

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

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

Hayrullah Evcı

Danışman

Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK

Konya-2022

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

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

Hayrullah Evcı

Danışman

Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK

Konya-2022

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi **Hayrullah EVCİ**'nin “**Elazığ Bölgesi Covid-19 Tanısı Almış Hastaların Serum Vitamin D, Vitamin B₁₂, Folat ve Ferritin Düzeylerinin Kontrol Grubu ile Geri-Dönük Karşılaştırılması**” başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Konya / 18.10.2022

Tez Danışmanı	Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK N.E.Ü./Meram Tıp Fak./Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	İmza
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Ali Muhtar TİFTİK N.E.Ü./Meram Tıp Fak./Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	İmza
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Çiğdem Damla DENİZ Sağlık Bil. Üniv./Konya Şehir Hast./Merkez Laboratuvarı	İmza

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 19.10.2022 tarih ve 22/14 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Enstitü Müdürü

İmza

TEZ BEYAN SAYFASI

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

18.10.2022

Hayrullah EVCİ



BENZERLİK RAPORU

Tezin Tam Adı: Elazığ Bölgesi Covid-19 Tanısı Almış Hastaların Serum Vitamin D, Vitamin B12, Folat ve Ferritin Düzeylerinin Kontrol Grubu ile Geri-Dönük Karşılaştırılması

Öğrencinin Adı Soyadı: Hayrullah EVCİ

Dosyanın Toplam Sayfa Sayısı: 77 Sayfa

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

ORJİNALLİK RAPORU

%**26**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**21**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**2**

YAYINLAR

%**10**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	% 6
2	acikerisim.erbakan.edu.tr İnternet Kaynağı	% 4
3	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	% 4
4	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	% 4
5	acikerisim.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
6	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
7	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	% 1
8	www.ttb.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1

Danışman Öğretim Üyesi Adı Soyadı: Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Çalışma hayatım boyunca ve yüksek lisans eğitimim süresince, çalışmamın seçiminde, hazırlanmasında ve araştırmaların yürütülmesinde yardımını esirgemeyen daima yol gösteren saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK'e ve bölümümüzün değerli öğretim üyelerine saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Beni dünyaya getiren ve bugünlere gelmemde en büyük emek sahibi olan okumaya, öğrenmeye, ilim ve irfana teşvik eden hayatımın her anında dualarını ve desteklerini yanımda hissettiğim sevgili babam Vedat EVCİ ve sevgili annem Merve EVCİ'ye ve tüm aileme, hayat yolculuğunda bana yol arkadaşlığı eden, beni anlayan, destekleyen ve her daim yanımda olan canım eşim Melek EVCİ'ye ve canımızdan çok sevdiğimiz biricik kızımız Melisa EVCİ'ye desteklerinden ve sabırlarından dolayı yürekten teşekkür ederim.

Ayrıca bu süreçte desteklerini her daim hissettiğim başta Arş.Gör.Dr. Selman BAYRAKCI olmak üzere isimlerini sayamadığım bütün arkadaşlarıma sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu yaşıma kadar hiçbir ayrıcalık ve iltimastan saye görmeden çaba sarf ederek çalışarak ve emeğimin hakkıyla bu ihtisasa gelmeme olanak sağlayan Devletime ve geriye baktığımızda hiç bir zaman unutmayacağımız bir salgın dönemine denk gelmiş olan yüksek lisans eğitimimin sonunda yapmış olduğumuz bu çalışmamızı, Covid-19 sebebiyle yaşamını yitirmiş tüm sağlık çalışanlarına adanmış vicdanımın bir borcudur.

İÇİNDEKİLER

Tez Kapağı Ve İç Kapak.....	i
Tez Onay Sayfası.....	ii
Tez Beyan Sayfası.....	iii
Benzerlik Raporu.....	iv
Önsöz Ve Teşekkür.....	v
İçindekiler.....	vi
Kısaltmalar Ve Simgeler Listesi.....	viii
Şekiller Listesi.....	ix
Tablolar Listesi.....	x
ÖZET.....	xi
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Koronavirüsler.....	3
2.1.1. Spike (S) Proteini.....	4
2.1.2. Membran(M) Proteini.....	4
2.1.3. Zarf (E) Proteini.....	4
2.1.4. Nükleokapsid(N) Proteini.....	5
2.2. SARS-CoV-2.....	6
2.2.1. Patofizyolojisi.....	7
2.2.2. Patogenezi ve Biyokimyası.....	8
2.2.3. Etiyolojisi.....	11
2.2.4. Epidemiyolojisi.....	12
2.3. Risk Faktörleri.....	13
2.4. Bulaş Yolu.....	14
2.5. Komplikasyonlar.....	15
2.6. Tanı Yöntemleri.....	17

2.6.1. Klinik Bulgular	17
2.6.2. Laboratuvar Bulguları	19
2.6.3. Görüntüleme Bulguları.....	22
2.7. Tedavi.....	23
2.8. Aşı Çalışmaları.....	24
2.9. Bağışıklık Sistemi ve Covid-19.....	25
2.9.1. Ferritin	26
2.9.2. Folat/Folik Asit(B9 Vitamini)	27
2.9.3. Kobalamin (B12 Vitamini)	28
2.9.4. D Vitamini	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Araştırmanın Örnekleme ve Çalışma Protokolü.....	32
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Red Kriterleri	33
3.3. İstatistiksel Yöntem.....	33
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	46
7. KAYNAKLAR	47
8. ÖZGEÇMİŞ	56
9. EKLER.....	57

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

ACE 2	Anjiotensin Dönüştüren Enzim 2
aPTT	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ARDS	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
CD	Yüzey Farklılaşma Antijenleri
CO-RADS	Covid-19 Reporting and Data System
CRS	Sitkoin Salım Sendromu
DIC	Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ESR	Eritrosit Sedimantasyon Hızı
FiO2	İnspire Edilen Oksijen Fraksiyonu
GFR	Glomerular Filtrasyon Hızı
Ig	İmmunoglobulin
IL	İnterlökin
kDa	Kilo Dalton
MERS	Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu
NK	Doğal Öldürücü Hücre
nsp	Yapısal Olmayan Proteinler
ORF	Açık Okuma Çerçevesi
PaO2	Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
PT	Protrombin Zamanı
R0	Bulaştırma Katsayısı
RBD	Reseptör Bağlanma Alanı
RCT	Replikasyon Transkripsiyon Kompleksi
RNP	Ribonükleoprotein
SARS	Ağır Akut Solunum Yolu Yetersizliği Sendromu
sgRNA	Subgenomik Ribonükleik Asit
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
VTE	Venöztromboemboli
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Koronavirüsün RNA'sı ve protein yapıları.....	3
Şekil 2. Koronavirüslerin ana rezervuarları ve türler arası geçişi.....	4
Şekil 3. İnsan koronavirüslerinin ortaya çıkışının zaman çizelgesi.....	6
Şekil 4. SARS-CoV-2'nin genom yapısı ve kodladığı proteinleri.....	7
Şekil 5. SARS-CoV 2'nin yaşam döngüsü.....	10
Şekil 6. Gruplar arası anlamlı fark saptanan hastaların yaş ortalamaları.....	34
Şekil 7. Gruplar arası anlamlı fark saptanan ferritin sütun grafiği.....	35
Şekil 8. Gruplar arası anlamlı fark saptanan folik asit sütun grafiği.....	36
Şekil 9. Gruplar arası anlamlı fark saptanan vitamin B12 sütun grafiği.....	36
Şekil 10. Gruplar arası anlamlı fark saptanan D vitamini sütun grafiği.....	37
Şekil 11. ROC analizi sütun grafiği.....	38

TABLolar LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Covid-19 için risk faktörleri	14
Tablo 2. Covid-19 klinik tabloları	18
Tablo 3. Covid-19’da yaygın olarak kullanılan laboratuvar testleri.....	20
Tablo 4. Covid-19 Pnömonisinde Covid-19 raporlama ve veri sistemi.....	23
Tablo 5. Grupların demografik verileri ve karşılaştırması.....	34
Tablo 6. Grubların parametrelerinin medyan değerleri	35
Tablo 7. ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi sonuçları	37



ÖZET

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

Elazığ Bölgesi Covid-19 Tanısı Almış Hastaların Serum Vitamin D, Vitamin B12, Folat ve Ferritin Düzeylerinin Kontrol Grubu ile Geri-Dönük Karşılaştırılması

Hayrullah Evci

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi/Konya-2022

Bu çalışma, Elazığ bölgesinde Covid-19 tanısı almış hastaların serum vitamin D, vitamin B12, folat ve ferritin düzeylerinin, hastaneye sadece kontrol amacıyla gelmiş Covid-19 tanısı almamış kontrol grubuyla retrospektif karşılaştırılması ile Covid-19 hatalığının tedavisinde vitaminlerin gerekliliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamız Covid salgını süresince 2020 ile 2022 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında analiz edilen Covid-19 ile enfekte olan 30 hasta ile ve sağlıklı kişiler arasından rastgele yöntemle seçilen 30 hasta ile toplamda 60 hastada gerçekleştirilmiştir. Covid-19 tanısı almış hastalar ve kontrol grubunun vitamin D, vitamin B12, folat ve ferritin düzeyleri retrospektif karşılaştırılarak değerlendirilmesi yapılmıştır. Hastaların demografik (yaş ve cinsiyet), klinik, laboratuvar ve tedavi verileri için hastane elektronik veri tabanından faydalanılmıştır. Çalışmamıza alınacak hastaların yaşı 18 ve üzeri olarak belirlenmiş olup cinsiyet farkı gözetilmemiştir. Laboratuvar parametrelerinin prediktif değerlerinin belirlenmesinde ROC eğrisi, ki-kare ve t-testi uygulanmıştır. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde aritmetik ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri; kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve yüzdeler kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 22.0 programında $\alpha=0.05$ anlamlılık seviyesi düzeyinde analiz edilip raporlanmıştır.

Çalışma grubumuz %57 erkeklerden %43 kadınlardan oluşmuştur. Covid grubunun yaş ortalaması 44, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 34 olarak hesaplandı. Çalışmamızın bulguları Covid grubu ferritin ortancası 355 ng/mL (244,592), folik asit ortancası 6.77 ng/mL (5.73,8.32), vitamin B12 ortancası 318 pg/mL (268,394), D vitamini ortancası 17 mg/mL (11,21), şeklinde bulunmuştur. İki grup kıyaslandığında ferritin ve D vitamini düzeylerinin anlamlı çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). Yapılan ROC analiz sonucunda; ferritin 1.00 ; folik asit 0.64 ; vitamin B12 0.70; D vitamini 0.86 şeklinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Duyarlılık bakımından ferritin (1.00) en duyarlı parametre olarak göze çarpmaktadır. Özgüllük bakımından ise ferritin (1.00) ve D vitamini (1.00) öne çıkan parametreler olarak bulunmuştur.

Serum ferritin, folik asit, vitamin B12 ve D vitamini düzeyleri Covidli hastalarda düşük olduğu tespit edildi. Covid-19 ile enfekte olan hastalarda genel tedavilere başlamadan önce veya esnasında vitamin parametreleri mutlaka değerlendirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: B12 vitamini, covid-19, d vitamini, folik asit

ABSTRACT

REPUBLIC OF TÜRKİYE
NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

Retrospective Comparison of Serum Vitamin D, Vitamin B12, Folate and Ferritin Levels of Patients Diagnosed with Covid-19 with The Control Group in Elazığ Region

Hayrullah Evci

Medical Biochemistry Department

Master Thesis / Konya-2022

In this study, it was aimed to investigate the necessity of vitamins in the treatment of Covid-19 disease by retrospectively comparing the serum vitamin D, vitamin B-12, folate and ferritin levels of the patients diagnosed with Covid-19 in the Elazığ region with the control group not diagnosed with Covid-19, who came to the hospital for control purposes only.

Our study was carried out with 30 patients infected with Covid-19 analyzed in the Biochemistry Laboratory of Fırat University Training and Research Hospital between 2020 and 2022 during the Covid epidemic, and 30 patients selected randomly from healthy people, in total 60 patients. The vitamin D, vitamin B12, folate and ferritin levels of patients diagnosed with Covid-19 and the control group were evaluated retrospectively by comparing them. The hospital electronic database was used for demographic (age and gender), clinical, laboratory and treatment data of the patients. The age of the patients to be included in our study was determined as 18 and over, and no gender difference was observed. ROC curve, chi-square and t-test were used to determine the predictive values of laboratory parameters. Arithmetic mean, standard deviation, minimum and maximum values in the evaluation of numerical data; Frequency distributions and percentages were used in summarizing categorical data. All statistical analyzes were analyzed and reported in IBM SPSS Statistics 22.0 program at a =0.05 significance level.

Our study group consisted of 57% men and 43% women. The mean age of the Covid group was 44, and the mean age of the control group was 34. The findings of our study were found in the Covid group ferritin median 355 ng/mL (244,592), folic acid median 6.77 ng/mL (5.73,8.32), vitamin B12 median 318 pg/mL (268,394), vitamin D median 17 mg/mL (11,21) , was found in the form. When the two groups were compared, ferritin and vitamin D levels were found to be significant ($p<0.001$). As a result of the ROC analysis, ferritin was 1.00; folic acid 0.64; vitamin B12 0.70; Vitamin D was found to be statistically significant as 0.86. In terms of sensitivity, ferritin (1.00) stands out as the most sensitive parameter. In terms of specificity, ferritin (1.00) and vitamin D (1.00) were found to be prominent parameters.

Serum ferritin, folic acid, vitamin B12 and vitamin D levels were found to be low in patients with Covid. Vitamin parameters must be evaluated before or during general treatments in patients infected with Covid-19.

Key Words: Vitamin b12, covid-19, vitamin d, folic acid

GİRİŞ VE AMAÇ

Yeni koronavirüs hastalığının ilk olarak Çin’de ortaya çıktığı düşünölen ve bir grup hastada yapılan araştırmalar sonucunda 13 Ocak 2020’de tanımı yapılan ve tüm dünyada pandemiye sebebiyet veren bir virüstür. Türkiye’de ise ilk vaka 11 Mart 2020’de ortaya çıkmıştır. Altı ay içerisinde on milyondan fazla insana bulaşmıştır (Budak ve Korkmaz 2020).

Koronavirüsler, hayvanlarda veya insanlarda hastalığa neden olabilen geniş bir virüs ailesidir. İnsanlarda, bazı koronavirüslerin soğuk algınlığından Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) ve şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS) gibi daha ağır koşullara kadar solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olduğu bilinmektedir. Yeni koronavirüs hastalığına SAR-CoV-2 virüsü neden olur (Zoralioğlu 2020).

Hastalığın semptomları spesifik olmamakla birlikte en sık gözlenen semptomlar koku ve tat duyularında değişiklikler, kuru öksürük, miyalji, dispne, ateş ve ayrıca göğüste sıkışma hissi gelmektedir. Pnömoni, ARDS, çoklu organ yetmezliği ve mortalite ciddi tabloların sonucu olabilir. Hastalığın en yaygın bulaş yolu öksürme ve hapşırma yoluyladır (Erol ve ark. 2021).

Bu hastalık, insanlara damlacık yoluyla bulaşan, üst solunum yolları ve alt solunum yolları enfeksiyonu bulguları ile birlikte birden fazla sistemle ilişkili semptomlara sebep olabilen, oldukça bulaşıcı ve zaman zaman ölümcül olabilen bir hastalıktır. Kuluçka süresi ortalama 2-14 gündür. Hastaların önemli bir kısmı hastalığı hafif semptomlu veya semptomsuz atlattmaktadır ancak bazı hastalarda pnömonik tutulum, embolik komplikasyonlar ile ciddi seyredebilmekte ve hatta ölüme yol açabilmektedir. Bilinen kesin tedavisi an itibarı ile bulunmamaktadır ve aşı uygulaması başlanmasına rağmen aşı çalışmaları dünyanın her yerinde devam etmektedir(Yüce 2021).

Covid-19 enfeksiyonunun olumsuz sonuçlarına neden olan en önemli faktörler yaş, obezite, diyabet, hipertansiyon ve etnik kökendir (Bilezikian ve ark. 2020). Enfeksiyonunun hangi risk gruplarında daha ağır seyrettiği ile ilgili çalışmalar pandemi başlangıcından beri sürmektedir. Klasik olarak sayılabilecek diyabetes mellitus, obezite, koroner arter hastalıkları, maligniteler ve immün süpresan durumlar ile sigara kullanımının Covid-19’da mortaliteyi arttıran etkenlerden birkaçı olduğu üzerinde durulmaktadır(Yüce 2021).

Vücudumuzun savunma mekanizması olan immün sistemimiz hastalıkların önlenmesinde, semptomlarının azalması ve hasta kalma süresinin kısılmasında önemli rol oynar. Deneysel araştırmalar bazı besin ögelerinin immün sisteme fayda sağladığını kanıtlamıştır (Güngör ve ark. 2020).

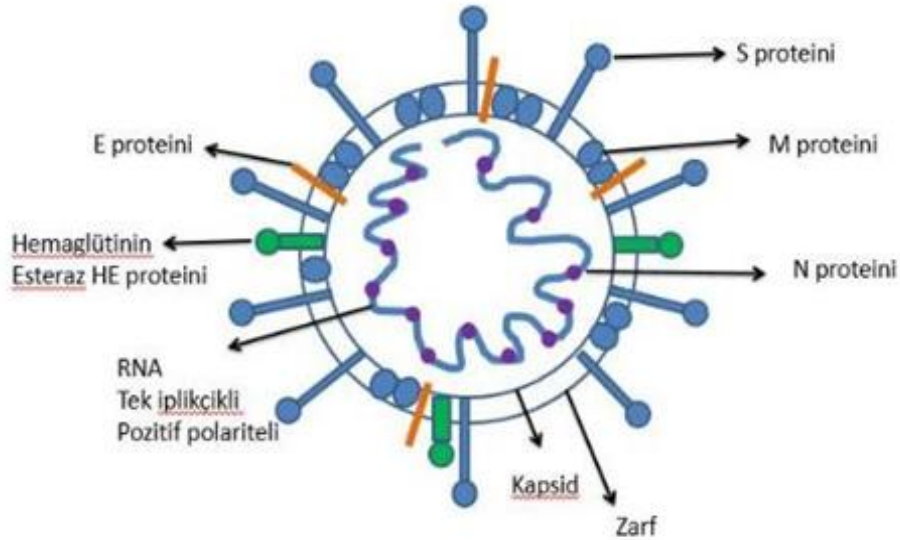
Tüm dünyayı etkisi altına alan Covid-19 salgını ile ilgili halen çalışmalar yapılmaktadır. Günden güne Covid-19 hastalığı hakkında yeni bilgiler gelmektedir. Yapılan birçok çalışmada anlamlı farklılık gösteren kan parametreleri tespit edilmiştir. Covid-19 hastalığının erken teşhisi için oldukça önemlidir. Covid-19 hastalığının mortalitesinin azalması için hastalığın ağır seyredeceğı kişilerin erken tedavi alması gerekmektedir. Biz de bu çalışmamızda Covid-19 pozitif tanılı hastalarda hastalığın seyri ve bazı vitaminlerin kan parametrelerinin değışkenlerini araştırmayı amaçladık.

Vitaminlerin bağışıklık sistemimiz üzerine olan etkisinin önemi bilinmektedir. Vitaminlerin Covid-19 enfeksiyonunu önlemedeki olası faydaları, vitaminlerin daha sonra tedaviye eklenmesi ile hastalığın önlenmesine ve iyileştirilmesine katkı sağlayabilmek amacı ile Covid-19 pozitif tanılı hastalardan alınan bilgiler ışığında Covid-19 tedavisinde özellikle vitamin D, vitamin B-12, folat ve ferritinin düzeylerinin araştırılması amaçlanmıştır.

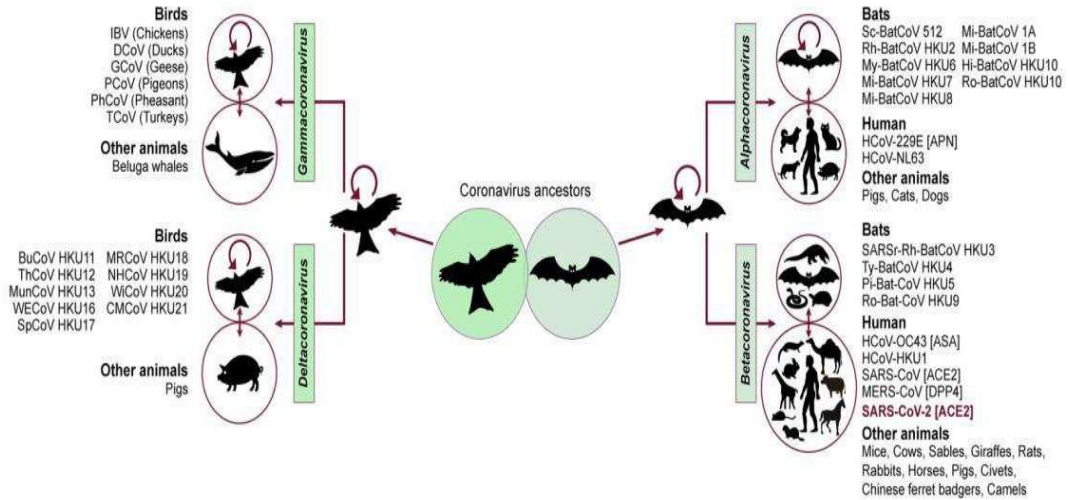
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koronavirüsler

Adını yüzeylerindeki sivri çıkıntılardan (proteinler) bir taç uçlarına benzeyen veya Latince “korona” adıyla anılan koronavirüsler zarflı, bölümlenmemiş, tek sarmallı, pozitif RNA virüsleridir. Önemli yapısal proteinler arasında spike (S), zarf (E), zar (M) ve nükleokapsid (N) bulunur (bkz. Şekil 1). DNA virüslerine kıyasla rekombinasyon eğilimi ve doğası gereği yüksek mutasyon oranları vardır. Bu da onların yeni konakçılara ve ekolojik nişlere uyum sağlamalarına izin verir. Memelilerde ve kuşlarda geniş bir şekilde dağılmış olan koronavirüslerin dört ana alt grubu vardır: alfa, beta, delta ve gama (bkz. Şekil 2). Yalnızca alfa ve betanın insanlarda hastalığa neden olduğu bilinmektedir. Bu virüsler solunumsal, enterik, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklara neden olur. İnsanda yarasalar, fareler veya evcil hayvanlardan zoonotik kökenli yedi koronavirüs tespit edilmiştir. Bilinen koronavirüslerden dördü - 229E, OC43, NL63 ve HKU1 soğuk algınlığı semptomlarına ve diğer solunumla ilgili semptomlara neden olur. İki türü; SARS ve MERS koronavirüsleri insanlarda ölümcüldür ve SARS-CoV-2 Covid-19 salgınından sorumludur (Duffy 2018).



Şekil 1. Koronavirüsün RNA'sı ve protein yapıları (Memikoğlu ve Genç 2020).



Şekil 2. Koronavirüslerin ana rezervuarları ve türler arası geçişi (Beig Parikhani ve ark. 2021).

2.1.1. Spike (S) Proteini

S (spike) proteini (~ 150 kDa) virüs yüzeyindeki belirgin sivri uçları oluşturmaktadır ve koronavirüslerin çoğunda bu protein bir proteaz tarafından S1 ve S2 olarak iki polipeptide ayrılmıştır. S1 spike proteininin reseptöre bağlanma alanını oluşturmaktan sorumludur. S2 ise proteinin sap kısmını oluşturur ve membran füzyonundan sorumludur (Fehr ve Perlman 2015; Zhou ve ark. 2019).

2.1.2. Membran(M) Proteini

Membran (M) proteini yapısal proteinler içinde en fazla miktarda bulunandır. Üç adet transmembran alanı vardır ve küçük (~ 25-30kDa) bir proteindir. Viral zarfın şeklini oluşturmaktadır. Diğer yapısal proteinlerle de etkileşime girerek CoV montajının düzenleyicisi olarak rol oynar. S proteini ile etkileşimi sonucu ER-golgi kompleksine S proteininin tutulmasını sağlar. Böylece S proteininin yeni virionlara dahil edilmesine yardımcı olur. Nükleokapsid (N) proteini ile etkileşimi ise N protein-RNA kompleksi olan nükleokapsid ve virionların iç çekirdeğinin stabilize edilmesine böylece viral birleşiminin tamamlanmasına yardımcı olur, zarf (E) proteiniyle birlikte viral zarfı meydana getirir (Schoeman ve Fielding 2019).

2.1.3. Zarf (E) Proteini

Yapısal proteinlerin en küçüğü olan E proteini, çoğalma döngüsünde enfekte hücrede çok miktarda eksprese edilmesine rağmen virion zarfına küçük bir kısmı dahil edilir. Protein çoğunlukla hücre içinde ve hücre içi trafiğin yoğun olduğu yerde yer alır ve virüs parçalarının birleştirilmesi, olgunlaşması ve tomurcuklanmasında rol alır. E proteinin az olduğu rekombinant koronavirüslerde viral yükün daha az olduğu,

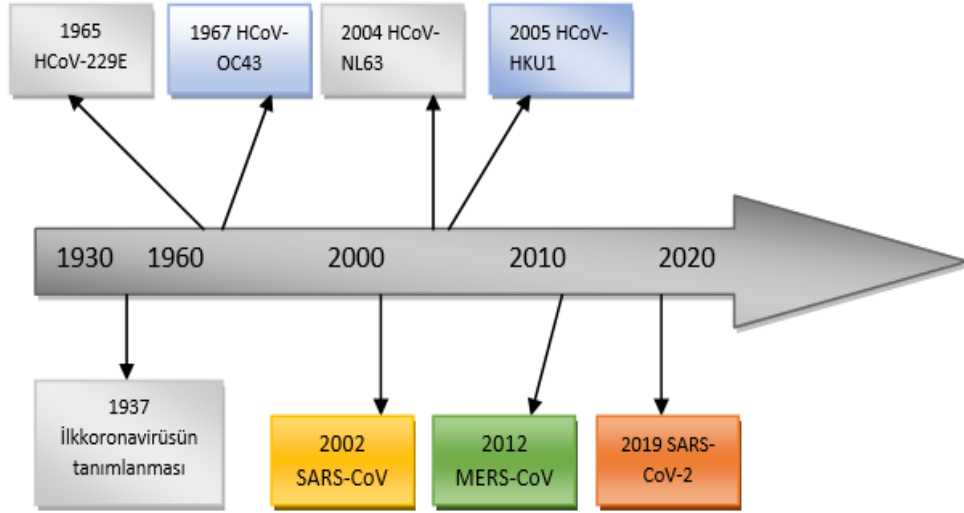
olgunlaşma ve yeni virüs oluşumunun yetersiz olduğu görüldüğü için, bu proteinin virüs olgunlaşması ve çoğalmasında etkin rol oynadığı düşünülmektedir (Schoeman ve Fielding 2019).

2.1.4. Nükleokapsid(N) Proteini

N proteini diğer yapısal proteinlerden farklı olarak viral genom RNA molekülünü kapsid adı verilen ribonükleoprotein (RNP) kompleksine paketler. Bu paketleme işlemi kendi kendine tomurcuklanmanın bir parçasıdır. Oluşan RNP kompleksi, RNA'ya bağlı RNA polimeraz tarafından replikasyon için temel şablonu meydana getirir. Bu protein hem viral genom ile ilgili süreçlerde hem de CoV replikasyon döngüsünde ve viral enfeksiyona karşı konağın immün sistem yanıtında rol oynar(Schoeman ve Fielding 2019).

SARS kitlesel bir halk sağlığı problemine neden olan ilk insan korona virüsüdür ve Asya'daki birçok ülkede büyük bir ekonomik etkiye neden olmuştur. Kasım 2002'de Çin'in güneyinde Guangdong'da ortaya çıkan bu hastalık 26 ülkeye yayıldı 8096 kişiye bulaştı ve 774 ölüme (yaklaşık %10 ölüm oranı) neden oldu(Oldstone 2020). Tüm enfekte kişilere ve temaslılarına katı karantina önlemleri uygulandı ve bazı alanlarda toplum düzeyinde karantina yoluyla salgın kontrol altına alındı. İnsandan insana bulaşma kesintiye uğratarak SARS 2003 yılının Temmuz ayında bölgedeki ülkeler üzerinde kalıcı etkiler bırakarak ortadan kayboldu (Cetron ve ark. 2004).

On yıl sonra ikinci bir koronavirüs olan MERS-CoV Suudi Arabistan'da yarasalardan aracı konak tek hörgüçlü develere geçti. Hastalık Arap yarımadasından veya Orta Doğu'dan yeni dönen kişilerle sınırlı kaldı(Milne-Price ve ark. 2014). Ancak Kore'de süper bulaştırıcı bir yolcunun beş kişiyi enfekte etmesi ile birlikte 2015 yılının son 2 ayında büyük bir salgın meydana geldi. MERS çok yüksek bir ölüm oranına sahipti (%34,857 ölüm) ve doğrulanmış toplam vaka sayısı 27 ülkede 2519 idi ancak vakaların %85'i Suudi Arabistan ile sınırlıydı (Oh ve ark. 2018).



Şekil 3. İnsan koronavirüslerinin ortaya çıkışının zaman çizelgesi (Zhao ve ark. 2020).

Türler arası sıçramayı sağlayan en yeni koronavirüs SARS-CoV-2'dir. SARS ve MERS'ten farklı olarak daha sinsi bir virüsdür, hastalığın herhangi bir semptomunu göstermeyen, ancak bulaşıcı olan ve virüs damlacıklarını saçan kişiler tarafından yayılabilir. Bazı durumlarda enfekte vakalar presemptomatiktir ve maruziyetten birkaç gün sonra semptom geliştirir. Bununla birlikte virüs bulaşan bilinmeyen sayıda insan hiçbir zaman semptom geliştirmez ve virüsü yayan kişi asemptomatik kalabilir (Huff ve Singh 2020).

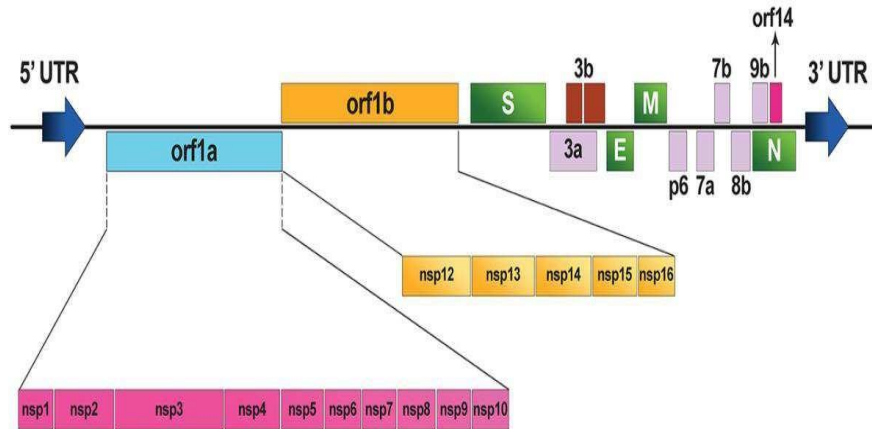
2.2. SARS-CoV-2

Koronavirüsler tüm RNA virüslerinin en büyük genomuna sahip ve Nidovirales sınıfı içinde sınıflandırılır (Masters 2006). SARS-CoV-2 tanımlanan yedinci koronavirüsdür ve SARS-CoV ve MERS-CoV ile aynı beta-koronavirüs sınıfındadır ve SARS-CoV ile genomun neredeyse %80'ini benzerdir (Zumla ve ark. 2016). Diğer koronavirüslere benzer şekilde SARS-CoV-2 yüzeyinde membran proteini ve protein sivri uçları (Spike) ile kaplı tek sarmallı bir RNA genomu içerir. S yüzey proteini viral yaşam döngüsünde ve konakçı savunma yanıtında önemli roller oynar. Bu S proteinin glikoprotein kısmı konakçı hücrelerin yüzeyinde anjiyotensin dönüştüren enzim 2 (ACE-2) olan hücre zarı proteini ile bağlanabilir. ACE 2 reseptörü SARS-CoV-2'nin konakçı hücreye girişi için gereklidir ve bunların ekspresyonu sadece akciğerlerle değil aynı zamanda diğer organ sistemlerinde de vardır (Kuba ve ark. 2005).

SARS-CoV-2'nin hücreye girişi S proteininde konformasyonel değişiklikler gerektirir. Furin adı verilen serin proteaz S proteinini ayırır. Furin viral ve konakçı hücre zarlarının füzyonu, endositoz veya endositik olmayan hücre yüzey girişi yoluyla hücreye viral giriş için gereklidir. S proteini, konakçı hücresel membrana bağlanan bir yüzey alt birimi olan bir S1 bileşeni ve füzyona izin veren bir transmembran alt birimi olan bir S2 bileşeni içerir. S proteini üzerindeki farklı bölgelerdeki bölünme sadece füzyonu artırmakla kalmaz aynı zamanda hücreden hücreye yayılmayı da hızlandırır. Enfeksiyondaki kritik rolü nedeniyle furin terapötik müdahaleler için olası bir hedefdir. Endositik yolda (klorokin ve hidroklorokin gibi ilaçların potansiyel hedefleri) virion vezikül ile birleşir ve tek segmentli RNA genomunu anında replikasyon için sitozole salar. SARS-CoV-2 enfeksiyonu doğal ve adaptif bağışıklık tepkilerini aktive eder (Liu ve ark. 2020).

2.2.1. Patofizyolojisi

SARS-Cov-2'nin virülansı insan vücuduna girmesine ve çoğalmasına izin veren yapısal proteinlerine atfedilir. Bu nedenle genomik aktivite ve replikasyon patojenite için çok önemlidir. SARS-CoV-2, 5'cap ve 3'poli A kuyruğu olan pozitif polariteli tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Virüsün transkripsiyonu RNA üzerinde bulunan açık okuma çerçeveleri (ORF'ler) arasında gerçekleşir. Bir replikasyon-transkripsiyon kompleksinde (RCT) 6 ve üzerinde ORF olabilir (Song ve ark. 2019; Wan ve ark. 2020). Bu transkripsiyonun sonucunda sentezlenen yapısal proteinler; zarf proteinleri, spike proteinleri ve nükleokapsidlerdir. Bu ORF'lerde meydana gelen çerçeve kayması mutasyonları yeni ve farklı protein türlerine yol açarak patojeniteyi artırabilir (Zhao ve ark. 2020).



Şekil 4. SARS-CoV-2'nin genom yapısı ve kodladığı proteinleri (Beig Parikhani ve ark. 2021)

2.2.2. Patogenezi ve Biyokimyası

SARS-CoV-2 yapısal olarak SARS virüslerine benzer. Yapılan çalışmalarda bu virüslerin her ikisinin de ACE 2 için afiniteden sorumlu olan reseptör bağlanma alanında (RBD) benzer bir spike glikoprotein yapısını paylaştığı gösterilmiştir. Spesifik olarak bu virüslerin her ikisinde de spike proteininin 3D yapısı aynıdır. Ayrıca bu RBD'leri içeren tüm proteindeki aminoasitler bu virüslerin her ikisinde de homologdur ve aynı aminoasit dizilerinin %76-78'i benzerdir. Viral hücreler üzerindeki RBD ile konak hücrelerdeki ACE 2 arasındaki afinite patojenite açısından çok önemlidir (Wan ve ark. 2020).

Virion, glikoproteinini konakçı hücre reseptörlerine bağlayarak hücreyi enfekte eder, bu da viral replikasyon bileşenlerinin konakçıya füzyonuna ve sokulmasına yol açar. Farklı konakçılardan izole edilen ve ACE 2 üzerinde viral glikoprotein ile bağlanma afinitesini artıran belirli aminoasit kalıntılarını tanımlayan RBD-ACE 2 kompleksler moleküler analizlerde gösterilmiştir. ACE 2 ile etkileşime giren SARS-COV-2 üzerindeki RBD dizisi orijinal SARS virüsüne çok benzemektedir ve SARS-CoV-2'nin neden ACE 2 hücreleri aracılığıyla insan vücuduna girdiğini göstermektedir. Viral giriş ve daha fazla replikasyon için ACE 2 gereklidir. Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) vakalarının ve solunum yetmezliğinin tüm dünyada artması akciğerle ilişkili ölümlerin SARS-COV-2'nin temel bir özelliği olduğunu göstermiştir. Virionlar ve ACE 2 arasındaki bu etkileşim şiddetli akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve pnömonilerle güçlü bir şekilde bağlantılıdır (Masters 2006).

ACE 2'nin rolünü ve SARS'ın patogenezi anlamak SARS-CoV-2'nin akciğerler için neden bu kadar yıkıcı olduğunu açıklamayı sağlar. SARS-CoV-1 için yapılan çalışmada SARS'ın ACE-2 yoluyla solunum yolları için bir afiniteye sahip olduğu öne sürülmüştür. Kuba ve ark. (2005), yaptıkları bir çalışmada SARS-CoV-2 ile iki fare grubu enfekte edilmiş ve kontrol grubunda ACE-2 devre dışı bırakılmamış ve deney grubunda ACE-2 deneysel olarak devre dışı bırakılmıştır. Daha sonra deneysel grupta çok daha az sayıda enfeksiyöz virüs izole edilmiştir. Bu da akciğer patojenesinin azaldığını göstermiştir.

Tek hücreli RNA ekspresyon profili başlıklı çalışma SARS-CoV-2'nin varsayılan reseptörü ACE-2'nin Covid-19 ile akciğer patojenesi arasındaki bağlantıyı biraz daha aydınlatmıştır. Zhao ve ark. (2020), sekiz sağlıklı donörden pulmoner

parankim almış ve üzerinde çalışmıştır sonuçta ACE 2'nin tip II alveolar epitel hücrelerinin %83'ünde eksprese edildiğini bulmuştur.

Gen ontoloji analizi bu tip II alveolar hücrelerin bir şekilde viral replikasyonu destekleyen ve hayatta kalmasını sağlayan genler içerdiğini ortaya çıkarmıştır (Tang ve ark. 2020; Zhao ve ark. 2020).

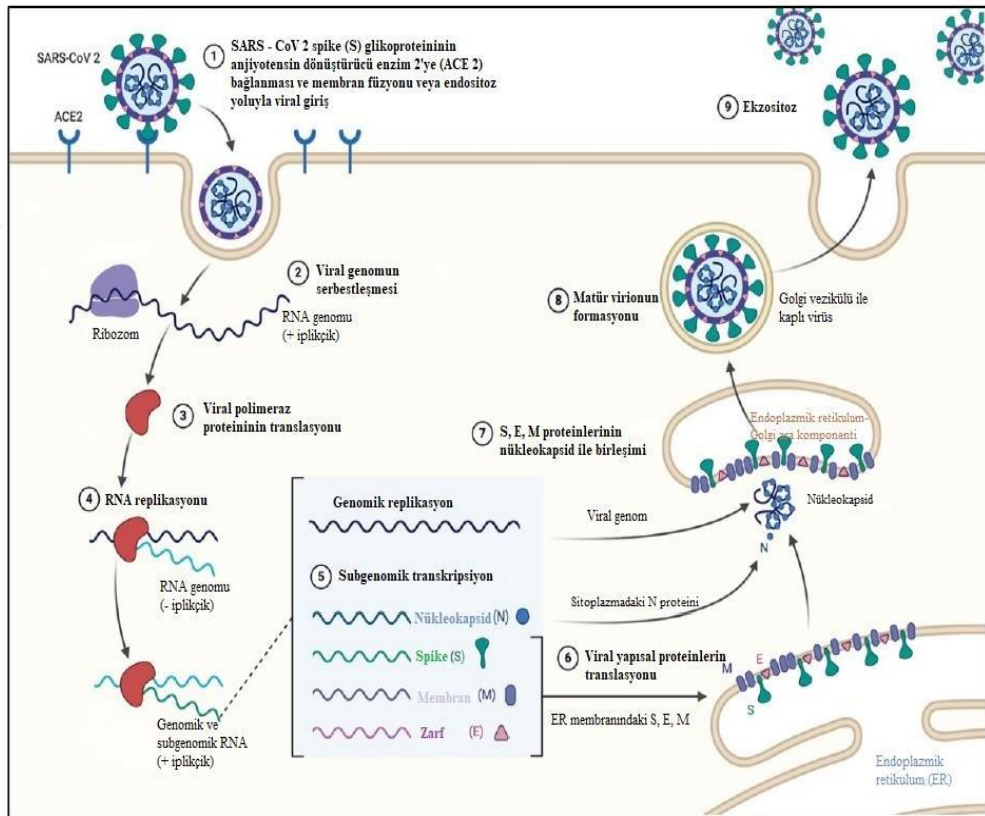
Viral partiküllerin ve onun yaşam döngüsünün akciğerlerin geniş yüzey alanına girmesi, pnömoni, ARDS ve yaygın alveolar hasar vakalarının arkasındaki sebep olabilir. Parankimal tutulum akut akciğer hasarına ve IL-8, TNF ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olarak doğal bağışıklık sistemini aktive eder, pulmoner kılcal epitelde nötrofillerin ve makrofajların enfeksiyon bölgesine toplanmasına yol açar (Hudson ve ark. 1995). Kılcal epitelin nötrofil aracılı hasarı sıvıların ve proteinin alveollere sızmasına ve pulmoner ödem durumuna neden olur. Gaz değişimi ve pulmoner uyumluluğun bozulması ani ARDS gelişmesine neden olur. Enflamasyonun şiddetine bağlı olarak oksijenizasyon ve daha da kötüsü entübasyon gerekebilir. Bu korkulan olaylar zinciri genellikle SARS-CoV-2 ile ilişkili ölümlerin arkasındaki nedendir. Sistemik hiperinflamasyon, ARDS'nin giderek kötüleşmesinde rol oynayan başka bir suçludur ve SARS-CoV-2'nin neden olduğu solunum yetmezliğinde rol oynayabilir. Çalışmalar proinflamatuvar sitokinlerdeki erken artışın ARDS ve pnömoninin prognozunu kötüleştirdiğini göstermiştir (Coperchini ve ark. 2020; Zhang ve ark. 2020).

Sistemik inflamasyondaki lenfositik infiltratlar akciğerlerde birikir ve ARDS'yi kötüleştirir. SARS-COV ve MERS-COV'nin her ikisi de IL-6, IL-12 ve IFN-gama gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonu artırmaktadır. Şaşırtıcı olmayan bir şekilde SARS-CoV-2'de de benzer bulgular göstermiştir (Nile ve ark. 2020). Ayrıca entübasyon gerektiren hastalarda bu proinflamatuvar sitokinlerin miktarı mekanik ventilasyona ihtiyaç duymayanlara göre daha yüksektir. Sitokin salım sendromu (Cytokine-release syndrome-CRS), sistemik şoka ve çoklu sistem organ yetmezliğine yol açan pozitif bir sitokin salınımı döngüsünün oluşturulduğu düzensiz bir proinflamatuvar durumdur.

İnflamasyonun pıhtılaşma kaskadını birkaç mekanizma ile aktive edebileceği anlaşılmıştır: antitrombin III'ün down-regülasyonu ve diğer antikoagülan mekanizmalar, doku faktörü aracılı trombin oluşumu ve bozulmuş fibrinoliz.

Trombinin kendisinin endotel hücrelerinde IL-6 ve IL-8'i uyardığı ve iltihabın devamında rol oynadığı bilinmektedir. Ayrıca, proinflamatuvar sitokinlerin neden olduğu endotel hasarı, pıhtılaşma dengesini kötüleştirir. Bu vücutta kan pıhtılarının olduğu bir durum olan yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) ve şiddetli Covid-19 hastalarında görülen tromboz vakaları için olası bir temel olabilir (Özbiç 2022).

Anormal pıhtılaşma parametreleri ile yeni koronavirüs pnömonisi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, hayatını kaybedenlerin büyük çoğunluğunun DIC belirtilerini karşıladığı ve önemli ölçüde daha yüksek D-dimer düzeylerine, parçalanmış fibrin ürünlerine ve yükselmiş protrombin zamanı/aktifte parsiyel tromboplastin zamanına (PT/aPTT) sahip olduğu bulunmuştur. Bu nedenle, sistemik inflamasyonun ve pıhtılaşma sisteminin kombine biçimde SARS-COV-2 ile ilişkili genel mortalitede önemli bir rol oynayabileceği sonucuna ulaşılmaktadır (Arachchilage ve Laffan 2020).



Şekil 5. SARS-CoV 2'nin yaşam döngüsü (Lu ve ark. 2020).

Virionun S glikoproteinleri, hücresel reseptör ACE2'ye bağlanır ve endozomal yol ile hedef hücrelere girer. Daha sonra viral RNA sitoplazmada açığa çıkar. ORF1a ve ORF1ab, RTC'nin proteazları tarafından parçalanan pp1a ve pp1ab poliproteinlerini üretmek için translyasyona girer. Replikasyon sırasında RTC, genomun (-) RNA

kopyalarını üretir ve bu kopyalar (+) RNA genomları için kalıp olarak kullanılır. Transkripsiyon sırasında, süreksiz bir transkripsiyon şeklinde iç içe geçmiş bir alt genomik RNA (sgRNA) seti üretilir. Bu sgRNA'lar birkaç açık okuma çerçevesine (ORF'ler) sahip olabilmesine rağmen, sadece en yakın ORF (5 'ucuna) çevrilir. SARS-CoV-2 yapısal proteinlerinin üretiminden hemen sonra nükleokapsidler sitoplazmada toplanır ve ardından endoplazmik retikulum (ER)-golgi ara bölmesinin lümenine tomurcuklanır. Virionlar sonrasında enfekte olmuş hücreden ekzositoz yoluyla salınır (Lu ve ark. 2020)

2.2.3. Etiyolojisi

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentindeki bir grup hastaya nedeni bilinmeyen pnömoni teşhisi konuldu. 30 Aralık 2019'da dezenfekte edilen ve 1 Ocak 2020'de resmi olarak kapatılan Wuhan'daki Deniz Ürünleri Toptan Satış Pazarı'nda satılan ürünlerle birçok pnömoni vakasının ilişkili olduğu bildirilmiştir (Wu ve ark. 2020). Bu pazar, deniz ürünleri, taze et, çabuk bozulan ürünler ve çok çeşitli yabani hayvanın tüketim için satıldığı geniş bir alandı.

Pekin'deki Dünya Sağlık Örgütü, 31 Aralık'a kadar aynı şehirde açıklanamayan bir grup pnömoni hastasından bir çalışma yayınladı. Birkaç gün sonra, Wuhan Viroloji Enstitüsü'ndeki araştırmacılar, hastaların bronkoalveolar lavaj örnekleri üzerinde NGS tekniklerini kullanarak metagenomik bir analiz yaparak hastalığın olası nedeni olarak yeni bir koronavirüs tanımladılar. SARS-CoV'a benzer şekilde, yeni virüs ACE2 reseptörüne bağlanır (Del Rio ve Malani 2020). Bununla birlikte, ACE2'nin solunum sistemindeki düşük ekspresyonu nedeniyle, şimdi eş reseptörlerin, alternatif reseptörlerin ve heparan sülfat, nöropilinler, siyalik asitler, GRP78 ve CD147 (BSG) dahil olmak üzere birçok faktörün virüsün bağlanması ve girişine katkıda bulunabileceği varsayılıyor (Ganier ve ark. 2020).

Bu salgın, 2002'de Güney Çin'deki SARS salgınıyla karşılaştırılabilir. Her iki virüsün yaygınlığı, hayvan pazarlarında satılan canlı hayvanlara maruz kalan hastalarda kış aylarında başlaması ve ikisinin de başta bilinmeyen nedenlerden ortaya çıkması benzerdir (Chang ve ark. 2020). Hayvan konaklarından insanlara bulaşan virüsler dünyanın en çok tanınan ölümcül hastalıkları arasındadır. SARS-CoV ve MERS-CoV bu tür zoonozlardır ve SARS-CoV-2'nin S ve N proteinlerinde bulunan iki mutasyonun görülme sıklığı bir hayvandan bulaştığını gösterebilir (Benvenuto ve

ark. 2020). SARS-CoV-2'nin hangi hayvandan kaynaklandığı henüz net olarak belli olmasa da hayvan yollu bulaş olduğu düşünülüyor. Son sonuçlara göre, SARS-CoV-2, SARS-CoV ile genetik dizinin %79,5'ini paylaşıyor ve bir yarasa koronavirüsü ile (HKU9-1) %96,2 benzer yapıya sahiptir (Del Rio ve Malani 2020).

Koronavirüsün türler arası veya insandan insana bulaşma riski ve dinamikleri, konak bağışıklık sistemi, konak reseptörleri, çoğalma hızı ve virüs mutasyon oranı gibi çeşitli faktörlerden etkilenir (Xu ve ark. 2020).

Bu, 20 yıldan kısa bir süre içindeki üçüncü ciddi koronavirüs salgınıdır ve SARS-CoV-2, enfekte hasta sayısında SARS ve MERS'i büyük ölçüde aşmıştır. Covid-19 mortalite oranının enfekte olmuş hasta sayıları net olarak belirlenememiş olmasına rağmen SARS'tan (%9,5) ve MERS'ten (%30) daha düşük olarak yaklaşık %2 olduğu bildirilmektedir (Chang ve ark. 2020).

2.2.4. Epidemiyolojisi

2019 yılının sonunda Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde yeni tip koronavirüs tespit edildi. Başlangıçta, hastalık Wuhan halkını etkileyerek yerel olarak yayıldı ve daha sonra uluslararası gezginler aracılığıyla dünyaya yayıldı. Sonuç olarak, 11 Mart 2020'de DSÖ tarafından dünya çapında bir pandemi ilan edilmiştir.

Aralık 2019'da DSÖ Çin Ülke Ofisi'nden gelen ilk güncellemenin ardından, Covid-19'un yayılımı önemli ölçüde arttı. SARS-CoV-2, büyük ölçüde Ay Yeni Yılı kutlamaları nedeniyle Çin'in diğer bölgelerine yayıldı. Çin dışındaki ilk vakalar sırasıyla 13 ve 16 Ocak 2020'de Tayland ve Japonya'da tespit edildi. 25 Ocak'a kadar, virüs Hong Kong, Makao, Avustralya, Malezya, Singapur, Fransa ve Japonya da dahil olmak üzere dünyanın diğer bölgelerinde tespit edilmişti. 3 Şubat itibarıyla, virüse maruz olan ülke sayısı 24 idi ve 13 Nisan'a kadar 213'ü aştı (Nikpouraghdam ve ark. 2020; Wu ve ark. 2020).

En sık altta yatan risk faktörü hipertansiyon (HT) (%12,8) olurken, onu diyabetes mellitus (DM) (%5,3) ve kardiyovasküler hastalıklar (%4,2) izlemiştir. Covid-19'un her yaşta çocukta görülebildiği bildirilmiştir, ancak yetişkin hastalardaki semptomlara göre daha nadir ve daha az ciddidir (Dong ve ark. 2020). DSÖ'ye bildirilen tüm vakalar arasında, hastalığın semptomları sırasıyla %3, %15 ve %82'sinde kritik, şiddetli ve hafif olarak bildirilmiştir. Genel mortalite %2 olarak saptanmıştır (Vetter ve ark. 2020). Bununla birlikte bulaşma hızı konusunda farklı

oranlar tespit edilmiştir. Li ve ark. (2020) tarafından yapılan araştırmada SARS-CoV-2 için bulaştırma oranı (R_0) 2.2 idi, yani enfekte olan her kişi virüsü ortalama 2.2 kişiye bulaştırabilir. Başka bir çalışmada, virüsün R_0 'ı 2.68 olarak bildirildi ve salgın iki katına çıkması 6,4 gün olarak hesaplandı. Tahmini R_0 'ı 3'ten fazla olan başka raporlar da vardır, mevsimsel gribin R_0 'ı ise yaklaşık 1,3'tür (D'Arienzo ve Coniglio 2020).

2.3. Risk Faktörleri

Covid-19 her yaştan insanı etkileyebilir, ancak veriler bazı kişilerin virüse maruz kaldıklarında hastalanma olasılığının diğerlerinden daha yüksek olduğunu gösteriyor. Salgının başlangıcından itibaren, Çin'den gelen veriler yaşlı gruplarda ve önceden var olan komorbid durumları olanlarda daha şiddetli hastalık ve daha yüksek enfeksiyon oranları olduğunu göstermiştir (Z. Wu ve McGoogan 2020). Örneğin 60'larındaki insanların ağır hastalık riski 50'li yaşlarındaki insanlara göre daha yüksek ve 50'li yaşlardakiler 40'lı yaşlardaki kişilere göre daha yüksek risk altındadır. Şiddetli hastalık için en büyük risk 80 yaş ve üzerindeki kişiler arasındadır. 10 yaşın altındaki çocuklar risk altında değildir ve hastalığı yayma olasılıkları daha düşüktür. Bununla birlikte 10 ile 19 yaşları arasındaki çocuklar daha az ağır hastalık riski altındadır, ancak yetişkinler kadar hastalığı yayma olasılığı yüksektir (Guenther ve ark. 2020).

Lancet Global Health kısa süre önce dünya çapında beş kişiden birinin altta yatan bir komorbiditeye bağlı olarak enfekte olmaları durumunda ciddi hastalık riskinin arttığını ve bu riskin yaşla önemli ölçüde değiştiğini tahmin etmiştir (Clark ve ark. 2020). Bir veya daha fazla komorbiditenin prevalansı 25 yaşından sonra yaklaşık %10, 50 yaşından sonra %33 ve 70 yaşından sonra %66'dır. Önceden eşlik eden hastalıkları olanlar arasında vaka ölüm oranı kardiyovasküler hastalık için %10.5, diyabet için %7.3, kronik solunum yolu hastalıkları için %6.3, hipertansiyon için %6.0 ve kanser için %5.6'dır (Kass ve ark. 2020). Covid-19'lu obez kişilerin şiddetli zatürre yaşaması ve ventilasyon gerektirmesi daha olasıdır (Cai ve ark. 2020; Stefan ve ark. 2020). Organ nakli veya kanser kemoterapi tedavisi nedeniyle bağışıklığı zayıflamış kişiler Covid-19'a karşı savunmasızdır. Sigara içmek Covid-19 için şiddetli hastalık riski ile ilişkilidir. Covid-19 ile enfekte sigara içenlerin ciddi semptomlar yaşama olasılığının 1,4 kat ve 2,4 kat daha fazla olduğunu bulunmuştur. Sigara içmeyen Covid-19 hastalarına kıyasla yoğun bakım ünitesine yatırılma, entübasyon gerektirme veya ölme olasılığı daha yüksektir (Vardavas ve Nikitara 2020).

Tablo 1. Covid-19 için risk faktörleri (2019 Epidemiology | BMJ Best Practice).

GÜÇLÜ RİSK FAKTÖRLERİ	
• Uzun süreli bakım tesisinde kalma	• Yaşlılık
• Komorbiditelerin varlığı	• Bulaşma riskinin yüksek olduğuyerde ikamet/iş/seyahat
• Kardiyovasküler hastalık	• Muhtemel veya teyit edilmişvaka ile temas
• Diyabet hastalığı	• Erkek seks etnik köken
• Kronik solunum yolu hastalığı	• Hamilelik
• Kronik böbrek ve karaciğer hastalığı	• Sigara içmek
• Hipertansiyon	• Malignite
• Ruh sağlığı bozuklukları	• Serebrovasküler hastalık
• Madde kullanım bozuklukları	• Demans
• HIV enfeksiyonu	• Down sendromu veya engellilik
• Bağışıklık baskılanması	• Hemoglobino patiler
ZAYIF RİSK FAKTÖRLERİ	
• Proton pompası inhibitörü kullanımı	• Otoimmün hastalık (tiroidhastalığı) ve Parkinson
• D vitamini eksikliği	• Fiziksel hareketsizlik
• Dislipidemi	• Cerrahi
• Kan grupları A ve B	• Çevresel faktörler

2.4. Bulaş Yolu

Covid-19 diğer üst solunum yolu enfeksiyonlarında olduğu gibi öncelikle damlacık yolu ile kişiden kişiye bulaşmaktadır. Asemptomatik olan veya hasta olan kişilerin konuşma, öksürme veya hapşırması ile ortaya saçtıkları damlacıklar, bu kişilere 1 metre veya daha yakın bulunan duyarlı kişilerin ağız veya burun mukozasına

ulaşmakta hastalık yayılmaktadır. Ayrıca ortaya saçılan damlacıklara eller ile temas edilmesi sonrasında ellerin ağız veya burun mukozasına götürmesiyle de hastalık bulaşabilmektedir (Bulut ve Kato 2020).

Covid-19 hastalığının bulaş süresi diğer üst solunum yolu enfeksiyon etkenlerinde olduğu gibi belirtilerin başlaması öncesinde başladığı ve kişilerin semptomatik olduğu süre boyunca devam ettiği öngörülmektedir. Semptomların başlamasından 24-48 saat öncesinde bulaştırıcılığın başladığı, hafif/orta vakalarda 7-12 gün kadar devam ettiği, ağır vakalarda ise 2 hafta veya daha uzun sürebildiği bildirilmektedir (Hassan ve ark. 2020). Bulaş sonrası hastalığın ortaya çıkış süresi ortalama 5 gün olarak bildirilmekte bu sürenin 10-14 güne kadar uzayabileceği rapor edilmektedir (Guan ve ark. 2020; Li ve ark. 2020).

Asemptomatik veya hafif vakalarda kişilerde viral temizlenmenin daha kısa sürede gerçekleştiği ve virüs yükünün daha düşük olması nedeni ile bu kişilerin daha az bulaştırıcı oldukları düşünülmektedir. Diğer yandan yapılan çalışmalarda hastalığı ağır geçirenlerde virüs yükünün yüksek olduğu ve viral temizlenmenin daha uzun sürdüğü bildirilmektedir. Bu nedenle hastalığı ağır geçirenlerin bulaştırma potansiyellerinin daha yüksek olabileceği kabul edilmektedir (Öztürk ve ark. 2020).

R0; Hastalığı Bulaştırma Katsayısı (Basic reproduction number: R0) olarak tanımlanmaktadır. R0; duyarlı bir popülasyonda, virüs ile enfekte olan bir kişiden bulaştırıcı olduğu süre boyunca kaç farklı kişiye virüsü bulaştırabileceğini belirleyen bir değerdir. Bu değer eğer 1'in üzerinde ise enfekte olan kişi birden fazla yeni enfeksiyona neden olabileceği anlamına gelmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda Covid-19 için R0 değeri 2,2- 6,56 arasında değiştiği bildirilmekte, etkenin mutasyonlar ile farklılaştığı alt türlerde farklı değerler rapor edilmektedir (Li ve ark. 2020; Y. Liu ve ark. 2020; Yuan ve ark. 2020).

2.5. Komplikasyonlar

Covid-19 enfeksiyonu özellikle ileri yaştaki ve eşlik eden hastalıkları olan kişilerde ağır seyretmekte ve başta ağır solunum yolu enfeksiyonu olmak üzere çeşitli klinik tablolar ile karşımıza gelebilmektedir. Sepsis, septik şok, ARDS, miyokardit, aritmi ve kardiyojenik şok, koagülasyon disfonksiyonu, metabolik asidoz, akut böbrek hasarı, kronik akciğer hastalığı alevlenmeleri ve çoklu organ yetmezlik tabloları ağır hastalarda en sık karşılaşılan komplikasyonlardır (Hassan ve ark. 2020).

Covid-19 hastalarında gelişen sitokin fırtınası birçok ağır klinik tablo ile sonuçlanabilmektedir. Sitokin fırtınası; farklı uyaranların etkisi ile kontrolsüz bir şekilde immün sistemin aktive olması ve aşırı proinflatuar sitokin üretimi ile sonuçlanması olarak tanımlanmaktadır (Sinha ve ark. 2020). Bu hastalarda immün sistem aşırı bir reaksiyon göstermekte ve büyük miktarda sitokin dolaşıma salınmaktadır. Dolaşan bu sitokinler aracılığı ile çeşitli organ ve dokularda ciddi düzeyde hasar oluşmakta ve mortalite oranlarının artmasında önemli katkı sunmaktadır (Öztürk ve ark. 2020).

SARS-CoV-2 öncelikle solunum sisteminde replike olmaktadır. Sitokin fırtınası gerçekleşen hastalarda öncelikle akciğerde ağır hasar gerçekleşmekte, bu hastalarda ağır pnömoni ve ARDS tabloları görülmektedir (Ye ve ark. 2020). Sitokin fırtınası sonucu ARDS tablosunun eşlik ettiği bu hastalarda CRP, ferritin, kreatinin, LDH, CK (kreatin kinaz), IL-6 ve D-dimer yüksekliği tespit edilmektedir (Jin ve ark. 2020).

Viral enfeksiyon monosit, makrofaj, endotel hücresi, lenfosit ve platelet aktivasyonuna neden olmakta ve prokoagülasyon kaskadının aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır. Arteriyel ve venöz tromboz koagülasyon sisteminin aşırı aktivasyonuna sebep olmakta ve bu durum intraalveolar ve sistemik fibrin ağlarının oluşmasına yol açmaktadır. Bu durum ağır solunum yolu hastalığı bulguları ile sonuçlanmaktadır (Giannis ve ark. 2020).

Covid-19 seyrinde görülen kardiyak komplikasyonlardan; enfeksiyon sonucunda artan metabolik ihtiyacın kardiyak rezerv tarafından karşılanamaması, virüsün akut koroner sendrom, aritmi ve kalp yetmezliğine neden olabilmesi, miyokardiyal etkilenme sonucunda akut miyokard hasarı riskinin oluşması sorumlu tutulmaktadır (Nishiga ve ark. 2020).

Covid-19 seyrinde görülen karaciğer hasarının tam mekanizması açıklanamamakla birlikte oluşan sitokin fırtınasının veya ilaç ilişkili karaciğer hasarının neden olabileceği ifade edilmektedir (Öztürk ve ark. 2020).

Ağır vakalarda böbrek hasarı sık olarak görülen bir komplikasyondur. Virüs böbrek hücrelerini doğrudan etkilemekte veya sistemik yanıtın bir sonucu olarak böbrek hasarı oluşabilmektedir. Böbrek hasarı Covid-19 seyrinde önemli bir mortalite göstergesi olarak kabul görmektedir (Öztürk ve ark. 2020; Ronco ve ark. 2020).

Covid-19 seyrinde en sık karşılaşılan nörolojik komplikasyonlar ensefalopati, akut iskemik serebrovasküler olay, ensefalit ve Guillian Barre sendromudur. Konfüzyon en sık görülen bulgudur ve bilinç değişikliği, kortikospinal aks tutulum bulguları, ajitasyon ve baş ağrısı diğer bulgular olarak karşılaşılmaktadır (Kremer ve ark. 2020; Lersy ve ark. 2021).

2.6. Tanı Yöntemleri

SARS-CoV-2'nin alt solunum yolu ve gastrointestinal sistem mukozasında replikasyon gösterdiğini ancak çok az etkiyle viremiye neden olduğu bulunmuştur. Virüs daha öncelikle üst solunum mukoza epitelinde çoğaldığı görülmüştür. Bulaş alan hastaların çoğunluğu asemptomatik veya üst solunum yolu belirtilerini hafif düzeyde hissetmektedirler (Öztürk ve ark. 2020).

Covid-19 teşhisi genellikle gerçek-zamanlı reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) gibi virus RNA'sının hastada enfekte olduğunu tespit edebilen moleküler testler kullanılarak yapılmaktadır. Tanı koyabilmek için hastaların üst solunum yolundan sürüntü örneği alınarak kullanılmaktadır. En çok kullanılan örnek tipi nazofarengealden alınan sürüntü örneğidir (Öztürk ve ark. 2020).

Tanı için ayrıca çeşitli serolojik testlerdende faydalanılabileceği belirtilmektedir. Covid-19'u asemptomatik veya klinik belirtili semptomatik bulgular ile geçiren kişilerde bir süre sonra antikor cevabı (IgM, IgA ve IgG) oluşmaktadır. Bu nedenle hastalığın ilk dönemlerinde serolojik testlerin negatif çıktığı ve hastalığın erken evrelerinde negatif görünebileceği unutulmamalıdır. Yapılan çalışmalarda serolojik testlerle saptanabilen antikor yanıtının (IgM) 6-7 gününden sonra tespit edilmesiyle birlikte çoğunlukla bu süre hastalığın ilk bulgularının başlamasından 10 gün sonrasında gerçekleştiği bilinmektedir (Öztürk ve ark. 2020).

2.6.1. Klinik Bulgular

Covid-19'un kuluçka süresi 2 ile 14 gün arasında değişir ve semptomlar ortalama 4-7 gün arasında meydana gelmektedir. İlerlemiş yaşta olmayan ve herhangi eşlik eden bir hastalığı bulunmayan bireylerde hastalık çoğunlukla asemptomatik veya hastalığın bulguları hafif seyrederken hastalığın asemptomatik enfeksiyon oranı tam olarak bilinmemektedir (Öztürk ve ark. 2020).

Hafif vakalarda klinik bulgular genellikle üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileridir. Düşük dereceli ateş, boğaz ağrısı, kuru öksürük, nazal konjesyon, kas

ağrısı ve yorgunluk en çok rastlanan bulgulardır. Bu belirtilerin yanı sıra ek olarak koku ve tat kaybı, bulantı, ishal ve cilt döküntülerine daha az rastlanmaktadır. Hastalık büyük ölçüde hafif vakalarla sınırlı olmasına rağmen nadiren de olsa ciddi klinik tablolara da sebebiyet verdiği saptanmıştır (Casella ve ark. 2022).

Orta ağır vakalarda şiddeti değişken karakterde alt solunum yolu enfeksiyonu ve bulguları ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda hastalığın şiddetine bağlı olarak solunum yetmezliği ve hipoksi bulguları görülmüştür. Kritik hastalarda ise koagülasyon bozukluğu hızla gelişen ARDS, metabolik asidoz, septik şok, böbrek ve kardiyak hasarı en çok gözlemlenen klinik bulgulardır (Casella ve ark. 2022). Tablo 2’de Covid-19 klinik tabloları gösterilmektedir.

Tablo 2. Covid-19 klinik tabloları (Casella ve ark. 2022).

Hafif	Klinik bulgular hafif, radyolojik olarak pnömoni bulguları yok
Orta	Ateş ve solunum yolu enfeksiyonu semptom ve bulguları mevcut. Radyolojik olarak pnömoni bulguları mevcut
Ağır	Aşağıdaki durumların en az birinin varlığı <ul style="list-style-type: none">• Nefes darlığı (solunum sayısı ≥ 30/dak)• Dinlenme durumunda Oksijen saturasyonu $\leq \%93$• $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg• 24-48 saat içerisinde akciğer görüntülemesinde %50’ nin üzerinde progresyon izlenmesi
Kritik	Aşağıdaki durumlardan en az birinin görülmesi <ul style="list-style-type: none">• Mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği• Septik şok• Çoklu organ yetmezliği tablosu

Hastalar virüse maruz kaldıktan sonra ortalama 4. gün sonunda hastaneye başvuru yapmaktadır ve yaklaşık 5. günde hafif respiratuar distres belirtileri baş göstermektedir. Hastane yatış genellikle belirtilerin başlamasından 7 gün sonra olmakla birlikte bu süre 4 ile 14 gün arasında değişkenlik göstermektedir. 8. Gün ve sonrasında ciddi solunum yetmezliği gelişme göstermekte ve ortalama hastalar 10.5. gün sonrasında solunum desteğine mecbur kalmaktadır (Mizumoto ve ark. 2020).

Covid-19 koronavirüs ailesinden olan daha önce birçok hasara sebep veren SARS ve MERS ile karşılaştırıldığında çok düşük ölüm oranları gözlenmiştir. SARS ve MERS enfeksiyonlarında mortalite oranları sırası ile %9.6 - %34.4 olarak bilinirken Covid-19 da bu oran çeşitli çalışmalarda %2.3-%2.6 arasında olduğu bulunmuştur (Wang ve ark. 2020; Wu ve ark. 2020; Z. Wu ve McGoogan 2020).

Öte yandan Covid-19 mortalitesi üzerine yapılan araştırmalar, mortalitenin dünyanın farklı bölgelerine, farklı yaş gruplarına ve altta yatan kronik hastalıkların varlığına göre değişiklik gösterdiğini ortaya koymuştur. Ayrıca mortalite oranlarında erken tanı ve erken tedavinin yanı sıra sağlık hizmetlerine erken evrede başvurmak çok büyük önem arz etmektedir (Z. Wu ve McGoogan 2020).

Covid-19 enfeksiyonunda hayatını kaybeden insanların çoğunluğu, kronik hastalık öyküsü olan orta ve ileri yaşta hastalardan oluşmaktadır. Komorbidite öyküsü olmayanlar arasında ölüm oranı %0.9 olarak saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada 60 yaş üstü hastalar incelenmeye alınmış ve bu çalışmada 80 yaş üzerindekilerde komorbid hastalığa sahip olanlarda mortalite %14,8, kardiyovasküler hastalıklarda %10.5, diyabetli hastalarda %7,3, kronik akciğer rahatsızlığı olanlarda %6.3 hipertansiyonu bulunanlarda %6,0 ve kanser teşhisi konanlarda %5,6 olduğu raporlanmıştır (Z. Wu ve McGoogan 2020). Kritik klinik durumları olan hastalarda ise mortalitenin %50'ye ulaşabileceği bildirilmiştir (Öztürk ve ark. 2020).

Hafif semptomatik hastalarda iyileşme bulguları ortalama 2 hafta olarak gözlemlenirken ağır vakalarda süreç 6 hafta kadar sürmektedir. İlk belirtilerin başlangıcından ölüme kadar olan süreç 2-8 hafta olarak bildirilmektedir (Cascella ve ark. 2022; Hassan ve ark. 2020).

2.6.2. Laboratuvar Bulguları

Covid-19 sürecinde laboratuvar testlerinden risk değerlendirmesi yapmak, hastalığın takip yönetiminde ve tedavide izlenecek yolun belirlenmesinde faydalanılmaktadır. Covid-19 hastalığında laboratuvar bulgularında özellikle hematolojik, immünolojik ve biyokimyasal testlerden faydalanılmaktadır. Ancak bu laboratuvar bulguları hasta gruplarında farklılıklar göstermektedir (Metin 2022).

Covid-19 değerlendirmesinde kullanılan laboratuvar testleri Tablo 3'de özetlenmiştir (Öztürk ve ark. 2020).

Tablo 3. Covid-19’da yaygın olarak kullanılan laboratuvar testleri (Metin 2022).

Test	Değişiklikler ve yorumlar
Hematolojik değerler	
Tam kan sayımı	Hemoglobin (genellikle normal, ağır vakalarda düşük) Beyaz küre (normal, vakaların %29’unda azalır, yoğunbakım ünitesi vakalarında yüksek) Lenfopeni (çoğu vaka, ağır vakalarda < 800/mL) Trombosit (normal, artmış veya ağır vakalarda hafif düşük)
CD4 ve CD8	Azalır
PT ve PTT	Normal, ağır vakalarda hafif uzar
Fibrinojen	Artar
D-dimer	Artar, ağır vakalarda > 1000 ng/ml
İnflamatuvar belirteçler	
CRP	Artar
ESR	Normal, artar
Ferritin	Artar, ağır vakalarda > 500 ng/ml
Prokalsitonin	Normal, ağır vakalarda ve sekonder bakteriyel enfeksiyon varlığında artar
Biyokimya parametreleri	
Glukoz	Artar
BUN ve kreatin	Artar
Elektrolitler	Hiponatremi, hipokalemi
Albumin	Azalır
ALT ve AST	Artar
LDH	Artar

Lenfopeni hastalık sürecinde en çok saptanan hematolojik parametrelerden birisidir. Özellikle hastalık ölüme ilerlediğinde en sık görülen durumdur (Hassan ve ark. 2020; Öztürk ve ark. 2020).

Trombositopeni çok sık rastlanmasada özellikle hastalığın ölüme ilerlediği ve ölümün meydana geldiği vakalarda az rastlanmaktadır. Şiddetli trombositopeni bu nedenle mortalite için bir risk faktörü olarak kabul edilir (Hassan ve ark. 2020; Öztürk ve ark.2020).

Koagülasyon parametreleri özellikle dissemine intravasküler koagülasyon gibi komplikasyonların saptanmasında önemli laboratuvar bulguları olarak değer görmektedir (Hassan ve ark. 2020; Öztürk ve ark. 2020).

Yüksek D-dimer düzeyleri özellikle yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edilen hastalarda yüksek olduğu bilinmektedir ve ARDS, sepsis, sitokin fırtınası ve

organ yetmezlikleri gelişimi ilişkili risk faktörü olarak görülmektedir (Hassan ve ark. 2020; Öztürk ve ark. 2020).

Troponin birçok inflamatuvar durumda yükselir ve trombüs ve myokardiyal enfarktüs ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Hem virüsün hem de kendisinin sebep olduğu etki miyokardiyal hasar oluşturabilmektedir. Covid-19 süresince özellikle kritik hastalarda ve ölümün gözlemlendiği vakalarda troponin düzeyleri yüksek ölçülmektedir (Alizadehsani ve ark. 2021; Hassan ve ark. 2020).

Birçok Covid-19 hastasında C-reaktif protein (CRP) düzeyinin yükseldiği ve ciddi vakalarda daha yüksek oranlarda artış gösterdiği bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada hayatta kalan hastalarda CRP değeri 40 mg/dl olarak ölçülürken yaşamını yitiren hastalarda 125 mg/dl olarak görülmüştür (Ruan ve ark. 2020; Wang ve ark. 2020).

Ferritin Covid-19 vakalarında makrofaj ve hepatosit aktivasyonunun bir sonucu olarak artmaktadır. Diğer viral enfeksiyonların aksine Covid-19'un neden olduğu sitokin fırtınası sırasında ferritin seviyesinde önemli bir artış görülmüş ve bu nedenle sepsis belirteci olarak tanımlanmaktadır (Öztürk ve ark. 2020).

Prokalsitonin seviyesi genellikle Covid-19'un erken evrelerinde normal olarak ölçülmüştür. YBÜ yatış gerektiren hastalarda yüksek bulunmakta ve bu durum hastalığın kötü prognozu ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca sekonder bakteriyel enfeksiyonların varlığının göstergesi olarak kullanılabilir çalışmaları mevcuttur (Öztürk ve ark. 2020; Ramos-Rincon ve ark. 2021).

Ağır vakalarda ve YBÜ'de takipli hastalarda Albümin düşüklüğü, ALT (Alanin Aminotransferaz), AST (Aspartat Aminotransferaz) ve LDH (Laktat Dehidrogenaz) gibi karaciğer ile ilişkilendirilebileceğimiz markerlarda sıklıkla artış görülmektedir. Bu parametrelerin çeşitli çalışmalarda hastalık progresyonunu netleştirmede yardımcı olacağını ifade etmektedir (Ramos-Rincon ve ark. 2021).

Covid-19'un böbrek hücrelerine zarar verebileceği de gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda BUN ve kreatinin seviyeleri arttıkça glomerular filtrasyon hızının (GFR) azaldığı görülmüştür (Pei ve ark. 2020).

2.6.3. Görüntüleme Bulguları

Covid-19 pnömoni tablosu, tanısı ve takibinde radyolojik yöntemler laboratuvar bulguları kadar oldukça önemli ve yararlıdır. PA akciğer grafisinin tanı değeri çok sınırlıdır. Bu bağlamda hastalığın erken teşhisi için kontrast madde verilmeden çekilen bilgisayarlı tomografi (BT) oldukça önemlidir (Kanne ve ark. 2020; Tapé ve ark. 2020).

BT’de Covid-19 pnömonisi klasik bulguları bilateral, periferik yerleşimli buzlu cam alanları, konsolidasyon veya her ikisinin birlikte varlığıdır. Bao ve ark. (2020), tarafından yapılmış Covid-19 pnömoni vakalarında en yaygın BT bulguları meta analizinde; 2738 vaka değerlendirilmiş ve bu çalışmada, tipik BT bulguları; en sık bilateral buzlu cam alanları (%83,31) en çok rastlanan bulgu olarak saptanmıştır. Diğer en sık saptanan bulgular; konsolidasyonun eşlik ettiği buzlu cam görünümü (%58,42), plevral kalınlaşma (%52,46), interlobüler septal kalınlaşma (%48,46) hava bronkogramları (%46,46), “kaldırım taşı görünümü” (%14,81), plevral efüzyon (%5,88), bronşektazi (%5,42), perikardiyal efüzyon (%4,55) ve lenfadenopati (%3,38) şeklinde tespit edilmiştir.

Covid-19 pnömonisi görüntüleme bulgularının sınıflandırılmasını standart hale getirmek amacıyla Covid-19 raporlama ve veri sistemi (CO-RADS) sınıflaması oluşturulmuştur (Prokop ve ark. 2020). Bu sınıflamaya göre hastaların BT bulguları minimum ve maksimum 0 ile 6 arasında raporlanmaktadır; CO-RADS 0 yeterince değerlendirilemeyen BT bulgularını tanımlar CO-RADS 6 ise Covid-19’da sık görülen bulguların saptandığı BT görüntüsü ile birlikte RT-PCR pozitif vakaları tanımlar. Şüpheli vakalar 1’den 5’e kadar sınıflandırılır, CO-RADS 4 ve 5, yüksek ve çok yüksek Covid-19 bulgularına sahip olarak değerlendirilir. CO RADS 3 şüpheli vakaları, CO RADS 1 ve 2 ise öncelikle Covid-19’u akla getirmeyen BT bulguları ifade etmektedir (Tablo 4).

Tablo 4. Covid-19 Pnömonisinde Covid-19 raporlama ve veri sistemi(Prokop ve ark.2020).

CORADS	Covid-19 pnömonisi şüphesi düzeyi	Yorum
0	Yorumlanamaz	Teknik olarak yetersiz BT, değerlendirilemez
1	Çok düşük	Normal veya non-enfeksiyöz patoloji
2	Düşük	Öncelikle Covid-19 dışı enfeksiyöz tablolar
3	Şüpheli	Covid-19 ile birlikte diğer enfeksiyöz durumlar içinde uyumlu bulgular
4	Yüksek şüpheli	Covid-19 için uyumlu bulgular
5	Çok yüksek şüpheli	Covid-19 için tipik bulgular
6	Kanıtlanmış	RT-PCR ile doğrulanmış Covid-19 bulguları

2.7. Tedavi

Covid-19'a karşı spesifik bir tedavi yoktur ve çoğu kılavuz erken belirleme, izolasyon ile erken tanı ve tedaviyi vurgulamaktadır. Yüksek virüs titresi ve bunu izleyen güçlü inflamatuvar sitokin ve kemokin tepkileri, yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Genel olarak, Covid-19'u olup hastane yatışı alan hastalarda venöztromboemboli (VTE)'yi engellemek için profilaktik düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) dozu önerilir. Hastalığın klinik yönetimi, enfeksiyon önleme ve kontrolünün yanısıra gerektiğinde oksijen ve mekanik ventilasyon ile destekleyici bakımı içermektedir (Hamid ve ark. 2020). Enfekte bireyler için antiviral tedavi ile birlikte semptomatik ve destekleyici bakım önerilir (Carlos ve ark. 2020).

Covid-19 salgınının başlangıcında, daha önce diğer başka hastalıklarının tedavisi için onaylanıp yaygın olarak kullanılan ve in vitro olarak SARS-CoV'a karşı güvenli ve etkili olduğu belirlenmiş hidroksiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir- ritonavir gibi ilaçlar ülkemizde ve diğer ülkelerde yeniden düzenlenerek önerilmiş ve kullanılmış olup bu ajanların çeşitli kombinasyonları halen birçok ülkede kullanılmaktadır (Ceylan 2021).

ABD'de Covid-19 tedavisi için kullanılan hidroksiklorokin ajanı, yan etkilerinin faydasına göre daha çok olduğu gerekçesiyle Haziran 2020'de durdurulmuştur (Stasi ve ark. 2020). Türkiye'de ise 7 Mayıs 2021'de Sağlık Bakanlığı yayınladığı "Covid-19 erişkin hasta tedavisi" rehberinden hidroksiklorokin kullanımını kaldırmıştır (Bilim Kurulu TCSBBD).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığının güncel Covid-19 rehberi hafif, orta ve ciddi şiddetteki enfeksiyonlarda favipiravir ile tedaviyi önermektedir.

Destekleyici tedavi olarak; ARDS olgularında 1–2 mg/kg/gün, metilprednizolon 5–7 gün olarak “zayıf kanıt düzeyi” ile ağır pnömonide ise atipik pnömoniyi de içerecek şekilde antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Sitokin fırtınası ile karakterize makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) olan hastalarda tosilizumab ve anakinra gibi anti-sitokin/anti-inflamatuar tedaviler denenebilir. Koronavirüs; doğrudan endotel hasarı, hareketsizlik veya yatışla ilişkili staz veya sepsis gelişen olgularda vasküler mikrotrombotik hastalık sonucunda tromboembolik olaylara yol açabilmektedir. Bu nedenle tüm Covid-19 hastalarına düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksaparin 40 mg/gün) profilaksisi uygulanmalıdır (Ceylan 2021).

2.8. Aşı Çalışmaları

Aşılar, hedeflenen viral ve bakteriyel patojenleri tanımak ve bunlarla savaşmak için vücudun doğal savunmasının, bağışıklık tepkisini eğiterek ve hazırlayarak her yıl dünya çapında milyonlarca hayat kurtarmaktadır. Aşılama ve aşılama sonrası patojen maruziyeti ile etken patojene karşı humoral immün yanıt oluştuğunda antikor yanıtı hızla aktive olur ve hastalık önlenir (Özek 2021)

DSÖ’ye göre aşılar, virüs ve bakteri gibi patojenleri tanıyan, bağışıklık sisteminin onlarla savaşmasına yardımcı olan ve vücudumuzu bu enfeksiyonlardan koruyan farmasötik ürünlerdir. Bağışıklama (immünizasyon), DSÖ tarafından aşının uygulanması yoluyla kişinin bulaşıcı bir ajana karşı bağışıklık veya direnç kazanması olarak tanımlanmaktadır (WHO 2020).

Aşı; Covid-19 enfeksiyonu için en etkili tedavi olarak görülmektedir. Bu amaçla aşı çalışmaları, Covid-19 pandemisi başlangıcından beri birçok ülkede yapılmaya başlanmıştır. Bu aşı türleri; zayıflatılmış canlı virüs kullanılan canlı atanüe aşılar, inaktif virüs, viral vektör, nükleik asit (RNA ve DNA), protein subunit ve virüs benzeri partikül (VLP) içeren aşılardır. Güncel olarak BNT162b2 (Pfizer- BioNTech Covid-19), mRNA 1273 (Moderna Covid-19 aşısı), CoronaVac (Sinovac) gibi aşılar acil kullanım endikasyonu ile birçok ülkede uygulanmaya başlamıştır.

Türkiye’de Covid-19’a karşı yerli aşı çalışmaları Erciyes Üniversitesi tarafından 5 Kasım 2020’de Faz 1 çalışmasıyla başlamıştır. 10 Şubat’ta Faz 2 ve 22 Haziran’da Faz 3 aşamalarını başarıyla geçerek 22 Aralık 2021 tarihinde TİTCK tarafından acil kullanım onayı izni verilmesinden sonra TURKOVAC ismiyle anılan yerli aşının kullanımına başlamıştır (T.C Sağlık Bakanlığı 2021).

Hastalıklı bireylerin serumlarında yüksek seviyelerde IgM, IgA ve IgG saptanması, bu antikorların hastalığın önlenmesinde önemli olduğunu düşündürmektedir. Hastalığın ilk haftası içinde S glikoproteinine karşı oluşan IgA yükselmeye başlayıp 20-22. günlerde tepe yapmakta, IgM ise 10-12. günlerde tepe yaptıktan sonra genellikle 18. gün civarında azalarak kaybolmaktadır. IgG tip antikorlar ise 3. hafta civarında en yüksek düzeye ulaşır 8. haftada azalmaya başlamaktadır. Hastalığı hafif geçiren kişilerde oluşan antikorların düzeyi daha düşük olup daha kısa süre içerisinde kaybolmaktadır. SARS-CoV-2 ile re-enfeksiyonda antikorların azalmasının yanı sıra farklı genotipte virüslerle karşılaşılması belirleyici olsa da bu durum yine de aşılardan etkisinin uzun süreli olamayacağına bir işaret olarak kabul edilebilir. İlginç bir şekilde daha önce SARS-CoV-2'ye maruz kalmamış kişilerde belli oranda S-proteine yanıt veren CD4+ ve CD8+ T lenfositler tespit edilmiştir. Bunun mevsimsel koronavirüs enfeksiyonlarıyla çapraz dirençten kaynaklanabileceği düşünülmektedir. İdeal aşının hem nötralizan antikor oluşturması hem de Th1 yanıtı veren hücresel bağışıklık elemanlarını aktive etmesi beklenmektedir (Azap 2020).

SARS-CoV-2 dâhil tüm virüsler zamanla değişmektedir. Çoğu değişikliğin virüsün özellikleri üzerinde çok az etkisi vardır veya hiç etkisi yoktur. Bununla birlikte ne kadar kolay yayıldığı, ilişkili hastalık şiddeti, aşılardan, tedavi edici ilaçların, teşhis araçlarının veya diğer halk sağlığı ve sosyal önlemlerin etkinliği gibi bazı değişiklikler virüsün özelliklerini etkileyebilmektedir (WHO 2021).

2.9. Bağışıklık Sistemi ve Covid-19

Koronavirüs hastalığı, tüm dünyayı etkileyen RNA virüslerinden biri olan SARS-CoV-2'nin sebebiyet verdiği önemli bir halk sağlığı sorunudur (Shakoor ve ark. 2021). Asemptomatik bulgulardan başlayıp, solunum yetmezliğinin süre geldiği ve ölüme yol açabilen geniş spektrumlu klinik tablolara götürdüğü bilinmektedir (Wang ve ark. 2020). Eşlik eden hastalıklar, ırk, genetik faktörler, tıbbi hizmetlere erişim ve konağın immün sistemdeki durumu klinik seyri etkilemektedir. SARS-CoV ve MERS-CoV gibi benzer enfeksiyonlardaki viral deneyimler göz önünde bulundurularak faydalı olabileceği düşünülen ilaçlar tedavide kullanılmakta ve etkinlikleri halen araştırılmaktadır. Henüz SARS-CoV-2 virüsü için son derece etkili antiviral ilaçlar bulunmadığından, bağışıklık sistemini ve antioksidan savunma mekanizmalarını güçlendirmeye yönelik stratejilerin, Covid-19'un şimdiye kadar yol açtığı

komplasyonları en aza indirmek için etkili olabileceği öne sürölmektedir (Castillo ve ark. 2020).

İmmün sistem sürekli tetikte olmakla birlikte patojenle karşılaşması durumunda savunma için ihtiyaç olan bağışıklık hücrelerinin sayı ve fonksiyonundaki artışını destekleyebilmek için gerekli olan vitamin ve mineral gibi substratları hazır bulundurmak zorundadır. Covid-19 da dahil olmak üzere birçok araştırmada çeşitli viral hastalıklarda vitaminlerin konağın bağışıklık sisteminin sağlıklı bir şekilde çalışmasına katkıda bulunabileceği bildirilmektedir. Covid-19'a destek kapsamı bakımından vitaminlere olan ilgi her geçen gün daha da artmaktadır (Ünal 2021).

İmmün sistem aktif ve sürekli çalışmasını sürdürebilmek için çeşitli vitamin ve minerallerce zengin mikrobesein öğelerine ihtiyaç duymaktadır. Özellikle A, C, D, E, B2, B6 ve B12 vitaminleri, folik asit, çinko, demir, selenyum, ve glutamin, arginin, taurin ve kükürt içeren amino asitler gibi çeşitli amino asitler ve n-3 ÇDYA'nın bağışıklık sistemini düzenleyici katkıları bilinmektedir (Kussmann 2010; Alam ve ark. 2019).

2.9.1. Ferritin

Vücuttaki bütün hücrelerde bulunmakla beraber ağırlıklı olarak kemik iliği makrofajlarında, dalak ve karaciğerde bulunan bir proteindir. Ferritin, demirin hücre içinde güvenli ve kolay erişilebilir bir şekilde depolanmasını sağlayarak lipitleri, DNA'yı ve proteinleri; demir radikaller ve demir-hidrojen peroksit reaksiyonunun toksitesinden korumakta ve demiri kritik hücresele süreçler için kullanılabilir hale getirmektedir (Cullis 2018).

Ferritin düzeyi ölçümü, Covid-19 hastalığında teşhis amaçlı değere sahiptir ve tanısal önemi vardır. Ciddi Covid-19 hastalığının seyri sırasında sekonder hemofagositik lenfositosis ve sitokin fırtınasına bağlı artış gösteren ferritin seviyeleri çok daha fazla yüksek ölçümlerde ve bu durum kötü prognoz belirtisidir (Mehta ve ark. 2020; Shoenfeld 2020). Yükselen ferritin düzeyi hiperferritinemiye yol açtığı gibi makrofajları aktifleştireceği ve böylece pro-inflamatuar sitokinlerin artan salgılanmasının sebep olduğu enflamasyonun yanı sıra organ hasarından sorumlu tutulduğu bulunmuştur. Ciddi şekilde etkilenen Covid-19 hastalarında yüksek serum ferritin seviyelerinin daha fazla organ hasarına sebebiyet verdiği düşünülebilir (Kernan ve Carcillo 2017; Ruscitti ve ark. 2020).

2.9.2. Folat/Folik Asit(B9 Vitamini)

Folik asit vücudun tek karbon metabolizmasında, serin, glisin ve homosisteinin metiyonine dönüşmesinde, histidinin glutamik asite yıkımında, DNA metilasyonu ve gen ekspresyonunda, nükleik asitlerin yapılışında, normal sinir sistemi gelişimi ve beyin fonksiyonlarının sağlanmasında ve kanser ve inmeyi önlemede önemli bir epigenetik belirteçtir (Locasale 2013; Liew 2016).

Folik asit eksikliği CD8+ T hücre aktivitesini inhibe etmekte, lenfosit fonksiyonunu ve NK hücre aktivitesini bozmakta ve enfeksiyonlara karşı azalmış konakçı direnciyle ilişkisi bulunduğu bilinmektedir. Folat reseptörü 4 (FR4)'ün ayrıca Treg hücrelerin metabolizmasını düzenlemekle beraber immünolojik olarak görev yaptığı da bilinmektedir (Mansouri ve ark. 2016). Yapılan bir çalışmada folik asitin bozulmuş NK sitotoksitesisi, gecikmiş aşırı duyarlılık cevabı, T hücre proliferasyonu, sitotoksik T hücreleri çoğalması, bozulmuş timidin ve purin sentezi (DNA ve RNA sentezini etkileyen), bozulmuş immünoglobulin sekresyonu ve azalan antikor cevabı ile ilişkisi bulunduğu bildirilmiştir (Gombart ve ark. 2020). Folik asit eksikliğinin klinik sonuçlarından biri olan megaloblastik anemi durumunda bireylerin hücre aracılı sitotoksik CD8 + T hücre aktivasyonunu etkilemiş olması sonucu bozulan bağışıklık tepkisi sergiledikleri görülmüştür (Mikkelsen ve Apostolopoulos 2019).

Yaşlı insanlarda yapılan bir çalışmada 105 postmenopozal kadına verilen günlük 400 mg folik asit takviyesinin NK hücre aktivitesinde yaşa bağlı düşüşleri değiştirerek Th1 yanıtını desteklediği ve immün bağışıklığı desteklediği ve böylece enfeksiyonlara karşı direnç kazandırdığı bulunmuştur (Troen ve ark, 2006). Yapılan çalışmada folik asit eksikliğinin antikor tepkisinde azalmaya sebebiyet verirken yeterli folik asit miktarının Th-1 sitokin aracılı immün bağışıklığı koruduğu tespit edilmiştir (Saeed ve ark. 2016). Folatın mikroglia hücreleri üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada folik asidin NF-κB salınımını indirgeyerek mikroglia hücrelerindeki enflamatuar yanıtı kontrol edebildiği ve çoklu sinyal yolunu düzenleyerek proenflamatuar yanıtlara karşı antienflamatuar yanıtları değiştirebildiği saptanmıştır (Cianciulli ve ark. 2016).

Koronavirüslerin başak (S) proteini, reseptör bağlanmasına ve virüsün hedef hücrelerle füzyonuna aracılık ettiği bilinmektedir. ACE2 ve CD209L, SARS-CoV'ların hücreye geçişinden sorumlu tutulmuştur. Bu protein-reseptör bağlantısı

proprotein konvertaz ailesinin bir üyesi olan furin tarafından gerçekleştirilmektedir. Furin, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, kanser ve metastaz dahil olmak üzere çeşitli tıbbi durumlarla ilişkili bir enzimdir. Folik asit reseptörlerinin esasen akciğer ve böbrekte eksprese edildiği iyi bilinmektedir. İlginç bir şekilde ACE2 reseptörleri çoğunlukla akciğerde eksprese edilmektedir. Folik asit molekülleri arasındaki güçlü etkileşimleri sağlayıp furin enzimini bağlayarak SARS-CoV-2'nin hücreye girişini engelleyebilmektedir. Bu etki nedeni ile folik asitin, SARS-CoV-2'nin sebep olduğu solunum tutulumunu önlemeye veya hafifletmeye yardımcı olabileceği söylenmektedir (Acar ve Koçak 2020).

2.9.3. Kobalamin (B12 Vitamini)

Kobalamin vücudumuzda metilkobalamin veya 5-deoksiadenozil kobalamin şeklinde işlevini sürdürmektedir. Metiyonin sentaz kofaktör görevi görerek metilkobalamin ile beraber homosisteinin metiyonine dönüşümünde rol üstlenerek DNA metilasyonunda görev almaktadırlar. Bununla beraber 5-deoksiadenozil kobalamin metilmalonil CoA'yı süksinil CoA'ya dönüşümünde enzim için gerekli bir kofaktördür. Bu dönüşümün sonucunda oluşan süksinil CoA kırmızı kan hücresinde oksijen taşıyan madde olan hemoglobinin üretimi için gereklidir (Mahmood 2014).

Folik asit ve B12 vitamini eksikliklerinin azalan konakçı direncini ve bozulmuş lenfosit fonksiyonlarını etkilediği bilinmektedir (Cruse ve Lewis 2013). B12 vitamini hücrel bağışıklıkla edinilen T-lenfositlerinin üretimini sağlayarak, CD+4/CD+8 oranındaki artışı düzenleyerek, virüs ve bakterilere karşı bağışıklık direncini güçlendirir ve NK hücrelerinin sayısını arttırarak insan immünesinin düzenleyici ve dengeleyici modülatör görevi üstlenmektedir (Saeed ve ark. 2016).

B12 vitamini noksanlığında ortaya çıkan pernisiyöz anemi mitojenlere karşı lenfosit cevabın bozulması ve nötrofilik, fagositik ve bakterisidal kapasitenin düşmesi ile bağışıklık sistemini bozabildiği düşünülmektedir (Forse 2017). Pernisiyöz anemisine sahip olan hasta grubunda B12 vitamininin rolünün değerlendirildiği bir çalışmada pernisiyöz aneminin sonucunda artan CD+4/CD+8 ve azalan NK hücre aktivitesinin Siyanokobalaminin intramüsküler günlük 1,000 mcg uygulamasının sonucunda düzeldiği görülmüş ve immünoglobulin seviyelerinde artma meydana gelmiştir (Erkurt ve ark. 2008).

B12 vitamininin insan bağışıklık sistemi hücrelerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla yürütülen bir araştırmada ise pernisiyöz anemiye sahip 11 hasta bireye intramüsküler günlük 500 mcg metil kobalaminin uygulanmış ve 13 kontrol grubunun bireylerinin lökosit ve lenfosit sayıları, CD4 + hücreleri ve CD8 + hücrelerinin yüzdeleri ve mutlak sayıları, CD4 + / CD8 + oranı ve NK hücre aktiviteleri bakımından karşılaştırma yapılmıştır. Değerlendirme sonucunda B12 vitamininin hücrel bağışıklık sisteminde, özellikle CD8+ hücrelerine ve NK hücrelerine etki ederek immüno-modülatör görevi yaptığı saptanmıştır (Tamura ve ark. 1999).

SARS- CoV-2 Coronaviridae ailesinin bir üyesidir ve diğer üyelerde olduğu gibi pozitif anlamda tek sarmallı RNA genomu buldurur. Bu RNA genomu, viral genomun replikasyonunda görevli olan RNA'ya bağlı RNA polimeraz (RNA-dependent-RNA polymerase) (RdRP) aktivitesine sahip nsp12 proteininden kodlamaktadır. Yapılan araştırmada B12 vitamininin (metilkobalamin) nsp12 proteininin aktif bölgesine yüksek afinite ile tutunabildiği görülmüştür. B12 vitamininin nsp12'ye bağlanması sonucunda RNA ve NTP ile birleşmesini önlediği ve de RdRP aktivitesini inhibe ettiği saptanmıştır. Bu enzim viral enzimin replikasyonu için kritik öneme sahip olduğundan, bu enzimin inhibisyonu Covid-19 pandemisinin şiddetini azalttığını göstermiştir (Narayanan ve Nair 2020). Metilkobalamin formu nsp12 proteininin güçlü bir inhibitörü olabileceği gibi şiddetli pandemi sebebine yol açan Covid-19'un tedavisinde, hasta protokollerinde metilkobalamin düzeylerinin değerlendirilmesi ve suplemantasyonunun eklenebileceği düşünülmektedir (Acar ve Koçak 2020).

2.9.4. D Vitamini

Uzun zamandır bağışıklık sistemini etkilediği bilinen diyetimizin temel unsurlarını oluşturan vitaminlerin özellikle D vitamini aktif formu olan 1,25 dihidroksi vitamin D (1,25 (OH)₂ D₃)'ün çoğu biyolojik etkisi yüksek afiniteli vitamin D reseptör (VDR) varlığı ile D vitamini hücrel reseptörüne bağlandıktan sonra bu biyolojik etkilere aracılık edecek genlerin transkripsiyonlarını düzenlemesi ile başlamaktadır (Mora ve ark. 2008).

D vitamini ilk olarak İngiltere'de yüksek raşitizm insidansını araştırıran çalışmalarda keşfedilen sekosteroid yapılı yağda çözünen bir hormondur (DeLuca

2014). Diyetle ergokalsiferol ve kolekalsiferol halinde alınabilmesinin yanı sıra deride güneş ışınlarında etkisiyle 7-dehidrokolesterolden de sentezlenebilmektedir. Kolekalsiferol, önce karaciğerde 25. karbon atomundan hidrosillenerek 25(OH) D₃'e çevrilir, D vitaminine bağlanan bir proteinle dolaşıma katılarak böbreğe taşınır. Böbrekte D vitamininin aktif formu olan 1,25(OH)₂D₃'e dönüştürülmektedir. 1,25(OH)₂D₃ işlevini hücre içinde reseptörüne bağlanarak gerçekleştirmektedir (Shakoor ve ark. 2021). D vitamini reseptörleri bağışıklık hücreleri, deri, iskelet kası dahil olmak üzere birçok hücre ve doku türlerinde yaygın olarak dağılmıştır (Charoenngam ve ark. 2021).

D vitamininin immün sisteminde içinde bulunduğu birçok vücut sisteminde rolü olduğu kanıtlanmıştır (Shakoor ve ark. 2021). Hem doğuştan gelen, hem de sonradan edinilen bağışıklık sistemini regüle eden immünomodülatör bir ajan olarak görev yaptığı kabul edilmektedir (Charoenngam ve ark. 2021). Zarflı ve zarfsız virüslere karşı doğrudan antimikrobiyal etkileri olan defensin ve katelisidin gibi peptitlerin ekspresyonunu artırarak doğuştan gelen hücre aracılı bağışıklık tepkisini güçlendirir. Defensinler solunum yolu epitel hücreleri arasındaki bağlantı noktaları olan “gap junction”, “tight junction” ve “adheren junction”ların bütünlüğünü koruyarak viral yayılımı etkili bir şekilde önler (Hansdottir ve ark. 2008; Shakoor ve ark. 2021).

D vitamini ayrıca, T helper 1 (Th1) hücre fonksiyonunu baskılar, interlökin 6 (IL-6), interferon-gamma (INF- γ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltır ve T helper 2 (Th2) hücrelerinden antiinflamatuvar sitokin salınımına olanak sağlayarak edinsel bağışık yanıtın düzenlenmesinde de önemli rol oynamaktadır (Jeffery ve ark. 2009). Bu sayede Covid-19 hastalarında gelişen sitokin fırtınasını ve çoklu organ yetmezliğini önleyebileceği savunulmaktadır (Charoenngam ve ark. 2021).

D vitamini eksikliği, her yaştan en büyük küresel halk sağlığı sorunlarından biridir (Palacios ve Gonzalez 2014). Dünyada bir milyardan fazla insanında D vitamini eksikliği olduğu tahmin edilmektedir. D vitamini eksikliğinin yaşlılarda, obezlerde, huzurevi sakinlerinde ve hastanede yatan hastalarda daha yaygın olduğu gözlenmiştir. D vitamini düşüklüğü, tip 2 diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, depresyon, metabolik sendrom, kanser ve ölüm oranlarında artış ile ilişkilendirilmektedir. Hafif düzeydeki D vitamini düşüklüğü ise çoğunlukla semptomaya yol açmasa da halsizlik ve yaygın vücut ağrısı gibi şikayetler izlenmektedir (Yisak ve ark. 2021).

Dünyanın farklı yerlerinde yapılan araştırmalar Covid-19 tanısı konan hastaların, Covid-19 tanısı olmayan hastalara göre D vitamini düzeylerinin daha düşük olduğunu tespit etmiştir (D’avolio ve ark. 2020; Im ve ark. 2020; N. Liu ve ark. 2021). N. Liu ve ark. (2021) tarafından yapılmış sistemantik derlemede Covid-19 tanısı konmuş hastalarda vitamin D düzeylerinin diğer hastalara kıyasla daha düşük olduğu ve düşük D vitamini seviyelerinin Covid-19 riskinde artış ile bağlantılı olabileceği savunulmuştur. Benzer konuyla ilgili başka bir incelemede ise D vitamini düşükluğu Covid-19’a yakalanma riskini artırmadığını ortaya koymuştur (Pereira ve ark. 2022).

Tanımlayıcı ve gözlemsel çalışmalar D vitamini eksikliği olan hastalarda mortalite ile ciddi vaka sayısı arasında daha sıkı bir ilişki olduğunu ortaya çıkarmıştır (Lau ve ark. 2020; Panagiotou ve ark. 2020; Pereira ve ark. 2022). Yisak ve ark. (2021) tarafından Vitamin D eksikliğinin hastalık şiddetinde artış ile bağlantılı bulunduğu saptanmıştır. Yirmi yedi çalışmayı değerlendiren bir meta-analiz Covid-19 hastalarındaki vitamin D eksikliğiyle hastalık şiddeti, hastaneye yatış ve mortalite oranları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmiştir (Pereira ve ark. 2022). Yakın zamanda yayımlanan bir başka çalışmada Covid-19’lu yaşlı hastalarda D vitamini eksikliği ile uzamış hastalık süresi, akciğer tutulumunda ve ölüm riskinde artış arasında istatistiksel düzeyde anlamlı ilişki bulunduğu bildirilmiştir (Sulli ve ark. 2021).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, tek merkezli, hastane veri tabanlı ve retrospektif olarak tasarlanmıştır. Çalışma Fırat Üniversitesi Araştırma Hastanesine 2020 ve 2022 tarihleri arasında çeşitli semptomlar ile başvurmuş ve Sağlık Bakanlığı Covid-19 Rehberinde yer alan vaka yönetim algoritmasına göre Covid-19 pozitif tanısı almış hastalardan oluşmaktadır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine uygun olarak planlandı ve Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2021/3527 karar numarası ile 03.12.2021 tarihinde onaylanmıştır. Bu çalışma için T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünden bilimsel araştırma çalışması yapılması uygundur onayı alınmıştır. Hasta verilerine ulaşmak için hastane veri tabanı kullanılmış olup gerekli izinler Fırat Üniversitesi Araştırma Hastanesi Başhekimliğinden yazılı onay alınmıştır. Çalışmanın retrospektif tasarıma sahip olmasından dolayı çalışmaya dâhil olan hastalardan aydınlatılmış onam alınamamıştır.

Bu tez çalışmasının yürütülmesinde hiçbir kişi veya kuruluştan mali yardım alınmamıştır.

3.1. Araştırmanın Örnekleme ve Çalışma Protokolü

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için hastaların demografik (yaş ve cinsiyet), klinik, laboratuvar ve tedavi verileri retrospektif olarak hastane elektronik veri tabanı olan HBYS ENLİL® üzerinden fayda sağlanmıştır. Çalışma Covid-19 salgını süresince 2020 ile 2022 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında analizi yapılan Covid-19 ile enfekte olan 30 hasta ve sağlıklı kişiler arasından rastgele yöntemle seçilen 30 kontrol grubu arasında gerçekleştirilecektir. Covid-19 tanısı almış hastalar ve kontrol grubunun vitamin D, vitamin B12, folat ve ferritin düzeyleri retrospektif karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastanemize koronavirüs semptom belirtileri nedeniyle başvuran hastaların başvuru sonrası alınan kan örneklerinden biyokimya laboratuvarında ferritin, folik asit ve vitamin B12 için 3 cc sarı kapaklı biyokimya tüpü, D vitamini için 3 cc kadar EDTA'lı mor kapaklı tüpe alınan parametreler kullanılarak elde edilen veriler kullanılmıştır.

Ferritin, folik asit ve vitamin B12 düzeyleri serumda SIEMENS ADVIA Centaur® XPT marka analizör ile Immunoassay sistem-Kemiluminesans olarak analiz edilmiştir.

D vitamini düzeyi plazmada SCIEX Triple Quad™ 3500 LC-MS/MS System marka analizörde HPLC yöntemi ile analiz edilmiştir.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Red Kriterleri

Çalışmamıza alınacak hastaların yaşı 18 ve üzeri olarak belirlendi ve cinsiyet farkı gözetilmedi. Çalışmaya Covid-19 PCR testi pozitif olan hastalar alındı.

Covid-19 PCR testi negatif olanlar, 18 yaş altında olanlar, aktif malignitesi olanlar, gebe hastalar ve verilerine ulaşamadıklarımız çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. İstatistiksel Yöntem

Laboratuvar parametrelerinin prediktif değerlerinin belirlenmesinde ROC eğrisi, ki-kare ve t-testi uygulanacaktır. ROC analizi bir tanı testinin performansının değerlendirilmesinde birden fazla tanı testinin performanslarını karşılaştırmak için ve tanı testleri için en iyi kesim noktalarını belirlemek için kullanılabilir. Seçiciliği ve duyarlılığı yüksek bir test yöntemidir.

Verilerin tanımlayıcı istatistikleri normal dağıtım gösteren nümerik değişkenler için ortalama standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler için Medyan (IQR-Inter Quartile Range) olarak ve kategorik değişkenler için frekans(yüzde) olarak planlanmıştır. Tüm istatistiksel analizler The Statistical Package for Social Sciences (SPSS 21.0) programında $p < 0,05$ anlamlılık seviyesi düzeyinde analiz edilip raporlanması planlanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızın bir grubunu Covid-19 tanısı almış 30 hasta ile diğer grubunu hastaneye kontrol amaçlı gelen 30 sağlıklı kişiler olmak üzere iki grup ve 60 hastadan oluşmaktadır. Genel cinsiyet dağılımlarına bakıldığında toplam hastamızın 34(%57)'ünü erkekler, 26(%43)'sını kadınlar oluşturmaktadır. Covid grubumuz ise 18(%60)'i erkeklerden,12(%40)'si kadınlardan meydana gelirken kontrol grubumuz 16(%53)'sı erkekler,14(%47)'ü kadınlardan oluşmaktadır (Tablo 5).

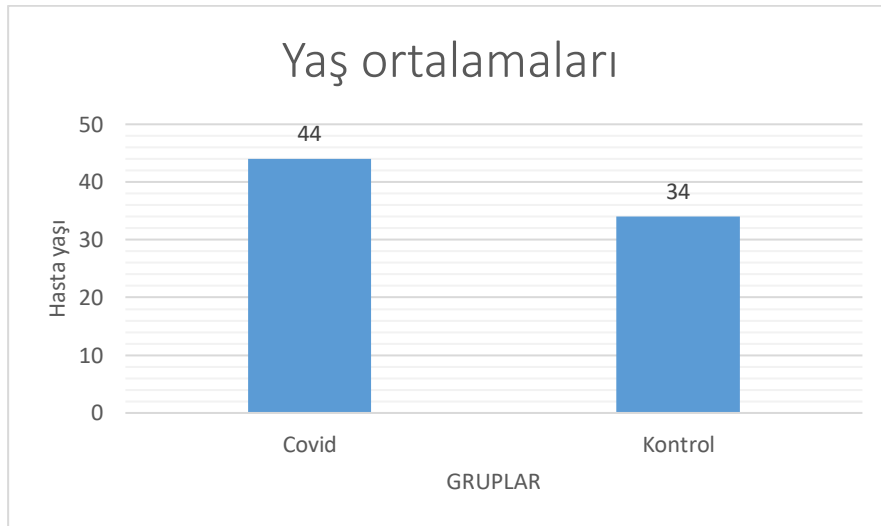
Tablo 5. Grupların demografik verileri ve karşılaştırması(n:60).

	Covid, N = 30 ¹	Kontrol, N = 30 ¹	p-value ²
Cinsiyet			0,6
Erkek	18 (60%)	16 (53%)	
Kadın	12 (40%)	14 (47%)	
Yaş	44 (39, 52)	34 (27, 47)	0,056

¹Median (IQR); n (%)

²Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test

Covid grubunun yaş ortalaması 44, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 34 olarak hesaplanmıştır (Tablo 5).



Şekil 6. Gruplar arası anlamlı fark saptanan hastaların yaş ortalamaları(n:60).

Çalışmaya dâhil edilen hastaların kan tetkikleri sonuçları incelendiğinde ferritin Covid grubu ortancası 355 ng/mL (244,592), ferritin kontrol grubu ortancası 43 ng/mL (20,50),folik asit Covid grubu ortancası 6.77 ng/mL (5.73,8.32), folik asit kontrol grubu ortancası 8.48 ng/mL (6.40,10.90),vitamin B12 Covid grubu ortancası 318 pg/mL (268,394), vitamin B12 kontrol grubu ortancası 402 pg/mL (316,522), D

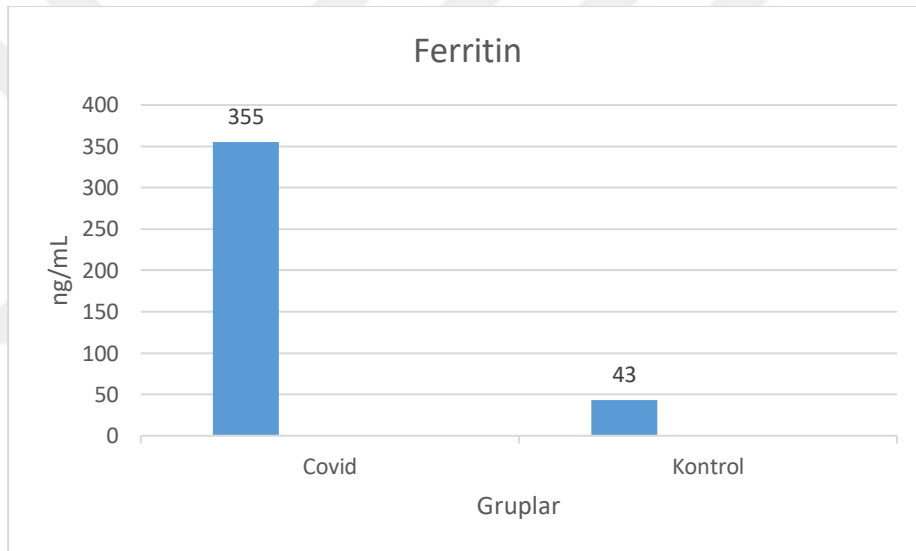
vitamini Covid grubu ortancası 17 mg/mL (11,21), D vitamini kontrol grubu ortancası 23 mg/mL (21,26) şeklinde bulunmuştur (Tablo 6).

Tablo 6. Grupların parametrelerinin medyan değerleri(n:60).

	Covid, N = 30 ¹	Kontrol, N = 30 ¹	p-value ²
Ferritin	355 (244, 592)	43 (20, 50)	<0.001
Folik asit	6.77 (5.73, 8.32)	8.48 (6.40, 10.90)	0.061
Vitamin B12	318 (268, 394)	402 (316, 522)	0.008
D vitamini	17 (11, 21)	23 (21, 26)	<0.001

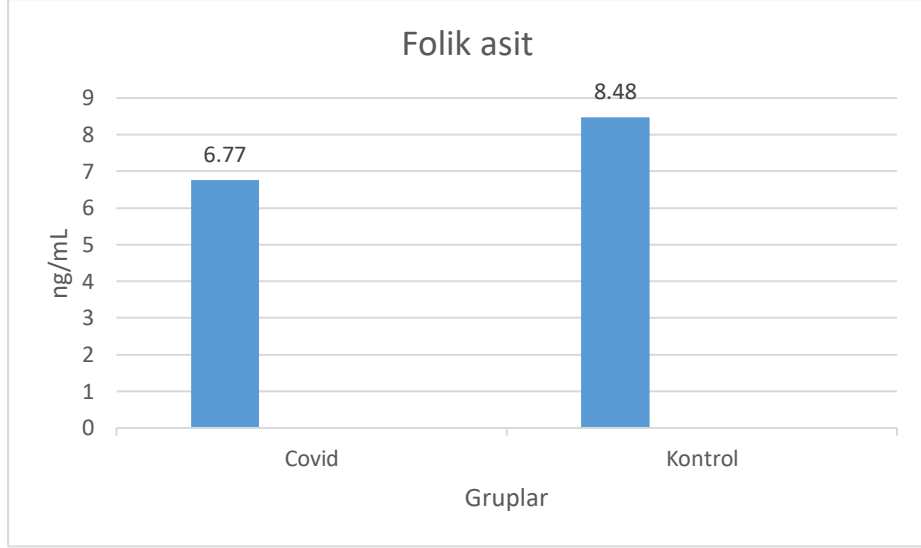
¹Median (IQR); n (%)

²Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test



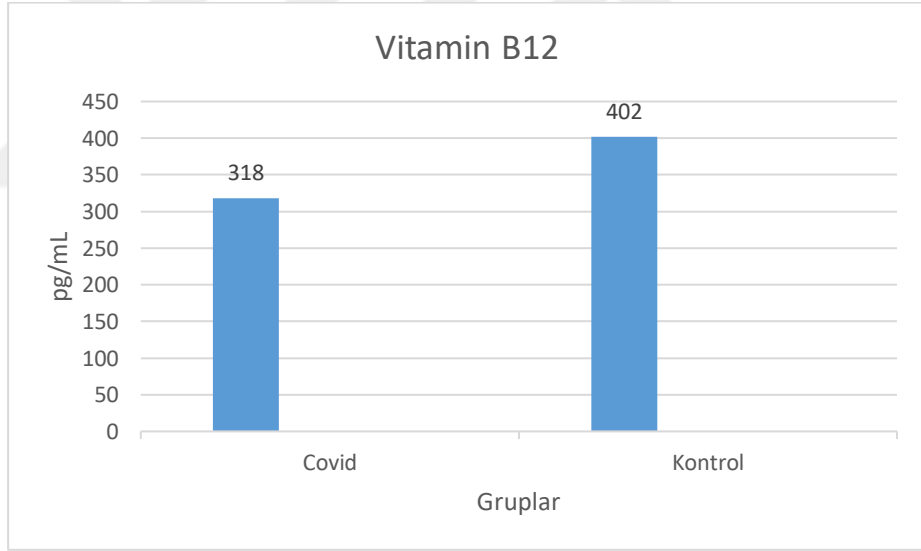
Şekil 7. Gruplar arası anlamlı fark saptanan ferritin sütun grafiği(n:60).

Gruplar arası ferritin düzeyleri karşılaştırıldığında sonuçların anlamlı çıktığı saptanmıştır ($p < 0.001$). Ferritin Covid grubu ortancası 355 ng/mL (244,592), ferritin kontrol grubu ortancası 43 ng/mL (20,50) olarak bulunmuştur.



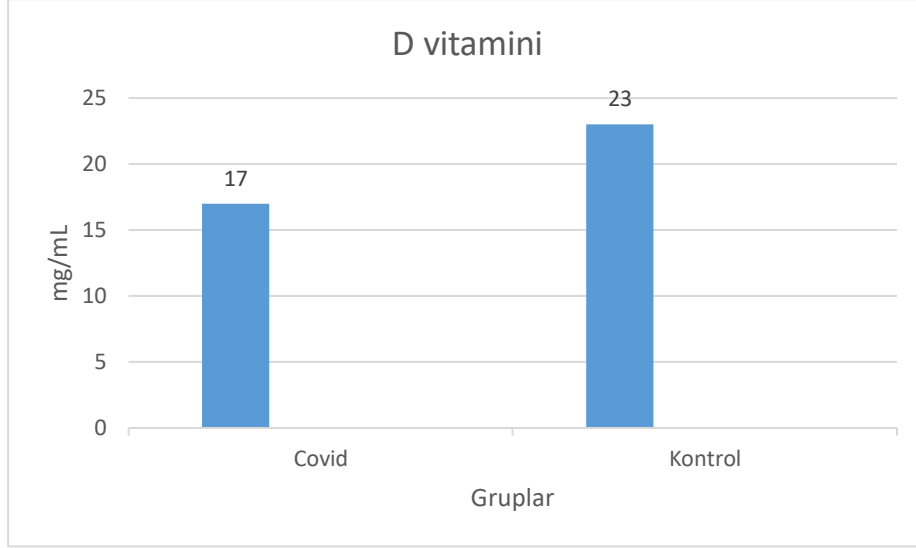
Şekil 8. Gruplar arası anlamlı fark saptanan folik asit sütun grafiği(n:60).

Covid grubu ile kontrol grubu arasında folik asit düzeyinde herhangi bir anlamlılık bulunamamıştır ($p < 0.061$). Folik asit Covid grubu ortancası 6.77 ng/mL (5.73,8.32), folik asit kontrol grubu ortancası 8.48 ng/mL (6.40,10.90) bulunmuştur.



Şekil 9. Gruplar arası anlamlı fark saptanan vitamin B12 sütun grafiği(n:60).

Gruplar arası vitamin B12 düzeylerine bakıldığında sonuçlarda anlamlılık çıkmadığı görülmüştür ($p < 0.008$). Vitamin B12 Covid grubu ortancası 318 pg/mL (268,394), vitamin B12 kontrol grubu ortancası 402 pg/mL (316,522) olarak bulunmuştur.



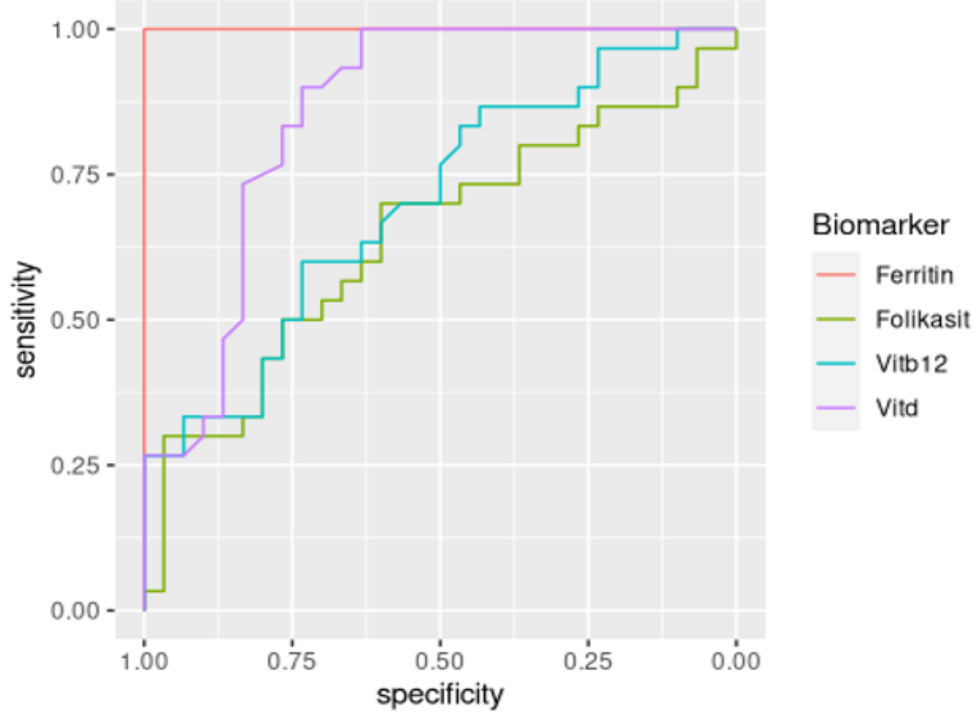
Şekil 10. Gruplar arası anlamlı fark saptanan D vitamini sütun grafiği(n:60).

İki grup arasında D vitamini düzeyleri kıyaslandığında sonuçların anlamlı çıktığı saptanmıştır ($p < 0.001$). D vitamini Covid grubu ortancası 17 mg/mL (11,21), D vitamini kontrol grubu ortancası 23 mg/mL (21,26) şeklinde bulunmuştur.

Tek değişkenli istatistiksel analiz sonucunda anlamlı çıkan laboratuvar parametrelerinin prediktif değerlerinin belirlenmesi için yapılan ROC (Receiver Operating Characteristic) Analizi sonuçları Tablo 7'deki gibi elde edilmiştir.

Tablo 7. ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi sonuçları(n:60).

predictor	Optimal cutpoint	direction	AUC	sensitivity	specificity
Ferritin	185.50	\geq	1.00	1.00	1.00
Folik asit	6.95	\leq	0.64	0.60	0.70
Vit B12	369.00	\leq	0.70	0.73	0.60
D vit	19.70	\leq	0.86	0.63	1.00



Şekil 11. ROC analizi sütun grafiği

Yapılan ROC analizinin sonucu; ferritin 1.00; folik asit 0.64; vitamin B12 0.70; D vitamini 0.86 şeklinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Duyarlılık bakımından ferritinin (1.00) en duyarlı parametre olarak göze çarpmaktadır. Özgüllük bakımından ise ferritinin (1.00) ve D vitamini (1.00) öne çıkarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Covid-19 salgını dünya genelinde insanların yaşamları için önemli bir tehdit oluşturmaya devam etmektedir. Bu patojene özgü aşı desteği ile birlikte, enfeksiyon insidansını veya şiddetini azaltan terapötik kullanımı ve önleme stratejileri uygulanmalıdır. Birçok aşı geliştirilmesine rağmen pandemiyi sona erdirmesi yakın zamanda gerçekleşecek gibi gözükmemektedir. SARS-CoV-2 mutasyon yeteneği çok yüksek bir virüstür ve aşuların mevcut ya da potansiyel varyantlara karşı aynı etki düzeyinde olmaması ile birlikte ek aşılama ihtiyacı doğurması pandeminin kontrolünü zorlaştırmaktadır.

SARS-CoV-2 için halen spesifik bir tedavi bulunmadığı göz önüne alındığında, bu yeni virüsü önlemek veya hastalığın şiddetini azaltmak için bağışıklık sistemini aktif ve güçlü tutmak önemlidir. Bu sebeple vitamin takviyelerinin gerekliliğini vurgulamak amacı ile serum kan düzeylerini istatistiksel olarak ortaya koymaya çalıştık.

Literatüre bakıldığında, erkek cinsiyetin Covid-19 ile daha yakından ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Ayrıca, şimdiye kadar elde edilen kanıtlar, erkeklerin kadınlara kıyasla Covid-19'dan daha yüksek şiddete ve ölüm oranına sahip olduğunu göstermektedir. Zhou ve ark. (2020), 191 Covid-19 vakasını geriye dönük olarak değerlendirerek cinsiyet dağılımlarını analiz etmişler ve erkek cinsiyetinin tüm gruplarda daha sık raporlandığını ayrıca ölen grupta erkek yüzdesinin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. (Tüm hasta grubunda %62 (n=119/191), yaşayan grupta %59 (n=81/137), ölen grupta %70 (n=38/54)). Benzer şekilde İtalya'da Grasselli ve ark. (2020), yaptıkları bir çalışmada YBÜ'nde takip edilen 1591 hastada erkek cinsiyet %82 ile daha sık bildirilmiş ve yaş aralığına göre alt grup analiz sonuçları erkek cinsiyet lehine anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Liu ve ark. (2020)'larının Covid-19 ön tanısı olan 4880 vakadan oluşan çalışmalarında, örneklem popülasyonunun tümü cinsiyete göre analiz edildiğinde, 2629 kadın ve 2251 erkek vakadan oluştuğu görülmüş ve erkek cinsiyette RT-PCR pozitifite sonuçlarının oranının kadın cinsiyette olduğundan daha yüksek bulunduğunu rapor etmişlerdir. (%40,43'e %36,71, p<0,01). Aynı çalışmada yaş gruplarına göre RT-PCR pozitifliği oranları incelendiğinde, yaş arttıkça pozitiflik oranlarının artış gösterdiği sonucuna varılmıştır (yaş 18-30, %24,9; yaş >70, %61,81). Bunun yanında erkek cinsiyet ve ileri yaşta olmanın Covid-19 sensitivitesini artırdığı tespit edilmiştir (p<0,05).

Çalışmamızda tüm hastaların cinsiyet dağılımlarını inceledik ve sonuçlar literatürle uyumlu idi. Araştırmamıza 30 Covid tanısı almış hasta ile bunlara kıyasla 30 kontrol hastası dahil ettik ve Covid grubuna baktığımızda %60(18)'i erkeklerden, %40(12)'i kadınlardan oluşmaktadır.

Çin'deki bir çalışmada 1099 Covid-19 kişinin vaka verileri değerlendirilmiştir. Guan ve ark. (2020), yaptıkları çalışma sonucunda hastaların ortalama yaşının 47 yıl olduğu bulunmuştur. Jin ve ark. (2020), yaptıkları çalışmada ortalama yaş 62 yıl olarak tespit edilmiştir. Wang ve ark. (2020), yaptığı ve toplam 43 farklı çalışmanın sonucunu derleyen meta analiz çalışmasında Covid-19 tanısı alan hastaların ortalama yaşı 41 yıl olarak saptanmıştır. Rechman ve ark. (2020), ABD'de Covid-19 tanısı alan 8770 hastanın verilerini derlemişlerdir. Hastaların ortalama yaşı 60 yıl olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda Covid grubunun yaş ortalaması 44, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 34 olarak hesaplanmıştır. Yaş açısından kadın ve erkek cinsiyet arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,056$).

Literatür tarandığında Wang ve ark. (2020)'nin meta analizi dikkate alındığında önceden yapılmış çalışmalarının birçoğunun yaş ortalamasının 41 yıl olduğunu bizlere göstermektedir. Bu şekilde değerlendirildiğinde bizim çalışmamızda saptanan yaş ortalaması önceden yapılmış çalışmalara oranla yüksek olarak tespit edildi. Bu durum, hastanemizin üçüncü basamak bir hastane olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Özellikle dış merkezlerden durumu nispeten kötü olan hastaların hastanemize yönlendirilmesi nedeniyle yaş ortalaması yükselmiştir. Çünkü Covid-19 çoğunlukla 65 yaş üstü bireylerin, gençlere göre nispeten ağır geçirdikleri bir hastalıktır.

Ferritin değerleri için yapılan ROC analizi sonucunda cut off değeri >185.50 ng/mL duyarlılık 1.00, özgüllük 1.00 olarak belirlenmiştir Dolayısıyla Covid-19 tanısı alan ve ferritin düzeyi $>185,50$ ng/mL olan hastaların hastanede tedavi görmesi sonucuna varılabilir. (AUC=1.00). Ferritin düzeyleri ile gruplar arasındaki ilişki istatistiksel olarak ($p:0,001$) anlamlı bulunmuştur. Akut faz reaktanı olarak görev yapan ferritinin, Covid-19 hastalarında değişen çeşitli konsantrasyonlarda yükseldiği görülmüş ve mortalite ile ilişkisi araştırılmıştır. Yüksek ferritin seviyeleri kötü prognozun bir göstergesi olabileceği hatta yoğun bakımda ve ölen gruplarda daha da yüksek düzeylerde seyrettiği gözlenmiştir (Huang ve ark.2020).

New York City bölgesinde Covid-19 için hastaneye yatırılan 5700 hastanın raporunda, ferritin düzeyleri patolojik olarak yüksekti ve bu da Çin'in önceki çalışmalarına uygun bir bulguydu (Richardson ve ark. 2020; Chen ve ark. 2020). Dolaşımdaki artan ferritin düzeylerinin sadece akut faz cevabını yansıtmakla kalmayıp aynı zamanda bir sitokin fırtınasının gelişmesine katkıda bulunarak inflamasyonda kritik bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Kernan ve Carcillo 2017). Shoenfeld (2020)'e göre, Covid-19'un kritik vakalarının klinik tablosu, genellikle yüksek seviyelerde ferritin ve sitokin fırtınası ile ilişkili makrofaj aktivasyon sendromunu düşündürmektedir. Taneri ve ark. (2020), yaptığı meta-analizde dört çalışmadan ve 154 kişiden elde edilen verilerde şiddetli Covid-19 tanılı bireylerde serum ferritini, hafif vakalara kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada başka dört gözlemsel çalışma ve 561 hastanın verilerinde ölenlerin hayatta kalanlara kıyasla serum ferritin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Tural ve ark. (2021), 311 Covid-19 hastasının hayatta kalan ve kalmayan grupları arasındaki serum ferritin düzeylerini karşılaştırılmış ve serum ferritin düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişkinin anlamlı ($p < 0,01$) olduğunu bildirmişlerdir. Ferritin için eşik değeri 304,30 ng/mL (duyarlılık %71,4 ve özgüllük %70,6) saptanmıştır. Hastanede yatan hastalarda serum ferritin düzeylerinin hızlı progresyonun bir belirteci olabileceği vurgulanmıştır. Cheng L. ve ark. (2020), 10,614 Covid-19 hastasının dahil edildiği bir meta-analizde ölen grubun hayatta kalanlara kıyasla daha yüksek ferritin seviyelerine sahip olduğunu ve ferritin seviyeleri ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki ($p < 0,001$) gösterilmişlerdir İspanya'da Laguna-Goya R. ve ark. (2020)'nın yaptıkları bir başka çalışmada ise serum ferritin düzeyi ile ölüm arasındaki ilişkiyi anlamlı ($p: 0,0002$) saptamışlar ve eşik değer 1799 ng/ml (duyarlılık %70, özgüllük %75) olarak bulmuşlardır. Li X. ve ark. (2020), yapmış oldukları 548 Covid-19 hastasında başvuru sırasında laboratuvar parametrelerini incelemişler ve hayatını kaybedenlerin serum ferritin düzeylerinin hayatta kalanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Dahan S. ve ark. (2020), İsrail'de Covid-19 nedeni ile hastanede yatan 39 hastayla yapılan çalışmada ferritin seviyeleri şiddetli hastalarda (2817,6 ng / ml), şiddetli olmayan hastalara (708,6 ng / ml) göre anlamlı derecede daha yüksek bulmuşlardır. Yağcı ve ark. (2021), 59 Covid-19 tanılı hasta grubunda serum ferritin değerlerini hastalık şiddetiyle pozitif korele bulmuşlardır. Velavan ve ark. (2020), yürüttüğü, hafif hastalıktan şiddetli hastalığa ilerlemeyi göstermede yararlı olabilecek laboratuvar

belirteçler çalışmasında ferritinin kötü prognostik belirteç olarak kullanılabilceği görülmüştür.

Yapılan geniş çaplı bir çalışmada 10614 Covid-19 ile doğrulanmış hastayı içeren toplam 52 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde farklı hasta grupları arasındaki karşılaştırmada etki ölçüsü olarak Ağırlıklı ortalama fark (WMD) kullanılmış; ferritin düzeyinin şiddetli hastalarda, şiddetli olmayan hastalardaki düzeyle karşılaştırıldığında önemli ölçüde arttığı [WMD 397.77 (%95 CI 306.51-489.02), $P<0.001$]; ve ölen hastalarda önemli ölçüde daha yüksek olduğu gözlenmiştir. [WMD 677.17 (%95 CI 391.01-963.33), $P<0.001$]. Ferritin seviyesinin, Yoğun Bakım Ünitesi transferi ve mekanik ventilasyon dahil olmak üzere yoğun destekleyici bakım ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Yine aynı çalışmada diyabet, trombotik komplikasyon ve kanser dahil olmak üzere bir veya daha fazla komorbiditesi olan hastaların, olmayanlara göre önemli ölçüde daha yüksek ferritin seviyelerine sahip olduğu ($P<0.01$) ve şiddetli akut karaciğer hasarının da yüksek düzeyde ferritin ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sonuçlar; klinik uygulamada hem hastalık ilerlemesi ve prognozunun biyobelirteci; hem de terapötik müdahale için bir hedef olarak ferritin kullanılabileceği gerçeği ile tutarlılık göstermektedir (Karakaya ve Bozdağ 2021). Yapılan bir başka çalışmada ise ferritinin kötü prognostik belirteç olarak kullanılabilceği gösterilmiştir (Velavan ve ark. 2020) ve bu durum bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. Bunun sonucunda ferritin Covid-19 açısından değerlendirmede oldukça önemli bir parametre olarak değerlendirilebilir düşüncesi oluşturmaktadır.

Çalışmamızda yaptığımız Folik asit konsantrasyonunun ROC analizi sonucunda cut off değeri <6.95 ng/mL duyarlılık 0.60, özgüllük 0.70 olarak belirlenmiştir. Bu nedenle, folik asit seviyeleri 6.95 ng/mL'nin altında olan Covid-19 teşhisi konan hastaların hastaneye başvurmaları gerektiği sonucuna varılmıştır (AUC=0.64). Literatürleri araştırdığımızda Covid-19 hastalarında folik asit seviyesini ve klinik progresyon ile ilişkisini inceleyen kısıtlı araştırmalar bulduk. Meisel ve ark. (2021), Sheba Tıp merkezinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada Covid tanısı almış 1020 hastanın 333'ünde folik asit değerlerini ölçmüşler ve bunların 38(%11.4)'inde folik asit düşüklüğünü saptamışlardır. Doğan ve ark. (2022), gözlemsel vaka kontrol çalışmasında 70 Covid pozitif tanılı, 70 de kontrol grubu olmak üzere 140 hasta incelemiş ve vakaların %40'ında folik asit düzeylerini düşük bulmuşlardır. Itelman ve

ark. (2020), İsrail’de 162 hastada yaptıkları bir araştırmada hastalığın şiddetine göre hafif, orta ve ağır şiddetli vakalardaki folat değerlerine baktıklarında ağır şiddetli vakaların düzeylerinin diğerlerine göre daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Al-alwan ve ark. (2021), Bağdatta Al-Kindy hastanesinde 88 hastada yaptıkları çalışmada serum folik asit düzeylerinin şiddetli grupta şiddetli olmayan gruba göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır.

Vitamin B12 düzeyleri için yaptığımız ROC analizi sonucunda cut off değeri <369.00 pg/mL duyarlılık 0.73, özgüllük 0.60 olarak belirlenmiştir. Buna göre Covid-19 tanısı konan ve B12 vitamini seviyesi 369.00 pg/mL’nin altında olan hastaların hastanede tedavi görmesi gerektiği sonucuna varılabilir (AUC=0.70).

Literatürleri incelediğimiz kadarıyla Covid-19 hastalarında vitamin B12 seviyesini ve klinik progresyon ile ilişkisini değerlendiren çok fazla çalışmaya rastlamadık. Shakeri ve ark. (2022), hastanede yatan 293 Covid-19 hastalarının serum vitamin B12 düzeylerini 465.4 ± 35.70 pg/mL olarak bulmuştur. Doğan ve ark.(2022), gözlemsel vaka kontrol çalışmasında 140 hasta taradı(70 Covid-19, 70 kontrol) ve vakaların %63’ünde düşük B12 vitamini seviyeleri görmüşlerdir. Aslaner ve ark. (2022), 408 katılımcı ile gerçekleştirdikleri retrospektif çalışmada vitamin B12 düzeyi ortancasını 179.50 ng/L olarak bulmuşlar ve 248 (%60.78)’inde vitamin B12 düşüklüğü ölçmüşlerdir. Dos santos (2020), Brezilya’da yayınladığı bir derlemede B12 tedavisinin Covid-19’un ciddi zararlarını azaltabileceğini vurgulamıştır.

D vitamini değerleri için yapılan ROC analizi sonucunda cut off değeri <19.70 mg/mL duyarlılık 0.63, özgüllük 1.00 olarak belirlenmiştir. Buna göre <19.70 mg/mL D vitamini değerlerine sahip Covid-19 tanılı hastaların hastanede tedavi alması sonucuna varılmaktadır (AUC=0.86).

D vitamininin Covid-19’a karşı potansiyel yararına dair umut verici kanıtlar göz önüne alındığında, çeşitli form ve dozlarda D vitamini takviyesinin etkilerini incelemek için çalışmalar devam etmektedir. 25 randomize kontrollü çalışmayı değerlendiren bir meta-analiz, D vitamini takviyesinin akut solunum yolu enfeksiyonu riskini azaltabileceğini belirtmektedir (Martineau ve ark. 2017). Ling ve ark. (2020), çok merkezli bir gözlemsel çalışmada, yüksek doz kolekalsiferol tedavisinin, bazal D vitamini düzeylerinden bağımsız olarak Covid-19 hastalarında mortaliteyi azalttığını bulmuşlardır. Benzer şekilde, çift kör, randomize, kontrollü bir pilot çalışma, Covid-

19 nedeniyle hastaneye yatırılması gereken hastalara D vitamini verilmesinin hastalık şiddetini ve yoğun bakım ihtiyacını azalttığını göstermiştir (Castillo ve ark. 2020). Cangiano ve ark. (2020), İtalya'da bir huzurevinin 157 sakini (60-100 yaş arası) arasında Sars-CoV-2 yayıldıktan sonra iki aylık ölüm oranını incelemişler ve ölüm oranının D vitamini takviyesi ile ters orantılı olduğunu bildirmişlerdir. Galanakis ve ark. (2020), D vitamini düzeylerinin Covid-19 bulaşması ve ciddiyeti ile bağlantılı olabileceğini öne sürmektedir. D vitamini yeterliliğinin virüsün kolay dayanaklarını engellediği ve böylece bulaşmanın yayılmasını yavaşlattığı düşünülebilir. Griffin ve ark.(2021), D vitamini eksikliğini Covid-19 riski ile ilişkilendiren artan kanıtlar olduğunu bildirmektedir. Ferder ve ark. (2020), D vitamini, Covid-19 ile ilgili inflamatuvar yanıtın patofizyolojisinde belirleyici bir role sahip olan renin-anjiyotensin sisteminin eylemlerini baskıladığını bildirip, D vitamini takviyesinin Covid-19 riski taşıyan veya Covid-19 ile enfekte olan gruplarda değerli bir koruyucu/terapötik önlem olabileceğine dair kanıtları sunmuştur. Žmitek ve ark. (2021), Slovenya'da Covid-19 pandemisi öncesi (n: 602) ve sırasında (n: 606) D vitamini takviyesi uygulamalarını araştırmak amacıyla bir çalışma planlamışlardı. Çalışma sonuçları, popülasyonda D vitamini takviyesinde önemli bir artış olduğunu göstermişlerdir. Endonezya'da 780 Covid-19 vakasının retrospektif bir kohort çalışması, D vitamini seviyeleri normalin altında olan yaşlı ve erkek vakaların daha yüksek mortaliteye sahip olduklarını bildirmiştir. (Raharusun ve ark. 2020). Alipio (2020), Güney Asya ülkelerindeki üç hastanenin veri tabanlarını kullanarak geriye dönük bir analizde Covid-19 teşhisi konan 212 vakada D vitamini düzeylerini ölçmüştür. Vakaların D vitamini durumunu serum 25 (OH) D seviyelerine göre (1) normal - 25 (OH) D > 30 ng / ml, (2) yetersiz - 21-29 ng / ml 25 (OH) D ve (3) eksik - 25 (OH) D < 20 ng / ml olarak sınıflandırmıştır. Elde ettiği verilerin sonucunda Covid-19 tanısı konan toplam 55 (%25,9) kişi normal D vitamini seviyelerine sahipti ve bunların çoğuna (%85,5) hafif Covid-19 teşhisi konmuştur. Toplam 80 (%37.7) hastada D vitamini yetersizliği bulunmuştur, bunların çoğunda (%43.8) Covid-19 tanımlanan semptomlara göre normaldi. Çoğu ağır Covid-19 hastası olan D vitamini eksikliği olarak tanımlanan 77 (%36,3) vaka bulunmuştur. D vitamini takviyesi, serum (OH) D seviyesi arttığında hafif bir sonuca sahip olma oranının artmasına bağlı olarak Covid-19 ile enfekte olan hastaların klinik semptomları iyileştirebilir sonucuna varmaktadır.

Karahan ve Katkat (2021), 149 Covid hastası analizinde hastanede yatan Covid-19 hastaları arasında D vitamini yetersizliği ve eksikliğinin oldukça yaygın olduğunu ortaya koymuşlar ve 25(OH) D vitamini seviyesinin Covid-19'un şiddeti ile ters orantılı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Durmaz (2022), yakın zamanda Kütahya'da yaptığı çalışmada Covid tanısı almış 91 hasta ile pcr testi negatif olan 91 kontrol hastasının vitamin D düzeylerini kıyaslamış ve Covid-19 pozitif olan hastaların %69.2'sinde D vitamini eksikliği (<20 ng/mL), %23.1'unda (20-30 ng/ml) D vitamini yetersizliği, %7.7'inde ise (30-149 ng/mL) optimal düzeyde olduğu gözlemlendi. Ayrıca D vitamini ortalaması da 17.61 ng/mL idi. Bizim çalışmamızın D vitamini ortalaması ise 16.06 ng/mL olarak bulunmuştur. Radujkoviç ve ark. (2020), 92 ayaktan ve 93 yatan hasta olmak üzere toplam 185 Covid-19 hastası üzerinde bir çalışma yapmıştır. Çalışmalarında, yatan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir düşük D vitamini seviyesi buldular. Ölümün ve oksijen desteği ihtiyacının özellikle D vitamini düşük hastalarda olduğunu bulmuşlardır. Kerget ve ark. (2020), Atatürk Üniversitesinde yaptıkları 108 kişilik çalışmalarında sağlıklı kontrol grubu ile Covid tanılı hastaneye yatırılan hastalar arasında yapılan istatistiksel analizde, Covid-19 ile enfekte hastalarda D vitamini düzeylerinin daha düşük olduğu gözlemlendi (p=0,004). Düğeroğlu (2021), Ordu Üniversitesinde 732 hastayı dahil ettiği çalışmasında Covid-19 pozitif hastaların %50,8'inde D vitamini eksikliği(<20 ng/mL), %29'unda D vitamini yetersizliği (21-30 ng/mL)ve %20,2'sinde normal (>30 ng/mL) D vitamini düzeyi tespit etmiştir. Bizim çalışmamızda ise Covid grubu hastalarımızın D vitamini serum düzeylerinin %63.3'ünün D vitamini eksikliğine sahip olduğu görülmüştür. Türkiye'de D vitamini düzeylerinin düşük olmasının nedenleri arasında yetersiz beslenme, yaşam tarzı değişiklikleri ve çevresel faktörlerin rol oynadığı söylenebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Covid 19 pandemisi başladığı günden bu zamana kadar insanların virüse karşı bağışıklık sistemlerini güçlendirmeleri önemli bir konu olarak ele alınmıştır. Bireylerin bağışıklık durumunu ve hastalığa karşı vücudun tepkisini etkileyen başlıca faktörlerden biri vitamin takviyesidir.

İnsanların henüz tedavisi bulunamamış bu virüse karşı daha sağlıklı beslenme alışkanlıkları edinme çabası içerisinde girip gıda takviyeleri ile vitamin tüketimlerini arttırdığı gözlenmiştir.

Sonuç olarak serum folik asit, vitamin B12 ve D vitamini düzeyleri Covid-19 pozitif hastalarda düşük olduğu tespit edildi. Covid-19 salgınının yönetiminde bireysel metabolik duruma göre uygulanacak hem beslenme hem de vitamin takviyelerinin erken adaptif immün yanıtlar ile daha iyi klinik sonuçlar sağlayabileceği aşıkardır. Optimum düzeyde aktif immün sistemin tedavide ve muhtemelen Covid-19 salgınının önlenmesinde önemli rol oynayabileceği vurgulanmalıdır. Daha işlevsel ve aktif immün sistem için sağlıklı yeterli ve dengeli beslenmenin yani sıra vitamin takviyeleri bireylerin mortalitesini azaltırken yaşam kalitesini arttırmaya yönelik katkı sunacağı en temel çıkarımımızdır.

Güçlü bir bağışıklık sisteminin Covid-19 enfeksiyonunu önlemeye veya tedavi etmeye yardımcı olabileceği ve genel olarak vitaminlerin kullanımının bir etkisi olabileceği söylenebilir. Ancak, Covid-19'un hastaların önlenmesi ve tedavisinde vitamin takviyesinin etkinliği hakkında güçlü veriler henüz yeterli değildir.

7. KAYNAKLAR

- Acar TN, Koçak T. Koronavirüsle (Covid-19) mücadelede beslenmenin bağışıklık sisteminin desteklenmesinde rolü. *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2020; Özel Sayı, 18–45. doi:10.17343
- Al-Alwan NM, Al-Sharifi ZAR, Abdulsalam AH. Assessment of serum ferritin, folate, vitamin b12, c-reactive protein, d-dimer and homocysteine in patients with severe and critical covid-19 infection. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*.2021;15(4).
- Alam I, Almajwal AM, Alam W, Alam I, Ullah N, et al. The immune-nutrition interplay in aging - facts and controversies. *Nutrition and Healthy Aging*. 2019 1 Jan; 5(2), 73-95. doi:10.3233/NHA-170034
- Alipio M. Vitamin D supplementation could possibly improve clinical outcomes of patients infected with coronavirus-2019 (Covid-19). Available at SSRN.2020; 2-8.
- Alizadehsani R, Alizadeh Sani Z, Behjati M, Roshanzamir Z, Hussain S, et al. Risk factors prediction, clinical outcomes, and mortality in Covid-19 patients. *Journal of Medical Virology*. 2021;93(4), 2307–2320; doi:10.1002/jmv.26699
- Arachchillage DRJ, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*.2020 1 May; 18(5), 1233. doi:10.1111/jth.14820
- Aslaner H, İnanç N, Gökçek MB, Aykemat Y, Aslaner HA. ve ark. The effect of vitamin b12 levels on prognosis in covid-19 patients. *Journal of Contemporary Medicine*.2022;12(2), 359-363.
- Azap A. Covid-19 aşılı: Tünelin Ucundaki Işık. aktd. 2020; 29(Özel Sayı): 94-100.
- Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus disease 2019 (Covid-19) CT findings: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Radiology*. 2020; 17(6), 701–709. doi:10.1016/j.jacr.2020.03.006
- Beig Parikhani A, Bazaz M, Bamehr H, Fereshteh S, Amiri S. et al. The inclusive review on SARS-CoV-2 biology, epidemiology, diagnosis, and potential management options. *Current Microbiology*. 2021 1 Apr; 78(4), 1099-1114. doi:10.1007/s00284-021-02396-x
- Benvenuto D, Giovanetti M, Ciccozzi A, Spoto S, Angeletti S, et al. The 2019-new coronavirus epidemic: Evidence for virus evolution. *Journal of Medical Virology*.2020; 92(4), 455–459. doi:10.1002/jmv.25688
- Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, Lazaretti-Castro M, Formenti AM, et al. Mechanisms in endocrinology: Vitamin D and Covid-19. *European Journal of Endocrinology*.2020; 183(5), R133–R147. doi:10.1530/EJE-20-0665
- Bilim Kurulu TCSBBD. Erişkin Hasta Tedavisi. 2021;19:10,13.
- Budak F, Korkmaz Ş. Covid-19 Pandemi sürecine yönelik genel bir değerlendirme: Türkiye Örneği. *Sosyal Araştırmalar ve Yönetim Dergisi*.2020; (1), 62–79.
- Bulut C, Kato Y. Epidemiology of Covid-19. *Turkish Journal Of Medical Sciences*.2020; 50(SI-1), 563–570. doi:10.3906/sag-2004-172
- Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, et al. Obesity and Covid-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care*.2020; 43(7), 1392–1398. doi:10.2337/dc20-0576
- Cangiano B, Fatti LM, Danesi L, Gazzano G, Croci M, et al. Mortality in an Italian nursing home during Covid-19 pandemic: correlation with gender, age, ADL, vitamin D supplementation, and limitations of the diagnostic tests. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(24):24522.
- Carlos WG, Dela Cruz CS, Cao B, Pasnick S, Jamil S. Covid-19 disease due to SARS-CoV-2 (novel coronavirus). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.2020; 201(4), P7-P8.
- Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation and treatment coronavirus (Covid-19). *StatPearls Publishing*. 2022 30 Jun; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150360>.
- Castillo ME, Costa LME, Barrios JMV, Díaz JFA, Miranda JL, et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for Covid-19: A pilot randomized clinical study. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*.2020; 203, 105751.

- Cetron M, Maloney S, Koppaka R, Simone P. Isolation and quarantine: containment strategies for SARS 2003.2004; Learning from SARS: preparing for the next disease outbreak, 71-83.
- Ceylan B. Covid-19 pandemisi döneminde st segment yükselmesiz akut koroner sendrom ile başvuran hastaların demografik ve klinik özelliklerinin pandemi dışı dönemdeki aynı hasta grubu ile karşılaştırılması. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Ve Damar Cerrahisi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi Kardiyoloji Kliniği,Uzmanlık Tezi,İstanbul,2021(Tez Danışmanı: Doç. Dr. Tolga Onuk).
- Chang D, Lin M, Wei L, Xie L, Zhu G, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of novel coronavirus infections involving 13 patients Outside Wuhan, China. *JAMA - Journal of the American Medical Association*.2020 17 Mar; 323(11), 1092-1093.doi:10.1001/jama.2020.1623
- Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D and its potential benefit for the Covid-19 pandemic. *Endocrine Practice*. 2021 1 May; 27(5), 484-493. doi:10.1016/j.eprac.2021.03.006
- Chen T, Wu DI, Chen H, Yan W, Yang D, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *bmj*.2020;368.
- Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (Covid-19): A systematic review and meta-analysis. Vol. 34, *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2020; p. 1–18.
- Cienciulli A, Salvatore R, Porro C, Trotta T, Panaro MA. Folic acid is able to polarize the inflammatory response in Ips activated microglia by regulating multiple signaling pathways. *Mediators of Inflammation*. 2016; doi:10.1155/2016/5240127
- Clark A, Jit M, Warren-Gash C, Guthrie B, Wang HHX,et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe Covid-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *The Lancet Global Health*.2020; 8(8), e1003–e1017. doi:10.1016/S2214-109X(20)30264-3
- Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in Covid-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine and Growth Factor Reviews*.2020 1 Jun; 53, 25-32. doi:10.1016/j.cytogfr.2020.05.003
- Coronavirus disease 2019 (Covid-19) - Epidemiology | BMJ Best Practice. (n.d.). Retrieved December 6, 2021, from <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201/epidemiology>
- Cruse JM, Lewis RE. Atlas of immunology. Springer Science & Business Media.2013
- Cullis JO, Fitzsimon, EJ, Griffiths WJ, Tsochatzis E, Thomas DW. Investigation and management of a raised serum ferritin. *British journal of haematology*,2018; 181(3), 331-340.
- D'Arienzo M, Coniglio A. Assessment of the SARS-CoV-2 basic reproduction number, R0, based on the early phase of Covid-19 outbreak in Italy. *Biosafety and Health*.2020; 2(2), 57–59. doi:10.1016/j.bsheal.2020.03.004
- D'avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolò A, et al. 25-hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*.2020; 12(5). doi:10.3390/nu12051359
- Dahan S, Segal G, Katz I, Hellou T, Tietel M, et al. Ferritin as a Marker of Severity in Covid-19 Patients: A Fatal Correlation. *Isr Med Assoc J*. 2020;22(8)(8):494–500.
- Del Rio C, Malani PN. 2019 Novel coronavirus - important information for clinicians. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020 17 Mar; 323(14), 1406-1407. doi:10.1001/jama.2020.1490
- DeLuca HF. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *BoneKEy* 2014;Reports, 3. doi:10.1038/bonekey.2013.213
- Doğan A, Anaç İ, Gezer Y, Timur B. Folate, B12 and iron levels in Covid-19 patients: Observational case-control study. *Health Academy Kastamonu (HAK)*, 7(Covid-19 Additional Issue).2022;p. 91-99.
- Dong Y, Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, et al. Epidemiology of Covid-19 among children in China. *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics. 2020 1 Jun; 145(6), e20200702. doi:10.1542/peds.2020-0702

- Dos Santos LMJ. Can vitamin B12 be an adjuvant to Covid-19 treatment?. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*.2020; 11(3), 001-005.
- Duffy S. Why are RNA virus mutation rates so damn high?.*PLOS Biology*.2018; 16(8), e3000003. doi:10.1371/journal.pbio.3000003
- Durmaz A. The relationship between Covid-19 infection and vitamin D levels. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*.2022;11(1), 103-108.
- Düğeröglü H. Evaluation of 25-hydroxy vitamin D levels in Covid-19 positive patients. *Journal of Health Sciences and Medicine*.2021; 4(6), 931-935.
- Erkurt MA, Aydogdu I, Dikilitaş M, Kuku I, Kaya E, ve ark. Effects of cyanocobalamin on immunity in patients with pernicious anemia. *Medical Principles and Practice*.2008; 17(2), 131–135. doi:10.1159/000112967
- Erol AT, Aşar S, Sabaz MS, Ören BB. ve Çukurova, Z. Risk factors for 28-day mortality among Covid-19 patients in an intensive care unit of a tertiary care center in Istanbul. *Medical Journal of Bakırköy*.2021; 17(1), 100–107. doi:10.5222/BMJ.2021.77200
- Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. *Coronaviruses: Methods and Protocols*.2015;(C. 1282, ss. 1–23).doi:10.1007/978-1-4939-2438-7-1
- Ferder L, Martín Giménez VM, Inserra F, Tajer C, Antonietti L, et al. Vitamin D supplementation as a rational pharmacological approach in the Covid-19 pandemic. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*.2020;319(6), L941-L948.
- Forse, RA. Diet nutrition and immunity.2018
- Galanakis CM, Aldawoud TM, Rizou M, Rowan NJ, Ibrahim SA. Food ingredients and active compounds against the coronavirus disease (Covid-19) pandemic: A comprehensive review. *Foods*.2020; 9(11), 1701.
- Ganier C, Du-Harpur X, Harun N, Wan B, Arthurs C, et al. CD147 (BSG) but not ACE2 expression is detectable in vascular endothelial cells within single cell RNA sequencing datasets derived from multiple tissues in healthy individuals. *BioRxiv*.2020; 2020;05.29.123513. doi:10.1101/2020.05.29.123513
- Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: Covid-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *Journal of Clinical Virology*.2020; 127, 104362. doi:10.1016/j.jcv.2020.104362
- Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A review of micronutrients and the immune system–working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients*.2020; 12(1). doi:10.3390/nu12010236
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *Jama*. 2020;323(16):1574-81.
- Griffin G, Hewison M, Hopkin J, Kenny RA, Quinton R, et al. Preventing vitamin D deficiency during the Covid-19 pandemic: UK definitions of vitamin D sufficiency and recommended supplement dose are set too low. *Clinical Medicine*.2021;21(1), e48.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*.2020;382(18), 1708-1720.
- Guenther T, Czech-Sioli M, Indenbirken D, Robitailles A, Tenhaken P, et al. Investigation of a superspreading event preceding the largest meat processing plant-related SARS-Coronavirus 2 outbreak in Germany. *SSRN Electronic Journal*.2020; doi:10.2139/ssrn.3654517
- Güngör E, Yalçın N, Özbek S. İmmun sistemi destekleyen bazı mikronutrientler : Covid-19 ‘ a yönelik bir derleme. *Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*.2020; 1, 0–2.
- Hamid S, Mir MY, Rohela GK. Novel coronavirus disease (Covid-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics). *New microbes and new infections*.2020; 35, 100679.
- Hansdottir S, Monick MM, Hinde SL, Lovan N, Look DC, et al. Respiratory epithelial cells convert inactive Vitamin D to its active form: Potential effects on host defense. *The Journal of Immunology*.2008; 181(10), 7090–7099. doi:10.4049/jimmunol.181.10.7090

- Hassan SA, Sheikh FN, Jamal S, Ezeh JK, Akhtar A. Coronavirus (Covid-19): A review of clinical features, diagnosis, and treatment. *Cureus*.2020; 12(3). doi:10.7759/cureus.7355
- Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Therapeutic advances in respiratory disease*.2020;14, 1753466620937175.
- Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.1995;151(2 I), 293–301. doi:10.1164/ajrccm.151.2.7842182
- Huff HV, Singh A. Asymptomatic transmission during the coronavirus disease 2019 pandemic and implications for public health strategies. *Clinical Infectious Diseases*2020; 71(10), 2752–2756. doi:10.1093/cid/ciaa654
- Im JH, Je Y S, Baek J, Chung MH, Kwon HY, et al. Nutritional status of patients with Covid-19. *International Journal of Infectious Diseases*.2020; 100, 390–393. doi:10.1016/j.ijid.2020.08.018
- Itelman E, Wasserstrum Y, Segev A, Avaky C, Negru L, et al. Clinical characterization of 162 Covid-19 patients in Israel: Preliminary report from a large tertiary center. *Isr Med Assoc J*.2020; 271–274.
- Jeffery LE, Burke F, Mura M, Zheng Y, Qureshi OS, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D 3 and IL-2 combine to inhibit t cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3 . *The Journal of Immunology*.2009; 183(9), 5458–5467. doi:10.4049/jimmunol.0803217
- Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, et al. Gender differences in patients with Covid-19: focus on severity and mortality. *Frontiers in public health*.2020;8(152).
- Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of Covid-19. *Viruses*.2020; 12(4), 372. doi:10.3390/v12040372
- Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketani LH. Essentials for radiologists on Covid-19: An update-radiology scientific expert panel. *Radiology*.2020 1 Aug; doi:10.1148/radiol.2020200527
- Karahan S, Katkat F. Impact of serum 25 (OH) vitamin D level on mortality in patients with Covid-19 in Turkey. *The journal of nutrition, health & aging*.2021;25(2), 189-196.
- Karakaya B, Civriz Bozdağ S. Covid-19 sürecinde biyobelirteç olarak ferritin; Covid-19 sürecinde biyobelirteçlerin klinik pratikte kullanımı. *Türkiye Klinikleri*; 2021;p.39-41.
- Kass DA, Duggal P, Cingolani O. Obesity could shift severe Covid-19 disease to younger ages. *The Lancet*. 2020 16 May; 22(9), e19634. doi:10.1016/S0140-6736(20)31024-2
- Kerget B, Kerget F, Kızıltunç A, Koçak A, Araz Ö, ve ark. Evaluation of the relationship of serum vitamin D levels in Covid-19 patients with clinical course and prognosis. *Tuberkuloz Ve Torak-Tuberculosis And Thorax*.2020;68(3).
- Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *International Immunology*.2017; 29(9), 401–409. doi:10.1093/intimm/dxx031
- Kremer S, Lersy F, Anheim M, Merdji H, Schenck M, et al. Neurologic and neuroimaging findings in patients with Covid-19: A retrospective multicenter study. *Neurology*.2020; 95(13), e1868–e1882. doi:10.1212/WNL.0000000000010112
- Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature Medicine*.2005; 11(8), 875–879. doi:10.1038/nm1267
- Kussmann M. Mass spectrometry and nutrition research conclusion. *Mass Spectrometry and Nutrition Research*.2010; (9), 268.
- Laguna-Goya R, Utrero-Rico A, Talayero P, Lasa-Lazaro M, Ramirez-Fernandez A, et al. IL-6-based mortality risk model for hospitalized patients with Covid19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):799–807.
- Lau FH, Majumder R, Torabi R, Saeg F, Frank Lau RH, et al. Vitamin D insufficiency is prevalent in severe Covid-19. *MedRxiv*.2020; (504), 20075838. doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.24.20075838

- Lersy F, Benotmane I, Helms J, Collange O, Schenck M, et al. Cerebrospinal fluid features in patients with coronavirus disease 2019 and neurological manifestations: Correlation with brain magnetic resonance imaging findings in 58 patients. *Journal of Infectious Diseases*.2021; 223(4), 600–609. doi:10.1093/infdis/jiaa745
- Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult Covid-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):110-118.
- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel Coronavirus–infected pneumonia. *New England Journal of Medicine*.2020; 382(13), 1199–1207. doi:10.1056/nejmoa2001316
- Liew SC. Folic acid and diseases - Supplement it or not? *Revista da Associacao Medica Brasileira*.2016 1 Jan; 62, 90-100 doi:10.1590/1806-9282.62.01.90
- Ling SF, Broad E, Murphy R, Pappachan JM, Pardesi-Newton S, et al. High-dose cholecalciferol booster therapy is associated with a reduced risk of mortality in patients with Covid-19: A cross-sectional multi-centre observational study. *Nutrients*.2020; 12(12), 1–16. doi:10.3390/nu12123799
- Liu R, Han H, Liu F, Lv Z, Wu K, et al. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020. *Clinica Chimica Acta*. 2020;505:172-5.
- Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discovery*.2020 1 Dec; 6(1), 1-4. doi:10.1038/s41421-020-0156-0
- Liu N, Sun J, Wang X, Zhang T, Zhao M, Li H. Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*.2021 1 Mar; 104, 58-64. doi:10.1016/j.ijid.2020.12.077
- Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of Covid-19 is higher compared to SARS coronavirus. *Journal of Travel Medicine*.2020; 27(2). doi:10.1093/jtm/taaa021
- Locasale JW. Serine, glycine and one-carbon units: Cancer metabolism in full circle. *Nature Reviews Cancer*.2013; 13(8), 572-583. doi:10.1038/nrc3557
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*.2020;395(10224), 565–574. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
- Mahmood L. The metabolic processes of folic acid and Vitamin B12 deficiency. *Journal of Health Research and Reviews*.2014;1(1), 5. doi:10.4103/2394-2010.143318
- Mansouri R, Moogooei M, Moogooei M, Razavi N, Mansourabadi AH. The role of vitamin D3 and vitamin B9 (Folic acid) in immune system. *International Journal of Epidemiologic Research*.2016; 3(1), 69-85.
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ (Online)*.2017;356. doi:10.1136/bmj.i6583
- Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Advances in Virus Research*. *Adv Virus Res*.2006; 66, 193-292. doi:10.1016/S0065-3527(06)66005-3
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, et al. Covid-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*.2020 28 Mar; 395(10229), 1033-1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
- Meisel E, Efros O, Bleier J, Beit Halevi T, Segal G, et al. Folate levels in patients hospitalized with coronavirus disease 2019. *Nutrients*.2021;13(3), 812.
- Memikoğlu O, Genç V. Covid-19. (J. M. Ryan, Ed.) Covid-19. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi.2020;(s18) doi:10.4324/9781003142089
- Metin ÖE. 65 yaş üstü Covid-19 vakalarının acil servise ilk başvuru şikâyetlerinin değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Acil Tıp Kliniği, Uzmanlık Tezi, Konya, 2022 (Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nazire Belgin Akıllı).

- Mikkelsen K, Apostolopoulos V. Vitamin B12, folic acid, and the immune system. *Nutrition and Immunity* (ss. 103–114). Cham: Springer International Publishing.2019; doi:10.1007/978-3-030-16073-9_6
- Milne-Price S, Miazgowicz KL, Munster VJ. The emergence of the middle east respiratory syndrome coronavirus. *Pathogens and Disease*.2014; 71(2), 121-136. doi:10.1111/2049-632X.12166
- Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (Covid-19) cases on board the diamond princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance*.2020 12 Mar; 25(10), 2000180.doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180
- Mora JR, Iwata M, Von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: Vitamins A and D take centre stage. *Nature Reviews Immunology*.2008; 8(9), 685-698. doi:10.1038/nri2378
- Narayanan N, Nair DT. Vitamin B12 may inhibit RNA-dependent-RNA polymerase activity of nsp12 from the SARS-CoV-2 virus. *IUBMB Life*.2020; 72(10), 2112–2120. doi:10.1002/iub.2359
- Nikpouraghdam M, Jalali Farahani A, Alishiri GH, Heydari S, Ebrahimnia M, et al. Epidemiological characteristics of coronavirus disease 2019 (Covid-19) patients in IRAN: A single center study. *Journal of Clinical Virology*.2020; 127, 104378. doi:10.1016/j.jcv.2020.104378
- Nile SH, Nile A, Qiu J, Li L, Jia X, et al. Covid-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine and Growth Factor Reviews*.2020 1 Jun; 53, 66-70 doi:10.1016/j.cytogfr.2020.05.002
- Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. Covid-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nature Reviews Cardiology*.2020 1 Sep; 17(9), 543-558. doi:10.1038/s41569-020-0413-9
- Oh MD, Park WB, Park SW, Choe PG, Bang JH, et al. Middle east respiratory syndrome: What we learned from the 2015 outbreak in the republic of Korea. *Korean Journal of Internal Medicine*.2018 1 Mar; 33(2), 233. doi:10.3904/kjim.2018.031
- Oldstone MBA. *Viruses, plagues, and history: Past, present, and future*. Oxford University Press.2020; doi:10.1093/oso/9780190056780.001.0001
- Özbiğiç M. Hastane çalışanlarında Covid-19 hastalığı ile ilgili risk faktörlerinin değerlendirilmesi.Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,Acil Tıp Anabilim Dalı,Uzmanlık Tezi,Ankara,2022(Tez Danışmanı:Doç.Dr.Togay Evrin).
- Özek S. Başkent üniversitesi ankara hastanesi acil tıp kliniğine Covid-19 ön tanısıyla başvuran hastaların klinik, demografik, radyografik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi.Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,Acil Tıp Anabilim Dalı,Uzmanlık Tezi,Ankara,2021(Tez Danışmanı:Dr.Öğr.Üyesi Murat Muratoğlu).
- Öztürk R, Taşova Y, Ayaz A. Covid-19: Pathogenesis, genetic polymorphism, clinical features and laboratory findings. *Turkish Journal of Medical Sciences*.2020; 50(9), 638-657. doi:10.3906/SAG-2005-287
- Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2014; 144, 138-145. doi:10.1016/j.jsbmb.2013.11.003
- Panagiotou G, Tee SA, Ihsan Y, Athar W, Marchitelli G, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalized with Covid-19 are associated with greater disease severity. *Clinical Endocrinology*.2020 1 Oct; doi:10.1111/cen.14276
- Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with Covid-19 pneumonia. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020 1 Jun; 31(6), 1157-1165. doi:10.1681/ASN.2020030276
- Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates Covid-19: systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*.2022; 62(5), 1308-1316.doi:10.1080/10408398.2020.1841090
- Prokop M, Van Everdingen W, Van Rees Vellinga T, Van Ufford HQ, Stöger L, et al. CO-RADS: A categorical CT assessment scheme for patients suspected of having Covid-19-definition and evaluation. *Radiology*.2020;296(2), E97–E104. doi:10.1148/radiol.2020201473

- Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, Dreher S, Boxberger M, et al. Vitamin D deficiency and outcome of Covid-19 patients. *Nutrients*.2020;12(9), 2757.
- Raharusun P, Priambada S, Budiarti C, Agung E, Budi C. Patterns of Covid-19 mortality and vitamin D: an Indonesian study. *SSRN Electron J*.2020;7, 1-12.
- Ramos-Rincon JM, Buonaiuto V, Ricci M, Martín-Carmona J, Paredes-Ruíz D, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality in very old patients hospitalized with Covid-19 in Spain. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*.2021; 76(3), E28–E37. doi:10.1093/gerona/glaa243
- Rechtman E, Curtin P, Navarro E, Nirenberg S, Horton MK. Vital signs assessed in initial clinical encounters predict Covid-19 mortality in an NYC hospital system. *Scientific reports*.2020;10(1), 1-6.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with Covid-19 in the New York City area. *Jama*.2020;323(20), 2052-2059.
- Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with Covid-19. *The Lancet Respiratory Medicine*.2020 1 Jul; 8(7), 738-742. doi:10.1016/S2213-2600(20)30229-0
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Correction to: Clinical predictors of mortality due to Covid-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*.2020 1 Jun; 46(5), 846-848. doi:10.1007/s00134-020-06028-z
- Ruscitti P, Berardicurti O, Di Benedetto P, Cipriani P, Iagnocco A, et al. Severe Covid-19, another piece in the puzzle of the hyperferritinemic syndrome; An Immunomodulatory perspective to alleviate the storm. *Frontiers in Immunology*.2020 28 May; 1130. doi:10.3389/fimmu.2020.01130
- Saeed F, Nadeem M, Ahmed RS, Tahir Nadeem M, Arshad MS, et al. Studying the impact of nutritional immunology underlying the modulation of immune responses by nutritional compounds – a review. *Food and Agricultural Immunology*.2016 3 Mar; 27(2), 205-229. doi:10.1080/09540105.2015.1079600
- Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: Current knowledge. *Virology Journal*.2019 27 May; 16(1), 1-22. doi:10.1186/s12985-019-1182-0
- Shakeri H, Azimian A, Ghasemzadeh-Moghaddam H, Safdari M, Haresabadi M, et al. Evaluation of the relationship between serum levels of zinc, vitamin B12, vitamin D, and clinical outcomes in patients with Covid-19. *Journal of Medical Virology*.2022;94(1), 141-146.
- Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, Ali HI, Platat C, et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against Covid-19?. *Maturitas*.2021 1 Jan; 143, 1-9. doi:10.1016/j.maturitas.2020.08.003
- Shoenfeld Y. Corona (Covid-19) time musings: Our involvement in Covid-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmunity Reviews*.2020 1 Jun; 19(6), 102538. doi:10.1016/j.autrev.2020.102538
- Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a “cytokine Storm” relevant to Covid-19?. *JAMA Internal Medicine*.2020 1 Sep; doi:10.1001/jamainternmed.2020.3313
- Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses*.2019 1 Jun; 11(1), 59. doi:10.3390/v11010059
- Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for Covid-19: An overview. *European journal of pharmacology*.2020; 889, 173644.
- Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with Covid-19. *Nature Reviews Endocrinology*.2020 1 Jul; 16(7), 341-342. doi:10.1038/s41574-020-0364-6
- Sulli A, Gotelli E, Casabella A, Paolino S, Pizzorni C, et al. Vitamin d and lung outcomes in elderly Covid-19 patients. *Nutrients*.2021; 13(3), 1–13. doi:10.3390/nu13030717
- T.C Sağlık Bakanlığı. (2021). Aşı Türleri. Retrieved 11 09, 2021, from Covid19asi.saglik.gov.tr: <https://Covid19asi.saglik.gov.tr/TR-77805/asiturleri.html>

- Tamura J, Kubota K, Murakami H, Sawamura M, Matsushima T, et al. Immunomodulation by vitamin B12: Augmentation of CD8+ T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B12-deficient patients by methyl-B12 treatment. *Clinical and Experimental Immunology*.1999; 116(1), 28–32. doi:10.1046/j.1365-2249.1999.00870.x
- Taneri PE, Gómez-Ochoa SA, Llanaj E, Raguindin PF, Rojas LZ, et al. Anemia and iron metabolism in Covid-19: a systematic review and meta-analysis. *European journal of epidemiology*.2020;35(8), 763-773.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*.2020; 18(4), 844–847. doi:10.1111/jth.14768
- Tapé C, Byrd KM, Aung S, Lonks JR, Flanigan TP, et al. Covid-19 in a patient presenting with syncope and a normal chest X-ray. *Rhode Island medical journal* (2013).2020; 103(3), 50.
- Troen AM, Mitchell B, Sorensen B, Wener MH, Johnston A, et al. Unmetabolized folic acid in plasma is associated with reduced natural killer cell cytotoxicity among postmenopausal women. *Journal of Nutrition*.2006;136(1), 189–194. doi:10.1093/jn/136.1.189
- Tural OS, Altın S, Sokucu SN, Fikri BI, Barça T, ve ark. Could ferritin level be an indicator of Covid-19 disease mortality?. *Journal of medical virology*.2021;93(3), 1672-1677.
- Ünal O. Covid-19 tedavisinde vitamin C ve D. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*.2021; 97–100. doi:10.17343/sdutfd.903824
- Vardavas CI, Nikitara K. Covid-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tobacco Induced Diseases*.2020;18. doi:10.18332/tid/119324
- Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe Covid-19: laboratory markers. *International Journal of Infectious Diseases*.2020;95, 304-307.
- Vetter P, Eckerle I, Kaiser L. Covid-19: A puzzle with many missing pieces. *The BMJ*.2020 1 Feb; 368. doi:10.1136/bmj.m627
- Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *Journal of Virology*.2020;94(7). doi:10.1128/jvi.00127-20
- Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (Covid-19) in China: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*.2020;80(6), 656-665.
- Wang Y, Liu Y., Liu L, Wang X, Luo N, et al. Clinical outcomes in 55 patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 who were asymptomatic at hospital admission in Shenzhen, China. *Journal of Infectious Diseases*.2020; 221(11), 1770–1774. doi:10.1093/infdis/jiaa119
- Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (Covid-19) implicate special control measures. *Journal of Medical Virology*.2020 1 Jun; 92(6), 568-576. doi:10.1002/jmv.25748
- World Health Organization. Health Topics. Vaccines and Immunization. (Erişim tarihi: 20.4.2020) https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1
- World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants.(Erişim tarihi: 1.7.2021) <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
- Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *The Lancet*.2020; 395(10225), 689–697. doi:10.1016/S0140-6736(20)30260-9
- Wu P, Hao X, Lau EHY, Wong JY, Leung KSM, et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *Eurosurveillance*.2020 23 Jan; 25(3), 2000044.doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000044
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (Covid-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *JAMA - Journal of the American Medical Association*.2020 7 Apr; 323(13), 1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648

- Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Science China Life Sciences*.2020 1 Mar; 63(3), 457-460. doi:10.1007/s11427-020-1637-5
- Yağcı S, Serin E, Acicbe Ö, Zeren Mİ, Odabaşı MS. The relationship between serum erythropoietin, hepcidin, and haptoglobin levels with disease severity and other biochemical values in patients with Covid-19. *Int J Lab Hematol*. 2021;1-10. doi:10.1111/ijlh.13479
- Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine Storm’ in Covid-19’. *Journal of Infection*.2020 1 Jun; 80(6), 607-613.doi:10.1016/j.jinf.2020.03.037
- Yisak H, Ewunetei A, Kefale B, Mamuye M, Teshome F, et al. Effects of vitamin d on Covid-19 infection and prognosis: A systematic review. *Risk Management and Healthcare Policy*.2021; 14, 31.doi:10.2147/RMHP.S291584
- Yuan J, Li M, Lv G, Lu ZK. Monitoring transmissibility and mortality of Covid-19 in Europe. *International Journal of Infectious Diseases*.2020; 95, 311–315. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.050
- Yüce RY. Acil servise başvuran Covid-19 tanılı hastalarda serum elektrolit seviyelerinin değerlendirilmesi.Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,Acil Tıp Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi,Adana,2021(Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nezihat Rana Dişel).
- Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe Covid-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *International Journal of Antimicrobial Agents*.2020; 55(5). doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
- Zhao X, Ding Y, Du J, Fan Y. 2020 update on human coronaviruses: One health, one world. *Medicine in Novel Technology and Devices*.2020; 8, 100043. doi:10.1016/j.medntd.2020.100043
- Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov. *BioRxiv*.2020; 2020;01.26.919985. doi:10.1101/2020.01.26.919985
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*.2020;395:1054–62
- Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. Advances in MERS-CoV vaccines and therapeutics based on the receptor-binding domain. *Viruses*.2019 1 Jun; 11(1), 60. doi:10.3390/v11010060
- Žmitek K, Hribar M, Lavriša Ž, Hristov H, Kušar A, et al. Socio-demographic and knowledge-related determinants of vitamin D supplementation in the context of the Covid-19 pandemic: assessment of an educational intervention. *Frontiers in nutrition*.2021;290.
- Zoralioğlu M. Covid-19 tanısı ile interne edilen 30-50 yaş arası hastalarda cinsiyetin prognoz üzerine etkisi ve bunu etkileyen diğer faktörler. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi,Uzmanlık Tezi, İstanbul,2020 (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sema Basat).
- Zumla A, Chan JFW, Azhar EI, Hui DSC, Yuen KY. Coronaviruses-drug discovery and therapeutic options. *Nature Reviews Drug Discovery*.2016 1 May; 15(5), 327-347. doi:10.1038/nrd.2015.37

8. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Hayrullah	Soyadı	EVCİ
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
E-mail		Uyruğu	T.C.

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Lisans	Selçuk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü	2007
Yüksek Lisans	Necmettin Erbakan Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı	Devam Etmekte
Doktora		

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Biyolog	N.E.Ü. Meram Tıp Fak.	2010-2020
Biyolog	Fırat Üni. Araştırma Hastanesi	2020-Devam Etmekte

Yabancı Dil	İngilizce
--------------------	-----------

9. EKLER

Etik Kurul Kararı

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

Toplantı Sayısı:143	Toplantı Tarihi: 03 Aralık 2021
----------------------------	--

Karar Sayısı:2021/3527:(7917)N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK'in "Elazığ bölgesi covid-19 tanısı almış hastaların serum vitamin D, vitamin B12, Folat ve ferritin düzeylerinin kontrol grubu ile geri-dönük karşılaştırılması" başlıklı yüksek lisans tez çalışması ile ilgili 26.11.2021 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü, Hayrullah EVCİ'nin 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 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: Hayrullah EVCİ

ASLI GİBİDİR
03.12.2021

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