



Bazı Vitaminlerin Bağışıklık Sistemi ve Covid-19 Tedavisindeki Etkisi

Ezgi Arslan^{1*}

^{1*} İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Beslenme Bölümü, İstanbul, Türkiye, (ORCID: 0000-0003-0624-4711), dyt.ezgiarslan@gmail.com

(İlk Geliş Tarihi 4 Şubat 2021 ve Kabul Tarihi 10 Haziran 2021)

(DOI: 10.31590/ejosat.874083)

ATIF/REFERENCE: Arslan E. (2021). Bazı Vitaminlerin Bağışıklık Sistemi ve Covid-19 Tedavisindeki Etkisi. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (25), 185-191.

Öz

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), şiddetli akut solunum sendromuna (ARDS) neden olan koronavirüs hastalığını (Covid-19) küresel bir salgın olarak ilan etmiştir. Bağışıklık sisteminin korunmasına yardımcı olan dengeli beslenme, viral enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi için gereklidir. Enfeksiyon riskini azaltmak ve bağışıklık sistemini desteklemek için anti-inflamatuvar özelliklere sahip bazı vitaminlerin (A, C, E ve B12) anahtar rolleri olduğu gösterilmiştir. Bu derlemede, Covid-19 tedavisinde bağışıklık sistemini güçlendirmek ve oksidatif stresi azaltmak için A vitamini, C vitamini, E vitamini ve B12 vitamininin etkilerine bakılmıştır. Yüksek anti-inflamatuvar ve antioksidan kapasiteye sahip ve immünomodülatör olarak görev alan bileşenler arasında A, C, E ve B12 vitamini bulunmaktadır. Bu vitaminlerin, antioksidan etkilere bağlı olarak NF-kB ve Nrf2 gibi transkripsiyon faktörlerle etkileşime girebilmektedir. Ayrıca, solunum epitelyumunun ciddi enfeksiyonu, sitokin fırtınası yaratarak ARDS'ye yol açabilir ve bu durum, Covid-19 hastalarında da görülmektedir. Şu anda, Covid-19 hastalığını tedavi eden aşı henüz bulunmamıştır. Bu salgın süresince, anti-mikrobiyal özelliklere sahip vitaminlerin Covid-19 tedavisinde potansiyel rolü olabileceği düşünülmüştür. Ancak, koronavirüs enfeksiyonunda beslenme ile ilgili veriler yetersiz olduğundan daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Koronavirüs, Covid-19, A vitamini, C vitamini, E vitamin, B12 vitamin.

The Effects of Some Vitamins in the Immune System and Covid-19 Treatment

Abstract

World Health Organization (WHO) declared that coronavirus disease causes severe acute respiratory syndrome (ARDS) and as a global epidemic. Balanced nutrition, which is essential for the prevention and treatment of viral infections, helps to protect the immune system. Some vitamins with anti-inflammatory properties have been shown to play a key role in reducing the risk of infection and supporting the immune system. In this review, the effects of vitamin A, vitamin C, vitamin E and vitamin B12 were investigated to strengthen the immune system and reduce oxidative stress in the treatment of Covid-19. Vitamins A, C, E and B12 have high anti-inflammatory and antioxidant capacity and act as immunomodulators. Many of these can interact with transcription factors such as NF-kB and Nrf2 due to antioxidant effects. In addition, severe infection of the respiratory epithelium can cause ARDS by creating a cytokine storm, which is also seen in patients with Covid-19. Currently, the vaccine that treats Covid-19 disease has not yet been found. Until an effective treatment was found, vitamins with anti-microbial properties were thought to have a potential role in the treatment of Covid-19. However, more data are needed because nutritional data are insufficient in coronavirus infection.

Keywords: Coronavirus, Covid-19, Vitamin A, Vitamin C, Vitamin E, Vitamin B12.

* Sorumlu Yazar: dyt.ezgiarslan@gmail.com

1. Giriş

Tek sarmallı RNA virüsleri olan koronavirüsler (CoV'ler), 50 yılı aşkın süredir hayvan ve insanları enfekte ederek solunum, gastrointestinal, hepatik ve nörolojik sistemleri olumsuz etkilemiştir (Bulut & Kato, 2020; Wu vd., 2020). Son 20 yılda ise, ciddi akut solunum sendromu (SARS) ve Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) iki büyük pandemiye neden olmuştur (Zhou vd., 2020). Alfa, beta, gama ve delta koronavirüs olmak üzere dört farklı türü bulunmaktadır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, alfa-koronavirüslerden, NL63 ve 229E; beta-koronavirüslerinden OC43, HKU1, SARS ve MERS dahil olmak üzere altı insan koronavirüsü tanımlanmıştır (Wu vd., 2020). Bu virüsler arasında 229E, HKU1, NL63 ve OC43, insanlarda soğuk algınlığının nedeni olarak bilinmektedir. Yakın zamanda tespit edilen SARS ve MERS virüslerinin ise ciddi akut solunum yolu enfeksiyonlarına ve nozokomiyal salgınlara neden olduğu görülmüştür (Bulut & Kato, 2020).

2019 yılı sonlarında, daha önce bilinmeyen bir virüsün neden olduğu bir pnömoni vaka kümesi Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkarak kısa sürede pandemi yaratmıştır. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılan bu virüs, 2019 koronavirüs hastalığının (Covid-19) gelişmesine neden olmuştur (Bulut & Kato, 2020; Iddir vd., 2020). İlk araştırmalarda, SARS-CoV-2'nin kökeninin yarasalar olabileceği belirtilmiş ve daha sonra, yarasa koronavirüsü ile SARS-CoV-2'nin %96 oranında benzer genom seviyesine sahip olduğu görülmüştür (Bulut & Kato, 2020; Wu vd., 2020; Zhou vd., 2020).

SARS-CoV-2 tanımlı hastaların klinik semptomları ateş, kuru öksürük, solunum güçlüğü, baş ağrısı ve zatürre olarak belirtilmiş, ancak, semptom göstermeden ilerleyebileceği de saptanmıştır (Iddir vd., 2020; Zhou vd., 2020). Daha ciddi vakalarda, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), akut kardiyak komplikasyonlar, çoklu organ disfonksiyon sendromu, septik şok ve ölüm görülmüştür (Iddir vd., 2020). Hastalığın ilk başlarında, alveolar hasar ve solunum yetmezliğine neden olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca, vücut sıcaklığındaki artış, üç günlük antibiyotik tedavisinin etki etmemesi, lenfosit ve akyuvar sayısında azalmaya bağlı olarak hastalarda virüs kaynaklı pnömoni görülmüştür (Zhou vd., 2020). Bu komplikasyonların bağışıklık sistemi ile ilgili sitokinlerin salınmasını tetikleyerek inflamasyonun artmasına neden olduğu düşünülmektedir (Iddir vd., 2020).

Covid-19 hastalığına karşı geliştirilmiş etkin bir tedavi henüz bulunmamıştır. Bu nedenle, virüsün çoğalmasını ve yayılmasını önlemek için alternatif çözüm yollarına ihtiyaç duyulmaktadır. Koronavirüsü kontrol altına almak için sosyal izolasyonu sağlamaya yönelik politikalarla birlikte, sağlıklı bağışıklık sistemini sağlamak için yeterli ve dengeli beslenmenin önemi vurgulanmıştır. Enfeksiyon riskini azaltmak için anti-inflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahip besin bileşenleri ile birlikte çeşitli fitokimyasallar önerilmektedir (Iddir vd., 2020). Bu derlemenin amacı ise, Covid-19 tedavisinde bağışıklık sistemini güçlendirmek ve oksidatif stresi azaltmak için terapötik bileşenlerden A vitamini, C vitamini, E vitamini ve B12 vitamininin etkilerine odaklanmaktır.

2. Bağışıklık Sistemi, İnflamasyon ve Covid-19

Bağışıklık tepkisi, oksidatif stres ve inflamatuvar süreçlerle güçlü bir şekilde düzenlenmektedir (Iddir vd., 2020). Enfeksiyon genel bir yanıt olup, her patojene özgü adapte olmuş bağışıklık ile karşılaştırıldığında, doğuştan gelen bir savunma mekanizması olarak kabul edilmektedir (Lauridsen, 2019). İnflamasyon ve oksidatif stres, mitokondriyal süreçlerde önemli rol oynayarak insan vücudunun işleyişine katkıda bulunmaktadır (Iddir vd., 2020; Lauridsen, 2019).

Oksidatif stres, lipid peroksitler, nitrik oksit dahil olmak üzere reaktif oksijen (ROS) ve reaktif azot türlerinin (RNS) dengesizliği ile baskılanır. Nitrik oksit gibi ROS, süperoksit radikali ve peroksinitritler ile endotel hasarı ve inflamasyonun arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir (Iddir vd., 2020; Lauridsen, 2019). Bununla birlikte, endotel hasar ve inflamasyonun Covid-19'da hayati bir rol oynadığı görülmüştür (Iddir vd., 2020). Bir çalışmada, Covid-19 hastalarında hem doğal hem de adaptif bağışıklık mekanizmasında meydana gelen ilgili değişiklikler vurgulanmıştır (Catanzaro vd., 2020). Aslında, SARS-CoV-2'nin neden olduğu ciddi akut solunum sendromu ile ilgili komplikasyonlar, esas olarak viral replikasyonun neden olduğu belirgin inflamasyondan kaynaklanmaktadır (Iddir vd., 2020). Covid-19'lu hastalarda, toplam nötrofillerdeki lenfositopeni ve modülasyon yaygın özelliktir ve hastalık şiddeti ile ölüm arasında doğrudan ilişkili görünmüştür (Catanzaro vd., 2020). Şiddetli Covid-19 olan hastalarda, dolaşımdaki CD4+, CD8+, B, T hücreleri ve doğal öldürücü (NK) hücreleri ile monosit, eozinofiller ve bazofillerin sayılarında azalma olduğu bildirilmiştir (Butler & Barrientos, 2020; Catanzaro vd., 2020; Xu vd., 2020). Ek olarak, insan bronşiyal epitel hücrelerinde, interlökin (IL)-6 ve IL-8 olmak üzere birçok serum pro-inflamatuvar sitokinlerin üretildiği görülmüştür. Serum düzeylerinde görülen belirgin artışların, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı bir yanıt olduğu belirtilmiştir (Catanzaro vd., 2020; Iddir vd., 2020; Huang vd., 2020). Ayrıca, çok merkezli retrospektif kohort çalışmasında, Covid-19'lu hastalarda yüksek mortalite riskleri ile ilişkili yüksek duyarlılık C-reaktif protein ve prokalsitonin seviyelerinin artış gösterdiği bildirilmiştir (Catanzaro vd., 2020).

Beslenme ve viral enfeksiyon arasındaki ilişkinin bağışıklık fonksiyonlarındaki değişikliklerden kaynaklandığı varsayılmaktadır. Yetersiz beslenme bağışıklık tepkisini bozarak, viral enfeksiyona karşı artan hassasiyete neden olur (Beck, 1996; Iddir vd., 2020). Beslenme, bağışıklık sisteminin işleyişinde değiştirilebilir bir faktör olarak hareket eder. Ayrıca, viral enfeksiyonlara karşı güçlü etkileri bulunmaktadır (Iddir vd., 2020). Bu nedenle, Covid-19'a karşı beslenme faktörlerinin dikkate alınması, enfeksiyonun önlenmesi ve bağışıklık sisteminin güçlendirilmesinde önemli bir rol oynayabilir.

3. A Vitamini

A vitamini eksikliği, artan enfeksiyon riski ile ilişkilendirilen ve düşük gelirli ülkelerde en sık görülen mikro besin ögesi eksikliğidir (Beck, 1996; Iddir vd., 2020). Yağda eriyen vitaminlerden biri olan A vitamini α - veya β -karoten gibi provitamin A karotenoidlerinden oluşmaktadır. A vitamini, müsin salgılanması ve bağışıklık fonksiyonlarının artması için gerekli olup, sağlıklı mukus tabakasının oluşmasında yer almaktadır (Iddir vd., 2020). Havuç, tatlı patates ve yeşil

yapraklı sebzeler A vitamininden zengin besin kaynaklarıdır (Muscogiuri vd., 2020).

A vitamini takviyesinin, hepatit B virüsü (HBV), sitomegalovirüs, influenza, kızamık ve norovirüs dahil olmak üzere birçok virüs replikasyonu üzerinde doğrudan inhibitör etkilere sahip olduğu görülmüştür (Semba & Tang, 1999; Trasino, 2020). A vitamini eksikliği, respiratuvar sinsisyal virüs (RSV) enfeksiyonlarının artması ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, A vitamini takviyesi alan çocuklarda pnömoni ve kızamık enfeksiyonu ile ilişkili mortalitede önemli bir azalma saptanmıştır (Beck, 1996). Retinoidlerin kızamık replikasyonunu inhibe ettiği mekanizma, enfekte olmamış hücrelerdeki doğal bağışıklık tepkisini arttırmasıyla açıklanmaktadır (Trottier vd., 2009).

A vitamininin retinal, retinol ve retinoik asit olmak üzere üç aktif formu bulunmaktadır. Bu formlar, nükleer retinoik asit reseptörünü (RAR) aktive eden ligand görevi görür ve bilinmeyen metabolitler retinoid X reseptörünü aktive ederler (Iddir vd., 2020). Retinoik asitler [all-trans ve 9-cis (ATRA)], nötrofillerin çekirdeğinde RAR üzerinde etki ederek mTOR sinyal yolunu uyarır (Huang vd., 2018; Iddir vd., 2020) (Şekil-1). Bu yol, nötrofil hücre dışı tuzaklarını ve sitotoksiteyi arttırır; dolayısıyla çoklu tümör hücrelerinin etkili bir şekilde öldürülmesini sağlar (Huang vd., 2018). Bu nedenle, ATRA, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin farklılaşması, olgunlaşması ve işlevinin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Retinoik asit, fagositoz ve sitotoksik aktivite yoluyla bağışıklık düzenleyici fonksiyonları ilişkilendiren NK-T hücrelerinin aktivasyonu ile patojen istilasına tepki verir (Iddir vd., 2020; Huang vd., 2018; Trasino, 2020). Bununla ilgili olarak, düşük A vitamini durumunun nötrofillerin ve makrofajların yanı sıra T ve B hücrelerinin engellenmiş fonksiyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Iddir vd., 2020). Bu nedenle, retinoidlerin ve interferon-1 (IFN-1) kombinasyonunda, retinoidlerin salgılanmayı uyardığı ve IFN-1'in etkilerini güçlendirdiğini gösteren veriler bulunmaktadır (Trasino, 2020).

Retinoid aktivasyonunun koronavirüsleri güçlü bir şekilde inhibe edebileceğine dair kanıtlar mevcuttur (Trasino, 2020). Bununla ilgili yapılan hayvan çalışmasında, düşük A vitamini alımının, inaktive edilmiş koronavirüs aşısına karşı serum immünooglobulin-G1 (IgG1) tepkilerini tehlikeye attığını ve bulaşıcı hastalığa daha duyarlı hale getirdiği bildirilmiştir (Jee vd., 2013). Başka bir çalışmada ise, enfeksiyöz bronşit virüs tanısı almış tavuklarda A vitamini eksikliğinin daha belirgin olduğu görülmüştür (West vd., 1992). Yuan ve ark. (2019), RAR α için spesifik antagonist olan Am580'in, SREBP aracılı lipojenik yolların bozulması nedeniyle SARS-CoV ve MERS-CoV'lere karşı güçlü bir inhibitör olduğunu göstermiştir.

Bugüne kadar, IFN-1'in hücre veya hayvan modellerinde SARS-CoV-2 üzerindeki etkileri gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak, SARS-CoV ve MERS-CoV ile ilgili yapılan çalışmalarda, virüsteki nükleokapid proteinin (N proteini) bilinmeyen bir mekanizma yoluyla IFN-1'i inhibe ettiği görülmüştür. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda IFN-1'in SARS-CoV ve MERS-CoV'ye karşı gösterdiği klinik sonuçlar ise karmaşıktır (Trasino, 2020). Bu nedenle, IFN-1 tedavileri koronavirüs tanısı almış hastalarda enfeksiyon riskini hafifletmeyebilir.

Bu zamana kadar yapılan çalışmalarda A vitamininin viral enfeksiyonlara karşı etkili bir bileşen olduğu görülmüştür. Bu nedenle, A vitamini takviyesi, akciğer enfeksiyonlarının

önlenmesi ve Covid-19 tedavisinde umut verici bir seçenek olabilir. Ancak, A vitamini ve SARS-CoV-2 ilişkisini gösteren çalışmaların yetersizdir ve daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

4. E Vitamini

Besinlerde bulunan dört tokoferol (α -, β -, γ - ve δ tokoferol) ve dört tokotrienol (α -, β -, γ - ve δ tokotrienol) olarak bulunan E vitamini, yağda çözünen bir vitamindir. Alfa-tokoferol, insan vücudunda en yüksek biyoyararlanım özelliğine sahiptir ve E vitamini gereksinimini karşılamaktadır (Iddir vd., 2020; Lee & Han, 2018; Zhang & Liu, 2020). Tokoferoller, fındık, bitkisel yağlarda yüksek miktarlarda bulunurken, tokotrienoller genel olarak tohum ve tahıllarda bulunmaktadır (Iddir vd., 2020; Muscogiuri vd., 2020). E vitamini eksikliği insanlarda nadir görülmektedir. Ancak, malabsorpsiyon bozukluğu yaşayan bireylerde sık görülebilir (Iddir vd., 2020).

Membran hücrelerinin bütünlüğünü ve biyoaktivitesini korumak için gerekli olan antioksidan fonksiyonun yanı sıra, E vitamininin anti-inflamatuvar etkileri ve immünomodülatör fonksiyonu da açıklanmıştır. E vitamini, protein fosforilaz 2A'nın aktivasyonu yoluyla protein kinaz C- α (PKC) fosforilasyonu arttırarak PKC aktivitesini inhibe eder. Bu sayede, trombosit agregasyonunda inhibisyon, monosit ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunda azalma, nötrofil ve makrofajlarda süperoksit üretiminde azalma görülür (Lee & Han, 2018). Hayvan ve insan çalışmalarında, E vitamini eksikliğinin humoral ve T-hücresi aracılı bağışıklık fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında E vitamini desteği ile lenfosit proliferasyonu, immunoglobulin seviyeleri, antikor tepkileri, NK hücre aktivitesi ve IL-2 üretiminin arttırdığı belirtilmiştir (Lee & Han, 2018). Ayrıca, E vitamini takviyesinin, T-hücrelerinde immun sinaps oluşumunu iyileştirdiği ve T-hücresi aktivasyon sinyallerini başlattığı gösterilmiştir (Iddir vd., 2020; Lee & Han, 2018). İnsanlar üzerinde yapılan birçok müdahale çalışmasında, önerilenden fazla E vitamini takviyesinin, mitojenik uyarıya yanıt olarak artmış lenfosit proliferasyonu, artmış IL-2 ve azalmış IL-6 üretimi ile sonuçlandığı bildirilmiştir (Lee & Han, 2018; Meydani vd., 1990). De la Fuente ve ark. (2008) yaptığı bir çalışmada, E vitamini (200mg/gün) alımının yaşlılarda, nötrofil kemotaksisi, fagositozu ve NK hücre aktivitesini iyileştirdiği görülmüştür (Şekil-1).

E vitaminin bağışıklık sistemini uyarıcı etkisi, çeşitli patojenlere karşı artmış direnç ile sonuçlanmaktadır. Bağışıklık sistemi ile ilişkili olarak, E vitaminin bulaşıcı hastalıkların insidansı üzerindeki etkilerini gösteren insan ve hayvan çalışmaları yapılmaktadır (Jayawardena vd., 2020; Lee & Han, 2018). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, E vitamini alımının (7 güne kadar 60 mg/kg/gün) C vitamini takviyesine (80 mg/kg/gün) göre, influenza enfeksiyonu kaynaklı oksidatif stresi azaltmada daha etkili olduğu görülmüştür (Iddir vd., 2020). Başka bir deney hayvanları ile yapılan bir çalışmada ise, E vitamini takviyesinin, hücre içi parazitlere karşı pro-inflamatuvar yanıt üreten sitokin seviyelerinin azaltılması ile akciğer kaynaklı patoloji ve mortaliteyi azalttığı bulunmuştur (Han vd., 2000). Viral enfeksiyon açısından yapılan çalışmalarda ise, E vitamini eksikliğinin farelerde bir çeşit RNA virüsü olan koksaki virüs B3 enfeksiyonuna, buzağılarda ise sığır koronavirüs enfeksiyonuna neden olduğu görülmüştür (Zhang & Liu, 2020).

E vitamininin, oksidatif stresi azaltmak için oksijen türlerini temizleyerek immünomodülatör ve antioksidan etki gösterebileceği genel olarak kabul edilmektedir (Zabetakis vd., 2020). E vitamini takviyesinin (135 mg/gün), yaşlılarda üst solunum yolu enfeksiyon riskini azalttığı bulunmuştur (Meydani vd., 2004). Başka bir çalışmada ise, E vitamini (50 mg/gün) desteğinin yaşlı bireylerde pnömöni insidansını %69 oranında azalttığı görülmüştür (Iddir vd., 2020). Ancak, E vitamininin (200 mg/gün) yaşlı bir popülasyonda solunum yolu enfeksiyonlarının insidansı veya şiddeti üzerinde bir etki etmediğini gösteren çalışma da bulunmaktadır (Graat vd., 2002). Ortaya çıkan tutarsız sonuçlar, E vitamininin uygulanmasındaki farklılıklardan kaynaklanabilir. Ayrıca, apolipoprotein E, lipoprotein lipaz ve alfa-tokoferol transfer proteini dahil olmak üzere E vitamini metabolizması ile ilgili genlerdeki polimorfizmler, E vitaminin fonksiyonunu etkileyebilir.

E vitamininin antioksidan ve anti-inflamatuvar özellikleri ile birlikte, immünomodülatör ve antimikrobiyal aktivitelerinde de önemli rol oynadığı hayvan ve insan çalışmalarında görülmüştür. Bu nedenle, Covid-19 tanısı almış hastalarda görülebilecek ARDS'ye karşı etkili olabileceği düşünülebilir. Ancak, şu ana kadar SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda E vitamini takviyelerinin etkinliği hakkında önemli bir kanıt bulunmamaktadır.

5. C Vitamini

Askorbik asit olarak bilinen C vitamini, suda çözünen bir vitamin olup, hücre ve dokulardaki antioksidan sistemin önemli bir bileşenidir (Adams vd., 2020; Boretti & Banik, 2020; Zabetakis vd., 2020; Zhang & Liu, 2020). Hormon üretimi, kollajen biyosentezi ve bağışıklığı güçlendirme gibi fizyolojik reaksiyonlar için C vitamini gereklidir (Jayawardena vd., 2020). Bununla birlikte, C vitamininin biyosentetik ve gen düzenleyici monoksijenaz ve dioksijenaz enzimleri için kofaktör görevi bulunmaktadır (Iddir vd., 2020). Çoğunlukla C vitamini takviyeleri kullanılmasına rağmen, narenciye, çilek, yeşil yapraklı sebzeler ve domates gibi çeşitli sebze ve meyveler C vitamini açısından zengin kaynaklardır (Zabetakis vd., 2020).

C vitamini hem viral enfeksiyonları önlemek hem de ortaya çıkan ciddi hastalığı tedavi etmek için çeşitli fizyolojik özelliklere sahiptir (Adams vd., 2020). Bunlar arasında, nötrofillerin enfeksiyon bölgesine göçü, NK hücre aktivitesi, T lenfosit fonksiyonu, fagositoz ve ROS oluşumunu uyardığı bilinmektedir. Bununla birlikte, C vitamini nötrofil apoptozunu uyararak konak dokuyu hasardan korur ve makrofajların çıkarılmasına yardımcı olur (Calder vd., 2020; Iddir vd., 2020) (Şekil-1). Çeşitli eser elementler ve vitamin kombinasyonları ile yapılan takviyelerin, anti-viral bağışıklık yanıtı üzerinde faydalı etkiler gösterdiği belirtilmiştir (Jayawardena vd., 2020).

Düşük C vitamini düzeyi, soğuk algınlığı ve aynı zamanda pnömöni olan bireyler için, C vitamini desteğinin etkisi tartışılmaktadır (Iddir vd., 2020). Bununla birlikte, özellikle yaşlı bireylerde azalan bağışıklık hücre fonksiyonuna bağlı olarak enfeksiyonlara karşı hassasiyet bulunmaktadır. Ayrıca, yaşlılarda düşük plazma ve lökosit konsantrasyonları ile gösterilen düşük C vitamini konsantrasyonlarının (<17 µmol/L), tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Carr & Maggini, 2017). Bazı çalışmalarda, günde 200 mg veya daha fazla C vitamini alımının soğuk algınlığı şiddetini ve süresini kısaltma gibi olumlu etkileri bulunduğu görülmüştür (Carr & Maggini, 2017; Iddir vd., 2020; Jayawardena vd., 2020). Ayrıca, C

vitamini takviyesinin fiziksel stres altındaki bireylere profilaktik olarak verildiğinde enfeksiyon riskini önemli ölçüde azalttığı belirtilmiştir (Calder vd., 2020). Ancak randomize-kontrollü çalışmaların dahil edildiği bir meta-analizde, C vitamini takviyesinin (1 g/gün), üst solunum yolu enfeksiyonlarını önlemediği sadece hafiflettiği bildirilmiştir (Hemilä & Chalker, 2020). Çok düşük C vitamini seviyesine sahip ciddi pnömöni vakalarında, C vitamini takviyesinin solunum semptom skorunu düşürdüğü görülmüştür. Başka bir çalışmada ise, pnömöni hastalarında yüksek doz C vitamini desteğinin (0.5-1.6 g/gün) hastanede kalma süresini %36 oranında azalttığı belirtilmiştir (Carr & Maggini, 2017).

Koronavirüs, önceki bölümlerde de belirtildiği gibi, ölümcül akciğer yaralanmalarına ve ARDS'ye neden olabilecek pandemik virüsler arasındadır (Adams vd., 2020; Cheng, 2020). Viral enfeksiyonlar, akciğer kılcal endotel hücre aktivasyonuna, nötrofil infiltrasyonuna ve artmış oksidatif strese yol açan "sitokin fırtınası"na neden olabilmektedir (Boretti & Banik, 2020; Cheng, 2020). Bununla ilgili olarak Boretti ve Banik (2020), C vitamininin bağışıklık sistemi yanıtı üzerindeki etkileri, antiviral ve antioksidan özellikleri göz önüne alındığında, Covid-19 tanısı almış hastalarda ortaya çıkabilecek ARDS üzerinde etkili olabileceğini belirtmiştir. Hemila ve ark. (2019), yüksek doz intravenöz (IV) C vitamini infüzyonlarının (200 mg/kg/gün, 4 doz), yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) ölüm oranlarında önemli bir azalma sağladığı belirtilmiştir. Bununla birlikte, Çin'de yüksek doz IV-C vitamini infüzyonu, Covid-19 tanısı almış hastalar üzerinde olumlu etkiler göstermiştir (Cheng, 2020).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda C vitamininin olumlu etkisini gösteren kesin kanıtlar olmamasına rağmen, C vitamini takviyesinin soğuk algınlığı gibi üst solunum yolu enfeksiyonlarına ve ARDS'ye karşı etkili olabileceği düşünülebilir. Bununla birlikte, Covid-19'lu hastalarda da IV-C vitamini infüzyonu ile çalışmalar olmasına rağmen, yetersizdir. C vitaminin enfeksiyon hastalıklarındaki etkisi nedeni ile, Covid-19 tedavisindeki rolünün daha çok araştırılması gerekmektedir.

6. B₁₂ Vitamini

B vitaminleri, hücre enerji metabolizmasında ve organik molekül sentezinde rol alan koenzimler olarak bilinmektedir (Iddir vd., 2020; Mikkelsen & Apostolopoulos, 2019). B grubu vitaminlerinden B₁₂ vitamini, DNA sentezi, protein sentezi, hücre bakımı ve hücre proliferasyonundaki rolleri ile hayati öneme sahiptir. Bu fonksiyonlara bakıldığında, B₁₂ vitamini eksikliği durumunda hücre aracılı bağışıklık ve humoral bağışıklık durumları tehlikeye girer ve bağışıklık hücreleri üzerinde çeşitli etkiler görülür (Mikkelsen & Apostolopoulos, 2019). Karaciğer, balık, yumurta, süt ve süt ürünleri B₁₂ vitamini içermektedir (Yoshii vd., 2019).

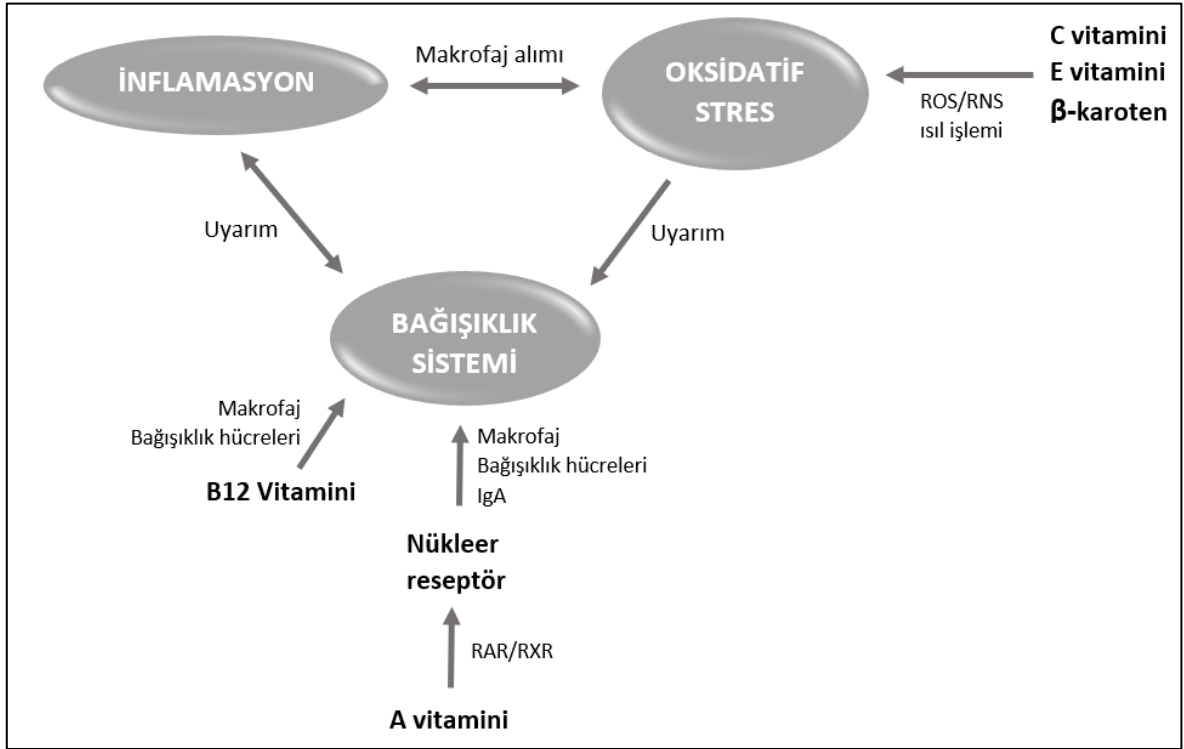
Yapılan çalışmalarda, B₁₂ vitaminin bir immünomodülatör olarak işlev görebildiği belirtilmiştir. Bununla ilgili yapılan bir çalışmada, B₁₂ vitamin eksikliği olan hastalara kobalamin desteği verildiğinde CD4+/CD8+ oranının ve bastırılmış NK hücre aktivitesinin arttığı görülmüştür (Tamura vd., 1999). B₁₂ vitamini ve monosit işlevleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir araştırmada, B₁₂ vitamin eksikliği olan farelerin makrofaj hücrelerinde tümör nekrozis faktör-α (TNF-α) sentezinin arttığı görülmüştür (Mikkelsen & Apostolopoulos, 2019). Deney hayvanları üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise, B₁₂

vitamini ve folik asit seviyeleri arasındaki dengesizliğin, kısa süreli beslenme tedavisinden sonra NK sitotoksitesi ve B lenfosit parametrelerini iyileştirdiği bulunmuştur (Partearroyo vd., 2013). Bu durum, folik asit ve B12 vitamini metabolizmalarının homosistein ile ilişkili olmasından kaynaklı olabilir. Çünkü homosistein oksidatif stresle ilişkilidir ve folik asit ile B12 vitamin eksikliğinde artmaktadır (İddir vd., 2020). Bu nedenle, vitaminler arasındaki dengenin, bağışıklık tepkisi için önemli olduğu söylenebilir (Şekil-1).

B12 vitamini takviyesinin, hayvan modellerinde virüs ve bakteri kaynaklı enfeksiyonları azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (İddir vd., 2020; Tamura vd., 1999). Poudel-Tandukar ve ark. (2016) yaptığı bir çalışmada, İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV) pozitif hastalarda, sırasıyla niasin, piridoksin ve kobalamin alımının azalmış CRP ile anlamlı derecede ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle, HIV ile enfekte olmuş hastalarda B vitamini eksiklikleri ile birlikte inflamatuvar riski yaygındır. Bu durum, azalan B grup vitamin takviyesinin artan viral enfeksiyon süreci ile ilişkili olabilir (Poudel-Tandukar & Chandyo, 2016).

Coronaviridae ailesinden olan SARS-CoV-2, tek sarmallı RNA genomuna sahiptir. Genom, viral replikasyondan sorumlu nsp12 proteinini kodlamaktadır. Yapılan bir çalışmada, SARS nsp12'nin (6NUR) yapısı kullanılarak bir nsp12 homoloji modeli hazırlanmıştır. Bu model, B12 vitamini bağlanma bölgesi, gelen nükleotit ile örtüşüğünü göstermiştir. Genel olarak çalışma, B12 vitaminin metilkobalamin formunun nsp12 proteininin etkili bir inhibitörü olabileceğini düşündürmektedir (Narayanan & Nair, 2020). Ayrıca, sanal tarama yapan bir araştırmada, geniş spektrumlu antiviral (Ribavirin), anti-hepatit B virüsü (Telbivudine), vitamin (B12 vitamini ve nikotinamid) ve diğer çeşitli etkili ilaçların Covid-19 tedavisi için kullanılabileceği belirtilmiştir (Kandeel & Al-Nazawi, 2020).

Güçlü bir bağışıklık sisteminin Covid-19 enfeksiyonunu önlemeye veya tedavi etmeye yardımcı olabileceği ve genel olarak vitaminlerin ve özellikle B12 vitaminin kullanımının bir etkisi olabileceği söylenebilir. Ancak, Covid-19'un hastaların önlenmesi ve tedavisinde B12 vitamin takviyesinin etkinliği hakkında güçlü veriler henüz yeterli değildir.



Şekil 1. Seçilen diyet bileşenleri, bağışıklık sistemi ve viral enfeksiyon arasındaki etkileşimleri gösteren şematik diyagram.

7. Sonuç

Covid-19 salgını dünya çapında insan yaşamı için önemli bir tehdit olmaya devam etmektedir. Bu patojene özgü aşı desteği ile birlikte, enfeksiyon insidansını veya şiddetini azaltan terapötik kullanımı ve önleme stratejileri uygulanmalıdır. Bu derlemede, Covid-19 ile ilişkili inflamasyonlara değinilmiş ve halen araştırılmakta olan anti-inflamatuvar özellikli besin öğeleri tartışılmıştır. Hayvan ve insan çalışmalarında A, E, C ve B12 vitaminlerinin bağışıklık sistemine karşı destekleyici rol oynadığı gösterilmiştir. Genel olarak, A, C, E ve B12 vitaminleri

gibi mikrobesein öğelerinin SARS-CoV-2 gibi viral enfeksiyonlara karşı etkili olabileceği düşünülmektedir, ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynakça

Adams, K. K., Baker, W. L., & Sobieraj, D. M. (2020). Myths Busters: Dietary Supplements and COVID-19. The Annals of Pharmacotherapy, 1060028020928052. <https://doi.org/10.1177/1060028020928052>

- Beck, M. A. (1996). The role of nutrition in viral disease. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 7(12), 683-690. [https://doi.org/10.1016/S0955-2863\(96\)00132-5](https://doi.org/10.1016/S0955-2863(96)00132-5)
- Boretta, A., & Banik, B. K. (2020). Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome. *Pharmanutrition*, 12, 100190. <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2020.100190>
- Bulut, C., & Kato, Y. (2020). Epidemiology of COVID-19. *Turkish journal of medical sciences*, 50(SI-1), 563-570.
- Butler, M. J., & Barrientos, R. M. (2020). The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. *Brain, Behavior, and Immunity*. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.040>
- Calder, P. C., Carr, A. C., Gombart, A. F., & Eggersdorfer, M. (2020). Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/nu12041181>
- Carr, A. C., & Maggini, S. (2017). Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*, 9(11). <https://doi.org/10.3390/nu9111211>
- Catanzaro, M., Fagiani, F., Racchi, M., Corsini, E., Govoni, S., & Lanni, C. (2020). Immune response in COVID-19: Addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1), 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0191-1>
- Cheng, R. Z. (2020). Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Medicine in Drug Discovery*, 5, 100028. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100028>
- De la Fuente, M., Hernanz, A., Guayerbas, N., Victor, V. M., & Arnalich, F. (2008). Vitamin E ingestion improves several immune functions in elderly men and women. *Free Radical Research*, 42(3), 272-280. <https://doi.org/10.1080/10715760801898838>
- Graat, J. M., Schouten, E. G., & Kok, F. J. (2002). Effect of daily vitamin E and multivitamin-mineral supplementation on acute respiratory tract infections in elderly persons: A randomized controlled trial. *JAMA*, 288(6), 715-721. <https://doi.org/10.1001/jama.288.6.715>
- Han, S. N., Wu, D., Ha, W. K., Beharka, A., Smith, D. E., Bender, B. S., & Meydani, S. N. (2000). Vitamin E supplementation increases T helper 1 cytokine production in old mice infected with influenza virus. *Immunology*, 100(4), 487-493. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2000.00070.x>
- Hemilä, H., & Chalker, E. (2019). Vitamin C Can Shorten the Length of Stay in the ICU: A Meta-Analysis. *Nutrients*, 11(4). <https://doi.org/10.3390/nu11040708>
- Hemilä, H., & Chalker, E. (2020). Vitamin C as a Possible Therapy for COVID-19. *Infection & Chemotherapy*, 52. /Synapse/10.3947/ic.2020.52.e22
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Huang, Z., Liu, Y., Qi, G., Brand, D., & Zheng, S. G. (2018). Role of Vitamin A in the Immune System. *Journal of Clinical Medicine*, 7(9). <https://doi.org/10.3390/jcm7090258>
- Iddir, M., Brito, A., Dinguo, G., Fernandez Del Campo, S. S., Samouda, H., La Frano, M. R., & Bohn, T. (2020). Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients*, 12(6), 1562. <https://doi.org/10.3390/nu12061562>
- Jayawardena, R., Sooriyaarachchi, P., Chourdakis, M., Jeewandara, C., & Ranasinghe, P. (2020). Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(4), 367-382. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.015>
- Jee, J., Hoet, A. E., Azevedo, M. P., Vlasova, A. N., Loerch, S. C., Pickworth, C. L., Hanson, J., & Saif, L. J. (2013). Effects of dietary vitamin A content on antibody responses of feedlot calves inoculated intramuscularly with an inactivated bovine coronavirus vaccine. *American Journal of Veterinary Research*, 74(10), 1353-1362. <https://doi.org/10.2460/ajvr.74.10.1353>
- Kandeel, M., & Al-Nazawi, M. (2020). Virtual screening and repurposing of FDA approved drugs against COVID-19 main protease. *Life Sciences*, 251, 117627. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117627>
- Lauridsen, C. (2019). From oxidative stress to inflammation: Redox balance and immune system. *Poultry Science*, 98(10), 4240-4246. <https://doi.org/10.3382/ps/pey407>
- Lee, G. Y., & Han, S. N. (2018). The Role of Vitamin E in Immunity. *Nutrients*, 10(11). <https://doi.org/10.3390/nu10111614>
- Meydani, S. N., Barklund, M. P., Liu, S., Meydani, M., Miller, R. A., Cannon, J. G., Morrow, F. D., Rocklin, R., & Blumberg, J. B. (1990). Vitamin E supplementation enhances cell-mediated immunity in healthy elderly subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 52(3), 557-563. <https://doi.org/10.1093/ajcn/52.3.557>
- Meydani, S. N., Leka, L. S., Fine, B. C., Dallal, G. E., Keusch, G. T., Singh, M. F., & Hamer, D. H. (2004). Vitamin E and respiratory tract infections in elderly nursing home residents: A randomized controlled trial. *JAMA*, 292(7), 828-836. <https://doi.org/10.1001/jama.292.7.828>
- Mikkelsen, K., & Apostolopoulos, V. (2019). Vitamin B12, Folic Acid, and the Immune System. İçinde M. Mahmoudi & N. Rezaei (Ed.), *Nutrition and Immunity* (ss. 103-114). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-16073-9_6
- Muscogiuri, G., Barrea, L., Savastano, S., & Colao, A. (2020). Nutritional recommendations for CoVID-19 quarantine. *European Journal of Clinical Nutrition*, 74(6), 850-851. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0635-2>
- Narayanan, N., & Nair, D. T. (2020). Vitamin B12 May Inhibit RNA-Dependent-RNA Polymerase Activity of nsp12 from

- the SARS-CoV-2 Virus.
<https://doi.org/10.20944/preprints202003.0347.v1>
- Partearroyo, T., Úbeda, N., Montero, A., Achón, M., & Varela-Moreiras, G. (2013). Vitamin B12 and Folic Acid Imbalance Modifies NK Cytotoxicity, Lymphocytes B and Lymphoproliferation in Aged Rats. *Nutrients*, 5(12), 4836-4848. <https://doi.org/10.3390/nu5124836>
- Poudel-Tandukar, K., & Chandyo, R. K. (2016). Dietary B Vitamins and Serum C-Reactive Protein in Persons With Human Immunodeficiency Virus Infection: The Positive Living With HIV (POLH) Study. *Food and Nutrition Bulletin*, 37(4), 517-528. <https://doi.org/10.1177/0379572116657268>
- Semba, R. D., & Tang, A. M. (1999). Micronutrients and the pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *The British Journal of Nutrition*, 81(3), 181-189. <https://doi.org/10.1017/s0007114599000379>
- Tamura, J., Kubota, K., Murakami, H., Sawamura, M., Matsushima, T., Tamura, T., Saitoh, T., Kurabayashi, H., & Naruse, T. (1999). Immunomodulation by vitamin B12: Augmentation of CD8+ T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B12-deficient patients by methyl-B12 treatment. *Clinical and Experimental Immunology*, 116(1), 28-32. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1999.00870.x>
- Trasino, S. E. (2020). A Role for Retinoids in The Treatment of Covid-19? *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13354>
- Trottier, C., Colombo, M., Mann, K. K., Miller, W. H., & Ward, B. J. (2009). Retinoids inhibit measles virus through a type I IFN-dependent bystander effect. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 23(9), 3203-3212. <https://doi.org/10.1096/fj.09-129288>
- West, C. E., Sijtsma, S. R., Kouwenhoven, B., Rombout, J. H. W. M., & van der Zijpp, A. J. (1992). Epithelia-Damaging Virus Infections Affect Vitamin A Status in Chickens. *The Journal of Nutrition*, 122(2), 333-339. <https://doi.org/10.1093/jn/122.2.333>
- Wu, D., Wu, T., Liu, Q., & Yang, Z. (2020). The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *International Journal of Infectious Diseases*, 94, 44-48. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.004>
- Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., Liu, S., Zhao, P., Liu, H., Zhu, L., Tai, Y., Bai, C., Gao, T., Song, J., Xia, P., Dong, J., Zhao, J., & Wang, F.-S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 8(4), 420-422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
- Yoshii, K., Hosomi, K., Sawane, K., & Kunisawa, J. (2019). Metabolism of Dietary and Microbial Vitamin B Family in the Regulation of Host Immunity. *Frontiers in Nutrition*, 6, 48. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00048>
- Yuan, S., Chu, H., Chan, J. F.-W., Ye, Z.-W., Wen, L., Yan, B., Lai, P.-M., Tee, K.-M., Huang, J., Chen, D., Li, C., Zhao, X., Yang, D., Chiu, M. C., Yip, C., Poon, V. K.-M., Chan, C. C.-S., Sze, K.-H., Zhou, J., ... Yuen, K.-Y. (2019). SREBP-dependent lipidomic reprogramming as a broad-spectrum antiviral target. *Nature Communications*, 10(1), 120. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08015-x>
- Zabetakis, I., Lordan, R., Norton, C., & Tsoupras, A. (2020). COVID-19: The Inflammation Link and the Role of Nutrition in Potential Mitigation. *Nutrients*, 12(5), 1466. <https://doi.org/10.3390/nu12051466>
- Zhang, L., & Liu, Y. (2020). Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *Journal of Medical Virology*, 92(5), 479-490. <https://doi.org/10.1002/jmv.25707>
- Zhou, P., Yang, X.-L., Wang, X.-G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H.-R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C.-L., Chen, H.-D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R.-D., Liu, M.-Q., Chen, Y., Shen, X.-R., Wang, X., ... Shi, Z.-L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270-273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>