

BÖLÜM 1

COVID-19'UN MİKRO BESİNLER (VİTAMİNLER) İLE İLİŞKİSİ

Meral DAĞ¹
Muhittin YÜREKLİ²

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı 2019 (Covid-19) pandemisi, halk sağlığını ciddi şekilde tehdit etmekte ve Dünya genelinde büyük ekonomik krizlere yol açmaktadır.¹ Halen Covid-19 mutasyona uğrayarak insandan insana bulaşmaya devam etmekle birlikte; enfeksiyon, ateş, kuru öksürük, yorgunluk, şiddetli zatürre (Pnömoni), solunum sıkıntısı sendromu ve bazı durumlarda ölümle de sonuçlanabilmektedir. Covid-19 hastaları yüksek düzeyde proinflatuar sitokin ve kemokin özelliği göstermesinin yanısıra sistemik bir inflamatuar yanıt veya sitokin salınım sendromu üreterek bağışıklık sistemini etkiler. Şuanda etkili bir anti-SARS-CoV-2 viral ilaç bulunmamakla beraber, Covid-19 için onaylanmış bir tedavi yoktur.² SARS-CoV-2'ye karşı bağışıklık koruması sağlayacak aşilar ve virüsün çoğalmasını önleyecek farmakolojik tedavi arayışları sürmektedir.³ Karantinalara ek olarak sosyal mesafe, kamu hijyeni ve yüz maskesi takma gibi önleme stratejileri, Covid-19'un neden olduğu enfeksiyon ve ölüm riskini azaltabilmenin yanısıra acil halk sağlığı önlemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.^{2,4} Bunlara ek bireylerin bağışıklık sistemlerinin iyi desteklenmesini sağlayacak tedbirler de alınmalıdır. Bu tedbirlerin başında beslenme gelmelidir.³ Son kanıtlar, besin takviyesinin Covid-19 hastalarında destekleyici bir rol oynayabileceğini vurgulamaktadır.²

Bağışıklık tepkisinin her aşaması, tamamlayıcı etki biçimlerine dayalı olarak sinerjik rollere sahip olan belirli mikro besinlerin varlığına bağlıdır. İlk olarak, fiziksel yapıyı oluşturan vücudun dış ve iç yüzeylerinin (yani deri ve tüm mukus zarları) yapısal ve işlevsel bütünlüğünü sağlamak için seçilen mikro besinler (örneğin; A, D, C, E vitaminleri ve çinko), istilacı patojenlere karşı ilk savunma hattını temsil eden kimyasal engelleri oluştururlar. Hücrenin; çoğalma, farklılaşma, işlev, hareket ve etkili bir oksidatif yanıt oluşturma yeteneği gibi hücre aracılı doğuştan gelen bağışıklık süreçleri için yeterli miktarda A, D, C, E, B6 ve B12

¹ Dr., İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, meraldag27@gmail.com

² Prof. Dr., İnönü Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, muhittin.yurekli@inonu.edu.tr

vitaminler, folat, demir, çinko, bakır, selenyum ve magnezyum gereklidir. Benzer şekilde, kompleman sisteminin aktivasyonu ve proinflatuar sitokinlerin salınımı gibi kimyasal tepkiler, belirli vitamin ve mineralleri (özellikle; A, D ve C vitaminleri, çinko, demir ve selenyum) gerektirir. İnflatuar yanıt, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık arasındaki boşluğu doldurur ve A, C, E ve B6 vitaminleri, demir, çinko ve bakır tarafından düzenlenir. Hücre aracılı ve humoral bağışıklığı kapsayan uyarlanabilir bağışıklık tepkileri, yine tüm aşamalarda çeşitli mikro besinlerin varlığına bağlıdır (yani, lenfosit proliferasyonu, farklılaşması, işlevi, humoral ve hücre aracılı bağışıklık süreçleri). Aynı zamanda, mikro besinler bağışıklık hücrelerinin kendini korumasına (antioksidan mekanizmalar, örneğin; C ve E vitaminleri, çinko, demir, magnezyum, bakır ve selenyum yoluyla), inhibitör eylemlere (D, B6 ve E vitaminleri) dahil olur.⁵ Bu besinlerdeki eksiklikler bağışıklık fonksiyon bozukluğuna neden olabilir ve patolojik enfeksiyona yatkınlığı artırabilir. Covid-19 hastalarının yüksek risk gruplarında (yaşlılar gibi) vitamin ve minerallerin diyet yetersizliğinin, morbidite ve mortalite riskini artırdığı görüldü. Yaşlı nüfusun besin eksikliği ve immüno-yaşlanma yoluyla bağışıklığının tehlikede olması, Covid-19' dan daha kötü sonuç alma risklerini önemli ölçüde artırır. Bu durum da yeterli beslenmeyi daha önemli hale getirme olasılığının yüksek olduğu gerçeğini vurgular.²

Mikro besinler tarafından bağışıklık desteği, tarihsel olarak, erken zamanlarda skorbüt hastalığında C vitamini eksikliğine ve takviyesine dayanmaktadır. O zamandan beri karmaşık, entegre bağışıklık sisteminin çoklu spesifik mikro besinlere ihtiyacı olduğu bilinmektedir. Genellikle bağışıklık tepkisinin her aşamasında sinerjik roller oynayan A, D, C, E, B6 ve B12 vitaminleri, folat, çinko, demir, bakır ve selenyum hayati önem taşırlar ve bağışıklık hücrelerinin düzgün çalışmasını sağlamak için yeterli miktarda olması gereklidir.⁵

Açıkçası, mikro besinler bağışıklık sisteminin ayrılmaz bir parçası olup, vücudun etkili bağışıklık işlevi için bunlara optimal seviyelerde ihtiyaç vardır. Mikro besin eksikliklerinin bağışıklık sistemini olumsuz etkileyebileceği ve bireyleri enfeksiyonlara yatkın hale getirebileceği iyi bilinmektedir. Gelişmiş ülkeler de dahil olmak üzere dünya çapında çeşitli mikro besinlerin diyetle alımı, yetersizdir. Ayrıca, artan kanıtlar, önerilen günlük alım miktarının üzerinde bazı mikro besinlerin alımının artmasının, bağışıklık fonksiyonunu optimize etmeye veya en üst düzeye çıkarmaya ve böylece enfeksiyona karşı direnci artırmaya yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, diyet alımları ile optimal bağışıklık fonksiyonu seviyeleri arasında bir boşluk vardır. Bu durum diyetin bağışıklık sistemini desteklemeye ve enfeksiyon riskini azaltmaya yardımcı olması adına mikro besinlerle destekleme gerekçelerinden birisi olmasını sağlar.⁵

1. YAĞDA ERIYEN VİTAMİNLER: A,D,E,K

1.1. A Vitamini (all-trans, retinol)

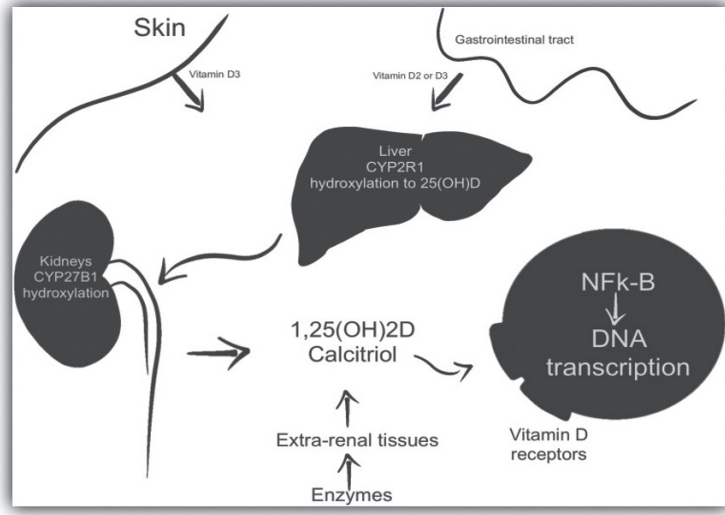
A vitamini, doğal türevleri ve sentetik analogları ile birlikte retinoidler grubunu oluşturan, yağda çözünen bir vitamin olup; embriyonik gelişim, görme, bağışıklık, hücresel farklılaşma ve çoğalma gibi çok çeşitli fizyolojik süreçlerde yer alır. A vitamini ve türevleri gözün gelişiminde ve aynı zamanda günlük görme fonksiyonunda da önemli rol oynar. A vitamininin görmedeki en önemli rolü, ışık almak için rodopsinin görsel kromoforunu yeniden oluşturmasıdır.⁶ Retinoik Asit (RA), A vitamininin ana aktif formudur. A vitamini eksikliği dikkate değer bir halk sağlığı sorunudur. Erken akciğer gelişimi, alveolar oluşumu, doku onarımı ve rejenerasyonu için de yeterli A vitamini alımı gereklidir. Aslında, kronik A vitamini eksikliği, ciddi doku disfonksiyonuna ve solunum hastalıklarına zemin hazırlayan, normal akciğer fizyolojisini bozan pulmoner epitel astarındaki histopatolojik değişikliklerle ilişkilendirilir. Alveolar bazal membranın kalınlaşması ve kollajen I'in ektojik birikmesi ile hücre dışı matriks'in yapısında ve bileşiminde önemli değişikliklerde de etkindir. Son yıllarda, insülin direnci, lipid metabolizması, enerji dengesi ve redoks sinyali ile ilgili yeni biyolojik fonksiyonlar tanımlanmaktadır. A vitamini eksikliği hem çeşitli enfeksiyonlardan kaynaklanan morbidite ve mortaliteyi hem de solunum yolu hastalıklarının insidansını ve morbiditesini artırır. A vitamini, solunum yolu da dahil olmak üzere epitel hücrelerinin çoğalmasında ve korunmasında rol oynar. A vitamini, akciğerin farklılaşmasını ve olgunlaşmasını düzenleyen majör bir faktördür. Gebelik sırasında maternal A vitamini eksikliği, yavruların akciğer sağlığı üzerinde kalıcı olumsuz etkilere sahip olabilirliliği belirtilmektedir. A vitamini, insanlar da dahil olmak üzere omurgalılar tarafından sentezlenemediğinden, diyet yoluyla mikro besin olarak alınması gerekir.⁷

A vitamini ve tiroid hormonu (3,3'-5-triiodotironin; T3), inflamatuvar, immünolojik veya alerjik süreçlere katılır. A vitamini, bağışıklık sisteminin uygun bakımı ve işlevi için gereklidir.⁸ RA metabolizmasının çoğu inflamatuvar hastalıkta, özellikle Covid-19 (sitokin fırtınası) sepsis, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)'nda kusurlu olduğu iddia edilmektedir. Bu mekanizmaya çözüm bulunması bu tür hastalıklara yeni bir bakış açısı ve tedavi yaklaşımı getirecektir. Literatür bulgularına ve gözlemlere dayanarak, RA'lerin bağışıklık sisteminde merkezi bir düzenleyici işlevi olduğu anlaşılmaktadır. A vitaminine yapı ve fonksiyon açısından bakıldığında bağışıklık sisteminin önemli bir düzenleyicisi olduğu görülür. Akut enfeksiyonlarda görülen yüksek ateş, aşırı katabolik süreç, SARS-CoV-2'deki gibi aşırı büyük genom ve ağır viral yük, karaciğerde depolanan RA'lerinin hızla tükenmesine neden olur.

RA düzeylerinin daha önce kızamık ve respiratuar sinsityal virus (RVS) gibi viral enfeksiyonlar sırasında ciddi şekilde azaldığı ve tükendiği bilinmektedir. A vitamini bağışıklık sisteminin sağlıklı çalışması için gerekli olup enfeksiyon sırasında azalan düzeyi, konak savunmasını zayıflatır. A vitamini düzeyi, özellikle viral enfeksiyonlar sırasında daha da düşer. Bulaşıcı hastalıklar dolaşımdaki retinolu baskılar ve A vitamininin tükenmesine neden olur. Pek çok kanıt, tedaviye yanıt vermeyen solunum yolu hastalıkları dışında, A vitamin eksikliği ile enfeksiyon şiddeti arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. A vitamini eksikliği olan kişiler enfeksiyonlara daha yatkındır ve ölüm oranları daha yüksektir. Ayrıca, A vitamin depolarının enfeksiyon sırasında tükenmesi olumsuz bir kısır döngüye neden olur. A vitamini eksikliğinde kızamık, suçiçeği, RSV, kazanılmış bağışıklık yetersizliği sendromu (AIDS) ve pnömöni sıklığı artar. Erken tedavi edilen olgularda gerçek başarının nedeni de muhtemelen erken tedavi ile karaciğerdeki RA depolarının tükenmesinin önlenmesidir.⁹ A vitamini, Covid-19 tedavisi ve akciğer enfeksiyonunun önlenmesi için bir seçenek olarak önerilmektedir.¹⁰

1.2. D Vitamini

D vitamini, hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık tepkilerinin modülasyonunda önemli rolü olan temel vitaminlerden birisi olmakla beraber¹¹ çok çeşitli vücut sistemlerinde de görev alır. D vitamini, yağda çözünen bir steroid hormon öncüsüdür.² Doğal D vitamininin iki formu vardır. D₂ vitamini ergosterolden sentezlenir, maya ve güneşte kurutulmuş mantarlarda bulunabilir.¹² D₃ vitamini (kolekalsiferol) beslenme (süt ürünleri ve balık yağları) veya güneşe maruz kalarak ultraviyole (UV) ışınlama yoluyla ciltte endojen olarak 7-dehidrokolesterolden sentezlenir.^{12,13} D vitamini kanda, D vitamini bağlayıcı protein (DBP, D vitamini ve serumdaki metabolitler için özel bağlayıcı protein) tarafından karaciğere taşınır. Karaciğerde D vitamini, 25-hidroksivitamin D'nin oluşumu ile sonuçlanan bir veya daha fazla sitokrom P450 vitamin D-25 hidroksilazlar ile C-25 hidroksillenir (25 (OH) D₃). 25 (OH) D₃, D vitamininin dolaşımdaki başlıca formu olan DBP tarafından böbreğe taşınır (Şekil 1).¹³



Şekil 1. D vitamininin sentezi ve metabolizması. Ardışık metabolik süreçler biyolojik olarak inaktif olan D vitaminini aktif forma dönüştürür.¹¹

D vitamini, kısmen insan katelisin, LL-37, 1,25-dihidroksi vitamin D ve defensinler dahil olmak üzere antimikrobiyal peptitlerin indüklenmesi yoluyla hücrel doğal bağışıklığı artırır. Katelisinler, gram (+) pozitif ve gram (-) negatif bakteriler, zarflı ve zarfsız virüsler, mantarlar dahil olmak üzere bir dizi mikroba karşı doğrudan antimikrobiyal aktivite gösterir. Bu konakçıdan türetilen peptitler, hücre zarlarını bozarak istilacı patojenleri öldürür ve endotoksinlerin biyolojik aktivitelerini nötralize edebilir.⁵ D vitamini, mikrobiyal enfeksiyon ve ölüm riskini azaltan birçok mekanizmaya sahip olup, çeşitli hastalıkların patojenitesinde, belirtilerinde, prognozunda, komplikasyonlarında ve tedavisinde önemli rol oynar.^{5,11} Yakın zamanda yapılan bir sistematik derlemenin sonucu, D vitamini eksikliğinin sepsisli hastalarda ölüm oranlarını arttırdığı belirtilmektedir. Bazı araştırmalar meme, prostat ve kolon kanseri riski ile D vitamini eksikliği arasında ilişki olduğunu vurgulamaktadır. Ortaya çıkan kanıtlar, D vitamini aracılı doğuştan gelen bağışıklığın, özellikle insan katelisin antimikrobiyal peptidinin (hCAP-18) geliştirilmiş ekspresyonu yoluyla, solunum yolu patojenlerine karşı konak savunmasında önemli olduğuna işaret etmektedir. Gözlemsel çalışmalar, D vitamininin bazı antiviral özelliklere sahip olduğunu ve D vitamini takviyesinin solunum yolu enfeksiyonu riskini azaltabileceğini düşündürmektedir. Basit müdahale yoluyla sağlıkla ilgili komplikasyonları en aza indirerek Covid-19 pandemisi ve diğer enfeksiyonlara karşı mücadelede önemli rol oynayabileceği belirtilmektedir.¹¹

Covid-19 hastalık dönemi, farklı vitamin ve minerallerin bağışıklığın (özellikle D vitamini) düzenlenmesindeki etkileri önemle araştırılmaktadır. D vitamini eksikliğinin yaygın olduğu gerçeği göz önüne alındığında, etnik köken ve coğrafi dağılıma göre dünyanın her yerinde, bu vitaminin SARS-CoV-2 de dahil olmak üzere enfeksiyonlara karşı bağışıklık sistemi yanıtına aracılık etmedeki gerçek rolünün ele alınması önemlidir.¹¹ Covid-19'un pro-vitamin D₃ salınımı ile ilişkili olduğu, hücresel bağışıklığı arttırdığı ve doğuştan gelen bağışıklık sisteminin neden olduğu sitokin fırtınasını azalttığı vurgulanmaktadır. D₃ vitamini, tümör nekroz faktörü *alfa* (TNF- α) ve interferon gama (IFN- γ) gibi pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini azaltır. Birkaç çalışma, yeterli D₃ vitamin alımının ve plazma düzeylerinin, immünositler üzerindeki etkileriyle viral enfeksiyon riskini azalttığını belirtmektedir.^{14,15,16,17} Bu nedenle, D₃ vitamininin T hücreleri üzerindeki etkisinden dolayı Covid-19'da önemli bir rolü olabileceği öne sürülmektedir.¹⁸

1.3. E Vitamini

E vitamini bağışıklık sistemini güçlendirir. Güçlü anti-oksidatif aktivitesi ve T hücre zarlarının bütünlüğünü koruyarak bakteri ve virüsler gibi hastalığa neden olan patojenlerle savaşır. E vitamini ve Covid-19 ile ilgili doğrudan bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak son çalışmalar, E vitamininin influenza virüsü ile enfeksiyon süresini azalttığını göstermektedir.¹⁹ İnfluenza enfeksiyonu vakalarında, E vitamininin akciğerde ve kan plazmasında seviyeleri azalır. E vitamin takviyesi hastalığın şiddetini ve süresini kısaltır. Aynı bağlamda, rastgele kontrollü çalışmaların analizinde, E vitamini eksikliğine bağlı olarak, C-Reaktif Protein (CRP) seviyelerinin düştüğü görülmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada kritik durumdaki Covid-19 hastalarının kalp hasarlarını iyileştirmeye yönelik E vitamini ve C vitamininin bir kombinasyonu önerilerek, bu kombinasyonun Covid-19 hastalığındaki önemine vurgu yapılmıştır.²⁰

Dengeli bir diyetin ardından, uygun besinlerle takviye, Covid-19'un önlenmesi, tedavisi ve yönetiminde hayati rol oynayabilir. Bununla birlikte, bu bulguları doğrulamak ve bu pandemiye karşı güçlü tavsiyeler sunmak için daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç vardır.¹⁹

1.4. K Vitamini

Şiddetli akut solunum sendromu (SARS) covid-19 ile enfekte hastalarda solunum yetmezliği ve tromboembolizm sık görülür. K vitamini, hem hepatik pıhtılaşma faktörlerini hem de trombozun önlenmesi için gerekli olan ekstrahepatik endotelial antikoagülan protein S'yi aktive eder. K vitamin yetersizliği durumunda, hepatik prokoagülan faktörler tercihen ekstrahepatik proteinlere göre aktive edilir.

K vitamini ayrıca pulmoner ve vasküler elastik lif hasarına karşı koruma sağlayan matriks Gla proteini (MGP)'ni aktive eder.²¹

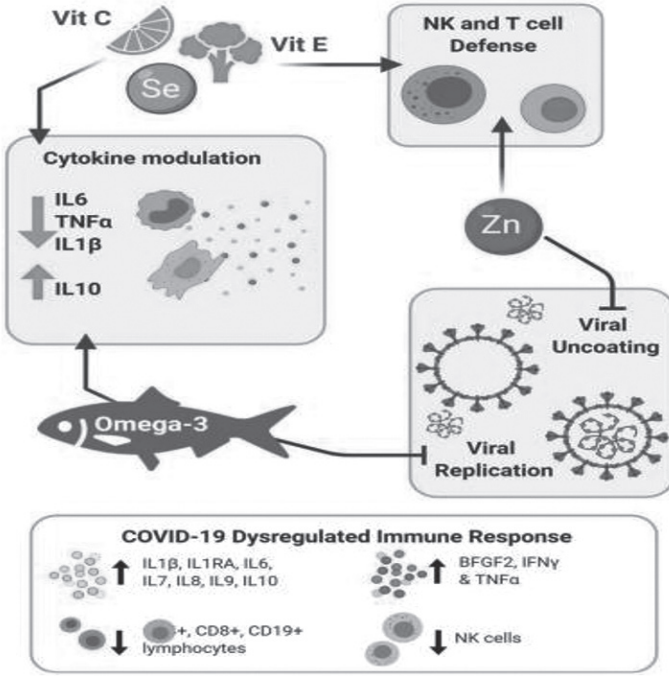
K vitamini, biyokimyasal açıdan tek işlevli bir vitamindir, çünkü iyi tanımlanmış tek işlevi γ -karboksilasyonu kolaylaştırmaktır. Bununla birlikte, farklı, zıt ve henüz tam olarak çözülmemiş fonksiyonlara sahip proteinleri aktive ettiği için pleiotropik olarak kabul edilebilir.²² K vitamini, glutamik asidi γ -karboksilglutamine dönüştüren karboksilasyon reaksiyonunu katalize eder ve hepatik prokoagülan faktörler II (protrombin), VII, IX ve X'in bir aktivatörü olarak iyi bilinir. Bununla birlikte, K vitamininin antikoagülan protein C ve S'nin yanısıra kan pıhtılaşmasında yer almayan bir dizi ekstrahepatik proteini de aktive ettiği bilinmektedir.²²

2. SUDA ERİYEN VİTAMİNLER: C VE B GRUBU

2.1. C (Askorbik Asit) Vitamini

C vitamini, insanlar tarafından sentezlenemeyen suda çözünen bir vitamindir. Reaktif oksijen türlerini (ROT) temizleyebilen bir antioksidan görevi görerek proteinler, lipidler ve nükleotitler gibi biyomolekülleri oksidatif hasar ve işlev bozukluğundan koruyup, aynı zamanda lökositlerde plazmadan 50 ile 100 kat daha yüksek yoğunlukta birikir. Enfeksiyon sırasında lökositlerde bulunan C vitamini hızla kullanılır. Antioksidan savunmalar ve oksidan üretimi arasındaki dengenin bozulması, Nüklear Faktör κ B (NF- κ B) gibi proinflamatuvar transkripsiyon faktörlerini içeren çoklu sinyal yollarını değiştirebilir. Artan oksidan seviyeleri, daha fazla oksidatif türlerin ve inflamatuvar mediatörlerin üretimini sonucu olarak bir sinyal kaskatını tetikleyerek NF- κ B'nin aktivasyonuna yol açarak, inflamatuvar yanıtlarda, belirli hastalıkların patogeneğinde ve viral enfeksiyonlarında rol oynar. NF- κ B'nin inhibisyonu, viral enfeksiyonlara karşı terapötik bir mod olabilir.²

C vitamininin bulaşıcı hastalıklarda koruyucu bir fayda sağladığı, takviyesinin solunum savunma mekanizmalarını desteklediği, viral enfeksiyonları önlediği ve bunların süresini, şiddetini azaltmasının yanısıra grip benzeri semptomları iyileştirebilen anti-histaminik özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. İlginç bir şekilde, pnömoni veya tüberküloz gibi akut solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda plazma C vitamini konsantrasyonlarının azaldığı görülmektedir. C vitamininin Covid-19'un ilgi odağı haline gelmesinin nedeni, yaşlı hastalarda pnömoninin şiddetini ve süresini azaltıp, solunum yolu enfeksiyonuna karşı korumada kilit rol almasıdır (Şekil 2).²



Şekil 2. C vitamini, E vitamini, çinko, selenyum ve omega 3 yağ asitlerinin Covid-19 koruyucu etkileri. IL: interlökin; NK: Doğal katil; BFGF2: Temel Fibroblast Büyüme Faktörü 2; TNF: Tümör Nekroz Faktörü; INF: İnterferon.²

Özellikle vitamin eksikliği olan popülasyonlarda viral enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi için vitamin takviyesinin potansiyel yararına dair artan kanıtlar vardır. C vitamininin normal ve sağlıklı işleyen bir konak savunma mekanizmasında gerekliliğinin yanısıra farmakolojik uygulamasının bağışıklık fonksiyonunu iyileştirdiğine de inanılmaktadır. Önceki çalışmalar, C vitamininin herpes simplex virüsü, poliovirüs ve influenza gibi bazı virüslerin replikasyonunu inhibe ettiğini göstermektedir. Viral enfeksiyonlarda ve muhtemelen Covid-19'da C vitamini kullanımında potansiyel fayda vardır. C vitamini, viral enfeksiyonlarda potansiyel yararı olduğu gösterilen tek vitamin değildir. Hafif ile orta şiddette Covid-19 tedavisinde D vitamini ve C vitamininin birlikte uygulanmasının rolünü araştıran çalışmalar vardır ve araştırmaya da devam edilmektedir.²³

Covid-19 enfeksiyonu sırasında sitokin fırtınası hastalığın ilerlemesine karşın C vitamini önerilmektedir. Örneğin, proinflatuar sitokinler, IL-1β ve TNF-α, enfeksiyondan sonra hızla artar ve bunun tetiklediği akut yanıt, devam eden bir proinflatuar durumu destekleyen IL-6 ve IL-8'in daha fazla salgılanmasını uyarır. C vitamininin, TNF-α dahil pro-inflatuar sitokinlerin seviyelerini azalttığı

ve anti-inflamatuar sitokinleri (IL-10) arttırdığı bilinmektedir. Klinik çalışmalar, 1 g/gün C vitamini alımının periferik kan mononükleer hücreleri tarafından IL-10 salgılanmasını arttırdığını göstermiştir. IL-10, IL-6 ile negatif bir geri besleme mekanizması olarak çalışır ve Covid-19'da kritik olan inflamasyonu kontrol eder.² C vitamininin antioksidan özellikleri, antiviral etkisi ve pleiotropik işlevi hakkında bilinenlere rağmen, Covid-19'a yanıtta yer alan yararlı patofizyolojik mekanizmaların olup olmadığı halen araştırılmaktadır.²⁴

2.2. B1 (Tiamin) Vitamini

Tiamin suda çözünen bir vitamin olup, hücre lipid yapısında rezerv miktarı oldukça düşüktür. Tiamininin iki ana kaynağı; diyet alımı ve bakteri üretimidir. Tiaminin bakteriyel üretimi son derece küçüktür ve klinik olarak diyet alımı kadar önemli değildir. Tiamin, çeşitli gıda gruplarında; buğday, pirinç, maya, sığır eti, domuz eti, kümes hayvanları, balık, süt, yeşil yapraklı sebzeler, kabuklu yemişler ve tohumlarda küçük miktarlarda bulunur.²⁵

Tiamin insan vücudunda 4 formda bulunur: fosforile edilmemiş tiamin, tiamin monofosfat, tiamin difosfat ve tiamin trifosfat. Tiamin, oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları, özellikle glukoz metabolizması, pentoz fosfat yolu ve sitrik asit döngüsü için bir koenzim görevi görür. Tiamin difosfat, mitokondrideki oksidatif dekarboksilasyonda yer alır ve vücutta 24'ten fazla enzimatik reaksiyonda görevlidir. En önemlisi, piruvat dehidrojenaz, alfa-ketoglutarat dehidrojenaz ve transketolaz enzimleri tarafından katalize edilen reaksiyonlarda koenzim olarak görev alır.²⁵

Tiamin, aerobik karbonhidrat metabolizmasında, hücresel redoks homeostazının korunmasında ve adenzin trifosfat sentezinde yer alan çeşitli enzimler için bir kofaktördür. Özellikle, piruvatı asetil-CoA'ya dönüştürmek için tiamin gereklidir, bu da sitrik asit döngüsüne ve aerobik metabolizmaya girişe izin verir. İnsan vücudunun; iskelet kası, kalp, böbrek ve beyinde sınırlı olarak tiamini depolama yeteneği vardır. Tiaminin hızlı devri nedeniyle, vitamin takviyesi olmazsa iki hafta içinde eksiklik gelişebilir. Bundan dolayı kardiyak beriberi'den Wernicke ensefalopatisine kadar uzanan bir klinik spektrumla birlikte eksikliğe neden olabilir.¹²

Ensefalopati, ARDS olan Covid-19 hastalarında en sık görülen nörolojik komplikasyonlardan biridir ve prevalansı vakaların %60 ile %84'ü arasında değişmektedir. Şiddetli Covid-19 hastalarında tiamin eksikliğinin bir ensefalopati etiolojisi olabileceğini ve tedavisinin nörolojik yükü azaltmak için güvenli ve düşük maliyetli bir yanıtı temsil edebileceğini akla getirmektedir. Tiamin replasmanının Covid-19 ile ilişkili ensefalopatide faydalı bir etkiye sahip olabileceği, fonksiyonel sonuçları iyileştirebileceği ve mortaliteyi azaltabileceği düşünülmektedir.²⁶

2.3. B2 (Riboflavin) Vitamini

Riboflavin, insanlar ve hayvanlar için temel bir vitamindir.²⁷ Riboflavin, sepsis, iskemi ve bazı kanserler gibi çeşitli tıbbi hastalıkların önlenmesine yardımcı olan, suda çözünen önemli B vitaminlerinden birisidir.^{28,29} Flavin mononükleotid (FMN) ve flavin adenin dinükleotid (FAD) kofaktörlerinin fonksiyonel grubunun bir parçasıdır ve çok sayıda flavoprotein katalizli reaksiyon için gereklidir. Riboflavin, doğru hücre işleyişi için gerekli olan önemli antioksidan özelliklere sahiptir. Hayvan ve insan çalışmalarında, riboflavin eksikliğinin, özellikle lipid peroksidasyon durumuyla ilgili olarak vücudun oksidatif durumunu bozduğu bilinir.²⁹ Riboflavin'in antioksidan, antiaging, antiinflamatuvar ve antinosiseptif etkileri de dahil olmak üzere biyolojik etkileri kapsamlı olarak bilinmektedir.²⁸

Riboflavin ısıya dayanıklı olduğundan, pişirme işlemi seviyesini düşürmez; ancak, ışığa maruz kalması onu yok eder. Riboflavin çeşitli gıda kaynaklarında bulunur. Süt ürünlerinin zengin bir kaynak olmasının yanı sıra; brokoli, kara lahana ve şalgam gibi yeşil sebzeler orta düzeyde riboflavin kaynaklarıdır. Şaşırtıcı şekilde, dünya nüfusunun %10-15'i riboflavin emilim ve kullanımı açısından genetik olarak yoksundur ve biyokimyasal riboflavin eksikliği potansiyeli vardır. Avrupa ülkelerinde ise riboflavin eksikliği oranı %7-20 arasında değişmektedir.²⁸

Mevcut SARS-CoV-2 pandemi sırasında bağışıklığı artırıcı beslenmede, hastalığı olanlar için erken beslenme desteğine yönelik olan protokoller tanımlanmıştır. Diyet takviyesiyle ilgili birçok çalışmada, 'bağışıklık beslenme diyeti' heterojen olup, birlikte uygulanan çeşitli vitaminler, mineraller ve yağ asitlerinden oluştuğu bildirilmektedir.²⁴ Riboflavin ve UV ışığı, patojen azalmasını ve tam kanda SARS-CoV-2 enfektivitesinin önemli derecede azalmasını sağlar. Riboflavin ve UV ışığının MERS-CoV virüsüne karşı etkili olduğunun bilinmesi, SARS-CoV-2'ye karşı da yararlı olabileceğini düşündürmektedir.²

2.4. B3 (Niasin) Vitamini

B3 vitamini; nikotinik asit (niasin), nikotinamid (NAM; niasinamid) ve NAMribozit (NR) olarak üç formda olup, suda çözünen vitamin ailesindedir.³⁰ Bu vitamin yutulduğunda, niasin biyosentetik olarak nikotinamid adenin dinükleotide (NAD) dönüşür. Eksojen kaynağa bağlı olarak, NAD daha sonra sayısız biyolojik işlevi yerine getirir ve redoks reaksiyonlarında merkezi role sahiptir.³¹ B3 vitamini, zenginleştirilmiş ve kepekli tahıllarda, et, süt, yumurta gibi yüksek proteinli gıdalarda bulunur.³² B3 vitamin eksikliği, dermatit, ishal, bunama ve şiddetine ve süresine bağlı olarak muhtemelen ölüme yol açan sistemik pellagra hastalığına neden olur. B3 vitamini, hücrel enerji metabolizması ve savunma sistemlerine katkıda bulunan NAD⁺ koenzim ailesinin sentezinde kullanılır.³³

B3 vitamini, kanda düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve trigliserit değerini düşürürken, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) değerini yükseltir.³⁴ Bu vitaminin Covid-19 hastalarında takviye olarak kullanılabilmesi belirtilmektedir.³⁵

2.5. B5 (Pantotenik Asit) Vitamini

B5 vitamini, ilaçların besin takviyesi sınıfından olup besin eksikliklerinin yönetiminde ve tedavisinde kullanılan bir vitamindir. B5 vitamini, çeşitli bitki ve hayvanlarda (örneğin; yumurta, süt, sebzeler, sığır eti, tavuk ve kepekli tahıllar) bulunan doğal olarak oluşan bir vitamindir. Ayrıca gıdalara yapay olarak eklenir. B5 vitamini birçok gıdada bulunduğu için eksikliği genellikle nadirdir. Bununla birlikte, şiddetli yetersiz beslenme olan kişilerde ortaya çıkabilir. B5 vitamini eksikliği olan bir kişi, genellikle diğer besinlerdeki eksikliklere de sahiptir ve bu da B5 vitamini eksikliğine özgü etkileri tanımlamayı zorlaştırabilir. Deneysel bir çalışmada B5 vitamini eksikliğini; yorgunluk, baş ağrısı, halsizlik, kişilik değişiklikleri, uyuşukluk, kas krampları, parestezi, kas/karın krampları, mide bulantısı ve bozulmuş kas koordinasyonu gibi semptomlarla ilişki olduğu görülmüştür.³⁶

Dermatoloji ve dislipidemi de B5 vitamin kullanımı yaygındır. B5 vitamini, koenzim A (CoA)'nın biyosentezi için gerekli olduğundan, lipidlerin metabolizmasında rol oynar. Yapılan bir çalışmada, pantetin (bir B5 vitamini türevidir) düşük ile orta riskli katılımcılarda kardiyovasküler hastalık risk belirteçlerini azalttığı sonucuna varıldı. B5 vitamin eksikliği, kalsiyum aracılı asetilkolin eksikliği, nörodejenerasyon, miyelin kaybı ve Huntington Hastalığı gibi yaşa bağlı bunamalarda hayati rol oynayabilir. Bununla birlikte, bu koşullarda B5 vitamininin klinik etkinliğini test etmek için çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.³⁶ B5 vitamini, her yerde bulunan CoA sentezi için bir substrattır. CoA, kolesterol, amino asitler, fosfolipidler ve yağ asitlerinin sentezine dahil olması yoluyla beyin hücrelerinin yapısına ve işlevine katkıda bulunur. Özellikle B5 vitamini, CoA yoluyla, aynı zamanda çoklu nörotransmitterlerin ve steroid hormonlarının sentezinde yer alır.³⁷

B5 vitamini, kolesterol ve trigliserit düşürücü özelliğinin yanında yara iyileşmesini destekler, inflamasyonu azaltır ve zihinsel sağlığı iyileştirmede de destek olur. B5 vitamininin bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerini gösteren sınırlı sayıda çalışma vardır.² B5 vitamininin Covid-19 ile ilişkili özel bir fonksiyonu şu an için bilinmemektedir.

2.6. B6 (Piridoksal 5'-fosfat (PLP), Piridoksin) Vitamini

B6 vitamini vücudun ihtiyaç duyduğu bir vitamin olup, nörotransmitter üretimi, amino asit metabolizması, glikoz metabolizması, lipid metabolizması, hemoglobin sentezi ve işlevi, gen ekspresyonu dahil olmak üzere çok sayıda enzimatik reaksiyonlarda kullanılır.³⁸

PLP, piridoksinin aktif bir formudur. Çeşitli inflamatuvar yollarda temel bir kofaktör görevi görür ve eksikliği immün düzensizliğe yol açar. Yaşlı, tip2 diyabet, kardiyovasküler ve ağır Covid-19 olan hasta gruplarında PLP seviyesinin düşük olduğu görülmektedir. Covid-19 hastalarında bağışıklık tepkilerinin düzensizliği ve koagülopati riskinde artış olduğu da vurgulanmaktadır.² Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, PLP takviyesinin bağışıklık tepkilerini düzenlemesi, proinflamatuar sitokinleri azaltması, endotel bütünlüğünü koruması ve hiper pıhtılaşmayı önleyerek Covid-19 semptomlarını hafiflettiği belirtilmiştir.³⁹

2.7. B7 (H vitamini, Biotin) Vitamini

Biotin, yağ asidinin sentetik yollarında, sitrik asit döngüsünde ve amino asit metabolizmasında karboksilaz enzimleri için kofaktör görevi gören suda çözünen bir vitamindir. Biyokimyasal işlevinin yanısıra, dolaşımdaki biyotin gen ekspresyonunu da düzenler.⁴⁰

Biotin; glikoz, yağ asitleri ve amino asitlerin mitokondriyal metabolizması için çalışan dört (piruvat karboksilaz, 3-metilcrotonil-CoA karboksilaz, propiyonil-CoA karboksilaz ve asetil-CoA karboksilaz; 1. ve 2. enzim için bir koenzimdir.) karboksilaz için çok önemli bir kofaktör olduğundan, ATP üretimi ve oksidatif stresin düzenlenmesi de dahil olmak üzere hücrel enerji metabolizmasında kilit role sahiptir. Normal ve dengeli beslenen kişilerde biotin eksikliği çok nadir görülür. Memeliler biotin ihtiyaçlarını besinlerden sağlar. Biotin açısından zengin besinler yumurta sarısı, karaciğer, tahıllar (buğday, yulaf), sebzeler (ıspanak), mantar, pirinç, süt ürünleri ve anne sütüdür. Ayrıca besin haricinde, bağırsak mikro bakterileri de biyotin üretebilir. Batı popülasyonunda ortalama diyet biotin alımı yaklaşık 35 ile 70 mcg/gündür.⁴¹

Biotin eksikliğinin birçok nedeni vardır. Nadiren doğuştan gelen metabolizma hatalarında, yani holokarboksilaz sentetaz eksikliği veya biyotinidaz eksikliğinde ortaya çıkabilir. Biotinidaz eksikliği otozomal çekinik bir hastalıktır. Hem nörolojik hem de dermatolojik belirti gösteren hastalarda şiddetli biotin eksikliği ortaya çıkabilir. Geniş spektrumlu antibiyotikler veya inflamatuvar bağırsak hastalığından kaynaklanan gastrointestinal sistemin bakteriyel dengesizlikleri, bağırsakta biyotin sentezini etkileyerek eksikliğine yol açabilir. Parenteral beslenme alan hastalarda biotin eksikliği görülebilir.⁴¹ Biotin eksikliği hücre proliferasyon oranlarındaki azalmanın, bozulmuş bağışıklık fonksiyonlarının ve anormal fetal gelişimin nedenleri arasındadır.⁴²

Biotin ayrıca immünolojik ve inflamatuvar fonksiyonları düzenler. Biotin eksikliği ile bağlantılı çoklu karboksilaz eksikliği olan hastalarda, B hücresi ve T hücresi bağışıklığında kusurlara neden olabilmektedir. Biotin, doğal katil (NK)

lenfositlerin işlevinde, sitotoksik T lenfositlerin oluşumunda, bağışıklık hücrelerinin olgunlaşmasında ve yanıt vermesinde önemli rol oynar. Kanıtlar, biyotin eksikliğinde artan interlökin-1-beta (IL-1- β) ve proinflamatuvar sitokinler TNF- α seviyelerini göstermektedir.⁴¹

Covid-19 ile enfekte olan hastalarda biotin eksikliğinin başlıca belirti ve semptomları; saç, kaş ve kirpiklerde dökülmelerin görülmesidir. Edinilmiş biotin eksikliği, malabsorbsiyon, alkolizm, normal florayı bozan antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı, valproik asit gibi ilaçlar ve bağışıklık sistemini aktive eden ilaç alımı veya artmış çığ yumurta tüketimi gibi izotretinoin nedeniyle olabilir. Covid-19 enfeksiyonu veya bu enfeksiyona karşı tedavi, biyotin metabolizmasında bozulmaya neden olur. Covid-19 tedavisine ve enfeksiyonun arkasındaki mekanizmaların anlaşılmasına yönelik daha fazla araştırılma yapılması gerekmektedir.⁴³

2.8. B9 (Folik Asit- Folat) Vitamini

Folat, normal hücre fonksiyonlarında önemli rol oynayan suda çözünen bir vitamin olup, adaptif immün yanıt, DNA, protein ve nükleik asit sentezi için gereklidir.^{2,44} Memeliler, folat sentezini yapamadıkları için, ihtiyaçlarını diyetten absorbe ederek temin eder. Diyetle folat kısıtlaması neticesinde serum folat seviyeleri birkaç gün içinde düşer. Düşük folat seviyesinin tek bir ölçümü kronik folat eksikliğini belirlemek için yetersiz kaldığından, genellikle homosistein seviyeleri veya kırmızı kan hücreleri folat ölçümü için gereklidir. Plazma folat ölçümü genel folat alımının uygun bir değerlendirmesini sağlar.⁴⁴

Folat eksikliği, yetişkin popülasyonda megaloblastik anemi, kardiyovasküler hastalık, kolon kanseri, nöropati, depresyon, hiper pıhtılaşma ve bilişsel gerileme gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilidir. Azalan folat düzeylerinin ayrıca influenza, parvovirüs, epstein-barr virüsü, mikoplazma pnömonisi ve küçük çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonları gibi çeşitli viral ve bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Muhtemel bir biyolojik açıklama, folatın NK hücre sitotoksik aktivitesini, T-helper 1 (Th1) aracılı bağışıklık tepkisini ve antikor üretimini koruyarak doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sistemini desteklemedeki önemli rolünü içerebilir. Birkaç çalışma, folat seviyeleri ile Covid-19 prevalansı arasında, hastalığın şiddeti ile folat seviyeleri arasında olası bir bağlantı olduğunu vurgulamaktadır. Acosta-Elias ve ark (2021), folik asit takviyesinin koruyucu bir potansiyele sahip olduğunu ve hamile kadınlarda Covid-19 hastaneye yatış oranlarının düşmesine yol açtığını bildirmiştir.⁴⁴

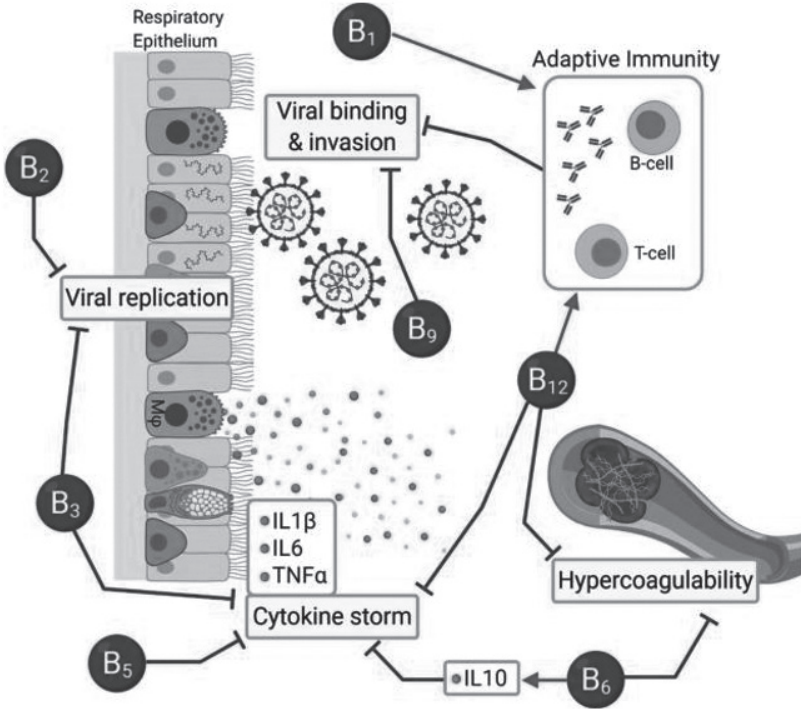
Son zamanlarda, folatın furini inhibe edebildiği, SARS-CoV-2 spike proteininin bağlanmasını önlediği, hücre girişini ve virüs dönüşümünü engellediği kaydedildi. Bu nedenle folatın Covid-19 ile ilişkili solunum yolu hastalığının erken

evrelerinde yönetimi için faydalı olabileceği belirtilmiştir. Furinin, bakteriyel ve viral enfeksiyonlarla ilişkili bir enzim olması enfeksiyonların tedavisi için umut verici bir hedeftir. Bu nedenle folatın, Covid-19'un yönetimi için terapötik bir yaklaşım olarak kullanılabilirliği söylenebilir.²

2.9. B12 (Kobalamin) Vitamini

B12 vitamini, beyaz kan hücrelerinin (WBC) üretimine yardımcı olarak bağışıklık sisteminde hayati role sahiptir. Bu vitamin, immünomodülatör bir faktör olarak hareket ettiğinde viral enfeksiyonlara karşı sitotoksik T hücrelerinin sayısını arttırabilmektedir. Ayrıca sepsis ve sistemik SIRS'nda terapötik bir ajan olarak kullanılabilir olmasının yanısıra makrofajların normal işlevini sürdürmesine de yardımcı olur. B12 vitamini, proinflamatuvar yolların önemli bir aktivatörü olan NF- κ B'yi düzenlemek gibi bazı anti-inflamatuvar etkilere de sahiptir. B12 vitamininin bakteriyostaz ve fagositozda da kanıtlanmış rolü vardır.¹⁹

B12 vitamini; eritrosit, sinir sistemi sağlığı, miyelin, hücresel büyüme ve DNA'nın hızlı sentezi için gerekli olup, aktif formları hidroksi- adenosil- ve metil-kobalamindir. B12 vitamini, bağırsak mikrobiyotasının bir modülatörü olarak işlev görür. Düşük B12 vitamin seviyesinde, metilmalonik asit ve homosistein düzeyi artar ve artan inflamasyon, reaktif oksijen türleri ve oksidatif stres ile sonuçlanır. Hiperhomosisteinemi endotel disfonksiyonuna, trombosit ve pıhtılaşma kaskadlarının aktivasyonuna, megaloblastik anemiye, miyelin kılıf bütünlüğünün bozulmasına ve bağışıklık tepkilerinin azalmasına neden olur. Bununla birlikte, SARS-CoV-2, B12 vitamin metabolizmasına müdahale ederek bağırsak mikrobiyal proliferasyonunu bozabilir. Bu durum göz önüne alındığında, B12 vitamin eksikliği semptomlarının yüksek oksidatif stres ve laktat dehidrojenaz, hiperhomosisteinemi, pıhtılaşma kaskad aktivasyonu, vazokonstriksiyon, renal ve pulmoner vaskülopati gibi Covid-19 enfeksiyonuna yakın olması akla yatkındır. Ek olarak, B12 vitamin eksikliği; solunum, gastrointestinal ve merkezi sinir sistemlerinde bozukluklara neden olabilir. Şaşırtıcı şekilde, yakın tarihli bir çalışma, metilkobalamin takviyelerinin Covid-19 ile ilişkili organ hasarını ve semptomlarını azaltma potansiyeline sahip olduğunu gösterdi. Singapur'da yapılan bir klinik araştırma, B12 vitamini takviyesi (500 μ g), D vitamini (1000 IU) ve magnezyum verilen Covid-19 hastalarının Covid-19 semptom şiddetini azalttığını ve bu takviyelerin oksijen ve yoğun bakım ihtiyacını önemli ölçüde düşürdüğünü bildirdi.²



Şekil 3. Covid-19 sırasında B vitamininin oynayabileceği farklı rollerin özeti.2

B vitaminleri yalnızca sağlıklı bir bağışıklık sistemi oluşturmaya ve korumaya yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda potansiyel olarak Covid-19 semptomlarını önleyebilir, azaltabilir veya SARS-CoV-2 enfeksiyonunu tedavi edebilir. Kötü beslenme durumu, insanları enfeksiyonlara daha yatkın hale getirir; bu nedenle, immüno-yeterlilik için dengeli bir diyet gereklidir. Bir sitokin fırtınasına yol açabilen anormal immün aktivasyonunu bastırmak ve anti-trombotik ajanlar olarak hareket etmek için güvenli ve maliyet etkin ek veya terapötik yaklaşımlara ihtiyaç vardır. Uygun vücut fonksiyonu ve bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi için yeterli vitamin alımı gereklidir. Özellikle B vitamini, proinflamatuvar sitokinleri ve inflamasyonu hafifleterek, solunum gücünü ve gastrointestinal sorunları azaltarak, hiper pıhtılaşmayı önleyerek bağışıklık tepkisini ayarlar (Şekil 3).²

KAYNAKLAR

1. Keflie, TS. & Biesalski, HK. Micronutrients and bioactive substances: Their potential roles in combating COVID-19. *Nutrition*, 2021; 84, 111103. doi: 10.1016/j.nut.2020.111103.
2. Shakoor, H. Feehan, J. Al Dhaheri, AS. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19?. *Maturitas*, 2021; 143, 1-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.08.003.
3. Calder, PC. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*, 2020; 3(1), 74. doi: 10.1136/bmjnp-2020-000085.
4. Grant, WB. Lahore, H. McDonnell, SL. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*, 2020; 12(4), 988. doi: 10.3390/nu12040988.
5. Gombart, AF. Pierre, A. & Maggini, S. A review of micronutrients and the immune system-working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients*, 2020; 12(1), 236. doi: 10.3390/nu12010236.
6. Sahu, B. & Maeda, A. Retinol dehydrogenases regulate vitamin A metabolism for visual function. *Nutrients*, 2016; 8(11), 746. doi: 10.3390/nu8110746.
7. Timoneda, J. Rodríguez-Fernández, L. Zaragoza, R. Vitamin A eksikliği ve akciğer. *Besinler*. 2018; 10:1132. doi: 10.3390/nu10091132.
8. Mutoh, H. Fukuda, T. Kitamaoto, T. Tissue-specific response of the human platelet-activating factor receptor gene to retinoic acid and thyroid hormone by alternative promoter usage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1996; 93(2), 774-779. doi: 10.1073/pnas.93.2.774.
9. Sarohan, AR. COVID-19: endogenous retinoic acid theory and retinoic acid depletion syndrome. *Medical hypotheses*, 2020; 144, 110250. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110250.
10. Zhang, L. And Liu, Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review. *Journal of medical virology*, 2020; 92(5), 479-490. doi: 10.1002/jmv.25707.
11. Taha, R. Abureesh, S. Alghamdi, S. The Relationship Between Vitamin D and Infections Including COVID-19: Any Hopes?. *International journal of general medicine*, 2021; 14, 3849. doi: 10.2147/IJGM.S317421.
12. Rossetti, M. Martucci, G. Starchl, C. Micronutrients in Sepsis and COVID-19: A Narrative Review on What We Have Learned and What We Want to Know in Future Trials. *Medicina*, 2021; 57(5), 419. doi: 10.3390/medicina57050419.
13. Christakos, S. Ajibade, DV. Dhawan, P. Vitamin D: metabolism. *Rheumatic Disease Clinics*, 2012; 38(1), 1-11. doi: 10.1016/j.rdc.2012.03.003.
14. Cannell, JJ. Vieth, R. Umhau, JC. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiology & Infection*, 2006; 134(6), 1129-1140. doi: 10.1017/S0950268806007175.
15. Baeke, F. Takiishi, T. Korf, H. Vitamin D: modulator of the immune system. *Current opinion in pharmacology*, 2010; 10(4), 482-496. doi: 10.1016/j.coph.2010.04.001.
16. Schwalfenberg, GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Molecular nutrition & food research*, 2011; 55(1), 96-108. doi: 10.1002/mnfr.201000174.
17. Lang, PO. & Samaras, D. Aging adults and seasonal influenza: does the vitamin d status (h) arm the body?. *Journal of aging research*, 2012. doi: 10.1155/2012/806198.
18. Boulkrane, MS. Iliina, V. Melchakov, R. COVID-19 Disease and Vitamin D: A Mini-Review. *Frontiers in Pharmacology*, 2020; 11, 2107. doi: 10.3389/fphar.2020.604579.
19. BourBour, F. Mirzaei Dahka, S. Gholamalizadeh, M. Nutrients in prevention, treatment, and management of viral infections; special focus on Coronavirus. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 2020; 1-10. doi: 10.1080/13813455.2020.1791188.
20. Detopoulou, P. Demopoulos, CA. & Antonopoulou, S. Micronutrients, phytochemicals and mediterranean diet: a potential protective role against COVID-19 through modulation of PAF actions and metabolism. *Nutrients*, 2021; 13(2), 462. doi: 10.3390/nu13020462.

21. Dofferhoff, AS. Piscaer, I. Schurgers, LJ. Reduced vitamin K status as a potentially modifiable risk factor of severe coronavirus disease 2019. *Clinical Infectious Diseases*, 2021; 73(11), e4039-e4046. doi: 10.1093/cid/ciaa1258.
22. Janssen, R. Visser, MP. Dofferhoff, AS. Vitamin K metabolism as the potential missing link between lung damage and thromboembolism in Coronavirus disease 2019. *British Journal of Nutrition*, 2021; 126(2), 191-198. doi: 10.1017/S0007114520003979.
23. Hiedra, R. Lo, KB. Elbashabseh, M. The use of IV vitamin C for patients with COVID-19: a case series. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 2020; 18(12), 1259-1261. doi: 10.1080/14787210.2020.1794819.
24. Jovic, TH. Ali, SR. Ibrahim, N. Could vitamins help in the fight against COVID-19?. *Nutrients*, 2020; 12(9), 2550. doi: 10.3390/nu12092550.
25. DiNicolantonio, JJ. Niazi, AK. Lavie, CJ. Thiamine supplementation for the treatment of heart failure: a review of the literature. *Congestive Heart Failure*, 2013; 19(4), 214-222. doi: 10.1111/chf.12037.
26. de Oliveira, MVB. Irikura, S. de Barros Lourenço, FH. Encephalopathy responsive to thiamine in severe COVID-19 patients. *Brain, behavior, & immunity-health*, 2021; 14, 100252. doi: 10.1016/j.bbih.2021.100252.
27. You, J. Pan, X. Yang, C. Microbial production of riboflavin: Biotechnological advances and perspectives. *Metabolic Engineering*, 2021; 68, 46-58. doi: 10.1016/j.ymben.2021.08.009.
28. Yamanaka, G. Suzuki, S. Morishita, N. Experimental and Clinical Evidence of the Effectiveness of Riboflavin on Migraines. *Nutrients*, 2021; 13(8), 2612. doi: 10.3390/nu13082612.
29. Plantone, D. Pardini, M. & Rinaldi, G. Riboflavin in Neurological Diseases: A Narrative Review. *Clinical Drug Investigation*, 2021; 1-15. doi: 10.1007/s40261-021-01038-1.
30. Fontecha-Barriuso, M. Lopez-Diaz, AM. Carriazo, S. Nicotinamide and acute kidney injury. *Clinical Kidney Journal*, 2021; 14(12), 2453-2462. doi:10.1093/ckj/sfab173.
31. Doroftei, B. Ilie, OD. Cojocariu, RO. Minireview Exploring the Biological Cycle of Vitamin B3 and Its Influence on Oxidative Stress: Further Molecular and Clinical Aspects. *Molecules*, 2020; 25(15), 3323. doi: 10.3390/molecules25153323.
32. Morris, AL. & Mohiuddin, SS. Biochemistry nutrients. 2020.
33. Boo, YC. Mechanistic Basis and Clinical Evidence for the Applications of Nicotinamide (Nicotinamide) to Control Skin Aging and Pigmentation. *Antioxidants*, 2021; 10(8), 1315. doi: 10.3390/antiox10081315.
34. Sallabi, SM. Alhmodi, A. Alshekaili, M. Determination of Vitamin B3 Vitamer (Nicotinamide) and Vitamin B6 Vitamins in Human Hair Using LC-MS/MS. *Molecules*, 2021; 26(15), 4487. doi: 10.3390/molecules26154487.
35. Shi, Y. Wang, Y. Shao, C. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death & Differentiation*, 2020; 27(5), 1451-1454. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3.
36. Sanvictores, T. & Chauhan, S. Vitamin B5 (Pantothenic Acid). *StatPearls*, 2021.
37. Kennedy, DO. B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy a review. *Nutrients*, 2016; 8(2), 68. doi: 10.3390/nu8020068.
38. Hemminger, A. & Wills, BK. Vitamin B6 toxicity. 2020.
39. Desbarats, J. Pyridoxal 5'-phosphate to mitigate immune dysregulation and coagulopathy in COVID-19. *medicine & pharmacology*, 2020. doi: 10.20944/preprints202005.0144.v1
40. Via, M. The malnutrition of obesity: micronutrient deficiencies that promote diabetes. *International Scholarly Research Notices*, 2012. doi: 10.5402/2012/103472.
41. Saleem, F. & Soos, MP. Biotin Deficiency. 2019.
42. Rocio, RM. Regulation of gene expression by biotin (Review) 2003. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2003; 14, 680-690. doi: 10.1016/j.jnutbio.2003.07.001.
43. Aydemir, D. & Ulusu, NN. The role of biotin metabolism in the COVID-19 infection. *Turkish Journal of Biochemistry*, 2020; 45(6), 671-672. doi.org/10.1515/tjb-2020-0231.
44. Meisel, E. Efros, O. Bleier, J. Folate Levels in Patients Hospitalized with Coronavirus Disease 2019. *Nutrients*, 2021; 13(3), 812. doi.org/10.3390/nu13030812.