

VİTAMİN D VE COVID-19 ENFEKSİYONU

VITAMIN D AND COVID-19 INFECTION

Zeliha TUNCER

KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı

ÖZ

Yeni koronavirus COVID-19 pandemik hastalığının klinik ve ekonomik yükünü azaltmak için önlemler alınmaya ve tedaviler geliştirilmeye devam etmektedir. Hastalığın tanısında tercih edilen test yöntemi ağır akut solunum yolu yetersizliği sendromunda (SARS) olduğu gibi eş zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)'dir. Yeni nesil sekanslama, metagenomik gibi ileri düzey sekanslamalar ile elde edilen sekans verisi, virüsün kaynağını ve nasıl yayıldığını anlayabilmek için oldukça önemlidir. İleri düzey sekanslamalar mutasyon takibi için önemlidir ve devam etmektedir. Global olarak devam eden COVID-19 enfeksiyonu salgını, yayılımını sınırlamak ve tedavi etmek için insan koronavirus enfeksiyonlarının laboratuvar tanısı oldukça önemlidir ve serolojik testler moleküler testlerle beraber değerlendirilmelidir. COVID-19 hastalarında SARS-CoV-2 virüsü konakçı hücrelere girmek için enfekte hastaların solunum yollarında anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörüne bağlanır. Hastalığın erken evrelerinde koruyucu bağışıklık yanıtı virüsü ortadan kaldırmaktan sorumludur ve dolayısıyla bağışıklık yanıtını iyileştirecek stratejiler bu aşamada oldukça önemlidir. Hastalık ilerledikçe, pro-enflamatuar sitokinlerin, yani interleokinlerin salınmasına bağlı olarak akciğer iltihabı ve fibrozisi ortaya çıkar. SARS-CoV-2'ye karşı bağışıklık tepkisi ile ilgili bilgi boşluğu hastalığın tedavisi için bariyer oluşturmaya devam etmektedir. D vitamini immünomodülatör, anti-enflamatuar, antifibrotik ve antioksidan rollere sahip geniş spektrumlu bir sekosteroiddir. D vitamininin immünomodülatör ve anti-enflamatuar rollere sahip olması D vitamininin SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı fayda sağlayabileceği varsayılmaktadır. D vitamininin soğuk algınlığı riskini azalttığına kanıtlanması, hücresel bağışıklığı artırmasının anlaşılması, adaptif bağışıklığı modüle etmesi, ve antioksidasyon ile ilgili genlerin ifadesini arttırmasından dolayı COVID-19'u önlemek ve tedavi etmek için D vitamini takviyesi önerilmiştir. D vitamini düzeyleri ile COVID-19 şiddeti ve mortalitesi arasındaki ilişki konusunda yeterli kanıt henüz yoktur ve bu hipotezi test etmek için randomize kontrollü çalışmalar ve büyük ölçekli kohort çalışmaları gereklidir.

ANAHTAR KELİMELEER: D Vitamini, COVID-19, İmmünomodülatör

ABSTRACT

Precautions and treatments continue to be developed to improve the clinical and economic burden of the new coronavirus COVID-19 pandemic disease. The preferred test method in the diagnosis of the disease is Real time PCR, as in severe acute respiratory failure syndrome (SARS). Sequence data obtained with advanced sequences such as next-generation sequencing and metagenomics is very important to understand the origin of the virus and how it spreads. Advanced sequences are important and ongoing for mutation tracking. Laboratory diagnosis of human coronavirus infections is very important to limit and treat the global epidemic of COVID-19 infections, and serological tests should be evaluated together with molecular tests. In COVID-19 patients, the SARS-CoV-2 virus binds to the angiotensin converting enzyme 2 receptor in the respiratory tract of infected patients to enter host cells. In the early stage of disease the protective immune response is responsible for eliminating the virus, and therefore strategies to improve immune responses are very important at this stage. As the disease progresses, lung inflammation and fibrosis occur due to the release of pro-inflammatory cytokines; namely interleukins. The information gap regarding the immune response to SARS-CoV-2 continues to form a barrier to treatment of the disease. Vitamin D is a broad-spectrum secosteroid with immunomodulatory, anti-inflammatory, anti-fibrotic and antioxidant roles. Due to the vitamin D has immunomodulatory and anti-inflammatory roles is assumed that vitamin D may benefit against SARS-CoV-2 infection. Vitamin D supplementation has been suggested to prevent and treat COVID-19, as vitamin D has been proven to reduce the risk of colds, increase cellular immunity, modulate adaptive immunity, and increase the expression of genes related to antioxidation. There is not yet sufficient evidence on the relationship between vitamin D levels and COVID-19 severity and mortality, and randomized controlled trials and large-scale cohort studies are required to test this hypothesis.

KEYWORDS: Vitamin D, COVID-19, Immunomodulatory

Geliş Tarihi / Received: 19.08.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 08.02.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Arş.Grv.Dr.Zeliha TUNCER
KTO Karatay Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı

E-mail: zelihatuncer@gmail.com

Orcid No: 0000-0001-8131-1422

GİRİŞ

Şiddetli Akut Solunum Sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2)'ye neden olan yeni koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), agresif bir şekilde yayılmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü güncel verilerine göre 216 ülkede 13,378,853 onaylanmış vakadan 580,045 kişinin ölümü onaylanmıştır (1). SARS-CoV-2 RNA genomuna sahip zarflı virüs sınıfındadır. Betakoronavirüs grubuna girer.

Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS-CoV) ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS-CoV) ile aynı filogenetik benzerliğe sahiptir (2). COVID-19 SARS-CoV ve MERS-CoV'den sonra 3. koronavirüs salgınıdır ve virüsün evriminin sonucu olarak yayılması daha fazla ve şiddetlidir (3). COVID-19 vakalarının rutin doğrulaması eş zamanlı revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu ile virüs RNA'sının dizilerinin saptanması ile gerçekleştirilir. COVID-19 gelecekteki mutasyonlarını takip etmek için yeni nesil sekanslama gibi moleküler teknikler oldukça önemlidir (4).

Moleküler kanıtlar SARS-CoV-2'nin hücresel giriş için anjiyotensin dönüştürücü enzim ACE2 reseptörünü kullandığını göstermiştir. Oral mukozanın epitel hücreleri de dâhil olmak üzere birçok hücrede ve yüzey aktif madde üreten tip 2 pnömositlerden ACE2 ifade edilir. COVID-19 için hedef olan Tip 2 pnömositlerdir (5).

Vitamin D₃ (Kolekalsiferol), derideki 7-Dehidrokolesterol'un güneş ışınları ile etkileşimi ile oluşmaktadır. Vitamin D₃ ve oral olarak alınan D vitamini karaciğerde 25-Hidroksikolekalsiferol'e 25(OH)D çevrilir ve daha sonra böbrekte aktif forma 1,25-Dihidroksikolekalsiferol 1,25(OH₂)D dönüştürülür. 1,25(OH₂)D'nin iyi bilinen işlevi, serum kalsiyum konsantrasyonlarını düzenlemeye yardımcı olmaktır. Son zamanlarda vitamin D'nin viral enfeksiyon riskini azalttığına dair kanıtlar giderek artmaktadır (6).

D VİTAMİNİNİN İMMÜNOMODÜLATÖR VE ANTİVİRAL ROLÜ

D vitamininin kemik sağlığı ve kalsiyum-fosfor metabolizması için önemi bilinmesinin yanında son zamanlarda; insülin üretiminin uyarılması, miyokardiyal kontraktilite, inflamatuvar bağırsak

hastalığının önlenmesi ve tiroid uyarıcı hormonun salgısının teşvik edilmesi ve immünomodülatör gibi diğer birçok biyolojik rolü keşfedildi (7). Vitamin D reseptör (VDR) aktivasyonu ile doğal ve adaptif bağışıklık ile ilgili 900'den fazla genin ifadesi düzenlenmektedir.

Hemen hemen tüm bağışıklık hücrelerinde; CD4 + ve CD8 + T hücreleri, B hücreleri ve makrofajlar ve dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler de VDR ifade edilir. VDR reseptörü doğal ve adaptif bağışıklığın modülatörü olarak rol alır (8). D vitamini katelisin ve β-defensin antimikrobiyal peptitlerinin ifadesini artırarak doğal bağışıklıkta rol alırlar (9). Katelisin peptidi LL37 formil peptit reseptörü benzeri 1 ile etkileşime girerek, nötrofiller, monositler ve T hücrelerini bulaşıcı bölgelere toplar ve enfekte olmuş hücrelerin apoptozunu teşvik eder. HIV-1, influenza virüsleri, HSV1-2, rinovirüs ve HCV gibi çeşitli virüsler üzerinde güçlü bir antiviral etki gösterdiği rapor edilmiştir (10). Katelisin peptit LL37, Toll benzeri reseptör 3 (TLR3) tarafından viral ds RNA'nın tanınmasını da modüle eder. Toll benzeri reseptörlerin (TLR) aktivasyonu hücre içi patojenlere karşı antimikrobiyal aktivite gösterir. Makrofajlar tarafından eksprese edilen TLR aktivasyonu, vitamin D reseptör ve vitamin D-1-hidroksilaz enzim ifadesini artırarak katelisin üretimini sağlar ve Mycobacterium tüberküloz'un hücre içi öldürülmesini uyarır (11).

D vitamininin çeşitli mekanizmalarla enfekte hücrelerde otofaji ve apoptozu indüklemeye özelliği gösterilmiştir (12). 25(OH)D ve 1,25(OH₂)D, pro-enflamatuar tip 1 sitokinlerin azaltılması (interlökin 8), interferon gamma interlökin 12, interlökin 6, tümör nekroz faktör alfa ve interlökin 17) ve anti-enflamatuar tip 2 sitokinlerin artırılması (interlökin 4, interlökin 5 ve interlökin 10) ile T hücresi bağışıklığını modüle eder. Birçok çalışma D vitamininin immünomodülatör etkisini göstermiştir (13).

D VİTAMİNİNİN SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARINDA VE PULMONER FİBROZDA ROLÜ

Birçok çalışma enfeksiyon hastalıklarında yüksek seviyelerde D vitamininin daha iyi prognoz ve sonuç ile ilişkili olduğunu göstermiştir. D vitamini eksikliği ile akut solunum yolu enfeksiyonları gelişme riski arasında pozitif korelasyon olduğu

varsayılmıştır. Akut solunum yolu enfeksiyonlarında koruyucu ve terapötik ajan olarak vitamin D'nin olumlu etkileri çalışmalarla desteklenmiştir (14). Yüksek seviyelerde vitamin D'nin, bleomisin kaynaklı akciğer fibroz fare modelinde pulmoner fibroblast hücreleri tarafından üretilen pro-enflamatuar sitokinlerin interlökin 1 beta seviyelerini azaltarak pulmoner fibrozu azaltabildiği gösterilmiştir (15). Başka bir çalışmada, D vitamini uygulamasının farelerde bleomisin kaynaklı akciğer fibrozu hidroksi prolin ve kollajen tip I alfa 1 (col1a1), kollajen tip III ALFA 1 (col3a1) ve alfa düz kas aktin (alfa-SMA) mRNA'ları düzeylerini azaltarak koruduğu gösterilmiştir (16).

D VİTAMİNİ VE COVID-19

Sığır koronavirüs ile enfekte buzağılarda görülen vitamin D seviyesinin düşme ilişkisi ve hastalığın epidemiyolojisine dayanarak, vitamin D takviyesinin terapötik bir kombinasyon olarak kullanılabilir olduğunu göstermiştir (17).

COVID-19 pandemisin de yeni terapötikler ampirik olarak akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve inflamatuvar otoimmün hastalıklarda uygulanan eski deneyimler temelinde uygulanır. Romatoidartrit tedavisinde interlökin-6'ya karşı yaygın olarak kullanılan, monoklonal antikor tocilizumab COVID-19 için de umut vaat etmektedir. Vitamin D'nin tocilizumab ile sinerjik etki gösterdiği ve romatoid artritli hastalarda hastalık aktivitesini azalttığı gösterilmiştir.

Dolayısıyla Vitamin D kan seviyeleri COVID-19 hastalığının seyri ile ilişkilendirilebilir (18). D vitamininin soğuk algınlığı riskini azalttığı kanıtlanmıştır (19). Ayrıca hücresele bağışıklığı artırır, adaptif bağışıklığı modüle eder ve antioksidasyon ile ilgili genlerin ifadesini artırır (20). Bu nedenle COVID-19'u önlemek ve tedavi etmek için D vitamini takviyesi önerilmiştir (21).

Güney Asya ülkelerindeki üç hastane veri tabanını kullanarak, 212 SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan vakanın retrospektif çalışması yapılmıştır. Çalışma sonucuna göre D vitamini takviyesinin, COVID-19 ile enfekte olmuş hastaların klinik sonuçlarını, serum 25 (OH)D seviyesine bağlı olarak iyileştirdiği gözlenmiştir (22). Vitamin D'nin diğer viral enfeksiyonlarda uygulanan randomize kontrollü çalışmalarından elde edi-

len umut verici bulguları COVID-19 hastaları için de vitamin D takviyesinin tedavinin seyrinde etki edeceğini göstermiştir (23). D vitamini profilaksisinin özellikle hipovitaminozu olan hastalarda SARS-CoV-2'nin neden olduğu hastalığın şiddetini azaltabileceği varsayılmaktadır (24). Endonezyada yapılan 780 COVID-19 vakayı içeren retrospektif kohort çalışması, normalin altında D vitamini seviyeleri olan yaşlı ve erkek vakaların daha yüksek ölüm oranları ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (25).

SONUÇ

D vitamini düzeyleri ile COVID-19 şiddeti ve mortalitesi arasındaki ilişki konusunda yeterli kanıt henüz yoktur. Bu nedenle, bu hipotezi test etmek için randomize kontrollü çalışmalar ve büyük ölçekli kohort çalışmaları gereklidir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organisation. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Erişim 1.09.2020.
2. Wang L, Wang Y, Ye D, et al. A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55(6):105948.
3. Xiaoling X, Mingfeng H, Tiantian L, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci Unit States Am* 2020;117(20):10970-75.
4. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, et al. Laboratory diagnosis of COVID-19: current issues and challenges. *J Clin Microbiol* 2020;58(6):e00512-20.
5. Battle D, Wysocki J, Satchell K. Soluble angiotensin converting enzyme 2: a potential approach for Coronavirus infection therapy? *ClinSci (Lond)* 2020;134(5):543-5.
6. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients* 2020;12(4):988.
7. Martell RE, Simpson RU, Taylor JM. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulation of phorbol ester receptors in HL-60 leukemia cells. *J Biol Chem* 1987;262(12):5570-75.
8. Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, et al. Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. *Immunology* 2011;134(2):123-39.
9. Lemire JM. Immunomodulatory role of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Cell Biochem* 1992;49(1):26-31.
10. Teymoori-Rad M, Shokri F, Salimi V, et al. The interplay between vitamin D and viral infections. *Rev Med Virol* 2019;29(2):e2032.

11. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311(5768):1770-73.
12. Teymoori-Rad M, Shokri F, Salimi V, et al. The inter play between vitamin D and viral infections. *Rev Med Virol*. 2019;29(2):e2032.
13. Zhang Y, Leung DY, Richers BN, et al. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage pro inflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *J Immunol* 2012;188(5):2127-35.
14. Zhou YF, Luo BA, Qin LL. The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: ameta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(38):e17252.
15. Tsujino I, Ushikoshi-Nakayama R, Yamazaki T, et al. Pulmonary activation of vitamin D3 and preventive effect against interstitial pneumonia. *J Clin Biochem Nutr* 2019;65(3):245–51.
16. Tzilas V, Bouros E, Barbayianni I, et al. Vitamin D prevent sex perimental lung fibrosis and predict ssurvival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm PharmacolTher* 2019;55:17–24.
17. Nonnecke BJ, McGill JL, Ridpath JF, et al. Acute phase response elicited by experimental bovine diarrheavirus (BVDV) infection is associated with decreased vitamin D and E status of vitamin-replete preruminant calves. *J DairySci* 2014;97:5566–79.
18. Kim H, Baek S, Hong SM, et al. 1,25-Dihydroxy vitamin D3 and interleukin-6 blockade synergistically regulate rheumatoid arthritis by suppressing interleukin-17 production and osteoclastogenesis. *JKoreanMedSci* 2020; 35(6):e40.
19. Rondanelli M, Miccono A, Lamburghinis, et al. Self-care for common colds: the pivotal role of vitamin D, vitamin C, zinc and Echinacea in three main immune interactive clusters (physical barriers, innate and adaptive immunity) involved during an episode of common colds- Practical advice on dosages and on the time to take the senutrients/botanicals in order to prevent or treat common colds. *Evid-Based Complement Alternat Med* 2018;2018:5813095.
20. Sharifi A, Vahedi H, Nedjat S, Rafiei H, et al. Effect of single-dose injection of vitamin D on immunecytokines in ulcerative colitis patients: a randomized placebo-controlled trial. *Apmis* 2019;127(10), 681-7.
21. Braiman M. Latitude Dependence of the COVID-19 Mortality Rate—A Possible Relationship to Vitamin D Deficiency? (March 26, 2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3561958> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3561958>
22. Alipio M. Vitamin D supplementation could possibly improve clinical outcomes of patients infected with Coronavirus-2019 (COVID-19). Available at SSRN 3571484, 2020.
23. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients* 2020; 12(4):E988.
24. Panarese A, Shaini E. Letter: Covid-19, and vitamin D. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(10):993-95.
25. Raharusun P, Priambada S, Budiarti C, et al. Patterns of COVID-19 mortality and vitamin D: an Indonesian study, (2020). doi:10.2139/ssrn.3585561