



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Tıbbi Biyokimya

Yüksek Lisans Tezi

**BÖLGEMİZDE COVID-19 TANISI ALMIŞ HASTALARIN SERUM VİTAMİN D,
VİTAMİN B12, FOLAT VE ZN DÜZEYLERİNİN KONTROL GRUBU İLE GERİ-
DÖNÜK KARŞILAŞTIRILMASI**

Fatma Şeyda TAÇ
ORCID: 0000-0001-7559-9079

Danışman
Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK
ORCID: 0000-0002-6281-8807

Konya – 2023

ÖN SÖZ

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren değerli danışman hocam Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK'e ve bölümümüzün saygı değer hocalarına teşekkürlerimi sunarım.

Maddi ve manevi desteklerini üzerimden hiç eksik etmeyen ve varlıklarıyla hayatıma anlam katan sevgili annem Nilgün TAÇ, babam Ali TAÇ, kardeşim Abdullah TAÇ'a, canım anneannem Fadime DEMİRER'e ve beni her zaman destekleyen arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Fatma Şeyda TAÇ
Haziran 2023

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TEZ ONAY SAYFASI	vi
TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU	vii
BİLİMSEL ETİK BEYANNAMESİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ÖZET	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Koronavirüslerin Yapısı.....	3
2.1.1. Virüs genomu	3
2.1.2. Nükleokapsid (N).....	5
2.1.3. Spike (S) glikoproteini	6
2.1.4. Zar (M) glikoproteini	7
2.1.5. Zarf (E) glikoproteini	7
2.1.6. Hemaglutinin esteraz (HE).....	8
2.1.7. Yapısal ve yapısal olmayan proteinler	8
2.1.8. Koronavirüslerin sınıflandırılması.....	10
2.1.9. Epidemiyolojisi.....	12
2.1.10. Etiyolojisi	14
2.1.11. Dizi analizleri	15
2.2. Hücreye Giriş	16
2.2.1.Hücre reseptörü.....	17
2.2.2. Proteazlar.....	18
2.2.3. Koronavirüslerin lokalizasyonu.....	20
2.2.4. Koronavirüs replikasyonu	21
2.2.5. Patofizyolojisi.....	24
2.3. Konakçı ve Bulaş.....	27
2.4. Genel Semptomlar	28
2.5. Tanı ve Testler	30
2.5.1. Görüntüleme	31
2.6. Güncel Tedaviler ve Aşı Çalışmaları.....	31
2.7. Vitaminler	33
2.7.1. Vitamin D.....	34
2.7.2. Folik asit.....	46

2.7.3. Vitamin B12	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	55
3.1. Araştırma Örnekleme ve Çalışma Protokolü	55
3.2. Dahil etme ve dışlama kriterleri	56
4. BULGULAR	57
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	69
7. KAYNAKLAR.....	71
8. EKLER.....	81



TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi **FATMA ŞEYDA TAÇ**'ın "**Bölgemizde covid-19 tanısı almış hastaların serum vitamin D, vitamin B12, Folat ve Zn düzeylerinin kontrol grubu ile geri-dönük karşılaştırılması**" başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Konya / 20.06.2023

Tez Danışmanı Prof. Dr. Mehmet Gürbilek
Necmettin Erbakan Üniversitesi/ Meram Tıp Fakültesi/Tıbbi
Biyokimya Anabilim Dalı

Jüri Üyesi Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Kılınç
Necmettin Erbakan Üniversitesi/ Meram Tıp Fakültesi/ Tıbbi
Biyokimya Anabilim Dalı

Jüri Üyesi Doç. Dr. Çiğdem Damla Deniz
Sağlık Bilimleri Üniversitesi/ Konya Şehir Hastanesi/ Tıbbi
Biyokimya Anabilim Dalı

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 20/06/2023 tarih ve 15/26 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hasibe VURAL

Enstitü Müdürü

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

Bölgemizde covid-19 tanısı almış hastaların serum vitamin D, vitamin B12, Folat ve Zn düzeylerinin kontrol grubu ile geri-dönük karşılaştırılması başlıklı tez çalışmamın toplam **69** sayfalık kısmına ilişkin, 12.06.2023 tarihinde tez danışmanım tarafından **Turnitin** adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı **%5** olarak belirlenmiştir.

Uygulanan filtrelemeler:

1. Tez kabul sayfası hariç
2. Tez çalışması orijinallik raporu sayfası hariç
3. Bilimsel etik beyannamesi sayfası hariç
4. Önsöz hariç
5. İçindekiler hariç
6. Simgeler ve kısaltmalar hariç
7. Materyal ve metot hariç
8. Kaynaklar hariç
9. Alıntılar dahil
10. 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tez Çalışması Orijinallik Raporu Uygulama Esaslarını inceledim ve tez çalışmamın, bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranının (%30) altında olduğunu ve intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

12.06.2023

Fatma Şeyda TAÇ

Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK

BİLİMSEL ETİK BEYANNAMESİ

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu,planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini, tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez hazırlama kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel kurallara uygun olarak atıf yapıldığını ve bu kaynakların kaynaklar listesine eklendiğini beyan ederim.

20.06.2023

Fatma Şeyda TAÇ

SİMGELER VE KISALTMALAR

KISALTMALAR

ACE2: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2

APN: Aminopeptidaz N

ARDS: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu

CD4+: Yardımcı T Hücreler

CD8+: Sitotoksik T Hücreler

CTD: C Terminal Dimerizasyon Alanı

DBP: D Vitamini Bağlayıcı Protein

DMV: Çift Membranlı Vezikül

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

DPP4: Dipeptidil Peptidaz-4

E: Zarf Glikoproteini

GİS: Gastrointestinal Sistem

HCOV: İnsan koronavirüs

IFN: İnterferon

IU: Uluslararası Birim

kB: Kilobyte

kDa: Kilo Dalton

M: Zar Glikoproteini

MERS: Orta Doğu Solunum Sendromu

N: Nükleokapsid

NF- κ B: Nükleer Faktör Kappa 5

nm: Nanometre

Nsp: Yapısal Olmayan Proteinler

NTD: N terminal RNA bağlama alanı

ORF: Açık Okuma Çerçevesi

KISALTMALAR

WHO: World Health Organization

PRRAR: Furin Bölünme Bölgesi

PTH: Parathormon

RAS: Renin-Anjiyotensin Sistemi

RBD: Reseptör Bağlama Bölgesi

RdRp: RNA'ya Bağlı RNA Polimeraz

RNA: Ribonükleik Asid

RNAP: RNA Polimeraz

RNP: Ribonükleoprotein Kompleksi

RTC: Replikasyon Transkripsiyon Kompleksi

S: Spike Proteini

SARS: Şiddetli Akut Solunum Sendromu

SARS-CoV-2: Yeni koronavirüs

sgRNA: Subgenomik RNA

TMPRSS: Transmembran Serin Proteaz

TNF- α : Tümör Nekroz Faktörü Alfa

TLR: Toll Benzeri Reseptör

UVB: Ultraviyole B

ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları

TABLolar LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 1. Gruplara göre cinsiyet değişkeninin karşılaştırılması	57
Tablo 2. Gruplara göre nicel parametrelerin karşılaştırılması	58
Tablo 3. Covid-19 durumu için vitamin parametrelerine ait ROC analizi sonuçları.....	60



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 1. SARS-CoV-2 Virion ve proteinleri	5
Şekil 2. Sars-CoV-2 replikasyon döngüsü.....	23
Şekil 3. Grupların yaş ortalamaları	57
Şekil 4. Vitamin D parametrelere ait kutu grafiği	58
Şekil 5. Folat parametrelere ait kutu grafiği	59
Şekil 6. Vitamin B12 parametrelere ait kutu grafiği.....	60
Şekil 7. ROC eğrisi.....	61



ÖZET

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Tıbbi Biyokimya
Yüksek Lisans Tezi

BÖLGEMİZDE COVID-19 TANISI ALMIŞ HASTALARIN SERUM VİTAMİN D, VİTAMİN B12, FOLAT VE ZN DÜZEYLERİNİN KONTROL GRUBU İLE GERİ-DÖNÜK KARŞILAŞTIRILMASI

Fatma Şeyda TAÇ

Konya-2023

Çalışmamız, Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Covid-19 tanısı almış hastaların serum vitamin D, vitamin B12 ve folat değerlerinin, sağlıklı kontrol grubuyla retrospektif olarak karşılaştırılarak Covid-19 tedavisinde vitaminlerin öneminin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmamız Covid-19 salgını boyunca 2020 ile 2021 tarihleri arasında Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesine gelen covid-19 tanısı almış kişiler arasından rastgele seçilmiş 30 kişi ve hastaneye rutin kontroller için gelen sağlıklı kişiler arasından rastgele seçilen 30 kişiden oluşan kontrol grubu olmak üzere toplamda 60 kişinin Biyokimya Laboratuvarında analiz edilen vitamin düzeyleri ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar 18 ile 65 yaş aralığında olanlardan seçilmiş. İki grubun serum vitamin D, vitamin B12 ve folat düzeyleri retrospektif olarak karşılaştırıldı. Hastaların laboratuvar değerleri, klinik özellikleri ile yaş ve cinsiyet gibi demografik verilerine hastane elektronik veri tabanından ulaşılmış. Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Laboratuvar parametrelerinin prediktif değerlerinin belirlenmesinde ROC analizi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Gruplara göre cinsiyetin karşılaştırılmasında Yates düzeltmesi kullanıldı. İkili gruplara göre normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama \pm s. sapma ve ortanca (minimum – maksimum) şeklinde kategorik değişkenler frekans yüzde olarak sunuldu. Önem düzeyi $p < 0,050$ olarak alındı. Çalıştığımız Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesinde çinko parametresi çalışılmadığı için veriler elde edilememiş ve tez kapsamına alınmamıştır.

Çalışma grubumuzun genel cinsiyet dağılımını %55'ini erkekler ve %45'ini kadınlar oluşturmaktadır. Covid-19 grubunun yaş ortalaması $54,17 \pm 8,27$ iken kontrol grubunun yaş ortalaması $42,37 \pm 14,08$ olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızın sonuçları covid-19 grubunun D vitamini ortancasını 11,12 (4,20 - 51,18) mg/mL folik asit ortancasını 9,89 (3,87 - 24,00) ng/mL ve vitamin B12 ortancasını 392,50 (141,00 - 2000,00) pg/mL olarak bulunmuş. Gruplar arasında farkta sadece D vitamini düzeyleri anlamlı çıkmıştır ($p < 0,001$). Folat ve Vitamin B12 değerlerine ait anlamlı bir değeri elde edilememiştir ($p > 0,050$). Laboratuvar parametrelerinin ROC analiz sonuçları Vitamin D için AUC değeri 0,738 olarak elde edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,002$). Folat ve Vitamin B12 değerlerine ait anlamlı bir ACU değeri elde edilememiştir ($p > 0,050$).

Serum vitamin D düzeyleri covid-19'lu hastalarda referans değerlerinin çok altında tespit edildi. Koronavirüs ile enfekte olan hastaların vitamin parametrelerine mutlaka değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: B12 vitamini, Covid-19, D vitamini, Folik asit

ABSTRACT

Necmettin Erbakan University, Graduate School of Health Sciences
Medical Biochemistry Department
Medical Biochemistry
Master Thesis

RETROSPECTIVE COMPARISON OF SERUM VITAMIN D, VITAMIN B12, FOLATE AND ZN LEVELS OF PATIENTS DIAGNOSED WITH COVID-19 WITH THE CONTROL GROUP IN OUR REGION

Fatma Şeyda TAÇ

KONYA-2023

Our study aimed to research the importance of vitamins in the treatment of COVID-19 by comparing retrospectively serum vitamin D, vitamin B12 and folate values of the patients who have diagnosed as COVID-19 with the health control group in Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi.

This study was conducted by a group of 60 people who were divided into two groups: 30 randomly selected people with a diagnosis of COVID-19 who came to Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi between 2020 and 2021 during the COVID-19 epidemic, and a control group consisting of 30 randomly selected healthy people who came to the hospital for routine controls. The Biochemistry Laboratory's analysis of the vitamin levels was used to carry out the experiment. All of the participants were aged between 18 and 65. Serum vitamin D, vitamin B12, and folate levels of the two groups were compared retrospectively. The patient's laboratory values, clinical characteristics, and demographic data such as age and gender were obtained from the hospital's electronic database. Data were analyzed with IBM SPSS V23. ROC analysis was used to determine the predictive values of laboratory parameters. Conformity to the normal distribution was evaluated using the Shapiro-Wilk test. Yates correction was used to compare gender by groups. The Mann-Whitney U test was used to compare the data that were not normally distributed according to the paired groups. Analysis results mean \pm s for quantitative data. Categorical variables such as deviation and median (minimum – maximum) were presented as frequency percentages. Significance level was taken as $p < 0.050$. Since the zinc kit in Karaman Eğitim Araştırma Hastanesi did not work, the data weren't received and did not include the study.

The general gender distribution of our study group consists of 55% men and 45% women. While the mean age of the Covid-19 group was $54,17 \pm 8,27$, the mean age of the control group was calculated as 42.37 ± 14.08 . The results of our study determined the vitamin D median of the covid-19 group to be 11.12 (4.20-51.18) mg/ ml. folic acid median 9.89 (3.87 to 24.00) ng/ mL and vitamin B12 median was found to be 392.50 (141.00-2000.00) pg/ mL. Only vitamin D levels were significant in the difference between the groups ($p=0.001$). Only vitamin D levels were significant in the difference between the groups. A significant value for Folate and Vitamin B12 values could not be obtained ($p > 0.050$). ROC analysis results of laboratory parameters were found to have an AUC value of 0.738 for Vitamin D, which was statistically significant ($p=0.002$). A significant ACU value for Folate and Vitamin B12 values could not be obtained ($p > 0.050$). ROC analysis results of laboratory parameters were found to have an AUC value of 0.738 for Vitamin D, which was statistically significant ($p=0.002$). A significant ACU value for Folate and Vitamin B12 values could not be obtained ($p > 0.050$).

Serum vitamin D levels were determined well below the reference values in patients with covid-19. Vitamin parameters of patients infected with coronavirus should be evaluated.

Keywords: Covid-19, Folic acid, Vitamin b12, Vitamin d,

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aralık 2019’da Çin’in Hubei eyaletinin başkenti Wuhan’da ortaya çıkan yeni koronavirüs salgını kısa sürede tüm dünyaya yayılmıştır (Tatar ve Adar, 2020). SARS-CoV-2 salgını şimdiye kadar meydana gelen en büyük koronavirüs salgınıdır (Kirtipal ve ark., 2020). SARS-CoV-2 salgını dünya çapında güncel olarak 767 milyondan fazla onaylanmış vaka ve 6,9 milyondan fazla can almıştır (World Health Organization, 2023). Ülkemizde ilk COVID-19 vakası 10 Mart 2020’de görülmüş (Hasöksüz ve ark., 2020).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Genel Direktörü Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesu 2020 yılının mart ayında, 2019 koronavirüs salgınına pandemi olarak ilan etmiş (Ruiz-Medina ve ark., 2022) Aralık 2019’da bir dizi pnömoni vakasına neden olan bu yeni koronavirüsün genom dizisi saptanarak Küresel İnfluenza Verilerini Paylaşma Girişimi (Global Initiative on Sharing All Influenza Data-GISAID) tarafından hazırlanan viral sekans veri tabanında paylaşılmış ve 12 Ocak 2020’de WHO (DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü) tarafından ‘2019 yeni koronavirüsü’ (2019-nCoV) olarak adlandırılmıştır (Tanrıverdi ve ark., 2020). 11 Şubat 2020’de DSÖ resmi olarak hastalığı ‘koronavirüs hastalığı 2019’ (COVID-19) olarak adlandırırken aynı tarihte uluslararası komitenin koronavirüs çalışma grubu (CSG) yeni koronavirüsün ‘SARS-CoV-2’ olarak adlandırmıştır (Guo ve ark., 2020).

Koronavirüsler ÜSYE’ye (üst solunum yolu enfeksiyonu) sebep olan sık görülen zoonotik patojenlerdir (Tanrıverdi ve ark., 2020). Virüsün kuluçka süresinin ortalama 6,4 gün olup en yaygın klinik semptomlar yüksek ateş, kuru öksürük, yorgunluk, balgam, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, miyalji ve artraljidir. Hastaların yaklaşık %80’inde hafif semptomlar görülürken, %20’sinde ciddi hastalık görülür (Buruk ve Ozlu, 2020).

Vitaminlerin immün sistem üzerindeki etkileri birçok çalışmada ortaya konulmuştur. SARS-CoV-2 salgınının kısa sürede tüm dünyaya yayılması enfeksiyonun tedavisinde kullanılacak ilaçların ve aşuların yanı sıra vitamin ve mineraller gibi çeşitli mikro besin öğelerinin de tedavideki rollerinin araştırılmasını hızlandırmıştır. Sonuçlar, bazı mikro ve makro besin öğelerinin COVID-19 insidansı, hastanede yatış süresi ve ölüm oranlarını etkilediğini göstermiştir. Bizde bu çalışmamızda vitamin D, vitamin B12 ve folat parametrelerinin hastalığa yakalananlar ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirilmesini amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koronavirüslerin Yapısı

Coronaviridea ailesine mensup tüm virüslerin, konakçı hücreden meydana gelmiş lipid zarfı tabakaları ile segmentsiz pozitif sarmallı RNA genomları (+ssRNA) vardır (Chen ve ark., 2020; Nal ve ark., 2005). Çoklu gen ürünlerini ifade eden bir dizi iç içe geçmiş sub-genomik RNA viral genom tarafından kodlanır (Nal ve ark., 2005).

SARS-CoV-2, matriks proteinlerinden oluşmaktadır. Bu proteinler bir kapsid içerisinde bir nükleoprotein ile bağlı halde bulunurlar. Koronavirüslerde önemli yapısal proteinler için S, E, M ve N³ genleri bulunur ve bunlar 5'-3' sırası ile meydana gelir (Mousavizadeh ve Ghasemi, 2021).

Virionlar; nükleokapsid proteini (N), zar glikoproteini (M), spike glikoproteini (S) ve küçük zarf proteini (E) olmak üzere dört majör yapısal proteinden oluşur (Vijgen ve ark., 2005). Pozitif iplikli, tek sarmallı RNA genomu (+ssRNA) N tarafından kapsidlenirken; M ve E montaj işlemi sırasında viral partiküle dahil edilmesini sağlar. S trimerleri, konakçıdan türetilen viral zarftan çıkıntı yapar ve hücrel giriş reseptörleri için özgülük sağlar (V'kovski ve ark., 2021). Bu dört yapısal proteinin görevi RNA'yı korumak ve virüsün dış yapısını meydana getirmektir (Tanrıverdi ve ark., 2020).

Viron yüzeyi elektron mikroskopunda; trimerik, S glikoprotein tarafından oluşturulan kulüp benzeri çıkıntılarla çevrelenmiş olarak görünür (Meng ve ark., 2020). Bu yüzeyin kulüp benzeri, armut biçimli veya taç yaprak şeklinde yüzey sivri uçları ya da peplomerleri de olabilir (Masters, 2006). 1968'de elektron mikroskobu altında sivri çıkıntıları gören araştırmacılar, bu virüs grubunu tanımlamak için Latince'de "corona" yani 'taçlı virüs' anlamına gelen 'koronavirüs' terimini kullanmayı önermiştir (Tanrıverdi ve ark., 2020; Gürlevik, 2020). Bu taç benzeri uzantılar distal ekstremiteden yaklaşık 10 nm genişliğe kadar kabarık olan ince bir tabana sahip, virion yüzeyinden yaklaşık ~17–20 nm uzanarak çıkıntı meydana getirir (Masters, 2006).

2.1.1. Virüs genomu

Koronavirüsler; segmentsiz, zarflı, tek sarmallı ve pozitif polariteli RNA virüsleridir. RNA genomları ~26.000 ila 32.000 arasında baz ihtiva eder. Genom boyutu 26-32 kb kadardır (Öztaş ve İşsever, 2020; Ünal, 2020; Heinz ve Stiasny, 2020). RNA genomu 60-140 nm çaplarındadır. Ancak daha eski kaynaklar da nadirde olsa koronavirüslerin 50 nm'ye kadar

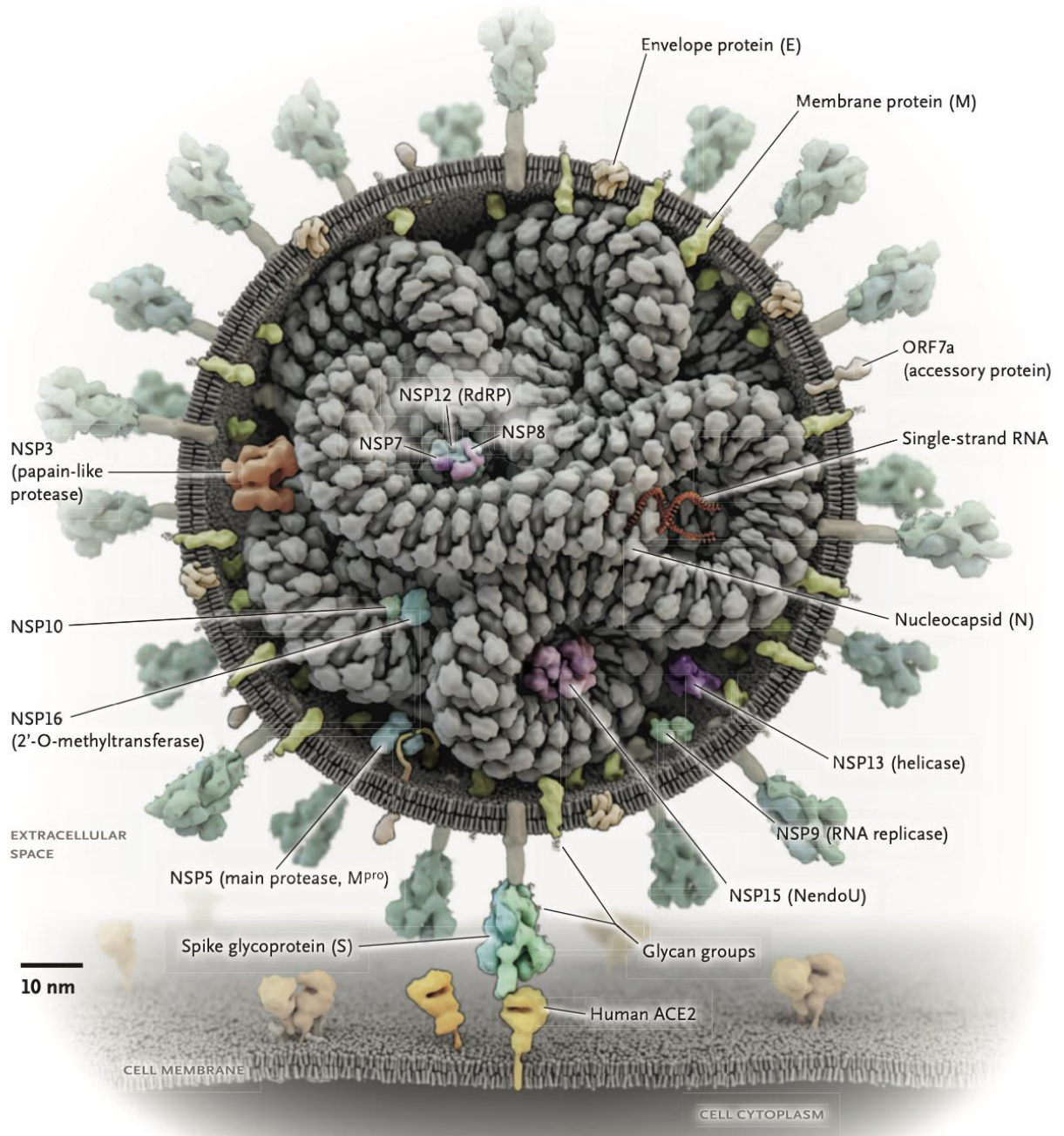
küçük veya 200 nm'ye kadar inanılmaz büyük boyutlarda olabileceği rapor edilmiştir (Masters, 2006). Aynı zamanda koronavirüs genomları arasında en büyüğü SARS-CoV-2 genomudur (Kirtipal ve ark., 2020).

En küçük virüs genomu olan arterivirüs 12.7 kb iken bütün RNA virüslerinin içinde en büyük genoma sahip virüs genomu 26.4–31,7 kb'dir (Ziebuhr ve ark., 2000; Mousavizadeh ve Ghasemi, 2021). SARS-CoV-2 RNA'sı, en küçük RNA virüs genomunun yaklaşık iki buçuk katı kadardır. Bu iki virüs ailesinin viryon boyutundaki ve yapısındaki bu önemli farklılıklar, yapısal proteinleri arasındaki farklılıklardan kaynaklanır (Ziebuhr ve ark., 2000).

Koronavirüs genomu, çoklu gen ürünlerini ifade eden bir dizi iç içe geçmiş subgenomik RNA'yı (sgRNA) kodlar (Öztañ ve İşsever, 2020). SARS-CoV-2'nin RNA içeren küresel ya da pleomorfik zarflı parçacıklardan oluştuğu bilinmektedir (Mousavizadeh ve Ghasemi, 2021). SARS-CoV-2, RNA genomu, 9860 amino asidi kodlayan 29891 ila 29903 arasında nükleotitten oluşan genomik uzunluğa sahip olup (Öztañ ve İşsever, 2020; Chan ve ark., 2020), G+S (toplam guanin ve sitozin) oranları %32-43 arasında değişkenlik göstermektedir (Mousavizadeh ve Ghasemi, 2021). Genomların çok sayıda nükleotid içermesi ise rekombinasyon sıklığı nedeni ile çok hızlı değişim geçirebileceği anlamına gelmektedir (Kirtipal ve ark., 2020).

Koronavirüslerin çekirdeği lekeli ve yoğundur, merkezi belirsiz bir madde gibi görünür, bu durum virona delikli görünümü kazandırır. Negatif sarmallı RNA virüsleri simetrik nükleokapsid bulundururken; neredeyse tüm pozitif sarmallı hayvan RNA virüsleri ikosahedral ribonükleoprotein kapsidleri bulundurur. Koronavirüslerin ise sarmal nükleokapsidlere sahip olduğu bilinmektedir (Masters, 2006).

RNA virüslerinin replikasyonları esnasında meydana gelen mutasyonlar, DNA virüslerine göre daha yüksektir. Bu durum, RNA virüs genomu uzunluklarının 12 kb'den kısa olmasıyla ilişkilidir. Ancak koronavirüs genomu bilinen tüm RNA virüslerinden farklı olarak genomu 30 kb kadar ya da daha uzun olabilir. Bu kadar büyük bir koronavirüs genomunun idamesi, birkaç RNA işleme enzimi (nsp14'ün 3'-5' eksoribonükleazı gibi) bulunduran koronavirüs RTC'sinin (replikasyon-transkripsiyon kompleksi) birtakım özellikleri ile ilişkilendirilebilir (Chen ve ark., 2020) (Şekil 1).



Şekil 1. SARS-CoV-2 Virion ve proteinleri (Parks ve Smith, 2020)

2.1.2. Nükleokapsid (N)

Nükleokapsid proteini, SARS-CoV-2 patojeninin RNA genomuna bağlı halde bulunan majör bir antijendir (Chang ve ark., 2006). Nükleokapsidler bir araya gelerek RNA'yı sarmalar. N proteini genom yapısını şekillendirerek ve viral genomu koruruyarak RNA'nın kararlı yapısını korumasını sağlar (Tanrıverdi ve ark., 2020). Nükleokapsid proteininin birincil görevi viral RNA genomuna bağlanmak ve bunları uzun sarmal bir nükleokapsid yapısı veya ribonükleoprotein (RNP) kompleksi halinde paketlemektir (Chang ve ark., 2006; Kang ve ark., 2020).

Koronavirüs nükleokapsidlerinin önemli ölçüde korunmuş üç önemli bölgesi bulunur. Bunlar: bir N-terminal RNA-bağlama alanı (NTD), bir C-terminali dimerizasyon alanı (CTD) ve özünde düzensiz olan bir merkezi Ser/Arg'dan (SR) zengin bağlayıcılar bölgesidir (Kang ve ark., 2020). NTD ve CTD esnek bağlarla çevrelenmiş olup birbiri ile etkileşimi bulunmaz. Bu esnek bağlanma aslında düzensizdir ve diğer protein, protein-RNA çiftleriyle potansiyel etkileşim alanlarını temsil eder.

Nükleokapsid proteini SARS-CoV-2'nin viral yaşam döngüsünde başka önemli görevler üstlenmektedir (Chang ve ark., 2006). Koronavirüs N proteini viral RNA'nın transkripsiyon ve replikasyon basamakları için elzem, çok fonksiyonel bir RNA bağlayıcıdır (Kang ve ark., 2020). Nükleokapsid (N) proteini nsp3 proteinine bağlanıp, kapsüllenmiş genomu virionlara paketleyerek genomun RTC'ye (replikasyon-transkripsiyon kompleksi) bağlanmasına yardımcı olur (Chen ve ark., 2020). Viral RNA genomunun paketlenmesi esnasında sarmal ribonükleoproteinlerin meydana gelmesinde, replikasyon ve transkripsiyonda viral RNA'nın sentezlenmesinin ve enfekte olan hücrenin metabolizmasının modülasyonunda önemli rol oynar (Kang ve ark., 2020).

Nükleokapsid bir interferon (IFN) antagonistidir. Aynı zamanda viral replikasyon için yararlı olan, RNA interferansının viral kodlanmış baskılayıcısıdır (Chen ve ark., 2020). Ayrıca N proteini enfeksiyon esnasında yüksek oranda immünojenik ve bol miktarda eksprese edilir. SARS-CoV ve SARS-CoV-2'ye karşı koruyucu bağışıklık tepkilerini uyarır (Kang ve ark., 2020).

2.1.3. Spike (S) glikoproteini

Viral zarfın temel üç protein bileşeni vardır. Bunlar arasında en dikkat çeken protein, reseptör bağlanması ve viral-konak hücre membran füzyonuna aracılık eden S proteindir (Masters, 2006). SARS-CoV ve MERS-CoV için S proteininin konak hücre-reseptör etkileşimi, konak kısıtlamasının önemli bir belirleyicisidir (Li ve ark., 2003). S glikoproteini hücreye girerken insanlarda daha çok anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörüne bağlanır (Ünal, 2020). Ayrıca S glikoproteininin hücreye girişinin hazırlanmasında transmembran serin proteaz-2 (TMPRSS2) hücresel veya endozomal membranda viral alımını ve füzyonunu düzenler (V'kovski ve ark., 2021; Tanrıverdi ve ark., 2020).

S proteininin ~150 kDa molekül ağırlığındadır (Ünal, 2020). Ayrıca koronavirüslerin ayırt edici yüzey sivri uçlarını meydana getirmek üzere trimerler şeklinde bir araya gelen çok

büyük bir N-exo, C-endo transmembran proteindir. S proteini parçalanmış amino-terminal sinyal peptidi yoluyla endoplazmik retikuluma (ER) yerleşir (Masters, 2006).

Çoğu koronavirüs türünde S proteini neredeyse birbirine eşit büyüklükte olan S1 ve S2 polipeptidlerine bölünür. Bu bölünme tripsin benzeri bir konakçı proteaz tarafından gerçekleşir. S1 bölgesi koronavirüs grupları ve bölümleri içinde en çok farklılık gösteren bölgedir. Bir koronavirüs türünün suşları ve izolatları arasında bile S1 dizisi önemli oranda farklılık içerebilir. Buna karşın, ektodomainin S2 bölümü ile transmembran alanının başlangıcının dahil olduğu bir bölümde, tüm koronavirüs grupları arasında, molekülde en çok korunmuş olan alandır (Masters, 2006).

Spike glikoproteini, S1 ve S2 olmak üzere iki alt birimlerinden meydana gelir. S1 alt birimi bir sinyal peptidi, bir N-terminal alanı (NTD) ve hücre tropizminde anahtar rol alan (Guo ve ark., 2020) bir reseptör bağlama alanı (RBD) içerirken; S2 alt birimi korunmuş füzyon peptidi (FP) ve virüs-hücre membran füzyonuna aracılık eden ardı sıra iki bölge: heptad tekrarı (HR) 1 ve 2 (Guo ve ark., 2020), transmembran alanı (TM) ve sitoplazmik alanı (CP) içerir (Chan ve ark., 2020). Virüsün yüzeyinde bulunan S glikoproteini konak hücreleri enfekte etmede kilit rol alan bir proteazdır (Ünal, 2020). Yeni koronavirüsün S2 alt biriminin büyük oranda korunmuştur. Yarasa SARS benzeri SL-CoV ZXC21 ve SL-CoV-ZC45 ile insan SARS-CoV virüsünün S2 alt birimleri %99 özdeşlik paylaşmaktadır (Chan ve ark., 2020).

2.1.4. Zar (M) glikoproteini

SARS-CoV'un M proteini 221 aminoasitlik bir proteindir; bir potansiyel N-glikosilasyon bölgesi ile üç potansiyel O-glikosilasyon bölgesi bulunur (Nal ve ark., 2005).

M proteininin virionları şekillendiren 3 transmembran proteini vardır (Tanrıverdi ve ark., 2020). Koronavirüslerin en çok bulunan yapısal proteini olan zar glikoproteini (M) zarfa gömülü halde bulunur ve viral zarfı destekleyerek virion zarfına şeklini verir (Meng ve ark., 2020), 19). Membran eğriliğini destekler ve nükleokapside bağlanır (Chen ve ark., 2020). Tüm yapısal proteinlerde olduğu gibi görevi koronavirüs dış yapısını oluşturmak ve RNA'yı korumaktır (Tanrıverdi ve ark., 2020).

2.1.5. Zarf (E) glikoproteini

Uca doğru kalınlaşan zarf şeklinde glikoprotein yapılarına sahiptir (Mousavizadeh ve Ghasemi, 2021). Küçük bir transmembran proteini olan zarf (E) proteini az miktarda bulunur.

Potansiyel N-glikosilasyon bölgeleri olmayan küçük 76 aminoasitlik bir proteindir (Nal ve ark., 2005). Viral zarf proteini, viriyonun birleşmesi (assembly) ve enfeksiyonun başlaması için gereklidir (Tanrıverdi ve ark., 2020). Zarf proteini, virüsün toplanması ve salıverilmesinde rol oynarken viral patogeneizde de yer alır (Chen ve ark., 2020).

2.1.6. Hemaglutinin esteraz (HE)

Bazı koronavirüsler ana sivri uçları altında çalı görünümlü 5-10nm uzunluğunda bir başka çıkıntısı bulunur. Diğerlerine göre nispeten daha kısa olan bu yapılara hemaglutinin-esteraz (HE) proteini denilmektedir (Mousavizadeh ve Ghasemi, 2021) (Masters, 2006). HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 gibi betakoronavirüslerden bazısı bu dimerik HE proteinlerini içerir (Meng ve ark., 2020). Bunlar; insan koronavirüsü OC43 (HCoV-OC43), sığır koronavirusu (BcoV), domuzlarda görülen (PHEV) ve köpeklerde görülen iki çeşidi, solunum koronavirüsü (CRCV), fare hepatit virüsü (MHV), sıçan sialodakriyoadenit virüsü (SDAV) ve at koronavirüsüdür. (ECOV) (Vijgen ve ark., 2005). Çeşitli şekilde konumlanmış gen dizelerine sahip olsalar da, viral genomda S protein içerisinde eşsiz bir N-terminal ucu ve farklı ayırt edici özellikler bulundurur (Mousavizadeh ve Ghasemi, 2021).

S proteini gibi HE proteini de büyük ektodomain ve kısa endodomaine sahip tip1 transmembran proteindir (Meng ve ark., 2020). Zarf üzerinde yer alan HE proteini, bazı koronavirüs türlerinde, virüsün sialik asit içeren reseptörlere bağlanmasına yardım eder (Tanrıverdi ve ark., 2020).

2.1.7. Yapısal ve yapısal olmayan proteinler

Koronavirus genomları polisistronik pozitif-damarlı RNA'lardır (Van Boheemen ve ark., 2012). Diğer tüm β CoV'lerde olduğu gibi SARS-CoV-2 genomu iki yan çevrilmemiş bölgesi (UTR) ve bir poliproteini kodlayan tek bir uzun açık okuma çerçevesi vardır. Betakoronavirüs genomu sırasıyla 5'-çevrilmemiş bölge (5'-UTR), replikasyon için yapısal olmayan proteinleri (nsp) kodlayan açık okuma çerçevesi (ORF) 1a/b, spike, zarf, zar ve nükleokapsid yapısal proteinleri, aksesuar protein genomları ve 3'-çevrilmemiş bölgeyi (3'-UTR) içerir (Chan ve ark., 2020). 3'-5' eksoribonükleaz, tüm RNA virüsleri arasında CoV'lere özgüdür (Chen ve ark., 2020) ve RTC'nin düzeltme-okuma işlevini sağladığı varsayılmaktadır (Chen ve ark., 2020).

Koronavirüslerin, 3 protein grubunu kodlayan farklı fonksiyonlara sahip 3 set ORF (açık okuma çerçevesi) içeren oldukça büyük, segmentlere ayrılmamış pozitif sarmallı RNA

genomları vardır. Birinci protein grubu; 16 tane yapısal olmayan viral RNA polimerazı (RNAP), proteazları ve virüs replikasyonunda yer alan diğer virüse özgü enzimleri içeren proteinleri bulundurur (bunlar: nsp1 ila nsp16 arasında yer alır) (Heinz ve Stiasny, 2020). Koronavirüslerin replikasyonları sırasında çoğu nsp'nin özel rolleri belirlenebilmiştir. Fakat bazılarının işlevleri henüz tanımlanamamıştır (Chen ve ark., 2020). İkinci protein grubu; virüsün temel yapı taşlarını oluşturan yapısal proteinler: S, E, M ve N ile bazı koronavirüslerde bulunan ek yapısal bileşen olan HE proteinini içerir. Üçüncü grup protein ise virüsün replikasyon döngüsü için gerekli olmayan fakat enfekte hücrelerde üretilen proteinleri kodlayan çeşitli sayılarda açık okuma çerçeveleridir (Heinz ve Stiasny, 2020).

Tipik bir koronavirüs genomu ile onun alt genomlarının (sgRNA) en az altı ORF'si bulunur (Chen ve ark., 2020). Bunların 5' proksimal ucunun üçte ikisi büyük replikaz açık okuma çerçeveleri olan ORF1a ve ORF1b tarafından oluşturulur (Chen ve ark., 2020). Bu ORF'ler daha sonra, tüm koronavirüsler için 16 yapısal olmayan proteinlere (nsps) bölünen poliproteinleri kodlar (yalnızca nsp1 bulunudurmayan *Gammacoronavirus* hariç). ORF1a ve ORF1b arasında, ppl1a ve ppl1b polipeptidlerinin üretilmesine neden olan -1 ribozomal çerçeve kayması (frameshift) mutasyonunu vardır (Van Boheemen ve ark., 2012; Chen ve ark., 2020). Bu polipeptitler 16 nsp'ye kodlanır. Kodlama işlemi viral olarak kodlanmış kimotripsin benzeri proteaz (3CL pro) ya da ana proteaz (M pro) ile bir veya iki papain benzeri proteazlarca gerçekleşir. Tüm yapısal ve yardımcı proteinler, koronavirüslerin sgRNA'larından çevrilir. Ayrıca bazı özel yapısal ve yardımcı proteinler (3a/b, 4a/b proteinleri gibi), HE proteinini kodlar (Chen ve ark., 2020).

Hem genom replikasyonu hem de alt genomik RNA'ların genomun 3' ucuna doğru ifadesi için, ters transkripsiyon ve negatif zincirli mRNA, ara maddelerinin üretimini gerekir. Geç genlerin (late genes) amplifikasyonunu ve ekspresyonunu daha da karmaşık hale getiren şey, her bir yapısal veya aksesuar genin başlangıcında yer alan transkripsiyon düzenleyici sekansların (TRS'ler) varlığıdır. Bu TRS'ler, zayıf afiniteli oligonükleotid kümelerinden oluşur (Wong ve Saier, 2021); açık okuma çerçeveleri (ORF'ler) arasında yer alan transkripsiyon düzenleyici dizilerde, lider RNA'nın transkripsiyonunun sonlanması ve ardından sentezi gerçekleşir (Chen ve ark., 2020).

Koronavirüslerin genom dizisi sıralaması; bütün genom düzeylerinde %54, farklı koronavirüslerin yapısal olmayan proteinleri (nsp) kodlama bölgelerinde %58 ve yapısal protein (S, E, M ve N³) kodlama bölgesinde %43 oranında sekans homolojisine sahiptir. Bu

durum yapısal olmayan proteinlerin daha çok korunduğunu ve yapısal proteinlerin yeni konakçılar ile adaptasyon durumunun değişkenlik gösterdiği anlamına gelir (Chen ve ark., 2020). ORF'ler yapısal proteinler arasında dağınık halde bulunur. Aksesuar genler (ORF'ler) yakın homolojik sekans yüzdesi yüksek olan koronavirüsler arasında bile sayı ve sıra bakımından farklılık gösterebilir. Bu aksesuar genler virüs-konak etkileşiminin düzenlenmesine, virüsün replikasyon ve iletimi için en uygun koşulları sağlamasına yardımcı olarak doğuştan gelen anti-viral konak tepkilerini önler (Heinz ve Stiasny, 2020). Koronavirüsler üzerinde yapılan araştırmalar yapısal ve yapısal olmayan proteinlerin fonksiyonlarının bir kısmını açıklasa da bazı protein türleri hala tanımlanamamıştır (Tanrıverdi ve ark., 2020).

2.1.8. Koronavirüslerin sınıflandırılması

Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV) koronavirüsleri; *Riboviria* alemi, *Nidovirales* takımı, *Coronaviridae* familyası, *Coronavirinae* alt familyası altında sınıflandırmıştır. Latince "nido" yuva anlamına gelmektedir (İnal ve ark., 2020). Bu aile kırk altı virüs türü ile iki alt aileyi içermektedir. Serolojik ve genomik kanıtlara göre *Coronavirinae* alt familyası dörde ayrılır: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* ve *Deltacoronavirus* (Meng ve ark., 2020; Ünal ve Yardımcı, 2021).

Evrimsel analizler α -CoV (*alphacoronavirus*) ve β -CoV'lerin (*betacoronavirus*) yarasa ve kemirgen, γ -CoV (*gammacoronavirus*) ve δ -CoV'lerin (*deltacoronavirus*) kuş orijinli olduğunu göstermiştir. Bu dört cinsten sadece α -CoV ve β -CoV'lerin, insanı enfekte ettiği bilinmektedir. Şimdiye dek tanımlanmış insanlarda hafif semptomlara yol açan HCoV-229E ve HCoV-NL63'ün α -CoV'lerden olduğu, HCoV-HKU1 ve HCoV-OC43'ün β -CoV'lerden olduğu bilinmektedir. SARS-CoV ve MERS-CoV'un ise ağır solunum yolu hastalıklarına sebep olan β -CoV ailesine ait olduğu bilinmektedir (Tanrıverdi ve ark., 2020; Guo ve ark., 2020). Bir diğer ağır semptomlara sebep olan SARS-CoV-2'nin biyoinformatik analizler sonucunda tipik olarak koronavirüs ailesine özgü özellik gösterdiği görülmüş ve *betacoronavirus* B2 kökeninden olduğu belirlenmiştir (Wang ve ark., 2020).

Hem SARS-CoV hem de MERS-CoV virüsleri *Coronavirus* ailesinin *nidovirales* takımına ait betacoronavirüslerdir; sırasıyla ve B ve C soylarına aittir. HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 ise A soyuna aittir (Sutton ve Subbarao, 2015; Heinz ve Stiasny, 2020). MERS-CoV, C betacoronavirüs ailesine dahil olmasına rağmen, filogenetik olarak içlerinde SARS-

CoV'un da bulunduğu bütün insan koronavirüslerinden (HCOV) farklıdır. Bu farklılığın temel nedeni MERS-CoV'ün reseptör olarak dipeptidil peptidaz 4'ü (DPP-4) kullanırken; SARS-CoV ve HCoV-NL63'ün reseptörü anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) kullanmasıdır. Reseptör kullanımındaki bu farklılıkların tropizmayı etkilediği ortaya çıkmıştır. Bu bağlanmada MERS-CoV siliyer olmayan bronş hücreleri ile tip2 pnömonositleri, SARS-CoV ise tip1 pnömonositleri enfekte etmektedir (Graham ve ark., 2013). SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2'nin yanı sıra HCoV2-229E, HCoV2-HKU1, HCoV2-NL63 ve HCoV2-OC43 insanlar arasında sık görülen koronavirüslerdir. Genelde üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan bu virüslerden HCoV2-NL63 çocuklarda larenks ve soluk borusunda ödem ile stridora (tiz ses) neden olur (Gürlevik, 2020). Gerçekleştirilen gen analizleri ile hız değişiklikleri ve mutasyonlar sebebiyle eksik ya da daha fazla hesaplanmış olabilseler de HCoV-NL63'ün olası en yakın akrabasının HCoV-229E'den yaklaşık 500 ila 800 yıl önce ayrıldığını göstermektedir (Graham ve ark., 2013). HCoV2-HKU1'in kökeni ise henüz bilinmemektedir (Gürlevik, 2020).

RNA virüsleri, genom düzenlemeleri ve replikasyon basamaklarındaki benzerlikler temel alındığında bitki ve hayvan virüslerinin ikisini de kapsayan 'süper gruplar' olarak sınıflandırılır. Özellikle, ortak bir ataya sahip olma olasılığının yüksek görüldüğü virüs ailelerini birleştiren takson 'düzeninin' tanıtılmasıyla bu kavram, virüslerin sınıflandırmasını da giderek daha iyi yansıtır hale gelmiştir (Ziebuhr ve ark., 2000).

Coronaviridae viryon morfolojisileri ve hücre içi tomurcuklanma bölgeleri ile diğer RNA virüslerinden ayrılması, 1968'de onların yeni bir virüs ailesi olarak kabul edilmesine neden oldu. Genomlarının karakteristik özellikleri, replikasyon stratejileri, yapısal proteinleri ve polimerazları daha sonra bu sınıflandırmayı destekledi. Torovirüsler ve koronavirüsler, 1993'te *Coronaviridae* ailesi içinde ayrı cinsler olarak sınıflandırıldı. *Coronaviridae* ve *Arteriviridae* aileleri ise şimdi ortak bir 3' ucuna sahip iç içe örtüşen bir dizi alt genomik mRNA elde etmek için kopyalanan monopartit [nükleik asidi tek parçalı (monopartit) ssRNA] artı iplikli RNA genomlarına sahip virüsler olan nidovirales düzeninin üyeleri olarak sınıflandırılmaktadır (Holmes, 1999). Koronavirüs ve arterivirüsler; benzer polisistronik genom düzeni, ortak transkripsiyonel ve post-translasyonel stratejileri ve bir dizi homolog replikaz alanının korunması özellikleri ile birbirlerine benzer filogenetiğe sahiptir (Ziebuhr ve ark., 2000).

Koronavirüs ailesinin üyeleri taksonomik statüsüne göre üç gruba ayrılmıştır. Gruplar arasındaki sınıflandırma başlarda antijenik özelliklere dayanmaktaydı. Ayrıca bu durum viral proteinlerin sınırlı bir alt kümesini teşkil ettiği için ve grup1 virüslerinin serolojik olarak çapraz reaktif olmadığı tespit edilmesiyle viral genomik dizilerin oluşturulması grup sınıflandırılmasının temelini oluşturmuştur. Grup1 ve grup2 virüsleri insan koronavirüslerinin de içerisinde bulunduğu gruptur. Bu iki grup memeli konakçılardan izole edilmişken, grup3 virüsleri kuş konakçılarından izole edilmiştir. Koronavirüslerin çoğu on yıllar boyunca incelenmiş ve bu yüzyılın başlarında aile kapsamı neredeyse tanımlanmıştır. Bu sınıflandırmada SARS-CoV'un grubunun belirlenmesi önemli tartışmalara neden olmuştur. SARS-CoV'un genom dizisinin orijinal, köksüz, filogenetik karakterizasyonları göz önüne alındığında her üç gruba da eşit yakınlıkta bulunması; SARS-CoV için dördüncü bir grup oluşturulması gerektiğini düşündürmüştür (Masters, 2006). Ancak bir dış grup olan toronavirüsün viral RNA'ya bağlı RNA polimeraz ihtiva etmesi ve 1b'den köken alan yeni bir filogeni oluşturulması SARS-CoV'un en yakın ilişkili olduğu grubun grup2 olduğunu göstermiştir (Snijder ve ark., 2003). Benzer şekilde SARS-CoV'un 1a bölgelerinde grup2 koronavirüslere ait özel bölgeler bulundurduğu görülmüştür. Gen dizilerinin bir alt kümelerinin tespit edilmesi ve ikincil RNA analizleri de genomun 30 çevrilmemiş bölgesindeki (30 UTR) yapılar da bu kanıtları destekler niteliktedir (Masters, 2006).

Tüm nidovirüslerin ortak özelliklerinden en belirgin olanı, biri bir dizi çoklu iç içe geçmiş subgenomik RNA'nın transkripsiyonu yoluyla gen ekspresyonudur. Diğer önemli ortak özellikleri replikaz poliprotein ribozomal çerçeve kaydırma yoluyla ekspresyonu, replikaz protein ürünleri arasında eşsiz enzimatik faaliyetler, bir virion membran zarfı ve virionda çok yayılan bir integral membran proteini içermesidir. Nidovirüs takımının ortak özelliklerinin aksine en belirgin farklılıkları; viryonlardaki yapısal proteinlerin sayısı, şekilleri, büyüklükleri ve nükleokapsidlerdeki morfolojik farklılıklardır (Masters, 2006).

2.1.9. Epidemiyolojisi

Zoonotik hastalıklardan olan koronavirüsler ilk kez 1960'larda tanımlanmıştır (Malik, 2020). Bu koronavirüsler 21. Yüzyıl itibari ile gerçekleşen pnömoni salgınlarıyla ilişkilendirilmiştir. İnsan koronavirüsler zaman zaman dünyanın çeşitli bölgelerinde ortaya çıkmış ve ölümcül pnömoni salgınlarına neden olmuştur (Kirtipal ve ark., 2020). 2002'de ise bunlardan SARS-CoV'un keşfedilmesiyle o tarihten bu yana toplamda yedi tane insan virüsü tespit edilmiştir. Başlarda SARS-CoV-2 ortaya çıkmadan önce yalnızca iki koronavirüsün

(hCoV-229E ve hCoV-OC43)insanları enfekte ettiği bilinmekteydi (Malik, 2020). Bu iki türün semptomları bağışıklığı baskılanmış olanlar, yaşlılar ve bebekler dışında hafif bir soğuk algınlığına neden oluyordu (Graham ve ark., 2013). Ancak daha sonra dört farklı varyasyon daha keşfedildi (SARS-CoV, hCoV-NL63, hCoV-HKU1 VE MERS- CoV). Bu hafif semptomlu varyasyonlara karşı SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2'nin daha patojenik olduğu bilinmektedir (Malik, 2020).

Koronavirüsler insanları olduğu kadar diğer memelileri, çiftlik ve evcil hayvanları ve çeşitli kuş türlerini de etkilemekte bu nedenle bir halk sağlığı sorunu olmasının yanında veteriner hizmetleri için de önemli bir sorun teşkil etmektedir (V'kovski ve ark., 2021). Bazı koronavirüsler ölümcül olduğu bilinirken bazıları hayvanlarda önemli bir ekonomik kaybın nedeni haline gelmişlerdir (Graham ve ark., 2013).

Son 20 yılda birkaç zoonotik patojenin insan popülasyonları ile etkileşimi olmuştur. Özellikle iki yeni koronavirüs: ilk salgını Kasım 2002'de Çin Foshan'da patlak veren SARS-CoV (Şiddetli Akut Solunum Sendromu) Asya'da ortaya çıkmış dünya çapında birçok ülkeye hızla yayılmıştır (Sutton ve Subbarao, 2015). 2003 yılında dünya genelinde ölüm oranı %10'u bulan küresel bir salgına dönüşmüştür. MERS-CoV ise, SARS-CoV salgınından 10 yıl sonra ortaya çıkmıştır (Kirtipal ve ark., 2020). Bu koronavirüsler, tür bariyerini geçtikleri ve ciddi hastalıklara neden oldukları için önemli endişelere neden olmuşlardır (Sutton ve Subbarao, 2015). 2015'te Dünya Sağlık Örgütü (WHO) MERS-CoV'un ölüm oranını yaklaşık %37 olarak bildirmiştir (Ge ve ark., 2015, Chowell ve ark.,2015). Önemli ölçüdeki morbidite ve mortalite oranları ile evrensel bir salgına neden olmuşlardır (Assiri ve ark., 2013).

SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonlarının her ikisinin de yarasalardan kaynaklanması dikkat çekmektedir. 20. yüzyılın başlarından beri yarasalar insan hastalıklarının doğal konakçısı olarak belgelenmiştir. Geçtiğimiz 40 yılda meydana gelen viral enfeksiyonların birçoğunun da yarasalarla ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır (Ge ve ark., 2015). Her iki virüs de kişiden kişiye yayılma ve yüksek vaka ölüm oranı ile ilişkilidir (Sutton ve Subbarao, 2015). Bu koronavirüsler şiddetli akut solunum yolu enfeksiyonları için potansiyel bir risk oluşturmaktadır (Kirtipal ve ark., 2020). MERS-CoV aynı zamanda hayvandan insana bulaşabilmektedir. Suudi Arabistan Yarımadasında birçok hayvandan insana bulaşma vakası tespit edilmiştir (Graham ve ark., 2013).

SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 için birincil rezervuarın yarasalar olduğu düşünülse, SARS-CoV'un Çin'in Misk kedilerinden, MERS-CoV'un Orta Doğu'daki develerden ve SARS-CoV-2'nin ise pangolinlerden bulaşmış olabileceği mümkündür (Tokgün ve ark., 2022).

2.1.10. Etiyolojisi

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun başlangıçta insanlara nasıl bulaştığının olası iki temel senaryosundan biri yarasa gibi bir vahşi hayvandan ya da bir hayvan aracılığıyla zoonotik bulaş; diğeri ise enfeksiyonun viroloji araştırma laboratuvarından sızmış olmasıydı. Çinli viroloji ekibi tarafından düşünülen ilk senaryo patojenin vahşi hayvandan doğrudan veya bir ara konakçı vasıtasıyla yayılmasıydı. Ancak patojenin ilk bulaştığı kişinin bu pazarı hiç ziyaret etmemiş biri olduğu tespit edildi (Ruiz-Medina ve ark., 2022).

Pangolinler ara konak olduğu düşünülen ilk hayvanlardandı. Çin'deki ekip Malaya pangolinlerinin (*Manis javanica*) dokularından izole edilen koronavirüsler ile SARS-CoV-2 arasında bir benzerlik bildirdi (Mallapaty, 2020). SARS-CoV-2 ile Çin Guangzhou'daki kaçak pangolinlerin (pangolin-SARSr-CoV/MP789/Guangdong/2019) neredeyse aynı reseptör bağlama bölgesine (RBD) sahip olduğu bulunmuştur (Novelli ve ark., 2020). Pangolinlerin de yarasalar gibi SARS-CoV-2'ye benzer koronavirüslerle yaşadığı bilinen nadir memeliler olmaları, pangolinlerin bir ara konak olabileceğini düşündürmüştür (Mallapaty, 2020). SARS-CoV-2'nin hücre reseptörü olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2), pangolinlerde korunduğu ve pangolinlerden izole edilen koronavirüslerin sivri proteinlerinde SARS-CoV'unkine oldukça benzeyen bir reseptör bağlama alanına sahip olduğu bulunmuştur (Novelli ve ark., 2020). Yine pangolin-CoV genomu, CoV'lerde ortak olan altı ana açık okuma çerçevesinden (ORF'ler) ve diğer dört yardımcı genden oluştuğu bulunmuştur (Mallapaty, 2020). Pangolin-CoV, tüm genom düzeyinde SARS-CoV-2 ve BatCoV RaTG13 ile sırasıyla %91.02 ve %90.55 aynıdır. İnsan ACE2 ile etkileşime dahil olan beş anahtar amino asit kalıntısı, Pangolin-CoV ve SARS-CoV-2 arasında tamamen tutarlıdır, ancak RaTG13'te dört amino asit mutasyonu mevcuttur. Hem Pangolin-CoV hem de RaTG13, varsayılan furin tanıma dizisi motifini SARS-CoV-2'de görülebilen S1/S2 bölünme bölgesinde kaybetmiştir. Sonuç olarak, pangolin türlerinin SARS-CoV-2 benzeri CoV'lerin doğal bir rezervuarı olduğunu göstermektedir (Zhang ve ark., 2020).

Daha sonra, Dünya Sağlık Örgütü, SARS-CoV-2 kökenini tespit etmek amacıyla bir ekip kurmuş. Bu ekip 14 Ocak-10 Şubat 2021 tarihleri arasında Wuhan deniz ürünleri

pazarında bir araştırma gerçekleştirmiştir. Ekip SARS-CoV-2'nin muhtemel ara konakçısının önce pangolinler (*Pholidota*) olduğunu düşünmüş fakat; pangolinlerden izole edilen virüslerin SARS-CoV-2'ye evrimsel olarak uzak olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca 2017 Mayıs ayında SARS-CoV-2 salgının başladığı tarihe kadar pazarda yarasa ve pangolin ticareti yapılmadığı ortaya çıkmıştır (Ruiz-Medina ve ark., 2022). Çin'de pangolin ticaretinin yasak olması ve SARS-CoV-2'nin pangolin koronavirüsleri ile doğrudan ata olamayacak kadar uzak olmaları bu görüşü zayıflatmış (Mallapaty, 2020). Bu durum küresel salgının kaynağının Wuhan deniz ürünleri pazarı olmadığını düşündürmüştür. SARS-CoV-2'nin zoonotik olduğunu düşündüren yetersiz kanıtlar, laboratuvar kaynaklı hipotezin doğruluğunu güçlendirmiştir (Ruiz-Medina ve ark., 2022).

2.1.11. Dizi analizleri

SARS-CoV-2'nin köken araştırmalarında doğrudan atasal virüsleri olduğu bulunamamıştır. Ancak muhtemel yeni bir rekombinant virüsdür (Novelli ve ark., 2020). Virüs genom sekans sonuçları ve evrimsel analizlere dayalı olarak yarasanın, doğal bir virüs kaynağı olduğundan şüphelenilmiş (Guo ve ark., 2020). Wuhan Viroloji Enstitüsü, 2013'te Pu'er Yunnan'da at nalı yarasalardan (*Rhinolophus affinis*) izole edilen RaTG13 (BtCoV/4991) genomunun, SARS-CoV-2 koronavirüsü ile en yakın genoma sahip olduğu dolayısıyla bilinen en yakın akrabasının olduğunu bildirmiştir (Guo ve ark., 2020; Mallapaty, 2020; Novelli ve ark., 2020) Bu iki virüs %96,2 sekans homolojisi paylaşmaktadır (Guo ve ark., 2020). Genomlar arasındaki yaklaşık %4'lük farklılığın, ortak bir ata paylaşımlarından bu zaman kadar geçen yaklaşık 50 yılı temsil ettiğini belirtilmiştir. Bu farklılık aynı zamanda SARS-CoV-2'nin bir ara tür aracılığıyla insanlara geçmiş olabileceğinin bir diğer kanıtı olarak görülmektedir (Mallapaty, 2020).

SARS-CoV-2'nin dizi analizi, tipik bir koronavirüs genom yapısına sahip olduğunu ve Bat-SARS'a benzeyen Bat-SL-CoV ZC45, Bat-SL-CoV ZXC21, SARS-CoV ve MERS-CoV'u içeren betakoronavirüsler grubuna ait olduğunu göstermiştir. Koronavirüslerin filogenetik ağacına bakılarak, SARS-CoV-2'nin, Bat-SL-CoV ZC45 ve Bat-SL-CoV ZXC21'e göre SARS-CoV ile daha uzaktan ilişkili olduğu görülmüştür (Chen ve ark., 2020).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan bir hastadan alınan bir virüs genomu üzerinde biyoinformatik analiz gerçekleştirilmiş ve bu diğer ilgili koronavirüs genomlarıyla karşılaştırılmıştır. Genel olarak, SARS-CoV-2 genomunun yarasa SARS benzeri CoVZXC21 ile %89 ve insan SARS-CoV ile %82 ortak nükleotid kimliği bulunmuş. Orfl a/b, spike, zarf,

membran ve nükleokapsidin filogenetik ağaçları da yarası, misk kedisi ve insan SARS koronavirüslerinininkilerle yakın bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, spike'ın SARS-CoV-2'nin reseptör bağlama alanının harici alt alanı, SARS ile ilgili diğer koronavirüslerle yalnızca %40 amino asit özdeşliğini paylaşmış (Chan ve ark., 2020). SARS-CoV ve SARS benzeri CoV'lerin genom sekansları arasındaki yüksek benzerliğe rağmen, SARS-CoV-2'nin spike proteininde, diğer SARS benzeri CoV'lerde bulunmayan, tuhaf bir furin benzeri bölünme bölgesi içermektedir. SARS-CoV-2, spike protein dizisinde ise SARS-CoV ile ~%76 ve CoV ZXC21 ile %80 amino asit dizisi özdeşliği paylaşır (Coutard ve ark., 2020).

SARS-CoV-2'nin SARS-CoV ile %79.5 oranında özdeş genoma (nükleotit dizi benzerliğine) sahip olduğu bilinmektedir (Zhou ve ark., 2020),29). MERS-CoV ile de yaklaşık %50 civarında bir özdeş genoma sahiptir (Öztaş ve İşsever, 2020). SARS-CoV-2'nin, SARS-CoV ile bu yüksek oranda dizi benzerliğine rağmen birkaç yarası CoV'siyle daha fazla benzerliğe sahip olduğu ortaya çıkmıştır (Zhou ve ark., 2020).

Günümüzde insan koronavirüslerinin, çok sayıda nükleotid içermeleri ve genetik çeşitlilikleri sebebiyle hızla evrilebildiği bilinmektedir (Kirtipal ve ark., 2020). Ancak SARS-CoV-2 genomunda gerçekleşen bu mutasyonların virüsün fonksiyonunda hiçbir önemli etkisi bulunamamıştır. Virüsün bazı varyantlarının popülasyonlar üzerinde hızla ortaya çıkması, bulaşması ve klinik etkileri ile ilgili durumlardan dolayı oldukça dikkat çekmektedir (McIntosh, 2020).

2.2. Hücreye Giriş

Koronavirüs konak etkileşimi, oldukça patojenik olan insana koronavirüslerin ileriki zamanlarda ortaya çıkması veya yeniden ortaya çıkması riskine karşı oldukça önemlidir. Bazı insan koronavirüslerde semptomlar hafif üst solunum yolu enfeksiyonları ile sınırlı iken SARS-CoV ve MERS-CoV gibi türlerde bağışıklık sisteminin aşırı aktivasyonu ve birçok immünopati, şiddetli semptomlara neden olmaktadır. İnsan koronavirüsleri arasındaki bu değişikliğin en temel sebebinin HCoV-konakçı etkileşimi olduğu açıklanmıştır. Bu etkileşimin daha iyi anlaşılması hastalığı kontrol eden tüm kritik faktörlerin daha detaylı belirlenmesini sağlayacaktır. Aynı zamanda daha etkili terapötik yaklaşımlar geliştirmeyi sağlayacaktır. Multi-omik analizler ve genom düzenlemedeki (CRISPR gibi) son gelişmelerle birlikte, gelecekte HCoV enfeksiyonlarına eşlik eden daha fazla konakçı faktör ve yolun ortaya çıkarılması muhtemeldir. Pek çok köklü HCoV, hayvan modeli ve ters genetik

sistemleriyle desteklenen bu çalışmalar, HCoV'lerin moleküler biyolojisinin altında yatan daha önce bilinmeyen mekanizmaları ve bunların konakçı ile nasıl etkileşime girdiğini ortaya çıkaracaktır (Meng ve ark., 2020).

2.2.1. Hücre reseptörü

Virüsün konak hücreye giriş sırasında karşılaştığı ilk engel konakçı membranlarda bulunan yaygın ve sıklıkla yüksek oranda eksprese edilmiş viral reseptörlerdir (Wong ve Saier, 2021). S glikoproteini ve reseptör arasındaki etkileşim, koronavirüs konak tür aralığının ve doku tropizminin tek belirleyicisi olmasa da ana belirleyicisidir (Masters, 2006). S1-reseptör etkileşimi zayıf bağlarla gerçekleşmesi virüsün hücreye bağlanmasını kolaylaştırır (Meng ve ark., 2020). Hücre reseptörleri; hem konak hücre yüzeyine yapışmada hem de membran füzyonunu kolaylaştırmada rol alır. Virüs-konak hücre bağlanması; konak hücrede, virüste ya da her ikisinde de virüsün hücreye giriş mekanizmasını aktive eden bir dizi reaksiyonu başlatır (Wong ve Saier, 2021).

Koronavirüs türleri ve onların reseptörleri genellikle türe özgüdür (Masters, 2006). İnsan koronavirüslerinden HCoV229E ve TGEV (Transmissible gastroenteritis virus) için aminopeptidaz N (APN) (Kontoyiannis, 2003); HCoV-NL63 ve SARS-CoV için ACE2 (Meng ve ark., 2020); MERS-CoV'un ise hücre yüzey reseptörü insan dipeptidi peptidaz 4'tür (DDP-4) (Sutton ve Subbarao, 2015). HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 için ise reseptör olarak 9-O-asetillenmiş sialik asiti kullanır (Meng ve ark., 2020).

Koronavirüs türlerinin çoğu, hücre reseptörü olarak peptidazları kullanırken SARS-CoV, HCoV-NL63 (Tanrıverdi ve ark., 2020) ve SARS-CoV-2 için hücreye giriş reseptörü olarak bir metalopeptidaz olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) kullanır (Mousavizadeh ve Ghasemi, 2021; Hamming ve ark., 2004). ACE2'nin SARS-CoV için fonksiyonel bir reseptör olduğu ve SARS-CoV'un S proteininin S1 alanındaki bir fragmanın, virüsün ACE2 bağlanmasından sorumlu olduğunu göstermiştir (Perrotta ve ark., 2020).

Koronavirüsler, spike (S) proteininin hücre yüzeyi reseptörleri bağlanmasına hücresele reseptörler olarak bilinen insan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'ye (ACE2) ek olarak CD209L'de aracılık eder. CD209L'nin S proteini için çok düşük afiniteye sahiptir bu yüzden ACE2 baskın reseptördür (Sutton ve Subbarao, 2015). Ebola ve Sindbis'in aralarında bulunduğu birçok zarflı virüs de CD209L'yi hücreye giriş portalı olarak kullanır. Aynı zamanda HIV ve hepatit C virüsü de hücre zarlarında CD209L'ye bağlanma yeteneğine

sahiptir fakat CD209L'yi virüsün hücreye girmesi için kullanmaz. Çalışmalar S glikoproteininin, SARS-CoV patogeneğinde hem ACE2 hem de CD209L'yi kullanabileceğini göstermiştir. Araştırmacılar CD209L'nin insan akciğerinde, tip II alveolar hücrelerde ve endotel hücrelerinde eksprese edildiğini göstermiştir. Her iki hücre yüzeyi reseptörü de SARS-CoV'un potansiyel hedefidir (Jeffers ve ark., 2014). ACE2 reseptörünün organ ve dokulardaki ekspresyonu, virüs için potansiyel enfeksiyon yollarını, vücutta olası yayılımını ve replikasyon yollarını tanımlamada yardımcı olabilir (Hamming ve ark., 2004). Ayrıca virüslerin hücreye giriş reseptörlerinin ekspresyonu, virüsün hastalık oluşturma yeteneğini etkilemektedir (V'kovski ve ark., 2021).

SARS-CoV ve SARS-CoV-2'nin farklı konakçı hücre tropizmi, replikasyon kinetiği ve iletimi, S protein-ACE2 bağlanma afiniteleri ile belirlenebilir. Yani S proteini ve ACE2 bağlanma afinitesinin SARS-CoV enfeksiyonlarında hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca SARS-CoV-2 RBD'nin ACE2'ye afinitesinin, SARS-CoV RBD'ninkine benzer veya daha güçlü olduğu gösterilmiştir (V'kovski ve ark., 2021). Bir çalışma, S protein-ACE2 bağlanma etkinliğinin SARS-CoV'den 10 ila 20 kat daha yüksek olduğunu gösterirken, bu prefüzyon konformasyonunda SARS-CoV-2 spike'ın Cryo-EM Yapısı ile kanıtlanmıştır (Guo ve ark., 2020). Bunun sonucu olarak SARS-CoV-2'nin patojenliği SARS-CoV'e göre daha güçlü bulunmuştur (İnal ve ark., 2020).

SARS-CoV-2 spike (S) glikoprotein ve ACE2 reseptörünün bağlanması, virüs girişi için kritik bir adım olduğundan, virüs-reseptör bağlanma afinitesi farklı yaklaşımlarla yoğun bir şekilde çalışılmaktadır. Ayrıca β -CoV reseptörlerinin sistematik tespiti ile de, ACE2 eksprese eden ancak insan dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) veya APN (Aminopeptidaz N) eksprese edilmeyen insan hücrelerinin SARS-CoV-2 girişini arttırdığını göstermiştir (Guo ve ark., 2020).

2.2.2. Proteazlar

Reseptör bağlanmasına ek olarak, konak hücre kaynaklı proteazlar tarafından koronavirüs S proteinlerinin proteolitik bölünmesi, füzyonun başlaması için gereklidir (V'kovski ve ark., 2021). Spike glikoproteininin S1 bölgesinin küçük bir kısmının oluşturan RBD alanı, SARS-CoV ve SARS-CoV-2'nin ACE2'nin peptidaz alanına bağlanması için gereklidir (Perrotta ve ark., 2020).

SARS-CoV-2, S protein aracılığıyla konağa bağlanır ve virüsün hücrelere girerek enfekte olmasına izin verir. Virüsün hücreye girişini tamamlaması için spike proteinin, proteaz adı verilen bir enzim tarafından hazırlanması gerekir (Mousavizadeh ve Ghasemi, 2021). SARS-CoV ve SARS-CoV-2 için S proteininin S1 alt birimi, ACE2'yi devreye sokar ve S füzyon çekirdek kompleksinin konakçı proteazlar tarafından aktivasyonunu başlatır (Wong ve Saier, 2021). Ayrıca S proteininin S1/S2 bölünmesine bir veya daha fazla proteaz da eşlik edebilir (Perrotta ve ark., 2020).

β -CoV'lerin S protein füzyon kompleksi karışıktır ve furin, tripsinler, tripsin benzeri proteazlar, endozomal sistein proteazlara ait katepsin B (CatB) ve katepsin L (CatL), PC1, TMPRSS-2, TMPRSS-4 gibi çeşitli proteazlar tarafından bölünebilir (Wong ve Saier, 2021). SARS-CoV için, trimer S protein bölünmesi, transmembran proteaz serin-2 (TMPRSS2) ve katepsin tarafından tetiklenirken (Guo ve ark., 2020), SARS-CoV-2 bu işlemi tamamlamak için TMPRSS2 adlı bir proteaz kullanır (Guo ve ark., 2020). TMPRSS2'nin insan solunum yolunda açığa çıkmasıyla hem virüsün yayılmasına hem de patogenezine güçlü bir şekilde katkıda bulunur (V'kovski ve ark., 2021).

TMPRSS2'ye yönelik mevcut, klinik olarak onaylanmış ilaçlar, akciğer hücrelerinin SARS-CoV-2 enfeksiyonunu inhibe ettiğini göstermiştir (Mousavizadeh ve Ghasemi, 2021). Buna paralel olarak TMPRSS2, CatB ve CatL'nin eşzamanlı inhibisyonu, SARS-CoV'un in vitro hücre kültürlerine girişini etkili bir şekilde önlemektedir. TMPRSS2'nin inhibisyonu akciğer hücre hatlarında ve birincil akciğer hücrelerinde SARS-CoV-2 girişini önlemek için yeterli bulunmuş. Bu durum SARS-CoV-2 girişinin CatB ve CatL'den ziyade TMPRSS2'ye dayandığını göstermiş. Bu veriler, TMPRSS2 inhibitörlerinin camostat mesilat ve nafamostat mesilat'ın klinik deneylerinde değerlendirilmesini desteklemektedir, çünkü in vitro çalışmalar SARS-CoV-2 dahil olmak üzere ortaya çıkan koronavirüslere karşı güçlü antiviral aktivitelerini göstermiştir (V'kovski ve ark., 2021).

SARS-CoV-2 S-proteininin, muhtemelen golgi bölmesinde gerçekleşen furin bölünmesi nedeniyle S1 ve S2 alt birimleri arasında bir sınıra sahip olduğunu bilinmektedir (Perrotta ve ark., 2020). S glikoproteini, S1 ve S2 alt üniteleri arasında polibazik (V'kovski ve ark., 2021) bir bölgede "furin cleavage" (PRRAR) alanına sahiptir. Furin, metabolik olarak akciğerlerde yüksek miktarlarda üretilebilen ve viral enfeksiyonlara neden olan proteolitik enzim olan bir proteazdır. Viral zarf (E) glikoproteinlerini bölerek konak hücre membranında viral füzyonu artırır. Bu durumun konak seçiminde önemli rol oynadığı ve patojenliği

artırdığı bildirilmiştir (Tanrıverdi ve ark., 2020). SARS-CoV-2 S proteininin furin tarafından bu ön işleme tabi tutulması, genişletilmiş hücre tropizmine ve zoonotik potansiyele katkıda bulunabilir ve bulaşıcılığı artırabilir (V'kovski ve ark., 2021).

Virüsün hücreye girişinde, S proteini aktivasyonunun yanı sıra konakçı faktörlerde önemli rol alır. Konakçı faktörler, HCoV'nin hücreye girişini kısıtlayabilir. Örneğin SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-NL63 ve HCoV-229E'nin hücre girişleri IFITM'lerce (interferon-induced transmembrane) kısıtlandığı görülmüştür. IFITM'lerde koronavirüslerin hücreye girişlerindeki aktiviteyi kısıtlamayı kontrol eden aminoasit kalıntıları tespit edilmiştir. CoV'lerin çeşitli mekanizmalar yoluyla interferon indüksiyonunu ve sinyallesini antagonize ettiği bilinmektedir. Oysa hafif HCoV'ler genellikle yüksek düzeyde IFN-I üretimini indüklemektedir. HCoV-konak etkileşiminin daha iyi anlaşılması, patogenezi kontrol eden kritik viral ve konakçı faktörlerin belirlenmesini sağlayacaktır (Meng ve ark., 2020).

2.2.3. Koronavirüslerin lokalizasyonu

Virüsün giriş kapısı olan ACE2 reseptörü, lipid-protein kompleksi olan sürfaktan sentezi yapan tip2 alveoler hücrelerde ve solunum yolundaki siliyer ve goblet hücrelerinde yüksek miktarda salgılanır (Kurtuluş ve Pirim, 2020). ACE2 proteininin immüno lokalizasyonunun akciğer alveolar epitel hücreleri ve ince bağırsağın enterositleri gibi dış ortamla teması olan yüzeylerde eksprese edildiği ayrıca arteriyel ve venöz endotel hücreleri ile arteriyel düz kas hücrelerinde lokalize olduğu rapor edilmiştir (Hamming ve ark., 2004). Enfekte olan hastaların bronkoalveolar lavaj sıvılarından (bronchoalveolar lavage fluid: BALF) izole edilen örneklerde SARS-CoV-2 saptanmıştır (Guo ve ark., 2020). Çalışma sonuçlarında farklı birçok dokuda ACE2 mRNA seviyelerinde rastlanmıştır. ACE2 mRNA'nın en çok renal, kardiyovasküler ve gastrointestinal dokularda yüksek miktarlarda eksprese edildiği görüşmüştür. ACE2'nin muhtemelen kardiyak fonksiyon ve kan basıncı kontrolünün temel bir düzenleyicisi olduğu düşünülse de, çoğu dokuda ACE2'nin fizyolojik rolü açıklığa kavuşturulmamıştır (Hamming ve ark., 2004).

SARS-CoV patojenininin tutulumuna solunum sistemine ek olarak gastrointestinal sistemde de rastlanmıştır. Organlarda görülen bu patolojik değişiklikler doğrudan SARS-CoV'un lokal replikasyonunun aracılık ettiği sitopatik etkiden (CPE) kaynaklanabileceği gibi dolaylı olarak solunum yetmezliğine verilen sistemik tepkilerin veya viral enfeksiyonun neden olduğu zararlı bağışıklık tepkisinin de bir sonucu olabilir (Ding ve ark., 2004).

2.2.4. Koronavirüs replikasyonu

Virüsün replikasyon sürecindeki ilk basamak, hedef hücreye bağlanma ve hücre membranından endositoz veya doğrudan füzyon aracılığıyla geçiştir. Konakçıya girişte viral genomun salınımı ardından viral polimeraz proteininin transkripsiyonu, RNA replikasyonu, sub-genomik transkripsiyon, viral yapısal proteinin transkripsiyonu gerçekleşir. Viral yapısal proteinler ile nükleokapsid birleşip olgun virion oluşumu ve ekzositoz mekanizması yoluyla olgun viryonun salınması gerçekleşir. Döngünün sonunda, yeni salınan olgun virion, yeni bir hedefi daha enfekte edebilir ve döngüsüne devam edebilir (Iqbal ve ark., 2020).

Koronavirüs genomunun replikasyon basamağı sürekli RNA sentezi gerektirirken; transkripsiyon basamağı RNA virüsleri arasında benzersiz olan süreksiz bir süreç ile iç içe geçmiş bir dizi sub-genomik RNA'nın (sgRNA) sentezini gerektirir (Chen ve ark., 2020; Sola ve ark., 2015). Bu süreç RNA virüsleri arasında benzersiz olsa da, *Nidovirales* takımının ortak bir özelliğidir (Sola ve ark., 2015). Sub-genomik haberci RNA'ların (sgmRNA) özdeş 5'-lider ve 3'-terminal dizileri vardır (Chen ve ark., 2020). Ayrıca RNA elementleri esas olarak yüksek düzeyde yapılandırılmış 5' ve 3' çevrilmemiş bölgelerde bulunur (Sola ve ark., 2015).

Replikasyon döngüsünde yer alan ilk adım: membran füzyonu ile endozomlar ve viral nükleokapsidi enfekte edeceği hücrenin sitoplazmasına bırakması (hücre yüzeyine anında füzyon) veya endositoz mekanizması yoluyla konakçının aynı kökenli hücre reseptöre bağlanmasının ardından virüsün hücreye girişi ile gerçekleşir (Iqbal ve ark., 2020; Meng ve ark., 2020). Endozomal olgunlaşmanın ardından meydana gelen viral ve konakçı zarların endositik füzyonundan sonra, viral genom RNA'sı sitoplazmaya salınır (Wong ve Saier, 2021; Guo ve ark., 2020).

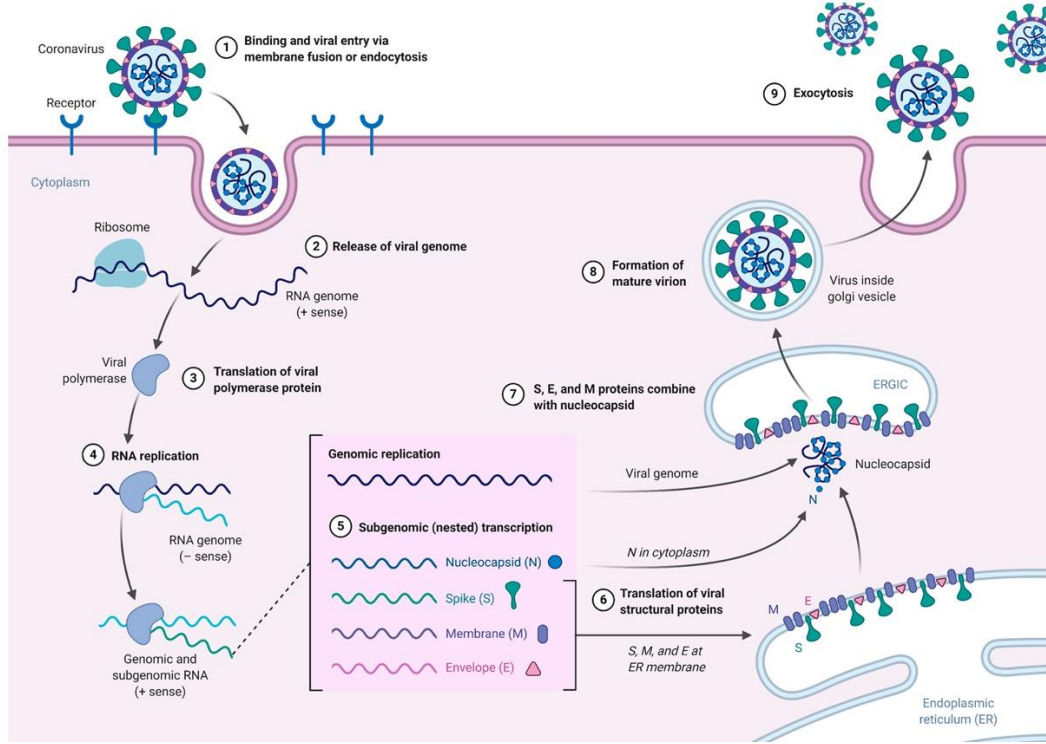
S proteinin hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanmasıyla koronavirüs replikasyonu başlar. S proteini; S1 (bulb) ve S2 (sap) olmak üzere iki fonksiyonel alt birimden oluşur. Bunlardan S1, reseptör bağlanması için anahtar işlevi görürken; S2 (sap) membran füzyonu için fonksiyon gösterir (Meng ve ark., 2020). S2'deki iki ardışık alan, HR1 ve HR2, virüs-hücre zarı füzyonuna aracılık eder (Guo ve ark., 2020). S1 ve reseptörü arasında gerçekleşen özgül bir etkileşim, S2'nin alt biriminde önemli ölçüde konformasyonel bir dönüşümü indükler. Bu dönüşüm virüs zarfıyla hücresel membranın bir araya gelmesi ve sitoplazmaya nükleokapsidin salınmasını sağlar (Meng ve ark., 2020). S protein bölünmesi, enfeksiyonun artmasıyla sonuçlanır. Diğer bir deyişle enfeksiyon için etkili S protein bölünmesi

gerektiğinden ve tür engellerinin üstesinden gelmede ana belirleyici olduğundan, SARS-CoV-2 evriminde kilit bir olay olduğu belirtilmiştir (V'kovski ve ark., 2021).

Genomdan sitoplazmaya N proteini salındıktan sonra (Wong ve Saier, 2021) viral polimeraz proteininin translasyonu ve RNA replikasyonu gerçekleşir (Iqbal ve ark., 2020). Koronavirüs genom ekspresyonu, kodlama kapasitesi ortalama tam pozitif RNA virüs genomunun yaklaşık iki katı olan iki büyük replikaz ORF'nin (1a ve 1b) translasyonu ile başlar (Snijder ve ark., 2003). ORF1a ve ORF1b'nin hücrel ribozomlar tarafından (Wong ve Saier, 2021) genomik RNA'dan çevrilmesiyle, sırasıyla pp1a ve pp1ab olmak üzere iki poliprotein oluşur (V'kovski ve ark., 2021). Bu poliproteinler, çoğu viral genom replikasyonu ve sub-genomik mRNA (sgmRNA) sentezini yönlendiren 16 yapısal olmayan proteine (nsps) post-translasyonel olarak işlenir (Chan ve ark., 2020). ORF1b aşağı akış bölgesi, her zaman sivri uç (S), zarf (E), membran (M) ve nükleokapsid (N) yapısal proteinlerini kodlayanlar dahil olmak üzere farklı sayıda küçük gene sahip olması ile karakterizedir (Van Boheemen ve ark., 2012). Viral RNA çevrilip pp1a ve pp1ab'dan nsp eksprese ettikten sonra nsp'ler ER ve perinükleer boşluklara göç eder. Ardından RdRp kompleksleri, ek viral transkriptleri ve genomları tersine çevirmek için oluşur. Koronavirüsler de genom ve gen amplifikasyonu için kendi RNA'ya bağımlı RNA polimerazlarını (RdRp) kodlar (Wong ve Saier, 2021). Koronavirüs RNA'ya bağımlı RNA sentezi iki farklı süreç içerir: Genomik RNA'nın (gRNA) çoklu kopyalarını veren genom replikasyonu ile viral yapısal ve yardımcı proteinleri kodlayan bir sgmRNA koleksiyonunun transkripsiyonu (Sola ve ark., 2015). RNA'ya bağımlı RNA polimeraz aracılığıyla RNA sentezlenir. Yapısal proteinler sentezlenmesi, montajın tamamlanmasına ve viral partiküllerin salınması ile sonuçlanır (Raza ve ark., 2020).

Parçalanmış pp1a ve pp1ab poliproteinlerinin translasyonu için genomik RNA şablon görevi görür (Meng ve ark., 2020). Bu poliproteinlerin bölünmesi nsp3'te viral olarak türetilmiş papain benzeri proteazlar PL1^{pro} ve PL2^{pro} tarafından gerçekleşirken, nsp5'te 3CL^{pro} olarak gerçekleştiği belirlenmiştir (Wong ve Saier, 2021). Bu iki poliprotein yapısal olmayan proteinleri kodlar ve çift zarfı vezikülde replikasyon-transkripsiyon kompleksi (RTC) oluşturur (Guo ve ark., 2020). Toplu olarak, ORF1a ve ORF1ab'den türetilen nsp'lere RTC denir (Wong ve Saier, 2021). RTC, yardımcı proteinleri ve yapısal proteinleri kodlayan yuvalanmış bir subgenomik RNA setini sürekli olarak çoğaltır ve sentezler (Guo ve ark., 2020). Nsp'ler hücrel membranın yeniden düzenlenmesini uyarak, viral RTC'lerin yer aldığı çift membranlı veziküller (DMV'ler) oluşturur (Meng ve ark., 2020). Koronavirüs RNA

sentezi, çift zarlı veziküllerin ve kıvrımlı zarların oluşumu ile ilişkilidir (Sola ve ark., 2015). Yeni oluşan genomik RNA, nükleokapsid proteinleri ve zarf glikoproteinleri bir araya gelir ve viral parçacık tomurcuklarını oluşturur. Son olarak, virion içeren veziküller, virüsü serbest bırakmak için plazma zarı ile birleşir (Guo ve ark., 2020) (Şekil 2.).



Şekil 2. Sars-CoV-2 replikasyon döngüsü (Iqbal ve ark., 2020)

Sonuç olarak viral yapısal proteinin translasyonu, viral yapısal proteinlerin nükleokapsid ile birleşmesi, olgun virion oluşumu ve ekzositoz mekanizması yoluyla olgun virion salınımı; (Iqbal ve ark., 2020) bir endoplazmik retikulum ve golgi kompleksinde parçalar bir araya getirilir. Ve olgunlaşan viryonlar düz duvarlı veziküllerden salınır (Meng ve ark., 2020). Döngünün sonunda, yeni salınan olgun virion, yeni bir konakçıyı da enfekte edebilir, ardışık olarak devam eden döngüsüne de devam edebilir (Iqbal ve ark., 2020).

Tüm virüsler, sınırlı genomik kapasitelere sahip hücre içi parazitlerdir ve daha kolay çoğalabilmek için konakçıları ele geçirmek üzere evrimleşmişlerdir. Bu mekanizmaya rağmen konak hücrelerin de izinsiz virüsleri belirlemek ve ortadan kaldırmak için çeşitli karmaşık sinyal mekanizmaları bulunmaktadır. Virüs ve konak hücre etkileşimi hücresel ve moleküler düzeylerde oldukça gelişmiştir. İnsan koronavirüslerinin replikasyon döngüsü her bir basamağı hücresel yapıda ve fizyolojide; konağın stres yanıtını, otofajiyi, apoptozu ve doğuştan gelen bağışıklığı aktive etmek gibi önemli olaylara neden olan faktörleri etkinleştirir (Meng ve ark., 2020).

2.2.5. Patofizyolojisi

SARS-CoV-2 karmaşık bir patojenik mekanizmaya sahiptir (Akbiyık ve Avşar, 2020). Çeşitli mekanizmalar yoluyla koronavirüs enfeksiyonuna karşı immün yanıtlar oluşur. Doğal immün yanıt, virüsün PAMP (pathogen-associated molecular pattern) yapılarının TLR (toll-benzeri reseptörler) reseptör hücreleri tarafından tanınır (Mavi ve İnkaya, 2020). Virüs immün hücreler üzerinde bulunan kalıp tanıma reseptörlerine (PRRs: pattern recognition receptors) bağlanarak, onları aktive eder. PRRs, SARS-CoV2'nin endozomal RNA'sını Toll benzeri reseptör (TLR: Toll-like receptors) 3 ve 7 aracılığıyla tanırken; sitoplazmik RNA'sını tip-1 interferon yanıtından sorumlu bir sitozolik model tanıma reseptörü (RIG-I: retinoic acid-inducible gene I) ve melanom farklılaşmasıyla ilişkili protein 5 (MDA5: melanoma differentiation-associated protein 5) aracılığıyla tanımaktadır (Kurtuluş ve Pirim, 2020). Bazı mekanizmalar yoluyla hücre çekirdeğinde interferon (IFN) sentezi başlatılır. TLR reseptörler, aracılığıyla IRAK (interleukin-1 receptor-associated kinase) indüklenir. Ardından IRAK, NF- κ B (nuclear factor kappa B) vasıtasıyla pro-inflamatuvar sitokin ve kemokin sentezini başlatmış olur. Viral patojene karşı geliştirilen doğal immün yanıtın en önemli bileşenleri bu yolaklardır.

Koronavirüslerin konak hücrenin kendilerini tanımasını önlemek için birçok mekanizmaları bulunur. Ayrıca koronavirüsler hem PAMP'larını gizleyebilir hem de konak hücre reseptörleri tarafından tanınmayı önleyebilir. Bunlara ek olarak çift katmanlı endozomal yapılarda gizlenebilir ve enfeksiyona karşı oluşturulan IFN yanıt düzeyini ve zamanlamasını bozabilir (Mavi ve İnkaya, 2020).

IFN-I sistemi, özellikle antiviral tepkilere katılan viral enfeksiyonlara karşı önemli bir ilk savunma hattıdır. IFN, koronavirüs replikasyonunun etkili bir inhibitörüdür. Ayrıca koronavirüs ile enfekte hayvanlarda hücre dizilerinde önemli miktarlarda saptanmıştır. SARS-CoV-2'nin IFN yolaklarını baskılama konusundaki güçlü yeteneğine rağmen, IFN tedavisine diğerlerinden daha duyarlıdır (Wong ve Saier, 2021).

Bazı araştırmalar nsp'lerin doğal bağışıklıkta görev alan mekanizmaların savunmasını önlediğini göstermiştir (Akbiyık ve Avşar, 2020). SARS-CoV-2 nsp1'in C-terminal bölgesi yoluyla hem 40S hem de 80S ribozomal alt birimlerine bağlandığı ve RNA'ların ribozomların giriş bölgesine girmesini fiziksel olarak engellediği gösterilmiştir (Wong ve Saier, 2021). Nsp3'ün ise, IRF-3 fosforilasyonunun hem yukarısında hem de aşağısında güçlü bir IFN ekspresyonu inhibitörü olduğunu göstermiştir. Nsp3'ün IRF-3'ün fosforilasyonunu nasıl

önlediği henüz ayrıntılı olarak açıklanmasa da enzimatik aktivite, NFκB ile uyarılan gen supresyonu için de gerekli olduğu düşündürmüştür (Wong ve Saier, 2021).

SARS-CoV-2'nin aşırı inflamatuvar yanıt, solunum yetmezliği ve ölüm dahil olmak üzere kötü sonuçlara yol açan ciddi komplikasyonları mevcuttur (Jandaghi ve ark., 2022). Tüm bu komplikasyonları, "sitokin fırtınası" ya da "sitokin salıverme sendromu" olarak tanımlanan, viral replikasyonun anormal derecede güçlü bir sitokin salınımını ile ilişkilidir. Ayrıca diğer immün bağlantılı uyarınları tetikleyerek hiperinflamasyona neden olduğu da düşünölmektedir (Iddir ve ark., 2020). Dolayısıyla şiddetli koronavirüs olguları ile düzensiz proinflamatuvar sitokin salınımı arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Bayrakal ve Baskın, 2020). Koronaviürsün konakçıda aşırı bir immün reaksiyonu başlattığı, yüksek düzeylerde sitokin ve kemokin salınımının SARS-CoV-2 ile yakından ilişkili olduğu ve ayrıca yoğun bakım hastalarında başka pro-inflamatuvar sitokinlerin varlığında hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (Akbiyık ve Avşar, 2020). Aşırı aktif bir bağışıklık sistemi, SARS-CoV-2 ile ilgili komplikasyonların gelişmesinde çok önemli bir rol oynar. Monositler, makrofajlar ve T lenfositler; pulmoner ödem ve sistemik organ hasarına katkıda bulunan sistemik bir sitokin fırtınası meydana getiren aşırı aktif bir bağışıklık tepkisinden sorumludur (Jandaghi ve ark., 2022).

Sitokinler immün sisteme, enfeksiyona ve hematopoeze aracılık ederek bunları regüle eden, küçük ve uyarılan hücrelerden salınan proteinlerdir (Akdoğan ve Yöntem, 2018). Sitokinler kan hücreleri, lenfoid dokular ve epitel hücrelerden de üretilebilir. İnfluenza gibi çeşitli viral enfeksiyonlarda anti-viral sitokin grubu olan interferonların (IFN) salınımı artar (Bayrakal ve Baskın, 2020). Bu antiviral sitokinlere karşı, koronavirüsler IFN-I indüksiyonunu ve sinyalleşmesini baskılayabilmek için çeşitli mekanizmalar geliştirmiştir. Prognozu daha kötü olan SARS-CoV-2 hastalarında IL-6, IL-10 ve TNF-α hızla yükselir. Tersine, daha hafif semptomları olan hastalarda, bu sitokinler daha düşük seviyelerde seyreder (Picchianti Diamanti ve ark., 2020).

Enfeksiyona karşı bağışıklık tepkisi sırasında pıhtılaşma yollarının aktivasyonunda, çoklu organ hasarına yol açan proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ile sonuçlanır. Bozulmuş prokoagölan-antikoagölan dengesi, mikrotromboz, yayılmış intravasköler pıhtılaşma ve çoklu organ yetmezliği gelişimine zemin hazırlar (Picchianti Diamanti ve ark., 2020). COVID-19 hastalarda görölen çoklu organ yetmezliği muhtemelen

hipersitokinemi ile karakterize hiperinflamatuvar bir sendromla ilişkili olduğu görülmüştür (Raza ve ark., 2020).

Vasküler sistemin iltihaplanması; yaygın mikroanjiyopatik trombüs, kalp kası iltihabı (miyokardit) ve kardiyak aritmiler, kalp yetmezliği ve akut koroner sendroma yol açar. Bu kardiyovasküler komplikasyonlar ölüme neden olabilir. Enfeksiyon sırasında gözlenen lenfositopeni potansiyel olarak CD4+, bazı CD8+ ve T hücrelerin, içerir. Bu değişiklikler, doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık tepkilerini bozarak, gecikmiş virüs temizliğine ve aşırı uyarılmış makrofajlar ve nötrofillere neden olur. Kardiyovasküler sistem COVID-19 enfeksiyonunda önemli rol oynar. Yüksek derecede duyarlı troponin-T, natriüretik peptitler ve IL-6 gibi biyobelirteçler prognostiktir ve bunların progresif yükselişi kötü sonuçlarla ilişkilidir (Azer, 2020).

Laboratuvar inceleme sonuçlarında çoğu hastada beyaz küre sayısı normal veya azalmış ve lenfositopeni görülmüştür. Ancak ağır hastalarda nötrofil sayısı, D-dimer, kan üre ve kreatinin seviyeleri anlamlı olarak yüksek ve lenfosit sayıları ise azalmaya devam etmiştir. Ek olarak, inflamatuvar faktörler [interlökin (IL-6, IL-10), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α)] artmıştır, bu da hastaların bağışıklık durumunun bir göstergesidir. Veriler, yoğun bakım hastalarının daha yüksek plazma IL-2, IL-7, IL-10, granülosit koloni uyarıcı faktör (GCSF), 10 kD interferon-gama kaynaklı protein (IP-10), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), makrofaj inflamatuvar protein 1- α (MIP) ve TNF- α seviyelerine sahip olduğunu göstermiştir (Guo ve ark., 2020).

Hastalığın erken evrelerinde, periferik kandaki toplam lökosit sayısı normal veya azalmıştır, lenfosit sayısı azalmış ve bazı hastalarda karaciğer enzimi, kas enzimi ve miyogloblin seviyeleri yükselmiştir; bazı ciddi vakalarda yüksek troponin seviyesi mevcuttur. Çoğu hasta yüksek C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve normal prokalsitonin seviyelerini gösterir. Şiddetli vakalarda, hastalar artmış D-dimer ve giderek azalan periferik kan lenfositleri ile başvururlar. Yoğun bakımda olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, yoğun bakım hastalarında IL2, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1a ve TNF- α 'nın plazma seviyeleri daha yüksektir (Deng ve Peng, 2020).

Enfeksiyonda hem CD4+ hem de CD8+ SARS-CoV-2'de önemli ölçüde azalmıştır. Akciğerlerin patolojisi mikroskopik iki taraflı diffüz alveoler hasarlar, hücresel fibromiksoid infiltratlar ve lenfosit hakimiyeti ile interstisyel mononükleer inflamatuvar infiltratlar gösterir.

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun da hipoksemiye neden olduğu gösterilmiştir. Bu değişiklikler serbest oksijen radikallerinin birikmesine, hücre içi pH'ta değişikliklere, laktik asit birikimine, elektrolitte değişikliklere ve daha fazla hücre hasara yol açar.

SARS-CoV-2 ayrıca, yüksek serum alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz seviyeleri olarak kendini gösteren karaciğer hasarına da neden olur. SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan bazı hafif semptomlu hastalarda serum bilirubin ve γ -glutamil transferazda hafif yükselme de bildirilmiştir. Ciddi semptomlu hastalarda önemli karaciğer fonksiyon bozukluğu ve yaralanması bildirilmiştir (Azer, 2020).

COVID-19 ile enfekte tip 2 diabetes mellituslu hastalarda, enfeksiyonun patogeneğinde iki reseptör proteini olan ACE2 ve dipeptidil peptidaz 4'ün önemli olduğu bilinmektedir. Bu iki reseptör aynı zamanda glikoz homeostazını düzenleyen metabolik sinyaller, renal ve kardiyovasküler fizyoloji ve enflamasyonu düzenleyen yollar ile normal fizyolojik süreçlerde yer alan dönüştürücülerdir (Azer, 2020). SARS-CoV-2, diğer organlara kıyasla yüksek oranda eksprese edildiği ACE2 yoluyla pankreası enfekte eder ve pankreas hasarına yol açarak insülin sekresyonunun bozulmasına ve DM olmayan hastalarda bile hiperglisemi gelişimine yol açar. Elde edilen veriler, DM hastalarında SARS-CoV-2 enfeksiyonunun daha şiddetli seyrettiğini ve önceden var olan komorbiditeler ve proinflamatuar fenotip ile birlikte de daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu bildirilmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu, sitokin fırtınası (CS) gelişimi, ACE2'nin aşağı regülasyonu ve pankreatik β -hücrelerinin doğrudan yaralanması nedeniyle diyabetli ve diyabetli olmayan hastalarda glukoz homeostazını ve metabolizmasını bozar. Diyabetik farmakoterapiler, güçlü anti-inflamatuar etkiyi azaltabilir (Al-Kuraishy ve ark., 2021).

2.3. Konakçı ve Bulaş

Ortaya çıkan bir akut solunum yolu enfeksiyöz hastalığı olan, SARS-CoV-2 öncelikle solunum yolu, damlacıklar, solunum salgıları veya doğrudan temas yoluyla ya da kontamine nesnelere yayılabilir (Malik, 2020). Çalışmalar, dünya çapında birçok insanın enfekte olmasında insandan insana bulaşmanın etkinliğini göstermiştir (Guo ve ark., 2020). Ayrıca virüslerin insanlara bulaşmasını kolaylaştıran olası ara konakçılarda olduğu düşünülmektedir (Malik, 2020).

SARS-CoV ve MERS-CoV ile karşılaştırıldığında, SARS-CoV-2 kısmen artan küreselleşme ile Çin'in tamamını saran yaygın olarak kullanılan demiryolu ağları ve büyük

uluslararası bir havaalanı bulundurması nedeniyle daha hızlı yayılmıştır. Bağlantılı uçuşlar, Çin Yeni Yılı kutlamaları sırasında salgının zamanlaması ve Wuhan'da bulunan devasa demiryolu transit merkezi, virüsün ilk olarak Çin genelinde ve en sonunda küresel olarak dünya çapında yayılmasına yol açtı (Peeri ve ark., 2020).

Etkili bir tedavi ve aşı bulunmadan önce; alınan önlemlerin ilki öncelikle enfeksiyon kaynağını kontrol etmek, erken teşhis, raporlama, izolasyon, destekleyici tedaviler ve gereksiz paniği önlemek için salgın bilgilerini zamanında yayınlamaktır. Koronavirüs enfeksiyonunu önlemeye yardımcı olacak diğer önlemler bireyler için iyi kişisel hijyene dikkat edilmesi, maske kullanımı, havalandırma ve kalabalık yerlerden kaçınmaktır (Chen ve ark., 2020).

SARS-CoV-2'nin fizikokimyasal özellikleri diğer koronaviürlerle benzerdir. 56 °C'de yarım saat tutularak ya da UV ışınlarıyla inaktive olabilir. Ayrıca birçok dezenfektan (dietyl eter, %75 etanol, klor, perasetik asit ve kloroform, vb) için de duyarlıdır (Tokgün ve ark., 2022).

2.4. Genel Semptomlar

Koronavirüsler, her türü kendine özgü bir şekilde enfekte ederek akut ya da kalıcı enfeksiyonlara yol açabilir (Masters, 2006). Koronavirüsler çeşitli konak türlerini aynı anda enfekte edebilirler. Aynı zamanda semptomları çeşitli olan bir patojendir (Iqbal ve ark., 2020).

Koronavirüsler, son 20 yılda şiddetli akut solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olarak popülasyonları etkiledi. Koronavirüsler bronşiolit, soğuk algınlığı ve zatüre gibi birden fazla solunum yolu enfeksiyonlarının eşlik ettiği hastalıklara sebep olabilirler (V'kovski ve ark., 2021). Koronavirüsler memeliler ve kuşlar arasında sıkça görülür. Daha çok solunum yolu hastalıklarıyla kendilerini gösterebilirler de bunu bağırsak hastalıkları ve nadiren nörolojik hastalıklar ve hepatitte takip eder (Masters, 2006). Bildirilen başlıca semptomlar nefes darlığı, göğüs ağrısı, baş ağrıları, nörobilişsel zorluklar, depresyon ve diğer zihinsel sağlık durumları, kas ağrıları ve zayıflıkları, gastrointestinal bozukluklar, döküntüler, metabolik bozulma ve tromboembolik durumlardır (Batista ve ark., 2022).

SARS-CoV-2 tezahürü asemptomatik veya öksürük, ateş ve nefes darlığı ile orta ila şiddetli olabilir. Daha ciddi vakalarda komplikasyonlar arasında pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), mikrovasküler tromboz, sitokin fırtınaları ve kalp yetmezliği gibi

akut kardiyak komplikasyonlar, çoklu organ fonksiyon bozukluğu sendromu, septik şok ve ölüm sayılabilir (Iddir ve ark., 2020; Lanham-New ve ark., 2020).

Bununla birlikte, Çin'den elde edilen veriler, hastaların yaklaşık %15-20'sinin akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) ilerleyebilen interstisyel pnömoni ile ciddi hastalığa sahip olduğunu bildirmiştir (Picchianti Diamanti ve ark., 2020). Koronavirüsün farklı semptomları ile çeşitli hastalıklara sebep olması çoklu konak çeşitlerini enfekte edebilme yeteneğine sahip, karmaşık bir patojen olmasından ileri gelmektedir (Iqbal ve ark., 2020).

ARDS, atipik pnömoni, bazı durumlarda ileri derece böbrek yetmezliğine sebep olduğu bilinmektedir fakat doğrulanmış vaka sayısının az olması doğru ölüm oranlarını hesaplanmasını engellemektedir. Bunun yanı sıra çalışmalar hastanelerde ve aileler arasında meydana gelen küme enfeksiyonlarında, hastalığın seyrinin daha hafif ya da asemptomatik olabileceği de göstermiştir (Graham ve ark., 2013).

Koronavirüs enfeksiyonunun solunum sistemine ek olarak, gastrointestinal sistemin de rastlanmıştır. Bu organ ve dokulardaki patolojik değişiklikler, doğrudan bu organlarda koronavirüs replikasyonunun aracılık ettiği sitopatik etkiden (CPE) kaynaklanabilir veya dolaylı olarak, solunum sisteminin yetersizliğinden kaynaklanan sistemik toksik reaksiyon ya da virüs enfeksiyonunun neden olduğu zararlı bağışıklık tepkisi ve sitokin reaksiyonu ile ilişkili olabilir (Perrotta ve ark., 2020).

Şiddetli solunum yetmezliği, SARS-CoV-2 tarafından akciğerlerde alveolar yapı hasarına bağlı olarak ciddi vakalarda sıklıkla ortaya çıkmıştır. Akciğer hasarına ek olarak, SARS-CoV-2'nin merkezi sinir sistemi ve pankreatik β hücrelerinde yüzey reseptörü ACE2'yi tanıyarak çoklu organların işlev bozukluğuna aracılık ettiği bildirilmiştir (Tang ve ark., 2022).

Koronavirüs enfeksiyonundan kaynaklanan alt solunum yolu hastalığı ve sınırlı viral yayılım ile tutarlı olarak, ACE2'nin ağırlıklı olarak eksprese edildiği alt solunum yolu dokularındaki pnömositleri ve akciğer makrofajlarını hedefler. Buna karşılık, SARS-CoV-2, özellikle ACE2'nin de eksprese edildiği üst solunum yolu epitelinde bol miktarda çoğalır ve kolay bir şekilde iletilir. Bu durum koronavirüslerin daha çok bronş epitel hücrelerini, pnömositleri ve üst solunum yolu hücrelerini etkilediğini gösterir (V'kovski ve ark., 2021).

Epidemiyolojik çalışmalar; kardiyovasküler hastalık, diyabet, hipertansiyon, sigara içme öyküsü, kanser, kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı,

komorbiditeler ve risk faktörleri olanlar ile 40 yaş üstü gruplarda ve erkeklerde SARS-CoV-2 nedeniyle ciddi komplikasyon gelişme riskini ortaya koymuştur (Jandaghi ve ark., 2022).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu, hastaların %80'inden fazlasının az veya hiç semptom göstermediği geniş bir hastalık spektrumuyla sonuçlanır. SARS-CoV-2 hakkında dikkat çekici olan bir diğer şey ise ülkeler arasında veya aynı ülkedeki bölgeler arasında bildirilen vaka/ölüm oranındaki büyük farklılıktır. Bu farklılıklar kısmen vaka tanımları, raporlama ve sürveyanstaki farklılıklarla ilgili olabilirken, aynı zamanda altta yatan fizyolojik nedenlere de bağlanabilir. Yaş, eşlik eden hastalıklar, ırk, sağlık hizmetlerine erişim ve genetik faktörler gibi bir dizi faktörün SARS-CoV-2'ye maruz kaldıktan sonraki klinik seyri belirlemesi muhtemeldir (Marik ve ark., 2020).

2.5. Tanı ve Testler

Çin'deki viral araştırma kurumu, klasik Koch postülatları aracılığıyla SARS-CoV-2'nin ön tanımlamasını gerçekleştirmiş ve elektron mikroskobu aracılığıyla morfolojisini gözlemlemiştir (Guo ve ark., 2020). SARS-CoV-2 ile ilgili olarak, tanı öncelikle başvuran hastanın klinik özellikleri, göğüs görüntülemesi ve yaygın bakteriyel ve viral pnömoninin ekarte edilmesi ile değerlendirilerek yapılmıştır. 'RespiFinderSmart22kit' (PathoFinder BV) gerçek zamanlı ters transkripsiyon PCR (RT-PCR) testi kullanılarak PCR, pan β -CoV'nin bir konsensüs RNA'ya bağımlı RNA polimeraz bölgesini hedefleyerek viral RNA'yı saptamak için kullanılmıştır. Alt ve üst solunum yolundan alınan örnekler, '2019-nCoV' olarak bilinen yeni bir koronavirüsünü göstermiştir. Viral izolasyondan hemen sonra bir tanı testi geliştirilmiştir (Peeri ve ark., 2020). Şimdiye kadar, COVID-19'un altın klinik tanı yöntemi, burun ve boğaz sürüntü örnekleme ve diğer solunum yolu örneklerinde gerçek zamanlı PCR ile nükleik asit tespiti ve yeni nesil dizileme ile doğrulanmıştır (Guo ve ark., 2020). Alt ve üst solunum yolları örneklerine ek olarak hamile kadınlardan amniyon sıvısı ve kordon kanı örnekleri de PCR kullanılarak virüsün teşhisi için kullanılmıştır.

Gerçek zamanlı PCR tanı yöntemine ek olarak, göğüs BT'sindeki virüsün tipik enfeksiyon görüntüsü, yanlış doğruluk oranının düşük olması ve zaman açısından etkin olması nedeniyle tanısal değeri önemli bulunmuştur. Ayrıca tam kan sayımı (CBC) ve inflamatuvar belirteçlerde klinik muayene ardından yapılan detaylı değerlendirme ile de tanı açısından önem arz etmektedir (Akbiyık ve Avşar, 2020).

SARS-CoV-2 virüsün mutasyonlarını belirleyebilmek ve patojenin daha çok yayılmasını önlemek için hassas, hızlı ve belirli testlere ihtiyaç vardır. Viral hastalıkların tanılarının konulmasında son yıllarda yaygın olarak kullanılan testler serolojik ve moleküler testlerdir. Fakat sonuçların güvenilir olması için hastalığın durumu da dikkate alınarak uygun testlerin yapılmasına dikkat edilmesi gereklidir (Tokgün ve ark., 2022). Seroloji testi, serum, plazma ve tam kanda SARS-CoV-2'ye karşı IgM ve IgG antikorlarını saptayabilir (Azer, 2020). Bu testler, semptom olsun ya da olmasın, vakaların tanımlanabilmesi için kullanılan en hızlı testlerdir (Tokgün ve ark., 2022).

2.5.1. Görüntüleme

Bugüne kadar değerlendirilen birincil görüntüleme yöntemi olan bilgisayarlı tomografi (BT), genellikle COVID-19 olduğundan şüphelenilen hastalar için bir tarama aracı olarak önerilmektedir. Akciğer ultrasonu ise, COVID-19'da görülen ve BT görüntülemeyle oldukça tutarlı olan karakteristik lezyonları belirleme yeteneğine sahip alternatif bir görüntüleme yöntemidir (Fiala, 2020).

Normalde akciğer yüzeyi esas olarak havadan oluşur. Bu nedenle, gelen ultrason dalgaları sağlıklı kişilerde, genellikle visseral plevral düzlem tarafından tamamen geri yansıtılır. Böylece, ultrason dalgalarının saçılması, plevral hattın (A-çizgileri) yatay yankılanmaları ve ayna efektleri ile karakterize yapay görüntüler üretir. Hava doku, sıvı veya diğer biyolojik bileşenler arasındaki oran azaldığında, akciğer artık kendisini neredeyse tam bir aynasal reflektör olarak göstermez. Bu nedenle, subplevral dokudaki değişikliklerle ilişkili olarak ultrason görüntülerinde çeşitli tiplerde lokalize dikey artefaktlar görülür (Soldati ve ark., 2020). Akciğer anormalliklerinin hastaların yaklaşık %50-75'inde bilateral, bazal ve periferik tutulumla hastalığın erken ve tanımlanabilir aşamalarda ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (Fiala, 2020).

Akciğer ve ilişkili dokuların ultrasonla görüntülenmesi, COVID-19 olan hastalar için klinik karar vermeye ve bunlarla ilişkili solunum yetmezliği ve akciğer hasarının yönetimine yardımcı olabilir. Bu kısmen, hastalığın ilerlemesi ve iyileşmesi sırasında COVID-19 ile ilişkili akciğer hasarının tipik sonografik özellikleriyle kolaylaştırılır (Smith ve ark., 2020).

2.6. Güncel Tedaviler ve Aşı Çalışmaları

COVID-19'a karşı etkili antiviral tedavi bulunmadan önce, mevcut tedaviler Halk Cumhuriyeti Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından yayınlanan "COVID-19'un Neden Olduğu

Zatürrenin Tanı ve Tedavisi”ne göre esas alınarak yapılmaktaydı. Ayrıca WHO, dirençli hipoksemisi olan hastalara ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) önermiş. Ek olarak bazı kritik vakalara, nekahat plazması ve immünoglobulin G ile kurtarma tedavisi verilmiştir (Guo ve ark., 2020). Şu anda koronavirüs için tek bir spesifik antiviral tedavi mevcut değildir. Ana tedaviler ise sadece destekleyicidir. Koronavirüs enfeksiyonuna karşı Ribavirin ile rekombinant IFN'nin ise yalnızca sınırlı etkileri vardır (Chen ve ark., 2020).

Tedavinin ilk basamağı yatak istirahati ile rutin kan, idrar, C-reaktif protein (CRP) ve sağlık endikasyonlarını (karaciğer enzimi, miyokard enzimi, böbrek fonksiyonu vb.), pıhtılaşma fonksiyonunu, gerekirse arteriyel kan gazı analizini ve göğüs görüntülemesini tekrarlayarak kontrol etmektir. Oksijen saturasyonundaki değişime göre oksijen tedavisi verilmeli. Gerekirse invazif olmayan veya invaziv mekanik ventilasyon vb. uygulanır (Deng ve Peng, 2020).

SARS-CoV-2'nin potansiyel ilaç hedefleri, çeşitli viral yapısal ve yapısal olmayan proteinleri içerir. Spesifik olarak bu virüs için yeni ilaçların etkili gelişimi, bu proteinlerin yapılarının ve işlevlerinin anlaşılmasına bağlıdır (Wong ve Saier, 2021). Yapısal proteinlerden S glikoproteini, hem SARS-CoV hem de SARS-CoV2 için patojenitesi ve yönelimi açısından belirleyici olmasından dolayı, nötralizan antikörlerin birincil hedefi olmasının yanı sıra aşı çalışmaları için de çok önemli bir viral yapıdır (Kurtuluş ve Pirim, 2020). SARS-CoV-2 hastaları için kullanılan güncel tedavi yaklaşımlarında en az 15 farklı ilaç türü monoklonal antikör, plazma transferi ve kök hücre tedavisi gibi yöntemlere ek olarak aşı çalışmaları da yürütülmektedir (Tanrıverdi ve ark., 2020).

Spike (S) proteininin yapısı ve viral proteaz SARS-CoV-2 tedavisi için ilaç geliştirme imkanı sağlamaktadır (Tanrıverdi ve ark., 2020). Koronavirüs enfeksiyonlarını tedavi etmek için geliştirilen mevcut antiviral ilaçlar öncelikle S proteinini, 3C benzeri (3CL) ve papain benzeri (PLP) proteazları hedefler. Antiviral proteaz inhibitörleri, hücresel homolog proteaz üzerinde spesifik olmayan bir şekilde etki ederek konakçı hücre toksisitesine ve ciddi yan etkilere neden olabilir. Bu nedenle, SARS-CoV-2'nin neden olduğu akut solunum yolu enfeksiyonlarıyla mücadele etmek için yeni antiviral stratejilere ihtiyaç vardır. Ayrıca N proteinide, enfeksiyon sırasında yüksek oranda immünojenik ve bol miktarda eksprese edilen bir proteindir. Bu durum SARS-CoV ve SARS-CoV-2'ye karşı koruyucu bağışıklık tepkilerini indükleyebileceği anlamına gelebilir (Kang ve ark., 2020).

Şu anda etkili bir antiviral ilaç tedavisi yoktur. Bu yüzden antibiyotiklerin kör ve uygunsuz kullanımından, özellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerin kombinasyon halinde kullanımından kaçınılması gerekir (Deng ve Peng, 2020). Enfekte bir kişinin erken tanınması ve bulaşma yolunun kesilmesi, COVID-19'u kontrol etmek için kilit noktalardır (Gao ve ark., 2021).

Aşılama, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı ciddi hastalık ve ölümleri önemli ölçüde azaltmak için en etkili müdahalelerden biridir. Aşılama programları küresel olarak uygulanmaktadır, ancak bu aşuların çoğu, yan etkileri ve etkinlikleri hakkında kapsamlı araştırmalar yapılmadan onaylanmıştır (Chen ve ark., 2022). COVID-19 aşılması ciddi hastalık riskini azaltsa da, aşı uygulamasının uzun süreli hastalık prevalansını etkileyip etkilemeyeceği açık değildir (Notarte ve ark., 2022).

COVID-19'un patlak vermesinden bu yana, birkaç aşı test edildi ve acil kullanım izni verildi. Faz III denemeleri, bu aşularla SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı yüksek aşı etkinliği (VE) bildirdi. Farklı kaynaklara göre ChAdOx1 nCoV-19 aşısının (AZD1222; Oxford-AstraZeneca) %70,4, BNT162b2 mRNA COVID-19 aşısının (Pfizer-BioNTech) %95, mRNA-1273 aşısının (Moderna) %94,1 ve absorbe edilmiş bir COVID-19 (inaktive) aşısının (CoronaVac) %50,7 etkinliği bildirilmiştir (Notarte ve ark., 2022).

2.7. Vitaminler

Vitaminler organik olmayan kimyasal bileşiklerdir (Harvey ve Champe, 2007). Bu inorganik bileşikler organizmalar tarafından yeterli miktarlarda sentez edilemezler (Murray ve ark., 2003). Bu nedenle doğal olarak gıdaların içerisinde bulunan (Bingöl, 1977) vitaminlerin beslenme yoluyla alınmaları gerekir. Yağda çözünen vitaminler vitamin A, D, K ve E; suda çözünen vitaminler folik asit, kobalamin, askorbik asit, piridoksin tiyamin, niasin, riboflavin, biotin ve pantotenik asit olarak sınıflandırılırlar (Harvey ve Champe, 2007).

Vitaminler yapı taşları değildir ve enerji vermezler ancak belirli hücresel fonksiyonları gerçekleştirmek için elzemdirler (Bingöl, 1977). Suda çözünen vitaminler ve K vitamini birçok aracı metabolizma enzimleri için koenzim öncülleri olarak görev alır (Harvey ve Champe, 2007).

Vitaminler salınır, emilir ve diyet yağları ile taşınırlar. Vitaminler idrarla kolay bir şekilde atılamazlar. Büyük bir miktarı karaciğer ve yağ dokularda depolanır. Diyet Referans Alımları'nı (DRIs) aşan yağda eriyen vitaminlerin (A ve D) aşırı alımı, bu bileşiklerin

toksiksite oluşturacak miktarlarda birikmesiyle sonuçlanır (Harvey ve Champe, 2007; Murray ve ark., 2003). Tüm vitaminlerin immün sistemimiz üzerinde dolaylı ya da doğrudan etkileri mevcuttur. Ancak bazılarının etkileri daha çok öne çıkmaktadır (Çetin, 2020). Koronavirüs enfeksiyonunda vitaminlerin viral replikasyonu inhibe etme, antiinflamatuvar yanıt oluşturma ve bağışıklığı düzenleme gibi bazı etkilerinin olduğu bilinmektedir (Aslaner ve ark., 2022).

2.7.1. Vitamin D

D vitaminleri sterollerin bir grubudur (Champe 2015). Vitamin D'nin kolekalsiferol (D3) ve ergokalsiferol (D2) olmak üzere iki formu vardır (Karagöl ve Atak 2016). Bunlar vitamin D metabolizmasının ilk kaynaklarıdır. Ve her ikisini de kimyasal olarak bitkisel sterollerden ayıran özelliği fazlandan çift bağ içermesi ve metil grubu bulundurmasıdır (Champe 2015). D vitamininin bu formları arasındaki farklılık, metabolizmayı (yani aktivasyonu) etkilemez ve her iki form da prohormon olarak işlev görür. Aktive edildiğinde, D2 ve D3 formlarının vücutta aynı tepkileri gösterdiği ve D vitamini eksikliğinde görülen hastalıkları tedavi etme yeteneği ile ilgili gücünün aynı olduğu bildirilmiştir (Del Valle ve ark., 2011). D vitamini ve türevlerinin en önemli görevi kalsiyum, fosfat hemostazının düzenlenmesi, immün sistemin regülasyonu ve kemik minerilizasyonunu sağlamaktır. Aynı zamanda D vitamininin, vücut tarafından üretilebilmesi, hedef dokulara reseptörler ile etki etmesi ayrıca feedback mekanizması tarafından kontrol edilmesi; 20. yüzyılın başlarında bir vitamin olmaktan çok bir prohormon olarak kabul edilmesine yol açmıştır (Karagöl ve Atak 2016; Del Valle ve ark., 2011).

D vitamini referans aralığı; 50 nmol / L - 125 nmol / L (20 ng / mL - 50 ng / mL) 'dür. D vitamini gereksinimi hastanın yaşı ve durumuna göre değişkenlik gösterir. Yetişkinlerde 1500-2000 IU/gün ve 10000 IU/gün'e kadar güvenli sınır kabul edilir (Fidan ve ark., 2014).

D vitamini, kemik büyümesi, kalsiyum ve fosfor metabolizması için esansiyeldir (Parlak ve ark., 2015). D vitamininin kendi başına etkin olmayan klasik etkileri, aktif metabolit olan kalsitriolün işlevlerinden kaynaklanmaktadır (Del Valle ve ark., 2011). D vitamininin en önemli görevi hücre içi ve hücre dışı sıvılardaki kalsiyum homeostazını düzenlemektir. Kalsitriol ise bunu üç şekilde kontrol eder: Bağırsak lümeninden kalsiyum absorpsiyonunu artırarak, böbrek tübüllerinden kalsiyum geri emilimini sağlayarak ve kemik minerilizasyonunu uyararak. Aynı zamanda kalsitriol; insülin sekresyonunu, PTH ve tiroid hormonlarının üretilmesi ve sekresyonu, aktif T-lenfositlerden interlökin ve aktif B-

lenfositlerden immüoglobulin sentezinin durdurulması, monosit oluşturan hücrelerinde ve hücre çoğalmasını regüle eder (Rodwel 2019). Bu eylemler, serum kalsiyum ve fosfat homeostazının düzenlenmesi ve buna bağlı olarak kemik sağlığının geliştirilmesi ve sürdürülmesini sağlar (Del Valle ve ark., 2011).

Aynı zamanda vitamin D steroid yapıda bir hormondur. Reseptörleri hücre içinde bulunur. Bu hormon parathormon salgısını ve kanda kalsiyum-fosfat hemostazını sağlar (Noyan 2011). Parathormonun en önemli fonksiyolarından biri kemik metabolizması üzerinedir. Osteoklastların parçaladığı kemiği osteoblastlar onarır. PTH osteoblast, osteosit ve osteoklast hücrelerine kalsiyum geçişini hızlandırır. Daha sonra osteoblastlardan bu kalsiyum kana aktif taşıma ile aktarılır. Bu geçiş Kalsitriol tarafından uyarılır. Osteoklastlarda çözünen kalsiyumu kana aktarır. Kalsitriol bu geçişleri kontrol eder. Hücre dışı sıvıda fosfat miktarı düşmesi kalsitriolün artmasına neden olur. Bazı durumlarda PTH ve kalsitriol kemik yıkımını başlatır. Kalsitonin ise bunu önlemektedir (Baysal 2007; Noyan 2011). Özetleyecek olursak; PTH ekstraselüler sıvıda kalsiyum iyonlarını artırırken, fosfat iyonlarını azaltır. Böbreklerden kalsiyum atımını azaltır, fosfat atımını artırır. Kemiklerdeki kalsiyumun çözünüp kana geçmesini sağlar. Böbrekte 1,25dihidroksikolekalsiferol oluşumunu hızlandırır (Noyan 2011).

Renal osteodistrofi vitamin D'nin aktif formunun sentezini azaltan bir patolojidir. Tedavisinde kalsitriol verilir. Aynı zamanda hastayı hiperfosfatemiden ve kalsiyum-fosfat kristallerinin birikimini önlemek için fosfatı azaltılması önerilir. Bir diğer patolojik durum ise hipoparatiroidizmdir. PTH eksikliği hipokalsemi ve hiperfosfatemi ile sonuçlanır. Hastalara kalsitriol ve kalsiyum takviyesi önerilir (Champe ve ark. 2015).

D vitaminin en önemli etkilerinden biri, immün sistemimiz üzerine olan etkisidir. İmmün yanıtın regülasyonunda önemli rol alan, uzman antijen sağlayan hücreler üzerinde D vitamin reseptörü bulunmaktadır (Yavuz ve ark. 2014). D vitamini reseptörleri, konakçı tarafından sunulan bir tür nükleer reseptörlerdir (Cantorna ve ark., 2019). D vitamini, bu hücrelerin olgunlaşmasını inhibi ederken aynı zamanda immün modülatör olarakta görev yapmaktadır (Yavuz ve ark. 2014). Birçok çalışma, D vitamininin immün modülasyonundaki etkisini doğrulamıştır (Rezaei ve ark., 2018). Bu da otoimmün hastalık riskinin artması ile vitamin D eksikliğinin bağlantılı olabileceğini düşündürmüştür (Yavuz ve ark. 2014). D vitamini, çeşitli enfeksiyonlara, özellikle tüberküloz, grip ve viral üst solunum yolu enfeksiyonlarına karşı doğuştan gelen bağışıklığı artırarak bağışıklık sisteminin düzenlenmesi ve bulaşıcı hastalıklarla mücadelede rol oynar (Wacker ve Holick, 2013).

Vitamin D, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin önemli bir bileşenidir. Aktif D Vitamini monositlerden, nötrofillerden ve epitel hücrelerinden antimikrobiyal peptitlerin (katesilidin, defensin) sekresyonunu regüle eder (Parlak ve ark., 2015). Antimikrobiyal bir protein olan katesilidin proinflamatuvar sitokinlerin sitümüle edilmesi ve kemotaksi (bir organizmanın kimyasal bir uyarana karşı verdiği tepkisel hareket) gibi görevleri vardır. 1,25-dihidroksivitamin D ile makrofajlardan üretilen katesilidin miktarı arasında doğrusal bir ilişki vardır. Katesilidin transkripsiyonunu, 1,25-dihidroksivitamin D ile reseptör kompleksi artırır. Katesilidin ile birlikte etkilenen bir diğer peptit beta-defensin 2'dir (Öztürk Özkan, 2022). Makrofajlar gibi bağışıklık hücreleri, aktif formdaki 1,25-dihidroksivitamin D'yi sentezleyebilir. Ayrıca bunlara yanıt vermek için gerekli tüm mekanizmaları içerir (Adams ve Hewison, 2008).

İn vitro aktive edilmiş T ve B hücreleri, D Vitamininin aktif olmayan formu olan 25-hidroksi Vitamin D'yi [25(OH)D] insan hücrelerinde 1,25-dihidroksi Vitamin D'ye dönüştürebilir. Bu yüzden bölgesel olarak üretilen 1,25-dihidroksi Vitamin D, otokrin veya parakrin düzende bağışıklık hücreleri üzerinde bir etkiye sahiptir (Rezaei ve ark., 2018). 1,25-Dihidroksivitamin D, bakteri öldürmeyi artırarak doğuştan gelen (makrofaj) bağışıklığı uyarır. Ayrıca inflamasyonu ve otoimmün hastalığı en aza indirmek için IL-22 üreten doğuştan gelen lenfoid hücreleri düzenler, T hücreleri tarafından IFN- γ ve IL-17'nin üretimini baskılayarak adaptif (lenfosit) bağışıklığı modüle eder (Adams ve Hewison, 2008; Cantorna ve ark., 2019) Tüm bu işlevler sayesinde bağışıklık sistemine meydan okunur ve immün sistem güçlendirilir (Adams ve Hewison, 2008).

Yağda çözünen doğası nedeniyle, diyetteki D vitamini (D2 veya D3) ince bağırsakta diğer diyet yağlarıyla birlikte emilir. Lümende safra asitlerinin ve pankreatik lipazın salınımını tetikleyen yağ molekülleri, D vitamininin etkin bir şekilde emilmesini sağlar. Öncelikle safra asitleri lipidlerin emülsifikasyonunu başlatır. Daha sonra lipidler, pankreatik lipaz ile trigliseritleri, monogliseridlere ve serbest yağ asitlerine hidrolize eder. Ardından safra asitleri, enterositlere yayılan lipid içeren misellerin oluşumunu destekler. Bozulmuş safra asidi salgısı ya da pankreas yetmezliği gibi durumlarda D vitamini emilimi önemli ölçüde azalır. Bağırsak duvarında D vitamini, kolesterol, trigliseritler, lipoproteinler ve diğer lipidler birlikte şilomikronlar halinde paketlenir. Bağırsaktan henüz emilen D vitamininin bir kısmı da karaciğere doğrudan ulaşmak için amino asitler ve karbonhidratlarla birlikte portal sisteme taşınırken, D vitamini alımının ana yolu, lenfatikler yoluyla sistemik dolaşıma ulaşan

şilomikronlara dahil olmaktadır (Del Valle ve ark., 2011). Takviyelerden, kuvvetlendirilmiş gıdalardan ve diyetle alınan balıklardan türetilen D2 vitamini ve D3 vitamini (D, D2 veya D3'ü temsil eder) şilomikronlara dahil edilir ve lenfatik sisteme emilir. Buradan DBP ve lipoproteinlere bağlandıkları dolaşıma girerler (Holick, 2006).

Epiteller

Gastrointestinal sistem, epitel hücreleri patojenlere karşı fiziksel ve biyokimyasal bir bariyer sağlar (Gombart ve ark., 2020). Gastrointestinal sistemle birlikte genitor idrar yolunun dış tabakasını kaplayan epitel hücreleri, enfeksiyöz ajanların istilasına karşı doku bütünlüğünü koruyan ilk savunma seviyesini oluşturur (Rezaei ve ark., 2018). Bağışıklık hücreleri ve bağırsak mikroflorası (bazıları bakteriyosinler gibi bir dizi bileşik üreten) ile uyum içinde çalışarak bağırsak bariyerini güçlendirir. Aynı zamanda patojenleri uzaklaştırır ve patojenlerin epitel ile doğrudan temasını sınırlandırarak önemli bir savunma hattı oluşturur (Gombart ve ark., 2020).

Bazı besinlerin mikrobiyota üzerindeki etkilerinin temelinde, D vitamini aracılı bağırsak epiteli ve mukozal bağışıklık hücrelerinin düzenlenmesi yatmaktadır (Cantorna ve ark., 2019). Kalsitriol (D vitamininin aktif formu), deri ve solunum yolu epitel hücrelerinde bazı antimikrobiyal peptitlerin ekspresyonunu sitümüle ederek akciğerleri enfeksiyondan korur. Ayrıca renal epitel bariyer fonksiyonunu da korur ve kornea epitel bariyer fonksiyonunu da arttırır.

Kalsitriol, bağırsak epitel hücreleri üzerindeki sıkı bağlantı proteinlerinin düzenlenmesini sağlayarak bağırsakta bariyer oluşturur (Cantorna ve ark., 2019). Aynı zamanda, boşluk bağlantılarının yapısal öncüleri olarak işlev gören ve bağırsak bariyerinin sitozol ve hücre dışı ortamı arasında bir iletişim yolu sağlayan gastrointestinal sistemde sıkı bağlantı protein (okludin), boşluk bağlantı protein (connexin 43) ve yapışık bağlantı protein (E-cadherin) gen ekspresyonunu uyarır (Gombart ve ark., 2020; Rezaei ve ark., 2018).

D vitamininin diğer fonksiyonları arasında mukozal dokularda düzenleyici T hücrelerinin uyarılması yer almaktadır. D vitamini, T hücreleri üzerindeki bağırsak güdümlü reseptörleri inhibe eder. D vitamini aracılığı ile bağırsak epitelinin ve mukozal bağışıklık sisteminin düzenlenmesi, homeostazın sürdürülmesi için bağırsaktaki mikrobiyal toplulukların şekillenmesi gerçekleşir (Cantorna ve ark., 2019). 1,25(OH)D3'ün beta hücre proliferasyonunu baskılamasının yanında aynı zamanda apoptozların (planlı hücre ölümleri) başlatılmasında da

rol aldığı görülmüştür. Bu nedenle D vitamininin antikör yapımını regüle etmekte rol alabileceği düşünülmüştür (Noyan 2011).

Ciltte D vitamini sentezi

Cilt D vitamininin temel kaynağıdır. Non-enzimatik bir dizi reaksiyon, kolesterol sentezinin ara metaboliti olan ve deride bulunan 7-dehidrokolesterol ile UV (ultraviyole) ışınları, inaktif formdaki previtamin D'yi oluşturur. Daha sonraki reaksiyonlar ile kolekalsiferole dönüşür ve ekstraselüler sıvıya karışır (Rodwel 2019).

Kolekalsiferol (vitamin D3) ve ergokalsiferol (vitamin D2) bir ön hormon olan D vitamininin kaynaklarıdır. Güneş ışınlarına maruziyet ile 290-315nm dalga boyları arasındaki solar ultraviyole B fotonları deriye nüfus ederek 7-dehidrokolesterol, kolekalsiferole fotolize olur (Holick, 1995). Ardından epidermiste meydana gelen D3 vitaminine termal izomerizasyon süreci başlar (Del Valle ve ark., 2011). Bir kez oluştuktan sonra, kolekalsiferolden, kolekalsiferol oluşturmak için çift bağlarının termal olarak indüklenen bir yeniden düzenlenmesine uğrar. Bu dönüşüm yaklaşık 8 saatte %80 oranında gerçekleşmektedir (Holick, 1995). D vitamininin temel kaynağı endojen olarak ve ultraviyole B ışınlarının (UVB) etkisiyle deride 7-dehidrokolesterolden üretilen kolekalsiferoldür.

Ergokalsiferol ise bitkisel sterollerin ışınlanması yoluyla meydana gelir. Vitamin D3 ve D2 benzer yolla metabolize olurlar bu nedenle ortak bir isim olan 'D vitamini' olarak adlandırılırlar (Hatun ve ark., 2003). Çok az gıda doğal olarak D vitamini içerir. Dermal sentez D vitamininin ana kaynağıdır (Marik ve ark., 2020).

Derideki D3 vitamini sentezinin etkinliği, epidermise nüfuz eden UVB fotonlarının sayısına bağlıdır (Holick, 2006). Melanin, güneşin ultraviyole radyasyonunu verimli bir şekilde emen mükemmel bir doğal güneş koruyucudur. Derideki melanin pigmentasyonu, ultraviyole B fotonları için rekabet eder ve bu durum kolekalsiferolün fotosentezinin etkinliğini azaltır (Holick, 1995). Yani cilt pigmentasyonunda ki artış UVB'nin etkinliğini azalması ile sonuçlanır (Marik ve ark., 2020). Aynı zamanda bir güneş kreminin topikal uygulanması, D3 vitamini üretimini %90'dan fazla belirgin şekilde azalttığı belirtilmiştir.

Güneş ışığı deride üretilen fazla D3 vitaminini yok ettiği için güneş ışığına aşırı maruz kalmak D vitamini intoksikasyonuna neden olamaz. Ayrıca güneşten gelen UVB fotonlarının çoğu stratosferik ozon tarafından emilir. Güneşin zenit açısındaki (yatay düzleme güneş ışınlarının geliş açısı) artışta, UVB fotonlarının yeryüzüne ulaşması için daha uzun bir yol

almasına neden olur (Holick, 2006). Tüm bu durumların sonucu olarak dünya yüzeyine çok az UVB radyasyonu ulaşır (Marik ve ark., 2020). Yani daha yüksek enlemlerde (~35° enlem üzerinde) ve kasım ayından itibaren mart ayı boyunca deride neden daha az D3 vitamini üretildiği açıklanmış olur (Holick, 2006). Bu nedenle, yüksek enlemde ikamet etmek, kış aylarında D vitamini eksikliği riskini artırır (Marik ve ark., 2020).

Melanin uygun dalga boyundaki UV ışığı emer ve cilde rengini veren melanofomlar ciltte D vitamini sentezleyen keratinositlerin üzerinde yer aldığından, koyu tenli bireylerin ışıqla aynı etkiyi elde etmek için güneşe maruziyetin daha fazla olması gerekir (Allgrove 2015). Deri pigmentasyonundaki artış, yaşlanma, topikal olarak güneş kreminin uygulanması kolelaksiferolün kutanöz üretimini azaltır (Holick, 1995). D vitamini eksikliği özellikle Orta Doğulu kadınlarda yaygındır. Ayrıca Ekvador'da yıl boyunca bol güneş ışığına rağmen D vitamini eksikliğinin yaşlı kadınlar arasında yaygın olduğu bildirilmiştir (Marik ve ark., 2020). Ayrıca pencere camı ultraviyole B ışınlarını absorbe ettiği için, cam pencereden geçen güneş ışınlarına maruz kalmak, kolekalsiferol üretimini engelleyecektir (Holick, 1995).

D vitamininin vücut dokularındaki sentezi

D2 (ergokalsiferol) veya D3 (kolekalsiferol) formundaki D vitamini, iki enzimatik hidroksilasyon reaksiyonuna girene kadar biyolojik olarak inaktiftir (Del Valle ve ark., 2011). D vitamini ya deride UVB radyasyonuna maruz bırakılarak üretilir ya da diyetle alınır. 1,25(OH) 2 D, kalsiyum ve fosfor homeostazını korumaktan sorumlu biyolojik olarak aktif D vitamini formudur (Holick, 2006).

25-hidroksivitamin D, vitamin D-25-hidroksilaz (25-OH₂) tarafından 25(OH)D'ye (kalsidiol'e) dönüştürülür (Del Valle ve ark., 2011; Holick, 2006). Sitokrom P450 2R1 (CYP2R1) aracılık ettiği bu reaksiyon karaciğerde gerçekleşir. 25(OH)D, DBP'ye bağlanır. Bir plazma taşıyıcı protein olan, D vitamini bağlayıcı protein (DBP) dolaşımında D vitamini ve kalsitriole bağlı olarak bulunur (Del Valle ve ark., 2011). Bu kompleks renal tübül hücresinin plazma zarındaki megaline bağlanarak hücre içine taşınır. İçeri girdikten sonra 25(OH)D salınır ve hücrenin mitokondrisinde reaksiyon gerçekleşir (Holick, 2006).

Diğer reaksiyon, 25(OH)D'yi kalsitriol'e (1,25-dihidroksivitamin D) dönüştüren, yine 1 α -hidroksilazın (CYP27B1) aracılık ettiği bir reaksiyondur ve böbrekte gerçekleşir (Del Valle ve ark., 2011; Holick, 2006). 1 α -hidroksilazın aktivitesi için Mg gerekir. Ayrıca Mg, PTH salgılanması ve fonksiyonu için elzem olan cAMP'nin meydana gelmesinde gerekli

adenil siklaz aktivitesini artırmaktadır (Hatun ve ark., 2003).

1 α -hidroksilaz enzimi ayrıca birkaç böbrek dışı dokuda da eksprese edilir, ancak bu dokularda kalsitriol oluşumuna katkısı bilinmemektedir (Del Valle ve ark., 2011). Bu böbrek dışı dokularda 1 α -hidroksilazın (CYP27B1) düzenlenmesi genellikle böbrektekinden farklıdır ve daha fazla substrata bağımlı olabilir. Kemik mineral metabolizması ile ilgili bilinen fonksiyonların dışında çok sayıda fizyolojik etkinin D vitamini regülasyonu için kanda yeterli 25(OH)D seviyelerinin korunmasının gerekli olduğu sonucuna varılmıştır (Bikle, 2009).

Aktif molekül böbreklerde meydana gelen 1,25 (OH)₂D'dir (1,25 dihidroksivitamin D) (Hatun ve ark., 2003). 1,25dihidroksivitaminD böbreklerde kalsiyum, fosfor dengesi ile kemik metabolizmasının düzenlenmesinde rol alır. D vitamini ve kalsiyum eksikliğinin yanı sıra metabolizmalarındaki kalıtsal ya da kazanılmış bozukluklar raşitizmin nedenlerindedir (Holick, 2006).

Böbreklerde oluşan bu aktif D vitaminin temel işlevi intestinal kalsiyum ve fosfor absorpsiyonunu sağlayarak PTH ile birlikte organizmanın Ca/P homeostazını sağlamaktır. Vitamin D eksikliğinde Ca emilimi %10-15 iken, D vitamini varlığında emilim %30-80 bulur. D vitamini, böbreklerden kalsiyum ve fosfor reabsorpsiyonunu artırır. PTH'nin temel hedef dokusu böbreklerdir. Dokulardaki kalsiyum dengesini bağırsaklar düzenlerken, fosfor dengesini böbrekler düzenlemektedir (Hatun ve ark., 2003). Ayrıca 1,25 dihidroksivitamin D [1,25(OH)₂D] kalsiyum ve fosfor (HPO₄²⁻) salınan olgun osteoklastik aktiviteyi indüklemek için preosteoklastlar üzerindeki reseptörü RANK (NF-kappaB'nin reseptör aktivatörü) ile etkileşime girmek üzere osteoblastlarda RANKL (RANK ligandı) ekspresyonunu uyarır. Ayrıca 1,25(OH)₂D, renal 1 α -hidroksilazı inhibe eder ve renal 25(OH)D 24-hidroksilaz ekspresyonunu uyarır. 24-hidroksilaz'ın uyarılması, 1,25(OH)₂D'nin suda çözünür inaktif bir metabolit kalsitriolik asit halinde yok edilmesiyle sonuçlanır (Holick, 2006).

D vitamini reseptörleri (VDR)

Vitamin D'nin patojenlere karşı antimikrobiyal tepkileri artırma kapasitesinin, 1,25-dihidroksi Vitamin D'nin dokuya özgü senteziyle yüksek oranda ilişkili olduğu bilinmektedir (Rezaei ve ark., 2018). Böbreklerde ya da böbrek dışı hedef dokularda üretilen 1,25(OH)₂D'nin birçok dokudaki yaygın dağılımı D vitamini reseptörü (VDR) ile ilişkilidir (Wacker ve Holick, 2013). Vücuttaki birçok doku; D vitamini, 1,25 dihidroksivitamin D [1,25(OH)₂D] veya kalsitriolün aktif formunu taşımak için bu VDR'lere sahiptir (Bikle,

2009). D vitamininin sayısız fizyolojik etkisine, nükleer reseptör alt ailesi NR111 olarak da bilinen VDR'ye bağlanması öncülük eder (Rezaei ve ark., 2018; Wacker ve Holick, 2013).

VDR'li dokular potansiyel hedef dokulardır (Bikle, 2009). Bu nükleer reseptörler, ince bağırsak hücrelerindeki bir transkripsiyon faktörü olan (Rezaei ve ark., 2018) D vitamini reseptörü (VDR) ile etkileşime girer. Gerçekleşen bu 1,25(OH)2D–VDR etkileşimi, çekirdekte retinoik asit X reseptörü (RXR) ile kompleks oluşturur (Holick, 2006). VDR, ligandına bağlandıktan sonra Retinoid X Reseptörünün (RXR) bir izoformu ile dimerize olan bir nükleer reseptördür. VDR-RXR'nin bu heterodimerleri daha sonra hedef genlerde bulunan vitamin D yanıt elemanlarına (VDRE) bağlanır (Rezaei ve ark., 2018). VDR, diğer transkripsiyon faktörleriyle, en önemlisi retinoid X reseptörü (RXR) ile ortakdır (Wacker ve Holick, 2013). Ayrıca, D vitamini etkisinin ayırt edici özelliği olarak kabul edilen spesifik D vitamini duyarlı elementler (VDRE'ler), hücre çoğalmasının düzenlenmesi, hücre farklılaşması ve apoptoz gibi çok çeşitli klasik ve klasik olmayan rollerde yer alan çok sayıda insan geninde mevcuttur. Kalsitriolün otokrin ve parakrin yollar aracılığıyla immünomodülatör ve antiproliferatif etkiler gösterdiği öne sürülmüştür (Del Valle ve ark., 2011).

Ayrıca, VDR'li dokuların birçoğu, D vitamininin dolaşımdaki başlıca metaboliti olan 25 hidroksivitamin D'yi (25OHD), 1,25(OH) 2'ye dönüştürmekten sorumlu CYP27B1 enzimini de içerir (Bikle, 2009). 1 α -hidroksilazı (CYP27B1) dolaşımdaki 25-hidroksivitamin D'nin aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D'ye dönüştürülmesi için gerekli bir enzimdir (Kikuta ve Ishii, 2015). Bu D vitamini bağışıklık sistemi üzerindeki rolünü gösteren ilk bulgulardandır. 25(OH)D varlığı, 1-alfa-hidroksilazın patojenle uyarılmasıyla 1,25-dihidroksivitamin D hedef dokularda sitümlü ve regüle edilir. Benzer mekanizmalar epitelde de mevcuttur (Öztürk Özkan, 2022). Makrofajlar, dentritik hücreler, T hücreleri ve B hücreleri dahil olmak üzere çeşitli bağışıklık hücreleri, D vitamini reseptörünü ve 1 α -hidroksilazı (CYP27B1) eksprese eder (Kikuta ve Ishii, 2015). Ayrıca, VDR-RXR'nin heterodimerleri, sonunda interlökin (IL)-2 gibi sitokinle ilişkili genlerin baskılanmasına yol açan aktive edilmiş T hücrelerinin nükleer faktörleri ile değiştirilebilir. Önceki çalışmalar, efektör bağışıklık hücrelerinin, çoğunlukla periferik kan mononükleer hücreleri (PBMC'ler), D Vitamini ile ilişkili olduğu bilinen tüm biyolojik etkilere aracılık eden Vitamin D reseptörünü (VDR) eksprese ettiğini ve aktif formdaki 1,25-dihidroksivitamin D'yi metabolize edebildiğini göstermiştir. 1,25-dihidroksivitamin D'nin enfeksiyona karşı bağışıklık tepkisi

durumunda önemli bir unsur olabileceği anlamına gelir (Rezaei ve ark., 2018).

Karaciğerde D vitamininin kullanılabilir hale gelmesi için UV ışınlarının derideki inaktif D vitaminini kullanılabilir hale getirmesi gerekir. Böylece bireylerin total D vitaminlerini, dolaşımdaki bu D vitamininin [25(OH)D] gösterdiği düşünülür (Holick, 1995). Aynı zamanda, 25(OH)D'nin yarı ömrü yaklaşık 20 gündür. Bu nedenle, organizmadaki D vitamin sentez, alım ve harcanma durumunu en iyi yansıtan parametre 25(OH)D olarak kabul edilir (Hatun ve ark., 2003). Fakat kemik yararı için gerekli D vitamini miktarı tam olarak bilinmemektedir (Holick, 1995).

D vitamini ile SARS-COV-2'nin potansiyel ilişkisi

D vitamini eksikliği, artan enfeksiyon oranları ile ilişkilendirilmiştir. 19. yüzyılın başlarından beri, D vitamininin hem çevresel (yani güneş ışığı) hem de diyet kaynakları (özellikle morina karaciğeri) TB (tüberküloz) için tedavi edici olarak tanımlanmıştır. D vitamininin antimikrobiyal peptid gen ekspresyonunu indüklediğine dair son keşif, kısmen D vitamininin 'antibiyotik' etkisini açıklamış ve D vitamininin bağışıklık fonksiyonunu iyileştirme yeteneğine olan ilgiyi büyük ölçüde artırmıştır (Gombart, 2009). D vitamini eksikliği ve bazı bulaşıcı hastalıkların prevalansının artması arasında bir ilişki olduğunu ortaya çıkıştır. Aynı zamanda D vitamini eksikliği; azalmış kas gücü, kolon kanseri, KVH, bağışıklık sistemi hastalıkları, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi bazı hastalıklarla ilişkilendirilmiş (Parlak ve ark., 2015).

Çalışmalar, D vitamininin viral ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı adaptif veya doğuştan gelen bağışıklık tepkilerinde kritik roller oynadığını da göstermiştir (Rezaei ve ark., 2018). İki epidemiyolojik çalışma, D vitamini durumu ile SARS-CoV-2 insidansı ve mortalitesi arasında ters korelasyon bildirmiştir. Sistemik bir incelemeyi içeren diğer çalışmalar bu sonuçları desteklemektedir (Santaolalla ve ark., 2020).

Düşük D vitamini seviyeleri, SARS-CoV-2 enfeksiyonunda daha büyük bir inflamatuvar yanıt oluşturduğu bildirilmiştir. D vitamini eksikliğinin SARS-CoV-2 ile ilişkili solunum yolu enfeksiyonlarında kötü prognoz belirteci olduğu bilinmektedir. D vitamini düzeylerinin ise viral solunum yolu enfeksiyonları üzerinde etkisi olduğu ortaya çıkmıştır. D vitamini düzeyleri, bir meta-analizde gösterildiği gibi viral enfeksiyonların azalmasında etkili olduğu görülmüştür (Al-Jarallah ve ark., 2021). D vitamini veya 1,25-dihidroksivitamin D [1,25(OH)2D] daha çok kalsiyum homeostazında klasik işlevinin ötesine genişleyen rollerle

başıklık tepkilerini düzenleyebilen bir pluripotent hormon olarak tanımlanmaktadır (Rezaei ve ark., 2018).

Bulaşıcı hastalıkların en yaygınlarından olan üst solunum yolu enfeksiyonlarının (soğuk algınlığı) klinik semptomlarına 200'den fazla virüs katkıda bulunur. Çocuklarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, ÜSYE ve raşitizm arasında güçlü ilişkiyi ortaya koymuştur. ABD popülasyonunda yapılan geniş bir kesitsel çalışma, D vitamini düzeyi düşük olanlarda ÜSYE enfeksiyonlarının daha yüksek olduğunu ve bu ilişkinin astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi solunum yolu hastalıkları olanlarda daha güçlü olduğunu bildirmiştir. Düşük D vitamini durumunun akut solunum yolu enfeksiyonları (ARTI) ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Randomize kontrollü çalışmalar bireysel katılımcı verilerinin yakın tarihli bir sistematik incelemesinde ve meta-analizinde; D vitamini takviyesi başlangıçta D vitamini eksikliği olanlarda fayda sağladığını ve ARTI riskini azalttığını göstermiş (Lanham-New ve ark., 2020).

91 çalışma ve 25 yayında Akut Solunum Yolu Enfeksiyonunun (ARI)/Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) ve D vitamini ile ilgili olduğunu belirledi. Özellikle SARS-CoV-2 ile ilgili ARDS'nin gelişimi ve ilerlemesinde D vitamini eksikliğin rolünü araştırmış. Düşük D vitamini düzeylerini solunum yolu enfeksiyonlarının artan risk ve ciddiyetine bağlayan tutarlı epidemiyolojik kanıtlar bulunmuştur (Santaolalla ve ark., 2020).

216 SARS-CoV-2 hastası ve 197 popülasyon tabanlı kontrol grubu ile retrospektif vaka kontrol çalışması yapılmış ve her iki grupta da serum 25(OH)D düzeyleri ölçülmüş. Serum 25(OH)D düzeylerinin SARS-CoV-2 şiddeti (yoğun bakım ünitesine kabul, mekanik ventilasyon gereksinimleri veya mortalite) ile ilişkisi de değerlendirilmiş. 25(OH)D seviyeleri, hastanede yatan SARS-CoV-2 hastalarında popülasyon temelli kontrollere göre daha düşük bulunmuş. Aynı zamanda bu hastalarda eksiklik prevalansı daha yüksek çıkmıştır. Ancak D vitamini konsantrasyonları ile hastalığın şiddeti arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (Hernández ve ark., 2021).

Üçüncü Ulusal Sağlık, Beslenme ve Muayene Anketi III referans alındığında; popülasyon üzerinde yakın zamanda yapılan bir çalışma, yine daha yüksek 25(OH)D konsantrasyonları ile daha düşük solunum yolu enfeksiyonları prevalansı olduğunu göstermiştir (Berry ve ark., 2011).

Randomize kontrollü çalışmaların (RCT'ler) son meta-analizlerinde, D vitamini

takviyelerinin kullanımının yaşlılarda, çoğunlukla D vitamini eksikliği olan katılımcılarda daha düşük toplam ölüm oranı ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Yeni SARS-CoV-2 virüsünün ve bu virüsün neden olduğu patojenin yayılmasının devam etmesi, yüksek doz D vitamini takviyesinin yaygın olarak kullanılmasına yol açmıştır (Lanham-New ve ark., 2020). Yüksek doz D vitamini (~14.000 IU/gün) alımının T-hücre proliferasyonunda (çoğalmasında) kalıcı bir azalma göstererek immünomodülatör etkilere sahip olduğu görülmüştür (Wacker ve Holick, 2013).

D vitamininin lokal renin-anjiyotensin sistemini (RAS) baskılayarak doku yaralanmalarına karşı çok önemli bir koruyucu olduğunu bilinmektedir (Li ve ark., 2022). Koronavirüs enfeksiyona neden olması düşük sitozolik pH'da ACE2 enzimi ile bağlanması ve hücre içerisine girmesiyle gerçekleşmektedir. SARS-CoV2 komorbidite durumunda daha enfekte edici olabilmektedir. Bunun nedeni diyabet, hipertansiyon, obezite, sigara kullanımı gibi durumlarda sitozolün pH'sının normalden daha düşük olmasıdır. Bu durum virüsün ACE2'ye bağlanarak hücreye girmesini kolaylaştırmaktadır (Cure ve Cumhuriyet, 2020).

Renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) bir parçası olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) ile SARS-CoV-2 enfeksiyonu arasında bir korelasyon bulunmuştur. ACE2, SARS-CoV-2 için potansiyel bir giriş alıcısı olarak kabul edilmiştir (Yarahmadi ve ark., 2022). Aynı zamanda SARS-CoV-2 salgını, diyabetik bireylerde renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) önemini öne çıkarmıştır. Anjiyotensin-I kan glikozunu düşürür, oksidatif stresi azaltır ve vazodilatasyona (kan basıncını) sebep olur. Bu nedenle diyabetli hastalar için anjiyotensin-I oluşumu istenen bir durumdur. Anjiyotensin-I'in anjiyotensin-II'ye dönüşmesinde aktif enzim, ACE'dir. Anjiyotensin-II etkili bir pH alkalileştiricidir. Güçlü asit oluşumu ne kadar artsada pH alkalileşir. Anjiyotensin-I pH sitozoldeki pH'yı etkilemez. Bu neden anjiyotensin-I 'deki artış viral yükü azaltmakta etkili olmayabilir. İlerleyen yaş ile birlikte RAS etkinliği ile anjiyotensin-II miktarları azalır. Yaşlı ve diyabetli hastalarda sitozolün pH'sı daha da düşük olabileceğinden viral enfeksiyonun şiddetinin daha da fazla olması beklenir (Cure ve Cumhuriyet, 2020).

Yakın tarihli çalışmalar; 1,25(OH)2D3-VDR'nin iskelet kasında protein parçalanmasında (proteoliz) düzenleyici roller oynadığını göstermiş. İskelet kasındaki D vitamini-VDR sinyali ile renin anjiyotensin sistemi (RAS) arasında yeni bir bağlantı bulunmuştur. 1,25(OH)2D3'ün renin ekspresyonunu baskıladığı ve D vitamini eksikliğinin artan renin aktivitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. VDR geni eksikliğinin, hipertansiyon ve

yüksek su alımı ile sonuçlandığı görülmüştür. RAS ve D vitamini/VDR arasındaki bu bağlantı, D vitamin eksikliklerinde gözlemlenen proteoliz seviyelerinin artması ile de açıklanmıştır (Bollen ve ark., 2022).

Eksikliği ve günlük alım önerileri

Tüm yaş gruplarında D vitamini eksikliği dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Küresel çapta bir milyardan fazla insanın D vitamini eksikliği olduğu tahmin edilmektedir (Marik ve ark., 2020). D vitamini eksiklikleri; daha az çeşitli disbiyotik mikrobiyotayla, enfeksiyona daha açık hale gelmek veya gastrointestinal sistemde artan hassasiyetle sonuçlanabilir (Cantorna ve ark., 2019).

D vitamini durumu, deriden veya oral alımdan bağırsaktan gelen D vitamininin hepatik hidroksilasyonu ile üretilen dolaşımdaki metabolit 25-hidroksivitamin D (25OHD) seviyesi ile yansıtılır (Lanham-New ve ark., 2020). Serum 25(OH)D'ye bağlı D vitamin eksikliğini açıklayan tanımlar çeşitlilik gösterse de normal sınırlar çoğunlukla >25nmol/L olarak kabul edilir (Holick, 1995). D vitamininin hem bir besin maddesi ile alınması hem de vücutta sentez edilebilmesi, diyet referans alım değerlerinin geliştirilmesini zorlaştırmaktadır (Del Valle ve ark., 2011).

Ulusal tıp akademisi (eski adıyla tıp enstitüsü) (IOM) serum 25(OH)D düzeylerini 30-50 nmol/L olarak ya da 12-20 ng/L olarak belirlemiştir. Ancak endokrin topluluğu 30ng/mL düzeylerini yeterli bulmamıştır. Bu nedenle kendi rehberini yayınlamıştır. İnfantlarda (yeni doğanlarda) İlk bir yılda 400-1000 IU/gün ve 2000 IU/gün'e kadar güvenli sınırlar kabul edilir. 1-18 yaş aralığında 600-1000 IU/gün ve 4000 IU/gün'e kadar güvenli sınır kabul edilir. 18 yaş üzerinde ise 1500-2000 IU/gün ve 10000 IU/gün'e kadar güvenli sınır kabul edilir. D vitamini desteği önerilmektedir. Aynı zamanda obezitede, malabsorbsyonlu hastalarda, glikokortikoid ve antiepileptik ilaç kullanımında gereksinimleri daha yüksek olabileceği belirtilmiştir (Fidan ve ark., 2014). 1 µg D vitamininin biyolojik aktivitesi 40 IU'ya eşittir (Del Valle ve ark., 2011). D vitamini eksikliği ve yetersizliği vitamin D içeren (400 IU) multivitamin tabletlerini (destekleri) kullanarak ya da güneş ışınlarına düzenli maruziyeti destekleyerek önlenir. D vitamini plazma konsantrasyonu 50 nmol/L olması D vitamini yeterliliği için sınır kabul edilmektedir.

25-hidroksivitamin D düzeylerini etkileyen diğer etmenler ise cinsiyet, etnik köken, PTH düzeyleri, adolesanlık evresi, D vitamini içeren gıdalar tüketim miktarı ve güneşe olan

maruziyettir. 25(OH)D eksikliği prevalansı, ölçülen mevsime ve çalışılan popülasyonun enlemine bağlı olarak %0 ile %32 arasında değişmektedir (Holick, 1995). D vitamini eksikliği prevalansı yaz aylarında kış aylarına göre %5 ile %14 arasında daha az bulunmuştur. ABD merkezli çalışmalarda etnik farklılıklar öne çıkmış. Meksikalı Amerikalılar, Asyalılar ve ardından Kafkasyalılar için giderek azalan yaygınlık ile Afrikalı Amerikalılar en yüksek prevalansa sahip olduğu bildirilmiştir (Tylavsky ve ark., 2005).

Tanımlama çalışmalarında orta yaşlı ve yaşlı erişkinlerde bu düzeyler için ikincil hiperparatiroidizm, artmış kemik turnover, kemik kayıpları ve kırıklar göz önünde bulundurulmaktadır. Yaşlılarda sınır değerlerinin yukarı yönlü yenilenmesi gerektiğini destekleyen çalışmalar mevcuttur. Ancak sınır değerler konusunda net bir fikir birliği yoktur. Genç yetişkinlerde ve adölesanlarda ise bu yaş gruplarındaki veri eksikliği ile kalsiyum absorpsiyon yetenekleri göz önüne alındığında bu sınırlarla ilgili risk yorumlaması daha az nettir (Looker ve ark., 2002).

2.7.2. Folik asit

Folik asit; p-aminobenzoik asit ve glutamik asitin bileşimiyle oluşan bir pteroilglutamik asittir (Keser ve ark., 2014). Suda çözünebilen, B vitamini grubundan olan folik asit önemli bir antioksidandır. Aynı zamanda homosistein düzeyinin düşürülmesinde ve homosistein yüksekliğinin sebep olduğu oksidatif vasküler hasarı önlemede B, C ve E vitaminleri ile birlikte önemli rol oynar (Özpalas ve Özer 2019). Aktif formu tetrahidrofolattır. Biyosentezinde serin en önemli kaynaklardan biridir (Tekçe ve ark 2012). Folik asit, glisin ve serinin birbirine dönüşmesinde, pürin halkasının oluşmasında ve DNA öncü maddesi olan timidilat sentezinde de görev alır (Noyan 2011).

DNA ve kırmızı kan hücreleri sentezinde folik asit gereklidir. Böylece büyüme gelişmenin yoğun olduğu gebelik, çocukluk çağı gibi dönemler hücre çoğalmasında ve fertilitede önemli rol oynar (Hamming ve ark., 2004). Folik asit, aminoasit ve nükleotid metabolizmasında koenzim olarak görev alır (Gürbüz, 2003). Ayrıca folik asit türevlerinin; pürin ve pirimidin nükleotid metabolizmasında ve homosistein ve metioninin aminoasit metabolizmasında önemli biyokimyasal rolleri vardır. DNA'nın anabolik ve metabolik süreçlerinin hızlı olduğu doku ve organlarda folat esansiyeldir. Özellikle embriyonun gelişim sürecinde, hematopoetik dokularda ve GIS mukazal dokularına önemlidir. Protein ve DNA sentezi içinde folik asit ve B12 esansiyeldir (Keser ve ark., 2014).

Serum folat düzeylerinin referans aralıkları değişkenlik göstermektedir ancak genel kanı <3ng/mL düşük, 3-5ng/mL sınır ve 5-6ng/mL normal değerler olarak kabul edilmektedir (Kefeli, 2018).

B grubu vitaminlerinin tümünün çeşitli fonksiyonları vardır. En önemli fonksiyonu; enerji metabolizmasında ve organik moleküllerin sentezinde yer alan enzimlerin kofaktörleri olmalarıdır. B grubu vitaminlerden özellikle folik asit, B6 ve B12 nükleotid sentezinde, proteinlerin ve DNA'nın metilasyonunda bir karbon vericisi olarak hareket ederek bağışıklık sisteminde önemli bir rol oynarlar (Sarıkaya, 2022).

Folatın metabolik rolü, oksidasyonun değişik düzeylerinde ortaya çıkan tek karbon birimlerini taşımasıdır. Tek karbon transfer reaksiyonlarından en önemli 5 tanesi; serinin glisine dönüşümü, histidin katabolizması, timidilat, metionin ve pürin sentezidir. Bu reaksiyonlar, FADH2 ve NADPH gibi koenzimler ve spesifik enzim sistemleri aracılığı ile kolaylaştırılmış, farklı elektron transfer basamaklarında yer almaktadır. Folat hücrelere 5-metiltetrahydrofolat olarak girmektedir. Folatın hücre alımı için B12'ye bağlı metionin sentaz oranı sınırlayıcıdır. Çünkü bu enzim 5-metiltetrahydrofolatın tetrahydrofolat üretimi için gereklidir (Keser ve ark., 2014).

Eksikliğinde başta megaloblastik anemi, KVH, nöral tüp defekti, demans ve bazı kanser türlerinin görüldüğü bildirilmiştir (Özpalas ve Özer 2019). Tek-karbon metabolizmasında ve biyolojik maddelerin sentezinde gereklidir. Eksikliğine en çok gestasyonel dönemde ve alkoliklerde rastlanır (Champe ve ark 2015). DNA, RNA ve protein sentezindeki görevlerinden dolayı, folik asit büyüme hızı arttığı durumlarda gereksinimi de artmaktadır. Çölyak gibi inflamatuvar barsak hastalıkları ve orak hücreli anemi gibi bazı hastalıklarda kullanılan antikonvulsanlar folik asit eksikliği ile sonuçlanabilir. Folik asitin normal seviyeleri 5-25 ng/ml iken eksikliğinde ≤ 3 ng/ml olur (Gürbüz, 2003).

Folat eksikliği, bağırsak folat emiliminin azalması ile ortaya çıkabilir ve megaloblastik anemi, gelişme geriliği ve enfeksiyonlara neden olabilir. Bu eksikliği olan kişiler, merkezi sinir sistemine folat taşınmasının azalması nedeniyle ciddi nörogelişimsel kusurlar geliştirebilir. Hastalar, bozulmuş bir T-hücre proliferasyon yanıtı, pan-hipogamaglobulinemi ve dengesiz bir proinflamatuvar sitokin profili ile kombine bir immün yetmezlik gösterebilir (Spinass ve ark., 2015).

Folat eksikliğinde immün yanıt ve enflamasyona karşı direnç azalır. Bununla beraber

kanda lenfositler de azalır, hücresel döngü yavaşlar. NK hücre aktivasyonu azalır, CD4+/CD8+ değerinde artış, dentritik hücre büyümesinin yavaşlaması ve Thi yanıtın zayıflamasına neden olur. Eksikliği bulunan bazı mikro besin öğelerinin takviyesiyle bağışıklık normal işlevine dönebilir. Besinlerle yeterli alım ile bu inflamatuvar ve anti-inflamatuvar reaksiyonlar arasında denge sağlanabilir (Sarıkaya, 2022). Çalışmalar folat ve türevlerinin covid-19'daki iltihaplanmayı önlemede ve ilaç geliştirme çalışmalarındaki potansiyel faydasını ortaya koymuştur (Tang ve ark., 2022).

B12 vitamini eksikliği olan hastalar, CD8+ hücre düzeylerinde azalma, anormal derecede yüksek CD4/CD8 oranı ve NK hücrelerinin baskılanmış aktivitesi göstermiştir. Bu hastalara metilkobalamin verilmesi, CD4/CD8 oranını iyileştirmiş ve NK hücre aktivitesini ve CD3- / CD16 + hücre artışlarını bastırmış. B vitamini formlarının da virüs enfeksiyonunun neden olduğu iltihabı azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle, HIV'li hastalarda sırasıyla niasin, piridoksin ve kobalamin şeklinde yüksek B3 vitamini, B6 vitamini ve B12 vitamini alımı, azalmış CRP gibi daha düşük inflamasyon seviyeleri ile önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir. Folat (B9 vitamini) söz konusu olduğunda, sağlıklı katılımcılarda NK hücrelerinin sitotoksitesinde azalma ile birlikte, sitokinlerde değişmiş mRNA ekspresyonunda yüksek doz folik asit takviyesine yanıtlar olmuştur. Bireysel çalışmalar ayrıca kobalaminin (B12 vitamini) bir immünomodülatör olarak işlev görebileceğini göstermiştir (Iddir ve ark., 2020).

B grubu vitaminleri hem doğal hem de adaptif bağışıklık tepkilerinin uygun aktivasyonuna yardımcı olur, proinflamatuvar sitokin seviyelerini azaltır, solunum fonksiyonunu iyileştirir, endotel bütünlüğünü korur, hiperpihtılaşmayı önler ve hastanede kalış süresini azaltabilir. Bu nedenle, COVID-19 hastalarında B vitamini durumu değerlendirilmelidir. B vitamini mevcut tedavilere farmasötik olmayan bir yardımcı olarak kullanılabilir (Shakoor ve ark., 2021).

Folat DNA, protein sentezi ve adaptif bağışıklık tepkisi için önemli bir vitamindir. Birçok çalışma, folik asidin, virüsün hücreye girişini engelleyen SARS-CoV-2 spike proteinlerinin bağlanmasını engellediğini göstermiştir (Asad ve Shuia, 2021). Furin, bakteriyel ve viral enfeksiyonlarla ilişkili bir enzimdir ve enfeksiyonların tedavisi için umut verici bir hedeftir. Son zamanlarda, folik asidin furini inhibe edebildiği, SARS-CoV-2 başak proteininin bağlanmasını önlediği, hücre girişini ve virüs dönüşümünü önlediği ortaya çıkmış (Shakoor ve ark., 2021). Folik asit molekülü ile furin enzimi arasındaki güçlü moleküller arası

etkileşime bağlanabilir. Bu şekilde folik asit, COVID-19 sivri uçlarının furine erişimini engelleyebilir. Virüsün hücre girişini ve dolayısıyla virüsün yayılmasını önleyebilir. Folik asidin furin ile birleşmesi, proteinin yapısını etkiler ve sonuç olarak onun proteolitik kabiliyetine etki eder (Sheybani ve ark., 2020).

Bu nedenle, folatın COVID-19 ile ilişkili solunum yolu hastalığının erken evrelerinde tedavisinde faydalı olabileceği öne sürülmüştür. Folik asit ve türevleri olan tetrahidrofolik asit ve 5-metil tetrahidrofolik asidin, yapı tabanlı moleküler kenetlenme yoluyla SARS-CoV-2'ye karşı güçlü ve kararlı bağlanma afinitelerine sahip olduğuna dair mevcut çalışmalar, folatın COVID-19 ile ilişkili solunum tutulumunu önlemeye veya hafifletmeye yardımcı olan terapötik bir ajan olarak kullanılabilirliğini ortaya koymuştur (Shakoor ve ark., 2021; Asad ve Shuia, 2021).

2.7.3. Vitamin B12

B12 vitamini terimi genellikle, halkanın merkezinde kobalt bulunan 4 pirolden oluşan heterosiklik bir korrin halkasından kimyasal olarak oluşan kobalamini tanımlamak için kullanılır (Batista ve ark., 2022). 1000'in üzerinde bağlı moleküler kütlesi ile B kompleks vitaminlerinin en büyüğüdür (World Health Organization, 2004). Vitamin B12; siyano-, metil-, deoksiadenosil- ve hidroksi-kobalamin dahil olmak üzere birçok formu bulunur. Siyanokobalamin, B12 vitamininin sentetik formu olup takviyeler ve güçlendirilmiş gıdalarda bulunan şeklidir (Batista ve ark., 2022). B12 Vitamini (siyanokobalamin), hücrel bağışıklık için bir immünomodülatördür. Siyanokobalamin, hematopoietik, sinir ve bağışıklık sistemlerini desteklemek için işlev görür. Ekzojen siyanokobalamin, miyelin sentezi, hücrel büyüme, hücrel üreme ve eritropoezde gereklidir. Siyanokobalamin eksikliği megaloblastik anemiye, nöron miyelin kılıf bütünlüğünün bozulmasına ve koruyucu immün yanıtın azalmasına yol açabilir (Stipp, 2020).

Metilkobalamin, B12 vitamininin aktif formudur. Diğer analoglardan daha etkilidir; homosisteini metiyonin ve S- adenosilmetionine dönüştürür ve oksidatif stresi azaltır. Bu nedenle, metilkobalamin tedavisi COVID-19 ile enfekte hastalarda daha hızlı iyileşme sağlayacağı muhtemeldir. Bu tedavi oksidatif stresi azaltıp, antiinflamatuvar ve analjezik bir ajan olarak hareket ederek ve bu hastalığın neden olduğu akciğer enfeksiyonu, çoklu organ disfonksiyonu ve ölüm gibi potansiyel hasarlarını en aza indirebilir (Ersöz, 2021). Metil grubu, ruh halini iyileştirmekten ve beyni eksitotoksinlerin neden olduğu hasardan korumaktan sorumlu bir nörotransmitter olan serotonin oluşumunu uyarır. Aynı zamanda

miyelin bütünlüğü, nöronal fonksiyon, uygun kırmızı kan hücresi oluşumu ve DNA sentezinde de rol oynar. Metilkobalamin, B12 vitamini eksikliği, Alzheimer hastalığı sendromları, hafıza iyileştirme, nöronal koruma, sinir rejenerasyonu, görme bozukluğu, romatoid artrit, yüz felci ve uyku- uyanıklık ritim bozukluğu tedavisinde potansiyel faydaları olan bir takviye olarak kullanılmaktadır (dos Santos, 2020).

Vitamin B12 değerleri >300 pg/mL (>221 pmol/L) düzeyleri normal; 200-300 pg/mL (148-221 pmol/L) düzeyleri sınır ve <200 pg/ml (<148 pmol/L) eksiklik olarak kabul edilir. Vitamin B12 eksikliği durumunda 7-14 gün boyunca 250-1000 mcg olarak haftada ortalama 5 gün kas içine uygulanır ve ardından haftada 1 kez olmak üzere 30 gün boyunca uygulamaya devam edilir (Kefeli, 2018).

B12 vitamini, alyuvar sentezi, sinir sistemi sağlığı, miyelin sentezi, hücresel büyüme ve hızlı DNA sentezi için gereklidir. Vitaminin aktif formları hidroksi-, adenosil- ve metilkobalamindir. B12 vitamini, bağırsak mikrobiyotasının bir modülatörü olarak görev yapar ve düşük B12 seviyeleri, metilmalonik asit ve homosisteini yükselterek iltihaplanma, reaktif oksijen türleri ve oksidatif stresin artmasına neden olur (Shakoor ve ark., 2021).

B12 genellikle mikroorganizmalar tarafından sentez edilirken gelişmiş bitkisel yapılar ve hayvanlar tarafından sentez edilemez (Özpalas ve Özer 2019). Bunun yerine yalnızca bakteri ve arkeler tarafından sentezlenmesi bakımından alışılmadık bir vitamindir (Degnan ve ark., 2014). Bu nedenle, yiyeceklerden alınması zorunludur (Gille ve Schmid, 2015). Diyetle ise sadece hayvansal gıdalarla alınır (Valdés-Ramos 2015).

Mide mukozasının parietal hücrelerden salgılanan a intirinsik faktöre tutunarak emilir. Besinlerde bağlı bulunan B12 gastrik asit ve pepsin etkisi ile ayrılır. Tükürük ile uyarılan kobalofiline B12 bağlanır. Onikiparmak bağırsağında kobalofilinden ayrılıp intrinsik faktöre bağlanır. Pankreatik hastalıklarda kobalofilin ayrılamaz kobalofilinle bağlı olan B12 atılır. Bu durum B12 eksikliği ile sonuçlanır (Rodwel 2019). Kobalamin eksikliği prevelansı vegan ve vejetaryan kişilerde yüksek görülmüştür (Gürbüz, 2003).

Suda çözünen bir vitamin olmasına rağmen B12 vitamini karaciğer ve böbrek dokularında depolanabilir. Bu nedenle eksikliği ile çok karşılaşılmaz. Yine de uzun süre B12'den fakir bir diyetle beslenmek ya da intrinsik faktör salgısındaki azalmadan kaynaklı olarak B12 eksikliği görülebilir. Mideden salgılanan intrinsik faktör, ince bağırsakta B12 vitamininin emilimini artırır. Eksikliğinde görülen ilk semptomlar sinir sisteminde mental ve

psiko-motor bozukluklarla ortaya çıkar. Fiziksel fonksiyon bozuklukları, uyuşma, ağrı, hissizlik semptomlarından bazılarıdır. Bir diğer en bilinen bulgusu ise pernisiyöz anemi ve alzeimerdir (Özpalas ve Özer 2019; Valdés-Ramos 2015).

Diyette yetersiz B12 alımı, intrinsik faktör eksikliği, mide mukozasındaki bozulmalar, B12'nin alınıp taşınmasındaki problemler eksikliğine neden olabilir. Kanda metilmalonik asit veya homosistein yüksekliği B12 eksikliğinin göstergesi olabilir. Semptomlarının megaloblastik anemi ile benzemesi karıştırılmasına yol açabilir. Anemili hastanın tedavisi folat takviyesi ile düzeltilmeye çalışılırsa serum düzeyleri düzelir fakat sinir sistemi ile ilgili semptomlar artar. Bu nedenle aneminin türü ve nedeni iyi araştırılmalıdır (Baysal 2007).

Pernisiyöz anemi, kan hücrelerinin sayılarının azalması ve formlarında bozukluklar ile ilişkilidir. Aynı zamanda folat metabolizmasındaki bozukluklar ile de ilgilidir. B12 eksikliğinde folat eksikliğine neden olur. Bu durum eritropoezin bozulmasına neden olur. Olgunlaşmamış eritrositler kan dolaşımına karışır ve megaloblastik anemi görülür. Pernisiyöz anemi daha çok diyetle yetersiz alınmasından kaynaklanmaz. Emilim bozukluklarıyla ilişkilidir. Bağışıklık sistemi hastalıklarına bağlı olarak intrinsik faktör salgısındaki bir problem ya da antiintrinsik faktör antikorları oluşması olabilir. Pernisiyöz anemide arjinin metilasyonunun bozulduğu görülür. Bu geri dönüşümsüz birtakım hasarlar oluşturur. Bu durum folat eksikliğinden çok metiyoninin merkezi sinir sistemindeki eksikliğinden kaynaklanmaktadır (Rodwel 2019). Çölyak, crohn, HP (helicobacter pilori) gibi hastalıklar ve proton pompa inhibitörlerinin artmış kullanımı kobalaminin bozulmuş emilimi ile sonuçlanabilir (Gürbüz, 2003).

Diyabet için risk grubunda olan bireylerde yapılan çalışmalar B12, B6 ve folik asit takviyesinin hastalık riskini azaltmaya yardımcı olabileceğini göstermiştir (Verschraegen ve ark. 2009). Tip2 diyabetin en sık görülen komplikasyonları periferik nöropati ve retinopatidir. Yapılan çalışmalar bu komplikasyonların homosistein yüksekliği ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Hastalara B12, B6 ve folat içeren multivitamin kompleksini birlikte verilmesi ile komplikasyonların ve hastalığın gelişiminin azalabileceğini düşündürmüştür. Yine de bunu destekleyen kanıtlar azdır (Aslan 2019). Bir başka çalışmada ise kemoterapi sırasında B6 ve B12 takviyesinin kemoterapiye bağlı nöropatiyi düşürdüğü görülmüştür (Verschraegen ve ark. 2009).

Folik asit eksikliğinde olduğu gibi B12 eksikliği de nöral tüp defektine neden olabilir.

Çocuklarda gelişim geriliği, hassasiyet, distoni ve hipotoni ile kendini gösterirken yetişkinlerde ciltte iğnelenme kaşıntı, hissizlik, uyuşma, duyu eksiklikleri ve periferik nöropati ile ortaya çıkar. Nörolojik semptomları olan ciddi vakaların iyileşmesi en az 6 ay gerektiren vitmamin tedavisini gerektirir (Gürbüz, 2003).

Ayrıca klinik çalışmalarda B12 vitamini eksikliğinin, bazı sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin [örn. TNF- α ve sinir büyüme faktörü (NGF)] seviyelerini artırırken diğerlerinin [örn. epidermal büyüme faktörü (EGF) ve IL-6] seviyelerini azalttığı görülmüş. Fazla TNF- α ve NGF miyeline zarar verir ve azalmış EGF seviyeleri miyelotropik etkisini azaltır. Bu durum sitokin ve büyüme faktörü ağında dengesizliğe neden olur. Nükleer faktör-KB aktivitesinin, kobalamin tarafından TNF ve NGF'de azalma ve epidermal büyüme faktörü (EGF) ve IL-6'da artış ile aşağı regüle edildiği bildirilmiştir (Spinaz ve ark., 2015).

Ayrıca bağışıklık sisteminin düzenlenmesi ve antiviral aktivite ile de ilgilidir (Batista ve ark., 2022). B12 vitamini NK ve CD8+T hücrelerini up regüle eder ve bu hücreler vasıtasıyla sitotoksik bağışıklık tepkisinde önemli rol alır (Sarıkaya, 2022). B12 vitamini eksikliği, esas olarak organizmanın homosistein (Hcy) metabolizmasına ve metilasyon reaksiyonlarına müdahale ederek hematolojik, nöropatolojik ve kardiyovasküler bozukluklara yol açar. Çalışmalar transkobalaminlerin, normal fizyolojik koşullar altında belirli sitokinleri (yani, interlekin-6), büyüme faktörlerini ve anti-inflamatuar özelliklere sahip diğer substratları modüle ederek sistemik enflamasyonu baskılayabildiğini göstermektedir. B12 vitamini, enfeksiyona karşı bağışıklık tepkisinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan nitrik oksidin düzenlenmesi yoluyla NF κ B'nin endojen bir negatif düzenleyicisi olarak kabul edilebilir. B12 vitamini, CD8+ T hücrelerinde ve doğal öldürücü T hücrelerinde artış yoluyla bağışıklık tepkisinin iyileştirilmesine katkıda bulunur. Ek olarak, bu vitamin, azaltılmış glutatyon koruyucu etki yoluyla antioksidan özelliklere sahiptir: indirgenmiş glutatyonun sitosolik biyoyararlanımını artırabilir ve böylece oksitlenmiş glutatyon sentezini destekleyebilir. Ek olarak, B12 vitamininin bağırsak mikrobiyotasının ekolojisini modüle ettiği kabul edilmektedir (Batista ve ark., 2022).

B12 birçok biyokimyasal olayda B6 ile birlikte görev almaktadır. Bunların başlıcaları; DNA sentezi, yağ asitlerinin B oksidasyonu, eritropoezde koenzim olarak görev alır ve miyelinizasyon ile schwann hücreleri veya oligodentrogliolar tarafından oluşturulan miyelin kılıfı oluşturur.

Süksinil KoA oluşumunda görevli dört tane aminoasitten biri metiyonindir. Yapısından kükürt bulunduran metiyonin tek karbon metabolizmasından en önemli metil vericiye (SAM: s-adenozilmetiyonin) dönüştüğü için önemlidir. Aynı zamanda metiyonin önemli bir homosistein kaynağıdır. Homosistein ise aterosklerotik damar hastalıklarını ile ilişkilidir (Champe 2015). Gıdalarla birlikte alınan metiyonin aminoasidi vücudun tek bilinen homosistein kaynağıdır. Homosistein protein yapısına katılmaz ve genetik olarak kodlanmaz fakat bir ara metabolit olarak işlev görür. Metiyoninin önemli bir antioksidan olan glutatyona dönüşmesinde bir ara metabolit olarak homosistein meydana gelir. Meydana gelen bu homosistein metilasyon olayının bir parçasıdır (Aci ve Keskin, 2022). Koronaviürs hastalığı protrombotik bir tablo ile karakterizedir. Trombotik hastalıkların en önemli biyobelirteci ise homosisteindir. Sistematik bir incelemede SARS-CoV-2'nin ilerlemesiyle hiperhomosisteinemi arasındaki ilişkiye bakılmış. Hastaneye yatışı yapılan 694 enfekte hastada yürütülen çalışmada, şiddetli olmayan ve şiddetli SARS-CoV-2 hastalarıyla ortalama homosistein düzeyleri arasında ~1,2 µmol/L'lik artan fark ile pozitif çıkmıştır (Carpenè ve ark., 2022).

Homosistein 2 farklı yolla atılır. Birincisi, bir remetilasyon tepkimesidir ve fosfat ile bir B12 türevi koenzime gereksinimi olan metiyonine dönüşür. İkincisi ise transsülfürasyon tepkimesidir (Champe 2015). Metilasyon yoluyla homosisteinin metionine dönüşmesi B12'ye bağlı ve yine homosisteinin transsülfürasyon yoluyla sisteine dönüşmesi B6'ya bağlı enzimatik bir dizi reaksiyonla gerçekleşir (Keser ve ark., 2014). SAM hidrolizinden oluşan homosistein, metiyonin eksik ise metiyonine dönüşür. Eksiklik yok ise transsülfürasyon ile homosisteinden sistein oluşur (Champe 2015). Homosistein metabolizması ve sentezi normal koşullar altında sıkı denetlenen bir denge içerisindeydir. Plazma homosistein düzeyleri popülasyonlar arasında önemli farklılıklar gösterebilirken normal sınırlar 5-15 mmol/L olarak kabul edilir (Keser ve ark., 2014).

Hiperhomosisteinemi, plazmada homosistein miktarının aşırı yükselmesi durumudur. Bu durumun temel nedeni organizmada homosisteinin sentezi sırasında gerekli enzimlerin ya da kofaktörlerin işlevlerindeki bozukluklarla meydana gelir. Hiperhomosisteinemi yetersiz beslenmeye bağlı B9 (folat), B6 ve B12 eksikliklerine bağlı olabilir. Ayrıca aşırı metiyonin tüketimi veya bazı ilaçların yan etkilerinden de kaynaklanabilir. Ek olarak ateroskleroz, KKY (konjestif kalp yetmezliği), yaşlanmaya bağlı gelişen sarı nokta hastalığı, Alzheimer ve işitme kaybı gibi durumlarda hiperhomosisteinemi ile ilişkili bulunmuştur (Aci ve Keskin, 2022).

Hiperhomosisteinemi, endotel disfonksiyonuna, trombosit ve pıhtılaşma kaskadlarının aktivasyonuna, megaloblastik anemiye, miyelin kılıf bütünlüğünün bozulmasına ve azalmış bağışıklık tepkilerine neden olur (Shakoor ve ark., 2021). Birçok hastalığın gelişmesinde önemli bir risk faktörü olan hiperhomosisteineminin, homosistein düzeylerinin optimal aralıkta tutulması önemlidir. Folik asit alımı ile artmış homosistein düzeyleri normal haline gelebilir (Keser ve ark., 2014). Ayrıca B12 vitamini tedavisinde, hiperhomosisteineminin neden olduğu oksidatif stres, inflamasyon ve mikrovasküler hastalıkları azaltır (dos Santos, 2020). Metil- B12 uygulaması lökosit, lenfosit, CD8+ hücre ve doğal öldürücü hücre üretimini arttırdığı gösterilmiştir ($p<0.05$). B12 vitamini eksiklikleri CD8+ ve doğal öldürücü hücre baskılanmasına yol açar. Metil- B12 uygulamasıyla COVID-19 hastalarında siyanokobalamin düzeylerinin restorasyonu ve artırılması sağlanabilir (Stipp, 2020). Metilkobalaminin (B12 vitamini) COVID-19 semptomlarını hafifletici görevi görebileceği öne sürülmüştür (dos Santos, 2020). Singapur'da yapılan bir klinik araştırma, B12 vitamini takviyesi (500 μ g), D vitamini (1000 IU) ve magnezyum kombinasyonu verilen COVID-19 hastalarının COVID-19 semptom şiddetini ve yoğun bakım ihtiyacını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (Tan ve ark., 2020).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız tek merkezli ve hastane veri tabanlı olup, retrospektif olarak tasarlanmıştır. Necmettin Erbakan Üniversitesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik kurulundan 19 Kasım 2021 tarihinde 2021/3499 sayılı kararda etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmamız için T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformu onayı ve Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yapılacak olan çalışma için Karaman İl Sağlık Müdürlüğünden gerekli izinler alınmıştır. Laboratuvar verilerine hastane veri tabanı kullanılarak ulaşılabilmesi için Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliğinden gerekli izinler alınmıştır. Araştırma 2020-2021 yılları arasında COVID-19 tanısı almış hastalardan ve sağlıklı kontrol grubundan oluşup kan örneklerinde vitamin D, vitamin B-12, folat ve Zn parametrelerine bakılmış retrospektif çalışmadır. Daha önce laboratuvarında sonuçlanan hastane veriler kullanılarak COVID-19 tanısı almış hastalar ve kontrol grubunun vitamin D, vitamin B12, folat ve Zn düzeyleri retrospektif olarak karşılaştırılarak değerlendirilmesi planlanmıştır. Çalıştığımız Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesinde çinko parametresi çalışmadığı için veriler elde edilememiş tez kapsamına alınamamıştır.

Tez çalışmamız yürütülürken hiçbir kişi, kurum ve kuruluştan madde destek alınmamıştır.

3.1. Araştırma Örnekleme ve Çalışma Protokolü

Bu çalışmamızda hastaların yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikleri, laboratuvar bulguları, klinik ve tedavi bilgilerine Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi veri tabanı olan ORACLE® tarafından sağlanmıştır. Çalışmamız pandemi süresince 2020-2021 yılları arasında Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında analiz edilen COVID-19 pozitif hastalar arasından rastgele seçilen 30 kişi ile rutin kontroller için hastaneye başvuranlar arasından rastgele seçilen 30 kişilik kontrol grubu arasında gerçekleştirilecektir. Her iki grubunda vitamin D, vitamin B12, folat ve Zn düzeyleri retrospektif olarak karşılaştırılıp değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastaneye COVID-19 semptomları ile başvuran hastalardan alınan kan örnekleri biyokimya laboratuvarında tüm vitamin parametreleri için 5ml'lik jelli sarı kapaklı biyokimya tüpüne alınan örnekler kullanılarak analiz edilen veriler kullanılmış.

Vitamin D, vitamin B12 ve folat düzeyleri SIEMENS ADVIA Centaur® XPT marka analizör ile Immunoassay sistem-Kemiluminesans olarak analiz edilmiştir.

3.2. Dahil etme ve dışlama kriterleri

Çalışmamız Covid-19 tanısı alan ve kontrol grubundan oluşan 18-65 yaş arası hastalardan oluşmaktadır. Hastalar arasında cinsiyet farkı gözetilmemiştir.

Tüm hastalardan 18 yaş altında olanlar ve 65 yaş üstünde olanlar ile gebe, yoğun bakım hastaları, devam eden kanser öyküsü olanlar ve verilerine ulaşılamayanlar dahil edilmedi.

İstatistiksel Yöntem

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Gruplara göre cinsiyetin karşılaştırılmasında Yates düzeltmesi kullanıldı. Laboratuvar parametrelerinin prediktif değerlerinin belirlenmesinde ROC analizi kullanıldı. İkili gruplara göre normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama \pm s. sapma ve ortanca (minimum – maksimum) şeklinde kategorik değişkenler frekans yüzdesi olarak sunuldu. Önem düzeyi $p < 0,050$ olarak alındı.

4. BULGULAR

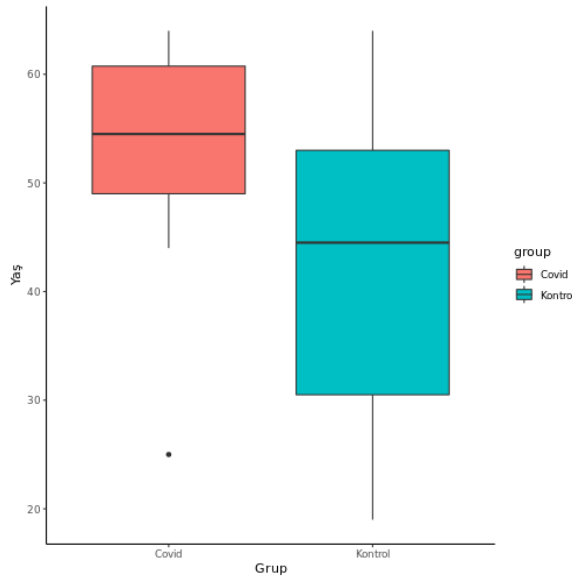
Çalışma gruplarımız 30 COVID-19 tanısı almış grup ve 30 kontrol grubu olmak üzere toplamda 60 hastadan oluşmaktadır. Cinsiyet dağılımına bakıldığında COVID-19 hastalarının 19'unu (%63,33) erkekler, 11'ini (%36,67) kadınlar oluşturmuş. Kontrol grubumuzun 14'ü (%46,67) erkek, 16'sı (%53,33) kadınlardan oluşmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Gruplara göre cinsiyet değişkeninin karşılaştırılması

	COVID-19	Kontrol	Toplam	Test İs.	p *
Cinsiyet					
Erkek	19(63,33)	14(46,67)	33(55,00)		
Kadın	11(36,67)	16(53,33)	27(45,00)	1,077	0,299

*Yates Düzeltmesi

Grup ile cinsiyet bağlantılı olup olmadığı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantının olmadığı ve Covid grubunda erkek cinsiyet oranı %63,33 iken, Kontrol grubunda %46,67 olarak tespit edilmiştir (p=0,299). Covid grubunda kadın cinsiyet oranı %36,67 iken, Kontrol grubunda %53,33 olarak tespit edilmiştir (p=0,299) (Tablo 1).



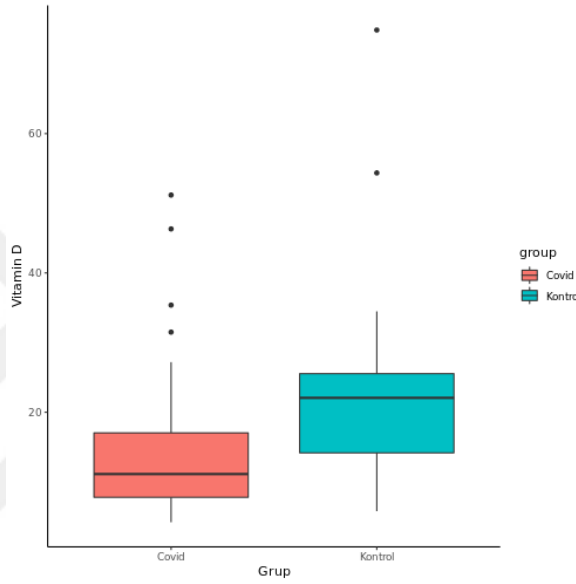
Şekil 3. Grupların yaş ortalamaları

COVID-19 grubunda yaş ortanca değeri 54,50 iken kontrol grubunda 44,50 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre ortanca yaş değerleri arasında istatistiksel olarak fark olduğu tespit edilmiştir (p=0,001) (Tablo 2).

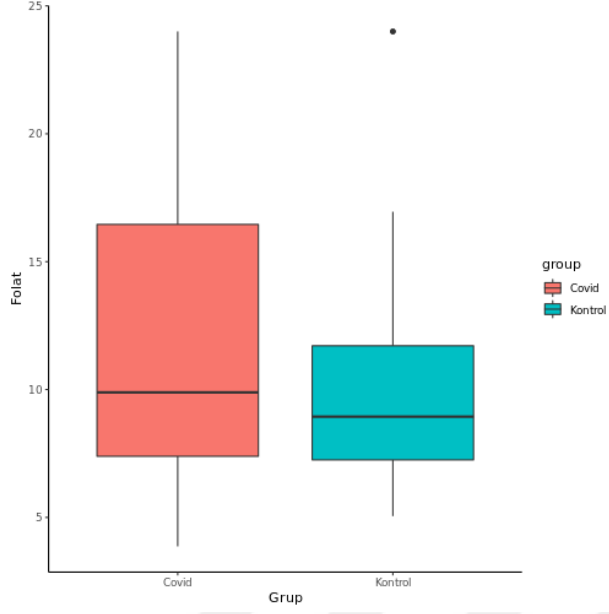
Tablo 2. Gruplara göre nicel parametrelerin karşılaştırılması

	Covid-19		Kontrol		Test İs.	p*
	Ortalama ± SS	Ortanca (Min - Maks)	Ortalama ± SS	Ortanca (Min - Maks)		
Yaş	54,17 ± 8,27	54,50 (25,00 - 64,00)	42,37 ± 14,08	44,50 (19,00 - 64,00)	667,000	0,001
Vitamin D	15,30 ± 11,80	11,12 (4,20 - 51,18)	23,30 ± 13,89	22,06 (5,79 - 74,88)	236,000	0,001
Folat	11,86 ± 6,12	9,89 (3,87 - 24,00)	10,35 ± 4,62	8,94 (5,05 - 24,00)	500,000	0,464
Vitamin B12	533,57 ± 429,66	392,50 (141,00 - 2000,00)	503,70 ± 283,32	397,50 (241,00 - 1588,00)	409,500	0,554

*Mann Whitney U testi

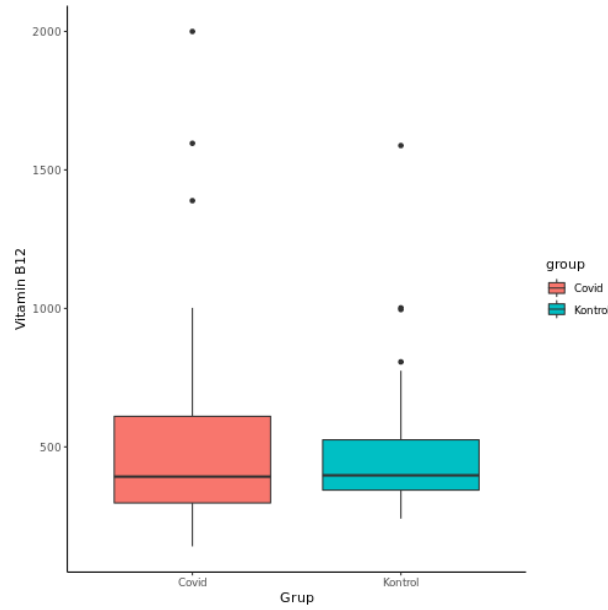
**Şekil 4.** Vitamin D parametrelere ait kutu grafiği

COVID-19 grubunda ortanca vitamin D değeri 11,12 mg/mL (4,20-51,18) iken kontrol grubunda 22,06 mg/mL (5,79-74,88) olarak elde edilmiştir. Elde edilen ortanca değerler gruplara göre farklılık göstermektedir (p=0,001) (Tablo 2). D vitamin düzeyi her iki grupta referans aralığının altında olup eksikliği gözlenmiştir.



Şekil 5. Folat parametrelere ait kutu grafiği

COVID-19 grubunda ortanca folat değeri 9,89 ng/mL (3,87-24,00) iken kontrol grubunda 8,94 ng/mL (5,05-24,00) olarak elde edilmiştir. Elde edilen ortanca folat değerleri COVID-19 ve kontrol grubunda farklılık göstermemektedir ($p=0,464$) (Tablo 2). Her iki grubun folat düzeylerine bakıldığından referans aralığında olduğu görülmüştür.



Şekil 6. Vitamin B12 parametrelere ait kutu grafiği

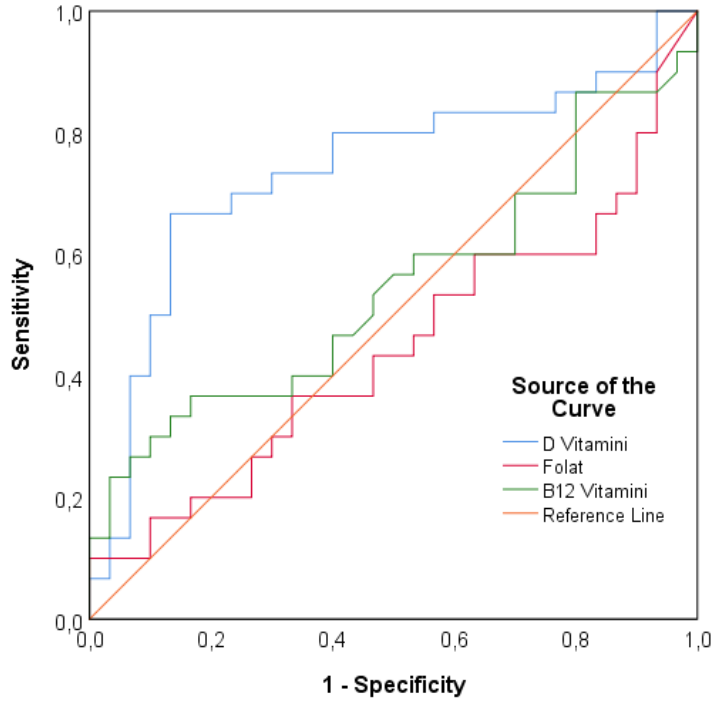
COVID-19 grubunda ortalama vitamin B12 değeri 392,50 pg/mL (141,00-2000,00) iken kontrol grubunda 397,50 pg/mL (241,00-1588,00) olarak elde edilmiştir. Elde edilen ortalama vitamin B12 değerleri COVID-19 ve kontrol grubunda farklılık göstermemektedir ($p=0,554$) (Tablo 2). Her iki grubun vitamin B12 düzeylerine bakıldığında referans aralığında olduğu görülmüştür.

Analiz edilen laboratuvar parametrelerinin ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi sonuçları Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Covid-19 durumu için vitamin parametrelerine ait ROC analizi sonuçları

	Kesme değeri	AUC (%95 CI)	P	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
VitaminD		0,738 (0,605 - 0,871)	0,002	66,67%	86,67%	83,33%	72,22%
Folat	$\leq 12,26$	0,444 (0,296 - 0,593)	0,460	--	--	--	--
VitaminB12	--	0,545 (0,396 - 0,694)	0,549	--	--	--	--

---: Anlamli elde edilmediği için kesme değeri hesaplanmadı



Şekil 7. ROC eğrisi

COVID-19 durumu tahminlemede Vitamin D'ye ait AUC değeri 0,738 olarak elde edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$). Kesme değeri 12,26 olarak alındığında Sensitivity 66,67%, Specificity 86,67%, PPV 83,33% ve NPV 72,22% olarak elde edilmiştir. Folat ve Vitamin B12 değerlerine ait anlamlı bir ACU değeri elde edilmemiştir ($p>0,050$) (Tablo 3).



5. TARTIŞMA

COVID-19'un önlenmesi ve tedavisi için kanıtlanmış sınırlı terapötik yaklaşımlar vardır. Vitamin ve mineral takviyesinin veya "immün beslenmenin" rolü, yapılan bir dizi klinik çalışmada araştırılmış ve rutin kullanımlarını destekleyen sonuçlar ortaya çıkmıştır. ARDS'deki proinflatuar durum nedeniyle, vücuttaki antioksidan besinlerin seviyesinin arttırılmasının yararlı bir etkiye sahip olacağı uzun yıllardır öne sürülmüştür (Jovic ve ark., 2020). Bizde bu çalışmamızda biyokimyasal olarak bazı vitamin düzeylerinin Covid-19 hastalığı üzerindeki etkilerine istatistiksel olarak belirlemeyi hedefledik.

2019 koronavirüs hastalığının (COVID-19) erkeklerde kadınlara göre daha şiddetli semptomlara ve daha yüksek ölüm oranlarına yol açtığına dair kanıtlar mevcuttur. Bununla birlikte, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsüne (SARS-CoV-2) karşı bağışıklık tepkilerinin cinsiyetler arasında farklılık gösterip göstermediği ve bu farklılıkların COVID-19'un hastalık seyrindeki cinsiyet farkı ile ilişkili olup olmadığı şu anda bilinmemekteydi (Takahashi ve ark., 2020).

Çin'den gelen ilk raporlar, COVID-19'un tespit edilen vakaları ve vaka ölüm oranı ile ilgili olarak cinsiyet dengesizliğine işaret etmiştir. Bulgular, COVID-19 ile enfekte erkeklerin kadınlardan daha ölümcül olduğunu göstermiş ve ölüm oranı Çinli erkeklerde %2,8'e karşılık kadınlarda %1,7 olarak hesaplanmış (Gebhard ve ark., 2020). Toplam dokuz çalışmanın dahil edildiği bir meta analiz sonuçları, COVID-19 hastalarının %60'ını erkeklerin oluşturduğu göstermiştir. Duyarlılık analizi (Destekleyici Bilgi Materyalleri), bu meta-analizin sonuçlarına büyük ölçüde müdahale eden hiçbir çalışma olmadığını göstermiş ve çalışmanın kararlılığını ortaya koymuştur (Li ve ark., 2020). Çin'in Wuhan kentindeki Tongji Hastanesinde 799 hastayı inceleyen bir araştırmada Chen ve ark. (2020), 113 COVID-19 ölümünün %27'sinin kadın ve %73'ünün erkek olduğunu bulmuş. Hastalardan 113'ü Covid-19 nedeniyle hayatını kaybetmiş, 161 hasta ise tamamen iyileşerek taburcu olmuştur. Ölen hastaların ortanca yaşı 68 (çeyrekler arası aralık 62.0-77.0) iken iyileşen hastaların 51 (37.0-66.0) bulunmuş. Akimkin ve ark. (2020), Moskova'da 6 Mart-6 Temmuz 2020 tarihleri arasında yapılan restrospektif çalışmada 224.613 COVID-19 vakalarının %52,7'sini (%52,5-52,9) kadın, %47,3'ünü (%47,1-47,6) erkek cinsiyetinin oluşturduğunu ortaya koymuş. Çalışma süresi boyunca Moskova'da COVID-19 hastalarının yaş ortalaması $46,41 \pm 20,58$ olarak bulunmuş. Pekin'de Jin, J. ve ark. (2020) yaptığı çalışmada vaka serilerinde erkeklerin vakaları kadınlara göre daha ciddi olma eğiliminde olduğunu göstermiş ($p = 0.035$). COVID-19'dan ölen erkeklerin

sayısı kadınların 2,4 katı olarak bulunmuş. (%70.3'e karşı %29.7, $p=0,016$). COVID-19 hastalarında mortalitede cinsiyetin rolü de gözlemlenmiş. Ölen grupta erkeklerin yüzdesi hayatta kalan gruba göre daha yüksek bulunmuş ($p=0.015$). Ortanca yaş 62 (IQR, 51 ila 70) olup, erkek ile kadın grupları arasında medyan yaş açısından anlamlı bir fark bulunamamış. 29 Ocak 2020 tarihine kadar Çin'in 31 il belediyesindeki 552 hastaneden laboratuvarca doğrulanmış COVID-19 pozitif, ARDS'li 1.099 hastanın verileri alınmış. Bulgularda hastaların yaş ortancası 47.0 yıl olarak belirlemiş ve hastaların %41.9'unu kadınların oluşturduğu görülmüş (Guan ve ark., 2020). Başka bir çalışmada Li ve ark. (2020) SARS-CoV-2 ile enfekte 425 hasta arasında medyan yaş 59 yıl (15-89 arası) bulmuş. Tüm hastaların 425'ini yani %56'sını erkek cinsiyetinin oluşturduğu görülmüş. Singh ve ark. (2021) Hindistan'da yürüttükleri bir çalışmada toplam hastalar içinde erkeklerin %75.64'i oluşturduğu olduğunu bulmuş. Hastaların ortalama yaşı ise $41,6 \pm 16,4$ bulunmuş.

Çalışmamıza 30 COVID-19 tanısı almış ve 30 kontrol grubu hastası dahil ettik. COVID-19 grubunun 19'unu (%63,33) erkek cinsiyet iken, 11'ini (%36,67) kadın cinsiyetin oluşturduğunu bulduk. Kontrol grubunu ise 14 (%46,67) erkek cinsiyet ve 16 (%53,33) kadın cinsiyet oluşturdu. Ayrıca COVID-19 grubunda yaş ortanca değeri 54,50 iken; kontrol grubunun 44,50 olarak elde edilmiştir ($p=0,001$). Sonuçlarımız literatürle uyumlu bulunmuştur.

COVID-19 grubunun D vitamini ortanca değeri 11,12 mg/mL ve kontrol grubunda 22,06 mg/mL olarak elde ettik ($p=0,001$). D vitamini değerlerinin ROC analizi sonucunda AUC değeri 0,738 olarak bulduk ($p=0,002$). Kesme değeri $\leq 12,26$ olarak alındığında Sensitivity 66,67%, Specificity 86,67%, PPV 83,33% ve NPV 72,22% olarak elde edildi. Bu sonuçlara göre D vitamini değerleri $\leq 12,26$ mg/mL olan COVID-19 hastalarının tedavi almaları gerektiği sonucuna varılmaktadır.

D vitamini eksikliğinin soğuk algınlığı gibi viral enfeksiyonlara karşı savunmasızlığı artırdığı bilinirken; koronavirüs enfeksiyonunun risklerini ve şiddetini azaltmak için yüksek doz oral D vitamini ve antioksidan kullanımının bağışıklık sistemini iyileştirdiği biliniyor (Wimalawansa, 2020). Grant ve ark. (2020), enfeksiyon riskini azaltmak için grip veya COVID-19 riski taşıyan kişilerin dolaşımdaki 25(OH)D seviyelerini 40-60 ng/mL aralığına yükseltmek için günde 10.000 IU/gün D vitamini almaları önermiş. Ma ve ark. (2021), D vitamini takviyelerinin rutin kullanımının, %34 daha düşük COVID-19 enfeksiyonu riski ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bulmuş (OR, 0.66; %95 GA, 0.45-0.97; $p = 0.034$).

Hasan (2022), Covid-19 hastaları ile sağlıklı katılımcılar D vitamini eksikliği bakımından karşılaştırıldığında aralarında oldukça anlamlı bir korelasyon olduğu ortaya çıkmış. Luo ve ark. (2021) Wuhan Tongji Hastanesine başvuran 335 COVID-19 hastası (medyan: 56.0; IQR: 43.0-64.0 yıl) ve 2018-2019 yılları arasında fizik muayene programına tabii tutulan 560 kişiden oluşan popülasyonun (medyan: 55; IQR: 49.0–60.0 yıl) 25(OH)D konsantrasyonları retrospektif olarak analiz etmiş. Serum 25(OH)D konsantrasyonları COVID-19 hastalarının 2018-2019 kontrollerinden önemli ölçüde daha düşük bulunmuş ($p=0.014$). Bu bulgular, D vitamini eksikliğinin Çin popülasyonunda COVID-19 hastaneye yatışını ve ciddiyetini etkilediğini ortaya koymuştur.

Radujkovic ve ark. (2020), Vitamin D eksikliğini daha yüksek IMV/D (invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ve/veya ölüm) riskiyle ilişkilendirmiş ($p<0,001$). Bu çalışma vitamin D eksikliği ile COVID-19'un ciddiyeti/mortalitesi arasında bir ilişkiyi ortaya koymuş. SARS-CoV-2 ile enfekte bireylerde vitamin D takviyesi konusunda girişimsel çalışmalara duyulan ihtiyacı vurgulamış. Kaufman ve ark. (2020), SARS-CoV-2 pozitifliği ile dolaşımdaki 25(OH)D seviyelerini güçlü ve ters bir şekilde ilişkilendirmiş ($n=191.779$, $p<0.001$).

Mariani ve ark. (2021) 46 ülkede D vitamini eksikliği ile COVID-19 insidansı, komplikasyonları ve mortalitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için genel medyan COVID-19 vakası sayısı 37.900 (IQR 4.400-153.600), medyan insidans oranı 2.221,5 (IQR 330.2-4.145.2) olan ekolojik bir çalışma yürütmüş. Çok merkezli çalışmada, Poisson regresyon modellerinde D vitamini eksikliği ile COVID-19 pozitiflik oranı arasında pozitif bir korelasyon ($r=0.36$; $p=0.016$); COVID-19 enfeksiyonu insidansı ile D vitamini eksikliği arasında pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ($R=0.39$; $P=.0075$); D vitamini eksikliği ile vaka ölüm oranı ($R=0.40$; $P=.007$) ve ölüm oranı ($R=0.38$; $P=.011$) arasında pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuş. Singh ve ark. (2021), Hindistan, Patna, Bihar'daki bir üçüncü basamak hastanesindeki COVID-19 hastalarında D vitamini durumunu bulmak için hastane tabanlı bir araştırma yapmış. Analiz, farklı COVID-19 hasta grupları arasındaki eksiklik ve yetersizlik düzeylerini karşılaştırılmış ve ölüm oranı D vitamini eksikliği olan grupta (%61,11) oransal olarak yüksek bulunmuş ($n=156$). 20 Avrupa ülkesinde, 20 Mayıs 2020'de bir milyon nüfus başına düşen COVID-19 vaka ve ölüm sayılarına ilişkin elde edilen veriler Pearson's r istatistikte ortalama D vitamini konsantrasyonları ile COVID-19 vaka sayısı arasında anlamlı bir korelasyon ($r=-0,477$,

p=0,033) olduğu gözlenmiş ancak ortalama D vitamini konsantrasyonları ile COVID-19 ölüm sayısı arasında ilişki anlamlı bulunmamış ($r=-0,357$, $p=0,123$) (Ali, 2020). Ilie ve ark. (2020) retrospektif gözlemsel bir çalışmada, 1 aylık bir süre içerisinde hastaneye kaldırılan 186 COVID-19 ile enfekte hastanın dahil edildiği çalışma sonucunda, D vitamini seviyeleri ile COVID-19 vakaları ($p=0.050$) ve ölüm ($p=0.053$) arasında negatif bir korelasyon gözlenmiş. D vitamini eksikliğinin, şiddetli COVID-19 için yaygın bir risk faktörü olabileceğini göstermiş. Alipio (2020), 212 Covid-2019 vakasının, 49'u (%23,1) hafif, 59'u (%27,8) normal, 56'sı (%26,4) şiddetli ve 48'i (%22,6) kritik olarak belirlenmiş. Ortalama serum 25(OH)D düzeyi 23,8 ng/ml bulmuş. Hafif seyreden olguların serum 25(OH)D düzeyi 31,2 ng/ml, normal için 27,4 ng/ml, şiddetli için 21,2 ng/ml ve kritik için 17,1 ng/ml imiş. Serum 25(OH)D düzeyleri klinik sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p<0.001$). Çoklu bir lojistik regresyon analizi, serum 25(OH)D'deki her standart sapma artışı için herhangi bir sonuca göre hafif bir klinik sonuca sahip olma olasılığının yaklaşık 1,63 kat arttığını (OR-0,614, $p=0,007$) bildirmiş. Ayrıca, serum 25(OH)D'deki her bir standart sapma artışı için, hafif bir klinik sonuca sahip olma olasılığı ciddi sonuca göre yaklaşık 7,94 kat artarken (OR-0,126, $p=0,001$), kritik sonuca göre yaklaşık 19.61 kattan fazla artış göstermiş (OR 0.051, $p<0.001$). Lau ve ark., 2020 ABD'de (tek bir üçüncü basamak akademik tıp merkezinde) retrospektif gözlemsel bir çalışmada ($n=20$) yoğun bakım hastalarında (%84,6) servis hastalarına (%57,1) göre yüksek D vitamini eksikliği gözlemlemiş ($p=0,29$). COVID-19 testinden bir yıl önce ölçülen D vitamini sonuçlarının bulunan bir grup hastada yapılan kohort çalışmasında, COVID-19 testinin pozitif çıkma riskinin D vitamini eksikliği olan hastalar için 1,77 kat daha arttığı görülmüş ($n=489$) (Meltzer ve ark., 2020). 91'i asemptomatik ile 63'ü ağır olan ve yoğun bakım ünitesine yatırılan hastaların 25(OH)D'nin ortalama konsantrasyonu (ng/mL cinsinden) asemptomatik olan grupta $27,89 \pm 6,21$ iken, ağır hastaların olduğu grupta ortalama seviye $14,35 \pm 5,79$ olduğu tespit edilmiş. D vitamini eksikliğini tanımlamak için Serum 25(OH)D'nin eşik konsantrasyon düzeyi <30 ng/ml olarak kabul edildiğinde, D vitamini eksikliği prevalansı asemptomatik grupta %43,95 ve ağır hasta grubunda %98,41 olduğu görülmüş. Ki kare testinde iki grup arasında D vitamini prevalansındaki fark anlamlı bulunmuş ($n=154$) (Jain ve ark., 2020). PubMed ve Google Scholar kullanılarak yürütülen 2 aylık bir literatür incelemesi her dokuz çalışmadan yedisinin (%77,8) COVID-19 enfeksiyonu, prognozu ve mortalitesinin D vitamini durumu ile ilişkili olduğunu gösterdiğini bildirmiş (Yisak ve ark., 2021).

Gök ve ark. (2021), COVID -19 hastaları ve kontrol grubundan oluşan iki grubu retrospektif olarak incelemiş (n=62). İki grubun; D vitamini değerleri COVID-19 hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı olarak farklı bulmuş ($p<0,05$). Menekşe ve ark. (2022), yaş ortalaması 53 olan 121 hasta incelenmiş (%52 erkek). Covid pozitif olanlar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında iki grupta da D vitamin düzeyleri yetersiz olmasına rağmen D vitamini düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamış ($p>0.001$). Yine hastalığı şiddetli seyreden COVID-19 hastalarının serum D vitamini seviyeleri hafif seyredenlere göre daha düşük bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış. D vitamini ortanca değeri seviyesi hasta grubunda 12,78 bulunmuş (Sarica, 2022). Koronavirüs tedavisi görmekte olan yoğun bakım ve servis hastalarının serum 25(OH)D vitamin düzeylerine bakılmış (n=107). Servis ve yoğun bakım hastalarının oluşturduğu semptomatik grup [n=71, ortanca vitamin D düzeyi 14.3ng/ml (3-43)] ile asemptomatik grup [n=36, ortanca düzey 16.5ng/ml (3-63)] D vitamini düzeyleri açısından karşılaştırıldığında aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüş ($p=0.029$). D vitamini eksikliğinde COVID-19 enfeksiyonunun daha semptomatik seyrettiği ve yoğun bakım hastalarında D vitamini eksikliğinin daha fazla görüldüğü sonucuna ulaşılmış (Eroğlu, 2021).

Çalışmamızda COVID-19 grubunun vitamin B12 değeri 392,50 pg/mL ve kontrol grubunda 397,50 pg/mL olarak elde ettik ($p=0,554$). Vitamin B12 değerlerine ait anlamlı bir ACU değeri elde edilmemiştir ($p>0,05$).

Aslaner ve ark. (2022), serum vitamin B12 seviyeleri ile COVID-19 hastalığının prognozu arasındaki ilişkiyi araştırmış, hastaların vitamin B12 ortancasını 179,50 (75-641) bulmuş (n=408). Hastaların 248'inde (%60,70) B12 vitamin eksikliği tespit edilmiş. Vitamin eksikliği olan hastaların kontrol grubuna göre pnömoni, hastaneye yatış oranları ve bazı semptomların görülme oranını daha yüksek bulmuş. Ayrıca ağır vitamin B12 eksikliği olan grupta zatürree ve hastaneye yatış oranları en fazla bulunmuş. Tan ve ark. (2020), COVID-19 hastalarına (n=43) DMB (D vitamini, magnezyum ve B12 vitamini kombinasyonu) vermiş (n=17). Yaşlı COVID-19 hastalarında DMB takviyesi almanın, oksijen desteği, yoğun bakım desteği veya her ikisini birden gerektiren klinik kötüleşme yaşayan hastaların oranında önemli bir azalma ile ilişkili bulunmuş (OR: 0.152; %95 GA: 0.025-0.930; $p= 0.041$).

Çalışmamızda COVID-19 grubunun folat ortanca değeri 9,89 ng/mL ve kontrol grubunun 8,94 ng/mL olarak elde ettik ($p=0,464$). Folat değerlerine ait anlamlı bir ACU değeri elde edilmemiştir ($p>0,05$).

Im ve ark. (2020), COVID-19 nedeniyle hastanede yatan 50 hastanın serum folat seviyelerini ölçmüŒ. COVID-19 hastalarında folat eksikliği insidansında anlamlı bir artış bulunamamıŒ. Ancak hastaların %4'ünde folat eksikliği gözlenmiŒ (Im ve ark., 2020). Mart ve Mayıs 2020 arasında Londra'nın merkezindeki bir YBÜ'ye kabul edilmiŒ COVID-19'u dođrulanmiŒ tüm hastalar retrospektif olarak incelenmiŒ (n=72). Ortalama serum folatı 5,4µg/L (aralık 2,1–20µg/L; normal referans aralığı) olarak bulunmuŒ (Eden ve ark., 2021). Itelman ve ark. (2020), İsrail'de Sheba Tıp Merkezi'nde tedavi edilen 162 COVID-19 hastalarından oluŒan bir kohortta düşük folat düzeylerinin, sürekli olarak COVID-19 Œiddetinin artan aŒamalarıyla iliŒkili olduğunu göstermiŒ ($p=0.005$). Düşük folik asit kan seviyeleri ağır hastalar arasında daha yaygın bulunmuŒ ($p = 0.014$). Ayrıca beklenenin aksine daha yüksek B12 vitamini seviyeleri, COVID-19'un artan Œiddetiyle iliŒkilendirilmiŒ ($p=0.039$). COVID-19 pandemi servisi tarafından 3 ay boyunca takip edilen 70 COVID-19 ve 70 kontrol grubu hastaları retrospektif olarak incelenmiŒ. Fakat folat ve B12 düzeyleri ačiusından anlamlı fark görölmemiŒtir (Dođan ve ark., 2022). Mikro besin değerlerinin COVID-19 hastalarının prognozu ile iliŒkisini araŒtırmayı hedefleyen bir çalıŒma (n=310) Hastaların prognozu kötüleŒtikçe folat düzeylerinin azaldığı, vitamin B12 konsantrasyonunun ise yükseldiği saptanmıŒ. Folat eksikliği ile vitamin B12 fazlalığı tüm prognostik süreçlerle iliŒkili bulunmuŒtur (Ersöz, 2021). Sistematik bir derlemenin sonuçları, düşük D vitamini ve vitamin B12 durumu, yetersiz beslenme mikro ve makro besin eksiklikleri, COVID-19'da hayatta kalma ile iliŒkilendirilmiŒ (Damayanthi ve Prabani, 2021). BaŒka bir çalıŒma hastanede yatan COVID-19 hastalarında yetersiz beslenme ve vitamin D ile vitamin B12'de eksiklikler olduğunu ortaya koymuŒ ve bu da D müdahalelerinin potansiyel sağlık etkisinin önemini vurgulamıŒ (Clemente-Suárez ve ark., 2021).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Mart 2020’de DSÖ’nün COVID-19 salgınına pandemi olarak ilan etmesiyle birlikte aşı çalışmalarını ve virüse karşı bağışıklık sistemini geliştirmeye yönelik çalışmalar önem kazanmıştır. COVID-19’a karşı bağışıklık durumunu ve virüse karşı vücudun verdiği immün yanıtı etkileyen en önemli etmenlerden biri de vitamin takviyeleridir.

COVID-19 pandemisi ile birlikte vitaminlerin hastalıkların önlenmesi ve tedavisindeki faydaları üzerine yapılan araştırmalar hız kazanmıştır. D vitamininin doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sistemini güçlendirme, bağışıklık tepkilerini düzenleme, vücudun fiziksel bariyer bütünlüğünü koruyarak virüsün hücreye girişini ve replikasyonunu önlemek gibi etkileri çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur. Antimikrobiyal peptitlerin üretimini stimüle ederek ve inflamatuvar sitokin üretimini azaltarak immün sistemimizin daha iyi modüle etmek, sağlıklı, dengeli, yeterli beslenmek ve fiziksel aktivite ile birlikte vitaminlerin optimum düzeylerde tutulması hastalığın mortalite ve morbidite oranlarını azaltmak, bireylerin yaşam kalitesini artırmak en temel hedeftir. Güçlü bir bağışıklık için vitamin takviyelerinin kullanılmasının COVID-19 hastalığını önlemede ya da tedaviye ek kullanılmasının faydalı olabileceği açıktır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, COVID-19 tanısı alan hastalarda özellikle D vitamini düzeylerinde şiddetli eksiklik tespit edilmiştir. COVID-19 pozitif olma ile düşük vitamin D düzeyleri anlamlı iken diğer vitaminler için bulgular yetersizdir. Bu bağlamda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

- Aci, R. & Keskin, A. (2022). Homosistein Düzeylerine Etki Eden Bazı Faktörlerin İncelenmesi. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 6(3), 445-452. <https://doi.org/10.46237/amusbfd.1065040>
- Adams, J. S., & Hewison, M. (2008). Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nature clinical practice Endocrinology & Metabolism*, 4(2), 80-90. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0716>
- Akbıyık, A. & Avşar, Ö. (2020). Coronavirüs Enfeksiyonu Virüsünün (COVID-19) Epidemiyolojisi ve Kontrolü. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 5(2), 109-116. <https://dergipark.org.tr/en/pub/ikcusbfd/issue/55773/738090>
- Akdoğan, M., & Yöntem, M. (2018). Sitokinler. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(1), 36-45. <https://doi.org/10.26453/otjhs.350321>
- Akimkin, V. G., Kuzin, S. N., Semenenko, T. A., Ploskireva, A. A., Dubodelov, D. V., et al. (2020). Gender-age distribution of patients with COVID-19 at different stages of epidemic in Moscow. *Problems of Particularly Dangerous Infections*, (3), 27-35. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-27-35>
- Ali, N. (2020). Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *Journal of Infection and Public Health*, 13(10), 1373-1380. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.06.021>
- Alipio, M. (2020). Vitamin D supplementation could possibly improve clinical outcomes of patients infected with coronavirus-2019 (COVID-19).
- Al-Jarallah, M., Rajan, R., Dashti, R., Al Saber, A., Pan, J., et al. (2021). In-hospital mortality in SARS-CoV-2 stratified by serum 25-hydroxy-vitamin D levels: a retrospective study. *Journal of Medical Virology*, 93(10), 5880-5885. <https://doi.org/10.1002/jmv.27133>
- Al-Kuraishy, H. M., Al-Gareeb, A. I., Alblihed, M., Guerreiro, S. G., Cruz-Martins, N., et al. (2021). COVID-19 in relation to hyperglycemia and diabetes mellitus. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 644095. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.644095>
- Allgrove, J. (2015). Physiology of calcium, phosphate, magnesium and vitamin D. *Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents*, 28, 7-32. <https://doi.org/10.1159/000380990>
- Asad, D., & Shuja, S. H. (2021). Role of folate, cobalamin, and probiotics in COVID-19 disease management. *Drug Design, Development and Therapy*, 3709-3710.
- Aslan R. (2019). Fonksiyonel bir gıda takviyesi: Arı sütü (Royal jelly). *Ayrıntı Dergisi*, 6(70).
- Aslaner, H., İnanç, N., Gökçek, M. B., Aykemat, Y., Aslaner, H. A., et al. (2022). The Effect of Vitamin B12 Levels on Prognosis in COVID-19 Patients. *Journal of Contemporary Medicine*, 12 (2), 359-363. <https://doi.org/10.16899/jcm.1035078>
- Assiri, A., McGeer, A., Perl, T. M., Price, C. S., Al Rabeeah, A. A., et al. (2013). Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *New England Journal of Medicine*, 369(5), 407-416. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306742>
- Avunduk, S., Tanrıverdi, H. & Büber, İ. (2022). Renin-anjiyotensin sistem blokleri kullanan hipertansif hastalarda D vitamini düzeylerinin kan basıncı regülasyonu ile ilişkisi. *Pamukkale Medical Journal*, 15 (3), 513-520. <https://doi.org/10.31362/patd.1032245>
- Azer, S. A. (2020). COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics. *New Microbes and New Infections*, 37, 100738. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100738>

- Batista, K. S., Cintra, V. M., Lucena, P. A., Manhães-de-Castro, R., Toscano, A. E., et al. (2022). The role of vitamin B12 in viral infections: a comprehensive review of its relationship with the muscle–gut–brain axis and implications for SARS-CoV-2 infection. *Nutrition Reviews*, 80(3), 561-578. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab092>
- Bayrakal, V., & Baskın, H. (2020). COVID-19 ve doğal immün sistem cevabı. Yücel, A. (Ed), *İmmünoloji ve COVID-19* (1th ed, pp. 1-8). Ankara: Türkiye Klinikleri.
- Baysal, A. (2012). Beslenme. Ankara: Hatipoğlu Yayınları.
- Berry, D. J., Hesketh, K., Power, C., & Hyppönen, E. (2011). Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *British Journal of Nutrition*, 106(9), 1433-1440. <https://doi.org/10.1017/S0007114511001991>
- Bikle, D. (2009). Nonclassic actions of vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(1), 26-34. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1454>
- Bingöl, G. (1977). Vitaminler ve enzimler. Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ders Kitabı Serisi.
- Bollen, S. E., Bass, J. J., Fujita, S., Wilkinson, D., Hewison, M., et al. (2022). The Vitamin D/Vitamin D receptor (VDR) axis in muscle atrophy and sarcopenia. *Cellular Signalling*, 96, 110355. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110355>
- Buruk, K., & Ozlu, T. (2020). New Coronavirus: SARS-CoV-2. *Mucosa*, 3(1), 1-4. <https://doi.org/10.33204/mucosa.706906>
- Cantorna, M. T., Snyder, L., & Arora, J. (2019). Vitamin A and vitamin D regulate the microbial complexity, barrier function, and the mucosal immune responses to ensure intestinal homeostasis. *Critical reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 54(2), 184-192. <https://doi.org/10.1080/10409238.2019.1611734>
- Carpenè, G., Negrini, D., Henry, B. M., Montagnana, M., & Lippi, G. (2022). Homocysteine in coronavirus disease (COVID-19): a systematic literature review. *Diagnosis (Berlin, Germany)*, 9(3), 306–310. <https://doi.org/10.1515/dx-2022-0042>
- Chan, J. F. W., Kok, K. H., Zhu, Z., Chu, H., To, K. K. W., et al. (2020). Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 221-236. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1719902>
- Clemente-Suárez, V. J., Ramos-Campo, D. J., Mielgo-Ayuso, J., Dalamitros, A. A., Nikolaidis, P. A., et al. (2021). Nutrition in the Actual COVID-19 Pandemic. *A Narrative Review. Nutrients*, 13(6), 1924. <https://doi.org/10.3390/nu13061924>
- Chang, C. K., Sue, S. C., Yu, T. H., Hsieh, C. M., Tsai, C. K., et al. (2006). Modular organization of SARS coronavirus nucleocapsid protein. *Journal of Biomedical Science*, 13(1), 59-72. <https://doi.org/10.1007/s11373-005-9035-9>
- Chen, T., Wu, D. I., Chen, H., Yan, W., Yang, D., et al. (2020). Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
- Chen, Y., Liu, Q., & Guo, D. (2020). Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 418-423. <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
- Chen, Y., Xu, Z., Wang, P., Li, X. M., Shuai, Z. W., et al. (2022). New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology*, 165(4), 386-401. <https://doi.org/10.1111/imm.13443>
- Chowell, G., Abdirizak, F., Lee, S., Lee, J., Jung, E., Nishiura, H., & Viboud, C. (2015). Transmission characteristics of MERS and SARS in the healthcare setting: a comparative study. *BMC Medicine*, 13(1), 1-12. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0450-0>

- Cure, E., & Cumhuri Cure, M. (2020). Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may be harmful in patients with diabetes during COVID-19 pandemic. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 14(4), 349–350. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.019>
- Coutard, B., Valle, C., De Lamballerie, X., Canard, B., Seidah, N. G., Decroly, E., et al. (2020). The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Research*, 176, 104742. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742>
- Çetin, F. (2020). Bağışıklık Sistemi Desteklerinin Besin-İlaç Etkileşimi. *İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2 (1), 14-19. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/izufbed/issue/52553/660951>
- Damayanthi, H. D. W. T., & Prabani, K. I. P. (2021). Nutritional determinants and COVID-19 outcomes of older patients with COVID-19: A systematic review. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 95, 104411. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2021.104411>
- Degnan, P. H., Taga, M. E., & Goodman, A. L. (2014). Vitamin B12 as a modulator of gut microbial ecology. *Cell Metabolism*, 20(5), 769-778. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.10.002>
- Del Valle, H. B., Yaktine, A. L., Taylor, C. L., & Ross, A. C. (Eds.). (2011). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. <https://doi.org/10.17226/13050>
- Deng, S. Q., & Peng, H. J. (2020). Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2), 575. <https://doi.org/10.3390/jcm9020575>
- Ding, Y., He, L. I., Zhang, Q., Huang, Z., Che, X., et al. (2004). Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 203(2), 622-630. <https://doi.org/10.1002/path.1560>
- Doğan, A., Anaç, İ., Gezer, Y. & Timur, B. (2022). Folate, B12 and Iron Levels in COVID 19 Patients Observational Case-Control Study. *Sağlık Akademisi Kastamonu, Covid-19 ek sayısı*, 91-99. <https://doi.org/10.25279/sak.1102076>
- dos Santos, L. M. J. (2020). Can vitamin B12 be an adjuvant to COVID-19 treatment?. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 11(3), 001-005. <https://doi.org/10.30574/gscbps.2020.11.3.0155>
- Eden, T., McAuliffe, S., Crocombe, D., Neville, J., & Ray, S. (2021). Nutritional parameters and outcomes in patients admitted to intensive care with COVID-19: a retrospective single-centre service evaluation. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*, 4(2), 416–424. <https://doi.org/10.1136/bmjnph-2021-000270>
- Eroğlu, B. (2021). SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş hastalarda 25-OH D vitamini düzeyi ile koronavirüs hastalığı (COVID-19) ilişkisinin araştırılması. (Tez No. 666858) [Tıpta Uzmanlık, Sağlık Bilimleri Üniversitesi].
- Ersöz, A. (2021). Ankara Şehir Hastanesi'ndeki COVID-19 hastalarında bazı mikrobesein değerlerinin hastalığın klinik seyri ile ilişkisi (Publication No. 657721) [Tıpta Uzmanlık Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi]. <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp>
- Fiala, M. J. (2020). Ultrasound in COVID-19: a timeline of ultrasound findings in relation to CT. *Clinical Radiology*, 75(7), 553. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.04.003>
- Fidan, F., Alkan, B. M., & Tosun, A. (2014). Çağın pandemisi: D vitamini eksikliği ve yetersizliği. *Türk Osteoporoz Dergisi*, 20(2), 71-4. <https://doi.org/10.4274/tod.94830>
- Gao, Z., Xu, Y., Sun, C., Wang, X., Guo, Y., et al. (2021). A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 54(1), 12-16. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.001>
- Ge, X. Y., Hu, B., & Shi, Z. L. (2015). Bat coronaviruses. *Bats and Viruses: A New Frontier of Emerging Infectious Diseases*, 127-155. <https://doi.org/10.1002/9781118818824.ch5>

- Gebhard, C., Regitz-Zagrosek, V., Neuhauser, H. K., Morgan, R., Klein, S. L. (2020). Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biology of Sex Differences*, 11(1), 1-13. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00304-9>
- Gille, D., & Schmid, A. (2015). Vitamin B12 in meat and dairy products. *Nutrition Reviews*, 73(2), 106-115. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuu011>
- Gombart, A. F. (2009). The vitamin D–antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future Microbiology*, 4(9), 1151-1165. <https://doi.org/10.2217/fmb.09.87>
- 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(1), 236. <https://doi.org/10.3390/nu12010236>
- Gök Dağdır, H., Osmanow, Z., Ağacan, G., Ercan, B., & Neslihan, B. (2021). COVID-19'lu Bireyler ile Normal Bireylerin Vitamin D Düzeylerinin Retrospektif Olarak Karşılaştırılması. *Akademik Veri Yönetim Sistemi*, (pp. 470-477).
- Graham, R. L., Donaldson, E. F., & Baric, R. S. (2013). A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 11(12), 836-848. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3143>
- Grant, W. B., Lahore, H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A., French, C. B., et al. (2020). Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*, 12(4), 988. <https://doi.org/10.3390/nu12040988>
- Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., et al. (2020). Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974>
- Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., et al. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Military Medical Research*, 7(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
- Gürbüz, T. (2003). Bölüm 11 Çocukluk Çağında Vitamin Eksiklikleri. Arık, D. (Ed.), *Sağlık Bilimlerinde Akademik Araştırma ve Değerlendirmeler* (pp. 160-172). Serüven.
- Gürlevik, S. L. (2020). Koronavirüsler ve yeni koronavirus SARS-CoV-2. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi*, 14(1), 46-48. <https://doi.org/10.5578/ced.202017>
- Harvey, R. A., & Champe, P. C. (2007). Lippincott Görsel Anlatımlı Çalışma Kitapları. Biyokimya. (Çev: E. Ulukaya). *İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi*.
- Hasöksüz, M., Kılıç, S. ve Saraç, F. (2020). Koronavirüsler ve sars-apolar-2. *Türk Tıp Bilimleri Dergisi*, 50 (9), 549-556. <https://doi.org/10.3906/sağ-2004-127>
- Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L. C., Lely, A. T., Navis, G. V., et al. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 203(2), 631-637. <https://doi.org/10.1002/path.1570>
- Hatun, Ş., Bereket, A., Çalikoğlu, A. S., & Özkan, B. (2003). Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 46(3), 224-241.X
- Heinz, F. X., & Stiasny, K. (2020). Profile of SARS-CoV-2. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 132(21), 635-644. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01763-1>
- Hernández, J. L., Nan, D., Fernandez-Ayala, M., García-Unzueta, M., Hernández-Hernández, M. A., et al. (2021). Vitamin D status in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(3), e1343-e1353. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa733>

- Holick, M. F. (1995). Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 61(3), 638S-645S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/61.3.638S>
- Holick, M. F. (2006). Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of clinical investigation*, 116(8), 2062-2072. <https://doi.org/10.1172/JCI29449>
- Holmes, K. V. (1999). Coronaviruses (Coronaviridae). *Encyclopedia of virology*, 291. <https://doi.org/10.1006/rwvi.1999.0055>
- Iddir, M., Brito, A., Dingo, G., Fernandez Del Campo, S. S., Samouda, H., et al. (2020). Strengthening the immune system and reducing inflammation and oxidative stress through diet and nutrition: considerations during the COVID-19 crisis. *Nutrients*, 12(6), 1562. <https://doi.org/10.3390/nu12061562>
- Ilie, P. C., Stefanescu, S., & Smith, L. (2020). The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clinical and Experimental Research*, 32(7), 1195-1198. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8>
- Im, J. H., Je, Y. S., Baek, J., Chung, M. H., Kwon, H. Y., et al. (2020). Nutritional status of patients with COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*, 100, 390-393. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.018>
- Itelman, E., Wasserstrum, Y., Segev, A., Avaky, C., Negru, L., et al. (2020). Clinical Characterization of 162 COVID-19 patients in Israel: Preliminary Report from a Large Tertiary Center. *Isr Med Assoc J*, 271-274.
- Iqbal, H. M., Romero-Castillo, K. D., Bilal, M., & Parra-Saldivar, R. (2020). The emergence of novel-coronavirus and its replication cycle-an overview. *J. Pure Appl. Microbiol*, 14(1), 13-16. <https://doi.org/10.22207/JPAM.14.1.03>
- İnal, A. S., Duman, Z. G., & Kurtaran, B. (2020). SARS-CoV-2 Mikrobiyoloji ve Patogenezi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 29(Özel Sayı), 11-23. <https://doi.org/110.17827/aktd.841105>
- Jain, A., Chaurasia, R., Sengar, N. S., Singh, M., Mahor, S., et al. (2020). Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. *Scientific Reports*, 10(1), 1-8. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77093-z>
- Jandaghi, P., Hosseini, Z., Chilibeck, P., Hanley, A. J., Deguire, J. R., et al. (2022). The Role of Immunomodulatory Nutrients in Alleviating Complications Related to SARS-CoV-2: A Scoping Review. *Advances in Nutrition*, 13(2), 424-438. <https://doi.org/10.1093/advances/nmab128>
- Jeffers, S. A., Tusell, S. M., Gillim-Ross, L., Hemmila, E. M., Achenbach, J. E., et al. (2004). CD209L (L-SIGN) is a receptor for severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(44), 15748-15753. <https://doi.org/10.1073/pnas.0403812101>
- Jin, J. M., Bai, P., He, W., Wu, F., Liu, X. F., et al. (2020). Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *Frontiers in Public Health*, 152. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>
- Jovic, T. H., Ali, S. R., Ibrahim, N., Jessop, Z. M., Tarassoli, S. P., et al. (2020). Could vitamins help in the fight against COVID-19?. *Nutrients*, 12(9), 2550. <https://doi.org/10.3390/nu12092550>
- Kang, S., Yang, M., Hong, Z., Zhang, L., Huang, Z., et al. (2020). Crystal structure of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein RNA binding domain reveals potential unique drug targeting sites. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 10(7), 1228-1238. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.04.009>
- Karagöl, A. & Atak, N. (2016). D vitamini ve Tip 2 diyabet. *Turkish Journal of Public Health*, 14 (3), 167-177. <https://doi.org/10.20518/tjph.288397>
- Kaufman, H. W., Niles, J. K., Kroll, M. H., Bi, C., & Holick, M. F. (2020). SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PloS one*, 15(9), e0239252. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239252>

- Kefeli, M. (2018). Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran okul çağı çocuklarında vitamin B12, folat, homosistein, demir eksikliği prevalansının değerlendirilmesi.
- Keser, N., Pazarbaşı, A., & Özpak, L. (2014). Metilentetrahidrofolat redüktaz aktivitesi ve folat metabolizması. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 23(2), 237-256. <https://doi.org/10.17827/aktd.52722>
- Kikuta, J., & Ishii, M. (2015). Current Topics on Vitamin D. The effects of vitamin D on the immune system. *Clinical Calcium*, 25(3), 359-365.
- Kirtipal, N., Bharadwaj, S., & Kang, S. G. (2020). From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infection, Genetics and Evolution*, 85, 104502. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104502>
- Kontoyiannis, D. P., Pasqualini, R., & Arap, W. (2003). Aminopeptidase N inhibitors and SARS. *Lancet*, 361(9368), 1558. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13186-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13186-8)
- Kurtuluş, M., & Pirim, İ. (2020). Covid-19 ve Sitokin fırtınası. *Forbes J Med*, 1, 55-60. <https://doi.org/10.5222/forbes.2020.79188>
- Lanham-New, S. A., Webb, A. R., Cashman, K. D., Buttriss, J. L., Fallowfield, J. L., et al. (2020). Vitamin D and SARS-CoV-2 virus/COVID-19 disease. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*, 3(1), 106. <https://doi.org/10.1136/bmjnph-2020-000089>
- Lau, F. H., Majumder, R., Torabi, R., Saeg, F., Hoffman, R., et al. (2020). Vitamin D insufficiency is prevalent in severe COVID-19. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.24.20075838>
- Lazalde-Ramos, B. P., Zamora-Perez, A. L., Sosa-Macías, M., Guerrero-Velázquez, C., & Zúñiga-González, G. M. (2012). DNA and oxidative damages decrease after ingestion of folic acid in patients with type 2 diabetes. *Archives of Medical Research*, 43(6), 476-481. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.08.013>
- Li, L. Q., Huang, T., Wang, Y. Q., Wang, Z. P., Liang, Y., et al. (2020). COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, 92(6), 577-583. <https://doi.org/10.1002/jmv.25757>
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., et al. (2020). Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
- Li, W., Moore, M. J., Vasilieva, N., Sui, J., Wong, S. K., et al. (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 426(6965), 450-454. <https://doi.org/10.1038/nature02145>
- Li, W. X., Qin, X. H., Poon, C. C. W., Wong, M. S., Feng, R., et al. (2022). Vitamin D/Vitamin D Receptor Signaling Attenuates Skeletal Muscle Atrophy by Suppressing Renin-Angiotensin System. *Journal of Bone and Mineral Research*, 37(1), 121-136. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4441>
- Looker, A. C., Dawson-Hughes, B., Calvo, M. S., Gunter, E. W., & Sahyoun, N. R. (2002). Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone*, 30(5), 771-777. [https://doi.org/10.1016/S8756-3282\(02\)00692-0](https://doi.org/10.1016/S8756-3282(02)00692-0)
- Luo, X., Liao, Q., Shen, Y., Li, H., & Cheng, L. (2021). Vitamin D deficiency is associated with COVID-19 incidence and disease severity in Chinese people. *The Journal of Nutrition*, 151(1), 98-103. <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa460>
- Ma, H., Zhou, T., Heianza, Y., & Qi, L. (2021). Habitual use of vitamin D supplements and risk of coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a prospective study in UK Biobank. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 113(5), 1275-1281. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa381>
- Malik, Y. A. (2020). Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. *The Malaysian Journal of Pathology*, 42(1), 3-11.

- Mallapaty S. (2020). Animal source of the coronavirus continues to elude scientists. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01449-8>
- Mariani, J., Giménez, V. M. M., Bergam, I., Tajer, C., Antonietti, L., et al. (2021). Association between vitamin D deficiency and COVID-19 incidence, complications, and mortality in 46 countries: an ecological study. *Health Security*, 19(3), 302-308. <https://doi.org/10.1089/hs.2020.0137>
- Marik, P. E., Kory, P., & Varon, J. (2020). Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? *Medicine in Drug Discovery*, 6, 100041. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100041>
- Masters, P. S. (2006). The molecular biology of coronaviruses. *Advances in Virus Research*, 66, 193-292. [https://doi.org/10.1016/S0065-3527\(06\)66005-3](https://doi.org/10.1016/S0065-3527(06)66005-3)
- Mavi, D., & İnkaya, A. (2020). COVID-19: Immunopathogenesis. *Flora Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi*, 25(2), 121-131. <https://doi.org/10.5578/flora.69606>
- McIntosh, K., Hirsch, M. S., & Bloom, A. (2021, March 18). *COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention*. UpToDate. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention>
- Meltzer, D. O., Best, T. J., Zhang, H., Vokes, T., Arora, V., et al. (2020). Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *JAMA Network Open*, 3(9), 2019722-2019722. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19722>
- Menekse, E., Duz, M. E., Balci, A., & Durmaz, M. (2022) Covid 19'da öne çıkan biyokimyasal parametrelerin ve D vitamininin değerlendirilmesi. *Turk J Clin Lab*, 4, 444-450. <https://doi.org/10.18663/tjcl.899895>
- Meng, J., Xiao, G., Zhang, J., He, X., Ou, M., et al. (2020). Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 757-760. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746200>
- Mousavizadeh, L., & Ghasemi, S. (2021). Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 54(2), 159-163. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022>
- Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A., & Rodwell, V. W. (2003). Harper'ın Resimli Biyokimyası. (Çev: D. Yücel). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
- Murthada, R. H. H. (2022). *Determination of D-dimer, iron, calcium, prothrombin time, ferritin and vitamin D3 in patients with COVID-19 in Iraqi peoples*. (Tez No. 752900) [Yüksek Lisans Tezi, Çankırı Karatekin Üniversitesi].
- Nal, B., Chan, C., Kien, F., Siu, L., Tse, J., et al. (2005). Differential maturation and subcellular localization of severe acute respiratory syndrome coronavirus surface proteins S, M and E. *Journal of general virology*, 86(5), 1423-1434. <https://doi.org/10.1099/vir.0.80671-0>
- Notarte, K. I., Catahay, J. A., Velasco, J. V., Pastrana, A., Ver, A. T., et al. (2022). Impact of COVID-19 vaccination on the risk of developing long-COVID and on existing long-COVID symptoms: A systematic review. *EClinicalMedicine*, 53, 101624. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101624>
- Novelli, G., Biancolella, M., Mehrian-Shai, R., Erickson, C., Godri Pollitt, K. J., et al. (2020). COVID-19 update: the first 6 months of the pandemic. *Human Genomics*, 14(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/s40246-020-00298-w>
- Noyan, A. (2011). *Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji*. (19nd ed.). İstanbul: Palme Yayıncılık.
- Öztaş, G. ve İşsever, H. (2020). Yeni koronavirüsün (Covid-19) Moleküler Yapısı ve Genomik Karakterizasyonu. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi*, 3(2), 61-71. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sabiad/issue/55974/726533>

- Öztürk Özkan, S. (2022). Bölüm V COVID-19 Hastalığında Vitamin ve Mineraller. Güler, A. (Ed), *Sağlık Bilimleri Güncel Araştırmalar ve Yeni Eğilimler4* (1th ed., pp. 39–50).
- Parks, J. M., & Smith, J. C. (2020). How to Discover Antiviral Drugs Quickly. *The New England Journal of Medicine*, 382(23), 2261–2264. <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr2007042>
- Parlak, E., Ertürk, A., Çağ, Y., Sebin, E., & Gümüşdere, M. (2015). The effect of inflammatory cytokines and the level of vitamin D on prognosis in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(10), 18302.
- Peeri, N. C., Shrestha, N., Rahman, M. S., Zaki, R., Tan, Z., et al. (2020). The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned?. *International Journal of Epidemiology*, 49(3), 717-726. <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa033>
- Perrotta, F., Matera, M. G., Cazzola, M., & Bianco, A. (2020). Severe respiratory SARS-CoV2 infection: Does ACE2 receptor matter?. *Respiratory Medicine*, 168, 105996. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105996>
- Raza, A., Estepa, A., Chan, V., & Jafar, M. S. (2020). Acute renal failure in critically ill COVID-19 patients with a focus on the role of renal replacement therapy: a review of what we know so far. *Cureus*, 12(6). <https://doi.org/10.7759/cureus.8429>
- Rezaei, R., Aslani, S., Marashi, M., Rezaei, F., & Sharif-Paghaleh, E. (2018). Immunomodulatory effects of vitamin D in influenza infection. *Current Immunology Reviews*, 14(1), 40-49. <https://doi.org/10.2174/1573395513666171031162100>
- Picchianti Diamanti, A., Rosado, M. M., Pioli, C., Sesti, G., & Laganà, B. (2020). Cytokine release syndrome in COVID-19 patients, a new scenario for an old concern: the fragile balance between infections and autoimmunity. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9), 3330. <https://doi.org/10.3390/ijms21093330>
- Radujkovic, A., Hippchen, T., Tiwari-Heckler, S., Dreher, S., Boxberger, M., et al. (2020). Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients. *Nutrients*, 12(9), 2757. <https://doi.org/10.3390/nu12092757>
- Ruiz-Medina, B. E., Varela-Ramirez, A., Kirken, R. A., & Robles-Escajeda, E. (2022). The SARS-CoV-2 origin dilemma: Zoonotic transfer or laboratory leak?. *BioEssays*, 44(1), 2100189. <https://doi.org/10.1002/bies.202100189>
- Santaolalla, A., Beckmann, K., Kibaru, J., Josephs, D., Van Hemelrijck, M., et al. (2020). Association Between Vitamin D and Novel SARS-CoV-2 respiratory dysfunction—a scoping review of current evidence and its implication for COVID-19 pandemic. *Frontiers in Physiology*, 11, 564387. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.564387>
- Sarıca, U. C. (2022). *Nötral endopeptidaz (neprilysin-nep) enzimi ve D vitamini düzeyinin COVID-19 hastalığı prognozundaki rolünün değerlendirilmesi*. (Tez No. 741023) [Tıpta Uzmanlık, Ankara Üniversitesi].
- Sarıkaya, B. (2022). Bağışıklık Sistemi ve Antioksidanlar. Baygut, H. (Ed), *Sağlık & Bilim 2022: Beslenme-1* (1th ed., pp. 163-165). Efe Akademi.
- Shakoor, H., Feehan, J., Mikkelsen, K., Al Dhaheri, A. S., Ali, H. I., et al. (2021). Be well: A potential role for vitamin B in COVID-19. *Maturitas*, 144, 108-111. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.007>
- Sheybani, Z., Dokoohaki, M. H., Negahdaripour, M., Dehdashti, M., Zolghadr, H., et al. (2020). The role of folic acid in the management of respiratory disease caused by COVID-19. *Theoretical and Computational Chemistry*. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12034980.v1>
- Singh, S., Nimavat, N., Singh, A. K., Ahmad, S., & Sinha, N. (2021). Prevalence of low level of vitamin D among COVID-19 patients and associated risk factors in India—A hospital-based study. *International Journal of General Medicine*, 14, 2523. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S309003>

- Snijder, E. J., Bredenbeek, P. J., Dobbe, J. C., Thiel, V., Ziebuhr, J., et al. (2003). Unique and conserved features of genome and proteome of SARS-coronavirus, an early split-off from the coronavirus group 2 lineage. *Journal of Molecular Biology*, 331(5), 991-1004. [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(03\)00865-9](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(03)00865-9)
- Sola, I., Almazan, F., Zúñiga, S., & Enjuanes, L. (2015). Continuous and discontinuous RNA synthesis in coronaviruses. *Annual Review of Virology*, 2(1), 265. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-100114-055218>
- Soldati, G., Smargiassi, A., Inchingolo, R., Buonsenso, D., Perrone, T., et al. (2020). Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic?. *Journal of Ultrasound in Medicine*. <https://doi.org/10.1002/jum.15284>
- Spinas, E., Saggini, A., Kritas, S. K., Cerulli, G., Caraffa, A., et al. (2015). Crosstalk between vitamin B and immunity. *J Biol Regul Homeost Agents*, 29(2), 283-8.
- Stipp, M. M. (2020). SARS-CoV-2: micronutrient optimization in supporting host immunocompetence. *Int J Clin Case Rep Rev*, 2(2), 01-10. <https://doi.org/10.31579/2690-4861/024>
- Sutton, T. C., & Subbarao, K. (2015). Development of animal models against emerging coronaviruses: From SARS to MERS coronavirus. *Virology*, 479, 247-258. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.030>
- Takahashi, T., Ellingson, M. K., Wong, P., Israelow, B., Lucas, C., et al. (2020). Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*, 588(7837), 315-320. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2700-3>
- Tan, C. W., Ho, L. P., Kalimuddin, S., Cherng, B. P. Z., Teh, Y. E., et al. (2020). A cohort study to evaluate the effect of combination Vitamin D, Magnesium and Vitamin B12 (DMB) on progression to severe outcome in older COVID-19 patients. *MedRxiv*, 2020-06. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111017>
- Tanriverdi, E. S., Yakupoğulları, Y., & Otlı, B. (2020). COVID-19 etkeninin özellikleri., Çiçek, C.(Ed.), *Mikrobiyoloji ve COVID-19* (1th ed., pp: 7-14). Ankara: Türkiye Klinikleri.
- Tang, H., Liu, Y., Ruan, Y., Ge, L., & Zhang, Q. (2022). Reconstructed Genome-Scale Metabolic Model Characterizes Adaptive Metabolic Flux Changes in Peripheral Blood Mononuclear Cells in Severe COVID-19 Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(20), 12400. <https://doi.org/10.3390/ijms232012400>
- Tatar, B. ve Adar, P. (2020). Sars-Cov-2: mikrobiyoloji ve epidemiyoloji. *Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi*, 3(0), 27-35. <https://doi.org/10.5222/terh.2020.34392>
- Tokgün, P.E., Dedeoğlu, S., & Tomatır, A.G. (2022). Molecular Biology and Genetic Studies in Combating The New Coronavirus (COVID-19) Outbreak. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi*, 5(1), 41-49. <https://doi.org/10.26650/JARHS2022-946582>
- Tylavsky, F. A., Ryder, K. A., Lyytikäinen, A., & Cheng, S. (2005). Vitamin D, parathyroid hormone, and bone mass in adolescents. *The Journal of Nutrition*, 135(11), 2735-2738. <https://doi.org/10.1093/jn/135.11.2735S>
- Ünal, A. & Yardımcı, H. (2021). Kanatlı Korona Virüslerinin Zoonotik Potansiyelinin Değerlendirilmesi. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 12(1), 33-42. <https://doi.org/10.38137/vftd.908417>
- Ünal, N. (2020). Yeni Koronavirüs Hastalığının Etiyolojisi. *Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi*, COVID-19 Özel Sayı, 95-101. <https://dergipark.org.tr/pub/avrasyasbd/issue/56010/753985>
- Van Boheemen, S., De Graaf, M., Lauber, C., Bestebroer, T. M., Raj, V. S., Zaki, A. M., et al. (2012). Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans. *MBio*, 3(6), 00473-12. <https://doi.org/10.1128/mBio.00473-12>
- Verschraegen, C. F., Royce, M., Lee, S. J., Movva, S., Susan, L., et al. (2009). Vitamins B6 and B12 supplementation to prevent chemotherapy-induced neuropathy (CiN): Interim analysis of the taxane cohort.

Journal of Clinical Oncology, 27(15_suppl), 20621-20621.
https://doi.org/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.e20621

- Vijgen, L., Keyaerts, E., Lemey, P., Moës, E., Li, S., et al. (2005). Circulation of genetically distinct contemporary human coronavirus OC43 strains. *Virology*, 337(1), 85-92. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2005.04.010>
- V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H., & Thiel, V. (2021). Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 155-170. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>
- Wacker, M., & Holick, M. F. (2013). Vitamin D—effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*, 5(1), 111-148. <https://doi.org/10.3390/nu5010111>
- Wang, M. Y., Zhao, R., Gao, L. J., Gao, X. F., Wang, D. P., et al. (2020). SARS-CoV-2: structure, biology, and structure-based therapeutics development. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 587269. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.587269>
- World Health Organization. (2004). *Mineral Requirements in Human Nutrition: Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation*. World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations, Geneva, Switzerland, 200. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42716>
- World Health Organization. (2023, June 7). *Cumulative Cases and Cumulative Deaths*. <https://covid19who.int/>
- Wikipedia. (2021, Aug 28). *Kemotaksi*. <https://tr.wikipedia.org/wiki/Kemotaksi>
- Wimalawansa, S. J. (2020). Global epidemic of coronavirus—Covid-19: what can we do to minimize risks. *Eur J Biomed*, 7(3), 432-8.
- Wong, N. A., & Saier Jr, M. H. (2021). The SARS-coronavirus infection cycle: a survey of viral membrane proteins, their functional interactions and pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(3), 1308. <https://doi.org/10.3390/ijms22031308>
- Yarahmadi, A., Shahrokhi, S. Z., Azarpira, N., & Mostafavi-Pour, Z. (2022). Vitamin D, renin-angiotensin system, and COVID-19—their importance in diabetes. *Clinical Diabetology*, 11(1), 45-51. <https://doi.org/10.5603/DK.a2021.0056>
- Yavuz, D., Mete, T., Yavuz, R. & Altunoğlu, A. (2014). D Vitamini, Kalsiyum & Mineral Metabolizması, D Vitaminin İskelet Dışı Etkileri ve Kronik Böbrek Yetmezliğinde Nutrisyonel D Vitamini Kullanımı. *Ankara Medical Journal*, 14 (4), 162-171. <https://doi.org/10.17098/amj.19812>
- Yisak, H., Ewunetei, A., Kefale, B., Mamuye, M., Teshome, F., et al. (2021). Effects of vitamin D on COVID-19 infection and prognosis: a systematic review. *Risk management and Healthcare Policy*, 14, 31. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S291584>
- Zhang, T., Wu, Q., & Zhang, Z. (2020). Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Current Biology*, 30(7), 1346-1351. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.022>
- Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., et al. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270-273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Ziebuhr, J., Snijder, E. J., & Gorbalenya, A. E. (2000). Virus-encoded proteinases and proteolytic processing in the Nidovirales. *Journal of General Virology*, 81(4), 853-879. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-81-4-853>

8. EKLER

EK 1 Etik Kurul Kararı

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı: 142	Toplantı Tarihi: 19 Kasım 2021
-----------------------------	---------------------------------------

Karar Sayısı: 2021/3499;(7767)N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK'in "Bölgemizde covid-19 tanısı almış hastaların serum vitamin D, vitamin B12 ve Folat ve Zn düzeylerinin kontrol grubu ile geri-dönük karşılaştırılması" başlıklı yüksek lisans tez çalışması ile ilgili 12.11.2021 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü, Fatma Şeyda TAÇ'ın retrospektif yüksek lisans tez çalışmasının N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK'in sorumluluğunda yürütülmesinin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.
Not: Çalışma ile ilgili gerekli izinlerin alınması ve yasal sorumluluk araştırmacılara aittir.
Sorumlu Araştırmacı: Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK
Yardımcı Araştırmacı: Fatma Şeyda TAÇ

ASLI GİBİDİR
19.11.2021

Prof. Dr. Saim AÇIKGÖZOĞLU
İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanı