun süre yatışlar, iskelet kası kütlesi ve fonksiyonun kaybının eşlik ettiği malnütrisyonun kanıtlanmış nedenleridir. İskelet kası kütle ve fonksiyon kaybı YBÜ taburculuğundan sonra kötü yaşam kalitesi, dizabilite ve morbiditelere yol açabilir (Singer ve ark., 2019). Hastalıkla ilişkili karşımıza çıkan malnütrisyonun nedenleri arasında hareketliliğin azalması, özellikle iskelet kasında katabolik değişiklikler ve gıda alımının azalması yer alır ve bunların tümü yaşlı yetişkinlerde daha da şiddeti olabilir (Singer ve ark., 2019; Gomes ve ark., 2018; Volkert ve ark., 2019).

Ek olarak enflamasyon ve sepsis gelişimi tüm bu değişimlerin ilerlemesine daha fazla katkıda bulunabilir. Beslenme durumunun korunması ve yetersiz beslenmenin önlenmesi veya tedavi edilmesi, gelecekte COVID-19 ile karşılaşabilecek beslenme riski altındaki hastalarda komplikasyonları ve olumsuz sonuçları azaltma potansiyeline sahiptir. Özellikle COVID-19'a gıda alımını ve emilimini bozan mide bulantısı, kusma ve ishal eşlik edebilir, bu nedenle iyi bir beslenme durumu şiddetli COVID-19 riski taşıyan kişiler için bir avantajdır.

### **3.6.2. Malnütrisyonun Önlenmesi ve Tedavisi**

COVID-19 da dahil olmak üzere enfeksiyon başlangıcı ile kötü sonuçlar ve yüksek mortalite riski taşıyan yaşlı hastalar ve polimorbiditesi olan hastalar, tarama ve değerlendirme yoluyla malnütrisyon açısından kontrol edilmelidir. Kontrol başlangıçta MUST kriterleri ile veya hastanede yatan hastalarda NRS-2002 kriterleri ile yapılmalıdır. MUST veya NRS-2002 gibi kriter setleri genel klinik uygulamada veya belirli hastalık durumlarında malnütrisyon riskini taramak için uzun süredir kullanılan, valide edilmiş testlerdir. MUST ve NRS ile malnütrisyon taraması pozitif saptanan hastaların daha ileri değerlendirmesi için klinik pratikte çeşitli araçlar kullanılmaktadır. Bunlar arasında Subjektif Global Değerlendirme kriterleri, geriatrik hastalar için valide edilmiş olan Mini nutrisyonel değerlendirme kriterleri, YBÜ hastaları için NUTRIC puanlama kriterleri sayılabilir. Dünya çapında klinik beslenme



dernekleri tarafından küresel olarak onaylanan yeni bir belgede malnütrisyon tanısı için Malnütrisyon Üzerine Küresel Liderlik Girişimi (Global Leadership Initiative on Malnutrition, GLIM) kriterleri önerilmiştir. GLIM, malnütrisyon teşhisi için iki aşamalı bir yaklaşım önermiştir, birinci aşamada malnütrisyon riskini tespit etmek için MUST veya NRS-2002 gibi valide edilmiş tarama araçları ile tarama yapılması ve ikinci aşamada malnütrisyonun teşhisi ve ciddiyetinin derecelendirilmesi. GLIM içerisinde yer alan ve değerlendirilen kriterler şunlardır; istemsiz kilo kaybı, düşük beden kütle indeksi, azalmış kas kütlesi, azalmış besin alımı ve hastalık yükü, inflamasyon. GLIM'e göre malnütrisyon tanısı için en az 1 fenotipik kriter ve 1 etiyolojik kriter gerektirir (Tablo 2).

**Tablo 2.** Malnütrisyon Üzerine Küresel Liderlik Girişimi (GLIM)'ne göre malnütrisyon tanısı için gerekli fenotipik ve etiyolojik kriterler

FENOPTİPİK KRİTER			ETYOLOJİK KRİTER	
Kilo Kaybı	Düşük BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Düşük kas kütlesi	Besin alımında azalma	İnflamasyon
6 ayda >%5	<70 yaş; <20	Valide tekniklerle ölçümde kas kütlesinde azalma	> 1 hafta süreyle enerji ihtiyacının %50'sinden az alım VEYA	Akut hastalık/travma ilişkili VEYA
6 aydan uzun sürede >%10	>=70yaş; <22		> 2 hafta süreyle alımda herhangi bir azalma VEYA	Kronik hastalık ilişkili
	Asyalılarda <70 yaş; <18.5 >= 70yaş; <20		Besin sindirimini veya emilimini bozan herhangi kronik GIS hastalığı	

Malnütrisyon sadece düşük vücut kütlesi ile değil, aynı zamanda sağlıklı vücut kompozisyonu ve iskelet kas kütlesini koruyamama ile de tanımlandığından, obez hastalar da aynı kriterlere göre taranmalı ve araştırılmalı ve gerekli müdahaleler yapılmalıdır. Obezitenin, kişinin bir influenza virüsü enfeksiyonu ile hastaneye yatma ve bu enfeksiyondan ölme riskini artırdığı ve obezitenin hem virüse özgü CD8 + T hücre yanıtlarını hem de mevsimsel influenza aşısına karşı antikor yanıtlarını inhibe ettiği artık kabul edilmektedir. Kronik hastalıkları olan ve ileri yaştaki obez bireyler, iskelet kası kütlesinde ve fonksiyonunda azalma (sarkopenik obezite) riski altındadır ve bu nedenle bahsedilen tüm tavsiyelere tam olarak dahil edilmelidir. Diyet alımını sınırlayabilecek diyet kısıtlamalarından kaçınılmalıdır (Barazzoni ve ark., 2020).

Malnütrisyonu olan bireyler ideal olarak deneyimli bir profesyonelden (diyetisyen, klinik beslenme uzmanı, uzmanlaşmış doktorlar) diyet danışmanlığı olarak beslenme durumlarını optimize etmeye çalışmalıdır.

### **3.6.2.1. Enerji İhtiyacı**

Enerji ihtiyaçları, dolaylı kalorimetri veya alternatif olarak tahmin denklemleri kullanılarak veya aşağıdakiler gibi ağırlık temelli formüllerle değerlendirilebilir.

1. 27 kcal/kg/gün; 65 yaş üstü polimorbid hastalar için toplam enerji harcaması
2. 30 kcal/kg/gün; Ciddi derecede zayıf polimorbid hastalar için toplam enerji harcaması
3. 30 kcal/kg/gün; Yaşlılarda enerji alımı için yol gösterici değer, bu değer beslenme durumu, fiziksel aktivite seviyesi, hastalık durumu ve tolerans açısından bireysel olarak ayarlanmalıdır.

\* Ciddi derecede düşük kilolu hastalarda 30 kcal/kg hedefine dikkatli ve yavaş bir şekilde ulaşılmalıdır çünkü bu popülasyonda refeeding sendromu riski yüksektir.

Enerji alımının yeterliliği, vücut ağırlığının yakından izlenmesiyle (sıvı retansiyonu veya kayıpları dikkate alınarak) kontrol edilmeli ve alım buna göre ayarlanmalıdır. Akut hastanede yatan yaşlı hastaların spontan oral enerji alımının genellikle düşük olduğu ve gereksinimleri karşılamadığı unutulmamalıdır (Volkert ve ark., 2019; Bahat ve ark., 2020).

### **3.6.3.2. Protein İhtiyacı**

Protein ihtiyaçları genellikle aşağıdaki gibi formüller kullanılarak hesaplanır:

Akut veya kronik hastalığı olan yaşlı kişiler için günlük 1,2-1,5 g/kg ve ciddi hastalık, yaralanma veya malnütrisyon durumunda günlük 2,0 g/kg'e kadar önerilmiştir (Volkert ve ark., 2019).

### **3.6.2.3. Yağ ve Karbonhidrat İhtiyacı**

30:70 (solunum yetmezliği olmayan denekler) ile 50:50 (ventilasyonlu hastalar) arasında yağ ve karbonhidratlardan enerji oranı göz önünde bulundurularak enerji ihtiyaçlarına göre uyarlanır (Volkert ve ark., 2019).

### 3.6.2.4. Vitamin ve Mineral Desteği

Malnutrisyonu olanlara yeterli vitamin ve mineral desteği sağlamalıdır. Vitamin D' nin bilinen klasik fonksiyonlarına ilaveten konak savunmasında, inflamasyonda ve immüntenin düzenlenmesinde farklı süreçlerde rol aldığı bildirilmiştir. Vitamin D ligandlarının natural killer hücrelerinin ve makrofajların fagositik aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca D vitamini bakteriler, virüsler ve mantarlar tarafından tetiklenen ve makrofajlar tarafından üretilen bir antimikrobiyal peptid olan cathelicidin üretimini arttırmaktadır. Potansiyel örnekler olarak, D vitamini eksikliği influenza, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve hepatit C gibi bir dizi farklı viral hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Epidemiyolojik veriler, 25-hidroksivitamin D [25 (OH) D] seviyeleri <20 ng / mL (50 nmol / L) olduğunda enfeksiyon hastalık riskinin daha yüksek olduğunu ve daha yüksek konsantrasyonlarda riskin azaldığını göstermektedir (Bouillion, 2020) Randomize kontrollü çalışmalarda günde 10-25 mikrogram (400-1000 ünite) D vitamini takviyesinin, akut solunum yolu enfeksiyonlarına karşı küçük bir koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Jolliffe ve ark., 2021; Vimalleswaran ve ark., 2021).

Ekolojik çalışmalar, düşük D vitamini için risk faktörleri olan yüksek enlemlerde yaşıyor olmanın ve kış mevsiminin COVID-19'da daha yüksek ölüm oranları ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Jolliffe ve ark., 2021; Vimalleswaran ve ark., 2021).

Yeterli D vitaminin COVID-19 ile ilişkili mortaliteyi önlediğine dair sonuçlar sunan artan sayıda gözlemsel çalışma vardır (Bergman, 2020).

UK Biobank (n = 8.297) tarafından yapılan son, büyük analizde D vitamini takviyelerinin alışılmış kullanımının % 34 daha düşük COVID-19 riski ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir (Ma ve ark., 2021).

Yine de çelişkili bulgular da vardır (Chakhtoura ve ark., 2020; Ali , 2020). Aşırı eksiklik olduğunda veya yüksek terapötik dozlar kullanıldığında D vitamininin etkisinin belirgin olduğu ileri sürülmektedir. Genel olarak, özellikle doz üst tolere edilebilir sınırı aşmıyorsa D vitamini güvenlidir (Bergman, 2020). Günlük D vitamini için önerilen dozlar değişmektedir: 15-25 mikrogram (600-1000 birim) (Bouillon, 2020), 25-50 mikrogram (1000-2000 birim) (Bergman, 2020) veya günlük 25-100 mikrogram (1000-4000 birim) eşdeğer dozlarda, günlük veya haftalık (Chakhtoura ve ark., 2020). Genel olarak, haftalık veya aylık daha yüksek dozlar yerine günlük doz önerilir, mega dozlar önerilmez.

Bazı araştırmacılar serumdaki hedef D vitamin seviyesini > 20 ng/mL (50 nmol/L) önerirken, diğerleri hedefi 30 ng/mL (75 nmol/L) olarak belirlemişlerdir. Yine de yararlı etkinin az olmasının beklendiği ve gelişmesinin biraz zaman alabileceği (aylar) dikkate alınmalıdır. Bu sonuçlar, yeni ortaya çıkan verilerle değişebilir. Sonuç olarak, klinisyenler, D vitamini eksikliğinin yaygın olduğu popülasyonlarda yeterli D vitamini replasmanı sağlayarak COVID-19 dahil bazı enfeksiyonların etkisini azaltma olasılığını göz önünde bulundurmalıdır. Genel olarak, vitamin A, E, B6 ve B12, Zn ve Se gibi mikro besinlerin düşük seviyeleri veya alımı, viral enfeksiyonlar sırasında olumsuz klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir

### **3.6.2.5. Oral Nütrisyonel Suplemanlar (ONS)**

Diyet danışmanlığı ve besin takviyesi diyet alımını artırmak ve beslenme hedeflerine ulaşmak için yeterli olmadığında, hastanın ihtiyaçlarını karşılamak için oral nütrisyonel suplemanlar (ONS) kullanılmalıdır. Spontan oral enerji alımı akut hastane yatışı olan yaşlılarda genellikle düşüktür ve gereksinimleri karşılamamaktadır. Bu nedenle hastanede yatan MN veya malnütrisyon riski olan yaşlılarda besin alımını ve vücut ağırlığını arttırmak ve komplikasyon ve tekrar yatış riskini azaltmak için ONS başlanmalıdır (Bahat ve ark., 2020).

Hastaya sunulan ONS'ler, günde 30 g veya daha fazla protein ve en az 400 kcal / gün enerji içermelidir ve en az bir ay süreyle devam ettirilmelidir. ONS'nin etkinliği ve beklenen faydası ayda bir değerlendirilmelidir (Bahat ve ark., 2020). Eğer mümkünse her zaman oral yol tercih edilmelidir. Nutrisyon tedavisi hastaneye yatış sırasında erken başlanmalıdır (24-48 saat içinde). Özellikle beslenme durumu zaten tehlikeye girmiş olan yaşlı ve polimorbiditesi olan hastalar için refeeding sendromunu önlemek için beslenme tedavisi ve hedeflere kademeli olarak ulaşılmalıdır.

ONS, normal öğünlere enerji açısından yoğun alternatifler sağlar. ONS günlük tahmini gereksinimlerinin düzenli olarak sağlanması gereken protein ve mikro besinler (vitaminler ve eser elementler) açısından hedefleri karşılamak için özel olarak zenginleştirilebilir.

Anlamalı süre yaşaması öngörülen yaşlı hastalarda, beslenme ihtiyaçları oral yoldan karşılanamadığında, örneğin oral alımın üç günden fazla mümkün olmaması veya bir haftadan daha uzun süre enerji ihtiyacının yarısının altında alıyor olması bekleniyorsa enteral nütrisyon (EN) uygulanmalıdır. EN kullanımı, enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan komplikasyon riskinin daha düşük olması nedeniyle parenteral nütrisyon (PN) üstün olabilir. EN'nin potansiyel komplikasyonları için izlem yapılmalıdır. EN kontrendike olduğuunda veya hedeflere

ulaşamadığında PN düşünölmelidir. EN ve PN, temel bakımdan ziyade tıbbi tedaviler olarak kabul edilmelidir ve bu nedenle, yalnızca hastanın durumu ve yaşam kalitesinde gerçekçi bir iyileşme veya sürdürme şansı varsa kullanılmalıdır.

Malnütrisyonu olan yaşlı hastalarda EN ve PN erken başlanmalıdır; refeeding sendromundan kaçınmak için ilk üç gün boyunca kademeli olarak artırılmalıdır. EN ve PN tedavisinin ilk üç gününde kandaki fosfat, magnezyum, potasyum ve tiamin düzeylerine özel dikkat gösterilmelidir.

Bası yarası riski taşıyan yaşlılarda bası yarası gelişimini önlemek için yeterli protein ve enerji alımının sağlanmasına yönelik beslenme müdahalelerinin uygulanması gerekmektedir. Yüksek proteinli ONS'ler bası yarası gelişme riskini azaltabilir. Bası yarası mevcut olan hastalarda yeterli protein ve enerji alımını sağlamak için 1,2-2 g/kg/g protein, 30-35 kcal/kg/g enerji hedeflenerek ONS başlanması uygundur. Bası yarası olan malnütre hastalarda, arjinin, çinko ve antioksidanlarla zenginleştirilmiş yüksek protein ve enerji içeriğine sahip ONS kullanımını önerilir. Bası yarası olan hastalarda arginine ek olarak glutamin ve HMB'ın beslenme ürünlerine eklenmesinin olumlu sonuçları olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (5,7).

### **3.6.3. Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) Hastalarında Beslenme Yönetimi**

#### **3.6.3.1. Pre-entübasyon Periyodu**

Oral beslenme ile enerji hedefine ulaşamayan entübe olmayan YBÜ hastalarında önce ONS, ardından EN tedavisi düşünölmelidir. Enteral yolla ilgili sınırlamalar varsa, oral veya enteral beslenme ile enerji-protein hedefine ulaşamayan hastalarda periferik PN önerilebilir.

Beslenme için nazogastrik tüpün (NGT) yerleştirilmesi, noninvaziv ventilasyonun etkinliğini tehlikeye atabilecek hava kaçağı ve diyafram işlevini etkileyebilecek mide dilatasyonu ile sonuçlanabilir. Bu nedenlerden dolayı enteral nütrisyon yetersiz uygulanabilir ve bunun sonucunda özellikle YBÜ kalışının ilk 48 saatinde daha yüksek malnütrisyon riski ve ilgili komplikasyonlara neden olabilir. Bu koşullar altında periferik PN düşünölebilir.

Nazal kanül veya Yüksek akım nazal kanül: Nazal kanül yoluyla oksijen alan hastalar, ağızdan beslenmeye devam etmek için genellikle tıbbi olarak uygun kabul edilebilir. Oral beslenme takviyeleri ile tedavi veya oral yol yetersizse enteral beslenme önerilir (Barazzon, ve ark., 2020).

### 3.6.3.2. Ventilasyon Periodu

Entübe edilen YBÜ hastalarında EN nazogastrik tüple başlanmalıdır. Mide intoleransı olan hastalarda prokinetik tedavi denendikten sonra fayda sağlanmazsa post-pilorik beslenme yapılmalı. Aspirasyon için yüksek riskli hastalarda post-pilorik beslenme yapılmalıdır. Prone pozisyonu tek başına EN için bir sınırlama veya kontrendikasyon değildir.

**Enerji ihtiyacı:** Hipokalorik beslenme (enerji ihtiyacının % 70'ini geçmeyen), 3. GÜN'den sonra ihtiyaç duyulan enerjinin % 80 ila % 100'üne varan artışlarla akut hastalığın erken evresinde uygulanmalıdır.

Enerji ihtiyaçlarının fazla tahmin edildiğine dair raporlar nedeniyle YBÜ'de kalış süresinin ilk haftasında izokalorik beslenme yerine hipokalorik beslenme (tahmini ihtiyaçların %70'inin altında) tercih edilmelidir.

**Protein ihtiyacı:** Kritik hastalık sırasında, günde 1,3 g/kg protein eşdeğeri ilerleyici olarak verilebilir. Bu hedefin, temel olarak zayıf hastalarda sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir. Obez hastalar için vücut kompozisyonu ölçümlerinin yokluğunda günde 1.3 g/kg “düzeltilmiş vücut ağırlığı” protein eşdeğeri tavsiye edilir. Düzeltilmiş vücut ağırlığı, ideal vücut ağırlığı + (gerçek vücut ağırlığı- ideal vücut ağırlığı) 0,33 olarak hesaplanır. İskelet kası kütlelerini ve fonksiyonunu korumanın önemi ve hastalık ve YBÜ'de kalışla ilgili katabolik koşullar dikkate alındığında, iskelet kası anabolizmasını artırmak için ek stratejiler düşünülebilir. Ayrıca kontrollü fiziksel aktivite ve mobilizasyon nütrisyon tedavisinin olumlu etkilerini artırabilir.

YBÜ'deki ilk hafta boyunca tam doz enteral beslenmeyi (EN) tolere etmeyen YBÜ hastalarında, parenteral nütrisyon (PN) başlama vaka bazında değerlendirilmelidir. EN toleransını maksimize etmek için tüm stratejiler denenene kadar PN başlatılmamalıdır.

**Sınırlamalar ve önlemler:** Mekanik ventilasyon ve stabilizasyon gerektiren hastalarda tam nütrisyon kapsamına ilerleme dikkatli yapılmalıdır.

**Kontrendikasyonlar:** EN hangi durumlarda geciktirilmelidir:

- Kontrolsüz şok ve karşılanmamış hemodinamik ve doku perfüzyon hedefleri varlığında
- Kontrolsüz yaşamı tehdit eden hipoksemi, hiperkapni veya asidoz durumunda
- Erken stabilizasyon döneminde alınacak önlemler: düşük doz EN kimde başlanabilir:

- Şok; sıvılar ve vazopressörlerle veya inotroplarla kontrol edilir edilmez (bağırsak iskemisi belirtileri için uyanık kalırken)
- Stabil hipoksemisi ve kompanse veya makul hiperkapni ve asidozu olan hastalarda (Barazzoni ve ark., 2020).

### **3.6.3.3. Post-mekanik Ventilasyon Periodu ve Disfaji**

Artık mekanik ventilasyona ihtiyaç duymayan hastalar, klinik koşullarda tamamen iyileşme sağlansa bile besin alımını güçlü bir şekilde sınırlayabilen yüksek yutma problemleri insidansı ve buna bağlı yüksek disfaji insidansına sahiptir.

Ekstübasyon sonrası yutma bozukluğu, esas olarak yaşlılarda ve uzun süreli entübasyonda 21 güne kadar uzayabilir. Ekstübasyondan üç hafta sonra yaşlı hastaların % 24 kadarının beslenme tüpüne bağımlı olduğu bildirilmiştir. Şiddetli post-ekstübasyon disfajisi varlığı; pnömoni, yeniden entübasyon ve hastane mortalitesi ile ilişkilendirilmiştir.

Trakeostomi düşünüldüğünde, uzun süreli trakeal kanül yeterli oral besin alımının başlamasını geciktirebilmesine rağmen, hastaların çoğu bu işlemde sonra oral alımına dönebilir. Ek PN bu popülasyonda enerji protein hedeflerine ulaşamazsa düşünülebilir (Barazzoni ve ark., 2020).

## **3.6.4. Geriatrik Popülasyonda Beslenme Tedavisine Yönelik Sonuç ve Öneriler**

### **3.6.4.1. Malnütrisyon İçin Kontrol**

Enfeksiyon başlangıcı ile kötü sonuçlar ve yüksek mortalite riski taşıyan yaşlı hastalar ve polimorbiditesi olan hastalar, tarama ve değerlendirme yoluyla malnütrisyon açısından kontrol edilmelidir.

### **3.6.4.2. Nütrisyonel Durumun Optimize Edilmesi**

Malnütrisyonu olan bireyler ideal olarak deneyimli bir profesyonelden diyet danışmanlığı almalıdır.

### **3.6.4.3. Vitamin ve Mineral Takviyesi**

Malnutrisyonu olan bireylere, vitamin A, vitamin D ve diğerk mikrobeseinlerle destek sağlanmalıdır.

### **3.6.4.4. Oral Nütrisyonel Suplemanlar**

Diyet danışmanlığı ve besin takviyesi diyet alımını artırmak ve beslenme hedeflerine ulaşmak için yeterli olmadığında, hastanın ihtiyaçlarını karşılamak için oral nütrisyonel suplemanlar başlanmalıdır.

### **3.6.4.5. Enteral Nütrisyon**

Anlamalı süre yaşaması öngörülen yaşlı hastalarda, beslenme ihtiyaçları oral yoldan karşılanamadığında EN uygulanmalıdır. EN kontrendike ise veya hedeflere ulaşamadığında PN düşünölmelidir.

### **3.6.4.6. Non-entübe (entübe olmayan) YBÜ Hastalarında Tıbbi Beslenme**

Enerji hedefi oral diyetle sağlanamazsa önce ONS, ardından EN tedavisi düşünölmelidir. Enteral yolla ilgili sınırlamalar varsa, oral veya enteral beslenme ile enerji-protein hedefine ulaşamayan popölasyonda periferik PN önerilebilir.

### **3.6.4.7. Entübe YBÜ Hastalarında Tıbbi Beslenme**

Enteral nütrisyon nazogastrik tüp yoluyla başlatılmalı, Mide intoleransı olan hastalarda prokinetik tedavi denendikten sonra fayda sağlanmazsa post-pilorik beslenme yapılmalı. Aspirasyon için yüksek riskli hastalarda post-pilorik beslenme yapılmalıdır.

### **3.6.4.8. Entübe YBÜ Hastalarında Tıbbi Beslenme**

YBÜ'deki ilk hafta boyunca tam doz enteral beslenmeyi (EN) tolere etmeyen YBÜ hastalarında, parenteral nütrisyona (PN) başlama vaka bazında değerlendirilmelidir.

### **3.6.4.9. Disfajisi olan YBÜ Hastalarında Beslenme**

Kıvamı arttırılmış yiyecekler ekstübasyondan sonra düşünölebilir. Yutmanın güvenli olmadığı kanıtlanırsa, EN uygulanmalıdır.



### 3.7. Yaşlılarda Görülen İnfeksiyon Hastalıklarında Takviye Edici Gıdaların Sağlık Etkileri

*Prof. Dr. Gülistan BAHAT ÖZTÜRK Uzm. Dr. Serdar ÖZKÖK*

#### 3.7.1. Yaşlanma ile İmmün Sistemde Gözlenen Değişiklikler

İmmün sistem, vücudun infeksiyonlara ve internal veya eksternal diğer zararlı uyarılara karşı kendisini korumasını sağlayan bir savunma mekanizmasıdır. *Fiziksel* (cilt, gastrointestinal ve solunum epiteli) ve *biyokimyasal bariyerler* (sekresyonlar, mukus ve gastrik asit), *çeşitli immün hücreler* (granüositler, CD4 veya CD8 T ve B hücreleri) ve *antikorlar* (immünoglobulinler) bu mekanizmanın üç ayrı kolunu oluşturur. Doğal (innate) immünite, patojene fiziksel ve biyokimyasal bariyerler ve lökosit aracılı hücre sel yanıt ile verilen ilk non-spesifik tepkidir. Patojen bu bariyeri aşarsa, T ve B hücreleri tarafından verilen daha kompleks, antijen-spesifik adaptif (kazanılmış) immünite ile karşılaşır (Castelo-Branco ve Soveral, 2014).

Vücut yaşlandıkça immün sistem de yaşlanır. İleri yaş ile beraber lenfoid doku, özellikle timus dokusu küçülür ve patojenlere verilen yanıtta azalma olur. Uzun dönem immün hafızanın oluşması güçleşir ve aşı lara yanıt azalır. İmmün yaşlanma (immunosenescence) olarak ifade edilen bu tablo ağırlıklı olarak adaptif immüniteyi etkilese de doğal immünite de olumsuz etkilenir. İmmün yaşlanmanın en temel özellikleri: (i) yeni karşılaşıl an antijenlere verilen yanıtta azalma, (ii) bellek T hücrelerinde artış ve (iii) kronik düşük düzeyde inflamasyon durumu (inflamm-aging) olarak üç maddede özetlenebilir (Pawelec, 2012).

Yeni antijenlere verilen yanıtta azalmanın temel nedeni naif T ve B hücrelerinin sayısında azalmadır. Naif T hücreleri erken yaşlarda bol olsa da zamanla karşılaşıl an mikroorganizmalar nedeni ile kullanılarak hafıza hücrelerine dönüşür. Buna ek olarak primer lenfoid dokuların involüsyonuna bağı lı olarak da sayıları giderek azalır (Aiello ve ark., 2019). Yaş ile ilişkili en sık bildirilen immün değişiklik naif CD8<sup>+</sup> T hücrelerindeki azalmadır. Naif CD8<sup>+</sup> T hücrelerinde azalmaya, daha az sıklıkta bildirilse de özellikle CD8<sup>+</sup> ve bir miktar CD4<sup>+</sup> bellek T hücrelerinde artış da eşlik eder (Alam ve ark., 2013; Fagnoni ve ark., 2000). Bu artışın çoğunlukla persistan infeksiyonlarla (özellikle sitomegalovirüs; CMV ile) ilişkili olduğu bildirilmiştir (Derhovanessian ve ark., 2011). Hayat boyu maruz kalın an kronik antijen yükü, immünolojik sahanın olgun T hücreleri ile işgal edilmesine neden olur (Bellek T hücresi şişirme fenomeni) (Wertheimer ve ark., 2014). B hücrelerindeki değişiklikler T hücrelerindeki benzer olmakla beraber, yaşlanma ile beraber IgM ve IgD antikorlarında azalma ve IgA ve IgG

düzeylerinde gözlenen artış, B hücrelerinde de dengenin ilerleyen yaş ile “naif”ten “hafıza”ya doğru kaydığını düşündürmektedir (Aiello ve ark., 2019; Bulati ve ark., 2011). Cilt ve mukozal membranlarda yaşlanma ile görülen atrofi ve değişiklikler ve doğal immünitinin parçası olan nötrofil, fagosit ve dendritik hücrelerin fonksiyonlarındaki azalma, doğal immünite etkinliğinin de yaşlanma ile zayıfladığını göstermektedir (Castelo-Branco ve Soveral, 2014). Hayat boyu maruz kalınan antijenik stres ve uzun süreli inflamatuvar süreçler ve buna eklenen oksidatif hasarlar, düşük dereceli kronik bir inflamatuvar tablo yaratır ve bu tablo “inflamm-aging” olarak tanımlanır. Ateroskleroz, Alzheimer hastalığı ve diyabet gibi birçok kronik durumun düşük dereceli inflamasyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Özetle immün yaşlanmanın, kronolojik yaşa bağlı immün sistem yaşlanmasından ziyade, sürekli antijen maruziyeti ve oksidatif hasara bağlı olduğu düşünülmektedir (Castelo-Branco ve Soveral, 2014; Fulop ve ark., 2017; Maggini ve ark., 2018).

### **3.7.2. Yaşlılarda İnfeksiyona Yanıt**

Yaşlılarda uzun süreli antijen maruziyeti ve oksidatif stres, immün disregülasyona yol açarak infeksiyonlara yatkınlığı artırır. Bağışıklık hafızası uzun yıllar birçok hastalıktan korusa da, antijen spesifik T hücre havuzu zamanla azalır. Timus involüsyonu ve naif T hücrelerin azlığı da yeni antijenlere yeterli yanıtın verilmesini güçleştirir. İnfeksiyonlardan korunma T hücre yanıtına bağlı olup, belirtilen nedenlere bağlı gelişen immün disregülasyon T hücre yanıtını bozarak infeksiyonlara yatkınlığı artırır (Pawelec, 2017).

Yaşlılarda soğuk algınlığı gibi belirli infeksiyonlar daha az görülmekte iken; idrar yolu, alt solunum yolu ve cilt ve yumuşak doku infeksiyonları riski daha fazladır (Monto ve Ullman, 1974; Yoshikawa, 2000). Yaşlı nüfus aynı zamanda uzamış infeksiyonlar, ağır semptomlar ve sekonder komplikasyonlara daha yatkındır (Chandra, 2002). Influenza birçok yetişkin için hayatı tehdit eden bir infeksiyon değilken, influenza ilişkili ölümler en sık 65 yaş ve üzeri nüfusta görülmektedir (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>). Bunun temel nedeni ise immün yanıtta bozulmaya bağlı sekonder bakteriyel infeksiyonlardır (Maggini ve ark., 2018).

### **3.7.3. Yaşlılarda İmmün Yanıtın Korunması-Güçlendirilmesi**

İmmün sistemin sağlıklı fonksiyon göstermesinde genetik faktörlerin yanısıra çevresel faktörlerin de belirgin bir etkisi olduğu bilinmektedir. Beslenme, fiziksel aktivite ve stres, infeksiyona verilen bağışıklık cevabının önemli belirleyicileridir. İmmünkompetans özellikle

yeterli beslenme ile direkt ilişkili olup, birçok vitamin ve mineralin eksikliği, protein-enerji malnutrisyonu ve doymuş yağ asitlerinin aşırı tüketimi immün yanıtı olumsuz etkileyebilmektedir (Maijó ve ark., 2014). Esansiyel besin ürünlerinin yetersiz alımı ve malnutrisyon, yaşlanma ile gözlenen immünolojik sorunları kolaylaştırmakta, infeksiyonlara yatkınlığı arttırmaktadır. Öte yandan, infeksiyon varlığı da makro ve mikrobesein ihtiyacını belirgin olarak arttırabilmektedir (Calder, 2013).

Yaşlılarda bozulmuş immüntenin nedenleri arasında mikrobesein eksiklikleri (vitamin A, C, D, çinko gibi) önemli bir yer tutmakta, üst ve alt solunum yolu ve idrar yolu infeksiyonlarının sıklığını ve şiddetini arttırmaktadır (Chandra, 2002). Özellikle hastanede yatan ve malnütre hastalarda olmak üzere sağlıklı yaşlılarda da çeşitli mikrobeseinlerin takviye olarak alınmasının immünite üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (<http://ipi.oregonstate.edu/mic/health-disease/immunity>). Bunun yanısıra, pre-probiyotikler gibi beslenme ürünlerinin ve çeşitli bitkisel takviyelerin immünite üzerine yararlı etkileri olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (Pae ve ark., 2012). Bu bağlamda, yaşlı hastalarda infeksiyonlara karşı immüniteyi koruma ve güçlendirme sürecinde takviye edici gıdalara (TEG) başvurulabilmektedir.

TEG, “vitamin, mineral, bitkisel muhteviyat, aminoasit, konsantre, özüt veya metabolit”lerden bir veya birden fazlasını içeren ürün olarak tanımlanır. Bu ürünler tablet, kapsül, yumuşak jel kapsül, toz veya sıvı olarak çeşitli formlarda ağızdan alınabilmektedir. Konvansiyonel bir besin ögesi ya da diyet veya öğünün tek ögesi olarak görülmemeli, gıda yerine geçmemeli ve beslenmeyi destekler nitelikte olmalıdır ([https://ods.od.nih.gov/About/DSHEA\\_Wording.aspx](https://ods.od.nih.gov/About/DSHEA_Wording.aspx)). TEG genellikle sundukları besin ögesine ya da hizmet ettikleri amaca göre sınıflandırılır. Buna göre: Mikrobeseinler (vitamin ve mineraller), bitkisel muhteviyatlar (sarı kantaron veya ginseng gibi), aminoasitler (glutamin ve arjinin gibi), yağ asitleri (omega-3 ve balık yağı gibi), probiyotikler, kilo verdirici suplemanlar (yeşil çay veya *Garnicia cambogia* gibi) ya da sporcu ürünleri/performans arttırıcı ürünler (whey proteini ve kreatin gibi) şeklinde sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırma kaynağa göre değişiklik gösterebilmektedir. Yaşlılarda TEG kullanımı sık olup, NHANES 2011-2012 raporuna göre 65 yaş ve üzeri bireylerin %72’si takviye edici gıda kullanmaktadır (Kantor ve ark., 2016).

### **3.7.4. Yaşlılarda İnfeksiyon Hastalıklarına Yönelik Yararı Bildirilen Takviye Edici Gıdalar**

#### **3.7.4.1. Mikroblesinler (Mikronütrientler)**

Mikroblesinler (vitamin ve mineraller) immün sistemin etkin fonksiyon göstermesinde hayati rol üstlenir. Yetişkinlerde mikroblesin ihtiyacı eser miktarda olsa da, yeterli miktarın sağlanması ve idamesi özellikle yaşlılarda çoğu zaman mümkün olmamaktadır (Maggini ve ark., 2018). Yaşlıda mikroblesin eksiklikleri, bozulmuş immüniteye bağlı üst-alt solunum yolu ve idrar yolu infeksiyonlarının insidans ve şiddetinde artış ile ilişkilidir. Ilımlı mikroblesin takviyesinin yaşlıda immünite üzerine yararlı etkilerinin olabileceği bildirilmiştir. Çoklu mikroblesin desteğinin total lenfosit sayısı dahil olmak üzere birçok immün hücrenin sayısını arttırdığı, antibiyotik kullanımını azaltabileceği ve aşı cevabını arttırabileceği öne sürülmektedir (Chandra, 2002; Schmoranzler ve ark., 2009).

##### **3.7.4.1.1. Eser elementler**

###### **3.7.4.1.1.1. Çinko**

İmmün sistem fizyolojisinde rol alan en temel mikroblesin ögesi çinkodur. İmmünite üzerine sinyal iletimi, apoptozis ve proliferasyon gibi birçok moleküler süreçte rol alır. Çinko eksikliği, T lenfosit aktivasyonu, proliferasyonu ve fonksiyonlarında önemli rol alan serum timulin düzeylerinde azalmaya neden olur (Haase ve Rink, 2009). Randomize, çift kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada 45 mg/gün elemental çinko glukonat takviyesi ile 12 ay sonunda müdahale grubunda infeksiyon insidansı anlamlı daha az, plazma çinko düzeyi daha yüksek, TNF- $\alpha$  ve oksidatif stres belirteçleri anlamlı daha az bulunmuştur (Prasad ve ark., 2007). Çinko düzeylerinin aşı yanıtını da etkilediği öne sürülmektedir. 80 yaş üzeri yaşlılarda yapılan kesitsel bir çalışmada aşı öncesi yüksek çinko düzeyine sahip yaşlılarda pnömokok aşı yanıtının (IgM düzeyi) %10 daha fazla olduğu bildirilmiştir (Hamza ve ark., 2012). Bunun aksine, 140 yaşlı birey ile yapılan bir başka çalışmada ise çinko takviyesinin hepatit B aşısına yanıtı etkilemediği gösterilmiştir (Afsharian ve ark., 2011). 65 yaş üstü bireylerde çinko alımının önerilen dozun %50'sinden az olduğu düşünülmektedir (Mocchegiani ve ark., 2013).

Et, balık, karides, karaciğer, tahıllar, yumurta ve süt çinkodan zengindir. Yaşlıda günlük önerilen çinko alımı yönünden çeşitli öneriler mevcut olup, birçok derlemede 70 yaş üzeri bireylerde erkekler için 11 mg, kadınlar için 8 mg günlük çinko alımı önerilmektedir (Prasad,

2009). Yaşlılarda çinko takviyesi bazı soru işaretleri barındırmaktadır: Günlük çinko ihtiyacı popülasyona göre değişkenlik gösterdiğinden, terapötik dozlar standart olmadığından ve çinkonun yüksek doz alımı toksisiteye yol açabileceğinden, hangi yaşlıya hangi dozda takviye uygulanacağına dair standart bir öneri bulunmamaktadır (Cabrera, 2015). Çinko desteği ihtiyacının kanda düşük çinko düzeyleri ile belirlenmesinin uygun olacağı görüşü mevcut olsa da bu yöntemin sensitivite ve spesifisite yönünden kısıtlılıkları olduğu ifade edilmektedir (Maret ve Sandstead, 2006). Bu bağlamda, çinko desteğine ihtiyacı olan ve yarar görebilecek yaşlıları tespit edebilecek yöntemlerin ve yaşlıda ideal çinko dozunun belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

#### **3.7.4.1.1.2. Selenyum**

İmmün sistem üzerine etkisi bilinen bir diğer mikrobese selenyumdur. Selenyumun hem doğal hem de edinilmiş immünite üzerine olumlu etkileri olduğu ve eksikliğinin infeksiyonlara yatkınlığı arttırdığı bildirilmiştir. Selenyum takviyesinin başta viral infeksiyonlar (özellikle RNA virüsleri) olmak üzere birçok infeksiyonda immünite üzerine olumlu etkileri olduğu öne sürülmektedir (Avery and Hoffmann, 2018). Eksikliğinin virüslerde oksidatif stres ile mutasyonlara yol açarak virülansı arttırdığı bildirilmiştir (Beck, 1999). Farklı yönde sonuçlar olsa da selenyum takviyesinin aşılara yanıtı arttırdığını belirten yayınlar da bulunmaktadır (Cabrera, 2015; Ivory ve ark., 2017).

Selenyum temini coğrafi lokalizasyona göre değişiklik göstermekte; topraktaki selenyum içeriği tarım mahsulleri ve hayvansal ürünlerdeki selenyum düzeyini etkilemektedir (Rayman, 2012). Et, balık, tavuk, yumurta, Brezilya cevizi selenyumdan zengin besinlerdir. Günlük önerilen selenyum miktarı 25-100 mg olup; erkekler için yaklaşık 60 mg, kadınlar için ise 53 mg'dır (Rayman, 2012; Hurst ve ark., 2013). Tolere edilebilen üst limiti 300-450 µg/gün olan selenyumun güvenlik aralığı dar olup, günlük gereksinimlerin üzerinde alındığında olumsuz sağlık etkilerine yol açabilir (Fairweather-Tait ve ark., 2011). Yüksek doz selenyum alımının tip 2 diyabet için ek risk faktörü olduğuna dair tartışmalar söz konusudur (Steinbrenner ve ark., 2011). Bu nedenle selenyum takviyesinin selenyum eksikliğinin sık görüldüğü bölgelerde ve besin alımı yetersiz olan yaşlılarda immünite üzerine olumlu katkısı olacağı öne sürülmektedir (Jackson ve ark., 2004).

### 3.7.4.1.2. Vitaminler

#### 3.7.4.1.2.1. E Vitamini

Vitamin E,  $\alpha$ -tokoferol biyolojik aktivitesini gösteren tüm tokoferol ve tokotrienollerin genel adıdır. İmmüniteyi güçlendirdiği bilinen en etkin mikrobesein öğelerinden biridir. Vitamin E yağda çözünür ve immün hücrelerin membranlarında bol miktarda bulunur. Yüksek metabolik aktivite gösteren ve çoklu doymamış yağ asiti (PUFA) içeriği zengin olan bu hücreleri oksidatif hasardan korur (Pae ve ark., 2012). Birçok hayvan ve insan çalışması vitamin E eksikliğinin humoral ve hücreseil immünite fonksiyonlarını olumsuz etkilediğini göstermiştir (Gebremichael ve ark., 1984; Kowdley ve ark., 1992). NK hücrelerin sitotoksitesini, nötrofil kemotaksisini ve fagositik yanıtı, lenfosit proliferasyonunu ve IL-2 üretimini arttırdığı bilinmektedir (De la Fuente ve ark., 2008). T hücre ilişkili immüniteyi güçlendirdiği ve hepatit B ve tetanoz aşılara antikor üretimini arttırdığı bildirilmiştir (Meydani ve ark., 1997).

Et, deniz ürünleri, bitkisel yağlar ve yağlı tohumlar vitamin E'den zengindir. Günlük önerilen vitamin E dozu 15 mg/gün (22,4 IU/gün)'dür. Yaşlıda immüniteyi güçlendirmede en etkin takviye dozunun ise 200 IU/gün olduğu bildirilmiştir (Meydani ve ark., 2018). Günlük vitamin E takviyesi alan bakım evi sakinlerinde üst solunum yolu infeksiyonlarının anlamlı daha az görüldüğü bildirilse de (Meydani ve ark., 2004), toplumda ya da bakım evinde yaşayan yaşlılarda vitamin E takviyesinin solunum yolu infeksiyonları üzerine ek yararı olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Dahası, vitamin E takviyesi alan sağlıklı yaşlılarda solunum yolu infeksiyonlarının daha ağır seyrettiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Graat ve ark., 2002). Bu açıdan yaşlıda vitamin E takviyesi önerisi için güçlü kanıt bulunmamaktadır.

#### 3.7.4.1.2.2. C Vitamini

Yaşlı bireyler vitamin C eksikliği bakımından risk altında olduğundan, yeterli vitamin C temini immünite fonksiyonlarında önemlidir. Vitamin C, immatür T hücrelerinin farklılaşması ve olgunlaşmasında ve efektif antikor üretiminde görev alır. Yaşlılarda günlük önerilen vitamin C dozu 120 mg/gün olup, üst limiti 2000mg/gün'dür (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225483/>). Yeterli vitamin C alımının solunum yolu infeksiyonları ve sistemik infeksiyonların süre ve şiddetini azalttığı bildirilmiş olsa da (Prentice, 2017), vitamin C takviyesinin yaşlı hastalarda infeksiyonları önleme ve tedavideki yeri ve optimal dozları bilinmemektedir (Hemilä, 2017).

### 3.7.4.2. Probiyotikler, Prebiyotikler ve Simbiyotikler

Yaşlı bireylerde bağırsak mikrobiyotası kullanılan ilaçlara, malnutrisyona ve immün yaşlanmanın kendisine bağlı olarak bozulma eğilimindedir. Bu nedenle *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* gibi türleri içeren probiyotiklerin; fruktooligosakkarid ve galaktooligosakkaritler gibi prebiyotiklerin veya her iki türün kombinasyonu olan simbiyotiklerin kullanımı immün fonksiyonlar üzerine olumlu etki sağlayabilir (Markowiak ve Slizewska, 2017).

Yaşlı bireylerde belirli bakteri türlerini içeren biyotik ürünlerin özellikle *Staphylococcus aureus* gibi spesifik bakterilere karşı doğal immüniteyi güçlendirdiği ve periferik kanda NK hücrelerinin aktivitesini arttırdığı bildirilmiştir (Arunachalam ve ark., 2000). Yaşa bağlı immünite problemleri üzerinde olumlu etkileri olduğundan infeksiyon insidansı ve şiddetini azaltacağı düşünülse de kanıtlar kısa süreli müdahale çalışmalarından elde edildiği için uzun dönem çalışmalara ihtiyaç vardır.

### 3.7.4.3. Nutrasötikler

Nutrasötikler, biyoaktif besin bileşenleri olup, bitkisel ürünlerde ve yağlı balıklarda bol miktarda bulunmaktadır. Güncel kanıtlar immünmodülatuar etkileri olduğunu göstermekte; immün fonksiyonları arttırırken, inflamasyon durumunu azalttığı ve yaşlanmaya karşı hücre sel direnci arttırdığını öne sürmektedir (Pae ve Wu, 2017).

#### 3.7.4.3.1. Karotenoidler

Karotenoidler birçok meyve ve sebze de bulunan pigmentlerdir. Ön planda antioksidan ve dolayısıyla antiinflamatuvar etki sunmakta olup, içlerinden bazılarının immün yanıtı güçlendirici etkilerinin olduğu öne sürülmüştür. Yüksek doz  $\beta$ -karoten takviyesinin (30 ve 60 mg/gün) yaşlı bireylerde NK hücre sayısı ve aktivitesini arttırdığını ve yardımcı T hücre fonksiyonlarını iyileştirdiğini öne süren çalışmalar mevcuttur (Farges ve ark., 2012; Watson ve ark., 1991).

#### 3.7.4.3.2. Polifenoller

Polifenoller meyve, sebze, tahıl, kırmızı şarap, çay ve kahvede bol miktarda bulunan ve yaşlılığa bağlı birçok hastalık riskinde azalma ile ilişkili en büyük fitokimyasal grubudur. Çoğunlukla flavonoidlerden oluşur. Birçok derleme polifenollerin yaşlı hastalarda immünite



fonksiyonları üzerinde yararlı etkisi olduğunu öne sürse de çalışma sayısı kısıtlıdır (Magrone ve Jirillo, 2014). İmmüneyi güçlendiren etkisini temel olarak IL-2 ve IFN- $\gamma$  düzeylerini artırma yolu ile gösterir (Magrone ve Jirillo, 2015).

Flavonoid, karotenoid ve vitamin C'den zengin içerikli meyve ve sebze tüketiminin yüksek olduğu yaşlılarda ( $\geq 5$  porsiyon/gün), düşük olan gruba göre ( $\leq 2$  porsiyon/gün) Pneumovax II aşı yanıtının anlamlı daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç daha önce aşılanmamış grup ile sınırlı olduğundan, artmış meyve-sebze tüketiminin yarattığı etkinin hafıza hücrelerinden çok naif B hücreleri üzerinde olduğu öne sürülmektedir (Gibson ve ark., 2012).

### **3.7.4.3.3. Yağ asitleri**

Omega-3 (n-3) ve omega-6 (n-6) sınıfı uzun zincirli PUFA'ların immünmodülatuar etkileri olduğu öne sürülmektedir. n-6 PUFA'lar mısırözü, ayçiçek ve soya yağında zenginken; n-3 PUFA'lar (eikozapentaenoik asit; EPA ve dokosaheksaenoik asit; DHA) balık ve deniz ürünlerinde bol miktarda bulunur. n-3 PUFA'ların pro-inflamatuvar sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin sentezini azaltıcı antiinflamatuvar etkisi vardır (Calder, 2010). Nörodejeneratif, kardiyovasküler, otoimmün hastalıklardan ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonundan korunurken; yaşlıda özellikle yüksek dozlarda doğal ve edinilmiş immüneye cevabını baskılayarak enfeksiyona yatkınlığı arttırabileceği öne sürülmektedir. Bu konuda literatürde çelişkili sonuçlar mevcut olup, enfeksiyonlar üzerindeki net etkisinin ortaya koyulması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

### **3.7.4.4. Bitkisel Ürünler**

#### **3.7.4.4.1. Turna yemişi (*Vaccinium macrocarpon*)**

İnfeksiyon hastalıklarında etkileri olduğu öne sürülen ve bu amaçla kullanılan çeşitli bitkisel ürün mevcuttur. Bunlardan biri turna yemişi olup, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarına karşı koruyucu etkileri olduğu öne sürülmektedir. Turna yemişi suyu, özüt ya da kapsül olarak tüketilebilir. Turna yemişinin yapısındaki antosiyanidin ve proantosiyanidinlerin güçlü anti-adeziv bileşenler olduğu bildirilmiştir (Schmidt ve Sobota, 1988). Üropatojenik *E. coli* suşlarının idrar yolu epiteline tutunmasını önleyerek kolonizasyonu ve enfeksiyonu engellediği öne sürülse de turna yemişi ile yaşlı hastalar üzerinde yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir (Ledda ve ark., 2016; Ostrovsky, 2017). Turna yemişi



ürünleri standart ürünler olmadığından, çalışma sonuçlarının karşılaştırılması da güçleşmektedir. Sitokrom p450 metabolizmasını inhibe ettiğinden, doğurduğu etkileşim riski yaşlıda kullanımı konusunda temkinli olmayı gerektirir (Guay, 2009).

#### **3.7.4.4.2. Ekinezya (*Echinacea purpurea*)**

Sık kullanılan diğer bitkisel ürün ekinezya olup, soğuk algınlığı ve influenzaya karşı immünstimülan etkinliği ile bilinmektedir. Solunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde tamamlayıcı olarak kullanılabileceğini öne süren ve tekrarlayan solunum yolu infeksiyonlarına karşı koruyucu olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (Rondanelli ve ark., 2018). Yaşlı bireylerde etkinlik ve güvenliliği ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Hepatik CYP3A4 enzimini indüklediği, CYP1A2 ve CYP2C9 enzimlerini inhibe ettiği bilindiğinden, yaşlıda dikkatli kullanılmalıdır (Gorski ve ark., 2004).

#### **3.7.4.4.3. Kara mürver (*Sambucus nigra*)**

Kara mürver özütü geleneksel olarak soğuk algınlığı ve grip semptomlarını gidermede kullanılmakta olup, iki güncel metaanalizde çocuk ve yetişkinlerde üst solunum yolu infeksiyonu başlangıcında uygulandığında semptom süresi ve şiddetini azalttığı bildirilmiştir (Hawkins ve ark., 2019; Harnet ve ark., 2020). Aynı zamanda üst solunum yolu infeksiyonlarına karşı koruyucu etkileri olduğu öne sürülmektedir (Tiralongo ve ark., 2016). İçindeki biyoaktif bileşenler antosiyaninler ve diğer polifenoller aracılığı ile immün yanıtı güçlendirdiği, özellikle H1N1 virüsüne karşı antiviral etki gösterdiği gözlenmiştir (Roschek ve ark., 2009). Bakım evinde yaşayan yaşlı bireylerde yapılan çift kör, randomize, kontrollü güncel bir çalışmada karamürver özütü alan grupta plaseboya göre soğuk algınlığı semptomlarının süresinin daha kısa olduğu (2,5 vs 4,8 gün,  $p=0,033$ ) ve şiddetli influenza-benzeri hastalık riskinin anlamlı daha düşük olduğu bildirilmiştir ( $p=0,039$ ) (Gracián-Alcaide ve ark., 2020). Yaşlıda infeksiyon hastalıklarında etkinlik ve güvenlik verisi sınırlı olduğu için, daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

#### **3.7.5. Yaşlılarda COVID-19 ve Takviye Edici Gıdaların Kullanımı**

İleri yaşın, immün sistemde gözlenen fonksiyonel düşüş nedeni ile COVID-19 için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Epidemiyolojik veriler, ileri yaş ve altta yatan hastalıkların varlığında COVID-19'a bağlı mortalitenin arttığını göstermektedir (Emami ve ark., 2020). Yaşlı bireyler kognitif ve fonksiyonel bozukluklar, tat duyusunda ve ağız

hijyeninde bozulma ya da sosyoekonomik nedenlerden ötürü tek tip ve yetersiz beslenme eğilimindedir (Yılmaz, 2018). Bu bağlamda, besin öğelerinin yetersiz alımı COVID-19'a karşı yaşlı bireyleri savunmasız hale getirir. Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Cemiyeti (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; ESPEN)'in "SARS-CoV-2 İnfeksiyonunda Beslenme Yönetimi" rehberinde, COVID-19 hastalarında vitamin D'nin yanısıra, B vitaminleri ve vitamin A ve C'nin ve diğer eser elementlerin (çinko, selenyum, demir) yeterli alımı üzerinde durulmaktadır. COVID-19 riski altında olan ya da infekte olan malnutre yaşlılarda, immün fonksiyonların korunması için yeterli vitamin ve eser element desteğinin sağlanması önerilmektedir. Suprafizyolojik ya da supratherapötik dozlarda ampirik takviye kullanımının ek yararı kanıtlanmadığından, diğer infeksiyonlar için olduğu gibi COVID-19 için de mikrobesein alımının günlük önerilen dozlarda tutulması önerilmektedir (Barazzon ve ark., 2020).

Yaşlı popülasyonda çinko eksikliği ve çinko eksikliği ile ilişkili hayatı tehdit eden viral infeksiyonlar sık görülebilmektedir. 55-87 yaş arası bireylerde yapılan çalışmada çinko replasmanının IFN- $\alpha$  üretimini arttırıp TNF üretimini azaltarak infeksiyonların şiddetinde anlamlı azalmaya yol açtığı bildirilmiştir. Çinko eksikliği prevalansının yaşlılarda yüksek olduğu düşünüldüğünde, COVID-19 hastalarında çinkonun tamamlayıcı tedavi olarak uygulanmasının yararlı olabileceği öne sürülmekte; ancak daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç olduğu ifade edilmektedir (Çelik, ve ark., 2021; Razzaque, 2021). Selenyum eksikliğinin de COVID-19'da mortalite için bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Almanya'dan bildirilen bir kesitsel çalışmada COVID-19 nedeni ile hayatını kaybedenlere göre COVID-19'u atlatan hastaların selenyum düzeylerinin anlamlı daha yüksek olduğu öne sürülmüştür (Moghaddam ve ark., 2020). Yine Çin'den bildirilen bir çalışmaya göre iyileşme oranı selenyum düzeyleri ile anlamlı ilişkili bulunmuştur (Zhang ve ark., 2020). Selenyum eksikliğinin özellikle viral infeksiyonlarda virülansı arttırdığı göz önünde bulundurulduğunda, yeterli selenyum temininin koruyucu olabileceği düşünülmektedir (Bae ve ark., 2020).

Literatürde COVID-19 ve vitamin C ilişkisini inceleyen birçok yazı bulunmaktadır. Güncel bir derlemede, vitamin C takviyesinin COVID-19'u önlediğine dair literatürde herhangi bir çalışma bulunmadığı bildirilmiş, bazı çalışmalarda vitamin C ile tedavi edilen hastalarda olumlu yanıtlar gözlenirse de bu çalışmaların gözlemsel, vaka bildirileri ya da vaka serileri olduğu ifade edilmiştir (Milani ve ark., 2021). COVID-19'dan korumaya yönelik vitamin C'nin rutin takviyesinin net yararı bilinmemekte, ağır COVID-19 hastalarında terapötik olarak kullanılmasına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır (Milani ve ark., 2021). Vitamin C'nin günlük

önerilen dozdan fazla alınmasının COVID-19'dan koruyucu ya da hastalık şiddetini azaltıcı etkisine dair yeterli kanıt yoktur (Cerrullo ve ark., 2020). Yüksek doz intravenöz vitamin C uygulamasının pro-oksidatif etki yaratarak antiviral etki oluşturacağı düşünülse de ciddi inflamasyon varlığında oluşan serbest oksijen radikalleri ile beraber ciddi oksidatif hasara yol açabileceği ifade edilmektedir (Boretti ve Banik, 2020). Güvenli dozun belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

COVID-19'un henüz kesin bir tedavisi olmadığından alternatif tedavi yöntemleri de denenmiş, bitkisel ürünlerin hastalık seyrine etkisini değerlendiren çalışmalar yayınlanmıştır. Kurkumin, *Curcuma longa* rizomlarında bulunan polifenolik bir bileşen olup, toz formu zerdeçal adı ile bilinir ve hem ilaç hem de besin olarak tüketilir. Kurkuminin antiviral etkileri daha önce bildirilmiş olup (Çelik ve ark., 2021), SARS-CoV-2 virüsünün S proteinlerinin reseptörlere bağlanan bölümüne tutunarak virüsün ACE-2 reseptörlerine bağlanmasını ve hücre içine girmesini engellediği moleküler bir simülasyon çalışması ile gösterilmiştir (80). Aynı zamanda birçok sitokin salınımını suprese ettiğinden, sitokin fırtınasını bastırma potansiyeli olduğu üzerinde durulmaktadır (Jain ve ark., 2009). Yine ekinezyanın da sitokin supresyonuna neden olarak sitokin fırtınası üzerinde etkili olacağı öne sürülse de bu konuda yeterli kanıt bulunmamaktadır (Aucoin ve ark., 2020). Yaşlı COVID-19 hastalarında melatonin takviyesinin antiinflamatuvar, immün yanıtı güçlendirici ve antioksidan etkileri nedeni ile COVID-19 tedavisinde yararlı olacağı düşünülse de veriler kısıtlıdır (Öztürk ve ark., 2020).

Sonuç olarak; yaşlı nüfus tat alma duyusunda azalma, diş problemleri ve iştahta azalma gibi nedenlere bağlı olarak mikrobese eksikliklerine duyarlıdır. Takviye edici gıdaların immünite üzerine olumlu etkilerini bildiren birçok çalışma mevcut olsa da yaşlılarda infeksiyon hastalıklarından korunma ve tedavide rutin olarak kullanımlarını önerecek güçlü kanıtlar bulunmamaktadır. Eser element ve vitamin alımının yetersiz olduğu görülen ve malnutre olan hastalarda takviye edici gıdalar günlük önerilen dozlar dahilinde kullanılabilir. Polifarmasi ve ek hastalıkların sık görüldüğü yaşlı nüfusta, gıda takviyelerine başvururken yarar-zarar ilişkisi göz önünde bulundurulmalı, ilaç-takviye etkileşimleri akılda tutulmalıdır.

### **3.7.6. Yaşlılarda Görülen İnfeksiyon Hastalıklarında Takviye Edici Gıdaların Sağlık Etkilerine Yönelik Sonuç ve Öneriler**

1. İlerleyen yaş ile immün sistemde gözlenen değişiklikler immunosenescence (immün yaşlanma) olarak ifade edilir. İmmün yaşlanmanın en temel özellikleri: (i) yeni

karşılaşılan antijenlere verilen yanıtta azalma, (ii) bellek T hücrelerinde artış ve (iii) kronik düşük düzeyde inflamasyon durumu (inflamm-aging) olarak üç maddede özetlenebilir.

2. Uzun süreli antijen maruziyeti ve oksidatif stres, yaşlılarda immün disregülasyona yol açarak infeksiyonlara yatkınlığı artırır.
3. Esansiyel besin ürünlerinin yetersiz alımı ve malnutrisyon, yaşlanma ile gözlenen immünolojik sorunları kolaylaştırmakta, infeksiyonlara yatkınlığı artırmaktadır. Öte yandan, infeksiyon varlığı da makro ve mikrobesein ihtiyacını belirgin olarak artırabilir.
4. Yaşlıda mikrobesein eksiklikleri, bozulmuş immüniteye bağlı üst-alt solunum yolu ve idrar yolu infeksiyonlarının insidans ve şiddetinde artış ile ilişkilidir.
5. İmmün sistem fiziolojisinde rol alan en temel mikrobesein ögesi çinkodur. 65 yaş üstü bireylerde çinko alımının önerilen dozun %50'sinden az olduğu düşünülmektedir.
6. Yaşlıda günlük önerilen çinko alımı yönünden çeşitli öneriler mevcut olup, birçok derlemede 70 yaş üzeri bireylerde erkekler için 11 mg, kadınlar için 8 mg günlük çinko alımı önerilmektedir.
7. Günlük çinko ihtiyacı popülasyona göre değişkenlik gösterdiğinden, terapötik dozlar standart olmadığından ve çinkonun yüksek doz alımı toksisiteye yol açabileceğinden, hangi yaşlıya hangi dozda takviye uygulanacağına dair standart bir öneri bulunmamaktadır.
8. İmmün sistem üzerine etkisi bilinen bir diğer mikrobesein selenyumdur. Selenyumun hem doğal hem de edinilmiş immünite üzerine olumlu etkileri olduğu ve eksikliğinin infeksiyonlara yatkınlığı arttırdığı bildirilmiştir.
9. Günlük önerilen selenyum miktarı 25-100 mg olup; erkekler için yaklaşık 60 mg, kadınlar için ise 53 mg'dır. Günlük gereksinimin üzerinde alındığında olumsuz sağlık etkilerine yol açabilir. Selenyum takviyesinin selenyum eksikliğinin sık görüldüğü bölgelerde ve besin alımı yetersiz olan yaşlılarda immünite üzerine olumlu katkısı olacağı öne sürülmektedir.
10. Vitamin E, immüniteyi güçlendirdiği bilinen en etkin mikrobesein öğelerinden biridir. Günlük önerilen vitamin E dozu 15 mg/gün (22,4 IU/gün)'dür. Günlük vitamin E takviyesinin yaşlılarda solunum yolu infeksiyonlarına karşı koruyucu olduğunu bildiren çalışmalar olsa da literatürde aksi yönde sonuç bildiren çalışmalar da mevcuttur. Bu nedenle yaşlıda vitamin E takviyesi önerisi için güçlü kanıt bulunmamaktadır.
11. Yaşlı bireyler vitamin C eksikliği bakımından risk altında olduğundan, yeterli vitamin C temini immünite fonksiyonlarında önemlidir. Yeterli vitamin C alımının solunum

yolu infeksiyonları ve sistemik infeksiyonların süre ve şiddetini azalttığı bildirilmiş olsa da, vitamin C takviyesinin yaşlı hastalarda infeksiyonları önleme ve tedavideki yeri ve optimal dozları bilinmemektedir.

- 12.** Yaşlı bireylerde *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* gibi türleri içeren probiyotiklerin; fruktooligosakkarid ve galaktooligosakkaritler gibi prebiyotiklerin veya her iki türün kombinasyonu olan simbiyotiklerin kullanımı immün fonksiyonlar üzerine olumlu etki sağlayabilir. Bu ürünlerin infeksiyon insidansı ve şiddetini azaltacağı düşünülse de kanıtlar kısa süreli müdahale çalışmalarından elde edildiği için uzun dönem çalışmalara ihtiyaç vardır.
- 13.** Karotenoidler birçok meyve ve sebze de bulunan pigmentlerdir. Ön planda antioksidan ve dolayısıyla antiinflamatuvar etki sunmakta olup, içlerinden bazılarının immün yanıtı güçlendirici etkilerinin olduğu öne sürülmüştür.
- 14.** Polifenoller meyve, sebze, tahıl, kırmızı şarap, çay ve kahvede bol miktarda bulunan ve yaşlılığa bağlı birçok hastalık riskinde azalma ile ilişkili en büyük fitokimyasal grubudur. Bazı derlemeler polifenollerin yaşlı hastalarda immünite fonksiyonları üzerinde yararlı etkisi olduğunu öne sürse de, çalışma sayısı kısıtlıdır.
- 15.** Omega-3 (n-3) ve omega-6 (n-6) sınıfı uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin immünmodülatuar etkileri olduğu öne sürülmektedir. Yaşlıda özellikle yüksek dozlarda doğal ve edinilmiş immünite cevabını baskılayarak infeksiyona yatkınlığı arttırabileceği öne sürülmektedir. Bu konuda literatürde çelişkili sonuçlar mevcut olup, infeksiyonlar üzerindeki net etkisinin ortaya koyulması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
- 16.** Turna yemişinin (*Vaccinium macrocarpon*), tekrarlayan idrar yolu infeksiyonlarına karşı koruyucu etkileri olduğu öne sürülmektedir. Ancak bu ürünler standart ürünler olmadığından, çalışma sonuçlarının karşılaştırılması da güçleşmektedir. Sitokrom p450 metabolizmasını inhibe ettiğinden, doğurduğu etkileşim riski yaşlıda kullanımı konusunda temkinli olmayı gerektirir.
- 17.** Solunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde ekinezyanın (*Echinacea purpurea*) tamamlayıcı olarak kullanılabilceğini öne süren ve tekrarlayan solunum yolu infeksiyonlarına karşı koruyucu olduğunu bildiren çalışmalar mevcut olsa da yaşlı bireylerde etkinlik ve güvenliliği ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.
- 18.** Kara mürver özütü geleneksel olarak soğuk algınlığı ve grip semptomlarını gidermede kullanılmakta olup, yaşlıda infeksiyon hastalıklarında etkinlik ve güvenlik verisi sınırlı olduğu için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

19. Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Cemiyeti (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; ESPEN)'in "SARS-CoV-2 İnfeksiyonunda Beslenme Yönetimi" rehberinde, COVID-19 riski altında olan ya da infekte olan malnutre yaşlılarda, immün fonksiyonların korunması için yeterli vitamin ve eser element desteğinin sağlanması önerilmektedir.
20. Suprafizyolojik ya da supratrapötik dozlarda ampirik takviye kullanımının ek yararı kanıtlanmadığından, diğer infeksiyonlar için olduğu gibi COVID-19 için de mikrobesein alımının günlük önerilen dozlarda tutulması önerilmektedir.
21. Çinko eksikliği prevalansının yaşlılarda yüksek olduğu düşünüldüğünde, COVID-19 hastalarında çinkonun tamamlayıcı tedavi olarak uygulanmasının yararlı olabileceği öne sürülmekte; ancak daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç olduğu ifade edilmektedir.
22. Selenyum eksikliğinin özellikle viral infeksiyonlarda virülansı arttırdığı göz önünde bulundurulduğunda, yeterli selenyum temininin COVID-19'a karşı koruyucu olabileceği ve hastalık şiddetini azaltabileceği düşünülmektedir.
23. Vitamin C takviyesinin COVID-19'u önlediğine dair literatürde herhangi bir çalışma bulunmadığı bildirilmiş, bazı çalışmalarda vitamin C ile tedavi edilen hastalarda olumlu yanıtlar gözlemlense de bu sonuçların gözlemsel olduğu ifade edilmiştir.
24. Kurkuminin antiviral etkileri daha önce bildirilmiş olup, SARS-CoV-2 virüsünün S proteinlerinin reseptörlere bağlanan bölümüne tutunarak virüsün ACE-2 reseptörlerine bağlanmasını ve hücre içine girmesini engellediği moleküler bir simülasyon çalışması ile gösterilmiştir. Aynı zamanda birçok sitokinin salınımını suprese ettiğinden, sitokin fırtınasını bastırma potansiyeli olduğu üzerinde durulmaktadır. COVID-19'dan korunma ve tedavisindeki yerine yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
25. Ekinezyanın da sitokin supresyonuna neden olarak sitokin fırtınası üzerinde etkili olacağı öne sürülse de, bu konuda yeterli kanıt bulunmamaktadır.
26. Melatonin takviyesinin anti-inflamatuvar, immün yanıtı güçlendirici ve antioksidan etkileri nedeni ile COVID-19 tedavisinde yararlı olacağı düşünülse de veriler kısıtlıdır.

### 3.8. İlaç Etkileşmeleri

*Doç.Dr. Merve BACANLI*

Bir ilacın etkisinin başka bir madde (bitkisel ürün, gıda ve çevresel kimyasal maddeler) varlığında değişmesi ilaç etkileşmesi olarak tanımlanmaktadır (Baxter ve Preston, 2010). İlaça ve hastaya bağlı faktörler ilaçlarla diğer maddeler arasındaki etkileşmeyi etkiler. İlaça bağlı faktörler arasında ilacın dozu, dozlama rejimi, kullanılış yolu, farmakokinetik ve terapötik özellikleri sayılabilir. Hastanın yaş, genetik özellikleri, cinsiyeti ve patolojik durumu da ilaç etkileşmelerini etkiler (Coxeter ve ark., 2004; Shord ve ark., 2009). Hastanın farklı hekimlere farklı reçeteleme alışkanlıklarının olması, reçetelere çok sayıda ilaç yazılması, hekimlerin fazla sayıda ilaç yazmaya eğilimli olmaları, özellikle yaşlı bireylerde tanıya değil semptomaya yönelik olarak ilaç kullanılması, çok sayıda reçetesiz ilaç satılması, hastaların aile bireylerinden veya çevreden ilaç alarak kullanma eğiliminde olması, eğitim düzeyi düşüklüğü de ilaç etkileşmeleri nedenleri arasındadır. Terapötik indeksi dar olan ilaçları kullanan hastalarda ilaç etkileşme riski daha fazladır (Hoşgörüle Gelen Felaket: Bitkisel Ürün-İlaç Etkileşmeleri). Özellikle 65 yaş ve üzeri geriatric grupta bitkisel ilaç kullanımının daha yaygın olduğu gözlenmektedir. Kronik hastalıkların varlığı ve çoklu ilaç uygulamaları da düşünüldüğünde ilaç etkileşmesine bu grupta daha sık rastlanabilir. İlaç etkileşmeleri sonucunda ilaç etkisinde azalma, ilaç etkisinde azalma veya toksik etkilerle karşılaşılabilir (Baxter ve Preston, 2010).

Bu bölümde bağışıklık sistemini düzenleyici etkileri nedeniyle kullanılmakta olan gıda takviyesi içeriklerinin ilaçlarla etkileşmeleri hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

#### 3.8.1. Kara mürver (*Sambucus nigra*) ve Cüce mürver (*Sambucus ebulus*)

Mürver ekstrelerinin antidiyabetik ilaçlar ve fenobarbital ile ilave etkilere sahip olabileceğini ve morfinin etkilerini antagonize edebileceğini gösteren kanıtlar vardır (Baxter ve Preston, 2008).

#### 3.8.2. Çörek otu (*Nigella sativa*)

Tavşanlar ile yapılan çalışmada çörek otu tohum ekstresinin siklosporinin kan değerlerini azalttığını gösterilmiştir. Siklofosfaminin immünoşupresan etkisini baskıladığı saptanmıştır. Bununla birlikte çörek otu ekstresi amoksisilin ile birlikte kullanıldığında amoksisillinin bağırsak duvarından geçişini artırabilir (Orhan ve ark., 2020).

### 3.8.3. Ekinezya (*Echinacea pallida* ve *Echinacea purpurea*)

Ekinezya, immünosupresan ilaçların etkilerini antagoneze edebilir. Midazolam ve kafeinin birkaç istisnası dışında, klinik olarak ilgili hiçbir etkileşim tanımlanmamıştır (Baxter ve Preston, 2008).

### 3.8.4. Ginseng (*Panax ginseng*, *Panax quinquefolius*, *Eleutherococcus senticosus*)

*Panax ginseng* (Asya ginsengi), *Panax quinquefolius* (Amerikan ginsengi) ve *Eleutherococcus senticosus* (Sibirya ginsengi), kan şekeri seviyelerini orta derecede düşürdüğünden birlikte kullanıldığı oral antidiyabetiklerin kan şekerini düşürücü etkilerini güçlendirebilir. *Panax ginseng* ve *Panax quinquefolius*, varfarinin etkilerini azaltabilir. Her iki ginseng de antitrombosit bileşenler içerdiğinden antikoagülanlarla birlikte kullanımlarında aşırı kanama riski oldukça fazladır. Ginsengin psikoaktif etkileri monoamin oksidaz inhibitörleri (MAO)nin etkilerini artırabilir (Baxter ve Preston, 2008).

### 3.8.5. Sarımsak (*Allium sativum*)

Sarımsağın lisinopril ile ilave kan basıncını düşürücü etkilere sahip olabileceğini ve varfarin veya fluindion kullananlarda kanamaya neden olabileceğini gösteren vaka raporları vardır. Ayrıca, sarımsağın antiplatelet etkisinin bulunması nedeniyle antitrombosit ilaçlar ve nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlarla birlikte kullanımı nedeniyle kanama riskini artırabilir. Yapılan araştırmalarda sarımsağın izoniazid seviyelerini azaltabileceği gösterilmiştir. Genel olarak sarımsağın alkol, benzodiazepinler (midazolam gibi), kafein, klorzoksazon, dekstrometorfan, dosetaksel, gentamisin, parasetamol (asetaminofen), rifampisin (rifampin) veya ritonavir gibi ilaçlarla birlikte kullanımı sonucunda etkileşme görülmeyebilir veya etkileşme yararlı etkilerin görülmesini sağlayabilir (Baxter ve Preston, 2008).

### 3.8.6. Zerdeçal (*Curcuma longa*)

Zerdeçal veya kurkumin bileşenleri, bazı beta blokörlerin absorpsiyonlarını değiştirebilir, midazolamın absorpsiyonunu artırır, ancak demirin absorpsiyonunu etkilemez. Biberden elde edilen piperin maddesi kurkuminin biyoyararlanımını artırır (Baxter ve Preston, 2008).



### **3.8.7. Zencefil (*Zingiber officinale*)**

Zencefil ile varfarinin birlikte kullanımı sonucunda ilacın antikoagülan etkisinin arttığına dair iddialar bulunmaktadır (Baxter ve Preston, 2008). Ayrıca antidiyabetikler ve kalsiyum kanal blokörleri ile birlikte kullanımında da etkileşme riskinin bulunduğu bildirilmiştir.

### **3.8.8. Meyan (*Glycyrrhiza glabra*)**

Meyan kökü, antihipertansiflerin etkilerini azaltabilir ve laksatifler ve kortikosteroidlerle yüksek düzeylerde kullanımı sonucunda verilirse potasyum kaybına neden olabilir. Meyan kökü demir emilimini azaltabilirken, antibakteriyel maddeler meyan kökünün etkilerini azaltabilir. Bir vaka raporunda ise meyan kökü alan bir hastada digoksin seviyeleri yükselmiş ve toksisite meydana gelmiştir. Meyan kökünün varfarinin etkilerini artırabileceği öne sürülmüş olmakla birlikte bunu destekleyecek yeterli veri bulunmamaktadır (Baxter ve Preston, 2008).

### **3.8.9. Yeşil çay (*Camellia sinensis*)**

Yeşil çay demir emilimini az miktarda azaltır, kan basıncında hafif bir artışa neden olabilir ve bu durum da hipertansiyon tedavisi için zararlı olabilir. Yeşil çay kateşinleri, geleneksel antiplatelet ilaçları ile ilave olabilecek bazı antiplatelet etkilere sahip olabilir. Yeşil çay ekstraktları, alprazolam, kafein, siklosporin, dekstrometorfan, irinotekan ve losartanın farmakokinetiğini etkilemiyor gibi görünmekle birlikte ve buspironun farmakokinetiği üzerinde sadece düşük sahiptir.

Yeşil çayın kafein içeriği nedeniyle kafeinle ilaçlar arasındaki etkileşmeler de yeşil çay içeren gıda takviyelerinin kullanımı sırasında göz önünde bulundurulmalıdır. Kafein bir vazopresör ve uyarıcıdır ve bu nedenle antihipertansif ilaçların ve benzodiazepinlerin etkilerini antagonize edebilir. Diğer ilaçlarla veya fenilpropanolamin, acı portakal ve efedra gibi benzer etkilere sahip bitkilerle birlikte kullanıldığında da ciddi yan etkilere neden olabilir. Kafein, klozapin seviyelerini yükseltebilir ve bazı analjeziklerin absorpsiyonu üzerinde bazı etkilere sahiptir, ancak muhtemelen lityum seviyelerini önemli ölçüde etkilemez. Kafeinin idrar söktürücü etkileri olduğu bilinmektedir. Bu nedenle kafein içeren bitkiler, diğer diüretiklerle birlikte bir dereceye kadar ilave diürece neden olabilir (Baxter ve Preston, 2008).

### **3.8.10. Propolis**

Propolisin CYP1A2 enzimi tarafından metabolize edilen fenobarbital, insülin, kafein, omeprazol, rifampisin, paroksetin, fluoksetin, sertralin gibi ilaçlarla birlikte kullanıldığında bu ilaçların kan düzeylerini azalttığı; amiodaron, simetidin, anastrazol, siproflaksasin, diltiazem, takrin, enoksasin, tiklopidin, eritromisin, fluvoksamin furafilin, meksiletin, metoksalen, mibefradil, norfloksasin, ritonavir, moklobemit gibi ilaçlarla birlikte kullanıldığında ise bu ilaçların kan düzeylerini artırdığı belirlenmiştir.

### **3.8.11. Kersetin**

Kersetinin siklosporin, pravastatin ve feksofenadin ile etkileşimleri vardır. Kersetini antitrombotik etkilerinin bulunması nedeniyle antikoagülan ve antitrombotik etkileri olan ilaçlarla birlikte kullanımlarına dikkat edilmelidir.

### **3.8.12. Karvakrol**

Karvakrol içeren gıda takviyelerinin ilaçlarla birlikte kullanımlarında önemli bir ilaç etkileşmesi bildirilmemiştir (Baxter ve Preston, 2008).

### **3.8.13. Çinko**

Çinko bileşikleri bağırsaktan siprofloksasin, gatifloksasin, levofloksasin, moksifloksasin, norfloksasin, ofloksasin ve sparfloksasinin absorpsiyonunu azaltabilir (Baxter ve Preston, 2010).

Antibakteriyellerle birlikte kullanımlarında ilacın serum seviyeleri tedavi edici dozların altına düşebilir. Tetrasiklinlerin çinko sülfat içeren gıda takviyeleri ile birlikte kullanımı sonucunda tetrasiklinin absorpsiyonu %50'den fazla azalabilir. Kalsiyum içeren preparatlar ise çinkonun absorpsiyonunu azaltabilir (Baxter ve Preston, 2010).

### **3.8.14. Selenyum**

Selenyum içeren gıda takviyeleri ile ilaçlar arasında önemli etkileşme bildirilmemiştir (Baxter ve Preston, 2010).

### 3.8.15. C Vitamini

Klozapin ile ampisilin, buspiron, kafein, haloperidol, loperamid, modafinil, nefazodon, nikotinic asit, triptofan veya C vitamini arasında belirgin etkileşme vakaları vardır. Tek bir vaka raporu, bir hastaya askorbik asit verildiğinde serum flufenazin seviyelerinde bir azalma ve etkilerinde bir azalma belirtilerini açıklamaktadır (Baxter ve Preston, 2010).

Günlük 1 g C vitamini kullanımı sağlıklı bireylerde indinavir düzeylerinin azalmasına yol açabilir. Ayrıca C vitamini klinik olarak önemli olmasa da propranololün biyoyararlanımını azaltabilir (Baxter ve Preston, 2010).

Siklosporinin C vitamini le birlikte kullanımı da düzeylerinde azalmayla sonuçlanabilir. Asetilsalilik asit C vitaminin absorpsiyonunu 1/3 oranında azaltabilir. Yüksek doz C vitamini ile desferoksain kullanan bireylerde kardiyak hastalık görülme riskinde artış gözlenebilir (Baxter ve Preston, 2010).

### 3.8.16. D Vitamini

Yüksek dozda D vitamini verilen hastalarda, tiyazidler gibi idrarla kalsiyum atılımını azaltabilen diüretikler de verilirse, hiperkalsemi ve muhtemelen metabolik alkaloz gelişebilir (Baxter ve Preston, 2010).

Uzun süreli fenitoin, fenobarbital veya primidon kullanımı D vitamini ve kalsiyum metabolizmasını bozabilir ve osteomalazi ile sonuçlanabilir. Serum fenitoin seviyeleri ise D vitamini tarafından değiştirilmez (Baxter ve Preston, 2010).

Orlistat kullanımı sırasında, bazı hastaların D vitamini seviyelerinin düşük olabileceğini gösteren bazı çalışmalar mevcuttur (Baxter ve Preston, 2010).

Gıda takviyeleri içeriklerindeki aktif madde çeşitliliği nedeniyle ilaçlarla birlikte kullanımlarında etkileşme oluşma olasılığı oldukça fazladır. Etkileşme sonucu klinik önem arz eden vakalarda genel olarak hastaların dar terapötik indeksli ilaçların kullanıldığı görülmektedir. Gıda takviyelerine ulaşılabilmenin kolaylığı bu ürünlerin kullanımlarının kontrollerini zorlaştırmaktadır. Toksik etkileri ve istenmeyen ilaç etkileşmelerinin önüne geçmek amacıyla ürünlerin kontrollerine ve farmakovijilans çalışmalarına önem verilmeli ve sağlık personeli tarafından hastalara gerekli uyarılar yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Afsharian M, Vaziri S, Janbakhsh AR, Sayad B, Mansouri F, Nourbakhsh J, Qadiri K, Najafi F, Shirvanii M. The effect of zinc sulfate on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine in elderly: Zinc sulfate and immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine. *Hepat Mon.* 2011, 11(1): 32-35.
2. Agmon-Levin N, Theodor E, Segal RM, Shoenfeld Y. Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013, 45: 256–266.
3. Aiello A, Farzaneh F, Candore G, Caruso C, Davinelli S, Gambino CM, Ligotti ME, Zareian N, Accardi G. Immunosenescence and Its Hallmarks: How to Oppose Aging Strategically? A Review of Potential Options for Therapeutic Intervention. *Front Immunol.* 2019, 10: 2247.
4. Akalın E, Baykal M, Üresin AY. COVID-19- gıda takviyeleri ve vitaminler. *Farmakoloji ve COVID-19.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri 2021,.74-92.
5. Akbulut G (ed). *Beslenmede Popüler Sorulara Bilimsel Yanıtlar* Ankara Nobel Tıp Yayınevleri, Ankara, 2021.
6. Akimbekov NS, Ortoski RA, Razzaque MS. Effects of sunlight exposure and vitamin D supplementation on HIV patients. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020, 05664.
7. Alam I, Goldeck D, Larbi A, Pawelec G. Aging affects the proportions of T and B cells in a group of elderly men in a developing country--a pilot study from Pakistan. *Age (Dordr).* 2013, 35(5): 1521-1530.
8. Alamiri F, Riesbeck K, Hakansson AP. HAMLET, a protein complex from human milk has bactericidal activity and enhances the activity of antibiotics against pathogenic Streptococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63: e01193-19.
9. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health.* 2020, 13: 1373-1380.
10. Alker W, Haase H. Zinc and Sepsis. *Nutrients* 2018, 10: 976.
11. Al-Kuran O, Al-Mehaisen L, Bawadi H, Beitawi S, Amarin Z. The effect of late pregnancy consumption of date fruit on labour and delivery. *J Obstet Gynecol* 2011, 31(1): 29-31.
12. Al-Ramahi R, Jaradat N, Adawi D. Use of herbal medicines during pregnancy in a group of Palestinian women. *J Ethnopharmacol* 2013, 150(1): 79-84.

13. Amasha H, Jarrah S. The use of home remedies by pregnant mothers as a treatment of pregnancy related complaints: an exploratory study. *Med J Cairo Univ* 2012, 80(2): 673-680.
14. American Academy of Pediatrics. Clinical Guidance Erişim: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/faqs-management-of-infants-born-to-covid-19-mothers>. Son erişim tarih: Ağustos 2020
15. Andersen J, Futtrup T. Drugs during lactation. *Adverse Drug React Bull.* 2020, 323(1): 1251-1254.
16. Anne Sütünün Önemi. Sosyal Pediatri Derneği. Erişim: <http://www.sosyalpediatri.org.tr/>
17. Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2012, 12: 127–136.
18. Aqel M, Shaheen R. Effects of the volatile oil of *Nigella sativa* seeds on the uterine smooth muscle of rat and guinea pig. *J Ethnopharmacol* 1996, 52(1): 23-26.
19. Arboleda JF, Urcuqui-Inchima S. Vitamin D supplementation: A potential approach for coronavirus/COVID-19 therapeutics? *Front Immun* 2020, 11: 1523.
20. Arunachalam K, Gill HS, Chandra RK. Enhancement of natural immune function by dietary consumption of *Bifidobacterium lactis* (HN019). *Eur J Clin Nutr* 2000, 54(3): 263-267.
21. Asif M, Saleem M, Saadullah M, Yaseen HS, Zarzour RA. COVID-19 and therapy with essential oils having antiviral, anti-inflammatory, and immunomodulatory properties. *Inflammopharmacology* 2020, 1-9. doi: 10.1007/s10787-020-00744-0
22. Aucoin M, Cooley K, Saunders PR, Care 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, 7(4): 203-217.
23. Avery JC, Hoffmann PR. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. *Nutrients* 2018, 10(9): 1203.
24. Aydın M, Azak E, Bilgin H, Menekse S, Asan A, Elmaslar Mert HT. Changes in antimicrobial resistance and outcomes of health care-associated infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021. doi: 10.1007/s10096-020-04140-y.

25. Backon J. Ginger in preventing nausea and vomiting of pregnancy: a caveat due to its thromboxane synthetase activity and effect on testosterone binding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991, 42(2): 163.
26. Baxter, K., *Stockley's Drug Interactions*, 8th edition, Pharmaceutical Press, Londra, United Kingdom, 2008.
27. Bae M, Kim H. Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. *Molecules*. 2020, 25(22): 5346.
28. Bahat G, Ilhan B, Erdogan T, Halil M, Savas S, Ulger Z, Akyuz F, Bilge AK, Cakir S, Demirkan K, Erelel M, Guler K, Hanagasi H, Izgi B, Kadioglu A, Karan A, Kulaksizoglu IB, Mert A, Ozturk S, Satman I, Sever MS, Tukek T, Uresin Y, Yalcin O, Yesilot N, Oren MM, Karan MA. Turkish inappropriate medication use in the elderly (TIME) criteria to improve prescribing in older adults: TIME-to-STOP/TIME-to-START. *Eur Geriatr Med*. 2020, 11(3):491-498.
29. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, Pirlich M, Singer P; endorsed by the ESPEN Council. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr*. 2020, 39(6): 1631-1638.
30. Barazzoni R, Bischoff SC, Krznaric Z, Pirlich M, Singer P. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. Elsevier; *Clinical Nutrition* 2020, 36(6): 1631-1638.
31. Baxter K, Preston CL. *Stockley's drug interactions*. Pharmaceutical Press London. 2010, 495.
32. Beaulieu J, Dupont C, Lemieux P. Anti-inflammatory potential of a malleable matrix composed of fermented whey proteins and lactic acid bacteria in an atopic dermatitis model. *J. Inflamm*. 2007, 4: 6.
33. Beck MA. Selenium and host defence towards viruses. *Proc Nutr Soc*. 1999, 58(3): 707-711.
34. Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A. [Teratology]. *Maternal-Fetal Tıp & Perinatoloji*. 1. Baskı. Ankara: MN Medikal & Nobel; 2001, 524-537.
35. Bennett P, Notarianni L. Risk from drugs in breast milk: an analysis by relative dose. *Br J Clin Pharmacol*. 1996, 42: 673-674.
36. Bercaw J, Maheshwari B, Sangi-Haghpeykar H. The use during pregnancy of prescription, over-the-counter, and alternative medications among Hispanic women. *Birth* 2010, 37(3): 211-218.

37. Bergman P. The link between vitamin D and COVID-19: distinguishing facts from fiction. *J Intern Med* 2020. doi: 10.1111/joim.13158
38. Berlutti F, Pantanella F, Natalizi T, Frioni A. Antiviral properties of lactoferrin-A natural immunity molecule. *Molecules* 2011, 16: 6992-7018.
39. Berretta AA, Silveira MAD, Capcha JMC, Jong DD. Propolis and its potential against SARS-CoV-2 infection mechanisms and COVID-19 disease Running title: Propolis against SARS-CoV-2 infection and COVID-19. *Biomed Pharmacother* 2020, 131: 110622.
40. Bishop JL, Northstone K, Green JR, Thompson EA. The use of complementary and alternative medicine in pregnancy: data from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Complement Ther Med* 2011, 19(6): 303-310.
41. Bloch AS. Pushing the envelope of nutrition support: complementary therapies. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 2000, 16(3): 236-239.
42. Boretti A, Banik BK. Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome. *Pharma Nutrition*. 2020, 12: 100190.
43. Borrelli F, Capasso R, Aviello G, Pittler MH, Izzo AA. Effectiveness and safety of ginger in the treatment of pregnancy-induced nausea and vomiting. *Obstet Gynecol* 2005, 105(4): 849-856.
44. Bouillon R. Vitamin D and extraskeletal health. UpToDate Accessed on December 2020. <https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-and-extraskeletal-health>
45. Böttcher MF, Jenmalm MC, Garofalo RP, Björkstén B. Cytokines in breast milk from allergic and nonallergic mothers. *Pediatr Res*. 2000, 47: 157-162.
46. Breastfeeding: Achieving the new normal. *Lancet*. 2016, 30: 387-404.
47. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. 2012: Lippincott Williams & Wilkins.
48. Bulati M, Buffa S, Candore G, Caruso C, Dunn-Walters DK, Pellicanò M. B cells and immunosenescence: a focus on IgG+IgD-CD27- (DN) B cells in aged humans. *Ageing Res Rev*. 2011, 10(2): 274-284.
49. Bumrungpert A, Somboonpanyakul P, Pavadhgul P, Thaninthranon S. Effects of Fenugreek, Ginger, and Turmeric Supplementation on Human Milk Volume and Nutrient Content in Breastfeeding Mothers: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Breastfeed Med*. 2018. doi: 10.1089/bfm.2018.0159.

50. Buppasiri P, Lumbiganon P, Thinkamrop J, Ngamjarus C, Laopaiboon M. Calcium supplementation (other than for preventing or treating hypertension) for improving pregnancy and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, 2
51. Butler MJ, Barrientos RM. The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020.
52. Cabrera AJ. Zinc, aging, and immunosenescence: an overview. *Pathobiol Aging Age Relat Dis*. 2015, 5: 25592.
53. Caccialanza R, Laviano A, Lobascio F, Montagna E, Bruno R, Ludovisi S. Early nutritional supplementation in non-critically ill patients hospitalized for the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Rationale and feasibility of a shared pragmatic protocol. *Nutrition* 2020, 74: 110835.
54. Calder P. Conference on 'Transforming the nutrition landscape in Africa'. Plenary Session 1: Feeding the immune system. *Proc. Nutr. Soc.* 2013, 72: 299–309.
55. Calder PC, Jackson AA. Undernutrition, infection and immune function. *Nutr. Res. Rev.* 2000, 13: 3–29.
56. Calder PC. The 2008 ESPEN Sir David Cuthbertson Lecture: Fatty acids and inflammation--from the membrane to the nucleus and from the laboratory bench to the clinic. *Clin Nutr.* 2010, 29(1): 5-12.
57. Campione E, Cosio T, Rosa L, Lanna C, Girolama SD, Gaziano R, Valenti P, Bianchi L. Lactoferrin as Protective Natural Barrier of Respiratory and Intestinal Mucosa against Coronavirus Infection and Inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21: 4903.
58. Castelo-Branco C, Soveral I. The immune system and aging: A review. *Gynecol. Endocrinol.* 2014, 30: 16–22.
59. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, Compher C, Correia I, Higashiguchi T, Holst M, Jensen GL, Malone A, Muscaritoli M, Nyulasi I, Pirlich M, Rothenberg E, Schindler K, Schneider SM, de van der Schueren MA, Sieber C, Valentini L, Yu JC, Van Gossum A, Singer P. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017, 36(1): 49-64.
60. Celik C, Gencay A, Ocsoy I. Can food and food supplements be deployed in the fight against the COVID 19 pandemic? *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2021, 1865(2): 129801.
61. Cerullo G, Negro M, Parimbelli M, Pecoraro M, Perna S, Liguori G, Rondanelli M, Cena H, D'Antona G. The Long History of Vitamin C: From Prevention of the Common Cold to Potential Aid in the Treatment of COVID-19. *Front Immunol.* 2020, 11: 574029.



62. Chakhtoura M, Napoli N, El Hajj Fuleihan G. Commentary: Myths and facts on vitamin D amidst the COVID-19 pandemic. *Metabolism* 2020, 109: 154276.
63. Chan L, Chiu P, Lau T. An in-vitro study of ginsenoside Rb1-induced teratogenicity using a whole rat embryo culture model. *Human Reprod* 2003, 18(10): 2166-2168.
64. Chandra R. Nutrition and the immune system from birth to old age. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2002, 56: S73–S76.
65. Chang R, Zen Sun W, Bun Ng T. Lactoferrin as potential preventative and treatment for COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2020, 56: 106118.
66. Charlson M, McFerren M. Garlic: what we know and what we don't know. *Arch Intern Med* 2007, 167(4): 325-326.
67. Chaudhari SP, Tam AY, Barr JA. Curcumin: A contact allergen. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2015, 8: 43–48.
68. Childs C, Calder PC, Miles EA. Diet and Immune Function Caroline E. *Nutrients* 2019, 11: 1933.
69. Chittumma P, Kaewkiattikun K, Wiriyasiriwach B. Comparison of the effectiveness of ginger and vitamin B6 for treatment of nausea and vomiting in early pregnancy: a randomized double-blind controlled trial. *J Med Assoc Thai* 2007, 90(1): 15-20.
70. Choi J, Han JY, Ahn HK, Lee SW, Koong MK, Nave-Ocampo AA. Assessment of fetal and neonatal outcomes in the offspring of women who had been treated with dried ginger (*Zingiberis rhizoma siccus*) for a variety of illnesses during pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2015, 35(2): 125-130.
71. Chojnacka K, Witek-Krowiak A, Skrzypczak D, Mikula K, Młynarz P. Phytochemicals containing biologically active polyphenols as an effective agent against Covid-19-inducing coronavirus. *Journal of Functional Foods* 2020, 73: 104146.
72. Chu KO, Wang CC, Chu CY, Chan KP, Rogers MS, Choy KW, Pang CP. Pharmacokinetic studies of green tea catechins in maternal plasma and fetuses in rats. *J Pharm Sci* 2006, 95(6): 1372-1381.
73. Cobb BA, Kasper DL. Coming of age: carbohydrates and immunity. *Eur. J. Immunol.* 2005, 35: 352–356.
74. Conover EA. Herbal agents and over-the-counter medications in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003, 17(2): 237-251.
75. Coronavirus infection and pregnancy. Erişim: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/coronavirus-pregnancy/covid-19-virus-infection-and-pregnancy>. Son erişim: Ağustos 2020

76. Cottera SC, Reavey CE, Tummala Y, Randall JL, Holdbrook R, Ponton F, Simpson SJ, Smith JA, Wilson, K. Diet modulates the relationship between immune gene expression and functional immune responses. *Insect Biochemistry and Molecular Biology* 2019, 109: 128–141.
77. Covid 19 Anneden Doğan Bebeklerin Beslenmesi. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Tarih:25.03.2020 sayı:44773052-149-E
78. Coxeter P, McLachlan AJ, Duke CC, Roufogalis BD. Herb-drug interactions: an evidence based approach. *Curr Med Chem* 2004, 11(11): 1513-1525.
79. Cunningham JJ, Fu A, Mearkle PL, Brown RG. Hyperzincuria in individuals with insulin-dependent diabetes mellitus: concurrent zinc status and the effect of high-dose zinc supplementation. *Metabolism* 1994, 43: 1558.
80. Cuzzolin L, Francini-Pesenti F, Verlato G, Joppi M, Baldelli P, Benoni G. Use of herbal products among 392 Italian pregnant women: focus on pregnancy outcome. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010, 19(11): 1151-1158.
81. Dante G, Pedrielli G, Annessi E, Facchinetti F. Herb remedies during pregnancy: a systematic review of controlled clinical trials. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013, 26(3): 306-312.
82. Darnton-Hill I, Mkparu UC. Micronutrients in Pregnancy in Low- and Middle-Income Countries. *Nutrients* 2015, 7(3): 1744-1768.
83. Dawod B, Marshall JS. Cytokines and Soluble Receptors in Breast Milk as Enhancers of Oral Tolerance Development. *Front Immunol.* 2019, 10: 16.
84. De Boer A, Bast A, Godschalk R. Dietary supplement intake during pregnancy; better safe than sorry? *Regulatory Toxicol Pharmacol* 2018, 95: 442-447.
85. De Carvalho C, Caramujo MJ. The Various Roles of Fatty Acids. *Molecules* 2018, 23: 1–36.
86. De la Fuente M, Hernanz A, Guayerbas N, Victor VM, Arnalich F. Vitamin E ingestion improves several immune functions in elderly men and women. *Free Radic Res.* 2008, 42(3): 272-80.
87. Del Valle HB, Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. 2011.
88. Demers-Mathieu V, Do DM, Mathijssen GB, Sela DA, Seppo A, Järvinen KM. Difference in levels of SARS-CoV-2 S1 and S2 subunits- and nucleocapsid protein-reactive SIgM/IgM, IgG and SIgA/IgA antibodies in human milk. *J Perinatol.* 2020, 1: 1–10.

89. Demers-Mathieu V, Mathijssen G, Dapra, C, Do DM, Medo E. Active free secretory component and secretory IgA in human milk: do maternal vaccination, allergy, infection, mode of delivery, nutrition and active lifestyle change their concentrations? *Pediatr Res* 2020, 1-8 .
90. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Pena-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Syst Rev* 2016, 1.
91. Derhovanessian E, Maier AB, Hähnel K, Beck R, de Craen AJM, Slagboom EP. Infection with cytomegalovirus but not herpes simplex virus induces the accumulation of late-differentiated CD4+ and CD8+ T-cells in humans. *J Gen Virol.* 2011, 92(Pt 12):2746-2756.
92. Detopoulou P, Demopoulos CA, Antonopoulou S. Micronutrients, Phytochemicals and Mediterranean Diet: A Potential Protective Role against COVID-19 through Modulation of PAF Actions and Metabolism. *Nutrients* 2021, 13: 462.
93. Dhok A, Butola LK, Anjankar A, et al. Role of vitamins and minerals to improve immunity during covid-19 pandemic- a review. *J. Evolution Med. Dent. Sci.* 2020, 9(32): 2296-2300.
94. Di Toro F, Gjoka M, Di Lorenzo G, De Seta F, Maso G, Risso FM. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020, 1: S1198-743X(20)30618-2
95. Dickinson A, Blatman J, El-Dash N, Franco JC. Consumer Usage and Reasons for Using Dietary Supplements: Report of a Series of Surveys. *J Am College Nutr* 2014, 33(2): 176-182.
96. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids, Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds (Ed), National Academies Press (US), 2000.
97. Ding S, Chi MM, Scull BP, Rigby R, Schwerbrock NM, Magness S. High-fat diet: bacteria interactions promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse. *PloS One* 2010, 5: e12191.
98. Dinleyici M. Anne Sütü Mikrobiyotası. *Osmangazi Tıp Dergisi* 2020, 25-29
99. Dórea JG. Zinc and copper concentrations in breastmilk. *Indian Pediatr* 2012, 49(7): 592.
100. Drugs and Lactation Database (LactMed). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-Favipiravir. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556878>. Son erişim tarihi: Ağustos 2020

101. Drugs and Lactation Database (LactMed).(Erişim tarihi: 14/04/2021)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>
102. Dugoua J-J, Herbal medicines and pregnancy. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2010, 17(3).
103. Duijts L, Jaddoe VW, Hofman A, Moll HA. Prolonged and exclusive breastfeeding reduces the risk of infectious diseases in infancy. *Pediatrics* 2010, 126: e18-e25.
104. Ekici M, Alan Z, Akalın E. COVID-19 ve bitkisel ürünler. *Farmakoloji ve COVID-19*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021, 61-73.
105. El Ghoch M, Valerio A. Let food be the medicine, but not for coronavirus: Nutrition and food science, telling myths from facts. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2020, 27(2): e1-e4.
106. Elshafeey F, Magdi R, Hindi N, Elshebiny M, Farrag N, Mahdy S, Sabbour M, Gebril S, Nasser M, Kamel M, Amir A, Emara MM, Nabhan A. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020, 150: 47-52
107. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2020, 8(1): e35.
108. Ensiyeh J, Sakineh MA. Comparing ginger and vitamin B6 for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy: a randomised controlled trial. *Midwifery* 2009, 25(6): 649-653.
109. EU Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Zinc; European Commission: Brussels, Belgium, 2003.
110. Facchinetti F, Pedrielli G, Benoni G, Joppi M, Verlato G, Dante G. Herbal supplements in pregnancy: unexpected results from a multicentre study. *Hum Reprod* 2012, 27(11): 3161-3167.
111. Fagnoni FF, Vescovini R, Passeri G, Bologna G, Pedrazzoni M, Lavagetto G, et al. Shortage of circulating naive CD8(+) T cells provides new insights on immunodeficiency in aging. *Blood*. 2000 May 1;95(9):2860-8.
112. Fairweather-Tait SJ, Bao Y, Broadley MR, Collings R, Ford D, Hesketh JE. Selenium in human health and disease. *Antioxid Redox Signal*. 2011,14(7): 1337-83.
113. Farges MC, Minet-Quinard R, Walrand S, Thivat E, Ribalta J, Winklhofer-Roob B. Immune status is more affected by age than by carotenoid depletion–repletion in healthy human subjects. *Br. J. Nutr*. 2012, 108: 2054–2065.

114. Farnsworth NR, Bingel AS, Cordell GA, Crane FA, Fong HH. Potential value of plants as sources of new antifertility agents I. *J Pharm Sci* 1975, 64(4): 535-598.
115. Fernandes O, Sabharwal M, Smiley T, Pastuszak A, Koren G, Einarson T. Moderate to heavy caffeine consumption during pregnancy and relationship to spontaneous abortion and abnormal fetal growth: a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 1998, 12(4): 435-444.
116. Fischer-Rasmussen W, Kjaer SK, Dahl C, Asping U. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991, 38(1): 19-24.
117. Fleming T. *PDR for Herbal Medicines*. 4th ed. USA: Thomson Health Care Inc; 2009, 1244.
118. Ford N, Vitoria M, Rangaraj A, Norris SL, Calmy A, Doherty M. Systematic review of the efficacy and safety of antiretroviral drugs against SARS, MERS or COVID-19: initial assessment. *J Int AIDS Soc*. 2020, 23(4): e25489.
119. Fox A, Marino J, Amanat F, Krammer F, Hahn-Holbrook J, Zolla-Pazner S. Robust and Specific Secretory IgA Against SARS-CoV-2 Detected in Human Milk. *iScience*. 2020, 23: 101735.
120. Frawley J. Prevalence and determinants of complementary and alternative medicine use during pregnancy: results from a nationally representative sample of Australian pregnant women. *Australian and New Zealand J Obstet Gynaecol* 2013, 53(4): 347-352.
121. Fulop T, Larbi A, Dupuis G, Le Page A, Frost E, Cohen A, Witkowski JM, Franceschi C. Immunosenescence and inflamm-aging as two sides of the same coin: Friends or foes? *Front. Immunol*. 2017, 8: 1960.
122. Gallo, M., Sarkar M, Au W, Pietrzak K, Comas B, Smith M, Jaeger TV, Einarson A, Koren G. Pregnancy outcome following gestational exposure to echinacea: a prospective controlled study. *Arch Int Med* 2000, 160(20): 3141-3143.
123. Gao X, Wang S, Zeng W, Chen S, Wu J, Lin X, Liu Y, Sun Z, Feng L. Clinical and immunologic features among COVID-19-affected mother-infant pairs: antibodies to SARS-CoV-2 detected in breast milk. *New Microbes New Infect*. 2020, 37: 100752.
124. Gardner Z, McGuffin M. *American Herbal Products Association's botanical safety handbook*. 2013: CRC press.
125. Gebremichael A, Levy EM, Corwin LM. Adherent cell requirement for the effect of vitamin E on *in vitro* antibody synthesis. *J Nutr* 1984, 114: 1297-1305.
126. Gibson A, Edgar JD, Neville CE, Gilchrist SE, McKinley MC, Patterson CC, Young IS, Woodside JV. Effect of fruit and vegetable consumption on immune function in older people: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2012, 96(6): 1429-1436.

127. Gibson GR, Probert HM, Van Loo J, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev* 2004, 17: 259–275.
128. Gibson PS, Powrie R, Star J. Herbal and alternative medicine use during pregnancy: a cross-sectional survey. *Obstet Gynecol* 2001, 97(4): S44-S45.
129. Gill HS, Rutherford KJ, Cross ML. Dietary probiotic supplementation enhances natural killer cell activity in the elderly: an investigation of age-related immunological changes. *J Clin Immunol* 2001, 21: 264–271.
130. Giorgio Costagliola, Erika Spada, Pasquale Comberiati and Diego G. Peroni Could nutritional supplements act as therapeutic adjuvants in COVID-19? *Italian J Pediatr* 2021, 47: 32.
131. Goldman AS. *The Immune System in Human Milk and the Developing Infant Breastfeeding Medicine* Mary Ann Liebert, Inc. 2007, 2(4).
132. 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.
133. Gomes F, Schuetz P, Bounoure L, Austin P, Ballesteros-Pomar M, Cederholm T. ESPEN guideline on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. *Clin Nutr* 2018, 37: 336e53.
134. Gorski JC, Huang SM, Pinto A, Hamman MA, Hilligoss JK, Zaheer NA, et al. The effect of Echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity *in vivo*. *Clin Pharmacol Ther.* 2004, 75(1): 89-100.
135. Gökçay G, Keskindemirci G. Anne Sütünün Önemi. *Turkiye Klinikleri Family Medicine-Special Topics.* 2019, 10: 1-7.
136. Gökçay G, Keskindemirci G. Breastmilk and Covid-19. *Journal of Istanbul Medical Faculty* 2020, 83: 286-290.
137. Graat JM, Schouten EG, Kok FJ. Effect of daily vitamin E and multivitamin-mineral supplementation on acute respiratory tract infections in elderly persons: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002, 288(6): 715-721.
138. Gracián-Alcaide C, Maldonado-Lobón JA, Ortiz-Tikkakoski E, Gómez-Vilchez A, Fonollá J, López-Larramendi J L, et al. Effects of a Combination of Elderberry and Reishi Extracts on the Duration and Severity of Respiratory Tract Infections in Elderly Subjects: A Randomized Controlled Trial. *Appl Sci* 2020, 10(22): 8259.
139. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients* 2020, 12(4): 988.

140. Groß R, Conzelmann C, Müller JA, Stenger S, Steinhart K, Kirchoff F, Münch J. Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. *Lancet*. 2020, 6: 1757-1758.
141. Guay DR. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs*. 2009, 69(7): 775-807.
142. Haase H, Rink L. The immune system and the impact of zinc during aging. *Immun Ageing*. 2009, 6: 9.
143. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA); 2018.
144. Hale H. Medications and Mothers Milk. 17th ed. Springer Publishing Company; 2017.
145. Hale TW, İlett KF. Anne Sütü İle Beslenme ve İlaç Tedavisi (G.Gökçay, Trans). İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2005.
146. Hamida RS, Shami A, Ali MA, Almohawes ZN, Mohammed AE, Bin-Meferij MM. Kefir: A protective dietary supplementation against viral infection. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2021, 133: 110974.
147. Hamza SA, Mousa SM, Taha SE, Adel LA, Samaha HE, Hussein DA. Immune response of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccinated elderly and its relation to frailty indices, nutritional status and serum zinc levels. *Geriatr Gerontol Int*. 2012, 12(2): 223–229.
148. Hanley L. Medication Use During Lactation: Either a Potential Contributor to Premature Weaning or Evidence-based Support of the Mother/Child Couplet. *Clin Ther*. 2020, 42(3): 393-400.
149. Harnett J, Oakes K, Carè J, Leach M, Brown D, Cramer H, Pinder TA, Steel A, Anheyer D. The effects of *Sambucus nigra* berry on acute respiratory viral infections: A rapid review of clinical studies. *Adv Integr Med*. 2020, 7(4): 240-246.
150. Harper A, Vijayakumar V, Ouwehand AC, Haar J, Obis D, Espadaler J, Binda S, Desiraju S, Day R. Viral Infections, the Microbiome, and Probiotics. *Front Cell Infect Microbiol* 2021, 10: 596166.
151. Hashem Dabaghian F, Abdollahi Fard M, Shojaei A, Kianbakht S, Zafarghandi N, Goushegir A. Use and attitude on herbal medicine in a group of pregnant women in Tehran. *J Med Plant* 2012, 1(41): 22-33.
152. Hawkins J, Baker C, Cherry L, Dunne E. Black elderberry (*Sambucus nigra*) supplementation effectively treats upper respiratory symptoms: A meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Complement Ther Med*. 2019, 42: 361-365.

153. Hayek MG, Taylor SF, Bender BS, Han SN, Meydani M, Smith DE. Vitamin E supplementation decreases lung virus titers in mice infected with influenza. *J Infect Dis.* 1997, 176: 273–276.
154. Heitmann K, Nordeng H, Holst L. Safety of ginger use in pregnancy: results from a large population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2013, 69(2): 269-277.
155. Hemilä H, Virtamo J, Albanes D, Kaprio J. Vitamin E and betacarotene supplementation and hospital-treated pneumonia incidence in male smokers. *Chest* 2004, 125: 557–565.
156. Hemilä H. Vitamin C and Infections. *Nutrients* 2017, 9(4): 339.
157. Hemilä H. Zinc lozenges may shorten the duration of colds: A systematic review. *Open Respiratory Med J* 2011, 5: 51–58.
158. Hollis BW, Wagner CL, Howard CR, Ebeling M, Shary JR, Smith PG, Taylor SN, Morella K, Lawrence RA, Hulsey TC. Maternal Versus Infant Vitamin D Supplementation During Lactation: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2015, 136(4): 625-634. Holmes AP, Harris JB, Ware S. Evaluation of Lactation Compatibility Reference Recommendations. *Ann Pharmacother.* 2019, 53(9): 899-904.
159. Holst, L., Wright D, Nordeng H, Haavik S. Use of herbal preparations during pregnancy: focus group discussion among expectant mothers attending a hospital antenatal clinic in Norwich, UK. *Complement Ther Clin Practice* 2009, 15(4): 225-229
160. <https://combatcovid.hhs.gov/i-have-covid-19-now/available-covid-19-treatment-options>
161. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/vaccines-and-immunization>
162. <https://www.infantrisk.com/content/cold-flu-medications-breastfeeding> (erişim 01/05/2021)
163. <https://www.infantrisk.com/content/over-counter-treatments-gi-complaints>
164. Hu X, Gao J, Gao J, Luo X, Feng L, Liu W, Chen J, Benachi A, De Luca D, Chen L. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vertical Transmission in Neonates Born to Mothers With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. *Obstet Gynecol.* 2020, 136: 65-67.
165. Huang R, Zhu L, Xue L, Liu L, Yan X, Wang J. Clinical findings of patients with coronavirus disease 2019 in Jiangsu province, China: A retrospective, multi-center study. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2020, 14(5): e0008280.



166. Humenick SS. The Life-Changing Significance of Normal Birth. *The Journal of Perinatal Education*, 2006, 15(4): 1-3.
167. Huntley AL, Coon JT, Ernst E, The safety of herbal medicinal products derived from *Echinacea* species. *Drug Safety* 2005, 28(5): 387-400.
168. Hurst R, Collings R, Harvey LJ, King M, Hooper L, Bouwman J, Gurinovic M, Fairweather-Tait SJ. EURRECA—estimating selenium requirements for deriving dietary reference values. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2013, 53: 1077–1096.
169. Hussain SY, Dermele N. Knowledge, attitudes and practices of health professionals and women towards medication use in breastfeeding: A review. *Int Breastfeed J*. 2011, 6(1): 11.
170. Ilett KF, Kristensen JH. Drug use and breastfeeding. *Expert Opin Drug Saf*. 2005, 4(4): 745-768.
171. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2020, 1.
172. Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000. Erişim tarihi: 12 Mayıs 2021. Erişim: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225483/>.
173. Institute of Medicine. Report at a Glance, Report Brief: Dietary reference intakes for calcium and vitamin D, released 11/30/2010. <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Report-Brief.aspx>.
174. Iovino L, Mazziotta F, Carulli G, Guerrini F, Morganti R, Mazzotti V. High-dose zinc oral supplementation after stem cell transplantation causes an increase of TRECs and CD4+ naive lymphocytes and prevents TTV reactivation. *Leuk Res*. 2018, 70: 20–24.
175. Irving JA, Mattman A, Lockitch G, Farrell K, Wadsworth LD. Element of caution: a case of reversible cytopenias associated with excessive zinc supplementation. *CMAJ*. 2003, 169(2): 129-131.
176. Islam, MN, Hossain KS, Sarker PP, Ferdous J, Hannan A, Rahman M, Chu DT, Uddin J. Revisiting pharmacological potentials of *Nigella sativa* seed: A promising option for COVID-19 prevention and cure. *Phytotherapy Research* 2020, 1–16.
177. Italian Society of Neonatology- Davanzo R, Moro G, Sandri F, Agosti M, Moretti C, Mosca F. Breastfeeding and Coronavirus Disease-2019. Ad interim indications of the

Italian Society of Neonatology endorsed by the Union of European Neonatal & Perinatal Societies. *Matern Child Nutr.* 2020, 3: e13010.

178. Ivory K, Prieto E, Spinks C, Armah CN, Goldson AJ, Dainty JR, et al. Selenium supplementation has beneficial and detrimental effects on immunity to influenza vaccine in older adults. *Clin Nutr.* 2017, 36(2): 407-415.
179. Jackson MJ, Dillon SA, Broome CS, McArdle A, Hart CA, McArdle F. Are there functional consequences of a reduction in selenium intake in UK subjects? *Proc Nutr Soc.* 2004, 63(4): 513-517.
180. Jain SK, Rains J, Croad J, Larson B, Jones K. Curcumin supplementation lowers TNF-alpha, IL-6, IL-8, and MCP-1 secretion in high glucose-treated cultured monocytes and blood levels of TNF-alpha, IL-6, MCP-1, glucose, and glycosylated hemoglobin in diabetic rats. *Antioxid Redox Signal.* 2009, 11(2): 241-249.
181. Jeejeebhoy KN. Malnutrition, fatigue, frailty, vulnerability, sarcopenia and cachexia. *Curr Op Clin Nutr Metabol Care* 2012, 15: 213e9
182. Jena AB, Kanungo N, Nayak V, Chainy GBN, Dandapat J. Catechin and curcumin interact with S protein of SARS-CoV2 and ACE2 of human cell membrane: insights from computational studies. *Sci Rep.* 2021, 11(1): 2043.
183. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res* 2020, 7: 4.
184. Johns T, Sibeko L. Pregnancy outcomes in women using herbal therapies. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2003;68(6):501-504.
185. Johnston C, Barkyoumb GM, Schumacher SS. Vitamin C supplementation slightly improves physical activity levels and reduces cold incidence in men with marginal vitamin C status: a randomized controlled trial. *Nutrients* 2014, 6: 2572-2583.
186. Jolliffe DA, Camargo CA, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, Bergman P, Borzutzky A, Urashima M, Martineau AR. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrin* 2021. doi.org/ 10.1016/S2213-8587(21)00051-6.
187. Jones W. *Breastfeeding and Medication.* Routledge NY 2013, 78.
188. Kahmann L, Uciechowski P, Warmuth S, Malavolta M, Mocchegiani E, Rink L. Effect of improved zinc status on T helper cell activation and TH1/TH2 ratio in healthy elderly individuals. *Biogerontology* 2006, 7: 429-435.

189. Kalluri R. The biology and function of exosomes in cancer. *J Clin Invest* 2016, 126: 1208-1215.
190. Kang HJ, Im SH. Probiotics as an immune modulator. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2015, 61(Suppl.): S103–105.
191. Kantor ED, Rehm CD, Du M, White E, Giovannucci EL. Trends in dietary supplement use among US adults from 1999-2012. *JAMA* 2016, 316(14): 1464–1474.
192. Karabayır N, Yaşa B, Gökçay G. Chickenpox infection during lactation. *Breastfeed Med.* 2015, 10: 71–72.
193. Karagözlü C, Bayarer M. Peyniraltı Suyu Proteinlerinin Fonksiyonel Özellikleri ve Sağlık Üzerine Etkileri *Ege Üniv. Ziraat Fak. Derg* 2004, 41(2): 197-207.
194. Kaygusuz M, Gümüştakım RŞ, Kuş C, İpek S, Tok A. TCM use in pregnant women and nursing mothers: A study from Turkey. *Complement Ther Clin Pract.* 2021, 42: 101300.
195. Kearns MD, Alvarez JA, Seidel N, Tangpricha V. Impact of vitamin D on infectious disease. *Am J Med Sci.* 2015, 349: 245–262.
196. Keshri G, Singh MM, Lakshmi V, Kamboj VP. Post-coital contraceptive efficacy of the seeds of *Nigella sativa* in rats. *Indian J Physiol Pharmacol* 1995, 39: 59.
197. Keskindemirci G, Karabayır N, Gökçay D. Anne Sütünün Anti-Enfektif ve İmmunolojik Özellikleri ve COVID-19 Pandemisinde Anne Sütü ile Beslenme D. Demirkol, BN Karacabey, Z. Karakaş (Ed). *Çocuklarda Her Yönüyle COVID-19.* 1. Baskı. İstanbul. Selen Yayıncılık.2021, 1-9.
198. Kheirabadi D, Haddad F, Mousavi-Roknabadi RS, Rezaeisadrabadi M, Dehghan H, Fazlzadeh A. A complementary critical appraisal on systematic reviews regarding the most efficient therapeutic strategies for the current COVID-19 (SARS-CoV-2) pandemic. *J Med Virol.* 2021, 1–17. Kıssal A, Çevik Güner Ü, Batkın Ertürk D. Use of herbal product among pregnant women in Turkey. *Complement Ther Med* 2017, 30: 54-60.
199. Klebanoff MA, Levine RJ, DerSimonian R, Clemens JD, Wilkins DG. Maternal serum paraxanthine, a caffeine metabolite, and the risk of spontaneous abortion. *New Engl J Med* 1999, 341(22): 1639-1644.
200. Knight JA. Review: Free radicals, antioxidants, and the immune system. *Ann Clin Lab Sci* 2000, 30: 145-158.
201. Koletzko B. Should women providing milk to their preterm infants take docosahexaenoic acid supplements? *Clin Perinatol.* 2017, 44: 85–93.

202. Kotlyar A, Grechukhina O, Chen A. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020, 1: S0002-9378(20)30823-1
203. Kowdley KV, Mason JB, Meydani SN, Cornwall S, Grand RJ. Vitamin E deficiency and impaired cellular immunity related to intestinal fat malabsorption. *Gastroenterology* 1992, 102(6): 2139-2142.
204. Krinsky NI. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. Institute of Medicine 2000.
205. Kroner Jde C, Sommer A, FabriM. Vitamin D every day to keep the infection away? *Nutrients* 2015, 7: 4170–4188.
206. Kubota T, Shimojo N, Nonaka K, Yamashita M, Ohara O, Igoshi Y. Prebiotic consumption in pregnant and lactating women increases IL-27 expression in human milk. *Br J Nutr.* 2014, 111(4): 625-632.
207. Laviano A, Koverech A, Zanetti M. Nutrition support in the time of SARS-CoV-2 (COVID-19). *Nutrition* 2020, 74: 110834.
208. Lawrence RA, Lawrence RM. *Breastfeeding: A Guide for the Medical Profession.* 2016, 8th ed. Elsevier Philadelphia
209. Lebrão CW, Cruz MN, Silva MHD, Dutra LV, Cristiani C, Affonso Fonseca FL. Early Identification of IgA Anti-SARSCoV-2 in Milk of Mother With COVID-19 Infection. *J Hum Lact.* 2020, 36: 609-613.
210. Ledda A, Belcaro G, Dugall M, Feragalli B, Riva A, Togni S, Giacomelli L. Supplementation with high titer cranberry extract (Anthocran®) for the prevention of recurrent urinary tract infections in elderly men suffering from moderate prostatic hyperplasia: a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016, 20(24): 5205-5209.
211. Lee GY, Han SN. The role of vitamin E in immunity. *Nutrients* 2018, 10 (11): 1614.
212. Li X, Bi X, Wang S, Zhang Z, Li F, Zhao AZ. Therapeutic potential of  $\alpha$ -3 polyunsaturated fatty acids in human autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology* 2019, 10: 2241.
213. Liu P, Xu Y, Yin H, Wang J, Chen K, Li Y. Developmental toxicity research of ginsenoside Rb1 using a whole mouse embryo culture model. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology* 2005, 74(2): 207-209.
214. Liu P, Yin H, Xu Y, Zhang Z, Chen K, Li Y. Effects of ginsenoside Rg1 on postimplantation rat and mouse embryos cultured *in vitro*. *Toxicology in Vitro* 2006, 20(2): 234-238.

215. Liu W, Wang J, Li W, Zhou Z, Liu S, Rong Z. Clinical characteristics of 19 neonates born to mothers with COVID-19. *Front Med.* 2020, 14: 193-198.
216. Lordan, R, Rando HM. COVID-19 Review Consortium Casey S. Greene Dietary Supplements and Nutraceuticals under Investigation for COVID-19 Prevention and Treatment. *mSystems* 2021, 6 (3): 00122-21.
217. Louik C, Gardiner P, Kelley K, Mitchell AA. Use of herbal treatments in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2010, 202(5): 439. e1-439. e10.
218. Luo H, Tang Q-L, Shang Y-X, Liang S-B, Yang M, Robinson N, Can Chinese medicine be used for prevention of corona virus disease 2019 (COVID-19)? A review of historical classics, research evidence and current prevention programs. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 2020, 1–8.
219. Lupton JR. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. National Academy Press: Washington, DC, USA, 2002, 5: 589-768.
220. Ma H, Zhou T, Heianza Y, Qi L. Habitual use of vitamin D supplements and risk of coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a prospective study in UK Biobank. *Am J Clin Nutr* 2021, nqaa381.
221. Macdonald TT, Monteleone G. Immunity, inflammation, and allergy in the gut. *Science* 2005, 307: 1920–1925.
222. Madadi P, Shirazi F, Walter FG, Koren G. Establishing causality of CNS depression in breastfed infants following maternal codeine use. *Pediatr Drugs.* 2008, 10(6): 399-404.
223. Maggini S, Pierre A, Calder PC. Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients* 2018, 10(10): 1531.
224. Magrone T, Jirillo E. Disorders of innate immunity in human ageing and effects of nutraceutical administration. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2014,14(4): 272-282.
225. Magrone T, Jirillo E. Nutraceuticals in immunosenescence. In: Neves D. editor. *Anti-Ageing Nutrients: Evidence-Based Prevention of Age-Associated Diseases.* Oxford: Wiley Blackwell. 2015, 183–202.
226. Maijó M, Clements SJ, Ivory K, Nicoletti C, Carding SR. Nutrition, diet and immunosenescence. *Mech Ageing Dev.* 2014, 136-137: 116-128.
227. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of

- mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2020, 29: 100639.
228. Manal O, Alharthi, Raghad A, Alasmari, Rahaf I, Almatani, Rehab M, Alharthi, Suha A, Aljumaiei, Bashayr A, Alkuhayli, and Ahmed M. Kabe. Coronavirus disease 2019 and the natural agents: Is there a role for the primary care? *J Family Med Prim Care*. 2021, 10(3): 1134–1138.
229. Mane J, Pedrosa E, Loren V, Gassull MA, Espadaler J, Cune J, et al. A mixture of *Lactobacillus plantarum* CECT 7315 and CECT 7316 enhances systemic immunity in elderly subjects. A dose-response, double-blind, placebo-controlled, randomized pilot trial. *Nutr Hosp*. 2011, 26: 228-235.
230. Maret W, Sandstead HH. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *J Trace Elem Med Biol*. 2006, 20(1): 3-18.
231. Markowiak P, Slizewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients* 2017, 9: E1021.
232. Martín R, Langa S, Reviriego C, Jimenez E, Marin ML, Xaus J, Fernandez L, Rodriguez JM. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr*. 2003, 143: 754-758.
233. Matthews, A., Haas DM, O'Mathuna DP, Dowswell T. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, 9.
234. McClatchey AK, Shield A, Cheong LH, Ferguson SL, Cooper GM, Kyle GJ. Why does the need for medication become a barrier to breastfeeding? A narrative review. *Women and Birth*. 2018, 31(5): 362-366.
235. Melnik BC. Milk exosomal miRNAs: potential drivers of AMPK-to-mTORC1 switching in  $\beta$ -cell de-differentiation of type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab* 2019, 16: 85.
236. Mennella JA, Johnson A, Beauchamp GK. Garlic ingestion by pregnant women alters the odor of amniotic fluid. *Chemical Senses* 1995, 20(2): 207-209.
237. Menrad K. Market and marketing of functional food in Europe. *Journal of Food Engineering* 2003, 56(2): 181-188.
238. Meydani S, Meydani M, Blumberg J, Leka L, Siber G, Loszewski R. Vitamin E supplementation and *in vivo* immune response in healthy elderly subjects. A randomized controlled trial. *JAMA*. 1997, 277: 1380–1386.
239. Meydani SN, Leka LS, Fine BC, Dallal GE, Keusch GT, Singh MF, Hamer DH. Vitamin E and respiratory tract infections in elderly nursing home residents: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004, 292(7): 828–836.

240. Meydani SN, Lewis ED, Wu D. Perspective: Should Vitamin E Recommendations for Older Adults Be Increased? *Adv Nutr.* 2018, 9(5): 533-543.
241. Meydani SN, Wu D, Santos MS, Hayek MG. Antioxidants and immune response in aged persons: overview of present evidence. *Am J Clin Nutr* 1995, 62: 1462-1476.
242. Micronutrient Information Center Immunity in Depth. Erişim tarihi: 12 Mayıs 2021; Erişim: <http://lpi.oregonstate.edu/mic/health-disease/immunity>.
243. Milani GP, Macchi M, Guz-Mark A. Vitamin C in the Treatment of COVID-19. *Nutrients* 2021, 13(4): 1172.
244. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernández-Díaz S. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol.* 2011, 205(1): 51.e1-51.e8
245. Mocchegiani E, Romeo J, Malavolta M, Costarelli L, Giacconi R, Díaz LE. Zinc: dietary intake and impact of supplementation on immune function in elderly. *Age (Dordr)* 2013, 35(3): 839–860.
246. Moghaddam A, Heller RA, Sun Q, Seelig J, Cherkezov A, Seibert L. Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. *Nutrients* 2020, 12(7): 2098.
247. Monto A, Ullman B. Acute respiratory illness in an American community: The Tecumseh study. *JAMA.* 1974, 227: 164–169.
248. Morgan SL, Weinsier RL. *Fundamentals of clinical nutrition*, Mosby, St. Louis 1998, 3.
249. National Institute of Health. Dietary Supplement Health and Education Act of 1994. Published 1994. Erişim tarihi: 12 Mayıs 2021. Erişim: [https://ods.od.nih.gov/About/DSHEA\\_Wording.aspx](https://ods.od.nih.gov/About/DSHEA_Wording.aspx).
250. Natural Medicines. <https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/?referer=sp00kee21>
251. Navarro-Perán E, Cabezas-Herrera J, Garci-Canovas F, Durrant MC, thorneley RNF, Rodriguez-Lopez JP. The antifolate activity of tea catechins. *Cancer Research*, 2005, 65(6): 2059-2064.
252. Navarro-Tapia E, Sebastiani G, Sailer S, Toledano LA, Serra-Delgado M, García-Algar Ó, Andreu-Fernández V. Probiotic Supplementation During the Perinatal and Infant Period: Effects on Gut Dysbiosis and Disease. *Nutrients.* 2020, 12(8): 2243.

253. Netting MJ, Middleton PF, Makrides M. Does maternal diet during pregnancy and lactation affect outcomes in offspring? A systematic review of food-based approaches. *Nutrition* 2014, 30(11): 1225-1241.
254. Newton ER, Hale TW. Drugs in breast milk. *Clin Obs Gynecol.* 2015, 58: 868-884.
255. Nordeng H, Havnen G, Spigset O. Drug use and breastfeeding. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2012, 132(9): 1089-1093.
256. Organization of Teratology Information Specialists (OTIS). *MotherToBaby.* Ginger. OTIS; 2017, 2.
257. Orhan İE, Uludağ MO, Süntar İ, Şahan D, Bulut S, Mancak Karakuş M, Türkcanoğlu EG. *Eczacılar için Covid-19 Rehberi, Tüm Eczacı İşverenler Sendikası, Ankara, Türkiye, 2020.*
258. Orief YI, Farghaly NF, Ibrahim MIA. Use of herbal medicines among pregnant women attending family health centers in Alexandria. *Middle East Fertil Soc J* 2014, 19(1): 42-50.
259. Orme ML, Lewis PJ, Deswiet M, Serlin MJ, Sibeon R, Baty JD. May mothers given warfarin breast-feed their infants? *Br Med J.* 1977, 1: 1564-1565.
260. Osterholm MT, Hedberg CW. Epidemiologic principles, *Epidemiology of Infectious Disease.* In, Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ eds: *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier, Saunders 2015, 146-158.
261. Ostrovsky DA. Cranberry Capsules do not Appear to Reduce Bacteriuria and Pyuria in Elderly Women Residing in Nursing Homes. *Explore (NY).* 2017, 13(3): 226-227.
262. Ota E. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 (2).
263. Öztürk G, Akbulut KG, Güney Ş. Melatonin, aging, and COVID-19: Could melatonin be beneficial for COVID-19 treatment in the elderly? *Turk J Med Sci.* 2020, 50(6): 1504-1512.
264. Pace RM, Williams JE, Järvinen KM, Belfort MB, Pace CD, Lackey KA. COVID-19 and human milk: SARS-CoV-2, antibodies, and neutralizing capacity. in *Milk Produced by Women with COVID-19.* *mBio.* 2021, 12(1): e03192-20.
265. Pae M, Meydani SN, Wu D. The role of nutrition in enhancing immunity in aging. *Aging Dis.* 2012, 3(1): 91-129.
266. Pae M, Wu D. Nutritional modulation of age-related changes in the immune system and risk of infection. *Nutr Res.* 2017, 41: 14-35.



267. Patel KP, Vunnam SR, Patel PA, Krill KL, Korbitz PM, Gallagher JP, Suh JE, Vunnam RR. Transmission of SARS-CoV-2: an update of current literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020, 39: 2005-2011.
268. Pawelec G. Does the human immune system ever really become “senescent”? *F1000Research*. 2017, 6: 1323.
269. Pawelec G. Hallmarks of human "immunosenesescence": adaptation or dysregulation? *Immun Ageing*. 2012, 9(1): 15.
270. Pecora F, Persico F, Argentiero A, Neglia C, Esposit S. The Role of Micronutrients in Support of the Immune Response against Viral Infections *Nutrients* 2020, 12: 3198.
271. Penfield CA, Brubaker SG, Limaye MA. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in placental and fetal membrane samples. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020, 2: 100133.
272. Perri D, Dugoua JJ, Mills E, Koren G. Safety and efficacy of echinacea (*Echinacea augustifolia*, *E. purpurea* and *E. pallida*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol*. 2006, 13: e262-267.
273. Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Van Huffel C, Du X, Birdwell D, Alejos E, Silva M, Galanos C. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in *Tlr4* gene. *Science* 1998, 282: 2085–2088.
274. Pongrojapaw D, Somprasit C, Chanthasenanont A. A randomized comparison of ginger and dimenhydrinate in the treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *J Med Assoc Thai* 2007, 90(9): 1703-1709.
275. Portnoi G, Chng L-A, Karimi-Tabesh L, Koren G, Tan MP, Einarson A. Prospective comparative study of the safety and effectiveness of ginger for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003, 189(5): 1374-1377.
276. Prasad AS, Beck FW, Bao B, Fitzgerald JT, Snell DC, Steinberg JD, Cardozo LJ. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am J Clin Nutr*. 2007, 85(3): 837-844.
277. Prasad AS. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009, 12(6), 646-652.
278. Prentice S. They are what you eat: Can nutritional factors during gestation and early infancy modulate the neonatal immune response? *Front. Immunol*. 2017, 8: 1641.
279. Quigley MA, Kelly YJ, Sacker A. Breastfeeding and hospitalization for diarrheal and respiratory infection in the United Kingdom Millennium Cohort Study. *Pediatrics*. 2007, 110: 837-842.

280. Rahman AA, Sulaiman SA, Ahmad Z, Salleh H, Daud WN. Women's attitude and sociodemographic characteristics influencing usage of herbal medicines during pregnancy in tumpat district, Kelantan in Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2009, 40(2): 330-337
281. Rääkkönen K, Seckl, JR, Heinonen K, Feldt K, Jones A, Pesonen A-K, Strandberg TE, Kajantie E. Maternal prenatal licorice consumption alters hypothalamic–pituitary–adrenocortical axis function in children. *Psychoneuroendocrinology*, 2010, 35(10): 1587-1593.
282. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet* 2012, 379: 1256–1268.
283. Razzaque MS. COVID-19 pandemic: Can zinc supplementation provide an additional shield against the infection?. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021, 19: 1371-1378.
284. Rondanelli M, Miccono A, Lamburghini S, Avanzato I, Riva A, Allegrini P. Self-Care for Common Colds: The Pivotal Role of Vitamin D, Vitamin C, Zinc, and Echinacea in Three Main Immune Interactive Clusters (Physical Barriers, Innate and Adaptive Immunity) Involved during an Episode of Common Colds-Practical Advice on Dosages and on the Time to Take These Nutrients/Botanicals in order to Prevent or Treat Common Colds. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018, 29: 5813095.
285. Roschek B Jr, Fink RC, McMichael MD, Li D, Alberte RS. Elderberry flavonoids bind to and prevent H1N1 infection *in vitro*. *Phytochemistry* 2009, 70(10): 1255-1261.
286. Rosti L, Nardini A, Bettinelli ME, Rosti D. Toxic effects of a herbal tea mixture in two newborns. *Acta Paediatr*. 1994, 83: 683.
287. Roth DE, Leung M, Mesfin E, Qamar H, Watterworth J, Papp E. Vitamin D supplementation during pregnancy: state of the evidence from a systematic review of randomised trials. *BMJ* 2017, 359.
288. Royal College of Paediatrics and Child Health. COVID-19- guidance for paediatric services. RCPCH. London. Erişim: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/generated-pdf/document/COVID-19---guidance-for-paediatric-services.pdf>. Erişim Mayıs 2020
289. Rudloff S, Kunz C. Milk oligosaccharides and metabolism in infants. *Adv Nutr*. 2012, 3: 398S-405S.
290. Russell R, et al. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. A Report of the Panel on Micronutrients, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and of Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes Food and Nutrition Board Institute of Medicine, 2001.

291. Sahebnaasagh A, Saghafi F, Avan R, Khoshivi A, Khataminia M, Safdari M, Habtemariam S, Ghaleno HR, Nabavi SM. The prophylaxis and treatment potential of supplements for COVID-19. *Eur J Pharmacol* 2020, 887: 173530.
292. Salvatore CM, Han JY, Acker KP, Tiwari P, Jin J, Brandler M. Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020, S2352-4642(20)30235-2.
293. Schmidt DR, Sobota AE. An examination of the anti-adherence activity of cranberry juice on urinary and nonurinary bacterial isolates. *Microbios*. 1988, 55(224-225): 173-181.
294. Schmoranz F, Fuchs N, Markolin G, Carlin E, Sakr L, Sommeregger U. Influence of a complex micronutrient supplement on the immune status of elderly individuals. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2009, 79: 308–318.
295. Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Molecular Nutrition & Food Research* 2011, 55(1): 96–108.
296. Schwartz DA, Graham AL. Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses*. 2020, 12(2): E194.
297. Scime NV, Patten SB, Tough SC, Chaput KH. Maternal chronic disease and breastfeeding outcomes: a Canadian population-based study. *J Matern Neonatal Med*. 2020, 1-8.
298. Senthilkumaran S, Balamurugan N, Vohra R, Thirumalaikolundusubramanian P. Paradise nut paradox: alopecia due to selenosis from a nutritional therapy. *Int J Trichology*. 2012, 4(4): 283-284.
299. Shah M, Woo HG. Molecular Perspectives of SARS-CoV-2: Pathology, Immune Evasion, and Therapeutic Interventions. *Molecules Cells* 2021, 44(6): 408-421.
300. Shin S, Jang JY, Park D, Yon JM, Baek IJ, Hwang BY. Korean red ginseng extract does not cause embryo-fetal death or abnormalities in mice. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2010, 89(1): 78-85.
301. Shord SS, Shah K, Lukose A. Drug-Botanical Interactions: A Review of the Laboratory, Animal, and Human Data for 8 Common Botanicals. *Integr Cancer Ther* 2009, 8(3): 208-227.
302. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, Hiesmayr M, Mayer K, Szczeklik W, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019, 38: 48e79.

303. Smith C, Crowther C, Willson K, Hotham N, McMillian V. A randomized controlled trial of ginger to treat nausea and vomiting in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 2004, 103(4): 639-645.
304. Spanhaak S, Havenaar R, Schaafsma G. The effect of consumption of milk fermented by *Lactobacillus casei* strain Shirota on the intestinal microflora and immune parameters in humans. *European Journal of Clinical Nutrition* 1998, 52(12): 899–907.
305. Steinbrenner H, Speckmann B, Pinto A, Sies H. High selenium intake and increased diabetes risk: experimental evidence for interplay between selenium and carbohydrate metabolism. *J Clin Biochem Nutr.* 2011, 48(1): 40-45.
306. Stinson LF, Sindi ASM, Cheema AS, Lai CT, Wlodek ME, Payne MS, Geddes DT. The human milk microbiome: who, what, when, where, why, and how? *Nutr Rev.* 2021, 79(5): 529-543.
307. Strandberg TE, et al., Birth outcome in relation to licorice consumption during pregnancy. *American Journal of Epidemiology*, 2001, 153(11): 1085-1088.
308. Strandberg TE, Andersson S, Järvenpää A-L, McKeigue PM. Preterm birth and licorice consumption during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2002, 156(9): 803-805.
309. Strömquist M, Falk P, Bergström S, Hansson L, Lönnerdal B, Normark S, Hernell O. Human milk kappa-casein and inhibition of *Helicobacter pylori* adhesion to human gastric mucosa. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995, 21: 288-296.
310. Suardi C, Cazzaniga E, Graci S, Dongo D, Palestini P. Link between Viral Infections, Immune System, Inflammation and Diet. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18: 2455.
311. Svanborg C, Agerstam H, Aronson A, Bjerkvig R, Düringer C, Fischer W, Gustasson L, Hallgren O, Leijonhuvud I, Linse S, Svensson M. HAMLET kills tumor cells by an apoptosis-like mechanism--cellular, molecular, and therapeutic aspects. *Adv Cancer Res.* 2003, 88: 1-29
312. Şimşek Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci.* 2020, 50(SI-1): 611-619.
313. Tam PCK, Ly KM, Kernich ML, Spurrier N, Lawrence D, Gordon DL, Tucker EC. Detectable severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in human breast milk of a mildly symptomatic patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020, ciaa673
314. Tanaka S, Nemoto Y, Takei Y, Morikawa R, Oshima S, Nagaishi T, Okamoto R, R, Tsuchiya K, Nakamura t, Stutte S, Watanabe M. High-fat diet-derived free fatty acids

impair the intestinal immune system and increase sensitivity to intestinal epithelial damage. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020, 522: 971–977.

315. Thirumdas R, Kothakota A, Pandiselvam R, Bahrami A, Barba FJ. Role of food nutrients and supplementation in fighting against viral infections and boosting immunity: A review. *Trends in Food Science & Technology* 2021, 110: 66–77.
316. Tiralongo E, Wee SS, Lea RA. Elderberry supplementation reduces cold duration and symptoms in air-travellers: A randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial. *Nutrients* 2016, 8: 182.
317. Trivedi M, Faridi MMA, Aggarwal A, Madhu SV, Malhotra RK. Oral Vitamin D Supplementation to Mothers During Lactation-Effect of 25(OH)D Concentration on Exclusively Breastfed Infants at 6 Months of Age: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Breastfeed Med.* 2020, 15(4): 237-245.
318. Trottier C, Colombo M, Mann KK, Miller WH, Ward BJ. Retinoids inhibit measles virus through a type I IFN-dependent bystander effect. *The FASEB Journal* 2009, 23(9): 3203–3212.
319. Türkiye Diyetisyenler Derneği. COVID-19 Beslenme Önerileri. Erişim: <http://www.tdd.org.tr/index.php/duyurular/69-covid-19-beslenme-onerileri>. Erişim tarihi: 23.07.2020.
320. Valle C, Martin B, Touret F, Shannon A, Canard B, Guillemot J-C, Coutard B, Decroly E. Drugs against SARS-CoV-2: what do we know about their mode of action? *Rev Med Virol.* 2020, e2143.
321. Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L, Abilova V, Pyshnik G, Spasojevic T, Korinteli I, Raka L, Goossens H. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *Lancet Infect Dis.* 2014, 14(5): 381-7.
322. Viljoen E, Visser J, Koen N, Musekiwa A. A systematic review and meta-analysis of the effect and safety of ginger in the treatment of pregnancy-associated nausea and vomiting. *Nutrition Journal* 2014. 13(1): 1-14.
323. Vimalleswaran K, Forouhi NG, Khunti K. Vitamin D and Covid-19. *BMJ* 2021, 372: n544.
324. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr* 2019, 38: 10e47.

325. Vutyavanich T, Kraissarin T, Ruangsri RA. Ginger for nausea and vomiting in pregnancy:: Randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *Obstetrics & Gynecology* 2001, 97(4): 577-582.
326. Wasowicz W, Gromadzinska J, Szram K, Rydzynski K, Cieslak J, Pietrzak Z. Selenium, zinc, and copper concentrations in the blood and milk of lactating women. *Biol Trace Elem Res.* 2001, 79(3): 221-233.
327. Watson RR, Prabhala RH, Plezia PM, Alberts DS. Effect of beta-carotene on lymphocyte subpopulations in elderly humans: evidence for a dose-response relationship. *Am J Clin Nutr.* 1991, 53(1): 90-94.
328. Wertheimer AM, Bennett MS, Park B, Uhrlaub JL, Martinez C, Pulko V, et al. . Aging and cytomegalovirus infection differentially and jointly affect distinct circulating T cell subsets in humans. *J Immunol.* 2014, 192: 2143–2155.
329. WHO (Seasonal) Fact Sheet. Erişim tarihi: 12 Mayıs 2021. Erişim: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>
330. WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean. Nutrition advice for adults during the COVID-19 outbreak. Erişim: <http://www.emro.who.int/nutrition/nutrition-infocus/nutritionadvice-for-adults-during-the-covid-19-outbreak.html>. Erişim tarihi: 23 Temmuz 2020.
331. WHO. Breastfeeding and COVID-19 Erişim: [https://www.who.int/docs/default-source/maternal-health/faqs-breastfeeding-and-covid-19.pdf?sfvrsn=d839e6c0\\_1](https://www.who.int/docs/default-source/maternal-health/faqs-breastfeeding-and-covid-19.pdf?sfvrsn=d839e6c0_1). Son erişim: 30 Nisan 2020
332. WHO. Breastfeeding. Erişim: [https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_1)
333. WHO. Comprehensive implementation plan on maternal infant and young child nutrition. Geneva. 2014.
334. WHO. Global Nutrition Targets 2025 Erişim: [https://www.who.int/nutrition/publications/globaltargets2025\\_policybrief\\_breastfeeding/en](https://www.who.int/nutrition/publications/globaltargets2025_policybrief_breastfeeding/en)
335. WHO. Marketing of breast-milk substitutes: national implementation of the international code, status report 2020. Geneva, 2020.
336. WHO. UNICEF. Global Nutrition Target 2025:Breastfeeding Policy Brief; 2012.
337. WHO. UNICEF. Global Strategy for Infant and Young Child Feeding; 2003.
338. Williams J, Namazova-Baranova L, Weber M, Vural M, Mestrovic J, Breda J, Berdzuli N. The Importance of Continuing Breastfeeding during Coronavirus Disease-2019: In

Support of the World Health Organization Statement on Breastfeeding during the Pandemic. *J Pediatr.* 2020, 223: 234-236.

339. Wing EJ, Magee DM, Barczynski LK. Acute starvation in mice reduces the number of T-cells and suppresses the development of T-cell-mediated immunity. *Immunology* 1988, 63: 677–682.
340. Winther KH, Rayman MP, Bonnema SJ, Hegedüs L. Selenium in thyroid disorders - essential knowledge for clinicians. *Nat Rev Endocrinol.* 2020, 16(3): 165-176.
341. Wu D, Lewis ED, Pae M, Meydani SN. Nutritional Modulation of Immune Function: Analysis of Evidence, Mechanisms, and Clinical Relevance. *Front. Immunol.* 2019, 9: 3160.
342. Wu Y, Liu C, Dong L, Zhang C, Chen Y, Liu J, Zhang C, Duan C, Zhang H, Mol BW, Dennis C-L, Yin T, Yang J, Huang H. Coronavirus disease 2019 among pregnant Chinese women: Case series data on the safety of vaginal birth and breastfeeding. *BJOG.* 2020, 127: 1109-1115
343. Yalçın SS (ed). *Emzirme Danışmanlığı Eğitimci Kitabı*. Ankara; T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Çocuk ve Ergen Sağlığı Dairesi Başkanlığı yayınları. Başak Matbaacılık; 2018.
344. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020, 81(1): e13-e20.
345. Yılmaz O. Poliklinikte ayaktan başvuran hastaların beslenme içeriği yeterli mi?. 11. Akademik Geriatri Kongresi Sözlü Bildiri. 19-23 Nisan 2018, Calista Kongre Merkezi, Antalya, Türkiye.
346. Yoshikawa T. Epidemiology and unique aspects of aging and infectious diseases. *Clin. Infect. Dis.* 2000, 30: 931–933.
347. Yousefifard M, Zali A, Ali KM, Neishaboori AM, Zarghi A, Hosseini M, Safari S. Antiviral therapy in management of COVID-19: A systematic review on current evidence. *Arch Acad Emerg Med.* 2020, 8(1): e45.
348. Yu Y, Li Y, Hu Y, Li B, Xu J. Breastfed 13 month-old infant of a mother with COVID-19 pneumonia: a case report. *Int Breastfeed J.* 2020, 15: 68.
349. Zhang J, Taylor EW, Bennett K, Saad R, Rayman MP. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *Am J Clin Nutr.* 2020, 111(6): 1297-1299.
350. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review. *J Med Virol* 2020, 92: 479–90.

351. Zhou X, Ye, Q. Cellular Immune Response to COVID-19 and Potential Immune Modulators. *Frontiers in Immunology* 2021, 12: 646333.
352. Ziaei S, Hantoshzadeh S, Rezasoltani P, Lamyian M. The effect of garlic tablet on plasma lipids and platelet aggregation in nulliparous pregnant at high risk of preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001, 99(2): 201-206.
353. Zittermann A, Pilz S, Hoffmann H, Marz W. Vitamin D and airway infections: a European perspective. *Eur J Med Res.* 2016, 21: 14.
354. Zwelling E. A Challenging Time in the History of Lamaze International: An Interview With Francine Nichols. *The Journal of Perinatal Education* 2006, 15(4): 10-17.