



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**COVID 19 HASTALARINDA HASTALIK ŞİDDETİ İLE ESER
ELEMENT DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ziya HOPA

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2021



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**COVID 19 HASTALARINDA ESER ELEMENT DÜZEYLERİ
İLE HASTALIK ŞİDDETİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ziya HOPA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Zeliha Cansel ÖZMEN

TOKAT

2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışma fırsatı bulduğum, akademik bilgi nosyon ve tecrübelerini benimle paylaşan başta Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D Başkanı Doç. Dr. Köksal DEVECİ'ye, değerli fikirleri ve tavsiyeleriyle tezimi yöneten hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Zeliha Cansel ÖZMEN'e, beraber çalıştığım tüm akademi üyelerine ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca yanımda olan ve sonsuz desteklerini her zaman hissettiğim annem, babam, ağabeyim ve kardeşlerime,

Tezimin istatistik analizine katkı sağlayan Dr. Mustafa KETEN'e ve Dr. İbrahim Yasin ÇOLAK'a,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

2019 aralık ayında COVID-19 ortaya çıkmış ve pandemiye sebep olmuştur. Dünya çapında hastalığın patofizyolojisinin anlaşılması, yeni tedavi ve aşılarda bulunması için çalışmalar devam etmektedir. Hastalığın ne şiddette geçirileceğine dair bazı komorbiditeler bulunmaktadır. İleri yaş, erkek cinsiyet de kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda kişilerin serum eser element düzeylerine göre hastalığı hangi şiddette geçireceğini öngörmek amaçlanmıştır.

Çalışmamızda COVID-19 geçirmemiş kontrol grubuyla, COVID-19 geçirmekte olan ılımlı ve ciddi gruptan hastaların serumları toplanmıştır. Demir, fosfor, magnezyum düzeyleri spektrofotometrik yöntemle; krom, mangan, kobalt, selenyum ölçümü ICP-MS yöntemiyle; bakır ve çinko ölçümü AAS yöntemiyle analiz edilmiştir. Gruplar arasında anlamlı fark saptanan demir, bakır, kobalt, krom, mangan ve çinko için hem laboratuvar parametreleriyle hem de kendi aralarında korelasyon analizi yapılmış ayrıca hastalık şiddetini öngörmedeki tanı performansına bakılmıştır. Selenyum, magnezyum ve fosfor ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Demir miktarı hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Bakır, kobalt, krom ve mangan ise hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Yapılan ROC analizinde krom, bakır ve çinkonun ciddi hastalara tanı koymadaki performansı orta, mangan ve demirin ciddi hastalara tanı koymadaki performansı ise zayıf olarak değerlendirilmiştir. Kobaltın ciddi hastalara tanı koymadaki performansı başarısız olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın sonuçları bize, COVID-19 geçiren hastalarda serum krom, bakır ve çinko düzeylerinin ciddi hastaları öngörmeye yardımcı olabileceğini düşündürdü. Krom, bakır ve manganın ise inflamasyon parametreleriyle pozitif korele olduğu ve inflamasyon durumlarında artış gösterebildiği öngörülmüştür.

Anahtar kelimeler: COVID-19, patofizyoloji, eser elementler, hastalık şiddeti

Destekleyen kurumlar: GOÜ-BAP 2020/105

ABSTRACT

In December 2019, COVID-19 emerged and caused a pandemic. Studies are continuing worldwide to understand the pathophysiology of the disease and to find new treatments and vaccines. There are some comorbidities related to the severity of the disease. Advanced age and male gender were also associated with poor prognosis. In our study, it was aimed to predict the severity of the disease according to the serum trace element levels.

In our study, serums of patients from the control group who did not have COVID-19, and patients from the moderate and severe groups who had COVID-19 were collected. Iron, phosphorus, magnesium levels were determined by spectrophotometric method; chromium manganese cobalt selenium measurement by ICP-MS method; measurement of copper and zinc was analyzed by AAS method. Iron, copper, cobalt, chromium, manganese and zinc, which were found to be significantly different between the groups, were correlated both with laboratory parameters and among themselves, and the diagnostic performance in predicting the severity of the disease was examined. There was no statistically significant difference between the groups in selenium, magnesium and phosphorus measurements. The amount of iron was found to be lower in the patient group than in the control group. Copper, cobalt, chromium and manganese were found to be higher in the patient group than in the control group. In the ROC analysis, the performance of chromium, copper and zinc in diagnosing severe patients was evaluated as moderate, while the performance of manganese and iron in diagnosing severe patients was evaluated as poor. Cobalt's performance in diagnosing serious patients has been evaluated as unsuccessful.

The results of our study made us think that serum chromium, copper and zinc levels in patients with COVID-19 may help predict severe patients. It was predicted that chromium, copper and manganese were positively correlated with inflammation parameters and could increase in inflammation conditions.

Keywords: COVID-19, pathophysiology, trace elements, disease severity

Supported by: GOÜ-BAP 2020/105

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
KISALTMALAR LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
TABLolar LİSTESİ	xi
GRAFİKLER LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. COVID-19	4
2.1.1 Tanım	4
2.1.2 Epidemiyoloji	4
2.1.3 Viroloji	11
2.1.4 Enfeksiyonu Takiben Bağışıklık Tepkileri	24
2.1.5 Asemptomatik Enfeksiyon	26
2.1.6 Semptomatik Enfeksiyonun Şiddeti	27
2.1.7 Klinik Bulgular	33
2.1.8 Laboratuvar Bulguları	38
2.1.9 Görüntüleme Bulguları	39
2.1.10 Tanı	41
2.1.11 Lider Aşı Adayları	43
2.2 ESER ELEMENTLER	46
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	86
3.1 HASTA SEÇİMİ	86
3.2 ÖLÇÜMLER	86
3.2.1 ICP-MS ile Krom Mangan Kobalt Selenyum Ölçümü	87
3.2.2 AAS ile Bakır ve Çinko Ölçümü	88
3.3 İstatistiksel Analiz	91
4. BULGULAR	92
5. TARTIŞMA	100

6. SONUÇ VE ÖNERİLER	110
7. KAYNAKLAR	113



KISALTMALAR LİSTESİ

2,3-BPG: 2,3-Bifosfoglisarat

AAS: Atomik Absorpsiyon Spektrofotometrisi

Ad26.COV2.S: Janssen/Johnson & Johnson Covid-19 Aşısı

AI: İnflamasyon Anemisi

APR: Akut Faz Reaksiyonu

ARDS: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (Acute Respiratory Distress Syndrome)

AUC: Eğri Altında Kalan Alan (Area Under The Curve)

BNT162b2: Pfizer-Biontech Covid-19 Aşısı

ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222: Oxford Üniversitesi, Astrazeneca ve Hindistan

Serum Enstitüsü Aşısı

CoPP: Kobalt Protoporfirin

COVID-19: Koronavirüs Hastalığı 2019

CPT: Konvelesan Plazma Tedavisi

CRS: Sitokin Salınım Sendromu

DM: Diabetes Mellitus

DMB: D Vitamini, Magnezyum, Vitamin B12

EDL: Elektrotsuz ‘Deşarj’ Lambalarıdır

ETA-AAS: Elektrotermal Atomizasyon Atomik Absorbsiyon Spektrofotometrisi
(Electrothermal Atomization Atomic Absorption Spectrometry)

FAAS: Alevli Atomik Absorbsiyon Spektrometrisi

FPN1: Ferroportin 1

Gam-COVID-Vac/Sputnik V: Gamaleya Enstitüsü Aşısı

GFAAS: Alevsiz Ya Da Elektrotermal AAS Olarak Da Adlandırılır

GPX: Glutasyon Peroksidazlar

GSHPx: Glutasyon Peroksiaz

HIF: Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör

HKL: Hallow’ Katot Lambaları

HO-1: Hemoksijenaz-1

HT: Hipertansiyon

ICP-MS: Endüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektrometrisi

ICP-OES: Endüktif Eşleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektrofotometrisi

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği
 KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
 KVH: Kardiyovasküler Hastalık
 LMWCr: Düşük Moleküler Ağırlıklı Kromomodulin
 MERS-CoV: Ortadoğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Sendrome)
 MPER: Membran Proksimal Dış Bölgesi
 mRNA-1273: Moderna Covid-19 Aşısı
 Mt: Metalloprotein
 MTF1: Metal Düzenleyici Transkripsiyon Faktörü
 NAAT: Nükleik Asit Amplifikasyon Testi
 NGS: Yeni Nesil Bir Dizileme
 PEP: Fosfoenolpiruvat
 PEP: Fosfoenolpiruvat
 PPB: Milyardaki Miktar (Parts Per Billion)
 RBD: Reseptör Bağlanma Alanı
 ROC: Alıcı İşletim Karakteristiği Eğrisi (Receiver Operating Characteristic)
 ROMK: Renal Dış Medüller Potasyum Kanalı
 ROS: Reaktif Oksijen Türleri
 rRT-PCR: Gerçek Zamanlı Revers Transkriptaz-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Real-Time Reverse Transcriptase-Polimerase Chain Reaction)
 SARS-CoV: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüs (Severe Acute Respiratory Sendrom Koronavirüs)
 SEM: Taramalı Elektron Mikroskobu
 SIRS: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
 SOD: Süperoksit Dismutaz
 SVH: Serebrovasküler Hastalık
 TDBK: Total Demir Bağlama Kapasitesi
 TEM: Transmisyon Elektron Mikroskobu
 TMPRSS2: Tip 2 Hücresel Transmembran Serin Proteaz
 TXNRD: Tioredoksin Redüktazlar
 VCP: Valosin İçeren Protein
 WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
1. 2019-nCoV genomunun şematik temsili	12
2. Wuhan nCoV-19'un (tam genom dizilerine dayalı olarak) MegaX aracını kullanarak koronavirüs ailesinin tüm temsilcileriyle filogenetik analizi	14
3. Bir transmisyon elektron mikroskobu (TEM) altında görüntülenen koronavirüslerin görüntüsü	15
4. Negatif kontrast yöntemi kullanılarak transmisyon elektron mikroskobu (TEM) yoluyla elde edilen 2019-nCoV'nin ilk mikro yapısı	16
5. 2019-nCoV'nin transmisyon elektron mikroskobu (TEM) görüntüsü	16
6. Negatif lekeli 2019-nCoV'nin transmisyon elektron mikroskobu	17
7. Coronaviridae familyasının morfo-diagnostik özelliklerini gösteren negatif lekeli 2019-nCoV partikülünün transmisyon elektron mikroskobu (TEM) görüntüsü	18
8. SARS-COV-2 Spike Protein Yapısı Ve Fonksiyonları	19
9. Eser Elementler Günlük Alım ile Doku Konsantrasyon Grafiği	47
10. Bakır Metabolizması	53
11. Selenyumun Metabolik Yolu	61
12. Çinko Metabolizması Özeti	68
13. ICP-MS Cihazının Basitleştirilmiş Şeması	88
14. Beer-Lambert Kanunu	89
15. AAS Cihazının Basitleştirilmiş Şeması	90

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo	Sayfa
1. CDC'nin Şiddetli Covid-19 İçin Risk Faktörleri Olarak Sınıflandırdığı Komorbiditeler	32
2. Şiddetli Covid-19 ile İlişkili Laboratuvar Özellikleri	32
3. 2019 Koronavirüs Hastalığı (Covid-19) İle İlişkili Semptomlar	35
4. Hastalık Durumlarında Laboratuvar Belirteçleri	76
5. Hasta ve Kontrol Grubunun Verileri	93
6. Kontrol, Ilımlı ve Ciddi Grubun Verileri	94
7. Kontrol ve Hasta Grubunun Eser Element Düzeyleri	95
8. Hastalık Şiddetine Göre Eser Element Düzeyleri	96
9. Laboratuvar Verileri ile Eser Elementlerin Korelasyonu	97
10. Eser Elementler Arasındaki Korelasyon Analizi	97
11. Gruplar Arası Anlamlı Fark Saptanan Değerlerin Tanı Performansı	99

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik	Sayfa
1. Bakır, Kobalt, Krom ve Manganın ROC Analizi	98
2. Demir ve Çinkonun ROC Analizi	98



1. GİRİŞ VE AMAÇ

COVID-19'dan sorumlu virüs, Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüs (SARS-CoV) ve Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsünün de (MERS-CoV) içinde bulunduğu Betacoronavirus cinsi içindeki Sarbecovirus altcinsi altında yer almaktadır. Çin'in Hubei Eyaleti, Vuhan Şehrinde, 31 Aralık 2019'da etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirilmiştir. Vakalarda ateş, nefes darlığı ve radyolojik olarak bilateral akciğer pnömonik infiltrasyonu ile uyumlu bulgular tespit edilmiştir. Enfeksiyon zinciri kaynak, bulaşma yolu ve duyarlı kişilerden oluşmaktadır. Posterior farinksten alınan tükürük örneklerinde de virus semptomların ortaya çıkış döneminde doruk düzeylerinde saptanmaktadır. Viral yükün ağır olgularda hafif olgulardan 60 kat fazla olduğu gösterilmiştir. Koronavirüsler genel olarak dış ortama çok dayanıklı olmayan virüslerdir. Erkekler, 50 yaşın üstünde olan kişiler, komorbiditesi (Hipertansiyon, Kalp Hastalığı, Diyabet, Malignite, Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH), Böbrek Hastalığı vb.) olan kişiler, mevsimlik tarım işçileri ile bakım ve rehabilitasyon merkezleri, okullar, kışlalar, ceza ve tevkif evleri ve göçmen kamplarında yaşayanlar COVID-19 açısından hassas gruplardır. Enfeksiyonun yaygın belirtileri solunum semptomları, ateş, öksürük ve dispnedir. Baş ağrısı, boğaz ağrısı, burun akıntısı, kas ve eklem ağrıları, aşırı halsizlik, yeni ortaya çıkan koku ve tat alma duyusu kaybı, ishal gibi belirtiler de görülebilmektedir. Hastalık asemptomatik geçirilebilmekle birlikte, ciddi vakalarda, pnömoni, ağır akut solunum yolu enfeksiyonu, böbrek yetmezliği ve hatta ölüm gelişebilmektedir. Nükleik asid amplifikasyon testleri (NAAT) COVID-19 olgularının rutin doğrulanması gerçek-zamanlı reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) gibi bir NAAT testi ile virus RNA'sının özgül dizilerinin saptanması ve gerekli olduğunda nükleik asit dizi analizi yöntemi ile doğrulanması temeline dayanmaktadır. Serolojik testler COVID-19'u asemptomatik veya semptomatik geçirenlerde genel olarak belirli bir süre sonra antikor cevabı (IgM, IgA ve IgG) gelişmektedir. Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT), PCR testi negatif COVID-19 hastalarında, erken dönemde duyarlı bir tanısal yaklaşımdır. Laboratuvar testlerinde sıklıkla lökositoz, lenfositopeni, LDH, CRP, prokalsitonin, ferritin, D-dimer yüksekliği görülmüştür. Hastalığın birçok patogenezi ortaya konulmuştur. Makrofaj aktivasyon sendromu ve akut respiratuvar distress sendromu kritik hastaların çoğunda ortaya çıkmaktadır (282). Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) patogenezinde oksidan antioksidan dengesi bozulması önemli rol oynamaktadır. Eser elementler yaşam için esansiyel inorganik moleküllerdir. Özellikle oksidan antioksidan dengesinde elektron taşıma kapasiteleri olduğu için önemli rol oynamaktadırlar. A, B6, B12, C, D, E ve folat vitaminleri de dahil olmak üzere çeşitli

vitaminler; ve çinko, demir, selenyum, magnezyum ve bakırın dahil olduğu eser elementler, hem doğal hem de adaptif bağışıklık sistemini desteklemede önemli ve tamamlayıcı roller oynamaktır (525).

Bakır, bağışıklık hücrelerinin gelişimine ve farklılaşmasına katılarak bağışıklıkta önemli bir rol oynar. İn vitro çalışmalar, bakırın antiviral özellikler gösterdiğini göstermiştir. Örneğin, thujaplicin-bakır şelatları insan influenza virüslerinin replikasyonunu inhibe ederken, hücre içi bakırın influenza virüsü yaşam döngüsünü düzenlediği gösterilmiştir (175).

Çinkonun antiviral ve antibakteriyel immüniteyi düzenlediği ve immün yanıtı regüle ettiği bilinmektedir. İn vitro deneyler çinkonun (Zn^{2+})'nin sahip olduğu antiviral aktivitesiyle SARS-CoV RNA polimerazı inhibe ettiğini göstermiştir (404). Bu etki çinko iyonoforu olarak hareket eden klorokinin terapötik etkinliğinin altında yatan etki olabilir. Dolaylı kanıtlar ayrıca Zn^{2+} nin SARS-CoV reseptörü olarak bilinen anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) nin etkisini azaltabileceğini göstermiştir (404). Çinko immünitede ve viral enfeksiyonlarda önemli bir rol oynamaktadır. SARS-koronavirüs, hepatit C virüsü, H1N1 influenza virüsünün üremesinin çinko oksit ve çinko tuzu ile inhibe edildiği gösterilmiştir (397). Son bulgular, koronavirüslerde dahil olmak üzere replikasyon süreçlerini tamamlamak için demir içeren enzimlerin gerekli olduğunu göstermiştir. Ayrıca virüs enfeksiyonu olan hastalarda aşırı demir yükü olması durumunda kötü prognozun ortaya çıktığı belirtilmiştir. Bu nedenle demir kısıtlaması viral enfeksiyon tedavisinde umut verici adjuvan strateji olarak karşımıza çıkmaktadır (250). Selenyum takviyesinin klinik faydaları diğer viral enfeksiyonlarda da gösterilmiştir. Selenyum evrimsel olarak birçok farklı virüsle ilişkili görünmektedir. Bu ilişki selenyumun immün sistemdeki esansiyel rolü ve özellikle eksikliğinde görülen viral mutasyon ve evrim üzerine olan etkisi ile tam olarak uyumludur denilebilir (505).

Çalışmamıza dahil edilen hastalar CDC (Hastalık Korunma ve Önleme Merkezi)'nin hastalık spektrumuna göre 5 kategoriye ayrılmıştır (410):

Asemptomatik veya Presemptomatik Enfeksiyon: Virolojik bir test (yani bir nükleik asit amplifikasyon testi [NAAT] veya bir antijen testi) kullanarak SARS-CoV-2 testi pozitif çıkan ancak COVID-19 ile uyumlu hiçbir semptomu olmayan kişiler.

Hafif Hastalık: COVID-19'un çeşitli belirti ve semptomlarından herhangi birine (örneğin, ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, bulantı, kusma, ishal, tat ve koku kaybı) sahip olan ancak nefes darlığı veya anormal göğüs görüntüleme bulgusu olmayan hastalar

Orta Derecede Hastalık: Klinik değerlendirme veya görüntüleme sırasında alt solunum yolu hastalığı kanıtı gösteren ve deniz seviyesinde oda havasında oksijen satürasyonu (SpO₂) $\geq$ %94 olan kişiler.

Şiddetli Hastalık: Deniz seviyesinde oda havasında SpO₂ <%94, arteriyel kısmi oksijen basıncının solunan oksijen fraksiyonuna oranı (PaO₂/FiO₂) <300 mm Hg, solunum hızı >30 nefes/dk olan veya akciğer infiltratları >%50.

Kritik Hastalık: Solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ disfonksiyonu olan kişiler.

Bu kriterlere göre bizim çalışmamızda, asemptomatik, hafif hastalık ve orta derecede hastalık grupları ılımlı grup, şiddetli ve kritik hastalık grubu ciddi grup olarak isimlendirilmiştir. Buna göre çalışma gruplarımız, kontrol grubu, orta grup (saturasyonu $\geq$ 94) ve ciddi grup (saturasyon<94) olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda COVID-19 hastalık şiddetiyle eser element düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla eser elementlerdeki değişen düzeylerin bu hastalarda COVID-19'un patofizyolojisini anlamaya yardımcı olabilmesi ve eksiklik halinde kötü prognozla ilişkili olduğu tespit edilirse hastaların diyetlerine eser elementlerin eklenmesiyle ilgili çalışmalar için kaynak oluşturması öngörülebilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19

2.1.1. Tanım

Coronavirüsler önemli insan ve hayvan patojenleridir. 2019'un sonunda, Çin'in Hubei Eyaletindeki bir şehir olan Wuhan'da bir dizi pnömoni vakasının nedeni olarak yeni bir koronavirüs tespit edildi. Hızla yayıldı, Çin genelinde bir salgınla sonuçlandı ve ardından dünyanın diğer ülkelerinde artan sayıda vaka geldi. Şubat 2020'de (WHO), 2019 koronavirüs hastalığı anlamına gelen COVID-19 hastalığını belirledi (463). COVID-19'a neden olan virüs, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2); daha önce 2019-nCoV olarak adlandırılıyordu (282).

2.1.2 Epidemiyoloji

Coğrafi dağılım ve vaka sayıları; Küresel olarak 200 milyondan fazla onaylanmış COVID-19 vakası rapor edilmiştir. İngilizce güncellenmiş vaka sayıları, WHO ve Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi web sitelerinde bulunabilir. Çin'in Hubei Eyaletine bağlı bir şehir olan Wuhan'dan 2019 yılı sonunda ilk vaka raporlarından bu yana tüm kıtalarda vakalar bildirildi (526).

Akut enfeksiyonların yalnızca bir kısmı teşhis edilip rapor edildiğinden, bildirilen vaka sayıları COVID-19'un gerçek vaka sayısından çok daha az oluyor. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki seroprevalans anketleri, olası yanlış pozitif veya negatifleri hesaba kattıktan sonra, seropozitiflikle yansıtıldığı gibi, SARS-CoV-2'ye önceden maruz kalma oranının, bildirilen vakaların insidansını yaklaşık 10 kat veya daha fazla aştığını ileri sürmüştür (69,169,411).

Bulaş; SARS-CoV-2 bulaşının ana yolu kişiden kişiye bulaştır.

Kişiden kişiye bulaşma yolu; Doğrudan kişiden kişiye solunum yoluyla bulaşma, SARS-CoV-2'nin birincil bulaşma yoludur (292). Esas olarak solunum partikülleri yoluyla yakın mesafeli temas (yani yaklaşık altı fit veya iki metre içinde) yoluyla meydana geldiği düşünülmektedir; Enfeksiyonlu bir kişi öksürdüğünde, hapşırdığında veya konuştuğunda solunum salgılarında salınan virüsün solunması veya mukoza zarlarıyla doğrudan temas etmesi halinde başka bir kişiye bulaşabilir. Bir kişinin elleri bu salgılarla veya kontamine yüzeylere dokunarak kontamine olursa ve daha sonra gözlerine, burnuna veya ağzına dokunursa da

enfeksiyon oluşabilir, ancak kontamine yüzeylerin ana bulaşma yolu olduğu düşünülmemektedir (526).

SARS-CoV-2 ayrıca hava yoluyla (zaman içinde havada kalan parçacıkların solunması yoluyla) daha uzun mesafelere bulaşabilir, ancak bu bulaşma biçiminin pandemiye ne ölçüde katkıda bulunduğu belirsizdir (215,302,472). SARS-CoV-2 salgınlarına ilişkin raporlar tarandığında; kapalı, yetersiz havalandırılmış alanlarda (örneğin, bir restoranda, bir otobüste) daha uzun mesafeli hava yoluyla bulaşma potansiyelini vurgulamıştır (164,222,389). Deneysel çalışmalar da hava yoluyla bulaşmanın fizibilitesini desteklemiştir. Örnek olarak, solunumsal ekshalasyonları görselleştirmek için özel görüntüleme kullanan çalışmalar, solunum damlacıklarının aerosol haline gelebileceğini veya bir gaz bulutunda taşınabileceğini ve konuşma, öksürme veya hapşırma ile iki metreden (iki metre) daha fazla yatay yörüngeye sahip olabileceğini öne sürdü (54,55,408). Diğer çalışmalar, hafif enfeksiyonlu hastalar da dahil olmak üzere COVID-19 hastalarının hastane odalarının havalandırma sistemlerinde ve hava örneklerinde viral RNA'yı tanımlamıştır(156,252,318,376,520); sağlık bakım ortamlarında hava ve yüzey örneklerinde canlı virüs bulma girişimleri nadiren başarılı olmuştur (40,47,229,376,520). Bununla birlikte SARS-CoV-2'nin genel bulaşma ve ikincil enfeksiyon oranları, uzun menzilli hava yoluyla bulaşmanın birincil yol olmadığını göstermektedir (215,303). Ayrıca, sadece temas ve damlacık önlemleri kullanırken teşhis edilmemiş enfeksiyonu olan hastalara maruz kalan sağlık çalışanlarının birkaç raporunda, hava yoluyla bulaş için önlemlerin olmamasına rağmen hiçbir ikincil enfeksiyon tanımlanmamıştır (113,471). Farklı bulaşma mekanizmalarının nispi katkısına ilişkin mevcut belirsizliği yansıtan sağlık hizmeti ortamında hava yoluyla bulaş için tavsiye edilen önlemler yere göre değişir; aerosol üreten prosedürler gerçekleştirilirken hava kaynaklı önlemler evrensel olarak tavsiye edilir.

SARS-CoV-2, dışkı, kan, oküler salgılar ve semen dahil olmak üzere solunumla ilgili olmayan örneklerde tespit edilmiştir, ancak bu bölgelerin bulaşmadaki rolü belirsizdir (23,89,101,238,338,458,517). Özellikle, birkaç rapor, üst solunum yolu örneklerinde viral RNA artık tespit edilemedikten sonra bile (517) dışkı örneklerinden SARS-CoV-2 RNA'sının saptanmasını tanımlamıştır ve nadir vakalarda replikatif virüs dışkıdan kültürlenmiştir (119,458). Bir konut binasında ve kötü sanitasyona sahip yoğun bir kentsel toplulukta kümelenmelerin raporları, virüsün kanalizasyon drenajından aerosol haline getirilmesi yoluyla bulaşma olasılığını öne sürdü (201,500). Bununla birlikte, DSÖ-Çin ortak raporuna göre, fekal-oral yolla bulaşma, enfeksiyonun yayılmasında önemli bir faktör olarak görünmemektedir (474).

Kanda SARS-CoV-2 RNA'sının saptanması, bunun için test edilen çalışmaların hepsinde olmasa da bazılarında bildirilmiştir (89,458,485,497,517). Bununla birlikte, kan yoluyla bulaşma olasılığı (örneğin, kan ürünleri veya iğneler yoluyla) düşük görünmektedir; solunum virüsleri genellikle kan yoluyla bulaşmaz ve SARS-CoV-2 veya ilgili MERS-CoV veya SARS-CoV için transfüzyonla bulaşan enfeksiyon bildirilmemiştir (7).

Ayrıca SARS-CoV-2'nin mukoza dışı bölgelerle (örn. aşınmış cilt) temas yoluyla bulaşabileceğine dair bir kanıt da yoktur (526) .

Viral bulaşma ve bulaşıcılık dönemi; SARS-CoV-2 enfeksiyonlu bir kişinin enfeksiyonu başkalarına bulaştırabileceği kesin aralık belirsizdir. SARS-CoV-2'yi bulaştırma potansiyeli, semptomların gelişmesinden önce başlar ve hastalığın seyrinin başlarında en yüksek düzeydedir; daha sonra bulaşma riski azalır. 7 ila 10 günlük hastalıktan sonra bulaşma, özellikle ciddi olmayan enfeksiyonu olan bağışıklığı yeterli hastalarda olası değildir (526).

En büyük bulaşıcılık dönemi; Enfekte olmuş kişilerin, üst solunum yolu örneklerinden viral RNA seviyeleri en yüksek olduğu hastalığın erken evrelerinde bulaşıcı olma olasılığı daha yüksektir (170,196,220,227,437,468). Çin'de 77 bulaşma çifti arasında semptomların başlangıcı arasındaki ortalama seri aralığın 5,8 gün olduğu bir modelleme çalışması, bulaşıcılığın semptom başlangıcından iki gün önce ve bir gün sonra zirve yaptığını ve yedi gün içinde azaldığını tahmin etti (170). Tayvan'da 100 COVID-19 hastasının 2500'den fazla yakın temasını değerlendiren başka bir çalışmada, 22 ikincil vakanın tümü, semptomların başlamasından sonraki altı gün içinde endeks vakaya ilk maruziyetini yaşadı; bu aralıktan sonra maruz kalan 850 temaslıda belgelenmiş herhangi bir enfeksiyon yoktu (91).

Uzun süreli viral RNA tespiti, uzun süreli bulaşıcılığı göstermez; Viral RNA dökülme süresi değişkendir ve yaş ve hastalığın ciddiyeti ile artabilir (83,135,253,468,482,487,517,518). 28 çalışmanın incelendiği bir reviewde, solunum örneklerinde havuzlanmış medyan viral RNA saptama süresi, semptomların başlamasını takiben 18 gündü; bazı kişilerde viral RNA, ilk enfeksiyondan birkaç ay sonra solunum yollarından tespit edilmiştir (135). Bununla birlikte, saptanabilir viral RNA, bulaşıcı virüsün varlığını zorunlu olarak göstermez ve altında bulaşıcılığın olası olmadığı bir viral RNA seviyesi eşliği var gibi görünmektedir (283).

Örnek olarak, hafif COVID-19'lu dokuz hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, viral RNA seviyesi $<10^6$ kopya/Ml olduğunda solunum örneklerinde bulaşıcı virüs tespit edilmemiştir (468). Diğer çalışmalarda, bulaşıcı virüs yalnızca yüksek konsantrasyonlarda viral RNA içeren solunum örneklerinde tespit edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri CDC'den gelen bilgilere göre, klinik iyileşmeden üç gün sonra, viral RNA üst solunum yolu örneklerinde hala tespit

edilebilirse, RNA konsantrasyonları genellikle replikasyona yetkin virüsün güvenilir bir şekilde izole edilebileceği seviyelerde veya altındadır; ayrıca, hastalık başlangıcından 10 günden fazla bir süre sonra üst solunum yolu örneklerinden enfeksiyöz virüsün izolasyonu, şiddetli olmayan enfeksiyonu olan ve semptomları çözülmüş hastalarda nadiren belgelenmiştir (39,62,70,249,257,335,468). Sporadik reenfeksiyon raporları dışında, klinik iyileşme ve ilk viral RNA temizliği sonrasında tekrarlayan pozitif RNA testi olan immün yeterli hastaların solunum örneklerinden enfeksiyöz virüs izole edilmemiştir ve bu hastaları değerlendiren çalışmalarda, yakın temaslarındaki ikincil enfeksiyonlar bulaşma fırsatlarına rağmen belgelendirilememiştir (266).

Nadir olan bazı raporlar, bağışıklığı baskılanmış hastalarda semptomların başlamasını takiben birkaç ay boyunca solunum örneklerinden enfeksiyöz virüsün izolasyonunu tanımlamıştır (20,22,24,93,425). Dışkı örneklerinde uzun süreli virüs bulaşması da tanımlanmıştır (119). Bu bulguların sıklığını ve klinik önemini anlamak için daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Bulaşma riski maruz kalma türüne bağlıdır; SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan bir bireyden bulaşma riski, maruz kalma türüne ve süresine, önleyici tedbirlerin kullanımına ve olası bireysel faktörlere (örneğin, solunum salgılarındaki virüs miktarı) göre değişir (74). Birçok kişi SARS-CoV-2'yi başkasına iletmez ve epidemiyolojik veriler indeks vakalarının azlığının ikincil enfeksiyonların çoğunluğuyla sonuçlandığını göstermektedir (6,226,416).

COVID-19'lu bir kişiyle temastan sonra bulaşma riski, temasın yakınlığı ve süresi ile artar ve iç mekan ortamlarında uzun süreli temas ile en yüksek görünür. Bu nedenle, ikincil enfeksiyonların çoğu aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır:

- Evdeki kişiler arasında (136,268); 54 çalışmanın sistematik bir reviewi, COVID-19'lu indeks hastalarının hane halkı veya aile temaslıları arasındaki ikincil enfeksiyon oranlarını değerlendirdi (268). Asya, Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ve Avustralya'daki 77.758 temaslı arasında, tahmini hane halkı ikincil enfeksiyon oranı yüzde 17'ydi ve çalışmalar arasında önemli farklılıklar vardı (yüzde 4 ila 45 arasında). Hane içinde, eşler veya önemli kişiler en yüksek ikincil enfeksiyon oranlarına sahiptir (136). Bununla birlikte, çocuklar ve ergenler de ikincil ev enfeksiyonları için indeks vakalar olarak hizmet edebilir (98,152,240).

İspanya'dan yapılan büyük bir seroprevalans araştırması, ev dışı maruziyetlere kıyasla hane halkı ile olan maruziyette daha fazla enfeksiyon riskinin olduğunu altını çizdi (344). SARS-CoV-2'ye karşı saptanabilir antikörlerin oranı, COVID-19'u teyit edilmiş bir hane üyesi olduğunu bildiren bireyler arasında yüzde 31 ila 37 (kullanılan serolojik teste bağlı olarak) iken,

COVID-19'u doğrulanmış bir iş arkadaşı, hane halkı olmayan aile üyesi veya arkadaşı olarak bildirenler arasında yüzde 10 ila 14 arasındaydı (283).

Bulaşma oranları ev içi ve toplu ortamlarda en yüksek olmasına rağmen, sosyal veya iş toplantılarından sonra sıklıkla bildirilen vaka kümeleri, yakın, hane dışı sosyal temas yoluyla bulaşma riskini de vurgulamaktadır (140,164,271,349). Örnek olarak, Illinois eyaletindeki bir grup vakanın epidemiyolojik analizi, ortak yiyeceklerin tüketildiği, kucaklaşmaların olduğu ve daha sonra semptomatik bireylerle(bu kişilerin daha sonra COVID-19 olduğu doğrulandı) uzun yüz yüze görüşmelerin yapıldığı iki aile toplantısı yoluyla olası bulaşmayı gösterdi (140). Restoranlara ve diğer içme veya yeme mekanlarına gitmek, muhtemelen bu tür ortamlarda maske takma ve mesafe koyma zorluğu nedeniyle daha yüksek enfeksiyon olasılığı ile ilişkilendirilmiştir (133,428).

Büyük enfeksiyon kümelerinin tek bir indeks vakaya kadar izlenebildiği aşırı yayılma olaylarının pandeminin başlıca itici güçleri olduğu düşünülmektedir (6,75,81). Genellikle kalabalık, kapalı bir alanda uzun süreli grup maruziyetinin ardından tanımlanmıştır. Örnek olarak, bir koro grubu arasındaki bir salgında, semptomatik bir indeks vaka ile bir uygulama oturumuna katılan 61 üye arasında 33 doğrulanmış ve 20 olası vaka tespit edilmiştir (164). Bu salgın aynı zamanda yakın mesafede şarkı söyleme yoluyla yüksek bulaşma riski olasılığını da göstermiştir.

Solunum salgılarındaki değişken miktarlarda virüs, farklı bireylerden değişken bulaşma riskine katkıda bulunabilir. Bir çalışmanın parçası olarak solunum yolu viral RNA ölçümüne tabi tutulan COVID-19'lu 282 kişiyi ve yakın temaslılarının 753'ünü içeren gözlemsel bir çalışmada, indeks hastaların sadece yüzde 32'sinden bulaşma tespit edildi (274). Daha yüksek solunum yolu RNA seviyeleri (semptomların başlamasından ortalama dört gün sonra alınmıştır), bağımsız olarak daha yüksek ikincil atak oranları ile ilişkilendirilmiştir.

COVID-19'lu bir kişiyle seyahat etmek de yüksek riskli bir maruziyettir (43,177,491), çünkü genellikle uzun süreli yakın temasla sonuçlanır. Bir çalışma, 10 saatlik bir uçuş sırasında birinci sınıf bir kabini indeks vakayla paylaşan yolcular arasında yüzde 62'lik bir atak oranı bildirdi; enfekte olmuş kişilerin neredeyse tamamı (12 kişiden 11'i) indeks vakanın altı fit (iki metre) yakınında oturuyordu (491). Çin'den yapılan bir analiz, trenle seyahat eden ve daha sonra COVID-19 olduğu doğrulanan kişilere üç sıra içinde maruz kalan kişiler arasındaki riske baktı (177). Çalışma, genel bir atak oranı yüzde 0,32 için 2334 birincil ve 234 ikincil vaka tespit etti. Sekonder enfeksiyon riski, indeks hastaya bitişik koltuklarda oturanlar için en yüksekti (yüzde 3,5), aynı sırada oturanlar için önde veya arkada oturanlara göre daha yüksekti. Risk, seyahat süresi boyunca da arttı.

Veriler sınırlı olsa da, dış ortamlarda bulaşma riski iç mekanlara göre önemli ölçüde daha düşük görünmektedir (61). Bununla birlikte, COVID-19'lu bir bireyle yakın temas, açık havada bir risk olmaya devam etmektedir.

Daha dolaylı temasla bulaşma riski (örneğin, enfeksiyonlu birini sokaktan geçirmek, daha önce enfeksiyonlu biri tarafından kullanılan eşyaların ellenmesi) tam olarak belirlenmemiştir ve muhtemelen çok düşüktür. Bununla birlikte, COVID-19'lu birçok kişi, tanıdan önceki haftalarda COVID-19 ile belirli bir yakın temasta bulunduğunu bildirmemektedir (427).

Aseptomatik veya preseptomatik bulaşma; SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan ancak semptomu olmayan (daha sonra semptom geliştirenler ve dolayısıyla preseptomatik kabul edilenler dahil) bireylerden bulaşması belgelenmiştir (29,49,105,178,351,459,499).

Bunun biyolojik temeli, tipik semptomların gelişmesinden altı gün önce preseptomatik ve aseptomatik hastalarda RT-PCR pozitif üst solunum yolu örneklerinden enfeksiyöz virüsün üretildiği uzun süreli bir bakım tesisinde SARS-CoV-2 salgınının incelenmesiyle desteklenmektedir (19). Aseptomatik hastaların üst solunum yollarındaki viral RNA seviyeleri ve süresi de semptomatik hastalarinkine benzerdir (231).

Aseptomatik bir bireyden bulaşma riski, semptomatik olandan daha az görünmektedir (60,240,268,341,462,527). Örnek olarak, Singapur'da 628 COVID-19 vakası ve 3790 yakın temasın analizinde, semptomatik bir bireyin temaslıları arasında ikincil enfeksiyon riski, aseptomatik bir bireyin temaslılarına kıyasla 3.85 kat daha yüksekti (380). Benzer şekilde, büyük bir SARS-CoV-2 salgını yaşayan bir yolcu gemisindeki Amerikalı yolcuların analizinde, aseptomatik enfeksiyonu olan bir kişiyle aynı kabini paylaşanların yüzde 63'ünde SARS-CoV-2 enfeksiyonu teşhisi koyulurken, semptomatik bir bireyle aynı kabini paylaşanların yüzde 81'ine ve kabin arkadaşı olmayanların yüzde 18'ine SARS-CoV-2 enfeksiyonu teşhisi koyuldu (341).

Bununla birlikte, aseptomatik veya preseptomatik bireylerin kendilerini diğer insanlardan izole etme olasılıkları daha düşüktür ve bu tür bireylerden bulaşmanın pandemiye ne ölçüde katkıda bulunduğu belirsizdir. Bir CDC modelleme çalışması yüzde 35'i preseptomatik bireylerden ve yüzde 24'ü aseptomatik kalanlardan olmak üzere bulaşmanın yüzde 59'unun semptomsuz bireylere atfedilebileceğini tahmin etmiştir (195).

Çevresel kontaminasyon; Kirlenmiş yüzeylerde bulunan virüs, duyarlı kişiler bu yüzeylere dokunursa ve daha sonra bulaşıcı virüsü ağız, göz veya burundaki mukoza zarlarına aktırırsa, başka bir enfeksiyon kaynağı olabilir. Bu tür bulaşmanın sıklığı ve göreceli önemi belirsizdir, ancak kontamine yüzeylerin ana bulaşma kaynağı olduğu düşünülmemektedir. Ağır

viral kontaminasyonun olduğu ortamlarda (örneğin, enfekte bir bireyin evinde veya sağlık hizmeti ortamlarında) potansiyel bir enfeksiyon kaynağı olma olasılığı daha yüksektir (283).

COVID-19 hastalarının hastane odaları ve yerleşim alanlarındaki çevresel yüzeylerin kapsamlı SARS-CoV-2 RNA kontaminasyonu tanımlanmıştır (318,490). Singapur'da yapılan bir çalışmada, semptomatik hafif COVID-19'lu bir hastanın hava yoluyla bulaşan enfeksiyon izolasyon odasında rutin temizlikten önce test edilen neredeyse tüm yüzeylerde (kollar, ışık anahtarları, yatak ve korkuluklar, iç kapılar ve pencereler, klozet, lavabo) viral RNA tespit edildi (318). Rutin temizlik (sodyum dikloroizosiyanürat ile) sonrasında semptomatik diğer iki hastanın odalarında benzer yüzeylerde viral RNA tespit edilmedi. Not olarak, viral RNA tespiti mutlaka bulaşıcı virüsün varlığını göstermez (468).

SARS-CoV-2'nin yüzeylerde ne kadar süre kalabileceği bilinmiyor; diğer koronavirüsler test edilmiştir ve cansız yüzeylerde dezenfeksiyon olmadan altı ila dokuz güne kadar hayatta kalabileceği gösterilmiştir (200,354,524). Oda sıcaklığında plastik bir yüzey üzerinde kurutulan virüslerin hayatta kalmasını değerlendiren bir çalışmada, SARS-CoV içeren bir numunenin enfektivitesi altı güne kadar saptanabilmiştir (354). Bununla birlikte, benzer çalışmaların sistematik bir incelemesinde, çeşitli dezenfektanlar (%62 ile %71 arasındaki konsantrasyonlarda etanol dahil) bir dakika içinde SARS-CoV-2 ile ilgili bir dizi koronavirüsü etkisiz hale getirdi (200). Simüle edilmiş güneş ışığının, daha hızlı inaktivasyon ile ilişkili daha yüksek ultraviyole-B (UVB) ışık seviyeleri ile deneysel koşullarda 15 ila 20 dakika boyunca SARS-CoV-2'yi etkisizleştirdiği de gösterilmiştir (360). Diğer koronavirüslerle ilgili verilere dayanarak, yüzeylerde viral kalıcılık süresi muhtemelen ortam sıcaklığına, bağıl neme ve ilk inokulumun boyutuna da bağlıdır (321).

Hayvanlarla temas riski ; SARS-CoV-2 enfeksiyonunun başlangıçta bir hayvan konakçısından insanlara bulaştığı düşünülmektedir, ancak hayvan teması yoluyla devam eden bulaşma riski belirsizdir. Hayvanların (evcil hayvanlar dahil) insanlarda önemli bir enfeksiyon kaynağı olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur (283).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu hayvanlarda hem doğal hem de deneysel ortamlarda tanımlanmıştır. COVID-19'lu bir insanla yakın temas sonrasında SARS-CoV-2 enfeksiyonu (köpeklerde asemptomatik enfeksiyonlar ve kedigillerde semptomatik enfeksiyonlar dahil) olan hayvanlara ilişkin nadir raporlar olmuştur (281,310,403). Ayrıca, asemptomatik, deneysel olarak enfekte olmuş evcil kediler, birlikte kafeste oldukları kedilere SARS-CoV-2 bulaştırabilir (348). Enfeksiyon riski türlere göre değişebilir. Burun içi viral ekimden sonra hayvanlarda enfeksiyonu değerlendiren bir çalışmada, SARS-CoV-2 gelinciklerde ve kedilerde verimli bir şekilde çoğaldı; köpeklerde de viral replikasyon saptandı, ancak genel olarak

deneyssel enfeksiyona daha az duyarlı oldukları görüldü (391). Domuzlar ve kümes hayvanları enfeksiyona duyarlı değildi. Vizon, SARS-CoV-2'ye oldukça duyarlı görünüyor; Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde vizon çiftliklerinde salgınlar rapor edilmiştir ve bu ortamda, vahşi tip virüse karşı antikorları nötralize etmeye daha az duyarlı görünen SARS-CoV-2 varyantları dahil olmak üzere, şüpheli vizondan insana bulaşma vakaları tanımlanmıştır (59,306). Bu bulgular ışığında, hem Hollanda hem de Danimarka'daki çiftliklerdeki vizonlar itlaf edilmiş veya edilmektedir.

Bulaşma riskiyle ilgili belirsizlik ve bazı hayvanların SARS-CoV-2 enfeksiyonuna açık duyarlılığı göz önüne alındığında, Amerika Birleşik Devletleri CDC, evcil hayvanların diğer hayvanlardan veya ev dışındaki insanlardan uzak tutulmasını ve doğrulanmış veya şüphelenilen COVID-19 olan insanlar tecrit süreleri boyunca, evdeki insan üyeleriyle olması gerektiği gibi, ev hayvanları ile yakın temastan kaçınmaya çalışmalıdır. SARS-CoV-2 enfeksiyonunu insanlara bulaştıran evcil hayvanlara (vizon hariç) dair herhangi bir rapor bulunmamaktadır (283).

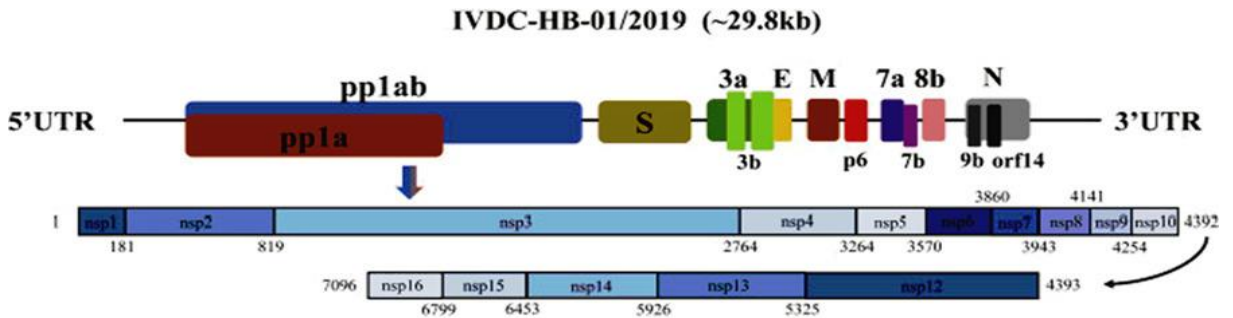
2.1.3 Viroloji

Koronavirüs virolojisi; Koronavirüsler zarflı pozitif sarmallı RNA virüsleridir. Tam genom dizilimi ve filogenik analiz, COVID-19'a neden olan koronavirüsün, şiddetli akut solunum sendromu (SARS) virüsü (ve birkaç yarasa koronavirüsü) ile aynı alt cinste, ancak farklı bir dalda bir betakoronavirüs olduğunu göstermiştir (526). Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesinin Koronavirüs Çalışma Grubu, bu virüsün SARS-CoV-2 olarak adlandırılmasını önerdi (142). Başka bir betakoronavirüs olan MERS virüsü daha uzaktan ilişkili görünmektedir (255,523). En yakın RNA dizisi benzerliği iki yarasa koronavirüsüne benzer ve yarasaların birincil kaynak olması muhtemel görünüyor; COVID-19 virüsünün doğrudan yarasalardan mı yoksa başka bir mekanizma yoluyla mı (örneğin bir ara konak aracılığıyla) bulaştığı bilinmemektedir (345).

Coronavirüsler, Nidovirales takımı altındaki Coronaviridae ailesine aittir ve ayrıca dört ana cinse (α , β , γ ve δ) ayrılabilir. Büyük koronavirüs (CoV) ailesinde, β -koronavirüslere ait yedinci aile üyesi olan yeni koronavirüs 2019-nCoV olarak adlandırılır. 2019-nCoV'nin erken enfekte olmuş hastalarının çoğunun, deniz ürünleri, yarasalar, tavuk, sülün ve diğer hayvanların satıldığı Wuhan'ın Huanan Güney Deniz Ürünleri Pazarı'nı sık sık ziyaret ettiği tespit edildi (191,515). Böylece zoonotik hastalık olduğu varsayıldı (371). Eski altı koronavirüsten türünden dördü yani 229E, OC43, NL63 ve HKU1'in hafif patojenik olduğu bulunmuştur, diğer iki tür

ise SARS-CoV ve MERS-CoV, bağışıklığı baskılanmış insanlara karşı oldukça patojeniktir. SARS-CoV ve MERS-CoV, Kasım 2002-Ağustos 2003 ve Nisan 2012-Aralık 2015 döneminde sırasıyla 32 ve 27'den fazla ülkeye yayıldı, 8422 ve 2496 doğrulanmış vaka ve 916 (%10.87) ve 868 (%34.77) ölümlle sırasıyla 32 ve 27'den fazla ülkeye yayıldı (111,131,239). Bununla birlikte, 2019-nCoV 216 ülke sınırlarına hızla yayıldı ve 7273958 kişiye bulaştı ve 11 Haziran 2020'ye kadar 413372 (~%6) can kaybıyla sonuçlandı.

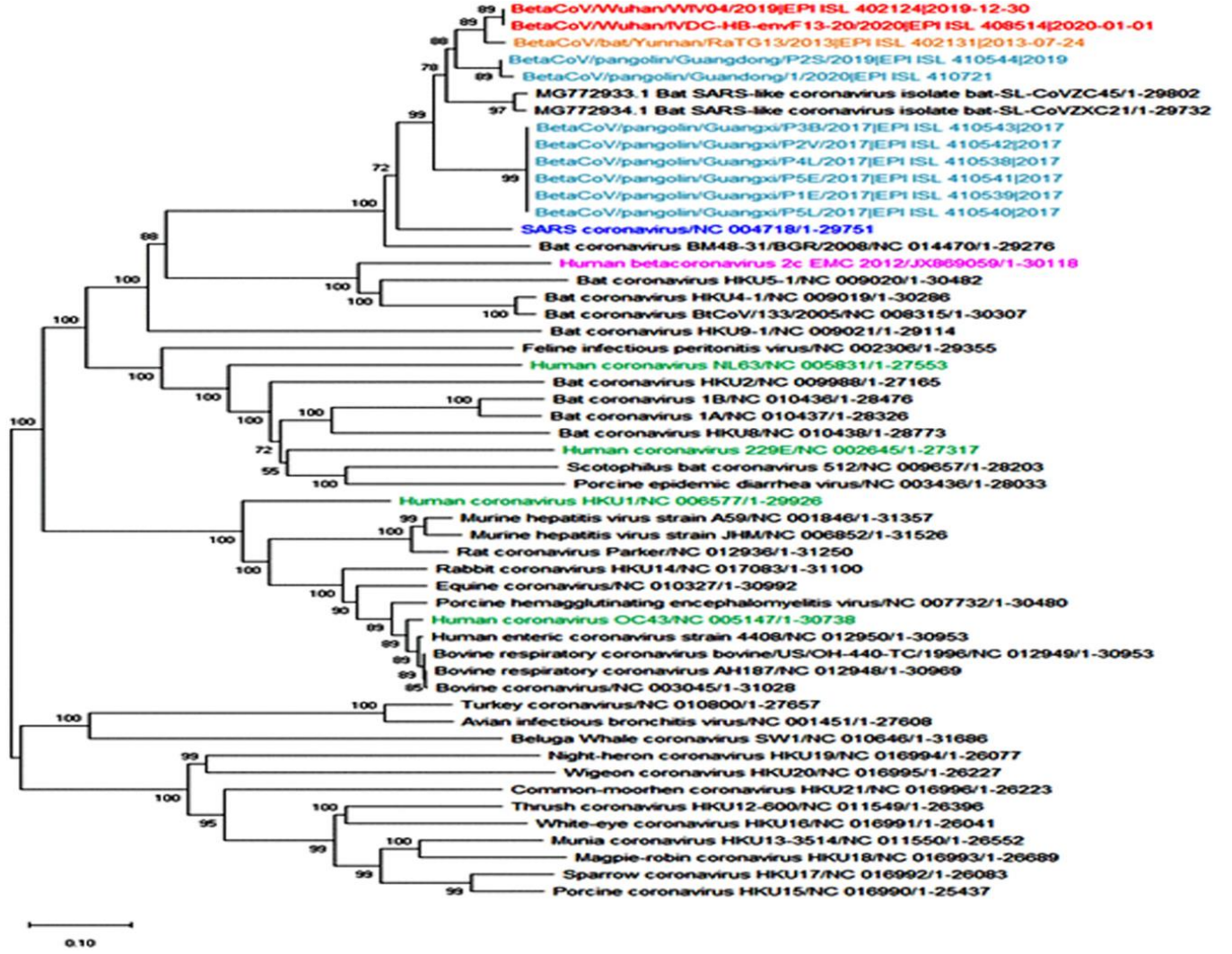
2019-nCoV'nin Genomik Yapısı; 12 Haziran 2020'de GISAID'de (<https://www.gisaid.org/>) sunulan 2019-nCoV'nin toplam 45 726 tek sarmallı pozitif-sens RNA genomik dizisinden, 2019-nCoV genomunun ilk üçünden biri, yani, Wuhan/IVDC-HB-01/2019 (GISAID erişim kimliği: EPI_ISL_402119), 27 proteini kodlayan 14 açık okuma çerçevesinden (ORF'ler) oluştuğu gösterilmiştir. Genomun 5'-terminali, sırasıyla pp1ab ve pp1a (7096 a.a) replikaz poliproteinlerini kodlayan orflab ve orfla genlerini içerir. Toplu olarak, 2019-nCoV genomunun transkripsiyonu ve replikasyonunda yer alan nsp1 ila nsp10 ve nsp12 ila nsp16 dahil olmak üzere 15 yapısal olmayan proteinden (nsps) oluşur. Genomun 3'-terminali dört yapısal protein yani nükleokapsid (N; 419 aa), zar (M; 222 aa), zarf (E; 75 aa) ve spike (S; 1273 aa); daha az işlevsel sekiz yardımcı protein (3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b ve orf14) içerir (Şekil 1) (76,85,126,255,339,477). S proteininin monomeri iki alt birimden (S1 ve S2) oluşur, tipik olarak sınıf I membran füzyon proteinine benzer şekilde, kendiliğinden bir homo-trimer (S-Trimer) halinde birleşir. Ayrıca, S1 alt birimi, reseptör bağlama alanını (RBD) içeren C-terminal alanı (CTD) ve N-terminal alanı (NTD) olmak üzere iki alan içerirken, S2 alt birimi, bir membran füzyonu için gerekli olan temel unsurları; dahili membran füzyon peptidi (FP), iki 7 peptit tekrarı (PR), bir membran proksimal dış bölgesi (MPER) ve bir transmembran (TM) alanı içerir. S1 ve S2 alanları, SARS-CoV'ye sırasıyla %70 ve %99 dizi özdeşliği ile ilgili koronavirüsler arasında korunur. S1'in RBD'sinin, epitelyal ve akciğer hücreleri tarafından eksprese edilen insan ACE2 reseptörü ile doğrudan temas ettiği rapor edilmiştir (401).



Şekil 1: 2019-nCoV genomunun şematik temsili ve IVDC-HB-01/2019 (HB01) suşu için kodlanmış majör yapısal ve yapısal olmayan proteinler. En uzun gen, yani orflab, 15

yapısal olmayan protein (nsps), yani nsp1'den nsp10'a ve nsp12'den nsp16'ya kadar içeren pp1ab proteinini kodlar. orf1a geni tarafından kodlanan pp1a proteini ayrıca 10 nsp (nsp1 ile nsp10) içerir. Yapısal proteinler, yani dört yapısal gen tarafından kodlanır. spike (S), zarf (E), zar (M) ve nükleokapsid (N). Yardımcı genler, yapısal genler arasında dağıtılır. (Kaynak: Şekil 1 Wu ve diğerleri (2020), Cell Host Microbe, <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.001>'den)

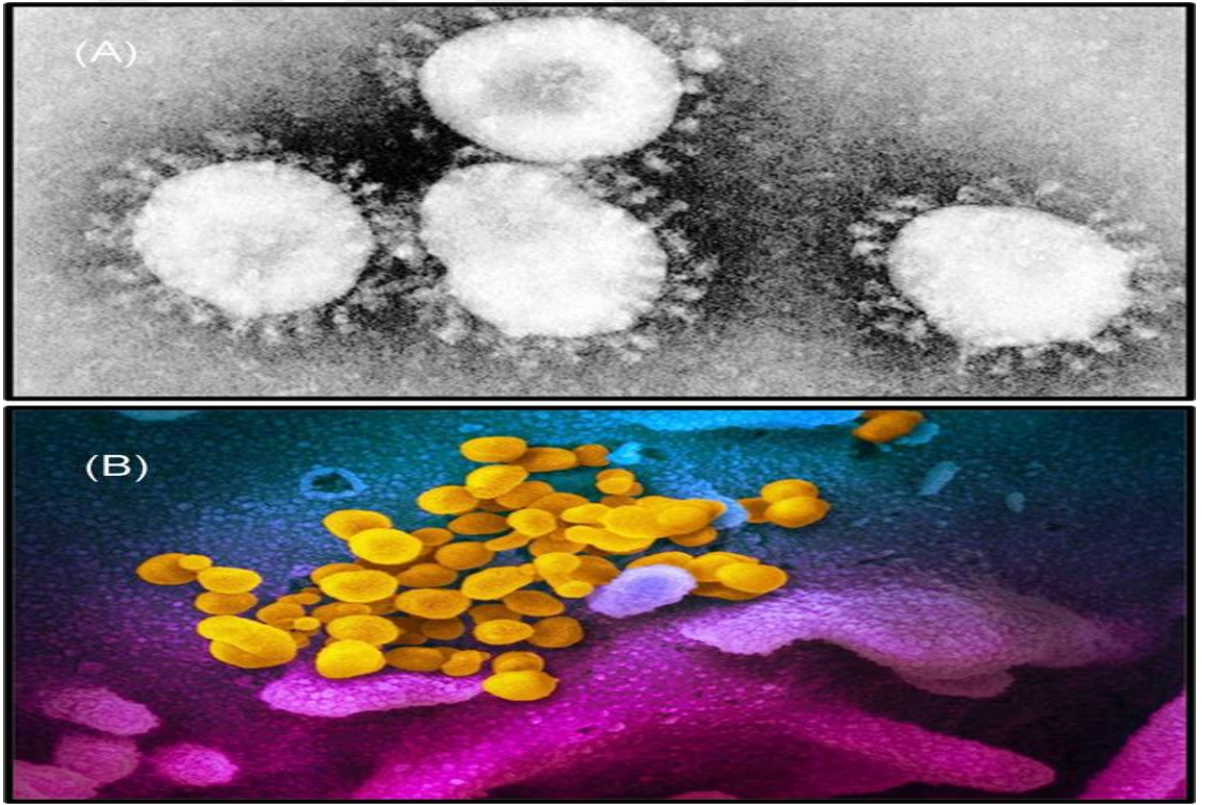
Yeni koronavirüsün kesin kökeni doğrulanmamış olsa da, 2019-nCoV'nin tam genom dizilerine dayalı filogenetik analizi, 2013 yılında Çin Yunnan'dan bildirilen yarasa (*Rhinolophus affinis*) SARS-CoV (RaTG13) ile en yakın benzerliği (~%96) ortaya koyuyor (Şekil 2). Bu 2019-nCoV'nin yarasadan insana bulaştığını gösterir ve insan SARS-CoV ve MERS-CoV ile sırasıyla yaklaşık %79 ve %50'lik bir dizi özdeşliği sergiler(85,155,182,327,364,504,519). Bununla birlikte, bazı kanıtlar pangolinin, pangolin ve yarasa koronavirüsünün S genlerindeki homolog rekombinasyon olaylarının bir sonucu olarak ortaya çıkan %90,55 benzerlik ile 2019-nCoV'nin ara konakçısı olduğunu göstermektedir (180,334,495,507). 2019-nCoV'nin S geni, Bat SARS-CoV'lere (SL-CoVZXC21 ve ZC45) ve ayrıca insan SARS-CoV'sine %75'ten daha az dizi özdeşliğine sahiptir. Ayrıca, mevcut farklı hastalardan elde edilen 2019-nCoV'nin genomik dizileri birbirine çok yüksek benzerlik (%99.9 özdeşlik) sergilemiştir (340). Bu bilgi, bu tür dizilerdeki mutasyonlar, farklı coğrafi/politik sınırlar boyunca enfekte vakalarda sürekli olarak izlenirse, hastalık yönetimi için verimli kanıtlar oluşturabilir (401).



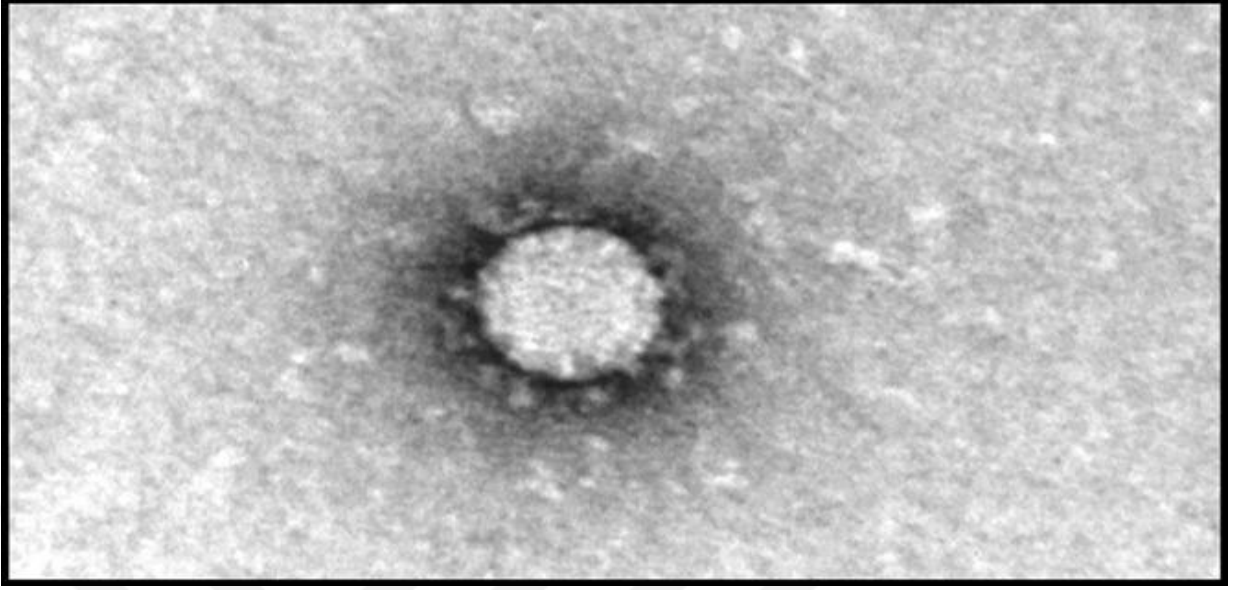
Şekil 2: Wuhan nCoV-19'un (tam genom dizilerine dayalı olarak) MegaX aracını kullanarak koronavirüs ailesinin tüm temsilcileriyle filogenetik analizi. Farklı renk kodları farklı aileleri temsil eder (turuncu-bat (RaTG13), kırmızı: 2019-nCoV, camgöbeği: pangolin-CoV, mavi-SARS-CoV, mor: MERS-CoV, yeşil: soğuk algınlığı-CoV (Kaynak: GISAID, <https://www.epicov.org/epi3/frontend#lightbox1353460538>)

2019-nCoV'nin Mikroyapısal Özellikleri; 2019-nCoV virüsünün mikroyapısal karakterizasyonu, hem taramalı elektron mikroskobu (SEM) hem de transmisyon elektron mikroskobu (TEM) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Corona adı, Şekil 3a,b'de gösterildiği gibi, bir tacı andıran orijinal SEM görüntüsüne dayanılarak verilmiştir. Ayrıca 2019-nCoV örneğinin ilk mikro yapısı, negatif kontrast yöntemiyle JEM-1400 TEM kullanılarak Novosibirsk'teki Vektör Enstitüsünde enfekte bir hastadan alındı (Şekil 4). 2019-nCoV küresel partikül boyutunun 60 ila 140 nm aralığında olduğu bulundu (Şekil 5). Başka bir çalışmada, insan hava yolu epitel hücresinin negative-stained grids ve ultra ince bölümleri de Çinli araştırmacılar

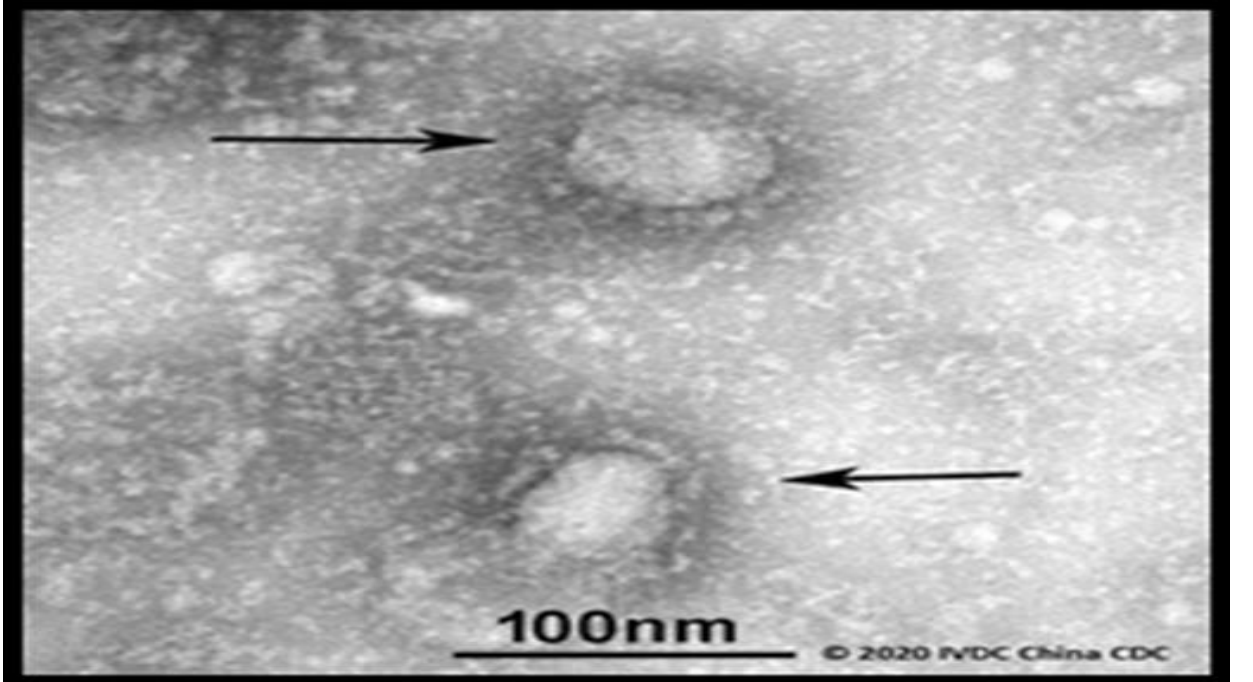
tarafından TEM altında gözlemlendi ve bunlar Şekil 6a'da gösterildiği gibi bir miktar pleomorfizm gösterdi (523). Virüsün dış yüzeyinde de yaklaşık 9 ila 12 nm'lik belirgin sivri uçlar gözlenmiştir. Ek olarak, hücre dışı serbest viral partiküller ve sitoplazmada zara bağlı veziküllerde bulunan virüs partikülleri ile dolu inklüzyon cisimleri, Şekil 6b'de gösterildiği gibi gözlemlendi. Pune Ulusal Viroloji Enstitüsü'nden Hintli bilim adamları, Wuhan'dan dönen bir kadın hastanın boğaz sürüntü örneğinden doğrudan alınan bir örnekten 2019-nCoV'nin TEM görüntülerini de elde ettiler (365). Toplam yedi negatif lekeli viral partikül, Şekil 7'de gösterildiği gibi taranan alanlarda görüntülendi ve virüsün küresel şeklini açık bir şekilde 75 nm boyutunda zarf çıkıntılarına sahip arnavut kaldırımlı bir yüzey yapısına sahip olarak tasvir etti. Yuvarlak peplomerik yapılar sahip sap benzeri çıkıntıların varlığı, yüzeyde yamalı leke birikmesi ve yuvarlak peplomerik (viral yüzeyde glikoprotein çivisi) parçalarla biten belirgin bir zarf çıkıntısı ile birlikte gözlenmiştir.



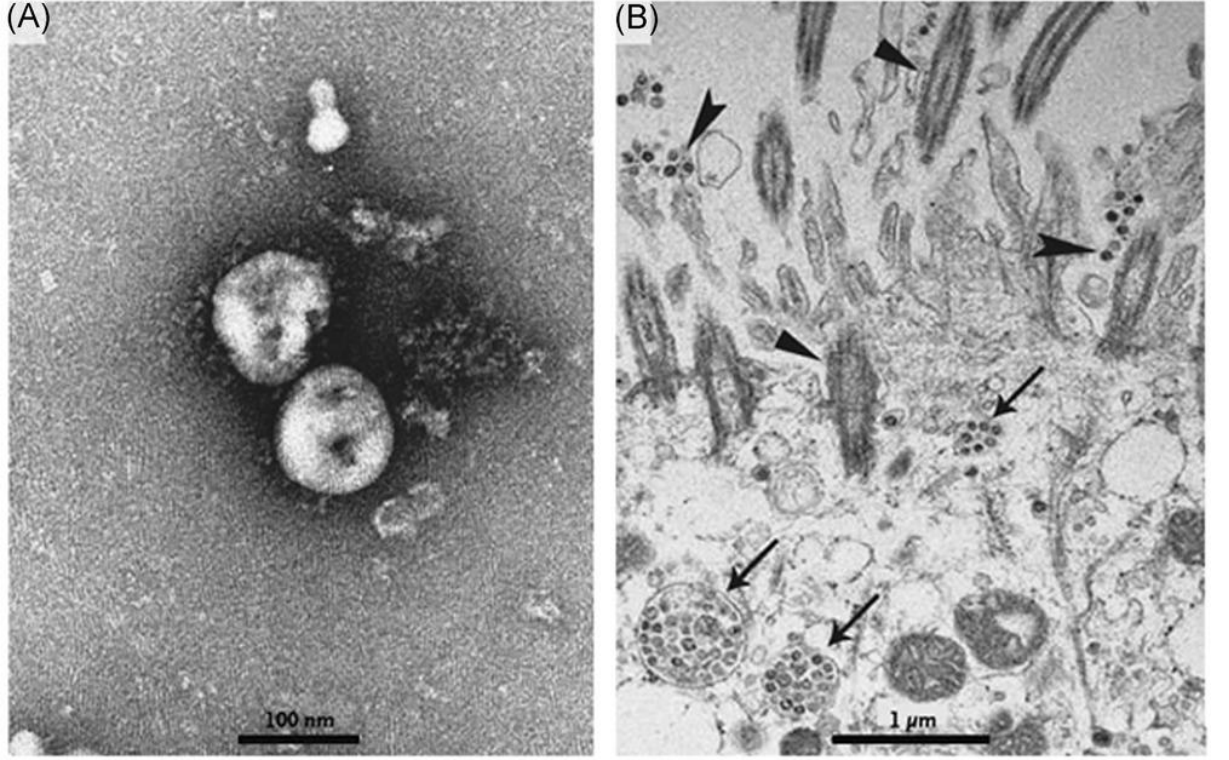
Şekil 3; A, Bir transmisyon elektron mikroskobu (TEM) altında görüntülenen koronavirüslerin görüntüsü (Kredi: CDC/Dr. Fred Murphy). B, Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından geliştirilen, laboratuvar koşullarında kültürlenmiş hücrelerden çıkan sarı virüs partiküllerini gösteren SARS-CoV-2'nin taramalı elektron mikroskobu (SEM) görüntüsü (Resim Kredisi: AFP, csm_0320-900_Supp_COVID19_1_In_Article_f7dbbbe8e0)



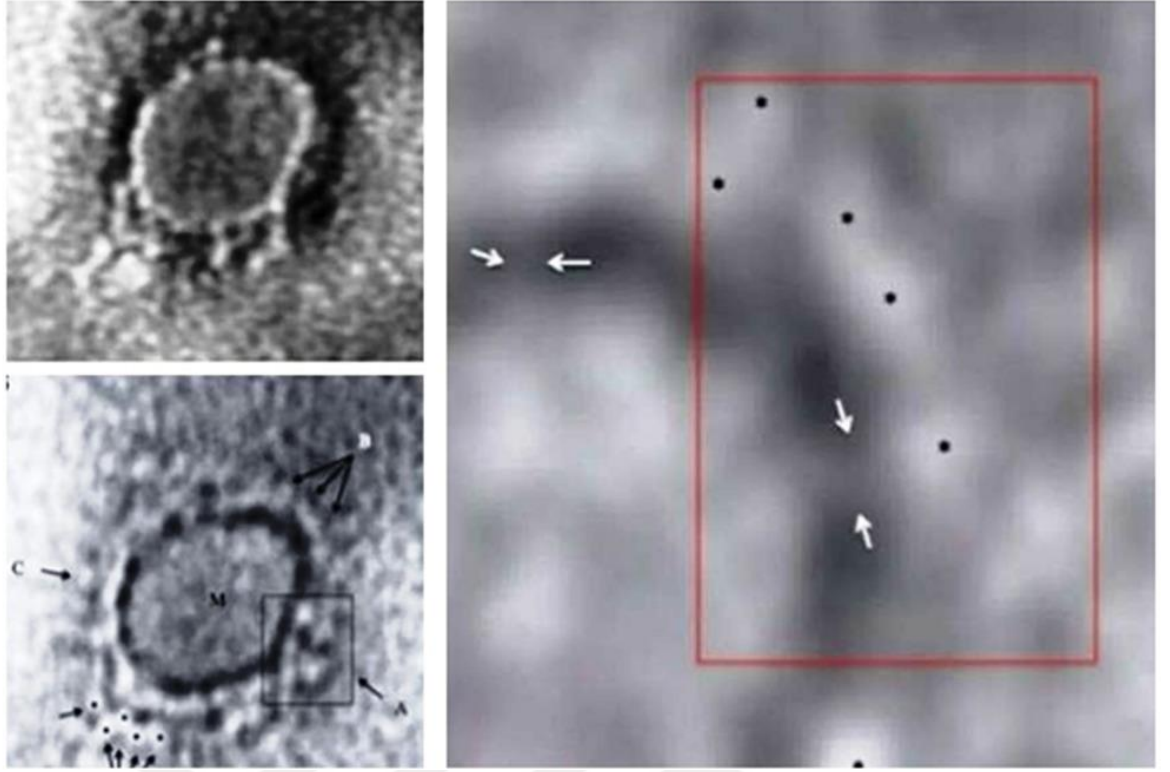
Şekil 4; Negatif kontrast yöntemi kullanılarak transmisyon elektron mikroskobu (TEM) yoluyla elde edilen 2019-nCoV'nin ilk mikro yapısı (Kaynak: Novosibirsk'teki Vektör Enstitüsü, TEM [JEM-1400])



Şekil 5; 2019-nCoV'nin transmisyon elektron mikroskobu (TEM) görüntüsü (Kaynak: GISAID, <https://www.gisaid.org/>, Nezaket: IVDC, Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi)



Şekil 6; Negatif lekeli 2019-nCoV'nin transmisyon elektron mikroskobu (A) ve insan hava yolu epitel hücresi ultra ince bölümlerinde (B) görselleştirilmesi. Ok uçları hücre dışı virüs partiküllerini, oklar virüs bileşenleri tarafından oluşturulan inklüzyon gövdelerini ve üçgenler kirpikleri gösterir (Kaynak: Şekil, Zhu ve diğerleri, N Engl J Med, DOI: 10.1056/NEJMoa2001017)

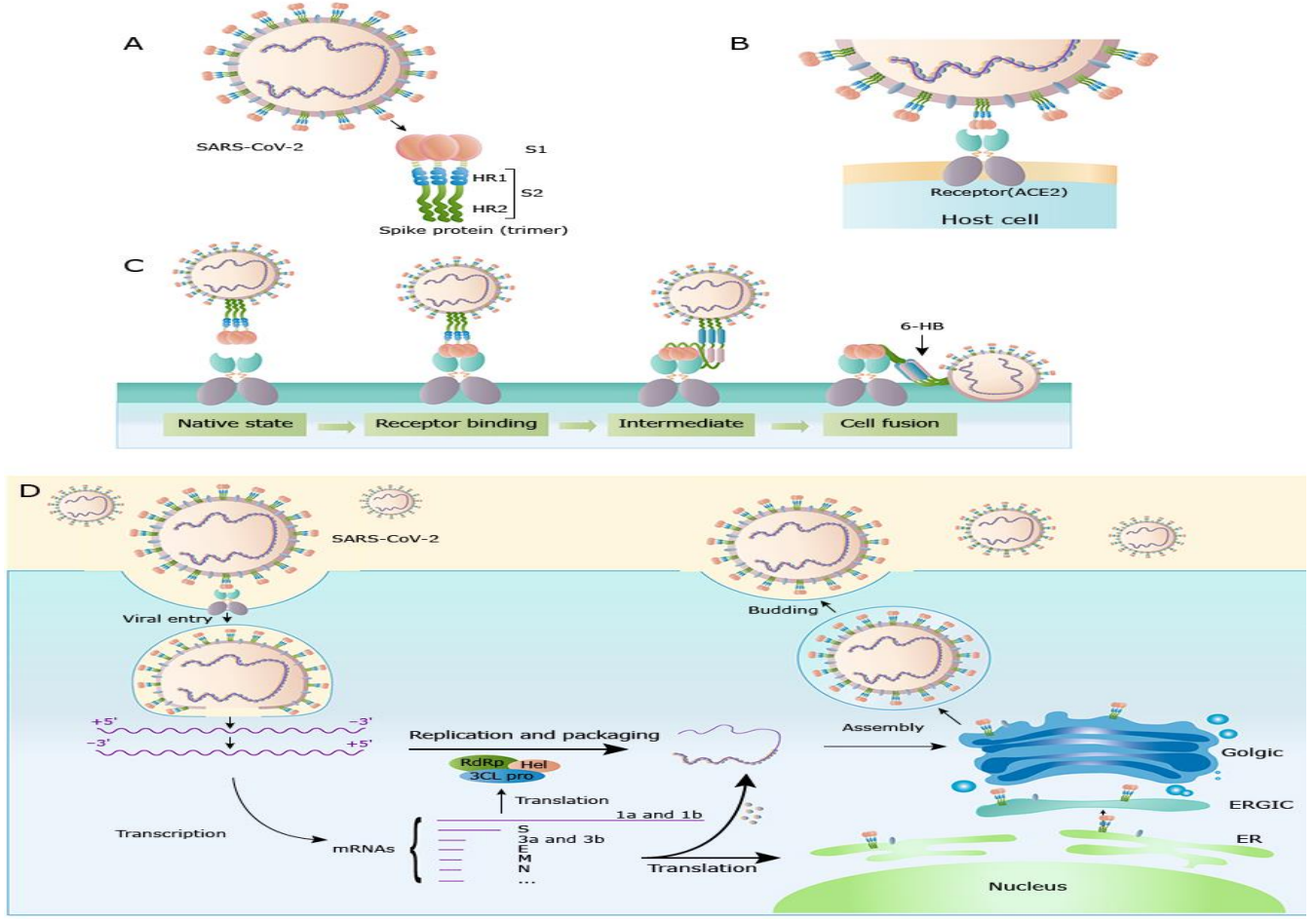


Şekil 7; Coronaviridae familyasının morfo-diagnostik özelliklerini gösteren negatif lekeli 2019-nCoV partikülünün transmisyon elektron mikroskobu (TEM) görüntüsü (Kaynak: Prasad ve diğerleri, Indian J Med Res, DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_577_20)

Endişe verici varyantlar; Diğer virüsler gibi, SARS-CoV-2 de zamanla evrimleşir. SARS-CoV-2 genomundaki çoğu mutasyonun viral fonksiyon üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Bazı varyantlar, popülasyonlar içinde hızlı bir şekilde ortaya çıkmaları ve bulaşma veya klinik etkilerine ilişkin kanıtları nedeniyle geniş çapta dikkat çekmiştir; bunlar endişe verici varyantlar olarak kabul edilir. Her varyantın, farklı filogenetik sınıflandırma sistemleri tarafından kullanılan terminolojiye dayalı birkaç tanımı vardır; WHO de dikkate değer varyantlar için Yunan alfabesine dayalı etiketler belirlemiştir. Farklı ülkelerde ortaya çıkan Alfa, Beta, Gama, Delta, Epsilon varyantları bulunmaktadır (473).

2.1.4 COVID-19 Patofizyolojisi

SARS-CoV-2 hücre girişi için konak reseptörü olan ACE2 aynı zamanda SARS-CoV'un da konak reseptörüdür (521). SARS-CoV-2, spike proteininin reseptör bağlama alanı aracılığıyla ACE2'ye bağlanır (Şekil 8). Tip 2 Hücresel Transmembran Serin Proteaz (TMPRSS2) da SARS-CoV-2 hücre girişi için önemli görünmektedir (173).



A) Spike Proteinin Sistematik Yapısı B) Spike Proteinin ACE2 Reseptörüne Bağlanması C) Bağlanma ve Spike Protein Tarafından Yürütülen Virüs Hücre Füzyonu D) SARS-COV-2'nin Konakçı Hücrede Yaşam Siklusu

Şekil 8: SARS-COV-2 Spike Protein Yapısı Ve Fonksiyonları

Konak-Patojen Etkileşimi; 2019-nCoV'nin S proteininin, viral RNA'yı replikasyon için sitoplazmaya salmak için reseptör bağlanması ve membran füzyonu aracılığıyla konakçı-patojen etkileşiminin belirlenmesinde çok önemli olduğu bulunmuştur. İnsanlarla etkileşimler sırasında, S proteini esas olarak ACE2 reseptörüne bağlanır. Bu reseptör, kalp, endotel, karaciğer, böbrek, testis, bağırsak akciğeri ve alveolar epitelyal tip II hücrelerinin ACE2 sunan hücrelerin %83'ünü içerdiği diğer dokular gibi farklı organların hücre yüzeyinde eksprese edilir (163,256,453,488,506,509). ACE2 reseptörü, TMPRSS2 dahil diğer bazı reseptörlerle ilişkisi nedeniyle SARS-CoV ile karşılaştırıldığında 2019-nCoV'nin S proteinine daha yüksek bir bağlanma afinitesi ile bağlanır (51,247,278,474,494). TMPRSS2, epitel hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen ve viral membranın konakçı hücreye füzyonuna yol açan S proteininin aktivasyonu için gerekli olan bir tip II hücrel transmembran serin proteazdır (90,322). Bunların yanı sıra, bazı analitik kanıtlar ayrıca 2019-nCoV'nin evrimi sırasında, RBD'nin

reseptör bağlama motifindeki (RBM) belirli mutasyonların ACE2'ye bağlanma afinitesini desteklediğini ve sonuçta artan aktarım hızından sorumlu olduğunu göstermektedir. RBM motifi, S proteini ve ACE2.47 arasındaki etkileşimi artıran bazı önemli amino asit kalıntılarını (Gln493, Asn501) içerir (454). Bu nedenle, hem S hem de TMPRSS2 proteinleri, 2019-nCoV'nin konakçı hücrelerde istilasını önlemek için ilaç hedefleri olarak kullanılabilir (87,124,456,513).

S protein aktivasyonunun yanı sıra valosin içeren protein (VCP) gibi diğer faktörler de bu enfeksiyon sürecinde rol oynar. VCP'nin virüsün endozomdan salınmasındaki rolü mutajenez ile gösterilmiştir (469). İnterferonla indüklenebilir transmembran proteini gibi konakçı faktörlerin de, insan koronavirüsleri dahil insanları etkileyen RNA virüsleri durumunda bir antiviral faktör olarak konak-patojen etkileşiminde rol oynadığı öne sürülmüştür (30). Viral genomun enfeksiyon sonrası replikasyonu, transkripsiyonu ve translasyonu, birçok çoklu alt birim kompleksinin oluşumunu gerektirir. Koronavirüs tarafından bir araya getirilen böyle bir kompleks, düzeltme okuma kabiliyetine sahip eksoribonükleaz (ExoN) görevi gören nsp14 içerir (213). C-terminal alanı, N7-guanin metiltransferaz (N7-MTase) aktivitesi yoluyla viral mRNA'nın kapatılmasına neden olurken, N-terminal düzeltme okuması ExoN alanı ölümcül mutajenezin önlenmesinde rol oynar. ExoN, RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) tarafından yapılan nükleotid birleştirme hatalarını düzelterek RNA sentezinin aslına uygunluğunu artırabilir. RdRp etkinliği nsp12'de kodlanmıştır (489). nsp14'ün yukarıda belirtilen rolü, metil transferini gerçekleştirmek için iki β yaprak arasında yüksek oranda büzülmüş bir cebin yakınında S-adenosyl metiyonin'e bir cap-precursor guanosine-P3-adenozin-5',5'-trifosfat bağlanması ile daha da belirgin hale getirildi (264). SARS-CoV nsp14'ün kristal yapısı, bu iki alan arasındaki etkileşime ve nsp14'ün nsp10 ile etkileşimlerine ışık tuttu. Nsp10, in vitro deneyler yoluyla ExoN aktivitesini güçlü bir şekilde arttırdığı gösterilen bir kofaktördür. ExoN'un yapı-fonksiyon ilişkilerini düzenleyen faktörleri ve bunun CoV replikasyon makinesinin diğer (viral ve/veya konakçı) üyeleriyle etkileşimlerini hedefleyen in vivo ve in vitro çalışmalar, enzimin viral RNA sentezi ve patogeneizindeki rolünü ortaya çıkarmak için anahtar olacaktır (314). Ek olarak, N proteininin (aynı zamanda RNA şaperon görevi gören ve şablon geçişini düzenleyen) glikojen sentaz kinaz 358 tarafından fosforilasyonu ve N proteininin heterojen nükleer ribonükleoprotein A1 (hnRNPA1) ile birleşmesi de viral RNA sentezini düzenler. Tüm bu olaylar, viral tehditle mücadele stratejileri açısından önemlidir (259).

COVID-19 Patofizyolojisi; 2019-nCoV insan vücuduna girdiğinde, ACE2 reseptörleri ile etkileşime girer ve RNA'sını epitel hücrelerinin (EC'ler) içine bırakır, burada çoğalır ve

komşu hücrelere daha fazla enfeksiyon için salınır ve burun geçişinden akciğerin alveolar bölgesine yayılır (276). Gaz değişimi alveoller tarafından yapılır, ancak 2019-nCoV enfeksiyonu nedeniyle, pulmoner ödem, yaygın intravasküler koagülasyonun aktivasyonu (DIC), pulmoner iskemi, hipoksik solunum yetmezliği ve ilerleyici akciğer hasarına neden olan bir damar bütünlüğü kusuru (artan geçirgenlik ve sızıntı) vardır (294). Ayrıca, EC'leri enfekte ederek solunum yolundan kana girer ve beyin, gastrointestinal sistem, kalp, böbrek ve karaciğer dahil olmak üzere vücudun farklı bölgelerinde dolaşarak beyin kanaması, sinir bozukluğu, iskemik inme, koma, felç ve sonunda ölüme neden olabilir (501). Ayrıca, bireylerde 2019-nCoV enfeksiyonunun hassasiyeti ve ciddiyeti, hipertansiyon, diyabet ve akciğer hastalıkları gibi komorbiditelerden büyük ölçüde etkilenir ve ayrıca yaş ve düzensiz doğal immün sistem tepkisi ile bağlantılıdır. Bunun nedeni, konağın EC'lerinin yanı sıra akciğer, kalp, böbrek, bağırsak dahil olmak üzere birçok organın yüzeyinde ACE2 reseptörünün artan ekspresyonu olabilir (444). 2019-nCoV, ACE-2 ile bağlanma yoluyla EC'leri enfekte eder ve lokalize inflamasyon, endotel aktivasyonu, doku hasarı ve düzensiz sitokin salınımını başlatır. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), interlökin-8 (IL-8) salgılanması sitokin fırtınasının ciddi şekilde şiddetlenmesine yol açar ve EC'lerde azalmış E-kadherin ekspresyonu vasküler geçirgenlik ve sızıntıya katkıda bulunur ki bu da akut respiratuar distres sendromunda (ARDS) hipotansiyon ve pulmoner disfonksiyonun patofizyolojisine katkıda bulunur (232). Bu nedenle, 2019-nCoV'ye atfedilen vaskülatürlerdeki çeşitli komplikasyonları anlamak büyük önem taşımaktadır. Akciğer EC'leri, majör histouyumluluk kompleksi (MHC) sınıf II aracılı antijen işleme, yükleme ve sunum ile ilişkili yüksek seviyeli gen ekspresyonları dahil olmak üzere diğer organların EC'leri ile karşılaştırıldığında immünomodülatör işaretlerde daha gelişmiştir. Bu, akciğer EC'lerinin bir alt tipinin solunum patojenlerine karşı yarı profesyonel antijen sunan hücreler olarak hareket ettiğini göstermektedir. Ayrıca, EC'lerin COVID-19'lu hastalarda ARDS ve çoklu organ yetmezliği patogenezinde merkezi bir rol oynadığı varsayılmıştır. Şiddetli COVID-19 enfeksiyonunda, DIC'nin potansiyel gelişimi ile pıhtılaşma yollarının aktivasyonu vardır. DIC ve küçük kılcal damarların inflamatuvar hücreler tarafından tıkanması/sıkışması ve ayrıca daha büyük damarlarda olası trombozun bir sonucu olarak, anjiyogenezi ve potansiyel ECs hiperplazisini tetikleyen akciğer dokusu iskemisi gelişir (5,197). Teuwen ve arkadaşları tarafından ayrıntılı olarak açıklanan şiddetli COVID-19 hastalarında artan vasküler geçirgenlik ve vasküler sızıntı için önerilen çoklu mekanizmalar vardır (294). Kısacası, (a) 2019-nCoV, EC disfonksiyonu, lizis ve ölümlerle karakterize yaygın endotelit gösteren EC'leri doğrudan etkileyebilir, (b) ayrıca, konak hücrelere girmek için, 2019-nCoV ACE2 reseptörüne bağlanır,

bu da ACE2'nin aktivitesini azaltır, dolaylı olarak kallikrein-bradykinin yolunu aktive ederek vasküler geçirgenlikle artışa yol açar, (c) pulmoner EC'lere alınan aktive nötrofiller reaktif oksijen türlerinin de bulunduğu histotoksik medyatörler üretirler, (d) immün hücreler, inflamatuvar sitokinler ve vazoaktif moleküller EC'lerin kontraktilesinin artmasına ve interendotelyal bağlantıların gevşemesine ve boşluk oluşmasına yol açar, (e) sitokinler IL-1 β ve tümör nekroz faktörü (TNF), glikokaliksi bozan glukuronidazları aktive eder, fakat aynı zamanda hyaluronik asit sentaz 2'yi artırarak hyaluronik asitin extraselüler matrikste birikmesine yol açar ve sıvı tutulmasını teşvik eder (294,342).

Ayrıca, yüksek sitokin seviyeleri, EC'lerin işlev bozukluğuna, DIC'ye, iltihaplanmaya ve pulmoner kapiller yatağın vazodilatasyonuna yol açan yıkıcı ilerlemeyi yoğunlaştırır. Toplamda, bu bozukluklar sonuçta çoklu organ yetmezliğine ve alveolar disfonksiyona bağlı ölüme ve hipoksik solunum yetmezlikli ARDS'ye yol açar. Ayrıca, pulmoner vaskülatın erozyonunun kompleman sisteminin aktivasyonuna yol açabileceği, sitokin fırtınasını artıran nötrofillerin ve proinflamatuvar monositlerin birikmesini teşvik edebileceği, pulmoner EC'lerin interferon üreten hücreler ve virüs bulaşmış pulmoner EC'leri içeren bir amplifikasyon döngüsüne neden olduğu influenza virüsü enfeksiyonu sırasında da gözlemlendiği önerilmiştir (287). Vasküler duvarın metabolik müdahaleler yoluyla normalleştirilmesi ilave bir müdahale yolu olarak düşünülebilir ve anti-inflamatuvar, anti-sitokin ilaçlar ve ACE inhibitörleri vb birlikte gelecekteki terapötik fırsatların yolunu açar (342). Bununla birlikte, bazı ek dolaylı kanıtlar da EC'ler, perisitler ve COVID-19 arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle, 2019-nCoV'nin tüm damar sistemi üzerindeki sonuçları daha fazla çalışma gerektiriyor (276).

2019-nCoV'a Karşı İmmünolojik Yanıtlar; İmmün yaşlanma, komorbidite, zayıf bağışıklık sistemi, azalan zindelik, yaşa bağlı hastalıklar, kronik tıbbi durum ve yaşlanma nedeniyle artan kırılganlık, enfeksiyon ve ölüm oranının alevlenmesinin birincil nedeni olarak bulunmuştur (514). 2019-nCoV'a karşı verimli aktif ve pasif bağışıklamanın geliştirilmesi için COVID-19'un immünopatogenezini anlamak gerekir (519). Şu anda 2019-nCoV'a karşı konak immün yanıtları hakkında mevcut veriler yeterli olmasa da, SARS-CoV'un mevcut immünopatogenez verileri COVID-19'a karşı etkili bir bağışıklama tedavisini hipotez geliştirmek için kullanılabilir (137,243). Mevcut kanıtlara göre, 2019-nCoV insanlarda doğal, hücresel ve humoral immün yanıtları indükleyebilir (2,347).

COVID-19 hastalarının bağışıklık sistemlerinin aşırı tepkisi, yani sitokin salınım sendromu (CRS) olarak adlandırılan dolaşımdaki sitokinlerin anormal salınımı nedeniyle öldüğünü gösteren birçok rapor vardır. COVID-19 hastalarında IL-6, IL-1, IL-2, IL-10, TNF-

α ve interferon- γ dahil olduğu bu çok sayıda sitokin salınması “sitokin fırtınası” olarak adlandırılmaktadır (103,107,374). Huang ve arkadaşları, 2019-nCoV ile enfekte olan 41 hastanede yatan hastanın klinik özelliklerini bildirdi, hastalık şiddeti ile pozitif korelasyon gösteren MCP-1, IL-2, IL-7, TNF- α , G-CSF, MIP-1A, MCP-3, IP-10 gibi yüksek düzeyde proinflatuar sitokin ve kemokinlerin indüksiyonunu ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca, 2019-nCoV enfeksiyonlarına karşı insan bağışıklık sistemi tarafından IL-4 ve IL-10 gibi artan düzeyde anti-inflatuar sitokinler de indüklenmiştir (42,80,193,254,346,493). Sitokinlerin aşırı salgılanması akciğere zarar vererek COVID-19 hastasının ölümüyle sonuçlanabilir. Böylece akciğer hasarını azaltmak için nötralize edici anti-TNF- α , IL-1 ve IL-6 antikorları, daha önce kanser, tip 2 diyabet, lösemi vb. gibi diğer hastalıkların tedavisinde kullanıldığı gibi biyolojik aktivitelerini bloke etmek için kullanılabilir (120,368,394). Tip I interferonun bir ön tedavi çalışması sırasında, 2019-nCoV, SARS-CoV'dan daha yüksek hassasiyet göstermiştir (377). Bu varyasyon, ORF3b eksikliği ve ORF6'daki varyasyonlar (kısa kesme) gibi SARS-CoV genomundaki çeşitli modifikasyon tiplerinden kaynaklanıyor olabilir. Ek olarak, enfekte hastalarda yüksek düzeyde foliküler yardımcı T hücreleri, antikor salgılayan hücreler, antikorlar (IgM ve IgG) ve aktif CD4⁺ ve ayrıca CD8⁺ T hücreleri doğrulandı (432,510). Hümmoral immün yanıtlarla ilgili olarak, lineer ve süreksiz B hücresi epitopları dahil olmak üzere farklı antikorları (IgA, IgG, IgG1, IgG2a, IgG2b ve IgM) içeren 403 B hücresi tahlili rapor edilmiştir. SARS-CoV'nin bilinen epitopları (432 B-hücresi epitopu ve 164 T-hücresi epitopu) ile 2019-nCoV'nin tahmin edilen epitopları ile çağdaş biyoinformatik araçları kullanılarak karşılaştırmalı bir çalışma Grifoni ve diğerleri tarafından yapılmıştır (150). 2019-nCoV S proteininin kapalı durumdaki (PDB ID: 6VXX) ve açık durumdaki (PDB ID: 6VYB) üç boyutlu yapısı RCSB PDB veritabanında da (453) mevcuttur ve aynı şey terapötikler, örneğin aşı ve nötralize edici antikorlar (NAb's) tasarlamak için potansiyel bir B hücreli epitop tahmin etmek için kullanılmıştır (8,38). Bu NAb'ler pasif bağışıklama tedavisi (örn., konvelesan plazma tedavisi [CPT]) için kullanılabilir ve ciddi COVID19 hastalarının tedavisinde önemli faydalar göstermiştir (402,419).

2019-nCoV'ye karşı hücrel immün yanıtların (CD4⁺ ve CD8⁺ T hücreleri) aktive edilmiş olmasına rağmen, 2019-nCoV'nin doğuştan gelen immün kaçış mekanizması nedeniyle, T hücresi immün yanıtı gecikir ve COVID-19'a karşı önemli bir koruma sağlayamaz (132,151,494,516). Bunun yanı sıra, bir “sitokin fırtınası”, COVID-19 hastalarında T hücre sayılarının işlevsel olarak çökmesine de neden olur. Ancak iyileşme sırasında IL-6, IL-10 ve TNF- α düzeyindeki azalma, COVID-19 hastalarında toplam T hücre (CD4⁺ ve CD8⁺) sayılarını artırır (151). 2019-nCoV'nin bağışıklık kaçış mekanizması, Monalizumab gibi bir

monoklonal antikor kullanılarak NK grup 2 üye A (NKG2A) reseptörünün aşırı ekspresyonunu bloke ederek üstesinden gelinebilir (17,161). SARS ile ilgili koronavirüsler (IEDB ID: 694009) için, 69 HLA-A, 23 HLA-B ve 31 HLA-DRB1 epitopu dahil 123 epitop için toplam 349 MHC ligand tahlili rapor edilmiştir. Bunların yanı sıra epitopların in silico tahmini, COVID-19'a karşı etkili bir aşının geliştirilmesine yönelik ek bilgi sağlar (150).

2.1.4 Enfeksiyonu Takiben Bağışıklık Tepkileri

SARS-CoV-2'ye özgü antikorlar ve hücre aracılı yanıtlar enfeksiyondan sonra indüklenir. Kanıtlar, bu yanıtların bazılarının koruyucu olduğunu ve enfeksiyondan sonra en az bir yıl boyunca tespit edilebileceğini göstermektedir (283).

- **Humoral bağışıklık;** SARS-CoV-2 ile enfeksiyonun ardından, hastaların çoğu viral spike proteinin reseptör bağlama alanına karşı saptanabilir serum antikorları ve ilişkili nötralize edici aktivite geliştirir (437,468). Bununla birlikte, antikor yanıtının büyüklüğü, hastalığın ciddiyeti ile ilişkilendirilebilir ve hafif enfeksiyonu olan hastalar, saptanabilir nötralize edici antikorları yeterince üretemeyebilir (261,369). Nötralize edici antikorlar ortaya çıkarıldığında, çalışmalar 12 aya kadar saptanabilir nötralize edici aktivite bildirmiş olsa da enfeksiyondan sonra genellikle birkaç ay içinde azalır (109,116,441,461). Başlangıç spike-bağlanma titreleri $\geq 1:80$ olan 121 iyileşen plazma donörünün bir çalışmasında, titreler beş aydan fazla bir süre boyunca biraz azaldı, ancak büyük çoğunluğunda $\geq 1:80$ kaldı ve nötralize edici titreler, bağlanma titreleri ile korelasyon gösterdi (451). Diğer çalışmalar, enfeksiyondan sonraki birkaç ay içinde artan spike ve reseptör bağlayıcı bölge bellek B hücrelerinin yanı sıra spike proteine özgü plazma hücrelerini de tanımladı ve bu bulgular, uzun vadeli bir bellek humoral yanıtı için potansiyel olduğunu gösteriyor (116,370,441,461).

Nötralize edici aktivite sonraki enfeksiyondan korunma ile ilişkilendirilmiştir (208). Genellikle nötralize edici aktivite ile korelasyon gösteren saptanabilir bağlayıcı antikorlar, aynı zamanda azalmış bir SARS-CoV-2 reenfeksiyon riski ile ilişkilidir (162,168,234,258).

- **Hücre aracılı bağışıklık;** Çalışmalar ayrıca COVID-19'dan iyileşen hastalarda ve araştırma amaçlı COVID-19 aşısı olan bireylerde SARS-CoV-2'ye özgü CD4 ve CD8 T hücre yanıtlarını tanımlamıştır, bu da dayanıklı bir T hücresi immün yanıtı potansiyeli olduğunu göstermektedir (116,151,370,522).

- **Primat çalışmalarında enfeksiyon veya aşılama sonrası koruyucu bağışıklık tepkisi;** Hayvan çalışmaları, enfeksiyona karşı bağışıklık tepkisinin, en azından kısa vadede, yeniden enfeksiyona karşı bir miktar koruma sağlayabileceğini ileri sürmüştür

(79,117,139,498). SARS-CoV-2 ile deneysel olarak enfekte olmuş dokuz al yanaklı makak üzerinde yapılan bir çalışmada, tüm hayvanlar nötralize edici antikorlar geliştirdi; 35 gün sonra aynı viral dozla tekrar verildikten sonra, hepsinde anamnestik bağışıklık tepkileri vardı ve nazal sürüntü üzerinde ilk uygulanan naif kontrol hayvanları ile karşılaştırıldığında daha düşük viral RNA seviyelerine ve daha hızlı viral RNA düşüşüne sahipti (79). Makaklarda COVID-19 aşı adaylarını değerlendiren çalışmalar, aşılarmaya karşı bağışıklık tepkilerinin, aşılarmamış kontrollere kıyasla viral tehdidin ardından solunum yolu örneklerinde viral RNA'nın daha düşük seviyelerde veya daha hızlı temizlenmesiyle sonuçlandığını ileri sürmüştür (104,122,139,288,498).

SARS-CoV-2 ve SARS-CoV-2-reaktif CD4 T hücrelerini nötralize eden antikorlar, SARS-CoV-2'ye bilinen maruziyeti olmayan bazı kişilerde tanımlanmıştır ve bunların bazılarının soğuk algınlığı koronavirüs antijenleriyle çapraz reaktif olduğu görülmektedir (57,151,278,311). Bu önceden var olan bağışıklık tepkilerinin COVID-19'un riskini veya şiddetini etkileyip etkilemediği ve COVID-19 aşı yanıtlarını etkileyip etkilemeyeceği bilinmiyor.

Reenfeksiyon riski; Kısa vadeli reenfeksiyon riski (örneğin, ilk enfeksiyondan sonraki ilk birkaç ay içinde) düşüktür. Önceki enfeksiyon, sonraki altı ila yedi ay içinde enfeksiyon riskini yüzde 80 ila 85 oranında azaltır (162,165).

Danimarka'dan yapılan gözlemsel bir çalışma, ilk COVID-19 dalgalanması sırasında (Şubat-Haziran 2020) PCR testi geçirmiş bireyler arasında ikinci COVID-19 dalgalanması (Eylül-Aralık 2020) sırasında pozitif PCR testi riskini analiz ederek yeniden bulaşma riskini değerlendirmeye çalıştı (165). İlk dalgalanma sırasında PCR testi pozitif çıkan 11.068 bireyden 72'si (yüzde 0.65), ilk dalgalanma sırasında negatif test eden 514.271 bireyin 16.819'u (yüzde 3.27) ikinci dalgalanma sırasında pozitif bulundu; önceki enfeksiyonun tahmini "koruyucu etkisi" yaklaşık yüzde 80 idi. 65 yaşından büyük yaş, her iki dalgalanmada da pozitif test oranının artmasıyla ilişkiliydi (283).

Bu sonuçlar, virüse karşı saptanabilir antikorları olan bireyler arasında SARS-CoV-2 PCR pozitiflik oranının daha düşük olduğunu öne süren diğer gözlemsel çalışmalardan elde edilenlerle tutarlıdır (162,168,234,258). Başlangıçta seropozitif olan bireyler arasındaki yeniden enfeksiyon, daha düşük anti-spike IgG titreleri ve daha düşük saptanabilir nötralize edici aktivite oranları ile ilişkilendirilmiştir (234).

İyileştikten sonra SARS-COV-2 viral testinin pozitif olması mutlaka reenfeksiyona işaret etmez; yeniden enfeksiyon ile ilk enfeksiyonu takiben uzun süreli veya aralıklı viral RNA

dökülmesi arasındaki ayrımı yapmak için olası reenfeksiyon sırasında farklı bir suş sergileyen dizileme gereklidir (283).

Dizileme verileri kullanılarak sporadik doğrulanmış yeniden enfeksiyon vakaları tüm dünyada tanımlanmıştır (157,181,230,305,382,434–436). Bu vakaların bazılarında, ikinci enfeksiyon asemptomatik veya birinciden daha hafifti ve ilk enfeksiyondaki bağışıklığın, yeniden enfeksiyonu önlemese bile yeniden enfeksiyonun şiddetini azaltma olasılığını artırdı. Bununla birlikte, iddia edilen yeniden enfeksiyon vakalarının tümü, ilk enfeksiyondan daha az şiddetli olmamıştır ve B hücre tüketen tedavi ve kemoterapi gören bir hastada en az bir ölümcül yeniden enfeksiyon bildirilmiştir (305).

Daha önce negatif test edildikten ve izolasyondan temizlendikten sonra tekrar pozitif RNA testi olan 108 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, enfeksiyöz virüs hücre kültüründe izole edilemedi ve tekrar pozitif test döneminde maruz kalan yakın temaslılar arasında yeni teyit edilmiş vaka yoktu (283). Bu nedenle, enfeksiyondan hemen sonra pozitif PCR testlerini tekrarlayan birçok kişi, yeniden enfeksiyondan ziyade devam eden viral RNA dökülmesine sahiptir.

2.1.5 Asemptomatik Enfeksiyon

Asemptomatik enfeksiyonlarla ilgili birçok çalışma bulunmaktadır (77,154,205,212,319,418,460,464,528). Bir inceleme, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan kişilerin yüzde 33'ünün hiçbir zaman semptom geliştirmediğini tahmin ediyor (320). Bu tahmin, pozitif bir test sırasında semptomu olmayan bireylerin medyan oranının yüzde 46 (yüzde 43 ila 77) olduğu dört büyük nüfus tabanlı kesitsel ankete ve başlangıçta asemptomatik bireylerin ortalama yüzde 73'ünde takipte asemptomatik kaldığı 14 uzunlamasına çalışmaya dayanıyordu. Bununla birlikte, çalışmalar arasında geniş bir aralıkta rapor edilen asemptomatik enfeksiyonların oranı konusunda hala belirsizlik vardır. Ek olarak, "asemptomatik" tanımı, hangi spesifik semptomların değerlendirildiğine bağlı olarak çalışmalar arasında farklılık gösterebilir. Neredeyse tüm yolcuların ve personelin SARS-CoV-2 için tarandığı bir yolcu gemisinde COVID-19 salgınında, gemideki nüfusun yaklaşık yüzde 19'unun testi pozitif çıktı; 712 doğrulanmış COVID-19 vakasının yüzde 58'i tanı anında asemptomatikti (121,375). Hastaneye yatırılan ve izlenen bu asemptomatik bireylerin alt gruplarına ilişkin çalışmalarda, zaman içinde yaklaşık yüzde 77 ila 89'u asemptomatik kalmıştır (375,421). Nitelikli hemşirelik tesisindeki daha küçük bir COVID-19 salgınında, tarama testi pozitif olan 48 asistandan 27'si (yüzde 56) tanı anında asemptomatikti, ancak 24'ü sonraki yedi gün içinde semptom geliştirdi

(19). Özellikle genç popülasyonlar arasında yürütülen diğer çalışmalar, asemptomatik enfeksiyonların daha da yüksek oranlarını bildirmiştir (28,67,203,235,380,418,419). Örnek olarak, bir uçak gemisinde meydana gelen bir salgında, ortalama yaşı 27 olan mürettebatın dörtte birinde SARS-CoV-2 için test sonucu pozitif (203). 1271 vakanın sadece yüzde 22'si test sırasında semptomatik ve gözlem süresi boyunca yüzde 43'ü asemptomatik kaldı. Doğum için başvuran gebe kadınlarda da yüksek oranda asemptomatik enfeksiyon bildirilmiştir (381,418).

Asemptomatik enfeksiyonu olan hastalarda klinik anormalliklere sahip olabilirler (179,460). Örnek olarak, tümüne toraks BT uygulanan asemptomatik enfeksiyonu olan 24 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, yüzde 50'sinde tipik buzlu cam opasiteleri veya yamalı gölgelenme ve yüzde 20'sinde de atipik görüntüleme anormallikleri vardı (123). Beş hastada tanıdan birkaç gün sonra diğer tipik semptomları olan veya olmayan düşük dereceli ateş gelişti. Temaslı takibi yoluyla asemptomatik enfeksiyonu olan 55 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada, yüzde 67'sinde başvuru sırasında pnömoninin BT kanıtı vardı; sadece iki hastada hipoksi gelişti ve hepsi iyileşti (397).

Tanı anında asemptomatik olan bazı kişilerde semptomlar gelişir (yani aslında presemptomatikler). Bir çalışmada, semptomların başlangıcı, ilk pozitif RT-PCR testinden sonra medyan dört günde (üç ila yedi arasında) meydana geldi (375).

2.1.6 Semptomatik Enfeksiyonun Şiddeti

Şiddet spektrumu ve vaka ölüm oranları;

Enfeksiyon şiddet spektrumu; semptomatik enfeksiyon spektrumu hafif ila kritik arasında değişmektedir; enfeksiyonların çoğu şiddetli değildir (31,77,86,248,358,455,492). Özellikle, Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin yaklaşık 44.500 doğrulanmış enfeksiyonu ve hastalık şiddeti tahmini içeren bir raporunda (479):

- ✓ Yüzde 81'inde hafif hastalık (pnömoni yok veya hafif pnömoni) bildirildi.
- ✓ Ağır hastalık (örneğin, nefes darlığı, hipoksi veya 24 ila 48 saat içinde görüntüleme>yüzde 50'den fazla akciğer tutulumu) yüzde 14 oranında rapor edildi.
- ✓ Kritik hastalık (örneğin, solunum yetmezliği, şok veya çoklu organ disfonksiyonu) yüzde 5 olarak rapor edilmiştir.
- ✓ Genel vaka ölüm oranı yüzde 2,3'tü; kritik olmayan vakalar arasında ölüm bildirilememiştir.

Benzer şekilde, Mayıs 2020'nin sonuna kadar Amerika Birleşik Devletleri CDC'ye bildirilen 1,3 milyon vakanın bulunduğu bir raporda, vakaların yüzde 14'ü hastaneye kaldırıldı, yüzde 2'si yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırıldı ve yüzde 5'i öldü (45).

Enfeksiyon ölüm oranları; Vaka ölüm oranı yalnızca belgelenmiş vakalar arasındaki ölüm oranını gösterir. Birçok SARS-CoV-2 enfeksiyonu asemptomatik olduğundan ve birçok hafif enfeksiyon teşhis edilmediğinden, enfeksiyon ölüm oranı (yani, enfeksiyonu olan tüm bireyler arasında tahmini ölüm oranı) oldukça düşüktür ve bazı analizlerde, lokasyona ve risk gruplarına göre önemli heterojenlik ile yüzde 0,15 ile 1 arasında olduğu tahmin edilmektedir (72,187,224,291). Eylül 2020'ye kadar seroprevalans anketleri veya kapsamlı izleme programları aracılığıyla toplam topluluk enfeksiyonlarının sayısını hesaplayan, kaynak açısından zengin ortamlardan 27 çalışmanın sistematik bir incelemesi ve meta-analizinde, enfeksiyon ölüm oranının yaşa göre katlanarak artacağı tahmin edilmiştir (10 yaşında yüzde 0,002 , 10-25 yaşında yüzde 0,01 , 55 yaşında yüzde 0,4 , 65 yaşında yüzde 1,4 , 75 yaşında yüzde 4,6 , 85 yaşında yüzde 15 ve ≥ 90 yaşında $>25\%$) (236). Yaşa bağlı bu farklılıkların, rapor edilen enfeksiyon ölüm oranlarındaki coğrafi değişkenliğin çoğunu açıkladığı görülmüştür (yani, daha yüksek medyan nüfus yaşı olan yerler daha yüksek ölüm oranları bildirmiştir). Bununla birlikte, genel enfeksiyon oranlarının ve ölümlerin doğru bir şekilde değerlendirilmesindeki zorluklar göz önüne alındığında, bu tahminlerde yüksek düzeyde bir belirsizlik bulunmaktadır (284).

Hastanede yatan hastalarda ölüm oranları; Hastanede yatan hastalar arasında kritik veya ölümcül hastalık oranı daha yüksektir (112,237,296,332,337,367,415). New York City sağlık sisteminde COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan 2741 hastayı içeren bir çalışmada, 391 hasta (yüzde 14) öldü (337). İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanan 647 hastanın yüzde 60'ı öldü, yüzde 13'ü hala ventile durumda ve çalışmanın sonunda yüzde 16'sı taburcu edildi. COVID-19 ile ilişkili hastane içi ölüm oranı influenzadan daha yüksektir (68,447,484). Örnek olarak, Amerika Birleşik Devletleri Gaziler Sağlık İdaresi'nden alınan hastane verilerinin bir analizinde, COVID-19'lu hastaların hastaneye yatış sırasında ölme olasılığı influenza hastalarına göre beş kat daha fazlaydı (yüzde 21'e karşı yüzde 3,8) (68).

Pandemi süresince, hastane içi vaka ölüm oranlarının düştüğü bildirilmiştir (15,118,176). Örnek olarak, İngiltere'de COVID-19'lu 21.000'den fazla kritik bakım hastasını içeren ulusal bir sürveyans veri tabanının retrospektif bir çalışmasında, yoğun bakım ünitesi sağkalımı Mart 2020'nin sonunda yüzde 58'den Haziran 2020'ye kadar yüzde 80'e yükseldi (118). Bu gözlem için olası açıklamalar arasında COVID-19'un hastane bakımındaki iyileştirmeler ve hastanelere aşırı yüklenme olmadığında kaynakların daha iyi tahsisi yer alıyor.

Kaynakların sınırlı olduğu ortamlarda, hastane içi ölüm oranları başka yerlerde bildirilenlerden daha yüksek olabilir. Örnek olarak, her hastanede ortalama iki yoğun bakım uzmanının bulunduğu ve tesislerin az bir kısmında pulse oksimetresinin olmadığı Afrika'daki 10 ülkeden yapılan bir çalışmada, kritik bakım kabulünü takiben hastane içi 30 günlük ölüm oranı yüzde 48'di (45). Mortalite, altta yatan komorbiditeler kadar kaynak kıtlığı ile ilişkilendirildi.

Pandemi sırasında aşırı ölümler; Ne vaka ölüm oranı ne de enfeksiyon ölüm oranı, pandeminin tüm yükünü hesaba katmaz; bu, gecikmiş bakım, aşırı yüklenmiş sağlık hizmetleri sistemleri ve sağlığın sosyal belirleyicileri nedeniyle diğer koşullardan kaynaklanan aşırı ölümleri içerir (56,190).

Şiddetli hastalık için risk faktörleri; Şiddetli hastalık, herhangi bir yaştaki sağlıklı bireylerde ortaya çıkabilir, ancak ağırlıklı olarak ileri yaştaki veya altta yatan belirli tıbbi komorbiditeleri olan yetişkinlerde görülür. Spesifik demografik özellikler ve laboratuvar anormallikleri de ciddi hastalıkla ilişkilendirilmiştir (284).

Epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerine dayalı olarak ciddi hastalığa sahip olma olasılığı daha yüksek olan hastaları belirlemek için çeşitli tahmin araçları önerilmiştir; bununla birlikte, bu araçları değerlendiren çalışmaların çoğu bias riski ile sınırlıdır ve hiçbir klinik yönetim için prospektif olarak değerlendirilmemiş veya doğrulanmamıştır (480).

Artan yaş; En sık orta yaş ve üzeri yetişkinler etkilense de ve daha yaşlı yetişkinlerin ciddi hastalığa sahip olma olasılığı daha yüksek olsa da, her yaştaki birey SARS-CoV-2 enfeksiyonu kapabilir (284).

Doğrulanmış COVID-19'lu hastaneye yatırılan birkaç hasta kohortunda, medyan yaş 49 ile 56 arasındaydı (87,358,456). Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin yaklaşık 44.500 doğrulanmış enfeksiyonu içeren bir raporunda, hastaların yüzde 87'si 30 ila 79 yaşları arasındaydı (479). Benzer şekilde, Çin'den gelen verilere dayanan bir modelleme çalışmasında, COVID-19 için hastaneye yatış oranı yaşla birlikte arttı, 20 ila 29 yaşındakiler için yüzde 1, 50 ila 59 yaşındakiler için yüzde 4 ve 80 yaşından büyükler için yüzde 18 olarak bulundu (446).

İleri yaş ayrıca mortalite artışı ile ilişkilidir (77,280,367,479). Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin bir raporunda, vaka ölüm oranları, tüm kohortta yüzde 2,3'lük vaka ölüm oranının aksine, 70 ila 79 yaş ve 80 yaş ve üstü arasında sırasıyla yüzde 8 ve yüzde 15 idi (479). Birleşik Krallık'tan yapılan bir analizde, 80 yaş ve üzeri bireylerde ölüm riski, 50 ila 59 yaş arasındaki bireyler arasındaki ölüm riskinin 20 katıydı (467).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 12 Şubat ile 16 Mart 2020 arasında COVID-19 tanısı konan 2449 hastanın yaşı, hastaneye yatışı ve yoğun bakım ünitesi bilgileri mevcuttu (44);

Vakaların yüzde 67'si ≥ 45 yaşlarında teşhis edildi ve Çin'den gelen bulgulara benzer şekilde, ölümlerin yüzde 80'i ≥ 65 yaşlarında meydana gelen ölüm oranı yaşlı bireyler arasında en yüksek seviyedeydi. Buna karşılık, büyük bir sağlık hizmeti veri tabanı araştırmasında 18 ila 34 yaş arasındaki bireyler COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan yetişkinlerin yalnızca yüzde 5'ini oluştuyordu ve ölüm oranı yüzde 2,7'di; morbid obezite, hipertansiyon ve erkek cinsiyet bu yaş grubunda mortalite ile ilişkiliydi (114).

Çocuklarda ve ergenlerde semptomatik enfeksiyon nispeten nadir görülür; ortaya çıktığında, genellikle hafiftir, ancak küçük bir oranda (<yüzde 2) ciddi ve hatta ölümcül hastalık görülür (284).

Şiddetli hastalık ve ölümle ilişkilendirilen komorbiditeler ve diğer durumlar şunları içerir (95,114,166,337,467,479,518):

- Kardiyovasküler hastalık
 - Diyabetes mellitus
 - Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve diğer akciğer hastalıkları
 - Kanser (özellikle hematolojik maligniteler, akciğer kanseri ve metastatik hastalık)
- (115)
- Kronik böbrek hastalığı
 - Solid organ veya hematopoietik kök hücre nakli
 - Obezite (4,218,426)
 - Sigara (202)

Amerika Birleşik Devletleri CDC, ciddi hastalıklarla ilişkili belirli komorbiditelerin(hastaneye yatış, yoğun bakım ünitesine kabul, entübasyon veya mekanik ventilasyon veya ölümle sonuçlanan enfeksiyon olarak tanımlanır) bir listesini oluşturmuştur ve ilişkileri bilgilendiren kanıtların gücünün değişiklik gösterdiğine dikkat çekmektedir (309). Bu komorbiditeler tabloda özetlenmiştir (Tablo 1).

İtalya'da COVID-19 ile ölen 355 hastanın bir raporunda, önceden var olan komorbiditelerin ortalama sayısı 2,7 idi ve sadece 3 hastada altta yatan bir durum yoktu (317).

İleri yaş ve tıbbi komorbiditeleri olan hastalar arasında COVID-19 sıklıkla şiddetlidir. Örneğin, Washington eyaletindeki birkaç uzun süreli bakım tesisindeki bir SARS-CoV-2 salgınında, etkilenen 101 tesis sakininin medyan yaşı 83 idi ve yüzde 94'ünde kronik bir altta yatan hastalık vardı; hastaneye yatış ve vaka ölüm oranları sırasıyla yüzde 55 ve yüzde 34 idi (285). Amerika Birleşik Devletleri'nde bildirilen yaklaşık 300.000 doğrulanmış COVID-19 vakasının bir analizinde, eşlik eden hastalıkları olan hastalarda ölüm oranı, olmayanlara kıyasla 12 kat daha yüksekti (410) .

Sosyoekonomik zemin ve cinsiyet; Belirli demografik özellikler de daha ciddi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Erkekler, dünya genelindeki birden fazla kohortta orantısız olarak yüksek sayıda kritik vaka ve ölüm oranına sahiptir (77,206,280,317,367).

Siyah, Hispanik ve Güney Asyalı bireylerde, muhtemelen sağlığın sosyal belirleyicilerindeki temel eşitsizliklerle ilişkili olarak, Amerika Birleşik Devletleri ve Birleşik Krallık'ta COVID-19 nedeniyle orantısız olarak yüksek sayıda enfeksiyon ve ölüm meydana gelmektedir (77,206,280,329,357,467). Komorbiditelerin ve sosyoekonomik durumun kontrol edildiği bazı analizlerde, hastanede yatan hastalarda Afro-Amerikan kökenli veya Hispanik etnik köken ile COVID-19'un olumsuz sonuçları arasında bir ilişki bulmamıştır (199,307). Hapishane nüfusu gibi diğer sosyoekonomik açıdan hassas gruplar arasında da COVID-19 ile ilişkili ölüm oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (12).

Laboratuvar anormallikleri; Belirli laboratuvar özellikleri de daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (Tablo 2). Bunlar (244,393,443,478,518) şunları içerir:

- Lenfopeni
- Trombositopeni
- Yüksek karaciğer enzimleri
- Artmış laktat dehidrojenaz (LDH)
- Artmış inflamatuvar belirteçler (örn., C-reaktif protein [CRP], ferritin) ve inflamatuvar sitokinler (örn. interlökin 6 [IL-6] ve tümör nekroz faktörü [TNF]-alfa)
- Artmış D-dimer (>1 mcg/mL)
- Artmış protrombin zamanı (PT)
- Artmış troponin
- Artmış kreatin fosfokinaz (CPK)
- Akut böbrek hasarı

Örnek olarak, bir çalışmada, hayatta kalanlarda daha stabil seviyelere kıyasla hayatta kalmayanlarda zamanla lenfosit sayısında ilerleyici düşüş ve D-dimerde artış gözlemlendi (455).

Bazı mikrobelerin eksiklikler, özellikle D vitamini (269,308), gözlemsel çalışmalarda daha şiddetli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir, ancak gözlemlenen ilişkileri etkileyen birden fazla kafa karıştırıcının olması muhtemeldir. Ayrıca, mikro besin eksikliklerinin takviye ile tersine çevrilmesinin COVID-19 sonuçlarını iyileştirdiğine dair yüksek kaliteli kanıt yoktur (284).

Tablo 1: CDC'nin Şiddetli Covid-19 İçin Risk Faktörleri Olarak Sınıflandırdığı Komorbiditeler

Sabit, muhtemel ve olası risk faktörleri (en az 1 meta-analizde, sistematik incelemede, gözlemsel çalışmalarda veya vaka serilerinde şiddetli COVID-19 ile ilişkilendirilen komorbiditeler):

- Kanser
- Serebrovasküler hastalık
- Altta yatan belirli koşullara sahip çocuklar
- Kronik böbrek hastalığı
- Kronik akciğer hastalığı (KOA, interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon, bronkopulmoner displazi, bronşektazi, kistik fibroz)
- Kronik karaciğer hastalığı (siroz, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, alkolik karaciğer hastalığı, otoimmün hepatit)
- Diabetes mellitus, tip 1 ve tip 2
- Down Sendromu
- Kalp rahatsızlıkları (kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı veya kardiyomiyopatiler gibi)
- HIV
- Ruh sağlığı bozuklukları (depresyon dahil duygudurum bozuklukları, şizofreni spektrum bozuklukları)
- Demans dahil nörolojik durumlar
- Obezite (BMI ≥ 30 kg/m²) ve fazla kilo (BMI 25 ila 29 kg/m²)
- Hamilelik
- Sigara içmek
- Orak hücre hastalığı veya talasemi
- Solid organ veya kan kök hücre nakli
- Madde kullanım bozuklukları
- Tüberküloz
- Kortikosteroidlerin veya diğer immünosupresif ilaçların kullanımı

Olası risk faktörü olup karışık kanıt olanlar (en az 1 meta-analizde veya sistematik derlemede komorbiditeler şiddetli COVID-19 ile ilişkilendirilmiştir, ancak diğer çalışmalar farklı sonuçlara ulaşmıştır):

- Astım
- Hipertansiyon
- Diğer bağışıklık yetmezlikleri

Tablo 2: Şiddetli Covid-19 ile İlişkili Laboratuvar Özellikleri

Anormallik	Olası eşik
ARTANLAR	
D-dimer	>1000 ng/mL (normal aralık: <500 ng/mL)
CRP	>100 mg/L (normal aralık: <8,0 mg/L)
LDH	>245 U/L (normal aralık: 110 ila 210 U/L)
Troponin	>2× normalin üst sınırı (high sensitif troponin T için normal aralık: kadınlar: 0-9 ng/L; erkekler: 0-14 ng/L)
Ferritin	>500 mcg/L (normal aralık: kadınlarda 10 ila 200 mcg/L; erkeklerde 30 ila 300 mcg/L)
CPK	>2× normalin üst sınırı (normal aralık: 40 ila 150 birim/L)
AZALANLAR	
Lenfosit sayısı	<800/microL (≥ 21 yaş için normal aralık: 1800-7700/microL)

Viral faktörler; Bazı çalışmalarda solunum yolu viral RNA seviyeleri ile hastalık şiddeti arasında bir ilişki bulunamamasına rağmen, ciddi hastalığı olan hastaların solunum örneklerinde hafif hastalığı olanlara göre daha yüksek viral RNA seviyelerine sahip olduğu bildirilmiştir (253,270). Kandaki viral RNA'nın saptanması, organ hasarı (örneğin, akciğer, kalp, böbrek), koagülopati ve ölüm dahil olmak üzere ciddi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (174,448,486).

Genetik faktörler; Konak genetik faktörleri de ağır hastalıkla olan ilişkiler için değerlendirilmektedir (267,529).

Örnek olarak, bir genom bazlı ilişkilendirme çalışması, ABO kan grubunu kodlayan genlerdeki polimorfizmler ile COVID-19'dan kaynaklanan solunum yetmezliği (A tipi daha yüksek risk ile ilişkilidir) arasında bir ilişki tanımlamıştır (529). Tip O, hem enfeksiyon hem de ciddi hastalık riskinin daha düşük olmasıyla ilişkilendirilmiştir (362).

Şiddetli veya ölümcül enfeksiyonların oranı da yere göre değişir. Ortak bir WHO-Çin gerçeği bulma misyonuna göre, vaka ölüm oranı Wuhan'da yüzde 5,8'ken Çin'in geri kalanında yüzde 0,7 civarında değişiyordu (474). Bir modelleme çalışması, Çin anakarasındaki düzeltilmiş vaka ölüm oranının yüzde 1,4 olduğunu öne sürdü (446). Ölümcül vakaların çoğu, ileri yaş veya altta yatan tıbbi komorbiditeleri olan hastalarda meydana geldi (479,518). İtalya'da tespit edilen tüm COVID-19 vakalarının yüzde 12'si ve hastanede yatan tüm hastaların yüzde 16'sı yoğun bakım ünitesine kabul edildi; Mart ayı ortasında tahmini vaka ölüm oranı yüzde 7,2 idi (146,317). Buna karşılık, Güney Kore'de Mart ayı ortasında tahmini vaka ölüm oranı yüzde 0,9'du (204). Bu, enfeksiyonun farklı demografik özellikleriyle, özellikle yaşla ilişkili olabilir (413); İtalya'da enfeksiyonlu hastaların medyan yaşı 64 iken, Kore'de medyan yaş 40'lardaydı.

2.1.7 Klinik Bulgular

Kuluçka süresi; COVID-19 için kuluçka süresi genellikle maruziyetten sonraki 14 gün içindedir ve çoğu vaka maruziyetten yaklaşık dört ila beş gün sonra meydana gelir (77,153,241).

Doğrulanmış semptomatik COVID-19'lu 1099 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, medyan kuluçka süresi dört gündü (interquartile aralığı iki ila yedi gün) (153). Çin'de tanımlanabilir maruziyete sahip 181 doğrulanmış vakadan elde edilen verileri kullanan bir modelleme çalışması, semptomların enfekte bireylerin yüzde 2,5'inde 2,2 gün içinde ve enfekte olmuş kişilerin yüzde 97,5'inde 11.5 gün içinde gelişeceğini tahmin etmiştir (225). Bu çalışmada medyan kuluçka süresi 5.1 gündü.

Bununla birlikte, kuluçka dönemi belirlemeleri kesin olmayabilir ve maruziyeti değerlendirme yöntemine ve tahmin için kullanılan özel hesaplamalara göre farklılık gösterebilir. Başka bir çalışma, Wuhan'da seyahat eden veya ikamet eden ve ardından Wuhan'dan ayrıldıktan sonra COVID-19 teşhisi konan 1084 hastanın verilerini kullanarak kuluçka süresini tahmin etti (352). Bu çalışma, 7,8 günlük daha uzun bir medyan kuluçka dönemi önerdi ve bireylerin yüzde 5 ila 10'u maruz kaldıktan 14 gün veya daha fazla süre sonra semptom geliştirdi.

Başlangıç semptomları; Semptomatik COVID-19 hastaları arasında öksürük, kas ağrısı ve baş ağrısı en sık bildirilen semptomlardır. İshal, boğaz ağrısı ve koku veya tat anormallikleri gibi diğer özellikler de iyi tanımlanmıştır (Tablo 3). Pnömoni, öncelikle ateş, öksürük, dispne ve göğüs görüntülemesinde bilateral infiltratlarla karakterize enfeksiyonun en sık görülen ciddi belirtisidir (77,86,358,455). Bazı klinik özellikler (özellikle koku veya tat bozuklukları) COVID-19'da diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından daha yaygın olsa da (502), COVID-19'u güvenilir bir şekilde ayırt edebilecek spesifik semptom veya işaret yoktur (412). Bununla birlikte, ilk semptomların başlamasından yaklaşık bir hafta sonra nefes darlığı gelişmesi COVID-19'u düşündürülebilir.

COVID-19 ilişkili semptomların oranı Amerika Birleşik Devletleri'nde CDC'ye bildirilen semptom durumu bilinen 370.000'den fazla onaylanmış COVID-19 vakasının bir raporunda gösterilmiştir (410):

- Yüzde 50 oranında öksürük
- yüzde 43 oranında ateş (subjektif veya $>100,4^{\circ}\text{F}/38^{\circ}\text{C}$)
- Yüzde 36 oranında miyalji
- Yüzde 34 oranında baş ağrısı
- Yüzde 29 oranında nefes darlığı
- Yüzde 20 oranında boğaz ağrısı
- Yüzde 19 oranında ishal
- Yüzde 12 oranında Bulantı/kusma
- Her biri için yüzde 10'dan daha az oranda koku veya tat kaybı, karın ağrısı ve burun

akıntısı

Tablo 3: 2019 Koronavirüs Hastalığı (Covid-19) İle İlişkili Semptomlar

COVID-19 Hastalarında Görülebilecek Belirtiler
• Öksürük • Ateş • Miyalji • Baş ağrısı • Dispne (yeni veya başlangıca göre kötüleşen) • Boğaz ağrısı • İshal • Bulantı kusma • Anosmi veya diğer koku anormallikleri • Tat kaybı veya diğer tat anormallikleri • Rinore ve/veya burun tıkanıklığı • Titreme/ürperme • Tükenmişlik • Bilinç bulanıklığı, konfüzyon • Göğüs ağrısı veya basıncı

COVID-19'u doğrulanmış hastalarla ilgili diğer kohort çalışmaları benzer bir klinik bulgu aralığı bildirmiştir (130,326,358,392,455). Özellikle ateş, hastaneye kaldırılan kohortlar arasında bile evrensel bir başvuru bulgusu değildir. Bir çalışmada, hemen hemen tüm hastalarda ateş bildirildi, ancak yaklaşık yüzde 20'sinde çok düşük dereceli ateş ($<100,4^{\circ}\text{F}/38^{\circ}\text{C}$) vardı (358). Wuhan'dan ve Çin'in diğer bölgelerinden 1099 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada, ateş (aksiller sıcaklığın $99,5^{\circ}\text{F}/37,5^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerinde olması olarak tanımlanır) başvuru sırasında yalnızca yüzde 44'ünde mevcuttu, ancak hastanede yatış sırasında yüzde 89'unda kaydedildi (153). New York'ta COVID-19 ile hastaneye kaldırılan 5000'den fazla hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, sadece yüzde 31'inin sıcaklığı, başvuru anında $>100,4^{\circ}\text{F}/38^{\circ}\text{C}$ 'ye sahipti (367).

Bazı çalışmalarda koku ve tat bozuklukları (örneğin, anosmi ve disguzi) daha sık bildirilmiştir (99,141,228,289,438). Gözlemsel çalışmaların bir meta-analizinde, koku veya tat anormallikleri için havuzlanmış yaygınlık tahminleri sırasıyla yüzde 52 ve yüzde 44'tü (her ne kadar oranlar çalışmalar arasında yüzde 5 ila 98 arasında değişse de) (438). İtalya'da hafif COVID-19'lu 202 ayaktan hastayla yapılan bir ankette, yüzde 64'ü koku veya tatta değişiklikler ve yüzde 24'ü çok ciddi değişiklikler bildirdi; koku veya tat değişiklikleri, genel olarak yüzde 3'ünde tek semptom olarak ve diğer yüzde 12'sinde semptomlardan önce rapor edildi (94). Ancak, objektif koku veya tat anomalilerinin oranı, kişinin bildirdiği oranlardan daha düşük olabilir. Başka bir çalışmada, değerlendirme anında koku almadığını bildiren 86 hastanın yüzde 38'i, objektif testlerde normal koku fonksiyonuna sahipti (286). COVID-19 ile ilişkili çoğu

özel koku ve tat bozukluğu kalıcı görünmüyor; İtalya'da COVID-19'lu 202 hasta üzerinde yapılan bir takip anketinde, koku veya tat değişiklikleri kaydedenlerin yüzde 89'u dört haftaya kadar gerileme veya iyileşme bildirdi (53).

Hastaların çoğunda belirtilmemesine rağmen, bazı hastalarda gastrointestinal semptomlar (örn. bulantı ve diyare) mevcut şikayetlerden olabilir (144,194,358,455). Doğrulanmış COVID-19'lu hastalarda gastrointestinal semptomlar hakkında rapor veren çalışmaların sistematik bir incelemesinde, toplu prevalans genel olarak yüzde 18'di ve diyare, bulantı/kusma veya karın ağrısı sırasıyla yüzde 13, 10 ve yüzde 9'du (92).

Konjonktivit de tanımlanmıştır (101,263). Düşme, genel sağlıkta bozulma ve deliryum gibi spesifik olmayan belirti ve semptomlar yaşlı erişkinlerde, özellikle 80 yaşın üzerindeki ve altta yatan nörobilişsel bozuklukları olanlarda tanımlanmıştır (16).

COVID-19 hastalarındaki dermatolojik bulgular iyi karakterize edilmemiştir. Makülopapüler, ürtikeryal ve veziküler döküntüler ve geçici livedo retikularis raporları olmuştur (138,272,424). Distal parmaklarda pernioya (chilblains) benzeyen kırmızımsı-mor nodüller de tanımlanmıştır, bununla birlikte açıkça bir ilişki kurulmamasına rağmen, esas olarak COVID-19 belgelenmiş veya şüphelenilen çocuklarda ve genç erişkinlerde tanımlanmıştır (13,138,217,277). Bazıları bu bulguyu "COVID ayak parmakları" olarak adlandırıyor.

Akut seyir ve komplikasyonlar; Semptomatik enfeksiyon hafif ila kritik arasında değişebilir. Başlangıçta şiddetli olmayan semptomları olan bazı hastaların semptomları bir hafta içinde ilerleyebilir (100). SARS-CoV-2 nedeniyle Wuhan'da pnömoni nedeniyle hastaneye kaldırılan 138 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, semptomların başlamasından ortalama beş gün sonra dispne gelişti ve semptomların ortalama 7. gününde hastaneye kabulü gerçekleşti (455). Başka bir çalışmada, dispneye kadar geçen ortalama süre sekiz gündü (358).

COVID-19'un çeşitli komplikasyonları tanımlanmıştır:

- Solunum yetmezliği; ARDS ciddi hastalığı olan hastalardaki en önemli komplikasyondur ve dispnenin başlamasından kısa bir süre sonra ortaya çıkabilir. 138 hasta üzerinde yapılan çalışmada, semptomların başlamasından sekiz gün sonra ortalama yüzde 20 oranında ARDS gelişti; mekanik ventilasyon yüzde 12,3 oranında uygulandı (455). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan büyük çalışmalarda, hastanede yatan hastaların yüzde 12 ila 24'ü mekanik ventilasyona ihtiyaç duymuştur (337,367).

- Kardiyak ve kardiyovasküler komplikasyonlar; Diğer komplikasyonlar arasında aritmiler, miyokardiyal hasar, kalp yetmezliği ve şok yer almaktadır (63,88,96,455).

- Tromboembolik komplikasyonlar; Geniş derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) dahil olmak üzere venöz tromboembolizm (VTE), yüzde 10 ila 40 arasında değişen

oranda COVID-19'lu ağır hastalarda, özellikle YBÜ'ndeki hastalarda yaygındır (46,172,214,300). Akut inme (risk faktörleri olmaksızın 50 yaşından küçük hastalarda bile) ve uzuv iskemisini içeren arteriyel trombotik olaylar da bildirilmiştir (273,290,323,508).

- Nörolojik komplikasyonlar; Ensefalopati, özellikle kritik hastalar arasında COVID-19'un yaygın bir komplikasyonudur; örnek olarak hastanede yatan hastaların serisinin üçte birinde ensefalopati rapor edilmiştir (246). İnme, hareket bozuklukları, motor ve duysal eksiklikler, ataksi ve nöbetler daha az sıklıkla görülür

- İnflamatuvar komplikasyonlar; Şiddetli COVID-19'lu bazı hastalarda, inatçı ateşler, yüksek inflamatuvar belirteçler (örn., D-dimer, ferritin) ve yüksek proinflamatuvar sitokinler ile birlikte coşkulu bir inflamatuvar yanıtın laboratuvar kanıtları vardır; bu laboratuvar anormallikleri kritik ve ölümcül hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (287,358,430). Bu özellikler sitokin salınım sendromuna benzetilmiş olmasına rağmen (örneğin, T hücre immünoterapisine yanıt olarak), COVID-19'daki proinflamatuvar sitokin seviyeleri, sitokin salınım sendromunun yanı sıra sepsis ile görülenlere göre önemli ölçüde daha düşüktür (233).

Diğer inflamatuvar komplikasyonlar ve oto-antikör aracılı belirtiler tanımlanmıştır (242,366). Guillain-Barré sendromu, ilk semptomlardan 5 ila 10 gün sonra ortaya çıkabilir (439). COVID-19'lu çocuklarda Kawasaki hastalığı ve toksik şok sendromuna benzer klinik özelliklere sahip multisistem bir inflamatuvar sendrom da tanımlanmıştır. Bildirildiği nadir erişkinlerde, bu sendrom belirgin şekilde yükselmiş inflamatuvar belirteçler ve çoklu organ disfonksiyonu (özellikle kardiyak disfonksiyon), ancak minimal pulmoner tutulum ile karakterize edilmiştir (439).

- İkincil enfeksiyonlar; İkincil enfeksiyonlar genel olarak COVID-19'un sık görülen komplikasyonları gibi görünmemektedir (219,361,385). Başta Çin'den olmak üzere dokuz çalışmanın gözden geçirilmesinde, bildirilen bakteriyel veya fungal koenfeksiyon oranı yüzde 8'di (806'nın 62'sinde); bunlar başlıca solunum yolu enfeksiyonları ve bakteriyemiye içeriyordu (361). Çeşitli raporlar, COVID-19'dan kaynaklanan ARDS'li bağıışıklığı yeterli hastalar arasında olası invaziv aspergillozis tanımlamıştır fakat bu komplikasyonun sıklığı belirsizdir (18,37,48,216). İtalya'da COVID-19 için mekanik ventilasyon uygulanan 108 hastanın prospektif bir çalışmasında, yüksek serum veya bronkoalveolar lavaj (BAL) galaktomannan seviyelerine, BAL kültürlerinde Aspergillus'un büyümesine veya başka bir neden olmaksızın infiltrate kaviteye bağlı olarak 30 hastada (yüzde 28) olası aspergilloz teşhisi kondu (37). Hindistan'da akut ve yakın zamanda COVID-19 olan hastalarda mukormikoz vakaları bildirilmiştir; insidans belirsizdir, ancak bazı raporlar Mayıs 2021'in sonuna kadar yaklaşık 15.000 vakanın meydana geldiğini ileri sürmektedir (37). Hindistan'daki 16 sağlık merkezinden

yapılan retrospektif bir çalışmada, Eylül ve Aralık 2020 arasında COVID-19 ile hastaneye yatırılan yaklaşık 12.000 hasta arasında 187 mukormikoz vakası vardı (genel olarak yaygınlık yüzde 0.27 ve yoğun bakım hastaları arasında yüzde 1.6); vakaların çoğu rhino-orbital bölgesindeydi (328). Bu çalışmada ve yayınlanmış vaka raporlarında, diabetes mellitus ve glukokortikoid alımı ortak risk faktörleri olmuştur (359,378,383).

Otopsi çalışmaları, solunum yolu örneklerine ek olarak böbreklerde, karaciğerde, kalpte, beyinde ve kanda saptanabilir SARS-CoV-2 RNA'sını (ve bazı durumlarda antijeni) kaydetti ve bu, virüsün bazı durumlarda sistemik olarak yayıldığını düşündürdü; bu bölgelerdeki doğrudan viral sitopatik etkilerin gözlemlenen komplikasyonlara katkıda bulunup bulunmadığı belirsizdir (245,348,406,466).

İyileşme ve uzun vadeli sekeller; COVID-19'dan iyileşme süresi oldukça değişkendir ve hastalığın ciddiyetine ek olarak yaşa ve önceden var olan komorbiditelere bağlıdır. Hafif enfeksiyonu olan bireylerin nispeten hızlı bir şekilde iyileşmesi beklenirken (örneğin iki hafta içinde), şiddetli hastalığı olan birçok kişinin iyileşmek için daha uzun bir zamanı vardır (örneğin, iki ila üç ay). En yaygın kalıcı semptomlar yorgunluk, nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük ve bilişsel bozuklukları içerir. Veriler ayrıca devam eden solunum bozukluğu (52,183,298,496) ve kardiyak sekel (350,356) potansiyelini de ortaya koymaktadır.

COVID-19'dan iyileşen bazı hastalarda SARS-CoV-2 için kalıcı veya tekrarlayan pozitif nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT'ler) vardır. Bu ortamlarda tekrarlayan enfeksiyon veya yeniden enfeksiyon kesin olarak ekarte edilemese de, kanıtlar bunların olası olmadığını göstermektedir (282).

2.1.8 Laboratuvar Bulguları

Hastanede yatan COVID-19 hastaları arasındaki yaygın laboratuvar bulguları arasında lenfopeni, yüksek aminotransaminaz seviyeleri, yükselmiş laktat dehidrojenaz seviyeleri, yüksek inflamatuvar belirteçler (örneğin, ferritin, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı) ve pıhtılaşma testlerindeki anormallikler yer alır (144,153,455).

Toplam beyaz kan hücresi sayısı değişebilse de, lenfopeni özellikle yaygındır (71,86,153,455). Örnek olarak, New York City'de COVID-19 ile hastaneye yatırılan 393 yetişkin hastadan oluşan bir seride, yüzde 90'ında lenfosit sayısı <1500/microL; lökositoz (>10.000/microL) ve lökopeni (<4000/microL) her biri yaklaşık yüzde 15 oranında rapor edilmiştir (144).

Başvuru sırasında, pnömonili birçok hasta normal serum prokalsitonin seviyelerine sahiptir; bununla birlikte, yoğun bakım ünitesinde bakım gerektirenlerde, yükselme olasılıkları daha yüksektir (86,358,455)

Yüksek D-dimer seviyeleri ve daha şiddetli lenfopeni dahil olmak üzere çeşitli özellikleri, kritik hastalık veya ölümle ilişkilendirilmiştir (86).

2.1.9 Görüntüleme Bulguları

Akciğer Grafileri; Akciğer grafileri erken veya hafif hastalıkta normal olabilir. Hong Kong'da belgelenmiş COVID-19'lu 64 hastanın retrospektif bir çalışmasında, hastaların yüzde 20'sinde hastalık sırasında herhangi zamanda göğüs radyografisinde herhangi bir anormallik görülmedi (470). Yaygın anormal radyografi bulguları, bilateral, periferik ve alt akciğer bölgesi dağılımları ile konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleriydi; akciğer tutulumu, semptom başlangıcından 10 ila 12 gün sonra hastalık şiddetinde bir zirve ile hastalık seyri boyunca arttı.

Spontan pnömotoraks da nispeten nadir olmakla birlikte tanımlanmıştır (275,295). İspanya genelinde acil servislerde değerlendirilen 70.000'den fazla COVID-19 hastasının retrospektif bir incelemesinde, 40 hastada (yüzde 0,56) spontan pnömotoraks tespit edildi (295).

Toraks BT- Toraks BT akciğer grafisinden daha duyarlı olsa da ve bazı toraks BT bulguları COVID-19'un özelliği olsa da, hiçbir bulgu COVID-19 olasılığını tamamen doğrulayamaz veya ekarte edemez. Amerika Birleşik Devletleri'nde Amerikan Radyoloji Koleji (ACR), COVID-19 taraması veya teşhisi için toraks BT'sinin kullanılmamasını ve tedavi için gerektiğinde hastanede yatan hastalar için ayrılmasını tavsiye etmektedir (355). BT yapılırsa, Kuzey Amerika Radyoloji Derneği özellikleri COVID-19 için tipik, belirsiz veya atipik olarak kategorize etmiş ve yorum raporu için karşılık gelen dili önermiştir (400).

COVID-19 hastalarında göğüs BT'si en yaygın olarak konsolidatif anormallikler olan veya olmayan buzlu cam opasifikasyonu gösterir, bu da viral pnömoni ile tutarlıdır (316,400,512). Örnek olarak, COVID-19'lu 2700'den fazla hastada göğüs BT bulgularını değerlendiren çalışmaların sistematik bir incelemesinde, aşağıdaki anormallikler kaydedilmiştir (32):

- Buzlu cam opasiteleri – yüzde 83
- Karışık konsolidasyonlu buzlu cam opasiteleri – yüzde 58
- Bitişik plevral kalınlaşma – yüzde 52
- İnterlobüler septal kalınlaşma – yüzde 48
- Hava bronkogramları – yüzde 46

Daha az yaygın olan diğer bulgular, çılgın kaldırım deseni (üst üste septal kalınlaşma ile birlikte buzlu cam opaklaşmaları), bronşektazi, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon ve lenfadenopati idi.

COVID-19'daki toraks BT anormallikleri genellikle iki taraflıdır, periferik dağılıma sahiptir ve alt lobları içerir.

Bu bulgular COVID-19'da yaygın olmasına rağmen, ona özgü değildir ve sıklıkla diğer viral pnömonilerde de görülür (15,282). Wuhan'da COVID-19'un değerlendirilmesi için hem RT-PCR testi hem de toraks BT'si uygulanan 1014 hasta üzerinde PCR testlerini referans olarak kullanarak yapılan bir çalışmada, COVID-19 için "pozitif" bir toraks BT'si (iki radyologun fikir birliği ile belirlendiği üzere) yüzde 97'lik bir duyarlılığa sahipti; ancak özgüllük yalnızca yüzde 25 idi (9). Düşük özgüllük, benzer BT bulgularına neden olan diğer etiyolojilerle ilişkili olabilir. Çin'de COVID-19'lu 219 hasta ile Amerika Birleşik Devletleri'nde diğer viral pnömoni nedenleri olan 205 hastadan alınan göğüs BT'lerini karşılaştıran başka bir çalışmada, COVID-19 vakalarının periferik dağılıma sahip olma olasılığı daha yüksekti (yüzde 80'e karşı yüzde 57), buzlu-cam opasiteleri (yüzde 91'e karşı 68), ince retiküler opasiteler (yüzde 56'ya karşı yüzde 22), vasküler kalınlaşma (yüzde 59'a karşı yüzde 22) ve ters halo işareti (yüzde 11'e karşı yüzde 1), ancak merkezi ve periferik dağılıma sahip olma (yüzde 14'e karşı yüzde 35), hava bronkogramı (yüzde 14'e karşı yüzde 23), plevral kalınlaşma (yüzde 15'e karşı yüzde 33), plevral efüzyon (yüzde 4'e karşı yüzde 39) ve lenfadenopati (yüzde 2,7'ye karşı yüzde 10) olasılığı daha düşüktü (28).

Göğüs radyografilerinde olduğu gibi, göğüs BT'si semptomların başlangıcından hemen sonra normal olabilir ve anormalliklerin hastalık seyri boyunca gelişmesi daha olasıdır(41,325). Bununla birlikte, hastalarda semptomların gelişmesinden ve hatta üst solunum yolu örneklerinden viral RNA'nın saptanmasından önce göğüs BT anormallikleri de tanımlanmıştır (390,483).

Klinik olarak düzelen hastalar arasında, radyografik anormalliklerin çözülmesi, ateş ve hipoksideki iyileşmelerin gerisinde kalabilir (481).

Diğer görüntüleme kaynakları hazır olmadığında COVID-19 şüphesi olan hastalarda akciğer tutulumunun değerlendirilmesi için hasta başı akciğer ultrasonografisi tanımlanmıştır. Belgelenmiş COVID-19'lu hastalarda akciğer ultrasonu bulguları plevral hattın kalınlaşması, devam etmemesi ve kesilmesi; ayrık, çok odaklı veya birleşik görünen plevranın altında görünen B çizgileri; yamalı, şeritli ve nodüler konsolidasyonlar; ve konsolidasyonlarda hava bronkogram işaretleri olmasıdır(3,34,333). Ultrason, COVID-19 tanısı için nispeten duyarlı

görünse de, bazı çalışmalar düşük özgüllük bildirmiştir. Beş çalışmanın sistematik bir incelemesinde, birleştirilmiş duyarlılık ve özgüllük sırasıyla yüzde 86 ve yüzde 55'ti (189).

2.1.10 Tanı

Patojenik bozuklukların teşhisi iki yöne bağlıdır (a) patojenler, bileşenleri ve yaşam döngüsü aşamaları ve (b) mikro veya makro metabolitlerin sentezi dahil konakçı yanıtı. Genom ve nükleopapsidlerin SARS-CoV veya MERS-CoV virüsleri gibi salgın öncüllerine oldukça benzediği 2019-nCoV gibi virüsler için, yüksek tür özgüllüğüne sahip tanısal gelişim bir zorluk haline gelir. WHO yönergelerine ve önerilerine göre, 2019-nCoV teşhisi, aynı anda iki veya daha fazla hedefi dikkate alan yöntemlere dayanabilir. Tarama amacıyla, asemptomatik veya hafif semptomatik vakalar için viral RNA'nın birden fazla bölgesini (biri 2019-nCoV'ye özgü ve diğeri ilgili β -koronavirüslerden) hedefleyen RT-PCR tabanlı yöntemler önerilmiştir. Uzmanlığa ve otomasyona bağlı olarak, gerçek zamanlı RT-PCR tabanlı teşhis 2 ila 5 saat gerektirir. Bu iki gereklilik, ölümcül virüslerin test edilmesi ve kültürü için sırasıyla en az BSL-2 ve/veya BSL-3 tesisleri gerektirdiğinden moleküler testi yavaşlatır ve sınırlandırır. Bu yöntemin yanı sıra, bir NAAT yeterli değildir ve beta-koronavirüsün doğrulanması için test de gereklidir. Tavsiyeye göre, NAAT'ın ikili kontrolleri (hem internal hem de external) içermesi gerekir. Bu nedenle, nükleik asit dizilimi ve bilinen suşlarla ek hizalama yoluyla nihai bir doğrulama yapılması gerekir. Abbott Company, 5 dakikada sonuç veren hızlı bir test kiti geliştirdi (Abbott ID NowCOVID-19). Bu moleküler test, nükleik asidin izotermal amplifikasyonuna dayanır ve 2019-nCoV'nin RNA'ya bağımlı RNA polimerazını (RdRP) izlemek için ID Now adlı bir alet kullanır (445). Başka bir Alman şirketi Tib-MolBiol, RT-PCR'ye dayanan ve RdRP'nin yanı sıra E geni tahlillerine odaklanan bir tespit sistemi geliştirdi. Diğer koronavirüsler ile çapraz reaksiyon olmadığını iddia etmiştir (106). Buna ek olarak, Chu ve diğerleri ayrıca ORF1b (tarama geni) ve N geninin (doğrulayıcı gen) RT-PCR'sine dayalı başka bir tahlil bildirmiştir (97).

Sırasıyla Sherlock biosciences ve Mammoth biosciences tarafından tanı için nispeten hızlı yöntemler (1 saat içinde) SHERLOCK ve DETECTR (CRISPR teknolojisine dayalı olarak) geliştirilmiştir (67). İlk yöntem, 2019-nCoV kılavuz RNA tarafından etkinleştirildiğinde bir raportör RNA dizisini kesen Cas13'e dayanır (503). Sonuncusu, haberci RNA kullanılarak Cas12a tarafından viral E ve N'ye özgü RNA'ların tanımlanmasına dayanır (58). Amplikon tabanlı metagenomik dizileme (MiniION tabanlı dizileme kullanılarak) adı verilen ve işlemin 8 saat içinde tamamlanabileceğini iddia eden başka bir yöntem de

önerilmiştir (301). Daha çeşitli bir yaklaşımla, 2019-nCoV'un tüm genomunu sıralamak için yeni nesil bir dizileme (NGS) yöntemi de bildirilmiştir, burada viral RNA ters olarak yazılmıştır ve bir sıralama kütüphanesi oluşturulmuş ve Miseq150 PE ve CLC tezgahı tarafından sıralama ve analize tabi tutulmuştur (209). Alternatif olarak, devam eden salgının kapsamını ve yayılımını araştırmak ve gelecekte tasarlanacak herhangi bir testin etkinliğini doğrulamak için serolojik testler de önerilir. COVID-19'un teyidi için serolojik testler, antikorların diğer ilgili koronavirüslerle çapraz reaktivitesi nedeniyle zor olsa da, hastalık durumunun taranması ve değerlendirilmesi açısından önemlidir. Son zamanlarda, Bio Medomiks tarafından, bulaşıcı vakaları sırasıyla 10 ila 30 gün ve 20 günlük antikor üretiminden sonra, yalnızca 10 dakika içinde değerlendirmek için kullanılabilen bir IgM ve IgG (2019-nCoV enfeksiyonuna yanıt olarak üretilmiştir) tabanlı bir test önerilmiştir (422). Ayrıca, bu tür testler sadece küçük bir hacimde (10-20 µL) kan gerektirir. Bu antikor bazlı testler, yalnızca hastaların ve sağlık çalışanlarının taranmasına önemli ölçüde katkıda bulunmakla kalmaz, aynı zamanda sağlık ve bağışıklık durumlarını da gösterir (445). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Diazyme laboratuvarları, 2019-nCoV için iki yüksek verimli serolojik test kitinin yani tam otomatik kemilüminesans analiz cihazına dayalı CLIA test kitleri(50 numune/saat) Diazyme DZ-Lite SARS-CoV-2 IgG ve SARS-CoV-2 IgM'nin mevcut olduğunu duyurdu (445). COVID-19 enfeksiyonunu tespit etmek için dünya çapında daha birçok kit tasarlanmıştır. Halihazırda kullanımda olan veya üretim aşamasında olan çok sayıda kit, 2019-nCoV tanılama hattında listelenmiştir (<https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/>; accessed on 4 April 2020). Yanlış pozitifleri azaltmak için 2019-nCoV incelemesi için çeşitli numuneler önerilmiştir. Bunlara nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü, akciğer biyopsi dokusu, nazal/nazofaringeal akıntı/aspirat, balgam, serum, tam kan, dışkı veya idrar dahildir. Tüm bu numunelerin sıkı bir soğuk zincirdeki test merkezlerinde hızlı bir şekilde işlenmesi gerekir veya numunenin test merkezine taşınması uzun bir süre gerektiriyorsa kriyoprezerve edilmiş numuneler kullanılabilir. Birleşmiş Milletler (BM) sözleşmelerine uygun olarak uluslararası karantina yasaları, biyomateriyal değişimi ve diğer yasalara tüm dünyada uyulmalıdır. Bu tür moleküler incelemelerin yanı sıra, birçok klinik özellik ve birincil araştırmaların fizyolojik araçları da yayınlanmıştır, ancak bunların belirsizliği ve niteliksel doğası, farklı popülasyonlar ve enfeksiyon kategorileri arasında kafa karıştırıcı görünmektedir (445).

2.1.11 Lider Aşı Adayları

Aşılar, korona enfeksiyonlarını önlemenin ve kontrol altına almanın en etkili ve ekonomik yoludur (145). Şimdiye kadar, 40'tan fazla ilaç şirketi ve akademik kuruluş, dünya çapında 2019-nCoV'ye karşı aşı geliştirme programlarını başlattı. Geçtiğimiz ve şimdiki on yılda, insan koronavirüslerine karşı aşıların geliştirilmesine yönelik çok çaba sarf edildi. SARS-ve MERS-CoV hakkında mevcut olan terapötik bilgiler, ortaya çıkan COVID-19'a karşı etkili bir aşı geliştirmek için kullanılabilir (510). Virüs benzeri parçacıklar, DNA veya viral vektörler gibi çoklu stratejiler şu anda koronavirüs aşılarının geliştirilmesinde benimsenmekte ve yalnızca viral reseptör bağlanmasını değil aynı zamanda viral genom kaplamasının açılmasını da bloke edebilen nötrleştirici antikorların ana indükleyicisi olarak S glikoproteini kullanmaktadır (210,513). Şimdiye kadar, tam uzunluktaki S proteini ve bunun parçaları (S1 alt birimi, RBD alanı, NTD ve FP), 2019-nCoV'ye karşı aşı geliştirmede antijenler olarak kullanılmıştır. S proteininin RBD'si, konakçı hücreler üzerindeki ACE2 reseptörü ile doğrudan etkileşime girdiğinden, RBD'ye karşı geliştirilen spesifik antikorlar bu tanımayı bloke edebilir ve böylece virüsün girişini etkili bir şekilde önleyebilir. Bu nedenle, geniş ölçüde nötralize edici antikorların (bnAb'ler) kullanımı, çeşitli korunmuş S proteini epitoplarını hedefleyerek COVID-19'a karşı humoral korumayı artırmak için iyi bir yaklaşımı temsil edebilir (223,476). Koronavirüslerin genomları oldukça değişken olduğundan, virüsün immün kaçışını önlemek için farklı epitopları hedefleyen antikorların kullanılması daha iyidir (322). Ayrıca, S2 alt biriminin FP alanı, virüsün membran füzyonunda yer aldığından, bir aşı adayı olarak da işlev görebilir. Ayrıca, RBD-FP füzyon proteini ile immünize edilmiş farelerde yüksek bir antikor titresi tespit edildi (14,103,212,385). Benzer şekilde, virüs oluşumunda rol oynayan korunmuş bir transmembran glikoproteini olan M proteini, SARS-CoV hastalarında etkili humoral ve hücrel bağışıklık tepkisi ortaya çıkararak onu 2019-nCoV'ye karşı potansiyel bir aşı adayı haline getirir. Burada, E proteininin immünojenitesinin sınırlı olduğunu belirtmekte fayda var (312). Yukarıda belirtilen gerçekleri göz önünde bulundurarak, birkaç araştırmacı, 2019-nCoV ve MERS-CoV'nin S, N ve E proteinlerindeki B- ve T-hücresi epitoplarının potansiyel konumunu belirlemek için immünoinformatik araçlar kullanmıştır (1,38,392,417).

Yüzde olarak aşı etkinliği, kontrol ürününü alanlara karşı aşı alanlar arasındaki hastalık insidansındaki azalmadır ve aşağıdaki formülle hesaplanır: ((aşılanmamışlarda atak oranı-aşılılarda atak oranı) /aşılanmamışlarda atak oranı) x 100 (431).

CoronaVac (Sinovac); Çin'de geliştirilen inaktive edilmiş COVID-19 aşısı olup alüminyum hidroksit adjuvanına sahiptir. Türkiye'de önceden SARS-CoV-2 enfeksiyonu kanıtı

olmayan 10.000 katılımcının katıldığı bir faz III çalışmasının ara sonuçlarına göre, tam aşılardan 14 gün sonra başlayan aşı etkinliği yüzde 83,5 (%95 CI 65.4-92.1) (423); bununla birlikte, farklı ülkelerdeki çalışmaların basın bültenlerinde daha düşük etkinlik oranları bildirilmiştir (35). Şili'de 10 milyondan fazla kişiyi kapsayan gözlemsel bir çalışmada, tahmini aşı etkinliği COVID-19'u önlemede yüzde 70 ve hastaneye kabul veya ölümü önlemede yüzde 86 ila 88'di (192). Bu aşı Çin'de ve Brezilya, Şili, Endonezya, Meksika ve Türkiye dahil olmak üzere diğer bazı ülkelerde mevcuttur.

Ad26.COV2.S (Janssen/Johnson & Johnson COVID-19 aşısı); Bu aşı, stabilize bir spike proteini ifade eden replike olamayan adenovirüs 26 vektörüne dayanmaktadır. Ad26.COV2.S, Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanım için yetkilendirilmiştir (185). Faz III etkinlik denemesinde, Ad26.COV2.S, tek doz olarak verildiğinde, aşılardan 14 gün sonra veya sonrasında orta ila ağır/kritik COVID-19'u (zatürre, dispne, taşipne veya en az iki COVID-19 belirtisini içeren) önlemede yüzde 66,9 etkinlik (%95 CI 59.0-73.4) vardı (373). Güney Afrika'da Ad26.COV2.S alan 200.000'den fazla sağlık çalışanına ilişkin bir raporda, aşılama sonrası bildirilen yalnızca beş arteriyel veya venöz tromboembolik olay (100.000'de 1.7) vardı ve bunların tümü önceden var olan risk faktörleri olan kişilerde meydana geldi (530). Ancak aşı, trombositopeni ile birlikte spesifik bir tromboz sendromu ile ilişkilendirilmiştir ve muhtemelen Guillain-Barre sendromu ile ilişkilidir.

ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 (Oxford Üniversitesi, AstraZeneca ve Hindistan Serum Enstitüsü); Bu aşı, spike proteinini eksprese eden replike olamayan bir şempanze adenovirüs vektörüne dayanmaktadır (108). ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222, Avrupa Birliği'nde ve Birleşik Krallık, Kanada ve Hindistan dahil olmak üzere diğer birçok ülkede kullanım için yetkilendirilmiştir (108). Çok nadir görülen bir yan etki nedeniyle, bazı ülkeler ek veriler bekleyen aşının kullanımını askıya aldı ve bazıları aşırı belirli bir yaşın üzerindeki bireylerle sınırlandırıyor (134). Çok uluslu bir faz III randomize çalışmanın ara sonuçlarının bir raporunda, bu aşı ikinci dozu takip eden 14 gün içinde veya sonrasında semptomatik COVID-19'u önlemede yüzde 70.4 (%95 CI 54.8-80.6) etkinliğe sahipti (450). Faz III çalışmasında, ChAdOx1 nCoV-19 aşısı alıcılarında iki transvers miyelit vakası vardı (450). Birinin aşısıyla ilgili olduğu düşünüldü ve idiyopatik, kısa segment omurilik demiyelinizasyonu olarak tanımlandı; diğeri ise daha önce tanınmayan multipl sklerozlu ve aşı ile ilgisi olmadığı düşünülen bir katılımcıydı. Aşı ayrıca, başka bir yerde ayrıntılı olarak tartışılan, trombositopeni ile ilişkili son derece küçük bir trombotik olay riski ile ilişkili olabilir.

Gam-COVID-Vac/Sputnik V (Gamaleya Enstitüsü); Bu, Rusya'da geliştirilmiş, tam uzunlukta bir spike glikoprotein eksprese eden iki replike olamayan adenovirüs vektörü

kullanan bir aşıdır (396). Bu aşı Rusya'da ve Meksika dahil diğer birçok ülkede mevcuttur. Daha önce SARS-CoV-2 enfeksiyonuna dair serolojik kanıt olmadan 20.000'den fazla katılımcıyı içeren faz III denemesinin ara analizine göre, bu aşı, semptomatik COVID-19'u önlemede ilk dozu takip eden 21 günden başlayarak (ikinci doz sırasında) yüzde 91 (95% CI 85.6-95.2) etkinliğine sahipti (396).

BNT162b2 (Pfizer-BioNTech COVID-19 aşısı); Bu mRNA aşısı, tam uzunlukta bir spike proteini eksprese etmek için bir lipid nanoparçacık içinde verilir. BNT162b2, Amerika Birleşik Devletleri, Birleşik Krallık (İngiltere), Avrupa Birliği ve Kanada dahil olmak üzere çeşitli yerlerde kullanım için yetkilendirilmiştir (128,144,443). Büyük bir plasebo kontrollü faz III çalışmasında, bu aşı, ikinci dozu takiben 7. günde veya sonrasında semptomatik COVID-19'u önlemede yüzde 95 etkinliğe (%95 CI 90.3-97.6) sahipti (343). İsrail'de, yüzde 72'si BNT162b2 almış olan 6,5 milyondan fazla kişiden alınan ulusal surveyans verilerini kullanan bir çalışmada, ikinci dozdan yedi gün veya daha uzun süre sonra tahmini aşı etkililiği, belgelenmiş SARS-CoV-2 enfeksiyonu için yüzde 92, semptomatik COVID-19, COVID-19 ile ilgili hastaneye yatış için yüzde 97 ve COVID-19 ile ilişkili ölüm için yüzde 97 bulundu (158). Miyokardit ve perikardit, özellikle erkek ergenlerde ve genç erişkinlerde, BNT162b2'nin alınmasını takiben beklenenden daha sık bildirilmiştir (73). Faz III çalışmasında ender Bell paralizi vakaları kaydedilmiştir (aşı grubunda dört ve plasebo alıcılarında sıfır) (343); bununla birlikte, oran genel popülasyonda bulunan arka plan oranlarını (yılda 100.000 kişi başına 15 ila 30 vaka) aşmadı ve aşı sonrası izleme, aşılama ile Bell felci arasında bir ilişki tespit etmedi (73). 12 Nisan 2021 itibarıyla, Amerika Birleşik Devletleri'nde uygulanan yaklaşık 98 milyon doz BNT162b2'nin ardından trombositopeni ile birlikte santral venöz sinüs trombozu bildirilmemiştir (395). İsrail'den yapılan geniş bir kohort çalışmasında, BNT162b2 alımı en güçlü şekilde miyokardit, lenfadenopati, apandisit ve herpes zoster ile ilişkiliydi (36).

mRNA-1273 (Moderna COVID-19 aşısı); Bu haberci RNA (mRNA) aşısı, SARS-CoV-2 için üretilecek ilk aşılardan biriydi; SARS-CoV-2 genomik dizisinin yayınlanmasından sonraki iki ay içinde geliştirildi ve insanlara uygulandı. Aşı, tam uzunlukta bir spike proteini ifade etmek için bir lipid nanoparçacık içinde verilen mRNA'yı kullanır. mRNA-1273, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Birliği'nde kullanım için yetkilendirilmiştir (128)(129,131). mRNA-1273 ile aşılama, BNT162b2'ye kıyasla daha yüksek antikor titreleri (ikinci dozdan 6 ila 10 hafta sonra ölçülmüştür) ile ilişkilidir (409). Büyük bir plasebo kontrollü faz III sonuçlarında, mRNA-1273, ikinci dozu takip eden 14 gün içinde veya sonrasında semptomatik COVID-19'u önlemede yüzde 94.1 aşı etkinliğine (%95 CI 89.3-96.8) sahipti (25). Amerika Birleşik Devletleri'nde COVID-19 ile uyumlu bir klinik sendromla hastaneye kaldırılan 65 yaş

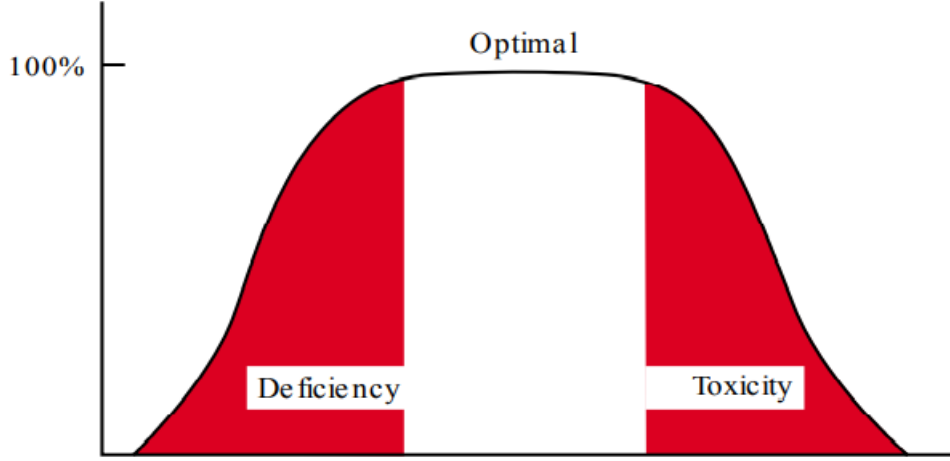
ve üstü 489 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada, küçük örneklem büyüklüğü nedeniyle güven aralıkları geniş olmasına rağmen, COVID-19'un hastaneye yatışını önlemeye yönelik tahmini aşı etkinliği yüzde 94'tü (429). MRNA-1273'ün alınmasını takiben, özellikle erkek adolesanlarda ve genç erişkinlerde olmak üzere miyokardit ve perikardit, beklenenden daha sık bildirilmiştir (73,372). Potansiyel olarak aşılama ile ilişkili olduğu düşünülen nadir Bell felci vakaları vardı (üçü aşı grubunda ve biri plasebo grubunda). Bununla birlikte, oran genel popülasyondaki arka plan oranını (yılda 100.000 kişi başına 15 ila 30 vaka) aşmadı ve aşı sonrası izleme, aşılama ile Bell'in felci arasında bir ilişki tespit etmedi (251).

2.2 Eser Elementler

Eser element terimi başlangıçta bir numunede kantitatif olarak belirlenen inorganik analitin kalıntı miktarını tanımlamak için kullanılmıştır. Hassas analitik yöntemler artık vücut sıvılarında ve dokularda çok düşük konsantrasyonlarda bulunan inorganik mikro besinlerin çoğunun doğru bir şekilde belirlenmesini sağlar. Vücut sıvılarında ($\mu\text{g/L}$) ve dokuda (mg/kg) bulunanlara hala yaygın olarak "eser elementler"; ng/dL veya $\mu\text{g/kg}$ 'da bulunanlar "ultraeser elementler" olarak adlandırılır. Karşılık gelen diyet gereksinimleri sırasıyla mg/d veya $\mu\text{g/d}$ cinsinden verilmiştir. Yetersiz bir diyetin neden olduğu semptom ve bulgular, belirli bir eser elementin yeterli bir tedariki ile benzersiz bir şekilde tersine döndüğünde, bir element esansiyel olarak kabul edilir (Şekil 9).

Kimyaya Genel Bakış;

Eser elementlerin ve nasıl işlediklerinin anlaşılması için dikkate alınması gereken önemli aktörler şunları içerir: (1) iyonik formlar, (2) nispi çözünürlükler, (3) olası organo kompleks oluşumu ve (4) kimyasal türleşme. Bu yaklaşım fizyolojik fonksiyonun yanı sıra ölçümle ilgili yaklaşımları anlamak için uygun bir temel olarak hizmet edecektir.



Şekil 9: Eser Elementler Günlük Alım ile Doku Konsantrasyon Grafiği

Analitik Hususlar; Eser element ölçümünde dikkate alınması gereken analitik hususlar şunları içerir: (1) numune gereksinimleri, (2) preanalitik faktörler, (3) toplama ekipmanları, (4) yöntem, (5) kalite güvencesi.

Numune gereksinimleri; Doğrudan eser element analizi için yaygın olarak gönderilen numuneler arasında (1) tam kan, (2) kan plazması ve (3) serum bulunur. Bununla birlikte, eser elementlerin doğrudan tespiti herhangi bir vücut sıvısı veya dokusu üzerinde gerçekleştirilir. Örneğin doku örnekleri veya analizi iğne biyopsisi (karaciğer veya kemik) veya otopsinin ardından alınabilir. Saç ve tırnak örnekleri invaziv olmayan bir şekilde elde edilir ve toksik metal maruziyetini değerlendirmek için kullanılır, ancak (1) çevre kirliliği, (2) kozmetikler veya (3) şampuanlardan kaynaklanan dış kontaminasyon sorunlarının kontrol edilmesi zordur.

Çekirdekli hücrelerdeki esansiyel eser elementlerin konsantrasyonu, çeşitli lökosit tiplerinde ve trombositlerde belirlenmiştir. Bununla birlikte, eser element analizinden önce tam kanda beyaz hücrelerin ve trombositlerin ayrılması ciddi kontaminasyon sorunlarına tabidir.

Preanalitik Faktörler; Numunenin analizi yapılmadan önce çok sayıda değişken eser element belirlemelerini etkiler ve bunlar dikkatli kontrol gerektirir. Örneğin, (1) yaş, (2) cinsiyet, (3) etnik köken, (4) gıda alımıyla ilgili numune alma zamanı, (5) günün saati, (6) ilaç öyküsü ve (7) tütün kullanımı, sağlıklı kontrol popülasyonlarından referans aralıklar oluşturulduğunda kaydedilmelidir. Sonuçların yorumlanması için, herhangi bir akut faz reaksiyonunun (APR) kapsamı hakkında bilgi gereklidir.

APR; akut faz reaktanları olarak bilinen bir protein sınıfının plazma konsantrasyonlarında bir artış veya azalma olmak üzere bir dizi biyokimyasal ve fizyolojik

değişiklikle sonuçlanan iltihaplanmaya verdiği bir yanıttır. Bu bölümle özellikle ilgili olarak, plazmadaki çoğu eser element ve vitamin konsantrasyonu da belirgin şekilde etkilenir.

Toplama Ekipmanları; Kap veya numune toplama seçimi önemlidir çünkü (1) kauçuk, (2) mantar, (3) renkli plastiklerden kaynaklanan kontaminasyon sorun olmuştur. Kan plazması için, çoğu analiz için antikoagülan olarak lityum heparin içeren plastik tüpler uygundur. Kan serumu için düz cam kaplar kullanılmıştır. Ultraeser metaller (Mn, Cr) için, kanın plastik kanüller veya silikonlu çelik iğneler aracılığıyla alınması için özel düzenlemelerin yapılması gerekir ve daha sonra numune asitle yıkanmış kaplara yerleştirilir. Eser metal vakumlu kaplar ticari olarak temin edilebilir. Bir partinin mümkün olduğunca kontaminasyondan uzak kalmasını sağlamak için tüp ve toplama sistemlerini boş olarak seyreltik asit ile çalıştırmak iyi bir uygulamadır.

Metodoloji; Biyolojik örneklerde eser ve ultra eser elementlerin tayini için kullanılan analitik yöntemlerin tespit limitleri önemlidir çünkü eser ve ultra eser elementlerin konsantrasyonları nanogram/gram ile mikrogram/gram aralığındadır. Pratikte, bir eser veya ultra eser elementin konsantrasyonu, yöntemin tespit sınırının en az 10 katı olmalı, böylece yeterli doğruluk ve kesinlik sağlanmalıdır.

En sık kullanılan analitik yöntemler aşağıdaki bölümlerde özetlenmiştir.

Spektrofotometri; Eser elementlerin analizine uygulandığında, spektrofotometrik yöntemler, renk oluşturan bir reaktifin kullanımına dayanır; ancak, özgüllükten yoksundurlar (1) hemolizli, (2) lipemik, (3) ikterik numunelerde interferans meydana gelir. Pratikte bu teknik sadece (1) demir, (2) çinko ve (3) bakır gibi daha bol bulunan eser elementlere karşı hassastır.

Atomik Absorpsiyon Spektrofotometrisi (AAS); AAS, serumda Zn ve Cu tayini için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu teknikle, 10 µL kadar küçük numune hacimleri sırayla buharlaştırılır ve bir grafit tüp içinde atomize edilir. Bu teknik, numune hacminin sınırlı olduğu veya selenyum veya mangan gibi düşük algılama limitlerine sahip elementlerin gerekli olduğu durumlarda kullanışlıdır. Bir döteryum lambası kullanan veya Zeeman etkisini kullanan optik arka plan düzeltme sistemleri artık ETA-AAS enstrümantasyonunun standart bileşenleridir. AAS'nin alev ve elektrotermal türleri tek element teknikleridir ve farklı elementler için kullanılan yöntemlerin sıralı olarak çalıştırılması gerekir; bu zaman ve örnek açısından israftır.

Endüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektrometrisi (ICP-MS); Bu teknik, ETA-AAS veya ICP-OES'den daha hassastır ve şimdi ultraeser elementler için tercih edilen yöntemdir. Çok atomlu interferanslar 80'den daha küçük kütlelerde daha olasıdır. ICP-MS, kararlı izotopları ölçmek ve kararlı izotop izleyici deneyleri ve izotop seyreltme analizi yapmak için kullanılmıştır.

Kalite Güvencesi Hususları; Eser veya ultra eser element analizleri için etkili bir kalite güvence planı, aşağıdakilerin her birinin analiz serisine dahil edilmesini gerektirir: (1) reaktif boşlukları, (2) kesinliği değerlendirmek için tekrarlanan analizler, (3) analiz edilen numune yelpazesinde beklenen konsantrasyonda ilgili eser elementlerin kalibratörleri ve (4) doğruluğu ve seriden seriye kesinliği değerlendirmek için belirlenecek bilinen veya onaylanmış eser element konsantrasyonlarına sahip bir kontrol veya referans solüsyonu. Referans materyali aynı matris tipinde olmalı ve numunelerle yaklaşık olarak aynı miktarda analit içermelidir. Eser element laboratuvarlarının dış kalite değerlendirme programlarına katılması esastır.

Krom: Krom, çeşitli kristal malzemelerde doğal olarak bulunur. Bu birçok endüstriyel kullanıma sahip bir geçiş elementidir ve endüstriyel atık olarak çevreye deşarj edilmektedir.

Kimya; Krom (atom numarası 24, bağıl atom kütlesi 51.99), biyolojide her biri belirgin şekilde farklı özelliklere sahip 3^+ veya 6^+ değerlikli bir geçiş metalidir. Trivalent Cr^{3+} , insülinin etkisini artıran temel bir eser element olarak kabul edilir. Heksavalent Cr^{6+} , gıda maddeleri ve mide içeriği ile temas sırasında normalde hızla Cr^{3+} 'ya indirgenmesine rağmen doku hasarına neden olan güçlü bir oksidandır.

Biyolojik olarak aktif bir Cr^{3+} formu, glikoz tolerans faktörü (GTF) olarak bilinir ve bira mayasında bulunur, ancak işlevi belirsizliğini korumaktadır. Yapısının, glutamik asit, glisin ve sistein ile bağlantılı iki nikotinik asit molekülü ve dört koordinasyon bölgesi ile oktahedral krom kompleksi olduğu düşünülmektedir.

Diyet Kaynakları; Gıda maddelerindeki krom miktarına ilişkin tahminler, gıda işleme, depolama ve pişirme sırasında paslanmaz çelikte temastan kaynaklanan analitik zorluklar ve kontaminasyon nedeniyle değişmektedir. İyi krom kaynakları arasında (1) işlenmiş etler, (2) tam tahıllı ürünler, (3) yeşil fasulye, (4) brokoli ve (5) bazı baharatlar bulunur. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yetişkinler için tahmini diyet alımı 20 ila 30 $\mu g/gün$ arasında değişmektedir. Krom içeren takviyeler, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yetişkinlerin yaklaşık %8'i tarafından alınmaktadır.

Emilim, Taşıma, Metabolizma ve Boşaltım; Cr^{3+} 'nın bağırsaktan emilimi alınan miktarın %0,4 ila %2,5'i arasında değişir, dışkı çıkışının esas olarak emilmemiş diyet kromu oluşturur. Absorpsiyondan sonra krom, demirinkine benzer bir afinite ile plazma transferrine bağlanır. Daha sonra insan (1) karaciğerinde, (2) dalakta, (3) diğer yumuşak dokularda ve (4) kemikte yoğunlaşır. İdrar krom çıkışı yaklaşık 0,2 ila 0,3 $\mu g/d'dir$; atılan miktar alıma bağlıdır.

Fonksiyonlar; Kromodulin olarak da bilinen düşük moleküler ağırlıklı bir hücre içi oktapeptidin (LMWCr), Cr^{3+} 'yı bağladığı ve insülin reseptörlerinin tepkisini arttırdığı düşünülmektedir. Önerilen etki şekli aşağıdakileri içerir: (1) Hücre zarlarındaki aktif olmayan

insülin reseptörleri, dolaşımdaki insüline bağlanarak aktif bir forma dönüştürülür; (2) bu bağlanma, plazma transferrine bağlı kromun hücre içine hareketini uyarır; (3) krom daha sonra apoLMWCr'ye bağlanır ve onu insülin reseptörlerine bağlanan ve kinaz aktivitesini güçlendiren aktif bir forma dönüştürür; ve (4) plazma glukozu ve insülin normoglisemik konsantrasyonlara düştüğünde, etkilerini sonlandırmak için LMWCr faktörü hücreden salınır.

Gereksinimler ve Referans Besin Alımları; Tahmini bir ortalama gereksinimi (EAR) belirlemek için kanıtlar yetersiz olduğundan, tahmini alımlara dayalı ortalama alım, erkekler için günde 35 µg Cr ve kadınlar için günde 25 µg Cr olarak belirlenmiştir. Diyetle Cr³⁺ alımı için tolere edilebilir bir üst sınır belirlenmemiştir.

Eksiklik; İnsan krom eksikliğinin klinik belirtileri ilk olarak uzun süre parenteral beslenme alan hastalarda açıkça tanımlanmıştır. Yayımlanan tüm vaka öyküleri, daha önce stabil hastalarda (1) insüline dirençli glukoz intoleransı, (2) kilo kaybı ve bazı durumlarda (3) nörolojik defisitler geliştiren benzer sunumlara sahipti. İntravenöz rejime (150 ila 200 µg/gün) önemli miktarlarda Cr³⁺ eklenmesi, glukoz intoleransını tersine çevirdi ve nörolojik bozukluklarda nihai iyileşme ile birlikte insülin gereksinimlerini azalttı.

Klinik Önem; Kromun (1) bozulmuş glikoz toleransı, (2) diyabet ve (3) kardiyovasküler hastalıklarda rol oynadığı düşünülmektedir.

Bozulmuş Glikoz toleransı ve Diyabet; Kromdan zayıf beslenme durumu, bazı hastalarda bozulmuş glukoz toleransında bir faktör olabilir. Bununla birlikte, diyet krom alımının değişkenliği ve zayıf krom durumu olan hastaları tanımlamak için kolayca kullanılabilen bir laboratuvar veya klinik belirteç eksikliği zorluklar yaratmıştır. Kromun (1) glukoz, (2) insülin ve (3) glike edilmiş hemoglobin (HbA1c) üzerindeki etkileri üzerine 15 randomize kontrollü çalışmayı araştıran bir meta-analiz, diyabetik olmayan katılımcılarda kromun glukoz veya insülin üzerinde hiçbir etkiye neden olmadığı sonucuna varmıştır ve diyabetli kişilerle ilgili verilerin yetersiz olduğunu söylemiştir.

Laboratuvar Durumu Değerlendirmesi; Şu anda krom eksikliğini doğrulamanın tek yolu, glukoz intoleransı olan hastaların krom takviyesine faydalı bir tepki vermesidir. Hücre içi krom eksikliğini değerlendirmeye yönelik uygulanabilir bir yöntem henüz mevcut değildir. Ayrıca, dolaşımdaki kromun fizyolojik olarak önemli rezervlerle dengede olmadığı erken hayvan deneyleri yapıldığından beri bilinmektedir.

Kan plazmasındaki veya serumdaki kromun doğrudan belirlenmesi, ancak analiz öncesinde ve sırasında kontaminasyonu önlemek için büyük özen gösterilmesi durumunda mümkündür. Numune alma prosedürleri paslanmaz çelikte herhangi bir temastan kaçınılmalıdır,

bu nedenle tamamen plastik flebotomi sistemleri veya silikonlu çelik iğneler kullanılmalı ve numuneler asitle yıkanmış kaplarda saklanmalıdır.

İdrarda artan krom miktarlarının tespiti, aşırı kroma yakın zamanda mesleki veya çevresel maruziyeti doğrular.

Referans Değerler; Çok düşük değerler artık serum (0,1 ila 0,2 µg/L [2 ila 3 nmol /L]) ve veya idrar (<3 nmol /L <0,2 µg/L Cr) için normal olarak kabul edilir (64).

İdrarda artan kromun, hipertansif popülasyonda renal fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Kromun, insülin direnci yoluyla glikoz toleransını iyileştirebilen bir “hipoglisemik metal element” olduğu düşünülmektedir. Diyabetli hastalarda ve ayrıca artmış insülin direncine sahip diyabetik olmayan normotansif kişilerde idrar kromunda ciddi artış doğrulanmıştır. Artışın aslında artan krom emiliminden kaynaklandığı gösterilmiştir, bu da kan glukoz konsantrasyonundaki artışlardan kaynaklanan artışlar da dahil olmak üzere kan insülin konsantrasyonlarındaki artışlardan kaynaklanmaktadır. Hipergliseminin sadece diyabetli kişilerde değil, ciddi COVID-19 için kötü bir prognostik faktör olduğu düşünüldüğünde, COVID-19 vakalarında glukoz homeostaz değişikliklerinin muhtemelen kritik ve ölen hastalarda daha yüksek idrar krom kaybı seviyesi ile ilişkili bir faktör olacağı düşünülmüştür (78). 138 doğrulanmış covid-19 hastasının retrospektif kohort çalışmasında kritik hastaların üriner krom düzeyi kritik olmayan hastalardan daha yüksek bulunmuş ve kritik hastalarda da vefatla sonuçlanan hastaların üriner krom düzeyleri iyileşen hastalardan daha yüksek bulunmuş (78). Çin’de 306 doğrulanmış COVID-19 hastasıyla yapılan retrospektif kohort çalışmasında şiddetli olmayan vakalarla karşılaştırıldığında şiddetli COVID-19 hastalarında tam kan krom seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Ağır hastalar arasında ise ölen grupta yaşayan gruba göre tam kan krom seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (398).

Krom, T ve B lenfositler, makrofajlar, sitokin üretimi ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarını indükleyebilen bağışıklık tepkisi üzerindeki etkileriyle gösterildiği gibi, immün sistemi uyarıcı veya immünosupresif süreçlerle immün yanıtın değiştirilmesinde önemli bir öneme sahiptir. Şiddetli COVID-19 hastalarında lenfosit anormallikleri ve sitokin disfonksiyonları yaygın olarak bildirildiğinden, gözlemlenen şiddetli ve ölen COVID-19 hastalarında daha yüksek krom seviyeleri, COVID-19’daki immün disfonksiyon ile ilişkili olabilir ve mekanizmaların gelecekte daha fazla açıklığa kavuşturulması gerekiyor (398).

Kobalt: Kobalt, insanlar için B12 vitamininin (kobalamin) ayrılmaz bir parçası olarak gereklidir. İnsan vücudunda kobaltın başka bir işlevi bilinmemektedir. İnsan bağırsağının mikrobiyotası, fizyolojik olarak aktif kobalamin sentezlemek için kobalt kullanamaz. İnsan vitamin B12 gereksinimi diyetle karşılanmalıdır. Serbest (nonvitamin B12) kobalt, vücudun

B12 vitamini havuzu ile etkileşime girmez. Bununla birlikte böbreğin artan konsantrasyonlarda kobalt iyonlarına maruz kalması, hipoksi ile indüklenebilir faktörün (HIF) salınmasına neden olabilir, bu da eritropoietin salınımına ve eritropoezde artışa yol açar.

Plazmadaki referans değerler 1 µg/L'den azdır ve idrarda genellikle 2 µg/g kreatinin altındadır. Özellikle sert metal testere bıçakları ile endüstriyel kullanımlar yoluyla maruziyetin artması, yüksek ortalama idrar Co konsantrasyonlarına yol açar. Artışlar ayrıca, açık toksisite kanıtı olmaksızın konsantrasyonların belirgin şekilde yükselebildiği kalça protezleriyle de ilişkilidir (64).

Kobalt protoporfirin (CoPP), güçlü bir hemoksijenaz-1 (HO-1) indükleyicisidir. Sitoprotektif bir enzim olan HO-1, hem yıkımında hız sınırlayıcı adımı katalize eder ve hem karbon monoksit (CO), biliverdin ve demire indirger. HO-1, oksidatif strese karşı koruyucu bir etki gösterir. HO-1 anti-inflamatuar ve anti-oksidan etkileri sayesinde hücresel homeostazın korunmasında önemli bir rol oynamaktadır (125).

Bakır: Bakır, çeşitli metalloproteinlerle ilişkili önemli bir eser elementtir.

Kimya; Bakır (atom numarası 29, bağıl atom kütlesi 63.54), biyolojik sistemlerde Cu^{1+} ve Cu^{2+} oksidasyon durumlarına sahiptir. Bu iyonlar arasındaki basit değişim, elemente önemli redoks özellikleri verir. Yüksek elektron afiniteleri nedeniyle, bu iyonlar, tüm temel eser metallerin organik moleküllerine en güçlü şekilde bağlanır. Örneğin biyolojik materyaldeki bakır (1) proteinler, (2) peptitler ve (3) diğer organik ligandlarla kompleks oluşturur. Hücrelerin içindeki ayrıntılı bir dizi bağlama ve taşıma proteini, genomu bakır tarafından üretilen serbest radikal saldırısından korur. Bu, sitoplazmadaki serbest bakır konsantrasyonunu çok düşük tutar (yaklaşık 10^{-15} mol/L). Bakır metalloenzim süperoksit dismutaz (SOD), hem sitoplazmada hem de kan plazmasında rastgele serbest radikal hasara karşı koruma sağlar.

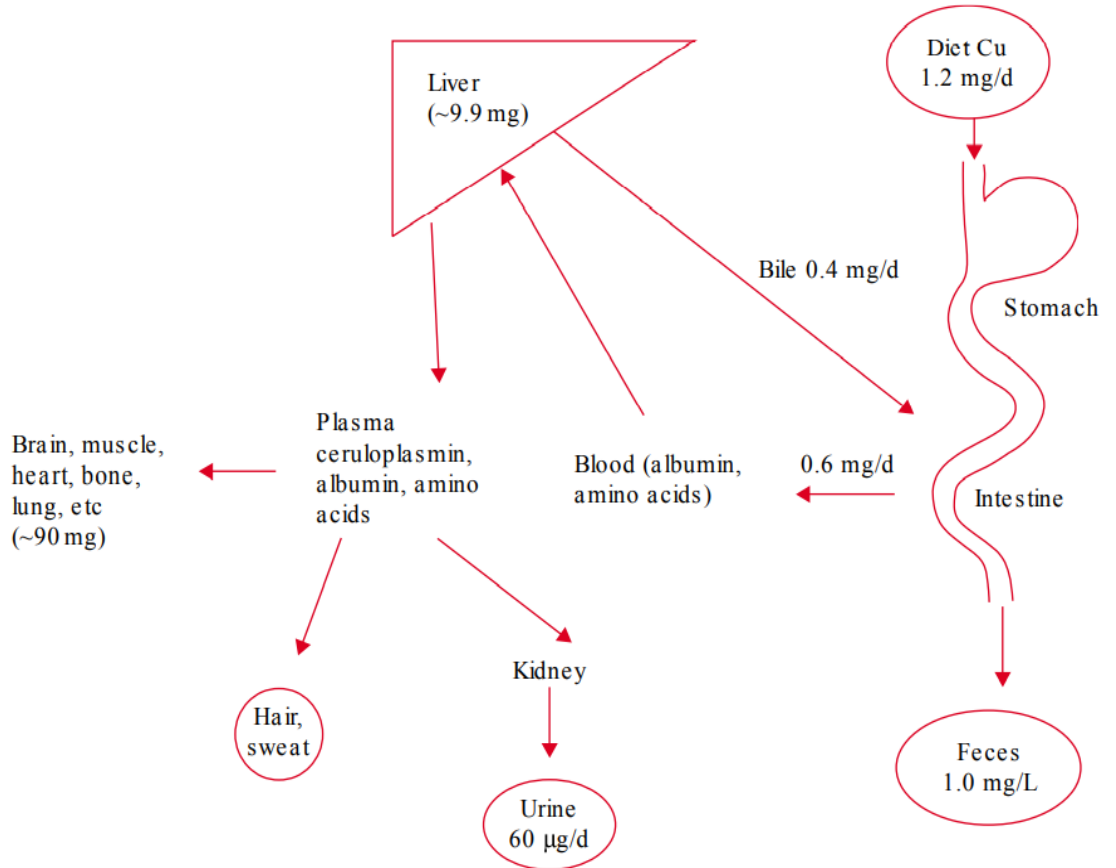
Diyet Kaynakları; Gıdanın bakır içeriği değişkendir ve bakır içeren gübrelerin ve mantar öldürücü spreylere yapılan uygulamalardan ve bakır içeren pişirme kaplarının kullanımından etkilenir. Metal en çok (1) karaciğer ve böbrek gibi organ etlerinde bulunur ve nispeten büyük miktarlarda (2) kabuklu deniz ürünlerinde, (3) sert kabuklu yemişlerde, (4) tam tahıllı gevreğinde ve (5) kakao içeren ürünlerde bulunur. Amerika Birleşik Devletleri'nde ortalama bakır alımı 1,0 ila 1,6 mg/gün civarındadır.

Emilim, Taşıma, Metabolizma ve Boşaltım; İnce bağırsakta bakır absorpsiyonunun boyutu diyet bakır içeriğine göre değişir ve düşük bakır alımlarında (günde 1 mg Cu'dan az) yaklaşık %50'dir, ancak daha yüksek alımlarda (günde >5 mg Cu) sadece %20'dir. Emilim, çinko (metallotiyonein yoluyla), molibdat ve demir gibi diğer diyet bileşenleri tarafından azaltılır ve amino asitler tarafından arttırılır.

Emilen bakır, portal kandaki albümine bağlı karaciğere taşınır, burada hepatositler tarafından kuproenzimlere ve diğer proteinlere dahil edilir ve daha sonra periferik kanda esas olarak seruloplazmin olarak doku ve organlara ihraç edilir. 80 ila 100 mg toplam vücut bakır içeriğinin üçte ikisi iskelet ve kasta yer almasına rağmen, karaciğer bakır homeostazında anahtar organdır. Seruloplazmin, enfeksiyon sırasında ve doku yaralanmasından sonra artan pozitif bir akut faz reaktanıdır. Plazmada daha az miktarda bakır (<10%) albümine bağlanır. Bakır metabolizmasına genel bir bakış Şekil 10'de gösterilmektedir.

Günde 0,5 ila 2,0 mg bakır safra yoluyla dışkıya atılır. Kolestatik sarılık veya diğer karaciğer fonksiyon bozukluğu formları olan hastalar, bu nedenle, atılım yetersizliğinden kaynaklanan bakır birikimi riski altındadır. İdrar bakır çıkışı normalde 60 µg/gün'den azdır.

Fonksiyonları; Bakır çok sayıda enzimin katalitik bir bileşenidir ve insanlarda, hayvanlarda, bitkilerde ve mikroorganizmalardaki diğer önemli proteinlerin yapısal bir bileşenidir.



Şekil 10: Bakır Metabolizması

Enerji üretimi; Sitokrom c oksidaz, bakır ve demir içeren çok alt birimli bir komplekstir. Mitokondriyal zarların dış yüzünde yer alan enzim, ATP üretimi için gerekli olan moleküler oksijenin dört elektronlu indirgenmesini katalize eder.

Bağ Dokusu Oluşumu; Proteinlerin 6-oksidad (lisil oksidad), hücre dışı matrislerin stabilizasyonu, özellikle kollajen ve elastinin enzimatik çapraz bağlanması için gerekli olan bir kuproenzimdir. Enzim bağ dokusu ile yüksek oranda ilişkilidir ve (1) aort, (2) dermal bağ dokusu, (3) fibroblastlar ve (4) diğer birçok hücrenin hücre iskeletinde bulunur.

Demir Metabolizması; Bakır içeren enzimler yani, (1) ferroksidaz I (seruloplazmin), (2) ferroksidaz II ve (3) enterositteki hephaestin- ferröz demiri ferrik demire oksitler. Bu, Fe^{3+} 'nın transferrine ve nihayetinde hemoglobine dahil edilmesini sağlar.

Antioksidan Fonksiyonlar; Hem hücre içi hem de hücre dışı SOD'lar, süperoksit radikallerini daha sonra uzaklaştırılan hidrojen peroksit dönüştürebilen bakır ve çinko içeren enzimlerdir. Seruloplazmin ayrıca bakır iyonlarını bağlar, böylece hidroksil radikalleri üreten serbest bakır iyonlarından kaynaklanan oksidatif hasarı önler.

Gen İfadesinin Düzenlenmesi ve Hücre İçi Bakır İşleme; Metalloitiyoneinin sentezi, bakıra duyarlı transkripsiyon faktörleri tarafından kontrol edilir ve bu protein, bakırın hücre içi dağılımını düzenlemede önemlidir. Ek özel proteinler, bakırı hücre içi bölgelere iletmek ve serbest bakır iyonlarının oksidatif hasarını önlemek için “bakır şaperonlar” olarak işlev görür.

Gereksinimler ve Referans Besin Alımları; Yetişkinler için önerilen diyet alımı 0,9 mg/gün'dür. Bu, diyet araştırmalarında bulunan 10 mg/gün'lük alt sınıra yakındır ve ABD popülasyonunda marjinal bakır eksikliğinin bulunabileceği yönünde önerilere yol açmıştır. Tolere edilebilir üst sınır 10 mg/gün'dür.

Eksiklik; Bir dizi koşulda bakır eksikliği not edilmiştir.

Yetersiz Beslenmiş Bebekler; Kronik ishal öyküsü olan yetersiz beslenen bebekler inek sütüne dayalı bir formül kullanılarak rehabilite edildiğinde, (1) demire dirençli anemi, (2) nötropeni, (3) diğer hematolojik bozukluklar ve (4) kemik lezyonları geliştirdiler. Süt yemlerine bakır eklenmesi bu anormallikleri tersine çevirdi.

Gıda desteği; Besin rejimine yeterli bakır eklenmeden intravenöz beslenen yetişkinler ve çocuklarda semptomatik bakır eksikliği gelişir. Hipokromik anemi ve nötropeninin hematolojik değişiklikleri bakır takviyesi ile tersine çevrilir. Jejunostomi yoluyla uzun süreli enteral beslenme sırasında da benzer etkiler bildirilmiştir. Çocuklar daha önce bahsedilen tipik kemik değişikliklerini gösterebilir.

Kalp-damar hastalığı; Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, ciddi bakır eksikliğinin kalp hasarına neden olduğunu gösteriyor, ancak anormallik insan kardiyovasküler hastalığında

görülenden farklıdır. Epidemiyolojik araştırmalar, artan plazma bakır değerlerinin pozitif bir kardiyovasküler risk faktörü olduğunu göstermiştir. Plazma seruloplazmininde ve dolayısıyla plazma bakırında bir artış, arteriosklerozda görülen arterlerin iltihaplanmasına spesifik olmayan bir yanıt olabilir.

Toksisite; Wilson hastalığı, bakırın toksik konsantrasyonlara yükselmesine neden olan genetik bir bakır metabolizması bozukluğudur. Wilson hastalığının insidansının 1/30,000 canlı doğum olduğu tahmin edilmektedir. Hastalık oldukça değişken şekilde ortaya çıktığından, özellikle ailede Wilson hastalığı şüphesi varsa, başka türlü açıklanamayan karaciğer hastalığı veya nörolojik semptomları olan ergenler veya genç yetişkinler taranmalıdır. İlk basamak araştırmalar, plazma bakır ($<50 \mu\text{g/dL}$, $8 \mu\text{mol Cu/L}$) ve seruloplazmin ($<200 \text{ mg/L}$) ölçümelerini içerecektir. Toplam plazma bakır azalmasına rağmen, seruloplazmine bağlı olmayan fraksiyon artar, bu da bakırın beyin, göz ve böbreklerde birikmesine izin verir.

Toksisitenin, diyet ve su kaynaklarının bakır kontaminasyonunun doğrudan sonucu olarak meydana geldiği bilinmektedir.

Laboratuvar Durumu Değerlendirmesi; Plazma bakır ve seruloplazmin testleri uygundur ve ciddi bakır eksikliğini doğrulamak için yaygın olarak kullanılır. Bununla birlikte, marjinal bakır eksikliğinin hassas göstergeleri değildirler.

Plazma bakırının yaklaşık %90'ı seruloplazmine bağlı olduğundan, akut faz reaksiyonu veya oral kontraseptif hap gibi seruloplazminin hepatik sentezini artıran faktörler, diyet bakır alımından bağımsız olarak plazma bakırını artıracaktır. Karaciğer immatüritesi ve düşük seruloplazmin sentezi olan prematüre bebeklerde, plazma bakır değerlerinin $30 \mu\text{g/L}$ 'den ($<5 \mu\text{mol Cu/L}$) düşük olması, bakır girdisinin artması gerektiğini düşündürür.

İmmünolojik olarak ölçülen seruloplazminin enzimatik olarak ölçülene oranı, marjinal bakır tükenmesinin yararlı bir indeksi olabilir. Aposeruloplazmin, bakır tükenmesi sırasında kan serumunda yükselir ve bu, toplam seruloplazmin testine katkıda bulunur, ancak marjinal bakır tükenmesinde bile enzimatik aktivite azalır.

Referans Aralıkları; Yetişkinler için plazma bakır genellikle 70 ila $140 \mu\text{g/dL}$ (10 ila $22 \mu\text{mol /L}$) aralığındadır. Çocuk doğurma çağındaki kadınlarda, özellikle hamilelikte değerler daha yüksektir. $50 \mu\text{g/dL}$ 'nin ($8 \mu\text{mol/L}$) altındaki yetişkinler ve $30 \mu\text{g/dL}$ 'nin ($5 \mu\text{mol/L}$) altındaki bebekler için plazma bakır, olası bakır eksikliğine işaret eder. Seruloplazmin varyasyonlarını hesaba katmak için bakır konsantrasyonunun ayarlanması, bir immünolojik testin doğruluğuna bağlı olduğundan sorunludur.

En güvenilir prosedür, 137 sağlıklı yetişkin (20 ila 59 arası) kan bağışçısında plazma ultrafiltrasyonunun kullanılmasıyla referans aralığı 0 ila 10 µg/dL (0 ila 1,6 µmol/L) oluşmuştur. İdrar bakır çıkışı normalde 60 µg/24 sa (<1.0 µmol/24 sa) altındadır (64).

138 doğrulanmış covid-19 hastasının retrospektif kohort çalışmasında kritik hastaların üriner bakır düzeyi kritik olmayan hastalardan daha yüksek bulunmuş ve kritik hastalarda da vefatla sonuçlanan hastaların üriner bakır düzeyleri iyileşen hastalardan daha yüksek bulunmuş. Bağımsız bir öngörücü faktör olarak, ≥ 25.57 µg/g ve ≥ 99.32 µg/g idrar kreatinine göre bakır, COVID-19'da sırasıyla ciddi hastalık ve ölümcül sonuç riskini önemli ölçüde artırdı. Bakır, inflamasyon, oksidatif stres ve metabolik anormallikler ile ilişkili inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynar. Bakırın insan endotel hücrelerinde interlökin-8 sentezini ve salınımını uyarabildiği kanıtlanmıştır. İdrar bakır, plazma C-reaktif protein (CRP) yükselmesi ile orantılı olarak artmış ve plazma CRP, metabolik sendromun prevalansı ile pozitif olarak ilişkili bulunmuştur. Ağır COVID-19 hastalarında yüksek idrar bakır seviyesinin gelişmiş inflamatuvar süreçlerle ilişkili olduğu varsayılıyor. Ek olarak, mangan ile benzer şekilde, vücut bakır homeostazı esas olarak karaciğer tarafından düzenlenir, bu da fazla bakır safra yoluyla uzaklaştırır. Bununla birlikte, COVID-19 hastalarında karaciğer fonksiyon bozukluğu yaygın olarak bildirildiğinden, safra atılımındaki bozulma, aşırı idrar bakır atılımı ile ilişkilidir (78).

Bakır, bronşit virüsü, çocuk felci virüsü, insan immün yetmezlik virüsü tip 1(HIV-1) ve diğer zarflı veya zarfsız tek veya çift sarmallı DNA ve RNA virüsleri gibi bulaşıcı virüsleri nötralize etme potansiyeline sahiptir. Bakır, ROS üretimindeki artışla Coccolithovirus, EhV86'nın litik döngüsünü bozabilir. Cu^{2+} iyonları zarflı veya zarfsız, tek veya çift sarmallı DNA veya RNA virüslerini etkisiz hale getirebilir. İnsan koronavirüsü 229E'ye bakır maruziyeti viral genomları yok etti ve zarfın parçalanması ve yüzey spike uçlarının dağılması dahil olmak üzere virüs morfolojisini geri döndürülemez şekilde etkiledi. Cu^{2+} iyonları, genomuna oksidatif olarak zarar vererek herpes simpleks virüsünü etkisiz hale getirir. Cu yüzeyleri, bulaşıcı influenza A virüsü partiküllerinin sayısını önemli ölçüde azaltabilir. Cu iyonları, genomun iplikçikleri arasında ve içinde bağlanarak ve çapraz bağ kurarak viral genomik DNA'ya zarar verebilir. İnfluenza A virüsünün replikasyonu, Cu tarafından negatif iplikli RNA genomuna zarar vererek inhibe edilmiştir. Mikropların Cu tarafından temasla öldürülmesine, mikropların genomik ve plazmit DNA'sının bozunması aracılık eder. Mevcut COVID-19 pandemisinden sorumlu yeni koronavirüs (SARS-CoV-2) bakır yüzeye çok duyarlıdır. Hücre bazlı bir çalışmada Cu^{2+} 'nın, SARS-CoV-1'in replikasyon için ihtiyaç duyduğu bir protein olan papain benzeri proteaz-2'yi bloke ettiği gösterildi. Birkaç rapor, Cu

eksikliğinin insan bağışıklık tepkisini zayıflattığını göstermiştir. Ayrıca, Cu eksikliği nötrofilleri aşırı aktive edebilir ve bunların karaciğerde birikmesine neden olarak iltihaplanmaya katkıda bulunur. Cu eksikliği genellikle Cu eksikliği ile ilgili değildir, ancak diyetle minerallerle desteklenmesi gereken Cu ve diğer minerallerin dengesizliği ve bunun yapılmaması, enfeksiyona karşı duyarlılığa yol açabilecek Cu üretme potansiyellerini engelleyebilir. Şiddetli Cu eksikliğinin bağışıklık fonksiyonu üzerinde olumsuz etkileri olmasına rağmen, insanlarda Cu eksikliğinin etkileri henüz iyi bilinmemektedir. İnsanlarda, plazma Cu veya seruloplazmin veya kuproenzimler tarafından test edilen Cu durumu, sıkı bir şekilde bireysel beslenme alışkanlıklarına ve sağlık durumuna ve nihayetinde plazma seruloplazmin seviyelerine bağlıdır. Gebe kadınların serum bakır seviyeleri gebe olmayan kadınlara göre daha yüksektir (147). Çin, Wenzhou'da 71 hasta üzerinde yapılan bir araştırma, COVID-19 ile enfekte olanların serumdaki toplam kolesterol düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğunu gösterdi; ancak Cu seviyelerini de düşürüp düşürmedikleri bilinmemektedir (84). Birkaç çalışma, düşük toplam kolesterol düzeyinin, kısmen yetişkinlerde daha düşük Cu düzeyine bağlı olabileceğini göstermiştir. Kolesterolün azalmasıyla lipid yığınlarının bozulması, enfekte hücrelerden salınan virüs parçacıklarının artmasına ve virüs parçacıklarının bulaşıcılığının azalmasına neden oldu. Cu oksit nano partikülleri ve Cu^{2+} iyonları, viral giriş ve replikasyonun inhibisyonunda ve viral yaşam döngüsünde yer alan mRNA ve kapsid proteinlerinin bozunmasında rol oynar. Yaşlı insanlarda Cu eksikliği, yetersiz beslenme, emilim bozukluğu veya aşırı çinko alımından da kaynaklanabilir ve edinilebilir veya kalıtsal olabilir. Bakır eksikliği, enfeksiyona karşı daha fazla duyarlılığa sahip yaşlı insanlarda dolaşımdaki kan hücrelerinin sayısında azalmaya neden olabilir. Düşük Cu diyetinde (24 gün boyunca 0,66 mg Cu/gün ve başka bir 40 gün boyunca 0,38 mg/gün) 11 erkek üzerinde yapılan bir çalışmada, hücre kültüründe bir bağışıklık tehdidi ile karşılaşıldığında beyaz kan hücrelerinin proliferasyon tepkisinde azalma görülmüştür. Bakır takviyesinin, özellikle marjinal veya ciddi Cu eksikliğinin güçlü bir olasılık olduğu yaşlı insanlarda COVID 19 ile savaşmaya yardımcı olabileceğini varsayıyoruz. Cu ve çinko, metalloitiyonein yoluyla jejunumdan rekabetçi bir şekilde emildiğinden, yüksek dozlarda çinko (>150 mg/gün) sağlıklı bireylerde Cu eksikliğine neden olabilir. Düzenli olarak Çinko takviyesi alan kişilerin ciddi SARS-CoV-2 enfeksiyonu riski altında olmaları mümkündür (147).

Düzenli koşullar altında, inflamasyona yanıt olarak Cu metabolizmasında ciddi değişiklikler gözlenir; serum Cu ve CP'nin pozitif akut faz reaktanları gibi davrandığı, yani serum Se ve SELENOP'un tersi yönde davrandığı bilinmektedir. Almanya'da COVID-19 hastalarıyla yapılan kesitsel bir çalışmada COVID-19'dan kurtulan hastalardan alınan

numunelerin neredeyse tamamında yükselen Cu seviyeleri tespit edildi. Hayatta kalanların ortalama serum bakır seviyeleri vefat edenlerden ve referans aralığından yüksek bulunurken vefat eden gruptan alınan numunelerin referans kohorttan farklı olmadığı doğrudan gözlemlendi. Total serum Cu konsantrasyonları, hastanede kalış süresince zaman içinde belirgin bir değişiklik göstermedi ve COVID-19'dan kurtulanlar ile hayatta kalmayanlar arasında sadece biraz farklıydı. Orta derecede yüksek ortalama Cu seviyesi, özellikle hayatta kalanlar grubunda mevcuttu ve bu, potansiyel olarak anlamlı, sağlığı destekleyici ve enfeksiyona karşı düzenli bir yanıtı işaret ediyor, bu da hayatta kalmayanlarda gözlenmedi. COVID-19'lu hamile kadınların, yalnızca sağlıklı kontrol gebeliklerine kıyasla küçük sapmalarla birlikte, serum Cu konsantrasyonlarında trimestere bağlı bir artış gösterdiği bildirilmiştir. İlginç bir şekilde, COVID-19'lu hamile kadınlarda serum Cu, hamileliğin ortasında değil özellikle birinci ve üçüncü trimesterde yükseldiği gözlenmiştir. Bu dinamiklerin olumlu ve hamileliği destekleyici bir yanıt oluşturup oluşturmadığı şu anda bilinmemektedir. Çin'in Wuhan kentinden COVID-19'da tam kan eser elementlerinin çok yakın tarihli bir analizi, hayatta kalanlar ve hayatta kalmayanlar karşılaştırıldığında tam kan Cu'da bir fark gözlemlenmeden, daha ciddi hastalığı olan hastalarda genel olarak artan bir Cu durumu gösterdi. Bununla birlikte, COVID-19'un ciddiyetine göre kan Cu konsantrasyonundaki fark küçüktü, yani sadece %10 aralığındaydı ve yine enfeksiyona canlı ve güçlü bir pozitif akut faz yanıtı ile uyumlu değildi. Bu düşünce, hem Wuhan'daki çalışmada tam kan analizinde hem de Alman hastalardaki mevcut serum Cu ve CP analizinde gözlemlendiği gibi, hastanede kalış sırasında COVID-19'da nispeten değişmemiş bir Cu durumu ile desteklenmektedir (160,398). Bununla birlikte, elde edilen veriler, COVID-19'daki Cu durumu ve hastalık seyri ile ilişkisi hakkında uyumlu bir resim sağlar ve serum Cu ve Se durumunun birleşik analizinin hayatta kalma oranları hakkında prognostik bilgi sağladığını öne sürer (160) .

Hindistan' ın Yadgir bölgesindeki düşük sosyoekonomik durumu olan popülasyonda enfekte hastaların iyileşme oranı %87,8 olarak bulunmuştur. COVID-19'a karşı nüfusa özgü bu bağışıklığa pek çok değişken makul bir şekilde atfedilebilse de üzerinde düşünmeye değer kilit bir faktör, Yadgir nüfusunun esas olarak kirlenmiş yeraltı suyu tüketimi yoluyla elde edilen bakır aracılı bağışıklığı olabileceğini söyleyen hipotezler mevcuttur. Yadgir, düşük sosyoekonomik statüye sahip ve kirlenmiş yeraltı suyunu kuyudan veya açık kuyulardan tüketmeye oldukça yatkın bir nüfusla dikkat çekiyor. Bu nedenle içme suyundaki ek kirleticilerin de çapraz bağışıklık sağlaması muhtemeldir (148).

Mangan: Mangan, 2+ veya 3+ değerlik durumunda proteine bağlı biyolojik sistemlerde bulunur. Esas olarak (1) bağ ve kemik dokusu oluşumu, (2) büyüme ve üreme işlevleri ve (3) karbonhidrat ve lipid metabolizması ile ilişkilidir.

Kimya; Mangan (atom numarası 25, bağlı atom kütlesi 54.94) 11 mevcut oksidasyon durumuna sahiptir, ancak biyolojik sistemlerde sadece Mn^{2+} ve Mn^{3+} bulunur ve çoğunlukla proteine bağlanır.

Diyet Kaynakları; Mangan açısından zengin kaynaklar (1) tam tahıllı gıdalar, (2) fındık, (3) yapraklı sebzeler, (4) soya ürünleri ve (5) çayları içerir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki medyan alım miktarı yaklaşık 2 mg/d'dir. Yüksek miktarda tam tahıl ve kuruyemiş içeren vejetaryen diyetlerin günde 10 mg'dan fazla enerji sağladığı bilinmektedir.

Emilim, Taşıma, Metabolizma ve Boşaltım; Diyet manganı, demirinkine ortak bir yola sahip olabilen mekanizmalar tarafından ince bağırsaktan emilir. Mangan emilimi, düşük diyet alımlarında artar ve daha yüksek alımlarda azalır; izleme çalışmaları, absorpsiyon verimliliğini %2 ila %15 arasında olduğunu söylüyor. Mangan absorbe edildikten sonra portal kanda albümine bağlı karaciğere taşınır ve daha sonra transferrine ve muhtemelen α_2 -makroglobuline bağlı diğer dokulara taşınır. Manganın atılımı öncelikle safra yoluyla dışkıya gerçekleşir ve idrar çıkışı çok düşüktür.

Fonksiyonlar; Birçok önemli metalloenzimin bir bileşeni olan mangan, spesifik olmayan bir enzim aktivatörü olarak işlev görür. Bazı enzimlerin aktivasyonu sırasında Mn^{2+} iyonları Mg^{2+} 'nin yerini alacaktır.

Süperoksit Dismutaz; Mangan bağımlı süperoksit dismutaz (SOD), oksijen toksisitesini sınırlamada önemli bir faktör olan mitokondriyal bir enzimdir. Bu enzim, süperoksit radikali $O_2^{\cdot-}$ 'nin daha sonra katalaz ve glutatyon peroksidaz tarafından uzaklaştırılan H_2O_2 'ye parçalanmasını katalize eder.

Piruvat Karboksilaz; SOD, mangan iyonları tarafından aktive edilen bir enzim olan fosfoenolpiruvat (PEP) karboksikinaz ile birlikte hareket eder. Bu enzimler, glukozun hepatik sentezinde anahtar bir reaksiyon olan piruvattan PEP oluşumunu katalize etmek için gereklidir.

Glikosil transferazlar; Bu enzimler, proteoglikanlar ve nihayetinde bağ dokusu ve kıkırdak oluşturmak için karbonhidrat moleküllerinin proteinlere sıralı olarak eklenmesinden sorumludur. Bu nedenle kemik ve derinin yapısal bütünlüğü ve sağlıklı yara iyileşmesi için önemlidirler.

Gereksinimler ve Referans Besin Alımları; Mangan diyet gereksinimleri hakkında bilgi eksikliği nedeniyle, ABD Gıda ve Beslenme Kurulu, yetişkin erkekler için 2,3 mg/gün ve kadınlar için 1,8 mg/gün olarak yeterli bir alım miktarı belirlemiştir. Bebekler için

olgunlaşmamış hepatik gelişim aşırı manganın safra atılımını azaltıp potansiyel toksik olduğu için endişe konusudur.

Eksiklik; Doğal diyetler tüketen insanlarda aşırı mangan eksikliği belgelenmemiştir. Bununla birlikte, hayvan deneylerinde, deneysel olarak indüklenen mangan eksikliği belirtileri arasında (1) bozulmuş büyüme ve üreme fonksiyonu, (2) iskelet anormallikleri, (3) bozulmuş glukoz toleransı ve (4) bozulmuş kolesterol sentezi yer alır. Mangan oranı düşük deneysel diyetlerle beslenen genç erkekler deri lezyonları ve düşük plazma kolesterolü geliştirdi.

Toksiste; Mangan içeren toz veya dumanlara uzun süre maruz kalmanın mesleki sağlık tehlikesi iyi bilinmektedir. Parkinson hastalığına benzeyen nörolojik semptomlar, aylar veya yıllar içinde yavaş yavaş gelişir.

Şiddetli karaciğer hastalığı olan hastalarda, manganın safrada atılamaması nedeniyle nörolojik ve davranışsal mangan nörotoksitesi belirtileri olabilir. Karaciğer yetmezliği sırasında globus pallidusta mangan birikimi manyetik rezonans sinyali aşırı duyarlılığına neden olur.

TPN sırasında intravenöz mangan alan hastalar, orta beyin ve beyin sapında mangan tutulumu ve birikimine dair kanıtlar göstermiştir. Tipik semptomlar arasında parkinson benzeri bir titreme ve yürüyüş anormallikleri bulunur.

Laboratuvar Durumu Değerlendirmesi; Flebotomi için plastik kanül kullanılmalı ve numune ayrımı sırasında hemoliz önlenmelidir. Tam kan, plazma veya serumdan yaklaşık 10 kat daha fazla mangan içerir ve numune toplama sırasında çelik iğnelerden kaynaklanan kontaminasyondan etkilenmez. Sonuç olarak, tam kan mangan ölçümü, mangan durumunu izlemek için en yaygın kullanılan yöntemdir.

Referans Aralıkları; Serum mangan için referans aralığı 0,5 ila 1,3 µg/L'dir (9 ila 24 nmol/L). Tam kan mangan için referans aralığı 5 ila 15 µg/L'dir (90 ila 270 nmol/L). Serum manganında 5,4 µg/L'den (>30 nmol/L) veya kan manganında 20 µg/L'den (>360 nmol/L) fazla artışlar, mangan retansiyonu göstergeleridir (64).

İnsan vücudundaki manganın fazlasının çoğu karaciğer tarafından safraya konjuge edilir ve dışkı yoluyla atılırken, idrar yoluyla atılım çok sınırlıdır. Karaciğer sorunları, insan vücudunda mangan birikimine neden olabilir, bu da COVID-19 hastalarının %14-53'ünde karaciğer fonksiyon bozukluğu olduğundan, ciddi COVID-19 hastalarında muhtemelen daha yüksek idrar manganına yol açacaktır. Ayrıca, idrar mangan ve bakırının hamile kadınlarda plazma interleukinleri ve artan inflamasyon biyobelirteç sinyalleri ile pozitif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir, bu da COVID-19'da idrar manganın immün bozulmalarla ilişkisi olabileceğini düşündürmektedir (481). Çin'de 138 hastayla yapılan retrospektif kohort

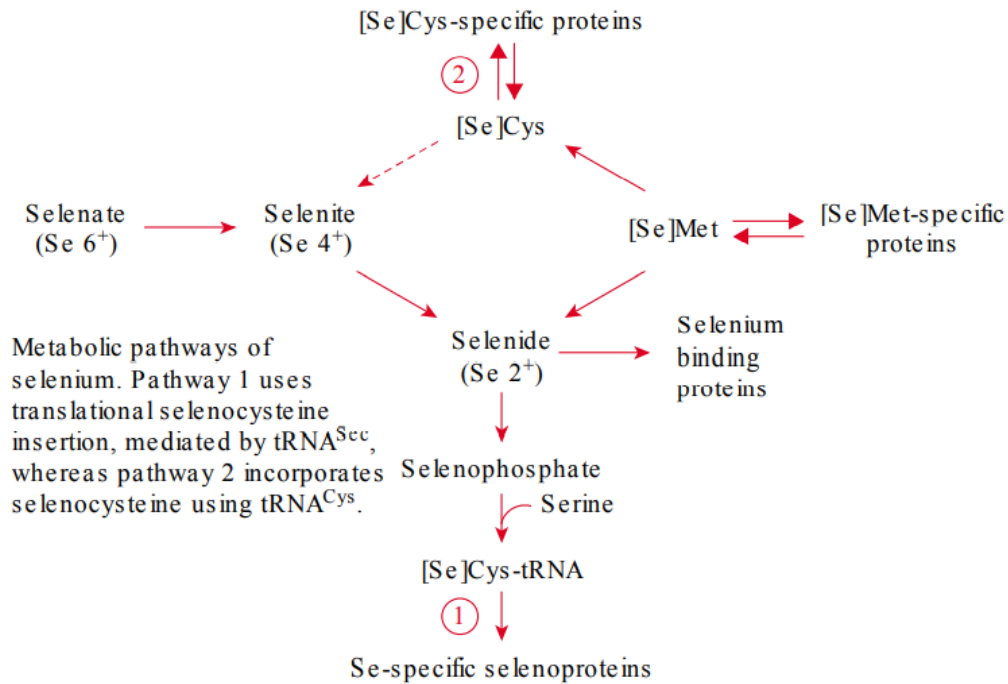
çalışmasında kreatinine göre idrar manganı şiddetli COVID-19 hastalarında şiddetli olmayanlardan daha yüksek ve ağır vakalar arasında da ölen grupta iyileşen gruptan daha yüksek bulunmuştur (78).

Virüs enfeksiyonu üzerine organellerden sitozole salındığı ve cGAS ve STING sinyalleme sisteminin aktivasyonunu kolaylaştırdığı için, manganın doğuştan gelen bağışıklık aktivasyonunda ve konak antiviral savunmasında önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (398) .

Selenyum: Selenyum (Se), insanlar için temel bir elementtir ve glutatyon peroksidaz enziminin bir bileşenidir; fonksiyonlarında E vitamini ile yakından ilişkili olduğuna inanılmaktadır.

Kimya; Selenyum (atom numarası 34, bağlı atom kütlesi 78.96), çeşitli kimyasal formları ve değerleri olan ve kükürt ile ilgili bir biyoinorganik kimyaya sahip bir ametaldir. En önemli biyolojik olarak aktif bileşikler, selenyumun sisteinde sülfür yerine ikame edildiği selenosistein içerir. Şimdi yirmi birinci amino asit olarak kabul edilen selenosistein, daha önce yalnızca bir durdurma kodonu olduğu düşünülen spesifik kodon UGA tarafından proteinlere dahil edilir.

Yutulan selenyum bileşikler arasında (1) selenat, (2) selenit, (3) selenosistein ve (4) selenometiyonin bulunur ve bunlar büyük ölçüde bir şaperon proteini ile bağlantılı olabilen selenid yoluyla metabolize olur. Selenid daha sonra selenosistein proteinlerinin sentezinde önemli bir öncü olan selenofosfata dönüştürülür (Şekil 11).



Şekil 11: Selenyumun Metabolik Yolu

Diyet Kaynakları; Selenyum, besin zincirine esas olarak elementi topraktan alan ancak kullanmıyor gibi görünen bitkilerden selenometiyonin olarak girer. Toprağın selenyum içeriği oldukça değişkendir ve çözünür tuzların yeraltı suyu tarafından süzülmesi volkanik topraklarda genellikle düşüktür. Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da, buğday ve diğer tahıl ürünleri iyi bir selenyum kaynağıdır; Kuzey Amerika'da ortalama alımlar günde 80 ila 220 µg Se arasında değişirken, İngiltere'de diyetle alım yaklaşık 30 ila 60 µg/gün'dür. Çin'de alımlar 11 µg/gün ve Yeni Zelanda'da 28 µg/gün kadar düşüktür.

Emilim, Taşıma, Metabolizma ve Boşaltım; Selenyumun çeşitli diyet formlarının bağırsaktan emilimi etkilidir ancak düzenlenmemiştir. Diyet takviyeleri olarak ve gıda takviyesinde kullanılan inorganik tuzlar selenit ve selenat neredeyse tamamen emilir, ancak selenat iyonunun çoğu hızla idrarla atılır. İnorganik tuzlardan elde edilen selenyum, selenometiyonin içeren organik kaynaklardan elde edilen selenyuma kıyasla glutatyon peroksidaz ve diğer selenoproteinlere daha hızlı dahil edilir. Bununla birlikte, organik formları içeren selenyumla zenginleştirilmiş maya, daha az toksik olarak kabul edilir ve diyet takviyesi olarak yaygın olarak kullanılır.

Toplam plazma selenyumunun yaklaşık %50 ila %60'ı, çok sayıda histidin tortusu ve molekül başına yaklaşık 10 atom selenyum içeren oldukça bazik bir protein olan selenoprotein P proteini olarak bulunur. Plazma selenyumunun yaklaşık %30'u glutatyon peroksiaz (GSHPx-3) olarak bulunur ve geri kalanı albümine selenometiyonin olarak dahil edilir.

Selenyumun idrar çıkışı, başlıca atılım yoludur ve son diyet alımını yansıtır. Atılan miktarlar, gıdanın coğrafi kökenine bağlı olarak, 20'den az ila 1000 µg Se/L'den fazla arasında değişmektedir.

Fonksiyonlar; Otuz veya daha fazla biyolojik olarak aktif selenosistein içeren protein tanımlanmıştır. En önemlilerinden bazıları aşağıda listelenmiştir.

Glutatyon peroksidazı; Bu enzimin dört izoformu vardır: (1) kırmızı hücrelerde GSHPx-1, (2) gastrointestinal mukozada GSHPx-2, (3) kan plazmasında GSHPx-3 ve (4) hücre zarında GSHPx-4. Bu enzimler, bir oksijen atomunu hidrojen peroksit ve lipid hidroperoksitlerden çıkarmak için glutatyonun indirgeme gücünü kullanır.

İyodotironin Deiyodinaz; Bu enzimin tip I, II ve III izoformları, öncü hormon T4'ün aktif hormon T3'e dönüştürülmesinden sorumludur. Tip I, tiroksin-5-deiyodinaz, (1) karaciğer, (2) böbrek ve (3) kasta bulunur ve plazma T3 üretiminin %90'ından fazlasından sorumludur.

Tioredoksin Redüktazlar; Üç izoformu, tioredoksinin NADPH'ye bağlı azalmasını katalize eder ve hücre içi redoks durumunun korunmasında önemlidir.

Selenoprotein P; Kan plazmasındaki başlıca selenyum içeren protein olan bu protein, element için bir taşıma proteini olabilir ve antioksidan işlevi vardır.

Gereksinimler ve Referans Besin Alımları; Selenyum için RDA, yetişkinler için 55 µg/gün'e ayarlanmıştır. Avrupa'daki birçok ülkede, alımlar şu anda 55 µg/gün'e yakın veya daha azdır ve selenyum diyeti sağlanması optimalin altında olabilir.

Eksiklik; Çiftlik hayvanlarından koyun ve sığırlarda beyaz kas hastalığı ve kuzu ve buzağlarda kalp ve iskelet kası miyopatisi gibi önemli selenyum bağımlı hastalıklar tanımlanmıştır. Daha sonra tartışılacağı gibi, insanlarda bir dizi eksiklik durumu tanımlanmıştır.

Şiddetli Eksiklik;

Keşan Hastalığı; Selenyumun insan beslenmesindeki rolüne dair kesin kanıtlar, Çin'de selenyum takviyesinin endemik kardiyomiyopatiden muzdarip çocuklar ve genç yetişkinler üzerindeki koruyucu etkilerini gösteren büyük ölçekli denemelerin sonuçlarının yayınlanmasıyla geldi. Bu, ülkenin toprak selenyum konsantrasyonunun düşük olduğu bölgelerde (Keshan bölgesi (dolayısıyla Keshan hastalığı)) gözlemlendi.

Kaşin-Beck Hastalığı; Kashin-Beck hastalığı, Çin'in bazı bölgelerinde ve Rusya'nın toprak selenyumunun özellikle düşük olduğu komşu bölgelerinde tanımlanan şiddetli artrit tipidir.

Yapay Beslenme; Doğuştan gelen hataları tedavi etmek için kullanılan özel diyetlerde ve uzun süreli parenteral beslenme sırasında yetersiz selenyum sağlanması, eksiklik vakalarına yol açmıştır. Şiddetli eksikliğin belirtileri arasında kas zayıflığı bulunur. Genellikle ölümcül olan ve Keshan hastalığına benzeyen kardiyomiyopati, çocuklarda makrositoz ve psödoalbinizm gibi vakalar tanımlanmıştır.

Marjinal eksiklikler;

Tiroid fonksiyonu; Selenyum ve diğer eser elementler normal tiroid fonksiyonu için gereklidir çünkü önemli deioinaz enzimleri selenoproteinlerdir. Zaire'deki endemik tiroid hastalığı, iyot ve selenyumun birlikte eksikliği ile ilişkili olabilir. Tiroid hormon metabolizmasının uyarılması hipotiroidizme neden olabileceğinden, bu gibi durumlarda selenyum takviyesi verilirken dikkatli olunmalıdır.

Bağışıklık fonksiyonu; Selenyum eksikliğine immüno-yeterlilik kaybı eşlik eder ve bu karaciğer, dalak ve lenf düğümlerindeki selenoproteinlerin azalmasıyla ilgilidir. Hem hücre aracılı bağışıklık hem de B hücresi işlevi bozulur.

Üreme Bozuklukları; Çeşitli çiftlik hayvanlarında başarılı üreme için yeterli selenyum arzı gereklidir. Erkeklerde erkek doğurganlığı, selenyum tükenmesinden etkilenebilir çünkü selenyum, testosteron sentezi ve sperm canlılığının korunması için gereklidir.

Enflamatuar Durumlar; Enflamasyon ve artan oksidatif stres ile ilişkili birçok durum selenyum durumundan etkilenebilir. Artrit, pankreatit ve yoğun bakımda takviyenin ardından olumlu etkiler bildirilmiştir.

Viral Virölans; Cocksackie virüsünün alışılmadık derecede öldürücü bir türü, muhtemelen Çin'in selenyum eksikliği olan bölgelerinde kardiyomiyopatinin nedeninin bir parçasıdır. Bu, hastalık insidansındaki mevsimsel değişikliklerle tutarlıdır. Laboratuvar çalışmalarında, ölümcül olmayan bir Cocksackie B formu (CVB 3/O), muhtemelen oksidatif stresin bir sonucu olarak selenyum eksikliği olan farelere aşılandığında öldürücü bir suşa mutasyona uğradı. Diğer hayvan çalışmaları, selenyum eksikliği olan farelere verildiğinde, hafif bir influenza virüs suşunun artan virölans sergilediğini göstermiştir. Bu çalışma bulgularının insanlar için uygunluğunun belirlenmesi gerekmektedir.

Toksisite; Çin ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki topraklarda büyük miktarda selenyum bulunur ve yerel olarak üretilen yiyecekler aşırı selenyum içerir. Selenosisin klinik belirtileri (1) nefeste sarımsak kokusu, (2) saç dökülmesi ve (3) tırnak hasarıdır. Tolere edilebilir üst sınır yetişkinler için 400 µg/d ve çocuklar için daha düşük olarak belirlenmiştir.

Laboratuvar Durumu Değerlendirmesi; Karbon fırınlı atomik absorpsiyon spektroskopisi (CFAAS), plazma ve/veya serum selenyumunu ölçmek için yaygın olarak kullanılır, ancak ICP-MS, argon kütlesi 80'den poliatomik interferansı gidermek için dinamik hücre reaksiyonuna ihtiyaç duymadan, rutin laboratuvarlarda muhtemelen tercih edilen prosedürdür.

Plazma selenyumunun ana bileşenleri, hücre dışı GSHPx-3 ve selenoprotein P'dir. Kırmızı hücre GSHPx-1 ve plazma GSHPx-3 enzimatik yöntemlerle test edilir ve tersiyer bütıl peroksit, hidrojen peroksit kadar katalazdan etkilenmediği için yaygın olarak kullanılan bir substrattır.

Selenyum takviyesi olmadan 1 yıl alınan TPN'den sonra, hastalarda plazma selenyum ve kırmızı hücre GSHPx'i düşüktür. Selenyumun selenöz asit olarak yer değiştirmesi ile ilk 24 saat içinde GSHPx-3'te hızlı bir artış görülür ve 1-2 hafta içinde normal konsantrasyonlara ulaşılır. Kırmızı hücre GSHPx'in iyileşmesi, selenyum varlığında bu hücrelerin oluşumu ihtiyacına uygun olarak 3 ila 4 ay sürer.

Selenyum içeren başlıca plazma proteini selenoprotein P, immünolojik yöntemlerle belirlenir. Plazmadaki selenoprotein P konsantrasyonu, takviyeye hızla yanıt verir.

Plazma selenoprotein P, plazma GSHPx-3 ve toplam plazma selenyum konsantrasyonlarının tümü, SIRS, yaralanma veya enfeksiyon tarafından düşürülür.

Postoperatif hastalarda veya enfeksiyon veya inflamatuvar hastalığı olanlarda plazma selenyum değerleri göz önüne alındığında bu etki göz önünde bulundurulmalıdır.

İdrar selenyum çıkışı temel olarak son diyet girdisinin bir yansımasıdır ve nüfus araştırmalarında yaygın olarak kullanılmamıştır. Saç ve tırnak selenyum analizi, uzun süreli diyet selenyum alımının bir ölçüsü olarak kullanılmıştır.

Pratikte, plazma selenyum ve GSHPx ölçümleri, uzun vadeli alım endeksi sağlayan kırmızı hücre GSHPx ile SIRS'deki değişiklikler bilgisi ile yorumlanmaları koşuluyla, özellikle son alımın yeterliliği olmak üzere iyi bir durum tahmini sağlar.

Referans Aralıkları; (1) tam kan, (2) plazma, (3) serum, (4) saç ve (5) tırnaklarda selenyum için referans aralığı lokal olarak belirlenmelidir çünkü bu indeksler diyet selenyum alımından etkilenir. Plazma selenyum yetişkin değerleri 63 ila 160 µg/L (0,8 ila 2,0 µmol/L) aralığındadır. 40 µg Se/L'den (0,5 µmol/L) düşük değerler olası selenyum tükenmesini gösterir.

Toksiste (selenozis) vakalarında, serum konsantrasyonları belirgin bir etki olmaksızın 1400 µg/L kadar yüksekti ve 30.000 µg/L'ye kadar selenyum ile akut ölümcül zehirlenmeler görüldü. Ancak, selenyum bileşiğinin doğası önemlidir, çünkü akut selenyum zehirlenmesini tanımlayan çoğu rapor, silah parlatma ajanlarında bulunan selenöz asit gibi inorganik bileşiklerin yutulmasını içerir ve ilk gün içinde meydana gelen ölümler, 1400 µg/L'den yüksek postmortem kan selenyum konsantrasyonları ile ilişkilidir (64).

Wuhan'ın başkenti olduğu Hubei Eyaleti içindeki kür oranı, diğer tüm eyaletlerin toplamından (Hubei dışında belirlenmiş) önemli ölçüde düşüktü: sırasıyla %40,6 ile karşılaştırıldığında %13,2 ($P < 0,0001$). Buna uygun olarak, Hubei Eyaleti içindeki ölüm oranı, Hubei dışındaki eyaletlerdeki ölüm oranından önemli ölçüde daha yüksekti: sırasıyla %0,6'ya kıyasla %3,0 ($P < 0,0001$). Bu analizler, Hubei ve Hubei dışı için sonuç verilerinin istatistiksel olarak farklı olduğunu ve sonraki analizlerimizde Hubei'nin (ölüm oranının çok daha yüksek olduğu) ve Hubei dışının ayrı olarak ele alınmasını gerektirdiğini göstermektedir. Hubei verilerinin incelenmesinde, tedavi oranının Enshi şehrinde, %36,4 ile genel tedavi oranının %13,1 olduğu diğer Hubei şehirlerinden çok daha yüksekti ($p < 0,0001$). Enshi, yüksek selenyum alımı ve durumuyla ünlüdür [ortalama±SD: kadınlar için 3,13±1,91 mg/kg ve erkekler için 2,21±1,14 mg/kg]. Hubei'de ise ortalama selenyum alımı 0,55 mg/kg olarak bulunmuştur. 1960'larda Enshi'de selenyum toksisitesi gözlemlendi. Enshi'de selenyum alımı 2013 yılında 550 µg/gün olarak rapor edilmiştir. Hubei dışındaki illerden alınan benzer bir veri incelemesi, Keshan'ın yer aldığı, ünlü düşük selenyum bölgesi olan kuzeydoğu Çin'deki Heilongjiang Eyaletinin, diğer illerden (%0,5; $p < 0,0001$) çok daha yüksek bir ölüm oranına sahip olduğunu

gösteriyor (%2,4). Son olarak, Hubei dışındaki şehirlerde kür oranı ile arka plan selenyum durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($R^2 = 0.72$, F testi $p < 0.0001$) (207).

Selenyumun beslenme yetersizlikleri, yalnızca bağışıklık tepkisini değil, aynı zamanda bir virüsün patojenitesini de etkileyebilir. Viral replikasyondan sorumlu olan SARS-CoV-2'nin ana proteazının, yeterli selenyum kaynağına güçlü bir şekilde bağlı olan temel seleno-enzim glutatyon peroksidaz1 (GPX1) ile etkileşime girdiğinin bulunması özellikle ilgi çekicidir. GPX benzer ebselen'in (sentetik bir selenyum bileşiği) SARS-CoV-2 ana proteazının güçlü bir inhibitörü olduğu dikkate değerdir. SARS-CoV-2 gen imzalarının biyoinformatik taraması, RNA virüslerinde selenosisteinle ilişkili eklemelerde meydana gelen protein etkileşimleri ve antisens transkript mRNA-mRNA etkileşimlerine dair daha fazla kanıt sağladı. Se eksikliğinin SARS-CoV'nin oluşumunda önemli bir rol oynayabileceği öne sürüldü. Selenyumun potansiyel koruyucu etkisi, E vitamini ile uyum içinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu azaltmak için çalışan bir grup enzimde temel bir kofaktör olarak rolüyle açıklanmaktadır. Aşırı ROS, hem istilacı mikroorganizmalarda hem de konakçıdaki hücrelerde oksidatif değişiklikleri tetikleyebilir. Başarısız bir antioksidan savunmaya, aktif bir enfeksiyon olmasa bile, konakçada abartılı bir inflamatuvar yanıt eşlik edebilir. En güçlü antioksidatif selenoenzimler arasında, optimum şekilde çalışması için en az 100 µg Se/gün alımına ihtiyaç duyan glutatyon peroksidazlar (GPX'ler) ve tioredoksin redüktazlar (TXNRD'ler) bulunur (11) .

Selenyumun antiviral özelliklerine, antioksidan etkilerinin aracılık ettiği bulunmuştur. Selenyum eksikliği olan HIV+ hastaları, azalmış antioksidan glutatyon peroksidaz aktivitesi ile ortaya çıkma eğilimindedir. Öte yandan, selenyum takviyesi, gelişmiş CD4+ T hücre sayılarını gösterir ve katalaz aktiviteleriyle birlikte glutatyon peroksidaz ve diğer antioksidan selenoenzimleri iyileştirir. Genel olarak selenyum, proteinlerin kritik translasyon sonrası modifikasyonlarında yer alan enzimler için kofaktör olarak görev yapan enzimatik olmayan rolü yoluyla bağışıklığı geliştirir. İnflamasyonun baskılanması ve antioksidan durumun ve doğuştan gelen bağışıklığın güçlendirilmesindeki önemli rolü nedeniyle, selenyum takviyesi COVID-19 ile mücadelede faydalı olabilir (304).

Venöz tromboembolizm insidansı, yoğun bakım COVID-19 hastalarında genel servislerdeki hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Selenyum eksikliği, sıçanlarda tromboksanA2'nin prostasiklin I2'ye oranını artırdı, vazokonstriksiyon ve kan pıhtılaşmasını indükledi (159,293). Bu, selenyum eksikliği olan COVID-19 hastalarında venöz tromboembolizm mekanizmasını açıklayabilir (26) .

Kore'de 50 hastayla yapılan bir çalışmada hafif COVID-19 hastalarının %44,4'ünde selenyum eksikliği bulunmuştur. Buna karşılık, hastalık şiddeti mekanik ventilasyon

kategorisinden daha yüksek olan hastalarda aynı eksiklik %100 idi. Öncesinde sağlıklı olan Korelileri içeren bir çalışmada, ortalama selenyum seviyeleri erkeklerde 103,2 mg/l ve kadınlarda 120,8 mg/l idi. Bu çalışmada, medyan selenyum konsantrasyonları erkeklerde 101,4 mg/l ve kadınlarda 96,7 mg/l olmuştur. Ek olarak, COVID-19 hastalarının %42'sinin selenyum seviyelerinin eşik değerinin altında olduğu bulunmuştur (186)

Almanya'da 33 hastadan alınan 166 serum örneği ile yapılan kesitsel bir çalışmada; hastalar arasında şiddetli Se eksikliğinin yaygın olduğunu ve COVID-19'da düşük sağkalım oranları ile ilişkili olduğu varsayılmıştır. Referans aralıklarına göre, COVID-19 hastalarından alınan örneklerin %44,4'ü Se'de ve %39,6'sı SELENOP'ta eksikti. Analiz, hastalıktan kurtulan hastalarda Se durumunun hastaneye başvuruda gözlenen düşük değerlerden düzelme eğiliminde olduğunu, ölenlerde ise böyle bir olumlu gelişme gözlenmediğini vurgulamaktadır (299).

Çinko: Çinko ile ilgili çeşitli klinik bozuklukların keşfi, çinkonun insan beslenmesindeki önemini doğrudan göstermiştir. Vücutta en bol bulunan eser element olarak demirden sonra ikincidir.

Kimya; Çinko (atom numarası 30, bağıl atom kütlesi 65.39) özellikle kararlı bir iyonudur. Çinko, redoks reaksiyonları olmayan iyi bir elektron alıcısıdır (güçlü Lewis asidi). 10^{-11} mol/L'de sitoplazmada bulunan ve sayısız çinko metaloenzimleri ve transkripsiyon faktörleri ile dengede olan çinko iyonlarının, özellikle hücre bölünmesi ve büyümesi ile ilgili olarak bir "ana hormon" olarak hareket ettiği varsayılmıştır.

Diyet Kaynakları; Çinko gıdalarda yaygın olarak bulunur, esas olarak proteinlere bağlanır. Diyet çinkosunun biyoyararlanımı, çinkonun serbest kalması için bu proteinlerin sindirilmesine ve onun (1) peptidlere, (2) amino asitlere, (3) fosfata (4) bağırsak yolu içindeki diğer ligandlara bağlanmasına izin vermesine bağlıdır. Çinkonun en uygun diyet kaynakları kırmızı et ve balıktır. Buğday tohumu ve tam kepek iyi kaynaklardır, ancak çinko içeriği öğütme ve gıda işleme ile azalır. Amerika Birleşik Devletleri'nde erkekler için ortalama alım miktarı yaklaşık 14 mg/gün ve kadınlar için 9 mg/gün'dür.

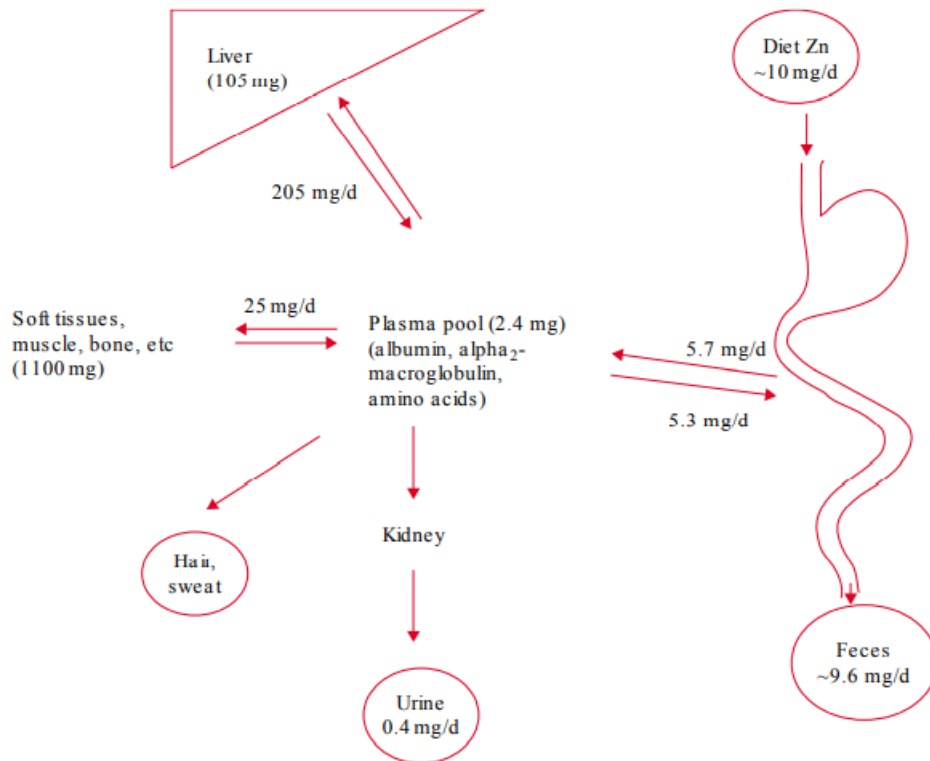
Emilim, Taşıma, Metabolizma ve Boşaltım; Çinkonun net bağırsak alımı, absorpsiyon etkinliğinin kontrolü ile düzenlenir ve diyet içeriğinin %20 ila %50'si arasında değişir. Günde 12,2 mg Zn alımında fraksiyonel absorpsiyon %26'dır, ancak günde 0,23 mg Zn gibi çok düşük bir alımda bunun %100'e yükseldiği gösterilmiştir. (1) fitat, (2) lif, (3) kalsiyum ve (4) demir gibi diğer diyet bileşenleriyle etkileşim, çinkonun net emilimini azaltır.

Ek dozlarda (65 mg/gün'e kadar) demir çinko emilimini azaltabilir, bu nedenle demir alan hamile ve emzikli kadınların çinko takviyesine ihtiyacı olabilir.

Çinko taşıyıcılarının tümü transmembran alanlara sahiptir ve iki çözünen bağlantılı taşıyıcı (SLC) gen ailesi tarafından kodlanır: ZnT (SLC30) ve Zip (SLC39). İnsan hücrelerinde en az 9 ZnT ve 15 Zip taşıyıcı bulunur. Hücresel çinko homeostazında zıt rollere sahip görünüyorlar. ZnT taşıyıcıları, hücrelerden dışarıya veya hücre içi veziküllere çinko akışını teşvik ederek hücre içi çinko kullanılabilirliğini azaltır; Zip taşıyıcılar, hücre dışı çinko alımını ve belki de sitoplazmaya veziküler çinko salınımını teşvik ederek hücre içi çinko mevcudiyetini artırır.

Hem ZnT hem de Zip taşıyıcı aileleri (1) benzersiz dokuya özgü ekspresyon, (2) diyet çinko eksikliği ve fazlalığına farklı tepki verme ve (3) hormonlar ve sitokinler yoluyla fizyolojik uyaranlara farklı tepki verme özellikleri sergilerler.

Emilen çinko, metalloenzimlere ve plazma proteinlerine aktif katılımın meydana geldiği karaciğere taşınır. Plazma çinkosunun yaklaşık %80'i albümin ile ilişkilidir ve geri kalanının çoğu α_2 -makroglobulinde sıkı bir şekilde bağlıdır. Çinko, albümin üzerinde plazma amino asitleri (çoğunlukla histidin ve sistein) ile dengede bulunur ve bu küçük (<1%) ultrafiltrelenebilir fraksiyon, hücresel alım mekanizmalarında önemli olabilir (Şekil 12).



Şekil 12: Çinko Metabolizması Özeti

Toplam yetişkin vücut çinko içeriği yaklaşık 2 ila 2.5 g'dır ve metal, metabolik olarak aktif tüm doku ve organların hücrelerinde bulunur. Toplamin yaklaşık %55'i kasta ve yaklaşık %30'u kemikte bulunur. Büyük miktarlarda karbonik anhidraz nedeniyle kırmızı hücre çinko konsantrasyonu plazmadakinden yaklaşık 10 kat daha yüksektir.

Metal düzenleyici transkripsiyon faktörü 1'e (MTF1) çinko bağlanması, metallothionein (Mt) ifadesini aktive eder. Bu çok işlevli protein (9000 ila 10.000 Da), yüksek bir sistein içeriğine sahiptir ve çinkoyu geri dönüşümlü olarak bağlar. Mt, hücre içi çinko trafiğinde önemlidir ve hücre içi çinko konsantrasyonlarının korunmasına yardımcı olur. Mt'nin hepatik sentezi, (1) enfeksiyon, (2) travma ve (3) diğer stresörlere yanıt olarak interlökin-1, interlökin-6 ve glukokortikoidler tarafından indüklenir.

Fekal atılım, hem emilmemiş diyet çinkosunu hem de bağırsağa yeniden salgılanan çinkoyu içerir. Çinkonun idrar çıkışı normalde sadece yaklaşık 0,5 mg/gün'dür, ancak katabolik hastalık ve ketoz sırasında büyük ölçüde artar. İskelet kasından hücre içi içeriğin salınması, aşırı idrar çinko kaynağı olarak belirlenmiştir.

Fonksiyonlar; Altı enzim sistemi kategorisinde 300'den fazla çinko metalloenzim bulunur. İnsan dokusundaki önemli örnekler arasında (1) karbonik anhidraz, (2) alkalın fosfataz, (3) RNA ve DNA polimerazlar, (4) timidin kinaz karboksipeptidazlar ve (5) alkol dehidrojenaz bulunur. Çinkonun protein ve nükleik asit sentezindeki anahtar rolü, çinko eksikliği olan bireylerde gözlenen büyüme geriliği ve yara iyileşmesindeki bozulmayı açıklar.

Proteinler, "çinko parmakları" olarak bilinen katlanmış yapılar oluşturmak için histidin ve sistein ile koordinasyon yoluyla tetrahedral çinko atomlarını bağlayabilen alanlar oluşturur. Bunlar, DNA bağlayıcı transkripsiyon faktörleri olarak hareket ederek gen ekspresyonunda önemli rollere sahiptir ve gelişim biyolojisinde ve (1) steroid, (2) tiroid ve (3) diğer hormon sentezinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar.

Gereksinimler ve Referans Besin Alımları; Amerika Birleşik Devletleri'nde çinko için diyet referans alımı (DRI) erkekler için 11 mg/gün ve kadınlar için 8 mg/gün'dür. Bebekler ve küçük çocukların daha küçük miktarlara ihtiyacı vardır. Katı vejetaryenler, diyetlerindeki artan fitik asit ve lif nedeniyle günde %50'ye kadar daha fazla çinkoya ihtiyaç duyabilirler.

Klinik Eksiklik; Çinkonun çoklu biyokimyasal fonksiyonlarından beklenebileceği gibi, eksiklik durumunun klinik sunumu (1) değişkendir, (2) spesifik değildir ve (3) eksikliğin derecesi ve süresi ile ilişkilidir. Belirti ve semptomlar şunları içerir: (1) bodurlukla birlikte olan azalmış büyüme; (2) muhtemelen bağışıklık fonksiyonundaki değişikliklere bağlı olarak artan enfeksiyon insidansı; (3) ishal; (4) cilt lezyonları; ve (5) alopesi.

Parenteral Beslenme; Ameliyattan sonra intravenöz beslenmeye ihtiyaç duyan bazı hastalarda, ameliyattan önce ve sonra ağızdan yetersiz alım nedeniyle çinkonun önemli ölçüde tükenmesi muhtemeldir. Negatif nitrojen dengesi dönemlerinde ishal yoluyla bağırsak yolundan ve kas katabolizması ile de idrarda çinko kayıplarını arttırmış olabilirler. Diğer problemler arasında (1) ishal, (2) zihinsel depresyon, (3) dermatit, (4) gecikmiş yara iyileşmesi ve (5) alopesi, beslenme rejimindeki çinkonun doku onarımını desteklemek için yetersiz kaldığı anabolik kilo alımı döneminde görülebilir. Pozitif bir çinko dengesi elde etmek için intravenöz olarak yeterli çinko sağlanması, nitrojen dengesindeki iyileşme ile ilişkilidir.

Bulaşıcı hastalık; Çinko eksikliği bağışıklığı bozar ve gastrointestinal sistem üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir ve bu bağırsak enfeksiyonlarının şiddetini artırır. Düşük gelirli ülkelerdeki çocuklara yönelik kontrollü çinko takviyesi denemelerinin bir reviewinde, dirençli ishal ve solunum yolu hastalığı vakalarında önemli klinik fayda bulmuştur. A vitamini ile etkileşim önemlidir çünkü çinko ve A vitamini eksikliği riski olan popülasyonlarda tek başına çinko verilmesi solunum yolu enfeksiyonu insidansını artırır, ancak A vitamini eklendiğinde solunum yolu enfeksiyonları azalır.

Eksikliğin Subklinik Etkileri; Çinko eksikliği klinik belirti ve semptomlara neden olacak kadar şiddetli olmadığında, (1) bağışıklık fonksiyonu, (2) hormonların sentezi ve etkisi ve (3) nörolojik fonksiyon üzerinde hala subklinik bir etkiye sahip olabilir.

Bağışıklık fonksiyonu; Ortadoğu'da çinko eksikliği olan hastaların çeşitli enfeksiyonlar ve paraziter hastalıklar nedeniyle 25 yaşından önce öldüğü biliniyordu. Çinko eksikliği ile T hücre fonksiyonunda yer alan timusa özgü hormon olan serum timülin aktivitesinde azalma görülür ve Th1 ve Th2 yardımcı hücreler arasında bir dengesizlik gelişir. Doğal öldürücü hücrelerin litik aktivitesi de azalır. Bu karmaşık değişiklikler, hücre aracılı bağışıklığın bozulmasına neden olur.

Hormonlar; Çinko, çinko transkripsiyon faktörleri aracılığıyla birçok hormonun sentezinde ve hareketlerinde rol oynar. Çinko eksikliği, (1) testosteron (2) serbest T4, (3) insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1 ve (4) timulin'in dolaşımdaki düşük konsantrasyonları ile ilişkilidir. Çinko takviyeli çocuklarda hem plazma IGF-1 hem de büyüme hızı artar.

Toksisite; Çinko içerikli diyetin yutulmasının klinik etkileri (1) karın ağrısı, (2) ishal, (3) mide bulantısı ve (4) kusmayı içerir. Günde 60 mg'dan fazla Zn'nin, bakırın bağırsak emilimini bloke edilmesine neden olarak bakır tükenmesine neden olduğu bilinmektedir.

Laboratuvar Durumu Değerlendirmesi; Plazma çinko tayini, diyet çinko alımına karşı duyarsız ve çeşitli etkilere maruz kalmasına rağmen, ciddi eksikliği doğrulamak için en yaygın kullanılan laboratuvar testi olmaya devam etmektedir. Ayrıca, özellikle serum albümin ve

SIRS'deki değişikliklerle birlikte yorumlandığında çinko sağlanmasının yeterliliğini izlemek için de kullanılır. Marjinal çinko eksikliği olan popülasyonları açıkça tanımlamak için hiçbir laboratuvar prosedürü oluşturulmamıştır. Çinko takviyesine verilen klinik ve biyokimyasal tepkiler, bu nedenle, marjinal olarak çinko eksikliği durumunu varsaymak için kullanılır.

Plazma Çinko; Plazma numuneleri, pıhtılaşma ve santrifüjleme sırasında (1) eritrositler, (2) trombositler ve (3) lökositlerden kaynaklanan olası çinko kontaminasyonu nedeniyle çinko analizi için serum numunelerine tercih edilir. Plazma çinko konsantrasyonları en yaygın olarak CFAAS tarafından ölçülür.

Diyet alımından bağımsız olarak plazma çinkosunu güçlendirecek preanalitik faktörlerin kontrolünde dikkatli olunmalıdır. Bunlar, (1) öğünler, (2) günün saati ve (3) doğum kontrol hapı gibi steroid bazlı ilaçların kullanımına ilişkin numune alınmasını içerir. Hipoalbumineminin herhangi bir nedeni plazma çinkosunu düşürür. Plazma albümini, (1) enfeksiyon, (2) arter travması ve (3) kronik hastalık sırasında plazma havuzundan interstisyel boşluklara yeniden dağıtılan negatif bir akut faz proteindir. SIRS sırasında hepatik Mt sentezinin indüklenmesi ve ardından çinkonun sekestre edilmesi plazma konsantrasyonunu daha da düşürür. Bu nedenle, plazma albümini ve plazma CRP veya başka bir SIRS belirteci ile birlikte plazma çinko sonuçlarını dikkate almak önemlidir.

Kan Hücresi Çinkosu; Beyaz hücrelerin ve trombositlerin çinko içeriğinin doku çinkosunu daha iyi yansıttığı öne sürülmüştür. İnsanlarda çinko tükenmesine ilişkin deneysel çalışmalarda (1) nötrofillerin, (2) lenfositlerin ve (3) trombositlerin çinko içeriğinin plazma çinkodan daha hızlı düştüğü gösterilmiştir. Bununla birlikte, gerekli olan nispeten büyük miktarda kan ve kontaminasyon sorunları, hastanedeki hastalara veya nüfus araştırmalarına uygulamayı zorlaştırmaktadır.

Çinko Bağımlı Enzimler; Tanımlanmış çok sayıda çinko metalloenzimine rağmen, tek bir enzim tahlili henüz çinko durumunun bir göstergesi olarak kabul görmemiştir.

İdrar Çinkosu; Diyet eksikliği sırasında çinkonun idrarla atılımında hafif bir düşüş kaydedilmiştir. Toplama sırasında numune kontaminasyonunun zorlukları bu bilgilerin pratik değerini sınırlar.

Referans Aralıkları; Antikoagülanlar kullanıldığında kan hücrelerinden ozmotik sıvı kaymaları nedeniyle serum çinko konsantrasyonları genellikle plazmanınkinden %5 ila %15 daha yüksektir. Konsantrasyonlar yemekten sonra azalır ve sabahları akşama göre daha yüksektir. Kılavuz referans aralığı 80 ila 120 µg/dL'dir (12 ila 18 µmol/L) (64).

Süperoksit dismutaz 1 ve 3 gibi birçok enzimin önemli bir komponenti olan çinko immün ve diğer hücrelerin gelişim için önemlidir, Çinko eksikliğinin, işlevsiz hücre

aracılı bağışıklık ile sonuçlandığı bilinmektedir. Yaşlılardaki düşük çinko seviyeleri pnömoni için risk faktörünü temsil ediyor. Uzun dönem çinko eksikliği artmış inflamasyon ve inflamatuvar biomarkerlarla ilişkili bulunmuştur. Bağışıklık sisteminin çoğu yönü özellikle de T hücre fonksiyonları çinko eksikliğinden etkilenmektedir. Çinko eksikliği ayrıca artan inflamasyonla ilişkili Th17 cevabına neden olur. Yaşlılardaki azalmış çinko konsantrasyonu artmış Il-6 ,Il-8 ve Tnf-alfa ile ilişkili bulunmuştur (11). Bir vaka raporunda, 26-63 yaşları arasındaki dört ayaktan COVID-19 hastası pastil çinko tuzu ile tedavi edildi. 10 ila 14 gün boyunca 115 ila 184 mg Zn/gün arasındaki dozlara kadar her gün birkaç kez pastilleri aldılar ve bu hastaların tümü iyileşti (149). Başka bir vaka raporunda, ek bağırsak belirtileri olan 38-74 yaşlarındaki üç COVID-19 hastası, hidrosiklorokin ve azitromisin ile birlikte çinko sülfat (5 gün boyunca günde 220 mg Zn) aldı ve 3 hasta da iyileşti. Olgu sunumları olduğundan çinkonun etkinliği konusunda bir sonuca varmak mümkün olmadı (379). Kullanılan önleyici dozlara gelince, uzun vadede, yüksek çinko alımı bakır dengesini bozabileceğinden ≤ 25 mg/gün alımının önerildiği kaydedildi (11).

Amerika’da ayaktan hastalarla yapılan randomize klinik bir çalışmada çinko glukonat, askorbik asit veya her iki tedavinin bir kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların normal tedaviye kıyasla SARS-CoV-2 ile ilişkili semptomların daha kısa süreli olup olmayacağını inceleyen bir çalışmada olağan bakıma kıyasla aktif tedavi gruplarının hiçbirinde semptomlarda önemli ölçüde daha hızlı bir azalma gözlenmedi. Bir ara analize dayanarak, çalışma yararsız olduğu için durduruldu (433) .

Çinko, nötrofil granülositlerin alımında ve kemotaktik aktivitede önemli bir rol oynar ve NK hücreleri, fagositoz, oksidatif patlama oluşumu ve CD4+ ve CD8+T hücreleri üzerinde olumlu etkileri vardır. Çinko eksikliği lenfosit sayısını azaltır ve işlevlerini bozar; aslında çinko takviyesi, T hücrelerinin ve NK hücrelerinin sayısını artırır ve IL-2 ve çözünür IL-2 reseptör ekspresyonunu artırır. Çinkonun koronavirüslerin sentezini, replikasyonunu ve transkripsiyon kompleksini inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca viral replikasyona ve protein sentezine doğrudan müdahale ederek viral enfeksiyonlara karşı faydalı ve terapötik etkiler sağlar (387) .

Almanya’da yapılan bir kesitsel çalışmada Serum Zn, COVID-19’den kurtulan hastalardan (n = 29) ve vefat edenlerden (n = 6) art arda toplanan serum örneklerinde (n = 171) belirlendi. Hasta numunelerindeki Zn konsantrasyonları, sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında düşüktü (ortalama $\pm$ SD; 717.4 $\pm$ 246.2’ye karşı 975.7 $\pm$ 294.0 μ g/L, P <0,0001). Vefat edenlerden farklı zaman noktalarında toplanan serum örneklerinin çoğunluğu (25/34, yani %73,5) ve hayatta kalanlardan alınan örneklerin neredeyse yarısı (56/137, yani %40,9) eşik değerin, yani 638,7 μ g/L’nin altındaydı. Analiz edilen örneklerdeki Zn eksikliğinin kapsamı COVID-19’da

hayatta kalma oranlarıyla ilişkiliydi. Sağlıklı Avrupalı yetişkinlerin aksine, COVID-19 hastalarından alınan serum örneklerinde Zn konsantrasyonları nispeten düşüktü. Ortalama Zn konsantrasyonları, SARS-CoV-2 enfeksiyonundan kurtulan hastalardan alınan numunelere kıyasla, hayatta kalmayanlardan alınan numunelerde özellikle baskılanmıştır. Zn konsantrasyonları hem hayatta kalanlarda hem de vefat edenlerde tutarlı bir şekilde artmış olarak bulundu (171).

Avustralya'da hastanede yatan COVID-19 hastalarında HDIVZn'yi plasebo ile karşılaştırmak için Faz IIa çift kör, randomize kontrollü bir çalışma gerçekleştirilmiş ve ölüme veya hastaneden taburcu olana kadar en fazla 7 gün boyunca günlük deneme tedavisi uygulanmış. Bu çalışmada HDIVZn grubunda 6. Günde çinko konsantrasyonları artmasına rağmen plasebo grubunda artış izlenmemiştir (330).

4 çalışmaya dahil edilen 1474 hastayla ilgili veriler analiz edildiği bir metaanalizde hastaneden taburcu olana kadar hayatta kalma, çinko olmayan grupta %75,9'a kıyasla çinko grubunda %56,8 idi ($p = 0,88$). Hastane içi ölüm, standart bakım grubundaki %13,6'ya kıyasla çinko grubunda %22,3 idi ($p = 0,16$). Ortalama (SD) hastanede kalış süresi çinko grubunda 7,7 (3,7) gün ve standart tedavi grubunda 7,2 (3,9) gündü ($p < 0,001$). Ortalama (SD) yoğun bakımda kalış süresi çinko grubunda 4,9 (1,7) gün ve standart bakım grubunda 5,8 (1,9) gündü ($p = 0,009$). Çinko takviyesinin, hastaneden taburculuğa kadar sağkalım ve hastane mortalitesi olarak değerlendirilen COVID-19'un seyri üzerinde herhangi bir yararlı etkisi olmamıştır. Çinko takviyeli grup, daha kısa YBÜ'de kalış süresine rağmen daha uzun hastanede kalış süresine sahipti. Şu anda, COVID-19 hastalarında rutin çinko takviyesini destekleyecek kanıta dayalı veri bulunmamaktadır. Bu meta-analizin ana bulgusu, çinko desteğinin, hastaneden taburculuğa kadar sağkalım ve hastane mortalitesi açısından değerlendirildiğinde, COVID -19'un seyri üzerinde olumlu bir etkisinin olmadığıdır (420). Çinko takviyesi ile COVID-19 sonuçları arasında bir ilişki olduğu hipotezi, klinik sonucu kötü olan COVID-19 hastalarında ortanca kan çinko seviyesinin iyi klinik sonucu olan hastalara göre önemli ölçüde daha düşük olduğunu gösteren 275 hastadan oluşan nispeten küçük bir kohortta retrospektif bir çalışmanın sonuçlarına dayanıyordu (840 mg/l vs 970 mg/l; $p < 0,0001$) (82). Bu meta-analizin sonuçlarına dayanarak, düşük çinko düzeylerinin daha kötü bir prognozla ilişkili olduğuna dair bazı kanıtlara rağmen, şu anda COVID-19 hastalarında çinko takviyesi kavramını destekleyecek kanıta dayalı veri bulunmamaktadır (420).

Hastaneye yatış sırasında COVID-19 hastalarında açlık çinko düzeylerinin prospektif bir çalışmada COVID-19 hastaları ve sağlıklı kontroller arasında karşılaştırmalı analiz yapıldı. Çinko eksikliği olan COVID-19 hastaları, çinko seviyesi normal olanlarla

karşılaştırıldı. COVID-19 hastaları (n = 47), sağlıklı kontrollere (n = 45) kıyasla önemli ölçüde daha düşük çinko seviyeleri gösterdi: medyan 74,5 (çeyrekler arası aralık 53.4–94.6) mg/dl ve 105.8 (çeyrekler arası aralık 95.65–120.90) mg/dl ($p<0,001$). COVID-19 hastalarının 27'sinde (%57,4) çinko eksikliği tespit edildi. Bu hastalar daha yüksek oranda komplikasyon ($p=0,009$), ARDS (%18,5'e karşı %0, $p=0,06$), kortikosteroid tedavisi ($p=0,02$), hastanede kalış süresinin uzaması ($p = 0,05$) ve artmış mortaliteye (%18,5'e karşı %0, $p=0,06$) sahip olduğu bulundu. Çinko eksikliği olan COVID-19 hastaları için gelişen komplikasyon olasılık oranı (OR) 5,54 idi. Çalışma verileri, önemli sayıda COVID-19 hastasının çinko eksikliği olduğunu açıkça göstermektedir. Bu çinko eksikliği olan hastalarda daha fazla komplikasyon gelişti ve eksiklik hastanede kalış süresinin uzaması ve artan mortalite ile ilişkilendirildi (198) .

Fransa'da COVID-19'lu 275 hasta arasında yapılan bir çalışmada, kötü klinik sonucu olan hastalarda (n=75) medyan kan çinko seviyesinin, klinik sonucu iyi olan hastalara (N=200) kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğunu bulunmuş (n=200) (970 mg/L'ye karşı 840 mg/L; $p<0,0001$) ve çinko takviyesinin şiddetli COVID-19 hastaları için yararlı olabileceğini düşündürmüştür (82).

Retrospektif gözlemsel bir çalışmada hidroksiklorokin ve azitromisine ek olarak çinko sülfat alan hastalar (n=411) ve tek başına hidroksiklorokin ve azitromisin alan hastalar (n=521) yaş, ırk, cinsiyet, tütün kullanımı veya ilgili komorbiditeler açısından farklılık göstermedi. Çinko sülfat ilavesi hastanede kalış süresini, ventilasyon süresini veya YBÜ süresini etkilemedi. Tek değişkenli analizlerde çinko sülfat hastaların eve taburcu olma sıklığını arttırırken, yoğun bakıma hiç alınmamış hastalarda ventilasyon, yoğun bakıma kabul ve mortalite veya bakımevine transfer ihtiyacını azalttı. Çinko sülfatın protokolümüze eklendikten sonraki zamanlarda, yoğun bakım seviyesi gerektirmeyen hastalar arasında eve taburcu olma sıklığının artması (OR 1.53, 95% CI 1.12–2.09) ve mortalite veya bakımevine transferde önemli seviyede azalma olmuştur (OR 0.449, 95 % CI 0.271–0.744) (65) .

Demir: Demir yerkürede en fazla bulunan dördüncü element ve en fazla bulunan geçiş metalidir. Demiri madenden çıkarma metodları yüzyıllardır bilinmektedir. Demir alaşımının fiziksel özellikleri; uygun alaşımlama ve ısı uygulama metodları, uygulanan farklı mukavemet, sertlik, dayanıklılık, korozyon direnci (paslanmaz çelikte olduğu gibi) ve manyetik özelliklere ve keskin bir kenar çekme ve tutma yeteneğine göre büyük değişiklikler göstermektedir. Yerkürede çok yaygın olarak bulunmasına rağmen, demir vücutta eser elementler arasında sınıflandırılmaktadır. Demir iyonları ferröz (Fe^{+2}) ve ferrik (Fe^{+3}), her iki durumda da redoks kimyasına dahil olma yeteneğine sahiptir. Bu şekilde demir, diğer biyokimyasal olarak aktif bileşiklerin (ör; oksijen) taşıyıcısı olarak ve redoks ve elektron transfer reaksiyonlarında (ör;

çeşitli sitokromlar aracılığıyla) bir ajan olarak, çok çeşitli biyokimyasal rollerle donatılmıştır. Demirin yüksek aktivitesi, iki ucu keskin bir kılıçtır ve vücuttaki serbest demir iyonları, başta toksik serbest radikallerin oluşumunu katalize ederek, tahrip edici kimyaya da katılmaktadır. Sonuç olarak vücutta çok az miktarda serbest demir bulunmaktadır.

Emilimi, Taşınımı ve Atılımı; Demirin barsaklardan Emilimi, vücut içinde demir miktarını düzenleyen birincil yoldur. Tipik olarak 1g/gün'lük diyetle alınan demirin sadece yaklaşık %10'u absorbe edilir. Barsak hücrelerinden emilmek için, demir ferröz oksidasyon durumunda ve proteine bağlı olmalıdır. Çünkü Fe^{+3} gıdalardaki baskın demir formudur ve emilebilmesi için öncelikle C vitamini ya da ferrik redüktaz gibi barsak hücrelerinde bulunan ajanlarla Fe^{+2} 'ye indirgenmesi gerekir. Barsak mukoza hücrelerinde, Fe^{+2} depolanmak için ferritin tarafından bağlanabilir ve mukoza değişiminden sonra elimine edilir ya da bazolateral bölgeye gönderilebilir. Oradan, Fe^{+3} 'e okside olur ve vücutta taşınmak için apotransferrin tarafından bağlanır. Peptit bir hormon olan hepsidin, ferroportin aracılığıyla demirin hücre dışına çıkarılmasını sağlayarak, üst GİS bölgesinde demir absorpsiyonunu düzenler. Yaklaşık 120 günden sonra dolaşımdaki eritrositler, dalak, karaciğer ve makrofajlar tarafından parçalanır ve demir yeniden kullanılmak için dolaşıma döner. Emilim ve taşınım kapasitesi, demir eksikliği anemisi ve hipoksi gibi durumlarda artabilir. Demir birincil olarak deskuamasyonla, idrar ve feçesle kırmızı hücre kaybıyla eksilir. Her menstrüel siklusla kadınlar yaklaşık 20-40 mg demir kaybederler.

Sağlığa Etkileri, Eksikliği ve Toksisitesi; Vücutta bulunan 3 ila 5 g demirin yaklaşık 2-2,5 g'ı, en fazla eritrositler ve eritrosit öncüllerinde olmak üzere hemoglobindedir. Ortalama bir miktar demir (130 mg), kasın oksijen-taşıyıcı bir proteini olan myoglobinde bulunur. Küçük ama çok önemli bir havuz ise dokuda, aktivitelerini tam olarak gösterebilmeleri için demire gereksinimleri olan enzimlere bağlıdır. Bu enzimler peroksidazları, sitokromları, Krebs döngüsü enzimlerinin pek çoğunu kapsamaktadır. Demir ayrıca ferritin ve hemosiderin şeklinde başlıca kemik iliği, dalak ve karaciğerde depolanmaktadır. Demirin sadece 3 ila 5 mg kadarı plazmada bulunur ve bunun hemen hemen tamamı transferrin, albümin ve serbest hemoglobin ile ilişkilidir.

Demir eksikliği, dünya yüzeyinde toplumun %15'ini etkilemektedir. Gebe kadınlarda, genç çocuklarda, adolesan dönemde ve üreme çağındaki kadınlarda demir eksikliği anemisi ortalamanın üzerinde bir riske ulaşır. Artmış kan kaybı, azalmış diyetset demir alımı, ferritinin azalmış salınımı demir eksikliği ile sonuçlanabilir. Demir depolarındaki azalma, dolaşımdaki demirin azalması ve anemiden önce ortaya çıkar, bu durum korpüsküler hemoglobin konsantrasyonunu yansıtan eritrosit sayısındaki azalmayla ve mikrositik eritrositlerle gösterilir.

Demir pro-oksitan olarak rol oynar, lipid peroksidasyonuna, ateroskleroza, DNA hasarına, karsinogeneze ve nörodejeneratif hastalıklara katkıda bulunur. Demir bağlayıcı proteinlerden salınan Fe^{+3} serbest radikallerin üretimini artırarak oksidatif hasara yol açabilir. Demiri bağlayan ve mobilize eden şelatörlerle tedavi edilen, demir yüklenmiş talasemili bireylerde, askorbik asit alımı gerçekten de serbest radikal oluşumunu artırmaktadır.

Laboratuvar Ölçümü; Demir metabolizması bozuklukları, birincil olarak hücre hacmi, hemoglobin, kırmızı hücre sayısı ve indeksleri, total demir ve TDBK, yüzde saturasyon, transferrin ve ferritinden oluşan bir paketle değerlendirilir. Değişik hastalık durumlarında görülen genel laboratuvar yaklaşımları tabloda özetlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 4: Hastalık Durumlarında Laboratuvar Belirteçleri

DURUM	SERUM DEMİRİ	TRANSFERRİN	FERRİTİN	YÜZDE SATURASYON	TDBK
Demir Eksikliği	Azalmış	Artmış	Azalmış	Azalmış	Artmış
Demir aşırı dozu	Artmış	Azalmış	Artmış	Artmış	Azalmış
Hemokromatozis	Artmış	Hafif azalmış	Artmış	Artmış	Azalmış
Malnutrisyon	Azalmış	Azalmış	Azalmış	Değişken	Azalmış
Kronik enfeksiyon	Azalmış	Azalmış	Artmış	Azalmış	Azalmış
Akut karaciğer hasarı	Artmış	Değişken	Artmış	Artmış	Değişken
Kronik anemi	Azalmış	Normal veya azalmış	Normal veya artmış	Azalmış	Normal veya azalmış

Total Demir İçeriği (Serum Demiri); Serum demir konsantrasyonunun ölçümü özellikle serumdaki transferrine bağlı Fe^{+3} hakkında bilgi verir, serbest hemoglobin gibi dolaşımdaki demiri yansıtmaz. Örnek antikoagülsiz olarak serum şeklinde ya da heparinli plazma şeklinde toplanabilir. Okzalat, sitrat ya da EDTA, demir iyonlarına bağlanır ve bunlar kabul edilmeyen antikoagülanlardır. Demir konsantrasyonunun diurnal varyasyonu nedeniyle örneğin sabah erken alınması tercih edilir. Görünür hemolizli örnekler reddedilmelidir.

Total Demir Bağlama Kapasitesi; TDBK, transferrin ve serum veya plazmada bulunan diğer minör demir bağlayıcı proteinler tam olarak doymuş olsalar bağlayabilecekleri teorik demir miktarını gösteren bir parametredir. Tipik olarak transferrinin demir bağlayıcı bölgelerinin sadece üçte biri doymuştur.

Yüzde Saturasyon; Yüzde saturasyon, transferrinin saturasyonu olarak da adlandırılır, serum demirinin TDBK'e oranıdır. Normal aralığı %20 ila %50 arasındır, ancak yaş ve cinsiyete göre değişir.

ve serum demir durumunun proinflamatuvar sitokinlerin seviyesi ile ters ilişkili olduğunu gösterildi. Bu bulgular, düşük serum demir durumunun klinik sonuçlar için bir risk faktörü olabileceğini ve demir metabolizması sürveyansının güçlendirilmesinin COVID-19 hastaları arasında hastalığın ilerlemesini tahmin etmek için klinik değer katabileceğini göstermiştir (260).

Yüksek düzeyde serbest demir, özellikle fibrozise yol açabilen redoks hasarı yoluyla dokularda zararlıdır. Demir şelasyonu, aşırı demir yükünün tedavisinde bir ayağı temsil eder. Ek olarak, anti-viral ve anti-fibrotik aktiviteye sahip olduğu kanıtlanmıştır. Burada, SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında ferritin ve demirin patojenik rolünü analiz ediyoruz ve COVID-19 pandemisinde yeni bir terapötik yaklaşım olarak demir tükenme tedavisini öneriyoruz. Ferritinin yanı sıra viral enfeksiyonlarda dikkat edilmesi gereken bir diğer husus da aşırı demir yükünün etkisidir. Demir, viral replikasyon ve mitokondriyal fonksiyon, ATP üretimi, DNA/RNA sentezi ve onarımı ve hücre hayatta kalma/ferroptoz dahil olmak üzere diğer süreçler için gereklidir. Örneğin, viral replikasyon için SARS-CoV sarmallarının aktivitesi, sırayla demir varlığına ihtiyaç duyan ATP hidrolizini gerektirir. Aşırı demir yüklenmesi, HBV ve HCV viral enfeksiyonlarında daha kötü bir prognoza yol açar ve demir takviyesi, anemik durumdan bağımsız olarak HIV hastalarında mortaliteyi artırır. SARS-CoV-2'nin viral replikasyon ve işlevleri için demire ihtiyaç duyması muhtemeldir ve bu, COVID-19'da demir şelasyon tedavisinin gerekçeleri arasındadır. Demirin inflamasyonu destekleyebildiği ana mekanizmalardan biri, Haber-Weiss reaksiyonu yoluyla artan serbest oksijen radikalleri üretimine aracılık etmesidir (336).

New York City bölgesinde COVID-19 nedeniyle hastaneye kaldırılan 5700 hastanın raporunda, ferritin seviyeleri patolojik olarak yüksekti ve bu, Çin'den yapılan önceki araştırmalarla uyumlu bir bulguydu. Altta yatan patolojiden bağımsız olarak hem anemi hem de hiperferritinemi, mortalitenin güçlü belirleyicileridir. Anemi, demir metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan demir kısıtlı eritropoezin sonucu olabilir. Artan ferritin seviyeleri, COVID-19'da güçlü bir inflamatuvar reaksiyonun göstergesi olabilir veya insan vücuduna viral giriş ve bunun demir metabolizması üzerindeki etkisi ile ilgili olabilir. Demir, hem insanlar hem de patojenler için gerekli bir mikro besindir. Doğuştan gelen bağışıklık tepkisi, enfeksiyonlar sırasında patojenin demirden yoksun bırakılması için demir mevcudiyetini kısıtlayabilir, bu da anemiye yol açacak bir mekanizmadır. Anemi ise dokuya oksijen iletimini azaltır ve bu nedenle çoklu organ yetmezliğinin gelişmesinde önemli bir rol oynayabilir. Bu nedenle, anemi, demir metabolizması ve COVID-19'un ilerlemesi arasındaki ilişkiyi ve bu ilişkilerin yaş, cinsiyet ve kronik durumların varlığına göre farklılık gösterip göstermediğini anlamak çok önemlidir. Orta

düzeyde COVID-19 vakalarıyla karşılaştırıldığında, ciddi vakaların hemoglobin seviyeleri daha düşüktü.

Tek merkezli, retrospektif gözlemsel bir kohort çalışmasında istatistiksel anlamlılığa ulaşmadan serum demir seviyelerinde başlangıçta azalma 3-6 günler arası artış (başvuruda medyan 25.5 µg/L, IQR 69 µg/L; medyan 73 µg/L, IQR 56 µg/L) gözlenir. Ferritin, demir metabolizmasının önemli bir bileşenidir, patojen enfeksiyonlarından konakçıyı korumanın en eski sistemlerinden biridir. Demir, hem mitokondriyal düzeyde enerji üretimi, hem de sitoplazmik ve nükleer düzeyde nükleik asit replikasyonu için gerekli bir mikro besindir. İnsan vücudundaki kıtlığı ve dahil olduğu temel süreçler nedeniyle, patojenler (bakteriyel, viral veya mantar), kendi replikasyonlarını garanti etmek için demir bulunabilirliği için konakçı ile rekabet eder. Doğal bağışıklık aktive edildiğinde ve sitokin kaskadları başladığında, IL-1 ve IL-6 karaciğerde hepsidin ekspresyonunu uyarır, bağırsak emilimini azaltarak ve makrofajlarda biriken kabuk benzeri bir molekül olan ferritine saklayarak demirin biyoyararlanımını azaltır. Lenfopeni ve spesifik T hücre soyu etkilenmesi, Covid-19'un karakteristik özellikleridir ve daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Sitokinler, hiper-eksprese hepsidin salgılar, bu da ferroportin internalize eder ve vücut sıvılarında demir emilimini ve kullanılabilirliğini azaltır. Serum demiri ve TfSat'ın enfeksiyonlardan hemen sonra azaldığı, patojene demirin ulaşmasını engellediği, ancak 7-10 gün içinde hemen hemen normal değerlere döndüğü bilinmektedir. Her ikisi de tüm enfeksiyon boyunca normal referans değerlerinden daha düşük kalır(51).

Çoğunluğu hastanede tedavi gören hafif ila kritik COVID-19 hastalarını araştırıldığı prospektif gözlemsel kohort çalışmasında hastalığın başlangıcından 60 gün sonra, deneklerin %30'unda hala demir eksikliği ve %9'unda anemi vardı, çoğunlukla enflamasyon anemisi olarak kategorize edildi. Anemik hastalarda interlökin-6 ve C-reaktif protein gibi inflamasyon belirteçlerinin seviyelerinde artış vardı ve daha şiddetli bir COVID-19 seyrini atlattı. Hiperferritinemi, tüm bireylerin %38'inde hala mevcuttu ve önceden şiddetli veya kritik COVID-19 olan kişilerde daha sıktı. Periferik kan mononükleer hücrelerinin mRNA ekspresyonunun analizi, bu hastalarda artan ferritin ve sitokin mRNA ekspresyonu arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Son olarak, kalıcı hiperferritinemi, hiperferritinemisi olmayan hastalara kıyasla BT taramalarında ciddi akciğer patolojileri ve düşük performans durumu ile önemli ölçüde ilişkiliydi. Şiddetli COVID-19'un iki ayırt edici özelliği, en tipik olarak masif IL 6 ekspresyonu ile bir "sitokin fırtınası" içeren hiperinflamasyon ve hiperferritinemidir. Buna göre, IL 6, demir homeostazının ana düzenleyicisi olan hepsidin üretimini indüklediği için, inflamasyonla yönlendirilen demir kullanımının önemli bir aracısıdır. Hepsidin, makrofajlarda hücrel demir tutulmasını indükleyen ve duodenal demir

emilimini azaltan tek hücrel demir ihracatçısı ferroportin 1'in (FPN1) bozunması yoluyla hücrel demir akışını düzenler. Bu nedenle inflamasyon, retikuloendotelial hücrelerdeki yüksek demir içeriği ve sonuç olarak yüksek serum ferritin seviyeleri ile yansıtıldığı gibi, fonksiyonel demir eksikliği (ID) ile karakterize edilen demir homeostazında değişikliklere neden olurken dolaşımdaki demir seviyeleri düşüktür. Daha sonra, inflamasyon bu metalin eritropoez için kullanılabilirliğini sınırlar ve böylece inflamasyon anemisi (AI) olarak adlandırılan anemiye neden olur. Altta yatan immün aracılı demir kısıtlaması, mikrobiyal proliferasyonu ve patojeniteyi sınırlamak için önemli bir konak savunma mekanizması olarak kabul edildiğinden, enfeksiyonlu hastalarda AI oldukça yaygındır. Mekanik olarak, hiperferritinemi ve hepsidin düzensizliğinin demir toksisitesi ile ilişkili olduğu ve COVID-19'da son organ hasarına katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür. Bu teori, inflamasyonun, ferroptoz olarak adlandırılan bir süreç olan hücrel apoptoz ile sonuçlanan demire bağımlı peroksidasyon süreçlerini indüklediğini gösteren önceki verilerle desteklenmektedir. Ek olarak, hücrel aşırı demir yüklenmesi, doku hasarına katkıda bulunabilecek reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin üretimi ile ilgilidir. Özellikle, demir dismetabolizması ve ferroptoz, bilişsel bozukluk ve anozmi gibi tipik COVID-19 ile ilişkili semptomlarla ilişkilendirilmiştir. Bu gözlemler doğrultusunda, burada kalıcı hiperferritineminin şiddetli veya kritik COVID-19'dan muzdarip hastalarda daha hafif hastalığı olanlara kıyasla daha sık olduğunu açıklıyoruz. Demir homeostazının inflamasyona bağlı düzensizliği iyi kurulmuş olduğundan, COVID-19 ile ilişkili inflamasyonun COVID-19 ile ilişkili demir bozukluklarının ana nedeni olabileceği öne sürülmüştür. Burada, COVID-19 başlangıcından iki ay sonra hastaların önemli bir kısmında hiperferritinemi ve artan hepsidin ekspresyonu hala bulunduğu, özellikle şiddetli COVID-19'un sistemik düzeyde bile uzun süreli demir kullanımı değişikliklerine neden olduğunu gösteriyoruz. Özellikle, akut COVID-19 sonrası ilişkili demir dismetabolizmasına ilişkin ileriye dönük analizimiz, hiperferritineminin öncelikle sistemik hepsidin ekspresyonu ile ilişkili olduğunu, buna karşın dolaşımdaki biyobelirteçler çalışılırken kalıcı inflamasyonla bağlantı kurulamayacağını gösterdi. COVID-19 ile ilgili demir dishomeostazı bağlamında monositler ve makrofajlar çok önemli bir rol oynayabilir. Monositler ve makrofajlar, enflamasyon ve enflamasyona dayalı demir sekestrasyonunun önemli araçlarıyken, bağışıklık efektör işlevleri demir mevcudiyeti ile değiştirilir. Bu nedenle, bu hücreler COVID-19 sırasında spesifik olarak maruz kalabilir ve monosit/makrofaj demir işlemindeki değişiklikler COVID-19'un seyrini etkileyebilir. Son olarak, burada, demir homeostazı bozukluklarının COVID-19'un başlangıcından sonra en az iki ay devam edebileceğini ve uzun süreli hiperferritineminin, devam eden akciğer patolojileri ve COVID-19 hastalarının düşük fiziksel performans durumu

ile ilişkili olduğunu gösteriyoruz. Bu aynı zamanda, ferritinin belirlenmesinin COVID-19'u takiben patolojilerin kalıcılığını izlemek için kolay erişilebilir bir biyobelirteç olabileceğini düşündürür. Burada sunulan veriler gözlemseldir ve bu nedenle nedensellik için kanıt sağlamaz, ancak bu gözlemler daha fazla mekanik değerlendirmeyi garanti eder ve COVID-19 patobiolojisinin anlaşılmasını önemli ölçüde iyileştirebilir. Özetle, burada COVID-19'un, başlı başına daha şiddetli bir başlangıç hastalığı ile bağlantılı olan, ancak aynı zamanda akciğerde devam eden radyolojik patolojiler ve hastaların fiziksel performansının bozulmasıyla bağlantılı olan uzun süreli demir homeostaz değişiklikleri ile ilişkili olduğunu gösteriyoruz. Dengesiz demir homeostazı, doku hasarı ve bozulmuş konak-bağışıklık fonksiyonu ile bağlantılıdır, bu nedenle demir bozukluklarının sadece masum bir seyirci değil, aynı zamanda COVID-19'un seyrine önemli ölçüde katkıda bulunması muhtemeldir. Sonuç olarak, demir homeostazının COVID-19'daki rolüne ilişkin daha fazla mekanik değerlendirmeler son derece garantilidir (407).

Doğrulanmış COVID-19 olan 50 hastanede yatan hastayı içeren bir çalışmada serum demirinin COVID-19'un ciddiyetini ve mortalitesini tahmin etmedeki rolü değerlendirildi. 50 hastanın 45'inde (%90) hasta anormal derecede düşük serum demir seviyelerine sahipti ($<7,8 \mu\text{mol/L}$). COVID-19'un ciddiyeti, tedavi öncesi ve sonrası serum demir seviyeleri ile negatif korelasyon gösterdi ve C-reaktif protein, serum amiloid A, D-dimer, laktat dehidrojenaz, üre nitrojen ve miyogloblin seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdi. Düşük serum demir seviyesi, COVID-19'un hafiften şiddetli ve kritik hastalığa geçişini öngörebilir. Kritik grupta tedaviden sonra serum demir düzeyi daha düşük olan yedi (%53,8) hasta öldü. COVID-19'dan kurtulanlar ve hayatta kalmayanlar arasında tedavi sonrası serum demir seviyelerinde önemli bir fark vardı. COVID-19 hastalarında serum demir eksikliği tespit edildi. Hastalığın şiddeti ve mortalitesi, serum demir seviyeleri ile yakından ilişkiliydi. Düşük serum demir konsantrasyonu, COVID-19 hastalarında ölüm için bağımsız bir risk faktörüydü. Serum demir seviyeleri tüm gruplarda önemli ölçüde azaldı. Ayrıca, şiddetli COVID-19'lu hastalarda serum demir seviyeleri, hafif COVID-19'lu hastalardakinden önemli ölçüde daha düşüktü ($4.9 [4.0-8.1]$ ve $6.6 [5.4-10.9]$). COVID 19'dan kurtulanlarda ve hayatta kalmayanlarda tedaviden önce serum demir seviyelerinde istatistiksel bir fark yoktu ($6.2 [4.3-8.0]$ vs $4.1 [2.2-7.5]$) ($p=0,118$) ve COVID-19'dan kurtulanlar ve hayatta kalmayanların serum demir seviyeleri normal aralığa göre düşüktü. Bununla birlikte, COVID-19'dan kurtulanlar ve hayatta kalmayanlar arasında tedavi sonrası serum demir seviyelerinde ($19.1 [13.2-25.6]$ ve $5.5 [3.5-11.1]$) anlamlı bir fark vardı ($p=0,002$), bu da tedaviden sonra serum demir seviyelerinin daha düşük olmasının kötü prognozu gösterdiğini düşündürür. COVID-19'un ciddiyetinin tedaviden önce ve sonra serum

demir seviyeleri ile negatif ilişkili olduğunu bulduk. Hastalığın şiddeti ile tedavi öncesi ($r=-0.390$, $p<0,001$) ve tedavi sonrası ($r=-0,31$, $p=0,034$) serum demir düzeyleri arasında anlamlı ve negatif bir ilişki saptandı. Kritik grup dışındaki tüm gruplarda tedavi sonrası serum demir seviyesinin artmasıyla birlikte bilateral buzlu cam lezyonlarının azaldığı bulundu. Hastanede yatış sırasında ölen COVID-19'lu hastaların tedaviden önce ve sonra hayatta kalanlara kıyasla belirgin şekilde şiddetli göğüs BT görüntülerine sahip olduğunu ve serum demir düzeylerinin önemli ölçüde daha düşük olduğunu kaydettik. Hastalığın şiddeti ile laboratuvar indeksleri arasındaki korelasyonu analiz ettikten sonra, COVID-19'un ciddiyetinin tedavi öncesi ve sonrası serum demir seviyeleri ile negatif ilişkili olduğunu bulduk. Daha fazla ROC analizi, tedavi sonrası serum demir seviyesinin hastalığın mortalitesini tahmin edebileceğini gösterdi. Ancak tedavi öncesi serum demir düzeylerinin COVID-19 mortalitesini tahmin etmede rolü yoktu (511).

Magnezyum: Magnezyum (Mg^{+2}) vücuttaki 4. en çok bulunan katyon ve hücre içinde de ikinci en çok bulunan iyondur. Ortalama insan vücudu (70 kg) 1 mol (24 g) Mg^{+2} içerir. Vücuttaki Mg^{+2} un yaklaşık %53'ü kemikte, %46'sı kas ve diğer organlar ile yumuşak dokuda ve %1'den azı da serum veya eritrositte bulunur. Serum Mg^{+2} unun yaklaşık üçte biri başlıca albümin olmak üzere proteine bağlıdır. Kalan üçte ikinin %61'i ise serbest veya iyonize halde yaklaşık %5'i fosfat (PO_4) ve sitrat gibi diğer iyonlarla kompleks oluşturur. Magnezyum vücutta fizyolojik olarak aktif serbest iyondur. 300'den fazla enzimin esansiyel kofaktörüdür. Vücut Mg^{+2} 'unun bütüncül düzenlenimi büyük oranda böbrekler tarafından kontrol edilir. Henle kulbu böbrekteki başlıca regülatör bölgedir.

Referans aralıkları; Serum, kolorimetrik 0,66-1,07 mmol/L (1,6-2,6 mg/dL) (297).

Magnezyum alımı veya infüzyonu bazı çalışmalarda hasta popülasyonlarında IL-6'da önemli düşüşlerle ilişkilendirilmiştir. Hipokaleminin kritik hastalığı olan COVID-19 hastaları arasında büyük ölçüde yaygın olduğu gösterilmiştir. Çin'den gelen yakın tarihli bir rapor, COVID-19'dan muzdarip ağır ve kritik hastaların %93'ünün hipokalemiye sahip olduğunu gösterdi. ACE2'nin aşağı regülasyonunun neden olduğu renin-anjiyotensin sistemindeki ana dengesizlik, COVID-19'lu hastalarda olumsuz gelişimin kritik bir unsurudur. Hipokalemi, hipomagnezemili hastalarda sık görülen bir bulgudur; klinik olarak tanımlanmış potasyum eksikliği olan hastaların yaklaşık yarısında magnezyum seviyeleri de azalmıştır (452). Prospektif bir Covid-19 kohort çalışmasında şiddetli Covid-19 nedeniyle hastaneye başvuran 549 hastanın 300'ünde serum magnezyum ölçümü yapıldı. Bu çalışmada Covid-19 nedeniyle hastanede yatan hastalarda hipomagnezemi prevalansının yüksek olduğunu, yüksek seviyeli serum magnezyum konsantrasyonunun ise kritik formda daha yaygın olduğunu ortaya koyuyor.

Covid-19 hastalarında mortalite ile ilişkili prognostik faktörleri belirlemek için yapılan retrospektif bir çalışma, veri analizi sırasında taburcu edilen hastalara kıyasla, ölen hastalarda hastaneye kabul sırasında anlamlı derecede daha düşük ortalama magnezemi gösterdi (353). Bazı metaanalizlerde diyetle Mg alımının, serum C reaktif protein (CRP) seviyeleri ile önemli ölçüde ve ters orantılı olduğunu göstermiştir. Buna göre Mg takviyesi, inflamasyonu olan bireylerde (CRP seviyeleri >3 mg/dL) CRP düzeylerini düşürür. İn vivo modellerde, magnezyum eksikliği, hiperemi, ödem ve IL-6 ve akut faz proteinlerinin plazma seviyelerinde önemli bir artış ile karakterize edilen klasik inflamatuvar yanıtla sonuçlanır. Bu temellere dayanarak, sublinik bir Mg eksikliğinin virüs kaynaklı inflamasyonu şiddetlendirdiğini, bunun da lokal Mg düşüşünü belirlediğini ve böylece yüksek miktarlarda proinflamatuvar sitokinlerin kontrolsüz salınımını teşvik ettiğini varsayılıyor ve nihai sonuç olarak ölümcül olabilen bir sitokin fırtınasının başlaması olduğu öngörülmüyor. Dikkatimizi adaptif bağışıklık sistemine çevirdiğimizde, Mg eksikliği olan koşullarda hem CD4+ hem de CD8+ T lenfositlerinin in vitro ve in vivo proliferasyonunun ve aktivasyonunun büyük ölçüde azaldığı dikkate değerdir. Daha da ilginç olanı, influenza A virüsünün inhalasyonundan sonra Mg eksikliği olan farelerin akciğerlerinde CD8+ ve daha düşük bir ölçüde CD4+ T hücrelerinin önemli ölçüde azaldığı ve bunun da morbiditenin şiddetlendiğine dair kanıtlardır. COVID-19'da bildirilen CD8+ ve CD4+ bozukluğu, kısmen düşük Mg durumuyla desteklenebilir. Mg, endotel fonksiyonunun ve dolayısıyla vasküler bütünlüğün korunmasında önemlidir. Mg eksikliği proinflamatuvar bir fenotipi indükler, bu da kemokinlerin ve sitokinlerin salınımının artması ve ayrıca trombojenisitenin artması anlamına gelir. Enflamatuvar uyaranlara yanıt olarak, endotel, trombositlerle yüksek güçlü bağlar oluşturan ve böylece arteriyel duvara bağlanmalarını destekleyen ultra büyük von Willebrand faktör multimerlerini serbest bırakır. Paralel olarak, Mg eksikliği trombosit agregasyonunu ve bunların beta tromboglobulin ve tromboksan salınımını teşvik eder. Ayrıca düşük Mg, tip 1 plazminojen aktivatör inhibitörünü yukarı regüle ederek ve plazmin oluşumunu önleyerek endotelial fibrinolitik aktiviteyi de etkiler. Hep birlikte, bu bulgular sistemik veya lokal Mg eksikliğinin trombozite bağlı trombozu öngördüğünü destekler. Şu anda, SARS-CoV-2'nin endotel fonksiyonunu doğrudan enfekte ederek ve/veya inflamatuvar yanıt yoluyla değiştirip değiştirmediği açık değildir. Bununla birlikte, hafif bir kronik Mg eksikliğinin, virüsün tromboembolizmi teşvik etmesi için uygun bir mikro ortam yaratabileceği açıktır. Mg ayrıca uygun akciğer fonksiyonunu korur ve hava yolu hiperreaktivitesi ve hırıltı riskini azaltır. Bu, solunum yolu enfeksiyonlarında önemli bir konudur. Ek olarak, Mg, TGFb1'in salınımını azaltarak kollajen birikimini ve dolayısıyla in vivo akciğer fibrozunu önlediği gösterilmiştir. Fibrozis, interstisyel akciğer hastalıklarının

engelleyici bir sonucudur. COVID-19'dan iyileşen bazı hastalarda akciğer fibrozu gelişebilir ve Mg faydalı olabilir (188).Magnezyum eksiklikleri, ARDS'na yol açan, endotelial disfonksiyon ve koagülopatiyi vurgulayan ve çoklu organ yetmezliğini destekleyen sitokin fırtınasını sürdüren ve yayan SARS-CoV-2 tarafından indüklenen inflamatuvar yanıtı şiddetlendirebilir. Hipomagnezemi, tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonlarına karşı hava yolu reaktivite duyarlılığını ve pulmoner fibrozis gelişimini artırır. Kalsiyum kanalı bloke edici etkisi, asetilkolinin depolarize edici etkisine duyarlılığın azalması, mast hücrelerinin ve T lenfositlerin stabilizasyonu ve nitrik oksit ve prostasiklin salınımı uyarılması gibi, bronşiyal düz kasın gevşemesine yönelik pozitif magnezyum etkisinin birkaç olası mekanizma olduğu varsayılmıştır (440). Toplam 459 doğrulanmış vaka üzerinde yapılan retrospektif bir araştırma, vefat eden 63 hastada başvuru sırasındaki magnezyum seviyelerinin 396 hayatta kalandan (sırasıyla $1,61 \pm 0,19$ 'a karşı $1,81 \pm 0,23$ mg/dl) önemli ölçüde düşük olduğunu bulmuştur (10).

Fosfat: Yaşayan hücrelerde her yerde bulunur. Fosfat bileşikleri birçok önemli biyokimyasal işlevlerde yer alır. Deoksiribonükleik asit ve ribonükleik asit genetik materyalleri kompleks fosfodiesterlerdir. Birçok koenzim fosforik veya pirofosforik asit esterleridir. En önemli biyokimyasal enerji depoları ATP, keratin, fosfat ve PEP'tir. Fosfat eksikliği, sonuçta hipofosfatemide görülecek birçok klinik belirtiden sorumlu ATP tükenmesine(yitimine) neden olabilir. Eritrositlerde 2,3-bifosfogliserat(2,3-BPG) konsantrasyonundaki değişiklikler hemoglobinin oksijene olan ilgisini dokuya oksijen salınımını kolaylaştırarak artırır veya hemoglobine oksijen bağlayıp uygunluğunu azaltarak etkiler. İnorganik fosfat konsantrasyonu 2,3-BPG oluşumunu etkileyerek hemoglobinden oksijenin serbest bırakılmasını indirekt olarak etkiler. Kandaki değişmiş fosfat konsantrasyonlarının sebebini anlamak genellikle zordur çünkü kanda hipofosfateminin esas nedeni fosfatın transselüler şiftidir(kaymasıdır). Yani, fosfatın hücre içine artmış şifti(kayması) kanda bulunan fosfatı tüketir. Fosfat hücre tarafından bir kere alındığında burada kalarak fosforile bileşiklerin sentezinde kullanılır. Bu fosfat bileşikleri metabolize oldukça inorganik fosfat yavaşça hücreden dışarı böbrekler tarafından esas regüle oldukları yere, kana sızar.

Düzenlenim; Kanda bulunan fosfat, diyet kaynaklarından alınıp bağırsaklardan emilebilir, hücrelerden kana salınır ve kemikten kaybedilir. Sağlıklı bireylerde tüm bu işlevler göreceli olarak sabittir ve renal atılım veya fosfatın geri emilimi ile kolayca düzenlenir.

Bu işlevlerden herhangi birinin bozulması kanda fosfat konsantrasyonlarını değiştirebilir. Ancak böbrekler ile regülasyonun bozulması en ciddi etkiyi oluşturacaktır. Vitamin D, kalsitonin, büyüme hormonu ve asit-baz durumu fosfatın renal regülasyonunu

etkileyebilmesine rağmen en önemli faktör renal atılımı artırarak genel kan konsantrasyonunu azaltan PTH'dur.

Dağılım; Toplam vücut fosfat havuzunun %80'i kemikte, %20'si yumuşak dokularda ve %1'den azı da serum/plazma da aktiftir.

Referans Aralıkları; 0.81-1.45 mmol/L (2,5-4,5 mg/dL) (297).

Retrospektif bir vaka kontrol çalışmasında şiddetli olmayan hastalığı olan COVID-19 hastalarının serum toplam kalsiyum ve fosfat düzeylerinin yaş, cinsiyet ve 25-hidroksivitamin D eşleştirilmiş kontrollerden daha düşük olduğu bulundu (324) . Çin'de 435 hastayla yapılan bir çalışmada, 33 hastada başvuru sırasında hipofosfatemi meydana geldi ve insidans %7,6 idi. Hipofosfatemi grubunda solunum yetmezliği (%54,5'e karşı %32,6, $p=0,013$) ve mortalite (%57,6'ya karşı %15,2, $p<0,001$) insidansı anlamlı olarak daha yüksekti. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi hipofosfateminin ($p=0,015$) hastalarda bağımsız olarak mortalite ile ilişkili olduğunu gösterdi. Hipofosfatemi grubu, hipofosfatemi olmayan gruba göre anlamlı derecede daha kısa sağkalıma sahipti ($p<0,001$). Başvuru sırasındaki hipofosfatemi, COVID-19 hastalarında artan mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Hipofosfatemi grubunda şiddetli ve kritik hasta yüzdesi daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, hipofosfatemi grubunda hem hastanede yatış sırasında solunum yetmezliği (%54,5'e karşı %32,6, $p=0,013$) hem de mortalite (%57,6'ya karşı %15,2, $p<0,001$) insidansı anlamlı olarak daha yüksekti. Hipofosfatemi olmayan grubun hayatta kalması, hipofosfatemi grubundan önemli ölçüde daha uzundu($p<0,001$). COVID-19 ile ilgili diğer çalışmaların sonuçları ayrıca, doğrulanmış hastaların sağlıklı kontrollere göre daha düşük serum fosfor seviyelerine sahip olduğunu ve ciddi veya kritik hastaların orta dereceli hastalardan daha düşük fosfor seviyelerine sahip olduğunu gösterdi. Çalışmada hipofosfateminin COVID-19 hastalarında mortalite için bir risk faktörü olduğunu ve hipofosfatemi grubunun hipofosfatemi olmayan gruba göre daha kısa kümülatif sağkalıma sahip olduğunu doğruladı (457).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Hasta Seçimi

Vakalar Mart 2020 ile Ocak 2021 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne başvuran ve sevkli gelen hastalar arasından seçilmiştir. DSÖ tanı kriterlerine göre kesin vaka tanımına uyan kişiler COVID-19 hasta grubuna dahil edilmiştir. Kontrol grubunu çalışma tarihi ve öncesinde COVID-19'a yakalanmamış sağlıklı hastane personeli yetişkinler oluşturmaktadır. 18 yaşın altında olan, kronik ya da akut COVID-19 dışı enfeksiyonu olan kişiler çalışmaya dahil edilmemiştir. Hasta grubunun hastalık şiddetinin belirlenmesinde CDC'nin COVID-19 hastalık şiddeti tanımları kullanılmış. Hastalar bu tanıma göre asemptomatik, hafif, orta, şiddetli ve kritik vaka olarak değerlendirilmiştir. Oksijen satürasyonu ≥ 94 olan hafif ve orta grup vakalar ılımlı grup, <94 olan şiddetli ve kritik vakalar ciddi grup olarak isimlendirilmiştir. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 20-KAEK-171 proje numarası ile onay alınmıştır.

3.2 Ölçümler

Çalışmadaki hastaların lökosit, lenfosit, monosit, trombosit, nötrofil ve hemoglobin sayıları; IL-6, ferritin, troponin, CRP, ALT, AST, sodyum, klor, total bilirubin, total trigliserit, kreatinin, albümin, glukoz değerleri; hasta yaşı, cinsiyeti, ek hastalıkları ve klinik belirtileri Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi'nin hastane bilgi yönetim sisteminden elde edilmiştir. Gerekli izinler ilgili kurumun başhekimliğinden ve sağlık bakanlığından alınmıştır. Yatan hastaların ve ayaktan hastaların ilk başvurusunda verdiği kan örnekleri kullanılmıştır. Hastaların DSÖ tanı kriterlerine uyumluluğu hastane bilgi yönetim sisteminden elde edilen veriler ile değerlendirilmiştir.

Lökosit, monosit, lenfosit, trombosit, nötrofil ve hemoglobin miktarları Celltag G-5 Diff (Nihon Kohden, Tokyo, Japonya) otomatik hematoloji cihazı ile ölçülmüştür. CRP konsantrasyonu Cobas 6000 (Roche, Basel, İsviçre) cihazının Cobas c 501 modülünde immünotürbidimetrik yöntem ile ölçülmüştür. Demir, magnezyum, fosfat, ALT, AST, total bilirubin, total trigliserit, kreatinin, albümin ve glukoz miktarları Cobas 6000 (Roche, Basel, İsviçre) cihazının Cobas c 501 modülünde spektrofotometrik yöntemle ölçülmüştür. IL-6, ferritin ve troponin Cobas 6000 (Roche, Basel, İsviçre) cihazının Cobas e 601 modülünde elektrokemilüminesans yöntemiyle ölçülmüştür.

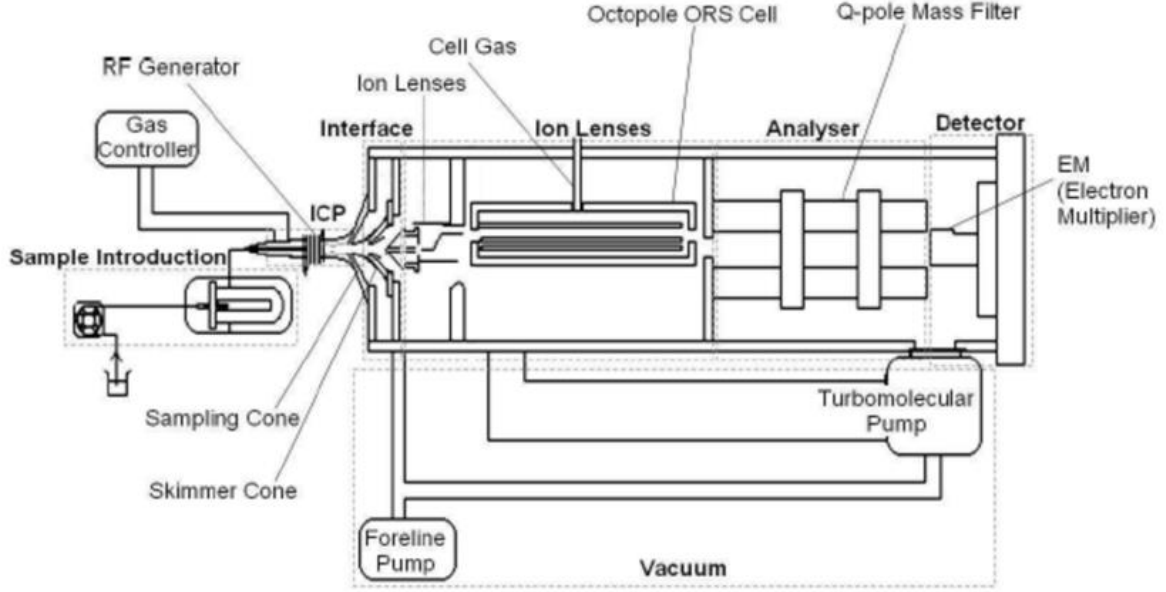
Selenyum, çinko, kobalt, krom, mangan, bakır, fosfor, demir, magnezyum ölçümleri hastanın ilk başvurusunda rutin tetkik amacı ile alınan venöz kan örneklerinden kontrol grubunda ise açlık kanlarından alınan venöz kan örneklerinden yapılmıştır. Venöz kanlar serum separatörlü pıhtı aktivatörlü tüpler ile toplanıp 20 dakika pıhtılaşmanın tamamlanması beklendikten sonra dakikada 3500 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumlar elde edilmiştir. Rutin tetkikler tamamlandıktan sonra kalan serumlar ölçüm gününe kadar -80 C°'de saklanmıştır. Analizler numuneler çözündükten sonraki 3 gün içinde yapılmıştır. Numuneler bu sırada tekrar dondurulmamış, 2-8 C°'de saklanmıştır.

3.2.1 ICP-MS ile Krom Mangan Kobalt Selenyum Ölçümü

Krom, mangan, kobalt ve selenyum Thermo Fisher Scientific İCAP RQ (ICP MS) cihazında çalışılmıştır. Kullanılan kalibratörler sigma aldrich multi element standard solution 4 for ICP'den hazırlanmıştır. Kullanılan kontrol seronorm trace elements serum ve lot numaraları L1 lot:1801802 L2 Lot:1309416'dir. Hastalar ve kontrol %1'lik suprapur nitric asit ile 1/10 dilüsyon yapılarak hazırlanmıştır. Kalibratör değerleri krom, mangan ve kobaltta 1.25-2.5-5-10-20 PPB, selenyumda ise 12.5-25-50-100-200 PPB idi.

İndüktif eşleşmiş plazma kütle spektrometrisi (ICP-MS); ICP-MS element analizi için kullanılan modern bir analitik tekniktir. ICP'deki plazma terimi içinde elektronların önemli oranda serbest olduğu iyonize bir gazı (tipik olarak argon) ifade eder. Diğer kütle spektrometreleri gibi ICP-MS'de kütle/yük oranını (moleküler kütle/iyonik yük (m/z)) ölçer ve şu bileşenleri içerir: (1) bir iyon kaynağı, (2) kütle analizörü ve (3) iyon dedektörü. ICP-MS'in basitleştirilmiş şeması Şekil 13'de gösterilmiştir.

Argon plazma ticari ICP cihazları ile (ICP-AES ve ICP-MS) uyarılarak, 6000 ila 10000 K arasında sıcaklık üretir ve bunu değişik amaçlarla kullanıma sunar. İlk olarak, nebulizatör tarafından üretilen damlacıkları kurutur ve buharlaştırır. Bu basamağı molekül türlerinin atomlaştırılması izler. Son olarak atomlar termal olarak iyonize olur ve artık bu aşamada kütle spektrometresine girmek için hazırlardır. Hemen tüm ICP ateşleyicileri, radyofrekans (RF) gücü taşıyan bobinle sarmalanmış, 3 adet konsantrik kuartz tüpden oluşur. Ateşleyicinin ortasındaki tüp plazmayı oluşturan argon (Ar) gazını taşır.



Şekil 13: ICP-MS Cihazının Basitleştirilmiş Şeması

Klinik örnek için, kantitatif analiz en iyi internal standart kullanılarak uygulanır. Tüm hasta örnekleri, kalibratörler ve kontroller, genellikle itriyum gibi alışılmadık bir element ile hazırlanan bir çözelti olan internal standart ile dilüe edilir. Kantitasyonun temeli olarak hedef elementin ham sinyal düzeylerinin kullanılmasından ziyade, sinyal oranlarını (normalleştirilmiş yoğunlukları) bulmak için, her bir hedef elementin sinyali, internal standardın sinyaline bölünür.

Kuadrupol Kütle Spektrometreleri: ICP-MS için kullanılan tipik kütle spektrometrisi kuadrupol kütle spektrometrisidir. Analizör, kare bir düzende yerleşmiş, dört paralel iletken çubuktan oluşur. Çubuklara RF ve sabit (DC) voltaj uygulanır ve aletin içinden geçerek detektöre ulaşan, spesifik m/z oranına sahip iyonlara göre cihaz ayarlanabilir. Cihazın bu tipi kullanım ve idame açısından nispeten daha basittir, ancak çözünürlüğü (m/z değerleri birbirine çok yakın aralıkta olanları ayırt edebilme yeteneği) sınırlıdır. Bir m/z ünitesi kadar farkı olan piklerde çözünürlük iyiye, bir m/z ünitesinden küçük farkla oluşan pikleri çözmekte yetersiz kalmaktadır.

3.2.2 AAS ile Bakır ve Çinko Ölçümü

Bakır ve çinko SHIMADZU 6800 Atomic Absorption spectrophotometer (AAS) cihazında çalışılmıştır. Kullanılan kalibratörler sigma aldrich multi element standard solution 4 for ICP'den hazırlanmıştır. Kullanılan kontrol seronorm trace elements serum ve lot

numaraları L1 lot:1801802 L2 Lot:1309416'dir. Hastalar ve control %1'lik suprapur nitric asit ile 1/10 dilüsyon yapılarak hazırlanmıştır. Kalibratör değerleri çinko için 0.1-0.2-0.4 PPM, bakır için 0.5-1-2 PPM idi.

Atomik Absorbsiyon Spektrometrisi: AAS gaz fazındaki serbest atomların optik radyasyonunun absorpsiyonu aracılığıyla, elementlerin kantitatif ölçümünün yapıldığı bir analitik prosedürdür. Atomların spektrumu, absorbe edilen element için özgül olan hat şeklinde bir spektrumdur. Absorbsiyon Beer-Lambert Kanunu ile kontrol edilir.

$$A = \log_{10} \frac{I_0}{I} = \epsilon l c$$

absorptivity (constant)
concentration

Absorbance
The length of the light path

Şekil 14: Beer-Lambert Kanunu

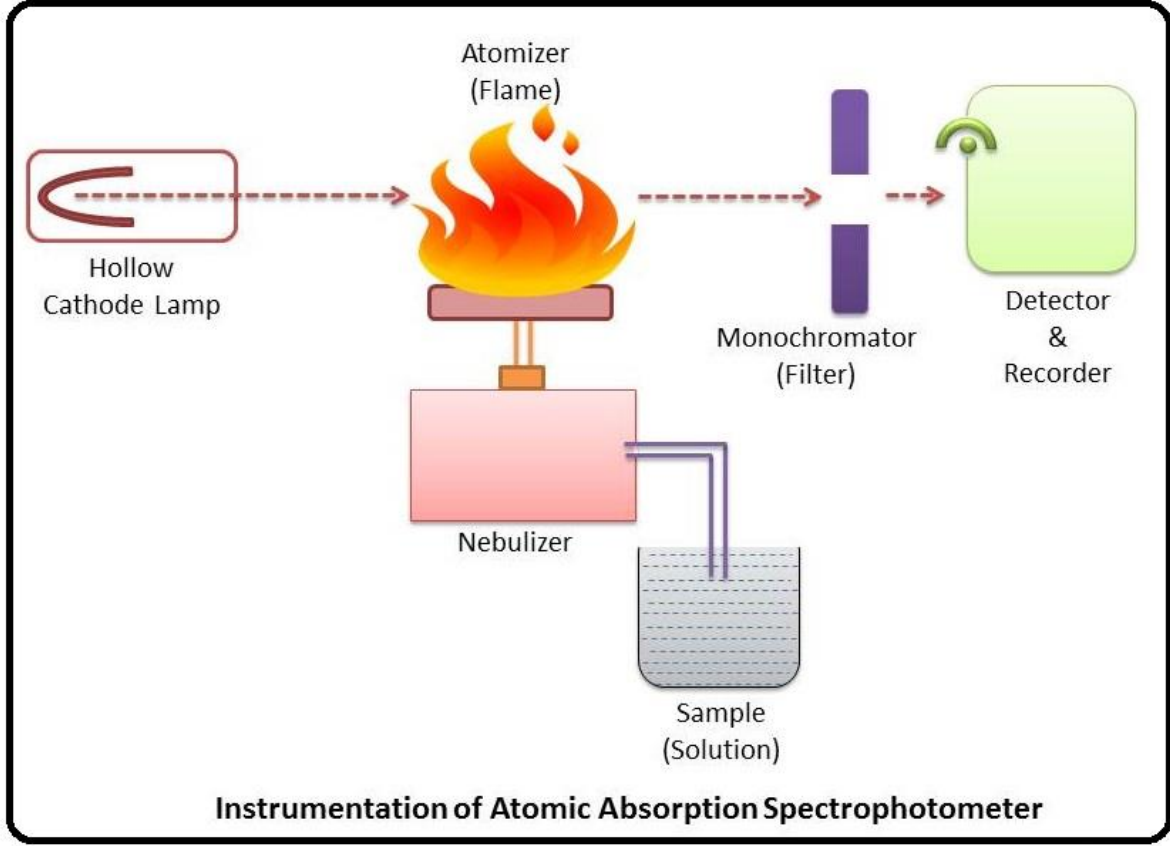
Eşitlikte A numunenin absorbanası, I_0 giren ışığın yoğunluğu, I transmittte edilen ışığın yoğunluğu, ϵ hedef analitin dalga boyundaki molar absorbtivitesidir. Bazı basitleştirmeler ile bu denklem şu şekli alır.

$$A = KC$$

Burada K kalibrasyonla elde edilen sabit, C ise analitin çözelti-fazlı konsantrasyonudur. AAS cihazının sadeleştirilmiş prensipleri Şekil 15'de gösterilmiştir.

AA spektrometrisi için en önemli 4 bileşen şunlardır:

- 1-Radyasyon(ışık) kaynağı, analit elementin spektrumunu yayar.
- 2-Atomlaştırıcı, örnekteki ilgili elementin atomlarını oluşturur.
- 3-Monokromatör, radyasyonun spektral dağılımını ve analitik hattın diğer radyasyondan ayrılmasını sağlar.
- 4-Dedektör, radyasyonun yoğunluğunun ölçülmesini sağlar.



Namrata Heda

Şekil 15: AAS Cihazının Basitleştirilmiş Şeması

AAS için tipik radyasyon kaynağı ‘hallow’ katot lambaları (HKL) ve elektrotsuz ‘deşarj’ lambalarıdır (EDL). HKL’lar boş bir silindir şeklinde, hedef elementten bir miktar içerirler. İşlem sırasında hedef elementin küçük bir kısmı buharlaşır ve hedef elementin gaz-faz atomlarının bir kısmı elektronik olarak uyarılmış hale gelir, doğru dalga boyunda atomlaştırıcı içindeki hedef element atomları tarafından emilen fotonlar yayarlar. HKL’lar AA ile ölçülen pek çok elementin saptanmasında ideal bir kaynak olarak kabul edilirken, uçucu elementler için EDL’ların kullanılması önerilmektedir. AAS’deki en yaygın kaynaklar FAAS (Alevli Atomik Absorbsiyon Spektrometrisi) ve GFAAS’dır (alevsiz ya da elektrotermal AAS olarak da adlandırılır).

Karıştırıcı bölme yakıcı, yüksek optik geçirgenlikte tabakalı alev üretir. Grafit tüpler, alevsiz AAS’de genelde kullanılan atomlaştırıcılardır. Tüpler yüksek saflıkta polikristalin elektrografitten yapılmıştır ve pirolitik grafit ile kaplanmıştır, elektrik akımı ile yüksek sıcaklıklara kadar ısıtılabilir. Küçük bir miktar (genellikle 20 uL) sıvı örnek, ortam ısısındaki tüpe konur. Temizleme basamağını takiben, örneği önce kurutmak, sonra ısıyla parçalamak,

buharlaştırmak ve atomlaştırmak için tasarlanmış ısıtma programı (derecesi ve süresi belirlenmiş) uygulanır.

3.3 İstatistiksel Analiz

Gruplarımıza alınan örnek sayıları güç analizine göre yapılmıştır. Güç analizinde G*Power versiyon 3.1.9.7 (Heinrich Heine Üniversitesi, Düsseldorf, Almanya) programı kullanılmıştır. Yapılan bu analizde baz alınan çalışmaya göre %95 güç 0.8 etki gücü ve %5 hata payı ile toplam çalışılacak kişi sayısı 70 olarak bulunur. Sonuçlarımızın istatistiksel analizi SPSS Statistics 20 (IBM, New York, ABD) programı ile hesaplanmıştır. Grupların normal dağılıma uyumluluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Bağımsız grupların normal dağılıma uymayan nicel verilerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki'den fazla grubun normal dağılıma uymayan nicel verilerinin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan veriler 'medyan (25. yüzdelerik – 75. yüzdelerik)' şeklinde ifade edilmiştir. Anlamlı çıkan parametrelerin tanı performansının değerlendirilmesi için alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrisi kullanılmıştır. ROC eğrisinde altında kalan alan (AUC) hesaplanmıştır. AUC değeri 0,5-0,6 arasında başarısız, 0,6-0,7 arasında zayıf, 0,7-0,8 arasında orta, 0,8-0,9 arasında iyi ve 0,9-1 arasında mükemmel test olarak değerlendirilmiştir. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi ve Fischer exact testi kullanılmıştır. Nicel verilerin korelasyon analizinde verilerimiz normal dağılıma uymadığı için Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Hastalık şiddetinin nicel veriler ile korelasyonunda Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Korelasyon katsayısı (r) 0-0,3 arasında düşük veya önemsiz, 0,3-0,4 arasında düşük-orta derecede, 0,4-0,6 arasında orta derecede, 0,6-0,7 arasında iyi derecede, 0,7-0,75 arasında ise çok iyi, 0,75-1 arasında ise mükemmel korelasyon olarak değerlendirilmiştir. Analizlerin sonucunda p değerinin 0,05'ten küçük olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 24 kontrol, 24 ılımlı grup ve 22 ciddi grup olmak üzere toplam 70 kişi dahil edilmiştir. Kontrol ve tüm hasta grubunun demografik özellikleri, klinik belirtileri, ek hastalıkları ve laboratuvar sonuçları Tablo 5’de gösterilmiştir.

Kontrol ve tüm hasta grubunun cinsiyet ve yaş dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,701$ ve $p=0,396$). Hastalık şiddetine göre ayrılan grupların demografik özellikleri, klinik belirtileri, ek hastalıkları ve laboratuvar sonuçları Tablo 6’da gösterilmiştir.

Hastalık şiddetine göre ayrılan grupların arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,808$ ve $p=0,051$). Kontrol ve hasta grubunun eser element düzeyleri karşılaştırıldığında demir, bakır, kobalt, krom ve mangan düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır (sırasıyla p değerleri $<0,001$, $<0,05$, $<0,001$, $<0,001$ ve $<0,001$). Demir değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük; bakır, kobalt, krom ve mangan ise hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ölçülen diğer parametrelerde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark gösterilememiştir (Tablo 7).

Tablo 5: Hasta ve Kontrol Grubunun Verileri

Parametreler		Kontrol (n=24)	Hasta (n=46)	p
Cinsiyet	Kadın	10(%41,7)	17(%37)	0,701*
	Erkek	14(%58,3)	29(%63)	
Yaş (Yıl)		53,5(40-65)	59,00 (35-86)	0,396**
Klinik Belirtiler				
Ateş		0	67,4%	
Öksürük		0	87,0%	
Nefes Darlığı		0	69,6%	
Yorgunluk /Güçsüzlük		0	89,1%	
Baş Ağrısı		0	21,7%	
Kas Ağrısı		0	76,1%	
Boğaz Ağrısı		0	17,4%	
Burun Akıntısı		0	8,7%	
İştahsızlık/ Bulantı		0	84,8%	
İshal		0	8,7%	
Tat Kaybı		0	30,4%	
Koku Kaybı		0	34,8%	
Ek Hastalıklar				
Kronik Ac Hast		0,0%	26,1%	<0,05**
DM		12,5%	17,4%	>0,05**
HT		0,0%	26,1%	<0,05**
KBY		0,0%	4,3%	>0,05**
KVH		4,2%	17,4%	>0,05**
SVH		0,0%	4,3%	>0,05**
Malignite		0,0%	10,9%	>0,05**
Laboratuvar Testleri				
WBC		6,985(4,5-11,06)	7,64(2,98-24,25)	>0,05**
Lenfosit Sayısı		2,07(1,1-4,39)	1,11(0,18-4,39)	<0,001**
Monosit Sayısı		0,5(0,31-6,5)	0,51(0,1-5,22)	>0,05**
PLT		264(146-381)	248,5(8,1-478)	>0,05**
Hgb		15,05(9,39-16,10)	13,755(5,59-18,63)	>0,05**
Na		141(136-144)	141(129-155)	>0,05**
Cl		102,85(99,90-108,30)	104,55(89-130,3)	>0,05**
CRP		2,065(0,1-8,14)	42,875(0,1-330,83)	<0,001**
ALT		15,05(8,7-29,2)	36,15(6,50-1013)	<0,001**
AST		16,5(12,30-24,2)	31,35(11-4512)	<0,001**
Total Bilirubin		0,56(0,28-1,19)	0,53(0,12-1,93)	>0,05**
Total Trigliserit		96,15(50,1-414)	121,2(33,9-223)	>0,05**
Albumin		4,51(4,04-5,5)	3,655(2-5,4)	<0,001**
Glukoz		94,5(78-124)	100,75(53,9-405)	<0,05**
Kreatinin		0,835(0,51-2,13)	0,87(0,41-4,45)	>0,05**
Ferritin		53,145(5,49-237,4)	433,6(7,58-10128)	<0,001**
IL-6		1,5(1,5-20,74)	10,83(1,5-199377)	<0,001**

*Ki-kare testine göre hesaplanan p değeri,

**Mann-Whitney U testine göre hesaplanan p değeri

Tablo 6: Kontrol, Ilımlı ve Ciddi Grubun Verileri

Parametreler		Kontrol (n=24)	Ilımlı (n=24)	Ciddi (n=22)	p
Cinsiyet	Kadın	10(%41,7)	8(%33,3)	9(40,9)	0,808*
	Erkek	14(%58,3)	16(%66,7)	13(59,1)	
Yaş (Yıl)		53,5(40-65)	56,00 (36-80)	68,5(35-86)	0,051***
Klinik Belirtiler					
Ateş		0	66,7%	68,2%	>0,05**
Öksürük		0	83,3%	90,9%	>0,05**
Nefes Darlığı		0	50,0%	90,9%	<0,05**
Balgam		0	4,2%	22,7%	>0,05**
Yorgunluk /Güçsüzlük		0	79,2%	100,0%	<0,05**
Baş Ağrısı		0	29,2%	13,6%	>0,05**
Kas Ağrısı		0	62,5%	90,9%	<0,05**
Boğaz Ağrısı		0	29,2%	4,5%	<0,05**
Burun Akıntısı		0	12,5%	4,5%	>0,05**
İştahsızlık/ Bulantı		0	70,8%	100,0%	<0,05**
İshal		0	16,7%	0,0%	<0,05**
Tat Kaybı		0	45,8%	13,6%	<0,05**
Koku Kaybı		0	54,2%	13,6%	<0,005**
Ek Hastalıklar					
Kronik Ac Hastalığı		0,0%	12,5%	40,9% ^{a,d}	<0,001***
DM		12,5%	4,2%	31,8% ^d	<0,05***
HT		0,0%	4,2%	50% ^{a,c}	<0,001***
KBY		0,0%	0,0%	9,1%	>0,05**
KVH		4,2%	4,2%	31,8% ^{b,d}	<0,005***
SVH		0,0%	0,0%	9,1%	>0,05***
Malignite		0,0%	0,0%	22,7% ^{b,d}	<0,05***
Laboratuvar Testleri					
WBC		6,985(4,5-11,06)	4,73(3,96-7,36)	10,42(3,93-24,25) ^{b,d}	<0,05***
Lenfosit Sayısı		2,07(1,1-4,39)	1,21(1,12-2,54)	0,65(0,18-1,89) ^{a,c}	<0,001***
Monosit Sayısı		0,5(0,31-6,5)	0,65(0,2-0,7)	0,49(0,12-5,22)	>0,05***
Platelet		264(146-381)	190,7(57,6-263)	269,5(8,1-478)	>0,05***
Hgb		15,05(9,39-16,10)	15,26(12,6-15,76)	12,14(5,59-17,06) ^{b,d}	<0,05***
Na		141(136-144)	137(137-140)	141(135-149)	>0,05***
Cl		102,85(99,90-108,30)	106,6(106,1-107,9)	104,3(92,9-108,7)	>0,05***
CRP		2,065(0,1-8,14)	10,06(1,84 -55,89)	103,35(7,95-330,83) ^{a,c}	<0,001***
ALT		15,05(8,7-29,2)	70,5(23,5-135,5) ^d	66,2 (6,5-1013) ^{a,d}	<0,001***
AST		16,5(12,30-24,2)	55,7(19-119,4) ^a	36,2(13,5-294,7) ^a	<0,001***
Total Bilirubin		0,56(0,28-1,19)	0,98(0,35-1,49)	0,73(0,3-1,93)	>0,05***
Total Trigliserit		96,15(50,1-414)	121,2(33,9-162,7)	125,8(43,3-223)	>0,05***
Albumin		4,51(4,04-5,5)	3,4(2,96-4,71)	3,24(2-3,82) ^{a,c}	<0,001***
Glukoz		94,5(78-124)	96,7(89,7-105)	155,8(86,8-405) ^{a,c}	<0,001***
Kreatinin		0,835(0,51-2,13)	0,72(0,67-0,98)	0,84(0,41-4,36)	>0,05***
Ferritin		53,145(5,49-237,4)	358,5(7,58-590,8)	959,5(183,2-2866) ^{a,c}	<0,001***
IL-6		1,5(1,5-20,74)	2,61(1,5-24,17)	52,17(4,27-19377) ^{a,c}	<0,001***

*Pearson Ki-kare testi sonucunda hesaplanan p değeri

**Mann-Whitney U testi sonucunda hesaplanan p değeri

***Kruskal-Wallis testi sonucunda hesaplanan p değeri

^ap<0,001 kontrol grubundan farklı , ^bp <0.05 kontrol grubundan farklı^cp<0,001 ılımlı grubundan farklı , ^dp <0.05 ılımlı gruptan farklı

Tablo 7: Kontrol ve Hasta Grubunun Eser Element Düzeyleri

Parametreler	Kontrol (n=24)	Hasta (n=46)	p*
Fosfor	3,535(2,3-5,55)	3,42(1,79-8,27)	>0,05
Demir	81,5(20,57-195,33)	41,03(11,17-135,65)	<0,001
Magnezyum	2,26(1,62-3,25)	2,1(0,98-3,68)	>0,05
Bakır	96,99(80-137)	107,73(72-220)	<0,05
Çinko	69,9(51,9-107,9)	65,2(35-120,6)	>0,05
Kobalt	0,075(0,02-0,59)	0,2(0,05 -1,1)	<0,001
Krom	0,215(0,15-4,52)	0,44(0,19-13,91)	<0,001
Mangan	0,66(0,45-2,47)	1,155(0,56-8,01)	<0,001
Selenyum	64,675(39,93-77,99)	64,925(14,18-97,50)	>0,05

***Mann-Whitney U testine göre p değeri**

Hastalık şiddetine göre grupların eser element düzeyleri Tablo 8’de gösterilmiştir. Buna göre demir, bakır, çinko, kobalt, krom, mangan düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır (sırasıyla p değerleri <0,001, <0,05, <0,05, <0,001 ve <0,001). Kruskal-Wallis testine göre anlamlı fark saptanan eser elementlere Mann-Whitney U testiyle ikili karşılaştırma yapılmıştır. Demir düzeyinin kontrol grubunda, ciddi gruptan ve ılımlı gruptan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,001$, $p<0,05$). Bakır düzeyinin ciddi grupta ve ılımlı grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$, $p<0,05$). Çinko düzeyinin ciddi grupta; ılımlı gruptan $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde daha düşük olduğu bulunmuştur. Kobalt düzeyinin ciddi ve ılımlı grupta kontrol grubundan $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Krom düzeyinin; ciddi grupta kontrol ve ılımlı gruptan $p<0,001$ anlamlılık düzeyinde daha yüksek olduğu ve ılımlı grupta kontrol grubundan $p<0,001$ anlamlılık düzeyinde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Mangan düzeyinin; ciddi grupta kontrol ve ılımlı gruptan $p<0,001$ anlamlılık düzeyinde daha yüksek olduğu ve ılımlı grupta kontrol grubundan $p<0,001$ anlamlılık düzeyinde daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Tablo 8: Hastalık Şiddetine Göre Eser Element Düzeyleri

Parametreler	Kontrol (n=24)	İlimli Grup (n=24)	Ciddi Grup (n=22)	p*
Fosfor	3,535(2,3-5,55)	3,365(2,03-4,97)	3,485(1,79-8,27)	>0,05
Demir	81,5(20,57-195,33)	59,59(12,52-135,65) ^b	37,48(11,17-96,) ^a	<0,001
Magnezyum	2,26(1,62-3,25)	2,05(1,35-3,35)	2,125(0,98-3,68)	>0,05
Bakır	96,99(80-137)	100,87(72-135)	115,57(87-220) ^{a,d}	<0,001
Çinko	69,9(51,9-107,9)	73,15(43,9-120,6)	55,2(35-98,5) ^d	<0,05
Kobalt	0,075(0,02-0,59)	0,2(0,05-0,83) ^b	0,195(0,06-1,10) ^b	<0,05
Krom	0,215(0,15-4,52)	0,32(0,19-1,84) ^a	0,555(0,28-13,91) ^{a,c}	<0,001
Mangan	0,66(0,45-2,47)	1,11(0,56-3,73) ^a	1,28(0,68-8,01) ^{a,c}	<0,001
Selenyum	64,675(39,93-77,99)	66,38(55,57-97,50)	60,63(14,18-87,55)	>0,05

*Kruskal-Wallis testi sonucunda hesaplanan p değeri

^ap<0,001 kontrol grubundan farklı , ^bp <0.05 kontrol grubundan farklı

^cp<0,001 ilimli grubundan farklı , ^dp <0.05 ilimli gruptan farklı

Gruplar arasında anlamlı fark bulunan eser elementler ile laboratuvar parametreleri arasında yapılan korelasyon analizi Tablo 9’da gösterilmiştir. Demir; IL-6 ile negatif yönde orta derecede, lenfosit sayısı ile pozitif yönde orta derecede, CRP ile negatif yönde orta derecede korelasyon göstermiştir. Bakır; IL-6 ve CRP ile pozitif yönde orta derecede, yaş ve ferritin ile pozitif yönde düşük-orta derecede, lenfosit sayısı ile negatif yönde düşük-orta derecede korelasyon göstermiştir. Kobalt; magnezyum ile negatif yönde düşük-orta derecede korelasyon göstermiştir. Krom; IL-6 ve ferritin ile pozitif yönde iyi derecede, yaş, CRP, AST ve ALT ile pozitif yönde orta derecede, lenfosit sayısı ile negatif yönde orta derecede korelasyon göstermektedir. Mangan; yaş ve ALT ile pozitif yönde düşük-orta derecede, IL-6, CRP ve AST ile pozitif yönde orta derecede, ferritin ile pozitif yönde iyi derecede, lenfosit ile negatif yönde düşük-orta derecede korelasyon göstermektedir. Çinko; IL-6 ve yaş ile negatif yönde düşük-orta derecede, selenyum ile pozitif yönde iyi derecede korelasyon göstermektedir.

Gruplar arasında anlamlı fark bulunan eser elementlerin kendi aralarındaki korelasyon analizi Tablo 10’da verilmiştir. Demir; mangan ile negatif yönde düşük-orta derecede, krom, kobalt ve bakır ile negatif yönde orta derecede korelasyon göstermektedir. Bakır; mangan ile pozitif yönde düşük-orta derecede, krom ile pozitif yönde orta derecede korelasyon göstermektedir. Kobalt; mangan ile pozitif yönde orta derecede, krom ile pozitif yönde düşük-orta derecede korelasyon göstermektedir. Krom, mangan ile pozitif yönde mükemmel derecede korelasyon göstermektedir.

Tablo 9: Laboratuvar Verileri ile Eser Elementlerin Korelasyonu

PARAMETRELER		DEMİR	BAKIR	KOBALT	KROM	MANGAN	ÇİNKO
Yaş	r	-0,216	0,334*	0,122	0,499**	0,375*	-,342*
	p	0,072	0,005	0,313	0,000	0,001	0,004
IL-6	r	-0,425**	0,496**	0,216	0,646***	0,521**	-,377*
	p	0,000	0,000	0,072	0,000	0,000	0,001
Magnezyum	r	0,252	-0,209	-,390*	0,055	-0,166	-0,076
	p	0,036	0,083	0,001	0,650	0,170	0,533
Selenyum	r	0,076	0,073	-0,151	-0,053	0,071	,645***
	p	0,532	0,550	0,212	0,665	0,557	0,000
Lenfosit Sayısı	r	0,437**	-0,391*	-0,203	-,405**	-,332*	0,130
	p	0,000	0,001	0,092	0,001	0,005	0,284
CRP	r	-,451**	,588**	0,233	0,582**	0,527**	-0,239
	p	0,000	0,000	0,052	0,000	0,000	0,046
ALT	r	-0,054	0,178	0,179	0,470**	0,394*	-0,220
	p	0,658	0,140	0,139	0,000	0,001	0,067
AST	r	-0,289	0,264	0,250	0,550**	0,490**	-0,276
	p	0,015	0,027	0,037	0,000	0,000	0,021
Ferritin	r	-0,283	0,328*	0,077	0,667***	0,623***	-0,151
	p	0,018	0,006	0,526	0,000	0,000	0,212

* düşük-orta derecede korelasyon

**orta derecede korelasyon

***iyi derecede korelasyon

Tablo 10: Eser Elementler Arasındaki Korelasyon Analizi

PARAMETRELER		MANGAN	KROM	KOBALT	BAKIR	DEMİR	ÇİNKO
Demir	R	-0,378*	-0,442**	-0,441**	-0,462**	1,000	0,118
	P	0,001	0,000	0,000	0,000		0,329
Bakır	R	0,389*	,476**	0,175	1,000	-,462**	-0,004
	P	0,001	0,000	0,147		0,000	0,976
Kobalt	R	0,473**	,364*	1,000	0,175	-,441**	-0,174
	P	0,000	0,002		0,147	0,000	0,149
Krom	R	0,790***	1,000	,364*	,476**	-,442**	-0,171
	P	0,000		0,002	0,000	0,000	0,156
Mangan	R	1,000	0,790**	,473**	,389**	-,378**	-0,002
	P		0,000	0,000	0,001	0,001	0,984
Çinko	R	-0,002	-0,171	-0,174	-0,004	0,118	1,000
	P	0,984	0,156	0,149	0,976	0,329	

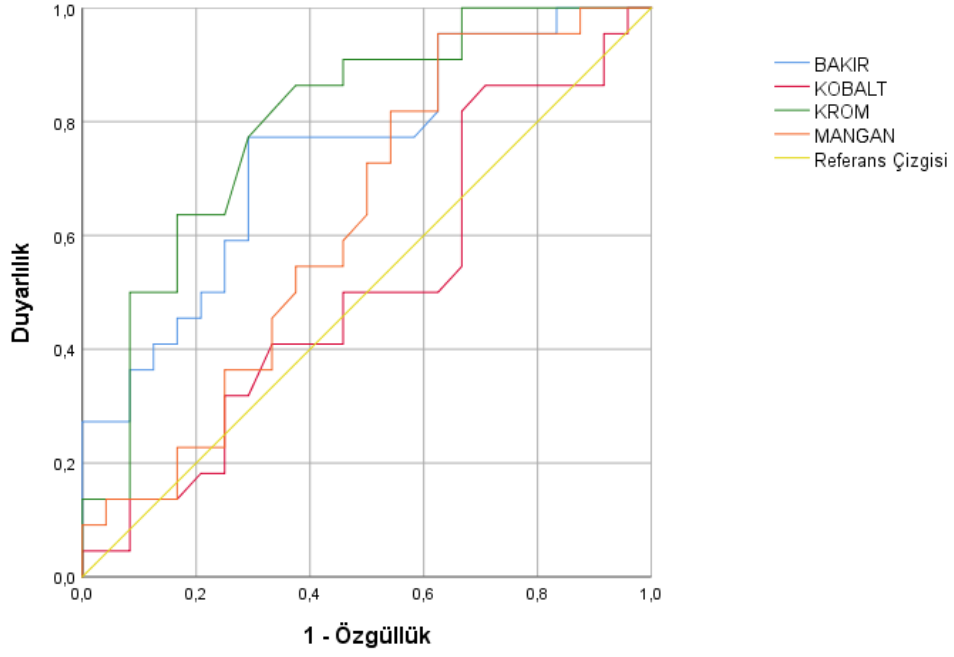
* düşük-orta derecede korelasyon

**orta derecede korelasyon

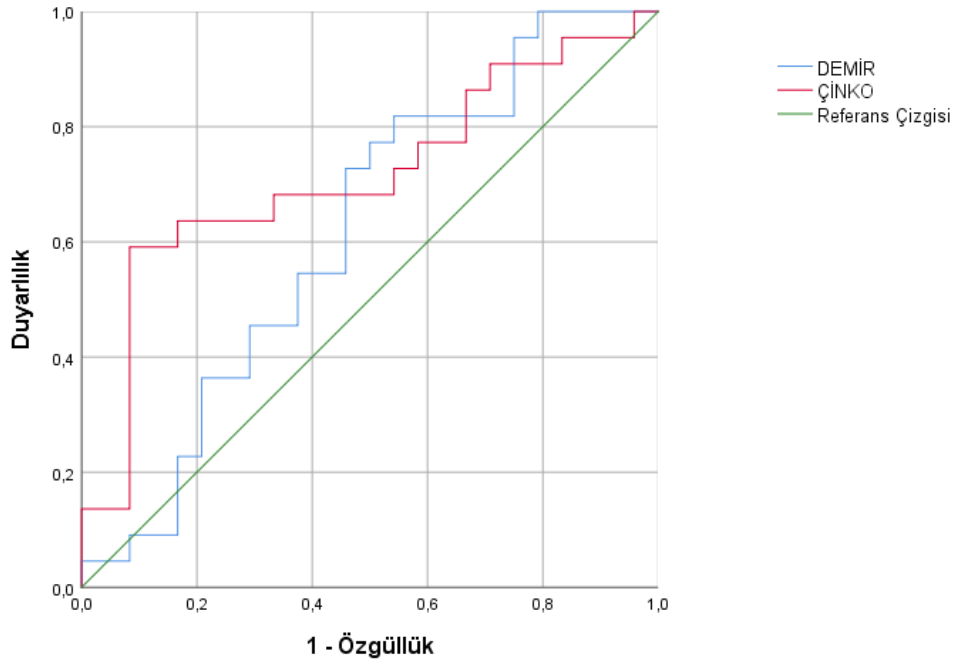
***mükemmel derecede korelasyon

İlimli ve ciddi hasta grupları arasında yapılan istatistiksel karşılaştırma sonucunda anlamlı fark saptanan bakır, kobalt, krom ve manganın ROC analizi Grafik 1’de demir ve çinkonun ROC analizi Grafik 2’de gösterilmiştir.

Grafik 1: Bakır, Kobalt, Krom ve Manganyın Roc Analizi



Grafik 2: Demir ve Çinkonun Roc Analizi



Yapılan ROC analizinde en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip cut-off değerleri saptanmıştır. Cut-off değerleri, duyarlılık ve özgüllük seviyeleri ve AUC değeri Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11: Gruplar Arası Anlamlı Fark Saptanan Değerlerin Tanı Performansı

PARAMETRELER	CUT-OFF	DUYARLILIK	ÖZGÜLLÜK	AUC	%95 GÜVEN ARALIĞI
Bakır	107,45	0,773	0,708	0,743	0,601-0,886
Kobalt	0,205	0,5	0,542	0,51	0,34-0,681
Krom	0,475	0,636	0,833	0,798	0,669-0,928
Mangan	1,23	0,545	0,625	0,623	0,46-0,787
Demir	55,44	0,727	0,542	0,6116	0,18-0,451
Çinko	61,1	0,636	0,833	0,714	0,558-0,87

Bakır, krom ve çinko AUC değeri 0,7-0,8 arasında olduğu için ciddi hastalara tanı koymadaki performansı orta olarak değerlendirilmiştir. Bakır sonucu 107,45'den büyük olan hastalar ciddi COVID-19 kabul edildiğinde duyarlılığı 0,773, özgüllüğü 0,708 olarak hesaplanmıştır. Krom sonucu 0,475'den büyük olan hastalar ciddi COVID-19 kabul edildiğinde duyarlılığı 0,636 özgüllüğü 0,833 olarak hesaplanmıştır. Çinko sonucu 61,1'den küçük olan hastalar ciddi COVID-19 kabul edildiğinde duyarlılığı 0,636 özgüllüğü 0,833 olarak hesaplanmıştır.

Mangan ve demirin AUC değeri 0,6-0,7 arasında olduğu için ciddi hastalara tanı koymadaki performansı zayıf olarak değerlendirilmiştir. Kobaltın AUC değeri 0,5-0,6 arasında olduğu için ciddi hastalara tanı koymadaki performansı başarısız olarak değerlendirilmiştir.

5. TARTIŞMA

SARS-COV-2 patofizyolojisi halen tam olarak açıklanamamıştır. Ancak tüm dünyada yapılan araştırmalarla hergün daha fazla anlaşılmaktadır. Yeni araştırmalar sayesinde tedavi protokolleri pandeminin başından şimdiye kadar sürekli güncellenmiştir. Aşılar ve yeni tedavi protokolleri sayesinde güncel çalışmalardaki fatalite oranları pandeminin başındaki fatalite oranlarından daha düşüktür. Aynı zamanda aşıları olanların fatalite oranları aşısızlara göre daha düşük bulunmuştur (312–317). COVID-19 patofizyolojisini anlamak için yapılan çalışmalar hem yeni tedavi yöntemlerinin önünü açmış, hem de aşılar için hedef proteinlerin belirlenmesine katkıda bulunmuştur.

COVID-19 hastalık şiddeti CDC'ye göre 5 gruba ayrılmıştır. Bunlar; asemptomatik veya presemptomatik, hafif, orta, şiddetli ve kritik olarak adlandırılmıştır (410). Farklı hastalık şiddeti grupları arasında eser element düzeyleri arasında anlamlı fark olup olmadığı varsa ne kadar anlamlı olduğu ve hangi diğer laboratuvar verileriyle korelasyon gösterdiği, eser elementlerin miktarlarındaki farklılıktan yararlanarak bir COVID-19 hastasının hastalığı hangi şiddette geçireceği tahmin edilebilir mi sorularına yanıt aranmaktadır.

Çalışmamıza katılan kişiler kontrol (n=24), hafif ve orta grup birleştirilerek ılımlı (n=24) ve şiddetli ve kritik grup birleştirilerek ciddi (n=22) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş dağılımı açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Dünya genelinde yapılan çalışmalarda da COVID-19 hastaları arasında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak birçok çalışmada erkek cinsiyet daha fazla ölüm oranı ve daha yüksek hastalık şiddetiyle ilişkili bulunmuştur (77,206,280,317,367). Çalışmamızda hastalık şiddetiyle cinsiyetleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Ancak bizim grubumuz hastalığın toplumdaki genel dağılımına uymamaktadır. Gruplarımızda kontrol, ılımlı ve şiddetli grupta yaklaşık olarak eşit sayıda kişi alınmıştır oysa toplumdaki genel dağılım %81'i asemptomatik, hafif ve orta grupta, %14'ü şiddetli grupta ve %5'i de kritik hastalık grubunda yer almaktadır (410).

Hasta yaşı arttıkça hastaneye yatış, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite oranları artmaktadır (447,468, 479,480). En sık orta yaş ve üzeri yetişkinler etkilenmekte ve daha yaşlı yetişkinlerin ciddi hastalığa sahip olma olasılığı daha yüksek olabilmekte ancak her yaştaki birey de SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirebilmektedir (284). Doğrulanmış COVID-19'lu hastaneye yatırılan birkaç hasta kohortunda, medyan yaş 49 ile 56 arasındaydı (87,359,456). Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin yaklaşık 44.500 doğrulanmış enfeksiyonu içeren bir raporunda, hastaların yüzde 87'si 30 ila 79 yaşları arasındaydı (479). Amerika Birleşik

Devletleri'nde 12 Şubat ile 16 Mart 2020 arasında COVID-19 tanısı konan 2449 hastanın yaşı, hastaneye yatışı ve yoğun bakım ünitesi bilgileri mevcuttu (44). Vakaların yüzde 67'si ≥ 45 yaşlarında tespit edildi ve Çin'den gelen bulgulara benzer şekilde, ölümlerin yüzde 80'i ≥ 65 yaşlarında olan yaşlı bireyler arasında en yüksek seviyedeydi. Buna karşılık, büyük bir sağlık hizmeti veri tabanı araştırmasında 18 ila 34 yaş arasındaki bireyler COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan yetişkinlerin yalnızca yüzde 5'ini oluşturuyordu ve ölüm oranı yüzde 2,7'ydi; morbid obezite, hipertansiyon ve erkek cinsiyet bu yaş grubunda mortalite ile ilişkiliydi (114). DSÖ raporlarına göre COVID-19 vakalarının median yaşı 51, kadınlarda median yaş 50, erkeklerde ise median yaş 52 olarak belirtilmiştir (465). Bizim çalışmamızda kontrol grubu, ılımlı grup ve ciddi grubun median yaşları sırasıyla 53,5, 56 ve 68,5 olarak bulunmuş olup, hastalık şiddetiyle kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bizim çalışmamıza dahil edilen gruplar yaklaşık eşit sayıda kişi içerdiği ve hastalığın toplumdaki genel dağılımına uymadığı için gruplar arasında anlamlı fark bulunmamış olabilir.

CDC'ye bildirilen semptom durumu bilinen 370.000'den fazla onaylanmış COVID-19 vakasının bir raporunda en sık semptom %50 ile öksürük olurken bunu %43 oranında ateş, %36 oranında miyalji, %34 oranında baş ağrısı, %29 oranında nefes darlığı, %20 oranında boğaz ağrısı, %19 oranında ishal, %12 oranında bulantı/kusma, %10'dan daha az oranında koku, tat kaybı ve burun akıntısı olarak bildirilmiştir (410). Bizim çalışmamızda yorgunluk/güçsüzlük %89,1 ile en sık görülen semptom olurken, öksürük %87 oranında, iştahsızlık/bulantı %84,8 oranında, kas ağrısı %76,1 oranında, nefes darlığı %69,6 oranında, ateş %67,4 oranında, tat kaybı %30,4 oranında, koku kaybı %34,8 oranında görülmüştür. Bizim çalışmamıza dahil edilen gruplar yaklaşık eşit sayıda kişi içerdiği ve hastalığın toplumdaki genel dağılımına uymadığı için semptomların sıklığı farklı olmuş olabilir. Diğer çalışmalarda semptomlar sadece hastalığın başlangıcında sorgulanmış olabilir. Bizim çalışmamızda yatan hastaların yattığı süre boyunca gelişen tüm semptomlar sorgulanmıştır.

Dünya genelinde yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olacak şekilde gruplar arasında ek hastalık taşıma yönünden yapılan karşılaştırmada kritik grupta kronik akciğer hastalıkları (%40,9), DM (%31,8), HT (%50), KVVH (%31,8), malignite (%22,7); ılımlı gruptan (sırasıyla %12,5, %4,2, %4,2, %4,2, %0) ve kontrol grubundan (sırasıyla %0, %12,5, %0, %4,2, %0) anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur (95,114,166,337,467,479,518).

Hastanede yatan COVID-19 hastaları arasındaki yaygın laboratuvar bulguları arasında lenfopeni, yüksek aminotransaminaz seviyeleri, yükselmiş laktat dehidrojenaz seviyeleri, yüksek inflamatuvar belirteçler (örneğin, ferritin, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı) ve pıhtılaşma testlerindeki anormallikler yer alır (144,153,455). Başvuru sırasında,

pnömonili birçok hasta normal serum prokalsitonin seviyelerine sahiptir; bununla birlikte, yoğun bakım ünitesinde bakım gerektirenlerde, yükselme olasılıkları daha yüksektir (86,358,455). Yüksek D-dimer seviyeleri ve daha şiddetli lenfopeni dahil olmak üzere çeşitli laboratuvar özellikleri, kritik hastalık veya ölümle ilişkilendirilmiştir (86). Bizim çalışmamızda hasta grubunun lenfosit değerleri (median 1,11) kontrol grubundan (median 2,07) daha düşük bulunmuştur. ALT ve AST değerleri hasta grubunda (sırasıyla median 36,15 ve 31,35) kontrol grubundan (sırasıyla median 15,05 ve 16,5) yüksek bulunmuştur. Albümin değerleri de hasta grubunda (median 3,655) kontrol grubundan (4,51) daha düşük bulunmuştur. CRP, ferritin, IL-6 gibi akut faz reaktanları da çalışmamızda hasta grubunda (sırasıyla median 42,875, 433,6, 10,83) kontrol grubundan (sırasıyla median 2,065, 53,145, 1,5) daha yüksek bulunmuştur.

Krom, makrofajlar, B ve T lenfositler, sitokin üretimi ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarını indükleyebilen bağışıklık tepkisi üzerindeki etkileriyle gösterildiği gibi immün sistemi uyarıcı veya immünsupresif süreçlerle immün yanıtın değiştirilmesinde önemli bir role sahiptir (399). Yapılan retrospektif kohort çalışmalarında kritik hastaların üriner ve tam kan krom düzeyleri kritik olmayan hastalardan daha yüksek bulunmuş, kritik hastalarda da ölümle sonuçlanan kişilerin üriner ve tam kan krom düzeyleri iyileşen hastalardan yüksek bulunmuştur (78). Bizim çalışmamızda yukarıdaki çalışmaları destekler şekilde krom düzeyinin; ciddi grupta kontrol ve ılımlı gruptan daha yüksek olduğu ve ılımlı grupta kontrol grubundan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Krom; IL-6 ve ferritin ile pozitif yönde iyi derecede, CRP ile pozitif yönde orta derecede, lenfosit sayısı ile negatif yönde orta derecede korelasyon göstermektedir ve kromun ciddi hastalara tanı koymadaki performansı orta olarak değerlendirilmiştir. Şiddetli COVID-19 hastalarında da sitokin disfonksiyonları lenfosit anormallikleri yaygın bildirildiğinden çalışmamızda gözlenen şiddetli COVID-19 hastalarında gözlenen daha yüksek krom seviyeleri COVID-19'daki immün disfonksiyon ile ilişkili olabilir. Kromun, IL 6, ferritin ve CRP gibi inflamasyon faktörleri ile pozitif korele olması ve ciddi hastalarda yüksek seyretmesi kromun inflamasyon şiddeti ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Kromodulinin (LMWCr), Cr^{3+} 'yı bağladığı ve insülin reseptörlerinin duyarlılığını artırarak hipoglisemik metal element olduğu düşünülmektedir (64). Diyabetli hastalarda ve ayrıca artmış insülin direncine sahip diyabetik olmayan normotansif kişilerde idrar kromunda ciddi artış doğrulanmıştır (315). Bu durumun aslında artan krom emiliminden kaynaklandığı gösterilmiştir. Kan glukoz konsantrasyonundaki artışlar da dahil olmak üzere kan insülin konsantrasyonunun yükselmeside etkili olmaktadır (449). Hipergliseminin sadece diyabetli kişilerde değil, ciddi COVID-19 için de kötü bir prognostik faktör olduğu ifade edilmiştir ve COVID-19 vakalarında glukoz homeostaz değişikliklerinin muhtemelen kritik ve ölen hastalarda daha yüksek idrar

krom kaybı seviyesi ile ilişkili bir faktör olacağı düşünülmüştür (78). Bizim çalışmamızda da glukoz düzeyleri ciddi grupta ılımlı gruptan ve kontrol grubundan, ılımlı grupta da kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Ciddi hastalardaki kan glukoz artışının kan insülinini artırdığı bunun da dolaylı olarak krom düzeyini artırdığı düşünülebilir. Dolayısıyla krom artışı COVID-19 ciddi hasta grubu için kötü prognoza gidişi gösterebilir. Ancak bizim çalışmamızda bakılan glukoz düzeylerinin hepsi açlık glukozu olmadığından bu çıkarım için kullanılması uygun değildir.

Kobalt protoporfirin (CoPP), güçlü bir hemoksijenaz-1 (HO-1) indükleyicisidir. Sitoprotektif bir enzim olan HO-1, hem yıkımında hız sınırlayıcı adımı katalize eder ve hem karbon monoksit (CO), biliverdin ve demire indirger. HO-1, oksidatif strese karşı koruyucu bir etki gösterir. HO-1 anti-inflamatuar ve anti-oksidan etkileri sayesinde hücresel homeostazın korunmasında önemli bir rol oynamaktadır (125). Bizim çalışmamızda kobalt düzeyinin ciddi ve ılımlı grupta kontrol grubundan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak kobaltın ciddi hastalara tanı koymadaki performansı başarısız olarak değerlendirilmiştir. COVID-19 hastalarındaki immün disfonksiyon nedeniyle sitoprotektif bir enzim olan HO-1'i artırmak için kobalt düzeyleri yükselmiş olabilir. COVID-19 hastalarının kobalt düzeyiyle ilgili çalışma literatürde bulunmamaktadır. Kobalt CRP, ferritin, IL-6 gibi akut faz reaktanlarıyla korelasyon göstermemektedir. Bu veri kobaltın inflamasyon şiddetiyle ilişkisinin güçlü olmadığını gösterebilir.

Bakır metalloenzim süperoksit dismutaz (SOD), hem sitoplazmada hem de kan plazmasında rastgele serbest radikal hasara karşı koruma sağlar. Hem hücre içi hem de hücre dışı SOD'lar, süperoksit radikallerini daha sonra uzaklaştırılan hidrojen peroksit dönüştürebilen bakır ve çinko içeren enzimlerdir (64). Bakır, inflamasyon, oksidatif stres ve metabolik anormallikler ile ilişkili inflammatuar süreçlerin düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynar. Bakırın insan endotel hücrelerinde interlökin-8 sentezini ve salınımını uyarabildiği kanıtlanmıştır (33). İdrar bakır, plazma CRP yükselmesi ile orantılı olarak arttığı ve plazma CRP düzeyinin metabolik sendromun prevalansı ile pozitif olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (262). Ağır COVID-19 hastalarında yüksek idrar bakır seviyesinin gelişmiş inflammatuar süreçlerle ilişkili olduğu varsayılıyor. Ek olarak, vücut bakır homeostazı esas olarak karaciğer tarafından düzenlenir, bu da fazla bakır safra yoluyla uzaklaştırır. Bununla birlikte, COVID-19 hastalarında karaciğer fonksiyon bozukluğu yaygın olarak bildirildiğinden, safra atılımındaki bozulma, aşırı idrar bakır atılımı ile ilişkilidir. 138 doğrulanmış COVID-19 hastasının retrospektif kohort çalışmasında kritik hastaların üriner bakır düzeyi kritik olmayan hastalardan daha yüksek bulunmuş ve kritik hastalarda da ölümle sonuçlanan hastaların üriner

bakır düzeyleri iyileşen hastalardan daha yüksek bulunmuştur. Bağımsız bir öngörücü faktör olarak artmış idrar kreatinine göre bakır COVID-19'da ciddi hastalık ve ölümcül sonuç riskini önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir (78). Bakır ROS üretimindeki artışla virüslerin genomuna oksidatif hasar vererek ya da virüs zarflarının parçalanmasını sağlayarak virüs morfolojisini geri döndürülemez şekilde etkilemektedir (313,331). Mevcut COVID-19 pandemisinden sorumlu SARS-CoV-2 de bakır yüzeye çok duyarlıdır. Hücre bazlı bir çalışmada Cu^{2+} 'nın, SARS-CoV'un replikasyon için ihtiyaç duyduğu bir protein olan papain benzeri proteaz-2'yi bloke ettiği gösterildi. Birkaç rapor, Cu eksikliğinin insan bağışıklık tepkisini zayıflattığını göstermiştir. İnsanlarda, plazma Cu veya seruloplazmin veya kuproenzimler tarafından test edilen Cu durumu, sıkı bir şekilde bireysel beslenme alışkanlıklarına ve sağlık durumuna ve nihayetinde plazma seruloplazmin seviyelerine bağlıdır (147). Düzenli koşullar altında, inflamasyona yanıt olarak Cu metabolizmasında ciddi değişiklikler gözlenir; serum Cu ve CP'nin pozitif akut faz reaktanları gibi davrandığı bilinmektedir (160). Çin'in Wuhan kentinde COVID-19 ile ilgili bir çalışmada, tam kan eser elementlerinin analizi ile daha ciddi hastalığı olan hastalarda genel olarak artan Cu düzeylerini gösterilmiştir. Bununla birlikte, COVID-19'un ciddiyetine göre kan Cu konsantrasyonundaki farkın küçük olduğu ve yine enfeksiyona güçlü bir pozitif akut faz yanıtı ile uyumlu olmadığı ifade edilmiştir. Bu düşünce, hem Wuhan'daki çalışmada tam kan analizinde hem de Alman hastalardaki mevcut serum Cu ve CP analizinde gözlemlendiği gibi, hastanede kalış sırasında COVID-19'da nispeten değişmemiş bir Cu düzeyi ile desteklenmektedir (160,398). Bununla birlikte, elde edilen verilerde, COVID-19'daki Cu düzeyinin ve hastalık seyri ile ilişkili olduğu ve serum Cu düzeylerinin analizinin hayatta kalma oranları hakkında prognostik bilgi sağladığı öne sürülmüştür (160). Bizim çalışmamızda da bakır düzeyinin ciddi grupta kontrol grubundan ve ılımlı gruptan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bakır; IL-6 ve CRP ile pozitif yönde orta derecede, ferritin ile pozitif yönde düşük-orta derecede, lenfosit sayısı ile negatif yönde düşük-orta derecede korelasyon göstermiştir. Bakırın ciddi hastalara tanı koymadaki performansı orta olarak değerlendirilmiştir. COVID-19 hastalarında akut faz yanıtı olarak seruloplazminin hepatik sentezinin arttığı, antioksidan enzim olan SOD yapısında bulunduğu ve karaciğer hasarı nedeniyle safra yoluyla atılımı zorlaştığı göz önüne alındığında, bu durumlar bizim çalışmamızda bakır seviyelerinin ciddi grupta yüksek bulunmuş olmasını açıklayabilir (64). Bakırın bu hastalarda erken dönemde artışı takip edilerek hastalığın şiddeti ile ilgili bilgi verebileceği düşünülebilir.

Üriner manganın plazma interlökinleri ve hamile kadınlarda artmış inflamasyon biyobelirteç sinyalleri ile pozitif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir, bu da üriner mangan ile COVID-19'da immün bozulmalar arasındaki ilişkinin var olabileceğini düşündürmektedir

(110). İnsan vücudundaki manganın çoğu karaciğer tarafından safraya konjuge edilir ve dışkı yoluyla atılırken, idrar yoluyla atılım çok sınırlıdır. COVID-19 hastalarının %14-53'ünde karaciğer fonksiyon bozukluğu olduğundan, ciddi COVID-19 hastalarında muhtemelen idrarda daha yüksek mangan görülebilmektedir (481). Çin'de 138 hastayla yapılan retrospektif kohort çalışmasında kreatinine göre düzeltilmiş idrar manganı, şiddetli COVID-19 hastalarında şiddetli olmayanlardan ve ağır vakalar arasında da ölen grupta iyileşen gruptan daha yüksek bulunmuştur (78). Bizim çalışmamızda da mangan düzeyi ciddi hastalarda daha yüksek saptanmıştır. Manganın, virüs enfeksiyonu nedeniyle organellerden sitozole salındığı ve cGAS ve STING sinyalleşmesinin aktivasyonunu kolaylaştırdığı için doğuştan gelen bağışıklık aktivasyonunda ve konak antiviral savunmasında önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (398). Bu yüzden manganın antiviral savunmada yeri olduğu düşünülebilir. Bizim çalışmamızda, mangan düzeyinin ciddi grupta kontrol ve ılımlı gruptan ve ılımlı grupta kontrol grubundan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Mangan, IL-6 ve CRP ile pozitif yönde orta derecede, ferritin ile pozitif yönde iyi derecede, lenfosit ile negatif yönde düşük-orta derecede korelasyon göstermektedir. Manganın ciddi hastalara tanı koymadaki performansı zayıf olarak değerlendirilmiştir. Manganın akut faz yanıtı reaktanlarıyla korelasyon göstermesi inflamasyon durumlarında arttığını düşündürmektedir fakat COVID-19 hastalarında hastalık şiddetini öngörmede yeterli olmadığını ifade edebiliriz.

Selenyumun antiviral özelliklerine, antioksidan etkilerinin aracılık ettiği bulunmuştur (21). Oksidatif stres ve enflamasyon ilişkili birçok durum selenyum durumundan etkilenebilir. Selenyum E vitamini ile uyum içinde ROS oluşumunu azaltmak için çalışan enzimlerde kofaktör olarak rol almaktadır (184). En güçlü antioksidatif selenoenzimler arasında, glutatyon peroksidazlar (GPX'ler) ve tioredoksin redüktazlar (TXNRD'ler) bulunur (11). Aşırı ROS, hem istilacı mikroorganizmalarda hem de konakçıdaki hücrelerde oksidatif değişiklikleri tetikleyebilir. Başarısız bir antioksidan savunmaya, aktif bir enfeksiyon olmasa bile, konakçada abartılı bir inflamatuvar yanıt eşlik edebilir. Selenyum eksikliği olan HIV+ hastaları, azalmış antioksidan glutatyon peroksidaz aktivitesi ile ortaya çıkma eğilimindedir. Öte yandan, selenyum takviyesi, gelişmiş CD⁺ T hücre sayılarını gösterir ve katalaz aktiviteleriyle birlikte glutatyon peroksidaz ve diğer antioksidan selenoenzimleri iyileştirir (167). Selenyum eksikliğinde hücresel bağışıklık ve B hücresi işlevi bozulur. Enflamasyon ve artan oksidatif stres ile ilişkili birçok durum selenyum düzeyinden etkilenebilir. Se eksikliğinin SARS-CoV'nin oluşumunda önemli bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Selenyum eksikliğinde karaciğer, dalak ve lenf düğümlerinde selenoprotein azalması nedeniyle immünite kaybının eşlik ettiği bilinmektedir. Oksidatif stresin sonucu olarak, selenyum eksikliği olan farelere

ölümcül olmayan bir Cocksackie B formu (CVB 3/O) aşılandığında oksidatif stresin sonucu olarak öldürücü bir suşa mutasyona uğradığı gösterilmiştir (304). Kore’de 50 hastayla yapılan bir çalışmada hafif COVID-19 hastalarının %44,4’ünde selenyum eksikliği bulunmuştur. Buna karşılık, hastalık şiddeti mekanik ventilasyon kategorisinden daha yüksek olan hastalarda aynı eksiklik %100 idi. Ek olarak, COVID-19 hastalarının %42’sinin selenyum seviyelerinin eşik değerinin altında olduğu bulunmuştur (186). Almanya’da 33 hastadan alınan 166 serum örneği ile yapılan kesitsel bir çalışmada; hastalar arasında şiddetli selenyum eksikliğinin yaygın olduğunu ve COVID-19’da düşük sağkalım oranları ile ilişkili olduğu varsayılmıştır. Referans aralıklarına göre, COVID-19 hastalarından alınan örneklerin %44,4’ü Se’de ve %39,6’sı SELENOP’ta eksikti. Analiz, hastalıktan kurtulan hastalarda Se durumunun hastaneye başvuruda gözlenen düşük değerlerden düzelme eğiliminde olduğunu, ölenlerde ise böyle bir olumlu gelişme gözlenmediğini vurgulamaktadır (299). Bu çalışmada selenyum için aynı hastadan farklı dönemlerde alınan kan örnekleri incelenmiş; bizim çalışmamızda ise tek bir kan örneğiyle çalışma yapılmış ve anlamlı fark bulunamamıştır. Çin’de bir çalışmada Hubei eyaletindeki kür oranının diğer şehirlerden daha düşük olduğu, ölüm oranının da diğer şehirlerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Hubei eyaleti Çin’de düşük selenyum bölgesi olduğu için COVID-19 ölümlerinin yüksek olmasının ve düşük kür oranının bununla bağlantılı olabileceği düşünülmüşse de arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiş (207). Bizim çalışmamızda gruplar arasında selenyum düzeyi açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Bizim çalışmamız selenyumun serum miktarı ölçümünün hastalık şiddetiyle ilişkisi olmadığı sonucunu çıkarmıştır. Fakat aksi yönde de çalışmalar bulunmakta olduğundan daha fazla çalışmayla yapılacak metaanaliz sonuçlarının daha güvenli olacağını düşünmekteyiz.

Çinko, nötrofil granülositlerin alımında ve kemotaktik aktivitede önemli bir rol oynar ve NK hücreleri, fagositoz, oksidatif patlama oluşumu ve CD4+ ve CD8+T hücreleri üzerinde olumlu etkileri vardır. Çinko eksikliği lenfosit sayısını azaltır ve işlevlerini bozar; aslında çinko takviyesi, T hücrelerinin ve NK hücrelerinin sayısını artırır ve IL-2 ve IL-2 reseptör ekspresyonunu artırır. Çinkonun koronavirüslerin sentezini, replikasyonunu ve transkripsiyon kompleksini inhibe ettiği gösterilmiştir (221). Ayrıca viral replikasyona ve protein sentezine doğrudan müdahale ederek viral enfeksiyonlara karşı faydalı ve terapötik etkiler sağlar (387). Metalloitiyonein (Mt), hücre içi çinko trafiğinde önemlidir ve hücre içi çinko konsantrasyonlarının korunmasına yardımcı olur. Mt’nin hepatik sentezi, (1) enfeksiyon, (2) travma ve (3) diğer stresörlere yanıt olarak interlökin-1, interlökin-6 ve glukokortikoidler tarafından indüklenir. Çinko eksikliği ile T hücre fonksiyonunda yer alan timusa özgü hormon

olan serum timülin aktivitesinde azalma görülür ve Th1 ve Th2 yardımcı hücreler arasında bir dengesizlik gelişir. Doğal öldürücü hücrelerin litik aktivitesi de azalır. SIRS sırasında hepatik Mt sentezinin indüklenmesi ve ardından çinkonun sekestre edilmesi plazma konsantrasyonunu daha da düşürür. Bu nedenle, plazma albümini ve plazma CRP veya başka bir SIRS belirtici ile birlikte plazma çinko sonuçlarını dikkate almak önemlidir. Süperoksit dismutaz 1 ve 3 gibi birçok enzimin önemli bir komponenti olan çinko immün ve diğer hücrelerin gelişim için önemlidir (265). Çinko eksikliğinin, işlevsiz hümmoral ve hücre aracılı bağışıklık ile sonuçlandığı bilinmektedir. Uzun dönem çinko eksikliği artmış inflamasyon ve inflamatuvar biomarkerlarla ilişkili bulunmuştur. Çinko eksikliği ayrıca artan inflamasyonla ilişkili Th17 cevabına neden olur. Yaşlılardaki azalmış çinko konsantrasyonu artmış Il-6 ,Il-8 ve TNF- α ile ilişkili bulunmuştur (11). Bir vaka raporunda, 26-63 yaşları arasındaki ayaktan başvuran 4 COVID-19 hastası pastil çinko tuzu ile tedavi edildi. 10 ila 14 gün boyunca Zn pastili alan hastaların tümünün iyileştiği belirtildi (149). Başka bir vaka raporunda, ek bağırsak belirtileri olan 38-74 yaşlarındaki üç COVID-19 hastası, 5 gün boyunca hidroksiklorokin ve azitromisin ile birlikte çinko sülfat alan ve bağırsak belirtileri de olan 38-74 yaş arasındaki üç COVID-19 hastası da iyileşti. Olgu sunumları olduğundan çinkonun etkinliği konusunda bir sonuca varmanın mümkün olmadığı belirtilmiştir (379). Almanya’da yapılan bir kesitsel çalışmada hasta numunelerindeki Zn konsantrasyonları, sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında düşük olduğu gösterilmiştir. Ölenlerden farklı zaman noktalarında toplanan serum örneklerinin çoğunluğu (25/34, yani %73,5) ve hayatta kalanlardan alınan örneklerin neredeyse yarısı (56/137, yani %40,9) eşik değerin, yani 638,7 $\mu\text{g/L}$ 'nin altındaydı. Sağlıklı Avrupalı yetişkinlerin aksine, COVID-19 hastalarından alınan serum örneklerinde Zn konsantrasyonları nispeten düşüktü. Ortalama Zn konsantrasyonları, SARS-CoV-2 enfeksiyonundan kurtulan hastalardan alınan numunelere kıyasla, ölenlerden alınan numunelerde özellikle daha düşük bulunmuştur (171). Çinko eksikliği olan hastalarda daha fazla komplikasyonun geliştiği ve eksikliğin hastanede kalış süresinin uzaması ve artan mortalite ile ilişkilendirildiği belirtilmiştir (198). COVID-19’lu 275 hasta arasında yapılan bir çalışmada da, kötü klinik sonucu olan hastalarda medyan kan çinko seviyesinin, klinik sonucu iyi olan hastalara kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğunu bulunmuştur (82). Çinko takviyesinin hastalara etkisini araştıran 4 çalışmanın ele alındığı totalde 1474 hastanın olduğu verilerin analiz edildiği bir meta-analizin ana bulgusu, çinko desteğinin, hastaneden taburculuğa kadar sağkalım ve hastane mortalitesi açısından değerlendirildiğinde, COVID -19’un seyri üzerinde olumlu bir etkisinin olmadığıdır (420). Çinko takviyesi ile COVID-19 sonuçları arasında bir ilişki olduğu hipotezi, klinik sonucu kötü olan COVID-19 hastalarında kan çinko seviyesinin iyi klinik sonucu olan hastalara göre

önemli ölçüde daha düşük olduğunu gösteren 275 hastadan oluşan nispeten küçük bir kohortta retrospektif bir çalışmanın sonuçlarına dayanıyordu (82). Bu meta-analizin sonuçlarına dayanarak, düşük çinko düzeylerinin daha kötü bir prognozla ilişkili olduğuna dair bazı kanıtlara rağmen, şu anda COVID-19 hastalarında çinko takviyesi kavramını destekleyecek kanıta dayalı veri bulunmamaktadır (420). D. Jothimani ve ark. yaptığı çalışmada çinkonun COVID-19 hastalarında klinik olarak kötü durumda olan hastalarda daha düşük düzeyde olduğu gösterilmiştir (198). Bu yapılan çalışmalarda hastanede yattığı süre boyunca çinko konsantrasyon düzeyleri takip edilmiştir ve ciddi hastalarda çinko düzey düşüklükleri bizim bulgularımızı destekler nitelikte olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da çinko düzeyinin ciddi grupta ılımlı gruptan daha düşük olduğu bulunmuştur. Çinko; IL-6 ve yaş ile negatif yönde düşük-orta derecede, selenyum ile pozitif yönde iyi derecede korelasyon göstermektedir. Çinkonun ciddi hastalara tanı koymadaki performansı orta olarak değerlendirilmiştir. Çinkonun RNA sentezi, viral replikasyon, DNA polimeraz, ters transkriptaz ve viral proteazların inhibisyonu yoluyla antiviral özellikler sergilediği (363) ve bağışıklık sürecinde çeşitli seviyelerde önemli bir rol oynadığı (388) göz önüne alındığında çalışmamızdaki serum çinko düzey düşüklüğünün hastalık şiddetini öngörmede faydalı olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmamaktadır ve benzer demografik özelliklere sahiptir. Ciddi grup çinko düzeyinin ılımlı gruba göre daha düşük olması, hastalığın şiddeti arttıkça çinko düzeylerinin düşebileceğini düşündürmüştür. Kontrol grubuyla hasta grubu arasında fark olmaması çinko düzeylerinin COVID-19'a yakalanmada koruyucu etkisinin olamayabileceğini fakat yakalanan bireylerde hastalık seyrinde çinko düzeyinin etkili olabileceğini bize göstermiştir.

Demir +2 ve +3 değerliklerde redoks kimyasına katılabilmektedir. Özellikle oksijen taşıyıcısı olarak ve elektron transfer zincirinde rol almaktadır. Demir redoks reaksiyonlarında bulunduğu için serbest demir iyonları serbest radikal oluşumuna katkıda bulunabilir (64). Viral hastalıklarda viral invazyondan sonra konak hücreler ve virüs arasında rekabet olduğu düşünülmektedir; bu yüzden demir durumunun viral replikasyonu ve konak hücrelere verilen hasarı etkileyebilmesi olasıdır (260). SARS'ta daha önce yapılan bir çalışma, onaylanmış hastalarda serum demir seviyesinin düştüğünü ve COVID-19 ile ilgili çalışmalar, düşük serum demir seviyesinin, COVID-19 hastalarında hipoksemik solunum yetmezliği ve ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bulmuştur. Birleşik krallıkta 30 YBÜ hastasından oluşan bir vaka serisinde şiddetli hastalarda serum demirinin düşük olduğunu ve hipoksemik solunum yetmezliğinin ciddiyeti ile ilişkili olduğunu buldu ve Çin'de 50 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışma, tedavi sonrası düşük serum demirinin bağımsız bir ölüm risk faktörü olduğunu

buldu(386,405,511). Özellikle şiddetli COVID-19 hastalarında, şiddetli olmayan hastalara göre daha yüksek serum ferritin düzeyi ve daha düşük serum demir, transferrin, toplam demir bağlama kapasitesi ve doymamış demir bağlama kapasitesi vardı. Özellikle artan serum ferritin, azalan serum demiri ciddi COVID-19, ARDS ve akut organ yaralanmaları riskinin artmasıyla ilişkilendirildi (260). Bizim çalışmamızda demir düzeyinin kontrol grubunda; ciddi gruptan ve ılımlı gruptan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Demir; IL-6 ile negatif yönde orta derecede, lenfosit sayısı ile pozitif yönde orta derecede, CRP ile negatif yönde orta derecede korelasyon göstermiştir. Demirin ciddi hastalara tanı koymadaki performansı zayıf olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda düşük serum demir durumuyla beraber IL-6 ve CRP gibi inflamatuvar markırlarla negatif korelasyonu demirin proinflamatuvar sitokinlerle ters ilişkide olduğunu düşündürmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

COVID-19'un patofizyolojisinde eser elementlerin rolünün aydınlatılmasına katkı sağlamak ve bu eser elementlerin hastalığın şiddetini öngörmeye faydalı olup olamayacağı amacıyla yaptığımız bu çalışmada hastalar kontrol, ılımlı ve ciddi grup olarak ayrılmış ve gruplar arasındaki serum eser element miktarları karşılaştırılmıştır.

1. Krom düzeyinin; ciddi grupta kontrol ve ılımlı gruptan $p < 0,001$ anlamlılık düzeyinde daha yüksek olduğu ve ılımlı grupta kontrol grubundan $p < 0,001$ anlamlılık düzeyinde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Krom; IL-6 ve ferritin ile pozitif yönde iyi derecede, yaş, CRP, AST ve ALT ile pozitif yönde orta derecede, lenfosit sayısı ile negatif yönde orta derecede korelasyon göstermektedir. Krom demir ile negatif yönde orta derecede, bakır ile pozitif yönde orta derecede, kobalt ile pozitif yönde düşük-orta derecede, mangan ile pozitif yönde mükemmel derecede korelasyon göstermektedir. Kromun AUC değeri 0,7-0,8 arasında olduğu için ciddi hastalara tanı koymadaki performansı orta olarak değerlendirilmiştir. Krom sonucu 0,475'den büyük olan hastalar ciddi COVID-19 kabul edildiğinde duyarlılığı 0,636 özgüllüğü 0,833 olarak hesaplanmıştır.

2. Kobalt düzeyinin ciddi ve ılımlı grupta kontrol grubundan $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Kobalt; magnezyum ile negatif yönde düşük-orta derecede, demir ile negatif yönde orta derecede, mangan ile pozitif yönde orta derecede, krom ile pozitif yönde düşük-orta derecede korelasyon göstermektedir. Kobaltın AUC değeri 0,5-0,6 arasında olduğu için ciddi hastalara tanı koymadaki performansı başarısız olarak değerlendirilmiştir.

3. Bakır düzeyinin ciddi grupta; kontrol grubundan $p < 0,001$ anlamlılık düzeyinde daha yüksek olduğu ılımlı gruptan $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bakır; IL-6 ve CRP ile pozitif yönde orta derecede, yaş ve ferritin ile pozitif yönde düşük-orta derecede, lenfosit sayısı ile negatif yönde düşük-orta derecede korelasyon göstermiştir. Bakır demir ile negatif yönde orta derecede, mangan ile pozitif yönde düşük-orta derecede, krom ile pozitif yönde orta derecede korelasyon göstermiştir. Bakır AUC değeri 0,7-0,8 arasında olduğu için ciddi hastalara tanı koymadaki performansı orta olarak değerlendirilmiştir. Bakır sonucu 107,45'den büyük olan hastalar ciddi COVID-19 kabul edildiğinde duyarlılığı 0,773, özgüllüğü 0,708 olarak hesaplanmıştır.

4. Mangan düzeyinin; ciddi grupta kontrol ve ılımlı gruptan $p < 0,001$ anlamlılık düzeyinde daha yüksek olduğu ve ılımlı grupta kontrol grubundan $p < 0,001$ anlamlılık düzeyinde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Mangan; yaş ve ALT ile pozitif yönde düşük-orta

derecede, IL-6, CRP ve AST ile pozitif yönde orta derecede, ferritin ile pozitif yönde iyi derecede, lenfosit ile negatif yönde düşük-orta derecede korelasyon göstermektedir. Mangan, demir ile negatif yönde düşük-orta derecede, bakır ile pozitif yönde düşük-orta derecede, kobalt ile pozitif yönde orta derecede korelasyon göstermektedir. Manganın AUC değeri 0,6-0,7 arasında olduğu için ciddi hastalara tanı koymadaki performansı zayıf olarak değerlendirilmiştir.

5. Çinko düzeyinin ciddi grupta; ılımlı gruptan $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde daha düşük olduğu bulunmuştur. Çinko; IL-6 ve yaş ile negatif yönde düşük-orta derecede, selenyum ile pozitif yönde iyi derecede korelasyon göstermektedir. Çinkonun AUC değeri 0,7-0,8 arasında olduğu için ciddi hastalara tanı koymadaki performansı orta olarak değerlendirilmiştir. Çinko sonucu 61,1'den küçük olan hastalar ciddi COVID-19 kabul edildiğinde duyarlılığı 0,636 özgüllüğü 0,833 olarak hesaplanmıştır.

6. Demir düzeyinin kontrol grubunda; ciddi gruptan $p < 0,001$ anlamlılık düzeyinde daha yüksek olduğu, ılımlı gruptan $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Demir; IL-6 ile negatif yönde orta derecede, lenfosit sayısı ile pozitif yönde orta derecede, CRP ile negatif yönde orta derecede korelasyon göstermiştir. Demir; mangan ile negatif yönde düşük-orta derecede, krom, kobalt ve bakır ile negatif yönde orta derecede korelasyon göstermektedir. Demirin AUC değeri 0,6-0,7 arasında olduğu için ciddi hastalara tanı koymadaki performansı zayıf olarak değerlendirilmiştir.

7. Selenyum, magnezyum ve fosfor ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamız neticesinde elde ettiğimiz bilgiler ışığında;

1. Krom, mangan ve bakır düzeylerinin artışı, inflamasyon markırlarıyla ve birbirleriyle korelasyon göstermesi, bize bu elementlerin COVID-19 hastalarında oluşabilecek metabolik değişikliklere karşı bir savunma mekanizması olabileceğini düşündürmüştür. Bu nedenle krom, mangan ve bakırın COVID-19 hastalarındaki takibi dinamik değişiklikleri incelemek için yararlı olabilir. Çalışmamızda ılımlı gruba göre ciddi gruptaki çinko düzey düşüklüğü ise hastalık şiddetini öngörmeye bize katkı sağlayabilir. Çinko eksikliği olan hastaların daha fazla komplikasyon geliştirebileceği, hastanede kalış sürelerinin uzayabileceği ve hastalığın daha mortal seyredebileceği öngörülebilir.

2. Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak, vaka sayılarının az olması, yatan hastaların hastane kalış süreleri boyunca tek örnek alınarak eser element düzeyi ölçülmesi, rutin klinik laboratuvarlarında eser element ölçüm cihazlarının bulunmaması nedeniyle pratik uygulamada zorluk yaşanması sayılabilir.

3. Vaka sayıları artırılarak istatistiksel gücün yükseltilmesi, hastaların yattığı süre boyunca eser element düzeyi değişimlerinin takip edilmesi öneriler arasında sayılabilir.



7. KAYNAKLAR

1. Abdelmageed MI, Abdelmoneim AH, Mustafa MI, et al. Design of a Multiepitope-Based Peptide Vaccine against the e Protein of Human COVID-19: An Immunoinformatics Approach. 2020 Epub.
2. Abdulamir AS, Hafidh RR. The possible immunological pathways for the variable immunopathogenesis of COVID—19 infections among healthy adults, elderly and children. *Electron J Gen Med* 2020; 17: 1–4.
3. Abrams ER, Rose G, Fields JM, et al. Point-of-Care Ultrasound in the Evaluation of COVID-19. *J Emerg Med* 2020; 59: 403–408.
4. Abu-Raya B. Predictors of refractory coronavirus disease (COVID-19) pneumonia. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 895–896.
5. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 120–128.
6. Adam DC, Wu P, Wong JY, et al. Clustering and superspreading potential of SARS-CoV-2 infections in Hong Kong. *Nat Med* 2020; 26: 1714–1719.
7. Affairs R. AABB COVID-19 RESOURCES. 2021 Epub.
8. Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. Preliminary identification of potential vaccine targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) Based on SARS-CoV Immunological Studies. *Viruses* 2020; 12.
9. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 2020; 296: E32–E40.
10. Alamdari NM, Afaghi S, Rahimi FS, et al. Mortality risk factors among hospitalized COVID-19 patients in a major referral center in Iran. *Tohoku J Exp Med* 2020; 252: 73–84.
11. Alexander J, Tinkov A, Strand tor a, et al. Early Nutritional Interventions with Zinc , Selenium Against Progressive COVID-19. *Nutrients* 2020; 12: 1–12.
12. Alpern JD, Shahriar AA, Xi M, et al. Characteristics and Price Increases Among Sole-Source, Off-Patent Drugs in the United States, 2008 to 2018. *JAMA Netw open* 2020; 3: e2013595.
13. Alramthan A, Aldaraji W. Two cases of COVID-19 presenting with a clinical picture resembling chilblains: first report from the Middle East. *Clin. Exp. Dermatol.* 2020; 45(6):746–748.
14. Altmayer S, Zanon M, Pacini GS, et al. Comparison of the computed tomography findings in COVID-19 and other viral pneumonia in immunocompetent adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2020; 30: 6485–6496.
15. Anesi GL, Jablonski J, Harhay MO, et al. Characteristics, Outcomes, and Trends of Patients With COVID-19–Related Critical Illness at a Learning Health System in the United States. *Ann Intern Med* 2021; 174: 613–621.
16. Annweiler C, Sacco G, Salles N, et al. National French Survey of Coronavirus Disease (COVID-19) Symptoms in People Aged 70 and over. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 72(3):490–494.
17. Antonioli L, Fornai M, Pellegrini C, et al. NKG2A and COVID-19: another brick in the wall. *Cell. Mol. Immunol.* 2020; 17(6):672–674.
18. van Arkel ALE, Rijpstra TA, Belderbos HNA, et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202(1):132–135.
19. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med* 2020; 382: 2081–2090.
20. Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, et al. Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer.

- Cell 2020; 183: 1901-1912.e9.
21. Avery JC, Hoffmann PR. Selenium, selenoproteins, and immunity. *Nutrients* 2018;10(9).
 22. Aydillo T, Gonzalez-Reiche AS, Aslam S, et al. Shedding of Viable SARS-CoV-2 after Immunosuppressive Therapy for Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383: 2586–2588.
 23. Azzolini C, Donati S, Premi E, et al. SARS-CoV-2 on Ocular Surfaces in a Cohort of Patients with COVID-19 from the Lombardy Region, Italy. *JAMA Ophthalmol* 2021; 139: 956–963.
 24. Baang JH, Smith C, Mirabelli C, et al. Prolonged Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Replication in an Immunocompromised Patient. *J Infect Dis* 2021; 223: 23–27.
 25. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384: 403–416.
 26. Bae M, Kim H. Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. *Molecules* 2020;25(22):1–12.
 27. Baggett TP, Keyes H, Sporn N, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 Infection in Residents of a Large Homeless Shelter in Boston. *JAMA - J Am Med Assoc* 2020; 323: 2191–2192.
 28. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT. *Radiology* 2020; 296: E46–E54.
 29. Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2020;323(14):1406–1407.
 30. Bailey CC, Zhong G, Huang IC, et al. IFITM-family proteins: The cell's first line of antiviral defense. *Annu Rev Virol* 2014; 1: 261–283.
 31. Bajema KL, Oster AM, McGovern OL, et al. Persons Evaluated for 2019 Novel Coronavirus - United States, January 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 166–170.
 32. Bao C, Liu X, Zhang H, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol* 2020; 17: 701–709.
 33. Bar-Or D, Thomas GW, Yukl RL, et al. Copper stimulates the synthesis and release of interleukin-8 in human endothelial cells: a possible early role in systemic inflammatory responses. *Shock* 2003; 20: 154–158.
 34. Bar S, Lecourtois A, Diouf M, et al. The association of lung ultrasound images with COVID-19 infection in an emergency room cohort. *Anaesthesia* 2020; 75: 1620–1625.
 35. Baraniuk C. What do we know about China's covid-19 vaccines? *BMJ* 2021;373.
 36. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. 2021 Epub.
 37. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, et al. Epidemiology of Invasive Pulmonary Aspergillosis Among Intubated Patients With COVID-19: A Prospective Study. 2020 Epub.
 38. Baruah V, Bose S. Immunoinformatics-aided identification of T cell and B cell epitopes in the surface glycoprotein of 2019-nCoV. *J Med Virol* 2020; 92: 495–500.
 39. Basile K, McPhie K, Carter I, et al. Cell-based Culture Informs Infectivity and Safe De-Isolation Assessments in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis* 2021; 73: E2952–E2959.
 40. Ben-Shmuel A, Brosh-Nissimov T, Glinert I, et al. Detection and infectivity potential of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) environmental contamination in isolation units and quarantine facilities. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 1658–1662.

41. Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT findings in coronavirus disease 2019 (COVID-19): Relationship to duration of infection. *Radiology* 2020;295(3):685–691.
42. Bhattacharya P, Budnick I, Singh M, et al. Dual Role of GM-CSF as a Pro-Inflammatory and a Regulatory Cytokine: Implications for Immune Therapy. *J. Interf. Cytokine Res.* 2015;35(8):585–599.
43. Bi Q, Wu Y, Mei S, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 911–919.
44. Bialek S, Boundy E, Bowen V, et al. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 343–346.
45. Biccard BM, Gopalan PD, Miller M, et al. Patient care and clinical outcomes for patients with COVID-19 infection admitted to African high-care or intensive care units (ACCCOS): a multicentre, prospective, observational cohort study. *Lancet* 2021; 397: 1885–1894.
46. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, et al. Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2020;324(8):799–801.
47. Birgand G, Peiffer-Smadja N, Fournier S, et al. Assessment of Air Contamination by SARS-CoV-2 in Hospital Settings. *JAMA Netw Open* 2020; 3.
48. Blaize M, Mayaux J, Nabet C, et al. Fatal Invasive Aspergillosis and Coronavirus Disease in an Immunocompetent Patient. *Emerg Infect Dis* 2020; 26: 1636–1637.
49. Böhmer MM, Buchholz U, Corman VM, et al. Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 920–928.
50. Bojkova D, McGreig JE, McLaughlin KM, et al. SARS-CoV-2 and SARS-CoV differ in their cell tropism and drug sensitivity profiles. 2020 Epub.
51. Bolondi G, Russo E, Gamberini E, et al. Iron metabolism and lymphocyte characterisation during Covid-19 infection in ICU patients: An observational cohort study. *World J Emerg Surg* 2020; 15: 1–8.
52. Van Den Borst B, Peters JB, Brink M, et al. Comprehensive Health Assessment 3 Months after Recovery from Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2021; 73: E1089–E1098.
53. Boscolo-Rizzo P, Borsetto D, Fabbri C, et al. Evolution of Altered Sense of Smell or Taste in Patients with Mildly Symptomatic COVID-19. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg* 2020; 146: 1–5.
54. Bourouiba L. Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2020;323(18):1837–1838.
55. Bourouiba L. Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2020;323(18):1837–1838.
56. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, et al. Immunogenicity of a Single Dose of SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2021;325(17):1784–1786.
57. Braun J, Loyal L, Frentsch M, et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature* 2020; 587: 270–274.
58. Broughton JP, Deng X, Yu G, et al. CRISPR–Cas12-based detection of SARS-CoV-2. *Nat Biotechnol* 2020; 38: 870–874.
59. Bruschke C. SARS CoV-2 infections of mink in the Netherlands Anamneses. 2020

- Epub.
60. Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, et al. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARSCoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2020; 17: 1–25.
 61. Bulfone TC, Malekinejad M, Rutherford GW, et al. Outdoor Transmission of SARS-CoV-2 and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review. *J. Infect. Dis.* 2021;223(4):550–561.
 62. Bullard J, Dust K, Funk D, et al. Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. 2020 Epub.
 63. Cao J, Tu WJ, Cheng W, et al. Clinical features and short-term outcomes of 102 patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 748–755.
 64. Carl A. Burtis, Bruns DE. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and molecular diagnostic*. 2014.
 65. Carlucci PM, Ahuja T, Petrilli C, et al. Zinc sulfate in combination with a zinc ionophore may improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *J Med Microbiol* 2020; 69: 1228–1234.
 66. Carroll DM, Strayer L, Nardone N, et al. Lessons from Mass-Testing for COVID-19 in Long Term Care Facilities for the Elderly in San Francisco Janice. 2019 Epub.
 67. Carter LJ, Garner L V., Smoot JW, et al. Assay Techniques and Test Development for COVID-19 Diagnosis. *ACS Cent Sci* 2020; 6: 591–605.
 68. Cates J, Lucero-Obusan C, Dahl RM, et al. Risk for In-Hospital Complications Associated with COVID-19 and Influenza — Veterans Health Administration, United States, October 1, 2018–May 31, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 1528–1534.
 69. CDC. Commercial Laboratory Seroprevalence Surveys | Coronavirus | COVID-19 | CDC. . . Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/commercial-lab-surveys.html> Accessed September 1, 2021.
 70. CDC. CDC - Page Not Found. 4 ,Mayo2016;
 71. CDC C for disease control and prevention. Management of Patients with Confirmed 2019-nCoV _ CDC. 2021;1–12.
 72. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Pandemic Planning Scenarios. . Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/planning-scenarios.html> Accessed June 16, 2021.
 73. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 vaccine safety update. 2021 2021; 1–4.
 74. Cevik M, Marcus JL, Buckee C, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (sarscov- 2) transmission dynamics should inform policy. 2021 Epub.
 75. Cevik M, Marcus JL, Buckee C, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (sarscov- 2) transmission dynamics should inform policy. 2021 Epub.
 76. Chan JF, Kok K. Correction to: Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan (*Emerging Microbes & Infections*, (2020), 9, 1, (221-236), 10.1080/22221751.2020.1719902). *Emerg Microbes Infect* 2020; 9: 540.
 77. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395: 514–523.
 78. Chandrasekaran B, Fernandes S. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel

- coronavirus . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information website . *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14(4): 337–339.
79. Chandrashekar A, Liu J, Martino AJ, et al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science* (80-) 2020; 369: 812–817.
 80. Chang CC, Wu CL, Su WW, et al. Interferon gamma-induced protein 10 is associated with insulin resistance and incident diabetes in patients with nonalcoholic fatty liver disease. 2015 Epub.
 81. Chang S, Pierson E, Koh PW, et al. Mobility network models of COVID-19 explain inequities and inform reopening. *Nature* 2021; 589: 82–87.
 82. Chaolin Huang*, Yeming Wang*, Xingwang Li*, Lili Ren*, Jianping Zhao*, Yi Hu*, Li Zhang, Guohui Fan, Jiuyang Xu XG, Zhenshun Cheng, Ting Yu, Jiaan Xia, Yuan Wei, Wenjuan Wu, Xuelel Xie, Wen Yin, Hui Li, Min Liu, Yan Xiao, Hong Gao, Li Guo JX, Guangfa Wang, Rongmeng Jiang, Zhancheng Gao, Qi Jin, Jianwei Wang† BC. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- research that is available on the COVID-19 resource centre - including this ScienceDirect Clinical characteris. *J Formos Med Assoc* 2020; 19–20.
 83. Chau NVV, Lam VT, Dung NT, et al. The natural history and transmission potential of asymptomatic severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 infection. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 2679–2687.
 84. Chen D. Pr ep rin t n ot pe er r ev ed Pr ep rin t n ot pe er ed. .
 85. Chen L, Xiong J, Bao L, et al. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 398–400.
 86. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507–513.
 87. Chen R, Fu J, Hu J, et al. Identification of the immunodominant neutralizing regions in the spike glycoprotein of porcine deltacoronavirus. *Virus Res* 2020; 276: 197834.
 88. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. 2020 Epub.
 89. Chen W, Lan Y, Yuan X, et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg. Microbes Infect.* 2020;9(1):469–473.
 90. Chen YW, Lee MS, Lucht A, et al. TMPRSS2, a serine protease expressed in the prostate on the apical surface of luminal epithelial cells and released into semen in prostasomes, is misregulated in prostate cancer cells. *Am J Pathol* 2010; 176: 2986–2996.
 91. Cheng HY, Jian SW, Liu DP, et al. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods before and after Symptom Onset. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 1156–1163.
 92. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2020; 159: 81–95.
 93. Choi B, Choudhary MC, Regan J, et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *N Engl J Med* 2020; 383: 2291–2293.
 94. Chow EJ, Schwartz NG, Tobolowsky FA, et al. Symptom Screening at Illness Onset of Health Care Personnel with SARS-CoV-2 Infection in King County, Washington. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2020;323(20):2087–2089.
 95. Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, et al. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with COVID-19 - US,

- February 12-March 28, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69: 382–386.
96. Chowell G, Abdirizak F, Lee S, et al. Transmission characteristics of MERS and SARS in the healthcare setting: A comparative study. BMC Med 2015; 13.
 97. Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, et al. Molecular Diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) Causing an Outbreak of Pneumonia. Clin Chem 2020; 66: 549–555.
 98. Chu VT, Yousaf AR, Chang K, et al. Household Transmission of SARS-CoV-2 from Children and Adolescents. N Engl J Med 2021; 385: 954–956.
 99. Chung TWH, Sridhar S, Zhang AJ, et al. Olfactory Dysfunction in Coronavirus Disease 2019 Patients: Observational Cohort Study and Systematic Review. Open Forum Infect. Dis.2020;7(6).
 100. Cohen PA, Hall LE, John JN, et al. The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations From an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic. Mayo Clin. Proc.2020;95(6):1124–1126.
 101. Colavita F, Lapa D, Carletti F, et al. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. Ann Intern Med 2020; 173: 242–243.
 102. Collisson EW, Pei J, Dzielawa J, et al. Cytotoxic T lymphocytes are critical in the control of infectious bronchitis virus in poultry. Dev Comp Immunol 2000; 24: 187–200.
 103. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, et al. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. Cytokine Growth Factor Rev 2020; 53: 25–32.
 104. Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, et al. Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. N Engl J Med 2020; 383: 1544–1555.
 105. Corman V, Bleicker T, Brünink S, et al. *Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR.*
 106. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Eurosurveillance 2020; 25.
 107. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, et al. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. Cytokine Growth Factor Rev 2020; 54: 62–75.
 108. Covid- A, Vaxzevria AZD, Covishield SII. Interim recommendations for use of the ChAdOx1-S [recombinant] vaccine against COVID-19. World Heal Organ 2021; 19: 1–12.
 109. Crawford KHD, Dingens AS, Eguia R, et al. Dynamics of Neutralizing Antibody Titers in the Months after Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. J Infect Dis 2021; 223: 197–205.
 110. Cross, Sarah J. Linker, Kay E. Leslie FM. HHS Public Access. Physiol Behav 2016; 176: 100–106.
 111. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat. Rev. Microbiol.2019;17(3):181–192.
 112. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. Lancet 2020; 395: 1763–1770.
 113. Cunningham CO, Diaz C, Slawek DE. COVID-19: The worst days of our careers. Ann. Intern. Med.2020;172(11):766–767.
 114. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized with COVID-19. JAMA Intern Med 2021; 181: 379–381.
 115. Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: A multicenter study during the COVID-19 outbreak. Cancer Discov 2020; 10:

- 783.
116. Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* (80-) 2021; 371.
117. Deng W, Bao L, Liu J, et al. Primary exposure to SARS-CoV-2 protects against reinfection in rhesus macaques. *Science* (80-) 2020; 369: 818–823.
118. Dennis JM, McGovern AP, Vollmer SJ, et al. Improving Survival of Critical Care Patients with Coronavirus Disease 2019 in England: A National Cohort Study, March to June 2020*. 2021 Epub.
119. Dennison Himmelfarb CR, Baptiste D. Coronavirus Disease (COVID-19): Implications for Cardiovascular and Socially At-risk Populations. *J. Cardiovasc. Nurs.* 2020;35(4):318–321.
120. Dinarello CA, Simon A, Van Der Meer JWM. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2012;11(8):633–652.
121. Diseases JN of I. Field Briefing: Diamond Princess COVID-19 Cases, 20 Feb Update. . 20 febrero Accessed on March 01, 2020. Available at: <https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/9417-covid-dp-fe-02.html> Accessed June 6, 2021.
122. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature* 2020; 586: 578–582.
123. Dougherty K, Mannell M, Naqvi O, et al. *Morbidity and Mortality Weekly Report SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant COVID-19 Outbreak Associated with a Gymnastics Facility-Oklahoma, April-May 2021.*
124. Du L, He Y, Zhou Y, et al. The spike protein of SARS-CoV - A target for vaccine and therapeutic development. *Nat. Rev. Microbiol.* 2009;7(3):226–236.
125. EL-Shahat RA, EL-Demerdash RS, El Sherbini ES, et al. HCl-induced acute lung injury: a study of the curative role of mesenchymal stem/stromal cells and cobalt protoporphyrin. *J Genet Eng Biotechnol* 2021; 19.
126. Elbe S, Buckland-Merrett G. Data, disease and diplomacy: GISAID’s innovative contribution to global health. *Glob Challenges* 2017; 1: 33–46.
127. EMA. EMA recommends first COVID-19 vaccine for authorisation in the EU. 2020 Epub.
128. European Medicines Agency. EMA recommends COVID-19 Vaccine Janssen for authorisation in the EU | European Medicines Agency. 2021 Epub.
129. Eythorsson E, Helgason D, Ingvarsson RF, et al. Clinical spectrum of coronavirus disease 2019 in Iceland: Population based cohort study. 2020 Epub.
130. FDA-KAIRA. Fact Sheet for Healthcare Providers Administering Vaccine. 2020 Epub.
131. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. In: *Coronaviruses: Methods and Protocols*. 2015: 1–23.
132. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, et al. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol* 2020; 215: 108448.
133. Fisher KA, Tenforde MW, Feldstein LR, et al. Community and Close Contact Exposures Associated with COVID-19 Among Symptomatic Adults ≥18 Years in 11 Outpatient Health Care Facilities — United States, July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 1258–1264.
134. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2020; 396: 467–478.
135. Fontana LM, Villamagna AH. Understanding viral shedding of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2): Review of current literature. *Infect. Control Hosp.*

- Epidemiol.2021;42(6):659–668.
136. Fung HF, Martinez L, Alarid-Escudero F, et al. The household secondary attack rate of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (sars-cov-2): A rapid review. *Clin. Infect. Dis.*2021;73:S138–S145.
 137. Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, et al. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg. Microbes Infect.*2020;9(1):558–570.
 138. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* 2020; 183: 71–77.
 139. Gao Q, Bao L, Mao H, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science* (80-) 2020; 369: 77–81.
 140. Ghinai I, Woods S, Ritger KA, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Community Transmission of SARS-CoV-2 at Two Family Gatherings-Chicago, Illinois, February-March 2020. *US Dep Heal Hum Serv* 2020; 69: 446–450.
 141. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Department of Error: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China (*The Lancet* (2020) 395(10223) (497–506), (S0140673620301835), (10.1016/S0140-6736(20)30183-5)). *Lancet*2020;395(10223):496.
 142. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.*2020;5(4):536–544.
 143. Government of Canada. Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine: What you should know - Canada.ca. . COVID-19 Vaccines: Authorized vaccines. Available at: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-industry/drugs-vaccines-treatments/vaccines/pfizer-biontech.html> Accessed September 16, 2021.
 144. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020; 382: 2372–2374.
 145. Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. A decade after SARS: Strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.*2013;11(12):836–848.
 146. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast during an Emergency Response. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*2020;323(16):1545–1546.
 147. Grey, I., Arora, T., Thomas, J., Saneh, A., Tohme, P., & Abi-habib R. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information. *Psychiatry Res.*2020;14(4)(January):293.
 148. Grey, I., Arora, T., Thomas, J., Saneh, A., Tohme, P., & Abi-habib R. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information. *Psychiatry Res.*2020;14(4)(January):293.
 149. Grey, I., Arora, T., Thomas, J., Saneh, A., Tohme, P., & Abi-habib R. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information. *Psychiatry Res.*2020;(January):293.
 150. Grifoni A, Sidney J, Zhang Y, et al. A Sequence Homology and Bioinformatic

- Approach Can Predict Candidate Targets for Immune Responses to SARS-CoV-2. *Cell Host Microbe* 2020; 27: 671-680.e2.
151. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell* 2020; 181: 1489-1501.e15.
 152. Grijalva CG, Rolfes MA, Zhu Y, et al. *Morbidity and Mortality Weekly Report Transmission of SARS-COV-2 Infections in Households-Tennessee and Wisconsin, April-September 2020.*
 153. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708–1720.
 154. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. *N Engl J Med* 2020; 382: 2302–2315.
 155. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak- A n update on the status. *Mil. Med. Res.*2020;7(1):11.
 156. Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, et al. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020; 26: 1586–1591.
 157. Gupta V, Bhoyar RC, Jain A, et al. Asymptomatic Reinfection in 2 Healthcare Workers from India with Genetically Distinct Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Clin. Infect. Dis.*2021;73(9):E2823–E2825.
 158. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet* 2021; 397: 1819–1829.
 159. Haberland A, Neubert K, Kruse I, et al. Consequences of long-term selenium-deficient diet on the prostacyclin and thromboxane release from rat aorta. *Biol Trace Elem Res* 2001; 81: 71–78.
 160. Hackler J, Heller RA, Sun Q, et al. Relation of serum copper status to survival in covid-19. *Nutrients* 2021; 13.
 161. Van Hall T, André P, Horowitz A, et al. Monalizumab: Inhibiting the novel immune checkpoint NKG2A. *J. Immunother. Cancer*2019;7(1).
 162. Hall VJ, Foulkes S, Charlett A, et al. SARS-CoV-2 infection rates of antibody-positive compared with antibody-negative health-care workers in England: a large, multicentre, prospective cohort study (SIREN). *Lancet* 2021; 397: 1459–1469.
 163. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203: 631–637.
 164. Hamner L, Dubbel P, Capron I, et al. High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice — Skagit County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 606–610.
 165. Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, et al. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. *Lancet* 2021; 397: 1204–1212.
 166. Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, et al. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. *PLoS Med* 2020; 17.
 167. Harthill M. Review: Micronutrient selenium deficiency influences evolution of some viral infectious diseases. *Biol Trace Elem Res* 2011; 143: 1325–1336.
 168. Harvey RA, Rassen JA, Kabelac CA, et al. Association of SARS-CoV-2 Seropositive

- Antibody Test with Risk of Future Infection. *JAMA Intern Med* 2021; 181: 672–679.
169. Havers FP, Reed C, Lim T, et al. Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 1776–1786.
170. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020; 26: 672–675.
171. Heller RA, Sun Q, Hackler J, et al. Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker. *Redox Biol* 2021; 38: 101764.
172. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1089–1098.
173. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271–280.e8.
174. Hogan CA, Stevens BA, Sahoo MK, et al. High Frequency of SARS-CoV-2 RNAemia and Association With Severe Disease. *Clin Infect Dis* 2021; 72: e291–e295.
175. Hopkins J. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Johns Hopkins Coronavirus Resour. Cent.2020;1.
176. Horwitz LI, Jones SA, Cerfolio RJ, et al. Trends in COVID-19 Risk-Adjusted Mortality Rates. *J Hosp Med* 2021; 16: 90–92.
177. Hu M, Lin H, Wang J, et al. Risk of Coronavirus Disease 2019 Transmission in Train Passengers: An Epidemiological and Modeling Study. *Clin Infect Dis* 2021; 72: 604–610.
178. Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci* 2020; 63: 706–711.
179. Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci* 2020; 63: 706–711.
180. Huang JM, Jan SS, Wei X, et al. Evidence of the Recombinant Origin and Ongoing Mutations in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). 2020 Epub.
181. Huang M, Li M, Xiao F, et al. Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Natl Sci Rev* 2020; 7: 1428–1436.
182. Huang WH, Teng LC, Yeh TK, et al. 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) in Taiwan: Reports of two cases from Wuhan, China. *J Microbiol Immunol Infect* 2020; 53: 481–484.
183. Huang Y, Tan C, Wu J, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir. Res.*2020;21(1):163.
184. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants Redox Signal.*2012;16(7):705–743.
185. Husada FRK. No TitleEΛENH. *Aγaη* 2019; 8: 55.
186. Im JH, Je YS, Baek J, et al. Nutritional status of patients with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020; 100: 390–393.
187. Ioannidis JPA. Reconciling estimates of global spread and infection fatality rates of COVID-19: An overview of systematic evaluations. *Eur. J. Clin. Invest.*2021;51(5):13554.
188. Iotti S, Wolf F, Mazur A, et al. The COVID-19 pandemic: Is there a role for

- magnesium? hypotheses and perspectives. *Magnes Res* 2020; 33: 21–27.
189. Islam N, Ebrahimzadeh S, Salameh JP, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 2021.
 190. Islam N, Shkolnikov VM, Acosta RJ, et al. Excess deaths associated with covid-19 pandemic in 2020: age and sex disaggregated time series analysis in 29 high income countries. 2021 Epub.
 191. Jalava K. First respiratory transmitted food borne outbreak? *Int J Hyg Environ Health* 2020; 226: 113490.
 192. Jara A, Undurraga EA, González C, et al. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *N Engl J Med* 2021; 385: 875–884.
 193. Jiang S, Du L, Shi Z. An emerging coronavirus causing pneumonia outbreak in Wuhan, China: calling for developing therapeutic and prophylactic strategies. *Emerg. Microbes Infect.* 2020;9(1):275–277.
 194. Jin X, Lian JS, Hu JH, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut* 2020; 69: 1002–1009.
 195. Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, et al. SARS-CoV-2 Transmission from People without COVID-19 Symptoms. *JAMA Netw Open* 2021; 4: 1–8.
 196. Jones TC, Biele G, Mühlemann B, et al. Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course. *Science* (80-) 2021; 373.
 197. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med* 2020; 8: e46–e47.
 198. Jothimani D, Kailasam E, Danielraj S, et al. COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information website . Elsevier hereby grants permissio. *Int J Infect Dis* 2020; 100: 343–349.
 199. Kabarriti R, Brodin NP, Maron MI, et al. Association of Race and Ethnicity with Comorbidities and Survival among Patients with COVID-19 at an Urban Medical Center in New York. *JAMA Netw Open* 2020; 3: 1–11.
 200. Kampf G, Todt D, Pfaender S, et al. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect* 2020; 104: 246–251.
 201. Kang M, Wei J, Yuan J, et al. Probable evidence of fecal aerosol transmission of SARS-CoV-2 in a high-rise building. *Ann Intern Med* 2020; 173: 974–980.
 202. Kariisa M, Scholl L, Wilson N, et al. Drug Overdose Deaths Involving Cocaine and Psychostimulants with Abuse Potential — United States, 2003–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; 68: 388–395.
 203. Kasper MR, Geibe JR, Sears CL, et al. An Outbreak of Covid-19 on an Aircraft Carrier. *N Engl J Med* 2020; 383: 2417–2426.
 204. KCDC. Coronavirus Disease-19(COVID-19), Republic of Korea. . KCDC. Available at: <http://ncov.mohw.go.kr/en/> Accessed June 9, 2021.
 205. Kerbl R, Zepp F. Coronavirus disease 2019. *Monatsschr Kinderheilkd* 2021; 169: 308–311.
 206. Khatiwada S, Subedi A. A Mechanistic Link Between Selenium and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2021 Epub.
 207. Khatiwada S, Subedi A. A Mechanistic Link Between Selenium and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Curr. Nutr. Rep.* 2021;10(2):125–136.
 208. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2021; 27: 1205–1211.

209. Kim JM, Chung YS, Jo HJ, et al. Identification of coronavirus isolated from a patient in Korea with covid-19. *Osong Public Heal Res Perspect* 2020; 11: 3–7.
210. Kim MH, Kim HJ, Chang J. Superior immune responses induced by intranasal immunization with recombinant adenovirus-based vaccine expressing fulllength Spike protein of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *PLoS One* 2019; 14.
211. Kim TW, Lee JH, Hung C-F, et al. Generation and Characterization of DNA Vaccines Targeting the Nucleocapsid Protein of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *J Virol* 2004; 78: 4638–4645.
212. Kimball A, Hatfield KM, Arons M, et al. *Morbidity and Mortality Weekly Report Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility-King County, Washington, March 2020*. 2019.
213. Kirchdoerfer RN, Ward AB. Structure of the SARS-CoV nsp12 polymerase bound to nsp7 and nsp8 co-factors. *Nat Commun* 2019; 10.
214. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 145–147.
215. Klompas M, Baker MA, Rhee C. Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2020;324(5):441–442.
216. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses* 2020; 63: 528–534.
217. Kolivras A, Dehavay F, Delplace D, et al. Coronavirus (COVID-19) infection–induced chilblains: A case report with histopathologic findings. *JAAD Case Reports* 2020; 6: 489–492.
218. Kompaniyets L, Goodman AB, Belay B, et al. Body Mass Index and Risk for COVID-19–Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, Invasive Mechanical Ventilation, and Death — United States, March–December 2020. *MMWR Surveill Summ* 2021; 70: 355–361.
219. Kubin CJ, McConville TH, Dietz D, et al. Characterization of Bacterial and Fungal Infections in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 and Factors Associated With Health Care–Associated Infections. *Open Forum Infect Dis* 2021; 8.
220. Kujawski SA, Wong KK, Collins JP, et al. Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Nat Med* 2020; 26: 861–868.
221. Kumar A, Kubota Y, Chernov M, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information. 2020.
222. Kutter JS, Spronken MI, Fraaij PL, et al. Transmission routes of respiratory viruses among humans. *Curr. Opin. Virol.* 2018;28:142–151.
223. Lan J, Ge J, Yu J, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* 2020; 581: 215–220.
224. Lau H, Khosrawipour T, Kocbach P, et al. Estimating mortality from COVID-19: a Scientific brief. *Pulmonology* 2020; 5–8.
225. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med* 2020; 172: 577–582.
226. Laxminarayan R, Wahl B, Dudala SR, et al. Epidemiology and transmission dynamics of COVID-19 in two Indian states. *Science (80-)* 2020; 370: 691–697.
227. Layden JE, Ghinai I, Pray I, et al. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in

- Illinois and Wisconsin — Final Report. *N Engl J Med* 2020; 382: 903–916.
228. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 2020; 277: 2251–2261.
 229. Lednicky JA, Lauzard M, Fan ZH, et al. Viable SARS-CoV-2 in the air of a hospital room with COVID-19 patients. 2020 Epub.
 230. Lee JS, Kim SY, Kim TS, et al. Evidence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Reinfection after Recovery from Mild Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis* 2021; 73: E3002–E3008.
 231. Lee S, Kim T, Lee E, et al. Clinical Course and Molecular Viral Shedding among Asymptomatic and Symptomatic Patients with SARS-CoV-2 Infection in a Community Treatment Center in the Republic of Korea. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 1447–1452.
 232. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1105–1108.
 233. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 1233–1244.
 234. Letizia AG, Ge Y, Vangeti S, et al. SARS-CoV-2 seropositivity and subsequent infection risk in healthy young adults: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 712–720.
 235. Letizia AG, Ramos I, Obla A, et al. SARS-CoV-2 Transmission among Marine Recruits during Quarantine. *N Engl J Med* 2020; 383: 2407–2416.
 236. Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, et al. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *Eur. J. Epidemiol.* 2020; 35(12):1123–1138.
 237. Lewnard JA, Liu VX, Jackson ML, et al. Incidence, clinical outcomes, and transmission dynamics of severe coronavirus disease 2019 in California and Washington: Prospective cohort study. *BMJ* 2020; 369.
 238. Li D, Jin M, Bao P, et al. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw open* 2020; 3: e208292.
 239. Li E, Yan F, Huang P, et al. Characterization of the Immune Response of MERS-CoV Vaccine Candidates Derived from Two Different Vectors in Mice. *Viruses* 2020; 12: 125.
 240. Li F, Li YY, Liu MJ, et al. Household transmission of SARS-CoV-2 and risk factors for susceptibility and infectivity in Wuhan: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis* 2021; 21: 617–628.
 241. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382: 1199–1207.
 242. Li W, Wang D, Guo J, et al. COVID-19 in persons with chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 2020; 34: 1799–1804.
 243. Li X, Geng M, Peng Y, et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal* 2020; 10: 102–108.
 244. Liao D, Zhou F, Luo L, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* 2020; 7: e671–e678.
 245. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, et al. Association of Cardiac Infection with SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 1281–1285.
 246. Liotta EM, Batra A, Clark JR, et al. Frequent neurologic manifestations and

- encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2020; 7: 2221–2230.
247. Liu C, Zhou Q, Li Y, et al. Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases. *ACS Cent Sci* 2020; 6: 315–331.
 248. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133: 1025–1031.
 249. Liu W Da, Chang SY, Wang JT, et al. Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19. *J Infect* 2020; 81: 318–356.
 250. Liu W, Zhang S, Nekhai S, et al. Depriving Iron Supply to the Virus Represents a Promising Adjuvant Therapeutic Against Viral Survival. *Curr. Clin. Microbiol. Reports* 2020; 7(2):13–19.
 251. Liu X, Shaw RH, Stuart AS V, et al. Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): a single-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2021; 398: 856–869.
 252. Liu Y, Ning Z, Chen Y, et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature* 2020; 582: 557–560.
 253. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 656–657.
 254. Lu C wei, Liu X fen, Jia Z fang. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet* 2020; 395: e39.
 255. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395: 565–574.
 256. Luan J, Lu Y, Jin X, et al. Spike protein recognition of mammalian ACE2 predicts the host range and an optimized ACE2 for SARS-CoV-2 infection. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 526: 165–169.
 257. Ludvigsson JF, Engerström L, Nordenhäll C, et al. Open Schools, Covid-19, and Child and Teacher Morbidity in Sweden. *N Engl J Med* 2021; 384: 669–671.
 258. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, et al. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N Engl J Med* 2021; 384: 533–540.
 259. Luo H, Chen Q, Chen J, et al. The nucleocapsid protein of SARS coronavirus has a high binding affinity to the human cellular heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1. *FEBS Lett* 2005; 579: 2623–2628.
 260. Lv Y, Chen L, Liang X, et al. Association between iron status and the risk of adverse outcomes in COVID-19. *Clin Nutr* 2021; 40: 3462–3469.
 261. Lynch KL, Whitman JD, Lacanienta NP, et al. Magnitude and Kinetics of Anti-Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antibody Responses and Their Relationship to Disease Severity. *Clin Infect Dis* 2021; 72: 301–308.
 262. Ma J, Zhou Y, Wang D, et al. Associations between essential metals exposure and metabolic syndrome (MetS): Exploring the mediating role of systemic inflammation in a general Chinese population. *Environ Int* 2020; 140: 105802.
 263. Ma N, Li P, Wang X, et al. Ocular Manifestations and Clinical Characteristics of Children with Laboratory-Confirmed COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Ophthalmol* 2020; 138: 1079–1086.
 264. Ma Y, Wu L, Shaw N, et al. Structural basis and functional analysis of the SARS coronavirus nsp14-nsp10 complex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112: 9436–9441.
 265. Maares M, Haase H. Zinc and immunity: An essential interrelation. 2016 Epub.
 266. Mack CD, Difiori J, Tai CG, et al. SARS-CoV-2 Transmission Risk among National

- Basketball Association Players, Staff, and Vendors Exposed to Individuals with Positive Test Results after COVID-19 Recovery during the 2020 Regular and Postseason. *JAMA Intern Med* 2021; 181: 960–966.
267. Van Der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, et al. Presence of Genetic Variants among Young Men with Severe COVID-19. *JAMA - J Am Med Assoc* 2020; 324: 663–673.
 268. Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM, et al. Household Transmission of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw open* 2020; 3: e2031756.
 269. Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M, et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS One* 2020; 15.
 270. Magleby R, Westblade LF, Trzebucki A, et al. Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load on Risk of Intubation and Mortality Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. 2020 Epub.
 271. Mahale P, Rothfuss C, Bly S, et al. Multiple COVID-19 Outbreaks Linked to a Wedding Reception in Rural Maine — August 7–September 14, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 1686–1690.
 272. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, et al. A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 700.
 273. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77: 683–690.
 274. Marks M, Millat-Martinez P, Ouchi D, et al. Transmission of COVID-19 in 282 clusters in Catalonia, Spain: a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2021; 21: 629–636.
 275. Martinelli AW, Ingle T, Newman J, et al. COVID-19 and pneumothorax: A multicentre retrospective case series. *Eur Respir J* 2020; 56.
 276. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur. Respir. J.* 2020;55(4).
 277. de Masson A, Bouaziz JD, Sulimovic L, et al. Chilblains is a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: A retrospective nationwide study from France. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 667–670.
 278. Mateus J, Grifoni A, Tarke A, et al. Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. *Science (80-)* 2020; 370: 89–94.
 279. Matsuyama S, Nao N, Shirato K, et al. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2- expressing cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117: 7001–7003.
 280. Mayor-Ibarguren A, Busca-Arenzana C, Robles-Marhuenda Á. A Hypothesis for the Possible Role of Zinc in the Immunological Pathways Related to COVID-19 Infection. 2020 Epub.
 281. McAloose D, Laverack M, Wang L, et al. From people to panthera: Natural sars-cov-2 infection in tigers and lions at the bronx zoo. *MBio* 2020; 11: 1–13.
 282. McIntosh K. COVID-19: Clinical features - UpToDate. . UpToDate. Available at: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features?search=covid19&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 Accessed June 6, 2021.
 283. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, and prevention - UpToDate. 2021 Epub.
 284. McIntosh K. COVID-19: Clinical features - UpToDate. . UpToDate. Available at: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features?search=covid19&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 Accessed June 16, 2021.
 285. McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term

- Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med* 2020; 382: 2005–2011.
286. Medicine I. Annals of Internal Medicine Loss of Smell and Taste in 2013 European Patients With Mild Inclusion criteria : 2020; 2019: 1–4.
 287. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395: 1033–1034.
 288. Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, et al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature* 2020; 586: 583–588.
 289. Mercante G, Ferreli F, de Virgilio A, et al. Prevalence of taste and smell dysfunction in coronavirus disease 2019. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg* 2020; 146: 723–728.
 290. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients with Influenza. *JAMA Neurol* 2020; 77: 1366–1372.
 291. Meyerowitz-Katz G, Merone L. A systematic review and meta-analysis of published research data on COVID-19 infection fatality rates. 2020 Epub.
 292. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, et al. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med* 2021; 174: 69–79.
 293. Miller SB. Prostaglandins in Health and Disease: An Overview. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36: 37–49.
 294. Minton K. *NATuRe Reviews | IMMunology* DAMP-driven metabolic adaptation. .
 295. Miró Ò, Llorens P, Jiménez S, et al. Frequency, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes of Spontaneous Pneumothorax in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Case-Control, Emergency Medicine-Based Multicenter Study. *Chest* 2021; 159: 1241–1255.
 296. Miyake A. Online Supplement Final. 2010 Epub.
 297. Michael L. Bishop. *Klinik Biyokimya*. In: Akbıyık Filiz, ed. *Klinik Biyokimya*. 2016: 355–402.
 298. Mo X, Jian W, Su Z, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur. Respir. J.* 2020; 55(6).
 299. Moghaddam A, Heller RA, Sun Q, et al. Selenium deficiency is associated with mortality risk from COVID-19. *Nutrients* 2020; 12: 1–13.
 300. Moll M, Zon RL, Sylvester KW, et al. VTE in ICU Patients With COVID-19. *Chest* 2020; 158: 2130–2135.
 301. Moore SC, Penrice-randal R, Alruwaili M, et al. 1,4,12. 2020 Epub.
 302. Morawska L, Milton DK. It Is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71(9):2311–2313.
 303. Morawska L, Milton DK. It Is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71(9):2311–2313.
 304. Mrityunjaya M, Pavithra V, Neelam R, et al. Immune-Boosting, Antioxidant and Anti-inflammatory Food Supplements Targeting Pathogenesis of COVID-19. *Front. Immunol.* 2020; 11(October):1–12.
 305. Mulder M, Van Der Vegt DSJM, Oude Munnink BB, et al. Reinfection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in an Immunocompromised Patient: A Case Report. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 73(9):E2841–E2842.
 306. Munnink BBO, Sikkema RS, Nieuwenhuijse DF, et al. Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans. *Science (80-)* 2021; 371: 172–177.
 307. Munõz-Price LS, Nattinger AB, Rivera F, et al. Racial Disparities in Incidence and Outcomes among Patients with COVID-19. *JAMA Netw Open* 2020; 3: 1–12.
 308. Munshi R, Hussein MH, Toraih EA, et al. Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2021; 93(2):733–740.

309. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD) D of VD. Do I need to Take Extra Precautions Against COVID-19 _ CDC. . CDC. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/index.html> Accessed June 17, 2021.
310. Newman A, Smith D, Ghai RR, et al. First Reported Cases of SARS-CoV-2 Infection in Companion Animals — New York, March–April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 710–713.
311. Ng KW, Faulkner N, Cornish GH, et al. Preexisting and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans. *Science* (80-) 2020; 370: 1339–1343.
312. Nieto-Torres JL, DeDiego ML, Verdía-Báguena C, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Envelope Protein Ion Channel Activity Promotes Virus Fitness and Pathogenesis. *PLoS Pathog* 2014; 10: 1004077.
313. Noyce JO, Michels H, Keevil CW. Inactivation of influenza A virus on copper versus stainless steel surfaces. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73: 2748–2750.
314. Ogando NS, Ferron F, Decroly E, et al. The Curious Case of the Nidovirus Exoribonuclease: Its Role in RNA Synthesis and Replication Fidelity. *Front. Microbiol.* 2019;10.
315. Ogasawara N, Sasaki M, Itoh Y. Rebamipide suppresses TLR?TBK1 signaling the Society for Free Radical Research Japan 1880 50860912-0009 10.3164/j9cb .10-69 JJCBN Kyj bn10-6 Original Article c oto, Japan urnal of Clinical Biochemistry and Nutrition pathway resulting in regulating IRF3/7. *J Clin Biochem Nutr* 2011; 48: 154–160.
316. Ojha V, Mani A, Pandey NN, et al. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. *Eur Radiol* 2020; 30: 6129–6138.
317. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2020;323(18):1775–1776.
318. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a Symptomatic Patient. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2020;323(16):1610–1612.
319. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection : A Narrative Review. *Ann. Intern. Med.* 2020;173(5):362–367.
320. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic. *Ann Intern Med* 2021; 174: 655–662.
321. Otter JA, Donskey C, Yezli S, et al. Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: The possible role of dry surface contamination. *J Hosp Infect* 2016; 92: 235–250.
322. Ou X, Liu Y, Lei X, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun* 2020; 11.
323. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med* 2020; 382: e60.
324. Pal R, Ram S, Zohmangaihi D, et al. High Prevalence of Hypocalcemia in Non-severe COVID-19 Patients: A Retrospective Case-Control Study. *Front Med* 2021; 7: 1–5.
325. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time course of lung changes at chest CT during recovery from Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiology* 2020; 295: 715–721.
326. Parag Goyal JJC. C o r e s p o n d e n c e Clinical Characteristics of Covid-19 in China. 2020 Epub.
327. Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, et al. Full-genome evolutionary analysis of

- the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect Genet Evol* 2020; 79: 104212.
328. Patel A, Agarwal R, Rudramurthy SM, et al. Multicenter epidemiologic study of coronavirus disease-associated mucormycosis, India. *Emerg Infect Dis* 2021; 27: 2349–2359.
 329. Patel O, Chinni V, El-Khoury J, et al. A pilot double-blind safety and feasibility randomized controlled trial of high-dose intravenous zinc in hospitalized COVID-19 patients. *J Med Virol* 2021; 93: 3261–3267.
 330. Patel O, Chinni V, El-Khoury J, et al. A pilot double-blind safety and feasibility randomized controlled trial of high-dose intravenous zinc in hospitalized COVID-19 patients. *J Med Virol* 2021; 93: 3261–3267.
 331. Patients L, Taylor D, Lindsay AC, et al. c o r r e s p o n d e n c e Niacin Compared with Ezetimibe. 2020 Epub.
 332. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*2020;323(8):707–708.
 333. Peng QY, Wang XT, Zhang LN. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic. *Intensive Care Med.*2020;46(5):849–850.
 334. Peng X, Xu X, Li Y, et al. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int. J. Oral Sci.*2020;12(1).
 335. Perera RAPM, Tso E, Tsang OTY, et al. SARS-CoV-2 virus culture and subgenomic RNA for respiratory specimens from patients with mild Coronavirus disease. *Emerg Infect Dis* 2020; 26: 2701–2704.
 336. Perricone C, Bartoloni E, Bursi R, et al. COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: the role of iron depletion therapy. *Immunol. Res.*2020;68(4):213–224.
 337. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: Prospective cohort study. 2020 Epub.
 338. Pham TD, Huang C, Wirz OF, et al. SARS-CoV-2 RNAemia in a healthy blood donor 40 days after respiratory illness resolution. *Ann. Intern. Med.*2020;173(10):853–854.
 339. Phan T. Novel coronavirus: From discovery to clinical diagnostics. *Infect Genet Evol* 2020; 79: 104211.
 340. Phan T. Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol* 2020; 81: 104260.
 341. Plucinski MM, Wallace M, Uehara A, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Americans Aboard the Diamond Princess Cruise Ship. *Clin Infect Dis* 2021; 72: e448–e457.
 342. Poer JS, Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat. Rev. Immunol.*2007;7(10):803–815.
 343. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383: 2603–2615.
 344. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet* 2020; 396: 535–544.
 345. Poulter N. Lower Blood Pressure in South Asia? Trial Evidence. *N Engl J Med* 2020; 382: 758–760.
 346. Pripp AH, Stanišić M. The correlation between pro- and anti-inflammatory cytokines in chronic subdural hematoma patients assessed with factor analysis. *PLoS One* 2014; 9.
 347. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pacific J. Allergy*

- Immunol.2020;38(1):1–9.
348. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 383: 590–592.
 349. Pung R, Chiew CJ, Young BE, et al. Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures. *Lancet* 2020; 395: 1039–1046.
 350. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 5: 1265–1273.
 351. Qian G, Yang N, Yan Ma AH, et al. COVID-19 transmission within a family cluster by presymptomatic carriers in China. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 861–862.
 352. Qin J, You C, Lin Q, et al. Estimation of incubation period distribution of COVID-19 using disease onset forward time: A novel cross-sectional and forward follow-up study. *Sci Adv* 2020; 6: 1202–1216.
 353. Quilliot D, Bonsack O, Jaussaud R, et al. Dysmagnesemia in covid-19 cohort patients: Prevalence and associated factors. *Magnes Res* 2020; 33: 114–122.
 354. Rabenau HF, Cinatl J, Morgenstern B, et al. Stability and inactivation of SARS coronavirus. *Med Microbiol Immunol* 2005; 194: 1–6.
 355. Radiology AC of. ACR recommendations for the use of chest radiography and computed tomography (CT) for suspected covid-19 infection. 2020 Epub.
 356. Rajpal S, Tong MS, Borchers J, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering from COVID-19 Infection. *JAMA Cardiol.*2021;6(1):116–118.
 357. Rakib A, Nain Z, Sami SA, et al. A molecular modelling approach for identifying antiviral selenium-containing heterocyclic compounds that inhibit the main protease of SARS-CoV-2: an in silico investigation. *Brief Bioinform* 2021; 22: 1476–1498.
 358. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
 359. Rao R, Shetty A, Nagesh C. Orbital infarction syndrome secondary to rhino-orbital mucormycosis in a case of COVID-19: Clinico-radiological features. *Indian J. Ophthalmol.*2021;69(6):1627–1630.
 360. Ratnesar-Shumate S, Williams G, Green B, et al. Simulated Sunlight Rapidly Inactivates SARS-CoV-2 on Surfaces. *J Infect Dis* 2020; 222: 214–222.
 361. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals with Coronavirus: A Rapid Review to Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 2459–2468.
 362. Ray JG, Schull MJ, Vermeulen MJ, et al. Association Between ABO and Rh Blood Groups and SARS-CoV-2 Infection or Severe COVID-19 Illness : A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med* 2021; 174: 308–315.
 363. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, et al. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Adv. Nutr.*2019;10(4):696–710.
 364. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133: 1015–1024.
 365. Res M, Ruts C, Hospital CR, et al. Prevalence of. 2018; 517–520.
 366. Restivo DA, Centonze D, Alesina A, et al. Myasthenia Gravis Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med* 2020; 173: 1027–1028.
 367. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA - J Am Med Assoc* 2020; 323: 2052–2059.
 368. Rider P, Carmi Y, Cohen I. Biologics for Targeting Inflammatory Cytokines, Clinical

- Uses, and Limitations. *Int. J. Cell Biol.* 2016;2016.
369. Rijkers G, Murk JL, Wintermans B, et al. Differences in antibody kinetics and functionality between severe and mild severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 infections. *J Infect Dis* 2020; 222: 1265–1269.
 370. Rodda LB, Netland J, Shehata L, et al. Article Functional SARS-CoV-2-Specific Immune Memory Persists after Mild COVID-19 II II Article Functional SARS-CoV-2-Specific Immune Memory Persists after Mild COVID-19. *Cell* 2020; 184: 169–183.e17.
 371. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020; 109: 102433.
 372. Rüggeberg JU, Gold MS, Bayas JM, et al. Anaphylaxis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007; 25: 5675–5684.
 373. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 2187–2201.
 374. Saha A, Sharma AR, Bhattacharya M, et al. Tocilizumab: A Therapeutic Option for the Treatment of Cytokine Storm Syndrome in COVID-19. *Arch Med Res* 2020; 51: 595–597.
 375. Sakurai A, Sasaki T, Kato S, et al. Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020; 383: 885–886.
 376. Santarpia JL, Rivera DN, Herrera VL, et al. Aerosol and surface contamination of SARS-CoV-2 observed in quarantine and isolation care. *Sci Rep* 2020; 10: 12732.
 377. Santi Deliani Rahmawati HS. Type I Interferon Susceptibility Distinguishes SARS-CoV-2 from SARS-CoV. *J Virol* 2020; 94: 54–67.
 378. Sarkar S, Gokhale T, Choudhury S, et al. COVID-19 and orbital mucormycosis. *Indian J. Ophthalmol.* 2021;69(4):1002–1004.
 379. Sattar Y, Connerney M, Rauf H, et al. Three Cases of COVID-19 Disease with Colonic Manifestations. *Am. J. Gastroenterol.* 2020;115(6):948–950.
 380. Sayampanathan AA, Heng CS, Pin PH, et al. Infectivity of asymptomatic versus symptomatic COVID-19. *Lancet* 2021; 397: 93–94.
 381. Schaller T, Hirschi K, Burkhardt K, et al. Postmortem Examination of Patients with COVID-19. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2020;323(24):2518–2520.
 382. Schuit M, Biryukov J, Beck K, et al. Isolates Ce Pt E Us Cr Ip T Ce Pt E D Us Cr. 2021 Epub.
 383. Sen M, Lahane S, Lahane TP, et al. Mucor in a Viral Land: A Tale of Two Pathogens. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69: 244–252.
 384. Seo SH, Pei J, Briles WE, et al. Adoptive transfer of infectious bronchitis virus primed $\alpha\beta$ T cells bearing CD8 antigen protects chicks from acute infection. *Virology* 2000; 269: 183–189.
 385. Sepulveda J, Westblade LF, Whittier S, et al. Bacteremia and blood culture utilization during covid-19 surge in New York City. *J Clin Microbiol* 2020; 58.
 386. Shah A, Frost JN, Aaron L, et al. Systemic hypoferrremia and severity of hypoxemic respiratory failure in COVID-19. *Crit. Care* 2020;24(1):4–7.
 387. Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, 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;143(June 2020):1–9.
 388. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: The biological basis of altered resistance to infection. In: *American Journal of Clinical Nutrition*. 1998.
 389. Shen Y, Li C, Dong H, et al. Community Outbreak Investigation of SARS-CoV-2 Transmission among Bus Riders in Eastern China. *JAMA Intern Med* 2020; 180:

- 1665–1671.
390. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 425–434.
 391. Shi J, Wen Z, Zhong G, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science* (80-) 2020; 368: 1016–1020.
 392. Shi J, Zhang J, Li S, et al. Epitope-based vaccine target screening against highly pathogenic MERS-CoV: An In Silico approach applied to emerging infectious diseases. *PLoS One* 2015; 10: 1–16.
 393. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 802–810.
 394. Shi Y, Wang Y, Shao C, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.*2020;27(5):1451–1454.
 395. Shimabukuro T. Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following Janssen COVID-19 vaccine. 2021 Epub.
 396. Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, et al. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med* 2021; 384: 1899–1909.
 397. Shittu MO, Afolami OI. Improving the efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 may require zinc additives-A better synergy for future COVID-19 clinical trials. *Infez Med* 2020; 28: 192–197.
 398. Shrivastava R, Upreti RK, Seth PK, et al. Effects of chromium on the immune system. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*2002;34(1):1–7.
 399. Shrivastava R, Upreti RK, Seth PK, et al. Effects of chromium on the immune system. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*2002;34(1):1–7.
 400. Simpson S, Kay FU, Abbata S, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Document on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19: Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2020; 2: e200152.
 401. Singh SP, Pritam M, Pandey B, et al. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *J. Med. Virol.*2021;93(1):275–299.
 402. Siracusano G, Pastori C, Lopalco L. Humoral Immune Responses in COVID-19 Patients: A Window on the State of the Art. *Front. Immunol.*2020;11.
 403. Sit THC, Brackman CJ, Ip SM, et al. Infection of dogs with SARS-CoV-2. *Nature* 2020; 586: 776–778.
 404. Skalny A V., Rink L, Ajsuvakova OP, et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for CoviD’19 (Review). *Int. J. Mol. Med.*2020;46(1):17–26.
 405. Soiza RL, Donaldson AIC, Myint PK. Vaccine against arteriosclerosis: an update. *Ther Adv Vaccines* 2018; 9: 259–261.
 406. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, et al. Neuropathological Features of Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 989–992.
 407. Sonnweber T, Boehm A, Sahanic S, et al. Persisting alterations of iron homeostasis in COVID-19 are associated with non-resolving lung pathologies and poor patients’ performance: a prospective observational cohort study. *Respir Res* 2020; 21: 1–9.
 408. Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A, et al. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117.
 409. Steensels D, Pierlet N, Penders J, et al. Comparison of SARS-CoV-2 Antibody Response Following Vaccination With BNT162b2 and mRNA-1273. 2021 Epub.
 410. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case

- Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 759–765.
411. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet* 2020; 396: 313–319.
 412. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020;2020(7).
 413. Sudharsanan N, Didzun O, Bärnighausen T, et al. The Contribution of the Age Distribution of Cases to COVID-19 Case Fatality Across Countries : A Nine-Country Demographic Study. *Ann Intern Med* 2020; 173: 714–720.
 414. Sugawara E, Nikaido H. Properties of AdeABC and AdeIJK efflux systems of *Acinetobacter baumannii* compared with those of the AcrAB-TolC system of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 7250–7257.
 415. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw. open* 2020;3(6):e2012270.
 416. Sun K, Wang W, Gao L, et al. Transmission heterogeneities, kinetics, and controllability of SARS-CoV-2. *Science* (80-) 2021; 371.
 417. Sun P, Lu X, Xu C, et al. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J. Med. Virol.* 2020;92(6):548–551.
 418. Sutton D, Fuchs K, D’Alton M, et al. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *N Engl J Med* 2020; 382: 2163–2164.
 419. Syed F, Yu Q. Cofilin, an intracellular marker for HIV-associated CD4 T-cell motility dysregulation, shed light on the mechanisms of incomplete immune reconstitution in the patients with HIV. *J. Med. Virol.* 2020;92(1):1–3.
 420. Szarpak Ł, Pruc M, Gąsecka A, et al. Should we supplement zinc in COVID-19 patients? Evidence from a meta-analysis. *Polish Arch Intern Med* 2021; 131: 802–807.
 421. Tabata S, Imai K, Kawano S, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in 104 people with SARS-CoV-2 infection on the Diamond Princess cruise ship: a retrospective analysis. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 1043–1050.
 422. Tan W, Lu Y, Zhang J, et al. Viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-19. 2020 Epub.
 423. Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet* 2021; 398: 213–222.
 424. Tao J, Song Z, Yang L, et al. Emergency management for preventing and controlling nosocomial infection of the 2019 novel coronavirus: implications for the dermatology department. *Br. J. Dermatol.* 2020;182(6):1477–1478.
 425. Tarhini H, Recoing A, Bridier-Nahmias A, et al. Long-Term Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infectiousness among Three Immunocompromised Patients: From Prolonged Viral Shedding to SARS-CoV-2 Superinfection. *J Infect Dis* 2021; 223: 1522–1527.
 426. Tartof SY, Qian L, Hong V, et al. Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: Results From an Integrated Health Care Organization. *Ann Intern Med* 2020; 173: 773–781.
 427. Tenforde MW, Billig Rose E, Lindsell CJ, et al. Characteristics of Adult Outpatients and Inpatients with COVID-19 — 11 Academic Medical Centers, United States, March–May 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 841–846.
 428. Tenforde MW, Fisher KA, Patel MM. Identifying COVID-19 Risk through

- Observational Studies to Inform Control Measures. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2021;325(14):1464–1465.
429. Tenforde MW, Olson SM, Self WH, et al. Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Among Hospitalized Adults Aged ≥ 65 Years — United States, January–March 2021. *MMWR Recomm Reports* 2021; 70: 674–679.
 430. Tewatia D. PDF processed with CutePDF evaluation edition www.CutePDF.com. October 2007; 24: 149–154.
 431. The College of Physicians of Philadelphia. Vaccine Development, Testing, and Regulation | History of Vaccines. . . Available at: <https://www.historyofvaccines.org/content/articles/vaccine-development-testing-and-regulation> Accessed September 14, 2021.
 432. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat. Med.* 2020;26(4):453–455.
 433. Thomas S, Patel D, Bittel B, et al. Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction among Ambulatory Patients with SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2021; 4: 1–10.
 434. Tillett RL, Sevinsky JR, Hartley PD, et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. *Lancet Infect Dis* 2021; 21: 52–58.
 435. To KKW, Hung IFN, Chan KH, et al. Serum Antibody Profile of a Patient With Coronavirus Disease 2019 Reinfection. *Clin Infect Dis* 2021; 72: e659–e662.
 436. To KKW, Hung IFN, Ip JD, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Re-infection by a Phylogenetically Distinct Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Strain Confirmed by Whole Genome Sequencing. *Clin Infect Dis* 2021; 73: E2946–E2951.
 437. To KKW, Tsang OTY, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 565–574.
 438. Tong JY, Wong A, Zhu D, et al. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol. - Head Neck Surg. (United States)* 2020;163(1):3–11.
 439. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain–Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 382: 2574–2576.
 440. Trapani V, Rosanoff A, Baniyadi S, et al. The relevance of magnesium homeostasis in COVID-19. *Eur J Nutr* 2021.
 441. Turner JS, Kim W, Kalaidina E, et al. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. *Nature* 2021; 595: 421–425.
 442. UK Government. UK medicines regulator gives approval for first UK COVID-19 vaccine. 2020 Epub.
 443. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang H-HH, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med* 2020; 26: 1636–1643.
 444. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395: 1417–1418.
 445. Vashist SK. In vitro diagnostic assays for COVID-19: Recent advances and emerging trends. *Diagnostics* 2020;10(4).
 446. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 669–677.
 447. Verma AA, Hora T, Jung HY, et al. Characteristics and outcomes of hospital admissions for COVID-19 and influenza in the Toronto area. *Cmaj* 2021; 193: E410–

- E418.
448. Veyer D, Kernéis S, Poulet G, et al. Highly Sensitive Quantification of Plasma Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Sheds Light on its Potential Clinical Value. *Clin Infect Dis* 2021; 73: E2890–E2897.
 449. Vincent JB. New evidence against chromium as an essential trace element. *J Nutr* 2017; 147: 2212–2219.
 450. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021; 397: 99–111.
 451. Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science* (80-) 2020; 370: 1227–1230.
 452. Wallace TC. Combating COVID-19 and Building Immune Resilience: A Potential Role for Magnesium Nutrition? *J Am Coll Nutr* 2020; 0: 685–693.
 453. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 2020; 181: 281-292.e6.
 454. Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol* 2020; 94.
 455. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc* 2020; 323: 1061–1069.
 456. Wang N, Rosen O, Wang L, et al. Structural Definition of a Neutralization-Sensitive Epitope on the MERS-CoV S1-NTD. *Cell Rep* 2019; 28: 3395-3405.e6.
 457. Wang R, He M, Kang Y. Hypophosphatemia at admission is associated with increased mortality in COVID-19 patients. 2021 Epub.
 458. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2020; 323(18):1843–1844.
 459. Wang Y, He Y, Tong J, et al. Characterization of an Asymptomatic Cohort of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infected Individuals Outside of Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 2132–2138.
 460. Wang Y, Liu Y, Liu L, et al. Clinical outcomes in 55 patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 who were asymptomatic at hospital admission in Shenzhen, China. *J Infect Dis* 2020; 221: 1770–1774.
 461. Wang Z, Muecksch F, Schaefer-Babajew D, et al. Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection. *Nature* 2021; 595: 426–431.
 462. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2-Singapore. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 411–415.
 463. WHO. WHO Director-General’s remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. . World Health Organization (WHO). Available at: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> Accessed June 6, 2021.
 464. WHO. *TECHNICAL FOCUS: Laboratory detection*. 2020.
 465. WHO. Global surveillance for human infection with novel-coronavirus(2019-ncov). [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillancefor-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillancefor-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov)). *World Heal Organ* 2020 2020; February: 2019–2020.
 466. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann*

- Intern Med 2020; 173: 268–277.
467. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020; 584: 430–436.
 468. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; 581: 465–469.
 469. Wong HH, Kumar P, Tay FPL, et al. Genome-Wide Screen Reveals Valosin-Containing Protein Requirement for Coronavirus Exit from Endosomes. *J Virol* 2015; 89: 11116–11128.
 470. Wong HYF, Lam HYS, Fong AHT, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology* 2020; 296: E72–E78.
 471. Wong SCY, Kwong RTS, Wu TC, et al. Risk of nosocomial transmission of coronavirus disease 2019: an experience in a general ward setting in Hong Kong. *J Hosp Infect* 2020; 105: 119–127.
 472. World Health Organization. Transmission of SARS-CoV-2: Implications for Infection Prevention Precautions. World Health Organization. medRxiv 2020; 1–21.
 473. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. Who2021; <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-Co>.
 474. World Health Organization, Mission China Joint. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). WHO-China Jt Mission Coronavirus Dis 2019 2020; 2019: 16–24.
 475. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* (80-) 2020; 367: 1260–1263.
 476. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* (80-) 2020; 367: 1260–1263.
 477. Wu A, Peng Y, Huang B, et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe* 2020; 27: 325–328.
 478. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 934–943.
 479. 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 - J. Am. Med. Assoc.* 2020; 323(13): 1239–1242.
 480. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: Systematic review and critical appraisal. 2020 Epub.
 481. X. H, Y. CCC, N. J, et al. Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19) Progression Course in 17 Discharged Patients: Comparison of Clinical and Thin-Section CT Features During Recovery. 2020 Epub.
 482. Xiao AT, Tong YX, Zhang S. Profile of RT-PCR for SARS-CoV-2: A Preliminary Study from 56 COVID-19 Patients. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 2249–2251.
 483. Xie X, Zhong Z, Zhao W, et al. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology* 2020; 296: E41–E45.
 484. Xie Y, Bowe B, Maddukuri G, et al. Comparative evaluation of clinical manifestations and risk of death in patients admitted to hospital with covid-19 and seasonal influenza: cohort study. 2020 Epub.
 485. Xu D, Zhou F, Sun W, et al. Relationship between Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Nucleic Acid and Organ Damage in Coronavirus 2019 Patients: A Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2021; 73: 68–75.

486. Xu D, Zhou F, Sun W, et al. Relationship Between Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Nucleic Acid and Organ Damage in Coronavirus 2019 Patients: A Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2020; 1–8.
487. Xu K, Chen Y, Yuan J, et al. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020; 71: 799–806.
488. Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci. China Life Sci.* 2020; 63(3): 457–460.
489. Xu X, Liu Y, Weiss S, et al. Molecular model of SARS coronavirus polymerase: Implications for biochemical functions and drug design. *Nucleic Acids Res* 2003; 31: 7117–7130.
490. Yamagishi T, Ohnishi M, Matsunaga N, et al. Environmental sampling for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 during a COVID-19 outbreak on the diamond princess cruise ship. *J Infect Dis* 2020; 222: 1098–1102.
491. Yang N, Shen Y, Shi C, et al. In-flight transmission cluster of COVID-19: a retrospective case series. *Infect Dis (Auckl)* 2020; 52: 891–901.
492. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 475–481.
493. Yang Y, Shen C, Li J, et al. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 2019.
494. Yaqinuddin A, Kashir J. Innate immunity in COVID-19 patients mediated by NKG2A receptors, and potential treatment using Monalizumab, Cholorquine, and antiviral agents. *Med Hypotheses* 2020; 140: 109777.
495. Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, et al. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int. J. Biol. Sci.* 2020; 16(10): 1686–1697.
496. You J, Zhang L, Ni-jia-Ti M yi di li, et al. Anormal pulmonary function and residual CT abnormalities in rehabilitating COVID-19 patients after discharge. *J Infect* 2020; 81: e150–e152.
497. Yu F, Yan L, Wang N, et al. Quantitative detection and viral load analysis of SARS-CoV-2 in infected patients. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 793–798.
498. Yu J, Tostanosk LH, Peter L, et al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science* (80-) 2020; 369: 806–811.
499. Yu P, Zhu J, Zhang Z, et al. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating possible person-to-person transmission during the incubation period. *J Infect Dis* 2020; 221: 1757–1761.
500. Yuan J, Chen Z, Gong C, et al. Sewage as a Possible Transmission Vehicle During a Coronavirus Disease 2019 Outbreak in a Densely Populated Community: Guangzhou, China, April 2020. *Clin Infect Dis* 2021; 73: e1487–e1488.
501. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, et al. COVID-19 and Multiorgan Response. *Curr Probl Cardiol* 2020; 45: 100618.
502. Zayet S, Kadiane-Oussou NJ, Lepiller Q, et al. Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster. *Microbes Infect* 2020; 22: 481–488.
503. Zhang F, Abudayyeh OO, Gootenberg JS, et al. A protocol for detection of COVID-19 using CRISPR diagnostics. 2020 Epub.
504. Zhang H, Penninger JM, Li Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target.

- Intensive Care Med 2020; 46: 586–590.
505. Zhang J, Taylor EW, Bennett K, et al. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *Am. J. Clin. Nutr.* 2020;111(6):1297–1299.
 506. Zhang J, Zeng H, Gu J, et al. Progress and prospects on vaccine development against sars-cov-2. *Vaccines* 2020; 8.
 507. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J. Med. Virol.* 2020;92(5):479–490.
 508. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: e38.
 509. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients with Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 2027–2034.
 510. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients with Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 2027–2034.
 511. Zhao K, Huang J, Dai D, et al. Serum iron level as a potential predictor of coronavirus disease 2019 severity and mortality: A retrospective study. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7: 1–8.
 512. Zhao W, Zhong Z, Xie X, et al. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (covid-19) pneumonia: A multicenter study. *Am J Roentgenol* 2020; 214: 1072–1077.
 513. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, et al. Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 756–759.
 514. Zhavoronkov A. Geroprotective and senoremediative strategies to reduce the comorbidity, infection rates, severity, and lethality in gerophilic and gerolavic infections. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 6492–6510.
 515. Zheng J. SARS-coV-2: An emerging coronavirus that causes a global threat. *Int J Biol Sci* 2020; 16: 1678–1685.
 516. Zheng M, Gao Y, Wang G, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell. Mol. Immunol.* 2020;17(5):533–535.
 517. Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: Retrospective cohort study. 2020 Epub.
 518. Zhou F, Yu T, Du R, 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: 1054–1062.
 519. Zhou G, Zhao Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the novel coronavirus sars-cov-2. *Int. J. Biol. Sci.* 2020;16(10):1718–1723.
 520. Zhou J, Otter JA, Price JR, et al. Investigating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Surface and Air Contamination in an Acute Healthcare Setting During the Peak of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic in London. *Clin Infect Dis* 2021; 73: e1870–e1877.
 521. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270–273.
 522. Zhu FC, Li YH, Guan XH, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet* 2020; 395: 1845–1854.
 523. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727–733.
 524. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* 2020; 382: 1177–1179.

525. Zuniga JM, Cortes A. The role of additive manufacturing and antimicrobial polymers in the COVID-19 pandemic. *Expert Rev. Med. Devices* 2020;17(6):477–481.
526. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention - UpToDate. . . Available at: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention?search=covid-19+pathophysiology&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 Accessed August 30, 2021.
527. *Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report-127*.
528. Statistical analysis. *Scand J Clin Lab Invest* 1983; 43: 17.
529. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1522–1534.
530. *Safety Platform for Emergency vACcines Work Package: WP2 Standards and tools V2.0 Date*. 2020.

