

KORONAVİRÜSLE (COVID-19) MÜCADELEDE BESLENMENİN BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNİN DESTEKLENMESİNDE ROLÜ

Nilüfer ACAR TEK¹, Tefik KOÇAK¹

¹Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü

ÖZET

Yeni koronavirus hastalığı “COVID-19” dünyada birçok insanın hayatını tehdit eden ciddi bir halk sağlığı sorunu olmuştur. Bu yeni virüsten korunmada veya hastalık şiddetini hafifletmede, SARS-CoV-2 için halen spesifik bir tedavinin olmadığı da dikkate alındığında, bağışıklık sistemin aktif ve güçlü tutulması önemlidir. Beslenme ve bağışıklık arasında oldukça karmaşık ve güçlü ilişki bulunmaktadır. Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar beslenme, bağışıklık sistemi ve enfeksiyon üçgeninde diyet müdahalelerinin önemine işaret etmektedir. Bu süreçte makro ve mikro besin ögesi gereksinimlerini karşılayacak şekilde yeterli alımını sağlayan bir beslenme planına uyulması, diğer zorunlu tedbirler ile birlikte hastalıktan korunmada etkili olacaktır. Ayrıca hastalığın seyrine uygun olarak yapılan beslenme müdahaleleri tedavinin bir parçası olarak, iyileşme ve sağ kalım oranının artmasında potansiyel etki sağlayacaktır. Bu makalede COVID-19’da beslenmenin bağışıklık sisteminin desteklenmesi üzerindeki etkileri ayrıntılı olarak besin ögesi bazında irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2, COVID-19, Bağışıklık Sistemi, İmmünobeslenme, Makro ve Mikro Besin Öğeleri

THE ROLE OF NUTRITION IN SUPPORTING THE IMMUNE SYSTEM IN COMBATING CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19)

ABSTRACT

The novel coronavirus disease “COVID-19” is a serious public health problem threatening human life in the world. Considering that there is still no specific treatment for SARS-CoV-2 in prevention or alleviating disease severity, it is important to keep the immune system active and strong. There is a very complex and strong relationship between nutrition and immunity. Epidemiological and experimental studies point to the importance of dietary interventions in the nutrition, immune system and infection triangle. In this process, complying with a nutrition plan that provides adequate intake of macro and micronutrient requirements will be effective in maintaining health along with other mandatory measures. In addition, nutritional interventions made in accordance with the course of the disease, as part of the treatment, will have an impact on the potential for increasing healing and survival. In this article, the effects of nutrition on the support of the immune system in COVID-19 are examined in detail on the basis of nutrients.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, Immune System, Immunonutrition, Macro and Micronutrients

İletişim/Correspondence

Nilüfer ACAR TEK

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

E-posta: acarnil@hotmail.com

Geliş tarihi/Received:21.05.2020

GİRİŞ

Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan şehrinde 2019 yılı Aralık ayında, şiddetli akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişen hastalarda koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu salgın meydana gelmiş olup bu salgın Çin ve ötesine yayılım göstermekle birlikte tüm dünyayı etkisi altına alan pandemik bir salgına dönüşmüştür. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) başlangıçta yeni koronavirüsün neden olduğu hastalık "2019-nCoV", olarak adlandırmış, ancak 12 Şubat 2020'de resmi olarak Koronavirüs Hastalığı 2019 "COVID-19" olarak adlandırmıştır (1).

Koronavirüslerin daha önceleri kuşlarda ve memelilerde enzootik enfeksiyonlara neden oldukları bilinmekle birlikte son yıllarda insanları da enfekte edebildikleri saptanmıştır. Şiddetli akut solunum sendromu (SARS)'ın 2002'de, Orta Doğu solunum sendromu (MERS) salgınının 2012 yılında immün bariyeri geçip insanları enfekte etmeleri sonucu koronavirüslerin ölümcül olduğu tespit edilmiştir (2). Yapılan sekans analizi sonuçları SARS-CoV-2'nin tipik bir koronavirüs genom yapısına sahip olduğunu ve SARS-CoV ve MERS CoV dahil β- Coronavirüs ailesine ait olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmada SARS-CoV-2'nin genomunun % 77.5 S-CoV ve % 50 MERS-CoV'un genom yapısı ile aynı olduğu saptanmıştır (3).

Bu küresel COVID-19 pandemisini önleyici olarak maske kullanımı, el hijyeni uygulamaları, halkla temastan kaçınma, erken vaka tespiti, temas takibi ve karantinalar gibi önleyici tedbirler bulaşmayı azaltmanın yolları olarak vurgulanmaktadır (4). Günümüzde küresel

bir halk sağlığı tehdidi olan COVID-19 salgını için farmakolojik tedavi ve aşı üretimi girişimleri olsa da yeni virüsün ve bu hastalığın patofizyolojisi tam olarak çözümlenemediğinden kabul edilmiş, etkili ve geçerli terapötik ajanlar ve aşilar bulunmamaktadır (5).

Bağışıklık sistemi zayıf olan bireylerin SARS-CoV-2 ile ilişkili komplikasyon geliştirme riski daha yüksek olmakta bu nedenle immün sistemin aktif ve güçlü olması COVID-19 salgınından korunmada çevresel önlemler ile birlikte önem arz etmektedir (6). Birçok virüs insanları enfekte etmekte ve çoğu konakçı dokulara sınırlı hasar vererek bağışıklık sistemi tarafından etkili bir şekilde kontrol edilmektedir. Bulaşıcı virüs özellikleri, enfeksiyon koşulları ve konakçı bağışıklığı gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir (7). Sigara, stress, genetik faktörler, mikrobiyota, yaş, cinsiyet, beslenme durumu, doğum yöntemi, aşılama durumu, hijyen durumu, anne sütü alımı, beden kütle indeksi (BKİ) ve fiziksel aktivite durumu gibi hem konakçıya ait, hem de çevresel faktörler immün sistem gelişimini etkilemektedir (8-10).

Beslenme ve bağışıklık arasında oldukça karmaşık ve güçlü ilişki bulunmaktadır (11). Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar beslenme, bağışıklık sistemi ve enfeksiyon üçgeninde diyetin önemine işaret etmektedir. Yapılan doğru beslenme müdahaleleri hem makro hem de mikro besin öğeleri alımı ile immün sistemi ve genel halk sağlığını iyileştirmede potansiyel olarak etkili olacaktır (12-14).

Bu yeni virüsten korunmada veya hastalık şiddetini hafifletmede, SARS-CoV-2 için halen spesifik bir tedavinin olmadığı da dikkate alındığında, immün sistemin aktif

ve güçlü tutulması önem arz etmektedir. Bu perspektifte yapılacak optimum düzeyde beslenme müdahaleleri bireylere COVID-19 salgınının tedavisinde destek sağlayarak, virüsün çoğalmasını, yayılmasını önlemek, kontrol etmek, tedavi maliyetlerini ve can kaybını azaltmak için yararlı bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir.

İmmün sistem ve COVID-19

Canlılar çevrelerinde bulunan virüsler, bakteriler, mantarlar ve bazen de parazitler de dâhil olmak üzere birçok mikroorganizma tehdidine her an maruz kalabilmektedir. Patojenlerin birçok farklı formu ve yaşam döngüsü bulunmaktadır (15). Bu mikrobiyal ajanlar mukozal, kutanöz ve sistemik organları istila edebilmekte ve patolojik hasarlara sebep olabilmektedir. Bu patolojik hasar tüm organ sistemlerini etkileyebilmekte ve hafif geçirilebildiği kadar, ciddi boyutlarda yaşamı tehdit edebilmektedir. Çevremizde bu ajanlara maruz kalma durumu, çoğu zaman hiçbir hastalık veya semptomlara sebep olmadan bertaraf edilmektedir (16).

Bağışıklık (immünite), konağın patojenik organizmalara karşı savunulması olarak tanımlanmaktadır. Karmaşık bir molekül ve hücre ağından oluşmaktadır. Konağın savunmasını sağlayan hücreler, dokular ve moleküllerin toplamına immün sistem denmektedir. İmmün sistemin en önemli fizyolojik işlevi, enfeksiyonların oluşumunu önlemek veya oluşan enfeksiyonu yok etmektir (17).

İmmün sistem doğal immünite (özgül olmayan) ve kazanılmış immünite (özgül/adaptif) immünite olarak ikiye ayrılmaktadır. Doğal immünite anatomik engeller (deri,mukoz membranlar),

fizyolojik engeller (vücut ısısı, mide asidi, barsak hareketleri), fagositöz (makrofaj/monosit, nötrofil), bazofiller, mast hücreleri, eozinofiller, Natural Killer (NK) ve Dentrik hücrelerden oluşan organizmada doğuştan doğal olarak var olan ve hayat boyu süren bağışıklıktır. Kazanılmış immünite doğal savunma mekanizmalarını aşan antijene özgül oluşan hücresel yanıt (T lenfositleri) humoral yanıt (B lenfositleri) tarafından verilen ve devamında bellek oluşumu meydana gelen bağışıklıktır (18).

Doğuştan gelen bağışıklığı etkileyen moleküller arasında tamamlayıcı akut faz proteinleri ve sitokinler bulunmaktadır. Bariyer fonksiyonu doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin önemli bir parçasıdır (19). Kazanılmış immün yanıt antijenin antijen sunan bir hücre (ASH) yoluyla antijene özgü B ve T lenfositlerin (ayrıca B ve T hücreleri olarak da adlandırılır) yüzey reseptörlerine bağlanması ve daha sonra B veya T hücre aktivasyonuna yanıt olarak B hücrelerin antikor salgılaması (bunlar antijene spesifik immünooglobulinlerdir (Ig)) olarak tanımlanmaktadır (20). Antikorların anahtar rolü, hücre dışı mikroorganizmaların yok edilmesini tanımlamak ve yardımcı olmaktır. T hücreleri B hücrelerinin antikor üretmesine yardımcı olmakta bu nedenle hücre dışı mikroorganizmalara karşı adaptif bağışıklık savunmasına katılmaktadırlar (21). T hücreleri ayrıca hücre içi mikroorganizmalara karşı adaptif bağışıklık savunmasını ya doğrudan örneğin viral olarak enfekte olmuş hücreleri öldürerek yada dolaylı olarak makrofajları aktive ederek sağlamaktadırlar. Doğal ve kazanılmış immün yanıtlar, organizmaları, virüsleri, toksinleri ve alerjenleri etkili bir şekilde

ortadan kaldırmak için entegre bir şekilde birlikte çalışan sistemlerdir. Ayrıca Natural Killer hücreler, T ve B lenfositler virüsleri ortadan kaldırmada etkin rol alan immün sistem elemanlarıdır (22).

Viral enfeksiyonlarda immün sistem sitokinleri enfeksiyona karşı konağın spesifik olmayan ilk savunma basamağını oluşturarak virüse spesifik kazanılmış immün yanıt mekanizmasını harekete geçirmektedir. Bu immün savunma mekanizması, viral moleküllerin transmembran reseptörleri olarak veya farklı hücre içi bölmelerde bulunabilen örgüleri tanıyan reseptörler (pattern-recognition receptors)(PRR's) tarafından tanınmasıyla başlamaktadır. Bu PPR's sitoplazmada farklı sitokinlerin ekspresyonunu aktive eden yapısal bir değişikliği başlatmaktadır. Virüs ve hücre tipine bağlı olarak, üretilen sitokinlerin türü değişebilmektedir. Virüsleri tanıyan bu örgüleri tanıyan reseptörler TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-8 ve TLR-9 metillenmemiş CpG retinoik aside bağlı gen I (RIG-I) ve melanom farklılaşması ile ilişkili gen 5 (MDA5) türleridir. Virüslere karşı sitokin ağı, virüs bulaşmış hücreler tarafından üretilen bazı sitokinlerle başlamakta olup IL, IFN ve TNF türü sitokinler ve MIP-1 α ve β , monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) türü kemokinler ile hem antiinflamatuvar hemde pro inflamtuvar etikleri ile hücreleri immün aktivasyon sonucu virüslere karşı korumaktadır (23).

Yapılan çalışmalar genetik, çevresel etmenler, yaş, cinsiyet ve beslenme gibi faktörlerinin bağışıklık yanıtını etkilediğini ortaya koymuştur (11, 24, 25). Beslenme durumu, bağışıklık sisteminin işleyişinde önemli bir rol oynamaktadır.

Diyet proteinleri, karbonhidratlar ve yağların yanı sıra mikrobesein (vitaminler ve mineraller) öğeleri bağışıklık hücreleri ile sistemik olarak etkileşime girmektedir (26). İmmün sistem aktif ve devamlı olarak görevini sürdürebilmesi için çeşitli mikrobesein öğelerine gereksinim duymaktadır. Özellikle A, C, D, E, B2, B6 ve B12 vitaminleri, folik asit, demir, selenyum, çinko ve glutamin, arginin, taurin ve kükürt içeren amino asitler gibi çeşitli amino asitler ve n-3 ÇDYA'nın immünomodülatör etkisi bulunmaktadır (26-28). Yetersiz beslenme (malnutrisyon) ve enfeksiyon, dünya çapında bağışıklık yetersizliğinin, mortalite ve morbiditenin yaygın nedenleri arasındadır (29). Toplumda artan protein-enerji malnutrisyonu makro ve mikro besin ögesi yetersizliğine sebep olmakta buda immün yetersizlik ile birlikte enfeksiyonel yatkınlığı arttırmaktadır (30). Bununla birlikte artan yetersiz besin alımı bağışıklığın fonksiyonel yapısını etkileyerek doğal ve adaptif bağışıklık tepkilerinde yetersizliklere sebep olabilmektedir. Malnutrisyon ile birlikte patojen eliminasyonunu doğrudan etkileyecek fagositoz fonksiyonu, T ve B lenfosit ve makrofaj fonksiyonu, lenfoid organ fonksiyonu, hücresel ve humoral immünite ve intestinal mikrobiyota öbiyozisi bozulmakta ve özellikle hücre aracılı bağışıklık, sitokin üretimi, salgı antikor tepkisi ile birlikte immün yetersizlik meydana gelmektedir (31).

Yaş ile azalan mikro ve makro besin ögesi alımına bağlı malnutrisyon ve mikrobiyom çeşitliliği ve azalan organ kapasitesi, immün aktivasyonunun azalmasına neden olmaktadır (32). İnterferonların coronavirüs hastalıklarına karşı savunmada önemli bir rol oynadığı ve CoV,

enfeksiyonunun insanlarda interferon indüksiyonunu engelleyebildiği saptanmıştır. Yaşla birlikte interferonla ilişkili doğal ve adaptif immün yanıtların geç daha yüksek eşik değeri, yaş ile birlikte artan COVID19 salgını kaynaklı ölüm oranlarını açıklar niteliktedir (33). SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ilerlemesi yaş ile azalan immün aktivasyon zayıflığı ve virüs kolonizasyonunun artışı ile immün yanıtlar immünopatojenik aşırı reaksiyonlara sebep olmaktadır. Bu durum muhtemelen şiddetli solunum sendromu ile birlikte sitokin fırtınasına doğru evrilmekte olup bu durum daha şiddetli immün inflamasyon meydana getirmektedir (33).

İmmüno-beslenme ve COVID-19 Tedavisinde Rolü

Bu süreçte makro ve mikro besin ögesi gereksinimlerinin yeterli alımını sağlayan bir beslenme planına uyulması, diğer zorunlu tedbirler ile birlikte sağlığın korunmasında etkili olacaktır. Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberi'nde (TÜBER-2015) önerilen "Sağlıklı Yemek Tabakası" modeline uygun bir beslenme planı, enerji, makro ve mikro besin ögesi gereksinimlerinin karşılanmasını sağlayacaktır (Şekil 1) (34). Bunların yanı sıra yeterli su tüketiminin sağlanması ve günlük beslenmede zeytinyağı kullanılması önerilmektedir (34).

ŞEKİL 1



Şekil 1. Besin Gruplarına Göre Sağlıklı Yemek Tabakası TÜBER-2015 (34).

Bireylere optimum beslenme desteğinin sağlanması, sağlıklı bir bağışıklığın oluşumu ve desteklenmesi açısından üç düzeyde değerlendirilmelidir. Birincil olarak bağışıklık hücrelerini ve fonksiyonlarını sürdürmek için tüm önemli makro ve mikro besin öğelerinin sağlanması esastır. İkinci seviyede konakta meydana gelen inflamatuvar süreçlerde bağışıklık sisteminin modülasyonu yer alırken üçüncül düzey bireysel bağışıklığı sağlamada bireye özgü beslenme müdahalelerini kapsamaktadır. Bu amaçla önleyici ve kişiselleştirilmiş beslenme müdahaleleri immün sistem devamlılığında önemli rol oynamaktadır (26). "Aktif" bir bağışıklık sisteminin enfeksiyon dönemlerinde enerji gereksinimi de artmaktadır. Bu nedenle optimum immünolojik aktivasyon için optimum beslenme hem bağışıklık hücrelerinin işlevlerini destekleyen, hem de patojenlere karşı etkili bağışıklık tepkilerine olanak sağlayan beslenmedir. Makro besinler ve bazı mikro besin öğeleri yaşam boyunca etkili bir bağışıklık sisteminin geliştirilmesi ve sürdürülmesinde spesifik rollere sahiptir (35).

Makro Besin Öğeleri

Karbonhidratın en basit formu olan glikoz vücutta bulunan en önemli monosakkarittir. Merkezi sinir sistemi, bağışıklık sistemi ve yara iyileşmedeki rolü dâhil olmak üzere birçok metabolik olarak aktif organ sistemi için tercih edilen enerji kaynağıdır (36, 37). Stres veya travma döneminde vücudun artan enerji talepleri karşılamak için artan hipermetabolizma glikozu daha önemli bir konuma

getirmektedir. Yetersiz glukoz alımı vücut gerekli olan glikoz üretimi için glikoneogenez sistemini aktifleştirmektedir (38). Glikoneogenez ile birlikte artan protein katabolizması immün sistem için elzem olan amino asitlerin glikoneogenezde kullanılmasına sebep olmaktadır (39). Vücudun temel enerji kaynağı olan karbonhidratların bireye özgü gereken miktarlardan fazla alınmasının adipoziteyi arttırdığı, glikoz intoleransı olan hastalarda insülin direncini ve glisemik dalgalanmaları şiddetlendirdiği ve pulmoner hastalığı olan hastalarda solunum sıkıntısına neden olabilecek CO₂ üretimine sebep olduğu saptanmıştır (40-42). Yapılan bir çalışmada plazma glikoz seviyelerinin düşük granülosit ve monosit fagositozu ve azalmış pro ve anti enflamatuar sitokin yanıtı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (43). Ayrıca kompleks karbonhidratlar mikrobiyota aracılığı ile konakçı bağışıklık sisteminin indüksiyonunda ve işlevinde temel bir rol oynamaktadır. Optimal olarak işlev gören bu immün sistem mikrobiyota ilişkisi patojenlere karşı savunma tepkilerinin indüklenmesine ve zararsız antijenlere karşı toleransın korunmasına olanak sağlamaktadır (44).

Proteinler, lipidler veya nükleik asitlerde bulunan serbest amino gurupları (lisin ve arjinin) ile indirgeyici şekerlerin karbonil gurupları arasında meydana gelen nonenzimatik reaksiyon sonucu oluşan heterojen bileşiklere ileri glikasyon ürünleri (Advanced glycation end products) AGE'ler denmektedir. Bozulmuş glisemik dalgalanmalar sonucu meydana gelen hiperglisemi AGE'lerin oluşumuna etki etmektedir (45). Yaş artışı ve bozulmuş glisemik kontrolü olan hastalarda artan kan glukozu düzeyleri

artmış AGE'lerin oluşumunu indüklemektedir. AGE'ler, hücresele reseptör etkileşimi yoluyla in vivo çeşitli moleküler yolları aktive etmekte ve pro-enflamatuar sitokinleri uyararak ve immün inflamasyona neden olmaktadır (46). Yapılan bir çalışmada yaş (≥ 80), hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık ve kronik solunum yolu hastalığı gibi komorbid durumlar COVID-19'a bağlı ölümleri ve morbidite riskini artırdığı tespit edilmiştir (47). Bu durum karbonhidratların hem mitokondriyal enerji kaynağı olarak, hem de glisemik kontroldeki rolünü ortaya koymaktadır. Bozulan karbonhidrat metabolizmasının oksidatif yükünün COVID-19 salgını mortalitesindeki artış ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Proteinler bütün yaşayan organizmalar için elzem olan kompleks organik bileşiklerdir. Birbirlerine peptid bağı ile bağlanmış amino asitlerden oluşan polimerlerdir. Büyüme ve gelişme, hücre tamiri, doku ve organların devamının sağlanması, enerji eldesi, enzimlerin ve hormonların sentezi, vücut sıvılarının oluşumu ve antikor üretiminde önemli rolleri bulunmaktadır (48). İmmün sistem çeşitli değişikliklerden etkilenen lokal ve sistemik bileşenlere sahiptir. Protein enerji malnütrisyonu, bozulmuş konak immünitesi ile ilişkilidir (49). Diyet amino asitleri pozitif azot dengesinin sürdürülmesinde ve arginin, glutamin, taurin ve kükürt içeren amino asitler amino asitler ile metabolik faaliyetlerde önemli rol almaktadır (49). Son çalışmalardan elde edilen bulgular, amino asitlerin; (1) T lenfositler, B lenfositler, NK hücreler ve makrofajların aktivasyonu; (2) hücresele redoks durumu, gen ekspresyonu ve lenfosit proliferasyonu ve (3) antikorların,

sitokinlerin ve diğer sitotoksik maddelerin üretimi ile birlikte immün tepkilerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (50). Artan kanıtlar beslenme yetersizliği ve/veya bulaşıcı hastalık durumunda uygulanan spesifik amino asit suplementasyonlarının, immün aktivasyonu arttırdığını, böylece morbidite ve mortaliteyi azalttığını göstermektedir (50). Yapılan bir çalışmada süt proteinlerinin lenfosit fonksiyonu, antikor üretimi ve yanıtlarının modülasyonu ve intestinal mukozal antikor yanıtlarına etki ederek immünomodülatör aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (51). Yapılan başka bir çalışmada COVID-19 tedavisinde hastalığın şiddetine bağlı olarak 20 ~ 30 kcal / kg / gün enerji alımı önerilmiştir. Ayrıca hastalık süresince protein katabolizmasının artması ve kas atrofisinin oluşmasından dolayı 1.2 - 2.0 g/kg/g protein alımının mortaliteyi azaltabileceği düşünülmektedir (52). Optimum düzeyde ve yüksek kalitede protein alımının SARS-CoV-2'ye bağlı immün sistem yetersizliklerini önlemede etkili olacağı düşünülmektedir.

Yağlar özellikle gliserofosfolipidler, sfingomyelin ve steroller ile (temel olarak kolesterol) biyolojik membranların temel yapısında bulunmaktadır. Trigliserit formu ile adipoz dokuda en önemli enerji deposu olarak rol almaktadır. Ayrıca sfingosin 1P, diasilgliserol, fosfatidilinositol fosfat, fosfatidilserin, prostoglandinler, steroid hormonları (östrojen, testosteron gibi) ile hücreler arası iletişimi sağlarken yağda eriyen vitaminlerinde (A,D,E ve K) emiliminde rol almaktadırlar (53). Karbon zincirlerinde çift bağ bulunmayan yağ asitleri doymuş, bir veya daha fazla çift bağa sahip olan yağ asitlerine doymamış

yağ asidi, birden fazla çift bağa sahip doymamış yağ asitlerine ise çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA'lar) denilmektedir. Metilen ucundan birinci çift bağın konumuna bağlı olarak, doymamış yağ asitleri n-3, n-6 ve n-9 serileri olarak sınıflandırılmaktadır. Doymuş yağ asitlerine arasında; palmitik asit (16:0) ve stearik asit (18:0) yer alırken PUFA'lara arasında; n-9 için palmitoleik asit (16: 1n-9) ve o oleik asit (18:1n-9), n-6 için linoleik asit (18:2n-6) ve araşidonik asit, (20:4n-6) ve n-3 tipi için a-linolenik asit (18:3n-3,) eikosapentaenoik asit (20: 5n-3) ve dokosaheksaenoik asit (22: 6n-3) türleri yer almaktadır (54). Araşidonik asit (AA) çoğu hücre zarında eikosanoidler olarak adlandırılan bir dizi bileşik için öncü ana PUFA olup siklooksijenaz yolu ile prostaglandinlere, prostasiklinlere ve tromboksanlara dönüşürken lipooksijenaz yoluyla lökotrienlere ve lipoxinlere dönüşmektedir. Konsantrasyonlarına ve tiplerine bağlı olarak, prostaglandinler ve lökotrienler bağışıklık hücrelerinin aktivitesini uyarmakta veya inhibe etmektedir. Araşidonik asit metabolik etkileri ile pro-inflamatuar etki gösterirken dokosaheksaenoik asit anti-inflamatuar etki göstermektedir (54). Ayrıca yağlar trans yağ asitlerine dönüşerek pro-inflamatuar etki göstermekte ve immün sistem bozukluklarına sebep olmaktadır (55).

Optimum düzeyde günlük bireysel ihtiyaçlara göre yağ alımı metabolizma için elzemdir. Bireysel ihtiyaca özgü alınan yağın miktar ve çeşidi önem arz etmektedir. Doymuş yağ alımının < %7, trans yağ alımının < % 1 veya hiç tüketilmemesi SARS-CoV-2'ye bağlı immün inflamasyonun önlenmesinde de yararlı olacaktır.

Mikro-besin Öğeleri

Vitaminler, mineraller ve diğer eser elementler immün sistem devamlılığının korunmasında çok önemlidir. İmmün sisteminin optimum düzeyde çalışması için yeterli miktarda vitamin, mineral ve eser element alımı gerekmektedir. Mikrobesein öğesi eksikliği, doğal T hücresi aracılı immün tepkilerini ve adaptif antikor tepkilerini etkileyerek immün fonksiyon bozukluklarına yol açabilmektedir (56).

Vitaminler

A Vitamini

A Vitamini hayvansal dokularda Retinol, Retinal ve Retinoik asit ve bitkisel dokularda karotenler (provitamin A) formunda bulunmaktadır. Tüm bu A vitamini öncül formları biyolojik aktif olan 9-cis ve all-trans- retinoik asit formuna dönüşerek metabolik etki göstermektedir (57). A Vitamini (A Vit) hücre bütünlüğünün korunması, büyüme ve gelişme ve vücuttaki epitel ve mukus bütünlüğünü koruması için çok önemli bir mikro besin öğesidir. A vitamini hücrel ve humoral immünitede rol alarak immün sistemin gelişimini sağlayan anti-inflamatuar vitamin olarak bilinmektedir. Ayrıca A Vitamini çeşitli bulaşıcı hastalıkların tedavisinde terapötik bir etki göstermiştir. Avitamini doğuştan gelen bağışıklık sistemindeki hücrelerin farklılaşması, olgunlaşması ve işlevinin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (58). A vitamini makrofajların fagositik kapasitesini, NK hücre sayısını ve T-lenfosit sayı ve fonksiyonunu arttırmaktadır. Ayrıca nötrofil olgunlaşmasını hızlandırmakta ve antijen sunan hücreler üzerine etki ederek B-lenfosit fonksiyonunu iyileştirmektedir

(59). Yapılan çalışmada immün sistem fonksiyonunun A vitamini tarafından modülasyonunun viral enfeksiyonlarda enfeksiyonun türüne bağlı olarak mortalite ve morbiditeyi azalttığı vurgulanmıştır (60). Yapılan bir çalışmada A vitamini eksikliğinin dünya çapında ciddi akut alt solunum yolu enfeksiyonunun önde gelen nedeni olan solunum sinsityal virüs enfeksiyonunun gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (61). Başka bir çalışmada vücutta D ve A vitamini serum konsantrasyonunun viral influenza epidemiyolojisi ile ilişkili olduğu ve normal retinoid konsantrasyonlarının influenza patogenezi inhibe ettiği görülürken, düşük D vitamini konsantrasyonlarının komplikasyon riskini ciddi oranda arttırdığı tespit edilmiştir (62). Yapılan çalışmada düşük A vitamini içeren diyet örüntülerinin, inaktive \square -CoV aşısının etkinliğini azalttığını ve buzağıları bulaşıcı hastalığa daha duyarlı hale getirebileceği saptamıştır (63). Khaled ve Benajiba'nın (64) çalışmasında A vitaminin COVID-19 salgın tedavisi ve akciğer enfeksiyonunun önlenmesine yönelik umut verici bir seçenek olabileceği vurgulanmıştır. Toplum sağlığı açısından diyetle yeterli A vitamini alımın sağlanması, yetersizlik durumunda ise suplemantasyonun bireysel uygulanması önemlidir.

D Vitamini

Uzun süredir bağışıklık sistemini etkilediği bilinen diyetimizin temel unsurları olan vitaminlerin özellikle D vitamini aktif formu olan 1,25 dihidroksi vitamin D (1,25 (OH)₂ D₃)'ün çoğu biyolojik etkisi yüksek afiniteli vitamin D reseptör (VDR) varlığı ile D vitamini hücrel reseptörüne bağlanması sonrası bu biyolojik etkilere

aracılık edecek genlerin transkripsiyonlarını regüle etmesi ile başlamaktadır. 1,25 dihidroksi vitamin D lenfosit aktivasyonu ve proliferasyonu, doku spesifik lenfosit ve antikor izotiplerinin üretimi ve immün yanıtın düzenlenmesi gibi modülasyon etkileriyle son dönemde en ilgi çekici etken olmuştur (65). D vitamininin immün sistem üzerine etkileri; T helper (Th)2 hücrelerini uyarak antiinflamatuvar sitokin düzeylerini (IL- 4, IL-5, IL-10, TGF- β) artırması ve Th1 ve Th17 hücrelerini inhibe ederek proinflamatuvar sitokinlerin (IL-2, IL-3, IFN- γ , TNF- α) üretimini azaltması ile meydana gelmektedir. Ayrıca 1,25(OH)2D3, B hücre prekürsörlerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını önleyerek dendritik hücrelerin olgunlaşmasını inhibe edici etkiye sahiptir. CD4+ T hücreleri, Th1 ve Th2 hücrelerinin yanı sıra düzenleyici (Treg) ve süpresör T hücrelerine dönüşebilmektedir. 1,25 dihidroksi vitamin D CD4+ T hücrelerinin Treg hücrelerine dönüşümünü artırmaktadır (66). D Vitamin varlığında monosit veya kemik iliği hücrelerinden farklılaşan dendritik hücreler immatür benzeri bir tolerojenik durumda kalarak IL-12 ve TNF- α gibi pro-enflamatuar faktörlerin üretiminin azalması ve artmış anti-inflamatuar IL-10 üretimi ile karakterizedir (67). Ferreira ve ark.(68) D vitamini etkisi ile Tolerojenik dendritik hücreler (tDC)'lerin oluşturulması, glikolize doğru metabolik bir geçişin ve PI3K-Akt-mTOR (önemli bir hücre içi sinyal yolu) yolağının aktivasyonunu için ilk basamaklar olduğunu ileri sürülmüştür. D vitamini reseptör yoluyla NF κ B sinyal yolunun bir inhibitörü olan tioesteraz süper aile üyesi 4 (THEM4) etki ederek NF κ B'nin COX-2 lokusuna doğrudan

bağlanmasını inhibe eder ve böylece COX-2 transkripsiyonunu engellemesi ile proinflamatuvar sitokinlerin üretimi azalırken antiinflamatuvar sitokinlerin üretimi artmaktadır (69).

B lenfosit hücrelerinin plazma hücrelerine doğru farklılaşma, antikor üretimi, antijen sunumu ve sitokin sekresyonu yoluyla bağışıklık tepkisinde önemli rolleri vardır. Bununla birlikte antijen sunumu ve sitokin sekresyonu yoluyla bağışıklık tepkisini de modüle etmektedir (70). D vitamini suplementasyonu B hücrelerinde, antikor sekresyonunu ve otoantikor üretimini inhibe etmekte ve immün modülatör etki göstermektedir (71). Vitamin D reseptörleri (VDR) aktif T lenfositlerde yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır (72). Ciddi solunum yolu hastalığı bulunan bireylerde serum D vitamini Treg hücreler, FoxP3, anti-inflamatuar sitokinler IL-10 ve TGF- β ile pozitif korelasyon göstermekte immün homeostazı korumaktadır (73). Naive CD8 + T hücreleri enfeksiyon durumunda sitotoksik efektör etkisi ile patojenlere karşı immün aktivasyon ile konağı patojenlere karşı korumaktadır (74). D Vitamini CD8+ T hücrelerinin regülasyonunu sağlayarak CD8+ T hücreleri tarafından salınan pro-inflamatuar sitokinlerin (IFN- γ ve TNF- α) salınımını azaltmakta ve anti-inflamatuar sitokinlerin (IL-5 ve TGF- β) sekresyonunu arttırarak antiinflamatuvar etki göstermektedir (75). Yapılan bir çalışmada D vitamininin VDR ekspresyonu ile birlikte anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) üzerinde baskılayıcı etki göstererek renin-anjiyotensin sistemini bloke ettiği ve SARS-CoV-2'ye bağlı akciğer hasarını önleyebileceği belirtilmiştir (76). D vitamini fiziksel bariyer, hücrel doğal

bağışıklık (katelisin ve defensinler gibi antimikrobiyal salınımı) ve adaptif bağışıklık mekanizmaları ile mikrobiyal enfeksiyon ve mortalite riskini azaltmaktadır. D vitamini ayrıca doğal bağışıklık sisteminin neden olduğu sitokin fırtınasını azaltarak hücrel immüneyi arttırmaktadır. Doğal immün sistem SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastalarda gözlemlendiği gibi viral ve bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak hem pro-inflamatuar hem de anti-inflamatuar sitokinler üretebilmektedir. D vitamini TNF- α ve INF- γ gibi pro-inflamatuar sitokin salınımını azaltıp anti-inflamatuar sitokinlerin makrofajlar tarafından ekspresyonunu artırarak SARS-CoV-2 kaynaklı inflamasyon şiddetini azaltmaktadır (77). Düşük serum D vitamini düzeyinin toplum kaynaklı pnömoni de dahil olmak üzere viral solunum yolu enfeksiyonlarında artan riski ile ilişkili olduğu ve 20-50 μ g/gün D vitamini suplementasyonu ile serum D vitamini seviyelerini 50 ng/mL üzerine yükselten takviyenin immün koruyucu etkisi ile bu riski iyileştirebildiği saptanmıştır (78). Birçok gözlemsel çalışma ve klinik çalışmaların topladığı review çalışmada D vitamini suplementasyonunun gribal enfeksiyon riskini azattığı ve D vitamini eksikliğinin akut solunum sıkıntısı sendromunu indüklediği tespit edilmiştir. COVID-19 salgın riskini azaltmada D vitamininin rolünü destekleyen kanıtlar arasında, salgının 25-hidroksivitamin D konsantrasyonlarının en düşük olduğu bir kış aylarında meydana geldiği vurgulanmıştır (77). Yapılan bir araştırmada D vitamini düzeyleri oldukça düşük olan İspanya, İtalya ve İsviçre'de yaşlı popülasyonda SARS-CoV-2'ye bağlı

enfeksiyonuna maruz kalma sıklığının yüksek olduğu ve COVID-19 salgınına karşı korumada D vitamini takviyesinin gerekli olduğu belirtilmiştir (79). D vitamini düzeylerinin tercih edilen aralık olan 40-60 ng/mL düzeyinde tutulması COVID-19 salgını sırasında, hastalar ve hastane personeli dahil olmak üzere enfeksiyondan korunmada ve tedavisinde önemli bir adım olacağı ve gerekli durumlarda D vitamini takviyesi yapılmalıdır.

E Vitamini

E vitamini sadece bitkiler tarafından sentezlenen ve benzer formlara sahip olan 8 farklı vitamin yapısından meydana gelmektedir. E vitamini hem redoks bağımlı veya bağımsız olarak protein bağımlı esansiyel bir kofaktör olarak hemde lipidlerin oksidasyonunu ve zararlı etkilerinin önlenmesini kapsayan tüm redoks aktif molekülleri ortadan kaldırılan ve çift fonksiyonlu görev yapan vitamindir (80). E vitamini membran bütünlüğünü korumakta, T hücrelerinin sinyal yollarını pozitif modüle ederek T hücre aracılı işlevi geliştirmekte, araşidonik asit metabolizması ürünü olan PGE₂ gibi T hücresi baskılayıcı faktörlerin üretimini siklooksijenaz 2 (COX₂) aktivitelerini baskılayarak azaltmakta ve T hücresi fonksiyonunu dolaylı olarak koruyabilmektedir. E vitamini tüm bu antioksidan aktivitesi ile immünomodülatör etki göstermektedir (81). PGE₂ hem adenil siklazı aktive ederek böylece T hücre tepkilerini bastırmakta, cAMP seviyelerini artmakta ve T hücre çoğalmasını inhibe etmekte hemde IL-2 üretimini inhibe ederek doğal ve adaptif immün sistem üzerine etki etmektedir (82). Yaşa bağlı olarak artan COX-2 ve ününü

PGE2 T hücre fonksiyonunun bozulmasına etki etmekte ve yaş ilişkili immün bozukluklara sebep olmaktadır (83). Yaşla birlikte artan immün inflamasyonun şiddetli pulmoner inflamasyon veya sepsisin akut akciğer hasarına veya akut solunum sıkıntısı sendromuna neden olabileceği bunu da SARS-CoV-2 nedenli yaşa bağlı artan ölümler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (84, 85). E vitamini mitojenlere verilen bir yanıt olarak lenfosit proliferasyonunu, NK hücrelerin sitotoksik aktivitelerini ve alveoler makrofajların fagositik aktivitesini artırmaktadır. E vitamini T hücreleri tarafından IL-2 üretimini artırarak ve Th1 yanıtını iyileştirmekte, Th1 yanıtının yukarı yönde regülasyonuna katılan IL-2 ve IL1 reseptör antagonist gen ekspresyonunu artırmaktadır. E vitamini ayrıca önemli bir immünmodülatör olan omega-3 yağ asitlerini oto-oksidasyondan kormaktadır (86). Yapılan bir çalışmada bronş ve bronşiyollerde viral etkiye bağlı akciğer hasarı ve inflamatuvar patlama nedenli hücresel hasara neden olan influenza patogenezinde E vitamininin spesifik antiviral etkiye sahip olmasa da, antioksidan etkisi ile akciğerde hasar oluşumundan koruyucu önemli rol oynadığı saptanmıştır (87). Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, 600 IU/gün E vitamini suplementasyonunun, kadınlarda kronik akciğer hastalığı riskinde % 10'luk bir azalma sağladığı tespit edilmiştir (88). Kritik cerrahi hastaları içeren başka bir randomize kontrollü çalışmada C ve E vitamini suplementasyonunun akut solunum sıkıntısı sendromu ve pnömoni insidansında azalma ile birlikte hastanede yatış, mekanik ventilasyon, mortalite oranları ve proinflamatuvar sitokin

düzeylerinde azalma ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (89). Bu çalışmalar ışığında E vitaminin güçlü antioksidan özelliği ile SARS-CoV-2 kaynaklı akut solunum sıkıntısı sendromu indüksiyonunun önlenmesinde ve hastalık şiddetinin azaltılmasında rol alabileceği öngörülmektedir.

Tiamin (B1 Vitamini)

Tiamin (B1 Vitamini) metabolik sistemlerde başlıca tiamin pirofosfat (TPP) şeklinde koenzim olarak enerji metabolizmasında, özellikle karbonhidrat ve protein metabolizmasında anahtar rol oynamaktadır. Tiamin ayrıca nöronal iletişim, bağışıklık sisteminin aktivasyonu, hücre ve dokularda sinyal iletişimi ve hücre zarı dinamiğinin sağlanmasında rol almaktadır (90). Tiamin enerji metabolizmasıyla bağlantılı olan bağırsak IgA tepkilerini düzenleyerek B lenfosit hücre metabolizmasına etki etmekte ve makrofajların aktivasyonu ile antiinflamatuvar etki göstermektedir (91, 92) Tiamin nötrofil aktivasyonuna etki ederek ROS oluşumunun baskılanmasını modüle edebilmektedir (93). Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada tiamin eksikliğinin inflamasyon, oksidatif stres ve hücresel alım üzerindeki etkisini değerlendirmiş ve sonuç olarak tiamin eksikliği daha fazla bakteri klerensi, oksidatif stres ve inflamatuvar yanıt değişiklikleri ile ilişkili bulunmuştur (94). Yapılan bir çalışmada diyetle yüksek tiamin, niasin ve riboflavin alımı CD4+ hücre sayıları ile anlamlı ilişkili bulunmuştur (95). Szutz ve ark. (96) yaptığı çalışmada 7 gün boyunca 5 mg/kg/gün intramusküler tiamin suplementasyonunun anormal nötrofil kemotaksisini düzelttiği ve enfeksiyona

karşı direnci arttırdığını bildirmiştir. Marik ve ark. (97) yaptığı çalışmada ARDS durumunda immünsüpresyon ve katabolizma sendromu sonucu oluşan immun bozukluk ve organ hasarının hidrokortizon, intravenöz askorbik asit ve Tiamin kombinasyonu tedavisi ile düzeldiği ve buna bağlı sepsis sonrası ölüm ve organ yetmezliği riski de azaldığı tespit edilmiştir. Gösterdiği bu etkiler ile Tiamin yetersizliğinin SARS-CoV-2'ye bağlı ARDS gelişimini arttırabileceği düşünülmektedir. Bu amaçla günlük diyet ile optimum alımı için diyetin yeterli, dengeli ve çeşitli olmasına dikkat etmeliyiz.

Riboflavin (B2 Vitamini)

Başlıca et, süt ve tahıllarda bulunan Riboflavin, ayrıca barsak bakteriler tarafından da sentezlenebilmektedir. Dokularda fosforik asitle birleşerek flavin mononükleotid (FMN) ve flavin adenin dinükleotid (FAD) halinde bulunmaktadır (98). Riboflavin'in yararlı etkileri, anti-enflamatuar yeteneğine dayanmaktadır. Yapılan çalışmada Riboflavin'in LPS kaynaklı sepsis ve septik şok, TNF- α , IL1, IL-1 β , IL-6, IFN-y, (monocyte chemo attractant protein 1ve 2 (MCP-1ve2) ve macrophage inflammatory protein (MIP-2) seviyesinin azaltılması ile güçlü anti-enflamatuar göstermiştir (99). Riboflavin, riboflavin kinaz tarafından FMN ve FAD'a dönüştürülmektedir. FMN ve FAD fagositik NADPH oksidaz 2'nin (Nox2) oluşumunda kofaktör olarak rol almaktadır. Yapılan bir çalışmada akut riboflavin eksikliğinin, in vivo ortamda fagositik immün yanıtı için çok önemli olan fagositik Nox2'nin oluşumunu etkileyerek immün yanıtı azaltmıştır (100). Ratlar üzerinde yapılan çalışmada riboflavinin

inflamatuar durumlara etkisi incelenmiş ve sonuç olarak; Riboflavin suplementasyonunun nötrofil göçünü etkilediği, ancak edinilmiş immün yanıtı değiştirmedeği saptanmıştır (101). Yapılan bir çalışmada diyetle yetersiz Riboflavinin alımının antimikrobiyal peptitlerin (Hepsidin) ve anti-enflamatuar mediyatörlerin (IL-10 ve TGF β 1) mRNA ekspresyonunun azalmasına ve aynı zamanda pro-enflamatuar sitokin (TNF- α , IL8, IL-1 β , ve IFN-y2) salınımının artmasına neden olduğu saptanmıştır (102). Yapılan başka bir hücre kültürü çalışmasında riboflavin yetersizliğinin makrofaj aktivitesi ve canlılığı üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu, immün yanıt kabiliyetini ve konakçı immün savunmasını azalttığı tespit edilmiştir (103). Riboflavinin antimikrobiyal, anti-enflamatuar ve pro-enflamatuar sitokin salınımını azaltıcı etkileri ile COVID-19 salgısına bağlı immün inflamasyonu regüle etmede rol alabileceği düşünülmektedir.

Niasin (Nikotinik Asit) (B3 Vitamini)

Niasin vücutta nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADP) şeklinde koenzim olarak fonksiyon göstermektedir. Oksido reduksiyon olaylarında elektron ve hidrojen taşıyıcı olarak görev almaktadır. İnsan organizmasında bulunan bir çok enzim niasin koenzimleri olan NAD ve NADP'ye ihtiyaç duymaktadır (104). Bu enzimler apoptoz, DNA onarımı, stres direnci, metabolizma ve endokrin sinyalleri düzenleyerek terapötik etki göstermektedir (105). Yapılan randomize kontrollü çalışmada Niasinin triptofanın kynurenine yıkımını sağladığı triptofan oksidasyonunu kontrol ettiği ve CD4 + yardımcı T hücresi

aktivasyonunu arttırarak dolaylı olarak immün aktivasyonu iyileştirdiği saptanmıştır (106). İnsan nikotinik asit reseptörleri GPR109A ve GPR109B olarak tanımlanmıştır (107). Niasin kolonda yaygın bulunan GPR109A reseptörüne bağlanarak immünoşüpresif etki ile Treg hücrelerinin oluşumunu ve kolonda anti-enflamatuar sitokin IL-10 salınımını sağlamaktadır (108). Yapılan çalışmada Niasin sirtuin aktivitesinin modülasyonunu içeren çoklu yollak ile immün hücre aktivasyonunu sağladığı bildirilmiştir (109). Yapılan çalışmalarda Niasin reseptörü GPR109A'nın monositler ve makrofajların ekspresyonunda rol alarak immün hücrelerinin işlevini modüle ettiği ve anti-enflamatuar etki gösterdiği saptanmıştır (110, 111). Ratlar üzerinde yapılan çalışmada niasin tedavisinin güçlü anti-enflamatuar etkisi ile akciğerlerin nötrofil infiltrasyonunu inhibe ettiği ve ventilatöre bağlı akciğer hasarında azalma sağladığı ortaya konmuştur (112). Yapılan bir çalışmada Niasin iskemik/reperfüzyon veya endotoksinin neden olduğu akut akciğer hasarını proinflamatuar sitokinlerin inhibisyonu ile önlediği tespit edilmiştir (113). Yapılan başka bir çalışmada, akciğer hasarı olan hayvan modellerinde, Niasinin akciğer dokusu hasarını önlemede oldukça etkili olduğu ve bu mikro besin ögesi takviyesinin SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş hastalara uygulanmasının akıllıca bir yaklaşım olabileceği vurgulanmıştır (114). Niasinin immün regülatör etkisi ile SARS-CoV-2 ile enfeksiyonuna bağlı inflammatuar komplikasyonların önlenmesinde rol alacağı düşünülmektedir.

Folat / Folik Asit(B9 Vitamini)

Folat vücutta tek karbon metabolizmasında, serin, glisin ve homosisteinin metiyonine dönüşümünde, histidinin glutamik asite katabolizmasında, nükleik asitlerin yapımında, DNA metilasyonu ve gen ekspresyonunda, normal sinir sistemi gelişimi ve beyin fonksiyonlarının sağlanmasında ve kanser ve inme gelişiminin önlenmesinde önemli bir epigenetik belirleyicidir (115, 116). Folat eksikliği

CD8+ T hücrelerinin aktivitesini inhibe etmekte, lenfositlerin ve NK hücre aktivitesinin fonksiyonunu bozmakta ve enfeksiyonlara karşı azalmış konakçı direnci ile ilişkili bulunmaktadır. Ayrıca Folat reseptörü 4 (FR4), Treg hücrelerin metabolizmasını düzenlemekte ve immünolojik olarak işlev göstermektedir (117). Yapılan çalışmada folatın bozulmuş NK sitotoksitesi, gecikmiş tip aşırı duyarlılık yanıtı, T hücresi proliferasyonu, sitotoksik T hücrelerinin çoğalması, bozulmuş timidin ve purin sentezi (DNA ve RNA sentezini etkileyen) bozulmuş immünooglobulin sekresyonu ve azalan antikor yanıtı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (118). Folat eksikliğinin klinik sonucu olan megaloblastik anemi durumunda bireyler hücre aracılı sitotoksik CD8 + T hücre aktivasyonunu etkilemesi sonucu bozulmuş immün tepkiler sergilemektedir (119). Yaşlı bireyler üzerinde yapılan çalışmada 105 postmenopozal kadına uygulanan 400 mg/gün folat suplementasyonunun Th1 yanıtını desteklediği ve NK hücre aktivitesinde yaşa bağlı azalmayı değiştirerek immün fonksiyonunu iyileştirdiği ve enfeksiyonlara karşı koruma sağladığı saptanmıştır (120). Yapılan çalışmada folik asit eksikliği antikor tepkisinin azalmasına neden

olurken yeterli folik miktarının Th-1 sitokin aracılı immün aktivasyonu sağladığı saptanmıştır (121). Folik asidin mikroglia hücreler üzerinde etkilerinin araştırıldığı çalışmada folik asidin NF- κ B salınımını azaltıp mikroglia hücrelerindeki enflamatuar yanıtı modüle edebildiği ve çoklu sinyal yolunu düzenleyerek proenflamatuar yanıtlara karşı antienflamatuar yanıtları değiştirebildiği tespit edilmiştir (122). Koronavirüslerin başak (S) proteini, reseptör bağlanmasına ve virüsün hedef hücrelerle füzyonuna aracılık etmektedir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) ve CD209L, SARS-CoV'ların hücre içine girişinden sorumludur. Bu protein-reseptör bağlanmasını proprotein konvertaz ailesinin bir üyesi olan furin sağlamaktadır. Furin enzimi, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, kanser ve metastaz dahil olmak üzere çok sayıda patolojiyle ilişkilidir. Folat reseptörlerinin esas olarak normal koşullarda akciğerlerde ve böbrekte eksprese edildiği iyi bilinmektedir. İlginç olarak ACE2 reseptörleri çoğunlukla akciğerde eksprese edilmektedir. Folik asit moleküller arası güçlü etkileşim ile furin enzimini bağlayarak SARS-CoV-2'nin hücre içine girişini durdurabilmektedir. Bu etkisi ile folik asit, SARS-CoV-2 ile ilişkili solunum tutulumunu önlemeye veya hafifletmeye yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Kobalamin (B12 Vitamini)

Kobalamin vücutta metilkobalamin veya 5 - deoksiadenozil kobalamin formunda işlev göstermektedir. Metiyonin sentaz bir kofaktör olarak metilkobalamine ihtiyaç duymakta homosisteinin metiyonine dönüştürülmesinde rol oynayarak DNA metilasyonunda rol almaktadır. Ayrıca 5 -

deoksiadenozil kobalamin metilmalonil CoA'yı süksinil CoA'ya dönüştüren enzimin ihtiyaç duyduğu bir kofaktördür. Bu dönüşüm ile meydana gelen süksinil CoA kırmızı kan hücresinde oksijeni taşıyan madde olan hemoglobinin üretimi için gereklidir (123). Folat ve B12 vitamini eksiklikleri azalan konakçı direnci ve bozulmuş lenfosit fonksiyonlarına etki etmektedir (124). B12 vitamini hücresel bağışıklıkta alınan T-lenfositlerinin üretimini kolaylaştırarak, artmış CD+4/CD+8 oranını iyileştirerek, virüslere ve bakterilere karşı immün aktivasyonu ve NK hücre sayısını arttırarak insan immünitesinin modülatörü olarak işlev görmektedir (121). B12 vitamini eksikliği sonucu meydana gelen pernisiyöz anemi mitojenlere karşı lenfosit cevabın bozulması ve nötrofilik, fagositik ve bakterisidal kapasite azalması ile immün fonksiyonu bozabilmektedir (125). Pernisiyöz anemisi olan hastalarda B 12 vitamininin rolünü değerlendirildiği çalışmada pernisiyöz anemi sonucu meydana gelen artmış CD+4/CD+8 ve azalan NK hücre aktivitesi Siyanokobalaminin intramüsküler (1,000 mcg/gün) uygulaması sonucu düzelmiş ve immünoglobulin seviyeleri yükselmiştir (126). B12 vitamininin insan immün sistem hücreleri üzerindeki etkisini incelemek için yapılan başka bir çalışmada pernisiyöz anemisi olan 11 hasta bireye intramüsküler 500 mcg/gün metil kobalaminin uygulaması yapılmış ve 13 kontrol grubu bireyle lökosit ve lenfosit sayıları, CD4 + hücreleri ve CD8 + hücrelerinin yüzdesi ve mutlak sayıları, CD4 + / CD8 + oranı ve NK hücre aktivitesi karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak B12 vitamininin hücresel bağışıklıkta, özellikle CD8+ hücrelerine ve NK

hücrelere etki ederek immünomodülatör etki gösterdiği saptanmıştır (127). SARS-CoV-2 Coronaviridae ailesine ait olup ailenin diğer üyeleri gibi, virüs pozitif anlamda tek sarmallı RNA genomuna sahiptir. RNA Genomu, viral genomun replikasyonundan sorumlu RNA'ya bağlı RNA polimeraz (RNA-dependent-RNA polymerase) (RdRP) aktivitesini barındıran nsp12 proteini tarafından kodlanmaktadır. Yapılan çalışmada B12 vitamininin (metilkobalamin) nsp12 proteininin aktif bölgesine yüksek afinite ile bağlanabildiği saptanmıştır. B12 vitamininin nsp12'nin aktif bölgesine yüksek affinite ile bağlanması RNA ve NTP ile birleşmesini önlemekte ve RdRP aktivitesini inhibe etmektedir. Bu enzim viral enzimin replikasyonu için kritik olduğundan, bu enzimin inhibisyonu COVID-19 salgınının şiddetini azaltabilmektedir (128). Metilkobalamin formunun nsp12 proteininin etkili bir inhibitörü olabileceği ve şiddetli pandemi sebebi olan COVID-19 salgınının tedavisinde, protokollere hastalarda metilkobalamin düzeylerinin değerlendirilmesi ve suplementasyonunun eklenebileceği düşünülmektedir.

C Vitamini

Askorbik asit suda çözünür bir vitamin olup meyve ve sebzelerde çeşitli miktarlarda bulunmaktadır (129). Organlardaki C vitamininin dağılımı ve konsantrasyonu, her birinin askorbat gereksinimlerine ve sodyum bağımlı C vitamini taşıyıcı 1 ve 2'nin (SVCT1 ve SVCT2) doku dağılımına bağlı olarak değişmektedir (130). C Vitaminin indirgenmiş formu olan, askorbik asit yüksek elektron verici ve aktif indirgenme gücü ile etkili bir antioksidandır. Askorbik asidin birçok vücut dokusunda önemli bir

antioksidan görevi gördüğüne dair ikna edici kanıtlar bulunmaktadır (131). C vitamini için Önerilen Günlük Alım Miktarı (RDA) göre kadınlar için 95 mg/gün ve erkekler için 110 mg/gün olup, Tolere Edilebilir Üst Düzey Alım Miktarı(UL) 2 g/gündür (132). C vitamini gen düzenleyici enzimler ailesi için güçlü bir antioksidan ve bir kofaktör rolü ile doğal ve adaptif immün sistem için önemli besin ögesidir. C vitamini patojenlere karşı epitelyal bariyer fonksiyonunu güçlendirir ve cildin oksidan temizleme etkinliğini artırarak böylece çevresel oksidatif strese karşı potansiyel olarak koruma sağlar. Nötrofiller gibi fagositik hücrelerde yoğun olarak bulunmakta olup bu hücrelerde kemotaksisi, fagositozu ve reaktif oksijen türlerinin oluşumu ile mikrobiyal öldürmeyi artırabilmektedir. C vitamini enfeksiyon bölgelerinden apoptoza uğramış ve işlevini yerine getirmiş nötrofillerin temizlenme kabiliyetini artırarak böylece doku hasarının azaltılmasında rol almaktadır (133). Ayrıca C vitamini NK ve monositlerin aktivasyonu ve B ve T lenfosit hücrelerin farklılaşmasını ve çoğalmasını sağlayarak immün aktivasyonu sağlayabilmektedir (133, 134). C vitamini eksikliği immün aktivasyonun bozulmasına ve enfeksiyonlara karşı daha yüksek duyarlılığa neden olmaktadır (133). Yapılan bir araştırma C vitamininin bakteri, virüs ve protozoanın neden olduğu enfeksiyonları hafifletebileceğini veya önleyebileceğini göstermiştir (135). Bununla birlikte enfeksiyonlar, inflamasyon ve artan metabolik gereksinimler nedeniyle depo edilmeyen, C vitamini seviyelerini önemli ölçüde etkilemektedir. C vitamini takviyesi, solunum ve sistemik enfeksiyonları hem önleyebilmekte hem de

tedavi edebilmektedir (133). Bir çalışmada 6-8 g/güne kadar C vitamini takviyesinin yaygın soğuk algınlığı semptomlarının tedavisinde ve 3-4 g /gün C vitamin takviyesinin zatürreyi önlemede etkili olduğu tespit edilmiştir (135).

Şiddetli akut solunum sendromuna neden olan SARS-CoV-2 dünya çapında enfekte bireylerde ölüm riskini arttırmaktadır. SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş akciğerler iyileşene kadar invaziv mekanik ventilasyona gereksinim duyabilmektedir (136). Bir çalışmada viral pnömoni ve SARS-CoV-2'ye bağlı ARDS solunum yetmezliği olan hastaların tedavisinde yüksek doz C vitamini kullanılabileceği belirtilmiştir (137). C vitaminin COVID-19 salgınının tedavisinde kullanımına yönelik yapılan çalışmada C vitaminin antioksidan aktivitesi ile oksidatif stres inflamasyonunu azalttığı, vazopressör sentezini iyileştirdiği, bağışıklık hücresi fonksiyonunu arttırdığı, endovasküler fonksiyonu iyileştirdiği ve epigenetik ve immünolojik modifikasyonlar sağladığı saptanmıştır. Bu etkiler C vitamininin SARS-CoV-2 kaynaklı sepsis ve mortalitenin önlenmesinde umut verici sonuçları olduğunu göstermiştir (138). Sekiz çalışmanın meta analizinin yapıldığı bir çalışmada toplam 685 hasta incelenmiş ve sonuç olarak C vitamininin mekanik ventilasyon uzunluğunu ortalama % 14 kısalttığı saptanmıştır. Ayrıca 10 saatten fazla ventilasyon gerektiren 471 hastanın dahil edildiği beş çalışmanın sonucuna göre ise 1-6 g / gün C vitamini takviyesinin ventilasyon süresini ortalama % 25 kısalttığı tespit edilmiştir (139). İmmün efektör hücreler biyoenerjetik işlevleri için glikolize bağımlı olsa da, akciğer epitel hücreleri ATP üretmek için mitokondriyal oksidatif fosforilasyon

kullanmaktadır. Bu nedenle, intravenöz (İV) yüksek doz C vitamini tedavisi, bağışıklık hücreleri için bir proksidan görevi görebilirken akciğer epitel hücreleri için antioksidan görevi görmektedir. Ayrıca İV yüksek doz c vitamini tedavisi, aktif bağışıklık hücreleri tarafından üretilen laktat sekresyonunun inhibisyonu ile alveolar epitel tip II'nin doğal bağışıklığını koruyabilmektedir. COVID-19 tanısı konan ve solunum zorluğu ve anormal inflamuar biyobelirteçler ile yatan hastalar, hastalığın erken dönemlerinde kısa bir süre yüksek doz İV C vitamini tedavisine aday görülmektedir. Ancak İV yüksek doz C vitamini tedavisinin olası proksidan komplikasyonlarını hafifletmek için IV glukokortikoid tedavisi eklenmelidir önerisinde bulunmaktadır (140). Sepsis ve ARDS hastalarında yüksek doz (50mg/kg/4 gün) İV C vitamini infüzyonunun inflamasyon ve vasküler hasara etkisinin incelendiği randomize kontrollü çalışmada yüksek doz İV C vitaminin ARDS hastalarında mortaliteyi azaltabileceği tespit edilmiştir (141). Bir çalışmada Güney Kore, Daegu'da bulunan bir hastanede COVID-19 tedavisinde rol alan bazı bireylerde meydana gelen hafif ateş, baş ağrısı ve öksürük semptomlarının tek doz 30.000 mg İV C vitamini ile yaklaşık iki gün sonra iyileştiği, çoğu semptom ve enfeksiyonun İV tedavi sonrası kaybolduğu belirtilmiştir (142).Yapılan bir çalışmada SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş pnömoni tedavisi için C vitamini infüzyonunu araştırmaya yönelik yeni bir klinik çalışmanın (clincialtrials.gov, Identifier: NCT04264533) Çin'in Wuhan şehrinde başladığını belirtilmiştir. Bu çalışma, SARS-CoV-2 bulaşmış hastalarda İV C vitamininin etkilerini test

eden ilk randomize kontrollü çalışmalardan biridir. Bu çalışmada, araştırmacılar COVID-19 tanısı konan 140 hastayı 7 gün boyunca İV C vitamini (24g/gün) doz ile tedavi edecektir. Tedavi sonucunda mekanik ventilasyon ve vazopresör ilaç gereksinimleri, organ yetmezliği skorları, yoğun bakımda kalış süresi ve 28 günlük mortalite durumları değerlendirileceklerdir. Araştırmacılar çalışmayı Eylül ayı sonuna kadar tamamlamayı ummaktadır (143). Bir çok çalışma C vitamininin immün sistemi etkileyebileceğini ortaya koymaktadır. C vitaminin belirli koşullar altında alt solunum yolu enfeksiyonlarına duyarlılığı ve şiddetli viral solunum yolu enfeksiyonlarını etkileyebilmesi ile SARS-CoV-2 semptomlarının tedavisini ve mortalite oranının düşürülmesini etkileyebileceği düşünülmektedir.

Vitaminler, immün aktivasyonu optimum düzeyde indükleyerek insan sağlığını desteklemektedirler. Vitaminlerin optimum düzeyde diyetle, zenginleştirilmiş besinler ile veya supleman olarak alınması organizmayı tehdit eden faktörlere karşı immüniteyi sağlayan monositler, dendritik hücreler, lenfositler ve NK hücreler dahil olmak üzere çeşitli immün hücre tipleri üzerinde immünomodülatör etkiler göstermektedir (144).

Mineraller

Demir (Fe⁺)

Demir pek çok canlı için elzem bir element olup ve yaşamsal öneme sahiptir. Elektron alıp verme özelliği ile oksijen taşınması, enerji oluşumu, DNA, RNA ve protein sentezinde yer almakta ve pek çok enzimin

yapı ve fonksiyonuna katılmaktadır (145). Demir ve bağışıklık birbiriyle yakından ilişkilidir. İlk olarak, demir homeostaza katılan genlerin/proteinlerin çoğu için ve bakterilerin büyüme için kullandığı demirin hücreden plazmaya atılmasının kontrolünde hayati bir rol oynamaktadır. İkincisi, doğal immün sistem hücreleri monositler, makrofajlar, mikroglia, lenfositler, hepcidin ve ferroportinin aracılık ettiği demirin hücreden plazmaya atılmasının kontrol sağlayarak bakteriyel çoğalmayı kontrol eder. Ayrıca lenfositler adaptif bağışıklıkta önemli bir rol oynar. Üçüncü olarak, çeşitli efektör moleküller olan TLR, NF-kB, sitokinleri, nörotrofik faktörleri, kemokinleri ve reaktif oksijen ve azot türlerini harekete geçirerek enflamatuvar yanıtı düzenlemektedir (146). Enfeksiyon durumunda hem demir bağlanmasının doğal immün cevapları hemde patojenin meydana getirdiği immün tepki ve doku hasarı veya enfeksiyonun diğer dolaylı sonuçlarının etkisiyle konakçının demir metabolizması değişmektedir (147). Bir çalışmada demir eksikliği durumunda, immün metabolizmada miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesinde azalma ile azalmış nötrofil fonksiyonu, bozulmuş bakterisidal aktivite, T lenfosit sayılarında ve T lenfosit kaynaklı proliferatif yanıtta azalma, NK hücre aktivitesinde bozulma, lenfositler tarafından bozulmuş IL-2 ve IL-6 üretimi, makrofaj aktivitesinin azalması ve gecikmiş aşırı duyarlılığın geri dönüşlü bozulması durumları meydana gelmiştir (148). Başka bir çalışmada demir eksikliği olan bireylerde T lenfosit hücresi proliferasyonu normal bireylerin % 40-50'si kadar olduğu tespit edilmiştir (149). Demir eksikliği gibi, aşırı demir yüklemesi de ciddi zararlı fizyolojik etkiler

oluşturabilmektedir. Aşırı demir yüklemesi monositler ve makrofajlar tarafından antikor aracılı ve mitojenle uyarılmış fagositozu ve sitotoksik T hücresi oluşumunu bozmaktadır (150).

SARS-CoV-2 sonucu meydana gelen inflamasyon durumunda artmış nötrofil sayıları ve nötrofil lenfosit oranları, azalmış doğal immünite ve değişmiş demir metabolizması gözlemlenmiştir. Özellikle artan yaşla immün dengenin bu şekilde değişmesi enfekte olmuş yaşlı hastaların semptomlarının kötüye gitmesine neden olabilmektedir (151). Bireyin diyetle optimum düzeyde demir alması ve eksiklik veya aşırı yükleme durumunun meydana gelmemesi SARS-CoV-2 kaynaklı immün sistem komplikasyonların önlenmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Çinko (Zn)

Çinko demirden sonra vücutta en fazla bulunan eser element olup hücresel metabolizmanın çeşitli yönlerinde rol oynamaktadır. Ayrıca 200'den fazla enzimin katalitik aktivitesi için gereklidir. Deri bütünlüğü, protein ve DNA sentezi, hücre bölünmesi, embriyonel gelişim, tat alma, fetal büyüme ve kollojen sentezi ile birlikte antioksidan ve immün sistem regülasyonunda görev almaktadır. Çinko iyonları düşük konsantrasyonlarda bile etkili antimikrobiyal ajanlardır (152). Çinko, nötrofiller ve NK hücreler gibi spesifik olmayan bağışıklığa aracılık eden hücrelerin normal gelişimi ve işlevinde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca Çinko eksikliği T lenfositlerin hem büyümesini hem de aktivasyonu etkileyerek, Th1 sitokin üretimi ve B lenfosit yardımı gibi bazı işlevlerini azaltmakta ve adaptif immün gelişimi etkilemektedir (153, 154). Çinko nötrofil granülositlerinde fagositoz

yeteneğinin azalmasına da etki etmektedir (155). Çinko lökositlerin üretimi, olgunlaşması ve fonksiyonunu doğrudan etkilemektedir. Ayrıca Zn birçok enzime kofaktör olması ve immünostimulanların işlevini etkilemesi ile immüniteye etki etmektedir (156). Çinko periferik kan nükleer hücreleri tarafından sitokin salınımını modüle ederek ve patojenleri tanıyabilen ve öldürebilen sitotoksik hücreler olarak işlev gören CD8+ T hücrelerinin proliferasyonunu indüklemektedir (157). Bununla birlikte çinkonun DNA ve RNA sentezi ve onarımı üzerindeki rolü ile immünitenin düzenlenmesinde rol almaktadır (158). Tüm bu etkileri ile bu eser elementin enzimler, timik peptitler ve sitokinler gibi önemli immün araçlar üzerinde geniş bir etkiye sahip olduğu açıktır, bu da çinkonun lenfoid hücre aktivasyonu, proliferasyonu ve apoptozunun düzenlenmesindeki büyük rolünü açıklamaktadır (159).

Çinko eksikliğinde toplam nötrofil sayısında bir kayıp olmamasına rağmen, kemotaktik yanıtlarında bir azalma olduğu saptanmıştır. Ayrıca monositlerin ve makrofajların kemotaktik ve fagositik yanıtının azalmasına yol açarak patojenlerin yok edilmesinde bozulmaya neden olmaktadır. Bu etkiler Zn takviyesi ile kolayca geri döndürülebilmektedir (160). Pnömoni hastalarında yapılan randomize kontrollü çalışmada Zn takviyesi, birkaç saat içinde solunum hızını ve oksijen doygunluğunu iyileştirdiği ayrıca, tedavi sonrası plasebo grubuna kıyasla Zn alan grupta antiinflamatuvar IFN-y ve IL-2 salınımında artış olduğu gözlemlenmiştir (161).

Yaşla birlikte çinko seviyelerinin düşmekte olup global Zn eksikliği prevalansının %

20 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Meydana gelen Zn eksikliği immün fonksiyonunu etkileyebilmektedir (158). Yaşlı bireyler genellikle SARS-CoV-2 tarafından enfekte olmaktadır. Çinko viral replikasyonu baskılanması ve immün yanıtlarını artırmasındaki rolü ile solunum yolu enfeksiyonları da dahil olmak üzere çok çeşitli enfeksiyonları indükleyebilen bazı viral türler için antiviral özellik göstermektedir. Günlük 45 mg elementer çinko tüketimi, 55-87 yaş arası bireylerde enfeksiyon insidansını önemli ölçüde azaltmıştır. Günde 50 mg'a kadar çinko tüketiminin SARS-CoV-2'nin hastalık yükünü en aza indirerek viral enfeksiyona karşı konakçı direncine etki edeceği ve COVID-19 pandemisine karşı ek bir kalkan sağlayabileceği belirtilmiştir (162). Yapılan bir çalışmada SARS-CoV-2 ana proteazı (Mpro) ile en yüksek bağlanma enerjisi ve referans inhibitörden daha güçlü inhibisyon etkisi gösteren üç bileşik (ZINC20291569, ZINC90403206, ZINC95480156) tanımlanmıştır. Bu aday "ilaç benzeri bileşiklerin" SARS-CoV-2 replikasyonunu durdurma potansiyeli daha yüksek olduğu için COVID-19 salgınının tedavisine kullanılabileceği değerlendirilmektedir (163).

Sonuç olarak, viral enfeksiyonlar dahil olmak üzere mikroorganizmalardan korunmak için optimum düzeyde çinko dengesinin korunması önem arz etmektedir. Çinkonun SARS-CoV-2 enfeksiyonundaki potansiyel yararlı rolünün pandemik durumda olan hastalık yükünü azaltmak için yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Selenyum (Se)

Yüksek konsantrasyonları toksik olan selenyum, eser element olarak vücut için

esansiyel olup birçok enzimin için kofaktör ve temel olarak antioksidan fonksiyonuyla bilinmektedir. Selenyum, insanlarda organizmayı oksidatif hasarlardan koruyan glutatyon peroksidazların, deiyodinazların, tioredoksin redüktazın ve selenoprotein P' nin de dahil olduğu pek metabolizmada rol oynamaktadır. Selenyum iz element olarak inflamatuvar, immunregülatuar ve endokrin fonksiyonların düzenlenmesi için hem yapısal ve hem de kofaktör olarak rol almaktadır (164). İnsanlarda 25 selenoprotein tanımlanmıştır. Selenoproteinler çok çeşitli doku dağılımı ve fonksiyonları sergilemektedir. Selenoprotein ailesinin birçok üyesi redoks reaksiyonlarında yer alan enzimler olarak işlev görürken, bazıları non-enzimatik olarak reaksiyonları kendisi gerçekleştirmektedir. Bağışıklık fonksiyonları ile ilişkili selenoprotein enzimleri arasında glutatyon peroksidazlar, tioredoksin redüktazlar, iyodotironin deiyodinazlar, metiyonin-R-sülfoksit redüktaz B1 ve selenofosfataz 2 yer almaktadır. Enzimatik olmayan selenoproteinler için, immün hücre fonksiyonu açısından en iyi karakterize edilen selenoprotein ise selenoprotein K'dır (165). Selenoproteinler hayati fizyolojik fonksiyonları yerine getirerek insan sağlığında önemli rol oynamaktadır (166). Selenoproteinler antioksidan etkileri ile reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif azot türlerinin (NOS) indüklediği oksidatif strese karşı koruma sağlamaktadır (167). Ayrıca selenoproteinler doğal ve adaptif immün yanıt ve inflamasyon düzeyine etki ederek optimal immün sisteminin çeşitli yönlerini etkileyebilmektedir (166). Selenosistein içeren proteinin temel bir bileşeni olan selenyum glutatyon peroksidazların metabolizmasını

düzenleyerek nötrofillerin, ROS'lardan korumasını sağlamaktadır (168). Sistemik enflamatuvar yanıtta ortaya çıkan serbest oksijen radikallerini yakalamada selenyuma bağımlı glutatyon peroksidaz önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca Selenyum fagosit ve NK hücre aktivitesini, T hücre çoğalmasını ve immünoglobülin sentezini arttırmaktadır (169). Selenyum, lenfositler üzerinde IL-2 reseptörlerinin ekspresyonunu arttırarak IL-2'ye tepki verme yeteneğini arttırır. Bu etkileşimler ile Se lenfosit sayısında ve NK sitotoksitesinde artış ve B hücreler tarafından antikör üretimini sağlamaktadır (170). Selenyum, sağlıklı bireylerde NF- κ B'nin maksimum inhibisyonunu, C reaktif proteinler (CRP) seviyelerinin azalmasını ve IFN- γ üretimi ile birlikte T helper 1 tepkisinde iyileşme sağlamaktadır (171). Deney hayvanlarında selenyum eksikliği, lenfositlerin antikör üretimini azalması, nötrofil kemotaksisinin artması, CD4+ T hücrelerinin artması ve CD8 + hücre azalması ile sonuçlanmıştır. Bu hayvanlara selenyum takviyesi, NK hücre aktivitesinde ve sitotoksik T hücresi aktivitesinde artışı, IL-2 reseptör ekspresyonu ve T hücresi proliferasyonu sağlamıştır (172). Selenyum eksikliği influenza, HIV ve Coxsackie virüsü gibi viral enfeksiyonların görülme sıklığı ve/veya ilerlemesi ile de ilişkilendirilmiştir (173). Ratlar üzerinde yapılan çalışmada RNA virüsü influenza A ile enfekte olan ratlarda virüsün aynı zamanda Se eksikliğinden kaynaklanan genomik RNA'da artan mutasyonel değişikliklere uğradığını ortaya koymuştur. Selenyum düzeyi yeterli ratlara kıyasla, influenza virüsü ile enfekte olan eksik ratlarda antiinfluenza viral tepkileri için humoral immüniteye göre hücre aracılı immünite

daha fazla etkilenmiştir (174). İnfluenza virüs enfeksiyonlarından kaynaklanan ölüm yaşlılık ile birlikte immün fonksiyonların azalmasıyla daha sık ortaya çıkmaktadır. 50-64 yaş arası sağlıklı bireylerde Se suplementasyonunun çeşitli antifu immün parametreler etkisinin incelendiği 12 haftalık randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik müdahale çalışmasında Se suplementasyonunun T hücresi çoğalmasını, IFN- γ ve IL-8 ve CD8 + hücrelerinin performansını arttırmakla birlikte TNF- α sentezini inhibe etmiştir (175). Tüm bu etkileri ile birlikte, serum selenyum optimum düzeyde olması gerektiği, eksiklik durumunda selenyum takviyesinin COVID-19 salgınının tedavisi için etkili bir seçim olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç

Yeni ciddi akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu COVID-19 salgını önleme ve tedaviye yönelik etkili ilaçları tanımlamak için benzeri görülmemiş bir zorluk yaşanmaktadır. SARS-CoV-2 tarafından hızla enfekte olan çok sayıda insan oluğu göz önüne alındığında, klinisyenler bu enfeksiyon için etkili tıbbi tedaviler hakkında doğru kanıtlara ihtiyaç duymaktadır. Şu anda bu virüs için kanıtlanmış etkili bir tedavi mevcut değildir. SARS-CoV-2 virolojisi ile ilgili her gün yeni bir bilgi bulunmaktadır. SARS-CoV-2 tedavisine yönelik birçok aday ilaç bulunmaktadır (176). SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş hastalara yönelik tedavide immünoterapötik yaklaşımlar COVID-19 salgınının tedavisinde önem arz etmektedir (177). İmmünonutrisyonun potansiyel hedefleri; mukozal engel, hücresel direnç ve sistemik enflamasyonla

mücadele etmektedir (178). Sağlıklı, yeterli ve dengeli bir diyet optimum düzeyde immünoterapötik etki sağlamaktadır. Ancak enfeksiyon, inflamatuvar koşullar ve sigara içme gibi koşullar bu dengeyi bozabilmektedir.

Özellikle yaşlılarda immün fonksiyonlardaki azalma daha belirgindir ve toplumun bu kesimindeki bireylerde antioksidan suplementasyonu bozulmuş durumdaki immün sistemi güçlendirebilmektedir. Farklı antioksidan besin öğeleri arasındaki etkileşimler ve bu etkileşimlerin toplumdaki farklı gruplarda optimum immün yanıtı sağlayacak alım düzeyleri ile olan bağlantısı daha fazla araştırılması gereken konular arasındadır. Buna ek olarak diyetin zenginleştirilmesinde supleman kullanımı yerine doğal yiyeceklerin kullanımına yönelik çalışmalara özel bir yer verilmelidir (86). SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş hastaları için beslenme desteği temel bir tedavidir. Günümüzde çoğu kılavuza göre yoğun bakıma yatırılan hastaların beslenme risklerinin erken değerlendirmesi ve beslenme desteği hedeflerinin belirlenmesi mortalitenin önlenmesinde kritik rol oynamaktadır. Bireye uygun makro ve mikrobeyin öğelerinin optimum düzeyde diyet ile verilmesi immün sistemin aktivasyonu, mortalite oranında azalma, hastanede kalış süresinde kısalma, mekanik ventilasyon süresinde ve hastane enfeksiyon oranında azalma sağlamaktadır (86). Ciddi viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar çoklu vitamin (B kompleksi vitaminler, A, C, E, D ve K) hipovitaminozuna neden olabilmektedir. Aynı zamanda hipovitaminöz durumu gelişen hastalar enfeksiyon gelişmesine daha duyarlı hale gelebilmektedir. Bağışıklık sisteminin regülasyonunda

özellikle A, D, E ve C vitamini, niasin (B3), ve Kobalamin (B6) önemli rol oynamaktadır. Çinko, demir ve selenyum doğal ve adaptif bağışıklık tepkilerinin düzenlenmesinde rol oynayan önemli mikro besin öğeleridir. Mikro besin öğelerinin sağlıklı ve dengeli beslenme ile veya gerekirse vitamin ve mineraller ile zenginleştirilmiş öğünler veya suplementasyon yolu ile bireylere verilmesi önem arz etmektedir (179).

Sonuç olarak COVID-19 salgınının tedavisinde bireyin metabolik durumuna göre uygulanacak gerek beslenme gerekse farmakolojik tedavi erken adaptif immün yanıtlar ile daha iyi klinik sonuçlar sağlayabileceği aşıkardır. Optimum düzeyde aktif immün sistemin tedavide ve muhtemelen COVID-19 salgınının önlenmesinde önemli rol oynayabileceği vurgulanmalıdır. Daha işlevsel ve aktif immün sistem için sağlıklı yeterli ve dengeli beslenme (gerek makro gerekse mikro besin öğeleri) bireylerin mortalitesini azaltırken yaşam kalitesini arttırmaya yönelik katkı sunacağı en temel çıkarımımızdır.

KAYNAKLAR

1. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology*. 2020;200490.
2. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology journal*. 2019;16(1):69.
3. Kim J-M, Chung Y-S, Jo HJ, Lee N-J, Kim MS, Woo SH, et al. Identification of Coronavirus Isolated from a Patient in Korea with COVID-19. *Osong Public Health and Research Perspectives*. 2020;11(1):3.
4. Adhikari SP, Meng S, Wu Y-J, Mao Y-P, Ye R-X, Wang Q-Z, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infectious Diseases of Poverty*. 2020;9(1):1-12.

5. Liu C, Zhou Q, Li Y, Garner LV, Watkins SP, Carter LJ, et al. Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human coronavirus diseases. ACS Publications; 2020.
6. Jawhara S. Could Intravenous Immunoglobulin Collected from Recovered Coronavirus Patients Protect against COVID-19 and Strengthen the Immune System of New Patients? *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(7):2272.
7. Rouse BT, Sehrawat S. Immunity and immunopathology to viruses: what decides the outcome? *Nature Reviews Immunology*. 2010;10(7):514-26.
8. Beghetti I, Biagi E, Martini S, Brigidi P, Corvaglia L, Aceti A. Human Milk's Hidden Gift: Implications of the Milk Microbiome for Preterm Infants' Health. *Nutrients*. 2019;11(12):2944.
9. Smailnejad Ganji K, Mohammadzadeh I, Mohammadnia-Afrouzi M, Ebrahimpour S, Shahbazi M. Factors affecting immune responses to vaccines. *GAZZETTA MEDICA ITALIANA ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE*. 2018;177(5):219-28.
10. Lazar V, Ditu L-M, Pircalabioru GG, Gheorghe I, Curutiu C, Holban AM, et al. Aspects of gut microbiota and immune system interactions in infectious diseases, immunopathology, and cancer. *Frontiers in immunology*. 2018;9:1830.
11. MacGillivray DM, Kollmann TR. The role of environmental factors in modulating immune responses in early life. *Frontiers in immunology*. 2014;5:434.
12. Corman LC. The relationship between nutrition, infection, and immunity. *The Medical clinics of North America*. 1985;69(3):519-31.
13. Cooper EL, Ma MJ. Understanding nutrition and immunity in disease management. *Journal of traditional and complementary medicine*. 2017;7(4):386-91.
14. Cunningham-Rundles S. Analytical methods for evaluation of immune response in nutrient intervention. *Nutrition reviews*. 1998;56(1):S27-S37.
15. Balloux F, van Dorp L. Q&A: What are pathogens, and what have they done to and for us? *BMC biology*. 2017;15(1):91.
16. Janeway CA, Capra JD, Travers P, Walport M. *Immunobiology: the immune system in health and disease*. 1999.
17. Nicholson LB. The immune system. *Essays in biochemistry*. 2016;60(3):275-301.
18. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Basic immunology: functions and disorders of the immune system: Elsevier Health Sciences*; 2014.
19. Aristizábal B, González Á. *Innate immune system. Autoimmunity: From Bench to Bedside [Internet]: El Rosario University Press*; 2013.
20. Molnar C, Gair J. 23.2. Adaptive Immune Response. *Concepts of Biology-1st Canadian Edition*. 2013.
21. Chaplin DD. Overview of the immune response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(2):S3-S23.
22. Warrington R, Watson W, Kim HL, Antonetti FR. *An introduction to immunology and immunopathology. Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2011;7(1):S1.
23. Muñoz-Carrillo JL, Contreras-Cordero JF, Gutiérrez-Coronado O, Villalobos-Gutiérrez PT, Ramos-Gracia LG, Hernández-Reyes VE. Cytokine Profiling Plays a Crucial Role in Activating Immune System to Clear Infectious Pathogens. *Immune Response Activation and Immunomodulation: IntechOpen*; 2018.
24. Piasecka B, Duffy D, Urrutia A, Quach H, Patin E, Posseme C, et al. Distinctive roles of age, sex, and genetics in shaping transcriptional variation of human immune responses to microbial challenges. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018;115(3):E488-E97.
25. Alonso-Alvarez C, Tella JL. Effects of experimental food restriction and body-mass changes on the avian T-cell-mediated immune response. *Canadian Journal of Zoology*. 2001;79(1):101-5.
26. Kussmann M. Nutrition and immunity. *Mass Spectrometry and Nutrition Research*. 2010(9):268.
27. Maggini S, Pierre A, Calder PC. Immune function and micronutrient requirements change over the life course. *Nutrients*. 2018;10(10):1531.
28. Alam I, Almajwal AM, Alam W, Alam I, Ullah N, Abulmeaty M, et al. The immune-nutrition interplay in aging—facts and controversies. *Nutrition and Healthy Aging*. 2019;5(2):73-95.
29. Schaible UE, Stefan H. Malnutrition and infection: complex mechanisms and global impacts. *PLoS medicine*. 2007;4(5).
30. Farhadi S, Ovchinnikov RS. The relationship between nutrition and infectious diseases: A review. *Biomedical and Biotechnology Research Journal (BBRJ)*. 2018;2(3):168.
31. França T, Ishikawa L, Zorzella-Pezavento S, Chiuso-Minicucci F, da Cunha M, Sartori A. Impact of malnutrition on immunity and infection. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*. 2009;15(3):374-90.
32. Salazar N, Valdés-Varela L, González S, Gueimonde M, de los Reyes-Gavilán CG.

- Nutrition and the gut microbiome in the elderly. *Gut Microbes*. 2017;8(2):82-97.
33. Mosaddeghi P, Negahdaripour M, Dehghani Z, Farahmandnejad M, Moghadami M, Nezafat N, et al. Therapeutic approaches for COVID-19 based on the dynamics of interferon-mediated immune responses. 2020.
 34. Bakanlığı TS. Türkiye Beslenme Rehberi TÜBER 2015. Ankara: TC Sağlık Bakanlığı. 2016.
 35. Childs CE, Calder PC, Miles EA. Diet and Immune Function. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2019.
 36. Wolowczuk I, Verwaerde C, Viltart O, Delanoye A, Delacre M, Pot B, et al. Feeding our immune system: impact on metabolism. *Clinical and Developmental Immunology*. 2008;2008.
 37. Cura AJ, Carruthers A. Role of monosaccharide transport proteins in carbohydrate assimilation, distribution, metabolism, and homeostasis. *Comprehensive Physiology*. 2011;2(2):863-914.
 38. Nirupama R, Rajaraman B, Yajurvedi H. Stress and Glucose metabolism: A Review. *Imaging J Clin Medical Sci*. 2018;5(1):008-12.
 39. Şimşek T, Şimşek HU, Cantürk NZ. Response to trauma and metabolic changes: posttraumatic metabolism. *Turkish Journal of Surgery/Ulusal cerrahi dergisi*. 2014;30(3):153.
 40. Van Dam R, Seidell J. Carbohydrate intake and obesity. *European journal of clinical nutrition*. 2007;61(S1):S75.
 41. Barazzoni R, Deutz N, Biolo G, Bischoff S, Boirie Y, Cederholm T, et al. Carbohydrates and insulin resistance in clinical nutrition: Recommendations from the ESPEN expert group. *Clinical nutrition*. 2017;36(2):355-63.
 42. Efthimiou J, Mounsey P, Benson D, Madgwick R, Coles S, Benson M. Effect of carbohydrate rich versus fat rich loads on gas exchange and walking performance in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax*. 1992;47(6):451-6.
 43. Nieman DC. Influence of carbohydrate on the immune response to intensive, prolonged exercise. *Exercise immunology review*. 1998;4:64-76.
 44. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014;157(1):121-41.
 45. Parmaksiz I. Advanced glycation end-products in complications of diabetes mellitus. *Marmara Medical Journal*. 2011;24(3):141-8.
 46. Gkogkolou P, Böhm M. Advanced glycation end products: key players in skin aging? *Dermato-endocrinology*. 2012;4(3):259-70.
 47. Caramelo F, Ferreira N, Oliveiros B. Estimation of risk factors for COVID-19 mortality-preliminary results. medRxiv. 2020.
 48. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Protein function. *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition: Garland Science; 2002.
 49. Daly JM, Reynolds J, Sigal RK, Shou J, Liberman MD. Effect of dietary protein and amino acids on immune function. *Critical care medicine*. 1990;18(2 Suppl):S86-93.
 50. Li P, Yin Y-L, Li D, Kim SW, Wu G. Amino acids and immune function. *British Journal of Nutrition*. 2007;98(2):237-52.
 51. Ibrahim K, El-Sayed E. Potential role of nutrients on immunity. *International Food Research Journal*. 2016;23(2).
 52. KHALED MB, BENAJIBA N. The role of nutrition in strengthening immune system against newly emerging viral diseases: case of SARS-CoV-2. *The North African Journal of Food and Nutrition Research*. 2020;04(07):240-4
 53. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. *Biochemistry: Lippincott Williams & Wilkins*; 2005.
 54. Poos M, Costello R, Carlson-Newberry S. *Military Strategies for Sustainment of Nutrition and Immune Function in the Field*. National Academies Press, Washington DC; 1999.
 55. Galli C, Calder PC. Effects of fat and fatty acid intake on inflammatory and immune responses: a critical review. *Annals of nutrition & metabolism*. 2009;55(1-3):123.
 56. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2007;51(4):301-23.
 57. D'Ambrosio DN, Clugston RD, Blaner WS. Vitamin A metabolism: an update. *Nutrients*. 2011;3(1):63-103.
 58. Huang Z, Liu Y, Qi G, Brand D, Zheng SG. Role of vitamin A in the immune system. *Journal of clinical medicine*. 2018;7(9):258.
 59. Villamor E, Fawzi WW. Effects of vitamin A supplementation on immune responses and correlation with clinical outcomes. *Clinical microbiology reviews*. 2005;18(3):446-64.
 60. Semba RD. Vitamin A and immunity to viral, bacterial and protozoan infections. *Proceedings of the Nutrition Society*. 1999;58(3):719-27.
 61. McGill JL, Kelly SM, Guerra-Maupome M, Winkley E, Henningson J, Narasimhan B, et al. Vitamin A deficiency impairs the immune response to intranasal vaccination and RSV infection in neonatal calves. *Scientific reports*. 2019;9(1):1-14.
 62. Mawson AR. Role of Fat-Soluble Vitamins A and D in the Pathogenesis of Influenza: A New Perspective. *ISRN Infectious Diseases*. 2012;2013.
 63. Jee J, Hoet AE, Azevedo MP, Vlasova AN, Loerch SC, Pickworth CL, et al. Effects of

- dietary vitamin A content on antibody responses of feedlot calves inoculated intramuscularly with an inactivated bovine coronavirus vaccine. *American journal of veterinary research*. 2013;74(10):1353-62.
64. KHALED MB, BENAJIBA N. The role of nutrition in strengthening immune system against newly emerging viral diseases: case of SARS-CoV-2.
 65. Mora JR, Iwata M, Von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nature Reviews Immunology*. 2008;8(9):685-98.
 66. AKBULUT G. D Vitamini ve İmmün Sistem. *Türkiye Klinikleri Nutrition and Dietetics-Special Topics*. 2016;2(2):67-71.
 67. Unger WW, Laban S, Kleijwegt FS, van der Slik AR, Roep BO. Induction of Treg by monocyte-derived DC modulated by vitamin D3 or dexamethasone: differential role for PD- L1. *European journal of immunology*. 2009;39(11):3147-59.
 68. Ferreira GB, Vanherwegen A-S, Eelen G, Gutiérrez ACF, Van Lommel L, Marchal K, et al. Vitamin D3 induces tolerance in human dendritic cells by activation of intracellular metabolic pathways. *Cell reports*. 2015;10(5):711-25.
 69. Wang Q, He Y, Shen Y, Zhang Q, Chen D, Zuo C, et al. Vitamin D inhibits COX-2 expression and inflammatory response by targeting thioesterase superfamily member 4. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(17):11681-94.
 70. Hawker K. B cells as a target of immune modulation. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2009;12(4):221.
 71. Berardi S, Giardullo L, Corrado A, Cantatore FP. Vitamin D and connective tissue diseases. *Inflammation Research*. 2020;1-10.
 72. ARDENİZ Ö. Vitamin D ve immün sistem. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2008;28(2):198-205.
 73. Urry Z, Chambers ES, Xystrakis E, Dimeloe S, Richards DF, Gabryšová L, et al. The role of 1 α , 25- dihydroxyvitamin D 3 and cytokines in the promotion of distinct F oxp3+ and IL- 10+ CD 4+ T cells. *European journal of immunology*. 2012;42(10):2697-708.
 74. Zhang N, Bevan MJ. CD8+ T cells: foot soldiers of the immune system. *Immunity*. 2011;35(2):161-8.
 75. Lysandropoulos AP, Jaquiéry E, Jilek S, Pantaleo G, Schlupe M, Du Pasquier RA. Vitamin D has a direct immunomodulatory effect on CD8+ T cells of patients with early multiple sclerosis and healthy control subjects. *Journal of neuroimmunology*. 2011;233(1-2):240-4.
 76. Brown R SA. Vitamin D deficiency: a factor in COVID-19, progression, severity and mortality? – An urgent call for research. *MitoFit Preprint Arch*. 2020. doi:10.26124/mitofit:200001
 77. 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.
 78. McCartney D, Byrne D. Optimisation of Vitamin D Status for Enhanced Immuno-protection Against Covid-19.
 79. Petre CristianIlie SS, Lee Smith. The role of Vitamin D in the prevention of Coronavirus Disease 2019 infection and mortality. 2020. doi:10.21203/rs.3.rs-21211/v1
 80. Altın A, Atalay H, Bilal T. Bir antioksidan olarak E vitamini. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2017;6(3):149-57.
 81. Meydani SN, Han SN, Wu D. Vitamin E and immune response in the aged: molecular mechanisms and clinical implications. *Immunological reviews*. 2005;205(1):269-84.
 82. Kalinski P. Regulation of immune responses by prostaglandin E2. *The Journal of Immunology*. 2012;188(1):21-8.
 83. Wu D, Meydani SN. Mechanism of age-associated up-regulation in macrophage PGE2 synthesis. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2004;18(6):487-94.
 84. Brandenberger C, Kling KM, Vital M, Mühlfeld C. The role of pulmonary and systemic immunosenescence in acute lung injury. *Aging and disease*. 2018;9(4):553.
 85. Wu C, Chen X, Cai Y, Zhou X, Xu S, Huang H, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*. 2020.
 86. ERGÜN C. Antioksidan Vitaminler ve Bağışıklık Sistemi. *Türkiye Klinikleri Nutrition and Dietetics-Special Topics*. 2016;2(2):56-61.
 87. Mileva M, Galabov AS. Vitamin E and Influenza Virus Infection. *Vitamin E in Health and Disease*. 2018:67.
 88. Agler AH, Kurth T, Gaziano JM, Buring JE, Cassano PA. Randomised vitamin E supplementation and risk of chronic lung disease in the Women's Health Study. *Thorax*. 2011;66(4):320-5.
 89. Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ, Klotz P, Farver K, Ruzinski JT, et al. Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. *Annals of surgery*. 2002;236(6):814.
 90. Manzetti S, Zhang J, van der Spoel D. Thiamin function, metabolism, uptake, and transport. *Biochemistry*. 2014;53(5):821-35.

91. Kunisawa J. Metabolic changes during B cell differentiation for the production of intestinal IgA antibody. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2017;74(8):1503-9.
92. Spinasi E, Saggini A, Kritas S, Cerulli G, Caraffa A, Antinolfi P, et al. Crosstalk between vitamin B and immunity. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2015;29(2):283-8.
93. Riyapa D, Rinchai D, Muangsombut V, Wuttinontananchai C, Toufiq M, Chaussabel D, et al. Transketolase and vitamin B1 influence on ROS-dependent neutrophil extracellular traps (NETs) formation. *PloS one*. 2019;14(8).
94. de Andrade JAA, Gayer CRM, de Almeida Nogueira NP, Paes MC, Bastos VLFC, Neto JdCB, et al. The effect of thiamine deficiency on inflammation, oxidative stress and cellular migration in an experimental model of sepsis. *Journal of Inflammation*. 2014;11(1):11.
95. Abrams B, Duncan D, Hertz-Picciotto I. A prospective study of dietary intake and acquired immune deficiency syndrome in HIV-seropositive homosexual men. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 1993;6(8):949-58.
96. Szuts P, Katona Z, Ilyes M, Szabo I, Csato M. Correction of defective chemotaxis with thiamine in Shwachman-Diamond syndrome. *The Lancet*. 1984;323(8385):1072-3.
97. Marik PE. Patterns of death in patients with sepsis and the use of hydrocortisone, ascorbic acid, and thiamine to prevent these deaths. *Surgical infections*. 2018;19(8):812-20.
98. Bacher A, Eberhardt S, Fischer M, Kis K, Richter G. Biosynthesis of vitamin B2 (riboflavin). *Annual review of nutrition*. 2000;20(1):153-67.
99. Suwannasom N, Kao I, Pruß A, Georgieva R, Bäuml H. Riboflavin: The Health Benefits of a Forgotten Natural Vitamin. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(3):950.
100. Schramm M, Wiegmann K, Schramm S, Gluschko A, Herb M, Utermöhlen O, et al. Riboflavin (vitamin B2) deficiency impairs NADPH oxidase 2 (Nox2) priming and defense against *Listeria monocytogenes*. *European journal of immunology*. 2014;44(3):728-41.
101. Verdrengh M, Tarkowski A. Riboflavin in innate and acquired immune responses. *Inflammation Research*. 2005;54(9):390-3.
102. Chen L, Feng L, Jiang W-D, Jiang J, Wu P, Zhao J, et al. Dietary riboflavin deficiency decreases immunity and antioxidant capacity, and changes tight junction proteins and related signaling molecules mRNA expression in the gills of young grass carp (*Ctenopharyngodon idella*). *Fish & shellfish immunology*. 2015;45(2):307-20.
103. Mazur-Bialy AI, Buchala B, Plytycz B. Riboflavin deprivation inhibits macrophage viability and activity—a study on the RAW 264.7 cell line. *British journal of nutrition*. 2013;110(3):509-14.
104. Canto C, Menzies KJ, Auwerx J. NAD⁺ metabolism and the control of energy homeostasis: a balancing act between mitochondria and the nucleus. *Cell metabolism*. 2015;22(1):31-53.
105. Sauve AA. NAD⁺ and vitamin B3: from metabolism to therapies. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2008;324(3):883-93.
106. Lebouché B, Jenabian M-A, Singer J, Graziani GM, Engler K, Trottier B, et al. The role of extended-release niacin on immune activation and neurocognition in HIV-infected patients treated with antiretroviral therapy—CTN PT006: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15(1):390.
107. Sinthupoom N, Prachayasittikul V, Prachayasittikul S, Ruchirawat S, Prachayasittikul V. Nicotinic acid and derivatives as multifunctional pharmacophores for medical applications. *European Food Research and Technology*. 2015;240(1):1-17.
108. Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, Brady E, Padia R, Shi H, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity*. 2014;40(1):128-39.
109. Maiese K, Chong ZZ, Hou J, Shang YC. The vitamin nicotinamide: translating nutrition into clinical care. *Molecules*. 2009;14(9):3446-85.
110. Digby JE, Martinez F, Jefferson A, Ruparelia N, Chai J, Wamil M, et al. Anti-inflammatory effects of nicotinic acid in human monocytes are mediated by GPR109A dependent mechanisms. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2012;32(3):669-76.
111. Pinheiro NM, Santana FP, Almeida RR, Guerreiro M, Martins MA, Caperuto LC, et al. Acute lung injury is reduced by the α 7nAChR agonist PNU-282987 through changes in the macrophage profile. *The FASEB Journal*. 2017;31(1):320-32.
112. Jones HD, Yoo J, Crother TR, Kyme P, Ben-Shlomo A, Khalafi R, et al. Nicotinamide exacerbates hypoxemia in ventilator-induced lung injury independent of neutrophil infiltration. *PloS one*. 2015;10(4).
113. Brown JK, Haft JW, Bartlett RH, Hirschl RB, editors. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: extracorporeal life support and liquid ventilation for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2006: Copyright© 2006 by Thieme

- Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New.
114. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. Nature Publishing Group; 2020.
 115. Locasale JW. Serine, glycine and one-carbon units: cancer metabolism in full circle. *Nature Reviews Cancer*. 2013;13(8):572-83.
 116. Liew S-C. Folic acid and diseases-supplement it or not? *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2016;62(1):90-100.
 117. Mansouri R, Moogooei M, Moogooei M, Razavi N, Mansourabadi AH. The role of vitamin D3 and vitamin B9 (Folic acid) in immune system. *International Journal of Epidemiologic Research*. 2016;3(1):69-85.
 118. 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.
 119. Mikkelsen K, Apostolopoulos V. Vitamin B12, Folic Acid, and the Immune System. *Nutrition and Immunity*: Springer; 2019. p. 103-14.
 120. Troen AM, Mitchell B, Sorensen B, Wener MH, Johnston A, Wood B, et al. Unmetabolized folic acid in plasma is associated with reduced natural killer cell cytotoxicity among postmenopausal women. *The Journal of nutrition*. 2006;136(1):189-94.
 121. Saeed F, Nadeem M, Ahmed RS, Tahir Nadeem M, Arshad MS, Ullah A. Studying the impact of nutritional immunology underlying the modulation of immune responses by nutritional compounds—a review. *Food and Agricultural Immunology*. 2016;27(2):205-29.
 122. Cianciulli A, Salvatore R, Porro C, Trotta T, Panaro MA. Folic acid is able to polarize the inflammatory response in LPS activated microglia by regulating multiple signaling pathways. *Mediators of inflammation*. 2016;2016.
 123. Mahmood L. The metabolic processes of folic acid and Vitamin B12 deficiency. *Journal of Health Research and Reviews*. 2014;1(1):5.
 124. Cruse JM, Lewis RE. *Atlas of immunology*: Springer Science & Business Media; 2013.
 125. Forse RA. *Diet Nutrition and Immunity*: 0: CRC Press; 2017.
 126. Erkurt MA, Aydogdu I, Dikilitaş M, Kuku I, Kaya E, Bayraktar N, et al. Effects of cyanocobalamin on immunity in patients with pernicious anemia. *Medical Principles and Practice*. 2008;17(2):131-5.
 127. Tamura J, Kubota K, Murakami H, Sawamura M, Matsushima T, Tamura T, et al. Immunomodulation by vitamin B12: augmentation of CD8+ T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B12- deficient patients by methyl- B12 treatment. *Clinical & Experimental Immunology*. 1999;116(1):28-32.
 128. Narayanan N, Nair DT. Vitamin B12 May Inhibit RNA-Dependent-RNA Polymerase Activity of nsp12 from the COVID-19 Virus. 2020.
 129. Devaki SJ, Raveendran RL. *Vitamin C: sources, functions, sensing and analysis*. Vitamin C: IntechOpen; 2017.
 130. Figueroa-Méndez R, Rivas-Arancibia S. Vitamin C in health and disease: its role in the metabolism of cells and redox state in the brain. *Frontiers in physiology*. 2015;6:397.
 131. Jacob RA, Sotoudeh G. Vitamin C function and status in chronic disease. *Nutrition in clinical care*. 2002;5(2):66-74.
 132. Tüber T. *Türkiye Beslenme Rehberi*. Ankara; 2015.
 133. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients*. 2017;9(11):1211.
 134. Pawlowska E, Szczepanska J, Blasiak J. Pro- and Antioxidant Effects of Vitamin C in Cancer in correspondence to Its Dietary and Pharmacological Concentrations. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019.
 135. Hemilä H. Vitamin C and infections. *Nutrients*. 2017;9(4):339.
 136. Vincent J-L, Taccone FS. Understanding pathways to death in patients with COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020.
 137. Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE. Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020.
 138. Rosa SGV, Santos WC. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2020;44.
 139. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C may reduce the duration of mechanical ventilation in critically ill patients: a meta-regression analysis. *Journal of Intensive Care*. 2020;8(1):15.
 140. Erol A. High-dose intravenous vitamin C treatment for COVID-19. 2020.
 141. Truwit JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, Fisher B, et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the CITRIS-ALI randomized clinical trial. *Jama*. 2019;322(13):1261-70.
 142. von Hohenheim TP. *Nutritional Treatment of Coronavirus-Covid 19-CoV 2-Orthomolecular Medicine: IVC 3 x 30.000 mg Ascorbate per Day: BoD—Books on Demand*; 2020.
 143. Carr AC. A new clinical trial to test high-dose vitamin C in patients with COVID-19. *Critical Care*. 2020;24(1):1-2.
 144. Sarfraz I, Rasul A, Hussain G, Adem Se, Ali M. *Natural Immune Boosters as First-Line*

- Armours to Combat Viral Infection-COVID19: Myth or Science? 2020.
145. Puig S, Ramos-Alonso L, Romero AM, Martínez-Pastor MT. The elemental role of iron in DNA synthesis and repair. *Metallomics*. 2017;9(11):1483-500.
 146. Ward RJ, Crichton RR, Taylor DL, Della Corte L, Srani SK, Dexter DT. Iron and the immune system. *Journal of neural transmission*. 2011;118(3):315-28.
 147. Gomes AC, Moreira AC, Mesquita G, Gomes MS. Modulation of iron metabolism in response to infection: twists for all tastes. *Pharmaceuticals*. 2018;11(3):84.
 148. Kumar V, Choudhry V. Iron deficiency and infection. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2010;77(7):789-93.
 149. Ahluwalia N, Sun J, Krause D, Mastro A, Handte G. Immune function is impaired in iron-deficient, homebound, older women. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;79(3):516-21.
 150. Walker EM, Walker SM. Effects of iron overload on the immune system. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 2000;30(4):354-65.
 151. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020.
 152. Osredkar J, Sustar N. Copper and zinc, biological role and significance of copper/zinc imbalance. *J Clinic Toxicol S*. 2011;3(2161):0495.
 153. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *The American journal of clinical nutrition*. 1998;68(2):447S-63S.
 154. Bonaventura P, Benedetti G, Albarède F, Miossec P. Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmunity reviews*. 2015;14(4):277-85.
 155. Ibs K-H, Rink L. Zinc-altered immune function. *The Journal of nutrition*. 2003;133(5):1452S-6S.
 156. Rink L. Zinc and the immune system. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2000;59(4):541-52.
 157. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2006;50(2):85-94.
 158. Haase H, Rink L. The immune system and the impact of zinc during aging. *Immunity & Ageing*. 2009;6(1):9.
 159. Dardenne M. Zinc and immune function. *European journal of clinical nutrition*. 2002;56(3):S20-S3.
 160. Djoko KY, Cheryl-lynn YO, Walker MJ, McEwan AG. The role of copper and zinc toxicity in innate immune defense against bacterial pathogens. *Journal of Biological Chemistry*. 2015;290(31):18954-61.
 161. Acevedo-Murillo JA, Garcia-Leon ML, Firo-Reyes V, Santiago Cordova JL, Gonzalez-Rodriguez AP, Wong-Chew RM. Zinc supplementation promotes a Th1 response and improves clinical symptoms in less hours in children with pneumonia younger than 5 years old. A randomized controlled clinical trial. *Frontiers in Pediatrics*. 2019;7:431.
 162. Razzaque M. COVID-19 Pandemic: Can Maintaining Optimal Zinc Balance Enhance Host Resistance? 2020.
 163. Haider Z, Subhani MM, Farooq MA, Ishaq M, Khalid M, Khan RSA, et al. In Silico discovery of novel inhibitors against main protease (Mpro) of SARS-CoV-2 using pharmacophore and molecular docking based virtual screening from ZINC database. *Preprints*; 2020.
 164. Prabhu KS, & Lei, X. G. . Selenium. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*. 2016 7(2):415-7. doi:<https://doi.org/10.3945/an.115.010785>
 165. Avery JC, Hoffmann PR. Selenium, selenoproteins, and immunity. *Nutrients*. 2018;10(9):1203.
 166. Yang R, Liu Y, Zhou Z. Selenium and selenoproteins, from structure, function to food resource and nutrition. *Food Science and Technology Research*. 2017;23(3):363-73.
 167. Tinggi U. Selenium: its role as antioxidant in human health. *Environmental health and preventive medicine*. 2008;13(2):102.
 168. Arthur JR, McKenzie RC, Beckett GJ. Selenium in the immune system. *The Journal of nutrition*. 2003;133(5):1457S-9S.
 169. Coşkun T. İmmünönütrisyondan farmakonütrisyona. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2011;54:164-81.
 170. Terpiłowska S, Siwicki AK. Review paper The role of selected microelements: selenium, zinc, chromium and iron in immune system. *Central European Journal of Immunology*. 2011;36(4):303-7.
 171. Chisenga C, Kelly P. The Role of Selenium in Human Immunity. *Medical Journal of Zambia*. 2014;41(4):181-5.
 172. Hawkes WC, Kelley DS, Taylor PC. The effects of dietary selenium on the immune system in healthy men. *Biological trace element research*. 2001;81(3):189-213.
 173. Gill H, Walker G. Selenium, immune function and resistance to viral infections. *Nutrition & dietetics*. 2008;65:S41-S7.
 174. Hoffmann PR, Berry MJ. The influence of selenium on immune responses. *Molecular nutrition & food research*. 2008;52(11):1273-80.
 175. 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. *Clinical nutrition*. 2017;36(2):407-15.
- 176.Ahmed SS. The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*. 2020:1-9.
- 177.Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020.
- 178.DAĞ A. Klinik Beslenme İmmünobeslenme. *Türkiye Klinikleri Nutrition and Dietetics-Special Topics*. 2016;2(2):101-5.
- 179.Petric D. Immune system and COVID-19. doi:DOI: 10.13140/RG.2.2.21811.99366