

D VİTAMİNİ VE COVID-19

Hüseyin Feyzi ÖZMEN¹ Ömer ÇETİN²

Gönderim Tarihi: 31.03.2023 Kabul Tarihi: 14.06.2023

Bu Makaleye Atıf İçin:

Özmen, FH. Çetin, Ö. (2023) "D Vitamini ve Covid-19" İstanbul Rumeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 1 (2): 107-120.

Özet

Çin'in Wuhan eyaletinde ortaya çıkan ve kısa zamanda tüm dünyaya yayılan SARS-CoV-2 (şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2), yeni bir koronavirüs olup damlacık yoluyla bulaşmakta ve COVID-19 (koronavirüs hastalığı 2019) hastalığına neden olmaktadır. Hastalık genelde asemptomatik seyrederken bazı vakalarda hafif-orta veya şiddetli semptomlar görülebilmektedir. Koronavirüs hastalığı ilk görüldüğü tarihten yaklaşık 1 yıl sonra pandemi olarak ilan edilmiş ve beraberinde aşı ve tedavi arayışları da yoğunlaşmıştır. D vitamini, kalsiyum emilimi ve kemik mineralizasyonu gibi iskelet sistemine ait görevleri bulunan; ancak immünomodülatör görevlere de sahip olduğu düşünülen bir maddedir. Yağda çözünmekte, temel olarak ultraviyole (UV) irradyasyon yoluyla deride sentezlenmekte ve aynı zamanda yağlı balık ve balık karaciğer yağı başta olmak üzere besinlerden, zenginleştirilmiş besinlerden veya D vitamini desteklerinden alınabilmektedir. Henüz konsensus sağlanamasa da, D vitamininin akut solunum yolu enfeksiyon riskiyle ilişkili olduğunu gösteren gözlemsel ve klinik çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte vitaminin, sitokin salınımını regüle etme ve β -defensin ve katelisin gibi antimikrobiyal peptidleri eksprese etme yoluyla COVID-19'da prognozu iyileştirdiği öne sürülmektedir. Pandeminin başlarında ekolojik çalışmalarca D vitamini ile COVID-19 arasında bir korelasyon olduğu bildirilmiştir. Bu korelasyon diğer gözlemsel çalışmalarla da desteklenmiş, D vitaminindeki yetersizliğin COVID-19 enfeksiyonunda artmış duyarlılık, yükselmiş hastanede yatış oranı, uzamış hastanede kalış süresi ve artmış hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak, D vitamini desteğinin hastalık şiddetine ve mortaliteye etkisini inceleyen az sayıdaki klinik çalışma, tasarım bakımından farklılıklar göstermiş, tutarsız sonuçlar vermiş ve D vitamini ile hastalık şiddeti veya mortalite arasındaki ilişkiyi kanıtlamada yetersiz kalmıştır. Koronavirüs hastalığı ile D vitamini arasındaki ilişkiyi inceleyen daha fazla sayıda iyi tasarlanmış klinik çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: D vitamini, COVID-19, SARS-CoV-2.

VITAMIN D AND COVID-19

Abstract

SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), which emerged in Wuhan province of China and spread all over the world in a short time, is a novel coronavirus that is transmitted through droplets and causes COVID-19 (coronavirus disease 2019). While the disease is generally asymptomatic, mild-moderate, or severe symptoms may be seen in some cases. The coronavirus disease was declared as a pandemic about 1 year after it was first seen, and the search for vaccines and treatments intensified. Vitamin D is a substance that has skeletal functions such as calcium absorption and bone mineralization but is thought to have immunomodulatory functions as well. It is fat-soluble, mainly synthesized in the skin through ultraviolet (UV) irradiation, and can also be obtained from foods, enriched foods or supplements, especially oily fish, and fish liver oil. Although there is no consensus yet, there are observational and clinical studies showing that vitamin D is associated with the risk of acute respiratory tract infections. However, it is suggested that the vitamin improves the prognosis of COVID-19 by regulating cytokine release and expressing antimicrobial peptides such as β -defensin and cathelicidin. At the beginning of the pandemic, ecological studies have reported a correlation between vitamin D and COVID-19. This correlation has been supported by other observational studies, and it has been reported that vitamin D deficiency is associated with increased susceptibility to COVID-19 infection, increased hospitalization rate, prolonged hospital stays, and increased disease severity and mortality. However, the few clinical studies examining the effect of vitamin D supplementation on disease severity and mortality have differed in design, produced inconsistent results, and were insufficient to demonstrate a relationship between vitamin D and disease severity or mortality. It is thought that, more well-designed clinical studies examining the relationship between coronavirus disease and vitamin D are needed.

Keywords: Vitamin D, COVID-19, SARS-CoV-2.

¹ Doktora Öğrencisi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Doktora Öğrencisi İstanbul/Türkiye, ORCID: 0009-0002-2203-5856, feyzi.ozmen@hotmail.com

² Profesör Doktor, İstanbul Rumeli Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü. ORCID: 0000-0002-5269-090X. omer.cetin@rumeli.edu.tr

1. Giriş

İlk olarak 2019 yılının aralık ayında Çin'in Wuhan eyaletinde tespit edilen ve yeni bir koronavirüs olarak tanımlanan SARS-CoV-2, oldukça bulaşıcı olup ciddi COVID-19 hastalığına sebebiyet vermektedir. Virüs, zamanla dünya çapında yayılmış (Khan vd., 2021, 931; Farid vd., 2021, 1271) ve uluslararası öneme sahip bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (Sidiropoulou vd., 2021, 93). Hastalık, 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilmiş (Giannini vd., 2021, 2) ve bu tarihten 2023'ün başlarına kadar yaklaşık 657.977.736 doğrulanmış hastalık vakası ve 6.681.433 ölüm rapor edilmiştir (WHO, 2023).

Pandeminin başlarında aşı ve tedavilerin yokluğu, COVID-19'daki potansiyel faydalı etkileri nedeniyle D vitaminine olan ilgiyi artırmıştır (Martineau ve Cantorna, 2022, 529). Bazı araştırmacılar tarafından D vitamininin bir immünomodülatör olduğu, kemik sağlığı dışında solunum sistemi sağlığında da etki sahibi olduğu, yetersizliğinin birtakım solunum yolu enfeksiyonlarının gelişme riskini artırdığı öne sürülmektedir (Saxena vd., 2022, 1). Bununla birlikte, literatürde D vitamini ile COVID-19 ilişkisini destekleyen ve bu ilişkiyi belirli mekanizmalarla açıklayan çalışmalar mevcuttur (Cheung ve Cheung, 2021, 413; Yadav vd., 2021, 493).

2. Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2 ve COVID-19 Hastalığı

Koronavirüs hastalığı, SARS-CoV-2'nin neden olduğu bir akut solunum yolu hastalığı olarak tanımlanmıştır (Sidiropoulou vd., 2021, 93; CDC, 2022). Bir RNA virüsü olan SARS-CoV-2 (Saxena vd., 2022, 1), diğer koronavirüsler gibi zarflıdır ve bu özelliği onu rotavirüs, norovirüs ve poliovirüs gibi zarfsız virüslerden farklı olarak dezenfektanlara karşı daha duyarlı kılmaktadır (WHO, 2020). Virüs esas olarak damlacık yoluyla insandan insana (CDC, 2022) ve yakın temas ile bulaşmaktadır (WHO, 2020). Kalabalık ve yetersiz havalandırılmış mekanlar, virüsün kolayca bulaşması açısından riskli yerlerdir (CDC, 2022). Bu virüs ile enfekte hastalar asemptomatik görünümünden yaşamı tehdit edici semptomlara kadar oldukça farklı bir klinik tabloya sahip olabilmektedir (Khan vd., 2021, 931; Sidiropoulou vd., 2021, 93). Bununla birlikte vakaların çoğunun asemptomatik (vakaların %80-85'i) olduğu (Sidiropoulou vd., 2021, 93) ya da hafif – orta düzeyde solunum yolu hastalığı semptomları gösterdiği belirtilmektedir (Khan vd., 2021, 931; Sidiropoulou vd., 2021, 93; Vasheghani vd., 2022, 235). Bu vakalar ayakta ve destekleyici tedavi ile iyileşebilmektedir (Vasheghani vd., 2022, 235). Koronavirüs hastalığının inkübasyon süresinin genellikle yaklaşık 5 gün olduğu (Vasheghani vd., 2022, 235) ve semptomların 5. günde başladığı bildirilmiştir (Khan vd., 2021, 931). Hastalığın yaygın belirtileri arasında ateş, öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, bitkinlik, tat veya koku kaybı, miyalji, diyare, deri döküntüsü ve kırmızı gözler yer almaktadır (Vasheghani vd., 2022, 235). Vakaların %15'inde hastalık şiddetli görünümündedir (Sidiropoulou vd., 2021, 93). Nefes darlığı, bilinç bozukluğu ve göğüs ağrısı gibi semptomlar meydana gelmekte, tıbbi bakıma (Vasheghani vd., 2022, 235) ve hastane yatışına gereksinim duyulmaktadır (Giannini vd., 2021, 2). Ağır hastaların %20'sinde (özellikle ≥ 60 yaş ve altta yatan komorbid hastalığı

olanlarda) ARDS (akut solunum sıkıntısı sendromu) geliştiği, bu hastaların yoğun bakım ünitesinde tedavi olmaya ihtiyaç duyduğu ve mortalite riskinin arttığı belirtilmiştir (Giannini vd., 2021, 2).

3. D Vitamininin Kaynakları ve Metabolizması

D vitamini, yağda çözünen bir vitamin olup (Yisak vd., 2021, 32), güneş ışığına maruziyet yoluyla deride sentezlenmekte ve bazı besinlerden alınmaktadır (Saxena vd., 2022, 1; Yisak vd., 2021, 32). Provitamin D₃ olarak da adlandırılan 7-dehidrokolesterol deride UV irradyasyon yoluyla önce previtamin D₃'e, ardından termal izomerizasyon yoluyla vitamin D₃'e (kolekalsiferol) dönüşmektedir (Matsui, 2020, 323). Vitamin D₃, aynı zamanda besinsel kaynaklardan da alınmaktadır. Yağlı balık ve balık karaciğer yağı bu D vitamini formunun en iyi kaynaklardır (Harvard, 2023). Diğer besinler ise vitamin D₃'ü genel olarak az miktarlarda içermektedir (Yisak vd., 2021, 32). D vitamininin besinler yoluyla vücuda alınan diğer bir formu vitamin D₂'dir (ergosterol). Vitamin D₂, mantarlarda ve bitkisel kaynaklarda bulunmaktadır (Harvard, 2023). Güneş aracılığıyla vücutta sentezlenen vitamin D₃ ile besinler ve/veya D vitamini destekleri aracılığıyla vücuda alınan her iki D vitamini formu (vitamin D₂ + vitamin D₃) (Dominguez vd., 2021, 3), önce karaciğerde hidroksilasyona uğrayarak kalsidiol olarak da bilinen 25-hidroksivitamin D'yi [25-(OH)D] oluşturmaktadır. Ardından böbreklerde de bir hidroksilasyon gerçekleşmekte ve fizyolojik aktif form olan dihidroksivitamin D [1,25-(OH)₂D] veya kalsitriol meydana gelmektedir (Matsui, 2020, 323).

4. D Vitamininin Vücuttaki İşlevleri

İskelet sisteminde ve kemik sağlığında önemli bir oynadığı kabul edilen D vitamini (Yisak vd., 2021, 32; Matsui, 2020, 323); kalsiyum, fosfor ve magnezyumun bağırsaktan emilimini düzenlemekte (Yadav vd., 2021, 492; Katz vd., 2021, 1) ve kemiğin normal mineralizasyonu için serum kalsiyum ve fosfat konsantrasyonlarının yeterli düzeyde olmasını sağlamaktadır (Matsui, 2020, 323). Optimal D vitamini düzeyleri maksimum kemik mineral yoğunluğu ve azalmış osteoporoz ve kırık riski ile ilişkilendirilmiştir (Brighthope vd., 2021, 77). Yetersiz D vitamini çocuklarda raşitizme, yetişkinlerde osteomalaziye neden olmaktadır (Matsui, 2020, 323).

İskelet sistemindeki işlevlerinin yanı sıra D vitamininin diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve otoimmün hastalıklar gibi çeşitli hastalıklarda potansiyel etkilerinden bahsedilmektedir (Cheung ve Cheung, 2021, 413). Buna ek olarak, D vitamininin hem doğal hem de adaptif immünitinin iyileştirilmesine katkı sağladığı (Yadav vd., 2021, 492) ve solunum sağlığını etkilediği rapor edilmiştir (Saxena vd., 2022, 1).

5. D Vitamini Yetersizliği ve Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları

Akut solunum yolu enfeksiyonları küresel anlamda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (Brighthope vd., 2021, 77). Gözlemsel çalışmalar, D vitamininin dolaşımdaki ana formu olan 25-(OH)D ile akut solunum yolu enfeksiyonu riski arasında negatif bir ilişki göstermektedir. Buna göre, serum 25-(OH)D konsantrasyonlarındaki azalma ile akut solunum yolu enfeksiyonu riskindeki artış ilişkilidir (Pham vd., 2019, 2). Buna ek olarak bir çalışmada, D vitamini desteğinin influenza enfeksiyonuna karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (Zhu vd., 2022, 9). Martineau ve diğerleri (2017, 1), 25 çift kör randomize kontrollü çalışmayla gerçekleştirdikleri meta analizde; D vitamini desteğinin akut solunum yolu enfeksiyonu riskini azalttığını, söz konusu faydanın ek bolus dozlar alınmaksızın günlük veya haftalık D vitamini kullanımı durumunda gözlemlendiğini bildirmiştir. Günlük veya haftalık D vitamini alanlarda koruyucu etki başlangıç 25(OH)D düzeyleri ≥ 25 nmol/L olanlara kıyasla < 25 nmol/L olanlarda daha güçlü olmuştur. Ancak 2022 yılında gerçekleştirilen 28'i çift kör ve 2'si açık etiketli 30 randomize kontrollü çalışmanın meta analizinde, D vitamini desteğinin akut solunum yolu enfeksiyonlarının önlenmesinde klinik bir etkiye sahip olmadığı rapor edilmiştir (Cho vd., 2022, 15).

6. D Vitamini ile COVID-19 Arasındaki İlişkide Öne Sürülen Mekanizmalar

Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs 2'nin, konakçı hücreye, bu virüs için bir reseptör vazifesi gören ACE-2 (Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2) aracılığıyla girdiği belirtilmektedir (Yadav vd., 2021, 493; Ni vd., 2020, 1; Gheblawi vd., 2020, 1457). Bu enzim; akciğer, bağırsak, böbrek, kan damarları ve kalbin epitel hücrelerinde bulunmaktadır (Yadav vd., 2021, 493) ve vücuttaki birçok dokuda ekspresyone edilmektedir (Ni vd., 2020, 1). Normalde ACE-2 renin-anjiyotensin sisteminde anjiyotensin I'in anjiyotensin 1-9'a, anjiyotensin II'nin ise anjiyotensin 1-7'ye indirgenmesini sağlamakta (Beyerstedt vd., 2021, 906; Silhol vd., 2020, 854); anjiyotensin 1-7 ise *Mas* reseptörüne bağlanıp vazodilatör, anti-fibrotik ve anti-inflamatuar etkiler göstermektedir (Beyerstedt vd., 2021, 910; Gonzales-Rayas vd., 2020, 130; Bourgonje vd., 2020, 229). Ancak SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ACE-2 ekspresyonunda azalma görüldüğü (Yadav vd., 2021, 493; Kuba vd., 2021, 4), bunun sonucunda anti-inflamatuar yanıtın azaldığı, inflammatuar sitokinlerin güçlendiği ve organ hasarının meydana geldiği ileri sürülmüştür (Yadav vd., 2021, 493; Ni vd., 2020, 3). Koronavirüs-19'da yaygın olarak inflamasyonun arttığı göz önüne alındığında, sitokin salınımının daha iyi şekilde regüle edilmesinin daha iyi bir prognoza öncülük edebileceği ifade edilmektedir. Bu noktada D vitamininin bir immünomodülatör işlevde bulunarak sitokin ekspresyonunu düzenlemesi söz konusudur. Ayrıca, D vitamininin β -defensin ve katelisin gibi zarflı virüslere karşı etkili antimikrobiyal peptitlerin ekspresyonunu indüklediği ifade edilmektedir ve SARS-CoV-2 de zarflı bir virüsdür (Cheung ve Cheung, 2021, 413).

7. D Vitamini ile COVID-19 Arasındaki İlişkileri İnceleyen Epidemiyolojik Veriler

7.1. D Vitamini Yetersizliği ve Etkileyen Etmenler

D vitamini yetersizliği küresel bir sorun olarak kabul edilmektedir (Alberta ve Alberta, 2022, 86). Birleşik Krallık Bilimsel Beslenme Danışma Kurulu, D vitamini yetersizliği için sınır değeri serum 25-(OH)D: < 25 nmol/L olması olarak kabul etmiştir (SACN, 2016). Ancak NAM (Ulusal Tıp Akademisi) ve EFSA (Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi), yeterlilik için sınır değeri > 50 nmol/L olarak belirlemiştir. Birleşik Devletler Endokrin Topluluğu ise > 75 nmol/L olarak saptamıştır (Griffin vd., 2021, e49). D vitamininin yetersizlik kesim noktası hakkında çeşitli kurumlar tarafından farklı değerler bildirilse de serum 25-(OH)D için 50 nmol/L ve üzeri değerlerin yeterli olduğuna dair güçlü bir konsensus olduğu ifade edilmiştir (Subramanian vd., 2022, 6).

İlerlemiş yaş, yüksek vücut yağ kütlesi (obezite) ve koyu deri rengi; D vitamini yetersizliği riskini artıran etmenler olarak bilinmektedir (Yisak vd., 2021, 32; Subramanian vd., 2022, 1). Bununla birlikte D vitamini yetersizlik durumunun esas olarak kuzey enlemlerdeki bölgelerde görüldüğü ancak güney ülkelerinde de görülebildiği ileri sürülmüştür (Giannini vd., 2021, 2).

7.2. D Vitamini Yetersizliği ile COVID-19 İlişkisi

Çeşitli çalışmalar, bireylerde D vitamini durumu ile COVID-19 arasındaki ilişkileri incelemiştir (Thacher, 2022, 8). Pandeminin başlarında, ülkelerin buldukları enlem ile COVID-19 mortalitesi arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüştür (Subramanian vd., 2022, 3). Bununla ilgili olarak Rhodes ve diğerleri (2020, 1434) korelasyonel çalışmalarında, 35. kuzey enleminin güneyindeki ülkelerde COVID-19 mortalitesinin anlamlı bir şekilde daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Bunun sebebi, 35. kuzey enleminin üzerindeki ülkelerin D vitamini düzeylerini kış boyunca korumak için yeterli güneş ışığını alamamaları olarak açıklanmıştır.

Mariani ve diğerleri (2020, 307) tarafından 46 ülkenin verileri kullanılarak yapılan bir ekolojik çalışmada, D vitamini yetersizliği ile artmış COVID-19 enfeksiyon riski ve artmış ölüm oranı pozitif korelasyonlu bulunmuştur. Bununla birlikte, Avrupa ülkelerinin ortalama 25-(OH)D değerleri ve COVID-19 verileri ile yapılan iki ekolojik çalışmanın birisinde, çalışmaya 12 Avrupa ülkesinin verisi dahil edilmiş, 25-(OH)D konsantrasyonlarının artmış COVID-19 mortalitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Laird vd., 2020, 4). Diğer çalışmaya ise 20 Avrupa ülkesinin verisi dahil edilmiş ve 25-(OH)D konsantrasyonları ile COVID-19 vaka sayıları arasında negatif bir korelasyon tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmada 25-(OH)D konsantrasyonları ile COVID-19 mortalitesi arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (Ali, 2020, 1375).

Yukarıda bahsedilen ekolojik çalışmalar dışında, D vitamini yetersizliği ile COVID-19 arasındaki ilişkileri inceleyen ve gözlemsel çalışmaların dahil edildiği birçok sistematik derleme ve meta analiz vardır. Bu çalışmalar tarafından düşük 25-(OH)D konsantrasyonları veya D vitamini yetersizliği durumunda bireylerin COVID-19 enfeksiyonuna karşı duyarlılığının arttığı (Dissanayake vd., 2021, 1499; Kaya vd., 2021, 13; Liu vd., 2021, 58; Teshome vd., 2021, 1) hastane yatış oranının yükseldiği, hastanede kalış süresinin uzadığı (Wang vd., 2022, 285) ve bununla birlikte hastalık şiddetinin (Ben-Eltriki vd., 2022, 4; Dissanayake vd., 2021, 1499; Kaya vd., 2021, 13; Pereira vd., 2020, 4; Wang vd., 2022, 285), mortalite riskinin (Ebrahimzadeh vd., 2021, 9; Borsche vd., 2021, 1) ve mortalite oranının (Ben-Eltriki vd., 2022, 4; Pereira vd., 2020, 4; Wang vd., 2022, 285) arttığı bildirilmektedir.

7.3. COVID-19'da D Vitamini Desteği

Gözlemsel çalışmalar, sadece D vitamini ve COVID-19 arasındaki ilişkileri gösterirken nedenselliğe dair kanıt sunmamaktadır. Bu nedenle D vitamini desteğinin COVID-19'daki olası faydalı rolünü ele alan ve kanıt düzeyi daha yüksek olan randomize kontrollü çalışmalar önem kazanmaktadır (Thacher, 2022, 2).

Castillo ve diğerleri (2020, 1), kalsifediolün hastanede yatan hastalarda serum 25-(OH)D konsantrasyonunu hızlı bir şekilde yükseltip yoğun bakım ünitesine yatış ve mortalite oranı açısından meydana getireceği etkiyi paralel pilot randomize açık etiketli çift-kör klinik bir çalışma tasarımıyla test etmiştir. Çalışmaya alınan 76 hastaya benzer aralıklarda ve dozlarda hidrosiklorokin ve azitromisin tedavileri verilirken, bu hastalar arasında kalsifediol grubuna atanan 50 hasta aldıkları tedavilere ek olarak hastane kabulünün 1. gününde 0,532 mg, 3. ve 7. günlerinde 0,266 mg oral kalsifediol almıştır. Sonrasında ise taburculuğa veya yoğun bakım yatışına kadar kalsifediolü haftalık olarak almıştır. Çalışmaya dahil edilen 26 hasta ise kalsifediol tedavisi almamıştır. Tedaviyi alan 50 hastadan sadece bir tanesi (%2) yoğun bakım yatışına gereksinim duyarken, kalsifediol verilmeyen 26 hastanın 13'ü (%50'si) yoğun bakım yatışı gerektirmiştir. Kalsifediol ile tedavi edilen hastalardan hiçbiri ölmemiş ve komplikasyonsuz taburcu olmuştur. Kalsifediol ile tedavi edilmeyen ve yoğun bakıma yatışı yapılan 13 hastadan 2'si ölüp, 11'i taburcu olurken; yoğun bakım yatışı yapılmayan 13 hasta ise taburcu olmuştur. Sonuç olarak, yüksek bir dozda kalsifediol veya 25-(OH)D uygulamasının hastane yatışına ihtiyaç duyan COVID-19'lu hastalarda yoğun bakım tedavisi gereksinimini anlamlı derecede azalttığı tespit edilmiştir. Dolayısıyla, D vitamini ile gerçekleştirilen tedavi hastalığın şiddetini azaltmıştır (Alberta ve Alberta, 2022, 86). Ancak, çalışmanın açık etiketli olmasının hekimler tarafından yoğun bakıma yatırılacak hasta seçimini etkileyebilme olasılığı (Martineau ve Cantorna, 2022, 530) ve başlangıç 25-(OH)D düzeylerinin ölçülmemesi eleştirilmiştir (Subramanian vd., 2022, 18).

Brezilya’da yapılan çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo-kontrollü bir çalışmada, hastanede yatan 240 orta-şiddetli COVID-19 hastalığına sahip birey, rastgele 200.000 IU oral D vitamini almak suretiyle deney grubuna veya plasebo almaya atanmıştır. Hastaların başlangıçtaki 25-(OH)D düzeyleri ortalama 20,9 ng/mL olarak bildirilmiştir. Müdahaleden sonra serum 25-(OH)D düzeyleri deney grubunda ortalama 44,4 ng/mL, kontrol grubunda ise ortalama 19,8 ng/mL tespit edilmiştir. Çalışmanın sonunda her iki grup arasında hastanede kalış süresi, yoğun bakım ünitesine yatış, mekanik ventilasyon gereksinimi veya mortalite açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Murai vd., 2021, 1). Ancak; çalışmada semptomların başlangıcından randomizasyona kadar geçen sürenin yaklaşık 10 gün olması sebebiyle, D vitamininin verilme zamanının hastalık şiddetine karşı fayda gözlemlemek için geç olabileceği düşünülmüş ve bunun bir sınırlılık olduğu öne sürülmüştür (Subramanian vd., 2022, 18; Thacher, 2022, 7).

Çok merkezli, uluslararası, açık etiketli COVID-VIT-D klinik çalışmasında, orta-şiddetli COVID-19’lu hastalar hastane kabulünde tek bir oral bolus kolekalsiferol almaya (100.000 IU) veya ek bir D vitamini desteği almamaya 1:1 oranında randomize edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar hastane kabulünden taburculuğa veya ölüme kadar takip edilmiştir; hastane kabulünde deney ve kontrol gruplarında medyan serum 25-(OH)D değerleri sırasıyla 17,0 ve 16,1 ng/mL tespit edilirken taburculukta sırasıyla 29,0 ve 16,4 ng/mL belirlenmiştir. Ancak hastanede kalış süresi, yoğun bakım ünitesi yatışı ve ölüm oranı açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Cannata-Andia vd., 2022, 1)

Meksika’nın başkenti Mexico City’deki 4 hastanede SARS-CoV-2 test sonucu negatif çıkan sağlık çalışanları üzerinde yürütülen çift kör, paralel, randomize çalışmada; bu virüse yüksek düzeyde maruz kalanlarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun önlenmesinde D vitamini desteğinin güvenilirliği ve etkisini belirlemek amaçlanmıştır. Sağlık çalışanları 30 gün boyunca rastgele günlük olarak 4.000 IU D vitamini veya plasebo almaya atanmıştır. Başlangıçta katılımcıların Real Time-Polimeraz Zincir Reaksiyonu testleri yapılmış ve izlem sırasında COVID-19 belirtileri görülürse tekrar test yapılmıştır. Başlangıçta ve 45. günde serum 25-(OH)D düzeyleri ölçülmüş ve antikor testleri yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda deney grubunda SARS-CoV-2 enfeksiyonu oranı anlamlı bir şekilde kontrol grubundan daha düşük bulunmuş (sırasıyla %6,4 ve %24,5) ve yüksek düzeyde bu enfeksiyona maruz kalan bireylerde D vitamini desteğinin serum D vitamini durumuna bakılmaksızın ve tedaviye bağlı advers etkilerle karşılaşmadan SARS-CoV-2 enfeksiyonunu önlediği bildirilmiştir (Villasis-Keever vd., 2022, 423).

Rawat ve arkadaşları (2021, 1) üç randomize kontrollü ve iki yarı-deneysel çalışmayla gerçekleştirdikleri meta analiz sonucunda D vitamini desteğinin yoğun bakım yatış oranlarını, invaziv ventilasyon ihtiyacını ve mortaliteyi azaltmadığını bildirmiştir. Strohlele ve arkadaşları (2021, 2) sistematik derlemelerinin sonucunda D vitamini desteğinin COVID-19 tedavisinde faydalı ve zararlı etkilerini göstermede kanıtların yetersiz olduğunu ifade etmiştir.

8. Sonuç

Gözlemsel çalışmalar tarafından D vitamini yetersizliği ile COVID-19 arasında hastalığa duyarlılık, hastalık şiddetinde artış ve hastalığa bağlı mortalite açısından ilişkiler bulunsa da literatürde mevcut olan farklı tasarımlara sahip az sayıdaki klinik çalışma, D vitamini desteğinin hastalık şiddeti ve mortaliteyi azaltmadaki rolünü kanıtlamada tutarsız sonuçlar vermiş ve yetersiz kalmıştır. D vitamini desteği ile hastalığa duyarlılık arasındaki ilişki yalnızca bir klinik çalışmada incelenmiş ve hastalığa olan duyarlılıkta azalma görülmüştür. D vitamini ile COVID-19 arasındaki ilişkiyi ele alan daha iyi tasarlanmış klinik çalışmalara ihtiyaç bulunduğu düşünülmektedir.

Kaynakça

Alberca, G.G.F. & Alberca, R.W. (2022). “Role of vitamin D deficiency and Comorbidities in COVID-19”, *World J Virol*, 11(1): 85-89.

Ali, N. (2020). “Role of Vitamin D in Preventing of COVID-19 İnfection, Progression and Severity”, *J Infect Public Health*, 13(10): 1373-1380.

Ben-Eltriki, M., Hopefl, R., Wright, J.M. & Deb, S. (2022). “Association between Vitamin D Status and Risk of Developing Severe COVID-19 İnfection: A Meta-Analysis of Observational Studies”, *J Am Nutr Assoc*, 41(7): 679-689.

Beyerstedt, S., Casaro, E. B., Rangel, E. B. (2021). “COVID-19: Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Expression and Tissue Susceptibility to SARS-CoV-2 İnfection”, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 40: 905-919.

Borsche, L., Glauner, B. & Mendel, J. (2021). “COVID-19 Mortality Risk Correlates Inversely with Vitamin D3 Status, and a Mortality Rate Close to Zero Could Theoretically Be Achieved at 50 ng/mL 25(OH)D3: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis”, *Nutrients*, 13(10): 3596

Bourgonje, A. R., Abdule, A. E., Timens, W. T., Hillebrands, J., Navis, G., Gordijn, S. J., Bolling, M. C., Dijkstra, G., Voors, A. A., Osterhaus, A. D. M. E., Van der Voort, P. H. J., Mulder, D. J. & van Goor H. (2020). “Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and The Pathophysiology of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)”, *The Journal of Pathology*, 251: 228-248.

Brighthope, I., Am, A.S. & Ried, K. (2021). “Vitamin-D and COVID-19: Time for The Profession to Take a Stand”, *Adv Integr Med*, 8(2): 77-78.

Cannata-Andía, J.B., Diaz-Sottolano, A., Fernández, P., Palomo-Antequera, C., Herrero-Puente, P., Mouzo, R., Carrillo-López, N., Panizo, S., Ibañez, G.H., Cusumano, C.A., Ballarino, C., Sánchez-Polo, V., Pefaur-Penna, J., Maderuelo-Riesco, I., Calviño-Varela, J., Gómez, M.D., Gómez-Alonso, C., Cunningham, J., Naves-Díaz, M., Douthat, W., Fernández-Martín,

J.L. & COVID-VIT-D trial collaborators. (2022). “A Single-Oral Bolus of 100,000 IU of Cholecalciferol at Hospital Admission Did Not Improve Outcomes in the COVID-19 Disease: the COVID-VIT-D—A Randomised Multicentre International Clinical Trial”, *BMC Medicine*, 20:83.

Castillo, M.E., Costa, L.M.E., Barrios, J.M.V., Díaz, J.F.A., Miranda, J.L., Bouillon, R. & Gomez, J.M.Q. (2020). “Effect of Calcifediol Treatment and Best Available Therapy Versus Best Available Therapy on Intensive Care Unit Admission and Mortality among Patients Hospitalized for COVID-19: A Pilot Randomized Clinical Study”, *J Steroid Biochem Mol Biol*, 203: 105751.

CDC. (2022). “Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)”, <https://www.cdc.gov/dotw/covid-19/index.html>, (erişim: 15.01.2023).

Cheung, C.L. & Cheung, B.M.Y. (2021). “Vitamin D and COVID-19: Causal Factor or Bystander?”, *Postgrad Med J*, 97(1149): 413-414.

Cho, H.E., Myung, S.K. & Cho, H. (2022). “Efficacy of Vitamin D Supplements in Prevention of Acute Respiratory Infection: A Meta-Analysis for Randomized Controlled Trials”, *Nutrients*, 14, 818.

Dominguez, L.J., Farruggia, M., Veronese, N. & Barbagallo, M. (2021). “Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment”, *Metabolites*, 11(4), 255.

Dissanayake, H.A., Silva, N.L., Sumanatilleke, M., Silva, S.D.N., Gamage, K.K.K., Dematapitiya, C., Kuruppu, D.C., Ranasinghe, P., Pathmanathan, S. & Katulanda, P. (2021). “Prognostic and Therapeutic Role of Vitamin D in COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis”, *J Clin Endocrinol Metab*, 107(5): 1484-1502.

Ebrahimzadeh, A., Mohseni, S., Narimani, B., Ebrahimzadeh, A., Kazemi, S., Keshavarz, F., Yaghoubi, M.J. & Milajerdi, A. (2021). “Association between Vitamin D Status and Risk of Covid-19 in-Hospital Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies”, *Crit Rev Food Sci Nutr*, 9: 1-11.

Farid, N., Rola, N., Koch, E.A.T. & Nakhoul, N. (2021). “Active Vitamin D Supplementation and COVID-19 Infections: Review”, *Ir J Med Sci*, 190(4): 1271-1274.

Gheblawi, M., Wang, K., Viveiros, A., Nyugen, Q., Zhong, J., Turner, A. J., Raizada, M. K., Grant, M. B. & Oudit, G. Y. (2020). “Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System”, *Circulation Research*, 126: 1456 - 1474.

Giannini, S., Passeri, G., Tripepi, G., Sella, S., Fusaro, M., Arcidiacono, G., Torres, M.O., Michielin, A., Prandini, T., Baffa, V., Aghi, A., Egan, C.G., Brigo, M., Zaninotto, M., Plebani, M., Vettor, R., Fioretto, P., Rossini, M., Vignali, A., Fabris, F. & Bertoldo, F. (2021). “Effectiveness of In-Hospital Cholecalciferol Use on Clinical Outcomes in Comorbid COVID-19 Patients: A Hypothesis-Generating Study”, *Nutrients*, 13(1), 219.

Gonzalez-Rayas, J. M. Rayas-Gomez, A. L., Garcia-Gonzalez, J. J., Gonzalez-Yanez, J. M., Hernandez-Hernandez, J. A. & Lopez-Sanchez, R. D. (2020). “COVID-19 and ACE-inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers-: The Need to Differentiate Between Early Infection and Acute Lung Injury”, *Rev Colomb Cardiol*, 27(3): 129-131.

Griffin, G., Hewison, M., Hopkin, J., Kenny, R.A., Quinton, R., Rhodes, J., Subramanian, S. & Thickett, D. (2021). “Preventing Vitamin D Deficiency during The COVID-19 Pandemic: UK Definitions of Vitamin D Sufficiency and Recommended Supplement Dose Are Set Too Low”, *Clinical Medicine*, 1: e48-51.

Harvard T.H. Chan School of Public Health, “Vitamin D”, <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/vitamin-d/>, (erişim: 09.02.2023).

Kaya, M.O., Pamukçu, E. & Yakar, B. (2021). “The Role of Vitamin D Deficiency on COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies”, *Epidemiol Health*, 43

Katz, J., Yue, S. & Xue, W. (2021). “Increased Risk for COVID-19 in Patients with Vitamin D Deficiency”, *Nutrition*, 84: 111106.

Khan, A.H., Nasir, N., Nasir, N., Maha, Q. & Rehman, R. (2021). “Vitamin D and COVID-19: is there a role?”, *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 20(1): 931-938.

Kuba, K., Yamaguchi, T. & Penninger, J. M. (2021). “Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) in the Pathogenesis of ARDS in COVID-19”, *Front. Immunol*, 12, 5468.

Laird, E., Rhodes, J. & Kenny, R.A. (2020). “Vitamin D and Inflammation: Potential Implications for Severity of Covid-19”, *Ir Med J.*, 113(5): 81.

Liu, N., Sun, J., Wang, X., Zhang, T., Zhao, M. & Li, H. (2021). “Low Vitamin D Status Is Associated with Coronavirus Disease 2019 Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis”, *Int J Infect Dis*, 104: 58-64.

Mariani, J., Giménez, V.M.M., Bergam, I., Tajer, C., Antonietti, L., Inserra, F., Ferder, L. & Manucha, W. (2020). “Association Between Vitamin D Deficiency and COVID-19 Incidence, Complications, and Mortality in 46 Countries: An Ecological Study”, *Health Secur*, 19(3): 302-308.

Martineau, A.R. & Cantorna, M.T. (2022). “Vitamin D for COVID-19: Where Are We Now?”, *Nature Reviews Immunology*, 22: 529-530.

Martineau, A.R., Jolliffe, D.A., Hooper, R.L., Greenberg, L., Aloia, J.F., Bergman, P., Dubnov-Raz, G., Esposito, S., Ganmaa, D., Ginde, A.A., Goodall, E.C., Grant, C.C., Griffiths, C.J., Janssens, W., Laaksi, I., Manaseki-Holland, S., Mauder, D., Murdoch, D.R., Neale, R., Rees, J.R., Simpson Jr, S., Stelmach, I., Kumar, G.T., Urashima, M. & Camargo Jr, C.A. (2017). “Vitamin D Supplementation to Prevent Acute Respiratory Tract Infections: Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data”, *BMJ*, 356: i6583.

Matsui, M.S. (2020). “Vitamin D Update”, *Curr Dermatol Rep*, 9(4): 323-330.

Murai, I.H., Fernandes, A.L., Sales, L.P., Pinto, A.J., Goessler, K.F., Duran, C.S.C., Silva, C.B.R., Franco, A.S., Macedo, M.B., Dalmolin, H.H.H., Baggio, J., Balbi, G.G.M., Reis, B.Z., Antonangelo, L., Caparbo, V.F., Gualano, B. & Pereira, R.M.R. (2021). “Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19 A Randomized Clinical Trial”, *JAMA*, 325(11): 1-9.

Ni, W., Yang, X., Yang, D., Bao, J., Li, R., Xiao, Y., Hou, C., Wang, H., Liu, J., Yang, D., Xu, Y., Cao, Z. & Gao, Z. (2020). “Role of Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) in COVID-19”, *Critical Care*, 24: 422.

Pereira, M., Damascena, A.D., Azevedo, L.M.G., Oliveira, T.A. & Santana, J.M. (2020). “Vitamin D Deficiency Aggravates COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis”, *Crit Rev Food Sci Nutr*, 62(5): 1308-1316.

Pham, H., Rahman, A., Majidi, A., Waterhouse, M. & Neale, R.E. (2019). “Acute Respiratory Tract Infection and 25-Hydroxyvitamin D Concentration: A Systematic Review and Meta-Analysis”, *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 16, 320.

Rawat, D., Roy, A., Maitra, S., Shankar, V., Khanna, P. & Baidya, D.K. (2021). “Vitamin D Supplementation and COVID-19 Treatment. A Systematic Review and Meta-Analysis”, *Diabetes Metab Syndr*, 15(4): 102189.

Rhodes, J.M., Subramanian, S., Laird, F. & Kenny, R.A. (2020). “Editorial: Low Population Mortality from COVID-19 in Countries South of Latitude 35 Degrees North Supports Vitamin D as a Factor Determining Severity”, *Aliment Pharmacol Ther*, 51(12): 1434-1437.

Saxena, P., Nigam, K., Mukherjee, S., Chadha, S. & Sanyal, S. (2022). “Relation of vitamin D to COVID-19”, *J Virol Methods*, 301: 114418.

Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN). (2016). “Vitamin D and Health”, https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/537616/SACN_Vitamin_D_and_Health_report.pdf, (erişim: 23.02.2023).

Sidiropoulou, P., Docea, A.O, Nikolaou, V., Katsarou, M., Spandidos, D.A., Tsatsakis, A., Calina, D. & Drakoulis, N. (2021). “Unraveling The Roles of Vitamin D Status and Melanin during COVID-19 (Review)”, *Int J Mol Med*, 47(1): 92-100.

Silhol, F., Sarlon, G., Deharo, J., Vaïsse, B. (2020). “Downregulation of ACE2 İnduces Overstimulation of The Renin-Angiotensin System in COVID-19: Should We Block The Renin-Angiotensin System?”, *Hypertension Research*, 43: 854-856.

Stroehlein, J.K., Wallqvist, J., Iannizzi, C., Mikolajewska, A., Metzendorf, M., Benstoem, C., Meybohm, P., Becker, M., Skoetz, N., Stegemann, M. & Piechotta, V. (2021). “Vitamin D Supplementation for The Treatment of COVID-19: A Living Systematic Review”, *Cochrane Database Syst Rev*, 5.

Subramanian, S., Griffin, G., Hewison, M., Hopkin, J., Kenny, R.A., Laird, E., Quinton, R. & Thickett, D. (2022). “Vitamin D and COVID-19 – Revisited”, *Journal of Internal Medicine*, 00: 1-23.

Teshome, A., Adane, A., Girma, B. & Mekonnen, Z.A. (2021). “The Impact of Vitamin D Level on COVID-19 Infection: Systematic Review and Meta-Analysis”, *Front. Public Health*, 9.

Thacher, T.D. (2022). “Evaluating the Evidence in Clinical Studies of Vitamin D in COVID-19”, *Nutrients*, 14(3), 464.

Vasheghani, M., Rekabi, M. & Sadr, M. (2022). “Protective role of vitamin D status against COVID-19: a mini-review”, *Endocrine*, 79: 235-24.

Villasis-Keever, M.A., López-Alarcón M.G., Miranda-Navales, G., Zurita-Cruz, J.N., Barranda-Vázquez, A.S., González-Ibarra, J., Martínez-Reyes, M., Grajales-Muñiz, C., Santacruz-Tinoco, C.E., Martínez-Miguel, B., Maldonado-Hernández, J., Cifuentes-González, Y., Klünder-Klünder, M., Garduño-Espinosa, J., López-Martínez, B. & Parra-Ortega, I. (2022). “Efficacy and Safety of Vitamin D Supplementation to Prevent COVID-19 in Frontline Healthcare Workers. A Randomized Clinical Trial”, *Arch Med Res*, 53(4): 423-430.

Wang, Z., Joshi, A., Leopold, K., Jackson, S., Christensen, S., Nayfeh, T., Mohammed, K., Creo, A., Tebben, P. & Kumar, S. (2022). “Association of Vitamin D Deficiency with COVID-19 İnfektion Severity: Systematic Review and Meta - Analysis”, *Clinical Endocrinology*, 96: 281-287.

WHO. (2020). “Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Report – 115”, <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200514-covid-19-sitrep-115.pdf>, (erişim: 16.01.2023).

WHO. (2023). “WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard”, <https://covid19.who.int/>, (erişim: 05.01.2023).

Yadav, D., Birdi, A., Tomo, S., Charan, J., Bhardwaj, P. & Sharma, P. (2021). “Association of Vitamin D Status with COVID-19 Infection and Mortality in the Asia Pacific region: A Cross-Sectional Study”, *Indian J Clin Biochem*, 36(4): 492-497.

Yisak, H., Ewunetei, A., Kefale, B., Mamuye, M., Teshome, F., Ambaw, B. & Yitbarek, G.Y. (2021). “Effects of Vitamin D on COVID-19 Infection and Prognosis: A Systematic Review”, *Risk Manag Healthc Policy*, 14: 31-38.

Zhu, Z., Zhu, X., Gu, L., Zhan, Y., Chen, L. & Li, X. (2022). “Association Between Vitamin D and Influenza: Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials”, *Front Nutr.*, 8: 799709.