

SARS-CoV-2 Tedavisinde Yüksek Doz İntravenöz C Vitamini Kullanımı Güvenli midir?

Is the Use of High-Dose Intravenous Vitamin C Safe in the Treatment of SARS-CoV-2?

Abdurrahim Koçyiğit^{1,2}

¹Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya, İstanbul, Türkiye

²Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi, Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp İleri araştırmalar ve Uygulama merkezi (GETAMER), İstanbul, Türkiye

ÖZ

2019 sonlarında Çin'de ortaya çıkan Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) hastalığı, pandemiye neden olan çok önemli bir halk sağlığı sorunudur. Virüsün, SARS-CoV ve SARS ile ilgili, yarası koronavirüsleriyle aynı türlerde, beta-koronavirüs ailesinin bir üyesi olduğu tespit edilmiştir. Bulgular, SARS-CoV-2'nin kişiden kişiye damlacık veya temas yoluyla bulaşabileceğini ve bulaşıcılığının SARS-CoV'den daha fazla olduğunu göstermektedir. SARS-CoV-2 akut geçen bir hastalık olmakla birlikte, yaşlılarda ve eşlik eden hipertansiyon gibi kronik hastalığı olanlarda daha ölümcül olabilmekte, mortalite oranı % 2-3 dolayında seyretmektedir. Hastalıkla birlikte görülen Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) en önemli ölüm nedenidir. Hastalıkta, sitokin fırtınasına bağlı artmış enflamasyon ve oksidatif stres, hücresel hasar ve organ yetmezliği, ölüme yol açan ARDS'nin ayırt edici özelliğidir. Hastalarda hayat kurtarmak için hızlı, erişilebilir, etkili ve güvenli tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bununla birlikte, SARS-CoV-2 hastalığının önlenmesi veya kesin tedavisi için geliştirilmiş bir aşı veya ilaç henüz bulunamamıştır. Hastalığın tedavisine yardımcı olabilecek geniş spektrumlu antiviral veya antimalaryal ilaçlar yanında, antiviral veya antioksidan etkisinden yararlanılmak üzere, yüksek doz intravenöz (i.v.) C vitamini (CV) kullanımı da önerilmektedir. Ancak, yüksek doz i.v. CV uygulaması, doza bağımlı olarak antioksidan etkiden ziyade, pro-oksidan etki ile ciddi oksidatif stres artışına neden olabilmektedir. Hastalarda görülen şiddetli enflamasyon ve yüksek doz CV'nin neden olduğu oksidatif stres, kümülatif olarak, antiviral etki yanında dokularda ciddi enflamasyon artışına oksidatif hasara neden olabilmektedir. Bu derlemede SARS-CoV-2 tedavisi için önerilen yüksek doz i.v. CV'nin pro-oksidan fonksiyonu, antiviral etkinliği ve doza bağımlı istenmeyen olası sonuçları literatür ışığında tartışılacaktır.

Anahtar Sözcükler: SARS-CoV-2 Tedavisi, Vitamin C, İntravenöz, Pro-oksidan, Antioksidan

ABSTRACT

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) disease which occurred in China in late 2019, caused pandemic is an important public health problem. The virus has been found to be a member of the beta-Coronavirus family of the same species as the SARS-CoV and SARS-related bat CoV's. The way it spreads indicates that SARS-CoV-2 can be transmitted from person to person and be more contagious than SARS-CoV. In general, SARS-CoV-2 is an acute disease, but it can be fatal and its mortality is around 2-3%. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is the most important cause of death. Due to cytokines storm, hyperinflammation is a distinctive feature of ARDS, leading to cellular injury, organ failure and death. A fast, accessible, effective and safe treatment is required to save lives and reduce spreading. But, there is still no vaccine or drug developed for the prevention or definitive treatment of SARS-CoV-2. In addition to broad-spectrum antivirals and some other substances for the treatment of the disease, high-dose intravenous (i.v.) vitamin C (VC) is also recommended to take advantage of the antiviral and antioxidant effect. However, it has a pro-oxidant effect rather than an antioxidant. The cumulative effect of oxidative stress caused by inflammation and VC, besides the antiviral effect, can cause serious inflammation and oxidative damage to the tissues. In this review, the function, antiviral efficacy and possible negative consequences of high dose i.v. VC recommended for SARS-CoV2 treatment will be discussed in the light of the literature.

Keywords: SARS-CoV-2 Treatment, Vitamin C, Intravenous, Pro-oxidant, Antioxidant

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Abdurrahim Koçyiğit, Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya, İstanbul, Türkiye
E-posta: abdurrahimkocyiigit@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-2335-412X

Atıf: Koçyiğit A. SARS-CoV-2 Tedavisinde Yüksek Doz İntravenöz C Vitamini Kullanımı Güvenli midir? Bezmi Alem Science.

©Telif Hakkı 2020 Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi
Bezmi Alem Science, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Geliş Tarihi/Received: 02.05.2020
Kabul Tarihi/Accepted: 11.06.2020

Giriş

Koronavirüsler (CoV), soğuk algınlığından, Orta Doğu Solunum Sendromu-Koronavirüs (MERS-CoV) ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs (SARS-CoV) gibi daha ciddi hastalıklara kadar çeşitli hastalıklara neden olan, tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir(1). 2019 yılında Çin'in Hubei eyaletinin Vuhan şehrinde ilk kez ortaya çıkan ve tüm dünyaya yayılarak pandemiye yol açan hastalık etkeni virus, SARS-CoV ve MERS-CoV'un da içinde bulunduğu beta-Korona virüs cinsi Sarbecovirus alt cinsinde yer almakta olup, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır(2). Enfeksiyon mekanizması, virüsün, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'nin (ACE-2) membrana bağlı formuna bağlanması ve kompleksin konakçı hücre tarafından hücre içerisine alınarak çoğalmasındır(3). SARS-CoV-2'ye maruziyetten semptomların başlamasına kadar olan süre (inkübasyon süresi) ortalama 2 ile 14 gündür. SARS-CoV-2 enfeksiyonu teyit edilmiş birçok insanda ateş, öksürük, nefes darlığı semptomlarıyla, ciddi akut solunum hastalığına neden olmaktadır. SARS-CoV-2'nin etkili olduğu organ akciğer olup, virüs solunum yolu ile akciğere kadar gidip, akciğerde alveollerin hücre yüzeyinde bulunan ACE-2 reseptörlerine bağlanarak, hücre içerisine girmekte ve hücre içerisinde çoğalarak hücreleri hasara uğratmakta, ciddi enflamasyona neden olmaktadır. Virüsün neden olduğu akut enflamasyon ölümcül olabilen Akut Solunum Sıkıntısı Sendromuna (ARDS) yol açabilmektedir (3). Hastalıkta, sitokin fırtınasına bağlı olarak, akciğerlerde nötrofil infiltrasyon, immün süpresyon, şiddetli hipoksemi, ve hiperferritinemi eşlik etmektedir(4). Enflamasyonun indüklediği ve solunum patlaması (Respiratory Burst) olarak bilinen mekanizmayla serbest oksijen türlerinin (ROS) hızlı üretimi, önemli ölçüde oksidatif stres, hücre hasarı, organ yetmezliği ve ölüme neden olan ARDS'un temel karakteristiğidir(5). Virüs, yaşlılarda ile hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi kronik hastalığı olanlarda daha mortal seyretmekte olup, mortalite oranı %2-3 civarındadır(6).

Halen, SARS-CoV-2 ye özgü bir ilaç geliştirilememiştir. Zira virüsler çoğalmaları için bakteriler ve fungusların aksine normal hücresel metabolik yolları kullandıklarından, hücrelere zarar vermeden antiviral etkinlik gösteren bir ilaç tasarımı oldukça zordur(7). Bu nedenle, diğer virüslerde olduğu gibi, geniş spektrumlu antiviral ilaçlar yanında, semptomatik destekleyici tedaviler ile hastalık tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Destekleyici tedavide kullanılanlardan biri de yüksek doz intravenöz (i.v.) C vitamini (CV) kullanımınıdır.

Normalde CV, elektron verme ve reaktif oksijen türlerini (ROS) temizleme kabiliyetine sahip güçlü bir antioksidan vitamindir(8). Bununla birlikte, farmakolojik yüksek dozlarda demir ve bakır gibi geçiş metallerinin varlığında pro-oksidan etki göstermektedirler(9). Aslında, yüksek doz CV'nin pro-oksidan etki ile kanser hücrelerinin DNA'larında hasar oluşturarak ölümüne neden olduğu, dolayısı ile anti-kanser ilaç olarak kullanılabilirliği birçok çalışma ile gösterilmiştir(10). Antiviral tedavide ise yüksek doz CV'nin hem antioksidan hem de pro-oksidan etkisinden yararlanılmak istenilmiştir.

Bazı araştırmacılar pro-oksidan etki ile virüsün öldürülebilmesi için yüksek doz i.v. CV kullanımını önerirken (11, 12), bazı araştırmacılar enfeksiyon ve enflamasyonun neden olduğu artmış ROS üretimine bağlı hasarın önlenmesi için antioksidan olarak yüksek doz i.v. CV kullanımını önermektedirler(13-15). Kısacası, hastalığın tedavisinde hem virüsün öldürülebilmesi için pro-oksidan olarak, hem de oluşan oksidatif hasarı ortadan kaldırmak için antioksidan olarak, farmakolojik i.v. yüksek doz CV önerilmektedir. Halbuki, yüksek doz i.v. CV kullanımı durumunda, doza bağımlı olarak, CV'nin antioksidan değil de pro-oksidan etki ile artan ROS ve hastalığa bağlı enflamasyonun neden olduğu artmış oksidatif stresin kümülatif etkisi, antiviral etki yanında, organizmada ciddi enflamasyon ve oksidatif hasara neden olabilmektedir. Bu derleme ile literatür ışığında CV'nin yapısı, fizyolojik fonksiyonları ve farmakolojik yüksek dozlarda CV'nin SARS-CoV-2 tedavisinde kullanımı ve olası patolojik sonuçları tartışılacaktır.

Bulgular

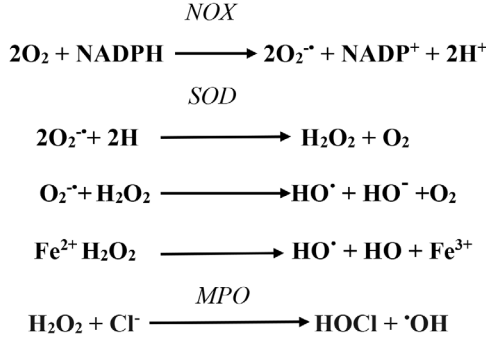
C Vitaminin Moleküler ve Biyokimyasal Özellikleri

Askorbik asit olarak bilinen CV bir monosakkarit türevi olup, glukoza ve diğer altı karbonlu monosakkaritlere benzer bir yapıya sahiptir. Çoğu organizmada sentezlenebilmesine rağmen, L-askorbik asit biyosentezinin son basamağını katalize eden L-gulono-g-lakton oksidaz enzim eksikliği nedeniyle insanda sentezlenemeyen çok önemli bir vitamindir (16). CV ağızdan alındığında, plazma ve doku konsantrasyonları sağlıklı insanlarda emilim, doku birikimi, renal atılım ve yeniden emilim olmak üzere en az 4 mekanizma ile sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Oral yolla alındığında doza bağımlı olarak emilim azalmaktadır ve ulaşılabilecek maksimum plazma CV konsantrasyonu 250 µmol/L kadardır. Aksine, askorbik asit i.v. enjekte edildiğinde veya i.v. infüzyon ile verildiğinde, farmakolojik CV konsantrasyonları 25-30 mmol/L seviyelerine (100 kat) çıkarılabilir(17).

2.2. SARS-CoV-2 Hastalığının Fizyopatolojik Özellikleri

SARS-CoV-2 hastalığı ile ilgili bugüne kadar biriken kanıtlar göstermiştir ki, kliniği ciddi seyreden hastalarda Sitokin Fırtınası Sendromu'na bağlı hiperenflamasyon oldukça yaygındır ve ARDS en önemli mortalite nedenidir(4). Virüs akciğer hücrelerini enfekte ettiğinde, virüse karşı hava yolunda bulunan epitel hücre ve alveolar makrofajların aktivasyonu sonucu, tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α), interlökin-6 (IL-6), interferon gamma (IFN-γ) ve ayrıca, interlökin-8 (IL-8), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), makrofaj enflamatuvar protein 2 (MIP-2) gibi kemotaktik kemokinler salgınlamaktadır(18). Enflamasyonun erken cevabı olarak, makrofaj hücrelerinin akciğere girişi ve enflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımı sonucu sitokin fırtınası olarak bilinen anormal kalıcı bir kaskada neden olabilirler(19). Sitokin fırtınası ile birlikte kemokinlerin, ROS ve pıhtılaşma faktörlerinin salınmasını içeren enflamatuvar araçları, sürekli olarak uyarılan sinyal iletimi ile ilişkilidir(20). NADPH oksidaz (NOX) viral enfeksiyonun patogeneğinde bir süperoksit/ROS kaynağı olan ve solunum patlamasını başlatan önemli bir enzim olup, hedef, patojeni ortadan kaldırmaktır(21). Reaksiyon

sonucu oluşan süperoksit radikalinden ($O_2^{\bullet-}$), süperoksit dismutaz (SOD) katalizörlüğünde sitotoksik bir molekül olan hidrojen peroksit (H_2O_2) sentez edilir. H_2O_2 ile O_2^- reaksiyonu (Heber-Weiss reaksiyonu) veya H_2O_2 ile Fe^{2+} reaksiyonu (Fenton reaksiyonu) sonucu en toksik radikal olan hidroksil radikali (HO^{\bullet}), H_2O_2 ile klorür (Cl^-) myeloperoksidaz (MPO) enzimi katalizörlüğünde reaksiyonu sonucu çamaşır suyu olarak bilinen hipokloröz asit ($HOCl$) üretilmektedir (22).



Enfeksiyon ile birlikte uyarılan solunumsal patlamaya üretilen ROS'un hedefi, mikroorganizmayı öldürmek olmakla birlikte, aşırı ve uzun süreli ROS artışı akciğer hücre hasarına ve kansere kadar giden çeşitli kronik hastalıklara neden olabilmektedir(23).

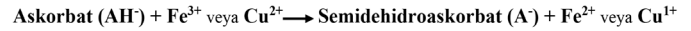
SARS-CoV-2 enfeksiyonun en önemli laboratuvar bulgularından biri de sitokin fırtınası ile birlikte serum ferritin seviyelerindeki aşırı artıştır. Normalde 200 ng/mL altında seyreden serum ferritin düzeyleri 500 ng/mL den binlere kadar giden seviyelere yükselebilmektedir(24, 25).

SARS-CoV-2 Hastalığının Tedavisinde C Vitamini Kullanımı

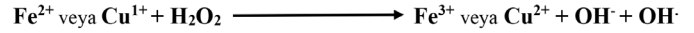
Hastalığın tedavisi için kesin bir ilaç bulunamamış olmakla birlikte, semptomatik ve destekleyici tedavi yaklaşımlarından biri de farmakolojik yüksek dozlarda i.v. yolla 2-3 gr. ile 60-90 gr. düzeylerine kadar çıkan dozlarda i.v. CV uygulanmasıdır. Hastalığın farmakolojik dozlarda CV ile tedavisini savunan araştırmacılar iki farklı yaklaşım söz konusudur. Birinci yaklaşım, i.v. yüksek doz CV'nin serbest demir ve bakır gibi geçiş metallere varlığında pro-oksidan etki ile ROS üretimine neden olması ve yüksek ROS düzeylerinin virüs genomunda, proteinlerinde ve lipit yapılarında oksidatif hasar oluşturarak antiviral etki göstermesidir. Nitekim, yüksek doz CV'nin farklı virüsler için antiviral etkinliğini gösteren çalışmalar bildirilmiştir(26, 27). Cheng ve ark(28), yaptıkları in vitro bir çalışma ile farmakolojik dozlarda CV'nin hücre dışı sıvıda ROS üretimini artırarak, sadece izole influenza virüsleri değil, aynı zamanda normal insan bronşiyal epitel hücreleri içerisindeki virüsleri de öldürdüğünü göstermişlerdir. Adnan Erol (27), i.v. yüksek doz CV'nin (milimolar seviyelerde) pro-oksidan etki ile SARS-COV-2 antiviral etki gösterebileceğinden tedavide kullanılması gerektiğini bildirmiştir. İkinci yaklaşım ise, hastalarda gelişen hiperenflamasyon bağlı olarak oluşan oksidatif hasarın önlenmesi amacıyla, yine yüksek doz CV'nin

antioksidan etkisinden yararlanmaktır. Bu yaklaşımı savunan araştırmacılar Cheng ve ark (13) SARS-CoV-2 hastalığında sitokin fırtınasına bağlı olarak gelişen hiperenflamasyon sonucu üretilen ROS'un oluşturacağı oksidatif hasarın önlenmesi için güçlü bir antioksidan olan CV'nin farmakolojik dozlarından yararlanmak gerektiğini bildirmişlerdir. Boretti ve ark (15), SARS-CoV-2 tedavisinde i.v. yoldan CV kullanımının sitokin fırtınasını durdurmada etkili olabileceğini savunmuştur.

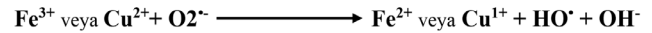
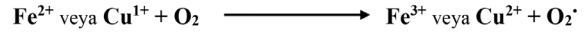
Fizyolojik düzeylerde CV, direk etki ile iki elektron vererek, biyolojik sıvılarda ROS ve reaktif azot türlerini (RNS) temizleme potansiyeline sahip suda çözünebilir güçlü bir antioksidan olarak, yağda çözünen E vitamininin rejenerasyonunda da görev almaktadır(29). Güçlü antioksidan özelliği yanında, CV'nin kollajen, karnitin ve proteoglikanların sentezinde, monoksijenaz, dioksijenaz ve hidroksilazlar grubu birçok enzim için koenzim özelliği bulunmaktadır(30). CV'nin hem doğal hem de adaptif bağışıklık sisteminin çeşitli hücre işlevlerini destekleyerek bağışıklık savunmasına katkıda bulunduğu da bilinmektedir (31). Bununla birlikte CV'nin yüksek dozları, ortamda serbest demir (Fe^{3+}) ve bakır (Cu^{2+}) varlığında pro-oksidan etki göstererek Fenton ve Heber-Weiss reaksiyonu ile en önemli ROS elemanlarından $O_2^{\bullet-}$ ve OH^{\bullet} radikallerinin üretimine neden olmaktadır(32).



Oluşan serbest Fe^{2+} veya Cu^{1+} Fenton reaksiyon olarak bilinen bir reaksiyon ile ROS üretimine neden olur.



veya



Nitekim, farmakolojik dozlardaki CV'ni pro-oksidan özelliğinden yararlanılarak, kanser tedavisinde anti-kanser ilaç olarak kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmakta olup, yüksek doz CV'nin pankreas kanserinde i.v. kullanımı ile ilgili faz I/IIa çalışması rapor edilmiştir(33). Askorbat, ya dehidroaskorbat (DHA) şeklinde pasif glukoz taşıyıcıları olan GLUT-1,2,3 ve 4 aracılığıyla veya sodyum bağımlı askorbat taşıyıcıları (SVCTs) aracılığı ile hücre sitoplazmasına taşınabilmektedir(34). Özellikle, SVCTs aracılı taşıma sonucu bazı dokuların sitoplazmasında CV konsantrasyonu hücre dışına göre göre 100 kat fazla olabilmektedir(8). Kanser hücrelerinin enerji kaynağı olarak glukozu kullanması ve glukozdan aneorobik metabolizma ile enerji üretmesi nedeniyle çok fazla glukoz tükettiği bilinmektedir (Warburg etkisi)(35). CV'nin moleküler yapısının glukoz benzemesi ve hücre içine girişte GLUT'ları de kullanması nedeniyle, kanser hücrelerinde diğer hücrelere göre daha fazla yoğunlaştığından, selektif olarak pro-oksidan etki ile kanser hücrelerinde daha fazla sitotoksik etki gösterebilmektedir(10, 36). SARS-CoV-2 enfeksiyonunda i.v. yüksek doz CV uygulandığında ise, kanserden farklı olarak

özellikle yoğunlaşacağı bir doku veya hücrenin bulunmaması ve CV'nin enfeksiyonda çok yüksek seyreden ferritinden demiri serbestleştirme kabiliyetinin yüksek olması nedeniyle, pro-oksidan etkiyle daha yüksek düzeyde ROS üretmesi söz konusudur. Nitekim, in vitro ve in vivo çalışmalar, CV'nin ferritinden demiri serbestleştirerek, serbest demir oranını ciddi ölçüde artırdığını göstermiştir (37, 38). Fizyolojik konsantrasyonlarda CV'nin ferritinden demirin serbestleşmesine katkısı oldukça düşük olmakla birlikte, farmakolojik yüksek dozlarının ferritinden demiri serbestleştirmeye katkısı yüksek bulunmuştur (39). SARS-CoV-2 hastalarının büyük çoğunluğunda görülen sitokin fırtınasının neden olduğu oksidatif strese ve yüksek ferritin seviyelerine ilave olarak i.v. yüksek doz CV'in neden olduğu pro-oksidan aktivite, kümülatif etki ile oksidatif stresin daha da artmasına neden olabilir ve oksidatif stres, virüs proteini ve lipid ve özellikle RNA'larını oksidatif hasara uğratarak antiviral etki gösterebilir. Nitekim RNA'ların oksidatif hasara DNA lardan daha yatkın oldukları bilinmektedir (40). Bununla birlikte oluşan yüksek oksidatif stres antiviral etki yanında, hastanın protein lipid ve DNA'larında da ciddi oksidatif hasar oluşturabilir. Nitekim, yüksek doz CV'nin pro-oksidan etki ile hücrelerde oksidatif hasara neden olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Duarte ve ark. (41), fizyolojik konsantrasyon olan 100 µmol/L VC'ni fibroblast hücrelerinde DNA hasarına neden olmadığını, fakat 100 µmol/L üzerindeki konsantrasyonlarda doza bağımlı olarak DNA hasarına neden olduğunu göstermişlerdir. Hasarın nedeni olarak, hücre dışında CV'nin otooksidasyonu sonucu oluşan H₂O₂'nin pasif difüzyonla hücrelere girerek intrasellüler serbest demir ile reaksiyona girmesi sonucu pro-oksidan aktivite ile ROS üretimini artırması gösterilmiştir. SARS-COV-2 tedavisinde önerilen i.v. yüksek doz CV kullanımı ile normal seviyenin 100-200 katı olan 10-20 mmol/L plazma seviyelerine ulaşılabilir (42). Pro-oksidan aktivite ile artmış ROS üretimini yanında enflamasyona bağlı olarak üretilen ROS, kümülatif olarak yüksek oksidatif stres oluşumuna neden olabilir. Oksidatif stresin lipid peroksidasyonuna (43), protein oksidasyonuna (44), DNA hasarı ile hücre ölümüne, mutasyonlara, genomik instabiliteye ve sonuçta kansere kadar giden ciddi kronik hastalıklara neden olabileceği bilinmektedir (45). Bununla birlikte, SARS-COV-2 hastalığında sitokin fırtınasına bağlı enflamasyondan kaynaklanan yüksek ROS seviyelerini nötralize edebilecek seviyede antioksidan olarak CV uygulanması tedavide yararlı olabilir. Fakat, uygun doz için preklinik ve klinik doz optimizasyon çalışmaları gereklidir.

Sonuç

Bütün dünyayı etkisi altına alan SARS-CoV-2 hastalığı için halen güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmış spesifik bir tedavi metodu bulunmadığından, etkili bir ilacın bulunması amacıyla çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Bununla birlikte, içinde bulunulan durumun aciliyeti ve bilimsel verilerin kısıtlılığı nedeniyle, etkili olabileceği yönünde sınırlı da olsa veri bulunan bazı tedavi seçenekleri, SARS-CoV-2 hastalığı için önerilmekte veya kullanılmaktadır. Bu tedavilerden biri de i.v. farmakolojik doz CV uygulamasıdır. CV fizyolojik dozlarda güçlü bir antioksidan vitamin olmakla birlikte, farmakolojik dozlarda, serbest demir ve

bakır gibi metallerin varlığında pro-oksidan etki göstererek ROS üretimini artırabilmektedir. SARS-CoV-2 hastalığında yüksek düzeyde enflamasyonun uyarılmasına bağlı endojen üretilen ROS yanında, yüksek ferritin düzeyleri ile birlikte yüksek CV düzeylerinin neden olduğu pro-oksidan aktiviteye bağlı üretilen ROS, kümülatif olarak aşırı ROS artışına neden olabilir. Sonuçta oluşan ROS antiviral etki gösterebilmekle birlikte, hastada da ciddi oksidatif hasara neden olabilir. Bu nedenle, SARS-CoV-2 hastalığının tedavisinde gerek antiviral ve gerekse antioksidan amaçla kullanılacak yüksek doz i.v. CV kullanımından önce pre-klinik ve klinik çalışmalar yapılarak uygulanacak dozun optimize edilmesi gereklidir.

Kaynaklar

1. McIntosh K, Perlman S. 2015. Coronaviruses, including severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East respiratory syndrome (MERS). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Updated Edition 8th ed Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
2. Lai C-C, Shih T-P, Ko W-C, Tang H-J, Hsueh P-R. 2020. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and corona virus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. International journal of antimicrobial agents:105924.
3. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. 2020. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive care medicine:1-5.
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. 2020. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. The Lancet 395:1033-1034.
5. Hecker L. 2018. Mechanisms and consequences of oxidative stress in lung disease: therapeutic implications for an aging populace. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology 314:L642-L653.
6. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L. 2020. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. The Lancet respiratory medicine 8:420-422.
7. Jasim S, Naji M. 2003. A Review Novel Antiviral Agents: A Medicinal Plant Perspective, <http://www.blackwell-synergy.com/doi/pdf/101046/j.1365-2672.2003>.
8. Du J, Cullen JJ, Buettner GR. 2012. Ascorbic acid: chemistry, biology and the treatment of cancer. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer 1826:443-457.
9. Osiecki M, Ghanavi P, Atkinson K, Nielsen LK, Doran MR. 2010. The ascorbic acid paradox. Biochemical and biophysical research communications 400:466-470.
10. Lee SJ, Jeong J-H, Lee IH, Lee J, Jung JH, Park HY, Lee DH, Chae YS. 2019. Effect of high-dose vitamin C combined with anti-cancer treatment on breast cancer cells. Anticancer research 39:751-758.
11. Erol A. 2020. High-dose intravenous vitamin C treatment for COVID-19.
12. Pawar AY. 2020. Combating Devastating COVID-19 by Drug Repurposing. International Journal of Antimicrobial Agents.

13. Cheng RZ. 2020. Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Medicine in Drug Discovery* 5:100028.
14. Wang L-s, Wang Y-r, Ye D-w, Liu Q-q. 2020. A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence. *International Journal of Antimicrobial Agents*:105948.
15. Boretti A, Banik BK. 2020. Intravenous Vitamin C for reduction of cytokines storm in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Pharmanutrition*:100190.
16. Nishikimi M, Fukuyama R, Minoshima S, Shimizu N, Yagi K. 1994. Cloning and chromosomal mapping of the human nonfunctional gene for L-gulonogamma-lactone oxidase, the enzyme for L-ascorbic acid biosynthesis missing in man. *Journal of Biological Chemistry* 269:13685-13688.
17. Levine M, Padayatty SJ, Espey MG. 2011. Vitamin C: a concentration-function approach yields pharmacology and therapeutic discoveries. *Advances in nutrition* 2:78-88.
18. Doherty PC, Turner SJ, Webby RG, Thomas PG. 2006. Influenza and the challenge for immunology. *Nature immunology* 7:449-455.
19. Perrone LA, Plowden JK, García-Sastre A, Katz JM, Tumpey TM. 2008. H5N1 and 1918 pandemic influenza virus infection results in early and excessive infiltration of macrophages and neutrophils in the lungs of mice. *PLoS pathogens* 4.
20. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis, p 517-528. In (ed), Springer,
21. Maeda H, Akaike T. 1991. Oxygen free radicals as pathogenic molecules in viral diseases. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 198:721-727.
22. Vlahos R, Selemidis S. 2014. NADPH oxidases as novel pharmacologic targets against influenza A virus infection. *Molecular pharmacology* 86:747-759.
23. Li N, Parrish M, Chan TK, Yin L, Rai P, Yoshiyuki Y, Abolhassani N, Tan KB, Kiraly O, Chow VT. 2015. Influenza infection induces host DNA damage and dynamic DNA damage responses during tissue regeneration. *Cellular and molecular life sciences* 72:2973-2988.
24. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X. 2020. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*.
25. Cron RQ, Chatham WW. 2020. The Rheumatologist's Role in Covid-19. *The Journal of Rheumatology*.
26. Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Marik PE. 2020. The antiviral properties of vitamin C. Taylor & Francis.
27. Jariwalla RJ, Harakeh S. 1996. Antiviral and immunomodulatory activities of ascorbic acid, p 215-231, *Subcellular biochemistry*. Springer.
28. Cheng LL, Liu YY, Li B, Li SY, Ran PX. 2012. [An in vitro study on the pharmacological ascorbate treatment of influenza virus]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 35:520-3.
29. Sharma MK, Buettner GR. 1993. Interaction of vitamin C and vitamin E during free radical stress in plasma: an ESR study. *Free Radical Biology and Medicine* 14:649-653.
30. LeBlanc JG. 2019. Introductory Chapter: Vitamin C, Vitamin C-an Update on Current Uses and Functions. IntechOpen.
31. Carr AC, Maggini S. 2017. Vitamin C and immune function. *Nutrients* 9:1211.
32. Boatright WL. 2016. Oxygen dependency of one-electron reactions generating ascorbate radicals and hydrogen peroxide from ascorbic acid. *Food chemistry* 196:1361-1367.
33. Polireddy K, Dong R, Reed G, Yu J, Chen P, Williamson S, Violet P-C, Pessetto Z, Godwin AK, Fan F. 2017. High dose parenteral ascorbate inhibited pancreatic cancer growth and metastasis: mechanisms and a phase I/IIa study. *Scientific reports* 7:1-15.
34. Harrison FE, May JM. 2009. Vitamin C function in the brain: vital role of the ascorbate transporter SVCT2. *Free Radical Biology and Medicine* 46:719-730.
35. Liberti MV, Locasale JW. 2016. The Warburg effect: how does it benefit cancer cells? *Trends in biochemical sciences* 41:211-218.
36. Franqui-Machin R, Xu H, Yethava Y, Frech I, Tricot GJ, Zhan F. 2017. Multiple Myeloma Tumor Cells Are Selectively Killed By Pharmacologically-Dosed Ascorbic Acid. *Blood* 130:5391-5391.
37. Bienfait H, Van Den Briel M. 1980. Rapid mobilization of ferritin iron by ascorbate in the presence of oxygen. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects* 631:507-510.
38. Badu-Boateng C, Naftalin RJ. 2019. Ascorbate and ferritin interactions: Consequences for iron release in vitro and in vivo and implications for inflammation. *Free Radical Biology and Medicine* 133:75-87.
39. Badu-Boateng C, Pardalaki S, Wolf C, Lajnef S, Peyrot F, Naftalin RJ. 2017. Labile iron potentiates ascorbate-dependent reduction and mobilization of ferritin iron. *Free Radical Biology and Medicine* 108:94-109.
40. Li Z, Wu J, DeLeo CJ. 2006. RNA damage and surveillance under oxidative stress. *IUBMB life* 58:581-588.
41. Duarte TL, Almeida GM, Jones GD. 2007. Investigation of the role of extracellular H₂O₂ and transition metal ions in the genotoxic action of ascorbic acid in cell culture models. *Toxicology letters* 170:57-65.
42. Carr AC, Cook J. 2018. Intravenous vitamin C for cancer therapy—identifying the current gaps in our knowledge. *Frontiers in physiology* 9:1182.
43. Gaschler MM, Stockwell BR. 2017. Lipid peroxidation in cell death. *Biochemical and biophysical research communications* 482:419-425.
44. Møller IM, Rogowska-Wrzesinska A, Rao R. 2011. Protein carbonylation and metal-catalyzed protein oxidation in a cellular perspective. *Journal of proteomics* 74:2228-2242.
45. Kryston TB, Georgiev AB, Pissis P, Georgakilas AG. 2011. Role of oxidative stress and DNA damage in human carcinogenesis. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 711:193-201.