

COVID-19 TEDAVİ BELİRLEYİCİLERİ

EDİTÖR

Doç. Dr. Nilgün ULUTAŞDEMİR

YAZARLAR

Prof. Dr. Aliye ÖZENOĞLU

Doç. Dr. Abdulkadir YEKTAŞ

Dr. Öğr. Üyesi Arzu AY

Dr. Öğr. Üyesi Nevra ALKANLI

Arş. Gör. Ayşe ŞİMŞEK

Arş. Gör. Büşra DEMİRER

Arş. Gör. Musa GÜNEŞ

Uz. Suleyman Serdar ALKANLI

Stajyer Dyt. Gizem GÜLBAHAR

COVID-19 TEDAVİ BELİRLEYİCİLERİ

EDİTÖR

Doç. Dr. Nilgün ULUTAŞDEMİR

YAZARLAR

Prof. Dr. Aliye ÖZENOĞLU

Doç. Dr. Abdulkadir YEKTAŞ

Dr. Öğr. Üyesi Arzu AY

Dr. Öğr. Üyesi Nevra ALKANLI

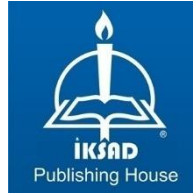
Arş. Gör. Ayşe ŞİMŞEK

Arş. Gör. Büşra DEMİRER

Arş. Gör. Musa GÜNEŞ

Uz. Suleyman Serdar ALKANLI

Stajyer Dyt. Gizem GÜLBAHAR



Copyright © 2020 by iksad publishing house
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced,
distributed or transmitted in any form or by
any means, including photocopying, recording or other electronic or
mechanical methods, without the prior written permission of the publisher,
except in the case of
brief quotations embodied in critical reviews and certain other
noncommercial uses permitted by copyright law. Institution of Economic
Development and Social
Researches Publications®
(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)
TURKEY TR: +90 342 606 06 75
USA: +1 631 685 0 853
E mail: iksadyayinevi@gmail.com
www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.
Iksad Publications – 2020©

ISBN: 978-625-7897-86-0
Cover Design: İbrahim KAYA
August / 2020
Ankara / Turkey
Size = 16 x 24 cm

İÇİNDEKİLER

EDİTÖRDEN

ÖNSÖZ

Doç. Dr. Nilgün ULUTAŞDEMİR.....1

BÖLÜM 1

SARS COV 2 VİRÜSÜNÜN NEDEN OLDUĞU COVID 19 HASTALIĞINDA GELİŞEN STOKİN FIRTINASININ İMMÜN MEKANİZMASI VE TEDAVİSİ

Doç. Dr. Abdulkadir YEKTAŞ 5

BÖLÜM 2

COVID-19 PANDEMİSİNDE FİZİKSEL VE MENTAL SAĞLIĞIN KORUNMASINDA BESLENME VE MİKROBESİNLER

Prof. Dr. Aliye ÖZENOĞLU &Stajyer Diyetisyen Gizem GÜLBAHAR35

BÖLÜM 3

COVID-19 ÖZELİNDE İMMÜN SİSTEMİ GÜÇLENDİRİCİ BESLENME VE FİZİKSEL AKTİVİTE STRATEJİLERİ

Arş. Gör. Musa GÜNEŞ

Arş. Gör. Büşra DEMİRER

Arş. Gör. Ayşe ŞİMŞEK.....125

BÖLÜM 4

SARS-CoV-2 (COVID-19) İLE İLİŞKİLİ İDİYOPATİK İTERSTİSYEL PNÖMONİ HASTALIĞI GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN PROİNFLAMATUAR SİTOKİN İTERLÖKİN-18 GEN VARYASYONLARININ İNCELENMESİ

Dr. Öğr. Üyesi Nevra ALKANLI

Dr. Öğr. Üyesi Arzu AY

Uzman Suleyman Serdar ALKANLI 159

ÖNSÖZ

“COVID-19 TEDAVİ BELİRLEYİCİLERİ” adındaki bu eser, ülkemizi her yönüyle etkilemiş yeni tip koronavirüs SARS-COV-2 (COVID-19)’a yönelik yazılmış çalışmalardan meydana gelmektedir. COVID-19 İlk kez Aralık 2019’da Çin’in Hubei eyaleti Wuhan kentinde, canlı hayvan pazarı olarak nitelendirilen Huanan Deniz Ürünleri ve Canlı Hayvan Toptan Satış Pazarı’ndan çıktığı düşünülen bir hastalık kısa bir süre içinde tüm dünyada küresel bir pandemi haline gelen COVID-19 sadece tıbbi değil, sosyal, mesleki, politik, ekonomik, etik ve ahlâki olumsuz sonuçlara sebebiyet vermiştir. COVID-19 virüsü, SARS-CoV ve MERS-CoV’unda içine bulunduğu beta-koronavirüs ailesi içinde yer alan bir virüs türü olup, 2019 yılında ortaya çıkıp kısa zaman içerisinde hızla tüm dünyayı etkisine almış ve durum küresel bir salgın yani “pandemi” olarak ilan edilmiştir. Başlıca solunum yolu enfeksiyonuna neden olan bu virüs bireylerin sadece fiziksel sağlığını tehdit etmekte kalmayıp aynı zamanda ruhsal sağlık üzerinde de hem akut hem de uzun vadeli etkiler ortaya çıkarabilmektedir. Bu eserde, COVID-19 alanında yazılmış çalışmalara yer verilmiştir.

Bu bağlamda, ilk bölümde Yektaş, COVID-19 virüsünün neden olduğu ve hastalığında gelişen stokin fırtınasının immün mekanizması ve tedavisini irdelemiştir. İmmün anormalliğin COVID-19 enfeksiyonunun patojeneziyle ilişkili olduğunu, özellikle sitokin fırtınasında enfeksiyona yanıtta aşırı ve kontrol edilemez sitokin

retimi olduğunu ve hastalığın ilerlemesinde bu sitokinlerin önemli rol oynadığını açıklamıştır.

İkinci bölümde ise zenoğlu ve Gülbahar, COVID-19 pandemisinde fiziksel ve mental sağlığın korunmasında beslenme ve mikroblesinleri çalışmıştır. Pandemi sürecinde de beslenmenin düzenlenmesinin fiziksel ve mental sağlığın korunmasında önemli bir yaklaşım olacağını, COVID-19 salgınından korunma önlemleri kapsamında uygulanan karantinanın bir yandan da bağışıklığı zayıflatması beklenen bir sonuç olduğunu ve bağışıklığın güçlenmesini sağlayacak bir beslenme tarzı ile hayatta kalmayı sürdürebilmenin önemini vurgulamıştır.

nc bölümde Güneş, Demirer ve şimşek, COVID-19 özelinde immün sistemi güçlendirici beslenme ve fiziksel aktivite stratejilerini analiz etmişlerdir. Çeşitli egzersiz modalitelerinin de immün sistem üzerinde önemli etkileri bulunduğunu, orta ve şiddetli yoğunluktaki egzersizlerin immün sistem üzerine olumlu etkileri olduğunu ve bu sebeplerle bireysel metabolik parametrelere uygun beslenme ve fiziksel aktivite stratejileri ile immün sistemin güçlendirilmesi ve COVID-19 pandemi sürecinde önem arz ettiğini ifade etmişlerdir.

Dördüncü bölümde ise Alkanlı, Ay ve Alkanlı, COVID-19 ile ilişkili idiyopatik interstisyel pnömoni hastalığı gelişiminde rol oynayan proinflamatuvar sitokin interlökin-18 gen varyasyonlarını incelenmiştir. alışmalarında idiyopatik interstisyel pnömoni gelişiminde etkili olabilecek genetik varyasyonlar gibi bazı biyobelirteçlerin

belirlenebilmesi, yeni tedavi yöntemlerinin ve hastalıkla ilgili ilaçların geliştirilebilmesi için son derece önemli olduğunu vurgulamışlardır. Eserin hazırlanmasında emeği geçen İKSAD Genel Başkanı Sayın Mustafa Latif Emek'e, Başdanışman ve Yayın Grubu Başkanı Sayın Sefa Salih Bildirici'ye, Yayın Grubu Tasarımcısı Sayın İbrahim Kaya'ya böyle kıymetli bir eseri bilimsel literatüre kazandıkları için teşekkür ederim.

Doç. Dr. Nilgün ULUTAŞDEMİR

Gümüşhane, Ağustos 2020

BÖLÜM 1

SARS COV 2 VİRÜSÜNÜN NEDEN OLDUĞU COVID 19 HASTALIĞINDA GELİŞEN STOKİN FIRTINASININ İMMÜN MEKANİZMASI VE TEDAVİSİ

Doç. Dr. Abdulkadir YEKTAŞ¹

¹ TC SBÜ. Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Yoğun Bakım Ünitesi, Diyarbakır, Türkiye, akyektas@hotmail.com

GİRİŞ

Koronavirüsler epidemik yayılım için potansiyel olarak görüldüğü esnada, 2002 deki SARS patlaması altında, hafif solunum ve gastrointestinal sistem hastalıkları için temel neden olarak bilinirdi (Song, 2019). Geçmiş 20 yıldan daha fazla zamandır 3 yeni koronavirüs, SARS-Cov, MERS-Cov ve SARS-Cov-2 doğal olarak var olan tür bariyerini geçerek insanda yüksek vaka ölüm oranıyla karakterize anlamlı bir patlamaya neden oldu (Drosten, 2003, Wu, 2020, Zaki, 2012). Şu anda Dünya yüzeyindeki insanların yüz binlercesinin ölümüne ve milyonlarcasının enfekte olmasına neden olmuş durumdadır. SARS-Cov 2 daha önce insan ve hayvanlardan izole edilmemiş yeni bir koronavirüs suşudur. Koronavirüsler 4 alt grup içeren geniş bir ailedir ve bu aileler alfa, beta, gama, delta diye isimlendirilirler. SARS-Cov 2 Çinde SARS-koronavirüs ve MERS koronavirüse göre daha düşük bir olgu fetalite hızına (%4) sahiptir. Buna rağmen Covid-19 Çinde SARS ve MERS koronavirüs vakalarının toplamından daha fazla ölüme neden olmuştur (21). Hastaneye kabulden sonra bu hastaların %20 si ciddi hastalık ve Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ne ihtiyaç duyarlar (Yao, 2020).

İmmün anormallik Yeni tip koronavirüs Covid-19 enfeksiyonunun patojeneziyle ilişkilidir (Geng, 2020, Wang, 2018). Özellikle sitokin fırtınasında enfeksiyona yanıtta aşırı ve kontrol edilemez sitokin üretimi vardır (Geng, 2020, Wang, 2018). Hastalığın ilerlemesinde bu sitokinler önemli rol oynar (Geng, 2020). İnterlökin 6 sitokin fırtınasının çekirdeği olarak işlev görür, IL-6 sadece diğer sitokinlerin

salınımını uyararak sitokin fırtınasını arttırmakla kalmaz aynı zamanda damardan doku aralığına sıvı sızıntısını artırarak intertisyel ödeme yol açabilir (Geng, 2020, Wang, 2018). IL-6 bu hastaların %52 sinde yükselir (Lawless, 2015). Sitokin fırtınası gelişen hastaların %50 sinde de ARDS gelişir (Geng, 2020, Lawless, 2015, Wang, 2018). Sitokin fırtınası sendromunun organ ve dokular üzerine yıkıcı etkilerinde, hastalardaki sistemik inflamasyon ve kontrol edilemeyen ölümlerle sonuçlanmasında, ailesel HLH lı hastalarda gen ilişkili mutasyonlar (PRF1, UNC13D, STX1, STXP2, LYST, XIAP ve diğer genler) rol alır (Lawless, 2015). Bu sendrom genellikle ateş, güçsüzlük, hipoksemi ve hipotansiyonla alevlenir ve ciddi vakalarda fetal olabilir (Wang, 2018). Kortikosteroidler, intravenöz immünglobulinler, sitokin blokajı (tacilimuzab, anakinra) ve Janus kinases (JAK) inhibisyonu bu durumda kullanılabilir (Geng, 2020, Wang, 2018).

1.SARS COV 2 VİRÜSÜNÜN İMMÜN MEKANİZMALARI

1.1.Virüs Yapısı, Konakçı Yapısı ve Virüsün Hücreye Giriş Mekanizması

Koronavirüsler geniş bir konakçı kitlesiyle yüksek derecede yaygın bir hayvan patojenidir. Koronavirüs türlerinden 1000 den fazlası bilinir (Drexler, 2014, Drexler, 2010). Son zamanlarda 7 Koronavirüs türü insan patojenezi olarak tanınmlanmıştır (Song, 2019). Koronavirüs familyası koronavirüs ve torovirüs olmak üzere 2 altfamilyaya bölünmüştür. Koronavirüsler alfa ve beta koronavirüs cinslerini içerir. Beta koronavirüsler sadece memelileri infekte ederken alfa cinsleri

hem memeli hem de kuşları infekte ederler. İnsan Coronavirüs türü E229 ve NL63 insanda patojen olan alfa, OC43 ve HKU 1 ve tüm yeni Coronavirüs türleri (SARS-Cov 2 dahil) beta koronavirüstür. Torovirüslerin insanda hastalık yaptığı bilinmemektedir.

Koronavirüsler geniş zarflı, tek zincirli, segmentsiz, yaklaşık 30 kilobaz uzunlukta pozitif duyarlı RNA genomuna sahiptir ve bu bilinen RNA virüslerinin en büyüğüdür (Fehr, 2015). RNA virüsü olan Coronavirüs türleri homolog ve homolog olmayan rekombinasyon ve mutasyonla kolayca evrimleşir ve konakçı çeşitliliğini genişleterek türler arası bariyer geçişini kolaylaştırır. Geniş hayvan rezervuarları, özellikle yarasalar arasında Coronavirüs türleri genetik rekombinasyon ve plastisiteleri sonucunda konağa geçişte yüksek derecede efektif hale gelmektedir, bazı zamanlar birbirine uzak taksonomiler arasında da geçişler olmaktadır (Anthony, 2017, Johnson, 2015).

Tüm Coronavirüs türleri hayvanlarda bulunur. Yeni koronavirüsler SARS-Cov, MERS-Cov ve SRS-Cov 2 patojenik potansiyelleri etkilenerak zayıf derecede insanlara adaptedir (Anthony, 2017, Corman, 2015, Drexler, 2014, Fehr, 2015, Johnson, 2015). Yeni koronavirüslerin hayvan Coronavirüs türlerine genetik yakınlığı MERS de gözlemlendiği gibi rekombinasyon olaylarıyla türler arası geçişe izin verebilir (Sabir, 2016). MERS Cov, SARS Cov ve SARS cov 2 nin doğal rezervuarları yarasalardır. Muhtemel ara konakçılar ise MERSde tek hörgüçlü deve, SARS da maskeli palmye misk kedisi ve SARS Cov 2 de pangolindir (Ge, 2013).

Koronavirüsler küreseldir. En göze çarpan özellikleri spike olarak sunulan virüs yüzeyindeki çivi başı şeklindeki görünümüdür. Virüs membranı 4 yapısal komponent içerir Spikes (S), envelope (E), Membran (M) ve Nükleokapid (N) proteindir (Resim 1). SARS Cov ve SARS Cov 2 için S protein konaktaki yerleşim ve patojenite için primer belirleyicidir. S proteinler nötralizan antikorlar için ana hedeftir ve bu nedenle immünolojik cevap ve aşı çalışmaları açısından büyük bir ilgi duyulur. S yapısı S-glikoproteininin eş zinciri tarafından şekillendirilir bu iki subünitin her birinde bulunur reseptör tanınması S1 formunun bu parçası aracılığıyla olur S2 yüksek derecede korunur viral membrandaki proteinin dayanak noktasıdır ve virüs füzyonunu kolaylaştırır. S içeriğinde bir hipervariabl loop bulunur ve büyüklük ve sıra açısından koronavirüsler arasında büyük değişiklikler gösterir. Virüs girişi S proteininin 2 yerleşiminde proteolizis gerektirir virüs bunun için konakçı proteazlarını kullanır sonuçta S proteinde irreversible şekilsel değişiklik meydana gelir. İnsanda bazı anti SARS Cov antikorları reseptöre bağlanmayı taklit eder böylece antijen antikor etkileşimi üzerine şekilsel S protein değişimini modellendirir. SARS Cov 2 nin reseptör bağlanma bölgelerinin aminoasid dizisi %74 homologdur. SARS Cov ve SARS Cov2 virüsleri içinde benzer hatta aynı hücreye giriş mekanizmaları vardır. SARS Cov ve SARS Cov2 her ikisi de NL 63 yapısal proteini ile konakçı reseptörü olarak ACE2 yi kullanır MERS ise dipeptilpeptidaz 4 ü kullanır. Her iki reseptör de memeliler arasında yüksek derecede korunan transmembran ekzo enzimlerdir, bu nedenle türler arası geçiş kolaylaşır. Fakat başarılı

bağlanma ve füzyon için kendi başına enzim aktivitesi gerekli değildir.

ACE 2 ye SARS Cov 2 nin S proteininin bağlanma afinitesi yüksektir. S proteinin korunmuş şekli ve yüksek bölümleri SARS Cov 2 ve SARS Cov arasında invitro durumda iki virüsün çapraz nötralizasyonuna bazı düzeyler için geçiş izini verdiği görülür.

Konak hücre yüzeyleri üzerindeki siyalik asit rezüdüleriyle etkileşime izin vererek hemaglütünün esteraz hemaglütünün rezidülerine bağlanmayı artırır. Beta koronavirüslerin özelliği hücre yüzeylerindeki siyalik aside bağlanan yine yapısal bir protein olan hemaglütünün esteraz dır. Bu yeni insan Coronavirüs türlerinde konak hücre yüzeyine saldırı ve bağlanma kabiliyetini artırır ve bir virülan faktör oluşturabilir.

1.2. Enfeksiyon ve İmmüitenin Mekanizmaları

SARS Cov 2 hakkındaki veriler hala belirsizken SARS Cov ve MERS Cov ile daha önceki paralellikler ve bu bilgilerden çıkarımlar SARS Cov 2 de konakçının immün yanıtındaki kaçakların nasıl olduğunu anlamamıza yardım eder. SARS Cov 2 RNA dizilimi yaklaşık %80 SARS Cov ve %50 MERS Cov la benzerdir. Özellikle konak hücre reseptörlerine bağlanan viral S protein diğer koronavirüslerle yakın bir şekilde ilişkili olarak SARS Cov dan 20-30 aminoasit daha uzundur. Bu yüzden mümkün ve muhtemelen SARS Cov 2 diğer koronavirüslerle benzer bir immün kaçış stratejisi kullanıyor olabilir

fakat henüz keşfedilmemiş ek mekanizmalarda SARS Cov 2 tarafından kullanılıyor olabilir.

SARS Cov ve SARS Cov 2 her ikisi de ACE2 konak hücre reseptörlerini infeksiyonu pekiştirmek için kullanır. ACE 2 vücuttaki aşağı yukarı bütün organlarda üretilir. ACE 2 reseptörlerinin insanda virüsün muhtemel giriş kapısı olan sürfaktan üreten tip 2 alveoler hücrelerde ve havayolunun silialı goblet hücrelerinde yüksek miktarda üretildiği görülür. Yüksek ACE 2 reseptör üretimi intestinal epitelyumda da görülür. Dahası ACE 2 reseptörleri bazı insanlarda kardiyovasküler komplikasyonları açıklayacak kardiak hücreler ve vasküler endotelde de üretilir. SARS Cov da monosit/makrofaj ve T lenfositleri içeren immün hücrelerin infeksiyonu görülür. SARS Cov 2 nin bu hücre tiplerinde yapabildiklerinin genişliği ve bunların olup olmadığı açık değildir. Monosit ve makrofajlarda daha düşük seviyelerde bağışıklık sistemine SARS Cov 2 virüsünün girişini ACE2 reseptörleri sağlayabilir. Fakat diğer reseptörler ve virüs içeren immün komplekslerin fagositozisi de bunda rol alıyor olabilir (Resim 2).

Konakçı cevabı ve viral enfeksiyonlardan temizlenme büyük oranda Tip 1 interferon üretimine bağlıdır. Tip 1 interferon ekspresyonu ve hücre cevabına sinyal regülasyonunun azalması ve bir antiviral duruma hücrenin tekrar programlanması sırasıyla enfeksiyon kontrolünün sağlanması ve patojenin temizlenmesine neden olur. İlk adımda viral RNA gibi virüs kaynaklı pattern associated molecules (PAMPs) yoluyla immün hücreler viral enfeksiyonu algılar. Bunlar immün hücreler üzerindeki veya içindeki pattern recognition

resptörlere (PRRs) bağlanarak aktive eder ve sonuçta immün hücreler aktive olur. SARS Cov, SARS Cov 2 ve MERS gibi RNA virüsleri, toll-like reseptör (TLR-3 ve 7) ve/veya retinoik asit inducible gene I (RIG-1) ve melanoma differentiation-associated protein 5 (MDA 5) olarak adlandırılan stoplazmik RNA algılayıcıları kapsayan endozomal RNA PRRs ler tarafından tanınır. Genellikle TLR 3/7 aktivasyonu sonucunda transkription faktör NF_{KB} ve IRF3 ün nükleer translokasyonu meydana gelirken RIG-1/MDA-5 aktivasyonu ise IRF-3 ün aktivasyonu ile sonuçlanır. Sırasıyla bu tetiklemeler T1INF (IRG-3 yoluyla) ve diğer doğal pro-inflamatuar sitokinlerin (NF_{KB} yoluyla IL-1, IL-6, TNF-alfa) üretimini artırır. Bu bağlamda T1INF ve diğer doğal pro-inflamatuar sitokinler otomatik amplifikasyon yoluyla kendi üretimlerini artırır. T1INF, IFN-alfa reseptör kompleksini (IFNAR) aktive eder bu da STAT family transkription factors 1 ve 2 nin fosforilasyon/aktivasyonu ile sonuçlanırken IL-1, IL-6 ve TNF reseptör aktivasyonu transkription faktör NF_{KB} yoluyla pro-inflamatuar sitokin üretimini besler (Resim 2). Doğal ve adaptif immün cevabın aktivasyonu ve ateşlenmesi patojen temizlenmesi ve iyileşmeyle sonuçlanabilir.

Fakat infekte bireylerin bazılarında SARS Cov, MERS Cov ve benzer şekilde SARS Cov 2 de bu mekanizmaların süpresyonu yoluyla immün sistemin virüsü tanınması bozulur, bu daha kötü prognozlu ve daha ciddi hastalıklar ile ilişkili bir fenomendir (Resim 3). SARS Cov un RNA sensörlerini bozduğu ve bulunduğu yeri değiştirdiği gösterilmiştir. Mitokondrial antiviral-sinyal proteinin (MAVS)

aktivasyonunu inhibe eder özellikle sitoplazmik RNA sensör aktivasyonuna cevapta IRF-3 ün nükleer translokasyonu ve aktivasyonunu inhibe eder. Dahası SARS Cov ve SARS Cov 2 ile TNF reseptör associated factor (TRAF) 3 ve 6 nın inhibisyonu, TLR3/7 ve/veya RIG I ve MDA-5 ligasyonu kadar NF_{KB} sinyal yollarına (TLR3/7 ligasyonu ya da sitokin reseptör sinyalizasyonuna cevapla genellikle aktive olur) cevapta IRF 3/7 nin indüklenmesi için merkezi bir rol oynar. Son olarak yeni koronavirüs STAT family transkripsiyon faktör ün inhibisyonu yoluyla T1NF sinyalizasyonunu engelleyebilir. Bu mekanizmaların hepsi birlikte, enfekte epitelyal hücreler, enfekte monosit ve makrofajların doğal antiviral cevap sistemini tetiklemeksizin yeni koronavirüsün proliferasyonuna izin verir.

Fakat enfekte hücreler daha sonraki basamakta, doğal immün hücre içerisindeki ya da üstündeki PRRs tarafından tanınarak, tetiklenen doğal inflamatuvar mekanizmalar ile birlikte salınan virüs partikülleri ve hücre ölümüne maruz kalır. Doğal immüitenin aktivasyonu ve pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimi (IL-1B, IL-6, TNF-alfa) ile adaptif immün hücreler konakçının viral infeksiyonlarına karşı savunmasında yer alır. T lenfositler bu antiviral cevapta merkezi bir rol oynar ve CD4⁺ T hücreler sitokinlerle farklılaşır ve CD8⁺ T hücre aracılı sitotoksisiteyle B hücre aktivasyonu sonucunda antikor üretilir. Yeni koronavirüs T hücre apoptozisinin indüklenmesi yoluyla kısmen bu mekanizmalardan kaçıyor olabilir. Fakat lenfositler sitokin fırtınası esnasında tetiklenmiş hiperinflamasyon sonucu enfekte olmayan doğal

immün hücreler tarafından üretilen pro-inflamatuar sitokinlerle azalıyor olabilirler.

1.3. Sitokin Fırtınası

MERS ve SARS da ki gibi Covid-19 hastalığında da birkaç bulgunun kohort çalışmalardaki kötü sonuçlarla ilişkilendirildiği ve hiperinflamasyonun daha ciddi hastalıklarla ilişkili olabileceği raporlandı (Felsenstein, 2020, Wang, 2018). Doksan dokuz hasta içeren bir çalışmada Covid-19 hastalığında ortak semptom olarak nötrofili %38, lenfopeni %35 ve sistemik inflamatuvar proteinlerden IL-6 %52 ve CRP % 84 düzeylerinin arttığı raporlandı (Felsenstein, 2020). Kırk bir hasta ile yapılan başka bir çalışmada YBÜ e yatış ve mortalite ile nötrofili ve lenfopeni ilişkilendirildi (Felsenstein, 2020). Üçüncü bir kohort çalışmada Covid-19 dan ölen 85 hastadaki anlamlı lökopeni %11,8, lenfopeni %77,6, trombositopeni %41,2, anemi %48,2, hipofibrinojenemi %22,4 ve hipoalbuminemi %78,8 olarak raporlanmıştır (Felsenstein, 2020).

Özellikle C-X-C motif kimokin 10 (CXCL10)/interferon gama ilişkili protein 10 (IP-10), kimokin (C-C motif) ligand 2 (CCL2)/monosit kemoatraktan protein 1(MCP 1), makrofaj imflamatuvar protein (MIP-1A/CCL3 ve proimflamatuvar sitokin TNF-alfa gibi doğal sitokinlerin plazma düzeylerinin artışı ile ilişkili ciddi klinik görünümlü ve YBÜ e bağımlı olan hastalar diğer çalışmalarda da raporlanmıştır (Felsenstein, 2020). Bu kontrolsüz imflamatuvar yanıt daha önce SARS ve MERS de olduğu gibi klinik kötü sonuçların merkezindedir (Felsenstein, 2020). Bu durum Covid-19, SARS ve

MERS de mortalite ve morbiditeye katkıda bulunur (Felsenstein, 2020).

İnflamatuvar yanıt için bir açıklamada virüs replikasyonuna bağlı hücre ölümü ve endotel, vasküler hücre hasarısıdır (Felsenstein, 2020). Virüs nedenli inflamatuvar hücre ölümü, nekroz ya da pyroptoz nedenli proinflamatuvar sitokin salınımı, enfekte olmayan immün hücrelerin takviye edilmesi ve aktivasyonu ile sonuçlanır. Yüksek viral yükte solunum yolları epitelinde antiviral cevap ve T1-IFN salınımının baskılanması yüzünden bağışıklık da kontrolsüz bir durum gelişir. Bu durum monosit ve makrofajların iyileştirilmesiyle enfeksiyonun yanında güçlü ve kötü kontrol edilmiş inflamatuvar yanıtı alevlendirir, bu da doku hasarı, sistemik inflamasyon ve mortalite morbiditeye katkıda bulunur (Felsenstein, 2020).

Organ hasarı ve kötü sonuçlara katkıda bulunan bir başka faktör SARS-Cov 2 virüsüne karşı erken üretilen nötralizan antikorlardır (Felsenstein, 2020). Antikor bağımlı gelişmeler viral enfeksiyonlarda hasarı arttıran bir fenomen olarak görülür (Felsenstein, 2020). Bu durumunun immün komplekslerin Fc-gama reseptörlerine bağlanması yoluyla, immün komplekslere bağlı viral partiküllerin hücrelere alınmasıyla oluştuğu görülür (Felsenstein, 2020). Bu durum immün hücrelerdeki (yeni enfekte olmuş antijen sunan hücreleri içeren) dirençli virüs çoğalmasına katkıda bulunabilir, immün kompleks salınımı ARDS yi de içeren organ ve doku hasarına katkıda bulunur (Felsenstein, 2020). Aslında Covid-19 hastalarının alt tiplerinde vaskülitte bağlı lezyonlar geliştiği raporlanmıştır ve bu durum kan

damarlarında tıkanıklık ve infaktüse neden olur (Felsenstein, 2020). Kan damarları etrafında ve içinde lenfosit ve monosit infiltrasyonu duvar kalınlaşması ve fokal kanamalara neden olmaktadır (Resim 4) (Felsenstein, 2020).

Hücre hasarı kaynaklı nükleer antijenlerin varlığı ve proinflamatuvar sitokinlerin salınması sonucunda adaptif immün hücreler aktive olabilir ve infamasyonun 2. dalgasını tetikleyebilirler bu dalga bu hastalarda potansiyel olarak olabilir ve infeksiyondan sonraki 7-10 günde kötüleşme görülür (Felsenstein, 2020).

Aslında T lenfosit olarak adlandırılan adaptif immün hücreler sitokin fırtınasında olan ya da ARDS li Covid-19 hastalarının akciğer doku kesimlerinde gösterilmiştir, bu durum hastalığın geç evrelerindeki inflamasyonu yönetiyor olabilir (Felsenstein, 2020, Wang, 2018). Dahası ciddi hastalığı olan Covid-19 lu hastalar lenfopeni ve bazı zamanlar dalak ve lenf nodlarındaki atrofiyle alevlenen sitokin fırtınasına maruz kalır (Felsenstein, 2020). Hemofagositik lenfohistiyositozisin primer ve sekonder formlarının sitokin fırtınasıyla ilişkileri lenfatik organların hiposellülitesi ve inflamatuvar hücre ölümlerinin sonucudur (Felsenstein, 2020).

Covid-19 hastalarının tedavisinde hastaların immün fonksiyonlarının arttırılması ve inflamatuvar sitokin fırtınasının inhibe edilmesine odaklanılmalıdır. SARS-Cov2 virüsünün ana saldırı yeri solunum sistemidir, ARDS ve MOF lu ciddi vakalar ve hızlı gelişen pnomoni klinik olarak karakterize edilir (Wang, 2018). Ölüm oranı solunum ve

kalp yetmezliği komplikasyonları esnasında YBÜ e yatan ve ventilatöre bağlanan hastalarda yüksek seyreder (Wang, 2018). Akciğer virüsün hasar verdiği primer organdır, Covid-19 Őimdi sistemik bir hastalık olarak tanımlanır kalp, karaciğer ve böbrek gibi organları da içeren geniş bir sınır çizer (Wang, 2018).

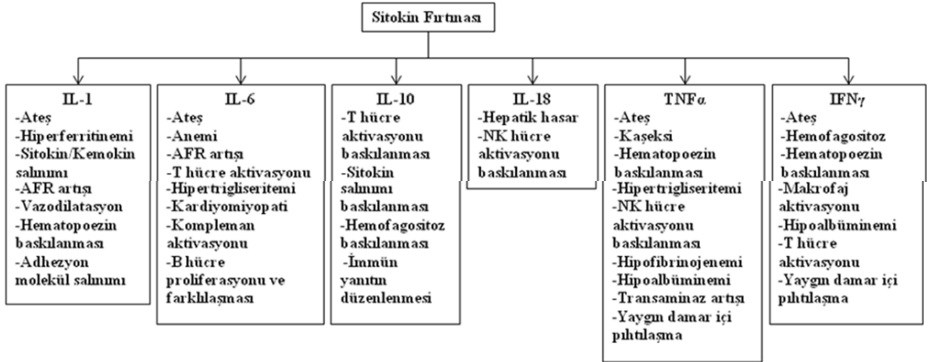
1.4. Sitokin Fırtınasının Kliniği

Tedaviye rağmen devam eden dirençli ateş, devamlı yüksek seyreden ya da artmaya devam eden CRP ve ferritin değerleri, D-dimer yüksekliliği, lenfopeni ve trombositopeni Şeklinde sitopeniler, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hipofibrinojenemi veya trigliserid değerlerinde yükselme gibi bulgularının varlığı hastalık seyrine MAS tablosunun eşlik ettiğine işaret eder. Bu laboratuvar bulguları için bir eşik değer belirlenmesinden ziyade, ardıŐık ölçümlerde CRP, ferritin, D-dimer değerlerinde artış ve/veya lenfosit, trombosit sayılarındaki düŐmelerin dikkate alınması geliŐmekte olan MAS bulgularını yakalamak açısından önem taşır. Ayrıca, eşlik eden sekonder enfeksiyonunun olmadığının kültür ve normal prokalsitonin değerleri ile gösterilmiŐ olması da gereklidir.

Tablo 1: Sitokin Fırtınası Düşündürecek Özellikler.

Tedaviye rağmen düşmeyen ateş
Trombositopeni
Nötropeni
Anemi
Karaciğer Fonksiyon testleri yüksekliği
Hipofibrinojenemi
Hipertrigliseritemi
Hiperferritinemi
Akut faz reaktanlarının yüksekliği

Tablo 2: Sitokin Fırtınasında Rol Alan Sitokinler ve Biyolojik Etkileri



1.5.Sitokin Fırtınası Tedavisi

1.5.1. Tasilizumab

Tosilizumab ilacı 8 mg/kg dozunda (en fazla 800 mg) uygulanabilir. Hastadaki bulguların ciddiyetine göre bir seferde 400 mg ya da 800 mg IV olarak uygulanabilir. İlk doz 400 mg olarak yapıldığında, klinik

ve laboratuvar bulgularındaki değerlerdeki değişimler göz önüne alınarak 12-24 saat içinde 200-400 mg şeklinde doz tekrarı yapılabilir. Toplam 800 mg uygulamaya yanıt alınmakla beraber, hala MAS bulguları devam eden hastalarda bir kez daha (200 veya 400 mg) tosilizumab uygulaması konusunda çekimser kalınmalı ve mutlaka romatoloji ve/veya hematoloji uzmanları ile yapılacak konsültasyon ile ve alternatif tedavi olasılıkları göz önüne alınarak karar verilmelidir. Tosilizumab gebelik, nötropeni ($<500/mm^3$), aktif tüberküloz, aktif hepatit B veya C, allerji, hipersensitivite varlığında kullanılmamalı, karaciğer fonksiyonları ve trombosit sayısı izlenmeli, divertikülit öyküsü olan hastalar gastrointestinal perforasyon açısından yakından izlenmelidir.

1.5.2. Tosilizumab Tedavisinin Uygulanması

Steril 100 ml izotonik sodyum klorür (%0.9) infüzyon çözeltisinden, aseptik koşullar altında hasta için hesaplanan tosilizumab konsantrasyonuna eşit hacimde sıvı (200 mg için 10 ml, 400 mg için 20 ml ve 800 mg için 40 ml) çekilir. Uygulanacak miktarda tosilizumab konsantresi flakondan çekilir ve 100 mL'lik infüzyon torbasına eklenir. İnfüzyon torbasındaki sonsıvı hacmi 100 mL olmalıdır. Torba içindeki çözelti yavaşça baş aşağı çevrilerek köpüklendirilmeden karıştırılır. İntravenöz olarak bir saat içerisinde uygulanır.

1.5.3. Tasilizumab Tedavisi Uygulanan Hastaların Takibi

Tosilizumab tedavisi sonrasında, ilacın klinik etkinliğinden bağımsız olarak CRP değerleri düşebileceğinden, akut faz yanıtının takibinde ek incelemeler (serum IL-6 düzeyleri, serum amiloid A proteini gibi) kullanılmalıdır. Tedaviye yanıt olduğunda ferritin değerlerinde düşmenin hızlı olmayacağı bilinmelidir ve bir süre değerlerin yüksek kalması tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmemelidir. Ayrıca, tedavi etkinliğini değerlendirmede inflamasyon bulguları (ateş, lökosit, CRP, ferritin, vb.) mutlaka yanı sıra hipoksi, solunum yetmezliği, şok ve çoklu organ yetmezliği bulguları da dikkate alınmalıdır. Anti-sitokin tedavi alan hastalarda, sekonder enfeksiyonlar geliştiğinde ateş, CRP, lökosit artışı gibi inflamasyon göstergelerinin baskılanmış olabileceği göz önünde bulundurulmalı ve tanı için kan ve diğer kültürler ile birlikte prokalsitonin gibi ek incelemelerden yararlanılmalıdır.

5.5.2. Makrofaj Aktivasyon sendromu (MAS) tedavisinde diğer seçenekler

5.5.2.1. Kineret, IVIG ve steroid tedavisi

MAS bulguları gelişen hastalarda, temin edilebildiğinde anakinra (rekombinan IL-1 reseptör antagonisti, Kineret 100 mg hazır enjektör) tedavisi de güvenli bir seçenektir. Kısa yarı ömrü (4-6 saat) ve ihtiyaca göre doz (2-10 mg/kg) ve uygulama yolunu (deri altı ya da intravenöz) ayarlama avantajları daha güvenli bir tedavi olanağı sunabilir. Hastanın klinik bulgularının şiddetine göre günde bir ya da

iki kez 100 mg deri altına enjeksiyondan, çok şiddetli bulgular varlığında günde 3 kez 200 mg İV uygulamaya kadar doz ayarlaması yapılabilir. Yanıt alınan hastalarda günlük doz düşürülebilir ve ihtiyaca göre gereken dozda kullanımı sürdürülebilir. Tosilizumab gibi doğrudan CRP sentezini engellemediğinden, anakinra tedavisi alan hastalarda CRP akut faz yanıtını takipte güvenli bir test olarak kullanılabilir. Kortikosteroidlerden mümkün olduğunca kaçınılması, ancak zorunlu durumlarda 0.5-1 mg/kg dozlarını aşmayan dozlarda kullanılması, dirençli şok ve ARDS geliştiğinde ESICM kılavuzunda belirtildiği şekilde uygulanması önerilmektedir. Anti-sitokin tedavilerin yetersiz olduğu durumlarda Janus Kinaz (JAK) inhibitörleri (ruksolitinin ve diğerleri) de kullanılabilir. IVIg tedavisi de, Ig düzey takibi ile (IgA eksikliğinde kullanılmamalı) toplam doz 2 g/kg olacak şekilde 2 gün içinde (1 g/kg/gün) ya da 5 gün içerisinde (0.4 g/kg/gün) verilebilir. Sepsis tablosu ve MAS bulguları ile birlikte gelişen pıhtılaşma bozuklukları ve özellikle dissemine intravasküler koagülopati bulguları açısından yakın takip ve tedavi planının yapılması gereklidir. Sonuç olarak, tosilizumab ve anakinra gibi biyolojik anti-sitokin tedaviler sadece yukarıda tanımlanan MAS klinik ve laboratuvar bulguları gelişen Covid-19 hastalarında, kontrolsüz inflamasyon yanıtını baskılamak amacıyla dikkatli bir şekilde kullanılabilir. Tedavi zamanı ve dozlarını belirlemede gereğinde romatoloji ve/veya hematoloji uzmanlarından yardım alınmalıdır. Anti-sitokin tedaviler standart tedaviye yanıt vermeyen Covid-19 pnömonili hastalar için bir alternatif tedavi yöntemi olarak

kullanılmamalıdır ve bu tedavileri alan hastalar, sekonder ve fırsatçı enfeksiyonlar açısından yakından izlenmelidir.

5.5.2.2. Diğer Tedavi Seçenekleri

5.5.5.2.1. Kan Arındırma Sistemleri

Bu sistemler kandan inflamatuvar faktörleri temizleyerek sitokin fırtınasını ve inflamatuvar yanıtın verdiği hasarı azaltabilirler. Kullanımlarının ciddi Covid-19 hastalarında iyi prognoz ile ilişkilendirildiği çalışmalar olmasına rağmen kullanımları için kesin bir öneri bulunmamaktadır (Xu, 2020).

5.5.5.2.2. Konvelasan Plazma Transfüzyonu

Daha önce SARS, MERS, Ebola, H1N1 pandemisinde uygulanmıştır. SARS ve ağır influenza olgularında konvelasan plazma kullanımı ile ilgili yapılmış 32 çalışmanın meta analizinde erken uygulandığında mortaliteyi azalttığına ait veriler bulunmaktadır, ancak çalışmaların düşük kalitede olması, kontrollü olmaması ve yanlılık içermesi bu konuda kesin bir sonuca varmayı güçleştirmektedir (Mair-Jenkins, 2015). Covid-19 hastalarında kullanımına ilişkin belirsizlik henüz sürmektedir.

5.5.5.2.3. IFN λ

Tip 1 interferonların (IFN α/β) etkisini epitelyum hücrelerini aktive ederek azaltır ve nötrofillerin inflamasyon bölgesine göçünü inhibe ederek epitelyal hücrelerdeki antiviral genler immün sistemde aşırı

uyarıma neden olmadan aktive edilir (Blazek, 2015). SARS-CoV ve MERSCoV epitel hücrelerini etkilediği için bunların tedavisinde INF- λ denenmiş fakat farklı tedavi rejimlerinin ve uygulanma yöntemleri nedeniyle etkinliği farklı bulunmuştur. Erken uygulama viral yükü azaltmada yararlı görülürken mortaliteye etkisi gösterilememiştir (Arabi, 2020). Aktif Covid-19 hastalarında hiç kullanılmamış olmasına rağmen teorik olarak SARS-CoV 2'nin de akciğer epitelyum hücrelerini etkilediği düşünülürse tedavide ideal molekül olabilir (Ye, 2020).

5.5.5.2.4. Ulinastatin

İnflamatuvar mediatörlerin üretimini ve salınmasını engelleyerek vasküler endoteli koruyan vücutta doğal olarak bulunan antiinflamatuvar maddedir. Ulinastatin, TNF- α , IL-6 ve IFN- γ gibi proinflamatuvar faktörlerin düzeylerini azaltır ve antiinflamatuvar faktör IL-10 düzeylerini artırır. Deneysel modellerde, yüksek doz ulinastatinin antiinflamatuvar etkisinin hormonların etkisine eşdeğer ve yan etkilerinin glukortikoidlere göre daha az olduğu gösterilmiştir (Ju, 2019). Bu nedenle, ulinastatinin Covid-19 tedavisinde yer alma beklentileri bulunmaktadır.

5.5.5.2.4. Kök Hücre Tedavisi

Mezenşimal kök hücreler (MSC) sadece kendini yenileme ve çok yönlü farklılaşma potansiyeline sahip olmaları yanı sıra güçlü antiinflamatuvar ve immün modülatör fonksiyonlara da sahiptir. MSC, T lenfositlerinin ve makrofajların anormal aktivasyonunu

baskılayabilir ve sırasıyla düzenleyici T hücresi (Treg) alt kümelerine ve antiinflamatuvar makrofajlara farklılaşmasını indükleyebilir. Ayrıca IL-1, TNF-a, IL-6, IL-12 ve IFN-y gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını baskılayarak sitokin fırtınalarının oluşumunu azaltabilir. Aynı zamanda MSC, ARDS'yi hafifletmek, hasarlı akciğer dokularını yenilemek ve onarmak ve fibrozisi önlemek için IL-10, hepatosit büyüme faktörü, keratinosit büyüme faktörü ve VEGF salgılayabilir. Bu nedenle, MSC'nin birçok fonksiyonunun Covid-19 tedavisi için etkili bir yöntem olması beklenmektedir. Çin'de ciddi Covid-19 enfeksiyonu olan olgularda mezenkimal kök hücre uygulandı ancak kesin sonuçları henüz belirtilmedi. Sitokinler immün sistem hücreleri ve diğer birçok hücre türünden salgılanan efektif immün yanıtın oluşmasında ve düzenlenmesinde önemli rol oynayan hücreler arası mediatörlerdir. Covid-19 hastalarının bazılarında aşırı ve uzun süreli sitokin salınımı ile giden sitokin fırtınası olarak adlandırılan ARDS ve çoklu organ fonksiyon bozukluğuna yol açan klinik tablo oluşmaktadır. Sitokin fırtınasının immünomodülatörler ve sitokin antagoistleri gibi tedavilerle zamanında kontrol edilmesi, akciğer hasarını, Covid-19 mortalite ve morbiditesini azaltmada etkili olacağı görünmektedir.

SONUÇ

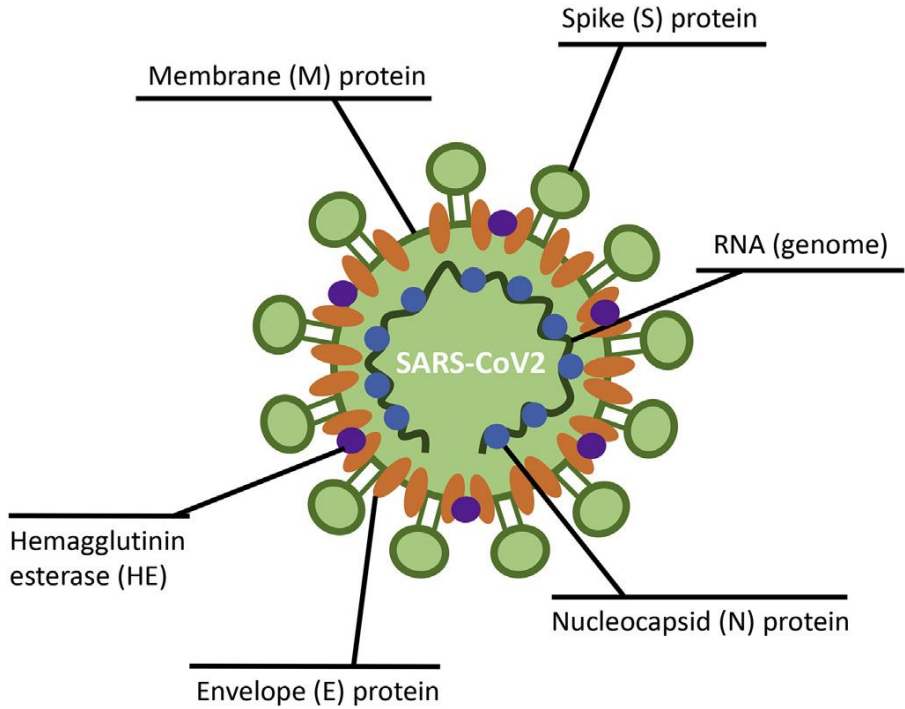
SARS-Cov 2 virüsü enfekte ettiği insanlarda enfeksiyondan ziyade, neden olduğu immün yanıtla oluşan sitokin fırtınası sonucu organ yetmezliğine neden olan ve antiviral tedaviden daha öncelikli olarak sitokin fırtınasının tedavisini gerektiren sistemik bir hastalığa neden olmaktadır.

KAYNAKÇA

- Anthony SJ, Johnson CK, Greig DJ et al. Global patterns in coronavirus diversity. *Virus Evol* 2017;3(1): vex012.
- Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, et al.(2020). Ribavirin and interferon therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome: a multicenter observational study. *Clin Infect Dis* 70(9);1837-1844.
- Blazek K, Eames HL, Weiss M et al. IFN- λ resolves inflammation via suppression of neutrophil infiltration and IL-1 β production. *Journal of Exp Med* 2015;212(6):845-853.
- Corman VM, Baldwin HJ, Tateno AF et al. Evidence for an Ancestral Association of Human Coronavirus 229E with Bats. *J Virol* 2015;89 (23):11858–11870.
- Drexler JF, Corman VM, Drosten C. Ecology, evolution and classification of bat coronaviruses in the aftermath of SARS. *Antivir Res* 2014;101:45–56.
- Drexler JF, Gloza-Rausch F, Glende J et al. Genomic characterization of severe acute respiratory syndrome-related coronavirus in European bats and classification of coronaviruses based on partial RNA-dependent RNA polymerase gene sequences. *J Virol* 2010;84 (21):11336–11349.
- Drosten C, Gunther S, Preiser W et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348(20):1967-76.
- Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis, *Methods Mol. Biol.* 2015;1282:1–23.
- Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS et al. [COVID-19: Immunology and treatment options](#). *Clin Immunol* 2020;215:108448.
- Ge XY, Li JL, Yang XL et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature* 2013;503(7477):535–538.
- Geng YJ, Wei ZY, Qian HY et al. Pathophysiological Characteristics and Therapeutic Approaches for Pulmonary Injury and Cardiovascular Complications of Coronavirus Disease 2019. *Cardiovasc Pathol* 2020;47:107228.

- Johnson CK, Hitchens PL, Evans TS et al. Spillover and pandemic properties of zoonotic viruses with high host plasticity. *Sci Rep* 2015;5:14830.
- Ju M, He H, Chen S, Liu Y, et al. Ulinastatin ameliorates LPS-induced pulmonary inflammation and injury by blocking the MAPK/NF- κ B signaling pathways in rats. *Molecular Med Reports* 2019;20(4);3347-3354.
- Lawless RA, Holcomb JB. Plasma Transfusion. *Trauma Induced Coagulopathy* **2015**:323–337.
- Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. 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. *The Journal of Infect Dis* 2015;211(1);80-90.
- Sabir JS, Lam TT, Ahmed MM et al. Co-circulation of three camel coronavirus species and recombination of MERS-CoVs in Saudi Arabia. *Science* 2016;351(6268):81–84.
- Song Z, Xu Y, Bao L et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses* 2019;11(1):59.
- Wang LX, Chen X, Jia M. Arthritis of large joints shown as a rare clinical feature of cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T cell therapy: A case report. *Medicine* 2018;97:e10455.
- Wu F, Zhao S, Yu B et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020;579(7798):265-269.
- Xu K, Cai H, Shen Y, et al. Management of corona virüs disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2020;49(1):0-0.
- Yao Q, Wang P, Wang X et al. Retrospective Study of Risk Factors for Severe SARS-Cov-2 Infections in Hospitalized Adult Patients. *Pol Arch Intern Med* 2020;130(5):390-399.
- Ye Q, B Wang, J. Mao. The pathogenesis and treatment of the `Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect* 2020;80(6):607-613.

Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. N Engl J Med 2012;367(19):1814-20.

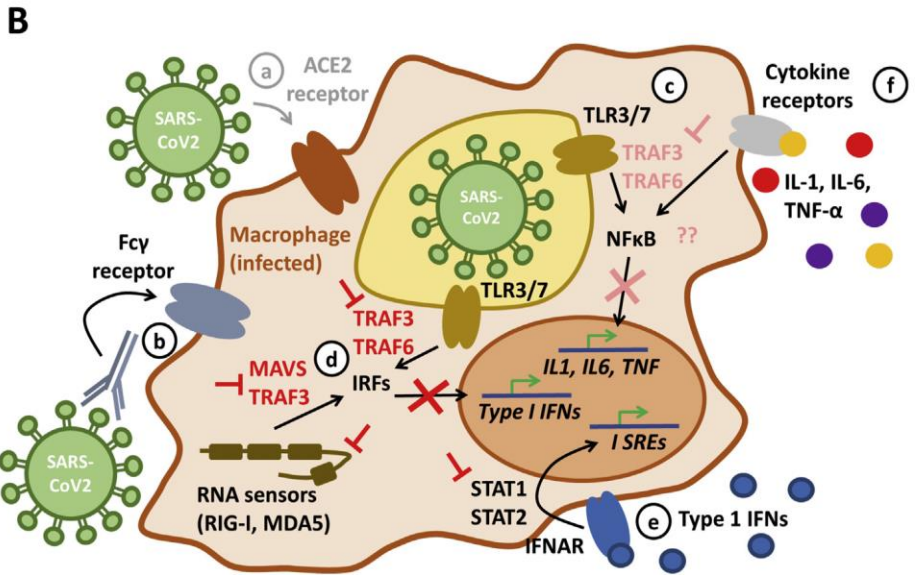
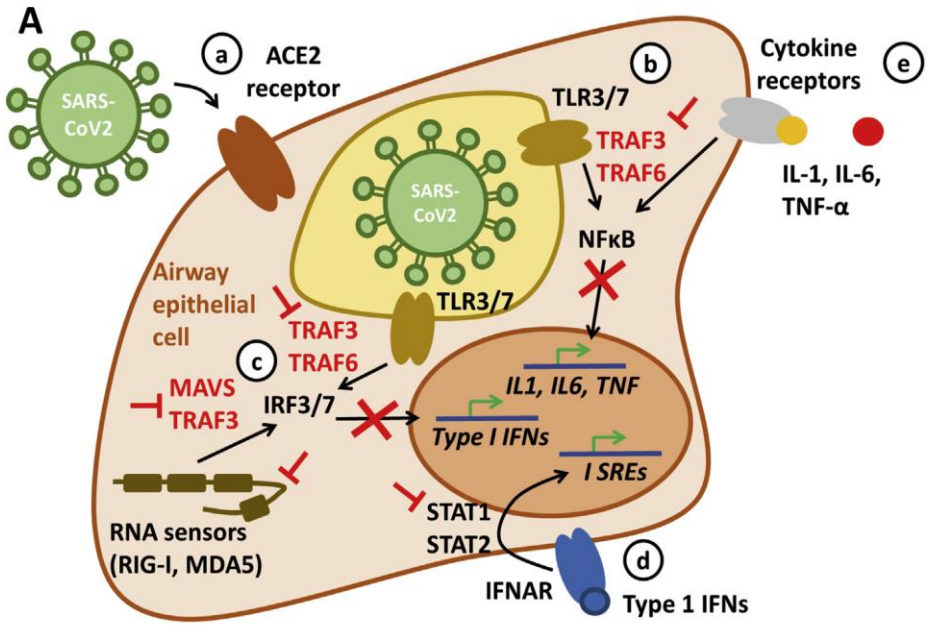


Resim 1.SARS Cov 2 nin yapısı (9).

Spike protein (S):Transmembran ACE2 konak reseptörüne bağlanmayı kolaylaştırır.
Envelope: E protein. Membran M protein ile birlikte viral zarf formu ve onun şeklini belirler

Hemaglütinin esteraz (HE): Yeni Coronavirüs türlerinin bir başka hücreye giriş mekanizmasına yardımcı olabilir.

Nükleokapsit (N) protein: Nükleokapsit formuna virüsün RNA genomunu bağlar



Resim 2. SARS Cov 2 nin immün kaçış stratejileri (9).

A)SARS Cov 2 ile enfekte havayolu epitelyum hücrelerini transmembran enzim ACE2 ile etkileşimi.

(a) Endozomlarda RNA virüsleri TLR 3/7 yi aktive ederken

(b) saytosolik RNA sensörleri RIG I ve MDA 5

(c) SARS Cov 2 TNF receptor-associated factors (TRAF) 3 e 6 aktivasyonunu etkin bir şekilde baskılar, böylece transcription factors NFκB and IRF3 sınırlı olarak aktive eder, böylece type I interferons (IFN) ve pro-inflammatory etkili sitokinler IL-1, IL-6 and TNF-α (kırmızı semboller) yoluyla erken proinflamatuvar yanıtı baskılar. Dahası yeni tip koronavirüs türleri limitli antiviral cevap mekanizmaları olan tip I interferon reseptör aktivasyonuna cevapta STAT transcription faktörlerin aktivasyon cevabını (d) inhibe eder. Tümüyle bu yasaklanmış virüs immün hücrelerin iyileşmesi ve antiviral programların aktivasyonu yolunu kapsar

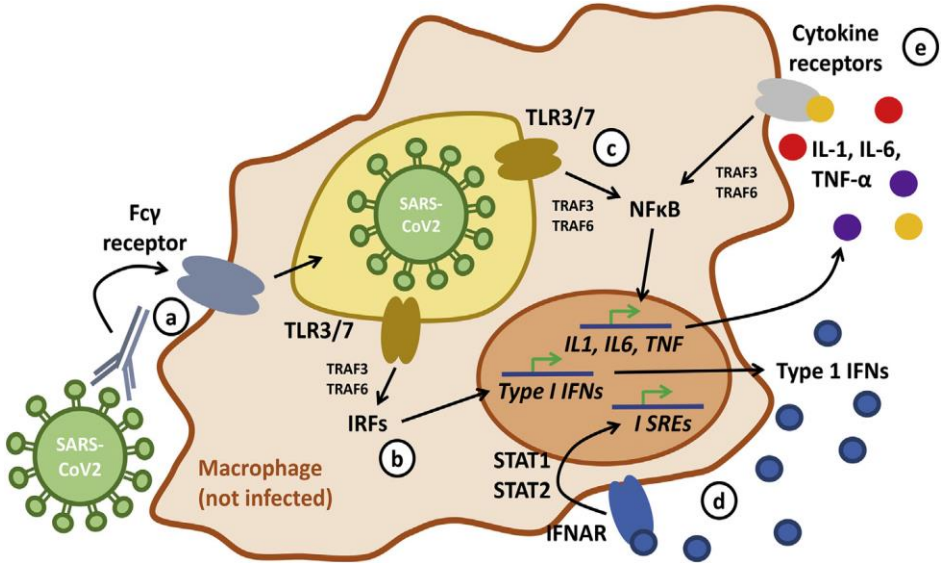
B)

(a)Doku monosit ve makrofajları ACE2 yi önemli ölçüde daha az üretir, bu yoldan bulaşma olasılığı daha azdır.

(b) Fakat mevsimsel koronavirüs türlerine karşı etkisiz antikorlardan oluşan bağışıklık kompleksleri ve virüs partikülleri makrofajlar tarafından Fcy reseptörleriyle alınarak enfeksiyonlara neden olabilir.

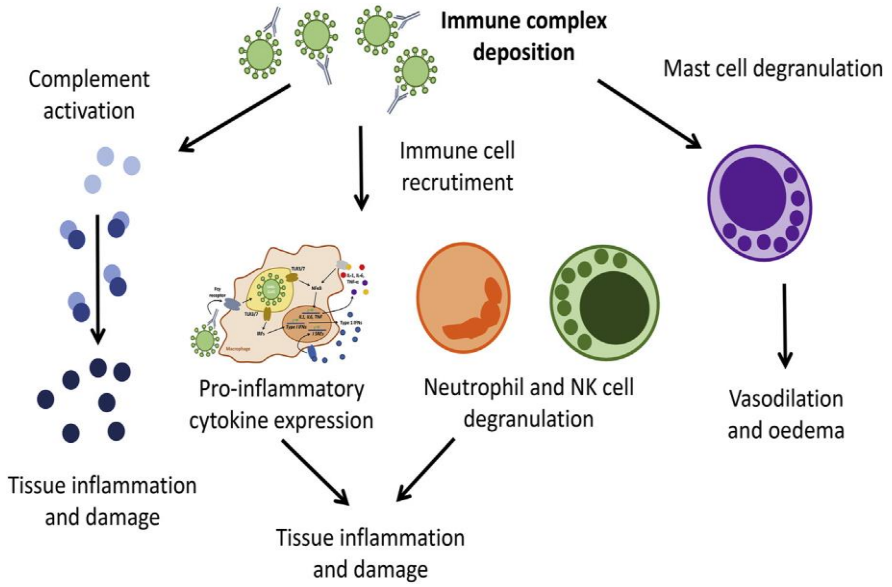
(c,d) Antikoru direkt olarak arttıran olarak anılan bu süreçte hiperinflamasyon ve sitokin fırtınası sendromuna katkıda bulunabilecek proinflamatuvar IL-1, IL 6 ve TNF-alfa üretimine izin vererek enfekte makrofajlarda virionların Tip I IFN sinyallerini inhibe eder.

(f) TNF-alfa üretiminin oto güçlenmesi ve IL-1, IL 6 nin artmasıyla ve bunların pozitif feed back mekanizmaları yoluyla inhibe olan TipI IFN sinyalleri, antiviral programları baskılar



Resim 3. Monosit ve makrofajlar yoluyla inflamatuvar cevap (9).

- (a) Akciğer kan akımındaki enfekte olmayan monosit ve makrofajlar akciğerdeki virüs partikülleri, sitoplazmik ve nükleer içerikleri tanırlar.
 (b,c) Tanınan bu virüs partikülleri, sitoplazmik ve nükleer içerikleri TLR türlerine sunar proinflamatuvar yollara bağımlı NF κ B ve IRF yi aktive eder.
 (d,e) Enfekte olmayan monosit ve makrofajlar doğuştan ve adaptif immün hücrelerde ek iyileştirme ve ek doku hasarına neden olan proinflamatuvar sitokinlerin miktarında anlamlı artışa neden olur



Resim 4. İmmün kompleks vaskülülerinde inflamatuvar mekanizmalar (9).

BÖLÜM 2

COVID-19 PANDEMİSİNDE FİZİKSEL VE MENTAL SAĞLIĞIN KORUNMASINDA BESLENME VE MİKROBESİNLER

Prof. Dr. Aliye ÖZENOĞLU¹
Stajyer Diyetisyen Gizem GÜLBAHAR²

¹ Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye. aliye.ozenoglu@uskudar.edu.tr

² Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye. gizem.gulbahar@st.uskudar.edu.tr

GİRİŞ

Çin’de başlayan ve giderek tüm dünyayı etkisi altına alan koronavirüs (CoV) enfeksiyonunun (2019-nCoV), 11 Mart 2020 tarihinde, Dünya Sağlık Örgütü – DSÖ (World Health Organisation-WHO) tarafından bir salgın hastalık olduğu bildirilmiştir. Yeni tip koronavirüs COVID-19 etkeni SARS-CoV’e yakın benzerliği nedeniyle “SARS-CoV-2” (Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü-2) olarak adlandırılmıştır (WHO, 2020). Covid 19'un mortalite oranı ve yoğun bakım ünitelerinde tedaviyi gerektiren organa etkileri göz önüne alındığında, gerekli tüm koruyucu önlemlerin dikkate alınması zorunlu hale gelmektedir.

Sağlığın korunmasında ve geliştirilmesinde en önemli faktörlerin başında beslenme gelmektedir. Beslenmede makro ve mikrobesein öğelerinin yeterli miktar, oran ve çeşitlilikte bulunması yaşamsal fonksiyonların sürdürülmesi için gereklidir. Mikrobeseinler, yaşamımızı ve optimal fizyolojik işlevleri sürdürmek için gerekli olan diyetimizden elde edilen vitaminler ve eser elementlerdir (McMillan, Maguire ve Talwar, 2019). Eksiklikleri 2 milyardan fazla insanı etkilemekte ve büyük ölçüde yetersiz veya kötü beslenme ile ilişkilidir (Bailey, West Jr. ve Black, 2015). Mikrobesein eksiklikleri, coğrafi ve sosyoekonomik nedenler, beslenme hataları veya kronik enfeksiyon gibi hastalık patolojilerinin bir sonucu olarak çeşitli nedenlerle gelişir. Viral enfeksiyonlara etkili bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkarmak için birçok mikrobesein gereklidir, ancak mikrobeseinler, hepatit C virüsü (HCV) gibi virüsler tarafından da çoğalmak için kullanılır (Gupta, vd.,

2019). Mikrobeseinler güçlü bir bağışıklık tepkisi için gerekli olduğundan, eksiklikleri bağışıklığı önemli ölçüde zayıflatabilir.

Batı Afrika'daki 2014-2016 Ebola virüsü salgında, acil destekleyici bakımın vaka ölüm oranlarını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Bah, Lamah, Fletcher, vd., 2015). Bu sonucun, mevcut SARS-CoV-2 (veya COVID-19) salgını için de geçerli olması olasıdır. Ortaya çıkan kanıtlar COVID-19'un yaşlı, komorbid ve hipoalbuminemik hastalarda olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermektedir (Zhou, Yu, Du, vd., 2020). Yaşlılık ve komorbid durumların varlığı, vücut kitle indeksinden bağımsız olarak, sarkopeni ile ilişkilidir (Graf, Pichard, Herrmann, vd. 2017). İginç bir şekilde, yüksek vücut kitle indeksi skoru COVID-19 olan komorbid hastalarda kötü prognozla ilişkili gibi görünmektedir ve bu durum, sarkopenik obezitenin olası bir rolüne işaret etmektedir (Peng, Meng, Guan, vd. 2020). Ayrıca, yetersiz beslenmenin bir göstergesi olan lenfopeni, Covid-19 hastalarında negatif bir prognostik faktördür (Zhou, vd. 2020).

Yetersiz beslenme nedeniyle artan mortalite ve morbidite riski, artan enfeksiyon oranının yanı sıra iyileşmenin gecikmesinin bir sonucudur. Ayrıca, enfeksiyonlar çeşitli besin maddelerine olan talebi arttırmaktadır. Bağışıklık homeostazını modüle etmede beslenmenin çok önemli bir faktör olduğu iyi bilinmektedir. Protein-enerji yönünden yetersiz beslenme, hatta bazı mikrobeseinlerdeki subklinik eksiklikler kişinin bağışıklık tepkilerini bozabilir. Diyetle alınan çeşitli makro ve mikrobeseinlerin antioksidan, anti-inflamatuvar, immunmodülatör ve nöroprotektif etkileri dikkate alındığında diyet

müdahalesinin enfeksiyonu önlemek ve / veya tedavi sonuçlarını iyileştirmek için yararlı olabileceğini açıklar.

1.OBEZİTE, İNFLAMASYON VE İMMÜNİTE

Obezite, kronik düşük dereceli bir inflamasyonla seyreden, birçok metabolik ve dejeneratif hastalığın oluşumuna zemin hazırlayan, vücutta yağ dokusu artışı ile karakterize bir beslenme bozukluğudur. İnflamasyon; bağışıklık sisteminin, vücudun dışından veya içinden gelen saldırılara verdiği yanıttır. Koşullar tedavi edildiğinde akut inflamasyon ortadan kalkar, fakat kronik inflamasyon kolayca iyileşmediği için vücuda zarar vermeye devam eder. Kronik (düşük seviyeli, uzun süreli) inflamasyonda bağışıklık hücreleri sağlıklı dokulara sürekli saldırarak kanser, diyabet, kalp hastalığı, kalp krizi, otoimmün hastalıklar, Alzheimer, Parkinson, Multiple Skleroz (MS) gibi durumlar ve diğer bazı hastalıklarla sonuçlanmaktadır. Kronik (düşük seviyeli) inflamasyonda pro/anti-inflamatuar denge bozulmaktadır. Önce doku ve hücrelere giden oksijen azalmakta, ardından oksidatif stres ve nitrozatif stres artmaktadır.

Obezitede adiponektin düzeylerinin düşüklüğü, inflamasyona katkıda bulunan bir faktördür. Adiponektinin, peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör (PPAR- γ) gibi yağ dokusundaki transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlendiği bildirilmektedir (Maeda, Takahashi, Funahashi, vd. 2001). Beyaz yağ dokusunun, adipokinler adı verilen lokal ve / veya sistemik etkiye sahip biyolojik olarak aktif maddelerin endokrin kaynağı olduğu iyi bilinmektedir. Adipokinlerin uygun

olmayan sekresyonunun, endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve ateroskleroz dahil olmak üzere obezite ile ilişkili hastalıkların patogeneze katıldığı görülmektedir (Jayarathne, Koboziev, Park, vd. 2017).

Akciğer hastalıklarında adipokinlerin biyolojik fonksiyonu esas olarak inflamatuvar süreçle ilişkili görünmektedir. Özellikle, adiponektin tutulumu Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), amfizem ve kanser gibi çeşitli akciğer hastalıklarında gösterildiği için yağ dokusu ve akciğer arasındaki karşılıklı ilişki belirginleşmiştir (Bianco, Mazarella, Turchiarelli, vd. 2013). Aslında KOAH ile ilgili olarak, düşük dereceli inflamatuvar bir durum gösterilmiştir (Desruisseaux, Nagajyothi, Trujillo, vd. 2006; Sperandeo, Maldonato, Messina, vd. 2018). Ayrıca, artan kanıtlar, adiponektinin vasküler endotelde de vasküler homeostazı koruyan ve vasküler disfonksiyonlara karşı koruyan önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bu bulgular, KOAH'ta ve genel olarak diğer akciğer hastalıklarında adiponektinin anti-inflamatuvar rolünü desteklemektedir (Messina, Polito, Monda, vd. 2020).

Covid-19 enfeksiyonunun, IL-6 ve TNF- α ' da dahil olmak üzere pro-inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasıyla çeşitli derecelerde şiddetli akut solunum sendromu oluşturabileceği düşünüldüğünde; bağışıklığı güçlendirmek, adiponektin seviyelerini iyileştirmek, enfeksiyonu önlemek ve tedavi sonuçlarını iyileştirmek için bir diyet modifikasyonunun yararlı olması oldukça olası görünmektedir.

Obezite, depresyon gelişmesini de belirgin olarak artırır. Deprese duygu durumu, sadece motivasyonu ve bütünüyle yaşam kalitesini bozmakla kalmaz fakat obezite komplikasyonları riskini de artırır. Çalışmalar, abdominal obezitenin depresyon ve anksiyete için iyi bir gösterge olduğunu ortaya koymuştur (Hryhorczuk, Sharma ve Fulton, 2013). Doymuş yağdan zengin besinlerin aşırı tüketilmesi kilo alımı, visseral yağ birikimini ve deprese duygu durum riskini artırır. Santral yağ birikimi inflamatuvar sitokin salınımını uyarır, bu sinyaller nöroinflamatuvar yanıtı ve depresif davranışları teşvik eder (Hryhorczuk, vd. 2013).

Pro/anti inflamasyon dengesinin sağlanmasında besin tercihleri ve beslenme önemlidir. Bazı besinler inflamasyonu artırıcı, bazıları azaltıcı yönde etki ederken bazılarının etkileri ise nötraldir (Lopez-Candales, Hernández Burgos, Hernandez-Suarez ve Harris, 2017). İnflamasyonu azaltıcı etki gösteren biyoaktif besin bileşenleri arasında; antioksidanlar (vitamin A, C, E, selenyum, çinko, polifenoller gibi), metil verici bileşenler (vitamin B12, B6, folik asit gibi), D ve K vitaminleri, omega 3 çoklu doymamış yağ asitleri (EPA, DHA, GLA), tekli doymamış yağ asitleri (MUFA), pre/probiyotikler önemli yer tutmaktadır. Pro-inflamatuvar besinler arasında ise yüksek glisemik indeksli gıdalar (şekerli yiyecek ve içecekler), doymuş yağ ve trans yağ içeriği yüksek besinler, araşidonik asit içeriği yüksek hayvansal besinler ve beslenmede n6/n3 oranının yüksek olması sayılabilir.

Covid 19 salgını sürecinde obezite varlığı, bir yandan sessiz inflamasyonun yol açtığı zayıf bağışıklık nedeniyle enfeksiyon riskini artırırken, diğer taraftan hem zayıflamış bağışıklık ve hem de komorbid hastalıklar nedeniyle hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Obez bireylerin beslenmesinin kalori (özellikle yağ ve şeker) yönünden zengin fakat pek çok mikrobesein ögesi yönünden fakir olduğu bilindiğine göre, obez bireylerin Covid 19 enfeksiyonuna yakalanma riski yanında mortalite oranlarının da yüksek olacağını öngörmek yanlış olmayacaktır.

Bu doğrultuda, obezitesi ve kronik ek hastalıkları bulunan, ayrıca ileri yaş nedeniyle de bağışıklığı zayıflamış bireylere antioksidan besin bileşenleri, vitaminler, mineraller, fiyokimyasallar, esansiyel yağlar ve lif yönünden zengin; fakat doymuş yağ, rafine şeker, işlenmiş gıdalardan uzak bir beslenme önerisi koruyucu olabilir.

2. VİTAMİNLER

2.1. A Vitamini

A vitamini, retinol ve retinoik asit dahil bir grup yağda çözünür retinoidi temsil eder. Karaciğer A vitamininin çoğu hepatik stellat hücrelerde (HSC) ve hepatositlerde depolanır. Retinoik asidin (RA), hücrel retinoik asit bağlayıcı proteine (CRABP) bağlanarak doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin güçlendirilmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (Bang ve Saito, 2018). A vitamini sebze, süt ürünleri, yumurta ve meyvelerden alınabilir (Olza, Aranceta-Bartrina, González-Gross, vd., 2017).

Kronik hepatit C (KHC) hastalarında A vitamini eksikliği yaygındır. A vitamininin in vitro olarak HCV replikasyonunu hem teşvik ettiği hem de inhibe ettiği gösterilmiştir. Kombine A ve D vitamini eksikliği, antiviral tedaviye yanıt vermemenin güçlü bir bağımsız yordayıcısı olarak bulunmuştur (Bitetto, Bortolotti, Falletti, vd. 2013).

A vitamini epitel dokusunun normal farklılaşması, ayrıca bağışıklıkla ilgili T ve B hücrelerini bağırsak dokularına göndermek için gereklidir. Retinoik asit bağırsak bariyerini destekler, böylece bağışıklık tepkisi için önemlidir. Karotenoidler (provitamin A) reaktif oksijen türlerinin (ROS) toksik etkilerini azaltmayı ve membran akışkanlığını düzenlemeyi içeren immüno-modülatör etkilere sahiptir (Chew ve Park, 2004).

2.2. D Vitamini

D vitamini, kalsiyum ve kemik homeostazisinde anahtar rol oynayan bir sekosteroid hormondur (Mora, Iwata, von Andrian, 2008). Vitamin D3 (VD3), güneş ışığına bağlı bir işlem olan 7-dehidrokolesterolden deride sentezlenir (Jin, Chen ve Sheng, 2018). VD3 daha sonra karaciğerde 25-dihidroksivitamin D3'e (25 (OH) VD3) dönüştürülür, bu formu böbreklerde fizyolojik olarak en aktif VD3 metaboliti olan 1,25 (OH)₂ VD3'e dönüştürülür (Ladero, Torrejón, Sánchez-Pobre, vd., 2015). Son zamanlarda, vitamin D'nin anti-fibrotik, anti-inflamatuar ve immünomodülatör özelliklere sahip olduğuna dair kanıtlar ortaya çıkmıştır. Daha spesifik olarak, T hücresi proliferasyonunu, interlökin-2 ekspresyonunu, IFN- ve CD8 T-lenfosit

aracılı sitotoksisitenin ekspresyonunu inhibe eder (Jin, vd., 2018). Bu iskelet dışı etkiler kronik karaciğer hastalığının birçok nedeninin patogenezi ve tedavisinde önemlidir (Bitetto, Fabris, Fornasiere, vd., 2010; Melo-Villar, Lampe, de Almeida, vd., 2015).

Epidemiyolojik veriler, D vitamini eksikliğini akut viral solunum yolu enfeksiyonlarına karşı artan duyarlılıkla ilişkilendirmiştir (Monlezun, Bittner, Christopher, vd., 2015). Olası mekanizmaları değerlendiren son incelemeler, D vitamininin İnfluenza A ve B, Parainfluenza 1 ve 2 ve Solunum Sinsityal Virüsü (RSV) gibi solunum yolu viral enfeksiyonlarına karşı doğuştan gelen bağışıklık tepkilerinde önemli bir modülatör rol oynadığını düşündürmektedir (Jayawardena, Sooriyaarachchi, Chourdakis, vd., 2020)

D vitamini eksikliği (<20 ng / mL) ve sınır seviyeler (20-30 ng / mL), KHC popülasyonlarında yaygındır (Weintraub, Fleckenstein, Marion, vd., 2012). Çalışmalar, KHC'de D vitamini eksikliğini değerlendirerek düşük D vitamini seviyelerinin ciddi fibroz ile bağlantılı olduğunu bulmuştur (Gal-Tanamy, Bachmetov, Ravid, vd., 2011).

D vitamini takviyesinin solunum yolu enfeksiyonlarına karşı antiviral bağışıklık üzerindeki rolünün bireyin D vitamini durumuna bağlı olacağı açıktır. Ayrıca, D vitamini diğer viral enfeksiyonlarda faydalı bir etki göstermiştir. Örneğin kronik HCV genotip 1 enfeksiyonu olan naif hastalar için geleneksel Peg-a-2b / ribavirin tedavisine D vitamini eklemek viral yanıtı önemli ölçüde iyileştirmiş ve benzer bir etki HCV genotipi 2e3 olan hastalarda da gözlenmiştir (Jayawardena, vd., 2020).

Şiddetli Covid-19'un en belirgin özellikleri arasında lenfopeni ve koagülopati sayılmaktadır. D vitamini eksikliğinin tromboz riski yanında hücrel proliferasyon, farklılaşma, apoptoz, ve anjiyogenez ile ilişkili olduğu (Mohammad, Mishra ve Ashraf, 2019), bu nedenle Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) ve kalp yetmezliğinin yanı sıra sepsisten de sorumlu olabileceği bildirilmiştir (Grant, Lahore, McDonnell, vd. 2020). Bu bulgulara dayanarak, yüksek D vitamini eksikliği prevalansı olan popülasyonlar için uygun dozda D vitamini takviyesinin ciddi Covid-19 sonuçları riskini azaltabileceği söylenebilir.

2.3. E Vitamini

E vitamini, artan reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumundan kaynaklanan oksidatif strese karşı endojen savunmaları desteklediği düşünülen, lipitte çözünür, doğal bir antioksidandır (Bunchorntavakul, Wootthanant ve Atsawarungruangkit, 2014). E vitamini eksikliğinin hem humoral hem de hücrel bağışıklığı bozduğu bilinmektedir (Jayawardena, vd., 2020).

E vitamini diyetle alınan yağlar, sebzeler, tam tahıllar, balıklar ve meyvelerden elde edilebilir. Çalışmalar viral hepatitte E vitamini seviyelerinin azaldığını göstermiştir fakat bu sonuçlar sadece HCV enfeksiyonu ile sınırlı değildir (Gupta, 2019). Küçük bir pilot randomize kontrollü çalışmada (RKÇ) kronik hepatit B tedavisinde E vitamininin olumlu etkileri gözlemlenmiştir. HBeAg-pozitif kalıcı hepatitli çocuklarda yapılan bir meta analizde, E vitamininin bu

hastalarda HBeAg serokonversiyonunu indükleme olasılığını artırabileceğini düşündürmektedir (Fiorino, vd., 2017).

Yağda çözünen bir vitamin olan E vitamini, güçlü bir antioksidandır ve konağın bağışıklık fonksiyonlarını modüle etme yeteneğine sahiptir. E vitamini eksikliğinin hem humoral hem de hücrel bağışıklığı bozduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, az sayıda çalışma, E vitamini takviyesinin bulaşıcı hastalık insidansı üzerinde zararlı etkilere neden olabileceğini göstermiştir. Orta yaşlarda (50-69 yıl) yetişkin sigara içenler arasında yapılan bir çalışmada, E vitamini desteğinin pnömoni riskini artırdığı gösterilmiştir (Hemila ve Kaprio, 2008). Benzer şekilde, yaşlı bakımevi sakinlerinde E vitamini (200 IU / gün) takviyesinin alt solunum yolu enfeksiyonları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunamamıştır (Meydani, Han ve Hamer, 2004). Bundan başka, bir derleme kapsamında incelenen çalışmaların çoğu, E vitamini takviyesinin bağışıklık yanıtı üzerinde olumsuz etkileri olduğunu bildirmiştir (Jayawardena, vd. 2020). Benzer şekilde, kanıtlar kardiyovasküler hastalıklar ve kanserin önlenmesinde E vitamini takviyesini desteklememektedir. Aslında, yüksek dozda E vitamini takviyesinin, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi artırabileceği bildirilmiştir.

2.4. B Vitaminleri

2.4.1. Tiamin (B1 vitamini)

Herhangi bir enfeksiyon vücudunuzun tiamin ihtiyacını artırır. Tiamin için günlük alınması önerilen miktar 2 mg'ın altındadır. Akut hastalık veya kısa süreli korunma için günde ideal olarak bölünmüş dozlarda 50 ila 100 mg tiamin alınması önerilir. Tiamin suda eriyen bir vitamin olduğundan fazlası depolanmaz atılır. Atılması, hücrelerin doygunluğunun bir göstergesidir. Tiamin, B kompleks vitaminleri ile birlikte alındığında daha iyi çalışır.

2.4.2. Vitamin B6, B12 ve Folat

Tümü birlikte bağırsak bağışıklık regülasyonunda yer alır. Örneğin, B6 vitamini bağırsakta lenfosit göçüne aracılık ederken folat, ince bağırsakta düzenleyici T hücrelerinin hayatta kalması için gereklidir. İnsan bağırsak mikropları metabolik yollar için B12 vitaminini bir kofaktör olarak kullanır, böylece bağırsak bariyerini destekler (Biesalski, 2016; Yoshii, Hosomi, Sawane, vd., 2019).

Vitamin B6, amino asitlerin endojen sentezinde ve metabolizmasında, antikorların yapı taşlarında gereklidir; Th2 sitokin aracılı aktiviteyi inhibe eder. Folat, Th 1-aracılı bağışıklık yanıtını desteklerken vitamin B12, T yardımcı hücreleri ile sitotoksik T hücreleri arasındaki oranın düzenlenmesine yardımcı olur. Vitamin B12 ve Folat, antikor üretimi ve metabolizması için önemlidir (Gombart, Pierre ve Maggini, 2020).

B12 Vitamini (kobalamin), et, karaciğer, balık, süt ürünleri ve takviye edilmiş tahılların tüketilmesiyle vücuda alınan suda çözünür bir vitamindir. Terminal ileumda gastrik parietal hücrelerin bir ürünü olan intrinsik faktör ile birlikte emilir. B12 vitamini insan karaciğerinde yüksek konsantrasyonda depolanır. Kobalamin normal nörolojik fonksiyon, eritrosit üretimi ve DNA sentezi için hayati öneme sahiptir. Eksikliğinde hiperpigmentasyon, vitiligo, glossit, anemi, bilişsel bozukluk, yürüme anormallikleri ve arefleksi ile sonuçlanabilir (Özenoğlu, 2016).

Folat ve B12 vitamini eksiklikleri, aralarında depresyon ve demansın da bulunduğu nörolojik ve psikiyatrik bozukluklara neden olur. Hem depresyon, hem de KVH ile ilişkili ortak 2 faktörün omega-3 (W-3) yağ asidi eksikliği ve yükselmiş homosistein (HOM) düzeyleri olduğu bildirilmiştir (Severus, Littman ve Stoll, 2001).

Homosistein, B12 vitamini eksikliği ile birikir ve B12 vitamini seviyelerinin hassas bir göstergesi olarak kabul edilir (Mokhtare, Zeidabadi, Bahardoust, vd., 2019).

B vitaminleri, bağışıklığın koruması, enfeksiyon hastalıklarında artan gereksinimin karşılanması ve duyu durumu dengesinin koruması için yeterli alınmalıdır.

2.5. C vitamini

C vitamini, vücutta hormon üretimi, kollajen sentezi ve bağışıklık güçlendirme gibi birçok fizyolojik reaksiyon için gerekli bir

antioksidan ve enzimatik kofaktör olarak bilinir. Kollajen sentezini destekler ve hücre zarlarını serbest radikallerin neden olduğu hasarlardan korur, böylece epitelyal bariyerlerin bütünlüğünü sağlar; fibroblast proliferasyonu ve migrasyonunun yanı sıra keratinosit farklılaşmasını ve lipit sentezini artırır (Carr ve Maggini, 2017).

Vitamin C, T hücrelerinin, özellikle sitotoksik T hücrelerinin üretimi, farklılaşması ve proliferasyonunda rol alır (Tina Suksmasari, 2015). Hücreler içinde redoks homeostazını korur ve oksidatif patlama sırasında reaktif oksijen (ROS) ve reaktif nitrojen türlerine (RNS) karşı korur (Gombart, Pierre, Maggini, 2020). Glutatyon ve E vitamini gibi diğer önemli antioksidanları aktif durumlarına geri kazandırır (Wintergerst, Maggini ve Hornig, 2006). Sitokin üretimini düzenler ve histamin düzeylerini azaltır. C vitamininin yüksek seviyeleri kompleman proteinlerinin serum seviyelerini artırarak, IFN γ üretiminde rol alarak antimikrobiyal etkileri artırabilir (Carr ve Maggini, 2017).

Yetişkinlerde ve çocuklarda, özellikle diyetle alımı düşük olduğunda, C vitamini takviyesinin pnömoni riskinde önemli bir azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (Gombart, Adeline Pierre ve Maggini, 2020). Bundan başka, gebelik sırasında C vitamini (100 mg / gün) takviyesinin idrar yolu enfeksiyonu riskini azaltabileceğini düşündüren kanıtlar vardır (Ghouri, Hollywood ve Ryan, 2018).

Enfeksiyon sırasında C vitamini seviyeleri tükenebilir ve bir kişinin C vitamini gereksinimi enfeksiyonun ciddiyeti ile artar (Carr, Rosengrave, Bayer, vd., 2017). Sepsis ilişkili ARDS'li 167 hastada yapılan bir çalışmada, 4 gün boyunca 15 g / gün IV C vitamini verilmesinin bu hastalarda mortaliteyi azaltabileceği gösterilmiştir (Fowler, Truwit, Hite, vd., 2019).

Farelerde yapılan in-vivo hayvan çalışmaları, özellikle enfeksiyonun erken evrelerinde artan interferon - a / b üretimi yoluyla influenza A virüsüne (H3N2) karşı antiviral bağışıklık tepkileri için önemli bir faktör olduğunu göstermiştir (Kim vd.,2013). Ancak, spesifik viral enfeksiyonların tedavisi için C vitamini kullanan randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) yetersizdir. Ayrıca, soğuk algınlığını önlemek ve tedavi etmek için C vitamininin rolü üzerine sistematik bir inceleme ve meta-analizde, viral enfeksiyonlardan kaynaklanan yaygın soğuk algınlığı insidansı azaltmak için toplumda C vitamini mega doz profilaksisi kullanmanın faydası olduğunu gösteren kesin bir kanıt bulunamamıştır (Hemila ve Chalker, 2013).

C ve E vitaminlerinin antioksidan aktiviteleri, oksidatif patlama sırasında serbest radikal hasarına karşı korunmak için gereklidir ve yüksek oksidatif stres seviyelerine karşı koymak için nötrofillerdeki yüksek C vitamini seviyelerine gereksinim duyulur (Carr, 2020). C vitamini, vitamin E ve glutatyon dahil antioksidanları aktif durumlarına getirir ve apoptozda rol oynar, harcanmış nötrofillerin enfeksiyon bölgelerinden makrofajlarla temizlenmesini sağlar (Carr ve Maggini, 2017).

Enfeksiyon sırasında C vitamini seviyelerinin azaldığı yönündeki kanıtlara dayanarak, C vitamini takviyesinin enfeksiyonu hafifletebileceği öngörülebilir. C vitamini, koronavirüs tedavisinde umut vaat eden antimalaryal ilaç hidroksiklorokin ve antibiyotik azitromisin ile birlikte kullanılmaktadır. Şiddetli Covid-19 hastalarının tedavisinde yüksek doz C vitamini infüzyonu uygulayan çalışmalar da bulunmaktadır (Carr, 2020).

Vitamin C, anti stres vitamini olarak da bilinir. Birçok çalışmada, akıl hastalığı olan bireylerde C vitamini yetersizliği olduğu ve gereksinmelerinin çok fazla (genellikle 10 kat daha yüksek) olabileceği bildirilmiştir. Akıl sağlığı sorunu olanlarda daha fazla tüketilen sigara hem bir oksidan kaynağıdır, hem de C vitaminini tahrip eder. Bu nedenle, sigara kullananların salgından korunmak ve bağışıklığı güçlü tutmak için C vitamini takviyesi almaları yarar sağlayabilir.

3. MİNERALLER

3.1. Demir

İnsan vücudundaki en bol eser element olan demir, DNA ve protein sentezi, eritrosit üretimi, elektron taşınması, hücresel solunum, hücre çoğalması ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde kilit rol oynar. Demir, enterositlerde, makrofajlarda ve hepatositlerde ferritin veya hemosiderin olarak depolanır. En iyi emilen demir formu (hem) et, kümes hayvanları ve balıklarda bulunurken hem-olmayan demir

yapraklı yeşil sebzelerde, baklagil tohumlarında, meyvelerde ve süt ürünlerinde bulunur. Demir eksikliği yorgunluk, anemi, kadınlarda infertilite ve depresyona neden olabilir (Özenoğlu, 2016). Serbest radikal aktivitesine sahip bir oksidan olan aşırı demir, hücre zarlarının parçalanmasına ve sonuçta karaciğer, böbrekler, kalp ve akciğerler gibi organlarda hasara yol açar (Fraga, 2005)

Önemli redoks potansiyeli nedeniyle, demir mevcudiyeti hem patojen hem de konakçı bağışıklığı için gereklidir. Demir, patojenlerin büyümesini ve virülansını artırır; aynı zamanda, bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu ve çoğalması için gereklidir. Bu nedenle demir eksikliği, konakçı bağışıklığı üzerindeki etkileri nedeni ile özellikle konakçıyı ve bunun yanında patojeni olumsuz etkiler. Aşırı demir yükü de konakçı bağışıklığını baskılama eğiliminde olduğu için patojeni desteklemektedir. İmmün hücreler, hepsidin sentezini arttıran ve hücre içi demir akışını bloke eden diğer araçlar arasında IL-1 ve IL-6 ekspresyonunu düzenleyerek demir sekrete etmek için savaşır. Böylece, doğal bağışıklık, patojen tarafından çok ihtiyaç duyulan demirden patojeni mahrum ederek patojenin büyümesini ve yayılmasını durdurur (Hamad ve Bajbouj, 2016).

Patojenlerdeki demir toplama sistemleri sadece patojenin büyümesine ve daha öldürücü olmasına yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda konakçı bağışıklığını da bastırır. Bazı gastrointestinal mikropların, mikrobiyal öldürme aracı olarak hidroksil radikallerinin ve süperoksit reaksiyonlarının üretiminde demir gerektiren fagositlerin aktivitesini bozabilmek için konakçıdan demiri tuttuğu bildirilmiştir. Ayrıca,

yanforlar, patojenin demir almasına ve konakçıda immünoşupresyona yardımcı olarak patojenlerin virölansını artırır. Bağışıklık hücreş çoğalması ve aktivasyonu için kritik olmasına rağmen, demirin diyet ile aşırı alımı, anormal hemoliz veya kalıtsal bozukluklardan kaynaklanan aşırı demir yükü sıklıkla bağışıklık baskılama ve enfeksiyona karşı artan duyarlılık ile ilişkilidir (Hamad ve Bajbouj, 2016; Drakesmith ve Prentice, 2008). Karaciğer nakli alıcılarında aşırı demir yükünün immünoşupresif tedavi ihtiyacını en aza indirdiğı bildirilmiştir. Bu hastalarda demir metabolizmasında rol oynayan genlerin yukarı yönde regüle edilmesi ile serumdaki hepsidin ve ferritin düzeylerinde artış ve hepatosit demir birikimi gözlenmiştir. Bu, endojen demirin, immünoşupresif tedaviye gerek kalmadan greft sağ kalımına izin verecek kadar yüksek bir seviyede immünoşupresif etkiler gösterebileceğini düşündürmektedir (Bohne, Martínez-Llordella, Lozano, vd., 2012). Hemokromatozun (aşırı demir yükü) sıklıkla bozulmuş hepsidin gen ekspresyonu ile ilişkili olduğı bildirilmiştir (Lesbordes-Brion, Viatte, Bennoun, vd. 2006). Hepsidin, antimikrobiyal bir peptit ve demir homeostazının kilit bir düzenleyicisidir (Ganz, 2003).

Bağışıklık, hücre içi demirin yönetiminde ve değışen sistemik demir seviyelerine ölçülebilir yanıt vermede önemli bir rol oynamaktadır. Öte yandan, demir ve demir düzenleyici proteinler, bağışıklık yanıtını farklı seviyelerde ve farklı bağlamlarda modüle eder. Birçok çalışma, bağışıklık hücrelerinin genel olarak demir homeostazına katıldığını göstermiştir (Hamad ve Bajbouj, 2016).

3.1.1. Viral Enfeksiyonlarda Demirin Rolü

DNA sentezi ve ATP üretimi gibi önemli hücresel süreçler demir gerektirir. Virüsler, canlı konakçı hücrelerde verimli bir şekilde çoğalmak için demire bağımlıdır. Bazı virüsler demir elde eden hücrelere seçici olarak bulaşır veya İnsan Hemokromatoz Proteini (HFE) yada hepsidin ile hücresel demir metabolizmasını etkiler. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV), hepatit B virüsü (HBV) veya hepatit C virüsü (HCV) ile enfeksiyon sırasında aşırı demir yükü, hasta için kötü prognoz ve hastalığın ilerlemesinde artış ile ilişkilidir (Drakesmith ve Prentice, 2008).

Aşırı demir yükü, hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonunda ciddi bir risk faktörüdür. HIV-1 ile enfekte kişilerde demir birikimi mortalite artışı ile ilişkilidir. Makrofajlarda demir birikimi virüs replikasyonunu destekleyebilir, sekonder patojenlere fayda sağlayabilir ve anemiye yol açabilir.

Demir şelatörleri tarafından enfekte olmuş hücrelerde demir kullanılabilirliğinin sınırlandırılması, HIV-1, HCMV, aşı virüsü, herpes simpleks virüsü 1 ve hepatit B virüsünün büyümesini laboratuvar ortamında engeller. HCV ile enfekte olan hastalarda, demir boşaltma işlemi hastalığı iyileştirir (Drakesmith ve Prentice, 2008).

3.1.2. Hücresel Demirin Zarar Verici Etkileri

Demir önemli bir besin maddesi olmasına rağmen, hücre için zararlı potansiyeli de vardır. Fenton reaksiyonu sırasında, demirden ferrik demir indirgenerek hidroksil radikalleri üretilir. Oluşan hidroksil radikalleri lipitlere, DNA'ya ve proteinlere zarar verir (Ajioka, Phillips ve Kushner, 2006). Aşırı doz demir birikimi, oksidatif strese, DNA hasarının artmasına, genetik dengesizliğe ve karsinogeneze yol açar. Yüksek seviyelerde hücresel demir veya daha çok hidroksil radikallerinde üretilen reaktif oksijen türleri (ROS), fosfolipid zarının dengesizleşmesine ve bozulmasına neden olur. Bu süreç, demir bağımlı bir hücre ölüm mekanizması olan ferroptoz ile sonuçlanır (Andrews ve Schmidt, 2007). ROS, hücresel bileşenlere saldırabilir ve ayrıca karaciğer, kardiyovasküler hastalıklar ve pankreas fonksiyon bozuklukları gibi sistemik hasarı indükleyebilir (Drakesmith ve Prentice, 2008).

3.1.3. HBV Enfeksiyonunda Demirin Rolü

Hepatit B virüsü (HBV) kısmen çift zincirli bir DNA - virüsüdür (Abboud ve Haile, 2000). HBV, kronik hepatit B (KHB), karaciğer sirozu (KS) ve hepatoselüler karsinom (HSK) gibi kronik karaciğer hastalıklarına neden olur. Dünya genelinde yaklaşık 240 milyon kişinin hepatit B enfeksiyonlarından ve bu hastalıkla ilişkili sorunlardan etkilendiği bilinmektedir (Drakesmith ve Prentice, 2008).

KHB'li hastaların %40'ında karaciğer dokusunda yüksek demir seviyeleri tespit edilmiştir. Yüksek serum demir düzeyleri, KHB

hastaları için daha kötü prognoz ile korelasyon göstermiştir (Ohgami, Campagna, Greer, vd., 2005). Bu nedenle, HSK tedavisi için yeni bir adjuvan olarak demir şelasyonunun araştırılması önerilmiştir (Nemeth ve Ganz, 2006). Yüksek serum demir seviyelerinin, daha yüksek HBV enfeksiyonu prevalansı ile ilişkili olduğu, KHB'li hastalarda serum demir ve serum ferritin düzeylerinin yükseldiği bulunmuştur (Drakesmith ve Prentice, 2008).

3.1.4. HCV Enfeksiyonunda Demirin Rolü

Kronik hepatit C (KHC) olan hastaların %7-61'inde karaciğerde demir birikintileri gözlenmiştir ve karaciğer hastalığının şiddetinin demir ile ilişkili olduğu görülmüştür (B-50- Sartori, M., Andorno, S., Pagliarulo, M., vd. 2007). Çalışmalar, karaciğerde yüksek demir seviyesinin, karaciğer hastalığının ilerlemesinde ve karaciğer kanseri riskinin artmasında önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Piperno, Girelli, Nemeth, vd. 2007). Ek olarak, yüksek demir düzeyleri interferon ve ribavirin tedavisine zayıf yanıt ile ilişkilendirilmiştir (Beutler, Felitti, Koziol, vd., 2002).

HCV hastalarında aşırı demir yükü ve karaciğerin iltihaplanması ile ilişkili olarak yüksek serum ferritin düzeyleri görülmüştür (Haque, Chandra, Gerber ve Lok, 1996). Ferritin düzeyleri, ciddi karaciğer fibrozu ve steatoz ve nekro-inflamatuar aktivitenin güçlü prediktörleri olarak tanımlanmıştır (Fujita ve Sugimoto, 2007). Çalışmalar, yüksek ferritin düzeylerinin ALT, AST ve gama-glutamil transferaz (GGT) düzeyleri ile korele olduğunu göstermiştir.

3.1.5. HIV Enfeksiyonunda Demirin Rolü

HIV enfeksiyonu sırasında vücut sistemik bir inflamatuvar duruma geçer (Dong, Lai, Nielsen, vd. 2004). HIV, hücrel ve sistemik demir homeostazını modüle ederek daha düşük hemoglobin (Hb) seviyelerine yol açar (Dooher ve Lingappa, 2004).

Çalışmalar aneminin HIV- enfeksiyonunun daha kötü sonuçları ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bunun ötesinde aşırı demir yükü de hastalığın hızlı ilerlemesi için bir risk faktörüdür (Traoré ve Meyer, 2004). Makrofajlardaki yüksek hücrel demir seviyeleri HIV-transkripsiyonunun artmasına neden olmaktadır.

HIV - replikasyonunun daha yüksek demir seviyelerinin varlığında arttığı, ayrıca demir takviyesi ile viral replikasyonun arttığı bulunmuştur. Hücrel demirdeki bir azalma HIV enfeksiyonuna karşı koruyucu olmuştur (Kim, Kang, Wolff, vd. 2006).

Çalışmalar, viral enfeksiyonların ortaya çıkmasında aşırı demir yükünün zararlı etkilerine işaret etmektedir. Yukarıda ele alınan virüslerin, enfekte bireylerde demir homeostazını değiştirebileceği varsayılmaktadır. Virüsler aşırı demir yükünün varlığında geliştiği; bu nedenle demir şelasyonu, ilaca dirençli virüsler çağında, viral enfeksiyonlar için potansiyel ve mantıksal faydalı bir adjuvan tedavi gibi görünmektedir. Bununla birlikte, yeni terapötik stratejiler geliştirmek için demir homeostazı ve viral proteinler arasındaki kesin etkileşimleri inceleyen daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

3.2. Çinko

Çinko büyüme ve gelişme için önemli bir eser elementtir. İnsan proteomunun %10'una kadar çinko bağlanır (Andreini, Banci, Bertini ve Rosato, 2006). Proteine bağlı çinko, metalloenzim aktivitesi, transkripsiyon faktörü bağlanması ve gen regülasyonunda önemli bir katalitik rol oynar (Tuerk ve Fazel, 2009). Özellikle fagositoz, doğal öldürücü hücre aktivitesi, sitokin üretimi ve kompleman aktivitesi dahil olmak üzere optimal doğuştan gelen bağışıklık savunmaları için çinko gereklidir (Fraker ve King, 2004). Vücuttaki inko dağılımı yaygın olup, en büyük depolar iskelet kası (%57), kemik (%29) ve karaciğerde (%6) bulunur. Kan içinde çinkonun % 60'ı albumin'e gevşek, % 30'u makroglobuline sıkıca bağlıdır. Çinko eksikliği belirtileri arasında büyüme geriliği, sa dökülmesi, ishal ve ikincil cinsel özelliklerin gelişiminde gecikme yer alır (zenoğlu, 2016).

Bağışıklık sisteminin viral enfeksiyonları nleme yeteneğinde çok önemli bir rol oynayan çinko, sağlıklı bağışıklık fonksiyonu için hayati önem taşımaktadır. Çinkonun bir çinko iyonoforu (inko taşıma molekülü) ile kombinasyonunun 2010 yılında SARS koronavirsn invitro olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Hücre kültüründe, dakikalar içinde viral replikasyonu da bloke etmiştir (Te Velthuis, van den Worm, Sims, vd. 2010). Çinko, bağışıklık hücrelerdeki hücre içi serbest çinko sinyal olaylarına katılır. Yaşlılarda enfeksiyon insidansını azaltmada çok etkili bir besin ögesi olan çinko, sadece hücre aracılı bağışıklığı modüle etmekle kalmaz, aynı zamanda bir antioksidan ve anti-inflamatuar ajan olarak çalışır.

Hızlı bir farklılaşma ve artışa sahip olan bağışıklık hücrelerinin hücre büyümesinde ve farklılaşmasında çinko merkezi rol oynar. Çinko, reaktif oksijen (ROS) ve reaktif nitrojen türlerine (RNT) karşı koruyan antioksidan etkilere sahiptir (Wintergerst, vd., 2006); antioksidan proteinlerin aktivitesini etkiler (Gombart, Pierre ve Maggini, 2020). Sitotoksik T hücrelerinin proliferasyonunu indükler. T hücresi gelişimi, farklılaşması ve aktivasyonu için gerekli olan tirozin kinazın T hücre reseptörlerine hücre içi bağlanması için gereklidir. Treg hücrelerinin gelişimini tetikler ve bu nedenle bağışıklık toleransının korunmasında önemlidir (Wu, Lewis, Pae ve Meydani, 2019; Maywald, Wang ve Rink, 2018).

Çinko eksikliği, viral enfeksiyonlar da dahil olmak üzere bulaşıcı hastalıklara karşı artan bir duyarlılık ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmalar, bir bireyin çinko durumunun viral enfeksiyonlara karşı bağışıklığı etkileyebilecek kritik bir faktör olduğunu ve çinko eksikliği olan popülasyonların HIV veya HCV gibi enfeksiyonlara yakalanma riskinin arttığını göstermektedir (Jayawardena, vd., 2020).

Çalışmalar kronik hepatit C (KHC)'de, hastaların% 48.4'üne kadar kalıcı hipozinkemi (<70 g / dL) geliştirdiğini göstermiştir (Ko, Morihara, Shibata, vd., 2018). HCV aracılı mitokondriyal disfonksiyonun bir sonucu olarak, oksidatif stres varlığının, çinko homeostazını bozduğu düşünülmektedir (Gupta, vd., 2019).

Çalışmalar, çinko eksikliğinin sitotoksik T hücresi popülasyonlarında bir azalmaya, doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesinde bir azalmaya ve Th1 yanıtının aşağı regülasyonuna yol açtığını göstermektedir (Gupta, vd., 2019). Özellikle, diyet çinko kısıtlaması, Th2 sitokinleri IL-4 ve IL-10 üzerinde hiçbir etkisi olmadan, IL-2 ve IFN- γ 'yi azaltmaktadır. Düşük seviyelerde dolaşımdaki sitotoksik T hücreleri ve çinko eksikliğine bağlı timik atrofi kısmen, sitotoksik T hücresi proliferasyonunun ve HCV klirensinin temel itici gücü olan IL-2'deki bir azalma ile açıklanabilir (Kaltenberg, Plum, Ober-Blöbaum, vd., 2010). Çinko eksikliği, insanlarda lenfosit aktivasyonu, granülosit kemotaksi ve fagositozda bozulmaya neden olabilir. Sonuç olarak, fazla çinko güçlü bir antiviral yanıtı müdahale edebileceğinden, çinko takviyesinden önce çinko durumunu ölçmek hayati önem taşır.

Covid-19 semptomlarının birçoğu çinko eksikliğinin semptomları ile ortaktır. Her ikisinin de paylaştığı semptomların başlıcaları; kuru öksürük, ateş, karın rahatsızlığı veya kramp, atriyal fibrilasyon, azalmış lenfositler (beyaz kan hücreleri), akciğer iltihaplanması (pnömoni), mide bulantısı, sırt ağrısı, koku ve tat almada değişiklikler, düşük bağışıklık fonksiyonu, inflamasyonun göstergesi olan interlökin-6 artışı, artmış demir depolamadır (Jo, Kim, Shin ve Kim, 2019).

Covid-19 hastalarının tedavisi için azitromisin ile birlikte antimalaryal ilaç hidroklorokin kullanımı teşvik edilmektedir. Kinin ilaçlarının etkili olmasının nedenlerinden birisinin çinkonun hücelere girmesine izin vermesi gibi görünmektedir. İlaç çinkonun gitmesi gereken yere

ulaşmasına yardımcı olacak ise tek başına ilaç almak yerine çinko takviyesi ile birlikte almak daha mantıklı bir yol olabilir. Çinko bağışıklık sisteminin çalışması için gerekli olduğuna göre daha az yemek yeme ve daha az sağlıklı beslenme eğiliminde olan yaşlıların çinko takviyesine bu dönemde daha fazla ihtiyacı olabilir.

Koronavirüs salgını sürecinde çinko + iyonofor kombinasyonu, önleme ve iyileştirici olarak yüksek riskli gruplar (yaşlılar, diyabetliler, sigara içenler, alkol kötüye kullananlar, bağışıklık baskılayıcı ilaç ve yasadışı uyuşturucu kullanıcıları) için yararlı olabileceği öngörülmektedir.

Tek başına çinko, viral replikasyonu tamamen durduramaz. Bunun nedeni, çinkonun büyük ölçüde çözünmez olması ve hücrelerinizin yağ duvarından kolayca girememesidir. Viral replikasyonun gerçekleştiği yer olduğu için hücrenin içine girmek çok önemlidir.

Antimalaryal ilaçlar klorokin ve hidrosiklorokin, vücudumuzda çinko emilimini kolaylaştırdıkları için bir çinko iyonoforu (çinko taşıma molekülü) olarak işlev görürken, diğer doğal bileşikler (Quercetin ve epigallocatechin-gallate) de aynı etkiye sahip olabilir.

SARS-CoV-2 enfeksiyonundan korunmada çinko ve doğal antioksidanlar yönünden zengin besinlerin tüketilmesi yarar sağlayabilir. Ayrıca, çinko iyonoforu olarak Quercetin (çinkonun hücrelere girişini arttırmak için), çinko biyoyararlanımını daha da arttırmak için B3 vitamini (niasin) ve selenyum takviyesi düşünülebilir.

Çinkodan zengin besinler arasında kenevir, susam ve kabak çekirdeği, kakao tozu, kaşar peyniri ve istiridye, yengeç, karides ve midye gibi deniz ürünleri yer alır (Özenoğlu, 2016). Quercetin türevleri elma, soğan, sarımsak, tropikal meyveler, böğürtlengiller, enginar, karabuğday, keten tohumu, kakao tozu ve keçiboynuzunda bulunur. Günlük diyetle yaklaşık 20-40 mg/gün civarında Quercetin veya Quercetin türevleri alınır.

3.3. Selenyum

Selenyum, antioksidan etkilerden antienflamatuar özelliklere kadar değişen geniş pleiotropik etkileri olan bir başka eser elementtir. Eser miktarda selenyum, sağlığın korunması için vazgeçilmezdir; hububat, tahıl, balık, et ve süt ürünlerinden elde edilebilir (Özenoğlu, 2016).

Düşük selenyum durumu artmış mortalite riski, zayıf bağışıklık fonksiyonu ve bilişsel düşüş ile ilişkilendirilirken, yüksek selenyum konsantrasyonu veya selenyum takviyesi antiviral etkiler göstermiştir (Jayawardena, vd., 2020).

Selenyum, hücresel düzeyde serbest radikallerin neden olduğu hasara karşı koruma sağlayan bir enzim olan glutatyon peroksidazın (GPx) bir bileşenidir. Selenyum ayrıca, antiviral bağışıklığın artırılmasında (Hoffmann ve Berry, 2008) ve karaciğer enzimlerinin detoksifikasyonuna yardımcı olmada (Khan, Dilawar, Ali ve Rauf, 2012) gereklidir. Selenyum eksikliği Keshan hastalığı (Li, Wang, Kang ve Li, 1985) gibi ölümcül kardiyomyopatiye ve Kashin-Beck

hastalığı (Moreno-Reyes, Suetens, Mathieu, vd. 1998) gibi dejeneratif bozukluklara yol açabilir.

Selenyum hücre sel antioksidanlar olarak işlev gören ve oksidatif stres sırasında üretilen ROS'a potansiyel olarak karşı koyan selenoproteinlerin fonksiyonu için gereklidir (Maggini, Pierre ve Calder, 2018). Selenoproteinler, Lökosit ve NK hücre fonksiyonunu etkileyen antioksidan konak savunma sistemi için önemlidir. T hücrelerinin farklılaşması ve proliferasyonunda rol alır, Th hücresi sayılarının iyileştirilmesine ve antikor seviyelerini korumaya yardımcı olur (Gombart, vd., 2020).

HCV dahil RNA virüsleri, selenyuma bağımlı GPx genlerini kodlamaktadır (Zhang, Ramanathan, Nadimpalli, vd. 1999). Bu bulgu göz önüne alındığında, viral replikasyonu kolaylaştırmak için selenyumun sekestrasyonunun, dolaşımdaki selenyum eksikliğine neden olması mümkündür. İn vitro olarak HCV, karaciğerde de eksprese edilen bir GPx olan gastrointestinal GPx ekspresyonunu inhibe edebilir ve bu da viral replikasyonda bir artışa neden olur (Gupta, vd., 2019). KHC hastalarında düşük serum selenyum düzeylerinin düşük GPx aktivitesi ile pozitif ilişkili olduğu ($r = 0.374$, $p = 0.0148$), ancak HCV genotipi veya HCV-RNA yükü ile ilişkili olmadığı bulunmuştur (Himoto, Yoneyama, Kurokohchi, vd. 2011). Bu veriler HCV'nin doğrudan selenyumu azalttığını göstermese de, anti-oksidan ve antiviral savunmaları arttırmak için terapötik bir takviye olarak selenyum replasmanı olasılığını artırır.

Marjinal selenyum konsantrasyonu olan erişkinlerde selenyum alımındaki bir artışın (50-100 mg /gün) bağışıklık fonksiyonunu iyileştirip iyileştirmedini değerlendiren bir çalışmada, selenyum takviyesinin plazma selenyum konsantrasyonlarını artırdığı, ayrıca lenfosit fosfolipid ve sitosolik glutatyon peroksidaz aktivitelerinin, hücrel immun yanıtın arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, humoral bağışıklık tepkileri etkilenmemiştir (Broome, vd., 2004). Ayrıca, selenyum takviyesi alanlarda poliovirüsün daha hızlı temizlendiği gösterilmiştir.

Selenyum ile zenginleştirilmiş günlük maya kapsülleri ile takviye edilmiş, eşik altı selenyum konsantrasyonu (<110 ng / ml) olan sağlıklı yetişkinlerde yapılan 12 haftalık bir RKÇ'da hem faydalı hem de zararlı etkiler gösterilmiştir (Ivory, vd., 2017). Bu çalışmada selenyum takviyeli ve kontrol gruplarında grip aşısına bağışıklık yanıtı değerlendirilmiştir. Selenyum takviyesi, T hücresi proliferasyonu, IL-8 ve IL-10'da doza bağlı bir artışla sonuçlanmıştır. Bununla birlikte, CD8 hücrelerinin düşük granzim B içeriği ile pozitif etkiler kontrast oluşturmuştur. Ayrıca, mukozal grip spesifik antikor tepkileri selenyum takviyesinden etkilenmemiştir.

Benzer bir RKÇ'da, 12 hafta süren selenyum takviyesinin selenoprotein W (SEPW1) mRNA'yı önemli ölçüde geliştirdiğini gösterirken, bir influenza aşılamasından sonra selenoprotein S (SEPS1) gen ekspresyonunda doza bağlı bir artış gözlenmiştir (Goldson, vd., 2011). Ayrıca, selenyum takviyesi gecikmiş tip aşırı duyarlılık (DTH) cilt yanıtı üzerinde de etkiler göstermiştir (Hawkes,

Hwang ve Alkan, 2009). Bu çalışmada, düşük selenyum mayası (kontrol grubu) DTH cilt yanıtlarında anerjiye ve NK hücrelerinin sayısında artışa neden olurken, yüksek selenyum (tedavi) grubundaki DTH cilt yanıtları normal bulunmuştur. Bu durum selenyum takviyesinin DTH anerjisinin indüksiyonunu bloke ettiğini düşündürmüştür.

3.4. Bakır

Bakır, et, istiridyeye, fındık, tohum, bitter çikolata ve kepekli tahıllar gibi mineral bakımından zengin gıdalarda bulunan önemli bir eser elementtir (Fraga, 2005). İnsan vücudundaki bakırın ana protein taşıyıcısı seruloplazmindir (%95), bununla birlikte az miktarda bakır albümine bağlanır (Ghayour-Mobarhan, Taylor, New, vd. 2005). Sindirim sisteminden emildikten sonra bakır karaciğere taşınır ve eritrosit üretimi için gereklidir. Bakır içeriğinin % 50'ye kadarı kaslarda ve kemikte, % 8'i beyinde ve % 8–15'i karaciğerde depolanır. Bakır elektronları kabul etme yeteneğine sahiptir, bu da redoks işlemlerinde önemli kılabilir. Bu haliyle, oksijen moleküllerinin suya ve serbest radikallerin hidrojen peroksit indirgenmesini katalize etmeye yarayan sitokrom oksidaz ve süperoksit dismutaz dahil olmak üzere birçok temel enzimin işlevsel bir bileşenidir. Bakır eksikliği anemiye, kusurlu keratinizasyona ve pigmentasyona neden olabilir, bakır fazlalığı ise akne, alopesi, felç, pankreatik disfonksiyon ve osteoporozu neden olabilir (Özenoğlu, 2016).

Bakır, bağışıklık hücrelerinin gelişimine ve farklılaşmasına katılarak bağışıklıkta önemli bir rol oynar. İn vitro çalışmalar bakırın antiviral özellikler gösterdiğini göstermiştir (Li, Li ve Ding, 2019). Örneğin, thujaplicin-bakır şelatları insan influenza virüslerinin çoğalmasını inhibe ederken, hücre içi bakırın influenza virüsü yaşam döngüsünü düzenlediği gösterilmiştir (Rupp, vd .2017).

Makrofajların (nötrofiller ve monositler) işlevlerinde, T hücrelerinin farklılaşmasında ve çoğalmasında rol alan bakır, bazı enfeksiyöz ajanlarla savaşmak için makrofajların fagolizozomlarında birikir; NK hücre aktivitesini arttırır (Gombart, vd., 2020). Bakır, hücre içi antioksidan dengeyi koruyarak inflamatuvar yanıtta önemli bir rol oynar. ROS'a karşı savunmada anahtar bir enzim olan bakır / çinko süperoksit dismutazın yapısında yer alarak serbest radikal temizleyici görevi yapar (Alpert, 2017).

Akut HCV enfeksiyonu serum bakırında bir artışı uyarır, bu durum KHC ve fibrotik karaciğer hastalığında daha da şiddetlenir (Arain, Kazi, Afridi, vd., 2014). Hepatik bakır KHC'de artar, burada öncelikle metallothionine (MT)'lere (Cu-MT'ler) bağlanır, böylece hepatik bakır aşırı yüklenmesine katkıda bulunur (Cesur, Cebeci, Kavas, vd., 2005). Sıçanlarda Cu-MT'lerin hidroksil radikal üretimini uyardığı, böylece karaciğer hasarını ve belki de fibrozu tetiklediği gösterilmiştir (Sakurai, Fukudome, Tawa, vd., 1992).

Fazla çinko takviyesi, bağırsakta bakır emiliminin MT aracılı inhibisyonu yoluyla bakır eksikliğine yol açabilir (Shils ve Shike, 2006).

Bakır fazlalığı ile KHC'deki patogenez arasında doğrudan bir bağlantı olmamakla birlikte, bağlanmamış bakır ROS oluşumunu etkin bir şekilde katalize eder ve oksidatif karaciğer hasarının potansiyel bir itici gücüdür (Uriu-Adams ve Keen, 2005). Hiçbir klinik çalışma, bakır takviyesinin veya tükenmesinin insanlarda antiviral rolünü incelememiştir; bununla birlikte, çeşitli formlardaki bakır antiviral özellikler sergileyebilir (Borkow, Zhou, Page ve Gabbay, 2010). Özellikle, benzersiz fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip olan p - tipi yarı iletken olan bakır oksit nanopartiküllerinin (CO-NP'lerin) sitotoksik olmayan bir konsantrasyonda HCV hücre kültürlerinin enfektivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (Deng, Tjoa, Fan, vd., 2012).

3.5. Magnezyum

Magnezyum, nükleik asit metabolizması enzimlerinin kofaktörüdür. Nükleik asitlerin yapısını stabilize eder; DNA replikasyonu ve onarımında rol oynayan makrofajlara antijen bağlanmasında etkilidir (Laires ve Monteiro, 2008). Apoptozun düzenlenmesinde rol oynayan lökosit aktivasyonunu düzenler. DNA'yı oksidatif hasara karşı korumaya yardımcı olabilir; yüksek konsantrasyonlar süperoksit anyon üretimini azaltır (Bussiere, Mazur, Fauquert, vd., 2002). Antikor sentezinde kofaktör, antikora bağımlı sitoliz ve IgM lenfosit bağlanmasında rol alır (Laires ve Monteiro, 2008).

Magnezyum, immünoglobulin sentezi, immün hücre uyumu, antikora bağımlı sitoliz, immünoglobulin M (IgM) lenfosit bağlanması, lenfokinlere makrofaj yanıtı ve T yardımcı-B hücre yapışması üzerinde belirgin bir etki uygulayarak bağışıklık fonksiyonunun kontrol edilmesinde önemli bir rol oynar (Liang, vd. 2012). Bazı in-vitro ve in-vivo çalışmalar, magnezyumun viral enfeksiyonlara karşı bağışıklık tepkisinde rol oynayabileceğini düşündürse de viral enfeksiyonlara karşı magnezyum takviyesinin bağışıklık üzerinde yararlı bir etkisi gösteren herhangi bir RKÇ'ya erişilememiştir.

4. OMEGA- 3 ÇOKLU DOYMAMIŞ YAĞ ASİTLERİ

Omega-3 (W-3) çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) anti-inflamatuar özelliklere sahip oldukları ve inflamasyonun giderilmesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar sırasında, bağışıklık hücreleri üzerinde hareket edebilir ve çeşitli inflamatuvar süreçleri düzenleyebilirler (Sansbury ve Spite, 2016).

Bazı akciğer enfeksiyonlarında PUFA uygulaması, akut pnömonisi olan hastanın sonucunu iyileştirebilir. Sharma ve arkadaşları, çalışmalarında w-3 PUFA'nın diyetle eklenmesinin konağın spesifik ve spesifik olmayan immün savunmalarının yukarı regülasyonu yoluyla akut pnömoniye karşı genel olarak faydalı bir etki gösterebileceğini bildirmişlerdir (Sharma, Chhibber, Mohan ve Sharma, 2013).

W-3 takviyesi daha önce Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda (ARDS) çalışılmıştır. Singer ve Shapiro, doğal antioksidan maddelerin enteral uygulanmasının yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında oksijenasyonu ve klinik sonuçları iyileştirebileceğini öne sürmüşlerdir (Singer ve Shapiro, 2009). Sistematik bir gözden geçirme, sadece mortalitesi yüksek ARDS hastaları için olumlu bir etki olduğunu bildirmiştir (Li, Bo, Liu, Lu ve Jin, 2015).

Adiponektin seviyelerinin modüle edilmesi, sitokin seviyelerini düşürmenin önemli bir yolu olarak düşünülebilir; bu şekilde, Covid-19 enfeksiyonu ile ilgili olumsuz etkiler hafifletilebilir. Hayvan modellerinde doymuş yağ bakımından zengin hiperlipidemik diyetlerin tüketiminin adiponektin seviyelerini düşürürken, çoklu doymamış yağ asitleri açısından zengin ve w -3 PUFA ile desteklenmiş diyetlerin adiponektin seviyelerini arttırdığı, pro-inflamatuar sitokinleri azalttığı iyi tanımlanmıştır (Reis, Bressan ve Alfenas, 2010).

Covid-19 patogeneziyle ilgili son raporlar, bu enfeksiyonun en önemli sonuçlarından birisinin, trombozun neden olduğu akut pulmoner emboli oluşturabilen koagülopati ile sıkı bir şekilde bağlantılı olan “Sitokin Fırtınası Sendromu” olduğunu öne sürmüştür (Rotzinger, Beigelman-Aubry, von Garnier ve Qanadli, 2020). Bu nedenle, sitokin fırtınalarını hafifletmek için yararlı tedavi yöntemlerini tanımlamaya yönelik çok sayıda klinik çalışma devam etmektedir. (Klok, Kruij, van der Meer, vd., 2020). Bu doğrultuda, yeterli w-3 PUFA alımının viral enfeksiyonlara karşı geçerli bir strateji olması muhtemeldir.

Gerçekten de önerilen toplam kalorilerin %0.5'i ve %2'si (~250 mg / gün) aralığında w -3 PUFA alımını, aşırı inflamasyon tepkisine karşı korunmak ve ayrıca IL-6 seviyelerini azaltmak için önemli olabilir.

5. PRE-PROBİYOTİKLER

Probiyotikler, yeterli miktarlarda uygulandığında, gastrointestinal sistem de dahil olmak üzere konakçıya bir sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır (Sanders, 2008). Probiyotiklerin mikrobiyotadaki patojen bakterilerin sayısını azaltmak, mikrobiyal metabolizmayı olumlu yönde değiştirmek ve bağışıklık sistemini düzenlemek gibi faydalı etkileri bulunmaktadır. Probiyotik özellik gösteren mikroorganizmaların yoğurt, peynir, kefir, boza gibi fermente besinlerde bulunduğu bilinmektedir (Özer, Özyurt ve Harsa, 2019). Probiyotiklerin ihtiyaç duyduğu besin maddeleri olan prebiyotikler ise sindirilmeyen besin bileşenleridir. Kolondaki mikroorganizmaların çoğalmasını sağlayıp aktivitelerini artıran, kolonize olmalarını kolaylaştıran, sindirim enzimlerince parçalanamayan ve kolonda bakteriler tarafından fermente edilen karbonhidratlardır. Prebiyotiklerin başlıcaları; inulin, laktuloz, oligosakkaritler (maltoz, ksiloz), oligofruktoz ve galaktooligosakkaritlerdir (GOS). Prebiyotiklerin diyet kaynakları arasında soğan, sarımsak, muz, buğday, soya, baklagiller, bezelye, pırasa ve kuşkonmaz sayılabilir. Günde 4-10 gram fruktooligosakkarit (FOS) bifidojenik etki göstermektedir.

Tam tahıllarda bulunan oligosakaritler ve dirençli nişasta birer prebiyotiktir. Bu prebiyotikler *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* gibi bağırsaktaki yararlı bakterileri artırmaktadır. Ayrıca, mikrobiyota çeşitliliğini artmasını sağlayarak, obezite ilişkili kronik hastalıklar yanında mental hastalıklar yönünden de vücudu korumaktadır. Diyetin liften fakir, rafine edilmiş ve işlenmiş gıdalardan yüksek olması, sigara ve alkol kullanımları, gereksiz antibiyotik kullanımı, hareketsiz ve stresli yaşam gibi etkenler mikrobiyotayı olumsuz yönde etkilemektedir. Sağlıklı bir mikrobiyota için diyetin yeterli pre ve probiyotik içermesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Tam tahıl ürünlerinde yüksek miktarda diyet lifi bulunmaktadır. Bazı diyet lifleri, fekal kütleinin arttırılması ve bağırsaktan geçiş süresinin uzatılmasını, kanserojen bileşiklerin uzaklaştırılmasını ve mutajenlere bağlanmanın arttışını sağlamaktadır. Ayrıca, kısa zincirli yağ asitleri üretiminin artması ve kolon pH'nın düşürülmesi yoluyla da gastrointestinal sağlığın korunmasında rol oynamaktadır. Bu yağ asitlerinin bağışıklık sistemindeki yaygın patojenleri kontrol etmek, ishal yönetimi, bağırsağın nöromüsküler aktivitesi ve bağırsaktaki tümörlerin yıkımına yardımcı olmak gibi bağışıklık sisteminin korunmasında rolleri vardır (Abdurrahmanoğlu, 2017).

Probiyotik; Yunancadan türetilen "Pro" ve "biota" olmak üzere iki kısımdan meydana gelen terim olan "for life" (yaşam için) anlamını taşımaktadır ve antibiyotik teriminin zıttı bir anlam taşır. Patojen bakterilerin kontrolünü sağlamak için patojen olmayan bakterilerin

kullanılması anlamına gelen probiyotiklere "biyoterapötik ajanlar" da denilmektedir (Kola, 2020).

Probiyotikler, bağışıklık fonksiyonunu geliştirmek için konağın sistemik ve mukozal bağışıklık hücrelerinin ve bağırsak epitel hücrelerinin işlevlerini düzenlerler (Jayawardena, vd., 2020). Ayrıca, antikor üretimini artırarak bağışıklık tepkisini uyarırlar. Çalışmalar, probiyotik takviyesinin ya enfeksiyonun şiddetini azalttığını ya da süreyi kısalttığını ortaya koymuştur. Bu çalışmalardan bazıları viral kaynaklı solunum yolu enfeksiyonunun tedavisinde *Lactobacillus*'un etkinliğini göstermiştir (Galdeanoa, Cazorlaa, Lemme Dumita, vd. 2019). Diğer bir çalışma, yaşlılarda *Bifidobacterium* ile artan bağışıklık fonksiyonu ve bağırsak mikrobiyotası arasında anlamlı bir ilişki olduğunu vurgulamıştır (Akatsu, Iwabuchi, Xiao, vd., 2012).

Probiyotikler, akut gastroenteritler, antibiyotik kullanımına bağlı oluşan ishal, *Clostridium difficile* enfeksiyonu, kabızlık, nekrotizan enterokolit, kısa barsak sendromu ve *Helicobacter pylori* tedavisi gibi gastrointestinal hastalıklarda da kullanılmaktadır. Bundan başka, besin alerjileri, atopik dermatit, egzama, alerjik rinit ve astım gibi alerjik ve solunum yolları hastalıklarında da kullanılmakta veya kullanılması önerilmektedir (Kutlu, 2011).

6. DİĞER DİYET BİLEŞENLERİ

Viral enfeksiyon, intrapulmoner oksidatif yükte bir artışa yol açar. Birçok hastalıkta, oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki denge (redoks dengesi) önemli ölçüde değişmektedir. Serbest radikallerin oksidatif, nitrozatif, karbonil, inflamatuvar ve endoplazmik retikulum stresi gibi çeşitli stres türleri oluşturduğu patofizyolojik mekanizmalar, akciğer iltihabına ve akciğer bağışıklık tepkisinin değişmesine yol açar. Bu durumlarda, diyet antioksidanları akciğer oksidatif stresine karşı önemli bir rol oynayabilir (Alvarado ve Arce, 2016).

Birçok çalışma antioksidanların akciğer enfeksiyonu ve akciğer inflamasyonundaki koruyucu rolünü bildirmiştir (Messina, vd., 2020). Özellikle, C vitamini, polifenoller ve flavonoidler, akciğer enfeksiyonlarında, bağışıklık modülatörleri ve inflamatuvar aracılar olarak koruyucu bir rol oynayabilir. Polifenoller arasında, epigallocateşin 3 gallat (EGCG) yeşil çayda bulunan en güçlü maddedir ve antibakteriyel, antiviral, antioksidatif, antikanser aktiviteler gösterir. Son zamanlarda, çok sayıda çalışma EGCG'nin astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve akciğer pnömonisi gibi akciğer hastalıklarına karşı koruyucu etkilerini araştırmıştır. EGCG, astım farelerinin akciğerlerine iltihap ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunu baskılayabilir ve ayrıca hem in vivo hem de in vitro fosfataz ve tensin homolog (PTEN) ekspresyonunu düzenleyerek PI3K / Akt sinyal yolu yoluyla epitel-mezenkimal geçiş EMT'sini inhibe edebilir (Yang, Zhang, Cai ve Shang, 2017).

Ayrıca, flavonoidler farelerde akciğer hasarını hafifletmek için kullanılabilir; NF-B translokasyonunu bloke ederek influenza virüsünü ve Toll benzeri reseptör sinyalini inhibe ettikleri bildirilmiştir (Ling, Lu, Zhang, vd., 2019). Bu nedenle, hem viral enfeksiyonu önlemek hem de hastaların sonuçlarını iyileştirmek için C vitamini, flavonoidler ve polifenollerle takviye covid-19 hastalarında test edilebilir.

Quercetin ve epigallocatechin-gallate, biyolojik etkilerinin çoğunluğu hücrel çinko alımını artırma yetenekleri ile ilgilidir. Flavonoid quercetin (QCT) ve epigallokateşin-gallat gibi bitki polifenoller, antioksidan ve sinyal molekülleri olarak işlev görür. Bu polifenollerin çinko katyonlarını şelatladığı ve bu flavonoidlerin aynı zamanda çinko iyonoforları olarak işlev görebildiği, ayrıca çinko katyonlarını plazma membranından taşıyabileceği öne sürülmüştür.

Quercetin kendi başına güçlü bir antiviraldir. Hem quercetin hem de epigallocatechin gallat, SARS koronavirüsleri tarafından sağlıklı hücreleri enfekte etmek için kullanılan bir enzim olan 3CL proteaz¹²'yi inhibe etme avantajına sahiptir. Başka bir çalışmaya (Mocchegiani, Malavolta, Muti, vd., 2008) göre; quercetin, epigallocatechin gallate ve diğer bazı flavonoidlerin SARS koronavirüslerini inhibe etme yeteneğinin bazı durumlarda SARS-CoV 3CLpro aktivitesini baskılamak için doğrudan bağlantılı olduğu varsayılmaktadır.

Doğal antioksidanlar yönünden zengin besinler, enfeksiyondan koruyucu özellikleri yanında beyin hücrelerinin artan oksidatif stres nedeniyle hasar görmesini önlemeye yardımcı olabilir.

7. ÇOKLU BESİN TAKVİYELERİ

7.1. Multivitamin - Mineraller

Mikrobesin eksikliği, T-hücreleri kaynaklı bağışıklık tepkisini ve uyarılabilir antikor tepkisini etkileyerek bağışıklık fonksiyonlarını baskılar ve dengeli konak tepkisinin düzensizliğine yol açar. Bazı vitaminler ve eser elementler epitel bariyerlerini ve hücreler ve humoral bağışıklık tepkilerini güçlendirerek bağışıklık fonksiyonunu destekler.

Çeşitli eser element ve vitamin kombinasyonları ile yapılan takviyeler, antiviral bağışıklık yanıtı üzerinde faydalı etkiler göstermiştir (Jayawardena, vd., 2020). Gecikmiş tip aşırı duyarlılık cilt yanıtı, influenza aşısına humoral yanıt ve enfeksiyöz morbidite ve mortaliteyi inceleyen 725 kurumsallaşmış yaşlı hastayı içeren bir RCT, selenyum ile birlikte düşük doz çinko takviyesinin, kontrol grubuna kıyasla aşılardan sonra humoral cevaba bir artış sağladığını göstermiştir. İnfluenza aşısından sonra antikor titreleri, yalnız eser element veya vitamin içeren eser elementler alan gruplarda daha yüksek bulunmuştur, oysa sadece vitaminler alan grupta antikor titreleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Girodon F, vd., 1999). Çalışma sırasında solunum yolu enfeksiyonu olmayan hasta sayısı,

eser element alan gruplarda (çinko sülfat ve selenyum sülfür) daha fazladır.

Ancak başka bir RKC'da ne günlük multivitamin-mineral takviyesi ne de E vitamini (200 mg / gün), iyi beslenmemiş kurumsallaşmamış yaşlılarda akut solunum yolu enfeksiyonlarının insidansı ve şiddeti üzerinde olumlu bir etki göstermemiştir (Graat, Schouten ve Kok, 2002). Aksine, bu çalışma E vitamini ile takviye edilen grupta şiddet, hastalık süresi, semptom sayısı ve aktivite kısıtlamasında artış olduğunu göstermiştir.

Yetersiz beslenen veya yetersiz beslenme riski taşıyanların enerji, protein ve mikrobesein düzeylerini iyileştirmek için en azından pandemi sırasında kısa bir süre için çoklu vitamin-mineral (MVM) takviyesi almaları faydalı olabilir. Protein ve enerjiden yetersiz beslenmesine ek olarak, mikro besin eksikliğinin varlığından şüphe edildiğinde erkenden tanımlanmalı ve ilgili mikro besin maddesinin terapötik dozu ile düzeltilmelidir. Bireysel mikrobesein eksikliklerinin yokluğunda, yetersiz beslenen ve besin eksikliği belirtileri taşıyan bireylerin kısa bir süre bir MVM takviyesi almaları önerilmektedir (Ward, 2014). Öte yandan, fazla kilolu ve obez olan bireylerin (BKİ > 25 kg/m²), bağışıklıklarını iyileştirmek için 12 haftalık bir süre boyunca vücut ağırlığının en az % 5'ini kaybetmeye yönelik bir beslenme programı uygulaması yararlıdır (Santos, vd., 2003). Diabetes mellituslu hastaların kan şekerini korumak ve bağışıklık fonksiyonlarını arttırmak için çeşitli ve dengeli bir diyet tüketmeleri önemlidir, düşük glisemik indeksi olan gıdalara öncelik vermeli,

yüksek yağ ve şekerli gıda tüketimini sınırlamalı ve yağsız protein çeşidini seçmelidir (IDF, 2020).

7.2. Spesifik Besin Öğeleri

Niasin ve selenyum ilavesi, çinkonun vücutta emiliminde ve biyoyararlanımında rol oynadığı düşünüldüğünde iyi bir tavsiye gibi görünmektedir. Bir çalışma (Bhaskaram, 2002), genç kadınlar B6 vitamini yetersiz olan bir diyet yaparken, serum çinko düzeylerinin azaldığını ve B6 eksikliğinin çinko metabolizmasını etkilediğini göstermiştir.

Yaşlanma, aşamalı ve spontan biyokimyasal ve fizyolojik değişiklikler ve hastalıklara karşı duyarlılığın arttığı kaçınılmaz bir biyolojik süreçtir. Bazı beslenme faktörleri (çinko, niasin, selenyum), sağlıklı yaşlanmanın bir sonucu olarak ortaya çıkan hastalıkların seyrini yeniden şekillendirebilir, çünkü bunlar bağışıklık fonksiyonlarını, metabolik homeostazı ve antioksidan savunmayı geliştirmeye dahil olurlar. Çalışmalar, çinkonun bağışıklık verimliliği (hem doğal hem de adaptif), metabolik homeostaz (enerji kullanımı ve hormon döngüsü) ve antioksidan aktivite (SOD enzimi) için önemli olduğunu göstermektedir.

Niasin, DNA onarım enzimi PARP-1'in aktivitesi için substrat olan NAD + 'nın öncüsüdür ve sonuç olarak genomik stabilitenin korunmasına katkıda bulunabilir. Selenyum, glutatyon peroksidazın azaltılması yoluyla metallothioninler (MT) tarafından çinko salınımına neden olur.

Bu gerçək, yaşlanmada çok önemlidir, çünkü yüksek MT, bağışıklık verimliliği, metabolik uyum ve antioksidan aktivite için düşük hücre içi serbest çinko iyonu kullanılabilirliği ile çinko salgılayamayabilir.

Fizyolojik çinko takviyesinden sonra yaşlılarda bağışıklık performansı, metabolik homeostaz, antioksidan savunmanın iyileştiği görülür. 'Çinko artı selenyum' takviyesinin grip aşılmasından sonra yaşlı kişilerde humoral bağışıklığı artırdığı bilinmektedir.

7.3. B Kompleks Vitaminleri

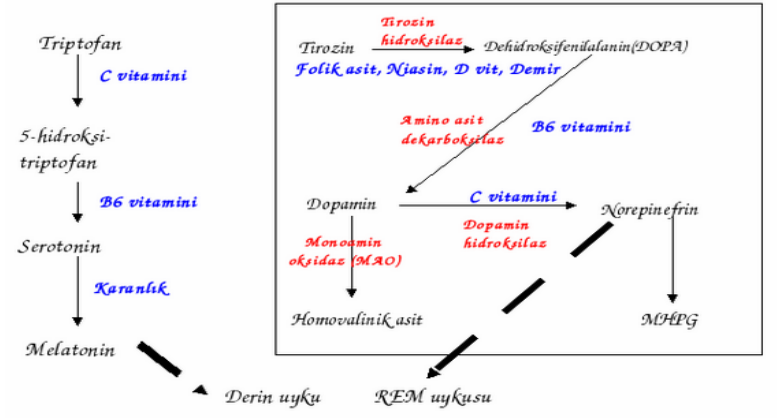
B vitaminleri metabolizmada koenzim, kofaktör olarak birlikte görev yapmaktadır. Bu nedenle, B kompleks vitaminleri olarak takviye alınmasının daha olumlu sonuçlar sağlaması muhtemeldir.

Her ne kadar çeşitli nutrasötiklerin immünomodülatör etkileri üzerindeki hücresel mekanizma iyi anlaşılmamış olsa da, olası mekanizmalardan birisi nutrasötiklerin antioksidan ve antiinflamatuvar aktiviteleridir (Nasri, Baradaran, Shirzad, vd., 2014). Ancak nutrasötiklerin etkinliğinin ve güvenilirliğinin bileşenlerine ve ekstraksiyon yöntemleri de dahil olmak üzere çeşitli diğer faktörlere bağlı olduğunu belirtmek önemlidir. Bu nedenle, kullanma kararı almadan önce biyokimyasal belirteçlerin düzeylerinin test edilmesi ve eksikliğe yol açabilecek klinik durumların saptanması, kullanması gerektiğinde güvenilir ürün seçilmesi yararlı olacaktır.

8. MENTAL SAĞLIĞIN KORUNMASINDA BESLENME

Mikrobesin eksikliği ve depresyon başlıca küresel sağlık problemleridir. Mikrobesinler, bilişsel işlev, kanser, obezite ve bağışıklık işlevi gibi sağlık sonuçlarıyla tutarlı bir şekilde ilişkilendirilmiştir (Wang, Um, Dickerman ve Liu, 2018). Buna ilaveten, mikrobesinlerin depresyonun etiyolojisi ve gelişmesindeki rolüne ilişkin çalışmalar da giderek artış göstermektedir. Mikrobesin eksikliğinin hem yaygın hem de değiştirilebilir bir faktör olduğu düşünüldüğünde, depresyon riski ile ılımlı bir ilişki bile halk sağlığı yararına olacaktır.

Duygu durumunun düzenini sağlayan dopamin, serotonin ve norepinefrin gibi nörotransmitterlerin sentezi; aminoasitler yanında folik asit, C, B6, D ve niasin gibi vitaminler ile çinko ve magnezyum gibi minerallerin varlığını gerektirir (Şekil-1)



Şekil-1: Nörotransmitterlerin Biyokimyası

8.1. D vitamini

Bir nörosteroid olarak da kabul edilen D vitamini, apoptoz ve birçok genin genetik ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynar. Düşük D vitamini seviyelerin depresyonla anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir (Sotoudeh, Raisi, Amini, vd., 2020).

Düşük D vitamini düzeyleri bağışıklığı zayıflatarak, kronik yorgunluğa ve enfeksiyon hastalıklarına yatkınlığın artmasına ve depresyona da yol açabilir. D vitamini, böbreküstü bezlerinde tirozin hidroksilazı aktive ederek, dopamin, norepinefrin ve epinefrin salgısını artırır. Ayrıca, nöroprotektif etkisi ile beyini oksidatif strese karşı korur. Böylece, yeterli D vitamini düzeyleri immun modülatör ve nöroprotektif etkileri ile hem bağışıklığın hem de duygu durumunun yükselmesine katkıda bulunur (Raju, 2017).

8.2. Çinko

Normal serum çinko düzeyleri erişkinlerde 0.66 ila 1.10 ug / mL arasında değişmektedir. Hücre içi ve hücre dışı çinko seviyelerinin dengesi, hipokampus, amigdala ve serebral korteks gibi depresyon fizyopatolojisinde yer alanlar dahil olmak üzere birçok beyin bölgesinde çinko homeostazını korumak için çok önemlidir.

Düşük serum çinko ve depresyon arasındaki ilişkinin altında yatan potansiyel mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır, ancak nörotransmitter, endokrin ve nörojenez yollarının düzenlenmesini içerebilir.

Hipokampus ve kortekste çinko iyonları sinaptik iletimi düzenler veya nörotransmitter olarak hareket eder, birçok ligand ve iyon kanalını modüle eder. Bu bölgelerde çinko homeostazının bozulması, azalmış nörojenez ve nöronal plastisite mekanizmaları yoluyla biliş, davranışsal ve duygusal düzenlemede birçok rahatsızlık ile ilişkilendirilmiştir. Çinko eksikliği aynı zamanda depresyonun endokrin yolu ile de ilişkilidir. Kalıcı olarak yüksek düzeyde kortizol, hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin hiperaktivitesi yoluyla depresyonun gelişiminde rol oynamaktadır (Jokinen ve Nordström, 2009; Pariante ve Lightman, 2008). Bu nedenle, artmış plazma kortizol seviyeleri potansiyel olarak çinko eksikliği ve depresyon arasındaki ilişkiye aracılık edebilir.

Çinkonun antidepresan etkilerinin bir başka olası nedeni, çinko takviyesinin anti-enflamatuar ve antioksidan özellikleri olabilir. Önceki çalışmalar çinko desteğinin insanlarda C-reaktif protein (CRP) düzeylerini düşürdüğünü bildirmiştir (Rashidi, Salehi, Piroozmand, vd. 2009; Bao, Prasad, Beck, vd., 2010). Artmış CRP düzeyleri daha önce depresyonla ilişkilendirilmiştir (Howren, Lamkin ve Suls, 2009; Köhler-Forsberg, Buttenschön, Tansey, vd., 2017) ve yakın zamanda yapılan bir çalışmada antidepresan agomelatinin etkinliğinin CRP düzeylerinde bir azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (De Berardis, Fornaro, Orsolini, vd., 2017). Benzer şekilde çinko, lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu etkiler göstermiştir (Mansour ve Mossa, 2009; Irmisch, Schlaefke ve Richter, 2010). Son kanıtlar lipid

peroksidasyonu ve majör depresyon arasındaki ilişkiyi desteklemiştir (Sowa-Ku'cma, Stycze'n, Siwek, vd., 2018), çinkonun gözlenen antidepresan özelliklerinin kısmen antioksidan etkilerinden kaynaklandığını düşündürmektedir.

Oksidatif stres ve eşlik eden immün-inflamatuar yanıt, depresyonun patofizyolojisi ile ilişkilendirilmiştir (Siwek, Sowa-Ku'cma, Dudek, vd., 2013). Oksidatif strese yanıt olarak, pro-enflamatuar sitokinlerin (örn., İnterlökin 1 (IL-1) ve IL-6) seviyeleri artar ve bunun sonucunda albümin seviyesini azalır, metallothioninlerin sentezini artar (Anderson, Kubera, Duda, vd., 2013). Albümin ana çinko taşıyıcıdır (Siwek, Szewczyk, Dudek, vd., 2013). Metallothioninlerde bir artışın eşlik ettiği albümin düzeylerindeki azalma, serum çinko seviyelerinin azalmasında etkili olabilir.

Çinko eksikliği, nörogenez ve plastisite seviyelerini düşürerek ve çeşitli beyin bölgelerinde elektrofizyolojik dengeyi koruyarak psikolojik strese karşı savunmasızlığı artırabilir. Bu psikolojik ve biyolojik değişiklikler, serum çinko seviyelerini daha da azaltabilecek depresyon gelişimini etkilemek için birlikte hareket edebilir. Gelecekteki müdahale tedavilerinde fazla çinkonun varlığının potansiyel olarak problemlili olabileceği hatırd tutulmalıdır. İkincil bakır eksikliği, yüksek miktarda çinko alımının potansiyel bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Sonuç olarak, diyet çinko alımının önerilen miktarla sınırlı olması veya çinko takviyesinin yeterli bakır takviyesi ile birlikte yapılması tavsiye edilebilir.

8.3. Magnezyum

Magnezyum, DNA replikasyonu, transkripsiyon ve translasyon dahil olmak üzere birçok biyokimyasal ve fizyolojik sürecin uygun aktivitesi için gerekli olan bir mikrobeseindir (Kaplan, Crawford, Field ve Simpson, 2007; Saito ve Nishiyama, 2005). Birçoğu uygun beyin fonksiyonu için önemli olan 300'den fazla enzimatik sistem için bir koenzim veya aktivatör görevi gören iki değerlikli bir hücre içi katyondur (Altura ve Altura, 1996). Magnezyum genellikle fındık, tohumlar, yeşil yapraklı sebzeler ve tam taneli tahıllar aracılığıyla tüketilir. Normal serum magnezyum seviyeleri 0.62 ila 1.02 mmol / L arasında değişir (Malon, Brockmann, Fijalkowska-Morawska, Rob ve Maj-Zurawska, 2004).

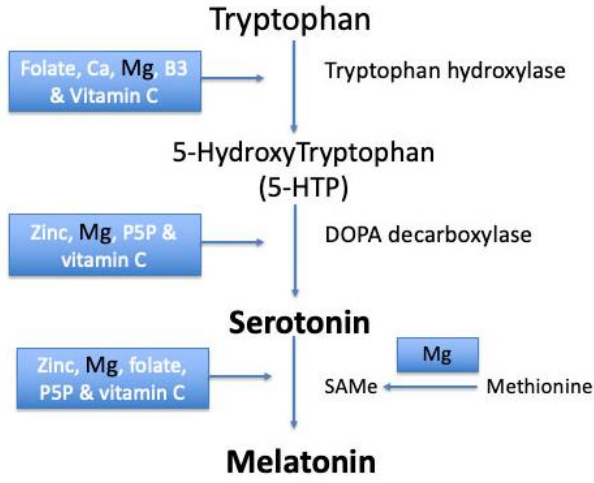
Magnezyum seviyeleri merkezi sinir sistemi (CNS) fonksiyonu için önemlidir ve Alzheimer hastalığı, diyabet, inme, hipertansiyon, migren ve dikkat eksikliği hiperaktivite eksikliğinde rol oynayabilir (Gröber, Schmidt ve Kisters, 2015).

Önceki çalışmalar magnezyumun limbik sistemdeki çeşitli beyin bölgeleriyle ilişkili olduğunu göstermiş (Eby ve Eby, 2006), böylece magnezyumun depresyonun etiyolojisi ve ilerlemesinde bir rolünün olabileceği anlaşılmıştır. Hem hayvan hem de insan çalışmalarında magnezyum eksikliği ve depresyon arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

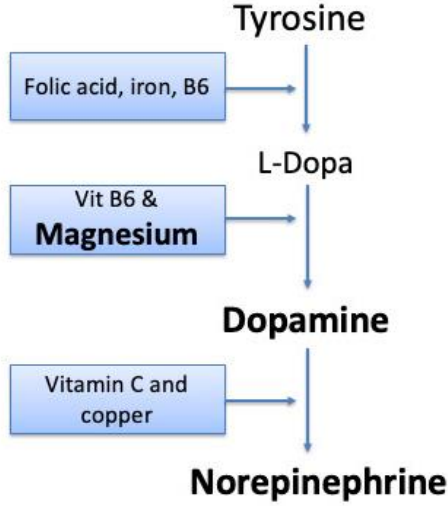
Magnezyum eksikliđinin, merkezi sinir sisteminin (CNS) iřleyiřinde, özellikle - depresyonun etyopatogenezinde önemli rol oynayan beyin bölgeleri olan limbik sistem ve serebral korteksteki glutamaterjik iletimde deđiřikliklere yol açtıđı belirlenmiřtir (Młyniec, Davies, de Agueero Sanchez, vd. 2014).

Bağırsak mikrobiyotasındaki (GM) değişiklikler depresyonla ilişkilendirildiği için son zamanlarda Magnezyumun GM'daki rolü de ilgi çekmektedir. Mikrobiyotadaki magnezyum kaynaklı değişiklikler, sitokinler ve hücrel stresin biyobelirteçlerin artışı ile karakterize edilen oksidatif ve inflamatuvar yanıtta değişikliklerle de ilişkilendirilmiştir. Önceki çalışmalar ayrıca, diyetteki magnezyum alımı ile serum C-reaktif protein, interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü gibi inflamatuvar belirteçlerin seviyeleri arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir (Wang vd. 2018).

Magnezyum, serotonerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik nörotransmisyonadaki rolü, artmış BDNF ekspresyonu ve melatoninin biyosenteziyle uyku-uyanıklık döngüsünün modülasyonu yoluyla potansiyel olarak antidepresan etkiler oluşturabilir.



Şekil-2: Serotonin ve Melatonin Sentezinde Mikroblesinler



Şekil-3: Dopamin ve Norepinefrin Sentezinde Mikroblesinler

8.4. Selenyum

Selenyum, beyin ve sinir sistemi içindeki antioksidan savunmalarda yer alan selenoproteinlerin düzgün çalışması için hayati önem taşıyan bir eser elementtir. Selenyumun metabolizma üzerindeki modüle edici etkileri, bireyin depresyon geliştirmeye yatkınlığını etkileyebilir. İyototironin deiyodinazlara (DIO) dahil edilen selenyum, tiroid hormonlarının uygun sentezi ve metabolizması için gereklidir. Klinik araştırmacılar tarafından tiroid fonksiyonunun duygudurum bozuklukları, bilişsel işlev bozukluğu ve diğer psikiyatrik semptomlar gibi nöropsikiyatrik bulgularla ilişkili olduğu uzun zamandır bilinmektedir (Młyniec, Gaweł, Doboszevska, vd., 2015). Selenyum eksikliği ve bunun sonucunda ortaya çıkan tiroid fonksiyonunun deregülasyonu depresyonun gelişiminde rol oynayabilir (Kohrle, Jakob, Contempre ve Dumont, 2005).

Giderek artan kanıtlar, depresif semptomoloji ile ilişkili olarak serum selenyum düzeylerinin “optimum aralığına” işaret etmektedir. Çalışmalar, hem yüksek hem de düşük selenyum düzeylerinin, oksidatif ve inflamatuvar yollardaki düzensizliklerle bağlantılı olduğunu ve selenyum düzeyleri ile depresyon arasındaki gözlemlenen ilişkiyi açıklayabilecek başka bir potansiyel mekanizma sunduğunu bulmuştur. Glutatyon peroksidazlar, tioredoksin redüktazlar ve selenoprotein P gibi selenoproteinlerin, lipoperoksidasyon ve oksidatif hücre hasarına karşı koruma sağladığı bilinmektedir. Düşük bir selenyum konsantrasyonu, interlökin-6 (IL-6), C-reaktif protein ve büyüme farklılaşma faktörü-5 (GDF-5) gibi

artmış pro-inflamatuar sitokinlerle ilişkilendirilmiştir (Mertens, Lowes, Webster, vd., 2015; Prystupa, Kiciński, Luchowska-Kocot, vd., 2017; Duntas, 2009). Ek olarak, bir çalışmada, düşük kolesterol seviyeleri ile artan depresyon ve intihar riski arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (De Berardis, Marini, Piersanti, vd., 2012), selenyumun depresyona karşı koruyucu etkisinde anti-lipoperoksidatif eylemler için olası bir rol olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, optimum bir selenyum takviyesi seviyesinde, selenoproteinlerin daha fazla oluşturulmasını kısıtlamak için fazla selenyumu metabolik bir sürece gönderen bir enzimatik ve protein doygunluğu etkisi vardır. Bu fazla selenyum metabolizmasının metabolitlerinin pro-oksidatif olduğu ve zararlı seviyelerde zararlı reaktif oksijen türlerine (ROS) yol açtığı gösterilmiştir (Spallholz, 1994).

Son çalışmalar, depresyonun oksidatif stres biyobelirteç seviyelerindeki artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir, bu da oksidatif stresin ve inflamasyonun depresyon patogenezinde önemli faktörler olabileceği hipotezini güçlendirmektedir (Młyniec, Gawel, Doboszevska, vd., 2015). Selenyumun ikili antioksidan ve pro-oksidatif özellikleri ışığında, oksidatif ve inflamatuvar yolların hiperaktivitesinin depresyonun patofizyolojisine katkıda bulunabileceği düşünülebilir. Son olarak, selenyum, çeşitli nörotransmitter sistemlerindeki modülatör rolü sayesinde potansiyel olarak antidepresan etkiler gösterebilir. Selenyumun, depresyon ve diğer psikiyatrik hastalıkların fizyopatolojisinde rol oynayan dopaminerjik, serotonerjik ve noradrenerjik sistemler üzerinde

(Castaño, Ayala, Rodríguez-Gómez, vd., 1997) önemli modüle edici etkilere sahip olduğu bulunmuştur (Nogueira ve Rocha, 2011).

Diğer biyoaktif besin bileşenlerinden flavonoidler, antioksidan etkilerin teşvik edilmesi ve hücre içi sinyallemenin uyarılması da dahil olmak üzere santral sinir sisteminde birden fazla rol oynarlar. Son kanıtlar, flavonoidlerin TrkB reseptör agonistleri olarak hareket ettiklerini, nöroproteksiyonu ve antidepresan etkileri kolaylaştırdığını göstermektedir. Çinko kullanımı, sinapsların modülasyonu, TrkB'nin uyarılması, BDNF ekspresyonunun sürdürülmesi ve antidepresan etkilerin uygulanması da gösterilmiştir (Numakawa, Richards, Nakajima vd., 2014).

8.5. Omega-3 Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

Mental bozukluğu olan hastalarda görülen en yaygın beslenme yetersizlikleri arasında w-3 yağ asitleri, B vitaminleri, antioksidan vitamin ve mineraller ile nörotransmitterlerin öncüsü amino asitlerin yetersizlikleri sayılmaktadır. İnsan beyni çok yüksek bir metabolik hızda çalışır ve optimum işlev için amino asitler, kompleks karbonhidratlar (KH), yüksek kaliteli yağlar, vitaminler ve mineraller içeren önemli enerji ve besin alımı gerektirir. Beyin, kendisiyle ve vücudun diğer bölümleriyle iletişim kurmasını sağlayan milyarlarca sinir hücresi içerir. Bu sinir hücreleri diyetten elde edilen yağdan oluşur. Beyinde nöronal ve glial membranların ana bileşenleri olan fosfolipidler, yüksek oranda doymamış yağ asitleri, n- 6 (linoleik asit

[LA]) ve n -3 (alfa linolenik asit [ALA]) bakımından zengindir (Raju, 2017).

Omega yağ asitlerinin işlevlerinin karmaşık doğası göz önüne alındığında, diyetin yeterli miktarda ve oranda n-6 ve n-3 PUFA içermesi önemlidir. N-6 yağ asitleri proinflatuardır. Bu nedenle, ideal n-6 ile n-3 oranı 1:1– 5:1 olmalıdır. Oysa modern batı diyetlerinde bu oran 20:1 kadar yüksektir. Bu durumun, batı toplumlarında kardiyometabolik hastalıklar kadar, nöropsikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıkların artışına da katkıda bulunan bir faktör olduğu kabul edilmektedir (Psaltopoulou, Sergentanis, Panagiotakos, Sergentanis, Kostis ve Scarmeas, 2013).

Bu bilgiler, diyetle yeterli miktar ve oranlarda w-3 yağ asitlerinin alınmasının fiziksel sağlık kadar mental sağlığın korunmasına da olumlu katkı sağlayacağını göstermektedir.

8.6. Probiyotikler

Probiyotiklerin, duyu durumu ve davranışlar üzerine etkili çeşitli nörokimyasallar üretme yetenekleri vardır. Probiyotikler, nörotransmisyon ile bağlantılı peptitler ve medyatörler gibi biyo-aktif bileşiklerin üretimi aracılığı ile mental sağlığı etkileyebilmektedir (Amirani, Milajerdi, Mirzaei, Jamilian ve Ghaderi, 2020).

Dopamin, serotonin ve norepinefrin gibi nörotransmitterlerin belirli düzen içerisinde salgılanması ve işlevlerini sürdürmeleri duyu durumunun dengesi için gereklidir. Serotonin, uyku ve iştahı

düzenlemeye, ruh hallerine aracılık etmeye ve ağrıyı önlemeye yardımcı olan bir nörotransmitterdir. Serotonin yaklaşık % 95'i gastrointestinal sistemde üretilir. Bu durum sindirim sisteminizin iç işleyişinin sadece yiyecekleri sindirmemize yardımcı olmadığı, aynı zamanda duygularınızı da yönlendirdiği anlamına gelir. Günümüzde, bazı bakterilerin farklı temel nörotransmitterleri ve çok özel nöromodülatörleri üretebileceği açıklık kazanmıştır. Gama-aminobütirik asit (GABA), serotonin, katekolaminler ve asetilkolin gibi çeşitli nörotransmitterler, insan bağırsağında yaşayan bakteriler tarafından üretilir (Bermúdez-Humarán, Salinas, Ortiz, vd. 2019). Araştırmacılar *Lactobacillus* spp. ve *Bifidobacterium* spp.'un GABA ürettiğini; *Escherichia* spp., *Bacillus* spp. ve *Saccharomyces* spp. noradrenalin ürettiğini; *Candida* spp., *Streptococcus* spp., *Escherichia* spp. ve *Enterococcus* spp. serotonin ürettiğini; *Bacillus* spp. dopamin ürettiği ve *Lactobacillus* spp. asetilkolin ürettiğini göstermiştir (Cheng, Liu, Wu, Wang ve Tsai, 2019).

Probiyotikler bağırsak-beyin eksenini üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğundan duygu durumunu da düzenleyebileceği düşünülmektedir. Probiyotiklerin zihinsel süreçlerde oynadığı rol üzerine yapılan araştırma sonuçlarına dayanarak probiyotiklerin psikiyatri ile ilişkisini tanımlamak için “**Psikobiyotikler**” terimi kullanılmıştır. Psikobiyotikler, “*Yeterli miktarda alındığında psikiyatrik hastalığı olan bireylerin sağlığına yararlı etki eden canlı organizmalar*” olarak tanımlanır (Dinan, Stanton ve Cryan, 2013).

Probiyotikler, $INF\gamma$ veya $TNF\alpha$ gibi depresyon ile ilişkilendirilen proinflatuar sitokinlerin miktarını azaltır, gama-aminobütirik asit ve serotonin gibi nöroaktif bileşenleri sentezleyerek bunları dolaşıma dağıtırlar. Böylece, beyin-bağırsak eksenini aracılığıyla mental sağlık üzerinde faydalı etkileri oluşturdukları kabul edilmektedir.

Pandemi sürecinde probiyotik takviyesi, artan stres, kaygı ve depresyon ile baş etmede bağırsak-mikrobiyota-beyin ekseninde nöral sinyaller aracılığı ile stresin azaltılmasına ve duygu durumunun iyileştirilmesine olumlu katkı sağlayabilir.

9. KORONAVİRÜS TEDAVİSİNDE BESLENME ÖNERİLERİ

Beslenme sağlığın kilit belirleyicisi, aynı zamanda akut ve kronik hastalıklar için tedavi rejiminin önemli bir parçasıdır. Akut solunum yolu komplikasyonları Covid-19 hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Yaşlılar, polimorbid bireyler ve yetersiz beslenmeden kaynaklanan bağışıklık zayıf olanların mortalitesinin yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu hastaların yoğun bakım ünitesi (YBÜ) nutrisyon ekibi tarafından yönetimi gereklidir (Barazzoni, vd., 2020). Covid 19 hastalarının stabilizasyonu için daha uzun süre YBÜ' de kalmaları gerekebilir. Bu durum yaşam kalitesinin bozulmasına yol açabilecek kas kütlesi ve fonksiyonu kaybı ile sonuçlanabilir. Bu nedenle, yetersiz beslenmenin önlenmesi, teşhisi ve tedavisi covid-19 hastalarının tedavisine rutin olarak dahil edilmelidir. Yetersiz beslenmenin önlenmesi veya tedavi edilmesi, Covid-19 tedavisi

sürecinde meydana gelebilecek komplikasyonları ve olumsuz sonuçları azaltma potansiyeline sahiptir.

Yaşlılar, yüksek komorbidite prevalansı, vücut kompozisyonunda yaşlanmaya bağlı değişikliklerin yol açtığı iskelet kası kütlesi ve fonksiyonu (sarkopeni) kaybı, çiğneme problemleri, psiko-sosyal sorunlar, bilişsel bozukluk gibi faktörler nedeniyle yüksek risk altındadır.

Kronik hastalığı olan ve ileri yaştaki obez bireyler de iskelet kası kütlesi ve fonksiyonu açısından risk altındadır. Bu nedenle, Covid-19 tanısı konan her hasta, onaylanmış bir beslenme tarama aracı (örn. NRS-2002) kullanılarak başvuru sırasında yetersiz beslenme açısından taranmalıdır (Reber, Gomes, Vasiloglou, vd.2019). Hastanın yaşı, ek hastalıklarının bulunup bulunmadığı ve BKİ dikkate alınarak enerji ve besin gereksinimleri hesaplanmalıdır. Bazı hastalar önerilen düzeyde kalori ve protein alımını sağlamak için oral beslenme takviyesine (ONS) ihtiyaç duyabilir. Dinlenme enerji harcaması viral enfeksiyon ile % 10 artar, bu dikkate alınmalı ve hastalık sırasında enerji alımı % 10 artırılmalıdır (Kosmiski, 2011).

Hastanede yatan polimorbid hastalarda ve beslenme gereksinimleri oral olarak karşılanamayan makul prognozu olan yaşlı kişilerde enteral beslenme (EN) uygulanmalıdır. EN yetersiz kaldığında veya uygulanmadığında parenteral beslenme (PN) dikkate alınmalıdır (Barazzoni, vd., 2020).

Beslenme durumunun değerlendirmesine ek olarak, serum D vitamini seviyelerinin, eğer olanak varsa mikrobelerin eksikliklerinin değerlendirilmesi önerilir. Serum D vitamini düzeylerine göre, yetersizlik saptanan hastaların lokal yönergelerine göre terapötik D vitamini dozları almaları önerilir (Marcinowska-Suchowierska, vd. 2018). Diğer vitamin eksikliklerinin de buna göre tedavi edilmesi önerilmektedir.

A, E, B6 ve B12, Zn ve Se vitaminleri gibi mikrobelerin yetersiz alımları veya eksiklikleri, viral enfeksiyonlar sırasında olumsuz klinik sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir. Eser elementler arasında, çinko (günlük 150 mg) ve selenyum (günlük 200 µg / günlük) takviyesinin viral enfeksiyonlar sırasında bağışıklığın iyileştirilmesinde yararlı olabileceği bildirilmiştir (Ivory, vd., 2017; Acevedo-Murillo, vd., 2019). Uygun enerji ve besin alımının yanı sıra, viral enfeksiyonlu hastaların bağışıklığını geliştirmek için çeşitli nutrasötikler ve Lactobacillus içeren probiyotikler eklenebilir (Berggren, vd., 2010; De Vrese, vd., 2006). Diyabetli hastalarda ciddi hastalık gelişimi ve daha yüksek mortalite vardır (Huang, vd., 2020). Diyabetli hastalar, kan şekerini korumak ve bağışıklık fonksiyonlarını arttırmak için çeşitli ve dengeli bir diyet uygulamalı, düşük glisemik indeksi olan gıdalara öncelik vermeli, yüksek yağ ve şekerli gıda tüketimini sınırlamalı ve yağsız protein kaynaklarını seçmelidir.

Karantina döneminde bireyler kendi ulusal yönetim organlarının diyet yönergelerini izlemeye teşvik edilmelidir. Örneğin, herkes her gün en az beş porsiyon meyve ve sebze tüketmeli ve tüm ana yemekler

kompleks karbonhidrat, tercihen tam tahıllı bir çeşit içermelidir. Ayrıca, günlük iki ila üç porsiyon et veya eşdeğeri (vejetaryenler için: bakliyat ve diğer protein açısından zengin gıdalar) dahil edilmelidir. Bununla birlikte, en azından bu pandemi sırasında MVM takviyesi almak faydalı olabilir, çünkü kendi kendine karantina sırasında çeşitli lojistik ve finansal zorluklar nedeniyle iyi dengelenmiş ve çeşitli bir diyeteye ulaşmak zor olabilir.

Yetersiz beslenen veya yetersiz beslenme riski taşıyanlar, enerji, protein ve mikrobesein düzeylerini iyileştirmek için fazladan tedbir almalıdırlar. Protein ve enerjiden yetersiz beslenmesine ek olarak, mikrobesein eksikliğinin varlığı erken teşhis edilmeli ve ilgili mikrobesein terapötik dozları ile düzeltilmelidir. Bireysel mikrobesein eksikliklerinin yokluğunda, yetersiz beslenenler MVM takviyesi almalıdır. Öte yandan, aşırı vücut ağırlığına ($BMI > 25 \text{ kg m}^2$) sahip bireylerin bağışıklıklarını iyileştirmek için 12 haftalık bir süre boyunca vücut ağırlığının en az %5'ini kaybetmelidir. İdeal olarak, deneyimli bir diyetisyen veya beslenme uzmanının sosyo-ekonomik faktörleri de dikkate alarak bireyselleştirilmiş bir diyet planlaması önerilir.

Karantinadaki hastalar düzenli fiziksel aktiviteye devam etmelidir. Çünkü hareketsiz yaşam, kronik sağlık sorunları, kilo artışı, iskelet kısı kütlesi ve iskelet gücü kaybı bağışıklık sisteminin kötüleşmesine yol açabilir. Fitness, zihinsel sağlık, kas kütlesi ve dolayısıyla enerji tüketimi ve vücut kompozisyonunu korumak için her gün > 30 dakika veya iki günde bir > 1 saat egzersiz önerilir. Özellikle, kontrollü

fiziksel aktivite ve mobilizasyon, beslenme tedavisinin faydalı etkilerini artırabilir.

Pandemi dönemlerinde bağışıklığın güçlendirilmesi ve yoğun bakım hizmetine gereksinim duyan kritik hastaların beslenme desteğinin sağlanmasında deneyimli bir kritik bakım diyetisyeni / beslenme uzmanı tedavi ekibinin önemli bir üyesidir.

Viral enfeksiyonlardan korunmada ve tedavisinde beslenme önerileri Tablo-1’de özetlenmiştir.

Tablo-1: Viral Enfeksiyonların Önlenmesi ve Tedavisinde Beslenme Önerileri*

Durum/Besin	Önleyici Tedbir	Tedavi	Doz	Gıda Kaynakları*
Sağlıklı	Yerel gıda temelli diyet rehberi takip edilmelidir.	Onaylanmış beslenme değerlendirme aracı (örn.. NRS-2002) kullanarak ilk beslenme taraması yapılmalı ve uygun şekilde tedavi edilmelidir.	Uygulanmaz	Uygulanmaz
Malnutrisyon	Protein-enerji yetersiz beslenmesine sahip olanlara, artan kalorilere odaklanan yapılandırılmış diyet önerilmesi gerekir. Ayrıca, MVM ‘ye ihtiyaç duyulabilir.	Diyetisyene / beslenme uzmanına başvurulmalıdır. ONS ve MVM desteği ile kişiselleştirilmiş diyet önerileri gereklidir.	Uygulanmaz	Uygulanmaz

Tablo-1: Viral Enfeksiyonların Önlenmesi ve Tedavisinde Beslenme Önerileri*
(Devamı)

Durum/Besin	Önleyici Tedbir	Tedavi	Doz	Gıda Kaynakları*
Obezite	Sağlık uzmanı gözetiminde, tüm büyük gıda gruplarını yeterli porsiyonlarda kapsayan kalori kısıtlı diyet planı takip edilmelidir.	Kilo kaybı önerilmemektedir.	Uygulanmaz	Uygulanmaz
Diyabet	Düşük glikemik indekse sahip gıdalar seçilmeli, yüksek yağlı ve nişastalı veya şekerli gıdaların tüketimi sınırlanmalı ve yağsız protein kaynakları seçilmelidir.	Diyetisyene beslenme uzmanına başvurulmalı. Kişiselleştirilmiş diyet önerileri gereklidir.	/ Uygulanmaz	Uygulanmaz
Enerji alımı	-	%10 artış	Uygulanmaz	Uygulanmaz
Çoklu Besinler	<i>Takviye, hassas nüfus ve zayıf beslenme uygulamaları olanlar için etkili olabilir.</i>	Takviye, hastalık öncesinde ve sırasında zayıf diyet alımı olanlar için etkili olabilir.	T: 1 x RDI M: 1x RDI	Uygulanmaz
A vitamini	Takviye etkili olabilir.	Takviye etkili olabilir.	T:5000IU/gün M:20000IU/gün	HK: Karaciğer, yumurta, süt, peynir V: Koyu yeşil yapraklı sebzeler, havuç, mango, papaya, tatlı patates

Tablo-1: Viral Enfeksiyonların Önlenmesi ve Tedavisinde Beslenme Önerileri*
(Devamı)

Durum/Besin	Önleyici Tedbir	Tedavi	Doz	Gıda Kaynakları*
D vitamini	Takviye, özellikle D vitamini eksikliği olanlar ve karantinaya alınanlar için etkili olabilir.	Serum vitamin durumu ölçülmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir.	T: 5000IU/gün M:10000IU/gün	HK: Yağlı balıklar (somon, sardalya), yumurta sarısı, karaciğer V: Mantarlar
E vitamini	Takviye zararlı olabilir.	Takviye zararlı olabilir.	Tavsiye edilmez	HK: Yumurta, ton balığı, somon V: Buğday tohumu, ayçiçeği tohumu, Ayçiçek yağı, badem, yer fıstığı,
C vitamini	Takviyenin yararlı olma olasılığı düşüktür.	Takviye etkili olabilir.	T: Tavsiye edilmez M:1 g/gün	HK: Karaciğer, ıstiridye V: Narenciye, guava, çilek, ananas, brokoli, domates
Çinko	Takviye etkili olabilir.	Destek etkili olabilir.	T: 20 mg / gün M: 150 mg / gün	HK: ıstiridye, sığır eti, domuz eti, tavuk V: Kurubaklagil, kaju fıstığı, kabak çekirdeği, badem, bezelye
Selenyum	Takviye etkili olabilir.	Takviye etkili olabilir.	T:50 mg/gün M:200 mg/gün	HK: Hindi, yumurta, et, tavuk, süt V: Brezilya cevizi, ayçiçeği tohumu, Tofu, tam tahıllar

Tablo-1: Viral Enfeksiyonların Önlenmesi ve Tedavisinde Beslenme Önerileri*
(Devamı)

Durum/Besin	Önleyici Tedbir	Tedavi	Doz	Gıda Kaynakları*			
Bakır	Takviye etkili olabilir.	Takviye faydalı olmayacaktır.	T:1.6 mg/gün M: Tavsiye edilmez.	HK: İstiridye, kabuklu deniz ürünleri, organ etleri V: Tam taneli tahıllar, kepekli ürünler, tohumlar ve fındık			
Magnezyum	Takviye faydalı olmayacaktır.	Takviye faydalı olmayacaktır.	Tavsiye edilmez.	HK: Somon, tavuk, sığır eti V: Yeşil yapraklı sebzeler, baklagiller, fındık, tohumlar ve kepekli tahıllar			
Nutrasötik	İçeriğe bağlı olarak takviye faydalı olabilir.	İçeriğe bağlı olarak takviye faydalı olabilir.	Ürüne bağlıdır.	Sarımsak, yağlı balık, kızılıcık suları, brokoli filizi			
Probiyotik	Suşa bağlı olarak takviye faydalı olabilir.	Suşa bağlı olarak takviye faydalı olabilir.	Ürüne bağlıdır.	Yoğurt, kefir			
	*a	Gıda	ONS:	Oral	T: Takviye	HK-	Hayvansal
	kaynakları	besin	ONS:	Oral	M: Max. alım	kaynaklar;	Hayvansal
	USDA veri	takviyeleri;	ONS:	Oral	düzeyi	V- Vejetaryen	kaynakları.
	tabanından,	RDI: Önerilen	ONS:	Oral			
	MVM-	Günlük Alım	ONS:	Oral			
	Multivitamin /		ONS:	Oral			
	mineral		ONS:	Oral			
	takviyeleridir.		ONS:	Oral			

*Jayawardena, R. et al. (2020). Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 14(4): 367-382'den uyarlanmıştır.

SONUÇ

Beslenme, sağlığın en önemli belirleyicisi kabul edildiğinden pandemi sürecinde de beslenmenin düzenlenmesinin fiziksel ve mental sağlığın korunmasında önemli bir yaklaşım olacağı görölmektedir. Covid-19 salgınından korunma önlemleri kapsamında uygulanan karantinanın bir yandan da bağışıklığı zayıflatması beklenen bir sonuçtur. Çünkü bağışıklık sistemi, doğumdan itibaren canlının çevresinde karşılaştığı mikroorganizmalara karşı savunma geliştirmesi, antikör oluşturması ile gelişir. Karantina sürecinde hem mikroorganizmalardan uzak kalmayı çalışmak, hem de hijyen koşullarına aşırı bağlılık, bağışıklık sisteminin giderek zayıflamasına yol açabilecek bir uygulamadır. Bir süre karantinada kalarak zayıflayan bağışıklık, daha sonra normal koşullarda yaşamaya maruz bırakıldığında vereceği yanıt daha yetersiz kalacağından salgının daha fazla artış göstermesi sürpriz olmayacaktır. Burada önemli olan yararlı mikroorganizmaların çoğalmasını ve bağışıklığın güçlenmesini sağlayacak bir beslenme tarzı ile hayatta kalmayı sürdürebilmektir.

Covid-19 virüsünden kurtulmanın bir yolu virüsün zaman içerisinde kendisini yok etmesi, diğerisi ise toplumun virüsle karşılaşarak sürü bağışıklığı kazanmasıdır. Toplum olarak yüzyıllar boyunca birçok virüse karşı bağışıklık kazandığımız bir gerçektir. Çünkü insan nesli vücuduna giren yabancı mikroorganizmalara karşı bağışıklık geliştirebilme yetisine sahiptir.

Bundan başka, covid 19 viral enfeksiyonundan korunmada aşılama önemli bir yaklaşım olabilirse de aşının insanlara uygulanabilecek düzeyde geliştirilmesi için daha fazla zamana gereksinim olduğu bilinmektedir. Bu süreçte toplumun önemli bir kısmının hastalığa yakalanarak bağışıklık kazanması beklenmektedir. Hastalığa yakalananların sağ kalım oranlarını artırmak için bağışıklığın güçlendirilmesi önemli bir basamaktır. Bağışıklığın güçlendirilmesinde ve sağlığın korunmasında en önemli etken; makrobesinler yönünden yeterli ve dengeli, mikrobesinler yönünden zengin optimal bir beslenmedir. Optimal beslenmenin sağlanabilmesi için beslenmede çeşitliliğin sağlanması, işlenmiş yüksek yağ ve şeker içeren besin tüketiminin azaltılması, rafine edilmemiş doğal besinlerin tercih edilmesi esastır. Özellikle kaliteli protein (arginin, glutamin, lösin ve sistin aminosasitleri yönünden yüksek); omega-3 yağ asitleri; A, C, E, D vitaminleri; magnezyum, çinko, folik asit ve pre/probiyotikleri içeren sağlıklı beslenme modellerinin hem hastalığa yakalanma riskini azaltması, hem de hastalarda iyileşme ve rejenerasyonu hızlandırması beklenen bir sonuçtur. Sağlıklı beslenmeyi oluşturan besin bileşenleri aynı zamanda, mental sağlığı korumada etkili besin bileşenleriyle örtüştüğünden, karantina sürecinden artan stres, kaygı ve depresyon ile baş etmeye de yardımcı olacaktır. Beslenme; düzenli fiziksel aktivite, kaliteli uyku ve stres yönetimini de kapsayan sağlıklı bir yaşam tarzı ile birlikte hastalık salgınından korunmada önemli bir yaklaşım görünmektedir. Pandemi dönemlerinde gerek salgından korunmak ve gerekse hastaların sağ kalımlarına destek olmak için kritik bakım vermede deneyimli bir

beslenme uzmanı/diyetisyen sağlık ekibinin önemli bir üyesidir. Yetersiz beslenen, yaşlı, iştahsız, komorbid hastalıkları olanların bireyselleştirilmiş beslenme danışmalığı almaları yararlı olabilir.

KAYNAKÇA

- Abboud, S., Haile, D. J. (2000). A Novel Mammalian Iron-regulated Protein Involved in Intracellular Iron Metabolism. *Journal of Biological Chemistry*, Vol. 275, No. 26, pp 19906–19912. Doi: 10.1074/jbc.m000713200
- Abdurrahmanoğlu, E. (2017). Yetişkinlerde tam tahıl yeme isteği, diyet lifi bilgi düzeyi ve tam tahıl tüketimi ile depresyon arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. *Yüksek Lisans Tezi, Acıbadem Üniversitesi, İstanbul.*
- Acevedo-Murillo, J. A., Garcıa León, M. L., Firo-Reyes, V., Santiago-Cordova, J. L., Gonzalez-Rodriguez, A. P., Wong-Chew, R. M. (2019). Zinc Supplementation Promotes a Th1 Response and Improves Clinical Symptoms in Fewer Hours in Children With Pneumonia Younger Than 5 Years Old. A Randomized Controlled Clinical Trial. *Frontiers in Pediatrics*, Vol. 7, pp431. doi: 10.3389/fped.2019.00431
- Ajioka, R. S., Phillips, J. D. Kushner, J. P. (2006). Biosynthesis Of Heme In Mammals. *Biochim Biophys. Acta*, Vol. 763, No.7, pp 723-36. Doi: 10.1016/j.bbamcr.2006.05.005
- Akatsu, H., Iwabuchi, N., Xiao, J., Matsuyama, Z., Kurihara, R., Okuda, K. (2012). Clinical Effects of Probiotic *Bifidobacterium longum* BB536 on Immune Function and Intestinal Microbiota in Elderly Patients Receiving Enteral Tube Feeding. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, Vol. 37, No. 5, pp 631–640. Doi: 10.1177/0148607112467819
- Alpert, P. T. (2017). The Role of Vitamins and Minerals on the Immune System. *Home Health Care Management & Practice*, Vol. 29, No. 3, pp 199–202. Doi: 10.1177/1084822317713300
- Altura, B. M., Altura, B. T. (1996). Role of magnesium in patho-physiological processes and the clinical utility of magnesium ion selective electrodes. *Scand. J. Clin. Lab. Investig.* Vol. 56, pp 211–234. <https://doi.org/10.3109/00365519609088642>

- Alvarado, A., Arce, I. (2016). Antioxidants in Respiratory Diseases: Basic Science Research and The Rapeutice Alternatives. *Clin. Res. Trials* Vol. 3, No. 1, pp 1-11. Doi: 10.15761 / CRT.1000163
- Amirani E, Milajerdi A, Mirzaei H, et al. The effects of probiotic supplementation on mental health, biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med*. 2020;49:102361. doi:10.1016/j.ctim.2020.102361
- Anderson, G., Kubera, M., Duda, W., Laso 'n, W., Berk, M., Maes, M. (2013). Increased IL-6 trans-signaling in depression: Focus on the tryptophan catabolite pathway, melatonin and neuroprogression. *Pharmacol. Rep.* Vol. 65, No. 6, pp 1647–1654. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(13\)71526-3](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(13)71526-3)
- Andreini, C., Banci, L., Bertini, I., Rosato, A. (2006). Counting the Zinc-Proteins Encoded in the Human Genome. *Journal of Proteome Research*, Vol. 5, No. 1, pp 196–201. Doi: 10.1021/pr050361j
- Andrews, N. C., Schmidt, P. J. (2007). Iron Homeostasis. *Annu. Rev. Physiol*, Vol. 69, 69–85. doi: 10.1146/annurev.physiol.69.031905.164337.
- Arain, S. A., Kazi, T. G., Afridi, H. I., Talpur, F. N., Mughal, M. A., Shah, F. et al. (2014). Estimation of Copper and Iron Burden in Biological Samples of Various Stages of Hepatitis C and Liver Cirrhosis Patients. *Biological Trace Element Research*, Vol. 160, No. 2, pp 197–205. Doi: 10.1007/s12011-014-0058-9
- Bah, E. I., Lamah, M. C., Fletcher, T., Jacob, S. T., Brett-Major, D. M., Sall, A. A. (2015). Clinical Presentation of Patients with Ebola Virus Disease in Conakry, Guinea. *New England Journal of Medicine*. Vol. 372, No. 1, pp 40–47. doi: 10.1056/nejmoa1411249
- Bailey, R. L., West Jr., K. P., Black, R. E. (2015). The Epidemiology of Global Micronutrient Deficiencies. *Annals of Nutrition and Metabolism*, Vol. 66, No. 2, pp 22–33. Doi:10.1159/000371618

- Bang, B. R., Saito, T. (2018). Cellular Retinoic Acid-Binding Proteins Regulation of Hepatitis C Virus Infection. *Journal of Hepatology*, Vol. 68, pp 780. doi: 10.1016/s0168-8278(18)31828-2
- Bao, B., Prasad, A. S., Beck, F. W., Fitzgerald, J. T., Snell, D., Bao, G. W. (2010). Zinc decreases C-reactive protein, lipid peroxidation, and inflammatory cytokines in elderly subjects: a potential implication of zinc as an atheroprotective agent. *The American journal of clinical nutrition*, Vol. 91, No. 6, pp 1634–1641. Doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.2883>
- Barazzoni, R. et al. (2020). ESPEN Expert Statements And Practical Guidance For Nutritional Management Of Individuals With SARS-Cov-2 Infection, Vol. 39, No. 6, pp1631-1638. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>
- Berggren, A., Lazou Ahrén, I., Larsson, N., Önning, G. (2010). Randomised, Double-Blind and Placebo-Controlled Study Using New Probiotic Lactobacilli for Strengthening the Body Immune Defence Against Viral Infections. *European Journal of Nutrition*, Vol. 50, No. 3, pp 203–210. Doi: 10.1007/s00394-010-0127-6
- Bermúdez-Humarán, L. G., Salinas, E., Ortiz, G. G., Ramirez-Jirano, L. J., Morales, J. A., Bitzer-Quintero, O. K. (2019). From Probiotics to Psychobiotics: Live Beneficial Bacteria Which Act on the Brain-Gut Axis. *Nutrients*, Vol. 11, No. 4, pp 890. Doi:10.3390/nu11040890
- Beutler, E., Felitti, V. J., Koziol, J. A., Ho, N. J., Gelbart, T. (2002). Penetrance of 845G→A (C282Y) HFE Hereditary Haemochromatosis Mutation in the USA. *The Lancet*, Vol. 359, No. 9302, pp 211–218. Doi: 10.1016/s0140-6736(02)07447-0
- Bhaskaram, P. (2002). Micronutrient Malnutrition, Infection, and Immunity: an Overview. *Nutrition Reviews*, Vol. 60, No. suppl_5, pp 40–45. Doi: 10.1301/00296640260130722
- Bianco, A., Mazzarella, G., Turchiarelli, V., Nigro, E., Corbi, G., Scudiero, O. et al. (2013). Adiponectin: An Attractive Marker for Metabolic Disorders in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Nutrients*, Vol. 5, No. 10, pp 4115–4125. Doi: 10.3390/nu5104115

- Biesalski, H. K. (2016). Nutrition Meets the Microbiome: Micronutrients and the Microbiota. *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol. 1372, No. 1, pp 53–64. Doi: 10.1111/nyas.13145
- Bitetto, D., Bortolotti, N., Falletti, E., Vescovo, S., Fabris, C., Fattovich, G. et al. (2013). Vitamin A Deficiency is Associated With Hepatitis C Virus Chronic Infection and With Unresponsiveness to Interferon-Based Antiviral Therapy, *Hepatology*. Vol. 57, No. 3, pp 925–933. doi: 10.1002/hep.26186
- Bitetto, D., Fabris, C., Fornasiere, E., Pipan, C., Fumolo, E., Cussigh, A. et al. (2010). Vitamin D Supplementation Improves Response to Antiviral Treatment for Recurrent Hepatitis C. *Transplant International*, Vol. 24, No. 1, pp 43–50. Doi: 10.1111/j.1432-2277.2010.01141.x
- Bohne, F., Martínez-Llordella, M., Lozano, J. J., Miquel, R., Benítez, C., Londoño, M. C. et al. (2012). Intra-Graft Expression of Genes Involved in Iron Homeostasis Predicts the Development of Operational Tolerance in Human Liver Transplantation. *Journal of Clinical Investigations*, Vol. 122, No. 1, pp 368-382. Doi: 10.1172/JCI59411
- Borkow, G., Zhou, S. S., Page, T., Gabbay, J. (2010). A Novel Anti-Influenza Copper Oxide Containing Respiratory Face Mask. *PLoS ONE*, Vol. 5, No. 6, pp e11295. Doi: 10.1371/journal.pone.0011295
- Broome, C. S., McArdle, F., Kyle, J. A., Andrews, F., Lowe, N. M., Hart, C. A. et al., (2004). An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status. *Am J Clin Nutr* Vol. 80, No. 1, pp154-62. Doi: 10.1093/ajcn/80.1.154.
- Bunchorntavakul, C., Wootthanont, T., Atsawarungrangkit, A. (2014). Effects of Vitamin E on Chronic Hepatitis C Genotype 3: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J. Med. Assoc. Thai*. Vol. 97, pp 31–40. PMID: 25509693
- Bussièrè, F.I., Mazur, A., Fauquert, J.L., Labbe, A., Rayssiguier, Y., Tridon, A. (2002). High Magnesium Concentration in Vitro Decreases Human Leukocyte Activation. *Magnes. Res*. Vol. 15, No. 1-2, pp 43-8. PMID: 12030423

- Carr, A. C., 2020. A New Clinical Trial to Test High-Dose Vitamin C in Patients With COVID-19. *Critical Care*, Vol. 24, No. 1, pp 133. Doi: 10.1186/s13054-020-02851-4
- Carr, A. C., Rosengrave, P. C., Bayer, S., Chambers, S., Mehrtens, J., Shaw, G. M. (2017). Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes. *Crit Care*. Vol. 21, No. 1, pp 300. Doi: 10.1186/s13054-017-1891-y.
- Carr, A., Maggini, S. (2017). Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*, Vol. 9, No. 11, pp 1211. Doi: 10.3390/nu9111211.
- Castaño, A., Ayala, A., Rodríguez-Gómez, J.A., Herrera, A.J., Cano, J.; Machado, A. (1997). Low selenium diet increases the dopamine turnover in prefrontal cortex of the rat. *Neurochem. Int.* Vol. 30, pp 549–555. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0197-0186\(96\)00123-4](https://doi.org/10.1016/S0197-0186(96)00123-4)
- Cesur, S., Cebeci, S. A., Kavaz, G. O., Yilmaz, N., Buyukkagnici, D. I. (2005). Serum Copper and Zinc Concentrations in Patients With Chronic Hepatitis C. *Journal of Infection*, Vol. 51, No. 1, pp 35–37. Doi: 10.1016/j.jinf.2004.08.003
- Cheng, L. H., Liu, Y. W., Wu, C. C., Wang, S., Tsai Y. C. (2019). Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *Journal of food and drug analysis*. Vol. 27, No. 3, pp 632-648. Doi: 10.1016/j.jfda.2019.01.002.
- Chew, B. P., Park, J. S. (2004). Carotenoid Action on the Immune Response. *The Journal of Nutrition*, Vol. 134, No. 1, pp 257–261. Doi: 10.1093/jn/134.1.257s
- De Berardis, D., Fornaro, M., Orsolini, L., Iasevoli, F., Tomasetti, C., de Bartolomeis, A. (2017). Effect of agomelatine treatment on C-reactive protein levels in patients with major depressive disorder: an exploratory study in "real-world," everyday clinical practice. *CNS spectrums*, Vol. 22, No. 4, pp 342–347. Doi: <https://doi.org/10.1017/S1092852916000572>

- De Berardis, D., Marini, S., Piersanti, M., Cavuto, M., Perna, G., Valchera, A. et al. (2012). The Relationships between Cholesterol and Suicide: An Update. *ISRN psychiatry*, 387901. Doi: <https://doi.org/10.5402/2012/387901>
- De Vrese, M., Winkler, P., Rautenberg, P., Harder, T., Noah, C., Laue, C. et al. (2006). Probiotic Bacteria Reduced Duration and Severity But not the Incidence of Common Cold Episodes in a Double Blind, Randomized, Controlled Trial. *Vaccine*, Vol. 24, No. 44-46, pp 6670–6674. Doi: [10.1016/j.vaccine.2006.05.048](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.048)
- Deng, S., Tjoa, V., Fan, H. M., Tan, H. R., Sayle, D. C., Olivo, M. et al. (2012). Reduced Graphene Oxide Conjugated Cu₂O Nanowire Mesocrystals for High-Performance NO₂ Gas Sensor. *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 134, No. 10, pp 4905–4917. Doi: [10.1021/ja211683m](https://doi.org/10.1021/ja211683m)
- Desruisseaux, M. S., Nagajyothi, Trujillo, M. E., Tanowitz, H. B., Scherer, P. E. (2006). Adipocyte, Adipose Tissue, and Infectious Disease. *Infection and Immunity*, Vol. 75, No. 3, pp 1066–1078. Doi: [10.1128/iai.01455-06](https://doi.org/10.1128/iai.01455-06)
- Dinan, T. G., Stanton, C., Cryan, J. F. (2013). Psychobiotics: A Novel Class of Psychotropic. *Biological Psychiatry*, Vol. 74, No. 10, pp 720-726. doi: [10.1016/j.biopsych.2013.05.001](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.001).
- Dong, J., Lai, R., Nielsen, K., Fekete, C. A., Qiu, H., Hinnebusch, A. G. (2004). The Essential ATP-binding Cassette Protein RLI1 Functions in Translation by Promoting Preinitiation Complex Assembly. *Journal of Biological Chemistry*, Vol. 279, No. 40, pp 42157–42168. Doi: [10.1074/jbc.m404502200](https://doi.org/10.1074/jbc.m404502200)
- Dooher, J. E., Lingappa, J. R. (2004). Conservation of a Stepwise, Energy-Sensitive Pathway Involving HP68 for Assembly of Primate Lentivirus Capsids in Cells, *Journal of Virology*, Vol. 78, No. 4, pp 1645–1656. Doi: [10.1128/jvi.78.4.1645-1656.2004](https://doi.org/10.1128/jvi.78.4.1645-1656.2004)
- Drakesmith, H., Prentice, A. (2008). Viral infection and iron metabolism. *Nature Reviews Microbiology*, volume 6, No. 7, pp 541–552. Doi: [10.1038/nrmicro1930](https://doi.org/10.1038/nrmicro1930).

- Duntas L. H. (2009). Selenium and inflammation: underlying anti-inflammatory mechanisms. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*, Vol. 41, No. 6, pp 443–447. Doi: <https://doi.org/10.1055/s-0029-1220724>
- Eby, G. A., Eby, K. L. (2006). Rapid recovery from major depression using magnesium treatment. *Medical hypotheses*, Vol. 67, No. 2, pp 362–370. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.01.047>[L149].
- Fiorino, S., Bacchi-Reggiani, M. L., Leandri, P., Loggi, E., Andreone, P. (2017). Vitamin E for the treatment of children with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *World J Hepatol*, Vol. 9, No. 6, pp 333-342. Doi: 10.4254/wjh.v9.i6.333
- Fowler, A. A., Truwit, J. D., Hite, R. D., Morris, P. E., De Wilde, C., Priday, A. (2019). Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the CITRIS-ALI randomized clinical trial. *JAMA*, Vol. 322, No. 13, pp 1261–70. Doi: 10.1001/jama.2019.11825.
- Fraga, C. G. (2005). Relevance, Essentiality and Toxicity of Trace Elements in Human Health. *Molecular Aspects of Medicine*, Vol. 26, No. 4-5, pp 235–244. Doi: 10.1016/j.mam.2005.07.013
- Fraker, P. J., King, L. E., (2004). Reprogramming of the Immune System During Zinc Deficiency. *Annual Review of Nutrition*, Vol. 24, No. 1, pp 277–298. Doi: 10.1146/annurev.nutr.24.012003.132454
- Fujita, N., Sugimoto, R. (2007). Hepcidin Expression in the Liver: Relatively Low Level in Patients with Chronic Hepatitis C. *Molecular Medicine*, Vol. 13, No. 1-2, pp 97-104. Doi: 10.2119/2006-00057.fujita
- Galdeanoa, C. M., Cazorlaa, S. I., Lemme Dumita, J. M., Véleza, E., Perdigón, G. (2019) Beneficial Effects of Probiotic Consumption on the Immune System. *Ann Nutr Metab*, Vol. 74, No. 2, pp 115–124. Doi: 10.1159/000496426
- Gal-Tanamy, M., Bachmetov, L., Ravid, A., Koren, R., Erman, A., Tur-Kaspa, R. et al. (2011). Vitamin D: An Innate Antiviral Agent Suppressing Hepatitis C

- Virus in Human Hepatocytes. *Hepatology*, Vol. 54, No. 5, pp 1570–1579.
Doi: 10.1002/hep.24575
- Ganz, T. (2003). Hcpidin, a Key Regulator of Iron Metabolism and Mediator of Anemia of Inflammation. *Blood*, Vol. 102, No.3, 783-788. Doi: 10.1182/blood-2003-03-0672
- Ghayour-Mobarhan, M., Taylor, A., New, S., Lamb, D., Ferns, G. (2005). Determinants of Serum Copper, Zinc and Selenium in Healthy Subjects. *Annals of Clinical Biochemistry*, Vol. 42, No. 5, pp 364–375. Doi: 10.1258/0004563054889990
- Ghouri, F., Hollywood, A., Ryan, K. (2018). A systematic review of non-antibiotic measures for the prevention of urinary tract infections in pregnancy. *BMC pregnancy and childbirth*, Vol. 18, No. 1, pp 99. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1732-2>
- Girodon, F., Galan, P., Monget, A. L., Boutron-Ruault, M. C., Brunet-Lecomte, P., Preziosi, P. (1999). Impact of trace elements and vitamin supplementation on immunity and infections in institutionalized elderly patients: a randomized controlled trial. *MIN. VIT. AOX. geriatric network. Archives of internal medicine*, Vol.159, No. 7, pp 748–754. Doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.159.7.748>
- Goldson, A. J., Fairweather-Tait, S. J., Armah, C. N., Bao, Y., Broadley, M. R., Dainty, J. R. (2011). Effects of selenium supplementation on selenoprotein gene expression and response to influenza vaccine challenge: a randomised controlled trial. *PloS one*, Vol. 6, No. 3, pp 14771. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014771>
- Gombart, A. F., Pierre, A., Maggini, S. (2020). A Review of Micronutrients and the Immune System–Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*, Vol. 12, No. 1, pp 236. Doi:10.3390/nu12010236
- Gombart, A.F., Adeline Pierre, A., Maggini, S. (2020). A Review of Micronutrients and the Immune System–Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*, Vol. 12, pp 236. Doi:10.3390/nu12010236.

- Graat, J. M., Schouten, E. G., Kok, F. J. (2002). Effect of daily vitamin E and multivitaminmineral supplementation on acute respiratory tract infections in elderly Persons. A randomized controlled trial. *Jama*, Vol. 288, No. 6, pp 715-21. Doi: 10.1001/jama.288.6.715.
- Graf, C. E., Pichard, C., Herrmann, F. R., Sieber, C. C., Zekry, D., Genton, L. (2017). Prevalence Of Low Muscle Mass According To Body Mass Index In Older Adults. *Nutrition*, Vol. 34, pp 124–129. Doi: 10.1016/j.nut.2016.10.002
- Grant, W. B., Lahore, H., McDonnell, S. L, Baggerly, C. A., French, C. H., Aliano, J. L. et al. (2020). Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*, Vol. 12, No. 4, pp 988. Doi: <https://doi.org/10.3390/nu12040988>.
- Gröber, U., Schmidt, J., Kisters, K. (2015). Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*, Vol. 7, No. 9, pp 8199–8226. Doi: <https://doi.org/10.3390/nu7095388>
- Gupta, S., Read S. A., Shackel, N. A., Hebbard, L., George, J., Ahlenstiel, G. (2019). The Role of Micronutrients in the Infection and Subsequent Response to Hepatitis C Virus. *Cells*, Vol. 8, No. 6, pp 603. Doi:10.3390/cells8060603
- Hamad, M., Bajbouj, K. (2016). The Re-Emerging Role of Iron in Infection and Immunity *Integr Mol Med*. Vol. 3, No. 5, pp 807-810. Doi: 10.15761/IMM.1000251
- Haque, S., Chandra, B., Gerber, M., Lok, A. S. (1996). Iron Overload in Patients With Chronic Hepatitis C: A Clinicopathologic Study. *Human Pathology*, Vol. 27, No. 12, pp 1277–1281. Doi: 10.1016/s0046-8177(96)90337-8
- Hawkes, W.C., Hwang, A., Alkan, Z. (2009). The effect of selenium supplementation on DTH skin responses in healthy North American men. *J Trace Elem Med Biol: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, Vol. 23, No. 4, pp 272-80. Doi: 10.1371/journal.pone.0014771.
- Hemila H, Chalker E. (2013). Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*, Vol. 1, No. CD000980. Doi: 10.1002/14651858.CD000980.pub4.

- Hemila, H., Kaprio, J. (2008). Vitamin E supplementation and pneumonia risk in males who initiated smoking at an early age: effect modification by body weight and dietary vitamin C. *Nutr J*, Vol. 7, No. 1, pp 33. Doi:10.1186/1475-2891-7-33
- Himoto, T., Yoneyama, H., Kurokohchi, K., Inukai, M., Masugata, H., Goda, F. et al. (2011). Selenium Deficiency is Associated With Insulin Resistance in Patients With Hepatitis C Virus-Related Chronic Liver Disease. *Nutrition Research*, Vol. 31, No. 1, pp 829–835. Doi: 10.1016/j.nutres.2011.09.021
- Hoffmann, P. R., Berry, M. J. (2008). The Influence of Selenium on Immune Responses. *Molecular Nutrition & Food Research*, Vol. 52, No. 11, pp 1273–1280. Doi: 10.1002/mnfr.200700330
- Howren, M. B., Lamkin, D. M., & Suls, J. (2009). Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosomatic medicine*, Vol. 71, No. 2, pp 171–186. Doi: <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181907c1b>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y. et al. (2020). Clinical Features of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. Vol. 395, No. 10223, pp 497-506. Doi: 10.1016/s0140-6736(20)30183-5
- IDF. 2020. COVID-19 and diabetes. <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/covid-19-and-diabetes/1-covid-19-and-diabetes.html> Erşim tarihi: 25.06.2020
- Irmisch, G., Schlaefke, D., Richter, J. (2010). Zinc and fatty acids in depression. *Neurochemical research*, Vol. 35, No. 9, pp 1376–1383. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11064-010-0194-3>
- Ivory, K., Prieto, E., Spinks, C., Armah, C. N., Goldson, A. J., Dainty, J. R. (2017). Selenium Supplementation Has Beneficial and Detrimental Effects on Immunity to Influenza Vaccine in Older Adults. *Clinical Nutrition*, Vol. 36, No. 2, pp 407–415. Doi: 10.1016/j.clnu.2015.12.003.
- Jayarathne, S., Koboziev, I., Park, O.H., Oldewage-Theron, W., Shen, C.L., Moustaid-Moussa, N. (2017). Anti-Inflammatory and Anti-Obesity

- Properties of Food Bioactive Components: Effects on Adipose Tissue. *Preventive Nutrition and Food Science*, Vol. 22, No. 4, pp 251–262. Doi: 10.3746/pnf.2017.22.4.251
- 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*. Vol. 14, No. 4, pp 367-382. Doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.015
- Jin, C.N., Chen, J.D., Sheng, J.F. (2018). Vitamin D Deficiency in Hepatitis C Virus Infection. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, Vol. 30, No. 7, pp 741–746. Doi: 10.1097/meg.0000000000001134
- Jo, S., Kim, S., Shin, D. H., Kim, M. S. (2019). Inhibition of SARS-CoV 3CL Protease by Flavonoids. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, Vol. 35, No. 1, pp 145–151. Doi:10.1080/14756366.2019.1690480
- Jokinen, J., Nordström, P. (2009). HPA axis hyperactivity and attempted suicide in young adult mood disorder inpatients. *Journal of affective disorders*, Vol. 116, No. 1-2, pp 117–120. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.015>
- Kaltenberg, J., Plum, L. M., Ober-Blöbaum, J. L., Hönscheid, A., Rink, L., Haase, H., (2010). Zinc Signals Promote IL-2-Dependent Proliferation of T Cells. *European Journal of Immunology*, Vol. 40, No. 5, pp 1496–1503. Doi: 10.1002/eji.200939574
- Khan, M. S, Dilawar, S., Ali, I., Rauf, N. (2012). The Possible Role of Selenium Concentration in Hepatitis B and C Patients. *Saudi J Gastroenterol* Vol. 18, No. 2, pp 106-110. Doi: 10.4103/1319-3767.93811.
- Kim, Y. S., Kang, K. R., Wolff, E. C., Bell, J. K., McPhie, P., Park, M. H. (2006). Deoxyhypusine Hydroxylase Is an Fe (II)-dependent, Heat-repeat Enzyme. *Journal of Biological Chemistry*, Vol. 281, No. 19, pp 13217–13225. Doi: 10.1074/jbc.m601081200
- Kim, Y., Kim, H., Bae, S., Choi, J., Lim, S. Y., Lee, N. et al. (2013). Vitamin C is an essential factor on the anti-viral immune responses through the production

- of interferon-a/b at the initial stage of influenza A virus (H3N2) infection. *Immune network*, Vol. 13, No. 2, pp 70-4. Doi: 10.4110/in.2013.13.2.70.
- Klok, F.A., Kruip, M. J. H. A., van der Meer, N. J. M., Arbous, M. S., Gommers, D. A. M. P. J., Kant, K. M. et al. (2020). Incidence of Thrombotic Complications in Critically Ill ICU Patients With COVID-19. *Thrombosis Research*. Doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
- Ko, Y.L., Morihara, D., Shibata, K., Yamauchi, R., Fukuda, H., Kunimoto, H. et al. (2018). Factors Attenuating Zinc Deficiency Improvement in Direct-Acting Antiviral Agent-Treated Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Nutrients*, Vol. 10, No. 11, pp 1620. Doi: 10.3390/nu10111620
- Kola, A.Z. (2020). *Ratlarda egzersize bağlı probiyotik kullanımının oksidatif stres üzerindeki etkisi. Yüksek lisans tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun.*
- Kosmiski, L. (2011). Energy Expenditure in HIV Infection. *The American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 94, No. 6, pp 1677–1682. Doi: 10.3945/ajcn.111.012625
- Köhler-Forsberg, O., Buttenschøn, H. N., Tansey, K. E., Maier, W., Hauser, J., Dernovsek, M. Z. (2017). Association between C-reactive protein (CRP) with depression symptom severity and specific depressive symptoms in major depression. *Brain, behavior, and immunity*, Vol. 62, pp 344–350. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.02.020>
- Köhrle, J., Jakob, F., Contempré, B., Dumont, J. E. (2005). Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocrine reviews*, Vol. 26, No. 7, pp 944–984. Doi: <https://doi.org/10.1210/er.2001-0034>
- Kutlu, T., (2011). Pre ve probiyotikler. *Türk Pediatri Arşivi*, 46(1), 59- 64.
- Ladero, J. M., Torrejón, M. J., Sánchez-Pobre, P., Suárez, A., Cuenca, F., de la Orden, V., et al. (2015). Vitamin D Deficiency and Vitamin D Therapy in Chronic Hepatitis C. *Ann. Hepatol*, Vol. 12 pp 199–204. PMID: 23396730
- Laires, M. J., Monteiro, C. (2008). Exercise, Magnesium and Immune Function. *Magnes. Res.*, Vol. 21, No. 2, pp 92–96. PMID: 18705536
- Lesbordes-Brion, J. C., Viatte, L., Bennoun, M., Lou, D. Q., Ramey, G., Houbron, C. et al. (2006). Targeted Disruption of the Hcpidin 1 Gene Results in

- Severe Hemochromatosis. *Blood*. Vol. 108, No. 4, pp 1402-1405. Doi: 10.1182/blood-2006-02-003376
- Li, C., Bo, L., Liu, W., Lu, X., Jin, F. (2015). Enteral Immunomodulatory Diet (Omega-3 Fatty Acid, γ -Linolenic Acid and Antioxidant Supplementation) for Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, Vol. 7, No. 7, pp 5572–5585. Doi: 10.3390/nu7075239
- Li, C., Li, Y., Ding, C. (2019). The role of copper homeostasis at the host-pathogen Axis: from bacteria to fungi. *Int J Mol Sci*, Vol. 20, No. 1, pp 175. Doi: 10.3390/ijms20010175.
- Li, G., Wang, F., Kang, D., Li, C. (1985). Keshan Disease: An Endemic Cardiomyopathy in China. *Human Pathology*, Vol. 16, No. 6, pp 602–609. Doi: 10.1016/s0046-8177(85)80110-6
- Liang, R., Wu, W., Huang, J., Jiang, S., Lin, Y. (2012). Magnesium Affects the Cytokine Secretion of CD4+T Lymphocytes in Acute Asthma. *Journal of Asthma*, Vol. 49, No. 10, pp 1012–1015. Doi:10.3109/02770903.2012.739240
- Ling, L., Lu, Y., Zhang, Y., Zhu, H., Tu, P., Li, H. et al. (2019). Flavonoids From *Houttuynia Cordata* Attenuate H1N1-induced Acute Lung Injury in Mice Via Inhibition of Influenza Virus and Toll-like Receptor Signalling. *Phytomedicine*, Vol. 67, pp 153150. Doi: 10.1016/j.phymed.2019.153150
- Maeda, N., Takahashi, M., Funahashi, T., Kihara, S., Nishizawa, H., Kishida, K. et al. (2001). PPAR Ligands Increase Expression and Plasma Concentrations of Adiponectin, an Adipose-Derived Protein. *Diabetes*, Vol. 50, No. 9, pp 2094–2099. Doi: 10.2337/diabetes.50.9.2094
- Maggini, S., Pierre, A., Calder, P. (2018). Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients*, Vol. 10, No. 10, pp 1531. Doi: 10.3390/nu10101531
- Malon, A., Brockmann, C., Fijalkowska-Morawska, J., Rob, P., Maj-Zurawska, M. (2004). Ionized magnesium in erythrocytes--the best magnesium parameter to observe hypo- or hypermagnesemia. *Clinica chimica acta; international*

- journal of clinical chemistry, Vol. 349, No. 1-2, pp 67–73. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2004.06.006>
- Mansour, S.A., Mossa, A. T. H. (2009). Lipid peroxidation and oxidative stress in rat erythrocytes induced by chlorpyrifos and the protective effect of zinc. *Pestic. Biochem. Physiol.* Vol. 93, pp 34–39. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2008.09.004>
- Marcinowska-Suchowierska, E., Kupisz-Urbańska, M., Łukaszewicz, J., Płudowski, P., Jones, G. (2018). Vitamin D Toxicity—A Clinical Perspective. *Frontiers in Endocrinology*, Vol. 20, No. 9, pp 550 doi: [10.3389/fendo.2018.00550](https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00550)
- Maywald, M., Wang, F., Rink, L. (2018). Zinc supplementation plays a crucial role in T helper 9 differentiation in allogeneic immune reactions and non-activated T cells. *Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, Vol. 50, pp 482–488. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.02.004>
- McMillan, D.C., Maguire, D., Talwar, D. (2019). Relationship Between Nutritional Status and the Systemic Inflammatory Response: Micronutrients. *Proc. Nutr. Soc*, Vol. 78, No. 1, pp 56–67. Doi: [10.1017/S0029665118002501](https://doi.org/10.1017/S0029665118002501)
- Melo-Villar, L., Lampe, E., de Almeida, A.J., de, P.S.L., Lewis-Ximenez, L.L., Miguel, J.C. (2015). Hypovitaminosis D and Its Relation to Demographic and Laboratory Data Among Hepatitis C Patients. *Ann. Hepatol.* Vol. 14, No. 4, pp 457–463. PMID: 26019031
- Mertens, K., Lowes, D. A., Webster, N. R., Talib, J., Hall, L., Davies, M. J. (2015). Low zinc and selenium concentrations in sepsis are associated with oxidative damage and inflammation. *British journal of anaesthesia*, Vol. 114, No. 6, pp 990–999. Doi: <https://doi.org/10.1093/bja/aev073>
- Messina, G., Polito, R., Monda, V., Cipolloni, L., Di Nunno, N., Di Mizio, G. et al. (2020). Functional Role of Dietary Intervention to Improve the Outcome of COVID-19: A Hypothesis of Work. *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 21, No. 9, pp 3104. Doi: [10.3390/ijms21093104](https://doi.org/10.3390/ijms21093104)

- Messina, G., Polito, R., Monda, V., Cipolloni, L., Di Nunno, N., Di Mizio, G. et al. (2020). Functional Role of Dietary Intervention to Improve the Outcome of COVID-19: A Hypothesis of Work. *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 21, No. 9, pp 3104. Doi: 10.3390/ijms21093104
- Meydani, S. N., Han, S. N., Hamer, D. H. (2004). Vitamin E and respiratory tract infections in elderly nursing home Residents A randomized controlled trial. *JAMA*, Vol. 292, No. 7, pp 828-36. Doi: 10.1001/jama.292.7.828.
- Meydani, S. N., Leka, L. S., Fine, B. C., Dallal, G. E., Keusch, G. T., Singh, M. F. et al. (2004). Vitamin E and respiratory tract infections in elderly nursing home residents: a randomized controlled trial. *JAMA*, Vol. 292, No. 7, pp 828–836. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.292.7.828>
- Mocchegiani, E., Malavolta, M., Muti, E., Costarelli, L., Cipriano, C., Piacenza, F. et al. (2008). Zinc, Metallothioneins and Longevity: Interrelationships with Niacin and Selenium. *Current Pharmaceutical Design*, Vol. 14, No. 26, pp 2719–2732. Doi: 10.2174/138161208786264188
- Mohammad, S, Mishra, A, Ashraf M. Z. (2019). Emerging Role of Vitamin D and its Associated Molecules in Pathways Related to Pathogenesis of Thrombosis. *Biomolecules*. Vol. 9, No. 11, pp 649. Doi: 10.3390/biom9110649
- Mokhtare, M.; Zeidabadi, A.D., Bahardoust, M., Safari, S., Barati, M., Agah, S. Et al. (2019). The Efficacy of Adding Vitamin B12 to Pegylated Interferon and Ribavirin Treatment in Hepatitis C Virus Patients Regarding the Host and Viral Prognostic Factors. *Biomed. Res. Ther.*, Vol. 6, No. 2, pp 3016–3026. Doi: 10.15419/bmrat.v6i2.524
- Monlezun, D., Bittner, E., Christopher, K., Camargo, C., Quraishi, S. (2015). Vitamin D Status and Acute Respiratory Infection: Cross Sectional Results from the United States National Health and Nutrition Examination Survey, 2001–2006. *Nutrients*, Vol. 7, No. 3, pp 1933–1944. Doi: 10.3390/nu7031933

- Mora, J. R., Iwata, M., von Andrian, U. H. (2008). Vitamin Effects on the Immune System: Vitamins A and D Take Centre Stage. *Nature Reviews Immunology*, Vol. 8, No. 9, pp 685–698. Doi: 10.1038/nri2378
- Moreno-Reyes, R., Suetens, C., Mathieu, F., Begaux, F., Zhu, D., Rivera, M. T. et al. (1998). Kashin–Beck Osteoarthropathy in Rural Tibet in Relation to Selenium and Iodine Status. *New England Journal of Medicine*, Vol. 339, No. 16, pp 1112–1120. Doi: 10.1056/nejm199810153391604
- Nasri, H., Baradaran, A., Shirzad, H., Rafieian-Kopaei, M. (2014). New concepts in nutraceuticals as alternative for pharmaceuticals. *International journal of preventive medicine*, Vol. 5, No. 12, pp 1487–1499. PMID: 25709784
- Nemeth, E., Ganz, T. (2006). Regulation of Iron Metabolism by Hepcidin. *Annual Review of Nutrition*, Vol. 26, No. 1, pp 323–342. doi: 10.1146/annurev.nutr.26.061505.111303
- Nogueira, C. W., Rocha, J. B. (2011). Toxicology and pharmacology of selenium: emphasis on synthetic organoselenium compounds. *Archives of toxicology*, Vol. 85, No. 11, pp 1313–1359. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00204-011-0720-3>
- Numakawa, T., Richards, M., Nakajima, S., Adachi, N., Furuta, M., Odaka, H., Kunugi, H. (2014). The role of brain-derived neurotrophic factor in comorbid depression: possible linkage with steroid hormones, cytokines, and nutrition. *Frontiers in psychiatry*, Vol. 5, No. 136. Doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00136>
- Ohgami, R. S., Campagna, D. R., Greer, E. L., Antiochos, B., McDonald, A., Chen, J., et al. (2005). Identification Of A Ferrireductase Required For Efficient Transferrin-Dependent Iron Uptake In Erythroid Cells. *Nature Genetics*, Vol. 37, No. 11, pp 1264–1269. Doi: 10.1038/ng1658
- Olza, J., Aranceta-Bartrina, J., González-Gross, M., Ortega, R., Serra-Majem, L., Varela-Moreiras, G. et al. (2017). Reported Dietary Intake and Food Sources of Zinc, Selenium, and Vitamins A, E and C in the Spanish Population: Findings from the ANIBES Study. *Nutrients*, Vol. 9, No. 7, pp 697. Doi: 10.3390/nu9070697

- Özenoğlu A. 2016. Beslenmenin Esasları ve Sağlığı Korunmasında Beslenme. Hatiboğlu Yayınevi, 1. Basım. Ankara.
- Özer, M., Özyurt, G., Harsa, Ş.T. (2019). Probiyotik ve prebiyotiklerin bağırsak-beyin aksına etkisi. Akademik Gıda, 17(2), 269-280.
- Pariante, C. M., Lightman, S. L. (2008). The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. Trends in neurosciences, Vol. 31, No. 9, pp 464–468. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.06.006>
- Peng, Y., Meng, K, Guan, H., Leng, L, Zhu. R., Wang, B.Y, et al. (2020). Clinical Characteristics And Outcomes Of 112 Cardiovascular Disease Patients Infected By 2019-nCoV. Chinese Journal of Cardiovascular Diseases, Vol.48: Online pre-publishing. Doi: 10.3760 / cma.j.cn112148-20200220-00105
- Piperno, A., Girelli, D., Nemeth, E., Trombini, P., Bozzini, C., Poggiali, E. et al. (2007). Blunted Hcpidin Response To Oral Iron Challenge in HFE-Related Hemochromatosis. Blood, Vol. 110, No. 12, pp 4096–4100. Doi:10.1182/blood-2007-06-096503
- Prasad, A. S. (2013). Discovery of human zinc deficiency: its impact on human health and disease. Advances in nutrition (Bethesda, Md.), Vol. 4, No. 2, pp 176–190. Doi: <https://doi.org/10.3945/an.112.003210>
- Psaltopoulou, T., Sergentanis, T. N., Panagiotakos, D. B., Sergentanis, I. N., Kosti, R., Scarmeas, N. (2013) Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: a meta-analysis. Ann Neurol. Vol.74, No. 4, pp 580-591. Doi: 10.1002/ana.23944. Epub 2013 Sep 16.
- Raju, M. (2017) Medical nutrition in mental health and disorders. Indian Journal of Psychiatry Vol. 59, No. 2, pp 143-148. doi: 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_193_17.
- Rashidi, A. A., Salehi, M., Piroozmand, A., Sagheb, M. M. (2009). Effects of zinc supplementation on serum zinc and C-reactive protein concentrations in hemodialysis patients. Journal of renal nutrition: the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation, Vol. 19, No. 6, pp 475–478. Doi: <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2009.04.005>

- Read, S. A., Obeid, S., Ahlenstiel, C., Ahlenstiel, G. (2019). The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Advances in nutrition* (Bethesda, Md.), Vol.10, No. 4, pp 696–710. Doi: <https://doi.org/10.1093/advances/nmz013>
- Reber, E., Gomes, F., Vasiloglou, M. F., Schuetz, P., Stanga, Z. (2019). Nutritional Risk Screening and Assessment. *Journal of Clinical Medicine*, Vol. 8, No. 7, pp. 1065.
- Reis, C. E. G., Bressan, J., Alfenas, R. C. G. (2010). Effect of the Diet Components On Adiponectin Levels. *Nutr. Hosp.* Vol. 25, No. 6, pp 881-888. doi: 10.3305/nh.2010.25.6.4760
- Rotzinger, D. C., Beigelman-Aubry, C., von Garnier, C., Qanadli, S. D. (2020). Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Time to Change the Paradigm of Computed Tomography. *Thrombosis Research*, Vol. 190, pp 58–59. Doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.011
- Rupp, J. C., Locatelli, M., Grieser, A., Ramos, A., Campbell, P. J., Yi, H. (2017). Host Cell Copper Transporters CTR1 and ATP7A are important for Influenza A virus replication. *Virology journal*, Vol. 14, No. 1, pp 11. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12985-016-0671-7>
- Sakurai, H., Fukudome, A., Tawa, R., Kito, M., Takeshima, S., Kimura, M. et al. (1992). Unusual Accumulation of Copper Related to Induction of Metallothionein in The Liver of LEC Rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Vol. 184, No. 3, pp 1393–1397. Doi: 10.1016/s0006-291x(05)80037-3
- Sanders, M. E. (2008). Probiotics: Definition, Sources, Selection, and Uses. *Clinical Infectious Diseases*, Vol. 46, No. 2, pp 58–61. Doi: 10.1086/523341
- Sansbury, B. E., Spite, M. (2016). Resolution of Acute Inflammation and the Role of Resolvins in Immunity, Thrombosis, and Vascular Biology. *Circulation Research*, Vol. 119, No. 1, pp 113–130. Doi: 10.1161/circresaha.116.307308
- Santos, M. S., Lichtenstein, A. H., Leka, L. S., Goldin, B., Schaefer, E. J. et al. (2003). Immunological Effects of Low-Fat Diets with and without Weight Loss. *Journal of the American College of Nutrition*, Vol. 22, No. 2, pp 174–182. Doi: 10.1080/07315724.2003.10719291

- Sartori, M., Andorno, S., Pagliarulo, M., Rigamonti, C., Bozzola, C., Pergolini, P. et al. (2007). Heterozygous α -Globin Gene Mutations As A Risk Factor For Iron Accumulation and Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C. *Gut*, Vol. 56, No. 5, pp 693–698. Doi: 10.1136/gut.2006.106641
- Severus, W. E., Littman, A. B., Stoll, A.L. (2001). *Harv Rev Psychiatry* Vol. 9, No. 6, pp 280-93. Doi: 10.1080/10673220127910.
- Sharma, S., Chhibber, S., Mohan, H., Sharma, S. (2013). Dietary Supplementation With Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Ameliorates Acute Pneumonia Induced by Klebsiella Pneumoniae in BALB/c Mice. *Canadian Journal of Microbiology*, Vol. 59, No. 7, pp 503–510. Doi: 10.1139/cjm-2012-0521
- Shils, M. E., Shike, M. 2006. *Modern Nutrition in Health and Disease*; Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, PA, USA, 286–299.
- Singer, P., Shapiro, H. (2009). Enteral Omega-3 in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, Vol. 12, No. 2, pp 123–128. Doi: 10.1097/mco.0b013e328322e70f
- Siwek, M., Sowa-Kućma, M., Dudek, D., Styczeń, K., Szewczyk, B., Kotarska, K. et al. (2013). Oxidative stress markers in affective disorders. *Pharmacol. Rep.* Vol. 65, No. 6, pp 1558–1571. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(13\)71517-2](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(13)71517-2)
- Siwek, M., Szewczyk, B., Dudek, D., Styczeń, K., Sowa-Kućma, M., Młyniec, K. et al. (2013). Zinc as a marker of affective disorders. *Pharmacol. Rep.* Vol. 65, No. 6, pp 1512–1518. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(13\)71512-3](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(13)71512-3)
- Sotoudeh, G., Raisi, F., Amini, M., et al. (2020). Vitamin D deficiency mediates the relationship between dietary patterns and depression: a case-control study. *Ann Gen Psychiatry*. Vol. 19, No. 37. Doi:10.1186/s12991-020-00288-1
- Sowa-Kućma, M., Styczeń, K., Siwek, M., Misztak, P., Nowak, R. J., Dudek, D., Rybakowski, J. K., Nowak, G., Maes, M. (2018). Lipid Peroxidation and Immune Biomarkers Are Associated with Major Depression and Its Phenotypes, Including Treatment-Resistant Depression and

- Melancholia. *Neurotoxicity research*, Vol. 33, No. 2, pp 448–460. Doi: <https://doi.org/10.1007/s12640-017-9835-5>
- Spallholz, J. E. (1994). On the nature of selenium toxicity and carcinostatic activity. *Free Radic. Biol. Med.* Vol. 17, No. 1, pp 45–64. Doi: [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(94\)90007-8](https://doi.org/10.1016/0891-5849(94)90007-8)
- Sperandeo, R., Maldonato, M. N., Messina, A., Cozzolino, P., Monda, M., Cerroni, F. et al. (2018). Orexin system: Network multi-tasking. *Acta Med. Mediterr.* Vol. 34, pp 349–356. doi: 10.19193/0393-6384_2018_2_55
- Te Velthuis, A. J. W., van den Worm, S. H. E., Sims, A. C., Baric, R. S., Snijder, E. J., van Hemert, M. J. (2010). Zn²⁺ Inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA Polymerase Activity In Vitro and Zinc Ionophores Block the Replication of These Viruses in Cell Culture. *PLoS Pathogens*, Vol. 6, No. 11, pp e1001176. Doi: 10.1371/journal.ppat.1001176
- Tina Suksmasari, B. H. (2015). Multivitamin Supplementation Supports Immune Function and Ameliorates Conditions Triggered By Reduced Air Quality. *Vitamins & Minerals*, Vol. 04, No. 02. doi: 10.4172/2376-1318.1000128
- Traoré, H. N., Meyer, D. (2004). The Effect of Iron Overload On in Vitro HIV-1 Infection. *Journal of Clinical Virology*, Vol. 31: pp 92–98. Doi: 10.1016/j.jcv.2004.09.011
- Tuerk, M. J., Fazel, N. (2009). Zinc Deficiency. *Current Opinion in Gastroenterology*, Vol. 25, No. 2, pp 136–143. doi: 10.1097/mog.0b013e328321b395
- Uriu-Adams, J. Y., Keen, C. L. (2005). Copper, Oxidative Stress, and Human Health. *Molecular Aspects of Medicine*, Vol. 26, No. 4-5, pp 268–298. Doi: 10.1016/j.mam.2005.07.015
- Wang, J., Um, P., Dickerman, B. A., Liu, J. (2018). Zinc, Magnesium, Selenium and Depression: A Review of the Evidence, Potential Mechanisms and Implications. *Nutrients* Vol.10, No. 5, pp 584; doi:10.3390/nu10050584

- Ward, E. (2014). Addressing Nutritional Gaps With Multivitamin And Mineral Supplements. *Nutrition Journal*, Vol. 13, No. 1, pp 72. Doi: 10.1186/1475-2891-13-72.
- Weintraub, S. J., Fleckenstein, J. F., Marion, T. N., Madey, M. A., Mahmoudi, T. M., Schechtman, K. B. (2012). Vitamin D and The Racial Difference in The Genotype 1 Chronic Hepatitis C Treatment Response. *The American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 96, No. 5, pp 1025–1031. Doi: 10.3945/ajcn.112.039974
- WHO (2020): <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- Wintergerst, E. S., Maggini, S., Hornig, D. H. (2006). Immune-Enhancing Role of Vitamin C and Zinc and Effect on Clinical Conditions. *Annals of Nutrition and Metabolism*, Vol. 50, No. 2, pp 85–94. Doi: 10.1159/000090495
- Wu, D., Lewis, E. D., Pae, M., Meydani, S. N. (2019). Nutritional Modulation of Immune Function: Analysis of Evidence, Mechanisms, and Clinical Relevance. *Frontiers in Immunology*, Vol. 15, No. 9, pp 3160. Doi: 10.3389/fimmu.2018.03160
- Yang, N., Zhang, H., Cai, X., Shang, Y. (2017). Epigallocatechin-3-gallate Inhibits Inflammation and Epithelial - Mesenchymal Transition Through the PI3K/AKT Pathway Via Upregulation of PTEN in Asthma. *International Journal of Molecular Medicine*, Vol. 41, No. 2, pp 818-828. doi: 10.3892/ijmm.2017.3292
- Yoshii, K., Hosomi, K., Sawane, K., Kunisawa, J. (2019). Metabolism of Dietary and Microbial Vitamin B Family in the Regulation of Host Immunity. *Front. Nutr.* Vol. 17, No. 6, pp 48. Doi: 10.3389/fnut.2019.00048.
- Zhang, W., Ramanathan, C. S., Nadimpalli, R. G., Bhat, A. A., Cox, A. G., Taylor, E. W. (1999). Selenium-Dependent Glutathione Peroxidase Modules Encoded by RNA Viruses. *Biological Trace Element Research*, Vol.70, No. 2, pp 97–116. Doi: 10.1007/bf02783852
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z. et al. (2020). Clinical Course And Risk Factors For Mortality Of Adult İnpatients With COVID-19 İn Wuhan,

China: A Retrospective Cohort Study. *Lancet*, Vol. 28, No. 395(10229), pp1054-1062. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

BÖLÜM 3

COVID-19 ÖZELİNDE İMMÜN SİSTEMİ GÜÇLENDİRİCİ BESLENME VE FİZİKSEL AKTİVİTE STRATEJİLERİ

Arş. Gör. Musa GÜNEŞ¹, Arş. Gör. Büşra DEMİRER²,
Arş. Gör. Ayşe ŞİMŞEK¹

¹ Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Karabük, Türkiye, musagunes@karabuk.edu.tr

² Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Karabük, Türkiye, busrademirer@karabuk.edu.tr

GİRİŞ

Çin'in Wuhan kentinde Aralık 2019 tarihinde başlayan korona virüsü kısa zamanda tüm dünyayı etkisi altına alarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bir pandemi olarak nitelendirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün son verilerine göre dünyada yaklaşık 8 milyon insan virüsten etkilenmiş ve 430 bini aşkın ölüm gerçekleşmiştir (WHO, 2020).

Henüz etkili bir tedavi metodunun geliştirilemediği yeni tip koronavirüs COVID-19 pandemisi son dönemlerde ciddi morbidite ve mortalite sebebi olarak görülmektedir. COVID-19 için etkili koruyucu ya da iyileştirici metotlar henüz net olarak belirli olmamakla birlikte güçlü bir immün sistemin koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Beslenme ve egzersiz ise immün sistemi güçlendirmek ve korumak için gerekli stratejilerden bir kaçını oluşturmaktadır (Jayawardena vd., 2020).

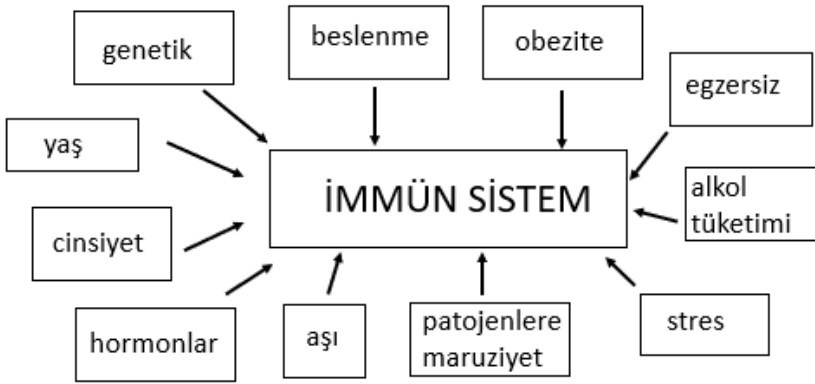
Bazı mikrobesein öğelerinin, elzem yağ asitlerinin, probiyotiklerin ve nutrasötiklerin immün sistemi aktive edici etkilerinin olduğu bilinmektedir. Özellikle A, C, E, D vitaminleri ve çinko, bakır, demir, selenyum gibi mineraller immün sistemi güçlendirici beslenme bileşenleri olarak çok sayıda çalışma ile incelenmiştir (Hemilä ve Louhiala, 2013; BDA, 2020; Calder vd., 2020). Bu besin bileşenlerinin bireysel metabolik parametrelere göre gereksinim duyulan miktarlarda alınmasının immün sistem için koruyucu ya da immün sistemi geliştirici etki gösterebileceği bildirilmektedir (BDA, 2020).

Egzersizinin immün sistemde oluşturduğu etkiler üzerine yapılan araştırmalar son yıllarda literatürde geniş yer kaplamaktadır. Elde edilen sonuçlar; farklı şiddette yapılan egzersizlerin akut ve kronik sonuçlarının immün sistem üzerinde farklı yanıtlar oluşturduğunu göstermektedir (Nieman ve Wantz, 2019). Ayrıca yapılan çalışmalarda orta şiddette yapılan egzersiz uygulamalarının immün mekanizmayı olumlu yönde etkilediği belirtilmektedir (Pedersen vd., 1999; Batatinha vd., 2019). Bu nedenle düzenli olarak planlanan ve uygulanan egzersizler ile immün sistemi güçlü tutmak ve böylece virüsün getireceği hasarı azaltmak mümkündür (Li, 2020). Bu sebeple çalışmada, beslenme ve egzersiz stratejilerinin immünomodülatör etkilerinin COVID-19 pandemisi özelinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

1. Covid-19 Özelinde İmmün Sistemi Güçlendirici Beslenme Stratejileri

Tüm dünyayı etkisi altına alan, henüz etkili bir tedavi metodunun geliştirilemediği COVID-19 pandemisi son dönemlerde ciddi morbidite ve mortalite sebebidir. COVID-19 için etkili koruyucu ya da iyileştirici metotlar henüz net olarak belirli olmamakla birlikte güçlü bir immün sistemin koruyucu olabileceği düşünülmektedir. İmmün sistemin geliştirilmesinde etkili birçok faktör bulunmakta ve bunlardan birini de beslenme stratejileri oluşturmaktadır (Şekil 1). Bazı mikrobesein öğeleri immün sistemi aktive edici etki göstermektedir. Mikrobesein öğelerindeki eksiklikler ya da yetersizlikler immün sistemin zayıflamasına ve enfeksiyonlara karşı

direncin azalmasına sebep olabilmektedir. Literatürde en fazla incelenen mikrobesein ögeleri, A, C, E, D, B₉ vitaminleri, Selenyum (Se), Çinko (Zn), Bakır (Cu), Demir (Fe) mineralleridir. Bunların yanında elzem yağ asitleri, probiyotikler, nutrasötik takviyeler literatürde incelenen, immün sistemde etkili beslenme bileşenleridir (Jayawardena vd., 2020).



Şekil 1: İmmün Sistemi Etkileyen Etkenler (Başoğlu ve Turnagöl, 2004)

1.1. Mikrobesein Ögeleri

Mikrobesein ögelerinin immün sistemi güçlendirmedeki mekanizmaları farklılık göstermekle birlikte son dönemlerde üzerine oldukça fazla çalışılmıştır. A, C, E vitaminleri ve Se, Zn, Cu özellikle antioksidan özellik göstermektedir (Carr ve Maggini, 2017; Koekkoek ve Van Zanten, 2016; Lucock vd., 2018). Bu mikrobesein ögelerinin, serbest radikallere karşı tam ve etkili korumanın sağlanabilmesi için gereksinim duyulan miktarlarda alınması viral enfeksiyonlar başta

olmak üzere birçok enfeksiyona karşı korumada elzem rol oynamaktadır (Jayawardena vd., 2020).

Yapılan bir çalışmada C vitamininin immün sistem üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda özellikle diyetle düşük C vitamini alımı olan kişilerde, C vitamini takviyesi ile pnömoni riskinde önemli bir azalma olduğunu bildirilmiştir. Aynı zamanda C vitamininin gereksinim kadar alınmasının solunum yolları enfeksiyonlarından koruduğu bildirilmiştir (Carr ve Maggini, 2017; Hemilä ve Louhiala, 2013). COVID-19 tanısı alan 29 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada bireylerin %93'ünün inflamasyon ve oksidatif stresin belirteci olan C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu durum COVID-19 durumunda hücresel antioksidan sisteminin önemli bir bileşeni olan C vitamininin önemini ortaya koymuştur (Chen vd., 2020). Bir başka çalışmada 50 COVID-19 hastasına yüksek doz C vitamini intravenöz olarak uygulanmış ve akut akciğer hasarında belirgin azalma görülmüştür. Bu durum C vitamininin hem hastalıktan korunmada hem de tedavide etkili olabileceğini göstermektedir (Cheng, 2020).

Bunun dışında mikrobelerin öğeleri antimikrobiyal protein üretimi, doğal koruyucu hücreler olan nötrofil, doğal öldürücü (NK) hücre ve makrofajların fagositik ve öldürücü etkilerinin artırılması, antiinflamatuvar etki gösteren sitokin salınımı gibi bir dizi mekanizma aracılığı ile immün sistemin korunmasında ve iyileştirilmesinde rol almaktadır (Gombart vd, 2020; Carr ve Maggini, 2017).

Bağıışıklık sisteminin geliştirilmesinde beslenmenin etkilerinin değerlendirildiği bir sistematik derlemede A, D ve E olmak üzere çeşitli vitaminlerin yanı sıra çinko ve selenyum gibi az miktarda eser element hakkında değerlendirme yapılmıştır. Çalışma sonunda bağıışıklık sistemi için elzem olan vitamin ve minerallerden gereksinim kadar alınması gerektiği bunun yanında gereksiz fazla tüketim ve takviyeden de kaçınılması gerektiği bildirilmiştir. Çalışma sonucunda, vitamin takviyesi, özellikle D vitamininin, eksik veya yetersiz olan insanlarda faydalı olabileceği, E vitamininin fazla alınmasının (takviye) bağıışıklık yanıtta olumsuz etkilere sebep olabileceği bildirilmiştir (Jayawardena vd., 2020).

D vitamini ve COVID-19 arasında ilişkilerin olduğuna dair çalışmalar vardır. D vitamininin eksikliğinin solunum yolları enfeksiyon riskini artırdığı birçok çalışma ile gösterilmiştir (Ilie vd., 2020; Jolliffe vd., 2013). COVID-19 ile serum D vitamini düzeyi arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada D vitamini durumu ile COVID-19 mortalitesi arasında ilişki tespit edilmiştir (Ilie vd., 2020). Akut solunum yolları enfeksiyonlarında D vitamininin rolünün değerlendirildiği bir sistematik derlemede serumda dūřuk D vitaminin durumu ile hem ūst hem alt solunum yolları enfeksiyonları arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (Jolliffe vd., 2013).

Yapılan alışmalar E vitamininin de solunum yolları enfeksiyonları başta olmak üzere enfeksiyonlara karşı koruyucu olabileceğini gōstermektedir. Bir çalışmada 3 ay boyunca bireylere günde 200 mg E vitamini takviyesi yapılmıştır. Çalışma sonunda E vitamini

takviyesinin NK hücre aktivitesini, nötrofil kemotaksisini, fagositozu ve mitojene bağlı lenfosit proliferasyonunu iyileştirdiği görülmüştür (De la Fuente vd., 2008). İnsanlarda, birçok müdahale çalışması, E vitamininin mitojenik stimülasyona yanıt olarak artmış lenfosit proliferasyonunu, artmış gecikmiş tip aşırı duyarlılık (DTH) yanıtını, artmış IL-2 üretimini ve önerilen seviyelerin üzerinde E vitamini takviyesi ile azalmış IL-6 üretimini bildirmiştir (Capó vd., 2016; Mahalingam vd., 2011; Radhakrishnan vd., 2009). E vitaminine ait bu özelliklerinin COVID-19'a karşı koruyucu rol oynayabileceği düşünülmektedir (Calder vd., 2020).

Vitaminlerin dışında bazı eser mineraller de immün sistemin iyileştirilmesi için etkili görev yapmaktadır. Çinko insan vücudunda demirden sonra en çok bulunan ikinci iz elementtir ve vücutta 300'den fazla enzimin fonksiyonu için gereklidir (Prasad, 2008). Çinko eksikliğinin hücrelerde reaktif oksijen ve nitrojen kaynaklarının artması ile nitrik oksit sentetaz seviyesinin (iNOS) artması ve NADPH oksidazın aktive olmasına dolayısıyla reaktif oksijen türlerinin artmasına sebep olduğu bilinmektedir (Wells vd., 2009; Uriu-Adams ve Keen, 2010). Aynı zamanda çinko eksiliğinin NK hücre sayısında T, B lenfositlerde azalma, immün yanıtta baskılanma, makrofaj fagositoz mekanizmasında bozulmalara sebep olduğu bildirilmektedir (Pamela vd., 2000). Çinkonun immün sistem için önemi göz önüne alındığında Almanya'da yapılan bir çalışmada COVID-19 için üretilen aşılar ile birlikte özellikle yaşlı popülasyona

Çinko desteği verilmesinin klinik fayda sağlayacağı bildirilmiştir (Derwanda ve Scholz, 2020).

Selenyum da immün sistem için etkili bir iz elementtir. Selenyumun immün sistem için etkisi vücudun antioksidan mekanizmasında etkili olan glutatyon peroksidaz enziminin integral bir parçası olmasından kaynaklanmaktadır. Aynı zamanda birçok mekanizmada E vitamini ile birlikte işlev görmektedir. Epidemiyolojik alışmalar Se ve E vitamini eksikliğinin çeşitli viral enfeksiyonlara direnci azalttığını, tekrarlanabilir genetik mutasyonlara ve bazı neoplazmik hastalıklara sebep olabileceğini göstermektedir (Beck vd., 2003; Beck vd., 2004). Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve tüm dünyada bir pandemi haline gelen COVID-19 salgını için düşünüldüğünde Çinli araştırmacılar tarafından serum selenyum durumu ile COVID-19 mortalitesi arasında ilişki olduğu dşnlmştır. Hazırlanan bir raporda Çin'in Se eksikliği ile birlikte görülen Keshan hastalık prevalansının yüksek olduğu, Se'un immünomodülatör etkisinin olması dolayısıyla COVID-19 mortalitesi ile ilişkisinin olabileceği bildirilmiştir. Eyaletlerin Se durumu ile COVID-19 mortalitesinin değerlendirildiği bu raporda Keshan hastalığının bulunduğu düşük Se bölgesi olan Heilongjiang eyaletinin diğer eyaletlerden çok daha yüksek bir mortalite oranına sahip olduğu gösterilmektedir (% 0,5; $p < 0.0001$) (Zhang vd., 2020).

1.2. Elzem Yağ Asitleri

İnflamasyon, immün tepkinin önemli bir bileşenidir. Bu sebeple inflamasyonun önlenmesinde etkili beslenme stratejileri bağışıklık sistemin iyileştirilmesi için önemlidir. Özellikle omega-3 yağ asitleri, eikozapentaenoik asit (EPA), dokozahekzaenoik asit (DHA) antiinflamatuvar etkileri ile bilinen beslenme bileşenleridir. Özellikle, bu esansiyel yağ asitlerindeki beslenme yetersizlikleri, inflamasyonun gecikmiş veya yetersiz iyileşmesine neden olabilir. Bu da akut solunum yolları hasarına yol açan kontrolsüz inflamasyon ile sonuçlanan COVID-19 bağlamında önem taşımaktadır (Calder vd., 2020). Bağışıklık sisteminde elzem yağ asitlerinin görevleri şu şekilde özetlenebilir:

- Bağışıklık hücreleri için enerji üretirler,
- Bağışıklık hücre zarların fiziksel ve fonksiyonel özelliklerine katkıda bulunan hücre zarı fosfolipitlerinin bileşenlerini oluştururlar,
- Proteinlerin hücresel işlevini etkileyen protein yapısının kovalent modifiye edicileridirler,
- Reseptör aktivitesi, hücre içi sinyalleme işlemleri veya transkripsiyon faktörü aktivasyonu üzerindeki etkiler yoluyla gen ekspresyonunun düzenleyicileridirler,
- Prostaglandinler, lökotrienler, lipoksinler ve resolvinler gibi biyoaktif lipit araçlarının sentezine yönelik öncü görevi alırlar (Calder, 2007).

Akut solunum distres sendromu (ARDS) COVID-19 hastalarında karşılaşılan ciddi semptomlardan biridir. Yapılan çalışmalarda EPA ve DHA'nın ARDS ve akut akciğer hasarına karşı koruyucu olduğunu göstermiştir (Gao vd., 2017; Wang vd., 2018; Sekheri vd., 2020). COVID-19 hastalarında tedavide ya da semptomları azaltmada EPA, DHA, omega-3'ün rolü henüz belirlenememiştir. Araştırmacıların öngörülerini immün sistem ve akciğer hasarının azaltılması için faydalı olabileceği yönündedir (Calder vd., 2020).

1.3. Probiyotikler

Probiyotikler, yeterli miktarlarda alındığında, gastrointestinal sistemde dahil olmak üzere konakçıya sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır (Anonymous, 2002). Konakçı için birçok faydasının olmasına rağmen özellikle COVID-19 özelinde immün sistem için etkileri önemlidir. Yapılan bir metaanalizde probiyotik takviyesinin bireylerde soğuk algınlığının azalmasında etkili olduğu görülmüştür (Kang vd., 2013). Yine bir sistematik derlemede probiyotik takviyesinin enfeksiyon riskini azalttığı ya da süresini kısalttığı bildirilmiştir (Jayawardena vd., 2020).

COVID-19'un bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisi hakkında veriler henüz oldukça azdır. Çin'den küçük bir olgu serisi, COVID-19'lu bazı hastaların *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* ile mikrobiyal disbiyoz gösterdiğini ortaya koymuştur. *Laktobasiller* ve

Bifidobakteriler sadece iki tip patojenik olmayan bakterilerdir ve COVID-19 ile mücadelede bağırsak mikrobiyota ekosisteminin dengesini gerçekten etkileyip etkilemeyeceği bilinmemektedir. Dolayısı ile COVID-19 patogenezi ve bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisi net olarak anlaşılana kadar, COVID-19 için geleneksel probiyotiklerin kör olarak kullanımı önerilmemektedir (Mak vd., 2020).

1.4. Nutrasötikler

Nutrasötikler, kronik bir hastalığa karşı fizyolojik fayda veya koruma sağladığı düşünülen ürünlerdir. Bu ürünler, izole edilmiş besinler, bitkisel ürünler, diyet takviyeleri, genetik olarak tasarlanmış besinler, özel diyetler ve tahıllar, çorbalar, içecekler gibi işlenmiş besinler olabilmektedir (McCarty ve DiNicolantonio, 2020). Nutrasötiklerin COVID-19 için önemi bağışıklık sistemini uyarıcı etki gösterebilmelerinden kaynaklanmaktadır. McCarty ve DiNicolantonio, nutrasötiklerin, influenza ve koronavirüs dahil olmak üzere belirli virüslere karşı tip 1 interferon cevabını artırma potansiyeline sahip olduğunu bulmuşlardır. Bu anlamda özellikle spirulina, bir faz 2 indükleyicisi (ferulik asit, lipoik asit veya sülforafan gibi), *N*-asetilsistein, selenyum ve yüksek dozlu glukozamin yeterli miktarda verilmesinin koronavirüs dahil çeşitli RNA virüs enfeksiyonlarının önlenmesinde ve kontrol edilmesinde yardımcı olabileceği bildirilmiştir (McCarty ve DiNicolantonio, 2020). İnfluenza ve koronavirüs dahil RNA virüslerinden korunmada çeşitli nutrasötikler

için günlük doz önerileri aşağıda verilmiştir (McCarty ve DiNicolantonio, 2020):

- Ferulik asit:500-1.000 mg
- Yağ asidi: 1.200-1.800 mg (ferulik asit yerine)
- Spirulina: 15 g (veya 100 mg PCB)
- N-Asetilsistein: 1.200-1.800 mg
- Selenyum: 50-100 mcg
- Glukozamin: 3.000 mg veya daha fazla
- Çinko: 30-50 mg
- Maya Beta-Glukan: 250-500 mg
- Mürver: 600-1.500 mg

Kişisel hijyen kuralları ve sosyal hayat müdahalelerine ek olarak COVID-19 gibi solunum yolunu etkileyen viral hastalıkların önlenmesi için bireysel beslenme ve yaşam tarzı davranışları şarttır. Beslenme müdahaleleri incelendiğinde koronavirüsten korunmada immün sistemi güçlendirici stratejilerin etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda A, C, E, D vitamini, Zn, Se, Cu gibi minerallerin, nutrasötiklerin, elzem yağ asitlerinin ve probiyotiklerin immün sistem için etkili olduğu bilinmektedir (Jayawardena vd., 2020). İmmün sistemin korunmasında ve iyileştirilmesinde her besin grubundan besinin yaşa, cinsiyete ve metabolik parametrelere uygun olarak gereksinim duyulan miktarlarda alınması önem taşımaktadır (Tablo 1). Besin yetersizlikleri sağlıklı bireyler için olumsuzluk oluşturmakla birlikte COVID-19 durumunda tedavinin gücünü

etkileyen önemli bir sebep olabilmektedir. Çin’de yapılan bir çalışmada COVID-19 tanılı >65 yaşında 182 yaşlı bireyin malnutrisyon riskine bakılmıştır. Çalışma sonunda hastaların %27,5’inin malnutrisyon riski taşıdığı; %52,7’sinin malnutre olduğu saptanmıştır. Bulgulara göre eşlik eden hastalık durumu ve metabolik parametrelere uygun tıbbi beslenme tedavisinin yapılması gerektiği bildirilmiştir (Li vd., 2020). Protein-enerji yetersizlikleri başta olmak üzere besin ögesi yetersizlikleri yaşayan bireylerin enerji, protein ve mikrobesein ögesi düzeylerini iyileştirmek için ekstra önlem alması önerilmektedir. Bu konuda bir hekim ve beslenme ve diyetetik uzmanına danışılmalı, mikrobesein ögesi eksikliğinin varlığı erken teşhis edilmeli ve ilgili mikrobesein ögesinin terapötik dozları ile düzeltilmelidir (BDA, 2020).

Tablo 1: Recommended Dietary Allowances (RDA)’ya Göre Bazı Besin Bileşenlerinin Günlük Gereksinim Miktarları

Besin bileşenleri	Kadın			Erkek		
	19-30 yaş	31-50 yaş	51+ yaş	19-30 yaş	31-50 yaş	51+ yaş
Omega-3 (g)	12	12	11	17	17	14
Demir (mg)	18	18	8	8	8	8
Çinko (mg)	8	8	8	11	11	11
Bakır (mcg)	900	900	900	900	900	900
Selenyum (mcg)	55	55	55	55	55	55
A vitamini (mcg)	700	700	700	900	900	900

C vitamini (mg)	75	75	75	90	90	90
E vitamini (mg)	15	15	15	15	15	15
D vitamini (IU)	600	600	600	600	600	600

2. Covid 19' dan Korunma Stratejileri ve İmmün Sistem İlişkisi

İmmün sistem, vücudu mikroorganizmalara karşı koruyan, hastalıkları önleyen ve yara iyileşmesini kolaylaştıran bir hücre ve molekül ağıdır (Simpson vd., 2015). Yaşlandıkça immün sistemin işlevinde kademeli olarak düşüşler meydana gelmekte ve yaşlılık bu düşüşün en büyük nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Dolayısıyla mortalite ve morbidite oranının arttığı görülmektedir. (Abd El-Kader ve Al-Shreef., 2018; Simpson vd., 2015). Sağlıklı bir immün sistem viral enfeksiyonlara karşı en önemli silahtır (Jayawardena vd., 2020). Ancak immün sistemin viral mekanizmalara karşı gösterdiği tepkide düzensizlik meydana geldiği zaman, inflamatuvar sürecin hızında artış görülmekte ve bu da ölümlere yol açmaktadır. COVID-19 virüsünün immün fonksiyonları zayıf olan ve komorbiditeye sahip yaşlılarda görülme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Özellikle lenfositler üzerinde etkili olarak düzensiz bir immün yanıt üretebileceği gösterilmektedir (Qin vd., 2020). Bu nedenle etkili bağışıklık prensiplerini belirleyerek, özellikle yaşlı popülasyonlarda daha geniş hastalık önleme ve kontrol mekanizmaları için yeni stratejiler geliştirebileceği düşünülmektedir (Koff ve Williams, 2020).

Egzersiz modalitelerinin de immün sistem aktivitesini artırdığı ve viral enfeksiyonları azalttığı bilinmektedir (Jayawardena vd., 2020).

COVID-19 ve diğer viral enfeksiyonlar, potansiyel olarak akut solunum sendromuna ve şiddetli olduğu durumlarda ise solunum yetmezliği ile sonuçlanan ciddi akciğer hasarına sebep olabilmektedir (Severin vd., 2020). Obezite, ileri yaş, sigara kullanımı, kardiyometabolik hastalıklar ve akciğer hastalığına sahip olan bireyler ve önceden mevcut tıbbi geçmişe sahip hastalar da virüs bulaşma oranı ve ciddi komplikasyonlar için daha yüksek risk altındadır (Severin vd., 2020; Ceravolo vd., 2020). Bunun nedenlerinden birini de immün sistemin göstermiş olduğu yetersiz koruma ve dayanıklılık mekanizması oluşturmaktadır (Luzi ve Radaelli, 2020). Bu nedenle immün sistemimizi güçlü tutmak ve mevcut kapasitesini korumak; hastalıkları önlemek ve virüsün verebileceği hasarı azaltmak için alınabilecek önlemlerden biridir (Li, 2020). Bu kapsamda yapılan egzersiz uygulamaları immünomodülatör bir etkide bulunmaktadır (Batatinha vd., 2019).

3. Covid-19 Özelinde İmmün Sistemi Güçlendirici Egzersiz Stratejileri

Egzersiz modaliteleri immün sistem üzerinde önemli etkilere sahiptir. Egzersiz ile birlikte bağışıklıktan sorumlu hücrelerin dolaşıma katılması sağlanmaktadır. Egzersiz modaliteleri değerlendirildiği zaman orta ve şiddetli egzersiz sırasında bağışıklık sistemi mekanizmasının olumlu yönde etkilendiği görülmektedir. Uzun süreli yapılarak yorgunluğa neden olan yoğun egzersiz uygulamalarının da

immün sistem üzerinde bozulmalara yer açtığı belirtilmektedir (Pedersen vd., 1999). Akut ve kronik egzersiz uygulamalarını takiben oluşan immün sistem yanıtları farklılık göstermektedir. Oluşan akut bağışıklık cevabı egzersiz sırasında harcanan eforun süresine ve şiddetine göre değişiklik göstermektedir (Nieman ve Wentz, 2019).

3.1. Egzersizin İmmün Sistem Üzerine Akut Etkisi

Akut olarak yapılan egzersizler dolaşım ve dokular arasında devam eden oldukça farklı ve aktif yapıdaki bağışıklık alt hücrelerinin değişimini teşvik etmek için kullanılan immün sisteme yardımcı bir metot olarak görülmektedir. Orta ve şiddetli yoğunlukta yapılan aerobik egzersizler 60 dakikadan daha kısa olarak sürdürüldüğü sırada immün sistemin savunma aktivitesi ve metabolik sağlık için kritik rol oynayan hücrelerin anti-patojenik aktivitelerinde artışlar meydana getirmektedir (Nieman ve Wentz, 2019). Bununla birlikte orta şiddette egzersiz immün sistem üzerinde stimüle edici etki göstermektedir (Batatinha vd., 2019). Bu egzersizlerden sonra NK hücreler, anti-inflamatuar sitokinler, immunoglobülinler, nötrofil hücreleri, sitotoksik T ve B lenfositlerinin sirkülasyonuna paralel olarak makrofajların aktivitesi artış göstermektedir (Nieman ve Wentz, 2019). Bu nedenle yapılan orta şiddetli egzersizler, immün sistemin fonksiyonu üzerinde iyileştirici bir etki ve potansiyel olarak solunum yolu viral enfeksiyonu riskini ve şiddetini azaltıcı etkiler göstermektedir (Martin vd., 2019; Simpson vd., 2012). Yapılan bir çalışma benzer şekilde orta şiddetli egzersiz yapan bireylerde üst

solunum yollarında meydana gelebilecek enfeksiyon riskinin %20-30 oranında azaldığını bildirmiştir (Harris, 2011).

Uzun süreli olarak planlanan yoğun egzersiz uygulamaları da immün sistemin baskılanmasına yol açmaktadır (Martin vd., 2019; Simpson vd., 2020). Yüksek şiddette yapılan uzun süreli bir egzersizi takiben lenfosit konsantrasyonu egzersizden önceki değerlerin altına düşmektedir (Pedersen vd., 1999). Aynı zamanda hücrelerin çoğalma yeteneğinde azalmalar meydana gelmekte, orta seviyedeki sitotoksik hücre aktivitesi ve immunoglobulin üretimindeki azalmalar ile birlikte immün sistemin aktivitesi baskılanmaktadır (Nieman, 1994). Örneğin elit sporcularda yapılan araştırmalar uzun yıllar süren antrenmanlar nedeni ile immün sistemin baskılanabileceğini belirtmektedir. Bunun da virüslerin geçici veya kalıcı olarak vücutta tekrardan aktif olmasına neden olabileceği belirtilmektedir (Simpson vd., 2020). Bu teoriye göre de yoğun egzersiz sonrası birkaç saat boyunca immün sistemin baskılanması sonucu ‘açık pencere’ periyodunda enfeksiyon riski artabilmektedir (Ahmedinejad vd., 2014). ‘Açık pencere’ periyodu egzersizin şiddeti, tipi ve süresine göre 3-72 saatleri arasında değişen, enfeksiyona duyarlılığın arttığı dönem olarak bilinmektedir. Bağışıklığın kötüye gittiği bu dönemde mikroorganizmalar vücuda girerek enfeksiyonlara yol açabilmektedir (Nieman, 1994).

3.2. Egzersizin İmmün Sistem Üzerine Kronik Etkisi

Sporcu olmayanlarla karşılaştırıldığı zaman immün sistem fonksiyonları sporcular ile benzer özellikler göstermektedir. Doğal immün sistemin kronik egzersizlere verdiği yanıtla birlikte NK hücre

aktivitesi artış gösteriyorken, edinilmiş immünitede etkili değişiklikler gözlenmemektedir (Pedersen vd., 1999). Orta dereceli fiziksel aktivite modelleri düzenli olarak tekrarlandığı takdirde hastalıkların insidansı ve inflamasyon dahil olmak üzere sağlık üzerine birçok fayda sağlamaktadır (Nieman ve Wentz, 2019). Shephard ve Shek yaptıkları bir meta-analiz çalışmasında orta şiddette yapılan düzenli egzersizlerin immün sistemde oluşabilecek baskılanmayı azaltabileceğini göstermiştir (Shephard ve Shek, 1999).

Yapılan çalışmalar immün sistem ile egzersiz arasındaki ilişkiyi göstermek adına ‘J’ formunda bir eğri modeli tanımlamışlardır. Açıklanan bu modelden hareketle yüksek şiddetli egzersiz döneminde üst solunum yollarında oluşabilecek enfeksiyon riskinin ortalamanın üzerine çıkacağı düşünülürken, orta derece şiddete sahip egzersizler bu riski azaltabilmektedir (Nieman ve Wentz, 2019; Pedersen ve ark., 1999). Bu nedenlerden dolayı düzenli olarak reçetelendirilen egzersizlerle (Shephard ve Shek, 1999) immün sistemi güçlü tutarak ve mevcut kapasitesini koruyarak hastalıkları önlemek ve virüsün verebileceği hasarı azaltmak mümkündür (Li, 2020).

Fiziksel aktivite immün sistemde meydana gelen disfonksiyonların azaltılması ve korunması yönünde kullanılan bir mekanizmadır. Yapılan bir çalışmada Abd El-Kader ve Al-Shreef, yaşlılarda 6 ay boyunca uygulanan aerobik ve dirençli egzersizin immün sisteme ve hastalık oluşum mekanizmasında rol oynayan inflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonuna etkisini araştırmıştır. Elde edilen veriler yaşlı popülasyonda aerobik egzersizlerin immün sistem ve inflamatuvar

sitokinlerin üzerine daha etkili olduğunu göstermiştir (Abd El-Kader ve Al-Shreef., 2018).

3.3. Covid-19’lu Bireylerde Egzersizin Önemi

COVID-19’dan korunma ve kaçınma sürecinin yanı sıra virüsle karşılaşmış bireylerde komplikasyonlardan kaçınmak ve oluşabilecek disfonksiyonları önlemek için uygulanan rehabilitasyon yaklaşımları da önleme stratejilerinin bir diğer adımını oluşturmaktadır (Li, 2020). COVID-19 ve diğer viral enfeksiyonlar özellikle akciğer ve solunum yollarına zarar vererek solunum problemlerine neden olabilmektedir (Severin vd., 2020). Serumda artan proinflamatuvar sitokinlerin COVID-19’da pulmoner inflamasyon ve geniş akciğer hasarı ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Qin vd., 2020). Akciğer interstisyel dokularda oluşan inflamasyonun da pulmoner parankimin yok olmasına neden olacağı bildirilmiştir (Messina vd., 2020). Ancak orta ve şiddetli yoğunlukta uygulanan düzenli egzersizlerin akciğer fonksiyonları üzerine doğrudan pozitif etkileri olduğu ve solunum yollarında oluşabilecek hastalık riskini azalttığı belirtilmiştir (Zbinden-Foncea vd., 2020). Aynı zamanda düzenli olarak orta yoğunlukta yapılan egzersizlerin kişilerin geri dönüşlerine göre solunum semptomları riskini de azalttığı gösterilmektedir (Martin vd., 2009). Cardoso ve ark. 3 hafta boyunca düzenli olarak yüksek yoğunlukta uygulanan yüzme aktivitesinin akciğer inflamasyonunda ve akut akciğer hasarında inflamasyonu azalttığını belirtmişlerdir (Cardoso vd., 2018). Bir başka çalışmada Pereira ve ark. da benzer sonuçlar elde ederek aerobik egzersizlerin akciğerde inflamasyon ve

fibrozisi azalttığını göstermiştir (Pereira vd., 2016). COVID-19’lu bireylerde akciğer dokularında inflamasyonla birlikte oluşan yıkımlar (Messina vd., 2020) dikkate alındığında inflamasyonun önlenmesi veya azaltılması yönündeki süreçte fiziksel aktivite önemli yer oluşturmaktadır. Zbinden-Foncea ve ark. yüksek kardiyovasküler uygunluğun virüse karşı daha güçlü bir bağışıklık oluşturabileceğini ve erken evrede enfeksiyon riskine olan hassasiyeti azaltabileceğini belirtmişlerdir. Bu amaçla yaptıkları çalışmada orta dereceli olarak reçetelendirilen egzersiz modalitelerinin birçok hastalıkla ilişkili çalışmalardaki bağışıklık fonksiyonlarına olumlu etkilerini varsayarak yüksek kardiyovasküler uygunluğa sahip ve önceden egzersiz eğitimi almış COVID-19’lu bireylerde bağışıklığı koruyucu etki yapacağını öngörmektedir (Zbinden-Foncea vd., 2020). Bu nedenle küresel olarak hızla sayıları artan ve COVID-19 bulaşıcılığına karşı en hassas grup olan yaşlı bireylerde immün sistemin sağlığı için egzersiz uygulamaları önem arz etmektedir (Laddu vd., 2020).

3.4. Covid-19’dan Korunmada Fiziksel Aktivitenin Önemi

Yüksek morbidite ve mortalite risklerine yatkın gruplarda enfeksiyon oranlarını yavaşlatmak için dünya çapında kapsamlı sosyal mesafe ve izolasyon politikaları benimsenmiştir (Pinto vd., 2020). Ancak alınan önlemler; insanların fiziksel aktivite davranışlarını olumsuz yönde etkilemiş, gün içinde oturarak geçirilen süre artmış, uyku düzeni ve yaşam kalitesinde azalmalar meydana gelmiştir. Bu dönemde bireylerin evde egzersiz yaparak aktif kalmaları önerilmektedir. Bu amaçla koşu bandı, sabit bisiklet veya kol ergometresi kullanarak

aerobik egzersiz, vücut ağırlığını kullanarak kuvvet antrenmanları, dans temelli egzersizler gibi pek çok seçenek kullanılarak aktiflik sağlanabilir.

Aerobik egzersiz eğitimi kardiyovasküler yüklenmeye bağlı olarak düşük, orta yoğunluklu ve yüksek şiddetli olarak sınıflandırılabilir. Bu dönemde evde uygulanması kesinlikle tavsiye edilen eğitimlerden biridir (Hammami vd., 2020). Zumba, jimnastik gibi aktiviteler de kardiyovasküler, metabolik ve kas-iskelet sistemi sağlığının korunması ve depresyon semptomlarının azaltılması için tavsiye edilmektedir (Barene vd., 2014).

Vücut ağırlığı eğitimi; vücudun yer çekimine karşı bir direnç olarak kullanılmasını içeren egzersiz uygulamalarıdır (Harrison, 2010). Üst ve alt vücut için, vücut ağırlığı egzersizlerine push-ups, pull-ups, squat, lunges, burpees gibi örnekler verilebilir. Kas-iskelet sistemi sağlığı ve fonksiyonel kapasitenin korunması için vücut ağırlığı eğitiminin yararları; yetişkinler, yaşlılar ve çeşitli hastalık grupları için kanıtlanmıştır (Jönhagen vd., 2009).

Dünya Sağlık Örgütü, sağlık ve zindeliği koruyabilmek için gerekli minimum fiziksel aktivite düzeyi ile alakalı birtakım kurallar belirlemiştir. Çocuklar ve gençler için (5-17 yaş), günde 60 dakika orta ve şiddetli yoğunlukta aerobik egzersiz ile haftada 3 kere kas ve kemik güçlendirme antrenmanı önerilmektedir. COVID-19'dan en fazla etkilenen yaş grubu olan 18-64 yaş arasındaki yetişkinler için ise (Tüm ciddi vakaların %70' inden fazlası) haftada en az 150 dakika orta yoğunlukta veya 75 dakika şiddetli yoğunlukta fiziksel aktivite ya

da aynı miktara karşılık gelecek şekilde orta ve şiddetli yoğunlukta egzersizlerin kombinasyonu önerilmektedir (Wu ve Mcgoogan, 2019; WHO, 2018).

Son yıllardaki çalışmalar düzenli yapılan fiziksel aktivitenin sağ kalım süresi üzerinde etkili olduğunu kanıtlamaktadır (Tiberi ve Piepoli,2019; Cheng vd., 2018; Engeseth vd., 2018). Fiziksel aktivitenin sürdürülmesi genel popülasyonun çeşitli grupları için farklı düzeylerde önem teşkil etmektedir.

Elli yaş ve üstü popülasyonda fiziksel uygunluk bağımsız olarak erken kardiyovasküler ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum fiziksel uygunluğun sadece kardiyovasküler ölüm riskini modüle edebileceğini değil, aynı zamanda düzenli fiziksel egzersiz yaparak da iyileştirilebileceğini göstermektedir. (Engeseth vd., 2018).

Karantina döneminde azalan fiziksel aktivite bireylerin mental sağlığını etkileyebilir. Brooks ve ark.'nın karantinanın psikoloji üzerine etkisini inceledikleri derlemede, bu tarz salgınların travma sonrası stres, depresyon veya konfüzyon gibi semptomları tetikleyebileceğini belirtmişlerdir (Brooks vd., 2020).

Virüsün yayılmasını engellemek adına alınan evde kalma süreci artrit hastalarını (özellikle osteoartrit) da birtakım zorluklarla karşı karşıya bırakmıştır. Egzersiz ve ağırlık yönetiminin semptomları düzenlemede en etkili yöntemlerden biri olarak görüldüğü bu hastalarda da karantina süreci boyunca mümkün olduğunca egzersiz yapılması önerilmektedir. Bu hastalar için en iyi seçenek evde kalarak sağlıklı

beslenmelerine dikkat etmeleri; bir yandan da yürüyüş, yoga, pilates, sandalye egzersizleri, Tai Chi gibi modaliteleri orta şiddette yapmaya devam etmeleridir (Mobasheri, 2020).

Obezite de COVID-19 sürecinde hastalık şiddetini ve hastaneye yatışı artıran risk faktörlerinden biridir. Vücut fonksiyonlarının ilaçsız yollarla güçlendirilmesi, özellikle obez bireylerde çok önemlidir. Bazı çalışmalar yukarıda bahsedilen şekilde uygulanacak orta düzeydeki fiziksel aktivitenin obez bireylerde de virüs ile başa çıkmada ucuz, uygulanabilir ve etkili bir yöntem olduğunu göstermektedir (Rahmati-Ahmadabad ve Hosseini, 2020).

COVID-19 pandemisi herkes için zor geçen bir dönemdir ancak sporcular gibi bazı popülasyonların çok özel ihtiyaçları vardır. Bu dönemde takım sporları ve liglere ara verilmiş, olimpiyatlar da dahil olmak üzere tüm büyük uluslararası spor etkinlikleri ertelenmiş ya da iptal edilmiştir. Düşük seviye fiziksel aktivite, solunum yolu enfeksiyon riskinin artması ile ilişkilidir. Orta yoğunluk olarak sınıflandırılan haftada 3-5 gün, 30-60 dakika ve maksimal kapasitenin %60-80' inde gerçekleştirilen egzersiz, çoğu grup için yeterli olsa da profesyonel sporcuların mevcut kondisyon durumunu koruması için daha yüksek yoğunlukta antrenmanlar yapması gereklidir. Kanıtlar, elit sporcuların antrenman yükünde ani bir artış olmaması koşuluyla normal şartlardaki yüksek yoğunluklu antrenmanlarına devam etmelerini önermektedir. Ancak gruplar halinde yapılan antrenmanlar, temas sporları, ortak paylaşılan ekipmanlar ve sosyal mesafe için konulan evrensel yönergelerle uyulmaması virüsün bulaşma riskini

artıracağından bu hususlara dikkat edilmesi önemlidir (Hull vd., 2020).

SONUÇ

COVID-19 pandemisi için henüz önleme ya da tedavi stratejileri net olarak belirlenmemiştir. Bu konuda yapılan vaka analizleri ya da daha önceki viral enfeksiyon çalışmalarına dayanılarak immün sistemi güçlendirici bir beslenme programının COVID-19 için de etkili bir önleme stratejisi olabileceği düşünülmektedir. Ancak takviyeler ve olası tedavi metotlarının bir parçası olan beslenme müdahaleleri için net bir veri bulunmadığından, enerji, makro ve mikrobeyin öğelerinden gereksinim duyulan miktarlarda alınması önerilmektedir (BDA, 2020). Çeşitli egzersiz modalitelerinin de immün sistem üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır. Araştırmalar orta ve şiddetli yoğunluktaki egzersizlerin immün sistem üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermektedir. Bu sebeplerle bireysel metabolik parametrelere uygun beslenme ve fiziksel aktivite stratejileri ile immün sistemin güçlendirilmesi, COVID-19 pandemi sürecinde önem arz etmektedir.

KAYNAKÇA

- Abd El-Kader, S. M., & Al-Shreef, F. M. (2018). Inflammatory cytokines and immune system modulation by aerobic versus resisted exercise training for elderly. *African health sciences*, 18(1): 120-131.
- Ahmadinejad, Z., Alijani, N., Mansori, S., & Ziaee, V. (2014). Common sports-related infections: a review on clinical pictures, management and time to return to sports. *Asian journal of sports medicine*, 5(1): 1-9.
- Anonymous. (2002). FAO/WHO: Guidelines for the evaluation of probiotics in food. Joint Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food., London Ontario, Canada. Available from: https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf
- Barene, S., Krustup, P., Jackman, S. R., Brekke, O. L., & Holtermann, A. (2014). Do soccer and Zumba exercise improve fitness and indicators of health among female hospital employees? A 12-week RCT. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 24(6): 990-999.
- Başoğlu, S., Turnagöl, H. (2004). Egzersiz ve İmmün Sistem: Karbonhidratlar Etkisi. *Hacettepe J of Sport Sciences*, 15: 100-123.
- Batatinha, H., Biondo, L. A., Lira, F. S., Castell, L. M., & Rosa-Neto, J. C. (2019). Nutrients, immune system, and exercise: Where will it take us? *Nutrition*, 61: 151-156.
- Beck, M. A., Handy, J., Levander, O. (2004). Host nutritional status: The neglected virulence factor. *Trends Microbiol*, 12: 417-423.
- Beck, M. A., Levander, O. A., Handy, J. (2003). Selenium deficiency and viral infection. *J. Nutr*, 133: 1463-1467.
- Brisith Dietetic Association (BDA). (2020). COVID-19/coronavirus-advice for the general public. Available from: <https://www.bda.uk.com/resource/covid-19-corona-virus-advice-for-the-general-public.html>.
- Brooks, S. K., Webster, R. K., Smith, L. E., Woodland, L., Wessely, S., Greenberg, N., et al. (2020). The psychological impact of quarantine and how to reduce it: Rapid review of the evidence. *Lancet*, 395: 912-920.

- 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.
- Capó, X., Martorell, M., Sureda, A., Riera, J., Drobnic, F., Tur, J. A., Pons A. (2016). Effects of Almond- and Olive Oil-Based Docosahexaenoic- and Vitamin E-Enriched Beverage Dietary Supplementation on Inflammation Associated to Exercise and Age. *Nutrients*, 8:619.
- Cardoso, G. H., Petry, D. M., Probst, J. J., de Souza, L. F., Ganguilhet, G., Bobinski, F., Santos, A., Martins, D. F., Bonorino, K. C., Dafre, A. L., & Hizume Kunzler, D. C. (2018). High-Intensity Exercise Prevents Disturbances in Lung Inflammatory Cytokines and Antioxidant Defenses Induced by Lipopolysaccharide. *Inflammation*, 41(6): 2060–2067.
- Carr, A. C., Maggini, S. (2017). Vitamin C and immune function. *Nutrients*. 9: 1211.
- Ceravolo, M. G., De Sire, A., Andrenelli, E., Negrini, F., & Negrini, S. (2020). Systematic rapid "living" review on rehabilitation needs due to covid-19: update to march 31st 2020. *European journal of physical and rehabilitation medicine*. doi:10.23736/S1973-9087.20.06329-7.
- Chen, L., Liu, H. G., Liu, W., Liu, J., Liu, K., Shang, J. (2020). Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 6(43):005.
- Cheng, W., Zhang, Z., Cheng, W., Yang, C., Diao, L., & Liu, W. (2018). Associations of leisure-time physical activity with cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of 44 prospective cohort studies. *European journal of preventive cardiology*, 25(17): 1864-1872.
- 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*, 100028. doi:10.1016/j.medidd.2020.100028.
- De la Fuente, M., Hernanz, A., Guayerbas, N., Manuel Victor, V., Arnalich, F. (2008). Vitamin E ingestion improves several immune functions in elderly men and women. *Free Radic. Res*, 42: 272–280.

- Derwanda, R., Scholz, M. (2020). Does zinc supplementation enhance the clinical efficacy of chloroquine/ hydroxychloroquine to win today's battle against COVID-19? *Medical Hypotheses*, 142: 109815.
- Engeseth, K., Prestgaard, E. E., Mariampillai, J. E., Grundvold, I., Liestol, K., Kjeldsen, S. E., et al. (2018). Physical fitness is a modifiable predictor of early cardiovascular death: A 35-year follow-up study of 2014 healthy middle-aged men. *European journal of preventive cardiology*, 25(15): 1655–1663.
- Gao, Y., Zhang, H., Luo, L., Lin, J., Li, D., Zheng, S., et al. (2017). Resolvin D1 improves the resolution of inflammation via activating NF- κ B p50/p50-mediated cyclooxygenase-2 expression in acute respiratory distress syndrome. *J Immunol*, 199: 2043–2054.
- Gombart, A. F., Pierre, A., Maggini, S. (2020). A review of micronutrients and the immune system—working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients*, 12: 236.
- Hammami, A., Harrabi, B., Mohr, M., & Krstrup, P. (2020). Physical activity and coronavirus disease 2019 (COVID-19): specific recommendations for home-based physical training. *Managing Sport and Leisure*. doi:10.1080/23750472.2020.1757494
- Harris M. D. (2011). Infectious disease in athletes. *Current sports medicine reports*, 10(2): 84–89.
- Harrison, J. S. (2010). Bodyweight training: A return to basics. *Strength & Conditioning Journal*, 32(2): 52-55.
- Hemilä, H., Louhiala, P. (2013). Vitamin C for preventing and treating pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*, 24(1):5532.
- Hull, J. H., Loosemore, M., & Schweltnus, M. (2020). Respiratory health in athletes: facing the COVID-19 challenge. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(6): 557-558
- Ilie, P. C., Stefanescu, S., Smith, L. (2020). The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality [published online ahead of print, 2020 May 6]. *Aging Clin Exp Res*: 6: 1-4.

- 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*, 14(4): 367–382.
- Jinsong, Z., Ethan Will, T., Kate, B., Ramy, S., Margaret, P. R. (2020). Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 111(6): 1297-1299.
- Jolliffe, D. A., Griffiths, C. J., Martineau, A. R. (2013). Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: Systematic review of clinical studies. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*, 136: 321–329.
- Joyce, W. Y. M., Francis, K. L. C., Siew, C. N. G. (2020). Probiotics and COVID-19: one size does not fit all. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. Published Online April 24, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30122-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30122-9).
- Jönhagen, S., Ackermann, P., & Saartok, T. (2009). Forward lunge: a training study of eccentric exercises of the lower limbs. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 23(3): 972-978.
- Kang, E. J., Kim, S. Y., Hwang, I. H., & Ji, Y. J. (2013). The effect of probiotics on prevention of common cold: a meta-analysis of randomized controlled trial studies. *Korean journal of family medicine*, 34(1): 2–10.
- Koekkoek, W. A., Van Zanten, A. R. (2016). Antioxidant Vitamins and Trace Elements in Critical Illness. *Nutr Clin Pract*. 31(4):457-474.
- Koff, W. C., & Williams, M. A. (2020). Covid-19 and Immunity in Aging Populations - A New Research Agenda. *The New England journal of medicine*, doi: 10.1056/NEJMp2006761. Advance online publication.
- Laddu, D. R., Lavie, C. J., Phillips, S. A., & Arena, R. (2020). Physical activity for immunity protection: Inoculating populations with healthy living medicine in preparation for the next pandemic. *Progress in cardiovascular diseases*, S0033-0620(20)30078-5. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.04.006>

- Li, J. (2020). Rehabilitation management of patients with COVID-19. Lessons learned from the first experiences in China. *European journal of physical and rehabilitation medicine*. doi:10.23736/S1973-9087.20.06292-9.
- Li, T., Zhang, Y., Gong, C. et al. (2020). Prevalence of malnutrition and analysis of related factors in elderly patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Eur J Clin Nutr*, 74:871-875.
- Lucock, M., Jones, P., Martin, C. (2018). Photobiology of vitamins. *Nutr Rev*, 76(7): 512-525.
- Luzi, L., & Radaelli, M. G. (2020). Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. *Acta diabetologica*, 57(6): 759-764.
- Mahalingam, D., Radhakrishnan, A. K., Amom, Z., Ibrahim, N., Nesaretnam, K. (2011). Effects of supplementation with tocotrienol-rich fraction on immune response to tetanus toxoid immunization in normal healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Nutr*, 65:63-69.
- Mak, J., Chan, F., & Ng, S. C. (2020). Probiotics and COVID-19: one size does not fit all. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 5(7): 644-645.
- Martin, S. A., Pence, B. D., & Woods, J. A. (2009). Exercise and respiratory tract viral infections. *Exercise and sport sciences reviews*, 37(4): 157-164.
- McCarty, M. F., DiNicolantonio, J. J. (2020). Nutraceuticals have potential for boosting the type 1 interferon response to RNA viruses including influenza and coronavirus. *Progress in cardiovascular diseases*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.02.007>.
- Messina, G., Polito, R., Monda, V., Cipolloni, L., Di Nunno, N., Di Mizio, G., Murabito, P., Carotenuto, M., Messina, A., Pisanelli, D., Valenzano, A., Cibelli, G., Scarinci, A., Monda, M., & Sessa, F. (2020). Functional Role of Dietary Intervention to Improve the Outcome of COVID-19: A Hypothesis of Work. *International journal of molecular sciences*, 21(9): 3104.
- Mobasheri A. (2020). COVID-19, osteoarthritis and women's health. *Case reports in women's health*, 27: 00207.
- Nieman, D. C. (1994). Exercise, infection, and immunity. *International journal of sports medicine*, 15(Suppl 3): 131-141.

- Nieman, D. C., & Wentz, L. M. (2019). The compelling link between physical activity and the body's defense system. *Journal of sport and health science*, 8(3): 201–217.
- Pamela, J., Fraker Louis, E., King Tonya, L., Teresa, L. (2000). The Dynamic Link between the Integrity of the Immune System and Zinc Status, *The Journal of Nutrition*, 130(5):1399-1406.
- Pedersen, B. K., Bruunsgard, H., Jensen, M., Toft, A.D., Hansen, H., Ostrowski, K. (1999). Exercise and the immune system-influence of nutrition and ageing. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 2(3): 234-252.
- Pereira, P. R., Oliveira-Junior, M. C., Mackenzie, B., Chiovatto, J. E., Matos, Y., Greiffo, F. R., et al. (2016). Exercise Reduces Lung Fibrosis Involving Serotonin/Akt Signaling. *Medicine and science in sports and exercise*, 48(7): 1276–1284.
- Philip, C. (2007). Immunomodulation by omega-3 fatty acids. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 77 (2007): 327–335.
- Pinto, A. J., Dunstan, D. W., Owen, N., Bonfá, E., & Gualano, B. (2020). Combating physical inactivity during the COVID-19 pandemic. *Nature reviews. Rheumatology*, 1–2. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0427-z>
- Prasad, A. S. (2008). Zinc in human health: Effect of zinc on immune cells. *Journal of Molecular Medicine*, 14(5-6): 353-357.
- Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., Xie, C., Ma, K., Shang, K., Wang, W., & Tian, D. S. (2020). Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.
- Radhakrishnan, A. K., Lee, A. L., Wong, P. F., Kaur, J., Aung, H., Nesaretnam, K. (2009). Daily supplementation of tocotrienol-rich fraction or alpha-tocopherol did not induce immunomodulatory changes in healthy human volunteers. *Br J Nutr*, 101: 810–815.
- Rahmati-Ahmadabad, S., & Hosseini, F. (2020). Exercise against SARS-CoV-2 (COVID-19): Does workout intensity matter? (A mini review of some

- indirect evidence related to obesity). *Obesity medicine*, 100245. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2020.100245>.
- Sekheri, M., El Kebir, D., Edner, N., Filep, J. G. (2020). 15-Epi-LXA₄ and 17-epi-RvD1 restore TLR9-mediated impaired neutrophil phagocytosis and accelerate resolution of lung inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. 117(14):7971-7980*.
- Severin, R., Arena, R., Lavie, C. J., Bond, S., & Phillips, S. A. (2020). Respiratory Muscle Performance Screening for Infectious Disease Management Following COVID-19: A Highly Pressurized Situation. *The American journal of medicine*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.04.003>.
- Shephard, R. J., & Shek, P. N. (1999). Effects of exercise and training on natural killer cell counts and cytolytic activity: a meta-analysis. *Sports medicine*, 28(3): 177–195.
- Simpson, R. J., Campbell, J. P., Gleeson, M., Krüger, K., Nieman, D. C., Pyne, D. B., Turner, J. E., & Walsh, N. P. (2020). Can exercise affect immune function to increase susceptibility to infection? *Exercise immunology review*, 26: 8–22.
- Simpson, R. J., Kunz, H., Agha, N., & Graff, R. (2015). Exercise and the Regulation of Immune Functions. *Molecular and Cellular Regulation of Adaptation to Exercise*, 135: 355–380.
- Simpson, R. J., Lowder, T. W., Spielmann, G., Bigley, A. B., LaVoy, E. C., & Kunz, H. (2012). Exercise and the aging immune system. *Ageing research reviews*, 11(3): 404–420.
- Tiberi, M., & Piepoli, M. F. (2019). Regular physical activity only associated with low sedentary time increases survival in post myocardial infarction patient. *Eur J Prev Cardiol*, 26: 94–96.
- Uriu-Adams, J. Y., Keen, C. L. (2010). Zinc and reproduction: Effects of zinc deficiency on prenatal and early postnatal development, Review article, *Birth Defects Research (Part B)* 89: 313–325.

- Wang, Q., Yan, S. F., Hao, Y., Jin, S. W. (2018). Specialized pro-resolving mediators regulate alveolar fluid clearance during acute respiratory distress syndrome. *Chin Med. J*, 131: 982–989.
- Wells, P. G., McCallum, G. P., Chen, C. S., Henderson, J. T., Lee, C. J., Perstin, J., Preston, T. J., Wiley, M. J., Wong, A. W. (2009). Oxidative stress in developmental origins of disease: teratogenesis, neurodevelopmental deficits, and cancer. *Toxicol Sci*, 108: 4–18.
- World Health Organization (WHO) (2018). Physical activity. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>.
- World Health Organization (WHO) (2020). WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int/>.
- Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. doi: 10.1001/jama.2020.2648. Advance online publication.
- Zbinden-Foncea, H., Francaux, M., Deldicque, L., & Hawley, J. A. (2020). Does high cardiorespiratory fitness confer some protection against pro-inflammatory responses after infection by SARS-CoV-2? *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 10.1002/oby.22849. Advance online publication.
- Zhang, J., Taylor, E. W., Bennett, K., Saad, R., & Rayman, M. P. (2020). Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *The American journal of clinical nutrition*, 111(6): 1297–1299.

BÖLÜM 4

SARS-CoV-2 (COVID-19) İLE İLİŞKİLİ İDİYOPATİK İNERSTİSYEL PNÖMONİ HASTALIĞI GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN PROİNFLAMATUAR SİTOKİN İNERLÖKİN-18 GEN VARYASYONLARININ İNCELENMESİ

Dr. Öğr. Üyesi Nevra ALKANLI¹
Dr. Öğr. Üyesi Arzu AY²
Uzman Süleyman Serdar ALKANLI³

¹ T.C. Haliç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, nevralkanli@halic.edu.tr

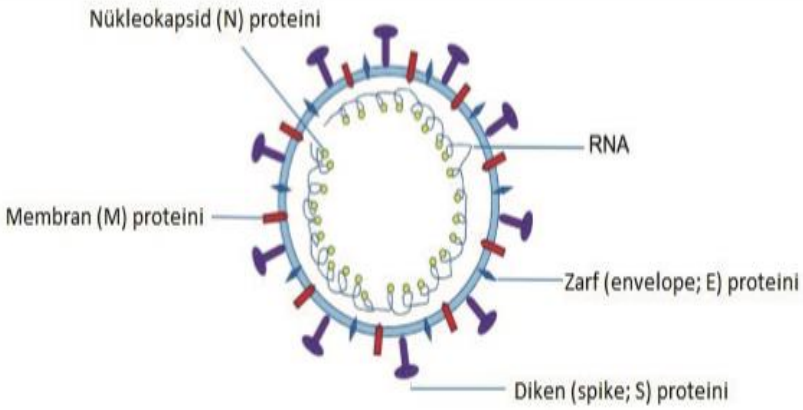
² Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye, arzuay78@yahoo.com

³ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, alkanliserdar@gmail.com

GİRİŞ

Koronavirüsler (CoV), soğuk algınlığı gibi toplumda yaygın olarak gözlenen hafif enfeksiyon tablolarına ve daha ciddi enfeksiyon tablolarına neden olabilen büyük bir virüs ailesidir. Bu ciddi enfeksiyon tabloları arasında; *Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome = MERS)* ve *Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome = SARS)* bulunmaktadır. İnsanlarda bulunan koronavirüslerin insandan insana kolaylıkla bulaşabilen farklı alt tipleri de bulunmaktadır. İnsanlar arasında kolaylıkla bulaşabilen bu alt tip koronavirüsler genellikle soğuk algınlığına neden olabilmektedirler. Ayrıca hayvanlarda saptanan birçok koronavirüs alt tipi de bildirilmiştir ve bu virüsler, hayvanlardan insanlara geçebilmekte, insanlarda ağır hastalık tablolarına neden olabilmektedirler. SARS-CoV misk kedilerinden insanlara bulaşabilen, MERS-CoV ise tek hörgüçlü develerden insanlara bulaşabilen koronavirüsler olarak tespit edilmişlerdir. 2003 yılında SARS-CoV bilinmeyen bir virüs olarak ortaya çıkmış ve bu virüs çok sayıda insanın hayatını kaybetmesine neden olmuştur. Bu virüsten yaklaşık 10 yıl sonra 2012 yılında da daha önce insanlarda ve hayvanlarda varlığı gösterilmemiş olan MERS-CoV Suudi Arabistan'daki insanlarda ortaya çıkmıştır. MERS-CoV ilk defa insanlarda Suudi Arabistan'da tanımlanmış olsa da; ilk vakaların 2012 yılında Ürdün Zarqa'daki bir hastanede ortaya çıktığı bildirilmiştir. Daha sonra 31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü Çin Ülke Ofisi tarafından Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyojisi

bilinmeyen pnömoni vakaları tespit edilmiştir. Daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs çeşidi olan 2019-nCoV, SARS-CoV'a benzerliğinden dolayı yeni tip koronavirüs **SARS-CoV-2 (COVID-19)** olarak adlandırılmıştır. Tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleri olarak bilinen koronavirüsler, pozitif polariteli olmalarından dolayı RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi içermemektedirler, ancak genomlarında bu enzimi kodlamaktadırlar. Yüzeylerinde bulunan çubuksu uzantıları Latince **Corona** yani taç anlamına geldiğinden, bu virüsler **Coronavirüs (Taçlı Virüs)** olarak adlandırılmışlardır. Koronavirüsler insanlarda ve hayvanlarda çeşitli derecelerde respiratuvar, enterik, hepatik, nefrotik, nörolojik tutulumlara neden olabilen klinik tablolara yol açabilmektedirler (Bilim Kurulu Çalışması, 2020; Zhou ve ark., 2019).



Figür 1: Koronavirüsün Yapısı (Zhou ve ark., 2019).

COVID-19 ile ilişkili olan interstisyel akciğer hastalıkları *diffüz parankimal akciğer hastalıkları* olarak da bilinmektedirler ve bu hastalıklar interstisyumu, vasküler yapıları, plevrayı, bronşioelleri, intraalveoler yapıları tutabilen hastalıklardır. Bu hastalıklar arasında nedeni bilinen kollajen vasküler hastalıklar, hipersensitivite pnömonisi gibi hastalıklar bulunmaktadır. Etiyolojisi bilinmeyen hastalıklar ise *idiyopatik interstisyel pnömoni* olarak adlandırılmaktadırlar. İdiyopatik interstisyel pnömonilerin en sık karşılaşılan tipi idiyopatik pulmoner fibrozistir. İdiyopatik pulmoner fibrozis; etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkabilen, ilerleyici, geri dönüşümsüz kronik fibrotik bir akciğer hastalığıdır. İdiyopatik pulmoner fibrozisin genetik bulgularına bakıldığında; bu hastalarda telomer uzunluğunun, diğer interstisyel akciğer hastalıklarından muzdarip olan kişilere kıyasla daha kısa olduğu belirlenmiştir. Kısa telomere sahip bu hastalarda ekstrapulmoner hastalık sık görülebilmektedir (Demirağ, 2019). İdiyopatik pulmoner fibrozis hastalarında pulmoner hücrelerin çoğunda interlökin-18'in (IL-18'in) oldukça fazla eksprese edildiği bilinmektedir. IL-18 geninin promotör bölgesinde yaygın olarak bulunan IL-18 -607C/A ve IL-18 -137C/G gen varyasyonları tanımlanmıştır. IL-18 geninde ortaya çıkan bu genetik varyasyonlar sonucunda IL-18 gen ekspresyon seviyeleri değişebilmektedir. IL-18 gen varyasyonlarının alerjik hastalıklar, viral enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, çeşitli kanser türleri, akciğer hastalıkları gibi inflamatuvar hastalıklar için genetik risk faktörleri olabilecekleri düşünülmektedir (Kawayama ve ark., 2012). Bu yüzden bu bölümün amacı; COVID-19 ile ilişkili idiyopatik interstisyel

pnömoni hastalığı ile ilgili genel bilgi verilmesinin yanısıra; proinflatuar sitokin IL-18 gen varyasyonlarının interstisyel pnömoni hastalığı gelişimindeki rollerinin incelenmesidir.

1. İDİYOPATİK İNTERSTİSYEL PNÖMONİ

Akciğeri diffüz olarak etkileyen interstisyel akciğer hastalıkları akut veya kronik seyirli bir grup hastalıktır ve akciğer parankiminde farklı düzeylerde inflamasyon, fibrozis ve yapısal bozulmaya neden olabilmektedirler. İnterstisyel akciğer hastalıkları, sadece interstisyum tutulumu değil aynı zamanda alveol boşlukları, küçük hava yolları, damarlar, plevra tutulumu ile karakterizedir. Çevresel ya da mesleki etkilere maruz kalma, ilaçlar veya radyasyona bağlı süreçler, enfeksiyonlar gibi etiyojisi bilinen bazı olaylar; akciğer tutulumu olan sistemik hastalıklar; akciğere özel idiyopatik süreçler interstisyel akciğer hastalıkları kapsamında yer almaktadır. İdiyopatik interstisyel pnömoniler morfolojik paternlerine göre; idiyopatik pulmoner fibrozis, nonspesifik interstisyel pnömoni, kriptojenik organize pnömoni, akut interstisyel pnömoni, lenfositik interstisyel pnömoni, respiratuar bronşiolitis-interstisyel akciğer hastalığı ve deskuamatif interstisyel pnömoni olmak üzere yedi farklı grupta sınıflandırılmaktadırlar. İdiyopatik pulmoner fibrozis bazal ve periferel retiküler opasitelerle bal peteği görünümü ile karakterizedir. Nonspesifik interstisyel pnömoni bazal buzlu cam görünümleri ve ileri evrelerde traksiyon bronşektazileri ile karakterizedir. Kriptojenik organize pnömonide periferik ve peribronkovasküler konsolidasyon alanları görülürken; respiratuar bronşiolitis-interstisyel akciğer

hastalığı ile deskuamatif interstisyel pnömoni, sentrilobüler nodüller ve buzlu cam görünümü ile karakterizedir. Buzlu cam görünümü ile karakterize olan lenfositik interstisyel pnömonide kistik lezyonlar da gözlenmektedir. Akut fazı atlatan hastalarda fibrozise ilerleyebilen akut interstisyel pnömoni buzlu cam görünümüleri ve diffüz akciğer konsolidasyonu ile karakterizedir (International Multidisciplinary Concensus, 2002).

İdiyopatik interstisyel pnömoniler nedeni tam olarak açıklanamayan, neoplastik olmayan heterojen bir grup hastalık olarak bilinmektedir ve bu pnömoniler değişen oranlarda fibrozis ve inflamasyonun gözlendiği akciğer parankiminde ortaya çıkan hasarlardan kaynaklanmaktadır. Nadir olarak gözlenen hastalıklar olarak bilinen idiyopatik interstisyel pnömoniler yeterince önemsenmemektedirler. Bu hastalıkların teşhisinde son dönemlerde yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca histopatolojik paternler daha iyi belirlenebilmekte, video yardımcı torakoskopik cerrahi kullanımı artmakta, bu hastalıkların tedavisinde yeni gelişmeler sağlanabilmekte ve hastalıklar daha fazla önemsenmektedir. Akciğer parankimini etkileyen hastalıkların sayısı oldukça fazladır. Bu hastalıklar, interstisyumu etkileyebildikleri için ***interstisyel akciğer hastalıkları*** olarak da adlandırılmaktadırlar. Genel olarak bu hastalıkların çoğunda septal dokuları içeren diffüz bir etkilenme görülmektedir. Bu diffüz tutulumu daha iyi bir şekilde yansıtabildiklerinden dolayı ***diffüz interstisyel akciğer hastalıkları*** veya ***diffüz parankimal akciğer hastalıkları*** olarak da bilinmektedirler. Bu hastalıkların nedenleri

arasında; kollajen vasküler hastalıklar, ilaç kullanımı, çevresel ve mesleksi olarak maruz kalmalar gibi bilinen nedenler bulunmaktadır. Bunun yanında henüz aydınlatılmayan, bilinmeyen nedenlerin de bu hastalığa yol açabileceği düşünülmektedir (Akgün ve ark., 2005). Etiyolojileri tam olarak bilinmeyen, değişken derecelerde fibrozis ve interstisyel ya da alveoler inflamasyon ile karakterize olan idiyopatik interstisyel pnömoniler, akut veya kronik akciğer hastalıkları olarak bilinmektedirler. İdiyopatik interstisyel pnömoniler, histopatolojik özelliklerine göre olağan interstisyel pnömoni, spesifik olmayan interstisyel pnömoni ve kriptojenik düzenleyici pnömoni olarak çeşitli tiplerde sınıflandırılmaktadırlar. Bu ana tip pnömoniler, klinik olarak idiyopatik pulmoner fibröz tanısı konmuş interstisyel pnömonilerin büyük bir kısmını oluşturmaktadırlar. Bu iplerin dışındaki pnömoniler ise daha seyrek olarak gözlenmektedirler. İdiyopatik pulmoner fibrozis; olağan interstisyel pnömoni tip I, III, IV kollajenler, fibronektin ile birlikte ekstrasellüler matriks proteinlerinin aşırı üretimi ve birikimini sağlamaktadır. Ayrıca pulmoner hücrelerin bozulması ve üretimi ile birlikte fibrozis baskın özellikler de göstermektedir (Kawayama ve ark., 2012). İnterstisyel pulmoner fibrozis özellikle erkekleri daha fazla etkileyebilen; hipertansiyon, diyabet, iskemik kalp hastalığı gibi komorbiditeler ile sigara dumanına maruz kalma öyküsü olan bir hastalıktır.

İlerleyici olan bu hastalıkta akciğer fonksiyonu oldukça azalmakta, solunum yetmezliği ve sonuç olarak ölüm ortaya çıkmaktadır. İnterstisyel pulmoner fibrozis insidansının gittikçe arttığı bilinmekte

ve bu hastalığın dünya çapında oldukça fazla kişiyi etkileyebildiği düşünülmektedir. İnterstisyel pulmoner fibrozis hastalarının büyük bir kısmının akciğer fonksiyon düşüş oranını yavaşlatma etkisi olan iki mevcut antifibrötik ilaç ile tedavi edilebildiği bilinmektedir (George ve ark., 2020). İnterstisyel akciğer hastalıkları sınıflandırması Tablo 1’de sunulmuştur (Dereli Bulut, 2013).

Tablo 1: İnterstisyel Akciğer Hastalığı Sınıflandırması

Bağ Doku Hastalığı ve Pulmorenal Sendromlar	
İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni	
İPF	İPF-Dışı
NSİP RB-İAH DİP KOP LİP	
Granülomatöz Hastalıklar	
İnhalasyon Nedenleri	
Kalıtsal Nedenler	
Bazı Spesifik Antiteler	

İPF: İdiyopatik Pulmmoner Fibrozis; **NSİP:** Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni; **RB-İAH:** Respiratuar Bronşiolitis-İnterstisyel Akciğer Hastalığı; **DİP:** Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni; **KOP:** Kriptojenik Organize Pnömoni; **LİP:** Lenfositik İnterstisyel Pnömoni.

İdiyopatik pulmoner fibrozis patogenezinin araştırılmasına yönelik çeşitli çalışmalar yapılmasına rağmen; bu hastalığın patogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. İlk olarak Crystal ve arkadaşları tarafından inflamasyon (alveolitis) hipotezi ortaya atılmıştır (Travis ve ark., 2013). İdiyopatik pulmoner fibroziste alveolitis yoğun olarak nötrofil lökosit birikimi ile karakterizedir. İnflamasyon (alveolitis)

hipotezine göre; deskuamatif interstisyel pnömoni hastalıkta erken evreyi, idiyopatik pulmoner fibrozis ise hastalıkta geç evreyi göstermektedir. İdiyopatik pulmoner fibroziste belirgin alveoler ya da interstisyel inflamasyon gözlenmektedir. Ancak hastalığın ilerleyen evresinde doku yeniden modellenmesi görülmektedir. Bu yüzden bu hipotezin geçerliliği bulunmamaktadır (Noble ve Homer, 2005). İdiyopatik pulmoner fibrozis patogenezinde **çoklu vuruş-multiple hit** olarak adlandırılan bir hipotez kabul görmektedir (Strieter, 2005). Alveoler-kapiller yapıların ve bazal membranın inflamasyonu ile karakterize olan bu hipoteze göre; Tip 1 epitelyal ve endotelyal hücre kaybı, alveoler boşlukların kaybı, stromal hücre proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks birikimi görülmektedir. Sonuç olarak kronik inflamasyon ve ekstrasellüler matriks birikimi ortaya çıkmakta ve pulmoner fibrozis gelişmektedir (Noble ve Homer, 2004; Strieter, 2005; Noble ve Homer, 2005). İdiyopatik pulmoner fibrozis patogenezinin kompleks olması, genetik biyomarkerların ve etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini zorlaştırabilmektedir (Hambly ve ark., 2015).

SARS-CoV-2 (COVID-19)

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) ciddi akut solunum sendromu Koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu bir viral pnömoni olarak bilinmektedir (Xiaowei ve ark., 2020). Aralık 2019'da ilk raporlar, Çin Halk Cumhuriyeti'nin Hubei eyaletine bağlı Wuhan şehrinde yeni bir şiddetli akut solunum sendromu = Severe Acute Respiratory Syndrome = SARS Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ortaya

çıkıştır ve bu virüs **COVID-19** olarak adlandırılmıştır (George ve ark., 2020). Ayrıca Uluslararası Virüs Sınıflandırma Komisyonu tarafından da yeni Koronavirüsün ciddi akut solunum sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırıldığı duyurulmuştur (Xiaowei ve ark., 2020). COVID-19 bazı bireylerde akut akciğer hasarı ve akut solunum sıkıntısı sendromuna ve ilerleyen atipik pnömoniye neden olabilmektedir. Çin'den yayılan bu virüsten dünyanın neredeyse tamamı etkilenmiştir ve COVID-19'a 11 Mart 2020 tarihinde bir **pandemi** statüsü atanmıştır. Daha sonra Çin'den gelen ilk raporlar Kuzey İtalya'dan elde edilen veriler ile doğrulanmıştır ve bu verilere göre COVID-19'dan en ciddi şekilde etkilenen demografinin yaşlı erkekler olduğu ve diğer prognostik faktörler arasında çeşitli komorbiditelerin bulunduğu belirlenmiştir (George ve ark., 2020). Koronavirüsün neden olduğu ilk ciddi solunum yolu hastalığı salgını COVID-19 değildir. Son 20 yıl içerisinde koronavirüsler; **COVID-19**, **Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu (SARS)** ve **Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS)** olmak üzere üç salgın hastalık halinde dünyanın birçok ülkesinde ortaya çıkmıştır (Xiaowei ve ark., 2020) (Tablo 2).

COVID-19 ile ilişkili olan semptomlar; hafif üst solunum yolu semptomlarından şiddetli akut solunum sıkıntısı sendromuna kadar değişkenlik göstermektedir. İdiyopatik interstisyel pnömoni (idiyopatik pulmoner fibrozis), artan yaş, erkek cinsiyeti, hipertansiyon ve diyabet gibi komorbiditeler şiddetli COVID-19 için önemli risk faktörleri arasında bulunmaktadır (George ve ark., 2020).

Tablo 2: Koronavirüslerin Sınıflandırması

Virüs Türleri	Orta Doğu solunum sendromu ile ilişkili koronavirüs	Şiddetli akut solunum sendromu ile ilişkili koronavirüs	
Virüs	MERS-CoV	SARS-CoV	SARS-CoV-2
Hastalık	Middle East Respiratory Syndrome (MERS)	Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)	Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)
Yıl	2012	2003	2019

İDİYOPATİK İNTERSTİSYEL PNÖMONİ HASTALIĞI VE PROİNFLAMATUAR SİTOKİN İNTERLEKİN-18 GEN VARYASYONLARI

Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-18, 1995 yılında interferon-gama indükleyici bir faktör olarak keşfedilmiştir (Kawayama ve ark., 2012). IL-18; Kupffer hücreleri, monositler, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi çeşitli hücreler tarafından üretilmektedir. Doğal öldürücü hücreleri aktive eden IL-18; inflamatuvar, otoimmün hastalıklarda ana proinflamatuvar sitokin olarak görev yapmaktadır. Bu yüzden sitokin gen ekspresyonunu ve T yardımcı hücre farklılaşmasını indükleyerek immün yanıtın düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Alkanli ve ark., 2020). IL-18; Th1 / Tc1 polarizasyonunda ve T hücreleri, NK hücreleri, bazofiller, mast hücreleri tarafından IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 gibi Th2 sitokinlerinin üretiminde önemli rol oynamaktadır. Th2 hücre gelişimi ve İmmünglobulin E (IgE) üretimi için bir kofaktör görevi gördüğü bilinen IL-18, Th17 hücrelerinin farklılaşmasında da

etkili rol oynamaktadır. Bu yüzden IL-18'in bronşial astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi çeşitli inflamatuvar hastalıkların patogenezinde oldukça etkili bir faktör olabileceği düşünülmektedir (Kawayama ve ark., 2012). IL-1 ailesinin 11 önemli üyesinden biri olarak bilinen insan IL-18 geni, kromozom 11 (11q22.2-q22.3) üzerinde lokalizedir ve 6 ekson, 5 introndan oluşmaktadır. IL-18'in biyolojik olarak inaktive edilmiş bir prekürsör olan pro-IL-18'den intrasellüler olarak üretilebildiği bilinmektedir. 193 aminoasit uzunluğunda olan insan pro-IL-18, bir sinyal peptidinden yoksun olduğu için hücrelerden dışarıya çıkamamaktadır. Olgun IL-18, sistein proteaz kaspaz-1 tarafından pro-IL-18'in ayrılması sonrasında salgılanmaktadır. Düşük ve orta düzeyli pro ve olgun IL-18 proteinleri; T hücreleri, B hücreleri, keratinositler, adenokortikal hücreler, kandrositler, bağırsak epitel hücreleri ve pulmoner hücreler gibi çeşitli hücre tipleri tarafından eksprese edilmektedirler. Aktive edilmiş makrofajlar ve Kuppfer hücreleri, kaspaz-1'i aktive etmekte ve pro-IL-18'in ayrılmasından sonra büyük miktarda olgun IL-18'i üretmektedirler (Kawayama ve ark., 2012; Alkanli ve ark., 2020). IL-18 aynı zamanda nötrofil aktivasyonu, reaktif oksijen türleri (ROS) sentezi, proinflamatuvar sitokin üretimi, nükleer faktör Kappa B aktivasyonu ve degranülasyonunda etkili olabilen bir lenfokin olarak bilinmektedir (Cho ve ark., 2000; Gracie ve ark., 2003). IL-18'in inflamatuvar ve fibrozis oluşturan çeşitli akciğer hastalıklarının gelişiminde etkili bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Daha önce gerçekleştirilmiş bir çalışmada, IL-18'in fibrozis oluşturan akciğer hastalığının gelişiminin azaltılmasında etkili

bir faktör olduğu belirlenmiştir (Nadif ve ark., 2006). Kemirgen modelleri geliştirilerek gerçekleştirilmiş çeşitli çalışmalarda, pulmoner inflamasyon gelişiminde IL-18'in önemli olabileceği belirtilmiş, ancak kesin rolü tam olarak açıklanamamıştır. Davis ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş bir çalışmada da, IL-18'in farelerde silika maruziyeti sonrasında makrofaj-lenfosit etkileşiminin tekrarlayan sürecinde etkin bir rol oynadığı ve kronik inflamasyona, doku hasarına, kollajen üretimine neden olduğu bildirilmiştir. Kitasato ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş başka bir çalışmada ise, idiyopatik pulmoner fibrozisli hastaların serum ve bronkoalveoler lavajında kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek IL-18 seviyelerinin gözlemlendiği saptanmıştır (Davis ve ark., 2001; Kitasato ve ark., 2004). Mürin modelleri kullanılarak gerçekleştirilen bazı çalışmalarda, Th2 sitokin IL-13 gibi çeşitli inflamatuvar sitokinler ve akciğer fibrozu gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. IL-18'in idiyopatik pulmoner fibrozis hastalarında pulmoner hücrelerin çoğunda oldukça fazla olarak eksprese edildiği belirlenmiştir. Ayrıca serum ve bronkoalveoler lavaj sıvısında IL-18 seviyelerinin anlamlı derecede arttığı saptanmıştır. IL-18 ve reseptörlerinin; fibroblastların, miyofibroblastların iyileştirilmesinde ve fenotipik modülasyonunda önemli rol oynadığı belirlenmiştir (Kawayama ve ark., 2012).

IL-18 ve IL-18 Reseptör 1'deki genetik varyasyonlar ile inflamatuvar ve fibrozan akciğer hastalıklarının patogenezi arasında anlamlı bir ilişki olduğu düşünülmektedir (Nadif ve ark., 2006). IL-18 geninin

promotör bölgesinde IL-18 -607C/A ve IL-18 -137G/C gen varyasyonları olmak üzere iki tek nükleotid gen varyasyonu bulunmaktadır. Bu genetik varyasyonların transkripsiyon faktörlerinin bağlanmasında etkili olabilecekleri düşünülmektedir ve böylece IL-18 mRNA ekspresyonu modüle edilebilmektedir. Bu gen varyasyonlarından biri olan IL-18 -607C/A (rs1946518) gen varyasyonu, IL-18 geninin -607. pozisyonunda sitozin / adenin baz yer değiştirmesi ile karakterizedir. Diğer bir genetik varyasyon olan IL-18 -137G/C (rs187238) gen varyasyonu ise IL-18 geninin -137. pozisyonunda guanin / sitozin baz yer değiştirmesi ile karakterizedir. IL-18 -607C/A gen varyasyonu sonucunda, potansiyel cAMP duyarlı element bağlayıcı proteinin bağlanması bozulmaktadır. IL-18 -137G/C gen varyasyonu sonucunda ise, H4TF-1 nükleer faktör bağlanma bölgesi değişmektedir. IL-18 -137G/C gen varyasyonu (rs187238), IL-18 transkripsiyon aktivitesini önemli ölçüde etkilemektedir. IL-18 gen varyasyonlarının anormal immün yanıtı ifade eden çoklu hastalıklar ile ilişkili olabileceğini gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. IL-18 geninde ortaya çıkan genetik varyasyonlar sonucunda inflamatuvar sitokin ekspresyonunun ve aktivitesinin değiştiği düşünülmektedir. Bu yüzden bu değişiklikler yolu ile hastalıkların patogenezinin anlaşılabilmesi oldukça önemlidir. IL-18 gen varyasyonları ile alerjik hastalıklar, viral enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, çeşitli kanser türleri arasındaki ilişkinin araştırılmasına yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır ve bu çalışmalarda bu gen varyasyonlarının alerjik astım, alerjik rinit, nazofaringeal kanser, kronik hepatit B virüsü, insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu

için genetik risk faktörleri olabilecekleri belirlenmiştir. Yapılmış bazı çalışmalarda, IL-18 -607C/A gen varyasyonunun C alelinin ve IL-18 -137G/C gen varyasyonunun G alelinin artmış transkripsiyon ve protein üretimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Alkanli ve ark., 2020). Daha önce gerçekleştirilmiş epidemiyolojik çalışmalarda, IL-18 -607C/A ve IL-18 -137G/C gen varyasyonlarının kronik inflamatuvar ve fibrozis oluşturan akciğer hastalıklarının gelişiminde genetik risk faktörleri olabileceği belirlenmiştir (Nadif ve ark., 2006). Kruse ve arkadaşları tarafından Alman popülasyonunda gerçekleştirilmiş bir çalışmada, IL-18 -137G/C gen varyasyonunun C alelinin yüksek serum IgE düzeyleri, yaygın alerjenlere spesifik duyarlılık, mevsimsel alerjik rinit ile anlamlı derecede ilişkili olduğu saptanmıştır (Heinzmann ve ark., 2004). Başka bir kohort çalışmasında ise, IL-18 -137G/C gen varyasyonunun G alelinin atopik astım gelişiminde etkili bir faktör olduğu bulunmuştur (Imboden ve ark., 2006). Takada ve arkadaşları tarafından Japon popülasyonunda sarkoidaz hastalarında yapılmış bir çalışmada, IL-18 -607C/A gen varyasyonunun C alelinin kontrollere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Takada ve ark., 2002). Ayrıca başka bir çalışmada ise IL-18 -105A/C gen varyasyonunun astım gelişimi ile anlamlı derecede ilişkili olduğu belirlenmiştir. İsviçreli bir popülasyon ile gerçekleştirilmiş bir çalışmada da, IL-18 -137G/C gen varyasyonunun G alelinin artmış atopik astım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Higa ve ark., 2003; Imboden ve ark., 2006). IL-18 gen varyasyonlarının belirlenmesinde kullanılacak polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)

yönteminde gerekli olan primer dizileri Tablo 3'te gösterilmiştir (Alkanlı ve ark., 2020)

Tablo 3: IL-18 Gen Varyasyonlarının Belirlenmesinde Kullanılan Primer Dizileri

<i>IL-18 (-607 C/A) gen varyasyonu için primer dizileri</i>	
5'-TAA CCT CAT TCA GGA CTT CC-3'	(reverse)
5'-GTT GCA GAA AGTGTA AAA ATT ATT AC-3'	(forward 1)
5'-GTT GCA GAA AGTGTA AAA ATT ATT AA-3'	(forward 2)
5'-CTT TGC TAT CAT TCC AGG AA-3'	(forward kontrol)
<i>IL-18 (-137 G/C) gen varyasyonu için primer dizileri</i>	
5'-AGGAGG GCA AAATGC ACT GG-3'	(reverse)
5'-CCC CAA CTT TTA CGG AAG AAAAG-3'	(forward 1)
5'-CCC CAA CTT TTA CGG AAG AAA AC-3'	(forward 2)
5'-CCA ATA GGA CTG ATT ATT CCG CA-3'	(forward kontrol)
<i>IL-18 (-105 A/C) gen varyasyonu için primer dizileri</i>	
5'-TGT TTA TTG TAG AAA ACC TGG AAT T-3'	(forward)
5'-CCT CTA CAG TCA GAA TCA GT-3'	(reverse)

IL-18 gen varyasyonlarının belirlenmesinde kullanılan PZR koşulları:

IL-18 (-607 C/A) gen varyasyonu için;

Başlangıç: 94°C'de 3 dakika
94°C'de 20 saniye
50°C'de 20 saniye
72°C'de 20 saniye } 40 döngü
Sonlanma: 72°C'de 5 dakika

IL-18 (-137 G/C) gen varyasyonu için;

Başlangıç:	94°C’de 3 dakika	} 40 döngü
	94°C’de 20 saniye	
	54°C’de 20 saniye	
	72°C’de 20 saniye	
Sonlanma:	72°C’de 5 dakika	

IL-18 (-105 A/C) gen varyasyonu için;

Başlangıç:	94°C’de 3 dakika	} 40 döngü
	94°C’de 1 dakika	
	50°C’de 1 dakika	
	72°C’de 1 dakika	
Sonlanma:	72°C’de 5 dakika	

PZR ürünleri **TaqI** restriksiyon enzimi ile kesilerek IL-18 (-105 A/C) gen varyasyonu belirlenmektedir (Alkanli ve ark., 2020, Higa ve ark., 2003).

SARS-CoV-2 (COVID-19) ile ilişkili idiyopatik interstisyel pnömoni hastalığı gibi akciğer hastalıklarının gelişiminde IL-18 -607C/A, IL-18 -137G/C gen varyasyonlarının genetik risk faktörleri olup olmadığını belirlemek için oldukça sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Daha kesin sonuçların elde edilebilmesi ve bu sonuçlara göre yeni tedavi yöntemleri ve ilaçların geliştirilebilmesi için daha kapsamlı, geniş popülasyon içeren daha fazla sayıda çalışmanın gerçekleştirilmesi gerekmektedir.

SONUÇ

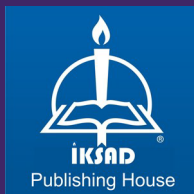
Tek nükleotid gen varyasyonları insanlarda yaygın olarak bulunmaktadır ve tüm popülasyonun yaklaşık %1’inde görülmektedir. İnsanlarda oldukça yaygın olarak görülen tek nükleotid gen varyasyonları ve hastalıklara yatkınlık arasındaki ilişkilerin belirlenmesi, yeni tedavi ve önleyici tedbirlerin geliştirilebilmesi için oldukça önemlidir. İnterlöklin genlerinde ortaya çıkan genetik varyasyonlar sonucunda proteinlerin lokal serum seviyeleri etkilenebilmekte ve böylece inflamasyon süreci gelişebilmektedir. SARS-CoV-2 (COVID-19) ile ilişkili idiyopatik interstisyel pnömoni hastalığı gibi akciğer hastalıklarının gelişimi ve IL-18 -607C/A, IL-18 -137G/C gen varyasyonları arasındaki ilişkilerin araştırılmasını amaçlayan oldukça sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu sınırlı sayıdaki çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmalardaki farklılıkların farklı seçim kriterlerinden, farklı popülasyonlar arasındaki yaşam tarzı farklılıklarından, genetik değişkenlikten, örneklem büyüklüğünden, inflamatuvar yolların varlığından, hastalığı etkileyen risk faktörlerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. İdiyopatik interstisyel pnömoni gelişiminde etkili olabilecek genetik varyasyonlar gibi bazı biyobelirteçlerin belirlenebilmesi, yeni tedavi yöntemlerinin ve hastalıkla ilgili ilaçların geliştirilebilmesi için son derece önemlidir.

KAYNAKÇA

- Akgün, M., Mirici, Arzu., Alper, F. (2005). İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler. *Toraks Dergisi*, 6(3):251-263.
- Alkanli, N., Ay, A., Kehaya, S., Sut, N. (2020). Investigation of The Relationship Between IL-18 (-607 C/A), IL-18 (-137 G/C) Gene Variations and Ischemic Stroke Disease Development in Thrace Region of Turkey, *Immunological Investigations*, DOI: 10.1080/08820139.2020.1782932.
- Bilim Kurulu Çalışması. (2020). COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi, T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü: Ankara.
- Cho, D., Song, H., Kim, Y.M., et al. (2000). Endogenous interleukin-18 modulates immune escape of murine melanoma cells by regulating the expression of Fas ligand and reactive oxygen intermediates. *Cancer Res*, 60:2703–2709.
- Davis, G.S., Holmes, C.E., Pfeiffer, L.M., Hemenway, D.R. (2001). Lymphocytes, lymphokines and silicosis. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 20:53–65.
- Demirağ F. (2019). İnterstisyel Akciğer Hastalıklarında Güncel Gelişmeler (Recent Developments in Interstitial Lung Diseases). *J Curr Pathol*, 3:117-128. doi: 10.5146/jcpath.2019.56.
- Dereli Bulut, S.S. (2013). İnterstisyel Akciğer Hastalıkları (Interstitial Lung Diseases). 171-177. doi:10.5152/tcb.2013.29.
- George, P. M., Wells, A.U., Jenkins, R. G. (2020). Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *The Lancet Respiratory Medicine*. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3).
- Gracie, J.A., Robertson, S.E., McInnes, I.B. (2003). Interleukin-18. *J Leukoc Biol*, 73:213–214.
- Hambly, N., Shimbori, C., Kolb, M. (2015). Molecular classification of idiopathic pulmonary fibrosis: personalized medicine, genetics and biomarkers. *Respirology*, 20:1010-1022.
- Heinzmann, A., Gerhold, K., Ganter, K., et al. (2004). Association study of polymorphisms within interleukin-18 in juvenile idiopathic arthritis and bronchial asthma. *Allergy*, 59:845–849.

- Higa, S., Hirano, T., Mayumi, M., Hiraoka, M., Ohshima, Y., Nambu, M., Yamaguchi, E., Hizawa, N., Kondo, N., Matsui, E., Katada, Y., Miyatake, A., Kawase, I., Tanaka, T. (2003). Association between interleukin-18 gene polymorphism 105A/C and asthma. *Clin Exp Allergy*, 33:1097–1102.
- Imboden, M., Nicod, L., Nieters, A., et. al. (2006). The common G-allele of interleukin-18 single-nucleotide polymorphism is a genetic risk factor for atopic asthma. The SAPALDIA Cohort Study. *Clin Exp Allergy*, 36:211–218.
- International Multidisciplinary Concensus. (2002). Classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*, 165:277-304.
- Kawayama, T., Okamoto, M., Imaoka, Haruki., Kato, Seiya., Young, H. A., Hoshino, Tomoaki. (2012). Interleukin-18 in Pulmonary Inflammatory Diseases. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 32: 10. DOI: 10.1089/jir.2012.0029.
- Kitasato, Y., Hoshino, T., Okamoto, M., et al. (2004). Enhanced expression of interleukin-18 and its receptor in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 31:619–625.
- Nadif, R., Mintz, M. J., Marzec, A. J., Kauffmann, F., Kleeberger, S.R. (2006). IL18 and IL18R1 polymorphisms, lung CT and fibrosis: a longitudinal study in coal miners. *Eur Respir J*, 28:1100–1105. DOI: 10.1183/09031936.00031506.
- Noble, P.W., Homer, R.J. (2004). Idiopathic pulmonary fibrosis. New insights into pathogenesis. *Clin Chest Med*, 25:749-58.
- Noble, P.W., Homer, R.J. (2005). Back to future historical perspective on the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 33:113-20.
- Strieter, R.M. (2005). Pathogenesis and natural history of usual interstitial pneumonia. The whole story or the last chapter of a long novel. *Chest*, 128:526-32.

- Takada, T., Suzuki, E., Morohashi, K., Gejyo, F. (2002). Association of single nucleotide polymorphism in the IL-18 gene with sarcoidosis in a Japanese population. *Tissue Antigens*, 60:36–42.
- Travis, W.D., Costabel, U., Hansell, D.M., et al. (2013). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*, 188:733-48.
- Xiaowei, L., Manman, G., Yizhao, P., Liesu M., Shemin, L. (2020). Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 10:102-108. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>.
- Zhou, Y., Yang, Y., Huang, J., Jiang, S., Du, L. (2019). Advances in MERS-CoV Vaccines and Therapeutics Based on the Receptor-Binding Domain. *Viruses*, 11(1):14.



ISBN: 978-625-7897-86-0