



COVID-19'da D Vitamininin ve Eczacının Rolü

The Role of Vitamin D and Pharmacist in COVID-19

Doğan DEMİR¹, Emre DİNÇER¹, Hilal KUDAY²

DD: 0000-0002-2779-9356 ED: 0000-0001-9562-9036 HK: 0000-0001-9279-1505

¹ İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İstanbul-Türkiye

³ İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü/Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye

Öz

COVID-19 (Yeni Koronavirüs Hastalığı 2019), SARS-CoV-2 virüsünün sebep olduğu yüksek patojenite ve bulaştırıcılığa sahip bir solunum yolu hastalığı olarak bilinmektedir. Bu hastalık Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Şubat 2020 tarihinde COVID-19 adını almıştır ve 11 Mart 2020 de ise pandemi olarak ilan edilmiştir. Halen devam eden COVID-19'un direkt bir ilaç ile tedavisi henüz yoktur. Ancak etkinliği kanıtlanmış aşular tedavi için kullanılmaktadır. COVID-19 salgını, güneş ışınlarının az olduğu kış aylarında yoğunluk göstermiştir. Bu durum COVID-19'a yakalanan kişilerin D vitamini değerlerinin düşük olmasından kaynaklanıp kaynaklanmadığı sorusunu akıllara getirmiştir. D vitamininin kemik metabolizması üzerindeki etkileri haricinde son yıllarda yapılan araştırmalarla pek çok hastalığın patogenezinde ve tedavisinde etkili olabileceği ortaya çıkmıştır. D vitamini güneşin ultraviyole ışınları sayesinde ciltte yeterince sentezlenmekte olup diyetle özellikle yağlı balık türlerinden de karşılanabilmektedir. Ayrıca eczanelerden temin edilebilecek D vitamini preparatları ile de D vitamini sağlanmaktadır. COVID-19'da D vitamininin rolünün olup olmadığını anlayabilmek için yapılan deneysel çalışmalar incelenerek COVID-19'da D vitamininin rolünün olabileceği saptanmıştır. Eczacıların COVID-19'daki rolü hastalara bu hastalık hakkında en doğru bilgileri aktarmak, maske kullanımını teşvik etmek, D vitamini ve diğer takviye edici gıdaların akılcı kullanımını sağlamaktır.

Anahtar sözcükler: COVID-19, SARS-CoV-2, Pandemi, D vitamini, Eczacıların rolü

Abstract

COVID-19 (New Coronavirus Disease 2019) is known as a respiratory disease with high pathogenicity and contagiousness caused by the SARS-CoV-2 virus. This disease was named COVID-19 by the World Health Organization (WHO) on February 11, 2020 and was declared a pandemic on March 11, 2020. There is no direct drug for treatment of ongoing COVID-19. However, vaccines with proven efficacy are used for treatment. The COVID-19 outbreak has intensified during the winter months when sunlight is less. This situation has brought to mind the question of whether it is due to the low vitamin D values of people who infected by COVID-19. Apart from the effects of vitamin D on bone metabolism, researches in recent years have revealed that it can be effective in the pathogenesis and treatment of many diseases. Vitamin D is synthesized sufficiently in the skin by using the ultraviolet rays of the sun, and can be obtained from the diet, especially from fish oil species. In addition, vitamin D is provided with vitamin D preparations that can be obtained from pharmacies. Experimental studies conducted to understand whether vitamin D has a role in COVID-19, determined that vitamin D may have a role in COVID-19. The role of pharmacists in COVID-19 is to provide patients with the most accurate information about this disease, encourage for using masks, and to ensure the rational use of vitamin D and other supplements.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Pandemic, Vitamin D, The role of pharmacists

Giriş

Koronavirüslerin, insanlarda basit soğuk algınlığına sebep olan türleri olmakla beraber SARS-CoV (Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü) ve MERS-CoV (Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü) gibi farklı şiddette etkileri olan türleri de bulunmaktadır (1). 31 Aralık 2019 ile 3 Ocak 2020 tarihleri arasında Çin'deki ulusal yetkili kişiler etiyojisi belirlenemeyen pnömonezi bulunan 44 vakayı DSÖ'ye (Dünya Sağlık Örgütü) bildirmiştir (2). Takvimler 7 Ocak 2020'yi gösterdiğinde

ise Çinli bilim adamları yeni bir koronavirüs türünü izole ettiklerini duyurdular (1). İzole edilen bu virüs SARS-CoV'e olan benzerliğinden ötürü SARS-CoV-2 (Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2) olarak adlandırılmıştır (3). DSÖ tarafından SARS-CoV-2 virüsünün sebep olduğu hastalığa 11 Şubat 2020 tarihinde COVID-19 (Yeni Koronavirüs Hastalığı 2019) adı verilmiştir (1). COVID-19 hastalığı Dünyada ve ülkemizde milyarlarca insanın geçimini, sosyal hayatını ve hepsinden önemlisi sağlığını bedenen ve ruhen sars-



mıştır (4). Eczacılar da halkın en kolay ulaşabildiği sağlık danışmanı olduğu için bu hastalığı kendilerine danışan vatandaşlara halk dili ile anlatmaya çalışmış ve hastalığın önlenmesi için fedakârca hizmet vermişlerdir. Gerek ilaçların temini gerekse aşı çalışmaları ile katkı vermeye devam etmektedirler (5). COVID-19 salgınının 25-hidroksivitamin D düzeylerinin en düşük görüldüğü kış aylarında meydana gelmesi bu salgında D vitamininin rolünün olup olamayacağı fikrini akıllara getirmiştir (6). Bu çalışmanın amacı COVID-19'da D vitamini ve eczacının rolünün incelenmesidir.

Koronavirüs

Koronavirüsler (CoV), insana ve hayvana bulaşabilen büyük, tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı, ribonükleik asid (RNA) virüsleridir. Virüsün, yüzeyinde bulunan çubuksu çıkıntılar nedeniyle Latince'de taç anlamında olan "corona" kelimesi nedeniyle koronavirüs adını almıştır. RNA virüsleri içinde en büyük genoma sahiptir. RNA virüsler hayvanlarda ortaya çıkıp insanlara bulaşabilir, mutasyon yetenekleri güçlü olmaları nedeniyle salgına neden olma oranları yüksektir (7-9).

COVID-19 Hastalığı

Yeni ortaya çıkan koronavirüs olan COVID-19, zatürre ve soğuk algınlığı gibi belirtiler göstermiştir. Bu virüs; SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir. Bu virüsün sebebiyet verdiği hastalığın adı ilk olarak 2019 Novel Coronavirus, ardından ise COVID-19 olarak adlandırılmıştır

(7). COVID-19, patojenite ve bulaştırıcılığı yüksek bir solunum hastalığı olarak tanımlanmaktadır (10, 11).

SARS-CoV-2 Virüsünün Yapısal Proteinleri

SARS-CoV-2 virüsünün içerisinde 4 ana yapısal protein bulunmaktadır. Bu yapısal proteinler: Nükleokapsid (N) proteini, membran (M), proteini, Zarf (E) proteini ve Spike (S) proteininden oluşmaktadır (12). SARS-CoV-2'nin şematik gösterimi Şekil 1'de verilmiştir (13).

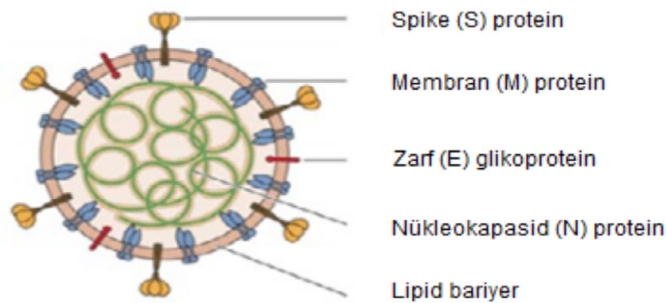
SARS-CoV-2 Virüsü ile Hücre Etkileşimi

SARS-CoV-2 virüsünün yapısal proteinlerinden biri olan S proteini, virüsün hücre içine girişini hedef hücredeki reseptörü tanıyarak gerçekleştirmektedir. SARS-Cov-2 virüsünün konakçı hücre reseptörü ACE-2 (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2) ile etkileştiği bilinmektedir (11). Bu etkileşim Şekil 2'de gösterilmiştir. Tedavide etkili olacağı düşünülen Anti-ACE-2 antikollarının, virüs ile reseptör arasındaki bağlanmayı engelleyeceği bilinmektedir (14).

COVID-19 Semptomları ve Kuluçka Süresi

COVID-19'un yaygın semptomları arasında ateş, kuru öksürük ve halsizlik yer almaktadır. Daha az görülen diğer semptomlar arasında ise boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı, baş ağrısı, kas ve eklem ağrıları, ishal, konjunktivit (kırmızı göz hastalığı), mide bulantısı veya kusma, cilt döküntüleri, koku ve tat alma duyusu kaybı gibi be-

Şekil 1. SARS-CoV-2 virüsünün şematik gösterimi (13)



lirtiler bulunmaktadır (15). Hastalık hiçbir semptom göstermeden de atlatılabilmektedir (3). Hastalığı ağır geçiren hastalarda ise ciddi akut solunum yolu enfeksiyonu, göğüste baskı ya da kalıcı ağrı, iştah kaybı, konfüzyon (bilinç bulanıklığı), yüksek ateş, pnömoni (zatürre), nefes darlığı ve böbrek yetmezliği gibi semptomlar görülebilmektedir. Ayrıca ağır vakalar ölümle de sonuçlanabilmektedir (3,15). Hastanın virüsle temasından sonra ilk belirtilerin görülmesine kadar geçen zamana kuluçka süresi denmektedir. Bu konuda en mühim nokta, bu sürede virüsle enfekte olmuş kişinin virüsü etrafa bulaştırmasıdır. Virüsün kuluçka süresinin 2 gün ile 14 gün arasında değiştiği bilinmektedir. Bazı kaynaklarda ise virüsün ortalama kuluçka süresinin 5 gün olduğu ve 11,5 gün içerisinde de vakaların çoğunda semptomların ortaya çıktığı bildirilmektedir (16).

COVID-19 Tanısı

COVID-19 tanısı için hastadan klinik örnekler en kısa sürede alınarak solunum patojenleri test edilmelidir. COVID-19 diğer solunum yolu patojenleriyle karıştırılabilir ve koenfeksiyon oluşturabilir. Pnömoni oluşturan diğer bakteri ve virüs hastalıklarından ayırt edilmelidir. Yapılan testlerde 3 örnek tipi alınır; alt solunum (balgam, derin trakeal aspirat, bronkoalveoler lavaj), üst solunum (nazofarengeal ya da orofarengeal sürüntü, nazofarengeal yıkama/aspirat, nazal aspirat) ve serum örneklerinin toplanması önerilir (17). COVID-19 tanı testleri, başlıca viral nükle-

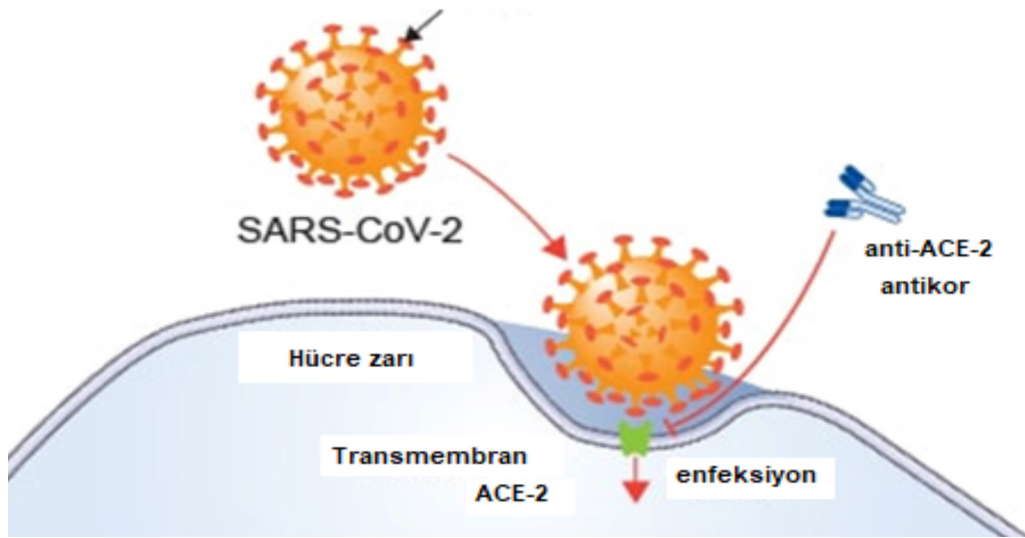
ik asit varlığını kontrol eden ve antikor varlığını (immün cevap oluşumunu) saptayan testler olarak Tablo 1'de gösterilmiştir (14). Hastalığın tanısı için uygulanan testlerin dayandığı temel esas, SARS-CoV-2 virüsünün genetik materyalinin veya antijenik materyalinin virüse karşı ürettiği antikorların gösterilmesidir (18).

Virüsün tanısı, solunum örneklerindeki virüse ait genetik materyalin moleküler mikrobiyolojik yöntemlerle saptanmasıyla yapılmaktadır. En önemli tanı aracı nükleik asit amplifikasyon testleridir (NAAT). SARS-CoV-2 nükleik asit testleri, Polymerase Chain Reaction (PCR) ile veya boğaz sürüntüsünün, kan örneğinin viral gen sekanslamasıyla tespit edilebilir (17,19). Antikor testi, virüse özgü antikorun saptanması için temel olarak serolojik süreyans çalışmalarında, immün plazma donörlerini belirlemede ve çocuklarda "çoklu sistem enflamasyonu sendromu" tanısında kullanılmaktadır. En erken 1-2. haftadan sonra bu test uygulanabilir. Ayrıca yüksek klinik şüpheye sahip olmasına rağmen viral RNA testleri negatif çıkan ve semptomların başlangıcından itibaren en az 14 gün geçmiş kişilerde tanıya yardımcı ikinci bir test olarak uygulanabilir (19).

COVID-19 Bulaşma Yolları

Virüs temel olarak hasta kişilerin öksürmeleri ya da hapşurmaları sonucunda etrafa yaydıkları damlacıkların solunması yoluyla bulaşabilmektedir. Ayrıca hasta kişilerin öksürmeleri veya hapşurmaları sonucunda etrafa yaydıkla-

Şekil 2. SARS-CoV-2 ile ACE 2 reseptörü etkileşimi (14)



rı damlacıklara, hasta olmayan kişilerin elleri ile dokunduktan sonra ellerini dezenfekte etmeden burun, ağız ve göz mukozasına götürülmesiyle de bulaşabilmektedir. Bu yüzden ellerin dezenfekte edilmeden burun, ağız ve göz mukozasıyla teması çok risklidir (3).

Bireyler arası bulaşın semptomalar başlamadan 1-2 gün önce başladığı ve semptomların ortadan kalkmasıyla bittiği tahmin edilen olan COVID-19'un bulaş süresi tam olarak bilinmemektedir (3). Yapılan bir çalışmada ortalama inkübasyon süresi 5.2 gün belirtilmiş ve vakaların %95'inin 12.5 gün içinde semptomatik olduğu gözlenmiştir (20).

Kan, gaita, göz sekresyonları, semen ve diğer vücut sıvılarında SARS-CoV-2 virüsü saptanmıştır, yalnız SARS-CoV-2 virüsünün bu yollarla bulaştığına dair veriler yetersizdir (21).

Yapılan bir çalışmaya göre COVID-19 tanısı konmuş 6 anneden alınan amniyotik sıvı, kordon kanı, yenidoğan boğaz sürüntüsü ve anne sütünde virüse rastlanmamıştır. Gebelerden fetusa transplental geçiş gösterilmemiştir (22).

Koronavirüslerin dış ortamlardaki davranışları da incelenmiştir. Genellikle dış ortamlara karşı dayanıksız olan koronavirüsler, ortamın sıcaklığı ve nemine, kontamine ettiği zeminin yapısı gibi etkenlere bağlı bir dayanma süresine sahiptir (3). Yapılan bir çalışmada SARS-CoV-2 virüsünün havada 3 saat, bakır yüzeylerde 4 saat, kartonda 24 saat, paslanmaz çelikte 48 saat, plastikte ise 72 saat canlı kaldığı gözlenmiştir (23). Fakat koronavirüslerin cansız ortamlarda kısa sürede canlılıklarını kaybettikleri

varsayılmaktadır (3). Bu nedenle virüsün ortadan kaldırılması için hijyen kurallarına uyulması son derece önemlidir (24).

COVID-19 Risk Faktörleri

Enfeksiyon toplumda herkese bulaşabilmektedir, fakat hastalığın şiddeti ve mortalite genellikle komorbid durumlar ve ileri yaşla alakalıdır. Hastalığın şiddeti ve mortalite açısından, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, ileri yaş, hipertansiyon, kardiyovasküler rahatsızlık, şeker hastalığı (diyabet), kronik obstrüktif akciğer rahatsızlığı, kronik karaciğer rahatsızlığı, demans (bunama), obezite, kanser ve serebrovasküler hastalıklar gibi komorbid durumlar çok önemli risk faktörleri arasındadır (25).

Çinde 1558 hasta üzerinde uygulanan 6 çalışmanın sonucunda, sırasıyla kronik obstrüktif akciğer rahatsızlığı, kardiyovasküler rahatsızlık, diyabet ve hipertansiyon en mühim risk faktörleri arasında yer almıştır (26).

COVID-19 Korunma

Sars-CoV-2 virüsünün insanlar arasında damlacık ya da temas yoluyla bulaştığı bilinmektedir. Hastalığa yakalanmamak için el hijyenine son derece özen gösterilmelidir. Ellerin su ve sabunla minimum 20 saniye olacak şekilde yıkanması gerekmektedir. En az %60 oranında alkol içeren el dezenfektanlarının, su ve sabunun bulunmadığı ortamlarda kullanılması ise son derece önemlidir. Kirli ellerle göz, burun ve ağza dokunulmamalıdır. Ağız ve burnun, öksürürken ya da hapsirirken kâğıt mendil ile

Tablo 1. COVID-19 tanı testleri karşılaştırılması (14)

Tanı Testi	Numune Tipi	Ölçüt
Virüs Tespiti (PCR Testi)	Balgam veya Alveoler Lavaj Sıvısı	Sars-CoV-2 mevcut enfeksiyon
İmmün Yanıt Tespiti (Serolojik Testler)	Kan	Sars-CoV-2'ye geçmişte maruz kalma

kapatılmasına özen gösterilmelidir. Kâğıt mendilin olmadığı ortamlarda ise ağız ve burun dirsek içi ile kapatılmalıdır (27, 28).

Bireyler arası sosyal mesafenin sağlanması en etkili korunma yöntemlerinden birisidir. Öksürürken, hapşırırken ya da konuşurken SARS-CoV-2 virüsünün bulaşmasını önlemek amacıyla bireyler arasında sosyal mesafenin en az 1 metre olmasına dikkat edilmelidir. Kapalı mekanlarda bu mesafenin daha fazla olmasına özen gösterilmelidir (29).

Maske kullanmak SARS-CoV-2 virüsüne karşı çok önemli bir korunma yöntemidir. Maske takılıp çıkarılırken ellerin yüzle temasından kaçınılması önerilmektedir (28).

COVID-19 Tedavisi

COVID-19 hastalığı için günümüzde etkinliği ve güvenilirliği kesin olarak kanıtlanmış spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), COVID-19 için spesifik bir tedavi olmadığını belirtmiştir. Çalışmada kullanılan tedavilerin sadece onaylanmış randomize kontrollü çalışmalarda kullanılması önerilmiştir (30, 31).

COVID-19 tedavisi için hastalığın ortaya çıktığı dönemden günümüze kadar birçok ilaç kullanılmıştır. Bunlardan bazıları şu şekildedir (25);

Klorokin / Hidroksiklorokin

- Klorokin ve hidroksiklorokin COVID-19'a karşı etkinliği in vitro olarak anti-viral etki gösterdiği görülmüştür. Bununla birlikte, çalışmalar hidroksiklorokinin daha güçlü olduğunu göstermektedir (32,33).
- Her iki ilacın da konakçı hücrelerinde glikolizasyonu, proteolitik basamakları ve endosomal asidifikasyonu baskılayıp, viral replikasyonun pH'a bağlı adımlarını inhibe ederek etki gösterdiği düşünülmektedir (34, 35).
- Bu iki ilaç da ekonomik olmaları ve güvenilir profil oluşturmaları nedeniyle COVID-19'da potansiyel ilaç adayları arasında gösterilmiştir (25).

Favipiravir

- RNA polimerazı seçici olarak inhibe eden antiviral bir ön-ilaçtır. Favipiravirin yapılan in vitro çalışmalarında SARS-CoV-2'ye karşı etkili olduğu görülmüştür (32).
- Yapılan bir çalışmada hastalığı orta şiddette geçiren 240 COVID-19 hastası, favipiravir ile tedavi edilmiştir. Araştırmaya göre Favipiravir ile tedavi edi-

len hastaların iyileşme oranını daha yüksek olduğu belirtilmiştir (36).

Lopinavir – Ritonavir

- Lopinavir, proteaz inhibitörü bir ilaçtır. Biyoyararlanımını düşüktür. Bunun nedeni oral yoldan alındığında aşırı derecede metabolize olduğundan kaynaklanır. Bu nedenle ritonavir ile kombine şekilde kullanılması lopinavirin metabolizmasını inhibe edilmesine ve böylelikle biyoyararlanımının artmasına neden olur (37).
- Lopinavir ve ritonavir ile kombinasyon tedavisine erken başlanmasının, COVID-19 hastalığının şiddetini azalttığı bildirilmiştir (38).

Remdesivir

- Bu ön-ilaçta Favipiravir gibi RNA polimerazı seçici olarak inhibe eder (39). Fakat, güvenilirliğini ve etkinliğini değerlendiren bir çalışmada ölüm oranlarında artış olması nedeniyle kullanımı askıya alınmıştır (40).
- İn vitro olarak yapılan son çalışmalara göre SARS-CoV-2 replikasyonu üzerinde de etkili olduğu saptanmıştır (32).
- Remdesivir, bir hastalığın tedavisi için Food and Drug Administration (FDA) veya Avrupa İlaç Ajansı gibi düzenleyici makamlar tarafından onay almamıştır. Fakat FDA, bu antiviral ilacın COVID-19'u tedavi etmesi için "acil durum onayı" vermiştir (25).

Ribavirin

- Ribavirin RNA polimerazı inhibe eden guanin analogu bir ilaçtır. Bu zamana kadar ortaya çıkmış koronavirüslere karşı etkili olduğu görülse de SARS-CoV-2'e karşı in vitro etkinliği oldukça düşüktür. Etkinlik gösterilebilmesi için yüksek dozlarda ribavirin kullanılması gerekmektedir (41).

Oseltamivir

- Oseltamivir nöroamidaz inhibitörü bir ilaçtır. İnfluenza tedavisi için onay almıştır. COVID-19 salgınının Çin'de ortaya çıktığı, ancak başlangıçta salgının influenza sanıldığı dönemlerde kullanılmıştır. Oseltamivirin de kullanıldığı karşılaştırılmalı çalışmalarda bu antiviralin herhangi bir yararlılığına rastlanmamıştır (25, 42).

Tenofovir Alafenamid

Tablo 2. 5 Önemli COVID-19 Aşısının Karşılaştırılması (50)

Aşı	Ülke	Yöntem	Etkinlik	Avantaj	Dezavantaj
CoronaVac/Sinovac	Çin	İnaktif	%90	Potent Güçlü B hücre yanıtı	Daha zayıf bağışıklık Büyük miktarlarda olması gerekir.
Oxford/AstraZeneca	İngiltere	Vektör	%70	Güçlü B hücre yanıtı Ucuz Hızlı üretim	Vektör virüsle önceden karşılaşma immünojeniteyi azaltabilir.
Moderna/INH	ABD	mRNA	%95	Güçlü T hücre yanıtı Üretimi kolay	Takviye doza ihtiyaç olması.
Pfizer/BioNTech	Almanya	mRNA	%95	Güçlü T hücre yanıtı Üretimi kolay	Takviye doza ihtiyaç olması.
Sputnik V	Rusya	Vektör	%92	Güçlü B hücre yanıtı Ucuz Hızlı üretim	Vektör virüsle önceden karşılaşma immünojeniteyi azaltabilir.

- Tenofovir alafenamid COVID-19 için potansiyel bir tedavi olarak önerilmiştir. Ancak COVID-19 duyarlılığını veya şiddetini etkilediğine dair bir kanıt bulunmamıştır (43).

İmmün Plazma Tedavisi

İmmün plazma tedavisi, hastada enfeksiyonla savaşan nötralize edici antikorlar içeren bir plazmadır (44). İmmün plazma tedavisinin herhangi bir yan etkisi görülmemiştir. Plazma tedavileri ülkemiz dahil birçok ülkede onaylanmıştır (45, 46).

Aşı ile Korunma

Aşı vücutta etki gösterebilmesi için zayıflatılmış veya öldürülmüş mikroorganizmaya ya da bunun bazı parçalarına ihtiyaç duyar. Bağışıklık sisteminin bu mikroorganizmalara veya parçalara yanıt vermesiyle aşının etkisi ortaya çıkar. Böylece kişi hastalık ile karşılaştığında bağışıklık sistemi bu hastalık yapan etkeni tanır ve hızlıca yanıt geliştirir. Hastalık kişide ortaya çıkmaz veya kişinin bu hastalığı hafif geçirmesine neden olur (47). Aşı piyasada çok zor ve zaman alıcı bir süreçten geçtikten sonra kullanılabilir hale

gelmektedir. Ancak COVID-19 salgını pandemiye sebep olduğundan dolayı birkaç ayda klinik araştırma kısmına geçilmiştir (48). COVID-19 aşısının geliştirilmesi konusunda birçok araştırma yapılmıştır. Geliştirme aşamasındaki aşı adaylarının çoğu SARS-CoV-2'nin S-proteinini kullanmaktadır. Aralık 2020 tarihinden itibaren, dünya çapında SARS-CoV-2 virüsüne karşı 233 aşı adayı bulunmaktadır. Bu aşılardan 40'ı faz 1, 17'si faz 2, 14'ü ise faz 3 çalışmasındadır (49). COVID-19'dan korunmak için dünyada kullanılan 5 önemli aşının karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir (50).

COVID-19'da Beslenme

İmmün sistem vücudumuzu enfeksiyonlara karşı savunmada son derece önemli bir yere sahiptir. Bu nedenle immün sistem bünyesinde birçok özel hücre barındırmaktadır. Sürekli aktif durumda olan immün sistemi güçlendirmek ve enfeksiyon olasılığını en aza indirmek için vitaminlerin (A, C, D, E, B2, B6, B12, folat), minerallerin (çinko, bakır, selenyum, demir), amino asitlerin ve yağ asitlerinin (özellikle omega-3) kilit rol oynadığı bilinmektedir. İmmün sistemi güçlendirmek için besin

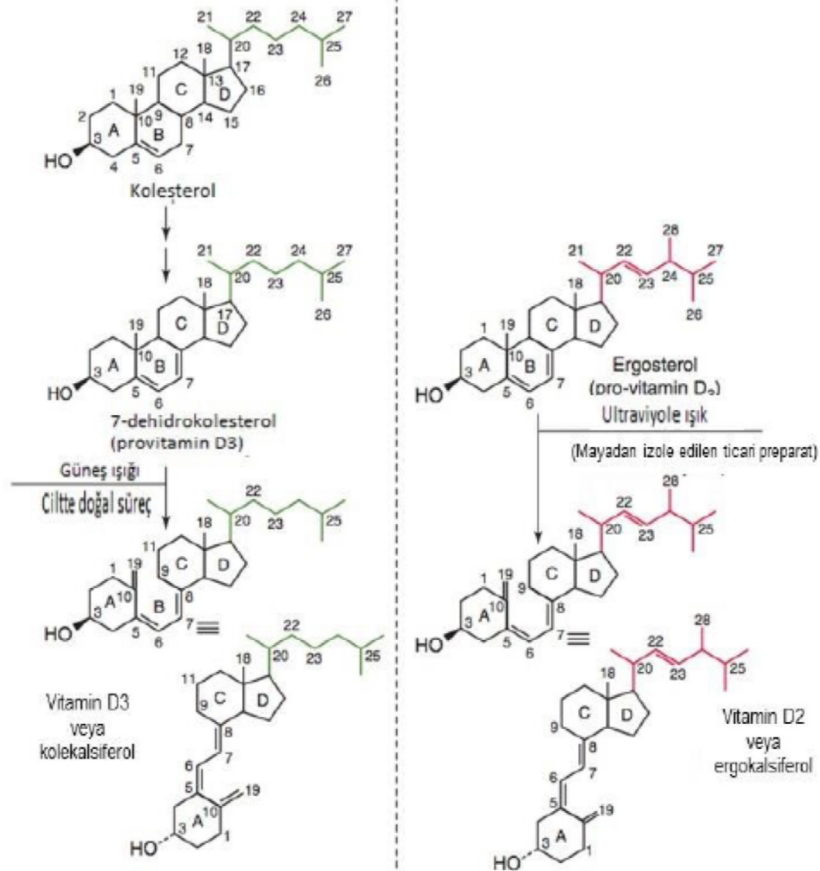
öğelerinden günlük gereken ihtiyaç kadar alınması gereklidir (51). Kısacası yeterli ve dengeli beslenme, vücudumuzun enfeksiyonlara karşı savunmasında son derece önemli bir yere sahiptir. Bu nedenle COVID-19 pandemisinde sağlıklı bir diyetin uygulanması son derece önemlidir (52). Karantina sürecinde doğrudan güneş ışığı olan ortamlarda bulunmak zor olduğu için güneş ışığından doğrudan yararlanma azalmaktadır. Dolayısıyla ciltte daha az 7-dehidrokolesterol düzeylerinin olması neticesinde D vitamini üretiminde bir düşüş yaşanmaktadır. Bu nedenle D vitamini bulunduran gıdaların tüketilmesi artırılmalıdır (53). D vitamini esas olarak güneş ışığı ve diyetten karşılanmaktadır. Vücudumuzda gerekli olan D vitamininin %90'ı güneş ışınları aracılığı ile alınırken, diyetle ise D vitamini ihtiyacının yalnızca %10'u alınabilmektedir (54).

İçerisinde D vitamini bulunan besinler arasında yağlı balıklar, morina balığının karaciğer yağı, yumurta sarısı, bazı mantarlar ve D vitamini bakımından güçlendirilmiş gıdalar (süt, bazı meyve suları gibi) yer almaktadır (54). Gerekli miktarda D vitamini alınımının, pnömöniye sebep olan sitokin fırtınası olasılığını ve solunum yolu enfeksiyonlarını azalttığına dair veriler bulunmaktadır (53).

DSÖ, COVID-19 pandemisinde sağlıklı beslenmeyi önermiştir. DSÖ'ye ait bazı sağlıklı beslenme önerileri şunlardır (52):

- Düzenli bir şekilde meyve ve sebze tüketilmelidir.
- Şeker ve tuz alımı azaltılmalıdır. Günde 5 g'dan fazla tuz alınmamalıdır.
- Sağlıklı yağlar tüketilmelidir. (Zeytin yağı gibi)

Şekil 3. D₃ ve D₂ vitaminlerinin kimyasal yapısı (57)



- Yiyecekler iyice pişirildikten sonra tüketilmelidir.
- Gün içerisinde yeterince su tüketilmelidir.
- Alkol tüketiminden kaçınılmalıdır.
- Bebeklere ilk 6 ay sadece anne sütü verilmelidir. 6 aydan sonra ise anne sütüne ilave olarak güvenli ve besleyici gıdalar verilmelidir.

D Vitamini

D vitamini yağda çözünebilir bir prohormon olarak tanımlanmaktadır. Gıdalarda az miktarlarda bulunan D vitamininin büyük bir kısmı insan cildinin güneşin ultraviyole ışınlarıyla etkileşmesi sonucunda üretilmektedir (55).

D vitamininin iki mühim türevi bulunmaktadır. Bunlardan birincisi kolesterolün oksitlenme ürünü olan 7-dehidrokolesterol'den üretilen kolekalsiferol, diğer adıyla D₃ vitamini, ikincisi ise ergosterol'den üretilen ergokalsiferol, diğer adıyla D₂ vitaminidir (56). Bu türevler Şekil 3'te gösterilmiştir (57).

D Vitamini Kaynakları

D vitamini açısından zengin gıdalar arasında somon balığı, uskumru, ton balığı, sardalya gibi yağ bakımından zengin balık türleri, yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi ve mantar bulunmaktadır (58). Ayrıca morina balığının karaciğer yağında da bol miktarda D vitamini bulunmaktadır (59). Fakat insanlar için günlük gereken D vitamini miktarını hiçbir besin çeşidi bünyesinde bulundurmamaktadır. Bu nedenle güneş ışınları aracılığı ile ciltte sentezlenen D vitamini en mühim kaynaktır. Anne sütünde bulunan D vitamini miktarı ortalama 10-60 IU/L (internasyonel-uluslararası ünite/litre) seviyesindedir. Ancak, bu değer bebek için gerekli olan 400 IU D vitamini miktarının çok altındadır (60-62).

D Vitamini Sentezi ve Metabolizması

Vücudumuzdaki D vitamini ihtiyacı, besinlerle alınabildiği gibi endojen olarak cildimizde de sentezlenebilmektedir. D vitamini ihtiyacı diyetle, hayvan dokularında var olan kolekalsiferol (D₃ vitamini) ve bitkilerde var olan ergokalsiferol (D₂ vitamini) şeklinde karşılanabilmektedir. D vitamininin en fazla bulunduğu besinler arasında balık, karaciğer ve yumurta sarısı yer almaktadır (63). Endojen olarak güneşin ultraviyole B (UVB) ışınlarına (290-315 nm dalga boyundaki ışınlar) maruz kalınmasıyla ciltte bulunan 7-dehidrokolesterol'den previtamin D₃ sentezlenmektedir. Bu işlemin

ardından ısıya bağımlı bir süreçte previtamin D₃'ten kolekalsiferol (D₃ vitamini) sentezi gerçekleşmektedir. Güneş ışınlarına aşırı maruz kalınması sonucunda previtamin D₃ ve D₃ vitamini aktif olmayan fotoürünlere dönüştürülür. Böylelikle D vitamininin gereğinden fazla sentezlenmesi önlenmiş olur. Gıdalarla alınan D₂ ve D₃ vitaminleri şilomikronlara bağlanıp lenfatik sisteme geçerler. Daha sonra lenfatik sistemden venöz dolaşıma geçmektedirler. Ciltte sentez edilen veya gıdalarla alınan D₂ ve D₃ vitaminleri biyolojik açıdan aktif olmayan haldelerdir (60). D₂ ve D₃ vitaminlerinin metabolize edilme şekilleri benzer olduğu için ortak bir isimle, D vitamini olarak adlandırılırlar (64). Venöz dolaşımdaki D vitamini, D vitamini bağlayıcı proteine (DBP) bağlanmaktadır. D vitamini böylelikle DBP sayesinde karaciğere ulaşmaktadır. Karaciğere ulaşan D vitamini 25-hidroksilaz enzimi sayesinde 25-hidroksivitamin D'ye [25(OH)D] dönüşmektedir. Dolaşımdaki D vitamininin başlıca şekli 25-hidroksivitamin D'dir ve vücuttaki D vitamininin seviyesini belirler. Ancak 25(OH)D biyolojik olarak aktif değildir. 25(OH)D böbreklerde 1-alfa-hidroksilaz enzimi sayesinde aktif form olan 1,25-dihidroksivitamin D'ye [1,25(OH)₂D] dönüşmektedir. Artmış 1,25(OH)₂D varlığı, 24-hidroksilaz enziminin salınımını çoğaltmaktadır. Böylece 24-hidroksilaz enzimi 1,25(OH)₂D'yi katabolize ederek aktif olmayan formu olan kalsitroik aside dönüştürmekte ve ardından da kalsitroik asit safra yolu ile atılmaktadır (60). D vitamini sentezinde 1-alfa-hidroksilaz enzimi kilit rol oynayan enzimdir. Fosfor, kalsiyum, paratiroid hormon (PTH) ve fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF 23), 1-alfa-hidroksilaz enziminin aktivitesinin ayarlanmasında görev almaktadırlar. Düşük serum fosfor ve kalsiyum seviyeleri D vitamininin oluşumunu çoğaltmaktadır. Ayrıca PTH varlığı da D vitamininin oluşumunda etkilidir. FGF 23 ise 24-hidroksilaz enzimini aktifleştirerek 1,25(OH)₂D'yi aktif olmayan formuna çevirmektedir. Böylelikle D vitamini oluşumunu azaltmaktadır (63).

D Vitamini Etki Mekanizması

Aktif D vitamini formu olan 1,25(OH)₂D biyokimyasal tesirini iki farklı yöntemle gerçekleştirmektedir. İlk yöntemde biyokimyasal tesirini gen ekspresyonuna neden olarak göstermektedir. Gen ekspresyonuna ise hücre içerisinde yer alan vitamin D reseptörü



(VDR) vasıtasıyla neden olmaktadır. İkinci yöntemde ise biyokimyasal tesirini plazma membran reseptörü ve ikincil mesajıcılarla beraber görev alarak non genomik tesirlerin ortaya çıkmasını sağlayarak göstermektedir (65).

D Vitamini Fonksiyonları

Steroid hormon gibi davranan D vitamini 200'den çok gene etki etmektedir. Ayrıca metabolik, kardiyovasküler, otoimmün ve endokrin gibi çoğu mekanizmada rol oynamaktadır (63).

D vitamininin başlıca fonksiyonu PTH ile birlikte insan vücudundaki kalsiyum ve fosfor seviyelerini düzenlemektir. Bu fonksiyonunu ise ince bağırsaktan kalsiyum ve fosfor absorpsiyonunu gerçekleştirerek yapmaktadır (64). Kalsiyum eksikliği görülmesi sonucunda metabolizmada PTH salgılanmaktadır. Diyetteki kalsiyumun ve fosforun D vitamini bulunmadığı zamanlarda sırasıyla yaklaşık %10-15'i ve %60'i emilime uğrar iken D vitamini bulunması halinde ise diyetteki kalsiyumun yaklaşık %30-40'ı, fosforun ise yaklaşık %80'i emilime uğramaktadır (60). D vitamini plazma kalsiyum düzeyini standart seviyelerde tutabilmek için böbreklerden kalsiyumun atılımını düşürmektedir (63).

D vitamini bu fonksiyonlarının yanında, kemik metabolizması, kemik mineralizasyonu ve nöromusküler işlemlerde etkili bir hormon olarak görev almaktadır. Ayrıca D vitamini hücre farklılaşmasını uyaran bir immünomodülatördür (66, 67).

İnsan vücudunda yeterli düzeyde bulunan D vitamini, nötrofillerde, monositlerde ve diğer hücrelerde antimikrobiyal peptitlerin yapımında arttırıcı yönde etki etmektedir. Akut alt solunum yolu enfeksiyonları görülme ihtimali D vitamini eksikliği problemi yaşayan bebeklerde son derece yüksektir (68).

Hücre sinyal sistemleri ya da bazı önemli transkripsiyonel regülatörlerle etkileşen D vitamini, hücre döngüsüne, apoptozuna ve/veya farklılaşmasına dolaylı yoldan etki etmektedir. Ayrıca D vitamini kimi kanser türlerinin engellenmesinde ve oluşumlarında rol oynamaktadır (69).

B hücre prekürsörlerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını engelleyen D vitamini, aynı zamanda immünglobulin (antikor) yapımını ve hücre çoğalmasını da baskılamaktadır. Ayrıca D vitamini sitokin yapımını ve T hücrelerinin çoğalmasını engelleyici yönde etki göstermektedir (68). Diyetteki kalsiyumla D vitaminin baskılanması neticesinde obeziteyle alakalı adipositin doğan inflamasyon da en-

gellenmiş olmaktadır (70).

VDR, insülin sekresyonu yapan pankreas β (beta) hücrelerinde bulunmakta ve böylelikle D vitamini insülin sekresyonunu uyarmaktadır (71). Bunlara ek olarak D vitamini Renin-Anjiyotensin sistemini de etkilemektedir. D vitamininin Renin-Anjiyotensin sistemine yaptığı etki sonucunda renin sekresyonu azalmaktadır. Ayrıca D vitamini bu etkisi neticesinde kardiyak hipertrofi ve hiperkontraktiliteyi baskılamakta ve böylelikle ani kardiyak ölüm ve kalp krizi sonucunda görülebilecek ölüm olasılığını en aza indirilmesini sağlamaktadır (72, 73).

D Vitamini Düzeyi

D vitamininin kan dolaşımındaki en aktif hali $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'dir. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin kan dolaşımındaki yarılanma ömrü yaklaşık olarak 4 saat gibi kısa bir süredir. Buna karşın D vitamininin biyolojik olarak aktif olmayan hali olan $25(\text{OH})\text{D}$ 'nin ise kan dolaşımındaki yarılanma ömrü ortalama 2-3 hafta kadardır. Ayrıca $25(\text{OH})\text{D}$ 'nin kandaki konsantrasyonu $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'ye göre göre 1000 kat daha yüksektir. D vitamini eksikliği sonucunda görülen sekonder hiperparatiroidizm nedeniyle $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ serum düzeyi genellikle normal olmasına karşın yüksekte olabilmektedir. Bu sebeple kanda D vitamini düzeyinin ölçülmesi için en iyi gösterge biyolojik olarak aktif olmayan $25(\text{OH})\text{D}$ 'dir (74). Önceleri serum $25(\text{OH})\text{D}$ düzeyleri <20 ng/mL eksikliği, $20-50$ ng/mL eksikliği ve ≥ 50 ng/mL'nin de yeterliliği gösterdiği kabul edilmiştir. Ancak bu referans düzeyleri zaman içinde değişiklik göstermiştir (75). Genel olarak serum $25(\text{OH})\text{D}$ düzeyleri Tablo 3'te gösterildiği gibidir (76).

T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 2011 yılında uygulamaya başladığı D Vitamini Eksikliği Önleme ve Kontrol Programı kapsamında

Tablo 3. Serum 25(OH)D düzeyleri (76)

Serum 25(OH)D (ng/ml)	D vitamini durumu
≤10	Ciddi eksiklik
10-20	Eksiklik
20-30	Hafif veya orta derecede eksiklik
≥30	Yeterli
40-50	İdeal
>150	Toksisite

D Vitamini Destek Programı Rehberi'nde Serum 25(OH)D düzeyleri (ng/ml) Tablo 4'te verilmiştir (77).

Ayrıca Sağlık Bakanlığı, D vitamini seviyelerinin korunması için Gebelere D Vitamini Destek Programı uygula-

Tablo 4. 5 D Vitamini Destek Programı Rehberi'nde bulunan Serum 25(OH)D düzeyleri (77)

Serum 25(OH)D Düzeyi (ng/ml)	Eksikliğin Derecesi
<10	Şiddetli eksiklik
10-30	Yetersizlik
>100	Fazlalık / toksisite

lamaya başlamıştır. Bu rehberde geçen serum 25(OH)D (ng/ml) seviyeleri ise Tablo 5'te verilmiştir (78).

Tablo 5. Bebek ve Çocuklarda D Vitamini Ölçümü, Profilaksisi, D Vitamini Eksikliğinin Tanımlanması ve Tedavisi, D vitamini İntoksikasyonu Konularında Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulu Rehberi'nde bulunan Serum 25(OH)D düzeyleri (78)

Serum 25(OH)D (ng/ml)	D vitamini durumu
<12	Eksiklik
12-20	Yetersizlik
20-100	Normal
>100 + Hiperkalsemi (hiperkalsüri ve PTH supresyonu ile birlikte)	D vitamini intoksikasyonu

“Bebek ve Çocuklarda D Vitamini Ölçümü, Profilaksisi, D Vitamini Eksikliğinin Tanımlanması ve Tedavisi, D vitamini İntoksikasyonu Konularında Sağlık Bakanlığı Bilim

Kurulu Rehberi-Şubat 2018” e göre Türkiye’de D vitamini dozları Tablo 6’da verilmiştir (77).

Tablo 6. Rikets (Raşitizm) tedavisinde önerilen D vitamini tedavisi dozları (77)

Yaş	Günlük doz, 90 gün süreyle, Ünite	Tek doz, Ünite	İdame dozu, Ünite
<3 aylık	2000	Kullanılmaz	400
3-12 ay	2000	50.000	400
12 ay-12 yaş	3000-6000	100.000	600
>12 yaş	6000	150.000	600
Yorum	Vitamin D2 veya D3 kullanılabilir	Vitamin D3 tercih edilmelidir	Vitamin D2 veya D3 kullanılabilir

Yeni doğan bebeklere ilk günden 12 ay sonuna kadar 400 IU/gün, 1-18 yaş arası çocuk ve adölesanlara ise 600 IU/gün D vitamini desteği tavsiye edilmiştir (79). Gebelik döneminde 800-1600 IU/gün D vitamini alımı, serum 25(OH)D düzeylerini normalleştirmediği görülmüştür. Bu nedenle gebelerde günde en az 2000 IU D vitamini alımı ve D vitamini alımının doğum öncesi bakımın bir parçası haline getirilmesi önerilmektedir (80).

COVID-19’da D Vitamininin Rolü

D vitamini katelidinin salınımını tetikleyerek doğal bağışıklığı kısmen arttırmaktadır (81). Katelidinin ise zarflı solunum yolu virüsleri olan influenza, hepatit B ve solunum sinsityal virüslerine karşı antiviral etki göstermektedir. Bundan dolayı zarflı solunum yolu virüsü olan SARS-CoV-2’ye karşı da antiviral etki göstereceği düşünülmektedir (82).

SARS-CoV-2 virüsünün konakçı hücre reseptörü ACE-2 ile etkileşime girerek bağırsak ve alveolar hücrelere girdiği bilinmektedir. Renin-anjiotensin sisteminde görülen düzensizlik sonucunda ölüm tehlikesi bulunan akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ile neticelenen sitokin aktivasyonu yaşanabilmektedir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmanın sonucunda D vitamininin anjiotensin-2 sinyal yolu ve renin-anjiotensin yolu üzerindeki etkileri engelleyerek lipopolisakkaritten doğan akut akciğer hasarını hafiflettiği gözlenmiştir (83). Ayrıca Jolliffe ve arkadaşları, D vitamininin akut solunum yolu enfeksiyonu (ARI) riski üzerindeki

etkilerini inceleyen bir çalışma gerçekleştirerek D vitamini takviyesinin istatistiksel olarak anlamlı bir koruyucu etkisi olduğunu rapor etmişlerdir (84). D vitamini eksikliği görülen kişilerde günlük 2000 IU’e kadar olan dozlarda D2/D3 vitamini kullanımının akut solunum yolu enfeksiyonlarına karşı önleyici etkisi vardır (83).

D vitamini doğal bağışıklık sisteminin yol açtığı sitokin fırtınasını inhibe ederek hücresel bağışıklığı destekleyici etkisi bulunmaktadır (85). D vitamininin antiinflamatuvar sitokinlerin makrofajlar aracılığıyla üretimini arttırıp, TNF- α ve INF- γ gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak SARS-CoV-2 virüsünün sebep olduğu inflamasyonu inhibe ettiği tahmin edilmektedir (6). Başka bir çalışma ise D vitamininin COVID-19 hastalarında sitokin fırtınalarını baskılayarak COVID-19 şiddetini azaltabileceğini göstermiştir (86).

COVID-19 salgınının ilk defa kışın görüldüğü Türkiye’de, kuzey ülkelerinde, tüm Avrupa ülkelerinde ve hatta kışın güneş ışınlarının fazla olduğu İspanya ve İtalya’da dahi serum 25(OH)D düzeyleri düşük çıkmıştır (87). COVID-19 salgınının ilk defa kış aylarında baş göstermesinden dolayı, kış aylarında daha çok görülen D vitamini eksikliğinin COVID-19 insidansı ile alakalı olabileceği tahmin edilmektedir (88).

COVID-19 ve D Vitamini ile İlgili Yapılan Çalışmalar

Literatür taramasına göre D vitamini düzeyleri ve COVID-19 arasındaki ilişkiye yönelik yapılan çalışmaların

bir kısmı COVID-19'a yakalanan hastaların önceden D vitamini değerleri bilinen kayıtlı kişiler arasından seçildiği diğer bir kısmı ise COVID-19'a yakalanan ve D vitamini ölçümleri alınan hastalara yapıldığı görülmüştür (89).

Bazı araştırmalar, D vitamini eksikliği ile SARS-CoV-2 enfeksiyonunun daha yüksek insidansı veya şiddeti arasında bir ilişki olduğunu bildirmektedir (6, 90-93). Bu ilişki yaş, etnik köken, genetik heterojenite ve obeziteye bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (84).

Endonezya'da yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında COVID-19 tanısı almış yaşlı ve erkeklerden oluşan 780 vakanın D vitamini seviyelerinin normalin altında çıktığı gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda yaşa ve cinsiyete bağlı olarak D vitamini eksikliği ile COVID-19 ölüm oranı arasında bir ilişki olabileceği sonucuna varılmıştır (94).

İsviçre'de COVID-19 ile D vitamini arasındaki bağlantıyı araştırmak için yapılan bir kohort çalışmasında plazmadaki 25(OH)D seviyeleri retrospektif açıdan incelenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda ise PCR testi ile COVID-19 tanısı pozitif çıkan vakaların 25(OH)D seviyeleri negatif çıkan vakalara kıyasla daha az olduğu gözlenmiştir (95).

COVID-19 tanısı doğrulanmış vakalarda D vitamini eksikliği prevalansının incelendiği bir metaanalizin sonucunda, hastalığı ağır şiddette olanların hastalığı orta şiddette olanlara göre plazma D vitamini seviyeleri daha düşük çıkmıştır. Ayrıca bu çalışmada D vitamini eksikliği ile COVID-19 şiddeti arasında bir bağlantı olduğu sonucuna varılmıştır (96).

D vitamini seviyelerinin epey düşük çıktığı İtalya, İsviçre ve İspanya'da uygulanan bir çalışmanın sonucunda yaşlı nüfusta SARS-CoV-2 enfeksiyonuna maruz kalma sıklığının maksimum düzeylerde olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı korunmak için gerekli miktarda D vitamini takviyesinin kullanılmasının yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır (97).

Meltzer ve arkadaşlarının Siyahi ve Beyaz bireylerdeki D vitamini düzeyinin COVID-19 ile ilişkisine yönelik yaptığı bir çalışmada özellikle D vitamini takviyesi kullanan bireylerde D vitamini düzeylerinin COVID-19 pozitiflik oranlarıyla ilişkili olması, takviyenin D vitamini düzeylerini artırarak COVID-19 riskini azaltabileceği fikrini desteklemektedir (98).

Başka bir çalışmada, 16 Mart 2020'den 29 Haziran 2020'ye kadar COVID-19 test sonuçları kaydına sahip UK Biobank'tan 8297 yetişkinin dahil edildiği D vitamini seviyelerinin Covid-19'a karşı genetik risk skoru ile değerlendirilmiştir.

Elde edilen bulgulara göre D vitamini takviyelerinin alışımlı kullanımının daha düşük bir COVID-19 enfeksiyonu riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (99).

COVID-19 teşhisi konulmuş yaşlı popülasyondan oluşan 77 gönüllü vakanın katıldığı klinik çalışmada bu 77 gönüllü vaka üç gruba bölünmüştür. Son bir yıl içerisinde D vitamini takviyesi kullanmış gönüllü vakalar grup 1 de, COVID-19 teşhisi konulduktan sonra D vitamini takviyesi kullanmaya başlayan gönüllü vakalar grup 2 de, hiç D vitamini takviyesi kullanmayan gönüllü vakalar ise grup 3 de yer almıştır. Yapılan bu klinik çalışmanın sonucunda ise yaşlı popülasyonda D vitamini takviyesi kullananların kullanmayanlara göre COVID-19'u daha hafif şiddette geçirdiği ve COVID-19 kaynaklı ölümlerin daha az yaşandığı gözlenmiştir (100).

Ayrıca COVID-19 salgınının kandaki 25(OH)D düzeylerinin en düşük görüldüğü kış aylarında ortaya çıkması ve dünya çapında halen devam etmekte olan sokağa çıkma kısıtlamaları nedeniyle güneş ışınları aracılığıyla yeterli miktarda D vitamini sentezlenememesi sonucu görülen D vitamini eksikliği, salgın riskinin azaltılmasında D vitamininin rolünün olabileceğini destekleyen kanıtlar arasında yer almıştır (6).

D vitamini kalsiyum metabolizmasında da rol almaktadır. Kalsiyum özellikle virüs girişinde ve gen ekspresyonunda önemli bir rol oynar, hipokalsemi yaygın olarak şiddetli COVID-19 belirtileri olan hastalarda yaygın bir biyokimyasal anormallik olarak gözlenir. Bu nedenle tüm vücudun kalsiyum homeostazını kontrol eden D vitamini düzeltmesi, kalsiyum dengesini koruyarak optimal olmayan 25(OH)D seviyelerine sahip COVID-19 hastalarına daha fazla fayda sağlayabilir ve dolayısıyla COVID-19 şiddetini azaltabilir (101).

Yapılan başka bir çalışmada ise Birleşik Krallık Biyobank verileri öncü olarak kullanılmıştır. Bu verilerin neticesinde COVID-19 riski ile kandaki D vitamini düzeyleri arasında bir bağlantı olmadığı bildirilmiştir (102).

Ancak genel olarak yapılan çalışmalarda COVID-19'un D vitamini ile ilişkisinin olduğu sonucuna varılmıştır.

C Annweilera ve arkadaşlarına ait çalışmada, COVID-19 hastalarında D vitamini eksikliğin yaygın

olduğu görülmüştür. Bu yaygınlığın %85 gibi bir orana denk geldiği bilgisi verilmiştir. Hastaların 25(OH)D konsantrasyonları düşüktür. Bu değerlerin düşüklüğü yaşlı bireylerde daha fazla görülmektedir (103).

Başka bir makalede ise 20 Avrupa ülkesinde ortalama serum 25(OH)D değerleri ile COVID-19 vakası ve mortalite arasında anlamlı ters korelasyonlar olduğu bildirilmiştir (104).

Bir kohort çalışmasında, COVID-19 geçiren yaşlı hastalar arasında magnezyum, D vitamini ve B12 vitamini kombinasyonu kullananların kullanmayanlara göre daha az oksijen desteği ve/veya yoğun bakım ihtiyacı olduğu bildirilmiştir (105).

COVID-19 geçiren ve D vitamini eksikliği bulunan hastaların incelendiği bir çalışmada, hastalığı ağır geçirenlerde hastalığı orta düzeyde geçirenlere göre D vitaminlerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Hastalığın ciddiyeti ile D vitamini arasında bir ilişki olduğu ortaya çıkmıştır (106).

Bir derlemede ise COVID-19'a bağlı mortalite oranını (16 çalışma) ve hastalık ciddiyetini (8 çalışma) öngörmede D vitamini düzeyinin kullanılabilirliği ifade edilmektedir. COVID-19 pandemisi döneminde D vitamini eksikliğinin düzeltilmesinin güvenilir olduğu belirtilmiştir. Güneş ışığını az alan bölgelerde yaşayan kişilerin günde 2000 IU D vitamini takviyesi kullanılmasının zarar oluşturmadan hayat kurtarabileceği vurgulanmaktadır (107).

Yapılan çalışmalarda plazma D vitamini düzeyi normal sınırlarda olan kişilerde COVID-19 enfeksiyonunun daha hafif seyrettiği görülmüştür. COVID-19 geçiren ve hastaneye yatan 216 erişkin hastanın D vitamini seviyesi ölçülmüştür. Hastalığı hafif geçiren hastaların %96'sının D vitamini düzeyi normal sınırlarda (30 ng/ml ve üzeri), ağır veya kritik geçirenlerin %50'sinden fazlasında ise D vitamini seviyesi düşük (20 ng/ml altında (108)) olarak saptanmıştır (107).

Ülkemizde Yılmaz ve arkadaşları tarafından COVID-19 ve D vitamini arasındaki ilişki incelenmiştir. Hastaneye yatış yapan COVID-19 hastası 40 çocuk ile sağlıklı 45 çocukta D vitamini düzeyini karşılaştırmıştır. COVID-19 ile enfekte çocuklarda D vitamini düzeyi anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Ayrıca COVID ile enfekte çocuklarda ateş yüksekliği ile D vitamini düzeyi arasında negatif korelasyon gözlenmiştir (109).

Bundan dolayı D vitamini düzeylerinin genellikle 40-60 ng/mL aralığında tutulması COVID-19 pandemisi süresince, hastalar ve hastane çalışanları dahil olmak üzere

hastalıktan korunmada ve tedavisinde mühim bir basamak haline gelmiştir. Ayrıca ihtiyaç halinde D vitamini takviyeleri kullanılarak desteklenmelidir (110).

Çalışma kapsamında yapılan araştırmalar sonucu elde edilen bilgilere göre insan cildinin günlük 20 dakika güneş ışınlarına maruz kalmasıyla 200 IU D vitamini sentezlediği bilinmekte ve içerisinde D vitamini bulunan besinlerin tüketilmesiyle D vitamini ihtiyacının karşılanmasına yardımcı olmaktadır (111).

COVID-19'da Eczacının Rolü

Eczacılar COVID-19 pandemisine karşı mücadelede görev almış önemli sağlık meslek grubudur. İnsan sağlığı için ciddi bir tehdit haline gelmiş en büyük salgın olan COVID-19 ile mücadelede kamu ve özel sektörde çalışan eczacılar ile 27 bin eczanede bulunan eczacı ve eczane çalışanları son derece önemli görevler üstlenmişlerdir (112). Ülkemizde virüsün görülmesinin ardından birçok bölge eczacı odası toplanarak, acil eylem planları oluşturmuştur. 04 Mart 2020 tarihinde Türk Eczacıları Birliği (TEB) "Koronavirüs Salgını: Eczacılar için Ön Kılavuzu"nu yayınlamıştır. Halka Sağlık Bakanlığı tarafından verilen maskeleri ücretsiz bir şekilde dağıtma görevini üstlenerek bu süreçte Sağlık Bakanlığına destek olmuşlardır. Halkı COVID-19 salgını hakkında bilinçlendirmişler ve buna ilave olarak maskelerin doğru kullanımı hakkında bilgilendirmelerde bulunmuşlardır. Ancak maske dağıtımıyla birlikte eczanelerde temasın çok olması nedeniyle eczacılar büyük bir bulaş riski ile karşı karşıya kalmıştır. Bunun kanıtı olarak pandeminin başlarında vefat eden ilk sağlık personeli Ecz. İhsan Giray olmuştur. Covid-19'da bu vefat ile eczacılar için bulaş riskinin ne kadar yüksek olduğu görülmüştür (5). Ülkemizde Mart 2020'den Haziran 2021'e kadar 52 eczacı ve 20 eczane çalışanı Covid-19 nedeniyle yaşamını yitirmiştir (113). Güçlü bir bağışıklık sistemine sahip olmak için kullanılan mineral, vitamin ve takviye edici gıdalar hakkında eczacılar halka son derece mühim bir danışmanlık hizmeti vermişlerdir. Eczacılar, raporlu ilaçların reçetesiz olarak doktorlara başvurmadan direkt olarak eczanelerden temin edilmesi, eczanelerde el dezenfektanı yapımı ve ücretsiz maskelerin halka dağıtımının yapılması gibi birçok görev üstlenmiştir. COVID-19 pandemisi boyunca nöbetçi eczane sayıları arttırılmış ve böylelikle eczanelerde oluşan yoğunluk ve bulaş riskinin önüne geçilmiştir. Aynı zamanda halka en kısa sürede doğru bilginin verilmesi ve ilaç hizmetinin duraksaz-

madan başarılı bir şekilde yürütülmesi, eczacıların COVID-19 pandemisi ile mücadelede başrolde olduklarının en önemli göstergesidir (5).

Sonuç

Sonuç olarak bu konuda yapılmış çalışmaların genel verilerinde COVID-19'da D vitamininin rolünün olduğu görülmektedir. D vitamini, Covid-19'a yakalanma riskini azalttığı için metabolizmamız açısından büyük önem arz etmektedir. D vitamini referans değerlerine göre eksik ya da yetersiz olduğunda hekimlerin önerdiği D vitamini preparatlarının kullanımı gerekmektedir. Bu nedenle COVID-19'dan korunmada ve hastalığın şiddetine etki etmek için günlük olan ihtiyaç kadar D vitamini alınmalıdır. D vitamini preparatlarının beklenen etkiyi göstermeleri için doğru ve düzenli kullanımı önemlidir. Bu amaçla sağlık danışmanı olan eczacılara büyük sorumluluk düşmektedir. Eczacılar, D vitaminlerinin yaş gruplarına bağlı olarak aç ya da tok karnına, kaç damla ve hangi yiyeceklerle alınması gerektiği konusunda halkı bilgilendirerek sağlık danışmanlığı görevini yerine getirmişlerdir. Ayrıca vücutta yeterli D vitamini sentezi için günde 10-15 dakika gün ortası güneş ışığına maruz kalınması gerekmektedir. Sağlık danışmanı olarak Eczacı, doğal yolla D vitamini sentezi için güneş ışığından faydalanması gerektiği bilgisini vatandaşa vermelidir. Bunun yanı sıra D vitamini preparatlarının alınmasına kış aylarında D vitamini düzeyinin yeterli seviyede tutulmasını sağlamak için yaz aylarında da vitamin D takviyesinin alınmasına devam etmesi yönünde vatandaşları teşvik etmelidir. Eczacılar, COVID-19 pandemi sürecinde hastaları doğru şekilde bilinçlendirerek COVID-19 pandemisinin bir an önce atlatılmasına destek olmalıdırlar. Eczacıların birinci basamak sağlık hizmeti danışmanı olarak kabul edilmiş olmasının üstlendiği bu kritik görevlerle ne kadar doğru bir karar olduğu pandemi sürecinde bir kez daha ortaya çıkmış ve anlaşılmıştır.

Received Date/Geliş Tarihi: 05.07.2021

Accepted Date/Kabul Tarihi: 06.09.2021

Kaynaklar

1. Arslan İ, Karagül S. Küresel Bir Tehdit (COVID-19 Salgını) ve Değişime Yolculuk, Üsküdar Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi, 2020;(10):1-36.
2. Pneumonia of unknown cause – China [Internet]. World Health Organization. 2020 [cited 2021 march 21]. Available from: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>
3. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi [Internet]. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. 2020 [cited 2020 december 23]. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberigenelbilgilerepidemiyolojivetanipdf.pdf>
4. Varol G, Tokuç B. Halk Sağlığı Boyutuyla Türkiye'de Covid-19 Pandemisinin Değerlendirmesi. Namık Kemal Tıp Dergisi. 2020; 8(3): 579-594.
5. Erdoğan Oİ, Arslan M. COVID-19 Sürecinde Eczacıların Rolü. Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2020; 72-77.
6. 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.
7. Budak F, Korkmaz Ş. Covid-19 Pandemi Sürecine Yönelik Genel Bir Değerlendirme: Türkiye Örneği. Sosyal Araştırmalar Ve Yönetim Dergisi. 2020; (1): 62-79.
8. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020 Feb 20;382(8):727-733.
9. Sars-Cov-2 Korona Virüsü Salgını: Eczacılar İçin Ön Kılavuz Uluslararası Eczacılık Federasyonu (FIP), (2020).
10. Kahraman T. Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) Pandemisi ve Telerehabilitasyon, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 2020;5(2):87-92.
11. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronavirus, Journal of Advanced Research, 2020;24:91-98.
12. Tanriverdi ES, Yakupoğulları Y, Otlı B. COVID-19 etkeninin özellikleri. In: Mikrobiyoloji ve COVID-19, 1nd ed (Çiçek C) : 7-14. Ankara, Türkiye Klinikleri. 2020.
13. Özkan ET. Pandemi Nedeni Olan SARS-CoV-2, Türkiye Sağlık Okur-yazarlığı Dergisi, 2020;1(2):95-105.
14. Gürsu E. Koronavirüs Pandemisi ve Sars-CoV-2 Virüsüne Genel Bakış, YTU, Biyomühendislik Bölümü, İstanbul, 23 May 2020. https://www.researchgate.net/publication/341599760_Koronavirüs_Pandemisi_ve_Sars-CoV-2_Virusune_Genel_Bakis Accessed: 23.12.2020
15. World Health Organization, Coronavirus Disease (COVID-19) <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19#:~:text=symptoms> Accessed: 23.12.2020
16. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application, Ann Intern Med, 2020;172(9):577-582.
17. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of



- patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
18. Patel R, Babady E, Theel ES, Storch G.A, Pinsky BA, George KS, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19, *mBio*, 2020;11(2).
 19. COVID-19 Tanı ve Tedavisinde Kanıtı Dayalı Öneriler ve Türk Toraks Derneği COVID-19 Görev Grubu Görüş Raporu, Türk Toraks Derneği COVID-19 E-Kitapları Serisi, s.21-22, Aralık 2020. ISBN: 978-605-06717-4-2
 20. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirusinfected pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(13): 1199-207.
 21. Er, AG. SARS-CoV-2 İnfeksiyonunun Epidemiyolojisi, İçinde: COVID-19 Pandemi Raporu, İskit T, Tanrıöver MD, Uzun Ö, (ed), s: 23, Ankara (2020). https://covid19.tubitak.gov.tr/sites/default/files/inline-files/covid19_pandemi_raporu.pdf Accessed: 02.01.2021
 22. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020 Mar 7;395(10226):809-815.
 23. Doremalen NV, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Amandine G, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1, *N Engl J Med*, 2020;382(16):1564-1567.
 24. Til UDA, Yeni Koronavirüs Hastalığı Hakkında bilinmesi gerekenler, *Ayrıntı Dergisi*, 2020;8(85):53-57.
 25. Heper Y. COVID-19 Genel Bakış, İçinde: Multidisipliner COVID-19 Bursa Tabip Odası Sürekli Tıp Eğitimi Pandemi Kitabı, ed. Heper C, Bursa Tabip Odası Yayınları, s:67-80, Bursa (2020). https://www.ttb.org.tr/kollar/userfiles/files/bto_covid_19_kitap.pdf#page=68 Accessed: 10.01.2021
 26. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis, *Aging (Albany NY)*, 2020;12(7):6049-6057.
 27. T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI COVID-19 Bilgilendirme Sayfası, COVID-19 Nedir? <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66300/covid-19-nedir-.html> Accessed: 26.12.2020
 28. Saydam N. COVID-19 Enfeksiyonunda Epidemiyoloji ve Korunma, *Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2020;1:1-7.
 29. World Health Organization, Coronavirus Disease (COVID-19) Advice for the Public. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public> Accessed: 8.01.2021
 30. P. Horby Vd., Dexamethasone İn Hospitalized Patients With COVID-19 Preliminary Report. 2020.
 31. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Sep 15;324(11):1048-1057. doi: 10.1001/jama.2020.16349.
 32. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020 Mar;30(3):269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
 33. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):732-739. doi: 10.1093/cid/ciaa237.
 34. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Jul 1;75(7):1667-1670. doi: 10.1093/jac/dkaa114.
 35. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. 2020 May;55(5):105938. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938.
 36. Chen C, Zhang Y, Huang J, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv*; 2020. DOI: 10.1101/2020.03.17.20037432.
 37. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang Y, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol*. 2020 Jun;92(6):556-563. doi: 10.1002/jmv.25729.
 38. Capra R, De Rossi N, Mattioli F, Romanelli G, Scarpazza C, Sormani MP, Cosci S. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2020 Jun;76:31-35. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.009.
 39. Warren TK, Jordan R, Lo MK, Ray AS, Mackman RL, Soloveva V, et al. The therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature*. 2016 Mar 17;531(7594):381-5. doi: 10.1038/nature17180.
 40. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, Tshiani Mbaya O, Prochan M, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med*. 2019 Dec 12;381(24):2293-2303. doi: 10.1056/NEJMoa1910993.
 41. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther*. 2020;14(1):58-60. doi: 10.5582/ddt.2020.01012.
 42. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
 43. Elfiky AA. Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study. *Life Sci*. 2020 Jul 15;253:117592. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117592.
 44. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, et al. Convalescent Plasma Study Group. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis*. 2015 Jan 1;211(1):80-90. doi: 10.1093/infdis/jiu396.
 45. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020

- Apr 28;117(17):9490-9496. doi: 10.1073/pnas.2004168117.
46. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1582-1589. doi: 10.1001/jama.2020.4783.
47. Aşılar Nasıl Etki Eder?, T.C. Sağlık Bakanlığı.
<https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-77804/asilar-nasil-etki-eder.html>
Accessed: 13.05.2021
48. COVID-19 Aşı Çalışmalarında Son Durum, Atlas Üniversitesi.
<https://www.atlas.edu.tr/2020/12/08/covid-19-asi-calismalarinda-son-durum/>
Accessed: 17.05.2021
49. Dhama K, Sharun K, Tiwari R, Dadar M, Malik YS, Singh KP, et al. COVID-19, an emerging coronavirus infection: advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics. *Hum Vaccin Immunother*. 2020 Jun 2;16(6):1232-1238. doi: 10.1080/21645515.2020.1735227.
50. Kahraman E, Altındış M. COVID-19 Aşıları; Pandemide Sona Doğru?. *J Biotechnol & Strategic Health Res*. 2020; 4(3): 240-249. doi:10.34084/bshr.843974.
51. Pekcan AG. COVID-19 Salgını: Diyetisyenlerin Rolü ve Rehberler, Beslenme ve Diyet Dergisi, 2020;48(1):1-9.
52. World Health Organization, HealthyAtHome: Healthy Diet.
<https://www.who.int/campaigns/connecting-the-world-to-combat-coronavirus/healthyathome/healthyathome---healthy-diet> Accessed: 30.12.2020
53. Muscogiuri G, Barrea L, Savastano S, Colao A. Nutritional recommendations for CoVID-19 quarantine, *European Journal of Clinical Nutrition*, 2020;74(6):850-851.
54. Holick MF. Sunlight and Vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease, *Am J Clin Nutr*, 2004;80(6):1678-1688.
55. Agmon-Levin N, Theodor E, Segal RM, Shoenfeld Y. Vitamin D in Systemic and Organ-Specific Autoimmune Diseases, *Clin Rev Allergy Immunol*, 2012;45(2):256-266.
56. Türken M, Tıp 1 ve Tıp 2 Diyabetes Mellitus Hastalıklarının Patogenezinde D Vitamin Eksikliğinin Rolünün Araştırılması, Uzmanlık Tezi, T.C. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, s:17, Diyarbakır (2011).
57. Cindemir Ö, Açıklanamayan İnfertilite Olgularında Serum ve Gonadal Sıvı D Vitamini ile Gonadal Sıvı D Vitamin Receptör Düzeyinin Rolünün Araştırılması, Uzmanlık Tezi, T.C. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, s:2, Bursa (2019).
58. Dimitri P, Bishop N. Rickets: New Insights Into a Re-emerging Problem, *Curr Opin Orthop*, 2007;18(5):486-493.
59. Holick MF. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health, *Mayo Clin Proc*, 2006;81(3):353-373.
60. Holick MF. Vitamin D Deficiency, *The New England Journal of Medicine*, 2007;357(3):266-281.
61. Henderson A. Vitamin D and the Breastfed Infant, *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 2005;34(3):367-372.
62. Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN, Charlton PA, Calikoglu AS, Davenport ML. Nutritional rickets in African American breastfed infants, *J Pediatr*, 2000;137(2):153-157.
63. Öngen B, Kabaroglu C, Parıldar Z. D Vitamininin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi, *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 2008;6(1):23-31.
64. Hatun Ş, Bereket A, Çalhkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D Vitamin Yetersizliği ve Rickets, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2003;46:224-241.
65. Lips P. Vitamin D Physiology, *Prog Biophys Mol Biol*, 2006;92(1):4-8.
66. Pérez-López FR. Vitamin D and its Implications for Musculoskeletal Health in Women: An update, *Maturitas*, 2007;58(2):117-137.
67. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic Actions of Vitamin D Receptor Ligands, *Endocrine Reviews*, 2005;26(5):662-687.
68. Sarıcı D. Term Bebeklerde ve Annelerde İnsülin, Adiponektin, D Vitamin ve Kurşun Düzeylerinin Değerlendirilmesi ve Bebeklerin Aort İntima Mediaları Üzerine Etkilerinin Tespiti, Yan Dal Uzmanlık Tezi, T.C. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, s:13-14, Kayseri (2011).
69. Samuel S, Sitrin MD. Vitamin D's Role in Cell Proliferation and Differentiation, *Nutrition Reviews*, 2008;66:116-124.
70. Sun X., Zemel MB. Calcium and 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Regulation of Adipokine Expression, *Obesity*, 2007;15(2):340-348.
71. Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2009;94(1):26-34.
72. Thomas GN, ó Hartaigh B, Bosch JA, Pilz S, Loerbroks A, Kleber ME, et al., Vitamin D Levels Predict All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality in Subjects With the Metabolic Syndrome: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study, *Diabetes Care*, 2012;35(5):1158-1164.
73. Li YC. Vitamin D Regulation of the Renin-Angiotensin System, *Journal of Cellular Biochemistry*, 2002;88(2):327-331.
74. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *J Clin Endocrinol Metab*, 2011;96(7):1911-1930.
75. Şenkal E, Ünüvar E, Seren L, Göl C, Durankuş F. D Vitamini Bakılmasının Gerekliği ve Düzeylerinin Yorumu, *Çocuk Dergisi*, 2018;18(3):97-102. doi:10.5222/j.child.2018.79037
76. Lavie CJ, Lee JH, Milani RV. Vitamin D and Cardiovascular Disease, *Journal of the American College of Cardiology*, 2011;58(15):1547-1556.
77. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı D Vitamin Eksikliği Önleme ve Kontrol Programı, Şubat 2018.
(https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk_ergen_db/dokumanlar/D_vitamini_Rehberi.pdf) Accessed: 03.09.2021



78. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Gebelere D Vitamini Destek Programı Rehberi, 25.04.2011. (<https://www.saglik.gov.tr/TR,11161/gebelere-d-vitamini-destek-programi-rehberi.html> 25.04.2011). Accessed: 03.09.2021
79. Topal İ, Mertoğlu C, Arslan YK, Gümüş A, Kara İS, Peker N. Erzincan Bölgesindeki Çocukların D Vitamini Seviyelerinin Yaş, Cinsiyet ve Mevsimlere Göre Değerlendirilmesi, *Fırat Tıp Dergisi*, 2018; 23(4):168-172.
80. Türe E, Müderrisoğlu S, Acı R, Çubukçu M, Erdem MA. Adölesan ve Çocuklarda D Vitamini Düzeylerinin Yaş, Cinsiyet ve Mevsimsel Özelliklere göre Değerlendirilmesi, *Ankara Med J*, 2020;(2):380-386. doi:10.5505/amj.2020.70893.
81. Adams JS, Ren S, Liu PT, Chun RF, Lagishetty V, Gombart AF, et al. Vitamin D-Directed Rheostatic Regulation of Monocyte Antibacterial Responses, *The Journal of Immunology*, 2009;182(7):4289–4295.
82. Kara M, Ekiz T, Ricci V, Kara Ö, Chang K, Özçakar L. ‘Scientific Strabismus’ or Two Related Pandemics: COVID-19 & Vitamin D Deficiency, *British Journal of Nutrition*, 2020;124(7):736-741.
83. Panarese A, Shahini E. Letter: Covid-19, and Vitamin D, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2020;51(10):993–995.
84. Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. medRxiv [Preprint]. 2020 Nov 25:2020.07.14.20152728. doi: 10.1101/2020.07.14.20152728.
85. 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 Jan 16;12(1):236. doi: 10.3390/nu12010236.
86. Daneshkhan A, Agrawal V, Shein A, Subramanian H, Roy HK, Backman V. Evidence for possible association of vitamin D status with cytokine storm and unregulated inflammation in COVID-19 patients. *Aging Clin Exp Res*. 2020 Oct;32(10):2141-2158. doi: 10.1007/s40520-020-01677-y.
87. Chandran M, Maung AC, Mithal A, Parameswaran R. Vitamin D in COVID-19: Dousing The Fire or Averting The Storm? - A Perspective From The Asia-Pacific, *Osteoporos Sarcopenia*, 2020;6(3):97-105.
88. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Kenny RA. Editorial: Low Population Mortality From COVID-19 in Countries South of Latitude 35 Degrees North – Supports Vitamin D as a Factor Determining Severity, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2020;51(12):1434-1437.
89. Mercola J, Grant WB, Wagner CL. Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity, *Nutrients*, 2020, 12, 3361. doi:10.3390/nu12113361
90. Centre for Guidelines Methods and Economics Team (UK). Evidence reviews for the use of vitamin D supplementation as prevention and treatment of COVID-19: Vitamin D for COVID-19: Evidence review A. NICE Guideline, No. 187, London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020 Dec. PMID: 33378142.
91. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick MF. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS One*. 2020 Sep 17;15(9):e0239252. doi: 10.1371/journal.pone.0239252.
92. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, Vinker S, Golan Cohen A, Green I, et al. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *FEBS J*. 2020 Sep;287(17):3693-3702. doi: 10.1111/febs.15495.
93. Lau FH, Majumder R, Torabi R, Saeg F, Hoffman R, Cirillo JD, et al. Vitamin D insufficiency is prevalent in severe COVID-19. (2020). MedRxiv.
94. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity, *J Infect Public Health*, 2020;13(10):1373-1380.
95. D’Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, Nicolò AD, Lucchini R, et al. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2, *Nutrients*, 2020;12(5):1359.
96. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D Deficiency Aggravates COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis, *Crit Rev Food Sci Nutr.*, 2020;1-9.
97. Ilie PT, Stefanescu S, Smith L. The role of Vitamin D in the prevention of Coronavirus Disease 2019 infection and mortality, 2020;32(7):1195-1198.
98. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora VM, Solway J. Association of Vitamin D Levels, Race/Ethnicity, and Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. *JAMA Netw Open*. 2021 Mar 1;4(3):e214117. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.4117.
99. Ma H, Zhou T, Heianza Y, Qi L. Habitual use of vitamin D supplements and risk of coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a prospective study in UK Biobank. *Am J Clin Nutr*. 2021 May 8;113(5):1275-1281. doi: 10.1093/ajcn/nqaa381.
100. Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dubée V, Legrand E, Sacco G, et al. Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study, *Nutrients*, 2020;12(11):3377.
101. Sabico S, Enani MA, Sheshah E, Aljohani NJ, Aldisi DA, Alotaibi NH, et al. Effects of a 2-Week 5000 IU versus 1000 IU Vitamin D3 Supplementation on Recovery of Symptoms in Patients with Mild to Moderate Covid-19: A Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2021 Jun 24;13(7):2170. doi: 10.3390/nu13072170.
102. Hastie CE, Mackay DF, Ho F, Celis-Morales, C.A., Katikireddi, S.V., Niedzwiedz, C.L. et al. Vitamin D Concentrations and COVID-19 Infection in UK Biobank, Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 2020;14(4):561-565.
103. Annweiler C, Caod Z, Sabatier JM. Point of view: Should COVID-19 patients be supplemented with vitamin D?, *Maturitas*, 2020; (140) 24–26. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.06.003>
104. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality, *Aging Clinical and Experimental Research*, 2020; 32,1195–1198.
105. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, et al. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19), *Nutrition*, 2020 Nov-Dec;79-80:111017.
106. Benskin LL. A Basic Review of the Preliminary Evidence That COVID-19

- Risk and Severity Is Increased in Vitamin D Deficiency, *Front Public Health*, 2020;8:513.
107. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, et al. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis, *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2020 Nov; 4:1-9.
108. Forrest KYZ, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults, *Nutrition Research*, 2011;(31)48-54. doi:10.1016/j.nutres.2010.12.001)
109. Yılmaz K, Şen V. Is vitamin D deficiency a risk factor for COVID-19 in children?, *Pe diatr Pulmonol*, 2020 Dec;55(12):3595-3601.
110. Tek NA, Koçak T. Koronavirüsle (COVID-19) Mücadelede Beslenmenin Bağışıklık Sisteminin Desteklenmesinde Rolü, *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2020;18-45.
111. Özkorkmaz EG. Vitamin D ve Biyolojik Önemi, *Biyoloji Bilimleri Araştırma Dergisi*, 2009;2(2):11-15.
112. COVID-19 Mücadelesinde Türk Eczacılar Birliği Mart-Aralık 2020 Raporu, *Türk Eczacıları Birliği Yayınları*, s:46,304., 2020. https://dergi.tebeczane.net/public_html/kitaplar/covid19mucadelesindeteb/html5/index.html?&locale=TRK&pn=1 Accessed: 24.06.2021
113. Türk Eczacıları Birliği'nin 25 Haziran 2021 Tarihli Salgınla Mücadele Edebiliriz Ama İşsizlikle Değil! 1 Temmuzda Yök'ün Önündeyiz! Adlı Basın Açıklaması, *Türk Eczacıları Birliği*. <https://www.teb.org.tr/news/9334/SALGINLA-M%C3%9C-CADELE-EDEB%C4%B0L%C4%B0R%C4%B0Z-AMA-%C4%B0C5%9ES%C4%B0ZL%C4%B0KLE-DE%C4%9E-C4%B0L-1-TEMMUZ%EF%BF%BD%EF%BF%BDDA-Y%C3%96K%EF%BF%BD%EF%BF%BD%C3%9CN-%C3%96N%C3-9CNDEY%C4%B0Z> Accessed: 26.06.2021