

## COVID 19 VE İMMUNONÜTRİSYON COVID 19 AND IMMUNONUTRITION

**Uzm. Dyt. Cahit ERKUL** 

İstanbul Okan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü,  
İstanbul/TÜRKİYE

**Prof. Dr. Aliye ÖZENOĞLU** 

Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü,  
İstanbul/TÜRKİYE

*Geliş Tarihi / Received: 27.09.2020*  
*Kabul Tarihi / Accepted: 15.10.2020*

*Derleme Makalesi/Review Article*  
*DOI:10.38065/euroasiaorg.264*

### ÖZET

Küresel koronavirüs salgını (COVID-19), dünya çapında halk sağlığı için büyük bir tehdit oluşturmuştur. Bugüne kadar, COVID-19 ile enfekte hastaların çoğu kuru öksürük, boğaz ağrısı ve ateş gibi hafif semptomlar geliştirmiştir. Bazı vakalarda ise organ yetmezliği, septik şok, pulmoner ödem, şiddetli pnömoni ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gibi çeşitli ölümcül komplikasyonlar gelişmiştir. Koronavirüsler, memeliler ve kuşlar arasında yaygın olarak görülen, tek sarmallı RNA virüsü grubudur. Koronavirüslerin dört ana alt grubu vardır ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ve  $\delta$ ). SARS-CoV-2 aynı zamanda bir  $\beta$  koronavirüstür. Bağışıklık sistemi hem doğuştan gelen (hızlı, antijene özgü olmayan) hem de adaptif (daha yavaş, antijene özgü) yanıtlardan oluşur. C vitamini, bağışıklık sistemine katkıda bulunabilecek bir dizi aktiviteye sahiptir. Hücre aracılı immün yanıtların başlatılması ve sürdürülmesi için gerekli olan antijen içeren hücreler, doğrudan D vitamini ile inhibe edilebilir. Çinkonun antiviral ve antibakteriyel bağışıklığı modüle ettiği ve inflamatuvar yanıtı düzenlediği bilinmektedir. Demir eksikliği, tekrarlayan akut solunum yolu enfeksiyonlarının gelişmesi için bir risk faktörüdür. Bakır, T hücrelerinin, B hücrelerinin, nötrofillerin, doğal öldürücü hücrelerin ve makrofajların işlevlerinde rol oynar. Son yıllarda probiyotik suşları, solunum yolu enfeksiyonlarını önlemede ve savaşmada giderek daha güçlü bir müttefik olarak kabul edilmektedir. Viral solunum bozukluğu olanlar için immünonütrisyon ve uygulamalarına daha fazla yatırım yapılması gerekmektedir. Bu çalışmanın amacı, belirli besin öğelerinin antiviral savunmayla ilgili olarak bağışıklık sistemini desteklemedeki rolünü özetlemek ve bunların özellikle solunum yolu virüsleri ve hastalıklarına karşı koymadaki potansiyel rollerine odaklanarak, immünonütrisyonla ilgili en uygun bilimsel kanıtlardan bazılarını sunmaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Covid-19, İmmun Sistem, Beslenme

### ABSTRACT

The global coronavirus outbreak (COVID-19) has posed a major threat to public health worldwide. To date, most patients infected with COVID-19 have developed mild symptoms such as dry cough, sore throat, and fever. In some cases, various fatal complications such as organ failure, septic shock, pulmonary edema, severe pneumonia and acute respiratory distress syndrome (ARDS) have developed. Coronaviruses are a group of single-stranded RNA viruses that are common among mammals and birds. There are four main subgroups of coronaviruses ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  and  $\delta$ ). SARS-CoV-2 is also a coronavirus. The immune system consists of both innate (fast, non-antigen-specific) and adaptive (slower, antigen-specific) responses. Vitamin C has a range of activities that can contribute to the immune system. Antigen-containing cells required for initiation and maintenance of cell-mediated immune responses can be directly inhibited by vitamin D. Zinc is known to modulate antiviral and antibacterial immunity and regulate the inflammatory response. Iron deficiency is a

risk factor for the development of recurrent acute respiratory infections. Copper plays a role in the functions of T cells, B cells, neutrophils, natural killer cells and macrophages. In recent years, probiotic strains have been increasingly recognized as an increasingly powerful ally in preventing and fighting respiratory infections. For those with viral respiratory disorders, more investment is required in immunonutrition and its applications. The aim of this study is to summarize the role of certain nutrients in supporting the immune system in relation to antiviral defense and to present some of the most relevant scientific evidence on immunonutrition, focusing specifically on their potential role in countering respiratory viruses and diseases.

**Keywords:** Covid-19, Immun System, Nutrition

## 1. GİRİŞ

Küresel koronavirüs salgını (COVID-19), dünya çapında halk sağlığı için büyük bir tehdit oluşturmuştur. COVID-19, ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan Şehrindeki deniz ürünleri pazarında ortaya çıkmıştır. Virüse maruz kalan hastalarda izole edilen ve tanımlanan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonunun sonucudur. (Zhu,2020)

Virüs, 7 Ocak 2020'de Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CCDC) tarafından yürütülen boğaz sürüntü örneklerinden belirlenmiş ve daha sonra Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından COVID-19 olarak adlandırılmıştır. Bugüne kadar, COVID-19 ile enfekte hastaların çoğu kuru öksürük, boğaz ağrısı ve ateş gibi hafif semptomlar geliştirmiştir. Vakaların çoğu kendiliğinden iyileşmiştir. Bununla birlikte, bazı vakalarda organ yetmezliği, septik şok, pulmoner ödem, şiddetli pnömoni ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gibi çeşitli ölümcül komplikasyonlar gelişmiştir. Özellikle, yoğun bakım desteğine ihtiyaç duyan hastalar daha yaşlıdır ve kardiyovasküler, serebrovasküler, endokrin, sindirim ve solunum hastalığı dahil olmak üzere birçok komorbiditeye sahiptir. (Sohrabi,2020)

Dünya Sağlık Örgütü'nün günlük raporuna göre, SARS-CoV -2 salgını şu ana kadar Çin'de 78630 vaka ve 2747 ölüm kaydetmiş, 27 Şubat 2020'ye kadar toplam 3664 vaka bildiren 46 ülkeye yayılmıştır. Bulaşma yolunun insandan insana olduğunu gösteren kanıtlar vardır. COVID-19'un başlıca bulaşma yolu damlacık ve yakın temastır. Enfeksiyonun oral veya konjunktival yollardan bulaşıp bulaşmadığı ise henüz bilinmemektedir. Çoğu vaka 30 ila 79 yaşları arasındadır. Ortalama yaş ise 49 ile 59 arasında değişmektedir. 15 yaşın altındaki çocuklarda çok az vaka görülmüştür. Vakaların yarısından fazlası erkektir. (He,2020)

Dünya hükümetleri, virüsün yıkıcı etkilerini engellemek için önlemler almak için çalışmakta ve sıkı önlemlerin 11 Avrupa ülkesinde 3 milyon hayatı kurtarmış olabileceği tahmin edilmektedir. Sağlık kuruluşları, tehdidin etkisini en iyi şekilde azaltmak için bilgi akışlarını koordine etmekte, direktifler ve yönergeler yayınlamaktadırlar. Aynı zamanda, dünyanın dört bir yanındaki bilim insanları yorulmadan çalışmakta ve bulaşma mekanizmaları, hastalığın klinik spektrumu, yeni teşhisler, önleme ve tedavi stratejileri hakkındaki bilgileri hızla geliştirmeye çalışmaktadırlar. (Casella,2020)

Uygulanmakta olan halk sağlığı stratejilerinin çoğu şu anda reaktiftir. Bununla birlikte, immüno-beslenmenin, vücudun koronavirüs gibi potansiyel olarak ölümcül virüslerle baş etmesine yardımcı olan bir "önrehabilitasyon" biçimi olarak önleyici rolü olabilir. Viral klirensin ve enfeksiyonun iyileşmesinin, konakçının bağışıklık tepkisinin aktivasyonunu gerektirdiği bilinmektedir. Beslenmenin de bunu başarmanın bir yolu olabileceği düşünülmektedir. (Derbyshire,2020)

İmmünonütrisyon beslenme ve bağışıklık sistemi, enfeksiyon, iltihaplanma ve doku hasarı arasındaki etkileşimleri inceleyen bilim dalıdır. Bağışıklık sisteminin, özel müdahaleler yoluyla

(diyetteki besinleri değiştirerek) düzenleme yeteneğini ifade eder. 20 yılı aşkın süredir, immünonutrient desteğinin kritik hastalıkların seyrini değiştirebileceği kabul edilmiştir. (Pimentel,2020)

Çeşitli immünonutrientler arasında A, C, D, E, B6, Biotin, B12 vitaminleri, folik asit gibi mikro besinler, demir, selenyum, bakır, çinko gibi eser mineraller ve polifenoller gibi biyoaktif bileşenler ve omega 3 yağ asitleri dahil makro besinler yer almaktadır. (François,2020)

## **2. AMAÇ**

Bu çalışmanın amacı, belirli besin öğelerinin antiviral savunmayla ilgili olarak bağışıklık sistemini desteklemedeki rolünü özetlemek ve bunların özellikle solunum yolu virüsleri ve hastalıklarına karşı koymadaki potansiyel rollerine odaklanarak, immünonütrisyonla ilgili en uygun bilimsel kanıtlardan bazılarını sunmaktır.

## **Viroloji ve Yapı**

Koronavirüsler, memeliler ve kuşlar arasında yaygın olarak görülen, tek sarmallı RNA virüsü grubudur. Koronavirüsler solunum yolu ve daha az görülmesine rağmen mide-bağırsak hastalıklarına neden olur. Koronavirüslerin neden olduğu solunum semptomları, soğuk algınlığı benzeri veya hafif grip benzeri semptomlardan şiddetli pnömoniye kadar değişebilir.

Koronavirüslerin dört ana alt grubu vardır ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ve  $\delta$ ). İnsan patojenleri Cov-229E ve CoV-HKU1 dahil olmak üzere  $\alpha$  koronavirüs grubunun altı üyesi vardır.  $\beta$  koronavirüs grubu, insan patojenleri CoV-OC43, SARS-CoV ve MERS-CoV içerir. SARS-CoV-2 aynı zamanda bir  $\beta$  koronavirüstür.

Koronavirüsler küresel veya pleomorfiktir ve çapları 80-120 nm'dir. Elektron mikroskobu altında, viryon yüzeyi trimerik sivri uçlu (S) glikoprotein tarafından oluşturulan çomak benzeri çıkıntılara sahiptir. Dimerik hemaglutinin-esteraz (HE) proteininden oluşan daha kısa çıkıntılar bazı beta koronavirüslerde (HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 gibi) gözlemlenir. Hem S hem de HE, büyük bir ektodomaine ve kısa bir endodomaine sahip tip I transmembran proteinleridir. Viral zarf, zarf (M) glikoproteini tarafından desteklenir; bu, zarfın içine en çok yer alan yapısal proteindir. Ek olarak, zarf (E) proteini olarak bilinen küçük bir transmembran proteini de zarf içinde düşük miktarda mevcuttur. Son olarak, nükleokapsid (N) proteini, sarmal olarak simetrik nükleokapsidi oluşturan bir dizi boncuk şeklinde RNA genomuna bağlanır.

## **SARS-CoV-2 S Proteininin Enfeksiyöz Özellikleri**

S proteini, amino (S1) ve karboksil (S2) terminallerinin yakınında farklı fonksiyonel alanlar içeren büyük, tip I membran glikoproteinidir. Bu sivri uçlar, reseptör özgüllükleriyle ve belki de virüsün hücrelere girmesi sırasında membran füzyon aktiviteleriyle viral tropizmi tanımlama işlevi görür. Son zamanlarda bunların doğal varyasyonları, viral konakçı aralığı, virüs girişi ve virüs-reseptör etkileşimleri ve bunların tropizm ile olan ilişkilerinin belirleyicileri araştırmacıların dikkatini çekmektedir.

SARS-CoV-2'nin konakçı hücrelerde yaşam döngüsü; S proteinin hücresel reseptör ACE2'ye bağlanması ile başlar. Reseptör bağlanmasından sonra, S proteinindeki konformasyon değişikliği, endozomal yol boyunca hücre membranı ile viral zarf füzyonunu kolaylaştırır. Ardından SARS-CoV-2, RNA'yı konakçı hücreye salınır. Genom RNA, viral replikaz poliproteinleri pp1a ve 1ab'ye çevrilir. Bunlar daha sonra viral proteinazlar tarafından küçük ürünlere bölünür. Polimeraz, kesintili transkripsiyonla bir dizi subgenomik mRNA üretir ve sonunda ilgili viral proteinlere çevrilir. Viral proteinler ve genom RNA, daha sonra ER ve Golgi'de viryonlara birleştirilir. Daha sonra veziküller yoluyla taşınır ve hücreden dışarı salınır.

## **Patogenezi**

COVID-19 hastaları, SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonlarının semptomlarına benzer olan ateş, kuru öksürük, nefes darlığı, miyalji, yorgunluk, normal veya azalmış lökosit sayıları ve pnömoninin radyografik bulgularını içeren klinik belirtiler gösterir. Bu nedenle, COVID-19'un patogenezi tam olarak anlaşılmamış olsa da, SARS-CoV ve MERS-CoV'un benzer mekanizmaları, COVID-19'u tanımamızı kolaylaştırabilir için SARS-CoV-2 enfeksiyonunun patogenezi hakkında bize birçok bilgi verebilir.

SARS-CoV-2 ağırlıklı olarak solunum damlacıkları, temas ve potansiyel olarak fekal-oral yolla bulaşır. Birincil viral replikasyonun, üst solunum yolunun (burun boşluğu ve farenks) mukozal epitelinde meydana geldiği, alt solunum yolu ve gastrointestinal mukozada çoğalmanın ise hafif bir viremiye yol açtığı varsayılmaktadır. Bu noktada enfeksiyon nadiren teşhis edilir ve asemptomatik kalır. Bazı hastalar ayrıca akut karaciğer ve kalp hasarı, böbrek yetmezliği, ishal gibi birden fazla organ tutulumuna işaret eden solunum dışı semptomlar sergileyebilmektedirler. ACE2 reseptörü, burun mukozası, bronş, akciğer, kalp, özofagus, böbrek, mide, mesane ve ileumda fazla miktarda bulunmaktadır. Bu nedenle bahsi geçen organların tümü SARS-CoV-2'ye karşı savunmasızdır. Solunum sistemini hedefleyen bir virüs olarak COVID-19 enfeksiyonunun ana patogenezi, buzlu cam opasiteleri ve akut kalp hasarı insidansı ile birlikte şiddetli pnömoni ve RNAemidir. COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda önemli derecede yüksek kan sitokin ve kemokin (IL1- $\beta$ , IL1RA, IL7, IL8, IL9, IL10, temel FGF2, GCSF, GMCSF, IFN $\gamma$ , IP10, MCP1, MIP1 $\alpha$ , MIP1 $\beta$ , PDGFB, TNFa ve VEGFA) seviyeleri tespit edilmiştir.

## **Bağışıklık Sistemine Bakış**

Bağışıklık sistemi hem doğuştan gelen (hızlı, antijene özgü olmayan) hem de adaptif (daha yavaş, antijene özgü) yanıtlardan oluşur. Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, patojen girişini (örneğin deri, bağırsak epitel), antimikrobiyal peptidleri, çeşitli fagositik hücreleri ve diğer hücreleri (örneğin nötrofiller, makrofajlar, doğal alkiller hücreleri) algılayan fiziksel engellerden oluşur. Doğuştan gelen sistem, tipik olarak inflamatuvar süreçler yoluyla "kendiliğinden oluşmayan" tehditleri tanımak ve yok etmek için hızlı bir şekilde hareket eder ve ardından inflamasyonu giderir ve bu olayların neden olduğu hasarı onarır. Bununla birlikte, doğuştan gelen bağışıklık, bir patojene tekrar tekrar maruz kalındığında etkinliği veya yanıt hızını artırmaz. Doğuştan gelen tepkinin ardından, uyarlanabilir yanıt devreye girer. Uyarlanabilir yanıt, antijene özgü hücreleri, genel uyarlanabilir tepkiyi koordine eden veya viral olarak enfekte olmuş hücreleri öldüren T lenfositlerini ve enfekte edici patojene özgü antikörleri salgılamak üzere aktive edilebilen B lenfositlerini içerir. Doğuştan gelen sistemden daha yavaş yanıt verirken, adaptif sistem immünolojik "bellek" oluşturmaktan sorumludur, bu nedenle aynı patojenle tekrarlanan bir enfeksiyon, güçlü, hızlı antijene özgü yanıt üretecektir. İmmünolojik hafızanın indüksiyonu, aşılardan sonraki patojen maruziyetine karşı koruma sağlayabildiği mekanizmadır.

## **Beslenmeye Bakış**

Bu bölümde çeşitli vitamin, mineral ve probiyotiklerin bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri incelenecektir.

## **C Vitamini**

Yirminci yüzyılın başlarında C vitamini eksikliğinin skorbüt hastalığına neden olduğu tespit edilmiş. Skorbüt, erken literatürde pnömoni ile ilişkilendirilmiş, bu da skorbüt hastalığını iyileştiren faktörün pnömoni üzerinde de bir etkisi olabileceği anlamına gelmektedir. C vitamininin, potansiyel

olarak destekleyici nötrofil işlevi de dahil olmak üzere antioksidan ve enzim kofaktör aktiviteleri yoluyla bağışıklık sisteminde pleiotropik rolleri olduğu bilinmektedir.

C vitamini, bağışıklık sistemine katkıda bulunabilecek bir dizi aktiviteye sahiptir. Güçlü bir antioksidandır, dolayısıyla önemli biyomolekülleri (proteinler, lipidler, karbonhidratlar ve nükleik asitler) normal hücre metabolizması sırasında, toksinlere ve kirletici maddelere (ör. Sigara dumanı) maruz kalma yoluyla oluşan zararlardan korumaktadır. Şiddetli bir COVID-19 enfeksiyonu seyrinin ayırt edici özelliklerinden bazıları arasında akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), ikincil enfeksiyon (örneğin bakteriyel pnömoni) ve şiddetli sepsis bulunur. Yakın zamanda yayınlanan klinik araştırmalar, ARDS ve septik şok için bir yönetim stratejisinin bir parçası olarak C vitamini kullanımını araştırmıştır.

Şubat 2020 itibarıyla COVID-19 ile ilişkili pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların klinik özelliklerine bakıldığında, ARDS ve şok gibi komplikasyonlar nedeniyle %26'sının yoğun bakım ünitesine transfer edildiğini göstermektedir. ABD'de sepsisle ilişkili ARDS'li 167 hastada yürütülen ve yakın zamanda yayınlanan bir randomize kontrollü çalışmada, 4 gün boyunca ~ 15 g / gün IV C vitamini uygulamasının bu hastalarda mortaliteyi azaltabileceğini göstermiştir.

Hemila ve ark., çeşitli yüksek doz intravenöz C Vitamini infüzyonlarının (örneğin, 200 mg / kg vücut ağırlığı / gün, 4 doza bölünmüş) yoğun bakım ünitesinde kalış süresini %7,8 kısalttığını ve buna eşlik eden ölüm oranlarını düşürdüğünü göstermişlerdir.

## **D Vitamini**

D Vitamini benzersizdir. Güneş ışığına (290-315 nm'de UVB radyasyonu) maruziyet sırasında ciltte üretilen ve genellikle daha az miktarlarda gıdalardan elde edilen bir prohormondur. Orta-yüksek enlem bölgelerinde kış aylarında, güneş yüksekliği kısa gün ışığı periyodu boyunca düşük kalır ve kayda değer D vitamini sentezini desteklemek için yetersiz güneş UVB'si vardır.

D vitamini durumu, deriden veya bağırsaktan oral alımdan gelen D vitamininin hepatik hidrosilasyonu ile üretilen dolaşımdaki 25-hidroksivitamin D (25OHD) metaboliti seviyesi ile belirlenir. 25OHD konsantrasyonu düşükse (Birleşik Krallık'ta <25 nmol / L7 25OHD konsantrasyonu ve ABD'de ve diğer bazı ülkelerde 25OHD konsantrasyonu <30 nmol / L ile tanımlandığı gibi) kışın sonunda bu durum, depoların tükendiğini ve D vitamini gerektiren işlevlerin bozulabileceğini gösterir.

Geleneksel olarak D vitamini, kemik mineralizasyonu ve kalsiyum homeostazındaki etkileri ile bilinmektedir. Bununla birlikte, şimdi bağışıklığı desteklemesi ve inflamasyonu gidermesi konularını destekleyen kapsamlı kanıtlar bulunmaktadır. Bağışıklık hücreleri tarafından nükleer vitamin D reseptörlerinin (VDR) ve hidrosilaz enzimlerinin ekspresyonunun keşfi, D vitamininin bağışıklık homeostazının sürdürülmesinde ve otoimmün süreçlerin gelişiminin önlenmesindeki potansiyel rolü konusunda yeni araştırmaların yapılmasına yol açmıştır. Hücre aracılı immün yanıtların başlatılması ve sürdürülmesi için gerekli olan antijen içeren hücreler, doğrudan D vitamini ile inhibe edilebilir.

Ayrıca D vitamini, renin aktivitesini baskılayabilir. Bu da daha az anjiyotensin II oluşturarak daha az pulmoner vazokonstriksiyona neden olabilir. D vitamini, virüsün bağlanmasını destekleyen ACE2 ekspresyonunu indüklese de, COVID-19 vakalarında pulmoner vazokonstriksiyon yanıtını önler. COVID-19, D vitamininin bu şekilde davrandığı tek hastalık değildir. İnfluenzada da benzer bir mekanizma görülmektedir. İnfluenza virüsü H7N9 ayrıca yüksek bir anjiyotensin II tepkisi üretir ve akciğer hasarı, ACE2 proteininin ekspresyonu ile önlenir. Bununla birlikte, D vitamini takviyesi, grip ile ilişkili hastalıkları önler.

İnfluenza ve / veya COVID-19 riski taşıyan kişilerin enfeksiyon riskini azaltmak için, 25 (OH) D konsantrasyonlarını hızlı bir şekilde yükseltmek gereklidir. Bunun için birkaç hafta boyunca 10.000 IU / gün D3 vitamini almayı ve ardından 5000 IU / gün almayı düşünmeleri önerilir. Hedef, 25 (OH) D konsantrasyonlarını 40-60 ng / ml'nin (100-150 nmol / l) üzerine çıkarmak olmalıdır. COVID-19 ile enfekte olan kişilerin tedavisi için daha yüksek D3 vitamini dozları faydalı olabilir. Bu önerileri değerlendirmek için randomize kontrollü çalışmalar ve geniş popülasyon çalışmaları yapılmalıdır.

### **Çinko**

Çinko, beslenme açısından temel bir eser elementtir ve demirden sonra insan vücudunda en çok bulunan ikinci eser metaldir. Çinkonun insan sağlığı üzerindeki etkisi 1960'larda ilk olarak Prasad ve arkadaşları tarafından gözlemlenmiş ve açıklanmıştır.

Çinkonun antiviral ve antibakteriyel bağışıklığı modüle ettiği ve inflamatuvar yanıtı düzenlediği bilinmektedir. Klinik veriler olmamasına rağmen, bazı göstergeler, çinko (Zn) durumunun modülasyonunun COVID 19'da faydalı olabileceğini düşündürmektedir. In vitro deneyler, 'nın SARS CoV RNA polimerazının inhibisyonu yoluyla antiviral aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Bu etki, çinko iyonoforu olarak işlev gördüğü bilinen klorokinin terapötik etkinliğinin altında yatabilir. Dolaylı kanıtlar ayrıca Zn<sup>2+</sup> + 'nın, SARS CoV 2 için reseptör olduğu bilinen anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'nin (ACE2) aktivitesini azaltabileceğini gösterir. Çinko tarafından geliştirilmiş antiviral bağışıklık, interferon a üretimini yukarı regülasyonu ve antiviral aktivitesinin artırılması yoluyla da oluşabilir. Çinko, COVID 19'da sitokin fırtınasını sınırlayabilen nükleer faktör kappa b (NFκB) sinyalini ve düzenleyici T hücre fonksiyonlarının modülasyonunu inhibe eden anti inflamatuvar aktiviteye sahiptir. COVID-19 hastalarının tedavisi için şu an da var olan ilaçların denenmesi, yeni ilaç geliştirmeye bir alternatiftir. Antimalaryal ilaç klorokin (CQ) ve metaboliti hidroklorokin (HCQ), SARS-CoV-2 aracılı morbidite ve mortaliteyi sınırlamak için potansiyel adaylar olarak şu anda birkaç klinik çalışmada test edilmektedir. CQ ve HCQ (CQ / HCQ), hücre içi veziküllerde pH'ı artırarak SARS-CoV-2 replikasyonunun pH'a bağlı adımlarını inhibe eder ve konakçı hücrelere virüs partikül dağıtımına müdahale eder. Doğrudan antiviral etkilerin yanı sıra, CQ / HCQ hücre dışı çinkoyu, RNA'ya bağlı RNA polimeraz aktivitesine ve koronavirüs replikasyonuna müdahale ettiği hücre içi lizozomlara hedefler. Çinko eksikliği sıklıkla yaşlı hastalarda ve kardiyovasküler hastalığı, kronik akciğer hastalığı veya diyabeti olanlarda ortaya çıktığından, CQ / HCQ artı çinko desteğinin COVID-19 morbidite ve mortalitesini azaltmada monoterapide CQ veya HCQ'dan daha etkili olabileceği varsayılmaktadır. Bu nedenle, çinko ile kombinasyon halinde CQ / HCQ, COVID-19 klinik denemeleri için ek çalışma alanı olarak düşünülmelidir.

### **Demir**

Hem patojenlerin hem de konakçı hücrelerin aktiviteleri için demir (Fe) gereklidir. Birçok çalışma, demirin iyi bir bağışıklık işlevi için önemli bir unsur olduğunu kanıtlamaktadır. Fe metabolizması, birçok patofizyolojik süreçte antioksidanların ve oksidatif stresin dinamik etkileşimini sunar. Fe eksikliği, konakçı hücrelerin bağışıklık fonksiyonunu bozarken, Fe aşırı yüklenmesi viral mutasyonlar oluşturan oksidatif strese yol açar. Fe eksikliği, tekrarlayan akut solunum yolu enfeksiyonlarının gelişmesi için bir risk faktörüdür.

Ciddi COVID-19 pnömonisi vakaları, aşırı demir yükünün benzer klinik komplikasyonlarına sahip olduğundan, deferoxaminin COVID-19 pnömonisinin komplikasyonlarını gidermek için umut verici ve destekleyici bir tedavi olacağı görülmektedir. Deferoxamin, akut demir toksisitesi ve kronik aşırı demir yükünün yönetimi için bir panzehir olarak uygulanabilen bir şelatör ajandır. Yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalarda plazma demir seviyelerinin kontrol edilmesi, demirle

ilgili organ işlev bozukluğunu önlemeye yardımcı olacaktır. Plazmanın demir seviyeleri 500 µg / dL'den fazlaysa, hastanede yatan hastalara deferoksamin uygulaması planlanmalıdır. Deferoksaminin tercih edilen uygulama yolu, başlangıç dozu 1000 mg olan intravenöz yol ve ardından diğer 2 doz için 4 saatte bir 500 mg olmalıdır. Hastaların klinik cevabına göre, her 4 ila 12 saatte bir 500 mg'lık ek dozlar da maksimum 6000 mg / gün doza kadar uygulanabilir. Tipik deferoksamin tedavisi süresi 24 saattir. Deferoksamin fazla demiri dokulardan ve plazmadan uzaklaştırabilir ve sistemik toksisitenin tersine dönmesine neden olabilir.

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda demir şelasyon tedavisi: SARS-CoV-2, muhtemelen inflamazom aktivasyonu yoluyla, artmış IL-6, TNF-α, IL-1β, ferritin seviyeleri ve ardından olası akciğer fibrotik komplikasyonları ile karakterize hiperinflamasyonu teşvik edebilen infiltrate makrofajların uyarılmasına yol açar.

Artan ferritin üretimi, yeterli demir depolanmasına izin verir ve patojeni demirden mahrum bırakır. Hücredeki labil demir, doku hasarını ve fibrozu daha da teşvik eden reaktif oksijen türlerinin oluşumuna katkıda bulunur. Demir, retiküloendotelyal makrofajlarda birikir ve CD163'ün artması, makrofaj aktivasyonunun belirteçidir. Demir şelasyon tedavisi bu adımları kesintiye uğratabilir. (a) Deferoksamin (DFO), otofajiyi indükleyerek lizozomlarda ferritin bozunmasını teşvik ettiği için ferritin üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir. Hem deferiprone hem deferasiroks, proteazomlar tarafından ferritin bozunmasından önce ferritinden ekstrakte edilen sitozolik demiri ve demiri şelatlaştırabilir. (b) DFO, aktive edilmiş T hücrelerinde hücre yüzeyinde IFN-γR2 ekspresyonunun yukarı regülasyonunu indükleyebilir ve böylece SARS-CoV-2 enfeksiyonuna T hücresi yanıtını geri yükleyebilir. (c) Deferasiroks ve DFO, fibrozu engelleyerek serbest radikallerin üretimini, makrofaj doku infiltrasyonunu azaltır ve IL-6 seviyelerinde dikkate değer bir düşüşe neden olur.

## **Bakır**

Bakır (Cu) insanlar için önemli bir eser elementtir. Cu, T hücrelerinin, B hücrelerinin, nötrofillerin, doğal öldürücü hücrelerin ve makrofajların işlevlerinde rol oynar. Bu hücreler enfeksiyöz mikroorganizmaların öldürülmesi, hücre aracılı bağışıklık ve spesifik antikorların üretilmesinde rol oynar. İnsanlarda Cu eksikliği semptomları arasında beyaz kan hücrelerinde eksiklikler, kemik ve bağ dokusu anormallikleri ile bağışıklık reaksiyonları bulunur.

Bakırın virüslere karşı potansiyel etki mekanizması literatürde açıklanmıştır. Bu etkiler genellikle konsantrasyona ve zamana bağlıdır. Bakırın etki ettiği başlıca üç mekanizma vardır: (A) virüs zarlarına ve "zarflara" zarar verir. Virüslerin DNA veya RNA'sını yok edebilir, (B) virüsü öldürebilen reaktif oksijen türleri (ROS) üretir ve (C) virüs için önemli işlevleri yerine getiren proteinlere müdahale edebilir. Bakır, bağışıklık sisteminin inflamasyon tepkisinde de rol oynayabilir. Yapılan bir çalışmada denekler inflamatuvar koşullarda hastalık aktivitesi ile ilişkili daha yüksek ortalama serum bakır konsantrasyonları sergilemişlerdir. Ayrıca, adjuvanla indüklenen artritte inflamatuvar süreç sırasında sıçanlarda karaciğer bakır seviyeleri artmıştır. Başka bir çalışma, yüksek IL-6 seviyelerinin, kandaki ana bakır taşıyan protein olan seruloplazmin seviyelerinin artmasına neden olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, bakır düzeylerindeki artış, vücudun inflamasyonla savaşmak için verdiği fizyolojik reaksiyonla ilişkili olabilir.

## **Probiyotikler**

Probiyotikler, gerek diyet gerekse ilaç şeklinde yeterli miktarda tüketildiğinde sağlığı geliştirici faydaları olan canlı organizmalar olarak tanımlanmaktadır. Lactobacillus bakteri türleri, gastrointestinal bozuklukların tedavisinde hayati bir rol oynar. Bu türlerin antibakteriyel ve antiviral özelliklere sahip oldukları bilinmektedir. Plantarisin, laktik asit, asetik asit ve gama-aminobütirik asit gibi çeşitli Lactobacillus plantarum secretes metabolitleri, antiviral bağışıklığı artırabilir.

Son yıllarda probiyotik suşları, solunum yolu enfeksiyonlarını önlemede ve savaşmada giderek daha güçlü bir müttefik olarak kabul edilmektedir. Probiyotik bakterilerle yapılan tedavilerin hem üst hem de alt solunum yolu enfeksiyonlarını azalttığı gösterilmiştir. Probiyotik *Lactobacillus* bakterileri aynı zamanda hem insanlarda hem de hayvanlarda solunum yolu enfeksiyonlarıyla savaşmak veya önlemek için antiviral ajan olarak kullanılmıştır. Örnek olarak, fermente edilmiş Japon besinlerinden izole edilen *Lactobacillus plantarum* YU, *in vitro* olarak çok yüksek interlökin-12 indükleyici aktivite göstermiş ve fare periton makrofajlarındaki aktiviteyi indüklemiştir. Probiyotik suş, farelerde Th1 immün tepkilerinin aktivasyonu yoluyla antijene özgü İmmünoglobulin E üretimini bastırmış ve *in vitro* olarak doğal öldürücü hücre aktivitesini ve IgA üretimini artırarak, *in vivo* influenza A virüsü enfeksiyonuna karşı koruyucu bir etkisi olduğu kanıtlanmıştır. Bazı araştırmacılar, ACE inhibitörlerinin pulmoner inflamasyonu azaltarak Covid-19 hastalarına fayda sağlayabileceğini öne sürerken, diğerleri ise ACE inhibitörlerinin ACE2 seviyelerini düzenleyerek viral girişi artırabileceğini iddia etmiştir. Birçok probiyotik özellikle *Lactobacillus*ların, ACE inhibitör etkiye sahip peptidleri üretebildiği bildirilmiştir

İki klinik çalışmada, probiyotiklerin uygulanması IL-6, C-reaktif proteininde azalma ile sonuçlanırken, multipl skleroz hastalarının serumlarında IL-10 seviyeleri artmıştır. Bir klinik çalışma, probiyotik uygulamasının kolit hastalarında 6-8 haftalık tedaviden sonra hem gastrointestinal hem de nongastrointestinal durumlarda sistemik pro-inflamatuar biyobelirteçleri azalttığını göstermiştir. Bebeklerden alınan sekiz *Lactobacillus* suşunun fonksiyonel özellikleri, probiyotik potansiyelin yanı sıra asidik pH ve safra tuzlarına direnme yeteneği göstermiştir. Bu izolat, çeşitli *Lactobacillus* türlerini içermektedir: *L. reuteri* 3M02 ve 3M03, *L. gasseri* 4M13, 4R22, 5R01, 5R02 ve 5R13 ve *L. rhamnosus* 4B15. Bu suşlar anti-oksidasyon,  $\alpha$  - glukozidaz aktivitesinin inhibisyonu, kolesterol- düşürücü ve anti-enflamatuar aktiviteye sahiptirler. Özellikle, iki *L. rhamnosus* suşu, 4B15 (4B15) ve *L. gasseri* 4M13 (4M13), diğer suşlara göre önemli ölçüde daha yüksek anti-oksidasyon,  $\alpha$  - glukozidaz aktivitesi ve kolesterol düşürme inhibisyonu ve nitrik oksit üretiminde daha fazla inhibisyon göstermiştir. Dahası, yukarıda bahsedilen suşlar TNF  $\alpha$ , IL - 6 ve IL - 1 $\beta$  gibi inflammatuar mediyatörlerin salınımını önemli ölçüde inhibe etti, ancak LPS ile uyarılan RAW 264.7 makrofajlarında IL - 10'u artırmıştır. Solunum yolu hastalıklarında probiyotiklerin etkisi ile ilgili olarak, iki randomize kontrollü çalışma, probiyotikler (*Lactobacillus rhamnosus* GG, canlı *Bacillus subtilis* ve *Enterococcus faecalis*) verilen mekanik ventilasyondaki kritik hastalarda plaseboya kıyasla ventilatörle ilişkili pnömoninin önemli ölçüde daha az olduğunu göstermiştir. Buna göre, COVID-19 ile ilişkili pnömoninin de aynı şekilde hafifletilebileceği düşünülmektedir.

### 3. SONUÇ

COVID-19'un hızla yayılması göz önüne alındığında, bilim adamları potansiyel aşılarda, antiviral ilaçlar veya diğer olası çözümleri bulmak için zamana karşı yarışmaktadırlar. Viral solunum bozukluğu olanlar için immünonütrisyon ve uygulamalarına daha fazla yatırım yapılması gerekmektedir. C ve D vitaminleri, çinko, demir, bakır ve probiyotik takviyelerinin nispeten düşük maliyetleri göz önüne alındığında, bu uygun bir yaklaşım olabilir. C vitamini ARDS ve septik şok tedavisinde etkilidir. Hücre aracılı immün yanıtların başlatılması ve sürdürülmesi için gerekli olan antijen içeren hücreler, doğrudan D vitamini ile inhibe edilebilir. Çinkonun antiviral ve antibakteriyel bağışıklığı modüle ettiği ve inflammatuar yanıtı düzenlediği bilinmektedir. Demir eksikliği tekrarlayan akut solunum yolu enfeksiyonları gelişmesi için, bir risk faktörüdür. Bakır, virüs zarlarına ve "zarflara" zarar verir ve virüslerin DNA veya RNA'sını yok edebilir. Probiyotik bakterilerle tedavilerin hem üst hem de alt solunum yolu enfeksiyonlarını azalttığı gösterilmiştir. Doğrulanması gereken, onları en yararlı hale getirmek için alınması gereken dozajlar, süreler ve farklı mikro besin kombinasyonlarının enfeksiyonla mücadelede etkili olup olmayacağıdır. Bunları anlamak için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.



## KAYNAKÇA

Adams, K. K., Baker, W. L., & Sobieraj, D. M. (2020). Myth busters: Dietary supplements and COVID-19. *Annals of Pharmacotherapy*, 54(8), 1-7. <https://doi.org/10.1177/1060028020928052>

Akour, A. (2020). Probiotics and COVID-19: Is there any link? *Letters in Applied Microbiology*, 71(3), 229-234. <https://doi.org/10.1111/lam.13334>

Andreou, A., Trantza, S., Filippou, D., Sipsas, N., Tsiodras, S. (2020). COVID-19: The potential role of copper and N-acetylcysteine (NAC) in a combination of candidate antiviral treatments against SARS-CoV-2. *International Journal of Experimental and Clinical Pathophysiology and Drug Research in Vivo*, 34(3), 1567-1588. doi: 10.21873/invivo.11946

Anwar, F., Altayb, H.N., Al-Abbasi, F.A., Al-Malki, A.L., Kamal, M.A., Kumar, V. (2020). Antiviral effects of probiotic metabolites on COVID-19. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-11 <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1775123>

Bottari, B., Castellone, V., & Neviani, E. (2020). Probiotics and Covid-19. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 1-7. <https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1807475>

Calder, P.C. (2020). Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*, doi:10.1136/bmjnph-2020-000085

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), 1181. <https://doi.org/10.3390/nu12041181>

Carr, A., Maggini, S. (2017). Vitamin C and immune function. *Nutrients*, 9(11), 1211. <https://doi.org/10.3390/nu9111211>

Carr, A.C. (2020). A new clinical trial to test high-dose vitamin C in patients with COVID-19. *Critical Care*, 24:133 (letter).

Cascella, M., Rajnik, M., Cuomo, A., et al. (2020). Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19), *StatPearls [Internet]*, Treasure Island (FL).

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, 1-2. doi: 10.1016/j.medidd.2020.100028

Derbyshire, E., & Delange, J. (2020). COVID-19: Is there a role for immunonutrition, particularly in the over 65s? *BMJ Nutrition, Prevention & Health*, 0, 1-6. doi: 10.1136/bmjnph-2020-000071

Derwand, R., Scholzb, M. (2020). Does zinc supplementation enhance the clinical efficacy of chloroquine/hydroxychloroquine to win today's battle against COVID-19? *Medical Hypotheses*, 142, 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109815>

Farag, H.A.M, Baqi, H.R., Hussein, Y.T., Shareef, O.H., Qadir, El Afifi, A., El Bilbeisi, A.H. (2020). The role of nutrients in supporting the immune system against viral infection; Newly emerged coronavirus (COVID-19): A Narrative Review. *Kurdistan Journal of Applied Research (KJAR) Special Issue of Coronavirus(COVID-19)*, 5(3), 85-96. <http://doi.org/10.24017/kja>

François, L.M., Nagessa, W.B., Victor B.M., et al. (2020). Coronavirus and nutrition: an approach for boosting immune system-a review. *European Journal of Nutrition & Food Safety*, 12(9): 72-86.

- Fung, T.S., Liu, D.X. (2019). Human coronavirus: Host-pathogen interaction. *Annual Review of Microbiology*, 73, 529-557. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-020518-115759>
- Gallagher, T.M., Buchmeier, M.J. (2001). Coronavirus spike proteins in viral entry and pathogenesis. *Virology*, 279(2): 371-374.
- Gammoh, N.Z., Rink, L. (2017). Zinc in infection and inflammation. *Nutrients*, 9(6), 624. <https://doi.org/10.3390/nu9060624>
- Ghasemiyeh, P., Mohammadi-Samani, S. 2020 Iron Chelating Agents: Promising Supportive Therapies in Severe Cases of COVID-19? *Trends in Pharmaceutical Sciences*, 6(2), 65-66. Letter to The Editor
- Grant, W.B., Lahore, H., McDonnell, S.L., Baggerly, C.A., French, C.B., Aliano, J.L., Bhattoa, H.P. (2020). Evidence that Vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*, 12, 988. <https://doi.org/10.3390/nu12040988>
- Hao, S., Yan, R., Zhang, S., Lian, J., Huan Cai, Zhang, X., Zheng, L., et al. (2020). Interferon- $\alpha$ 2b spray inhalation did not shorten virus shedding time of SARS-CoV-2 in hospitalized patients: A preliminary matched case-control study. *Biomedical & Biotechnology*, 21(5), 343-360.
- He, F., Deng, Y., & Li, W. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): What we know? *Journal of Medical Virology*, 92, 719–725. doi:10.1002/jmv.25766
- Hemilä, H. (2017). Vitamin C and infections. *Nutrients*, 9, 339. <https://doi.org/10.3390/nu9040339>
- Hughes, D.A., Norton, R. (2009). Vitamin D and respiratory health. *Clinical & Experimental Immunology*, 158, 20. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.04001.x>
- Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., Zhang, W., Duan, G. (2020). Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses*, 12(4), 372. <https://doi.org/10.3390/v12040372>
- Kumar, D., Gupta, P., Banerjee, D. (2020) Letter: does vitamin D have a potential role against COVID-19? *Aliment Pharmacology Therapy*, 2020 May 20: 10.1111/apt.15801.
- Lanham-New, S.A., Webb, A.R., Cashman, K.D., et al. (2020). Vitamin D and SARS-CoV-2 virus/COVID-19 disease. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*, 0, 1-5.
- Li, X., Geng, M., Peng, Y., Meng, L., Lu, S. (2020). Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 10(2), 102-108.
- Liugan, M., Carr, A.C. (2019). Vitamin C and neutrophil function: Findings from randomized controlled trials. *Nutrients*, 11, 2102. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>
- Perricone, C., Bartoloni, E., Bursi, R., Cafaro, G., Guidelli, G.M., Shoenfeld, Y., Gerli, R. (2020). COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: The role of iron depletion therapy. *Immunologic Research*, 68, 213-224.
- Pimentel, R.F.W., Mercês, M.C., Silva, D.A., et al. (2020). The role of oral supplementation with immunonutrients in the inflammatory response in patients with COVID-19. *Research, Society and Development*, 9(9), 1-23.
- Rahaa, S., Mallick, R., Basak, S., Duttaroy, A.K. (2020). Is copper beneficial for COVID-19 patients? *Medical Hypotheses*, 142, 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109814>



Rothan, H.A., Byrareddy, S.N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*, 109, 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>

Shereen, M.A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., Siddique, R. (2020). COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*, 24, 91-98. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>

Skalny, A.V., Rink, L., Ajsuvakova, O.P., Aschner, M., Gritsenko, V.A., Alekseenko, S.I., et al. (2020). Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID 19 (Review), 46(1), 17-26. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4575>

Sohrabi, C., Alsafi, Z., O'Neill, N., Khan, M., Kerwan, A., Al-Jabir, A., Agha, R. (2020). World Health Organization declares Global Emergency: A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19). *International Journal of Surgery*, 76, 71-76. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.02.034>

Zhu, N., Zhang, D.Y., Wang W.L., et al. (2019). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *The New England Journal of Medicine*, 382(8), 727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017