COVID-19 Pandemi Sürecinde İdeal Vücut Ağırlığının Önemi *The Importance of Ideal Body Weight in the COVID-19 Pandemia Period*

Ayşe SALTEKİN¹, Nural ERZURUM ALİM²

¹Mersin Üniversitesi İçel Sağlık Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Mersin, Türkiye

²Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

ÖZ

Obezite, dünya genelinde yaygın olarak görülen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Obezite ile birlikte COVID-19 için risk faktörü olan hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet dahil olmak üzere birçok hastalıkta artış görülmektedir. 2009 yılında üst solunum yolunu etkileyen H1N1 Influenza A virüsünün neden olduğu pandemide, obezite ilk kez enfekte bireylerde hastalık şiddeti ve mortalite için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Ardından 2012’de ortaya çıkan Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsünün (MERS-CoV) de obezitesi olan bireylerde daha yaygın olduğu görülmüştür. Viral solunum enfeksiyonlarında obezitenin hastalığın şiddeti ve ölüm riskini artırdığını gösteren bu bulgular, obezitenin başka bir viral solunum hastalığı olan COVID-19 riskini artırabileceğini düşündürmüştür. Literatür, obezitesi olan bireylerin normal vücut ağırlığına sahip olan bireylere göre COVID-19 hastalığını daha şiddetli geçirdiğini ve yoğun bakım ünitesi ihtiyaçlarının daha fazla olduğunu göstermektedir. Obezite düşük dereceli inflamatuvar durum ve zayıflamış bağışıklık nedeniyle daha şiddetli COVID-19 hastalığı için bir risk faktörüdür. Literatürde obezitenin yanı sıra düşük vücut ağırlığının da COVID-19 hastalığının sonuçlarını olumsuz yönde etkilediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalar, düşük vücut ağırlığına sahip COVID-19 hastalarının mekanik ventilasyon ve ölüm açısından daha fazla risk altında olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle enfekte yaşlı bireylerde düşük beden kütle indeksi ve zayıflığın COVID-19’un şiddetini artırdığı görülmüştür. Dolayısıyla bireylerin ideal vücut ağırlığına sahip olmaları COVID-19 hastalığının olumsuz sonuçlarını önleyebilir. Bunlara ek olarak bağışıklık sisteminin en iyi şekilde çalışmasında ve ağırlık kontrolünün sağlanmasında sağlıklı beslenme önemli bir yer tutmaktadır.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, obezite, zayıflık, bağışıklık, beslenme

ABSTRACT

Obesity is an important public health problem that is common worldwide. With obesity, there is an increase in many diseases, including hypertension, cardiovascular diseases and diabetes, which are risk factors for COVID-19. In 2009, obesity was first defined as a risk factor for disease severity and mortality in infected individuals in the pandemic caused by H1N1 Influenza A virus affecting the upper respiratory tract. Then, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV), which emerged in 2012, was also found to be more common in individuals with obesity. These findings, which show that obesity increases the risk of disease severity and death in viral respiratory infections, suggest that obesity may increase the risk of another viral respiratory disease, COVID-19. Studies show that individuals with obesity suffer from COVID-19 disease more severely than individuals with normal body weight, and their intensive care unit needs are higher. Obesity is a risk factor for more severe COVID-19 disease due to a low-grade inflammatory condition and weakened immunity. There are studies in the literature showing that obesity as well as low body weight negatively affect the outcomes of COVID-19 disease. These studies revealed that COVID-19 patients with low body weight are at greater risk of mechanical ventilation and death. It has been observed that low body mass index and low body weight especially in infected elderly individuals increase the severity of COVID-19. Therefore, individuals having ideal body weight can prevent the negative consequences of COVID-19 disease. In addition, healthy nutrition plays an important role in the optimal functioning of the immune system and weight control.

Keywords: COVID-19, obesity, underweight, immunity, nutrition

Cite this article as: Saltekin A, Erzurum Alim N. COVID-19 Pandemi Sürecinde İdeal Vücut Ağırlığının Önemi. YIU Sağlık Bil Derg 2021;2:49-55.

Giriş

Çin’in Wuhan kentinde 2019 yılının Aralık ayında, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü 2’nin (SARS-CoV-2) neden olduğu yeni koronavirüs hastalığı ortaya çıkmıştır. COVID-19 olarak adlandırılan bu hastalık dünya genelinde küresel bir sağlık

krizi haline gelmiştir (1). Salgının hızlı yayılması nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan edilmiştir (2).

COVID-19 enfeksiyonu genellikle öksürük, titreme, ateş ve dispne gibi üst solunum yollarına ilişkin hafif belirtilerle kendini göstermektedir. Ancak bazı bireylerde bu hastalık asemptomatik seyredebilmektedir. Ağır vakalarda ise sepsis, akut solunum sıkıntısı sendromu, kalp yetmezliği ve septik şok vb. yaygın komplikasyonlar görülebilmektedir. Bununla birlikte, şiddetli solunum yetmezliğinin de eşlik ettiği COVID-19 hastalığı, ölümle sonuçlanabilmektedir. SARS-CoV-2 ile vücut enfekte olunca organizma, bu virüse karşı otomatik bir immün yanıt oluşturmaktadır. Bu durum, kontrol edilmezse pulmoner doku hasarı, fonksiyonel bozukluk ve azalmış akciğer kapasitesi ile sonuçlanabilmektedir. Ayrıca kritik COVID-19 ile enfekte hastalarda sitokin fırtınasına bağlı yüksek seviyelerde inflamatuvar yanıt, tromboz ve çoklu organ hasarı vb. diğer yaygın komplikasyonlar da gözlenebilmektedir. Dolayısıyla, viral enfeksiyonla ilişkili inflamasyonu izleyen sitokin fırtınası hastalığın prognozunda önemli rol oynamaktadır (3). Ayrıca, COVID-19 ile enfekte hastalarda obezite, diyabet ve hipertansiyon gibi kronik hastalıkların bir arada bulunması da, inflamatuvar patolojiyi şiddetlendirerek mortalite riskinde artışa neden olmaktadır (4).

Dünya genelinde artmakta olan obezite; tip II diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve osteoartrit gibi birçok kronik tıbbi durum ile bağlantılıdır. Ayrıca 2009 H1N1 pandemisi sırasında influenzaya bağlı hastalık şiddetinin obez hastalarda daha fazla olduğu görülmüştür (5). Obezite birçok inflamatuvar mediatörün kan konsantrasyonlarındaki artışı ile ilişkilidir. Bu durum enfekte olan bireylerde immün yanıtların bozulmasına ve aşırı inflamatuvar yanıt oluşmasına neden olmaktadır (6). Obezitenin yanısıra düşük vücut ağırlığına sahip bireylerde de normal vücut ağırlığına sahip olanlara göre solunum yolu enfeksiyonlarının daha yaygın olduğu bildirilmiştir (7).

COVID-19 virüsünün yayılımını azaltmak için koruyucu yöntem olan karantina ve hijyen uygulamasına ek olarak güçlü bir bağışıklık sistemi de önemli bir rol oynamaktadır. Sağlıklı beslenme, bağışıklık sisteminin fonksiyonunu desteklemekte ve ciddi bir enfeksiyon başlangıcını önleyebilmektedir (8). Benzer şekilde ideal vücut ağırlığının korunması da bağışıklığı güçlendirmede ve COVID-19 hastalığından korunmada etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu derlemenin amacı, COVID-19 pandemi döneminde ideal vücut ağırlığına sahip olmanın ve sağlıklı beslenmenin önemine dikkat çekmektir.

KontROLSÜZ İNFLAMATUVAR YANIT VE SİTOKİN FİRTINASI

Bağışıklık sisteminin görevi konağı zararlı çevresel maddelerden, özellikle bakteri, virüs, mantar veya parazit gibi patojenik organizmalardan korumaktır. İnsan bağışıklık sistemi, bu tehditlerin üstesinden gelmek için, sayısız hücre türünü, iletişim sağlayan molekülleri ve fonksiyonel cevapları içerecek

şekilde gelişmiştir. Bağışıklık sistemi her zaman aktiftir, ancak enfeksiyon varlığında aktivitesi artmaktadır (9).

Doğuştan ve adaptif yanıt mekanizmaları olmak üzere iki tür bağışıklık mekanizması bulunmaktadır. Doğuştan gelen bağışıklık yanıtı hem anatomik ve biyokimyasal bariyerleri hem de spesifik olmayan hücresel yanıtı içermektedir. Doğuştan gelen bağışıklık sistemi; monositler, makrofajlar, doğal öldürücü hücreler ("Natural Killer") (DÖ), dendritik hücreler, mast hücreleri ve granülositlerden oluşan miyeloid kökenli hücreleri içermektedir. Adaptif bağışıklık ise T ve B lenfositlerinin aracılık ettiği antijene özgü bir yanıt sağlamaktadır. T ve B lenfositleri, spesifik bir antijene maruz kaldıktan sonra aktive olarak immünolojik hafızayı oluşturmaktadır (10).

Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bileşenleri, viral enfeksiyonların tespiti ve temizlenmesi için ilk müdahalede bulunmaktadır. Doğal immün hücreler, viral replikasyonu inhibe eden, adaptif immün tepkiyi uyaran ve enfeksiyon bölgesine diğer immün hücreleri çağıran proinflamatuvar sitokinleri salgılar. Granülositler (nötrofil, eozinofil, bazofil), hücre dışı patojenlere yanıt olarak degranüle olur, enzimleri ve toksik proteinleri serbest bırakır. Monositler dokulara geçiş yapar ve monosit türevli makrofajlara ve dendritik hücrelere dönüşür. Makrofajlar ve nötrofiller, enfekte hücreler gibi patojenleri de fagositozla yok eder. Aktive edilmiş dentritik hücreler, adaptif immün tepkisini başlatmak için patojenden türetilmiş antijenleri yardımcı T hücrelerine sunar. Doğal öldürücü hücreler, degranülasyon, reseptör aracılı apoptoz ve antikora bağlı hücre aracılı sitotoksikite yoluyla viral olarak enfekte olmuş hücreleri öldürür. Ayrıca bu sistem immün hücre toplanmasında, aktivasyonunda ve patojenlerin yok edilmesinde rol oynar. Bu önemli antiviral işlevlere rağmen, aşırı aktif bir doğal bağışıklık tepkisi hastalık patogeneze katkıda bulunabilmektedir (11).

Adaptif bağışıklık sistemi T hücreleri, patojenlere karşı savaşır ve çok yoğun inflamasyon veya otoimmünite gelişme riskini dengeleyerek antiviral rol oynar. CD4+ gibi yardımcı T hücreleri, T'ye bağımlı B hücrelerini aktive ederek virüse özgü antikorların üretimini desteklerken, CD8+ gibi diğer T hücreleri sitotoksiktir ve viral enfeksiyonlu hücreleri öldürebilir. Ayrıca yardımcı T hücreleri, NF-kB sinyal yolu aracılığıyla proinflamatuvar sitokinleri ve kemokinleri üretir. Böylece monositler ve nötrofiller enfeksiyon bölgesine gider ve ardından virüse karşı inflamatuvar yanıtı güçlendirmek için tüm bu immün hücrelerden büyük miktarlarda sitokin ve kemokin salgılanır (12).

Genel olarak solunum sistemini etkileyen SARS-CoV-2, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörü yoluyla hücreye girer ve bu sayede alveolar epitel hücrelerinde ACE2'ye bağlanır. SARS-CoV-2'nin ACE2 reseptörüne bağlanmasından sonra immün sistemin yanıt oluşturma süreci başlamaktadır. Solunum yolunun submukozasında ve burun boşluğunda bulunan mast hücreleri, mikroorganizmalara karşı bir koruma

bariyeri oluşturur ve virüsle aktive edilebilirler. Mast hücrelerinin aktivasyonu, histamin ve proteazlar gibi erken inflamatuvar molekülleri salgılamak, geç aktivasyon interlökin (IL)-1 IL-6 ve IL-33 dahil olmak üzere proinflamatuvar IL-1 aile üyelerinin üretimini tetikler. Bu süreçler, çeşitli T hücresi alt gruplarındaki sitokinlerinin üretimiyle birlikte T hücresi aktivasyonuna, farklılaşmasına ve ardından çok büyük bir sitokin salınımına yol açar (3).

Proinflamatuvar sitokinlerin kapsamlı ve kontrolsüz salınmasına sitokin fırtınası adı verilir. Sitokin fırtınası klinik olarak genellikle sistemik inflamasyon ve çoklu organ yetmezliği olarak ortaya çıkmaktadır. COVID-19 hastalarında inflamatuvar faktörlerin seviyesi artmaktadır. Ağır COVID-19 hastalarının çoğunda, sitokin fırtınası akut solunum sıkıntısı sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca sitokin fırtınası akciğer hasarını şiddetlendirebilmektedir. Dolayısıyla inflamasyonun COVID-19 patolojisinde önemli bir rol oynadığı düşünüldüğünde, sitokin üretimini kontrol etmek COVID-19 komplikasyonlarının yönetiminde yardımcı olabilir (3).

COVID-19 ve Obezite

Obez bireyler, COVID-19 hastalığının şiddetini artıran kronik hastalıklar için daha büyük bir risk altındadırlar. Bu bireylerde sıklıkla metabolik sendromun klinik parametreleri ve insülin direnci görülmektedir. Obezite ile birlikte hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabet dahil olmak üzere birçok hastalıkta artış görülmektedir (13). Ayrıca obezite, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık tepkilerinin azalmasına neden olmaktadır. Artan vücut ağırlığı ve anormal yağ dokusu birikimi, sağlık açısından zararlı sonuçlara yol açmaktadır. Bu olumsuz durumların nedenlerinden biri, yağ dokusuyla birlikte inflamasyonun da artmasıdır. Aşırı adipozite artışı ile karakterize olan obezite, preadipositler ve makrofajlardan sitokin üretiminin artmasına neden olarak inflamatuvar yanıt oluşturmaktadır (14). Obezitenin en önemli nedenlerinden biri olan batı tarzı beslenme şekli rafine karbonhidrat, glisemik indeksi yüksek gıdalar, doymuş yağ asitleri, işlenmiş gıdalar ve kırmızı et tüketimindeki artış proinflamatuvar etki göstermektedir. Ayrıca antioksidan görevi gören vitamin ve minerallerin yetersiz alımı nedeniyle antimikrobiyal ajanların etkisi zayıflamakta ve makrofajların aktivasyonu engellenmektedir (15).

Bunlara ek olarak obezite, glikoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesini sağlayan adipoz doku kaynaklı adiponektin ve leptin hormonlarının sekresyon dengesini bozmaktadır. Adiponektin, makrofaj aktivasyonunu ve proinflamatuvar sitokin üretimini azaltırken, leptin ise proinflamatuvar sitokin üretimini artırmaktadır. Obez bireylerde, proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar medyatörlerin geri bildirim eksikliğine bağlı olarak oluşan kronik inflamasyon sitokin fırtınasına zemin hazırlamaktadır. Bu durum, metabolik bozuklukların oluşmasına neden olmakta ve konak hücrenin, enfeksiyona karşı yanıtını da azaltmaktadır (16).

Obezite; bağışıklık yeteneğinin kaybı, yardımcı T lenfositleri, sitotoksik T lenfositleri ve B lenfositlerinin aktivitesinde bozulmalara yol açmaktadır (13,14). Buna ek olarak obezite, bağışıklık sisteminin alt kümelerinde, regülasyon kaybı ve artmış inflamatuvar yüke ek olarak, DÖ hücreleri de olumsuz etkilemektedir. Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir parçasını oluşturan DÖ hücreleri, enfekte olmuş veya dönüştürülmüş hücreleri öldürme yeteneklerine sahiptirler. DÖ hücreleri, sitotoksik yeteneklerinin yanı sıra interferon gama (IFN- γ) gibi hızlı inflamatuvar sitokin üreticileridir ve bu nedenle erken immün yanıtın kritik bir bileşenidir. Obezite, DÖ hücrelerinin fonksiyonlarında bozulma ve azalmış IFN- γ üretimi ile ilişkilendirilmektedir (17). Dolayısıyla tüm bu değişimler göz önünde bulundurulduğunda, obez bireyler sağlıklı vücut ağırlığındaki bireylere kıyasla bazı bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlara artmış duyarlılık gösterebilmektedir (7,17). Obezite, enfeksiyon kapma riskini ve sonucunu da etkileyebilmektedir. Ayrıca enfeksiyon ajanlarına karşı bağışıklık tepkisinin azalmasına neden olarak enfeksiyon sonrası daha kötü sonuçlara yol açmaktadır (5). Obezite ve enfeksiyon ile ilişkili olası mekanizmalar bağışıklık sistemi düzensizliği, azalmış hücre aracılı bağışıklık tepkileri, obezite ile ilişkili komorbiditeleri, solunum disfonksiyonu ve farmakolojik sorunları içermektedir (18).

Obezite ile COVID-19 arasındaki mekanizma net olarak bilinmemekle birlikte, 2009 yılında influenza A virüsü (H1N1) pandemisinde obezitenin hastalık seyrini etkilediği ve ölüm riskini artırdığı saptanmıştır (19). Üst solunum yolunu etkileyen bu virüsün neden olduğu pandemide ilk kez obezite enfekte bireylerde hastalık şiddeti ve mortalite için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (20). Ardından, 2012’de ortaya çıkan Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsünün (MERS-CoV), obezitesi olan bireylerde daha yaygın olduğu görülmüştür (21). Obezite, bağışıklık için sistemik etkileri olan kronik inflamasyona neden olmaktadır. Dolayısıyla obez bireyler, influenza virüsü enfeksiyonuna karşı gecikmiş ve zayıflamış antiviral yanıtlar sergilemektedir (22).

İspanya’da 144 Yoğun Bakım Ünitesinde (YBÜ) yapılan prospektif, gözlemsel ve çok merkezli bir çalışmada, obez ve H1N1 ile enfekte olan hastaların daha fazla YBÜ kaynak tüketimi ve YBÜ’nde daha uzun kalış süresi ile ilişkili olduğu görülmüştür (23). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında, obezitenin H1N1 influenza enfeksiyonu olan hastalarda daha yüksek oranda YBÜ’ne kabul ve artan ölüm riskiyle ilişkili olduğu belirlenmiştir (24). Şiddetli H1N1 enfeksiyonunda kilit belirleyici aşırı proinflamatuvar sitokin salınımıdır. Yapılan bir çalışmada, obezlerde normal ağırlıkta olan bireylere göre H1N1 enfeksiyonunda daha yoğun IL-8 salgılandığı gösterilmiştir (25). Ayrıca Green ve Beck, aşılanmış obez bireylerin aşılanmış normal ağırlığa sahip bireylere kıyasla iki kat daha fazla influenza riskine sahip olduklarını ve obez bireylerde aşılamanın daha zayıf koruma sağladığını belirtmişlerdir (26).

Obezite, birçok akut ve kronik hastalıkların yanısıra solunum yolu enfeksiyonları için bir risk faktörüdür. Dolayısıyla obezite, düşük dereceli inflamatuvar durum ve zayıflamış bağışıklık sistemiyle ilişkili olarak daha şiddetli COVID-19 hastalığı için de bir risk faktörü olabilir. Bazı çalışmalar yoğun bakıma alınan COVID-19 hastalarında yüksek oranda obezite olduğu ve BKİ ile hastalık şiddetinin doğru orantılı olarak arttığını göstermektedir (27-31). Garg ve ark. yaptıkları çalışmada, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatan hastaların komorbidite oranının %89.3 olduğunu ve komorbidite nedenleri arasında en sık olarak hipertansiyon (%49.7) ve obezitenin (%48.3) yer aldığını belirlemişlerdir (32). Peng ve ark., COVID-19 hastalarında yüksek mortalite riski ile ilişkili ana komorbiditeler arasında kardiyovasküler hastalıklarla birlikte obeziteyi de bildirmişlerdir (33). Bununla birlikte bazı çalışmalar, obezitesi olan bireylerin COVID-19 pozitif olma olasılığının obez olmayanlara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (34,35).

COVID-19 nedeniyle ölüm oranı yüksek ülkelerden biri olan İngiltere’de yapılan bir çalışmada SARS-CoV-2 nedeniyle yoğun bakım ünitesinde tedavi gören bireylerin %72’sinin fazla kilolu veya obez olduğu bulunmuştur (28). Yapılan başka bir çalışmada, SARS-CoV-2 ile enfekte obez bireylerin %85.7’sinin, ideal ağırlıktaki bireylerin %47.1’inin mekanik ventilasyona ihtiyaç duyduğu bulunmuştur. Ayrıca yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen COVID-19 vakalarının %48’i obez (BKİ>30 kg/m²) ve %28’inin birinci derece obez (BKİ>35 kg/m²) olduğu belirlenmiştir (29). Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan bir çalışmada, COVID-19 tanısı alan hastalar BKİ<30 kg/m² olan bireylerle karşılaştırıldığında, hastaneye yatma riskinin BKİ 30-40 kg/m² olan bireylerde 4,3 kat, BKİ≥40 kg/m² bireylerde ise 6,2 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (31). Sistematik bir derlemenin sonuçları da obezitesi olan bireylerin COVID-19 için daha fazla risk altında olduğunu, hastaneye yatışın ve YBÜ’ne kabulün daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bunlara ek olarak obezite COVID-19 kaynaklı mortalitede artış ile ilişkilendirilmiştir (36). Gao ve ark. ise obez COVID-19 hastalarının daha uzun süre hastanede kaldıklarını bulmuştur (37). Benzer şekilde Kass ve ark. daha genç COVID-19 hastalarının hastaneye yatış oranlarının obezite ile arttığını tespit etmişlerdir (38). Garg ve ark.’nın yaptığı çalışmada da 18-64 yaş arasındaki hastalarda obezitenin altta yatan yaygın bir durum olduğu belirlenmiştir (32). Ayrıca, COVID-19 için geliştirilen aşıların zayıflamış bağışıklık tepkisi nedeniyle obez bireylerde daha az etkili olabileceği düşünülmektedir (36). Tüm bu veriler, COVID-19 hastalık şiddetinde obezitenin önemini göstermektedir.

COVID-19 ve Zayıflık

Zayıflık, yetişkin veya çocuk için düşük olan vücut ağırlığıdır. Yetersiz beslenme zayıflığa neden olmaktadır. Düşük ağırlıktaki bireyler gelişmiş ülkelerde pek görülmemekle birlikte daha çok gelişmekte olan ülkelerde karşımıza çıkmaktadır. Yetersiz gıda

alımının ve düşük vücut ağırlığının olumsuz sonuçları özellikle bebekler, okul öncesi çocuklar, yaşlılar, engelliler, kronik hastalıkları olanlar, evsizler, mülteciler ve doğal afetlerden etkilenen insanlar olmak üzere tüm yaş gruplarında görülebilir. Yetişkinlerde zayıflık, BKİ’nin 18.5’in altında olması olarak tanımlanmaktadır (39).

Vücut ağırlığı enfeksiyon riski oranı ve hastalığın sonucu ile ilişkilidir. Protein yetersizliğine bağlı düşük vücut ağırlığına sahip hastalarda, bağışıklık bozulmakta ve viral enfeksiyon riski artabilmektedir. Bu etkilerin her ikisi de yaşlanma ile şiddetlenmektedir. İn vivo yapılan bir çalışmada, çok düşük proteinli beslenen farelerde daha şiddetli influenza enfeksiyonu ile birlikte antiviral antikor yanıtları ve spesifik CD8+ T hücreleri seviyesinde azalma görülmüştür (40). Dolayısıyla, düşük vücut ağırlığına sahip hastalarda bozulmuş antiviral yanıtlar, şiddetli COVID-19 riski ile ilişkilendirilebilir.

Yapılan çalışmalarda hem obezitenin hem de düşük vücut ağırlığının yetişkinlerde enfeksiyon riskini U şeklinde artırdığı ve çoğu bireyde sağlıklı vücut ağırlığında olmanın en düşük enfeksiyon riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (41-43). Ayrıca, yetersiz beslenme, hijyenik durum ve altta yatan veya eşlik eden hastalıklar vücut ağırlığının enfeksiyon riski üzerindeki etkisinin doğru değerlendirmesini zorlaştırabilir (7).

Prospektif bir kohort çalışmasında, 12 yıllık bir süre boyunca BKİ ile enfeksiyon ve hastaneye yatış arasındaki ilişki araştırılmıştır. Danimarkalı 75.001 kadını kapsayan bu çalışmada, genel enfeksiyon, solunumu yolu ve cilt enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatış ve BKİ arasında U şeklinde bir ilişki gözlemlenmiştir. Dolayısıyla düşük vücut ağırlığına sahip ve obez kadınların enfeksiyonlara daha yatkın olduğu düşünülmüştür (41).

Düşük vücut ağırlığı ve yetersiz beslenme, yaşlı popülasyonda diğer yetişkin gruplarına göre daha yaygındır (44). Yaşlılarda düşük vücut ağırlığı ve yetersiz beslenme kas fonksiyonunda bozulma ve bilişsel fonksiyonda azalmanın yanı sıra bağışıklık fonksiyonunun da zayıflamasına neden olmaktadır. Ayrıca yaşlılarda düşük vücut ağırlığı, ameliyattan sonra iyileşmenin gecikmesi ve daha uzun hastanede kalış süresi ile de ilişkilidir (45). Bağışıklık sisteminin yaşlanması nedeniyle, genel olarak yaşlı hastalar enfeksiyonlara daha duyarlıdır. Yatarak tedavi gören 75 yaş ve üzerindeki hastalarda hem düşük vücut ağırlığına sahip hem de fazla kilolu hastalarda genel enfeksiyon riskinin arttığı bulunmuştur (42). Huzurevinde yaşayan yaşlılarda yapılan bir meta-analizde düşük vücut ağırlığına sahip hastalarda enfeksiyonla ilişkili mortalite oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (46).

Zayıf bireylerde, obez bireylerde olduğu gibi influenza kaynaklı hastaneye yatış riskinde artış göstermektedir. Meksika’da gözlemsel bir kohort çalışmasında, zayıf yetişkinlerde 5.20 kat daha yüksek influenza enfeksiyonu oranı belirlenmiştir (43).

Düşük BKİ'nin COVID-19'un şiddeti ile ilişkisini değerlendiren sınırlı çalışma vardır. Yapılan bir çalışmada obezitenin yanı sıra düşük vücut ağırlığındaki COVID-19 hastalarının da mekanik ventilasyon ve ölüm açısından daha fazla risk altında olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte düşük vücut ağırlığına sahip hastaların çoğunluğunu (%53.1) 80 yaşın üzerinde çoklu kronik hastalığı olan yaşlı popülasyon oluşturmuştur (47). Benzer bir çalışmada, COVID-19 hastalarında düşük vücut ağırlığı ve obezite, yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (48). Başka bir çalışmada ise BKİ <18,5 kg/m² ve ≥25 kg/m² olan hastalarda akut böbrek hasarı ve YBÜ'nde kalış oranları normal BKİ aralığında olan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (49).

Bağışıklığı Güçlendirmek ve Ağırlık Kontrolü İçin Sağlıklı Beslenme Önerileri

Bir bireyin genel sağlığında ve birçok hastalığın azalmasında beslenme durumunun önemli bir etkisi bulunmaktadır (50). Sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite gibi değiştirilebilir risk faktörleri, inflamasyon ile ilgili durumların kontrol edilebilmesini sağlamaktadır (51). COVID-19 hastalığının bulaşmasını önleyen veya hastalığı tedavi eden herhangi bir besin bulunmamaktadır. Bununla birlikte diğer viral enfeksiyonlarla ilgili önceki çalışmalar, beslenme durumunun hasta sonuçlarında önemli rol oynadığını göstermektedir (52,53). Beslenme, bireylerin bağışıklıkları ile güçlü ilişkisi nedeniyle COVID-19 dahil viral enfeksiyonlarla mücadelede önemli yer tutmaktadır (54). Enerji, protein ve mikrobeyinler yönünden yetersiz beslenme, bağışıklık fonksiyonunda bozulmaya ve enfeksiyona karşı artan duyarlılığa neden olmaktadır. Ayrıca güçlü bir bağışıklık sistemi için vitamin ve minerallerin yeterli düzeyde alınması gerekmektedir (55).

Optimal beslenme, sağlığı geliştirmesinin yanı sıra SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 ile ilişkili risk ve morbiditeyi azaltabilir. Mikro besin öğeleri, hem doğuştan gelen hem de uyarlanabilir bağışıklık fonksiyonuna çeşitli yollarla katkıda bulunmaktadır. A, C, D, E, B6 ve B12 vitaminleri doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin işlevinde görev almaktadır. Çinko ve selenyum bu vitaminler ile birlikte T ve B hücrelerinin farklılaşmasını, çoğalmasını ve işlevini etkileyerek adaptif bağışıklık tepkisini de desteklemektedir. Ayrıca bu besin öğeleri antikör üretimini etkilemekte, hücre aracılı bağışıklığa katkıda bulunmakta ve patojenlerin tanınıp yok edilmesinde rol almaktadır (56).

Dünya genelinde devlet ve sivil toplum kuruluşlarından alınan kılavuzların ve resmi belgelerin incelendiği bir çalışmada genel diyet önerileri belirlenmiştir. Elde edilen belgelerin çoğunda meyve, sebze ve tam tahıllı gıdaların tüketimini teşvik etmektedir. Meyve ve sebzeler, bağışıklık sisteminin önemli modulatorleri olan A, C, D, E ve B vitaminlerinin yanı sıra çinko ve selenyum dahil olmak üzere yüksek miktarda vitamin ve

mineral içermektedir (57). Bunlara ek olarak meyve ve sebzeler, COVID-19 komplikasyonları için önemli risk faktörlerinden olan hipertansiyon, diyabet ve obezitenin kontrolünde rol oynayan antioksidan ve posa açısından da zengindir (58). Tanımlanan kılavuzlarda iyi çalışan bir bağışıklık sistemini sürdürebilmek için özellikle çinko ile A, C ve D vitaminleri gibi mineral ve vitaminlerin önemi vurgulanmıştır. Et, balık, kurubaklagil, süt ürünleri, kuruyemişler, yumurta, meyve ve sebze içeren bir diyetle bu mikro besin öğelerinin yeterli miktarda alımı sağlanabilmektedir (57).

E, C vitaminleri ve beta karoten gibi antioksidanlar, T hücre alt gruplarının sayısını, mitojene lenfosit yanıtını, IL-2 üretimini ve doğal öldürücü hücre aktivitesini artırmaktadır. Ayrıca antioksidanlar plaseboya kıyasla influenza virüsü aşısına artan yanıtla ilişkilendirilmiştir (59). Beta karoten bakımından zengin kaynaklar arasında tatlı patates, havuç ve yeşil yapraklı sebzeler bulunurken, C vitamininin en çok bulunduğu besinler arasında ise limon, portakal, mandalina gibi turunçgiller, kırmızı biber, çilek, böğürtlen, brokoli, mango ve yeşil yapraklı sebzeler bulunmaktadır. Temel E vitamini kaynakları ise bitkisel yağlar (soya fasulyesi, ayçiçeği, mısır, buğday tohumu ve ceviz), fındık gibi yağlı tohumlar, soya, baklagiller, ıspanak ve brokolidir (60).

Güneş ışığı, D vitamininin en önemli kaynağıdır. D vitamini bazı diyet kaynaklarından elde edilebilirken, esas olarak derinin güneş ışınlarına maruz kalmasıyla endojen olarak sentezlenmektedir. Ancak COVID-19 hastalığının yayılmasını kontrol etmek için evde daha çok vakit geçirmemizin bir sonucu olarak güneş ışığına daha az maruz kalmaktayız. Bu durum ciltte daha düşük 7-dehidrokolesterol seviyelerine ve daha az D vitamini üretimine yol açmaktadır (61). Düşük serum D vitamini seviyeleri, epidemik influenza dahil olmak üzere akut solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkilendirilmiştir (62). D vitamini metabolitleri, antimikrobiyal peptidlerin salgılanmasını ve otofaji gibi doğuştan gelen antiviral mekanizmaları desteklemektedir. Ayrıca, D vitamini, proinflamatuvar sitokin üretimini azaltarak sitokin fırtınası riskini hafifletmekte ve solunum yolunu korumaktadır. D vitamininin bu immünomodülasyon rolleri nedeniyle yetersizliğinde bağışıklık fonksiyonları etkilenmektedir (63). D vitamininin COVID-19'un hem erken döneminde hem de sonraki hiperinflamatuvar aşamalarında SARS-CoV-2'ye karşı konakçı tepkilerini olumlu şekilde etkilediği düşünülmektedir (64). Bu nedenle diyetle birlikte daha fazla D vitamini alınması teşvik edilmelidir. Diyetle alınan D vitamini kaynakları arasında yağlı balıklar, sıvı yağlar, karaciğer, et, yumurta ve süt ürünleri bulunmaktadır (65). Ayrıca bu küresel pandemi sırasında D vitamini eksikliği riski daha yüksek olan kişiler, dolaşımdaki 25(OH)D'yi optimal seviyelerde (75-125 nmol/L) korumak için D vitamini takviyesi alabilirler (63).

Fiziksel aktivitenin azaldığı pandemi sürecinde vücut için enerji alımı ve harcamasını dengede tutmaya yardımcı olacak ev içinde

yapılabilecek egzersizlerle fiziksel aktivite düzeyi artırılmaya çalışılmalıdır (66). Sağlıklı beslenme yaklaşımlarında haftada 2-3 kez kurubaklagil ve yeterli sıvı tüketilmesi önerilmektedir (57). Genel olarak beslenmede doymuş yağ, trans yağ, hayvansal kaynaklı protein, tuz ve rafine şeker kısıtlanmalı; zeytinyağı ve balık yağı gibi sağlıklı yağlar tercih edilmelidir (67).

Doymuş yağ asitlerinin fazla alımı düşük dereceli inflamasyona yol açarken tekli ve çoklu doymamış yağ asitlerinin yeterli alımı bağışıklık sistemini olumlu etkilemektedir (67,68). Vücuda alınan toplam yağ, günlük enerji alımının %30'undan; doymuş yağ alımı ise günlük enerji alımının %10'undan fazla olmamalıdır. Diyetle alınan kolesterol içeriği 300 mg'ı geçmemelidir. Kolesterol alımını sınırlandırmak için sakatat, salam, sucuk, sosis, pastırma, kavurma, kuyruk yağı, iç yağ, tam yağlı krema, kremalı pastane ürünlerinin tüketimi sınırlandırılmalıdır (67). Tekli doymamış yağ asidi olan ω -9'un (zeytinyağı, fındık yağı, kanola yağı vb.) diyet enerjisine katkısı %12-15 arasında, çoklu doymamış yağ asitlerinden ω -6'nın (mısırözü, soya, ayçiçek, pamuk yağı vb.) %5-10 arasında ve ω -3'ün ise (balık, balık yağı, ceviz, keten tohumu vb.) %0.6-1.2 arasında olması gerekmektedir (67).

Sonuç

Çağımızın önemli sağlık sorunlarının nedenleri arasında hem obezite hem de aşırı zayıflık yer almaktadır. Her iki durum da bağışıklığın azalmasına neden olarak bulaşıcı hastalıklarda artış riski ile ilişkilendirilmiştir. Obezite, içinde bulunduğumuz pandemi sürecinde doğrudan ve dolaylı olarak COVID-19 hastalığını etkileyen faktörlerden biridir. Obezitenin neden olduğu kronik inflamasyon, sitokin fırtınasına zemin hazırlayarak doğrudan COVID-19 ile enfekte hastaların prognozunu ağırlaştırabilmektedir. Ayrıca obezite hipertansiyon, dislipidemi ve diyabet gibi hastalıkları tetikleyerek dolaylı olarak da COVID-19 hastalığının seyrini olumsuz yönde değiştirebilmektedir. Obezitenin yanı sıra aşırı zayıflık da bağışıklığın azalmasına neden olarak COVID-19 hastalığının şiddetini artırabilmektedir. Yapılan çalışmalar bireylerin düşük ve yüksek BKİ değerlerinin COVID-19 hastalığının ciddiyetini ve prognozunu etkileyebileceğini göstermiştir. Düşük vücut ağırlığındaki ve obez COVID-19 hastalarının, normal vücut ağırlığına sahip olan hastalara göre yoğun bakım ünitesi ihtiyaçları ve mortalite oranlarının daha yüksek olduğu görülmektedir. Sonuç olarak günümüzde COVID-19 pandemi döneminde bireylerin ideal vücut ağırlıklarını korumaları ve sağlıklı beslenmeleri bu hastalıkla mücadelede önemli bir yere sahip olduğu düşünülmektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağışsız.

Yazar Katkıları: Fikir - AS, NEA; Tasarım - AS, NEA; Denetleme - AS, NEA; Literatür Taraması - AS, NEA; Yazıyı Yazan - AS, NEA; Eleştirel İnceleme - AS, NEA.

Çıkar Çatışması: Yazarların herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - AS, NEA; Design - AS, NEA; Supervision - AS, NEA; Literature Search - AS, NEA; Writing - AS, NEA; Critical Reviews - AS, NEA.

Conflict of Interest: The authors do not have any conflicts of interest.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020; 395(10223):497-506. [crossref]
- Cintoni M, Rinninella E, Annetta MG, Mele MC. Nutritional management in hospital setting during SARS-CoV-2 pandemic: a real-life experience. *European Journal of Clinical Nutrition* 2020; 74(5):846-847. [crossref]
- Zabetakis I, Lordan R, Norton C, Tsoupras A. COVID-19: The inflammation link and the role of nutrition in potential mitigation. *Nutrients* 2020; 12(5):1466. [crossref]
- Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2020; 318(5):e736-E741. [crossref]
- Mancuso P. Obesity and respiratory infections: does excess adiposity weigh down host defense?. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics* 2013; 26(4):412-419. [crossref]
- Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F, Buetler T, Clement K, Cunningham K, et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *British Journal of Nutrition* 2011; 106(S3):S1-S78. [crossref]
- Dobner J, Kaser S. Body mass index and the risk of infection-from underweight to obesity. *Clinical Microbiology and Infection* 2018; 24(1):24-28. [crossref]
- Wu D, Lewis ED, Pae M, Meydani SN. Nutritional modulation of immune function: analysis of evidence, mechanisms, and clinical relevance. *Frontiers in Immunology* 2019; 9:3160. [crossref]
- Calder PC. Feeding the immune system. *Proceedings of the Nutrition Society* 2013; 72(3):299-309. [crossref]
- Castelo-Branco C, Soveral I. The immune system and aging: a review. *Gynecological Endocrinology* 2014; 30(1):16-22. [crossref]
- McKechnie JL, Blish CA. The innate immune system: fighting on the front lines or fanning the flames of COVID-19?. *Cell Host & Microbe* 2020; 27(6):863-869. [crossref]
- Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *Journal of Medical Virology* 2020; 92(4):424-432. [crossref]
- Andersen CJ, Murphy KE, Fernandez ML. Impact of obesity and metabolic syndrome on immunity. *Advances in Nutrition* 2016; 7(1):66-75. [crossref]
- Frasca D, Diaz A, Romero M, Blomberg BB. Ageing and obesity similarly impair antibody responses. *Clinical & Experimental Immunology* 2017; 187(1):64-70. [crossref]
- De Rosa V, Procaccini C, La Cava A, Chieffi P, Nicoletti GF, Fontana S, et al. Leptin neutralization interferes with pathogenic T cell autoreactivity in autoimmune encephalomyelitis. *The Journal of Clinical Investigation* 2006; 116(2):447-455. [crossref]
- Pehlivan LT, Gürbüz M. Obezite, COVID-19 pandemisinde risk faktörü müdür?. *Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences* 2020; 5(2):313-322. [crossref]
- O'Shea D, Hogan AE. Dysregulation of natural killer cells in obesity. *Cancers* 2019; 11(4):573. [crossref]
- Huttunen R, Syrjänen J. Obesity and the outcome of infection. *The Lancet Infectious Diseases* 2010; 10(7):442-443. [crossref]
- Morgan OW, Bramley A, Fowlkes A, Freedman DS, Taylor TH, Gargiullo P, et al. Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A (H1N1) disease. *PloS One* 2010; 5(3):e9694. [crossref]
- Honce R, Schultz-Cherry S. Impact of obesity on influenza A virus pathogenesis, immune response, and evolution. *Frontiers in Immunology*. 2019; 10:1071. [crossref]
- Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016; 49:129-133. [crossref]
- Milner JJ, Beck MA. Obesity and influenza infection severity. *Future Virology* 2014; 9(3):223-225. [crossref]
- Diaz E, Rodriguez A, Martin-Loeches I, Lorente L, del Mar Martín M,

- Pozo JC, et al. Impact of obesity in patients infected with 2009 influenza A (H1N1). *Chest* 2011; 139(2):382-386. [crossref]
24. Fezeu L, Julia C, Henegar A, Bitu J, Hu FB, Grobbee DE, et al. Obesity is associated with higher risk of intensive care unit admission and death in influenza A (H1N1) patients: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews* 2011; 12(8):653-659. [crossref]
 25. Hagau N, Slavcovici A, Gongana DN, Oltean S, Dirzu DS, Brezowski ES, et al. Clinical aspects and cytokine response in severe H1N1 influenza A virus infection. *Critical Care* 2010; 14(6):1-10. [crossref]
 26. Green WD, Beck MA. Obesity impairs the adaptive immune response to influenza virus. *Annals of the American Thoracic Society* 2017; 14(Supplement 5):S406-S409. [crossref]
 27. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clinical Infectious Diseases* 2020; 71(15):896-897. [crossref]
 28. Mahase E. Covid-19: most patients require mechanical ventilation in first 24 hours of critical care. *BMJ* 2020; 368, m1201. [crossref]
 29. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity* 2020; 28(7):1195-1199. [crossref]
 30. Zheng KI, Gao F, Wang XB, Sun QF, Pan KH, Wang TY, et al. Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism* 2020; 108:154244. [crossref]
 31. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020; 369:m1966. [crossref]
 32. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019—COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2020; 69(15):458-464. [crossref]
 33. Peng YD, Meng K, Guan HQ, Leng L, Zhu RR, Wang BY, et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2020; 48(6):450-455. [crossref]
 34. Gu T, Mack JA, Salvatore M, Sankar SP, Valley TS, Singh K, et al. COVID-19 outcomes, risk factors and associations by race: a comprehensive analysis using electronic health records data in Michigan Medicine. *medRxiv* 2020. [crossref]
 35. Giannouchos TV, Sussman RA, Mier JM, Poulas K, Farsalinos K. Characteristics and risk factors for COVID-19 diagnosis and adverse outcomes in Mexico: an analysis of 89,756 laboratory-confirmed COVID-19 cases. *European Respiratory Journal* 2020; 57(3):2002144. [crossref]
 36. Popkin BM, Du S, Green WD, Beck MA, Algaith T, Herbst CH, et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obesity Reviews* 2020; 21(11):e13128. [crossref]
 37. Gao F, Zheng KI, Wang XB, Sun QF, Pan KH, Wang TY, et al. Obesity is a risk factor for greater COVID-19 severity. *Diabetes Care* 2020; 43(7):e72-74. [crossref]
 38. Kass DA, Duggal P, Cingolani O. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *Lancet* 2020; 395(10236):1544-1545. [crossref]
 39. Uzogara SG. Underweight, the less discussed type of unhealthy weight and its implications: a review. *American Journal of Food Science and Nutrition Research* 2016; 3(5):126-142.
 40. Taylor AK, Cao W, Vora KP, Cruz JDL, Shieh WJ, Zaki SR, et al. Protein energy malnutrition decreases immunity and increases susceptibility to influenza infection in mice. *The Journal of Infectious Diseases* 2013; 207(3):501-510. [crossref]
 41. Harpsøe MC, Nielsen NM, Friis-Møller N, Andersson M, Wohlfahrt J, Linneberg A, et al. Body mass index and risk of infections among women in the Danish National Birth Cohort. *American Journal of Epidemiology* 2016; 183(11):1008-1017. [crossref]
 42. Dörner TE, Schwarz F, Kranz A, Freidl W, Rieder A, Gisinger C. Body mass index and the risk of infections in institutionalised geriatric patients. *British Journal of Nutrition* 2010; 103(12):1830-1835. [crossref]
 43. Moser JAS, Galindo-Fraga A, Ortiz-Hernández AA, Gu W, Hunsberger S, Galán-Herrera JF, et al. Underweight, overweight, and obesity as independent risk factors for hospitalization in adults and children from influenza and other respiratory viruses. *Influenza and Other Respiratory Viruses* 2019; 13(1):3-9. [crossref]
 44. Kvamme JM, Olsen JA, Florholmen J, Jacobsen BK. Risk of malnutrition and health-related quality of life in community-living elderly men and women: The Tromsø study. *Quality of Life Research* 2011; 20(4):575-582. [crossref]
 45. Chapman IM. Nutritional disorders in the elderly. *Medical Clinics* 2006; 90(5):887-907. [crossref]
 46. Veronese N, Cereda E, Solmi M, Fowler SA, Manzano E, Maggi S, et al. Inverse relationship between body mass index and mortality in older nursing home residents: a meta-analysis of 19,538 elderly subjects. *Obesity Reviews* 2015; 16(11):1001-1015. [crossref]
 47. Kim TS, Roslin M, Wang JJ, Kane J, Hirsch JS, Kim EJ. BMI as a Risk Factor for Clinical Outcomes in Patients Hospitalized with COVID-19 in New York. *Obesity* 2021; 29(2):279-284. [crossref]
 48. Kim SY, Yoo DM, Min C, Wee JH, Kim JH, Choi HG. Analysis of Mortality and Morbidity in COVID-19 Patients with Obesity Using Clinical Epidemiological Data from the Korean Center for Disease Control & Prevention. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020; 17(24):9336. [crossref]
 49. Jayanama K, Srichatrapimuk S, Thammavaranucupt K, Kirdlarp S, Suppadungsuk S, Wongsin T, et al. The association between body mass index and severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A cohort study. *PloS One* 2021; 16(2):e0247023. [crossref]
 50. Tokunaga M, Takahashi T, B Singh R, Rupini D, Toda E, Nakamura T, et al. Diet, nutrients and noncommunicable diseases. *The Open Nutraceuticals Journal* 2012; 5(1):146-159 [crossref]
 51. Tsoupras A, Lordan R, Zabetakis I. Inflammation, not cholesterol, is a cause of chronic disease. *Nutrients* 2018; 10(5):604. [crossref]
 52. Green WD, Karlsson EA, Beck MA. Viral infections and nutrition: influenza virus as a case study. In *Nutrition and Infectious Diseases*. Humana, Cham 2020. pp 133-163. [crossref]
 53. Beck MA, Handy J, Levander OA. Host nutritional status: the neglected virulence factor. *Trends in Microbiology* 2004; 12(9):417-423. [crossref]
 54. Naja F, Hamadeh R. Nutrition amid the COVID-19 pandemic: a multi-level framework for action. *European Journal of Clinical Nutrition* 2020; 74(8):1117-1121. [crossref]
 55. Gleeson M, Nieman DC, Pedersen BK. Exercise, nutrition and immune function. *Journal of sports sciences* 2004; 22(1):115-125. [crossref]
 56. 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. [crossref]
 57. de Faria Coelho-Ravagnani C, Corgosinho FC, Sanches FLFZ, Prado CMM, Laviano A, Mota JF. Dietary recommendations during the COVID-19 pandemic. *Nutrition Reviews* 2020; 79(4):382-393. [crossref]
 58. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)* 2020; 12(7):6049-6057. [crossref]
 59. Chandra RK. Effect of vitamin and trace-element supplementation on immune responses and infection in elderly subjects. *Lancet (London England)* 1992; 340(8828):1124-1127. [crossref]
 60. Muscogiuri G, Barrea L, Savastano S, Colao A. Nutritional recommendations for CoVID-19 quarantine. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2020; 74(6):850-851. [crossref]
 61. Mendes MM, Hart KH, Botelho PB, Lanham-New SA. Vitamin D status in the tropics: Is sunlight exposure the main determinant?. *Nutrition Bulletin* 2018; 43(4):428-434. [crossref]
 62. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of Internal Medicine* 2009; 169(4):384-390. [crossref]
 63. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *Journal of Infection and Public Health* 2020; 13(10):1373-1380. [crossref]
 64. Martineau AR, Forouhi NG. Vitamin D for COVID-19: a case to answer?. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2020; 8(9):735-736. [crossref]
 65. Looman M, Van den Berg C, Geelen A, Samlal RA, Heijlgenberg R, Klein Gunnewiek JM, et al. Supplement use and dietary sources of folate, vitamin D, and n-3 fatty acids during preconception: the GLIMP2 study. *Nutrients* 2018; 10(8):962. [crossref]
 66. Eskici G. Covid-19 pandemisi: Karantina için beslenme önerileri. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi* 2020; 25(Special Issue on COVID 19):124-129. [crossref]
 67. Bakır BO. Sağlıklı erişkinlerde beslenme önerileri ve danışmanlığı. *Klinik Tıp Aile Hekimliği*. 2017; 9(2):48-50. <https://dergipark.org.tr/en/pub/ktah/issue/47179/572586>
 68. Uzdil Z, Saka M. Yağ asitlerinin inflamasyonla ilişkili süreçlere etkisinin değerlendirilmesi. *Beslenme ve Diyet Dergisi* 2020; 48(2):68-74. [crossref]