



T. C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

COVID PANDEMİSİ DÖNEMİNDE BİR ÜNİVERSİTE TIP
FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNDE GIDA TAKVİYELERİ
KULLANIMI VE YAN ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Zeynep ÇİÇEK

ANKARA, 2023



T. C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

COVID PANDEMİSİ DÖNEMİNDE BİR ÜNİVERSİTE TIP
FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNDE GIDA TAKVİYELERİ
KULLANIMI VE YAN ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Proje No: KA 22/436)

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeynep ÇİÇEK

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ALTUĞ KUT

ANKARA, 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimdeki katkılarından dolayı ve engin bilgisi ve sabrı ile tez sürecimde yanımda olan, anlayışı ve mesleki tecrübeleri ile bana yol gösteren tez danışmanım Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı *Prof. Dr. Altuğ KUT'a*;

İhtisas süresince beraber çalışma fırsatı yakaladığım için kendimi şanslı saydığım hocalarım *Prof. Dr. M. Ergun ÖKSÜZ'e, Dr. Öğr.Üyesi Dr. Cihan FİDAN'a, Dr. Öğr.Üyesi Dr. Fisun SÖZEN'e, Öğr. Gör. Dr. M. Gökhan EMİNSOY'a, Uzm. Dr. Funda Salgür'e*;

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, sevgili çalışma arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemde beni destekleyen, her zaman arkamda olan canım aileme, üniversite arkadaşlarıma tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Zeynep ÇİÇEK

Mayıs,2023

ÖZET

Amaç: COVID pandemisi sırasında, genel gözlemimize göre toplumun her kesimi hastalıktan korunmak için gıda takviyelerine başvurmuştur. Çalışmamızda, öğrencilerinde gıda takviyelerinin alımının COVID-19 pandemisi nedeniyle artmış olduğunu, bu ürünlerin bilinçsiz kullanımının yaygın olduğu ve yan etkilerinin görülebileceğini göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesinde 01.11.2022 – 01.03.2023 tarihleri arasında gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul eden tüm öğrenciler ile yapıldı. Çalışmamıza katılan 319 öğrenciye, literatürde yer alan benzer çalışmaların da yardımı ile tarafımızca oluşturulan 25 soruluk anket formu yüz yüze olarak uygulanmıştır.

Bulgular: Katılımcıların %68'i kadın, %32'si erkek idi. Katılımcıların %58.3'ünde herhangi bir gıda takviyesi kullanımı olduğu saptandı. Bu gıda takviyelerinin, pandemi öncesi veya pandemi sırasında kullanıma başladığı sorgulandığında, multivitamin ve multimineral kullanımının pandemi sırasında kullanılmaya başlanması anlamlı olarak yüksek bulundu. Kadınların erkeklere göre multivitamin ve multimineral ve immunmodülatör kullanımı anlamlı olarak farklı bulundu ($p<0.05$). Katılımcıların aldıkları gıda takviyeleriyle, bu gıda takviyelerinin alımına bağlı olduğunu düşündükleri yan etkileri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$). Katılımcıların %58,9'u hekimlerden gıda takviyesi hakkında bilgi edindiğini belirtti.

Sonuç: Katılımcıların %58,3'ü gıda takviyesi kullanmakla beraber, en çok kullanılan gıda takviyeleri tek besin destekleri ve multivitamin ve multimineraldir. Kadınların gıda takviyesi kullanımı erkeklere göre daha fazladır. Multivitamin ve multimineral ve immunmodülatör kullanımı da kadınlarda daha fazladır. Gıda takviyesi kullananların %16,1'i yaşadıkları semptomları gıda takviyesinin yan etkisi olarak nitelendirmektedir. takviyelerde kullanılan dozların büyük oranlarda değişiklik gösterdiğini bilmekteyiz. Bu sebeple bu gıda takviyelerinin doz bağımlı komplikasyonları ve yan etki profili ayrı bir çalışmada değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: koronavirüs, diyet takviyeleri, yan etkiler, tıp öğrencileri

ABSTRACT

Objective: According to our general observation, during the COVID pandemic, every segment of the society resorted to dietary supplements in order to prevent the disease. In our study, we aimed to demonstrate that the students' intake of dietary supplements escalated due to the COVID-19 pandemic, blind use of these products was common and side effects might be observed.

Materials and Methods: Our study was conducted with students who voluntarily agreed to participate in the study between 01.11.2022 and 01.03.2023 at Başkent University, Faculty of Medicine. A 25-question questionnaire, which we designed with the help of similar studies in the literature, was carried out face-to-face with 319 students.

Results: 68% of the participants were female and 32% were male. It was determined that 58.3% of the participants used a kind of dietary supplement. The onset of the use of dietary supplements were significantly higher during the pandemic than before the pandemic. The use of multivitamins, multimineral and immunomodulators by women compared to men was significantly different ($p < 0,05$). There was no significant relation between the dietary supplements that the participants took and the side effects they thought were related to the intake of these supplements ($p > 0,05$). 58,9% of the participants stated that they obtained information about dietary supplements from physicians.

Conclusion: 58,3% of the participants used dietary supplements and the most commonly used supplements were single nutritional supplements, multivitamins and multimineral. Women were more likely to use dietary supplements than men. Multivitamin, multimineral and immunomodulator use was also higher in women. 16,1% of those who used dietary supplements describe the symptoms they experienced as a side effect of the supplements. We know that the doses used in supplements vary greatly. For this reason, dose-dependent complications and side-effect profile of these nutritional supplements should be evaluated in a separate study.

Keywords: coronavirus, dietary supplements, adverse effects, medical students

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.1. Salgın.....	3
2.1.1. Salgınların Tarihçesi	3
2.1.2. Koronavirüs Etiyoloji	4
2.1.3. Koronavirüs Tarihçesi.....	5
2.1.4. Covid-19 Kaynağı.....	7
2.1.5. Covid-19 Bulaşma Yolu	7
2.1.6. Covid-19 Patogenezi.....	10
2.1.7. Covid-19 Kliniği	12
2.1.8. Covid-19 Laboratuvar Bulguları.....	13
2.1.9. Covid-19 Radyolojik Bulguları	13
2.1.10. Covid-19 Tanı Yöntemleri	15
2.1.11. Covid-19 Tedavi.....	16
2.1.11.1. Covid Tedavisinde Gıda Takviyelerinin Yeri	18
2.1.12. Covid-19 Komplikasyonları.....	18
2.1.13. Varyantlar.....	20
2.1.14. Aşı	21
2.2. Viral Enfeksiyondan Korunma Yolları.....	22
2.2.1. Gıda takviyeleri.....	23
2.2.1.1. A Vitamini.....	24
2.2.1.2. B1 Vitamini (Tiamin).....	25
2.2.1.3. B2 Vitamini (Riboflavin)	26
2.2.1.4. B3 Vitamini (Niasin).....	27
2.2.1.5. B5 Vitamini (Pantotenik Asit).....	27
2.2.1.6. B6 Vitamini (Piridoksin).....	28
2.2.1.7. B7 Vitamini (Biotin)	28
2.2.1.8. B9 Vitamini (Folat)	29

2.2.1.9.	B12 Vitamini (Kobalamin).....	29
2.2.1.10.	C Vitamini	30
2.2.1.11.	D Vitamini.....	31
2.2.1.12.	E Vitamini	32
2.2.1.13.	K Vitamini.....	33
2.2.1.14.	Selenyum.....	33
2.2.1.15.	Çinko	34
2.2.1.16.	Demir.....	35
2.2.1.17.	Koenzim Q10	36
2.2.1.18.	Omega-3 Yağ Asitleri	36
2.2.1.19.	Kalsiyum	37
2.2.1.20.	Magnezyum.....	38
2.2.1.21.	Melatonin	38
2.2.1.22.	İmmunomodulatorler.....	39
2.2.1.23.	Keten Tohumu.....	39
2.2.1.24.	Çörek Otu	40
2.2.1.25.	Zerdeçal.....	41
2.2.1.26.	Zencefil.....	41
2.2.1.27.	Eklem Destekleri (Glukozamin, Kondroitin)	42
2.2.1.28.	Protein , Aminoasit ve Atletik Performans Arttırıcı	43
2.2.1.29.	Lif, Laksatif, Probiyotik	44
2.2.1.30.	Arı Sütü ve Polen	45
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	46
3.1.	Araştırmanın Amacı	46
3.2.	Etik Kurul İzni	46
3.3.	Araştırmanın Örneklemi	46
3.4.	Verilerin Toplanması.....	47
3.5.	Araştırma Tipi	47
3.6.	Araştırmanın Süresi	48
3.7.	Verilerin istatistiksel analizi	49
4.	BULGULAR	50
5.	TARTIŞMA	65
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	72
7.	KAYNAKÇA	73
8.	EKLER.....	97

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: COVID Pandemisi Döneminde Bir Üniversite Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Gıda Takviyeleri Kullanımı Ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi Çalışmasına Katılan Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri (2023).....	51
Tablo 2: COVID Pandemisi Döneminde Bir Üniversite Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Gıda Takviyeleri Kullanımı Ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi Çalışmasına Katılan Katılımcıların COVID-19 Enfeksiyonu Geçirme Oranları Ve Aşı Özellikleri (2023)	52
Tablo 3: COVID Pandemisi Döneminde Bir Üniversite Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Gıda Takviyeleri Kullanımı Ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi Çalışmasına Katılan Katılımcıların Spor, Beslenme, Komorbidite Özellikleri (2023)	54
Tablo 4: COVID Pandemisi Döneminde Bir Üniversite Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Gıda Takviyeleri Kullanımı Ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi Çalışmasına Katılan Katılımcıların Komorbid Hastalık Dağılımları (2023).....	54
Tablo 5: COVID Pandemisi Döneminde Bir Üniversite Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Gıda Takviyeleri Kullanımı Ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi Çalışmasına Katılan Katılımcıların Gıda Takviyesi Kullanım Nedenleri, Kullanım Sıklıkları, Sağlığa Katkısı Hakkında Düşünceleri ve Bilgi Edinme Kaynakları (2023).....	56
Tablo 6: COVID Pandemisi Döneminde Bir Üniversite Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Gıda Takviyeleri Kullanımı Ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi Çalışmasına Katılan Katılımcıların Laboratuvar Testi Yaptırma Gerekliliği Hakkındaki Düşünceleri (2023)	57
Tablo 7: COVID Pandemisi Döneminde Bir Üniversite Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Gıda Takviyeleri Kullanımı Ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi Çalışmasına Katılan Katılımcıların Cinsiyetlerine Göre Gıda Takviyesi Kullanım Oranları (2023).....	57
Tablo 8: COVID Pandemisi Döneminde Bir Üniversite Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Gıda Takviyeleri Kullanımı Ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi Çalışmasına Katılan Katılımcıların Cinsiyetlerine Göre Gıda Takviyeleri Kullanımlarının Karşılaştırılması (2023)	58
Tablo 9: COVID Pandemisi Döneminde Bir Üniversite Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Gıda Takviyeleri Kullanımı Ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi Çalışmasına Katılan Katılımcıların Deneklerden Gıda Takviyesi Kullananlarda Yan Etki Riskinin Karşılaştırılması (2023).....	60
Tablo 10: COVID Pandemisi Döneminde Bir Üniversite Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Gıda Takviyeleri Kullanımı Ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi Çalışmasına Katılan	

Katılımcıların Pandemi Öncesi Ve Pandemi Sırasında Gıda Takviyesi Kullanım Durumlarının Karşılaştırılması (2023)	62
Tablo 11: COVID Pandemisi Döneminde Bir Üniversite Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Gıda Takviyeleri Kullanımı Ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi Çalışmasına Katılan Katılımcıların Aşı Durumları Ve Covid-19 Enfeksiyonu Geçirme Durumları Ile Yan Etki Gelişme Karşılaştırmaları (2023)	63
Tablo 12: COVID Pandemisi Döneminde Bir Üniversite Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Gıda Takviyeleri Kullanımı Ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi Çalışmasına Katılan Katılımcıların Tütün Alkol Kullanımı, Aile Gelir Düzeyi , Covid-19 Enfeksiyonu Geçirme Ile Gıda Takviyesi Kullanımlarının Karşılaştırılması (2023).....	64

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. SARS-CoV Patogenezi*	10
Şekil 2. Covid-19 Enfeksiyonu geçiren iki hastanın akciğer grafileri.....	14
Şekil 3. Covid-19 Enfeksiyonu geçiren bir hastanın Toraks BT görüntüsü.....	14
Şekil 4. Klinik Gelişim Aşamasındaki Aşılar*	21
Şekil 5: COVID Pandemisi Döneminde Bir Üniversite Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Gıda Takviyeleri Kullanımı Ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi Çalışmasına Katılan Katılımcıların Kullandıkları Gıda Takviyeleri (2023).....	55

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ACE2:	Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2
ALA:	Alfa-linolenik asit
ALT:	Alanin Aminotransferaz
AMP:	Adenozin monofosfat
aPTT:	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ARDS:	Akut solunum sıkıntısı sendromu
AST:	Aspartat aminotransferaz
ATP:	Adenozin Trifosfat
BAL:	Bronkoalveloler Lavaj
BNP:	B-tipi natriüretik peptid
BT:	Bilgisayarlı tomografi
CDC:	Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri
CFU:	Koloni Oluşturan Birim
CoQ10:	Koenzim Q10
Covid 19:	Coronavirüs hastalığı-2019
CRP:	C reaktif protein
CYP450:	Sitokrom P450
DHA:	Dokosaheksaenoik asit
DIC:	Disemine intravasküler koagülasyon
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
EPA:	Eikosapentaenoik asit
EUA:	European Union Allowances
FDA:	Gıda ve İlaç Kurumu
GİS:	Gastrointestinal Sistem
kg:	Kilogram
HCOV:	Human coronavirus
ICTV:	Uluslararası Virüs Sınıflandırma Komitesi
IL:	İnterlökin
IM:	İntramüsküler
IU:	Uluslararası Ünite
LDH:	Laktat dehidrojenaz

MERS: Orta Doğu solunum sendromu
mcg: Mikrogram
mg: miligram
ml: mililitre
MIF: Makrofaj Göçü Önleyici Faktör IX
MISC: Multisistem İnflamatuvar Sendrom
NAAT: Nükleik Asit Testleri
NAD: Nikotinamid adenin dinükleotid
NADP: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NF-Kb: Nuclear Factor kappa B
NIH: National Institute of Health
ng: Nanogram
ORF: Açık Okuma Bölgesi
pg: Pikogram
PHEIC: Uluslararası Halk Sağlığı Acil Durumu
PLT: Trombosit
PT: Protrombin Zamanı
PUFA: Poly Unsaturated Fatty Acids
RT-PCR: Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RT-qPCR: Kantitatif Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS-CoV 2: Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirüs 2
SIRS: Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu
SVO: Serebrovasküler Olay
TNF: Tümör Nekroz Faktörü
UV: Ultraviyole

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2, diğer adıyla SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)'nin neden olduğu koronavirüs hastalığı (COVID-19), 2019 yılı aralık ayında Çin'in Wuhan bölgesinden başlayarak tüm dünyayı etkisi altına alan bir pandemiye neden olmuştur. Haziran 2022 itibariyle dünya çapında 600.000.000'dan fazla insanı enfekte ettiği, Türkiye genelinde ise bu sayının 15.000.000'u bulunduğu saptanmıştır (1). Ölüm oranları ise dünya çapında 6.500.000'u bulmuşken, Türkiye genelinde 100.000'i geçmiştir (1). COVID asemptomatik hastalıktan, ağır pnömoniye kadar ilerleyen geniş bir klinik yelpazeye sahiptir. Tedavi protokolleri rehber önerileri ve klinik çalışmalar ile sınırlı olup spesifik bir tedavi yöntemi belirlenememiştir (2, 3).

İnsan hayatında sağlıklı olabilmek için beslenmenin belirli bir önemi vardır. Bu önem, hastalıkların öncesi ve akut durumlar sırasında özel bir ağırlık kazanmaktadır. Tüm hastalıklarda olduğu gibi pandemide de insanlar beslenmelerine dikkat etmeye çalışmıştır (4). Salgının hızla yayılması, dünya çapında birçok endişeyi de beraberinde getirmiş ve tıbbi öneri olmamasına rağmen bağışıklığı artırmak, hastalığın bulaşmasını önlemek veya hastalığın seyrini hafifletmek için doğal ürünler ve bitki özlerinin kullanılması gibi alternatif seçeneklere olan talebi artırmıştır (5, 6).

Pandemi döneminde tedavisi bilinmeyen bir virüsle karşılaşılmasından kaynaklanan, bilimsel kanıta dayalı olmayan bilgi kirliliğinde önemli bir artış olduğu gözlemlenmektedir (7). Genelde insanlar, gıda takviyeleri hakkında, bilginin güvenilirliğini bilmeden, aile, arkadaşlar, televizyon, internet, doktor, eczacı gibi kaynaklardan öğrenip bu takviyeleri kullanıp kullanmayacaklarına karar vermektedir (8). Ayrıca bazı medya kaynaklarına göre bazı hekimler kanıtı olmayan bilgilere dayanarak bu takviyeleri önermektedir (9). Çağımızda bilgi kaynağı fazlalığı ve bilgiye ulaşımın kolaylığı bir avantaj olarak görülebilir. Fakat bu avantajlar, kimi bireylerde kanıta dayalı olmayan, şifalı olduğuna inandığı gıda takviyelerine fazlaca değer vermesine sebep olmuştur (10).

Sonuçta, bilimsel çalışmalarda gösterildiği üzere, pandemi ile birlikte gıda takviyelerine olan ilgi ve bu ürünlerin kullanımı da artmıştır (11, 12). Çalışmalar 2020 yılında pandemiyle C vitamini satışlarında bir önceki yıla göre %85 artış olduğunu göstermiştir (13). Özellikle pandeminin sebep olduğu, stres, kaygı ve uyku bozukluğu

dolayısıyla besin destekleri daha fazla kullanılmaya başlanmıştır (13). Yapılan diğer bir araştırmada ise C vitaminiyle beraber D vitamini, çinko, propolis ve kara mürver gibi diğer gıda takviyelerinin kullanımında da COVID pandemisi sonrası artış olduğu gözlenmiştir (14). Üniversite öğrencilerinde 2022 yılında yapılan bir tez çalışmasında, öğrencilerin COVID-19 pandemisi süresince normal diyetek ek olarak alınan gıda takviyesi kullanımında artış olduğu gözlemlenlenmiştir (15). Gıda takviyeleri kullanımının artışı beraberinde olası yan etki riskini de ortaya çıkarmaktadır. Özellikle A,D,E ve K vitaminlerinin yanısıra demir ve bakır gibi minerallerin yüksek dozda alınması, vücutta depolanarak toksik hale gelmesine hatta ölüme yol açabilmektedir (16). Benzer şekilde diğer besin ve vitamin desteklerinin de bilinçsiz kullanımı sonucunda ishal, bulantı kusma, hiperaktivite, uykusuzluk gibi yan etkiler yapabileceği bilinmektedir (17).

Bu çalışmanın amacı, üniversite öğrencilerinde besin destek ürünlerinin alımının COVID-19 pandemisi nedeniyle artmış olduğunu, bu ürünlerin bilinçsiz kullanımının yaygın olduğu ve yan etkilerinin görülebileceğini göstermektir. Çalışmanın ikincil sonlanım noktaları ise; gıda takviyesine yönelim nedenlerini, gıda takviyesi türlerini saptamak, bilgi kaynaklarını göstermek şeklindedir.

Ho hipotezi: Bir üniversite tıp fakültesi öğrenci örnekleminde, pandemi sürecinde gıda takviyeleri kullanımı belirgin olarak artmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Salgın

Salgın kelimesinin anlamı, belirli bir alanda, belirli bir grup insan arasında, belirli bir süre boyunca beklenenden daha fazla vaka görülmesidir. Bunun haricinde, salgın potansiyeli olan epidemiyolojik olarak bağlantılı iki veya daha fazla vaka ya da yeni görülen veya elimine edilmiş veya eradike edilmiş hastalığa ait tek bir vaka da salgın olarak değerlendirilmektedir. Çiçek, Poliomyelit gibi bazı hastalıklarda tek vaka görülmesi bile salgın olarak kabul edilir (18).

2.1.1. Salgınların Tarihçesi

Bulaşıcı hastalık salgınlarının tarih boyunca toplumlar üzerinde derin ve kalıcı etkileri olmuştur. Savaş, göç ve ticaret gibi olaylarla insanlar arasındaki etkileşimlerin artması mikropların mutasyona uğramasına ve salgın hastalıkların ortaya çıkmasına yol açmaktadır (19). Bu salgınlar, insan uygarlığının ekonomik, politik ve sosyal yönlerini güçlü bir şekilde şekillendirmiştir ve etkileri genellikle yüzyıllarca sürmüştür. Yaşanan salgınlar, modern tıbbın bazı temel ilkelerini tanımlayarak bilimi epidemiyoloji, önleme, bağışıklama ve antimikrobiyal tedaviler ilkeleri geliştirmeye itmiştir. Kara Ölüm (on dördüncü yüzyıldan kalma bir veba salgını), 1918 İspanyol Gribi ve yirmi birinci yüzyıldaki daha yeni salgınlar dahil olmak üzere SARS, Ebola, Zika ve SARS-2 dahil bazı salgın hastalıkların ülkelerde yarattığı sosyal, tıbbi ve psikolojik etkinin kapsamını anlamamız, ileride yaşanabilecek olası salgınlar için hal ve hareket tarzları oluşturmamız açısından önemlidir (20).

Tarih boyunca birçok epidemi, pandemi yaşanmıştır. Britanya Adalarında 664 Vebası (MÖ 668-664), Avrupa'da Justinianus Veba Salgını (MÖ 542-541), Atina'da Antoninus Vebası (429-426), Kıbrıs Vebası (MÖ 266- 250) gibi milattan önceye dayanan salgınlar mevcuttur (19) .

Kara ölüm, 1334'te Çin'de ortaya çıkan, İpek Yolu'nun ardından 1347'de Avrupa'ya gelen küresel bir veba salgınıdır. Bubonic vebanın seyri ve semptomları dramatik ve korkunçtu. İlk dalgasında 25 milyon can aldı. Sürdüğü 50 yılı içinde, 1400 yılına kadar, 150 milyonu öldürmesiyle küresel nüfusu 450 milyondan 300 milyonun altına kadar düşürdü (20).

Yirminci yüzyılın ilk yıllarında İspanyol gribi salgını, ilk küresel salgındı ve bulaşıcı hastalıklar ve hastalığın doğasını inceleyen epidemiyoloji gibi uzmanlık alanları ile modern tıp ortamında ortaya çıkan ilk salgındı. Aylar içinde ölümcül H1N1 influenza virüsü türü dünyanın her köşesine yayıldı. Büyük askeri hareketlerin ve aşırı kalabalıklaşmanın katkısıyla ilk olarak başladığı Avrupa'ya ek olarak, ABD, Asya, Afrika ve Pasifik Adalarını da harap etti. İspanyol gribinin ölüm oranı %10 ile %20 arasında değişiyordu. Küresel nüfusun dörtte birinden fazlası bu salgına yakalandı, ölü sayısının 50 milyondan fazla olduğu tahmin ediliyor (20).

Bu salgınları izleyen diğer salgınlar ise şu şekilde sıralanabilir: Rubella Salgını(1962), Çiçek (smallpox) Salgını, HIV Pandemisi, SARS-COV-1 Epidemisi (2003), İnfluenza(H1N1) Pandemisi (2009), MERS-CoV Epidemisi (2012), Ebola (2014-2016), ZIKA (2015-2016), SARS-COV-2 Pandemisi (2019-2022) (20).

2.1.2. Koronavirüs Etiyoloji

Nidovirales takımı, hayvan RNA virüslerinin monofiletik bir grubudur. Nidovirüsler, 12-41 kb'lik eşi görülmemiş büyük boyut aralığında pozitif, segmentlenmemiş lineer RNA genomlarına sahiptir. Sitoplazmada çoğalırlar ve virüs soyuna bağlı olarak şekil olarak değişebilen zarflı viryonlara paketlenmiş genomlara sahiptirler (21). Nidovirales takımı Arteriviridae, Coronaviridae, Mesnidovirineae, Mononiviridae, Ronidovirineae ve Tobaniviridae olmak üzere altı farklı aileden oluşur (22).

Coronaviridae ailesi, zarflı, tek sarmallı, pozitif RNA'lı ssRNA virüsleridir (23). Tüm CoV'ler, üçü zarla ilişkili protein (S, M ve E) ve bir nükleokapsid (N) protein olmak üzere dört yapısal proteini kodlar. CoV genomundaki yapısal genler S, M, E, N şeklinde sıralanır (24). Çepeçevre dikey olarak yerleşmiş glikoproteinler (S) virüse adını veren, kendine özgü taç (korona) görünümünü verir (25, 26). Zar proteini (M), virionda en bol bulunan proteindir ve membran eğriliğinin desteklenmesinde önemli bir rol oynar. M proteini, üç hidrofobik alan içermesi nedeniyle virüs zarfıyla sıkı bir şekilde ilişkilidir. (24). CoV'ler pleomorfiktir, 80 ila 160 nm uzunluğundadır ve benzersiz bir replikasyon stratejisiyle 27-32 Kilobayt (KB) büyüklüğünde küçük bir genoma sahiptir (27). Coronavirinae alt ailesi genomik yapıları ve filogenetik ilişkilerine göre dört cinse ayırır: Alphacoronavirus; Betacoronavirus; Gammacoronavirus; ve Deltacoronavirus (28).

Yarasalar ve kuşlar, türler arası genetik parçaların değişimi ve türler arası aktarım için zengin bir virüs türü havuzu sağlar (26). Genomik karakterizasyon incelendiğinde, alfaCoV ve betaCoV'lerin gen kaynaklarını yarasalar ve kemirgenlerden, DeltaCoV ve gammaCoV'lerin ise gen kaynaklarını kuş türlerinden aldığı görülmüştür (29). Koronavirüs, birçok hayvan türünde solunum, gastrointestinal, karaciğer ve nörolojik hastalıklara neden olabilir (30, 31). İnsanlarda koronavirüs enfeksiyonları esas olarak solunum yolu tutulumuyla görülen semptomlara neden olmakla beraber gastrointestinal tutulumu da sık görülmektedir (32). Çoğunlukla hafif, kendiliğinden iyileşen hastalıklar yaparken, ender olarak daha ağır, solunum yetmezliği ve renal tutulumla giden ölümcül seyir de gösterir (33). Alfakoronavirüsler ve betakoronavirüsler sadece memelileri enfekte eder. Gamakoronavirüsler ve deltakoronavirüsler kuşları enfekte eder, ancak bazıları memelileri de enfekte edebilir (34). Alfakoronavirüsler ve betakoronavirüsler genellikle insanlarda solunum yolu hastalığına ve hayvanlarda gastroenterite neden olur (35). Son derece patojenik iki virüs, SARS-CoV ve MERS-CoV, insanlarda ağır solunum yetmezliğine neden olur. İnsanları enfekte edebilen koronavirüs tiplerinden HCoV-OC43, HCoV-HKU1, HCoV-229E, HCoV-NL63 genellikle kendi kendini sınırlayan üst solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olmuştur. Ancak SARS-CoV %10 ve MERS-CoV %35 ölüm oranının görüldüğü salgınlara sebep olmuştur (36).

Koronavirüsler ısıya ve ultraviyole ışınlarına karşı hassastır. -80 °C'de birkaç yıl saklanabilir ve 56 °C'de 30 dakika inaktive edilebilirler (37).

2.1.3. Koronavirüs Tarihçesi

İnsan koronavirüsü (HCoV) enfeksiyonları nadir istisnalar dışında tipik olarak hafiftir (38). 1965 yılında Tyrrell ve Bynoe, soğuk algınlığı olan bir çocuğun solunum yolundan elde edilen bir virüsü insan embriyonik trakeal organ kültürlerinden geçirerek izole ettiler (39). Bu kültürlerde üreyen mikroorganizma, gönüllülerde sürekli olarak soğuk algınlığına neden oldu. Ajan, bilinen herhangi bir insan virüsü ile ilgili değildi. Daha sonra, enfekte organ kültürlerinden alınan sıvıların elektron mikroskobu, tavukların enfeksiyöz bronşit virüsüne benzeyen partikülleri ortaya çıkardı (40).

Hamre ve Procknow, soğuk algınlığı olan tıp öğrencilerinden doku kültüründe sitopatik bir ajan buldular. Elektron mikroskobunda Tyrrell ve Bynoe'un bulduğu mikroorganizmayla benzer veya özdeş bir morfolojiye sahip olduğu bulunan bu prototip

virus 229E olarak adlandırıldı (41). Benzer tekniklerle McIntosh, insan solunum yolundan prototipi OC43 olarak adlandırılan birkaç enfeksiyöz bronşit benzeri ajanın izole edildiğini bildirdi (42).

HCoV'ler 60'lı yıllardan beri tanımlanmış olmasına rağmen, klinik önemleri ve salgın olasılıkları SARS ve MERS salgınlarına kadar tanınmamıştı (43, 44). 2003 yılının ilk aylarında Güney Çin'de nedeni bilinmeyen şiddetli akut solunum sendromu salgınları meydana geldi ve ilerleyen aylarda diğer 4 ülkeye yayıldı (45, 46). Bilim insanları, bu sendroma yol açan etkenin, önceden insanda hastalık yaptığı bilinmeyen yeni bir koronavirüs varyantı olduğunu ortaya çıkarmasıyla beraber bu varyant SARS-CoV olarak adlandırıldı (47). Epidemiyoloji verileri, Çin'in Guangdong Eyaletindeki canlı hayvan pazarlarından maskeli palmiye misk kedilerini (*Paguma larvata*) SARS-CoV'a maruz kalma yolu olarak göstermişti (48). SARS, bir yıl içinde 30 ülkeye yayılarak, aralarında sağlık çalışanlarının da bulunduğu 8000'in üzerinde kişide hastalanmasına ve 774 kişinin ölümüne yol açtı (46). SARS, alınan önlemler sayesinde 2003 yazında ortadan kayboldu.

Bir diğer koronavirüs varyantı olan MERS-CoV ise, Haziran 2012'de Suudi Arabistan'ın Cidde kentinde 60 yaşlarında bir erkek hastanın, böbrek yetmezliği ile birlikte ağır bir akut pnömoni ile bir hastaneye kabul edildiğinde ve bir balgam örneğinde sitopatik bir virüs ürettiğinde bulundu (49). Bu vakanın ardından, tümü akut solunum semptomları olan, çoğu şiddetli ve 145'i ölümcül olan toplam 537 enfekte kişiyi tanımlayan diğer vakalar görüldü (31). Suudi Arabistan'da 30 MERS hastasını 116 kontrol ile karşılaştıran bir vaka-kontrol çalışmasında, hastalığın başlangıcından 2 hafta önce tek hörgüçlü dromedaries ile doğrudan temasın MERS-HCoV hastalığı ile ilişkili olduğunu bulundu (43, 50).

Aralık 2019'da ise, Çin'in Hubei Eyaleti'nin Wuhan Şehrinde, canlı hayvan satışının da yapıldığı Huanan Deniz Ürünleri Toptan Satış Pazarı ile epidemiyolojik bağlantısı olduğu ortaya çıkan, etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakaları yaşandı (51).

Yaşanan vakalar ardından, 7 Ocak 2020'de DSÖ tarafından yeni bir koronavirüs resmi olarak yaşanan pnömoni salgınına nedensel ajan olarak ilan edildi. (36). Genom dizilerine bakıldığında, β koronavirüs grubunun bir diğer üyesi gibi SARS-CoV ile yakından ilişkili bir virüsün varlığına dair bulgular görüldü. Önceleri Novel Koronavirus (2019-nCoV), olarak adlandırılan virüse Uluslararası Virus Taksonomisi Komitesi'nde (ICTV) bir

Çalışma grubunun önerisiyle SARS-CoV-2, SARSCoV-2 kaynaklı enfeksiyonlara ise COVID-19 adı verilmiştir. (52, 53)

Dünya Sağlık rgt (WHO), 31 Ocak 2020'de COVID-19'un Uluslararası nemi Haiz Halk Sağlığı Acil Durumu (PHEIC) olduğunu, bunun birçok ülkeye tehdit oluşturabileceği ve acil, koordineli bir uluslararası müdahaleye ihtiyaç duyduğu anlamına geldiğini belirtti. Bu duyurunun ardından, vakaların da artmasıyla 11 Mart 2020'de DSÖ (2020), COVID-19 salgınını “pandemi halk sağlığı tehdidi” olarak belirtti (54). Vaka sayılarının artmasıyla beraber bazı ülkelerde, ülke geneli karantinalar gibi önlemler alınmaya başlandı. Türkiye’de 11 Nisan 2020 tarihi itibariyle 30 büyükşehir ve Zonguldak’ta olmak üzere ilk sokağa çıkma yasağı kararı alındı (55).

2.1.4. Covid-19 Kaynağı

SARS-CoV-2, beta türünden yeni bir koronavirstr; yaklaşık 60-140 nm çapında ve elektron mikroskobu altında ta şeklinde bir görünüme sahiptir ve yuvarlak veya oval yapıda olabilmektedir (36). Yapılan bir protein dizi analizine göre, SARS-CoV-2 ve SARS-CoV arasındaki yedi korunmuş yapısal olmayan proteinin amino asit benzerliği %94,6’ydı. Bu veri, bu iki virüsün aynı türe ait olabileceğini düşündürdü. SARS-CoV-2 genomu ile yarasa SARS benzeri koronavirüs (Bat-CoV (RaTG13)) genomu arasındaki homoloji %96 olarak bulundu (52).

2.1.5. Covid-19 Bulaşma Yolu

Yabani hayvanlar ve yarasalar, doğal rezervuar konakları olarak kabul edilir ve Ebola, Nipah, Koronavirüs ve diğerleri dahil olmak üzere çeşitli virüslerin bulaşmasında bu canlılar çok önemli bir rol oynar (28, 36).

Genel olarak, yarasa habitatları insan faaliyet alanlarından uzaktır ve virüs muhtemelen başka bir hayvan konakçı tarafından insanlara bulaşmıştır. Bat SARS benzeri koronavirüsler, hayvan konaklarında mutasyon veya rekombinasyona uğramadıkça insanları doğrudan enfekte edemez. Örneğin, 2002 ve 2003'teki SARS pandemisi sırasında, çoğu hasta hastalık gelişmeden önce hayvanlara maruz kaldı. İlk ipuçları, insan enfeksiyonunun şüpheli doğal kaynağı olarak misk kedileri olan SARS-CoV'nin zoonotik bir kökenine işaret etti. SARS'a neden olan ajan tanımlandıktan sonra, bir pazar yerinde misk kedilerinde (Paguma larvata) ve hayvan bakıcılarında SARS-CoV ve/veya anti-SARS-CoV antikorları

bulundu. Ancak, daha sonra, çiftlikte yetiştirilen ve doğal olarak yakalanan misk kedileri üzerinde yapılan geniş kapsamlı araştırmalar, pazar misk kedilerinde bulunan SARS-CoV suşlarının onlara diğer hayvanlar tarafından bulaştığını yani yalnızca ara konak olduklarını ortaya çıkardı (28).

COVID-19'da ilk hastalardan alınan örneklerden elde edilen virüs genomunun sekans çalışmalarında, Shi ve meslektaşları, yeni virüsün tüm genom düzeyinde daha önce Yunnan Eyaletinden *Rhinolophus affinis*'te tespit edilen BatCoV RaTG13 koronavirüsüne %96 homolog olduğunu gösterdi (37, 56). Başka bir çalışmada, virüs ve diğer SARS benzeri koronavirüsler arasında sadece %89,1 nükleotid benzerliği bildirilmiştir (57, 58). SARS-CoV-2'nin ara hayvan konakçısı ile ilgili olarak, pangolin kaynaklı koronavirüsler ile SARS-CoV-2 arasındaki sekans özdeşliğinin %99 olduğu bildirilmiştir. Bu iki bilgi SARS CoV-2'nin pangolin ve yarası kaynaklı olabileceğini gösterir (59, 60). Hala süren birçok çalışmayla SARS-CoV-2'nin diğer potansiyel hayvan konaklarını araştırılmaktadır.

SARSCoV-2'nin bulaşması için bir taşıyıcının bulunması gerektiğine dair birçok rapor olmasının yanı sıra, pandemi boyunca ek viral bulaşma biçimleri de gözlemlenmiştir. Hastalığın temel bulaşma yolu damlacık yoluyla ve iki metreden yakın uzaklıkta insandan insana olmaktadır (61, 62). Hava yolu ile bulaş havada asılı kalan 5 mikrondan küçük partiküller için geçerlidir. SARS-CoV-2'nin aerosollerde en az üç saat asılı kaldığı belirtilmiştir (62). Solunum ekshalasyonlarını, yüksek hızlı görüntüleme kullanarak görselleştiren başka bir çalışmada, solunum damlacıklarının bir gaz bulutunda taşınabileceği ve konuşma, öksürme veya hapşırma ile 2 metrenin ötesinde yatay yörüngelere sahip olabileceği ve hatta kaynak noktasından 7-8 metreye kadar bile ilerlediği gösterilmiştir (63). Fakat bu bulaş türü, normal koşullarda belli bir mesafe ve sürede SARS-CoV-2 bulaşı için tartışmalı bulunmuştur.

Asemptomatik hastaların solunum yolu salgılarında da virüs belirlenebildiğinden bulaştırıcı olabilmektedir (62). Bunların dışında, hasta bireylerin öksürme, hapşırma yoluyla neden oldukları damlacıklara diğer kişilerin elleri ile temas etmesi sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi ve temas etmesi ile de etken bulaşmaktadır (52, 62). Ek olarak, yapılan çalışmalara göre SARS-CoV-2 bulaşının, fomitler vasıtasıyla bulaşma

olarak da bilinen, kontamine cansız nesnelerle temasın bir sonucu olarak da meydana gelebileceğini göstermiştir (64).

Viral saçılma süresi hastalığın şiddetine göre değişkenlik göstermektedir. Koronavirüsler genel olarak ortamın nem ve sıcaklığına, dışarı atıldığı organik maddenin miktarı, kontamine ettiği yüzeyin dokusu gibi faktörlere göre değişen bir dayanma süresi olan, dış ortama çok dayanıklı olmayan virüslerdir (62). Yapılan bir çalışmada, dokuz güne kadar metal, cam, plastik yüzeylerde kaldığı gözlemlenmiştir (65). Ancak cansız yüzeylerde birkaç saat içerisinde virüsün aktivitesini kaybettiği kabul edilmektedir (62).

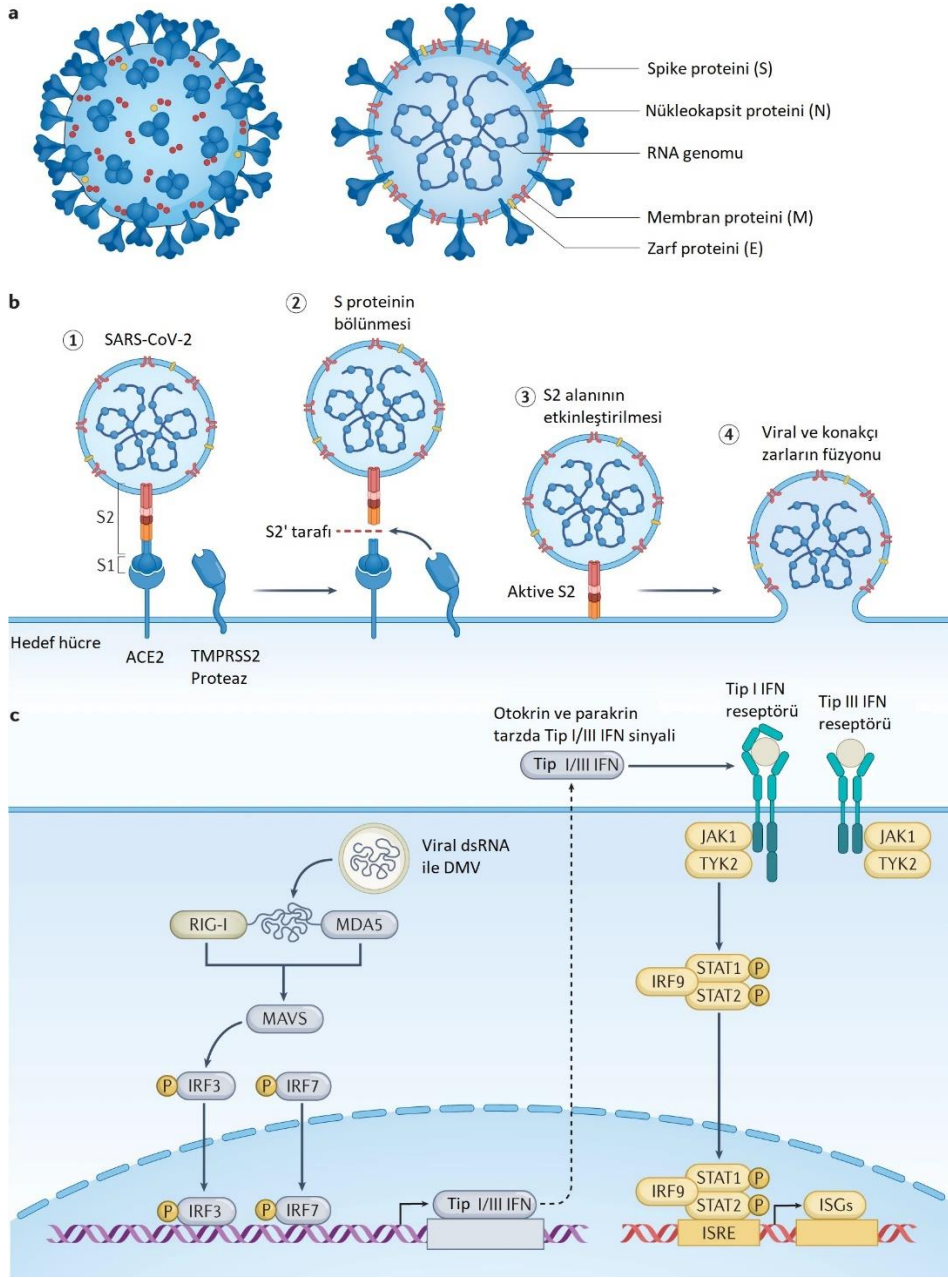
DSÖ'deki uzmanların yaptığı incelemelere göre, Çin'de SARSCoV-2'in çoğunlukla yakın temasla özellikle aile içinden, daha az oranla toplumdaki bulaşmaktadır (62). Yapılan bir araştırma sonucunda, temas izleme geçmişi ve epidemiyolojik, klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik bulguları da dahil olmak üzere SARS-CoV2 için pozitif test edilmiş altı hastadan oluşan bir ailenin, altı aile üyesinden, Wuhan şehrine seyahat etmemiş ve aile üyeleriyle yakın temastan sonra SARS-CoV-2 testi pozitif çıkan bir üye olduğu görüldü. Bu da COVID'in pozitif kişiden kişiye bulaşmasının ilk kanıtları arasındaydı (66).

Dışkı kültüründen de canlı virüs izole edilmiş olmasına rağmen, enfeksiyonun yayılmasında fekal-oral bulaşmanın önemli bir role sahip olabileceğine dair kanıt yoktur (67).

Evcil hayvanların dahil genel olarak hayvanların insanlarda önemli bir enfeksiyon kaynağı olduğuna dair kanıt yoktur. Fakat, COVID-19 ile enfekte insanlardan hayvanlara bulaşan, köpeklerde asemptomatik, kedilerde semptomatik tabloya neden olabilen, çok nadir de olsa bazı enfeksiyonlar bildirilmiştir (62).

2.1.6. Covid-19 Patogenezi

Şekil 1. SARS-CoV Patogenezi*



TMPRSS2: Transmembran proteaz, serin 2, ACE2: Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2, JAK1: Janus kinase 1, TYK2: Tirozin kinaz 2, STAT 1,2: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon 1,2 aktivatörü, IRF3,7,9: İnterferon düzenleyici faktör 3,7,9, IFN: İnterferon, RIG-1: Retinoik asit ile uyarılan ilir gen 1, MDA5: Melanom farklılaşması ile ilişkili protein 5, MAVS: Mitokondriyal antiviral sinyal proteini, ISRE: İnterferona duyarlı yanıt elemanı, ISGs: IFN ile uyarılan genler

* Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis adlı derleme makalesinden Türkçe'ye çevrilerek alınmıştır.

SARS-CoV-2 genomunda 10-12 adet açık okuma bölgesi (open reading frame (ORF)) bulunduğu düşünülmektedir. ORF1ab bölgesi, virüs replikasyonunda yer alan çok fonksiyonlu proteinler olarak bilinen yapısal olmayan proteinleri kodlarlar. Geri kalan ORF'lar ise viral yapısal proteinleri (spike , zarf , membran ve nükleokapsid gibi) ve diğer yardımcı proteinleri kodlamaktadırlar (68). Yapısal proteinler konakçıdan türetilen bir lipid çift tabakası ile birlikte viral genomik RNA'yı hücreye ileten zarflanmış bir virion (veya virüs parçacığı) oluşturur (69). Özellikle, ORF1ab bölgesi, tüm SARS-CoV-2 genomunun yaklaşık %67'sini temsil eder. Spike glikoproteini koronavirüs tropizminin ana belirleyicisidir. Spike proteini S1 ve S2 alt birimi olmak üzere iki alt birimden oluşur . S1 alt biriminin kendi üstüne katlanması sonucu birbirinden bağımsız N-terminal alanı ve C-terminal alanları meydana gelir. N-terminal alanı ve C-terminal alanları virüsün konak hücre yüzeyinde bulunan reseptöre bağlanmasında rol oynarken, S2 alt biriminde bulunan HR1 ve HR2 alanları özellikle virüsün füzyon ve hücreye girişine aracılık etmektedir. S proteini, konak hücrenin, ACE2 reseptörüne bağlanır ve oluşan bu kompleks konak tip II transmembran serin proteaz (TMPRSS-2) enzimi tarafından proteolitik işleme tabii tutulur (68). Bu işlem sonrasında, viral ve konakçı lipid çift katmanlarını kaynaştırmak için S2 alt birim trimerlerini aktive ederek viral ribonükleoprotein kompleksini hücreye bırakır (69). Özellikle tip 2 alveolar epitel hücrelerinde eksprese edilen ACE2, SARS-CoV-2'nin insanlara hücrel giriş reseptörü olarak kabul edilmiştir. SARS-CoV-2'nin yüksek viral yük durumunda da ACE2'den bağımsız olarak hücrelere girebildiği bildirilmiştir (68).

Kanıtlar, ACE2'nin kalp, böbrek, akciğer, karaciğer, testis, bağırsak ve diğer dokularda eksprese edildiğini göstermektedir (70). Bununla beraber vasküler endotelial hücreler ve düz kas hücrelerinde de ACE2 bulunmuştur. (71)

Katepsinlerin spike proteinini parçalayabildiği endozom yoluyla da virus hücre içine girebilir, ancak bu yol primer epitel hücrelerinde verimli bir şekilde kullanılamaz. Diğer yardımcı reseptörlerin (örneğin nöropilin 1) ve proteazların (örneğin katepsin L, TMPRSS11D ve TMPRSS13) SARS-CoV-2 girişine yardımcı olduğu öne sürülmektedir , ancak SARS-CoV-2 patogeneze olan katkıları belirsizliğini korumaktadır (69).

2.1.7. Covid-19 Kliniği

COVID-19'un bulaştırıcılık süresi kesin olarak bilinmemektedir. Semptomatik dönemden 1-2 gün önce başlayıp semptomların kaybolmasıyla sona erdiği düşünülmektedir. Çin'deki olguların epidemiyolojik özellikleri incelendiğinde ortalama inkübasyon süresinin 5-6 gün (2-14 gün) olduğu bazı vakalarda 14 güne kadar uzayabileceği gözlenmiştir (62).

Hastalığın kliniklerine bakıldığında asemptomatik formun yanı sıra, mekanik ventilasyon gerektiren respiratuar yetmezlik, sepsis, septik şok, multiorgan yetmezliğine giden tablolar görülebilmektedir. Hastalığın başlangıç evresinde semptomlar değişiklik gösterebilmektedir. Wuhan'da Covid-19 şüphesi olan hastaların yatırıldığı hastanede yapılan bir çalışmada, hastaların %43,8'inde başvuru sırasında ateşin olduğu, ancak hastanede yatış sırasında %88,7 oranında da ateşin geliştiği gözlemlendi. En sık görülen ikinci semptom öksürük (%67,8) idi. Bulantı veya kusma (%5,0) ve ishal (%3,8) nadirdi (72). Sık semptomlara ek olarak hastalarda baş ağrısı, konjunktival hiperemi, nazal konjesyon, boğaz ağrısı, sekresyon artışı, balgam, halsizlik, hemoptizi, bulantı-kusma, diyare, karın ağrısı, miyalji, döküntü, tat ve koku duyusu bozukluğu da gözlenebilir (73). Birkaç çalışma, tat kaybının ve koku kaybının, pozitif bir SARS-CoV-2 testi ile en güçlü şekilde ilişkili semptomlar olduğunu öne sürmüştür (74, 75). Yapılan diğer bir çalışmada, hastaneye yatırılan 138 hasta arasında organ disfonksiyonu bulgusu olarak %8,7'inde şok, %19,6'ında ARDS, %16,7'sinde aritmi ve %7,2'sinde akut kalp hasarı görüldü (76).

COVID-19 semptomların şiddetine göre; hafif, orta, şiddetli ve kritik olmak üzere dört seviye olarak sınıflandırılmıştır. Hafif hastalar radyografik özellikler olmadan sadece hafif semptomlar gösterirler. Orta dereceli hastalarda ateş, solunum semptomları ve radyografik özellikler görülür. Çin CDC tarafında yapılan 44,672 vakalı bir çalışmada, hastaların %80,9'u hafif/yaygın pnömoni, %13,8'i ağır ve %4,7'si kritik olarak görüldü (77).

Komorbidityleri olan hastalar (kardiyovasküler hastalık, diyabet, kronik solunum yolu hastalığı, hipertansiyon ve kanserler) komorbiditesi olmayanlara göre daha yüksek vaka ölüm oranlarına sahip olması komorbiditelerin COVID-19 olan hastalar için yüksek risk faktörleri olduğunu gösterdi (77).

2.1.8. Covid-19 Laboratuvar Bulguları

Tanıda hastaların %83,2'sinde lenfositopeni, %36,2'sinde trombositopeni ve %33,7'sinde lökopeni rastlanmıştır (78). Artan LDH, ALT, AST ve toplam bilirubin seviyeleri ve azalmış albümin seviyeleri, COVID-19 hastalarında en yaygın anormal laboratuvar bulguları arasındadır (79).

Azalmış trombosit (PLT), lenfosit ve total protein düzeyleri ve artmış D-dimer, nötrofil, C-reaktif protein (CRP), kreatinin, kreatin kinaz düzeyleri ile şiddetli COVID-19 hastalarıyla güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir (80). Hastaların çoğunda yüksek düzeyde CRP görülmekle birlikte, kreatin kinaz ve D-dimer seviyelerinde yükseklik daha az oranda görülmüştür (78). Yüksek D-Dimer düzeylerinin, COVID-19 hastalarında Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromuna (SIRS) sekonder koagülasyon kaskadının aktivasyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir (80). Ferritin, CRP ve prokalsitonin gibi akut faz belirteçlerinin anlamlı oranda yükselmeleri COVID-19'da ölümle ilişkilendirilmiş ve bu biyobelirteçler ile IL-6 ve TNF-alfa gibi artan pro-inflamatuvar sitokinler arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir (80, 81). CRP'nin tanısal değeri prokalsitonininden üstün olsa da , prokalsitoninin hastalığın ilerlemesini öngörmeye potansiyel olarak öncekinden daha büyük bir değere sahip olabileceğini belirtilmiştir (79).

Bazı COVID-19 hastalarının uzun süreli aktive parsiyel tromboplastin süresi (aPTT) ile birlikte protrombin süresini (PT) artırdığı da bildirilmiştir (79). Şiddetli ve kritik hastalarda, IL-6, IL-2, IL-7 ve IL-10 dahil olmak üzere, interlökinlerin plazma konsantrasyonlarının büyük ölçüde arttığı gösterilmiştir (82).

2.1.9. Covid-19 Radyolojik Bulguları

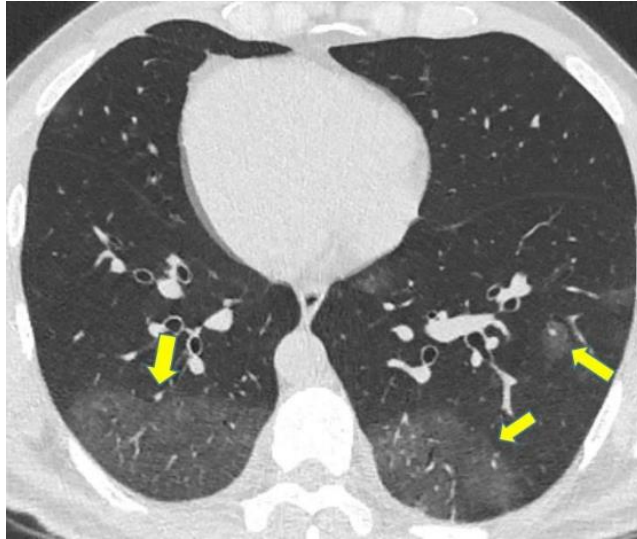
COVID-19 pnömonisi tanısında ve takibinde ultrasonografi, direkt grafi, bilgisayarlı tomografi kullanılabilir. COVID-19 pnömonisinin gösterilmesinde akciğer grafisi ilk tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemidir. Hastalar BT'ye göre daha düşük doza maruz kalmaları nedeniyle özellikle genç ve çocuk yaş grubunda tercih edilmelidir. Hastalık tutulumunun gösterilmesinde akciğer grafisinin duyarlılığı % 30-60 arasında bildirilmektedir (83). Özellikle hastalığın erken döneminde akciğerde oluşan buzlu cam tarzındaki sınırlı tutulum akciğer grafisinde görülemeyebilir. Duyarlılığı düşük olduğu için normal akciğer grafisiyle COVID-19 pnömonisini dışlanamaz (84).



Şekil 2. Covid-19 Enfeksiyonu geçiren iki hastanın akciğer grafileri

(a) Akciğer grafisinde bilateral orta ve alt alanlarda yerleşmiş, nonhomojen opasite artışı izleniyor. (b) Akciğer grafisinde bilateral, orta ve alt alanları tutan, periferik yerleşimli, düzensiz sınırlı nonhomojen opasite artışları mevcut. *

*: Cömert SŞ, Kıral N. COVID-19 Pnömonisinin Radyolojik Bulguları adlı makalesinden direkt olarak alınmıştır. (84)



Şekil 3. Covid-19 Enfeksiyonu geçiren bir hastanın Toraks BT görüntüsü

İki günlük ateş ve kuru öksürük ile başvuran 37 yaşındaki COVID-19 erkek hasta. BT görüntüde her iki akciğer alt loblarda periferik buzlu cam odakları izleniyor (sarı oklar). *

*: Ceylan N, Savaş R. Covid-19'un Radyolojik bulguları. Göğüs Hastalıkları Uzmanlarının Bilmesi Gerekenler başlıklı ek sayısında derlemeden direkt alınmıştır. (83)

Akciğer grafisinde ve tomografisinde buzlu cam görünümü, lokal veya bilateral yamalı infiltratlar, konsolidasyon, intersitisyel anormallikler, hava bronkogramı, kaldırım taşı görünümü, halo görünümü gözlemlenebilir (78). Özellikle bilateral periferik yerleşimli, alt ve orta zondan başlayan posterior yerleşimli düzensiz konsolidasyon ve buzlu cam görünümü COVID-19 için tipiktir. Wuhan'da bir hastanede, başvuru sırasında yapılan 975

BT taramasından %86,2'si anormaldi. Toraks BT'de en sık görülen paternler buzlu cam opasitesi (%56,4) ve bilateral yamalı gölgeleme (%51,8) idi (78). Klinik olarak düzelen hastalarda, radyolojik bulgular uzun süreli devam edebilir (85).

2.1.10. Covid-19 Tanı Yöntemleri

Hastalıkta görülen bulguların hiçbirisiyle, mikrobiyolojik test yapılmadan COVID-19 tanısını kesin olarak koyulamamaktadır. Tanı, nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT'LER) kullanılarak SARS-CoV-2 RNA'nın doğrudan tespiti veya bir antijen testi kullanılarak viral proteinin tespiti yapılarak konulabilir (86). NAAT'leri, COVID-19'u teşhis etmenin birincil yöntemidir (87). Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) deneyleri en yaygın NAAT türüdür (86). RT-qPCR, solunum sekresyonları ve kandaki patojenik virüsleri tespit etmek için en yaygın, etkili ve basit yöntem olarak kullanılmaktadır (87). SARS-CoV-2 antijenini tespit eden testler, çoğu NAAT'tan daha hızlı sonuç alma süresiyle daha erişilebilirdir; burun sürüntüleri alınarak bakılan çeşitli ev antijen testleri, hastaların bir yere başvurmada kendilerini test etmelerine olanak tanır. NAAT'ler tipik olarak antijen testlerinden daha duyarlıdır. Semptomlar veya yakın zamanda maruz kalma için yapılan negatif antijen testleri genellikle ek testlerle onay gerektirir (86).

Bunlara ek olarak trakeal aspirat veya bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerini kullanan tanı testleri de mevcuttur. Bronkoskopi, yalnızca üst solunum yolu örnekleri negatif olduğunda ve diğer tanı araçları klinik yönetimi önemli ölçüde değiştirdiğinde entübe edilen hastalar için düşünülebilir. (88)

Endemik koronavirüsler; orofaringeal veya nazofaringeal sürüntüler, balgam ve bronşiyal sıvı dahil olmak üzere çeşitli üst ve alt solunum yolu kaynaklarından tanımlanmış olsa da ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) özellikle üst solunum yolu nazofaringeal sürüntü almayı önermektedir. Bununla birlikte sadece orofaringeal numunesi alınması öncelikli değildir ancak alındığı takdirde nazofaringeal sürüntüyle birlikte alınıp aynı tüpte toplanması önerilmektedir. (89) Orofaringeal sürüntüler için pozitif PCR oranı çok yüksek değildir: COVID-19 onaylı hastaların sadece %53,3'ünde pozitif oral sürüntü testleri vardır (90). Doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu olan 51 hastadan oluşan bir seride, boğaz sürüntüsü veya balgam örneklerinin ilk testinde hastaların %71'i RT-PCR pozitif bulunmuştur (91). Yapılan başka bir çalışmada 1014 Hastanın %59'unda pozitif RT-PCR sonuçları ve %88'inde pozitif göğüs BT taraması vardı (92).

Çeşitli çalışmalar SARS-CoV-2 RNA'sının kan ve dışkı örneklerinde de tespit edilebileceğini göstermiştir (88, 93, 94)

2.1.11. Covid-19 Tedavi

SARS-Cov'ye karşı güçlü antiviral aktiviteye sahip olan klorokin, kültürlenmiş hücrelerde HCoV-229'a ve hem kültürlenmiş hücrelerde hem de bir fare modelinde HCoV-OC43'e karşı benzer aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, insanlarda etkinlik konusunda hiçbir çalışma yapılmamıştır (95). Ülkemizde salgının ilk dönemlerinde hastalığın tedavisinde hidroksiklorokin kullanıldı, ancak ilerleyen dönemde ilaç Covid-19 tedavisinde yeterli etkinliğinin olmadığı saptanması üzerine tedavi protokolünden çıkarıldı.

Ayaktan ve yatan yetişkin hasta tedavi protokolünde favipiravir adlı antiviral kullanılmaya başlandı. İlerleyen dönemlerde yapılan çalışmalarda, favipiravirin hafif ila orta şiddette COVID-19 olan genel hasta grubunda mortalite açısından muhtemelen önemli bir etkisi olduğuna, orta ve şiddetli hastalar arasında da Favipiravirin ölüm oranını veya mekanik ventilasyon kullanımını azalttığına dair bir kanıt bulunamamıştır (96, 97). Diğer bir çalışmada ise, hastanede kalış süresini ve hastane içi mortaliteyi azaltmada etkili olmadığı gösterildi (98). Anlamlı düzeyde etkinliğinin bulunamaması nedeniyle Sağlık Bakanlığı tarafınca da her hastaya rutin önerilmesinden vazgeçildi ve hekimin uygun gördüğü hastalarda kullanılmasına karar verildi. Lopinavir/ritonavirle ilgili olarak randomize kontrollü çalışma sonuçlarının ardından, bu ilaçların da COVID-19 tedavisinde yeterince etkili olmadıkları görülerek kullanılmalarından vazgeçilmiştir (99).

Günümüzde, gerektiğinde destekleyici bakım dışında, COVID-19 için güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmış spesifik bir antiviral tedavi bulunmamaktadır. Antibiyotikler ise, herhangi bir şekilde bakteriyel enfeksiyon bulgusu olmayan hastalarda, gereksiz yan etkilere yol açarak klinik seyri de kötü etkileyebileceğinden kesinlikle başlanmamalıdır (99).

Molnupiravir, SARS-CoV-2 replikasyonunu inhibe eden bir nükleosit analogudur. İyileşme süresini kısaltmasına rağmen, çalışmalar hastaneye yatış veya ölüme karşı etkinlik göstermediği görülmüştür (100). Molnupiravir Sağlık Bakanlığı tarafından; tanısı PCR ile doğrulanmış, hafif-orta seyirli, semptomlarının ilk 5 gününde olan ve ağır COVID-19'a ilerleme açısından yüksek riskli aşağıda verilmiş gruplarda yer alan erişkin ($\geq$

18 yaşı) COVID-19 hastalarında, aşılama durumuna bakılmaksızın kullanılması önerilmektedir (99).

Yapılan çalışmalarda deksametazonun mortalite üzerine etkisinin, ya invaziv mekanik ventilasyon ya da oksijen tedavisi alan hastalarda gözlemediği, solunum desteği almayan hastalarda ise gözlenmediği görülmüştür. Bu yüzden DSÖ kortikosteroidlerin kritik ve ciddi COVID-19 hastalarında kullanımını önermekte, ciddi olmayan hastalıkta ise kullanımdan kaçınılmasını önermektedir (101).

Remdesivir, COVID-19 tedavisi için FDA tarafından onaylanan tek antiviral ilaçtır. Ritonavir/nirmatrelvir (Paxlovid) ve molnupiravir COVID-19 tedavisi için FDA'dan Acil Kullanım İzinleri (EUA) almıştır. National Institutes of Health (NIH) COVID-19 tedavi kılavuzuna göre, ayaktan tedavi gören şiddetli COVID-19 hastalarında Nirmatrelvir, Remdesivir veya Molnupiravir tedavisi tercih edilebilmektedir (102). Remdesivir ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda da bu ajanın ağır COVID-19 hastalarında belirgin bir yararının olmadığı görülmüş, ancak ABD ve çoğu Avrupa ülkesinde, karşılanmamış antiviral gereksinimi nedeniyle remdesivirin ağır COVID-19 hastalarında kullanımına devam edilmiştir (99). Yatan hastalarda ise baricitinib, tofacitinib, tocilizumab veya sarilumab gibi immunmodulator ilaçlar kullanılabilmektedir.

FDA, COVID-19'a karşı kemoprofilaksi için yardımcı olabilecek bir ilaç olan tixagevimab 300 mg ile birlikte cilgavimab 300 mg için acil kullanım izni yayınladı. Bu ilaç iki farklı antikor içerir ve COVID-19'a maruz kalmadan veya pozitif test yapmadan önce bir sağlık kuruluşunda iki ayrı ardışık kas içi (IM) enjeksiyon olarak yapılması önerilir. Omicron varyantının belirli suşlarına karşı daha az koruma sağlayabilir. Bu ilaç alınsa önlemlerin yine alınması önerilmektedir (103). Ülkemizde bulunmamaktadır.

SARS-CoV-2'ye doku hasarına yol açan düzensiz bir immün/enflamatuar yanıt nedeniyle kaynaklanıyor olduğu düşünüldüğü için, SARS-CoV-2'yi doğrudan hedef alan tedavilerin, immünosüpresif/anti-enflamatuar tedavilerin COVID-19'un sonraki aşamalarında daha faydalı olacağı düşünülmektedir (102).

2.1.11.1. Covid Tedavisinde Gıda Takviyelerinin Yeri

Virale enfeksiyon sürecinde reaktif oksijen türleri artar. Bunların da viral replikasyonu artırdığı bilinmektedir. Bu süreçte, A, B6, B12, C, D, E, K ve folik asit gibi vitaminlerin yanı sıra çinko, selenyum, magnezyum, bakır gibi eser elementlere gereksinim de artmaktadır. Omega-3 yağ asitlerinin ve bitkisel ürünlerin de bağışıklık sisteminde rol oynadıkları bilinmektedir (104).

COVID tedavisinde verilen yüksek doz C vitamini, D vitamini ve çinko kullanımının önerilmesi için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde COVID-19'lu ayakta tedavi gören hastalarda, 10 günlük oral askorbik asit 8.000 mg, çinko glukonat 50 mg veya 2 takviyenin bir kombinasyonu ile tedavi, standart bakımla karşılaştırıldığında, semptom şiddet skorunda %50'lik bir azalmaya ulaşmak için gereken gün sayısını önemli ölçüde azaltmadığı görüldü. Yine bu çalışmada, ciddi olmayan yan etkiler, takviye alan hastalarda almayanlara göre daha sık meydana geldi; askorbik asit alan hastaların %39,5'i, çinko glukonat alan hastaların %18,5'i ve her iki ilacı alan hastaların %32,1'i, standart bakım kolundaki hastalara kıyasla ciddi olmayan yan etkiler yaşadı (105). Brezilya ve Fransa'da D vitamini üzerine yapılan çalışmalarda D vitamininin mortalite üzerine bir etkisinin olmadığı görüldü (106, 107).

2.1.12. Covid-19 Komplikasyonları

Virüs tarafından tetiklenen patogenetik mekanizmalar ve kullanılan ilaçların yan etkileri nedeniyle birçok komplikasyon görülebilmektedir. Şu ana kadar, kardiyovasküler sistemde, miyokard hasarı ve miyokardit, akut miyokard enfarktüsü, akut kalp yetmezliği ve kardiyomiopati, aritmiler, venöz tromboemboli (108); hematolojik olarak hiperkoagülopatiyeye bağlı DIC veya trombotik mikroangiopati (109); nörolojik sistemde Guillain-Barré Sendromu, koku ve tat bozuklukları, SVO, ensefalopati (Meningoensefalit, akut dissemine ensefalomyelit ve akut hemorajik nekrotizan ensefalopati), miyoklonus, posterior reversibl ensefalopati sendromu ve rabdomiyoliz (110); hepatobilier sistemde harabiyet; diğer sistemlerde ise şişlik benzeri lezyonlar, makulopapüler lezyonlar, ürtikeryal lezyonlar, veziküler lezyonlar, livedoid ve nekrotik lezyonlar, akut böbrek hasarı, testiküler hasar gibi komplikasyonlar gözlemlenmiştir (111).

COVID-19 hastalarında miyozit ve rabdomyoliz hem geç bir komplikasyon hem de ortaya çıkan bir semptom olarak tanımlanmıştır. Miyozit genel olarak kas iltihabını ifade etmektedir ve SARS-CoV-2'nin yanı sıra diğer viral enfeksiyonlarda görülebilir. COVID-19'da kas tutulum mekanizmaları hala tam olarak anlaşılamamakla beraber hematojen yayılma, iskelet kasının SARS-CoV-2 tarafından ACE2 reseptörü yoluyla doğrudan invazyonu ve immün aracılı mekanizmalar kas tutulumunun nedenleri arasında görülmektedir (112).

De Quervain tiroiditinin, viral bir kökene sahip olduğu düşünülmektedir. Subakut tiroidit genellikle üst solunum yollarının viral enfeksiyonundan birkaç hafta sonra ortaya çıkar. Boynun ön tarafına şiddetli ağrı ve tirotoksikoz ile kendini gösterir. Subakut tiroidit, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun geç bir komplikasyonu olabilmektedir. Bu yüzden COVID-19 hastalarının takibinde tiroid fonksiyonu da izlenmelidir (113).

COVID-19'da olduğu gibi diğer viral hastalıklar, miyokardiyal hasar ve miyokardit ile de ilişkilendirilmiştir. COVID-19 kardiyak etkinliği etkilemesine yönelik teoriler, kronik kardiyovasküler enfeksiyon ortamında, metabolik talepte enfeksiyon kaynaklı artış ile azalan kardiyak rezerv arasındaki dengesizliğin bir sonucu olarak kararsız hale gelebileceğini varsaymaktadır. Yine ACE2'nin sadece akciğerlerde değil, kardiyovasküler sistemde de yaygın bulunması nedeniyle ACE2 ile ilişkili sinyal yollarının kalp hasarında rolü olabileceği düşünülmektedir (114). 121 hastadan oluşan bir kohortta Yu ve arkadaşları, sinüs taşikardisinin genel insidansı %72 olan en yaygın kardiyovasküler SARS-CoV bulgusu olduğunu göstermiştir. Bu bulguların yanı sıra 18 (%14.9) hastada anlamlı sinüs bradikardisi görüldü. COVID-19 sonrası, viral enfeksiyonlar sonrası fizyolojik olarak görülebilecek sinüs taşikardisinin dışındaki dışındaki aritmiler de hastalarda görülmüştür (115). Aritmiler viral miyokardit sonrasında olabileceği gibi, kullanılan ilaçlar nedeniyle de gelişebilmektedir (116). COVID-19'un neden olduğu hipoksemi ile ,yaşlı bireyler arasında en sık görülen aritmi olan atriyal fibrilasyonu tetikleyebileceğini ve atriyal fibrilasyonun pulmoner iyileşmeden önce bile kalıcı hale gelebileceği de söylenebilir (114).

Çocuklarda COVID - 19 genellikle hafiftir. Fakat, yapılan araştırmalar sonucunda, hastaneye yatış ve yoğun bakım gerektiren çok sistemli bir inflamatuvar durumu olan, multisistem inflamatuvar sendrom (MISC) olarak adlandırılan bir çocuk alt kümesini tanımladı . MISC, doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan çocukların yüzde 1'inden

azında görülür. MISC'nin patofizyolojisi iyi anlaşılamamıştır. Virüse karşı anormal bir bağışıklık tepkisinden kaynaklandığı öne sürülmektedir. Sendromun, Kawasaki hastalığı, makrofaj aktivasyon sendromu ve sitokin salınım sendromu ile bazı klinik benzerlikleri bulunmaktadır. Semptomların başlangıcı, şüpheli de olsa COVID-19 öyküsü olan çocuklarda, akut enfeksiyon ile MISC semptomlarının başlangıcı arasındaki iki ila altı haftada görülür. Ateş, gastrointestinal semptomlar (karın ağrısı, kusma, ishal), döküntü, konjonktivit, kırmızı veya şişmiş dudaklar, çilek dili, nörobilişsel semptomlar (baş ağrısı, uyuşukluk, konfüzyon), solunum semptomları, boğaz ağrısı, miyalji ve lenfadenopati görülen semptomlardan bazılarıdır. Hastalar tipik olarak üç ila beş günlük ateşle başvurlar, ardından şok ve/veya çoklu sistem tutulumu gelişir. Laboratuvar bulguları arasında lenfositopeni, yüksek CRP, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı, yüksek D-dimer ve yüksek kardiyak belirteçler (troponin, beyin natriüretik peptidi [BNP]) bulunur (117).

COVID sonrası sendrom olarak da anılan Long-COVID, viral durumdan bağımsız olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirdikten haftalar veya aylar sonra bile çeşitli kalıcı veya yeni semptomların varlığını tanımlamak için kullanılan bir terimdir (118). Long-COVID, mikrobiyolojik iyileşme ile klinik iyileşme arasındaki zaman gecikmesidir (119). İtalya'da yapılan bir araştırmada, iyileşen hastaların %87'sinin 60 gün geçmesine rağmen en az bir semptomunun devam ettiği görüldü (120). Başka bir çalışmada ise, hastaneden taburcu edilen COVID-19 hastalarının 3 ayda bile nefes darlığı ve aşırı yorgunluk yaşadığı görüldü (121). Long-COVID'in en sık görülen 5 belirtisi yorgunluk (%58), baş ağrısı (%44), dikkat bozukluğu (%27), saç dökülmesi (%25), nefes darlığı (%24) idi (118). Semptomların devam etmesinin nedeni olarak, değişen derecelerde organ hasarı ve süregelen kronik inflamasyonun olabileceği düşünülmektedir (122).

2.1.13. Varyantlar

SARS-CoV - 2 birçok mutasyon geliştirmiştir. Bunlardan birkaçı küresel kaygılara da neden olmaktadır. Şimdiye kadar tanımlanmış ve dünyaya yayılmış beş ana soy vardır. En eski olan alpha (α) adlı varyant Eylül 2020'de İngiltere'de görüldü. Beta (β) ve Gamma (γ) Güney Afrika ve Brezilya'da sırasıyla Eylül 2020 ve Ekim 2020'de görülmüştür. Eta (η) ve Delta (δ) varyantlarının her ikisi de sırasıyla Kasım 2020'de İngiltere ve Hindistan'da ortaya çıktı (123). Bu varyantlardan bazıları, orijinal soyla karşılaştırıldığında, artmış üreme hızı ile boy gösterirken bazıları daha yüksek bulaşabilirlik, aşılınmış insanları enfekte edebilme,

nötralizasyon antikorlarına karşı direnç veya bu özelliklerden birkaçına aynı anda sahip olabilmektedir (124).

2.1.14. Aşı

SARS-CoV-2 enfeksiyonunu önlemeye yönelik aşılar, COVID-19 pandemisini engellemek için en umut verici yaklaşım olarak kabul edilmektedir. DSÖ, 1 Ocak 2023'te güncellenen listesine göre 176 adet klinik gelişim aşamasında, 199 adet preklinik gelişim aşamasında olan aşı çalışması mevcuttur. Klinik gelişim aşamasındaki bu aşuların çoğunluğu ya protein subuniti ya da RNA aşısıdır (125).

Şekil 4. Klinik Gelişim Aşamasındaki Aşular*

Platform	Aday aşılar (adet ve %)
PS	Protein alt birimi 57 33%
VVnr	Viral vektör (kopyalanmayan) 23 13%
DNA	DNA 16 9%
IV	İnaktif Virüs 22 13%
RNA	RNA 41 23%
VVr	Viral vektör (kopyalanan) 4 2%
VLP	Virüs benzeri parçacık 7 4%
VVr + APC	Wr + Antijen Sunan Hücre 2 1%
LAV	Canlı Zayıflatılmış Virüs 2 1%
VVnr + APC	Wnr + Antijen Sunan Hücre 1 1%
BacAg-SpV	Bakteriyel antijen-spor ekspresyon vektörü 1 1%
176	

*: DSO' nun internet sitesinden Türkçe'ye çevirilerek alınmıştır. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Erişim tarihi : 17 Ocak 2023

COVID-19 aşuları için başlıca antijenik hedef, spike proteinidir. SARS-CoV-2 spike proteinine bağlanan antikorlar, konakçı hücreye bağlanmayı önleyebilir ve virüsü nötralize edebilir. Sistemik enfeksiyonlara neden olan solunum yolu virüslerinin aksine endemik koronavirüsler, influenza virüsleri, RSV, parainfluenza virüsleri ve SARS-CoV-2 gibi sistemik olmayan solunum yolu virüsleri öncelikle mukozadaki epitel hücrelerini enfekte eder ve sistemik bağışıklık sistemi ile sınırlı teması vardır. Bu nedenle, eksik ve geçici koruyucu bağışıklık ortaya çıkmasına neden olurlar ve sistemik olarak uygulanan aşılara yeniden enfeksiyonlara ve optimal olmayan tepkilere izin verirler (126).

COVID-19 aşuları geliştirilirken inaktive virüs veya canlı zayıflatılmış virüsler gibi geleneksel yaklaşımlar veya rekombinant proteinler ve vektörler gibi daha yeni teknikler

kullanılmaktadır (127). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2 mRNA ,1 adjuvan rekombinant protein aşısı ve 1 adenoviral vektör aşısı olmak üzere 4 aşı bulunmaktadır. Ülkemizde ise 1 adet mRNA (Biontech), 2 adet inaktif aşı (Sinovac, Turkovac) olmak üzere 3 aşı ile aşılama yapılmıştır (128).

Çocuklarda COVID-19 yetişkinlere nazaran daha hafif geçmektedir buna rağmen çocuklarda önceden olan sağlık problemleriyle hastalığı ağır geçirmeleri ve MISC görülebilmesi sebebiyle çocukların aşılınması önemlidir (129). Biontech mRNA aşısının faz 3 klinik denemeleri 12 yaş üstündeki adölesanları kapsayacak biçimde (130) ve ilerleyen dönemde 5-11 yaş aralığındaki çocuklara yönelik olarak genişletilmiştir (131). 12-15 yaşları arasındaki adölesanlarda Biontech aşısının etkinlik oranı %100 olarak bulunmuştur. ABD'deki Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention- "CDC") altı aylık ve daha büyük çocuklara COVID-19 aşısı uygulanmasını önermektedir (132).

Hamilelik öncesi ve sırasında COVID-19 aşısının hem hamile hem de bebek için güvenli, etkili ve faydalı olduğunu gösteren kanıtlar artmaya devam etmektedir. Hamileliğin hemen öncesinde veya sırasında (ilk 20 hafta) mRNA COVID-19 aşısı olan hamileler arasında düşük yapma riskinin arttırmadığı bulunmuştur (133, 134). Yakın zamanda yapılan küçük bir araştırma, 6 aylıkken, hamilelik sırasında aşılanan hamilelerden doğan bebeklerin çoğunluğunun (%57) COVID-19'a karşı saptanabilir antikorlara sahip olduğunu, buna karşılık COVID-19 hastalığı olan hamilelerden doğan bebeklerin %8'inin hamilelik sırasında (135). Türkiye'de ilk trimesterde gebenin aşılınması önerilmemektedir (136).

2.2.Viral Enfeksiyondan Korunma Yolları

Enfeksiyöz ajanın enfekte olmuş bir kişiden sağlıklı bir bireye iletilmesi için üç adım gereklidir; patojen, enfekte olmuş kişinin vücut sıvı ve salgıları ile saçılır, saçılan patojen sağlıklı bir bireye ulaşır ve patojenin transferi hava, doğrudan temas veya ara yüzeyler ile olur, bulaşıcı ajan sağlıklı bireyde duyarlı doku ve organa yerleşir. Patojenler vücudun kısımlarına göre farklı şekilde canlıyı enfekte edebilmektedir. Deri patojenleri doğrudan veya dolaylı temasla bulaşabilmekteyken, solunum patojenleri aeroseller, damlacıklar veya enfekte solunum salgılarıyla bulaşabilmektedir. Aynı şekilde gastrointestinal sistemin patojenleri, enfekte dışkının elleri veya yüzeyleri kontamine etmesiyle bulaşabilmektedir.

Koronavirüsler genellikle dış mekanlara dirençli olmayan virüslerdir. Fakat COVID-19'un kontaminasyon süresi ve dış mekan direnci süresi bilinmemektedir (137).

İnsan vücudu ise, bakterilere, virüslere ve diğer yabancı maddelere karşı pek çok farklı mekanizma ile koruma sağlar. Bu koruma fiziksel bariyerleri ve bağışıklık sistemi kapsamında olan, kan ve dokulardaki fagositik hücreleri ve kan kaynaklı çeşitli molekülleri içerir. Maske, bone, gözlük, eldiven gibi diğer araçlar fiziksel bariyerlerden sayılabilir (138). Ve yine, mesafe, el hijyeni, solunum hijyeni, çevrenin olumlu hale getirilmesi, yüzey temizliği, dezenfeksiyon, kapalı ortamların sık havalandırılması, iç ortam hava kalitesinin iyileştirilmesi, kişisel koruyucu ekipman kullanımı ve sağlık eğitimi de fiziksel olarak alınabilecek önlemler arasındadır. COVID-19'dan korunmada da “maske, mesafe, hijyen” üçlüsü korunmanın en önemli bileşenleri olarak kabul edilmektedir (139).

İnsan bağışıklık sistemi, birçok faktörden oluşan karmaşık ve verimli bir savunma sistemidir. İnsan bağışıklık sistemini etkileyen en önemli faktörlerden biri beslenmedir. Besin eksikliği olan bireylerde bağışıklık sistemi zayıflamıştır ve viral enfeksiyonlara ve ayrıca hastalık sonrası durumun alevlenmesine daha duyarlıdırlar. Bazı besin takviyeleri, hücresel bağışıklığı ve antikor üretimini artırarak vücudun doğal savunma sistemini destekleyebilir. Özellikle protein, vitaminler ve mineraller gibi bileşenlerle oluşturulan dengeli bir diyet, enfeksiyonlara karşı direnci artırır. Bu nedenle, viral enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi için iyi bir beslenme durumunun sağlanması ve bağışıklıkla ilgili besin eksikliğinin düzeltilmesi gerekli olabilir. Yapılan bazı çalışmalarda, omega-3 yağ asitleri, A vitamini, D vitamini, E vitamini, B₁ vitamini, B₆ vitamini, B₁₂ vitamini, C vitamini, demir, çinko ve selenyum gibi bazı besinlerin bağışıklık sistemi üzerinde önemli etkileri olduğunu gösterilmiştir (140).

2.2.1. Gıda takviyeleri

Türk Gıda Kodeksi Takviye Edici Gıdalar Tebliği'ne göre gıda takviyesi; normal beslenmeyi takviye etmek amacıyla, vitamin, mineral, protein, karbonhidrat, lif, yağ asidi, amino asit gibi besin öğelerinin veya bunların dışında besleyici veya fizyolojik etkileri bulunan bitki, bitkisel ve hayvansal kaynaklı maddeler, biyoaktif maddeler ve benzeri maddelerin konsantre veya ekstraktlarının tek başına veya karışımlarının kapsül, tablet, pastil, tek kullanımlık toz paket, sıvı ampul, damlalıklı şişe ve diğer benzeri sıvı veya toz formlarda hazırlanarak günlük alım dozu belirlenmiş ürünler olarak tanımlanmaktadır.

Gıda takviyeleri, diyetle besin alımının önerilenden daha az olması, özel durumlarda ihtiyaç artışının olması ve hücre işlevlerinin düzeltilebilmesi için farmakolojik etki beklentisinin olması gibi durumlarda uygulanır. Amerika Diyetisyenler Derneği'nin vitamin ve mineral besin desteklerinin kullanımına yönelik durum raporunda; diyetin yeterli olmadığı veya vitamin ve mineral desteğine gereksinme duyulduğu durumlarda; bilimsel olarak etkinliği ve güvenli olduğu kanıtlanmış ve kabul görmüş ise günlük diyetle besin desteği (suplemantasyon) yapılmasının uygun olacağı rapor edilmiştir. Ancak araştırmalar, dünyada genelde gıda takviyelerinin yaygın ve kontrolsüz bir şekilde kullanıldığına dikkat çekmektedir. Önemli olan, gerekli durumlarda besin desteklerinin kullanılmasıdır (141).

2.2.1.1. A Vitamini

A vitamini alfa ve beta karoten gibi provitamin A karotenoidlerinden oluşmaktadır. Vücutta A vitamininin retinol, retinal ve retinoik asit olmak üzere üç aktif formu vardır. Müsin salgılanması ve bağışıklık fonksiyonları için gereklidir. Havuç, tatlı patates, sarı ve yeşil yapraklı sebzeler A vitaminden zengin kaynaklardır (142). Günlük önerilen dozu erkekler için 900mcg (3000U) iken kadınlar için 700mcg (2330U)'dır. Gebelerde günde 750-770mcg (2500-2600U), emziren kadınlarda ise 1300mcg (4300U) önerilmektedir. Günlük 3000 mcg (10000U) ve üzeri alımı sonrası toksite görülebilmektedir. Eksikliğinde 3 gün boyunca günde 100.000 U IM; daha sonra 2 hafta boyunca günde 50.000 U IM; sonrasında 2 ay boyunca günde 10.000-20.000 U A vitamini oral tedavi verilir (143).

Birkaç çalışma, A vitaminin, kızamıkla ilgili pnömoni, ishal, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu ve sıtma gibi hastalıklarda morbidite ve mortalite ile ilişkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (144). Bunun yanında A vitamini takviyesiyle, kızamık olan çocuklarda ve fare modellerinde influenza pnömonisinde gösterildiği gibi ciddi hastalık ve ölüm risklerini azaltılabileceği düşünülmektedir (145).

Tepasse ve arkadaşları yaptıkları bir araştırmada, akut hastalıktan iyileşen hastalara kıyasla orta, ve daha ağır hastaların akut fazında A vitamini plazma düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı gösterildi (145). Bunun yanında, Vitamin A eksikliği, potansiyel olarak akciğerde uzun süreli skarlaşmaya, fibrozisine ve akciğer kapasitesinin azalmasına neden olabilir. SARS-CoV2 enfeksiyonu sırasında vitamin A takviyesinin zamanlamasının kritik olabileceği düşünülmektedir çünkü bulaşıcı dönemde yapılacak erken müdahale, ACE2 reseptörü üzerindeki etkisinden dolayı kontrendike olabilir. Ayrıca deksametazon farelerde

retinoid bağlayıcı proteinleri ve reseptörleri azalttığı gösterildiği için etkilenen dokulardaki vitamin A metabolizmasının potansiyel olarak etkileyebileceği düşünülmektedir (145).

Eksikliğinde gece körlüğü, kseroftalmi (neredeyse patognomonik olan), kseroz, konjonktivada Bitot lekeleri ve sekresyonlardan oluşan yüzeysel köpüklü lekeler gelişir. Ağır eksiklikte keratomalazi görülebilir. Solunum, gastrointestinal ve idrar yollarında ciltte ve mukoza zarlarında keratinizasyon meydana gelebilir. Cildin kuruması, soyulması ve foliküler kalınlaşması ve solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabilir (146).

A vitamini toksisitesinin semptomları değişebilse de, genellikle akut veya kronik toksisite sırasında baş ağrısı ve döküntü gelişir. Akut toksisite intrakraniyal basıncın artmasına neden olur. Uyuşukluk, sinirlilik, karın ağrısı, bulantı ve kusma yaygındır. Kronik toksisitenin erken belirtileri seyrek dağılmış, kaba saçlar, yaygın saç dökülmesi, kuru, pürüzlü cilt; kuru gözler; ve çatlamış dudaklardır. Daha sonra şiddetli baş ağrısı, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (psödötümör serebri) ve genel halsizlik gelişir. Hepatomegali ve splenomegali oluşabilir. Karetonozda, sklera hariç özellikle avuç içi ve tabanlarda cilt (sklera değil) koyu sarı renk olur (147). A vitamini hamilelik sırasında alındığında oldukça teratojeniktir (148).

Bağışıklama için verilen A vitamini sonrası hafif yan etkiler gözlenmiştir. Bunlar yumuşak dışkı, baş ağrısı, sinirlilik, ateş, bulantı ve kusmadır. Bu yan etkiler nadirdir ve tipik olarak 24 ila 48 saat içinde geçer (148).

2.2.1.2. B1 Vitamini (Tiamin)

Tiamin diyetle, özellikle kepekli tahıllarda, ette (özellikle domuz eti ve karaciğerde), zenginleştirilmiş tahıl ürünlerinde, kuruyemişlerde, baklagillerde ve patateslerde yaygın olarak bulunur. Tiamin karbonhidrat, yağ, amino asit, glikoz ve alkol metabolizmasında rol oynar ve özellikle merkezi ve periferik sinir hücrelerinin ve miyokardın işlevinde önemlidir. Tiamin eksikliğinin erken belirtileri spesifik değildir. Bunlar yorgunluk, sinirlilik, zayıf hafıza, uyku bozuklukları, prekordiyal ağrı, iştahsızlık ve karın ağrısıdır. Kronik eksikliğinde kuruberiberi, wernicke ensefalopatisi, kardiyovasküler(ıslak) beriberi, infantil beriberi görülebilir (149). Günlük önerilen doz, erkekler için 1.2mg, kadınlar içinse 1.1mg'dır. Gebelerde ve emzirme dönemindeki kadınlarda ise günlük önerilen doz 1.4mg'dır (150).

Tiamin takviyesinin iyi tolere edildiği ve kullanımının güvenli olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte, yaygın olarak bildirilen bazı yan etkiler mide bulantısı, ürtiker, uyuşukluk, ataksi ve bozulmuş bağırsak hareketliliğini içerir. Gıdalardan veya takviyelerden alınan yüksek tiamin alımından kaynaklanan toksisite kanıtı yoktur (149). COVID-19 enfeksiyonlu kritik hastalarında tiaminin yardımcı tedavi olarak değerlendirilmesi üzerine iki merkezli bir çalışma yapılmış ve bu çalışma sonucunda, tiamin kullanımı ile hastane içi mortalite ve 30 günlük mortalite arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür (151).

2.2.1.3. B2 Vitamini (Riboflavin)

Riboflavin, vücudun karbonhidratları, yağları ve proteini enerji için glikoza metabolize etmek için kullandığı ısıya dayanıklı, suda çözünür bir vitamindir. Enerjiyi artırmanın yanı sıra, bu vitamin bağışıklık sisteminin, sağlıklı cildin ve saçın düzgün çalışması için bir antioksidan görevi görür. Riboflavin eksikliği; yorgunluğa, şişmiş boğaza, bulanık görmeye, depresyona, katarakta, ağız çevresinde cilt çatlamasına, kaşıntıya, dermatite, üreme sorunlarına, karaciğer dejenerasyonu ve saç dökülmesine neden olabilir. Katarakt hariç diğer semptomlar geri dönüşümlüdür (152). Günlük önerilen doz, erkekler için 1.3mg, kadınlar içinse 1.1mg'dır (153).

Riboflavin, suda çözünür olduğu için uygulanması nispeten güvenlidir. Fakat, gebe kadınlarda büyük dozların uygulanmasında dikkatli olunmalıdır. İdrar renginin sarı-turuncu olarak değişmesine neden olabilir (154). Diyetten veya çoğu multivitamin takviyesinden ağızdan tüketilen riboflavin seviyesi nadiren yan etkilere neden olur veya toksisite gösterir (155).

Akasov ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada riboflavinin ruh sağlığı bozukluğu olan hastalarda kullanılmasıyla COVID-19 kliniği ile ilgili immün belirteçlerin normalleşmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (156). Yapılan başka bir çalışmada ise, Riboflavin ve UV ışığı, Mirasol Patojen Azaltma Teknolojisi (The Mirasol Pathogen Reduction Technology) Sistemi adı verilen, patojenlerin transfüzyon bulaşma riskini azaltarak kan ürünlerine ek bir güvenlik katmanı sağlayan teknolojiye kullanılarak, hem plazma hem de trombosit ürünlerindeki SARS-CoV-2 titresini doku kültüründe tespit sınırının altına etkili bir şekilde düşürdüğü görülmüştür (157).

2.2.1.4. B3 Vitamini (Niasin)

Niasin (nikoti, nikotinamid) türevleri, oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarında koenzimler olan nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfatı (NADP) içerir. Hücre metabolizmasında hayati öneme sahiptirler. Niasin balıklarda, etlerde ve tahıl, ekmek ve baklagiller gibi güçlendirilmiş gıdalarda bulunur. Niasin eksikliğinde pellagra görülmektedir. Bunun dışında gastrointestinal, cilt, nöropsikiyatrik bulgular da görülebilir. Eksikliği ölümle dahi sonuçlanabilmektedir (158). Günlük önerilen doz, erkekler için 16mg, kadınlar içinse 14mg'dır (159).

Vitamin alındıktan sonraki 30 dakika içinde ortaya çıkan ve 60 dakika sonra azalan yüz, kollar ve göğüste kızarma (flushing) niasinin en iyi bilinen yan etkisidir. Niasin ayrıca karaciğer enzimlerinin hafif yükselmesinden akut karaciğer yetmezliğine kadar değişen ciddi hepatotoksisteye neden olabilir (160). Niasin uygulamasının diyabetli hastalarda açlık glisemik seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir. Diğer yan etkiler arasında hiperürisemi, gastrointestinal bozukluklar, döküntü, artmış homosistein seviyeleri, hipotansiyon, dispepsi, AST ve ALT'de yükselmeler, bulantı, kusma ve paresteziler bulunur. Yine flushing, baş dönmesi, mide rahatsızlığı, kızarıklık, kaşıntı, mide bulantısı ve kusma toksitite semptomları arasında sayılabilir (161).

COVID-19 pandemisi döneminde yapılan bir çalışmada, niasin, şiddetli COVID-19 ile ilişkili akut böbrek hasarlı hastalarda daha düşük ölüm riski ve kreatininde iyileşme ile ilişkili olduğu görüldü (162).

2.2.1.5. B5 Vitamini (Pantotenik Asit)

Pantotenik asit gıdalarda yaygın olarak bulunur. Eksikliği şiddetli eksiklik, ellerde ve ayaklarda uyuşma ve yanma, baş ağrısı, aşırı yorgunluk, sinirlilik, huzursuzluk, uyku sorunları, mide ağrısı, mide ekşimesi, ishal, bulantı, kusma ve iştahsızlığa neden olabilir. Fakat izole pantotenik asit eksikliği neredeyse hiç görülmemektedir. Aynı zamanda yüksek dozlarda bile güvenlidir ama mide rahatsızlığına ve ishale neden olabilir. Topikal kullanımı ile alerjik kontakt dermatit vakaları bildirilmiştir. (163, 164). Günlük önerilen doz, erkekler ve kadınlar için 5mg'dır. Hamile kadınlarda günlük doz 6mg iken, emzirenlerde ise 7mg'dır (165).

Yapılan bir araştırma, çeşitli bileşenler arasında D3, C, B9 ve B5 vitaminlerini içeren besin takviyelerinin biyokimyasal, hematolojik ve inflamatuvar parametreleri önemli ölçüde normale döndürdüğü, hastanın genel fiziksel koşullarını iyileştirmeye olanak sağladığı gösterilmiştir (166).

2.2.1.6. B6 Vitamini (Piridoksin)

B6 vitamini, yakından ilişkili bir grup bileşik içerir: piridoksin, piridoksal ve piridoksamin. Vücutta kan, merkezi sinir sistemi ve cilt metabolizmasındaki birçok önemli reaksiyonda koenzim görevi gören piridoksal fosfata metabolize edilirler. Suda çözünen B6 vitamini, et, balık, kuruyemiş, fasulye, tahıl, meyve ve sebzeler dahil olmak üzere birçok gıdada yaygın olarak bulunur. B6 vitamini eksikliğinde nöbetler görülebilir. Ciddi derecede eksikte genellikle döküntüler ve zihinsel durum değişiklikleri ile kendini gösterir. Bunlara ek olarak normositik anemi, spesifik olmayan kaşıntılı döküntü, pullu dudak derisi (keilit) ve ağız köşesinde çatlaklar (ragat), dilin şişmesi (glossit) ve depresyon görülebilir (167). Günlük önerilen doz, 50 yaş altı erkekler ve kadınlar için 1.3mg, 50 yaş üstü erkekler için 1.7mg, ve kadınlar içinse 1.5mg'dır. Gebelerde günlük kullanım önerisi 1.9mg, emziren kadınlarda ise 2mg'dır (168).

Diyet konsantrasyonlarının veya düzenli ek B6 vitamini dozlarının neden olduğu bildirilen yan etkiler yoktur, toksisite seviyelerine varmayan yüksek dozlar, hazımsızlığa, mide bulantısına, meme hassasiyetine, ışığa duyarlılığa ve veziküler dermatozlara neden olabilir (169). Piridoksin toksisitesi, duyuşal nöropatinin bilinen bir nedenidir. Ekstremitelerde çorap, eldiven tarzı dağılım uyuşukluğa neden olur. Buna ek olarak, ataksi, dengesizlik, hiperestezi, kemik ağrıları, kas güçsüzlüğü, uyuşukluk ve fasikülasyon görülebilir (170).

Piridoksin, SARS-CoV-2 ana proteazı önemli ölçüde inhibe ettiği gösterildi. Yine aynı çalışmada, terapötik dozlarda tam veya tama yakın etki sağlanamadığından, COVID-19 için yararlı bir ek tedavi olarak rapor edilmiştir (171).

2.2.1.7. B7 Vitamini (Biotin)

Biyotin, yağ ve karbonhidrat metabolizması için gerekli olan karboksilasyon reaksiyonları için bir koenzim görevi görür. İzole biyotin eksikliği neredeyse hiç oluşmaz. Biyotin eksikliği, başta nörolojik ve dermal anormallikler olmak üzere değişken klinik

tablolarla yol açar. Alopesi, periorifik dermatit, hipotoni, nöbetler, ataksi, ekstremitelerde uyuşma ve karıncalanma, zeka geriliği ve çocuklarda gelişimsel gecikme gibi semptomlar görülebilir (172). Aşırı dozda alınması veya vücuda zarar vermesi çok zor bir ilaç olarak kabul edilmektedir (173). Günlük önerilen doz gebeler için 35mcg iken diğer insanlar için 30mcg'dir (174).

2.2.1.8. B9 Vitamini (Folat)

Folat, gıdalarda, özellikle meyvelerde, yeşil yapraklı sebzelerde ve karaciğerde doğal olarak bulunan suda çözünen temel bir vitamindir. Hücre bölünmesi, toksik metabolitlerin atılması ve gen ekspresyonunun düzenlenmesi için gerekli metilasyon reaksiyonlarında görevlidir. Eksikliğinde megaloblastik anemi, pansitopeni, glossit, stomatit ve ağız ülserleri, depresyon, sinirlilik, uykusuzluk, bilişsel gerileme, yorgunluk ve psikoz gibi belirtiler görülebilir (175). Belirgin bir yan etkisi bulunmamaktadır. Suda çözünen diğer vitaminler gibi folik asidin de vücutta önemli bir deposu yoktur. Bu nedenle toksisiteye neden olması beklenmemektedir (176). Günlük önerilen doz erkekler için 400mcg, kadınlar için 400-800mcg, gebeler için 600mcg ve emziren kadınlar için 500mcg'dir. Günlük alınabilecek maksimum doz ise 1mg'dır (177).

Folik asidin COVID-19 enfeksiyonunda kullanımıyla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bir çalışmada, hastalığın erken evrelerinde COVID-19 ile ilişkili solunum yolu hastalığının önlenmesinde veya yönetiminde faydalı olabileceği söylenmiştir (178). Başka bir çalışmada ise, genetik özelliklere sekonder folik asit RBC konsantrasyonu düşük olan ve/veya folik asit takviyesi almayan etnik gruplardan hamile kadınların hastaneye yatış oranı daha yüksektir. Bu kanıt, folik asit takviyesinin SARS-CoV-2'ye karşı koruma sağlayabileceğini göstermektedir (179).

2.2.1.9. B12 Vitamini (Kobalamin)

Kobalamin olarak da bilinen B12 vitamini, kırmızı et, süt ürünleri ve yumurta gibi hayvansal ürünlerden elde edilen suda çözünen bir vitamindir (180). Kobalamin, kimyasal olarak benzer olmasına rağmen, farklı biyolojik fonksiyonlara sahip dört bileşikten oluşur. Siyanokobalamin ve hidroksokobalamin sentetik formlardır, fakat adenosilkobalamin ve metilkobalamin, DNA, miyelin ve yağ asitlerinin sentezinde rol oynayan enzimatik reaksiyonlarda kofaktör görevi görmektedirler. Siyanokobalamin ve hidroksokobalaminin biyoyararlanımı farklıdır ve farklı farmakolojik özelliklere sahiptir (181).

Siyanokobalaminin önerilen günlük dozu erişkinlerde 2.4mcg, gebelerde 2.6mcg, emzirenlerde ise 2.8mcg'dir (182).

B12 eksikliği kendini makrositik anemi olarak gösterir ve bu nedenle ortaya çıkan semptomlar genellikle yorgunluk ve solgunluk gibi anemi belirtilerini içerir. Artan hemoliz nedeniyle sarılık görülebilir. Diğer yan etkiler ise, periferik nöropati, glossit, ishal, baş ağrısı ve nöropsikiyatrik bozukluklardır (180).

Ağrı, özellikle zayıf insanlarda intramüsküler B12 vitamininin yaygın yan etkisidir. Alerjik reaksiyonlar nadiren meydana gelse de hayatı tehdit eden anafilaksiye neden olabilirler. Diğer yan etkiler ise; ateş, kaşıntı veya kızarıklık, eklemde karıncalanma veya uyuşma, nefes darlığı, hızlı kilo alımı, polisitemi, hipokalemi, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner ödem ve vasküler trombozdur. Genellikle kobalamin toksisitesi veya aşırı doz oluşmamaktadır (181).

COVID-19 hastalarıyla yapılan bir çalışmada, magnezyum, B12 ve D vitaminleri ile tedavi edilen hastaların kontrollere kıyasla oksijen tedavisine ihtiyaç duyma olasılıkları önemli ölçüde daha düşük olduğu saptanmıştır (183). Bir diğer araştırmada da, ateş, tat/koku kaybı ve öksürük gibi spesifik semptomlar vitamin B12 eksikliği olan COVID-19 hastalarında daha yaygındı. Ayrıca vitamin B12 eksikliği olan hastaların inflamasyon belirteçleri daha yüksekti. Bu nedenle Vit B12'nin COVID-19 hastalarında prognoz ve semptomlar üzerinde etkileri olduğu düşünülmektedir (184).

2.2.1.10. C Vitamini

C vitamini, suda çözünen bir vitamin, antioksidan ve kollajen biyosentezi, karnitin ve katekolamin metabolizması ve diyet demir emilimi için gerekli bir yardımcı faktördür. Turunçgiller, meyveler, domatesler, patatesler ve yeşil yapraklı sebzeler C vitamini kaynaklarıdır (185). Günlük önerilen doz erkekler için 90mg, kadınlar için 75mg, hamilerler için 85mg, emziren kadınlar içinse 120mg'dır. Günlük alım 2000mg'ı geçmemelidir (186).

Yan etkiler arasında, IV kullanımda, baş ağrısı, kızarma, bulantı veya kusma ve baş dönmesi bulunur. Günlük 6 g'lık bir dozda migren baş ağrısı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Önemli miktarda C vitamini, böbrek taşı riskini artırabilir ve idrarı asitleştirdiği için ürik asit ve oksalatı yükseltebilir (185). Aşırı demir yükü olan hastalarda nadiren ölümcül kardiyak aritmilerle ilişkilidir (185).

739 hastayla yapılan bir çalışmada, hastanede kalış süresince, IV askorbik asit alan tüm hastalar , askorbik asit almayan gruba kıyasla hastane içi ölüm oranlarının anlamlı derecede düşük olduğunu gösterilmiştir (187). Oral askorbik asit alan COVID-19 hastalarıyla yapılan başka bir çalışmada ise, bu grubun kontrol grubuna kıyasla genel mortalitede azalma, ekstübasyon oranında artış ve YBÜ mortalitesinde azalma yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (188).

2.2.1.11. D Vitamini

D vitamini, kalsiyum, magnezyum ve fosfat emilimini artırarak vücut tarafından normal kemik gelişimi ve bakımı için kullanılan bir vitamindir. A,E ve K vitamin gibi yağda çözünür. Deride sentez ve yağlı balık ciğerleri gibi D vitamininden zengin yiyeceklerden sağlanır. Her ikisi de ergokalsiferol (D2) ve kolekalsiferolün (D3) başlıca kaynaklarıdır (189). Günlük önerilen dozu 600IU'dır .

D vitamini eksikliği olan hastaların çoğu asemptomatiktir. Fakat, çocuklarda raşitizm gibi kemik deformitelerine ve yetişkinlerde osteomalaziye neden olabilmektedir. Kronik D vitamini eksikliği hafif olsa bile, özellikle yaşlı popülasyonda osteoporoz, düşme ve kırık riskine katkıda bulunabilecek kronik hipokalsemi ve hiperparatiroidizme yol açabilir. Uzun süreli ve şiddetli D vitamini eksikliği olan hastalar, kemik ağrısı, artraljiler, miyaljiler, yorgunluk, fasikülasyonlar ve halsizlik gibi sekonder hiperparatiroidizm ile ilişkili semptomlar yaşayabilir. Çocuklarda sinirlilik, uyuşukluk, gelişimsel gecikme, kemik değişiklikleri veya kırıklar D vitamini eksikliğinin belirtileri olabilir (189).

D vitamini kullanımıyla, aritmiler, kabızlık, ağız kuruluğu, baş ağrısı, hiperkalsemi, uyuşukluk, ağızda metalik tat, kas veya kemik ağrısı, bulantı, kusma gibi yan etkiler görülebilir (190). D vitamini yağda çözünen bir vitamin olması nedeniyle nadiren belirtilmesine rağmen toksisite mümkündür. Hipervitaminoz D, aşırı oral alımdan kaynaklanır. Akut zehirlenme, konfüzyon, iştahsızlığa, kusmaya, poliüriye, polidipsiye ve kas güçsüzlüğüne neden olabilen akut hiperkalsemiye yol açabilir. Kronik zehirlenme nefrokalsinoz ve kemik ağrısına yol açabilir (189).

İsrail'de 7807 hasta ile yapılan bir araştırmada, Ortalama plazma 25(OH)D seviyesi COVID-19 denekleri için anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir (191). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Gaziler İdaresi Bakanlığı'nda D3 vitamini ve D2 vitamini

takviyesi ile COVID-19 enfeksiyonu ve COVID-19 enfeksiyonunun 30 gün içinde ölümle sonuçlanma olasılığı arasındaki ilişkiye yönelik yapılan çalışmada, D₃ vitamini ve D₂ vitamini takviyesi alan hastalarda COVID-19 enfeksiyonu riskini %20 ve %28, 30 gün içinde ölümle sonuçlanan COVID-19 enfeksiyonunu %33 ve %25 azaltmıştır (192).

2.2.1.12. E Vitamini

E vitamini veya diğer adıyla tokoferol, hücre zarını koruyan antioksidan işlevi gören yağda çözünen bir vitamindir. Zeytin ve ayçiçek yağları, fındık, soya fasulyesi, avokado, buğday ve yeşil yapraklı sebzelerde bol miktarda bulunur (193). Günlük önerilen doz 15mg'dır fakat günde 1000mg'ı geçmemelidir (194).

E vitamin eksikliğinde hiporefleksi, gece görüşünde azalma, titreşim duyusunda kayıp/azalma, ataksi, aşırı kas güçsüzlüğü, sınırlı yukarı bakış, kardiyak aritmileri, gece körlüğü görülebilir (195).

E vitamini takviyesinin yaygın yan etkileri arasında mide bulantısı, baş ağrısı, görme değişiklikleri, gastrointestinal rahatsızlık, hemorajik inme riski, idrar kreatinininde hafif artış ve nekrotizan enterokolit bulunur. E vitamininin trombosit agregasyonunu inhibe ettiği bilindiğinden, intraoperatif olarak artan kanama riski vardır. E vitamini, karaciğer CYP450 enzimlerinde metabolizmaya uğrar ve bu nedenle hasta bu enzimleri inhibe eden veya indükleyen ilaçlar kullanıyorsa ilaç etkileşimlerinin izlenmesi önerilir. Hipervitaminoz E nadirdir ve yağda çözünen vitaminler arasında en az toksiktir. Yüksek doz E vitamini takviyesi çalışmaları az sayıdadır, ancak mortalitede ilişkili bir artış olduğunu görülmektedir (193).

Vitamin E , merkezi hücre ölüm mekanizmalarından biri olan ve COVID-19 hastalarında hayati öneme sahip olduğu düşünülen ferroptoz mekanizmasını inhibe eder. COVID-19 hastalarındaki nöral hasarlar, bir anti-ferroptoz mekanizması aracılığıyla E vitamini tüketimi kullanılarak kısmen engellenebileceği düşünülmektedir (196). Meksika'da yapılan bir araştırmanın sonucuna bakıldığında, vitamin E kullanımının, agresif ve ölümcül COVID-19 gelişiminin yavaşlamasına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (197).

2.2.1.13. K Vitamini

K vitamini, vücuttaki pıhtılaşma yollarını etkileyen yağda çözünen bir vitamindir. K vitamini, K1 vitamini ve K2 vitamini olmak üzere iki biyoaktif formda bulunur. K1 vitamini, bitki sentezinin bir ürünüdür. Yeşil yapraklı sebzelerde en yaygın olanıdır. K1 vitamini hayvanlarda aktiftir ve pıhtılaşma faktörlerinin üretiminden sorumludur. Ayrıca hayvanlarda K2 vitaminine dönüştürülebilir. K2 vitamini bağırsakta bakteriler tarafından oluşturulur (198). Günlük önerilen doz erkekler için 120mcg, kadınlar için 90mcg'dir (199).

K vitamini eksikliği, damar delinme bölgelerinde kanama öyküsü veya küçük travma ile ortaya çıkabilir (200). K vitamininin her iki versiyonunda da alerjik reaksiyon mümkündür. Bunun dışında kullanımı nedeniyle bildirilen bir yan etkisi yoktur. Yüksek dozda K1 veya K2 vitamini ile ilişkili bilinen bir toksisite yoktur. Sentetik K3 vitamini çok toksiktir ve bu nedenle Amerika Birleşik Devletleri'nde reçetesiz satılması yasaklanmıştır, çünkü yutulması karaciğer hücrelerinde alerjik reaksiyonlara, hemolitik anemiye ve sitotoksisiteye neden olabilir. K vitamini toksisitesi oldukça nadirdir (198).

Akut COVID-19'un başlarında K vitamini eksikliği, demografik ve komorbiditelere uyum sağladıktan sonra bile, daha kötü COVID-19 hastalığı şiddeti ile bağımsız olarak ilişkilendirildi (201).

2.2.1.14. Selenyum

Selenyum, vücutta minimum konsantrasyonlarda bulur. Ancak insan sağlığında önemli rol oynayabilen bir eser mineraldir. Selenyum içeriği yüksek besin kaynakları arasında Brezilya fıstığı, tohumlar, mantarlar, balık, deniz ürünleri, sığır eti ve kümes hayvanları bulunur (202). Günlük önerilen doz erkekler ve kadınlar için 55mcg, gebeler için 60mcg ve emziren kadınlar için 70mcg'dir (203).

Selenyum eksikliği, redoks yan ürün toksisitesini ve hücre zarlarında oksidatif hasarı şiddetlendirir. Selenyum eksikliğinde Keshan hastalığı, erkeklerde kısırlık, prostat kanseri ve nörolojik hastalıklar, romatoid artrit, özellikle 5 ila 13 yaş arası çocuklarda el ve ayak parmaklarının kısalması veya büyüme bozuklukları, immunsupresyon, depresif ruh hali görülebilir (204).

Selenyum takviyesi çok düşük bir yan etki profiline sahiptir. Yaygın yan etkiler arasında kızarıklık, yanma, kaşıntı, batma, kafa derisi yaraları, artan yağlılık, tırnak hiperpigmentasyonu ve cilt tahrişi bulunur. İlacın kokusuna bağlı mide bulantısı görülebilir. Selenyum toksik olmayan bir takviye olarak kabul edilir. Bununla birlikte, aşırı yüksek selenyum alımı da ishal, yorgunluk, saç dökülmesi, eklem ağrısı, tırnaklarda renk değişikliği veya kırılabilirlik ve mide bulantısına neden olabilir (202).

Sitokin salınımı COVID-19'u kötüleştirebilmektedir. Özellikle risk altında olan yaşlılarda, selenyum eksikliği dolaşımdaki yüksek inflamatuvar sitokinlerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Araştırmalar, yeterli selenyum düzeyinin, aşırı sitokin aktivasyonunu önlediği hipotezini desteklemektedir. Bu nedenle selenyum takviyesinin COVID-19'da verilemesinin yararlı olduğu düşünülmektedir (205). 33 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hayatta kalan COVID hastalarından alınan örneklerde selenyum, hayatta kalan olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti (206).

2.2.1.15. Çinko

Çinko, bağışıklık sisteminin düzgün çalışması için gerekli olan bir eser mineraltir. Hücre bölünmesinde, hücre büyümesinde, yara iyileşmesinde, karbonhidratların parçalanmasında, insülinin etkisini arttırmada rol oynar ve koku ve tat alma duyusu için gereklidir (207). Et, balık, baklagiller, kuruyemişler ve diğer besin kaynakları dahil olmak üzere çeşitli gıdalarda bulunur (208). Günlük önerilen doz erkekler ve gebeler için 11mg, kadınlar için 8mg, emziren kadınlar için ise 12mg'dır (209).

Çinko eksikliğinden çoklu organ sistemleri etkilenir. Hipogonadizm, oligospermi, fotofobi, duygusal kararsızlık, zihinsel rahatsızlıklar, tat ve koku bozukluğu, ishal, tırnak tutulumuna bağlı beyaz enine bantların paronişi, kütikül iltihabı, Beau çizgileri çinko eksikliğinde ortaya çıkabilir. Bağışıklık disfonksiyonu, bireyleri sayısız bulaşıcı komplikasyona yatkın hale getirir (208).

Büyük miktarlarda alınan çinko, takviyeyi yuttuktan sonraki 3 ila 10 saat içinde ishale, karın kramplarına ve kusmaya neden olabilir. Semptomlar genellikle kısa bir süre içinde hafifler. Aşırı çinko alımı, demir eksikliği veya bakır eksikliğine neden olabilir. Çinko içeren burun spreyleri ve jellerinin koku alma duyusu kaybı gibi yan etkileri

olabilir. Çinkonun nispeten toksik olmadığı düşünülse de, aşırı yüksek çinko alımı bulantı, kusma, epigastrik ağrı, uyuşukluk ve yorgunluk gibi semptomlarla kendini gösterebilir (207).

Kontrolsüz bir vaka serisinde, 4 COVID-19 hastasına, farklı çinko preparatları verilmiştir. Bu klinik belirti ve semptomları ve/veya COVID-19'un laboratuvar teyidi olan ardışık 4 hastada yüksek doz çinko tuzu pastillerinin başlatılmasını semptomatik ve objektif iyileşme izlenmiştir (210).

2.2.1.16. Demir

Demir, DNA sentezinde ve diğer birçok metabolik süreçte önemli bir rol oynar. Aynı zamanda, vücutta oksijenin taşınmasından sorumlu protein olan hemoglobin içindeki heme'nin önemli bir bileşenidir (211). Kırmızı et, yumurta, tavuk ve hindi eti, karaciğer, koyu yeşil yapraklı sebzeler, kuru baklagiller ve pekmez gibi gıdalar demir açısından zengin besinlerdir. Formuna göre alınması gereken doz miktarı değişmektedir. Demir sülfata baktığımızda günlük önerilen doz erkekler için 8mg, kadınlar için 18mg, gebeler için 27mg, emziren kadınlar içinse 9mg'dır (212).

Eksikliğinde halsizlik, yorgunluk, konsantrasyonda zayıflık, sinirlilik, baş ağrısı, efora nefes darlığı ve egzersiz kapasitesinin azalmasını, pika , pagofaji , ağız kuruluğu, saç dökülmesi, disfaji, kırılğan tırnaklar, huzursuz bacak sendromu, kuru cilt, saç dökülmesi, atrofik glossit, keiloz, solgunluk, kırılğan tırnaklar ve koilonişi görülebilir (213).

Oral demir uygulamasının en yaygın yan etkileri mide bulantısı, ishal, kramp ve daha yaygın olarak kabızlığı içerebilen gastrointestinal rahatsızlıktır. Gastrointestinal kanama ve ülserasyonun yanı sıra aşırı duyarlılık reaksiyonları da görülebilmektedir. İntravenöz demir uygulamasının en sık görülen yan etkisi hipotansiyondur. Diğer yan etkiler arasında tipik olarak artralji/miyalji, baş ağrısı, mide bulantısı ve kızarma şeklinde ortaya çıkan küçük infüzyon reaksiyonları bulunur. Demir kaynaklı koagülopati, karaciğer hasarı, böbrek yetmezliği ve kardiyomiyopati toksik seviyelere ulaştığında ortaya çıkabilir (211).

Yüksek demir seviyeleri ile artan sepsis riski arasında nedensel bir ilişki olduğunu öne süren ve doğrulanmış COVID-19 vakalarında, daha yüksek demir statüsüne sahip kişilerde hastaneye yatma riskinin daha yüksek olduğunu belirleyen bir çalışma mevcuttur (214). Farklı bir çalışmada ise, özellikle ferritinin düzeyi 23,9 ng/mL'nin üzerinde olan

hastalarda, yoğun bakım yatağında yatan hastalarda demir eksikliği ölümü artırmaktadır (215).

2.2.1.17. Koenzim Q10

Et en yüksek koenzim Q10 miktarına sahiptir, bunu süt ürünleri, yumurtalar ve bitki bazlı gıda kaynakları (yağlar ve baklagiller) takip eder. Koenzim Q10 (CoQ10) herhangi bir tıbbi durumu tedavi etmek için FDA onaylı değildir. Bununla birlikte, reçetesiz satılan bir besin takviyesi olarak yaygın olarak bulunur. Nörodejeneratif hastalıklar, fibromiyalji, migren, diyabet, kanser, mitokondriyal hastalıklar, kas hastalıkları ve kalp yetmezliği gibi hastalıklar dolaşımdaki CoQ10 seviyelerinin düşmesiyle ilişkilidir (216). Günlük önerilen doz 50-200mg'dır (217).

CoQ10 takviyelerinde genellikle mide rahatsızlığı, bulantı, kusma ve ishal gibi sadece hafif yan etkiler görülebilir. Hafif uykusuzluk, karaciğer enzimlerinde yükseklik, baş dönmesi, fotofobi, sinirlilik, baş ağrısı, midede ekşime, artan istemsiz hareketler ve yorgunluk da görülebilecek yan etkiler arasındadır. CoQ10 bir besin takviyesi olarak güvenlidir (216).

Ghosh ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada, SARS-CoV-2'nin, konakçı hücreden hücre dışı ortama viral salınım için bir lizozomal bağımlı ekzositoz yolunu kullanma yeteneği bildirilmiştir (218). Bununla birlikte, bu sürecin viral kullanımının bir sonucu olarak SARS-CoV-2, henüz bilinmeyen bir mekanizma ile lizozomun asidini giderir. CoQ10'un lizozomal asitlenmeyi sürdürmede oynadığı rol göz önüne alındığında, CoQ10 takviyesi, COVID-19 tedavisinde dikkate alınması gereken uygun bir terapötik strateji olabileceği düşünülmektedir (219).

2.2.1.18. Omega-3 Yağ Asitleri

Günümüzde klinik olarak en alakalı üç omega-3 çoklu doymamış yağ asidi (PUFA), a-linolenik asit (ALA), eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asittir (DHA). Bu yağ asitlerini içeren yağlar bitki kaynaklarından kaynaklanır ve balıklarda, balık ürünlerinde, tohumlarda, kuruyemişlerde, yeşil yapraklı sebzelerde ve fasulyelerde bulunabilir (220). Günlük önerilen doz erkekler için 1.6gr, kadınlar için 1.1gr, gebeler için 1.4gr, emziren kadınlar içinse 1.3gr'dır (221).

Genellikle omega-3 kullanımı balık tadı, geğirme, dispepsi, ishal, gaz, mide bulantısı ve artralji gibi iyi huylu yan etkilerle sahiptir. Bunun dışında artralji, orofaringeal ağrı, kabızlık, GI bozukluğu, kusma, artmış ALT/AST, kaşıntı, döküntü, yorgunluk, nazofarenjit gibi yan etkiler de görülebilmektedir (220).

Yapılan bir derlemede, omega-3 yağ asidi kullanımı üzerine 4 çalışma dahil edildi. Bu çalışmaların sonuçlarına bakıldığında: Şiddetli COVID-19'lu hastalar düşük omega 3 indeks seviyelerine sahiptir; en az 3 ay boyunca haftada 3 defadan fazla omega 3 yağ asidi takviyesi alan kişilerin SARS-CoV-2 enfeksiyonu riski %12 daha düşüktür; omega 3 takviyesi tüketen hastaların, tüketmeyenlere kıyasla daha yüksek solunum ve böbrek fonksiyon parametrelerine ve daha kısa semptom süresine sahip oldukları gösterilmiştir (222). Omega-3 yağ asitlerinin hücre membranında hasara karşı duyarlılığı artırabilmesi gibi kaygılar da bildirilmiştir (223).

2.2.1.19. Kalsiyum

Kalsiyum, vücuttaki birçok biyokimyasal süreçte yer alan önemli bir moleküldür. Kalp, kemik ve kas için gerekli bir elementtir ve biyokimyasal yollarda enzimatik bir sinyal görevi görür (224). Süt, yoğurt, peynir gibi süt ve süt ürünleri; pekmez, yeşil yapraklı sebzeler, kuru baklagiller kalsiyumdan zengin besinlerdir. Günlük önerilen doz 1000mg'dır. 51 yaş üzeri kadınlar ve 70 yaş üzeri erkekler için 1200mg önerilmektedir (225).

Hipokalsemi kuru cilt, kaba saçlar ve kırılğan tırnaklar gibi cilt belirtileri ve beyin parankiminin kireçlenmesi gibi belirtilerin yanında, QT uzaması ve T dalgası anormallikleri gibi kardiyak disfonksiyonlar görülebilir (224).

Hiperkalsemili hastalar, bazıları şiddetli vakalarda artmış kalsiyum taşları, kemik kırılğanlığı/kırıkları, karın ağrısı, kabızlık, susuzluk, sık idrara çıkma ve dil fasikülasyonları, bradikardi veya hiperrefleksi gibi bir dizi semptom yaşayabilir (224).

İran'da bir hastanede yatan 93 COVID-19 hastası üzerinde yapılan araştırmada, COVID-19 hastalarında serum Çinko, kalsiyum ve D vitamini düzeylerinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğunu gösterildi (226). 120 ciddi COVID-19 vakasıyla yapılan bir çalışmada, hastaların %75 ve %35.8'inde görülen hipovitaminoz D ve hipokalsemi çok

yaygındı. Sağkalımı analiz ederken, her ikisi de hastane içi mortalite ile doz etkili bir şekilde anlamlı şekilde ilişkilirdi (227).

2.2.1.20. Magnezyum

Magnezyum, potasyumdan sonra en yaygın ikinci hücre içi katyondur. Hormon reseptörü bağlanması, kas kasılması, sinirsel aktivite, nörotransmitter salınımı ve kardiyak uyarılabilirlikte rol oynar (228). Günlük önerilen doz 300-450mg arasındadır (229).

Hipomagnezemi semptomları eşzamanlı hipokalsemi gelişimi ile ilişkilidir. Bulgular arasında Trousseau işareti, Chvostek işareti, hiperrefleksi, titreme ve kas fasikülasyonları bulunur. Hastalar ayrıca mide bulantısı, kusma, uyuşukluk ve halsizlik gibi belirsiz semptomlar yaşayabilir (228).

Magnezyum alımına bağlı olarak, hipotansiyon, karın ağrısı, ishal, şişkinlik, bulantı, kusma, solunum depresyonu görülebilir (228). Erken başlangıçlı toksisitenin en sık görülen bulguları ishal, bulantı ve kusma, kas güçsüzlüğü ve düşük tansiyondur. Bununla birlikte, seviyeler yükselmeye devam ettikçe, hastalar derin tendon refleksleri, sinoatriyal veya atriyoventriküler düğüm blokları, solunum felci ve nihayetinde kalp durması kaybı yaşarlar (230).

COVID-19 hastalarına ilişkin yakın tarihli bir retrospektif gözlemsel araştırmada, hastanede yatan 50 yaşındaki hastaların günlük oral vitamin D3 (1000 IU), magnezyum (150 mg) ve vitamin B12 (500 mg) takviyesi alanları diğerlerine göre önemli ölçüde daha az oksijen tedavisi ihtiyacı olduğunu görüldü (231). Magnezyumun immun sistem üzerindeki etkilerine bakıldığında COVID-19 hastalarının tedavisinde aktif bir rol oynaması beklenmektedir (232).

2.2.1.21. Melatonin

Endojen melatonin, doğal olarak üretilen, sentezlenen ve esas olarak epifiz bezinde salgılanan bir hormondur. Melatonin üretimi, birkaç aşamalı bir yolla beynin diğer bölgelerindeki serotonine dönüştürülen triptofan ile başlar. Üretilen seratoninlerden melatonin oluşturulur ve epifiz bezinde depolanır. Hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeği ve retina ile etkileşimler ile vücudun uyku-uyanıklık döngülerini düzenlemede rol oynar (233). Günlük önerilen bir dozu olmamakla birlikte bazı hastalıklarda kullanımı

önerilebilmektedir. Örneğin insomnia hastalığında günlük 3-5mg alınması önerilmektedir (234).

Melatonin nispeten toksik değildir, ancak uyuşukluk, gündüz uykululuğu, ağrı ve bulantı gibi yan etkiler bildirilmiştir. Ayrıca aşırı sedasyona yol açabileceğinden benzodiazepinler veya zolpidem kullanan kişilerin melatonininden kaçınması gerekmektedir (233).

Melatonin, daha önce ABD’de acil durum yetkili kokteyli REGEN-COV2 ile birlikte COVID-19 hastalarına verildiği için takviyesi diğer tedavilerle kullanım için güvenli olduğu görülmüştür. Melatonin, sitokin fırtınası ve aşırı aktif bağışıklık tepkisi ile yaygın olarak görülen COVID-19 semptomlarını hafifletebilecek, hasta sonuçlarının iyileşmesine ve ıstırabın azalmasına yol açabilecek erişilebilir, nispeten ucuz ve güvenli bir tedavi sağlar (235).

2.2.1.22. İmmunmodulatorler

İmmunomodulatorler, bağışıklık sistemini etkileyerek immun sistem üzerinde uyarıcı veya baskılayıcı etki gösteren veya bu sistem üzerinde regüle edici özelliklere sahip maddeler olarak tanımlanmaktadır. İmmunomodulatorler orijinlerine ve etki şekillerine göre bakteri ve bakteriyel ürünler, bitkisel kaynaklılar, hayvansal ekstraktlar, aşılar, kompleks karbonhidratlar, besinsel faktörler, sitokinler, sentetik kimyasal bileşikler olarak sınıflandırılabilirdiği gibi; patojenlere spesifik olanlar (patojen-spesifik) ve patojenlere spesifik olmayanlar (non-spesifik) olmak üzere de gruplandırılabilir. doğrudan mikroorganizmaları etkilemediğinden, mikroorganizmalarda hızlı direnç gelişimine neden olmazlar (236).

2.2.1.23. Keten Tohumu

Keten tohumu, yüksek oranda alfa-linolenik asit (ALA), diyet lifi, yüksek kaliteli protein ve fitoöstrojen içermekte ve tıbbi amaçlar ve ayrıca besin ürünü olarak yetiştirilmektedir. ALA, esansiyel çoklu doymamış yağ asitlerinden biridir ve antienflamatuar, anti-trombotik ve anti-aritmik özellikler sergilediği bildirilmiştir. Keten tohumu, balık yemeyenler için en iyi omega 3 yağ asidi kaynağı görevi de görür. Fitoöstrojen, fenolik bileşikler, vitamin ve minerallerden zengin bir içeriğe sahiptir. Bu yararlı içeriklerin yanında anti besin olarak adlandırılabilir insan sağlığına olumsuz etki edebilecek

içeriklere de sahiptir. Siyanojenik glikozitler, fitik asit bu anti besinlere örnek olarak verilebilir (237). Günlük önerilen dozu tohum için 15-50 gr iken yağı için 15-30 ml'dir (238).

Tüketimine bağlı şişkinlik, gaz, kabızlık, karın ağrısı, ishal, mide ağrısı ve mide bulantısı gibi gastrointestinal yan etkiler görülebilir. Yüksek dozda keten tohumu tüketen kişilerde mide ağrısı, şişkinlik ve ishal gibi küçük ama rahatsız edici yan etkiler geliştiğine dair raporlar vardır. Bu yan etkiler keten tohumlarının müshil etkilerinden kaynaklanmaktadır. Bunların dışında alerji, artan kanama zamanı, içeriğindeki siyanür nedeniyle oluşabilecek semptomlar, kan şekerinde yükselme ve psikolojik sorunlara neden olabilir. Aynı zamanda yüksek dozda keten tohumu tüketmek, diğer yağ kaynaklarının yokluğu, ω -6 yağ asidi eksikliğine yol açabilir (239).

Bir dizi preklinik ve klinik araştırma, keten tohumu ile diyet takviyesinin; antihipertansif etki, antiaterojenik etkiler, kolesterolün düşürülmesi, bir anti-inflamatuar etki ve aritmilerin inhibisyonunu içeren kardiyovasküler etkilerinin olduğunu göstermektedir. Kanıtlanmış bazı araştırmalar, kronik öksürük ve astımı tedavi etmek için de keten tohumunun kullanıldığını ortaya çıkardı. Keten tohumunda bulunan omega-3 yağ asidi, ateroskleroza önlemek ve tedavi etmek için faydalı olabilir. Böylece, bir bağışıklık güçlendirici olarak COVID-19 ile savaşmaya yardımcı olabileceği düşünülmektedir (240).

2.2.1.24. Çörek Otu

Çörek otu, önemli miktarda bitkisel protein, lif ve mineral ve vitamin içermektedir. Şimdiye kadar yapılan çok sayıda çalışma, çörek otu tohumunun ve ana aktif bileşeni olan timokinonun, farklı kronik hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli hastalıklara karşı tıbbi olarak çok etkili olduğunu göstermiştir. Tohum yağı yağ asidi bileşiminin (%32-40) araşidonik, eikosadienoik, stearik ve miristik asit ile birlikte esas olarak linoleik, linolenik, oleik, palmitoleik, palmitik asitler içerdiği bildirilmiştir. Antioksidan, antidiyabetik, antihipertansif, nöroprotektif, antienflamatuar, analjezik, antimikrobiyal, antikanser ve erkek infertiletisinde etkileri görülmüştür ve araştırmalar hala devam etmektedir (241). En yaygın dozaj günde 1-3 gramdır (242).

Kullanımına bağlı olarak çörek otu yağının bir yan etkisine rastlanmamıştır. Çörek otu tohumunun kullanımıyla ise solunum güçlüğü, glutatyon birikimine bağlı olarak da karaciğer, böbrek ve kardiyovasküler sisteme bağlı semptomlar görülebilmektedir (241).

Çeşitli randomize kontrollü çalışmalar, pilot çalışmalar, vaka raporları ve in vitro ve in vivo çalışmalarla, çörek otunun, COVID-19'un belirti ve semptomları ile ilgili antiviral, antioksidan, antienflamatuar, immünomodülatör, bronkodilatör, antihistaminik, antitussif aktivitelere sahip olduğunu doğruladı. Bununla beraber, komorbid koşulları olan COVID-19 hastalarına yardımcı olacak anti-hipertansif, anti-obezite, anti-diyabetik, anti-hiperlipidemik, anti-ülser ve antineoplastik aktiviteler göstermiştir. Dahası, çörek otunun aktif bileşenleri, nigellidin ve α -hederin gibi sativa, SARS CoV-2'nin potansiyel inhibitörü olarak tanımlanmıştır (243).

2.2.1.25. Zerdeçal

Zerdeçaldan elde edilen sarı pigment kurkumin, antioksidan, antienflamatuar, anti kanser, antidiyabetik, hepatoprotektif, anti alerjik, anti dermatofit ve nöroprotektif gibi geniş bir sağlık özellikleri yelpazesine sahip ünlü bir polifenoldür (244). Dünya Sağlık Örgütü, aralığında zerdeçalın bir gıda katkı maddesi olarak kabul edilebilir günlük dozunu 0-3 mg/kg belirtti (245).

Sağlıklı denekler üzerinde yapılan birkaç çalışma, kurkuminin güvenliğini ve etkinliğini desteklemiştir. Bu köklü güvenliğe rağmen, bazı olumsuz yan etkiler bildirilmiştir. Çalışmalara göre kullanıma bağlı olarak, bulantı, ishal, baş ağrısı, döküntü, sarı dışkı, serum alkalın fosfataz ve laktat dehidrojenaz içeriğinde artış gibi yan etkiler görülmüştür (244).

Zerdeçal, antioksidan, antiapoptotik, antifibrotik etkiler ve NF-kB, enflamatuar sitokinler ve kemokinler, Toll benzeri reseptörler ve bradikinin üzerindeki inhibitör etkiler gibi çeşitli moleküler mekanizmalarla antiviral, antinosiseptif, antienflamatuar, antipiretik ve yorgunluk önleyici etkiler dahil olmak üzere çeşitli terapötik etkilere sahiptir (246). Zerdeçal içeriği, özellikle virüsün ana proteazı ve başak proteinini inhibe ederek SARS-CoV-2'ye karşı potansiyel bir terapötik veya en azından koruyucu bir ajan olabileceği düşünülmektedir (247). Yapılan bir vaka serisinde, bir doz zerdeçal takviyesinin alan iki hastada kısa bir süre sonra tat ve kokuda belirgin iyileşme olmuştur (248).

2.2.1.26. Zencefil

İyi bilinen otsu bir bitki olan zencefil, yüzyıllardır tatlandırıcı ve bitkisel ilaç olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca zencefil köksapının tüketimi, ağrı, mide bulantısı ve

kusma gibi yaygın sağlık sorunlarını gidermek için tipik bir geleneksel ilaçtır. Spesifik olarak, zencefil bileşiklerinin ana sınıfları gingerol, shogaoller, zingiberen ve zingeronun yanı sıra terpenler, vitaminler ve mineraller dahil olmak üzere daha az yaygın olan diğerk bileşiklerdir. Antiemetik, antikanser, sindirim arttırıcı, analjezik, antienflamatuar ve metabolik iyileşmeye dair etkileri araştırmalar sonucu gösterilmiştir (249). Mide bulantısı için önleyici bir tedavi olarak 1-3 g'lık dozajlar kullanılır. Zencefilin diğerk kullanımları için tipik olarak 1 gr kullanılır. Toz haline getirilmiş köksapı, günde 10-15 gr'a aşırı yüklemek testosteronu artırabilir (250).

Kullanıma bağılı ciddi bir yan etki gösterilememiştir. Ama yapılan çalışmalarda mide ekşimesi, bulantı, karın ağrısı, şişkinlik, gaz ve epigastrik sıkıntı, ishal gibi yan etkilerin yanında kardiyovasküler semptomlar ve solunum semptomları da gözlenmiştir (249).

Zencefilin viral yaşam döngüsü üzerinde doğrudan ve dolaylı inhibe edici etkiler gösterebileceğı düşünölmektedir (251). 227 COVID-19'lu hastanede yatan hastayla yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, tüm katılımcılar arasında zencefil takviyesine yanıt olarak hastaneye yatış süresinde anlamlı bir azalma tespit edildi (252).

2.2.1.27. Eklem Destekleri (Glukozamin, Kondroitin)

Kondroprotektörler, yani eklem destekleri, eklem kıkırdağının metabolik süreçlerine katılan kıkırdak yüzeylerinin ve eklem kapsülünün yenilenmesine katkıda bulunan biyolojik ajanlardır. Kondroitin sülfat, glukozamin sülfat veya hidroklorür, hyaluronik asit ve glikozaminoglikanlar Kondroprotektör maddelerdir. FDA onaylı olmamalarına rağmen hastalar tarafından çokça kullanılmaktadır. Diz dışında kesin kanıt bulunmaması nedeniyle eklemlerin çoğunda osteoartrit için kullanımına ilişkin güncel bir kılavuz bulunmamaktadır (253). Kondroitin sülfat için dozlama söz konusu olduğunda, çoğu araştırma, günde 800-1.200 mg'ın ağız yoluyla, eklemle ilgili yararları için en etkili olduğunu öne sürüyor. Glukozamin, toplam günlük 900 – 1.500 mg doz için günde üç kez 300 – 500 mg alınabilmektedir. Glukozaminin faydaları doza bağımlıdır ve çalışmalara göre birkaç dozda alınan günde 2.000 – 3.000 mg'a kadar kullanır (254). Kondroitin sülfat, artrit tedavisi için oral olarak 800 ila 1.200 mg/gün dozunda alınabilmektedir (255).

Bulantı, ishal, kabızlık, mide ağrısı, gaz, şişkinlik, saç dökölmesi, göz kapaklarında şişlik, çarpıntı, bacaklarda şişlik gibi yan etkiler görölebilmektedir (256).

Popülasyona dayalı geniş bir kohort çalışmasında, alışılmış glukozamin kullanımının, COVID-19'lu hastalar arasında hastaneye yatış riskinde %30 azalma ve ölüm riskinde %28 azalma ile ilişkili olduğu, ancak enfeksiyon riski ile ilişkili olmadığı görülmüştü (257).

2.2.1.28. Protein , Aminoasit ve Atletik Performans Arttırıcı

İnsan vücudu, yağ asitleri veya karbonhidratlar gibi amino asitleri depolamaz. Bu, protein sentezi ve diğer spesifik metabolik fonksiyonlar için gerekli olan günlük amino asit alımının yeterli olmasını sağlamamız gerektiği anlamına gelir. Bu nedenle, sporcular ve diğer tüketiciler, protein ve amino asit takviyelerini kas büyümesi ve performans arttırıcı ürünler olarak yaygın şekilde ve yüksek proteinli, düşük karbonhidratlı diyetler geleneksel olarak kilo verme amacıyla uygulanmaktadır. Diyet amino asitlerinin kolon fermantasyonu, son ürünlerin konakçı üzerinde sistemik ve metabolik etkilere sahip olmasına neden olabilir ve bu etkiler hem olumlu hem de olumsuz olabilir (258). Yaklaşık 2,0 gr/kg vücut ağırlığına kadar olan sporcular için günlük önerilen alımlarda güvenlik endişesi bildirilmemiştir. Her aminoasit içinse farklı değerler söz konusudur (259).

Kısa süreli protein alımı ile desteklenmiş bir diyet tüketiminin plazma üre, idrar hacmi ve idrar kalsiyum atılımını arttırırken pH ve idrar sitratını azalttığını göstermiştir. Bu da nefrolitiazis için bir risk faktörüdür. Egzersiz olmadan aşırı protein kullanımı, alanin aminotransferaz (ALA) ve aspartat aminotransferaz (AST) artışı ile kendini gösteren karaciğer problemleriyle ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir araştırmada ise, sağlıklı genç bir erkek hastada, protein takviyelerinin uzun süreli kullanımına bağlı olarak herhangi bir biliyer obstrüksiyon veya hemoliz olmaksızın sarılık varlığı ile ilişkili derin bir hepatik kolestaz geliştiği görülmüştür. Barsak mikrobiyatasındaki bazı yararlı bakterilerde bir azalmanın yanı sıra, öfkede artma ve akne kronik protein takviyesi sonucu görülen yan etkilerdendir (260).

Yapılan araştırmalarda arjinin ve glutamin koronavirüs hastalığının seyrini iyileştirmede ve semptomlarını hafifletmede ikna edici olumlu etkilerinin olduğu görülmektedir. Fakat bazı çalışmalarda, arjininin viral replikasyonlarda etkin olması ve hücre membranında SARS-CoV-2 reseptörü olarak işlev gören ACE-2'yi indükleyebileceği; glutaminin özellikle böbrek hasarı olan bireylerde toksik etki yaratabileceği düşünülmektedir (223).

2.2.1.29. Lif, Laksatif, Probiyotik

Diyet lifi, sindirilemeyen karmaşık karbonhidratlar ve ligninlerden oluşmaktadır. Suda çözünen ve çözünmeyenler olmak üzere 2 gruba ayrılırlar. Suda çözünen lifler, kolon epitelinin vücuda alınan farklı kanserojen bileşiklerin zararlı etkilerinden korunmasında kritik bir rol oynar. Son yıllarda, diyet lifi önemli rollerinden birinin “prebiyotik” olması nedeniyle büyük ilgi görmektedir. Prebiyotikler bir grup diyet lifidir ve probiyotikler için besinlerdir. Prebiyotikler, probiyotiklerle kombinasyon halinde önemli antiviral etkinlik gösterilmiştir. Probiyotikler, sindirim rahatsızlığının hafifletilmesi, çocukluk çağı ishali süresinin azaltılması, bağırsak bağışıklığının düzenlenmesi ve semptomlarının iyileştirilmesi gibi potansiyel sağlık yararları sağlayan canlı organizmalardır (261). Laksatifler, etki mekanizmalarına göre farklı sınıflara ayrılırlar (262). Günlük oral probiyotik preparat alımı yaygın olarak önerilmektedir, ancak bazı çalışmalarda haftada iki kez doz kullanılmıştır. Hazırlık gücü genellikle kapsül başına milyon/milyar koloni oluşturan birim (CFU) olarak ölçülür (263). Birçok prebiyotik takviye tarafından günde yaklaşık dört ila beş gramlık bir doz sağlanır (264). Laksatifler, kabızlık için, gerektiğinde günde bir kez oral olarak 5 -15 mg veya gerektiğinde günde bir kez rektal olarak 10 mg alınabilir (265). Lifler için günlük önerilen doz, 25-28 gr, erkekler için 31-34 gr'dır (266).

Prebiyotikler bağırsak lümeninde ozmotik bir etki gösterir ve kolonda fermente edilir. Gaza ve şişkinliğe neden olabilirler. Karın ağrısı, ishal ve reflüde artış büyük dozlarda ortaya çıkar (267). Yine liflerin tüketimiyle de geğirme, şişkinlik, karın krampları, mide bulantısı, dolgunluk hissi ve mide rahatsızlığı gibi yan etkiler görülmektedir (268). Laksatiflerin kullanımına bağlı olarak da GIS yan etkilerinin yanı sıra lipoid pnömoni, baş ağrısı ve metabolic bozukluklar görülebilir (262).

Son çalışmalarda, COVID-19 hastalığında, mantarların neden olduğu disbiyozun antifungal toksinler üreten probiyotikleri azalttığı kaydedilmiştir. Probiyotikler müsinleri etkileyerek patojenlerin kolonizasyonunu engelleyebilmesi nedeniyle mukus üreten goblet hücrelerinin ve müsin üretiminin arttırılması ek probiyotik tedavisi yoluyla SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tedavisine yardımcı olabileceği düşünülmektedir (269). Probiyotik ve probiyotik takviyesinin influenza enfeksiyonu üzerindeki etkisini araştıran 12 çalışmanın sistematik olarak gözden geçirildiği bir çalışmada, probiyotik ve prebiyotik takviyesinin,

grip aşısını takiben hemagglütinasyon inhibisyon antikor titrelerini iyileştirebileceği sonucuna varıldı (270).

2.2.1.30. Arı Sütü ve Polen

Polen, kovana bal getiren işçi arılar tarafından çiçeğin stamenlerinden toplanmaktadır. Genel olarak arı polenlerinin çeşitli kombinasyonlarda esansiyel olan ve olmayan aminoasit içeriğine sahip olduğu bilinmektedir. Fakat arıların polenleri topladığı bölgeye, mevsime göre içerik değişebilmektedir (271). Yapılan çalışmalarda farklı propolis ekstraksiyonlarının kanserli hücre gelişimlerini engellediği, tümör hücrelerinin farklılaşmasını ve çoğalmasını azalttığı belirtilmiştir (272).

Arı sütü ise genç işçi arıların bal ve poleni tükettikten sonra, salgıladıkları larvalarını beslemek için kullandıkları yoğun süt kıvamındaki bir arı ürünüdür. Proteinler , adenozin monofosfat (AMP), lipitler ve minerallerden zengin bir üründür. Tüketimi ile büyüme, gelişme, bağışıklık sistemi ve antioksidan sisteminin desteklenebileceği, yaşlanmanın geciktirebileceği, hafızanın güçlenebileceği, afrodisyak etkisi ve sperm, yumurta üretiminin stimülasyonu ile kısırlığın tedavisinde kullanılabileceği yapılan araştırmalarla ortaya konmuştur (273). Kullanımı kontakt dermatit, astım ve anafilaksiye sebep olabilmektedir.

Brezilya’da yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, hastanede yatan COVID-19 hastalarını tek bir oral günlük propolis dozu ile tedavi etmenin hastanede kalış süresinde ve böbrek hasarında önemli azalmalarla ilişkili olduğunu bildirdi. Propolis tedavisi, oksijen tedavisine olan ihtiyacın azalması ile ilişkili değildi (274).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Amacı

Bu çalışmanın amacı, üniversite öğrencilerinde besin destek ürünlerinin alımının COVID-19 pandemisi nedeniyle artmış olduğunu, bu ürünlerin bilinçsiz kullanımının yaygın olduğu ve yan etkilerinin görülebileceğini göstermektir. Ho hipotezi: Bir üniversite tıp fakültesi öğrenci örnekleminde, pandemi sürecinde gıda takviyeleri kullanımı belirgin olarak artmıştır.

3.2.Etik Kurul İzni

Bu araştırma projesi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Etik Kurulu tarafından bilimsel ve etik açıdan uygun görülüp 24/11/2022 tarihinde onaylanmıştır. Çalışmanın proje numarası KA 22/436 olarak belirlenmiştir.

3.3.Araştırmanın Örneklemi

Araştırmamızın örneklemini 01.11.2022 ile 01.03.2023 tarihleri arasında çalışmamıza katılmayı kabul eden Başkent Üniversitesinde öğrenim gören Tıp Fakültesi öğrencileri oluşturmaktadır. Anket yüz yüze uygulanmış olup örnekleme yöntemi olarak olasılıklı olmayan örnekleme yöntemlerinden kolayda örnekleme yöntemi kullanılmıştır. Popülasyona ilişkin oran tahmini için gerekli örneklem genişliğinin hesaplanmasında,

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 * p * (1-p)}{d^2}$$
 formülü kullanılmıştır. Buna göre, çalışmaya alınması gerekli minimum örneklem genişliği; $\alpha=0.05$, $d=0.05$ ve $p=0.50$ olmak üzere %95 güven düzeyinde toplam 265 öğrenci olmaktadır. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi tüm dönem öğrenci sayısı 935 olup, çalışmaya alınacak öğrenci sayısının belirlenmesinde evren sayısı bilindiğinde alınacak örneklem büyüklüğü formülü kullanılarak en az 265 öğrenci alınması gerektiği hesaplandı. Tıp fakültesi öğrencileri arasında tabakalandırma yapılarak her sınıftan en az 50 öğrenci ve toplamda 300 öğrencinin çalışmaya dâhil edilmesi planlandı. Her sınıftan çalışmaya katılmayı kabul eden her ikinci öğrenci çalışmaya alınarak randomize edildi. Toplamda çalışmaya katılan öğrenci sayısı 319'dur.

3.4.Verilerin Toplanması

Veriler yüz yüze anket yolu ile toplanmıştır. Kişilere öncesinde çalışma hakkında bilgilendirme yapılmış ve toplanan bilgilerin sadece bilimsel amaçlarla kullanılacağı anlatılmıştır. Bireylerin gönüllü olmayı kabul etmeleri durumunda gönüllü denek onam formu imzalatılmış ve anket soruları yöneltilmiştir. Öncelikle cinsiyeti ve kimle yaşadıkları, ailesinin aylık geliri, tütün ve alkol kullanım durumu, pandemi dönemi COVID-19 hastalığı, aldıkları gıda takviyeleri ile ilgili 25 soruluk bir sosyodemografik anket uygulanmıştır. Bu sosyodemografik anket formu; COVID-19 pandemisi döneminde alınan besin desteklerini inceleyen çalışmaların literatür taraması yolu ile incelenip, çalışmamızda emeği geçen öğretim üyelerinin değerlendirmesi sonucu oluşturulmuştur.

3.5.Araştırma Tipi

Araştırma kesitsel, tanımlayıcı tipte bir anket çalışması olarak planlanmıştır.

3.6.Araştırmanın Süresi

2022-2023	2022								2023							
	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık	Ocak	Şubat	Mart	Nisan
PLANLAMA AŞAMASI																
Literatür Tarama																
Araştırma Önerisinin Hazırlanması																
Araştırma Projesinin Verilmesi																
UYGULAMA AŞAMASI																
Verilerin Toplanması																
Verilerin Bilgisayara Aktarılması																
ANALİZ AŞAMASI																
Verilerin Analizi (Tablo ve Grafiklerin Oluşturulması)																
Verilerin Yorumu																
RAPOR AŞAMASI																
Tez raporunun hazırlanması																
Tez raporunun sunulması																

3.7.Verilerin istatiksel analizi

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanıldı. Değerlendirmelerde IBM SPSS for Windows 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL) programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Prospektif, öğrenciler üzerinde yapılan, 2019-2022 yılları arasında yoğun olarak devam eden COVID-19 pandemisi sırasında tıp fakültesi öğrencilerinin gıda takviyelerine bakış açıları, kullanım durumları ve yan etkilerini değerlendirmeye çalışan bu çalışmada gönüllülük esasına göre 319 denek dahil edilmiştir. Araştırmaya katılan deneklerin sosyodemografik özellikleri Tablo 1’de verilmiştir. Çalışmada E:K oranı 1:2,125’tir. Tablo 1’e göre, kadın sayısının görece daha fazla olması, ailesiyle yaşayan öğrencilerin yüzdesinin 66,8 olması, katılımcıların %77,1’inin aile gelir düzeyinin 15000 TL ve üzerinde daha çok olması, tütün ve alkol kullanmayanların daha çok olması dikkat çekicidir. (Tablo 1)

Tablo 1: COVID Pandemisi Döneminde Bir Üniversite Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Gıda Takviyeleri Kullanımı Ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi Çalışmasına Katılan Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri (2023)

	n	%
Cinsiyet		
Kadın	217	68,0
Erkek	102	32,0
	319	100
Kimle yaşıyor		
Ailesi ile	213	66,8
Yurtta	25	7,8
Evde tek	61	19,1
Arkadaşları ile	20	6,3
	319	100
Aile gelir düzeyi		
5500-9999 TL	22	6,9
10000-14999 TL	51	16,0
15000 TL ve üzeri	246	77,1
	319	100
Tütün kullanımı		
Kullanmıyor	228	71,5
Kullanıyor	28	8,8
Bırakmış	63	19,7
	319	100
Tütün kullananlarda kullanım miktarı (paket/yıl)		
1-182	30	47,6
183-365	27	42,9
366 ve üzeri	6	9,5
	63	100
Alkol kullanımı		
Yok	172	53,9
Bırakmış	18	5,6
Kullanıyor	129	40,5
	319	100
Alkol kullananlarda kullanım miktarı		
Haftada 3/Ayda 12	66	51,2
Ayda 12-Ayda 30	37	28,7
Ayda 30 dan fazla	26	20,1
	129	100

Tablo 2: COVID Pandemisi Döneminde Bir Üniversite Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Gıda Takviyeleri Kullanımı Ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi Çalışmasına Katılan Katılımcıların COVID-19 Enfeksiyonu Geçirme Oranları Ve Aşı Özellikleri (2023)

	n	%
Covid-19 enfeksiyonu geçirme durumu		
Evet	156	48,9
Hayır	163	51,1
	319	100
Covid-19 enfeksiyonu seyri		
Semptomsuz	11	7,0
Hafif semptom + ilaç tedavisiz	94	60,3
Ağır semptom + evde ilaç tedavisi	51	32,7
Hastanede Covid servisinde	-	-
Hastanede yoğun bakım servisinde	-	-
	156	100
Aşı*		
Evet	297	93,1
Hayır	22	6,9
	319	100
Sinovac aşısı		
Evet	88	27,6
Hayır	231	72,4
	319	100
Sinovac doz sayısı		
1	8	9,1
2	66	75,0
3	13	14,8
4	1	1,1
	88	100
Biontech aşısı		
Evet	299	93,7
Hayır	20	6,3
	319	100
Biontech doz sayısı		
1	7	2,3
2	107	35,8
3	128	42,8
4	52	17,4
5	5	1,7
	299	100
Turcovac aşısı		
Evet	1	0,3
Hayır	318	99,7
	319	100

Turcovac doz sayısı		
1	1	100
* En az 2 doz Biontech veya 2 doz Sinovac ve 1 doz Biontech aşısı olanlar aşısı var kabul edilmiştir.		

İncelemeye alınan 319 deneğin %48,9'u Covid-19 enfeksiyonu geçirmiştir. Bu enfeksiyonu geçirenlerin %93'ü de bir semptomla bu dönemi ilaç tedavili veya ilaç tedavisiz atlatmıştır. En az 1 adet aşı olan kişi oranı %97,5'tur. Deneklerden sadece bir kişinin 1 doz Turkovac aşısı olması dikkat çekmiştir. (Tablo 2)

Tablo 3: COVID Pandemisi Döneminde Bir Üniversite Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Gıda Takviyeleri Kullanımı Ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi Çalışmasına Katılan Katılımcıların Spor, Beslenme, Komorbidite Özellikleri (2023)

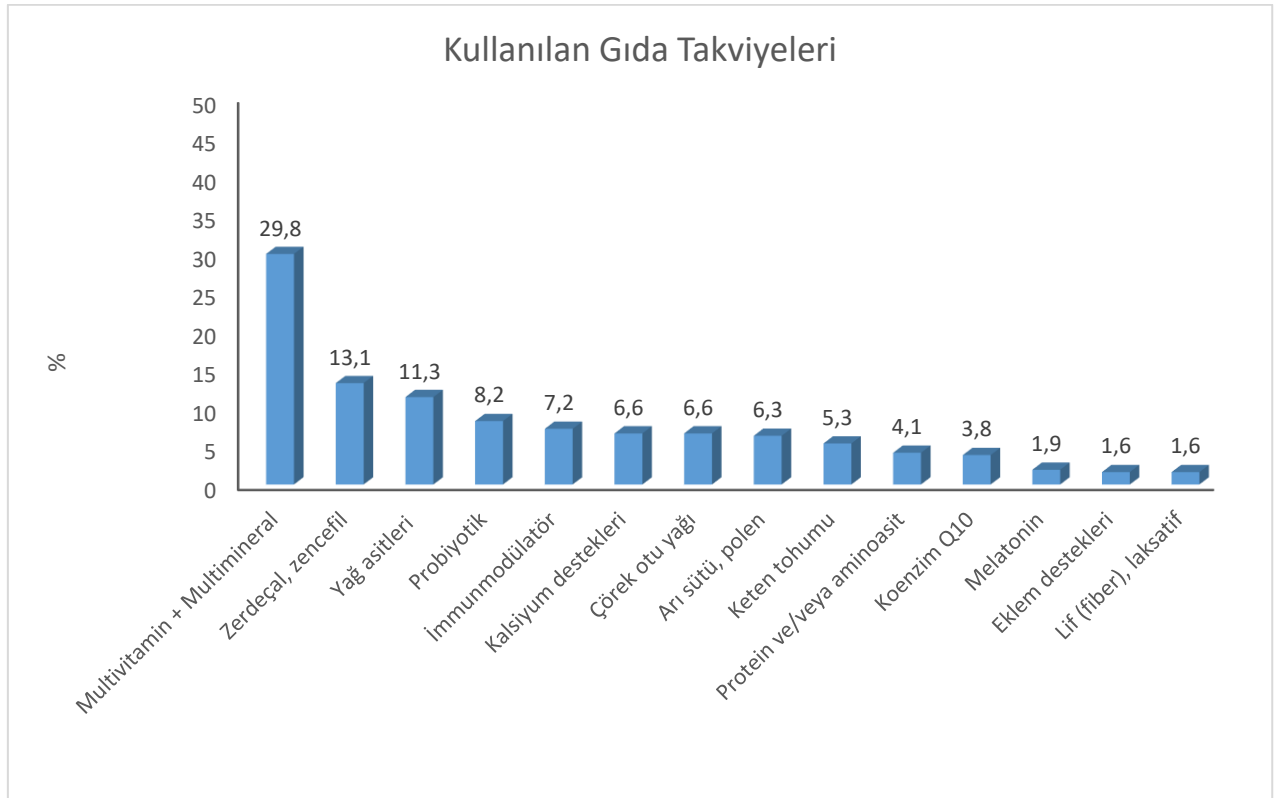
	n	%
Düzenli spor yapıyor musunuz?		
Evet	93	29,2
Pandemi öncesi yapıyordum artık yapmıyorum	48	15,0
Hayır	178	55,8
	319	100
Kaç öğün besleniyorsunuz?		
1	4	1,3
2	113	35,4
3	170	53,3
4 ve daha fazla	32	10,0
	319	100
Sağlıklı beslendiğinizi düşünüyor musunuz?		
Evet	169	53,0
Hayır	150	47,0
	319	100
Beslenmeyle gerekli vitamin ve mineralleri aldığınızı düşünüyor musunuz?		
Evet	187	58,6
Hayır	132	41,4
	319	100
Kronik hastalık (en az 1 kronik hastalığı olan sayısı)		
Var	48	15,0
Yok	271	85,0
	Ortanca (Min-Max)	
Komorbidite sayısı	1 (1-3)	
Komorbidite süresi (yıl)	7 (1-21)	
*Komorbid hastalıkların tablosu Tablo 4’te verilmiştir.		

Katılımcıların %70,8'i aktif olarak spor yapmamaktadır. Hastaların %53,0'ı sağlıklı beslendiğini ve beslenmeyle gerekli vitamin ve mineralleri aldığını düşünmektedir. Aynı katılımcıda komorbid hastalık sayısının en fazla 3 olduğu görülmüştür. 48 kişide ortalama komorbid hastalık sayısı ise 1,15'tir. Bu komorbid hastalıklarının hangileri olduğunu Tablo 4'te belirtilmiştir. Hastalıkların dağılımına bakıldığında katılımcılarda en çok tiroid bozukluklarının olduğu görülmektedir. (Tablo 3,4)

Tablo 4: COVID Pandemisi Döneminde Bir Üniversite Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Gıda Takviyeleri Kullanımı Ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi Çalışmasına Katılan Katılımcıların Komorbid Hastalık Dağılımları (2023)

	N
Komorbid Hastalıklar	
Tiroid Bozuklukları	15
Migren	7
Astım	6
Polikistik Over Sendromu	6
Gastroözofagial reflü, gastrit	4
Anemi	3
Allerji	3
Ritim bozukluğu	2
Kronik ürtiker	2
Multipl Skleroz	1
Kemik Erimesi	1
Endometriyozis	1
Diyabet	1
Epilepsi	1

Şekil 5: COVID Pandemisi Döneminde Bir Üniversite Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Gıda Takviyeleri Kullanımı Ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi Çalışmasına Katılan Katılımcıların Kullandıkları Gıda Takviyeleri (2023)



Katılımcılardan gıda takviyesi alanların çoğunluğu tek besin desteği (%31,3) ve multivitamin + multimineral (%29,8) almaktadır. Bunu zerdeçal ve zencefil (%13,1) ve yağ

asitleri (%11,3) izlemektedir. En az ise lif ve laksatif kullanımı olduğu görülmektedir. (Şekil 5)

Tablo 5: COVID Pandemisi Döneminde Bir Üniversite Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Gıda Takviyeleri Kullanımı Ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi Çalışmasına Katılan Katılımcıların Gıda Takviyesi Kullanım Nedenleri, Kullanım Sıklıkları, Sağlığa Katkısı Hakkında Düşünceleri ve Bilgi Edinme Kaynakları (2023)

	n	%
Gıda takviyesi kullanım nedenleri		
Genel sağlığı düzeltmek için	92	49,5
Covid-19 enfeksiyonundan korunmak için	28	15,1
Test parametrelerinin düzeltilmesi için	29	15,6
Kullanıldığı zaman dinç hissedildiği için	30	16,1
Spora destek ve kas kütlesini artırmak için	7	3,7
	186	100
Gıda takviyesi kullanım sıklığı		
Her gün	75	40,3
Haftada 1	41	22,0
Haftada 2-3 kez	50	26,9
Ayda 1 kez	20	10,8
	186	100
Gıda takviyesinin sağlığa katkıda bulunduğunu düşünüyor musunuz*		
Evet	244	76,5
Hayır	75	23,5
	319	100
Gıda takviyesi hakkında bilgi edinme kaynakları		
Hekim	188	58,9
Eczacı	34	10,7
Aktar	5	1,6
İnternet	44	13,8
Yazılı medya	19	6,0
Aile	17	5,3
Arkadaş/yakın çevre	12	3,8
	319	100
*Gıda takviyesi kullanımından bağımsız olarak tüm denek grubunun dağılımıdır.		

Öğrencilerin gıda takviyesi kullanmak konusundaki kaygısının çoğunlukla genel sağlığı iyileştirmek yönünde olduğu görülmüştür. Öğrencilerin tamamına bakıldığında %76,5'i gıda takviyelerinin sağlığa olumlu bir katkısı olduğu düşünülüyordu.

Tablo 6: COVID Pandemisi Döneminde Bir Üniversite Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Gıda Takviyeleri Kullanımı Ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi Çalışmasına Katılan Katılımcıların Laboratuvar Testi Yaptırma Gerekliliği Hakkındaki Düşünceleri (2023)

	n	%
Gıda takviyesi kullanmadan önce kan değerimi ölçtürmem gerekir		
Evet	234	73,4
Hayır	85	26,6
	319	100
Laboratuvar testi yaptırdınız mı? Yaptırdıysanız en son ne zaman yaptırdınız?		
Hayır yaptırmadım	50	15,7
0-6 ay önce	121	37,9
6-12 ay önce	52	16,3
1-2 yıl içerisinde	65	20,4
2 yıldan daha fazla	31	9,7
	319	100

Katılımcıların çoğu vitamin ve mineral düzeyleri için bir laboratuvar testi yaptırmak gerektiğini düşünmektedir. Katılımcıların yaklaşık yarısı son 1 yıl içinde laboratuvar testi yaptırmışken, %15,7 hiç yaptımadığını belirtmiştir. (Tablo 6)

Tablo 7: COVID Pandemisi Döneminde Bir Üniversite Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Gıda Takviyeleri Kullanımı Ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi Çalışmasına Katılan Katılımcıların Cinsiyetlerine Göre Gıda Takviyesi Kullanım Oranları (2023)

	Kadın		Erkek		
	n	%	n	%	p değeri
Gıda takviyesi kullanma					
Hayır	80	36,9	53	52,0	0,011^b
Evet	137	63,1	49	48,0	
Toplam	217		102		

Katılımcıların yarısından fazlası gıda takviyesi kullanıyor. Kadınların erkeklere oranla daha fazla gıda takviyesi aldığı görüldü. Aradaki fark anlamlı saptandı. (Tablo 7)

Tablo 8: COVID Pandemisi Döneminde Bir Üniversite Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Gıda Takviyeleri Kullanımı Ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi Çalışmasına Katılan Katılımcıların Cinsiyetlerine Göre Gıda Takviyeleri Kullanımlarının Karşılaştırılması (2023)

	Kadın		Erkek		
	n	%	n	%	p değeri
Multivitamin + Multimineral					
Hayır	142	65,4	82	80,4	0,006 ^b
Evet	75	34,6	20	19,6	
Probiyotik					
Hayır	197	90,8	96	94,1	0,310 ^b
Evet	20	9,2	6	5,9	
İmmunmodölatör					
Hayır	196	90,3	100	98,0	0,013 ^b
Evet	21	9,7	2	2,0	
Koenzim Q10					
Hayır	209	96,3	98	96,1	0,918 ^b
Evet	8	3,7	4	3,9	
Yağ asitleri (omega 3, omega 6, balık yağı, DHA)					
Hayır	195	89,9	88	86,3	0,345 ^b
Evet	22	10,1	14	13,7	
Kalsiyum destekleri					
Hayır	201	92,6	97	95,1	0,345 ^b
Evet	16	7,4	5	4,9	
Eklem destekleri					
Hayır	215	99,1	99	97,1	0,332 ^b
Evet	2	0,9	3	2,9	
Protein ve/veya aminoasit + atletik performans artırıcı					
Hayır	210	96,8	96	94,1	0,361 ^b
Evet	7	3,2	6	5,9	
Lif (fiber), laksatif					
Hayır	212	97,7	102	100	0,181 ^b
Evet	5	2,3	0	0	
Arı sütü, Polen					
Hayır	204	94,0	95	93,1	0,764 ^b
Evet	13	6,0	7	6,9	
Zerdeçal, zencefil					
Hayır	191	88,0	86	84,3	0,361 ^b
Evet	26	12,0	16	15,7	
Melatonin					
Hayır	211	97,2	102	100	0,182 ^b
Evet	6	2,8	0	0	
Keten tohumu					
Hayır	205	94,5	97	95,1	0,816 ^b
Evet	12	5,5	5	4,9	

Çörek out yağı					
Hayır	204	94,0	94	92,2	0,534 ^b
Evet	13	6,0	8	7,8	

b: Chi -Square test/Fisher's Exact test

Kadınlarla erkeklerin Multivitamin + Multimineral ve immunmodölatör kullanma oranları arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Diğer gıda takviyelerine bakıldığında kadınlarla erkekler arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır. (Tablo 8)

Tablo 9: COVID Pandemisi Döneminde Bir Üniversite Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Gıda Takviyeleri Kullanımı Ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi Çalışmasına Katılan Katılımcıların Deneklerden Gıda Takviyesi Kullananlarda Yan Etki Riskinin Karşılaştırılması (2023)

	Yan etki VAR		Yan etki YOK		
	n	%	n	%	p değeri
Multivitamin+ Multimineral					
Hayır	12	13,2	79	86,8	0,286 ^b
Evet	18	19,8	77	81,1	
Probiyotik					
Hayır	26	16,2	134	83,8	1,000 ^b
Evet	4	15,4	22	84,6	
İmmunmodülatör					
Hayır	28	17,2	135	82,8	0,380 ^b
Evet	2	8,7	21	91,3	
Koenzim Q10					
Hayır	29	16,7	145	83,3	0,694 ^b
Evet	1	8,3	11	91,7	
Yağ asitleri (omega 3, omega 6, balık yağı, DHA)					
Hayır	23	15,3	127	84,7	0,547 ^b
Evet	7	19,4	29	80,6	
Kalsiyum destekleri					
Hayır	24	14,5	142	85,5	0,102 ^b
Evet	6	30,0	14	70,0	
Eklem destekleri					
Hayır	28	15,4	154	84,5	0,123 ^b
Evet	2	50	2	50	
Protein ve/veya aminoasit + atletik performans artırıcı					
Hayır	26	15,0	147	85,0	0,230 ^b
Evet	4	30,8	9	69,2	
Lif (fiber), laksatif					
Hayır	30	16,6	151	83,4	1,000 ^b
Evet	0	0	5	100	
Arı sütü, polen					
Hayır	27	16,3	139	83,7	1,000 ^b
Evet	3	15,0	17	85,0	
Zerdeçal, zencefil					
Hayır	23	16,0	121	84,0	0,914 ^b
Evet	7	16,7	35	83,3	
Melatonin					
Hayır	29	16,1	151	83,9	1,000 ^b
Evet	1	16,7	5	83,3	
Keten tohumu					
Hayır	28	16,6	141	83,4	1,000 ^b
Evet	2	11,8	15	88,2	

Çörek otu yağı					
Hayır	25	15,2	140	84,8	0,344 ^b
Evet	5	23,8	16	76,2	

b: Chi -Square test/Fisher's Exact test

Yan etki kavramı somut şikayetlerden ya da semptomlardan çok, öğrencilerin bu gıda takviyelerini kullanırken yaşadıkları olumsuz deneyimlerini yansıtmaktadır. Öğrencilerimiz bu deneyimleri bu şekilde ifade etme gereği duymuştur. Semptom bazında kanıt oluşturacak bilgi yetersiz olduğu için semptomla dayalı bir yan etki analizi yapılmamıştır. Bu olumsuz deneyimler yan etki olarak değerlendirilmiştir ve kendi içerisinde sınıflandırılmamıştır. Herhangi bir gıda takviyesi kullananların %16.1'inde yan etki geliştiği saptandı. Multivitamin + multimineral, probiyotik, immunmodülatör, koenzim Q10, yağ asitleri (omega 3, omega 6, balık yağı, DHA), kalsiyum destekleri, eklem destekleri, protein ve/veya aminoasit + atletik performans artırıcı, lif (fiber), laksatif, probiotik, tek besin desteği, arı sütü, polen, zerdeçal, zencefil, melatonin, keten tohumu, çörek otu yağı kullanma durumları ile yan etki gelişme oranları arasında fark bulunmadı. (Tablo 9)

Tablo 10: COVID Pandemisi Döneminde Bir Üniversite Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Gıda Takviyeleri Kullanımı Ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi Çalışmasına Katılan Katılımcıların Pandemi Öncesi Ve Pandemi Sırasında Gıda Takviyesi Kullanım Durumlarının Karşılaştırılması (2023)

		Pandemi Sırasında Gıda Takviyesi Kullanımı	
Pandemi Öncesi Gıda Takviyesi Kullanımı		Hayır	Evet
Multivitamin+ Multimineral	Hayır	224 (77,2)	66 (22,8)
	Evet	-	29 (100)
Probiyotik	Hayır	293 (96,1)	12 (3,9)
	Evet	-	14 (100)
İmmunmodülatör	Hayır	296 (93,4)	21 (6,6)
	Evet	-	2 (100)
Koenzim Q10	Hayır	307 (97,5)	7 (2,2)
	Evet	-	5 (100)
Yağ asitleri (omega 3, omega 6, balık yağı, DHA)	Hayır	283 (92,5)	23 (7,6)
	Evet	-	13 (100)
Kalsiyum destekleri	Hayır	298 (96,4)	11 (3,6)
	Evet	-	10 (100)
Eklem destekleri	Hayır	314 (99,1)	3 (0,9)
	Evet	-	2 (100)
Protein ve/veya aminoasit + atletik performans arttırıcı	Hayır	306 (97,8)	7 (2,2)
	Evet	-	6 (100)
Lif (fiber), laksatif	Hayır	314 (99,1)	3 (0,9)
	Evet	-	2 (100)
Arı sütü, polen	Hayır	299 (94,9)	16 (5,1)
	Evet	-	4 (100)
Zerdeçal, zencefil	Hayır	277 (89,1)	34 (10,9)
	Evet	-	8 (100)
Melatonin	Hayır	313 (99,4)	2 (0,6)
	Evet	-	4 (100)
Keten tohumu	Hayır	302 (95,6)	14 (4,4)
	Evet	-	3 (100)
Çörek otu yağı	Hayır	298 (94,6)	17 (5,4)
	Evet	-	4 (100)

Tablo 10’da, katılımcıların gıda takviyelerini pandemi öncesi mi pandemi sırasında mı başladığına yönelik bilgi verilmektedir. Pandemi öncesi gıda takviyesi alımına başlayıp pandemi sırasında bu takviyeyi bırakan denek yoktur. Bu sebeple bu verilere ait p değeri verilememektedir. Yüzdelere baktığımızda, pandemi öncesi Multivitamin+Multimineral kullanmayan katılımcıların %22,8’ inin pandemi döneminde Multivitamin+Multimineral kullanmaya başlaması ve pandemi öncesi tek besin desteği kullanmayan

katılımcıların %23.4'ünün pandemi döneminde tek besin desteği kullanmaya başlaması dikkat çekmektedir.

Tablo 11: COVID Pandemisi Döneminde Bir Üniversite Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Gıda Takviyeleri Kullanımı Ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi Çalışmasına Katılan Katılımcıların Aşı Durumları Ve Covid-19 Enfeksiyonu Geçirme Durumları İle Yan Etki Gelişme Karşılaştırmaları (2023)

	Yan etki VAR		Yan etki YOK		
	n	%	n	%	p değeri
Aşı					
Hayır	4	25	12	75	0,297 ^b
Evet	26	15,3	144	84,7	
Sinovac					
Hayır	20	15,2	112	84,8	0,827 ^b
Evet	9	18,4	40	81,6	
Biontech					
Hayır	3	33,3	6	66,7	0,159 ^b
Evet	26	15,1	146	84,9	
Turkovac					
Hayır	29	16,1	151	83,9	-
Evet	0	0	1	100	
Covid-19 enfeksiyonu					
Evet	17	19,3	71	80,7	0,262 ^b
Hayır	13	13,3	85	86,7	

Tablo 12: COVID Pandemisi Döneminde Bir Üniversite Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Gıda Takviyeleri Kullanımı Ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi Çalışmasına Katılan Katılımcıların Tütün Alkol Kullanımı, Aile Gelir Düzeyi , Covid-19 Enfeksiyonu Geçirme İle Gıda Takviyesi Kullanımlarının Karşılaştırılması (2023)

	Gıda takviyesi Kullanıyor		Gıda takviyesi Kullanmıyor		
	n	%	n	%	p değeri
Tütün kullanımı					
Hayır	138	60,5	90	39,5	0,418 ^b
Bırakmış	14	50,0	14	50,0	
Kullanıyor	34	54,0	29	46,0	
Alkol kullanımı					
Hayır	99	57,6	73	42,4	0,756 ^b
Bırakmış	12	66,7	6	33,3	
Kullanıyor	75	58,1	54	41,9	
Aile gelir düzeyi					
5500-9999 TL	12	54,5	10	45,5	0,581 ^b
10000-14999 TL	33	64,7	18	35,3	
15000 TL ve üzeri	141	57,3	105	42,7	
Covid-19 enfeksiyonu					
Evet	88	56,4	68	43,6	0,5011 ^b
Hayır	98	60,1	65	39,9	

Katılımcıların gıda takviyesi kullanım durumu ile COVID-19 enfeksiyonu geçirme durumları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Yine tütün kullanımı, alkol kullanımı ve aile gelir düzeyi ile gıda takviyesi kullanım durumu arasında da anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. (Tablo 12)

5. TARTIŞMA

Covid-19 enfeksiyonu, 2019 Aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde başlayıp diğer kıtalara ve ülkelere yayılarak dünya genelinde pandemi ilan edilmesine neden olmuştur. Hemen hemen bütün toplumlarda yoğun bir sağlık kaygısına ve hastalık hali korkusuna sebep olmuştur (275-277). Hastalıktan korunma içgüdüğü ve sağkalım kaygısı, insanları tıbbi olan ve olmayan eylemlere itmiştir. Başvurdukları bu çarelerden en sık başvurdıklarını düşündüğümüz yollardan birinin de gıda takviyelerinin alımı olduğunu düşünmekteyiz. İnsanların sağlık arayışlarındaki bu yönelme olumlu katkıları olduğu kadar olumsuz katkıları da olabileceği düşünülerek özellikle eğitim seviyesi yüksek gruplarda, bu yönelim hangi boyutlarda meydana geldiğinin ve bu yönelime bağlı olarak hangi olumsuzlukların yaşandığının tespit edilmesi bir ihtiyaç haline gelmiştir. Özellikle pandemi nedeniyle öğrencilerin çoğuna ulaşmak mümkün değildi. Çalışma, hem online eğitim yapılan bir süreçte yapıldığı için bu süreçte en rahat ulaşabileceğimiz grup tıp fakültesi öğrencileri olduğu için hem de sağlık bilgileri belirli bir düzeye kadar olan ve sağlıkla ilgili yönelimleri en azından medikal olarak sorgulayabilme yeteneğinde olan kişilerde tespit etmek amacıyla ve toplumun genel haliyle ilgili genel haliyle yorum yapmayı kolaylaştıracağını düşündüğümüz için bu grubu ele aldık.

Gıda takviyeleri hakkında, COVID-19 pandemisinin ilk başladığı tarihlerde, gerek sosyal medyadaki gerek çeşitli internet sayfalarındaki, kanıta dayalı olmayan bilgiler nedeniyle insanlar yanlış bilgilere maruz kalmıştır (9, 278). Bu nedenlerle üniversite öğrencilerinde besin destek ürünlerinin alımının COVID-19 pandemisi nedeniyle artmış olduğunu, bu ürünlerin bilinçsiz kullanımının yaygın olduğu ve yan etkilerinin görülebileceği amacıyla hazırladığımız yüzyüze anket, üniversitemiz tıp fakültesi öğrencilerine ulaştırıldı ve çalışmanın amaçlarına uygun sonuçlara ulaşabileceğimiz toplam 319 kişiyle çalışma grubumuz oluşturuldu.

Başkent Üniversitesi vakıf üniversitesi olması itibarıyla Ankara'nın bölgesel olarak yoğun ilgisini çekmektedir. Bu sebeple de ailesinin yanında yaşayan öğrenci daha fazla bulunmaktadır. Vakıf üniversitesi olması, dolayısıyla da ücretli eğitimin mümkün olması sebebiyle burslu olmayan öğrencilerin çoğunluğu orta ve yüksek gelir grubuna ait ailelerden gelmektedirler. Kalan öğrencilerin önemli bir miktarı burslu olarak eğitimlerini sürdürmektedir. Bu nedenle bu çalışmanın sonuçlarını, genç erişkin, yüksek gelire sahip ve kadın ağırlıklı bir gruptan elde edildiğini düşünerek yorumlamamız gerekmektedir.

TÜİK 2019 verilerine göre Türk toplumunda, 15-24 yaş arası erkeklerin %31,0'i , kadınların ise %7,9'u her gün tütün kullanmaktadır. Yine 15-24 yaş arası erkeklerin %4,2'si ve kadınların %2,0'si daha önceden kullandıklarını belirtmişlerdir (279). CDC verilerine baktığımızda, Amerika'daki 15-24 yaş arası erkeklerde sigara kullanım oranı %7,8 iken kadınlarda %8,2'dir (280). Yine TÜİK verilerine göre Türk toplumunda, 15-24 yaş arası erkeklerin %16,2'si , kadınların ise %6,2'si alkol kullanmaktadır (279). Amerika'da National Health Interview Survey'in verilerine göre ise 18-24 yaş arası erkeklerin %33.1'i, kadınların ise %27,6'sı alkol kullanmaktadır (281).

Başkent Üniversitesi kampüsü son 6 senedir "Tütünsüz Kampüs Projesi"ne destek verdiği için öğrencilerin çoğu sigara kullanmamaktadır. Çünkü zamanlarının çoğunu kampüs içerisinde geçiren öğrencilere sigara içmenin uygun olduğu bir ortam sunulmamaktadır. Bu veri toplumun genelini yansıtmamakla beraber toplumun idealize ettiği bir ortamı yansıttığı için değerlidir. Bu verilerin ışığında, bizim üniversitemizdeki toplum yapısı, yurtdışı verileriyle karşılaştırıldığında Amerika toplumundakiyle benzer tütün ve alkol tüketimi olduğu görülmüştür. Hala tütün kullanmaya devam eden öğrencilerin dökümlerine bakıldığı zaman, araştırmamıza konu olan hipotezi destekleyecek ya da çürütecek bir özellik bulunamamıştır.

Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre COVID-19 geçirme oranı yaklaşık %20'dir (282). Ancak Sağlık Bakanlığı hospitalize edilen hastaların oranını vermektedir. Toplumda bu enfeksiyonu semptomsuz geçiren hafif veya ağır semptomla evde iyileşen hastaların oranını vermemektedir. Buna bağlı olarak çalışmamızda bulduğumuz %48,9 oranı bakanlık verileriyle karşılaştırılamamaktadır.

COVID-19 geçiren katılımcı oranımız %48,9 çıkmıştır. Fakat başka çalışmalarda COVID-19 geçiren denek oranının daha az olduğu görülmüştür (283-285). Yapılan çalışmaların 2020-2021 yıllarında yapılmış olması nedeniyle, o dönemde COVID-19 geçirmeyen kişilerin de günümüze kadar enfeksiyonu geçirmesiyle oranın arttığı düşünüldü. Amerika'da 2020-2023 yılları arasında hastaneye yatırılarak tedavi edilen COVID-19 hastası sayısı toplamda 450.609'dur. Bunların yaklaşık 83.000'i 18-29 yaşları arasındaki hastalardır. 2022 yılında İzmir'de yapılan bir anket çalışmasında Covid-19 enfeksiyonu geçiren katılımcıların hastalık seyrine bakıldığında, %40,0'ı ağır semptomlarla evde ilaç tedavili, %13,3'ü asemptomatik, %6,7'si yoğun bakım yatışlı, %36,6'sı hafif semptomlarla

ilaç tedavisiz ve %3,4'ü hastanede yatış şeklinde olduğu görülmüştür (15). Bizim çalışmamızda yoğun bakım yatışı ve hastane yatışı olan katılımcı görülmemesi nedeni ise katılımcılarımızın genç olması, bağışıklık sistemlerinin daha aktif olması, beslenmelerinin iyi olması ve sosyoekonomik durumlarının yüksek olmasına bağlandı. Yine aynı sebeplerle ağır semptomlarla evde ilaç tedavili ve asemptomatik hasta yüzdesi daha azken, hafif semptomlarla ilaç tedavisiz geçiren katılımcı yüzdemiz daha yüksekti. Covid-19 enfeksiyonu geçiren katılımcıların %56,4'ü gıda takviyesi kullanırken, Covid-19 enfeksiyonu geçirmeyen katılımcıların %60,1'i gıda takviyesi kullandığını belirtmiştir. COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyen katılımcıların, enfeksiyon geçirme korkuları onları daha fazla oranda gıda takviyesi almaya yönlendirmiş olabileceği düşünülmektedir. Alkol ve tütün kullanımıyla gıda takviyesi alımı arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Sinovac aşısı ülkemize 30 Aralık 2020 tarihinde, Biontech aşısı ise 18 Mart 2021 tarihinde gelmiştir (286). Sinovac aşısının ülkemize Biontech'ten önce gelmesi nedeniyle Biontech aşısı ülkemize gelene kadar çoğu hastamız en az 2 doz aşısını Sinovac yaptırmış oldu. Bu nedenle de çalışmamızda Sinovac aşısını 2 doz yaptıranların oranı yüksek çıkmıştır. CDC önerisine bakıldığında 2 veya 3 doz Moderna, Novavax, Pfizer-BioNTech aşıları rutin aşılama takvimine alınmıştır (287). Fransa Sağlık Bakanlığı'nın 23 Eylül 2021 tarihli kararnamesi ile Fransız Makamları, eksiksiz aşı çizelgesinin yasal tanımını, Dünya Sağlık Örgütü tarafından kullanımına müsaade edilen bir aşıdan iki doz aşı olduktan sonra, Avrupa İlaç Ajansı'nın onay verdiği mRNA aşılarından da ek bir doz ile aşılanıp, bu üçüncü dozun üzerinden 7 gün geçtiğini kanıtlayabilen kişilere genişletmiştir (288). Bu sebeple, en az 2 Biontech aşısı olmuş veya en az 2 Sinovac ve 1 Biontech olmuş kişileri aşıllı olarak değerlendirdik. Tam aşıllı olanların yüzdesi %93,1'di. En az 1 aşı yaptıranların oranı ise %97,5'tu. Türkiye genelinde aşılanma yüzdelerine bakıldığında, 18 yaş ve üzerinde 2.doz aşı yapılma oranı %85,70 iken 3.doz aşı yapılma oranı %45,54'tür (282). Fakat aşı yapılma oranlarında verilen aşıların Sinovac mı Biontech mi olduğuna dair bir bilgi elde edilememiştir. Bu yüzden net bir karşılaştırma yapılamamaktadır.

Türkiye'de bir araştırma şirketinin yaptığı araştırma sonuçlarına göre, 18-34 yaş nüfusun yüzde 29,7'sinin düzenli olarak yürüyüş yaptığı görülmüştür (289). Çalışmamızda Türk toplumundaki genç bireylere benzer şekilde "Düzenli spor yapıyor musunuz?" sorusuna %29,2 oranında evet cevabı verilmiştir. Çalışmamızda, aynı soruya "Pandemi öncesi yapıyordum artık yapmıyorum" seçeneği %15 oranında seçilmiştir.

Pandemide karantina dönemi nedeniyle insanların fiziksel aktivitesinde azalma görülmüştür. Fransa’da 2020 yılında 29,798 kişiyle yapılan bir kohort çalışmasında, katılımcıların %52,8’inde fiziksel aktivitede düşüş olduğu görülmüştür (290). Çalışmamıza katılan denekler genç erişkinler oldukları için fiziksel aktivitede azalmanın daha az oranda olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda katılımcıların %35,4’ü günde 2 öğün beslenirken, %53,3’ü 3 öğün beslendiğini ifade etmiştir. Katılımcılarımızın çoğunlukla aile yanında yaşaması ve sosyoekonomik olarak iyi durumda oldukları için düzenli beslendikleri düşünülebilir.

Katılımcılarımızın %58,6’sı beslenmeyle gerekli vitamin ve mineralleri aldıklarını düşünmelerine rağmen, %53,0’ü sağlıklı beslendiğini düşünmektedir. Kişilerin sağlıklı yiyeceklerden vitamin ve mineralleri aldıklarını düşünmeleri, bu iki oran arasındaki farkın sebebi olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda komorbidite oranı %15 bulunmuştur. 2100 kişinin katıldığı, yaş ortalamasının 26 ± 19.0 olduğu çok uluslu yapılan bir Orta Doğu çalışmasında da katılımcıların komorbidite oranı %14,4 oranında bulunmuştur (284). Bu sebeple, üniversitemiz öğrencileri Orta Doğu ülkelerindeki toplumlara benzer kronik hastalık oranına sahip olduğu görülmüştür. 2014 yılında Hacettepe Üniversitesi öğrencilerinde yapılan ‘‘Üniversite Öğrencilerinin Beslenme Durumlarının Değerlendirilmesi ve Sağlıklı Yeme İndekslerinin Saptanması’’ adlı tez çalışmasında, öğrencilerin komorbid hastalık oranı %13,7 olduğu görülmüştür (291). Bu nedenle, katılımcılarımızın komorbid hastalıklar açısından üniversite öğrenci popülasyonunu yansıttığını söyleyebiliriz.

Gıda takviyesi kullanım durumu ve sosyodemografik özellikler karşılaştırıldığında önemli bir fark saptanmamakla beraber, kadınlarda erkeklere göre daha yüksek sıklıkta (%63,1) gıda takviyesi alındığı tespit edilmiştir. Literatür tarandığında, 2022 yılında İzmir’de yapılan bir tez çalışmasında da bizim sonucumuza benzer bir sonuç alındığı görülmüştür (15). Yine benzer şekilde, 2020 yılında Polonya’da yapılan bir araştırmada gıda takviyesi alanların çoğunluğunun kadınlar tarafından oluşturulduğu görülmüştür (10).

Çalışmamızda katılımcılarda, tek besin desteği kullanım oranı %31,3, multivitamin ve multimineral kullanımı oranı %29,8, zerdeçal,zencefil kullanım oranı %13.2, yağ asitleri kullanım oranı %11,3, probiyotik kullanım oranı %8,2, immunmodülatör kullanım

oranı %7,2, kalsiyum destekleri kullanım oranı %6,6, çörek otu yağı kullanım oranı %6,6, arı sütü ve polen kullanım oranı %6,6, keten tohumu kullanım oranı %5,3, protein ve/veya aminoasit + atletik performans arttırıcı kullanım oranı %4,1, koenzim Q10 kullanım oranı %3,8, melatonin kullanım oranı %1,9, eklem destekleri kullanım oranı %1,6, lif(fiber), laksatif kullanımı oranı %1,6 olarak saptandı. Orta Doğu’da yapılan çok uluslu bir çalışmada, gıda takviyesi kullanan 978 adet katılımcının, %77,8’i C vitamini, %55,7’si D vitamini, %42,9’u çinko, %37,4’ü bal, %26,9’u sarımsak, %21,9’u multivitamin, %19,3’ü omega-3 yağ asidi, %18,6’sı demir, %14,4’ü magnezyum, %14,1’i B vitamin kompleksi, %13,1’i B12 vitamini, %11,8’i çörek out, %9,4’ü folik asit kullandığı görülmüştür (284). Bizim çalışmamızda, katılımcılarımızın multivitamin ve multimineral kullanımı daha yüksek oranda çıkmıştır. Literatürde gıda takviyelerini teker teker pandemi öncesi ve pandemi sırasında kullanılmaya başlama şeklinde araştıran başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Fakat yapılan bir çalışmada, katılımcılarda pandemi ile beraber gıda takviyesi kullanımında artış olduğu gösterilmiştir (292).

Anket çalışmasında katılımcılara ‘Gıda takviyelerini ne sıklıkla kullanıyorsunuz?’ sorusu yöneltilmiştir. %40,3 oranında günde 1 kez, %26,9 oranında haftada 2-3 kez, %22,0 oranında haftada 1 kez ve %10,8 oranında ayda 1 kez yanıtları alınmıştır. Sağlık çalışanlarıyla bir araştırmaya bakıldığında, katılımcıların %51,3’ü günde 1 kez, %11,1’i günde 2-3 kez, %11,1’i haftada 1 kez, %14,8 haftada 2-3 kez, %2,6’sı haftada 4-5 kez, %3,2’si ayda 1-3 kez, %5,8’i ise hatırladıkça kullandıklarını belirtmişlerdir (293). Bu sonuçlara göre anket katılımcılarımızın daha pasif tüketici olduğu gözlemlenmiştir.

Yapılan bir çalışmada, deneklerin %55,6’sı genel olarak gıda takviyelerini, pandemi başından itibaren almaya başladıklarını belirtmişlerdir. Biz ise çalışmamızda katılımcıların gıda takviyelerini almaya başladıkları zamanı teker teker inceledik. Bizim çalışmamızda katılımcılarımız, hiçbir gıda takviyesine pandemi öncesi başlayıp sonrasında bırakmamışlardır.

Pandemide aktif çalışan hemşirelerde Aralık 2020 - Mart 2021 tarihleri arasında yapılan bir çalışmada , gıda takviyesi kullananların çoğunluğunun ‘‘COVID-19’un Önlenmesinde ve/veya Tedavisine Yardımcı Olmak’’ için kullandığı ortaya çıkmıştır. Ancak bizim çalışmamızda, katılımcıların %49,5’i gıda takviyelerini ‘‘Genel sağlığını düzeltmek için’’ kullanırken, %16,1’i ‘‘Kullandığı zaman dinç hissedildiği için’’, %15,1’i ‘‘COVID-

19 enfeksiyonundan korunmak için'' kullanmaktadır. Bizim çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonundan korunmak için kullanan kişi oranı, günümüzde bu enfeksiyona karşı korkunun pandemi dönemine göre daha az olması nedeniyle daha az çıkmış olabileceği düşünülmektedir. Ancak bir vakıf üniversitesinin hemşirelik bölüm öğrencilerinde, Kasım-Aralık 2020 tarihleri arasında yapılan bir çalışmada, deneklerin %32,4'ü gıda takviyelerini ''Hastalıklara karşı dirençli olmak için'' kullanırken, %13,0'ü ''Kendilerini iyi hissetmek için'', %7,9'u ''Covid-19 enfeksiyonuna karşı dirençli olmak için'' kullanıyor (294). Bu çalışma da pandemi döneminde yapılmasına rağmen COVID-19 enfeksiyonuna karşı karşı dirençli olmak için gıda takviyesi kullanan kişi oranı daha az çıkmıştır.

Çalışmamızda, katılımcılara gıda takviyesi hakkında bilgi edinme kaynakları sorulduğunda %58,9'u bilgiyi hekimlerden, %13,8'i ise internetten aldıklarını bildirdiler. Balıkesir'de yapılan başka bir çalışmada da, gıda takviyesi kullananların yaklaşık %71'inin, sağlık personeli önerisiyle takviye kullanıyor olduğu görülmüştür (283). Fakat başka bir çalışmada ise, bu konuda katılımcıların bilgi kaynağına bakıldığında, en sık %40,0 oranında sosyal medya, %29'u aile ve arkadaşlar, %21'i hekimler olduğu görüldü (295). Bizim çalışmamızda, katılımcıların tıp fakültesi öğrencileri olmaları nedeniyle bu konuda daha bilinçli olması, daha yüksek oranda hekimlerden bilgi almalarının gerekçesi olabileceği düşünülmektedir.

Katılımcılarımızın tümünün %73,4'ü ''Vitamin mineral düzeyleri için laboratuvar testi yaptırmak gerektiğini'' düşünmektedir. Yine katılımcıların %54,2'si son 1 yıl içinde laboratuvar testi yaptırırken %15,7'si şimdiye kadar laboratuvar testi yaptırmadığını belirtmiştir. Literatürde bu soruya yönelik bir araştırmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda, diğer bazı çalışmalarda olduğu gibi, kadınlarla erkekler arasında gıda takviyesi alımında anlamlı fark görülmüştür (296, 297). Birkaç çalışmada ise anlamlı bir fark bulunamamıştır (283, 294). Kadınların daha fazla gıda takviyesi almaları, sağlıkla ilgili konulara ilgilerinin daha fazla olması ile ilişkilendirilebilir. Yapılan çalışmalarda çıkan farklı sonuçların nedeni de seçilen örneklemelerin farklı sosyo-demografik özellikleri olabilir. Gıda takviyesi alımında kadınların erkeklere göre daha çok oranda multivitamin ve multimineral ve immunmodulator kullandığı çalışmamızda gösterilmiştir. Fakat diğer gıda takviyeleri için anlamlı bir fark bulunamamıştır. 2007 yılında yapılan bir çalışmada da kadınların erkeklere

oranlara daha çok multivitamin ve multimineral kullandığı sonucuna ulaşılmıştır (298). Literatürde diğer gıda takviyeleri ile ilgili benzer çalışmalara rastlanamamıştır.

Gıda takviyesi ile ilişkili olduğu düşünülen yan etki oranı %16,1 çıkmıştır. Yan etkiler, kişilerin aldıkları gıda takviyesine bağlanmış fakat o sırada bir tıbbi bir başvurusu olmadığı için bu yan etkilerin ne kadarının gerçek yan etki olduğuna ne kadarının başka sebeplere bağlı olduğu tasnif edilememiştir. Gıda takviyelerinin alımı ile katılımcıların gıda takviyesi ile ilişkisi olduğunu düşündüğü semptomlar arasında anlamlı bir bağlantı çıkmamıştır. Yapılan başka bir çalışmada ise gıda takviyesi kullanımı sonucu herhangi bir yan etki ile karşılaştığını beyan eden yetişkinlerin oranı %4,8'dir (283). Katılımcılarımız tıp fakültesi öğrencileri olduğu için yan etki algıları daha güçlü olduğu için çalışmamızda daha yüksek oran çıkmış olabilir.

Yapılan bir derleme çalışmasında, aşı olan deneklerde, aşı bölgesinde ağrı, lokal şişlik ve kızarıklık gibi lokal yan etkilerin yanında gastrointestinal, psikolojik, kardiyovasküler, dermatolojik ve ürogenital yan etkiler de görülmüştür (299). Bizim çalışmamızda ise katılımcıların oldukları aşılarda yan etkiler arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Gıda takviyesi alanlarla, aile gelir düzeyi, tütün veya alkol tüketimi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda gıda takviye alımı ve algılanan gelir düzeyi veya belirli gelir aralıkları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (8, 296). Yapılan bir çalışmada da sigara ile gıda takviyesi alımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (8). Fakat literatürde, bizim çalışmamızdaki gibi gelir düzeyleri sorulmayıp, alkolle aralarındaki ilişkiye de bakılan bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda, Selçuk ve ark. yaptığı çalışmada da olduğu gibi, COVID-19 enfeksiyonu geçirme ve gıda takviyesi alma arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (283). Fakat Süleyman Demirel Üniversitesi ile Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi'nde görev yapan 1.784 adet akademisyenle yapılan bir çalışmada, COVID-19 enfeksiyonu geçirme durumunun gıda takviyesi kullanımını arttırdığı gösterilmiştir (8).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, COVID-19 pandemisi sonrasında gıda takviyesi kullanımındaki değişim ve bunlara bağlı olası yan etkiler ele alınmıştır ve Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde öğrenim gören öğrenciler vasıtası ile bu konular hakkında önemli veriler elde edilmiştir.

Çalışmamızda, katılımcılarımızın çoğunluğu COVID-19 enfeksiyonunu evde, hafif semptomlarla ve ilaçsız tedaviyle atlattır, neredeyse tamamı aşı olmuştur, yine çoğunluğu düzenli spor yapmamakta ve günde 2 ila 3 öğün beslenmektedir. Katılımcıların neredeyse yarısı sağlıklı beslendiğini düşündüğünü ve beslenmeyle gerekli vitamin ve mineralleri aldığını düşündüğünü belirtmiştir. Katılımcıların %58,3'ü gıda takviyesi kullanmakla beraber, en çok kullanılan gıda takviyeleri tek besin destekleri ve multivitamin ve multimineraldir. Kadınların gıda takviyesi kullanımı erkeklere göre daha fazladır. Multivitamin ve multimineral ve immunmodulator kullanımı da kadınlarda daha fazladır. Gıda takviyeleri hakkında bilgiyi çoğunluk hekimlerden edinmektedir. Gıda takviyesi kullananlar genel olarak, genel sağlıklarını düzeltmek için kullanmaktadır ve çoğunluğu gıda takviyelerini günde 1 kez kullanmaktadır. Gıda takviyesi kullananların %16,1'i yaşadıkları semptomları gıda takviyesinin yan etkisi olarak nitelendirmekle beraber, bu yan etkilerin herhangi bir gıda takviyesiyle anlamlı bir bağlantısı yoktur. Yan etkilerle aşılarda anlamlı bağlantı bulunamamıştır.

Çoğu gıda takviyesinin COVID-19 enfeksiyonu tedavisi için kullanımı hakkındaki araştırmalar şu an için yetersizdir. Özellikle bazı gıda takviyelerinin eksikliklerinde kullanımları bazı araştırmalarda belirli faydaları olduğunu belirtse de tam tersini söyleyen araştırmalar da mevcuttur. Yine bu gıda takviyelerinin kullanımından doğabilecek çok sayıda yan etki de mevcuttur. Bazı yan etkiler masum gözükürken, bir kısmı insanlarda ciddi durumlara yol açabilmektedir. Bu nedenle insanların gıda takviyesi kullanımı hakkında bilgilendirilmesi, hekim onayı olmadan kullanmamaları gerektiği hakkında farkındalık yaratılması faydalı olacaktır.

Çalışmamızda gıda takviyeleri epidemiyolojik olarak inceledik. Bu takviyelerde kullanılan dozların büyük oranlarda değişiklik gösterdiğini bilmekteyiz. Bu sebeple bu gıda takviyelerinin doz bağımlı komplikasyonları ve yan etki profili ayrı bir çalışmada değerlendirilmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. [Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/>.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı. Covid-19 Rehberi, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı, 7 Aralık 2020, Ankara.
3. ÖZtÜrk Yılmaz S, Kanak E, ÖZtÜrk SN, ÖZdemİR Y, Asan K. Gıda takviyeleri kullanım alışkanlıklarının değerlendirilmesi. Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi. 2021;10(1):168-77.
4. Muslu M, Ersü DÖ. Yeni Koronavirüs (SARS-CoV-2/COVID-19) pandemisi sırasında beslenme tedavisi ve önemi. Beslenme ve Diyet Dergisi. 2020;48(1):73-82.
5. Feng Z, Yang J, Xu M, Lin R, Yang H, Lai L, et al. Dietary supplements and herbal medicine for COVID-19: A systematic review of randomized control trials. Clinical nutrition ESPEN. 2021;44:50-60.
6. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2019. Ankara.
7. Adams KK, Baker WL, Sobieraj DM. Myth Busters: Dietary Supplements and COVID-19. Ann Pharmacother. 2020;54(8):820-6.
8. DEMİREL O. Covid-19 Pandemisi Sürecinde Destekleyici Gıda Takviyesi Talebini Etkileyen Faktörlerin Analizi. İnsan ve Toplum Bilimleri Araştırmaları Dergisi. 2021;10(4):3219-42.
9. [Available from: <https://www.aa.com.tr/tr/saglik/kovid-19a-karsi-en-onemli-tedavi-silahlarindan-biri-yuksek-doz-c-vitamini/1805479>.
10. Hamulka J, Jeruszka-Bielak M, Górnicka M, Drywień ME, Zielinska-Pukos MA. Dietary supplements during COVID-19 outbreak. Results of google trends analysis supported by PLifeCOVID-19 online studies. Nutrients. 2020;13(1):54.
11. Covid-19 Salgın Başından Bu Yana Ortalama 6,6 Kilo Aldık 29 Mart 2021 [Available from: <https://www.ipsos.com/tr-tr/vatandaslar-salgin-basindan-bu-yana-ortalama-66-kilo-almis>.
12. Alyami HS, Orabi MAA, Aldhabbah FM, Alturki HN, Aburas WI, Alfayez AI, et al. Knowledge about COVID-19 and beliefs about and use of herbal products during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study in Saudi Arabia. Saudi Pharm J. 2020;28(11):1326-32.

13. Lordan R. Dietary supplements and nutraceuticals market growth during the coronavirus pandemic–Implications for consumers and regulatory oversight. *PharmaNutrition*. 2021;18:100282.
14. Macit MS. Covid-19 salgını sonrası yetişkin bireylerin beslenme alışkanlıklarındaki değişikliklerin değerlendirilmesi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2020;13(3):277-88.
15. Gürhan P. 18 Yaş ve Üstü Bireylerde COVID-19 Pandemisinin Gıda Takviyesi Kullanımına Etkisinin Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi 2022.
16. Buttriss J. VITAMINS AND MINERALS. *Nutrition & Food Science*. 1989;89(1):7-9.
17. Tek NA PG. Besin Destekleri Kullanılmalı mı? Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü. Ankara. 2008.
18. MÜDÜRLÜĞÜ HSG. BULAŞICI HASTALIKLAR İLE MÜCADELE REHBERİ GENELGESİ. 2017.
19. TEKİN A. TARİHTEN GÜNÜMÜZE EPİDEMİLER, PANDEMİLER ve EKONOMİK SONUÇLARI. Süleyman Demirel Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi. 2021(40):330-55.
20. Huremović D. Brief history of pandemics (pandemics throughout history). *Psychiatry of pandemics*: Springer; 2019. p. 7-35.
21. Gulyaeva AA, Gorbalenya AE. A nidovirus perspective on SARS-CoV-2. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021;538:24-34.
22. Bartas M, Brázda V, Bohálová N, Cantara A, Volná A, Stachurová T, et al. In-depth bioinformatic analyses of nidovirales including human SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV viruses suggest important roles of non-canonical nucleic acid structures in their lifecycles. *Frontiers in microbiology*. 2020;11:1583.
23. Zmasek CM, Lefkowitz EJ, Niewiadomska A, Scheuermann RH. Genomic evolution of the Coronaviridae family. *Virology*. 2022;570:123-33.
24. Payne S. Family coronaviridae. *Viruses*. 2017:149.
25. Enjuanes L, Gorbalenya AE, de Groot RJ, Cowley JA, Ziebuhr J, Snijder EJ. Nidovirales. *Encyclopedia of Virology*. 2008:419-30.

26. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
27. Sahin A-R, Erdogan A, Agaoglu PM, Dineri Y, Cakirci A-Y, Senel M-E, et al. 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak: a review of the current literature. EJMO. 2020;4(1):1-7.
28. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2019;17(3):181-92.
29. Yılmaz SO. Covid-19 geçiren bireylerin covid korkusunun; depresyon, anksiyete ve stres düzeylerinin psikolojik sağlamlıkla ilişkisinin değerlendirilmesi: T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi; 2022.
30. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. Advances in virus research. 2011;81:85-164.
31. McIntosh K, Perlman S. Coronaviruses, Including Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2015:1928-36.e2.
32. İnal S. Middle east respiratory syndrome-coronavirus (mers-cov) enfeksiyonu: Ortadoğu solunum yetmezliği sendromu-koronavirüs enfeksiyonu. Okmeydanı Tıp Dergisi. 2016;32:37-45.
33. Clementi N, Ghosh S, De Santis M, Castelli M, Criscuolo E, Zanoni I, et al. Viral Respiratory Pathogens and Lung Injury. Clin Microbiol Rev. 2021;34(3).
34. Woo PC, Lau SK, Lam CS, Lau CC, Tsang AK, Lau JH, et al. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. J Virol. 2012;86(7):3995-4008.
35. Wei X, Li X, Cui J. Evolutionary perspectives on novel coronaviruses identified in pneumonia cases in China. Natl Sci Rev. 2020;7(2):239-42.
36. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382(8):727-33.

37. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *nature*. 2020;579(7798):270-3.
38. Wevers BA, van der Hoek L. Recently discovered human coronaviruses. *Clin Lab Med*. 2009;29(4):715-24.
39. Tyrrell DA, Bynoe ML. CULTIVATION OF A NOVEL TYPE OF COMMON-COLD VIRUS IN ORGAN CULTURES. *Br Med J*. 1965;1(5448):1467-70.
40. Almeida JD, Tyrrell DA. The morphology of three previously uncharacterized human respiratory viruses that grow in organ culture. *J Gen Virol*. 1967;1(2):175-8.
41. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, douglas, and bennett's principles and practice of infectious diseases E-book: Elsevier Health Sciences; 2019.
42. McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1967;57(4):933-40.
43. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1814-20.
44. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(20):1967-76.
45. Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med*. 2003;348(20):1986-94.
46. Lam WK, Zhong NS, Tan WC. Overview on SARS in Asia and the world. *Respirology*. 2003;8 Suppl(Suppl 1):S2-5.
47. Stadler K, Massignani V, Eickmann M, Becker S, Abrignani S, Klenk HD, et al. SARS--beginning to understand a new virus. *Nat Rev Microbiol*. 2003;1(3):209-18.
48. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol*. 2016;24(6):490-502.
49. Chan JF, Lau SK, To KK, Cheng VC, Woo PC, Yuen KY. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(2):465-522.

50. Alraddadi BM, Watson JT, Almarashi A, Abedi GR, Turkistani A, Sadran M, et al. Risk Factors for Primary Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Illness in Humans, Saudi Arabia, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(1):49-55.
51. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama.* 2020;323(13):1239-42.
52. Yang P, Wang X. COVID-19: a new challenge for human beings. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(5):555-7.
53. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of advanced research.* 2020;24:91-8.
54. Jebril N. World Health Organization declared a pandemic public health menace: a systematic review of the coronavirus disease 2019 “COVID-19”. Available at SSRN 3566298. 2020.
55. Wikipedia. Türkiye'de COVID-19 pandemisi zaman çizelgesi 2022 [Available from: https://tr.wikipedia.org/wiki/Türkiye%27de_COVID-19_pandemisi_zaman_çizelgesi].
56. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL, et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science.* 2003;302(5643):276-8.
57. Huang Y, Xie J, Guo Y, Sun W, He Y, Liu K, et al. SARS-CoV-2: Origin, Intermediate Host and Allergenicity Features and Hypotheses. *Healthcare.* 2021;9(9):1132.
58. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579(7798):265-9.
59. Wacharapluesadee S, Tan CW, Maneeorn P, Duengkae P, Zhu F, Joyjinda Y, et al. Evidence for SARS-CoV-2 related coronaviruses circulating in bats and pangolins in Southeast Asia. *Nature Communications.* 2021;12(1):972.
60. Malaiyan J, Arumugam S, Mohan K, Gomathi Radhakrishnan G. An update on the origin of SARS-CoV-2: Despite closest identity, bat (RaTG13) and pangolin derived coronaviruses varied in the critical binding site and O-linked glycan residues. *J Med Virol.* 2021;93(1):499-505.
61. Türker GF, Tanyeri K. Covid-19 Virüsü Bulaş Riskini Etkileyen Parametrelerin Bulanık Mantık ile Değerlendirilmesi. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi.* 2022(42):52-60.

62. Türken M, Köse Ş. Covid-19 bulaş yolları ve önleme. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi. 2020;30:36-42.
63. Jayaweera M, Perera H, Gunawardana B, Manatunge J. Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: A critical review on the unresolved dichotomy. Environ Res. 2020;188:109819.
64. Port JR, Yinda CK, Owusu IO, Holbrook M, Fischer R, Bushmaker T, et al. SARS-CoV-2 disease severity and transmission efficiency is increased for airborne compared to fomite exposure in Syrian hamsters. Nat Commun. 2021;12(1):4985.
65. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. Journal of hospital infection. 2020;104(3):246-51.
66. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, 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(10223):514-23.
67. Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y. 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(11):1757-61.
68. Demirci M, Unlu O, Yiğın A, Yıldız Zeyrek F. Pathogenesis of SARS-CoV-2 and Immune Response in COVID-19. Turk Mikrobiyol Cem Derg. 2020;50(4):183-91.
69. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. Nature Reviews Microbiology. 2022;20(5):270-84.
70. Sharma RK, Li J, Krishnan S, Richards EM, Raizada MK, Mohandas R. Angiotensin-converting enzyme 2 and COVID-19 in cardiorenal diseases. Clin Sci (Lond). 2021;135(1):1-17.
71. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). J Pathol. 2020;251(3):228-48.
72. Sharma R, Agarwal M, Gupta M, Somendra S, Saxena SK. Clinical characteristics and differential clinical diagnosis of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). Coronavirus disease 2019 (covid-19): Springer; 2020. p. 55-70.
73. Baj J, Karakuła-Juchnowicz H, Teresiński G, Buszewicz G, Ciesielka M, Sitarz R, et al. COVID-19: Specific and Non-Specific Clinical Manifestations and Symptoms: The Current State of Knowledge. J Clin Med. 2020;9(6).

74. Tostmann A, Bradley J, Bousema T, Yiek WK, Holwerda M, Bleeker-Rovers C, et al. Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(16).
75. Akinbami LJ, Petersen LR, Sami S, Vuong N, Lukacs SL, Mackey L, et al. Coronavirus Disease 2019 Symptoms and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antibody Positivity in a Large Survey of First Responders and Healthcare Personnel, May-July 2020. *Clin Infect Dis.* 2021;73(3):e822-e5.
76. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama.* 2020;323(11):1061-9.
77. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID - 19) implicate special control measures. *Journal of medical virology.* 2020;92(6):568-76.
78. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(18):1708-20.
79. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clinica Chimica Acta.* 2020;510:475-82.
80. POLAT T, DAĞLIOĞLU G, GORUR O, İNAL TC. COVID-19 Hastalarının Tanı, Tedavi ve Takibinde Klinik Biyokimya Laboratuvarlarının Rolü. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.* 2022;31(1):1-9.
81. Agbuduwe C, Basu S. Haematological manifestations of COVID-19: From cytopenia to coagulopathy. *Eur J Haematol.* 2020;105(5):540-6.
82. Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, Maeurer M. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *The Lancet.* 2020;395(10224):e35-e6.
83. Ceylan N, Savaş R. Covid-19'un Radyolojik bulguları. *ğer: Göğüs Hastalıkları Uzmanlarının Bilmesi Gerekenler*'başlıklı ek sayısında derlemeyi. 2020:34.
84. Cömert SŞ, Kırıl N. COVID-19 Pnömonisinin Radyolojik Bulguları. *Southern Clinics of Istanbul Eurasia.* 2020.
85. McIntosh K, Hirsch MS, Bloom A. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention. *UpToDate [Internet].* 2021.
86. Caliendo AM, Hanson KE. COVID-19: diagnosis. *Hirsch MS.* 2021.

87. SEMEN Z, EKİCİ S, MALAS B. COVID-19 İÇİN MOLEKÜLER TANI YÖNTEMLERİNE GENEL BAKIŞ. Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni. 2020;11(2):72-9.
88. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. Journal of Internal Medicine. 2020;288(2):192-206.
89. Bakanlığı TS. COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Rehberi. Erişim: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf (Erişim Tarihi: 1607 2020). 2020.
90. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? Journal of medical virology. 2020;92(7):719-25.
91. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2020;94(1):91-5.
92. Desforbes M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? Viruses. 2019;12(1):14.
93. Zhang W, Du R-H, Li B, Zheng X-S, Yang X-L, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. Emerging microbes & infections. 2020;9(1):386-9.
94. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506.
95. Kenneth McIntosh M. Coronaviruses. In: Post T, editor. UpToDate. UpToDate, Waltham, MA (Erişim Tarihi: 17 Ocak 2023).
96. Hassanipour S, Arab-Zozani M, Amani B, Heidarzad F, Fathalipour M, Martinez-de-Hoyo R. The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Scientific Reports. 2021;11(1):11022.
97. Özlüşen B, Kozan ř, Akcan RE, Kalender M, Yaprak D, Peltek İB, et al. Effectiveness of favipiravir in COVID-19: a live systematic review. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2021;40(12):2575-83.
98. Al-Muhsen S, Al-Numair NS, Saheb Sharif-Askari N, Basamh R, Alyounes B, Jabaan A, et al. Favipiravir Effectiveness and Safety in Hospitalized Moderate-Severe COVID-19 Patients: Observational Prospective Multicenter Investigation in Saudi Arabia. Front Med (Lausanne). 2022;9:826247.

99. Müdürlüğü TCSBHSĞ. COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) ERİŞKİN HASTA TEDAVİSİ. 2022.
100. Pieter Cohen MG, MD, MPH. COVID-19: Management of adults with acute illness in the outpatient setting. In: Post T, editor. UpToDate. UpToDate, Waltham, MA. (Erişim Tarihi: 18 Ocak 2023)2022.
101. ÇAKIR M, ÇAKIR M. COVID-19 HASTALARINDA KORTİKOSTEROİD TEDAVİSİ: NE ZAMAN VE NASIL? SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2021;28(Özel Sayı 1 (COVID-19 Özel Sayısı)):197-208.
102. Health Nİo. Clinical Management of Adults Summary. Available at <https://wwwcovid19treatmentguidelinesnihgov/management/clinical-management-of-adults/clinical-management-of-adults-summary/> Erişim tarihi: 18 Ocak 2023
103. Prevention CfDCa. COVID-19 Treatments and Medications 5 Aralık 2022 [Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/treatments-for-severe-illness.html#print>.
104. KOCA Ayça GEM. COVID-19 Tedavisinde Gıda Takviyeleri. Türkiye Klinikleri. 2021.
105. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health, Available at <https://wwwcovid19treatmentguidelinesnihgov/> Erişim tarihi: 18 Ocak 2023.
106. Annweiler C, Beaudenon M, Gautier J, Gonsard J, Boucher S, Chapelet G, et al. High-dose versus standard-dose vitamin D supplementation in older adults with COVID-19 (COVIT-TRIAL): A multicenter, open-label, randomized controlled superiority trial. PLoS Med. 2022;19(5):e1003999.
107. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2021;325(11):1053-60.
108. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. The American journal of emergency medicine. 2020;38(7):1504-7.
109. Terpos E, Ntanasis - Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID - 19. American journal of hematology. 2020;95(7):834-47.
110. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020;77(6):683-90.

111. Derneği TSA. COVID-19 PANDEMİSİNDEN ÖĞRENDİKLERİMİZ, GELECEK ÖNGÖRÜLERİ VE YARININ PLANLANMASI
Prof. Dr. Güntülü Ak PDÜY, editor: Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği; 2020.
112. Ramani SL, Samet J, Franz CK, Hsieh C, Nguyen CV, Horbinski C, et al. Musculoskeletal involvement of COVID-19: review of imaging. *Skeletal Radiology*. 2021;50(9):1763-73.
113. Bellastella G, Maiorino MI, Esposito K. Endocrine complications of COVID-19: what happens to the thyroid and adrenal glands? *Journal of Endocrinological Investigation*. 2020;43(8):1169-70.
114. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(5):1003-8.
115. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):811-8.
116. Babapoor-Farrokhran S, Rasekhi RT, Gill D, Babapoor S, Amanullah A. Arrhythmia in COVID-19. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2020;2(9):1430-5.
117. Son MBF, Friedman K. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis. *upToDate*. Waltham.(Accessed on August 19, 2021); 2021.
118. Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(3):869-75.
119. Garg P, Arora U, Kumar A, Wig N. The " post-COVID" syndrome: How deep is the damage? *Journal of medical virology*. 2020.
120. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *Jama*. 2020;324(6):603-5.
121. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, Morley AJ, Viner J, Attwood M, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax*. 2021;76(4):399-401.
122. Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F, Priori R. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmunity reviews*. 2020;19(7):102573.
123. Zhao Y, Huang J, Zhang L, Chen S, Gao J, Jiao H. The global transmission of new coronavirus variants. *Environ Res*. 2022;206:112240.

124. Zhao Y, Huang J, Zhang L, Chen S, Gao J, Jiao H. The global transmission of new coronavirus variants. *Environmental research*. 2022;206:112240.
125. Organization WH. COVID-19 vaccine tracker and landscape, Erişim Tarihi : 17 Ocak 2023 [Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>].
126. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Universal Coronavirus Vaccines — An Urgent Need. *New England Journal of Medicine*. 2021;386(4):297-9.
127. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020;586(7830):516-27.
128. YILDIZ ÖF, DAĞLI ME, ŞAHİN AS. COVID-19 İnaktif Aşıları. *Health Sciences Student Journal*. 2022.
129. Aras ÖS, Kuşçu F. COVID-19 aşılarının etkinlikleri ile çocuk ve adölesanlarda, gebeler ve postpartum dönemdeki kadınlarda, ileri yaştaki yetişkinlerde aşı uygulamaları. *Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi*.1(2):33-42.
130. Hause AM, Gee J, Baggs J, Abara WE, Marquez P, Thompson D, et al. COVID-19 Vaccine Safety in Adolescents Aged 12-17 Years - United States, December 14, 2020-July 16, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(31):1053-8.
131. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen GC, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med*. 2022;386(1):35-46.
132. CDC. COVID-19 Vaccination for Children, Erişim Tarihi: 17 Ocak 2023 2022 [Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/planning/children.html#:~:text=CDC%20recommends%20COVID-19%20vaccines,Moderna%20COVID-19%20vaccines>].
133. Zauche LH, Wallace B, Smoots AN, Olson CK, Oduyebo T, Kim SY, et al. Receipt of mRNA Covid-19 Vaccines and Risk of Spontaneous Abortion. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(16):1533-5.
134. Magnus MC, Gjessing HK, Eide HN, Wilcox AJ, Fell DB, Håberg SE. Covid-19 Vaccination during Pregnancy and First-Trimester Miscarriage. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(21):2008-10.
135. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, Deriso E, Akinwunmi B, Young N, et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2021;225(3):303. e1-. e17.

136. Bakanlığı TCS. COVID-19 mRNA AŞISI (BNT162b2) UYGULAMA KURALLARI.
137. TEKELİOĞLU BK, DEMİR E, KILIÇ E. TEK SAĞLIK’KAPSAMINDA CORONAVİRÜS COVID-19, SARS ve MERS ile DİĞER VİRAL ENFEKSİYONLAR; KORUNMA ve KONTROL. EJONS INTERNATIONAL JOURNAL. 2020;4(15):506-22.
138. Songu M, Katılmış H. Enfeksiyondan korunma ve immün sistem. Journal of Medical Updates. 2012;2(1):31-42.
139. Özer ZY, Özcan S. Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde COVID-19 Enfeksiyonu: Korunma ve Kontrol Önerileri. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2020;29(Özel Sayı):67-72.
140. BourBour F, Mirzaei Dahka S, Gholamalizadeh M, Akbari ME, Shadnough M, Haghighi M, et al. Nutrients in prevention, treatment, and management of viral infections; special focus on Coronavirus. Archives of Physiology and Biochemistry. 2020:1-10.
141. Tek AGNA, Pekcan G. BESİN DESTEKLERİ KULLANILMALI MI?
142. ARSLAN E. Bazı Vitaminlerin Bağışıklık Sistemi ve Covid-19 Tedavisindeki Etkisi. Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi. 2021(25):185-91.
143. [Available from: <https://reference.medscape.com/drug/retinol-aquasol-a-vitamina-344426>.
144. Filiz TUNA GK. COVID-19 PANDEMİSİ VE FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON, Vitaminler, Destek Tedaviler ve COVID-19. Türkiye Klinikleri. 2020.
145. Tepasse P-R, Vollenberg R, Fobker M, Kabar I, Schmidt H, Meier JA, et al. Vitamin A Plasma Levels in COVID-19 Patients: A Prospective Multicenter Study and Hypothesis. Nutrients. 2021;13(7):2173.
146. Sommer A. Vitamin A deficiency and clinical disease: an historical overview. The Journal of nutrition. 2008;138(10):1835-9.
147. Olson JM, Ameer MA, Goyal A. Vitamin A toxicity. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2021.
148. McEldrew EP, Lopez MJ, Milstein H. Vitamin A. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
149. Martel JL, Kerndt CC, Doshi H, Franklin DS. Vitamin B1 (Thiamine). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

150. Thiamine [Available from: <https://reference.medscape.com/drug/vitamin-b1-thiamine-344428#0>.]
151. Al Sulaiman K, Aljuhani O, Al Dossari M, Alshahrani A, Alharbi A, Algarni R, et al. Evaluation of thiamine as adjunctive therapy in COVID-19 critically ill patients: a two-center propensity score matched study. *Crit Care*. 2021;25(1):223.
152. Mahabadi N, Bhusal A, Banks SW. Riboflavin Deficiency. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2022.
153. Riboflavin [Available from: <https://reference.medscape.com/drug/riboflavin-vitamin-b2-344427>.]
154. Peechakara BV, Gupta M. Vitamin B2 (Riboflavin). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
155. Pinto JT, Zempleni J. Riboflavin. *Advances in Nutrition*. 2016;7(5):973-5.
156. Akasov RA, Khaydukov EV, Andreyuk DS, Sholina NV, Sheremeta AN, Romanov DV, et al. Riboflavin for COVID-19 Adjuvant Treatment in Patients With Mental Health Disorders: Observational Study. *Front Pharmacol*. 2022;13:755745.
157. Keil SD, Ragan I, Yonemura S, Hartson L, Dart NK, Bowen R. Inactivation of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in plasma and platelet products using a riboflavin and ultraviolet light-based photochemical treatment. *Vox Sanguinis*. 2020;115(6):495-501.
158. Redzic S, Hashmi MF, Gupta V. Niacin Deficiency: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022 2022.
159. Niacin [Available from: <https://reference.medscape.com/drug/vitamin-b3-niacor-niacin-344422>.]
160. Habibe MN, Kellar JZ. Niacin toxicity. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2020.
161. Djadjo S, Bajaj T. Niacin. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
162. Raines NH, Ganatra S, Nissaisorakarn P, Pandit A, Morales A, Asnani A, et al. Niacinamide May Be Associated with Improved Outcomes in COVID-19-Related Acute Kidney Injury: An Observational Study. *Kidney360*. 2021;2(1):33-41.
163. Hodges RE, Ohlson MA, Bean WB. Pantothenic acid deficiency in man. *J Clin Invest*. 1958;37(11):1642-57.

164. Sanvictores T, Chauhan S. Vitamin B5 (Pantothenic Acid). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
165. Pantotenik asit [Available from: <https://reference.medscape.com/drug/vitamin-b5-pantothenic-acid-344423#0>].
166. Pasquale F, Francesco A, Anna S, Manfred D, Stefano L, Simone B. Beneficial Effects of Oral Administration of a Nutritional Supplement in Asymptomatic and Symptomatic COVID-19 Patients. Journal of Food and Nutrition Sciences. 2021;9(2):41-7.
167. Brown MJ, Ameer MA, Beier K. Vitamin B6 Deficiency. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
168. piridoksin 2023 [Available from: <https://reference.medscape.com/drug/vitamin-b6-nestrex-pyridoxine-344425>].
169. Abosamak NR, Gupta V. Vitamin B6 (Pyridoxine). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
170. Hemminger A, Wills BK. Vitamin B6 Toxicity. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
171. Bello SO, Imam MU, Bello MB, Yunusa A, Adamu AA, Shuaibu A, et al. Erythromycin, Retapamulin, Pyridoxine, Folic acid and Ivermectin dose dependently inhibit cytopathic effect, Papain-like Protease and M^{PRO} of SARS-CoV-2. bioRxiv. 2022:2022.12.28.522082.
172. Saleem F, Soos MP. Biotin Deficiency. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
173. Bistas KG, Tadi P. Biotin. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
174. biotin 2023 [Available from: <https://reference.medscape.com/drug/coenzyme-r-vitamin-h-biotin-345061>].
175. Khan KM, Jialal I. Folic Acid Deficiency. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

176. Merrell BJ, McMurry JP. Folic Acid. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
177. folic acid 2023 [Available from: <https://reference.medscape.com/drug/folvite-folic-acid-344419>].
178. Sheybani Z, Dokoohaki MH, Negahdaripour M, Dehdashti M, Zolghadr H, Moghadami M, et al. The Role of Folic Acid in the Management of Respiratory Disease Caused by COVID-19. ChemRxiv; 2020.
179. Acosta-Elias J, Espinosa-Tanguma R. The Folate Concentration and/or Folic Acid Metabolites in Plasma as Factor for COVID-19 Infection. Frontiers in Pharmacology. 2020;11.
180. Ankar A, Kumar A. Vitamin B12 Deficiency. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
181. Al Amin ASM, Gupta V. Vitamin B12 (Cobalamin). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
182. cobalamin 2023 [Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional/#h2>].
183. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, Cherng BPZ, Teh YE, Thien SY, et al. A cohort study to evaluate the effect of combination Vitamin D, Magnesium and Vitamin B12 (DMB) on progression to severe outcome in older COVID-19 patients. medRxiv. 2020:2020.06.01.20112334.
184. Aslaner H, İnanç N, Gökçek MB, Aykemat Y, Aslaner HA, Benli AR. The effect of vitamin b12 levels on prognosis in covid-19 patients. Journal of Contemporary Medicine. 2022;12(2):359-63.
185. Abdullah M, Jamil RT, Attia FN. Vitamin C (Ascorbic Acid). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
186. ascorbic acid 2023 [Available from: <https://reference.medscape.com/drug/ascorcenolate-vitamin-c-ascorbic-acid-344416>].
187. Al Sulaiman K, Aljuhani O, Saleh KB, Badreldin HA, Al Harthi A, Alenazi M, et al. Ascorbic acid as an adjunctive therapy in critically ill patients with COVID-19: a propensity score matched study. Scientific Reports. 2021;11(1):17648.

188. Patel M, Hong G, Schmidt B, Al-Janabi L, Adusumilli RK, Tusha J, et al. The significance of oral ascorbic acid in patients with COVID-19. *Chest*. 2020;158(4):A325.
189. Sizar O, Khare S, Goyal A, Givler A. Vitamin D Deficiency. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
190. VITAMIN D 2021 [Available from: https://www.rxlist.com/consumer_vitamin-d/drugs-condition.htm.
191. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, Vinker S, Cohen AG, Green I, et al. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *medRxiv*. 2020:2020.07.01.20144329.
192. Gibbons JB, Norton EC, McCullough JS, Meltzer DO, Lavigne J, Fiedler VC, et al. Association between vitamin D supplementation and COVID-19 infection and mortality. *Scientific Reports*. 2022;12(1):19397.
193. Medina J, Gupta V. Vitamin E. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
194. vitamin e 2023 [Available from: <https://reference.medscape.com/drug/aquasol-e-alpha-tocopherol-vitamine-344429>.
195. Kemnic TR, Coleman M. Vitamin E Deficiency. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
196. Tavakol S, Seifalian AM. Vitamin E at a high dose as an anti-ferroptosis drug and not just a supplement for COVID-19 treatment. *Biotechnol Appl Biochem*. 2022;69(3):1058-60.
197. Chavarría AP, Vázquez RRV, Cherit JGD, Bello HH, Suastegui HC, Moreno-Castañeda L, et al. Antioxidants and pentoxifylline as coadjuvant measures to standard therapy to improve prognosis of patients with pneumonia by COVID-19. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021;19:1379-90.
198. Imbrescia K, Moszczynski Z. Vitamin K. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
199. vit k [Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminK-HealthProfessional/>.

200. Eden RE, Coviello JM. Vitamin K Deficiency. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
201. Desai AP, Dirajlal-Fargo S, Durieux JC, Tribout H, Labbato D, McComsey GA. Vitamin K & D Deficiencies Are Independently Associated With COVID-19 Disease Severity. Open Forum Infectious Diseases. 2021;8(10):ofab408.
202. Nessel TA, Gupta V. Selenium. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
203. selenium [Available from: <https://reference.medscape.com/drug/selepen-selenium-344443>].
204. Shreenath AP, Ameer MA, Dooley J. Selenium Deficiency. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
205. Tomo S, Saikiran G, Banerjee M, Paul S. Selenium to selenoproteins - role in COVID-19. Excli j. 2021;20:781-91.
206. Moghaddam A, Heller RA, Sun Q, Seelig J, Cherkezov A, Seibert L, et al. Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. Nutrients. 2020;12(7).
207. Rabinovich D, Smadi Y. Zinc. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
208. Maxfield L, Shukla S, Crane JS. Zinc Deficiency. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
209. zinc [Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Zinc-HealthProfessional/>].
210. Finzi E. Treatment of SARS-CoV-2 with high dose oral zinc salts: A report on four patients. Int J Infect Dis. 2020;99:307-9.
211. Barney J, Moosavi L. Iron. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
212. demir [Available from: <https://reference.medscape.com/drug/slow-fe-fer-in-sol-ferrous-sulfate-342161>].
213. Hanif N, Anwer F. Chronic Iron Deficiency. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

214. Mohus RM, Flatby H, Liyanarachi KV, DeWan AT, Solligård E, Damås JK, et al. Iron status and the risk of sepsis and severe COVID-19: a two-sample Mendelian randomization study. *Scientific Reports*. 2022;12(1):16157.

215. Ramos EM, Araújo ELL, de Souza ID, Facco GG, de Abreu AC, Teodoro PAM, et al. Vitamin D, Zinc and Iron in Adult Patients with Covid-19 and Their Action in The Immune Response as Biomarkers: A Case Report. 2021.

216. Sood B, Keenaghan M. Coenzyme Q10. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

217. koenzim q [Available from: <https://reference.medscape.com/drug/coq10-ibedenone-coenzyme-q10-344482>.

218. Ghosh S, Dellibovi-Ragheb TA, Kerviel A, Pak E, Qiu Q, Fisher M, et al. β -Coronaviruses use lysosomes for egress instead of the biosynthetic secretory pathway. *Cell*. 2020;183(6):1520-35. e14.

219. Hargreaves I, Mantle D. COVID-19, Coenzyme Q10 and Selenium. Identification of Biomarkers, New Treatments, and Vaccines for COVID-19. 2021:161-8.

220. Krupa K, Fritz K, Parmar M. Omega-3 Fatty Acids. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

221. omega 3 [Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-HealthProfessional/>.

222. Nursyifa Fadiyah N, Megawati G, Erlangga Luftimas D. Potential of Omega 3 Supplementation for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Scoping Review. *International Journal of General Medicine*. 2022;15:3915-22.

223. Şeyda K, TÜRKER P. Covid-19 Pandemisinde İmmünonütrientlerin Önemi: Arjinin, Glutamin ve Omega-3 Yağ Asitleri. *Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi*. 7(2):279-90.

224. Drake TM, Gupta V. Calcium. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

225. kalsiyum [Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Calcium-HealthProfessional/>.

226. Elham AS, Azam K, Azam J, Mostafa L, Nasrin B, Marzieh N. Serum vitamin D, calcium, and zinc levels in patients with COVID-19. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2021;43:276-82.
227. Bennouar S, Cherif AB, Kessira A, Bennouar D-E, Abdi S. Vitamin D Deficiency and Low Serum Calcium as Predictors of Poor Prognosis in Patients with Severe COVID-19. *Journal of the American College of Nutrition*. 2021;40(2):104-10.
228. Allen MJ, Sharma S. Magnesium. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
229. magnezyum [Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional/>].
230. Ajib FA, Childress JM. Magnesium Toxicity. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
231. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, Cherng BPZ, Teh YE, Thien SY, et al. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B(12) in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition*. 2020;79-80:111017.
232. Tang C-F, Ding H, Jiao R-Q, Wu X-X, Kong L-D. Possibility of magnesium supplementation for supportive treatment in patients with COVID-19. *European Journal of Pharmacology*. 2020;886:173546.
233. Savage RA, Zafar N, Yohannan S, Miller JMM. Melatonin. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
234. melatonin [Available from: <https://reference.medscape.com/drug/n-acetyl-5-methoxytryptamine-pineal-hormone-melatonin-melatonin-344545>].
235. Camp OG, Bai D, Gonullu DC, Nayak N, Abu-Soud HM. Melatonin interferes with COVID-19 at several distinct ROS-related steps. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2021;223:111546.
236. YANAR KE, AKTAŞ MS. Bitkisel Orjinli İmmunomodülatörler ve Hayvan Sağlığında Kullanım Olanakları. *Muş Alparslan Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*.9(1):849-55.
237. Kajla P, Sharma A, Sood DR. Flaxseed-a potential functional food source. *J Food Sci Technol*. 2015;52(4):1857-71.

238. keten tohumu [Available from: <https://reference.medscape.com/drug/flax-graine-de-lin-flaxseed-344598>].
239. Amin T, Thakur M. *Linum usitatissimum* L.(Flaxseed)—A multifarious functional food. *Online International Interdisciplinary Research Journal*. 2014;4(1):220-38.
240. SAMAL KC. 42. Flaxseed: The Miracle Food to Fight against COVID-19. *AGROFORESTRY*. 2020:67.
241. Yimer EM, Tuem KB, Karim A, Ur-Rehman N, Anwar F. *Nigella sativa* L. (Black Cumin): A Promising Natural Remedy for Wide Range of Illnesses. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019;2019:1528635.
242. çörek otu [Available from: <https://examine.com/supplements/black-seed/#dosage-information>].
243. Maideen NMP. Prophetic Medicine-Nigella Sativa (Black cumin seeds) - Potential herb for COVID-19? *J Pharmacopuncture*. 2020;23(2):62-70.
244. Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. *Foods*. 2017;6(10).
245. Amalraj A, Pius A, Gopi S, Gopi S. Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives - A review. *J Tradit Complement Med*. 2017;7(2):205-33.
246. Babaei F, Nassiri-Asl M, Hosseinzadeh H. Curcumin (a constituent of turmeric): New treatment option against COVID-19. *Food Science & Nutrition*. 2020;8(10):5215-27.
247. Emirik M. Potential therapeutic effect of turmeric contents against SARS-CoV-2 compared with experimental COVID-19 therapies: in silico study. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2022;40(5):2024-37.
248. Chabot AB, Huntwork MP. Turmeric as a Possible Treatment for COVID-19-Induced Anosmia and Ageusia. *Cureus*. 2021;13(9):e17829.
249. Anh NH, Kim SJ, Long NP, Min JE, Yoon YC, Lee EG, et al. Ginger on Human Health: A Comprehensive Systematic Review of 109 Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2020;12(1).
250. zencefil [Available from: <https://examine.com/foods/ginger/>].
251. Jafarzadeh A, Jafarzadeh S, Nemati M. Therapeutic potential of ginger against COVID-19: Is there enough evidence? *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences*. 2021;8(4):267-79.

252. Li Y, Yang D, Gao X, Ju M, Fang H, Yan Z, et al. Ginger supplement significantly reduced length of hospital stay in individuals with COVID-19. *Nutrition & Metabolism*. 2022;19(1):84.
253. Williams C, Ampat G. Glucosamine Sulfate. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
254. glukozamin [Available from: <https://examine.com/supplements/glucosamine/#dosage-information>.]
255. kondroitin [Available from: <https://www.drugs.com/npp/chondroitin.html>.]
256. Chondroitin and glucosamine [Available from: <https://www.drugs.com/mtm/chondroitin-and-glucosamine.html>.]
257. Meng M, Wu Y, Zeng R, Luo D, Jiang R, Wu H, et al. Associations of habitual glucosamine use with SARS-CoV-2 infection and hospital admission and death with COVID-19: Evidence from a large population based cohort study. *medRxiv*. 2022:2022.09.05.22279621.
258. Kårlund A, Gómez-Gallego C, Turpeinen AM, Palo-Oja OM, El-Nezami H, Kolehmainen M. Protein Supplements and Their Relation with Nutrition, Microbiota Composition and Health: Is More Protein Always Better for Sportspeople? *Nutrients*. 2019;11(4).
259. [Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/ExerciseAndAthleticPerformance-HealthProfessional/>.]
260. Vasconcelos Q, Bachur TPR, Aragão GF. Whey protein supplementation and its potentially adverse effects on health: a systematic review. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2021;46(1):27-33.
261. Shah BR, Li B, Al Sabbah H, Xu W, Mráz J. Effects of prebiotic dietary fibers and probiotics on human health: With special focus on recent advancement in their encapsulated formulations. *Trends Food Sci Technol*. 2020;102:178-92.
262. Bashir A, Sizar O. Laxatives. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
263. probiyotik [Available from: <https://www.drugs.com/npp/probiotics.html>.]
264. prebiyotik [Available from: <https://www.medicoverhospitals.in/medicine/prebiotic>.]
265. laksatif [Available from: <https://www.drugs.com/dulcolax.html#dosage>.]

266. lif [Available from: <https://www.healthline.com/health/food-nutrition/how-much-fiber-per-day>].
267. Marteau P, Seksik P. Tolerance of probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38(6 Suppl):S67-9.
268. Bliss DZ, Savik K, Jung HJ, Whitebird R, Lowry A. Symptoms associated with dietary fiber supplementation over time in individuals with fecal incontinence. *Nurs Res*. 2011;60(3 Suppl):S58-67.
269. Özdemir Ö, Ayşegül P. COVID-19 Hastalığında Probiyotiklerin Rolü, Önemi ve Kullanımı. *Sakarya Tıp Dergisi*. 2022;12(1):193-201.
270. Olaimat AN, Aolymat I, Al-Holy M, Ayyash M, Abu Ghoush M, Al-Nabulsi AA, et al. The potential application of probiotics and prebiotics for the prevention and treatment of COVID-19. *npj Science of Food*. 2020;4(1):17.
271. Bakkaloğlu Z. ARI POLENİ PROTEİNLERİ VE FONKSİYONEL ÖZELLİKLERİ. *Uludağ Arıcılık Dergisi*. 2021;21(2):247-56.
272. Mutlu C, Erbaş M, Tontul SA. Bal ve diğer arı ürünlerinin bazı özellikleri ve insan sağlığı üzerine etkileri. *Akademik Gıda*. 2017;15(1):75-83.
273. Meltem U. Arı sütünün büyüme, yaşlanma ve üreme sağlığına etkisi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2018;7(1):193-202.
274. Silveira MAD, De Jong D, Berretta AA, dos Santos Galvão EB, Ribeiro JC, Cerqueira-Silva T, et al. Efficacy of Brazilian green propolis (EPP-AF®) as an adjunct treatment for hospitalized COVID-19 patients: A randomized, controlled clinical trial. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;138:111526.
275. Cebrail K, KARAKOÇ H. Covid-19'un Anksiyete, Ölüm Korkusu ve Obsesif Kompulsif Bozukluğuna Olan Etkisinin İncelenmesi. *Türkiye Bütüncül Psikoterapi Dergisi*.6(11):31-43.
276. Didin M, Yavuz B, YAZICI HG. Covid-19'un Öğrencilerin Stres, Anksiyete, Depresyon, Korku Düzeylerine Etkisi: Sistematik Derleme. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2022;14(1):38-45.
277. Ömer A, Sezerol MA, TAŞÇI Y, Hayran O. COVID-19 pandemisinde görev yapan sağlık çalışanlarında anksiyete belirtileri ve uykusuzluk. *Turkish Journal of Public Health*. 2020;18(COVID-19 Special):47-57.
278. Covid-19'a karşı C vitamini takviyesi gerekir mi? 2020 [Available from: <https://www.sozcu.com.tr/2020/saglik/covid-19a-karsi-c-vitamini-takviyesi-gerekir-mi-6138386/>].

279. TÜİK TİK. Türkiye Sağlık Araştırması, 2019. 2020.
280. CDC CfDCaP. Current cigarette smoking among adults aged 18 and over, by sex, race, and age: United States, selected years 1965–2019. 2020-2021.
281. NCHS NHIS. Percentage of adults aged 18 and over who had at least 1 heavy drinking day in the past year, by age group and sex: United States, 2018. 2018.
282. [Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr>.
283. SELÇUK KT, Şahin N. COVID-19 salgını sürecinde yetişkinlerde gıda takviyesi kullanımı ve ilişkili etmenler. Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care. 2021;15(4):751-62.
284. Mukattash TL, Alkhalidy H, Alzu'bi B, Abu-Farha R, Itani R, Karout S, et al. Dietary supplements intake during the second wave of COVID-19 pandemic: A multinational Middle Eastern study. European Journal of Integrative Medicine. 2022;49:102102.
285. DİNÇER S, KOLCU M. COVID-19 pandemisinde toplumun beslenme alışkanlıklarının incelenmesi: İstanbul örneği. Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi. 2021;5(2):193-201.
286. Wikipedia. Türkiye'de COVID-19 aşılması 2022 [Available from: https://tr.wikipedia.org/wiki/Türkiye%27de_COVID-19_aşılması.
287. CDC. Adult Immunization Schedule by Age [Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html#note-covid-19>.
288. Covid-19 - İki doz Sinovac aşısı ve bir doz BioNtech aşısı ile aşılanmış kişiler için eksiksiz aşı çizelgesi 2021 [Available from: <https://tr.ambafrance.org/Covid-19-Iki-doz-Sinovac-asisi-ve-bir-doz-BioNtech-asisi-ile-asilanmis-kisiler>.
289. Araştırma: Türkiye'nin sadece yüzde 4.8'i düzenli olarak spor yapıyor 2022 [Available from: <https://sputniknews.com.tr/20220225/arastirma-turkiyenin-sadece-yuzde-48i-duzenli-olarak-spor-yapiyor-1054238948.html>.
290. Deschasaux-Tanguy M, Druetne-Pecollo N, Esseddik Y, de Edelenyi FS, Allès B, Andreeva VA, et al. Diet and physical activity during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) lockdown (March-May 2020): results from the French NutriNet-Santé cohort study. Am J Clin Nutr. 2021;113(4):924-38.
291. ERÇİM DRE. ÜNİVERSİTE ÖĞRENCİLERİNİN BESLENME DURUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE SAĞLIKLI YEME İNDEKSLERİNİN SAPTANMASI. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2014.

292. Zingiloğlu F, Beydağ KD. Pandemide Aktif Çalışan Hemşirelerde Beslenme ve Takviye Gıda Kullanma Durumu ile COVID-19 Korkusu İlişkisi. *Klimik Journal/Klimik Dergisi*. 2022;35(3).
293. KOYU EB, ÇALIK G, TOHTAK GK, YILDIRIM GG. Sağlık çalışanlarının besin desteği kullanma durumları ve ilişkili etmenler. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2020;34(2):141-51.
294. Dost¹ A, Üner E, Susoy A. COVID-19 Pandemisi Besin Desteklerini Kullanma Durumunu Etkiledi Mi? 2021.
295. Radwan H, Hasan H, Jaafar Z, Abbas N, Rashed Saif E, Al Kitbi M, et al. Diets and dietary supplements used during the COVID-19 pandemic in the United Arab Emirates: A cross-sectional survey. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2022;30(4):421-32.
296. Demir G, KILIÇKALKAN B, Takak MK. COVID-19 pandemisi sürecinde yetişkinlerin besin destekleri kullanımlarının incelenmesi. *Genel Tıp Dergisi*. 2021;31(4):430-9.
297. KANAK EK, Öztürk SN, Özdemir Y, Kübra A, YILMAZ SÖ. Gıda takviyeleri kullanım alışkanlıklarının değerlendirilmesi. *Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*. 2021;10(1):168-77.
298. Rock CL. Multivitamin-multimineral supplements: who uses them? *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007;85(1):277S-9S.
299. Omeish H, Najadat A, Al-Azzam S, Tarabin N, Abu Hameed A, Al-Gallab N, et al. Reported COVID-19 vaccines side effects among Jordanian population: a cross sectional study. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2022;18(1):1981086.

8. EKLER

8.1. Sosyo-Demografik Veri Anketi

“COVID PANDEMİSİ DÖNEMİNDE BİR ÜNİVERSİTE TIP FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNDE GIDA TAKVİYELERİ KULLANIMI VE YAN ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli araştırmada oluşturduğumuz 25 soruluk anket uygulanacaktır. Katılımcılara ait özel bilgiler, hiçbir şekilde araştırma dışında kullanılmayacaktır.

Bana aktarılan bilgiler doğrultusunda gönüllü olarak çalışmaya katılmaktayım. ☐

1. Cinsiyet: () Kadın () Erkek
2. Kimle Yaşıyorsunuz: () Ailemle () Yurtta () Evde tek () Arkadaşlarımla
3. Aile Gelir Düzeyi: () 5500-9999 TL () 10000- 14999 TL () 15000 TL ve üzeri
4. Tütün Kullanımı: () Yok () Bırakmış () Varpaket/yıl
5. Alkol Kullanımı: () Yok () Bırakmış () Varkadeh/gün
6. Covid-19 enfeksiyonu geçirdiniz mi? () Evet () Hayır
7. Covid-19 enfeksiyonu geçirdiyseniz seyri nasıldı?
() Semptomum olmadı
() Hafif semptom + ilaç tedavisiz
() Ağır semptom + evde ilaç tedavisi
() Hastanede Covid servisinde
() Hastanede yoğun bakım servisinde
8. Kaç doz aşı oldunuz?
Sinovac dozu () 1 () 2 () 3 () 4
Biontech dozu () 1 () 2 () 3 () 4
Turkovac dozu () 1 () 2 () 3 () 4
Aşı olmadım ()
9. Düzenli spor yapıyor musunuz?
() Evet () Pandemi öncesi yapıyordum, artık yapmıyorum () Hayır
10. Kaç öğün besleniyorsunuz? () 1 () 2 () 3 () 4 ve daha fazla
11. Sağlıklı beslendiğinizi düşünüyor musunuz?
() Evet () Hayır
12. Beslenmeyle gerekli vitamin ve mineralleri aldığınızı düşünüyor musunuz?
() Evet () Hayır
13. Herhangi bir kronik hastalığınız var mı?
() Var - Hastalığınızın adını yazınız
() Yok

14. Kaç yıldır bu kronik hastalığa sahipsiniz?

.....

15. Herhangi bir gıda takviyesi kullanıyor musunuz?

() Evet () Hayır

16. Hangi gıda takviyesini, ne kadar süredir kullanıyorsunuz? (Birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz. Yanındaki paranteze süresini belirtiniz.)

() Multivitamin + Multimineral (.....)

() Probiyotik (.....)

() İmmunomodülatörler (bağışıklık güçlendiriciler) (immunex, umca, sambucol gibi...)

() Koenzim Q10 (.....)

() Yağ asitleri (omega 3, omega 6, balık yağı, DHA) (.....)

() Kalsiyum içerenler (Ca, Ca+antiasit, Ca+vit D, Ca+Mg,...) (.....)

() Eklem destekleri (Glukozamin, Kondroitin....) (.....)

() Protein ve/veya aminoasit + atletik performans arttırıcı (kreatin, lizin, arjinin vb.) (.....)

() Lif (fiber), laksatif, probiotik (.....)

() Tek besin desteği (Vitamin A, E, D, C, B12, B6, K, niasin, folik asit, demir, magnezyum, selenyum) (.....)

() Arı sütü, Polen (.....)

() Zerdeçal, Zencefil (.....)

() Melatonin (.....)

() Keten Tohumu (.....)

() Çörek Otu Yağı (.....)

() Diğer (.....) (.....)

17. Gıda takviyesine neden kullanıyorsunuz?

() Genel sağlığımlı düzeltmek için kullanıyorum.

() COVID enfeksiyonundan korunmak için kullanıyorum.

() Test parametrelerimi düzeltmek için kullanıyorum.

() Kullandığım zaman kendimi dinç hissettiğim için kullanıyorum.

() Spora destek ve kas kitlemi arttırmak için kullanıyorum.

18. Bir besin, vitamin ve mineral desteği kullanıyorsanız hangi sıklıkta kullanıyorsunuz?

() Her gün

() Haftada 1 gün

() Haftada 2-5 gün

() Ayda 1 gün

() Diğer.....

19. Gıda takviyesine bağlı olduğunu düşündüğünüz herhangi bir yan etki yaşadınız mı? (Cevabınız evet ise hangi gıda takviyesine karşı olduğunu parantez içine yazınız. Hangi yan etki yaşadığınızı bir sonraki soruda lütfen işaretleyiniz.)

() Evet (.....) () Hayır

20. Bir yan etki yaşadıysanız hangi semptomlarla karşılaştınız?

() Bulantı

- ☐ İshal
- ☐ Kusma
- ☐ Kabızlık
- ☐ Mide bulantısı
- ☐ Karın ağrısı
- ☐ Hiperaktivite
- ☐ Uykusuzluk
- ☐ Alerjik reaksiyon
- ☐ Baş dönmesi
- ☐ Titreme
- ☐ Çarpıntı
- ☐ Denge bozukluğu
- ☐ Çift görme
- ☐ Konvülzyon nöbeti
- ☐ Tansiyonda artış
- ☐ Ödem
- ☐ Kas krampları
- ☐ Sık idrara çıkma
- ☐ Böbrek taşı oluşumu
- ☐ Diğer

21. Gıda takviyeleri hakkında bilginizi hangi kaynaktan ediniyorsunuz? Lütfen etkilenme sırasına göre 1'den 8'e kadar sıralayın.

- ☐ Hekim
- ☐ Eczacı
- ☐ Aktar
- ☐ İnternet
- ☐ Yazılı Medya
- ☐ Aile
- ☐ Arkadaş/Yakın Çevre
- ☐ Diğer.....

22. Gıda takviyelerinin sağlığınıza katkıda bulunduğunu düşünüyor musunuz?

- ☐ Evet ☐ Hayır

23. Pandemi döneminde gıda takviyesi kullanımınız değişti mi?

- ☐ Pandemi öncesinde de kullanıyordum.
- ☐ Pandemi döneminde başladım ve kullanmaya devam ediyorum.
- ☐ Başladım fakat başlangıca göre daha az kullanıyorum.
- ☐ Pandemi döneminde başlangıçta kullanıyordum fakat bıraktım.
- ☐ Hiç kullanmadım.

24. Vitamin ve mineral düzeyleri için laboratuvar testi yaptırmanız gerektiğini düşünüyor musunuz?

- ☐ Evet ☐ Hayır

25. En son ne zaman laboratuvar testi yaptırdınız?

- ☐ Hiç yaptırmadım
- ☐ ay içerisinde ☐ yıl içerisinde ☐ yıl önce