



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ MENGÜCEK
GAZİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİNDE TEDAVİ
GÖREN HASTALARDA SERUM ÇİNKO DÜZEYİNİN
COVID-19 ENFEKSİYON ŞİDDETİNE ETKİSİ

Dr. Haktan AYDIN

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Hasan ÖLMEZ

ERZİNCAN

2023

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ MENGÜCEK
GAZİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİNDE TEDAVİ
GÖREN HASTALARDA SERUM ÇİNKO DÜZEYİNİN
COVID-19 ENFEKSİYON ŞİDDETİNE ETKİSİ**

Dr. Haktan AYDIN

**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Hasan ÖLMEZ**

**ERZİNCAN
2023**

ETİK BEYAN

**Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,**

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “**Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde tedavi gören hastalarda Serum Çinko düzeyinin COVID-19 Enfeksiyon şiddetine etkisi**” başlıklı tez bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırmalar tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 21/06/2021 tarihinde, 08/13 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Adı Soyadı: Arş. Gör. Haktan AYDIN

Tarih:

İmza:

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan hem mesleki hem sosyal açıdan her daim bana destek olan ve tezimin her aşamasında bana yol gösteren, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Hasan Ölmez' e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yardımcı olan saygı değer hocalarım Doç. Dr. Edhem Ünver'e, Dr. Öğr. Üyesi Aysel Erdoğan'a, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Tosun' a, Uzm. Dr. Ömer Faruk Demir'e, Uzm. Dr. Gönül Seven Yalçın'a, Uzm. Dr. Şaban Melih Şimşek'e, Uzm. Dr. Mehmet Doğan' a, Uzm. Dr. Fatih Özdemir' e, Uzm. Dr. Fethullah Küçükkalem'e ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez hazırlık aşamasında desteklerini esirgemeyen Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Tahir Huyut'a,

Her zaman yanımda olan, iyi bir hekim olabilmem için fedakârlıklarını asla esirgemeyen rahmetli anneme, babama ve sevgili kardeşime,

Hayatımın her anında olduğu gibi uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca her türlü fedakârlık ve sabrı gösteren, bu süreçte ihtiyacım olan çalışma ortamını bana sağlayarak desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşim Nagihan'a ve hayatımıza kattığı renkle bize güç veren, gönül neşemiz, biricik evladımız Ömer Kazım'a ve sayın kayınvalidem İkbâl Kiraz'a,

Sonsuz sevgilerimle teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Haktan AYDIN

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
TABLolar DİZİNİ.....	XI
TÜRKÇE ÖZET	1
ABSTRACT	3
1 GİRİŞ VE AMAÇ	5
2 GENEL BİLGİLER	7
2.1 KORONAVİRÜS.....	7
2.1.1 Koronavirüs Sınıflandırması.....	7
2.1.2 Koronavirüs Morfolojisi ve Genom Yapısı	7
2.1.3 Koronavirüs Hücre girişi ve Replikasyonu	9
2.1.4 Koronavirüs Tarihçesi	10
2.1.5 Yeni Tip Koronavirüs Hastalığı (COViD-19).....	11
2.1.6 COViD-19 Bulaşma Yolları	11
2.1.7 COViD-19 Epidemiyolojisi.....	12
2.1.8 COViD-19 Klinik Özellikleri.....	12
2.1.9 COViD-19 Laboratuvar Bulguları	13
2.1.10 COViD-19 Radyolojik Bulgular	14
2.1.11 COViD-19 Tanı	17
2.1.12 COViD-19 Tedavi	17
2.1.12.1 Oksijen Tedavisi ve Ventilasyon	17
2.1.12.2 Klorokin / Hidroksiklorokin.....	17
2.1.12.3 Favipiravir	18
2.1.12.4 Remdesivir	18
2.1.12.5 Lopinavir / Ritonavir	18
2.1.12.6 Molnupiravir	19
2.1.12.7 Tosilizumab.....	19
2.1.12.8 Anakinra	19
2.1.12.9 Ribavirin ve İnterferonlar	19
2.1.12.10 Kortikosteroidler	19
2.1.12.11 Antikoagülan / Anti agregan ajanlar.....	19
2.2 ÇİNKO	20
3 GEREÇ ve YÖNTEM.....	23

3.1	Gereçler	23
3.2	Hastalar	23
3.2.1	Çalışmaya Hasta Dahil Edilme Kriterleri	23
3.2.2	Hastayı Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri	24
3.3	Tanımlar	24
3.4	Hasta ve Kontrol Grubu Bireylerin Klinik Verileri	24
3.5	Laboratuvar Bulguları	24
3.6	Radyoloji Bulguları.....	25
3.7	Verilerin Kaydedilmesi.....	25
3.8	İstatistiksel Analiz	25
4	BULGULAR	27
5	TARTIŞMA	33
6	SONUÇ ve ÖNERİLER.....	39
7	KAYNAKÇA.....	40

SİMGELER VE KISALTMALAR

SİMGELER

%	: Yüzde oranı
±	: Artı-eksi simgesi
α	: Alfa
>	: Büyüklük belirteci
≤	: Küçük-eşitlik belirteci
<	: Küçüklük belirteci
=	: Eşitlik

KISALTMALAR

ACE-2	: Anjiotensin dönüştürücü enzim-2
ALT	: Alanin aminotransferaz
aPTT	:Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
AST	: Aspartat aminotransferaz
BCoV	: Sığır Koronavirüsü
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTSI	: Britanya Toraks Görüntüleme Derneği
CO-RADS	: COVID-19 Reporting and Data System
CoV	: Koronavirüs
COVID-19	: Koronavirüs hastalığı - 2019
CRP	: C-Reaktif Protein
dk	: Dakika
DM	: Diyabetes Mellitus
DPP-4	: Dipeptidilpeptidaz-4
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E	: Zarf proteini
ECMO	: Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FDA	: Gıda ve ilaç dairesi
FiO2	: Solunan havanın oksijen yüzdesi
FIPV	: Feline Koronavirüs

HbA1c	: Glikolize hemoglobin
HCoV	: İnsan Koronavirüs
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HFNO	: Yüksek Frekanslı nazal oksijen tedavisi
HIV	: Human Immunodefense virüsü
HT	: Hipertansiyon
IBV	: Enfeksiyöz Bronşit Virüsü
IL	: İnterlökin
İMV	: İnvaziv mekanik ventilatör
IQR	: Çeyreklikler arası uzaklık
Kg	: Kilogram
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KPH	: Kronik Pulmoner Hastalık
L	: Litre
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
M	: Transmembran proteini
m²	: metrekaare
MAS	: Makrofaj Aktivasyon Sendromu
Mcg	: Mikrogram
MERS	: Orta Doğu Solunum Sendromu
mg	: Miligram
MHV	: Mürin Hepatit virüsü
mRNA	: Messenger RNA
N	: Nükleokapsid proteini
NAAT	: Nükleik Asit amplifikasyon testi
NCIP	: Yeni koronavirüs ile enfekte pnömoni
nCoV	: Yeni Koronavirüs
NIMV	: Non-invaziv mekanik ventilatör
NLR	: Nötrofil/ Lenfosit oranı
nm	: Nanometre
PaO₂	: Parsiyel oksijen basıncı
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PCT	: Prokalsitonin

PLT	: Trombosit
pp1a	: ORF1a geminin ürettiği polipeptit zinciri
pp1ab	: ORF1b geminin ürettiği polipeptit zinciri
PT	: Protrombin zamanı
RNA	: Ribo nükleik asit
RSV	: Respiratuvar Sinsityal Virüs
RT-PCR	: Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu
S	: Spike proteini
SARS	: Şiddetli Akut Solunum Sendromu
SARS-CoV-2:	Koronavirüs hastalığı - 2019
SpO2	: Oksijen saturasyonu düzeyi
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TGV	: Bulaşıcı Gastroenterit Virüsü
TMPRSS2	: Transmembran serin proteaz-2
TNF	: Tümör nekroz faktör
Vb	: Ve benzeri
VcAM	: Vasküler hücre yapıştırıcı proteini
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLPs	: Virüs benzeri partikül

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Koronavirüs genom şematik yapısı.....	8
Şekil 2.2. Hedef proteinleri ve konakçı giriş mekanizmasını gösteren SARS-CoV-2'nin şematik gösterimi.....	9
Şekil 2.3. SARS-CoV-2'nin konak hücrelerdeki yaşam döngüsü.....	10
Şekil 2.4. Toraks BT'de periferik dağılımlı yamalı buzlu cam opasiteleri	16



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. CO-RADS Sınıflaması.....	15
Tablo 2.2. BTSİ Sınıflaması.....	16
Tablo 2.3. SARS CoV-2 tanı testleri.....	17
Tablo 4.1. Hastaların gruba göre cinsiyet, yaş ve ek hastalık sayısı ve oranları	27
Tablo 4.2. COVID-19 tanılı hastaların gruplarına göre cinsiyet dağılım ve yüzdeleri.....	28
Tablo 4.3. COVID-19 tanılı hastaların hastalık şiddetinin sigara kullanımı ile ilişkisi	28
Tablo 4.4. COVID-19 hastalarında ve kontrol grubunda laboratuvar değerleri ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki	29
Tablo 4.5. COVID-19 hastalarında mortalite olan ve mortal seyretmeyen hasta gruplarındaki laboratuvar değerleri.....	30

TÜRKÇE ÖZET

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Tedavi Gören Hastalarda

Serum Çinko Düzeyinin COVID-19 Enfeksiyon Şiddetine Etkisi

Giriş ve amaç: Aralık 2019’da Çin’in Wuhan kentinde çok sayıda akut pnömoni olgusuna neden olan yeni tip beta-koronavirüs tespit edilmiştir. Bu hastalık Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından COVID-19 ismiyle tanımlanmış ve pandemi olarak kabul edilmiştir. Hastalık klinik olarak şiddetine göre 4 gruba ayrılmış, hafif, orta, şiddetli ve kritik seviye olarak değerlendirilmiştir. Hafif vakalar üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile karakterize olup radyolojik bulgu saptanmaz. Orta vakalarda üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile radyolojide pnömoni bulguları mevcuttur. Hafif ve orta grup vakaları bütün vakaların %81’ini oluşturmaktadır. Vakaların daha azı şiddetli ve kritik seviye vakalardır. Şiddetli vakalarda solunum sayısı $>30/\text{dk}$ veya oksijen saturasyonu $\leq \%93$ veya $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ veya akciğer görüntülemesinde 2 gün içinde %50’den fazla progresyon meydana gelir. Yüksek miktarda oksijen tedavisi (FiO_2) gereksinimine ek olarak solunum hızı $> 30/\text{dakika}$, şiddetli solunum semptomları varlığı, ortam havasında oksijen saturasyonu (SpO_2) $< \%90$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ olan hastalar, non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) veya invaziv mekanik ventilasyon (IMV) gereksinimi olan hastalar, kritik seviye olarak değerlendirilir ve genellikle yoğun bakım şartlarında takibe alınır.

Viral enfeksiyonların önlenmesi ve yönetimi için bağışıklığı koruyucu dengeli beslenme esastır. Çinko büyüme, gelişme ve bağışıklık fonksiyonunun korunmasında önemli bir eser elementtir ve immünitede kritik rolü vardır. Biz çalışmamızda COVID-19 real-time polimeraz zincir reaksiyon testi (RT-PCR) pozitif olan, klinik ve radyolojik olarak COVID-19 enfeksiyonu ile uyumlu olan hastalarda serum çinko düzeyleri ile COVID-19 enfeksiyonunun laboratuvar (hastalığın progresyon ve şiddetini gösterdiği daha önceden kanıtlanmış olan D-Dimer, CRP (C-reaktif protein), Ferritin, fibrinojen, lökosit sayısı, lenfosit sayısı, ... vb.), bulgularının hastalık şiddeti ile arasındaki ilişkiyi görmek istedik. Ayrıca COVID-19 enfeksiyonu nedeni ile asemptomatik veya hafif bulguları olan hastalar, COVID-19 nedeniyle pnömoni olan hastalar veya COVID-19 enfeksiyonu nedeni ile ARDS ve sitokin salınımı sendromu gelişerek solunum yetmezliği oluşan hastalardaki serum çinko düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metot: Prospektif vaka kontrol çalışmamıza 1 Temmuz 2021- 1 Temmuz 2022 tarihleri arasında Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakóltesi Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi (EAH) Göğüs Hastalıkları, Acil COVID-19 ve COVID-19 Polikliniklerinde, COVID-19 ilişkili servislerde, COVID-19 yoğun bakımlarında tetkik ve tedavi edilen hastalar ve sağlıklı bireyler dahil edilmiştir. Hastalar kontrol (grup 1), ayakta tedavi gören (grup 2), yatarak tedavi gören (grup3) ve yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen (grup 4) gruplar şeklinde sınıflandırılmıştır. Hastalar biyokimyasal parametreler (açlık kan şekeri, glikolize hemoglobin (HbA1c), Lökosit, Lenfosit, hemoglobin, C-Reaktif protein, Kolesterol düzeyleri, D-Dimer, Prokalsitonin, Troponin-I ve serum çinko) bakılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: COVID-19 hastalarında serum çinko düzeylerinin hastalık şiddeti arttıkça azaldığı ancak mortalite ile ilişkisi olmadığı görülmüştür. Hastalardan alınan biyokimyasal parametrelerin (açlık kan şekeri, HbA1c, Lökosit, hemoglobin, C-Reaktif protein, Kolesterol düzeyleri, D-Dimer, Prokalsitonin, Troponin-I ve serum çinko) değerlendirilmesi sonucunda, serum lenfosit düzeyleri, serum kolesterol düzeyleri ve serum çinko düzeylerinde hastalık şiddeti arttıkça belirgin azalma görüldü. Diğer parametrelerde ise şiddetle birlikte serum düzey artışı söz konusuydu.

Sonuç: COVID-19 hastalarında serum çinko düzeylerine bakılarak hastalığın prognozu hakkında genel bir fikir sahibi olunabilir. COVID-19'un şiddetli seyrettiği hastalarda mortalite artmaktadır. Hastalığın şiddetlenmesini engellemek için gerekli tedbirler erken dönemde alınabilir ve başta çinko olmak üzere eksik elementler takviye edilip hastalığın hafif geçirilmesine katkıda bulunulabilir. Ancak serum çinko düzeylerinin mortaliteyi belirlemesini değerlendirmek için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Çinko, CRP, D-dimer

ABSTRACT

The Effect of Serum Zinc Level on the Severity of the COVID-19 Patients Treated at Erzincan Binali Yıldırım University Mengücek Gazi Training and Research Hospital on the Severity of COVID-19 Infection

Introduction and Aim: In December 2019, a new type of beta-coronavirus was detected in Wuhan, China, which caused a large number of acute pneumonia cases. This disease was defined as COVID-19 by the World Health Organization (WHO) and accepted as a pandemic. The disease was divided into 4 groups according to its clinical severity and evaluated as mild, moderate, severe and critical level. Mild cases are characterized by symptoms of upper respiratory tract infection and there are no radiological findings. Moderate cases have symptoms of upper and lower respiratory tract infections and pneumonia findings in radiology.

Mild and moderate group cases account for 81% of all cases. Fewer cases are severe and critical-level cases. In severe cases, respiratory rate $>30/\text{min}$ or oxygen saturation $\leq 93\%$ or $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ or lung imaging more than 50% progression within 2 days. Patients with a respiratory rate $> 30/\text{min}$, severe respiratory symptoms, ambient air oxygen saturation (SpO_2) $< 90\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ in addition to the need for high oxygen therapy (FiO_2), non-invasive mechanical ventilation (NIMV) or Patients who need invasive mechanical ventilation (IMV) are considered critical and are usually followed up under intensive care conditions.

A balanced diet is essential for the prevention and management of viral infections. Zinc is an important trace element in the maintenance of growth, development and immune function and has a critical role in immunity. In our study, in patients with positive COVID-19 real-time polymerase chain reaction test (RT-PCR) and clinically and radiologically compatible with COVID-19 infection, serum zinc levels and laboratory (previously proven to show the progression and severity of the COVID-19 infection) We wanted to see the relationship between the findings of D-Dimer, CRP (C-reactive protein), Ferritin, fibrinogen, leukocyte count, lymphocyte count, ... etc.) and disease severity. In addition, we aimed to compare serum zinc levels in patients with asymptomatic or mild symptoms due to COVID-19 infection, patients with pneumonia due to COVID-19, or patients with respiratory failure due to ARDS and cytokine release syndrome due to COVID-19 infection.

Material and Method: Our prospective case-control study was conducted between 1 July 2021 and 1 July 2022 in Erzincan Binali Yıldırım University Faculty of Medicine Mengücek Gazi Education and Research Hospital (EAH) Chest Diseases, Emergency

COVID-19 and COVID-19 Outpatient Clinics, COVID-19 related services, COVID-19 intensive care units. In their care, patients who were examined and treated and healthy individuals were included. Patients were classified as control (group 1), outpatient (group 2), inpatient (group 3) and intensive care unit treated (group 4). The patients were evaluated by looking at biochemical parameters (fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin (HbA1c), Leukocytes, Lymphocyte, hemoglobin, C-Reactive protein, Cholesterol levels, D-Dimer, Procalcitonin, Troponin-I and serum zinc).

Results: It was observed that serum zinc levels in COVID-19 patients decreased as the severity of the disease increased, but was not associated with mortality. As a result of the evaluation of biochemical parameters (fasting blood glucose, HbA1c, Leukocytes, hemoglobin, C-Reactive protein, Cholesterol levels, D-Dimer, Procalcitonin, Troponin-I and serum zinc) taken from the patients, serum lymphocyte levels, serum cholesterol levels and serum zinc levels were determined. Significant reduction was observed with increasing disease severity. In other parameters, there was an increase in serum levels with severity.

Conclusion: A general idea about the prognosis of the disease can be obtained by looking at serum zinc levels in patients with COVID-19. Mortality increases in patients with severe COVID-19. Necessary measures can be taken in the early period to prevent the aggravation of the disease, and the missing elements, especially zinc, can be supplemented and contribute to the mild relief of the disease. However, larger studies are needed to evaluate whether serum zinc levels determine mortality.

Keywords: COVID-19, Zinc, CRP, D-dimer

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Aralık 2019’da Çin’in Wuhan kentinde çok sayıda akut pnömoni olgusuna neden olan yeni tip beta-koronavirüs tespit edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından COVID-19 ismiyle tanımlanmış ve pandemi olarak kabul edilmiştir. DSÖ web sitesine göre; 10 Ocak 2023 tarihi itibarıyla, dünyada 6.690.473 ölüm dahil olmak üzere toplam 660.131.952 doğrulanmış COVID-19 vakası ve Türkiye’de ise 101.419 ölüm dahil 17.004.677 doğrulanmış COVID-19 vakası vardır (1). Koronavirüsler, doğada sık bulunan RNA (ribo nükleik asit) virüs ailesindendir. COVID-19 asemptomatik olabilir, hafif akut solunum yolu hastalığına sebep olabilir. Şiddetli pnömoni ve en yıkıcı komplikasyonu olan akut solunum sıkıntısı hastalığına (ARDS) sebep olabilir. COVID-19 tedavisi net değildir. Çoğu tedavi klinik çalışma aşamasındadır. Mevcut tedaviyi antiviraller, anti inflamatuvarlar, konservatif tedaviler, IL-1 ve IL-6 inhibitörleri oluşturmaktadır.

Viral enfeksiyonların önlenmesi ve yönetimi için bağışıklığı güçlendirici dengeli beslenme esastır. Wu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, koronavirüs ve diğer akciğer enfeksiyonlara bağlı zararları azaltmak için beslenme önerilerinde bulunmaktadır (2). Çinko büyüme, gelişme ve bağışıklık fonksiyonunun korunmasında önemli bir eser elementtir ve immünitede kritik rolü vardır. Çinko, lökosit, T hücresi ve epitelial hücrelerin proliferasyonunda, maturasyonunda rol oynar (3).

Çinko eksikliği, viral enfeksiyonlar ve diğer bulaşıcı hastalıklara karşı artan duyarlılıkla ilişkilendirilmiştir. Mevcut bulgular ve meta-analizlerin sonuçları çinko takviyesinin ARDS’nin süresini anlamlı azalttığını göstermektedir (4). Zhang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada çinko replasmanının COVID-19’a bağlı diyare, öksürük ve nefes darlığını azalttığı gösterilmiştir. COVID-19’da lokal (pnömoni) ve sistemik (sitokin fırtınası) inflamasyon birlikte olması hastalığın progresyonunda kritiktir. Çinko antiinflamatuvar, pnömoninin ve sitokin fırtınasının sınırlandırılmasında fayda sağlayabilir. Çinko yetmezliğinde fare deneyinde proinflamatuvar TNF (Tümör nekroz faktör) α ve VCAM (vasculer cell adhesion protein)-1 ekspresyonunda artışı görülmüş, çinko takviyesinin akciğerdeki remodelingi tersine çevirebildiği gösterilmiştir (5). Bu fibrozis görülen COVID-19 hastalarında önemlidir.

Biz çalışmamızda COVID-19 real-time polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi pozitif olan, klinik ve radyolojik olarak COVID-19 enfeksiyonu ile uyumlu olan hastalarda serum çinko düzeyleri ile COVID-19 enfeksiyonunun laboratuvar (hastalığın progresyon ve şiddetini gösterdiği daha önceden kanıtlanmış olan D-Dimer, CRP (C-reaktif protein), Ferritin, fibrinojen, lökosit sayısı, lenfosit sayısı, ... vb.), bulgularının hastalık şiddeti ile arasındaki ilişkiyi görmek istedik. Ayrıca COVID-19 enfeksiyonu nedeni ile asemptomatik

veya hafif bulguları olan hastalar, COVID-19 nedeniyle pnömoni olan hastalar veya COVID-19 enfeksiyonu nedeni ile ARDS ve sitokin salınımı sendromu gelişerek solunum yetmezliği oluşan hastalardaki serum çinko düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık.



2 GENEL BİLGİLER

2.1 KORONAVİRÜS

2.1.1 Koronavirüs Sınıflandırması

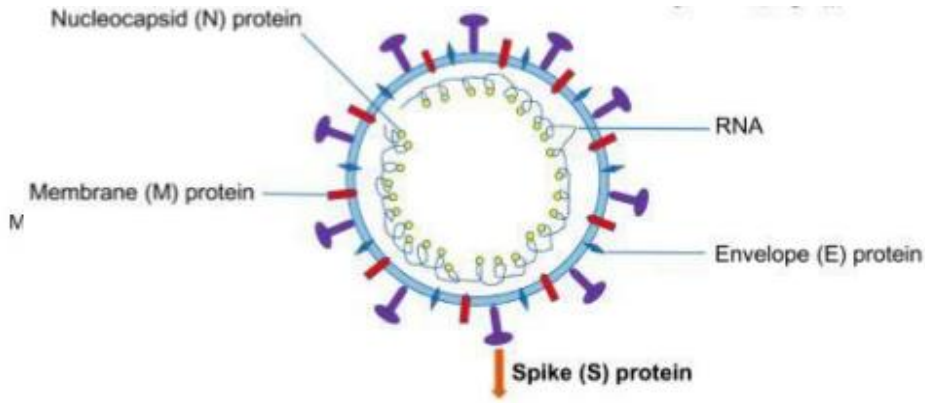
Koronavirüsler(CoV), Nidovirales sınıfında olan Coronaviridae ailesi ve Orthocoronavirinae alt ailesi içinde yer alırlar. Orthocoronavirinae alt ailesi ise alfa-coronavirus, beta-coronavirus, delta-coronavirus ve gama-coronavirus olmak üzere dört gruba ayrılır. Bu gruplarda kendi aralarında çok sayıda alt gruba ayrılmaktadır. Bu gruplardaki virüsler yarasa, kedi, köpek, domuz, kemirgen grupları, insan ve kanatlılarda izole edilmektedir. Alfa ve beta-koronavirüsler çoğunlukla memelileri enfekte ederken, delta-coronavirus ve gama-koronavirüsler genel olarak kuşları enfekte etmektedir. Koronavirüsler genelde gastrointestinal sistem ve respiratuar sistem tutulumu yaparlar (6).

Bazı koronavirüsler başlangıçta sadece hayvan türlerinde hastalık oluştururken bazı koronavirüsler hayvanlardan insanlara geçer ve insanlarda da enfeksiyon yapabilirler. Bu gruptaki koronavirüslerin en önemlileri SARS CoV ve MERS CoV'lerdir (7). İnsanlarda enfeksiyon oluşturduğu bilinen 7 çeşit koronavirüs alt tipi mevcuttur. Bunlardan HCoV-OC43 , HCoV-229E, HCoV-HKU1, HCoVNL63, düşük patojeniteli ve solunum sistemi ilişkili hafif semptomlara neden olurken, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2 ise mortal olabilecek solunum sistemi hastalığına sebep olan alt tiplerdir. İnsanlarda değişik şiddette enfeksiyonlara sebep olarak, üst solunum yolu tutulumu ile soğuk algınlığı tablosundan, alt solunum yolu tutulumu ile bronşit, pnömoni, ARDS tablosuna kadar yol açabilen geniş etki alanına sahiptir.

2.1.2 Koronavirüs Morfolojisi ve Genom Yapısı

SARS-CoV-2, tek sarmallı ribonükleik asit (RNA) içeren ve pozitif polariteye sahip, insan ve hayvanda enfeksiyona neden olabilen zarflı bir grup virüstür. Pleomorfik ya da küresel şekilli olup çapları 80-120 nm arasındadır. Bilinen RNA virüsleri arasında en büyük genoma sahip olanlarından biridir (8).

SARS-CoV-2 yapısal olarak dört proteinden oluşur: Nükleokapsid (N) proteini, Transmembran (M) proteini, Zarf (E) proteini ve Spike (S) proteini. Çoğu koronavirüs türü tam anlamı ile enfeksiyöz bir virion oluşturmak için dört proteine de ihtiyaç duyarken bazı türlerde farklı tipte proteinlere de rastlanabilmektedir (9).



Şekil 2-1: Koronavirüs genom şematik yapısı

Kaynak: 10 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Nükleokapsid proteini (N) nükleokapsidi oluşturan temel proteindir. Koronavirüs ailesinin tüm çeşitlerinde benzer şekildedir. Viral RNA replikasyonunda ayrıca viral enfeksiyonakonağın hücresel yanıtında da rol oynar.

Spike proteini (S) glikoprotein yapıda olup, koronavirüsün taşı görünümünü veren sivri uçları oluşturur. İki alt birimi vardır: S1 ve S2. Hedef hücreyi enfekte etmesi için, S proteininin hedef hücredeki uygun reseptörlere bağlanması gerekmektedir. Örneğin: SARS-CoV-2, yüzeyindeki S proteini sayesinde konak hücrenin yüzeyinde bulunan Anjiotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) proteini ile anahtar kilit uyumu sergileyerek konak hücreye girer. S proteininin konak hücrenin yüzey zarına bağlanmasını sağlayan S1 alt ünitesi ve yüzey zarı ile kaynaşmayı sağlayan S2 alt ünitesi, konak hücre proteazlarından transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) ve furin tarafından kesilerek virüsün konak hücre zarına tutunması sağlanır (11). MERS-CoV, dipeptidilpeptidaz-4 (DPP-4) ile bağlanarak hücre yüzeyine tutunur (8).

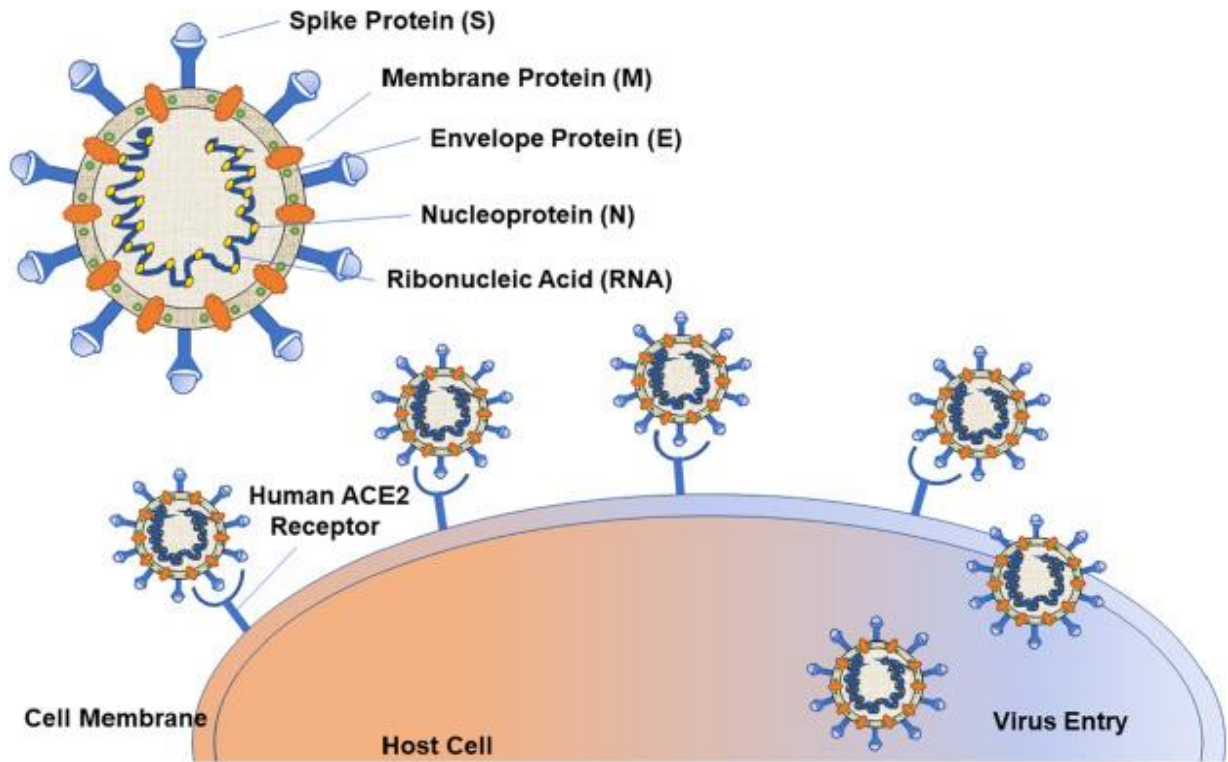
M proteini sayıca en fazla olan yapısal proteindir. Diğer yapısal proteinlerle etkileşerek virüs zarfının şeklini oluşturmaktadır. Ayrıca virüs benzeri partiküllerin (VLPs) salgılamada görevlidir.

E proteini genomca kodlanan en küçük yapısal proteindir. Virüsün konak hücreye girince çok sayıda E proteini üretilmektedir. Üretilen proteinin küçük bir kısmı viral zarf yapısına katılmakta, büyük bir kısmı ise hücre içi lipid membran yoluna katılmaktadır. Membranın içinde kalan bölümü virionları salgılatır (12).

2.1.3 Koronavirüs Hücre girişi ve Replikasyonu

SARS-CoV-2'nin hücreyi enfekte edebilmesi için, S proteinini konak hücrenin üzerindeki yüzey proteinine (reseptör) bağlanmalıdır. ACE-2'nin SARS-CoV-2 için bir hücre yüzey reseptörü olduğu bilinmektedir (13). SARS-CoV-2 transmembran serin proteazı (TMPRSS2) da hücreye girişte kullanılmaktadır (14).

Hedef proteinleri ve konakçı giriş mekanizmasını gösteren SARS-CoV-2'nin şematik gösterimi Şekil 2-2'de sunulmuştur.



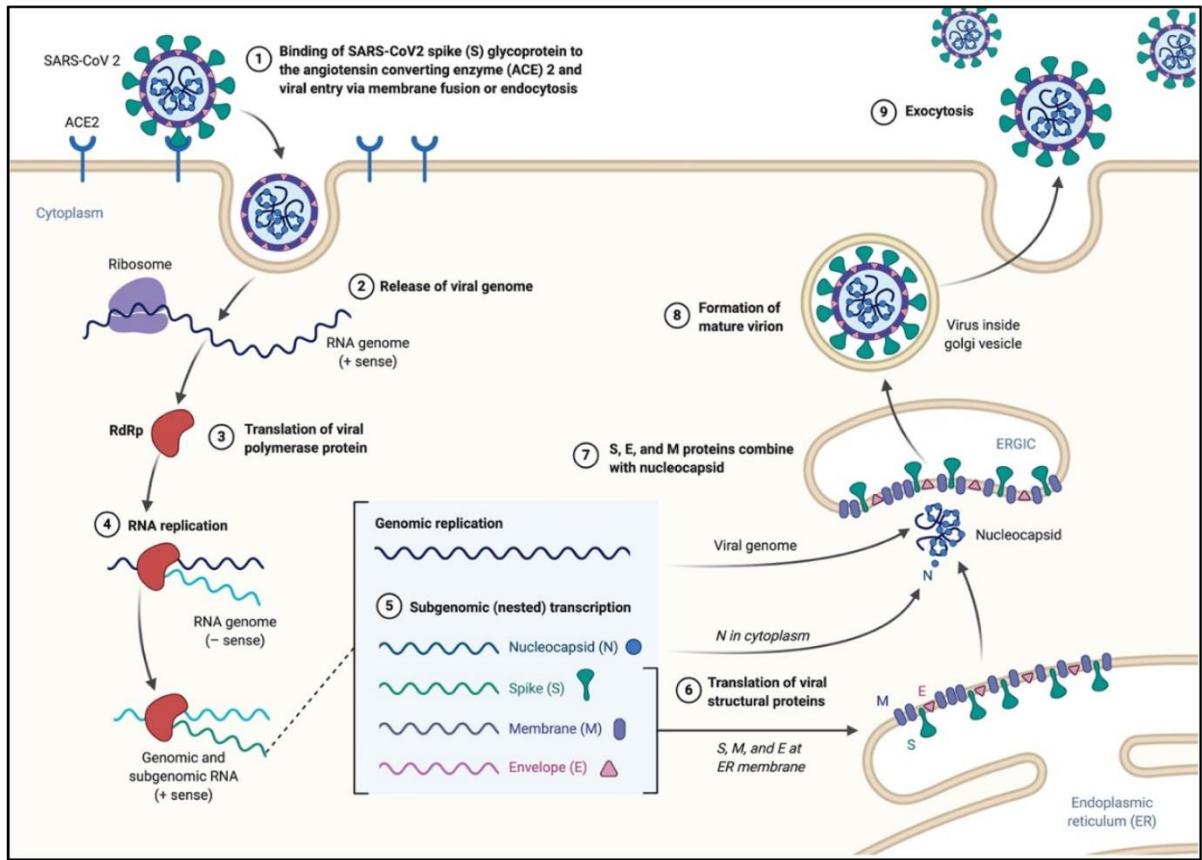
Şekil 2-2: Hedef proteinleri ve konakçı giriş mekanizmasını gösteren SARS-CoV-2'nin şematik gösterimi

Kaynak: 15 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Akciğerler, böbrekler, barsak ve kalp gibi çeşitli dokularda eksprese edilen ACE-2, arteriyel ve venöz endotelyal hücrelerde, arteriyel düz kas hücrelerinde ve akciğerde de tip I ve tip II pnömositepitel hücrelerinde de bulunmaktadır. Bu yaygın ekspresyonun SARS-CoV2 hastalarındaki çoklu organ bozukluğuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (16).

Virüsün konak hücreye girmesini takiben artı kutuplu genom RNA'sı sitoplazmada açığa çıkmakta ve Messenger RNA (mRNA) olarak hizmet ederek ORF1a ve ORF1b'nin translasyonu sonucu iki polipeptit zinciri (pp1a ve pp1ab) üretilmektedir. Buradan da replikasyon-transkripsiyon kompleksini oluşturmak için RNA bağımlı RNA polimeraz gibi

hem transkripsiyonda hemde replikasyonda yer alan yapısal olmayan proteinler kodlanmaktadır. Replikasyon sırasında RTK, genomun tam uzunluktaki negatif RNA kopyalarını üretir ve tam uzunluktaki pozitif RNA genomları ve subgenomik RNA'ya kalıp olarak kullanır. Subgenomik RNA yapısal proteinleri kodlar. SARS-CoV-2 yapısal proteinlerinin üretimini takiben, nükleokapsidler sitoplazmada toplanmakta ve ardından endoplazmik retikulum ve golgi ara kompartmanının boşluğuna tomurcuklanmaktadır. Virionlar daha sonra enfekte edilmiş olan hücreden ekzositoz yoluyla salınırlar (17,18). SARS-CoV-2'nin konak hücrelerdeki yaşam döngüsü Şekil 2-3'te sunulmuştur.



Şekil 2-3: SARS-CoV-2'nin konak hücrelerdeki yaşam döngüsü

Kaynak: 19 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

2.1.4 Koronavirüs Tarihçesi

İlk tip koronavirüs, 1937'de kuşlardan izole edilen enfeksiyöz bronşit virüsüdür (IBV). 10 yıl sonrasında Murin hepatit virüsünü (MHV) tanımlamışlardır. Daha sonraki yıllarda hayvanlar arasında yeni koronavirüs tipleri tanımlanmıştır (TGEV, BCoV, FIPV vb.). İnsanlarda izole edilen ilk koronavirüs, Chicago Üniversitenin çalışması sırasında izole ettiği HCoV-229E olmuştur (20). 1966 yılında soğuk algınlığı olan hastalarda yeni tip virüsler izole

edildi. Yapılan incelemeler sonucunda bu virüs morfolojilerinin daha önceki tavuk IBV virüsü ve ilk izole insan koronavirüsü ile benzer özelliklere sahip olduğu gösterildi (21). 2002 yılında, Çin’de bilinen ilk şiddetli akut solunum sendromu (SARS) vakası görüldü. DSÖ pandemi ilan etti ve SARS toplamda 8094 vakaya, 774 ölüme neden oldu (22).

Aralık 2019’da Çin’in Wuhan kentinde aynı zamanlı olarak 54 kişide, 16 yıl önce görülen SARS epidemisine benzer olarak, pnömoni semptomları ve fibrotik akciğer ile seyreden bir hastalık ortaya çıktı. Ocak 2020’de bu 54 kişiden alınan bronkoalveolar lavaj örneklerinden izole edilen virüsün önceden tanımlanmamış yeni bir koronavirüs olduğu belirlendi. Etken yeni koronavirüs (2019-nCoV) olarak isimlendirildi ve sonrasında SARS CoV’a benzer olduğu için SARS-CoV-2 olarak adlandırıldı. DSÖ tarafından virüsün kısa sürede hızlı yayılımı nedeni ile 11 Mart 2020’de pandemi ilan edildi (23).

2.1.5 Yeni Tip Koronavirüs Hastalığı (COVID-19)

Aralık 2019’da Çin’in Wuhan kentindeki Jintinyan hastanesine 3 erişkin hasta kaldırıldı. Bu hastalardan biri olan 49 yaş kadın hasta Wuhan’den ürünleri satılan pazardasatıcılık yapıyordu. Ateş ve öksürük şikayetiyle gelen hastaya çekilen göğüs bilgisayarlı tomografisindeki görüntüsüyle pnömoni teşhisi konuldu. 26 gün sonra iyileşerek taburcu oldu.

Diğer bir vaka ise 61 yaşındaki erkek hasta deniz ürünleri satılan pazara sık uğrayan biriydi ve ateş, öksürük şikâyetleriyle aynı hastaneye kaldırılmıştı. Çekilen göğüs bilgisayarlı tomografisindeki görüntüsüyle pnömoni teşhisi konuldu. Entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. 19 gün sonra hastanede hayatını kaybetti.

Üçüncü diğer vaka ise 32 yaşında erkek hasta idi, klinik özelliklerine erişilemedi ve 19 gün sonunda iyileşerek hastaneden taburcu edildi.

Bu 3 hastadan alınan bronkoalveolarlavaj sıvısında viral RNA izole edildi. Yarasa SARS benzeri CoV (bat-SL-CoVZC45, MG772933.1) ile %85’ten fazla oranda benzerlik gösteriyordu. Bu yeni hastalığa; yeni koronavirüs ile enfekte pnömoni (NCIP) adı verildi (24). Kıtalar arasında yayılım göstermeye başladı. DSÖ 2020 Mart ayında Covid-19 pandemisini ilan edildi.

2.1.6 COVID-19 Bulaşma Yolları

SARS-Cov-2 virüsü dolaylı veya direkt temas yolu ile bulaşabilir. Dolaylı temasta virüs ile kontamine olmuş cisimler veya yüzey teması (fomit bulaşı) ve hava yoluyla; direkt temas

ise damlacık yolu ve insandan insana bulaş şeklinde olmaktadır (25). Enfekte bireylerin hapşırma ve öksürmesi ile çevreye saçtıkları damlacıklara diğer insanların temas etmesi sonrasında el, ağız, burun veya göz mukozasına teması ile bulaşmaktadır. Asemptomatik kişilerde bulaştırıcı olabilmektedir. COVID-19'un bulaştırıcılık süresi netlik kazanmamakla birlikte, semptomların başlamasından 2 gün önce başladığı ve semptomların kaybolmasına kadar devam ettiği düşünülmektedir (26). COVID-19 hastaları tarafından, havayolundan damlacık şeklinde veya fekal yol ile önemli çevresel kontaminasyon oluşabilir. Çevre potansiyel bir bulaşma aracıdır (27).

Gebelikte COVID-19 prognozu ve vertikal geçişi hakkında yapılan araştırmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çoğu araştırma vertikal geçiş olasılığının düşük olduğunu desteklemektedir, fakat maternal-fetal geçiş ihtimali üzerinde duran çalışmalarda vardır (28). Virüsün anne sütüyle bulaştığına ait yeterli kanıt bulunamamıştır (29).

2.1.7 COVID-19 Epidemiyolojisi

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde bir sıra akut pnömoni olgusuna neden olan yeni tip beta-koronavirüs tespit edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından COVID-19 ismiyle tanımlanmış ve pandemi kabul edilmiştir. DSÖ web sitesine göre; 10 Ocak 2023 tarihi itibarıyla, dünyada 6.690.473 ölüm dahil olmak üzere toplam 660.131.952 doğrulanmış COVID-19 vakası ve Türkiye'de ise 101.419 ölüm dahil 17.004.677 doğrulanmış COVID-19 vakası vardır (1),

2.1.8 COVID-19 Klinik Özellikleri

Klinik bulgular asemptomatikten ağır pnömoni tablosuna kadar gidebilen geniş bir yelpaze içerisinde gözlemlenir. Bulgular hastalık ile karşılaştıktan sonraki 4 veya 5. günde ortaya çıkar. Bu sürenin 14 güne kadar çıkabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (30).

Diğer viral enfeksiyonlara benzer klinik bulgular görülmektedir. COVID-19 genellikle respiratuar sistemin semptomlarıyla görülebilse de kardiyovasküler, dermatolojik, gastrointestinal, nörolojik ve birçok sistemde farklı şekillerde hastalık oluşturduğu bilinmektedir (31). Hastalarda başlıca ateş, öksürük, nefes darlığı görülse de koku ve tat duysusu bozuklukları, kas-eklem ağrısı, baş ağrısı, boğaz ağrısı, kusma, ishal gibi bulgularda sık görülmektedir (32). Yakın zamanda vaka bazında farklı tipte döküntülerde görülmeye başlanmıştır. Bu döküntülerin çoğu makülopapüler tarzda döküntü olup daha az olarak ürtikeryal döküntü, veziküler döküntü ve eritem görülmektedir. (33).

Hastalık şiddetine göre vakalar 4 gruba ayrılmış olup, hafif, orta, şiddetli ve kritik seviye olarak değerlendirilir. Hafif vakalar üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile karakterize olup radyolojik bulgu saptanmaz. Orta vakalarda üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile radyolojide pnömoni bulguları mevcuttur. Hafif ve orta grup vakaları bütün vakaların %81'ini oluşturmaktadır (34). Vakaların daha azı şiddetli ve kritik seviye vakalardır. Şiddetli vakalarda solunum sayısı $>30/\text{dk}$ veya oksijen satürasyonu $\leq 93\%$ veya $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ veya akciğer görüntülemesinde 2 gün içinde %50'den fazla progresyon meydana gelir. Yüksek miktarda oksijen tedavisi (FiO_2) gereksinimine ek olarak solunum hızı $> 30/\text{dakika}$, şiddetli solunum semptomları varlığı, ortam havasında oksijen satürasyonu (SpO_2) $< 90\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ olan hastalar, non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) veya invaziv mekanik ventilasyon (IMV) gereksinimi olan hastalar, kritik seviye olarak değerlendirilir ve genellikle yoğun bakım şartlarında takibe alınır. Solunum yetmezliğinin yanı sıra organ yetmezliği, septik şok gelişen hastalarda kritik seviyede değerlendirilir. Hastalığın asemptomatik geçirilebileceği bilinse dahi asemptomatik hastaların sıklığı belirlenememiştir (35).

2.1.9 COVID-19 Laboratuvar Bulguları

Hastalığın başlangıç tanısında ve hasta izleminde istenen temel testler tam kan sayımı, elektrolitler, üre-kreatin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), troponin, inflamasyon parametreleri (ferritin, CRP, ESR, prokalsitonin) ve D-dimer, PT, aPTT gibi pıhtılaşma sistemi ilgili parametrelerdir. Birçok sistemin değerlendirilmesi için bu testler önem arz eder (36).

Zayıf doğal bağışık yanıtı karşı gelişen dengesiz aşırı immün yanıt, şiddetli inflamatuvar cevap sonucu oluşur. Bu nedenle inflamasyon ve immün yanıt biyobelirteçleri, COVID-19 hastalarının prognozunu gösterebilir (37).

COVID-19 hastalarının kan tetkikleri sonucunda benzer çalışmalarda gösterildiği gibi, lökosit ve nötrofil sayılarında artış görülmüştür. Ayrıca trombosit sayılarında azalma ve nötrofil/lenfosit oranında (NLR) artış gözlenmiştir (38). NLR kullanımı pratik olan bir parametredir. NLR'nin artmış olması, COVID-19 hastalarında mortalite artışıyla ilişkilidir.

Albumin düzeylerinin düşük olması birçok hastalıkta kötü gidişatın bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. COVID-19 enfeksiyonunu daha ağır geçiren hastalarda laktat dehidrogenaz,

alanin aminotransferaz ve bilirubin düzeyleri yüksek ve albümin seviyeleri de düşük bulunmuştur (39).

COVID-19 hastalarında laboratuvar inceleme çalışmalarında çoğu hastada C-reaktif protein (CRP) seviyelerinde artış ve lenfosit sayısında düşüş olduğu saptanarak CRP artışının mortaliteyi gösteren biyobelirteç olduğu vurgulanmıştır (40).

COVID-19 hastalarında yapılan laboratuvar çalışmalarının sonucunda lenfosit sayısı düşüklüğünün çok sık görüldüğü ve artmış yoğun bakım ihtiyacı ve artmış mortalite ile orantılı olduğu görülmüştür. Prokalsitonin ve ferritin düzeyleri artmış olan hastalarda yoğun bakım takibi ve artmış mekanik ventilatör ihtiyacı olduğu saptanmıştır. Bu hastaların mortalitesinin yüksek olduğu görülmüştür (41).

COVID-19 hastalarında koagülasyon bozuklukları, şiddetli olgularda sık görülmektedir. Özellikle D-dimer düzeylerinde artış ciddi hastalıkla ilişkilendirilir (42). Troponin seviyesindeki yükselmenin artan mortaliteyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (43).

2.1.10 COVID-19 Radyolojik Bulgular

RT-PCR, COVID-19 için altın standart tanı yöntemi olmasına rağmen, akciğer radyografisi ve göğüs bilgisayarlı tomografisi pnömoninin değerlendirilmesinde, hastalığın evrenlenmesinde ve takibinde kritik role sahiptir (44).

Göğüs tomografisi ve akciğer radyografisi SARS-CoV-2 görüntülemesinde en sık tercih edilen radyolojik yöntemlerdir. Tanı ve takip amaçlı olarak bazı sağlık merkezlerinde göğüs ultrasonografisi kullanılmıştır. Ancak beklenen etkiyi göstermemiştir.

SARS-CoV-2’de alt solunum yolları tutulumunu göstermede akciğer radyografisinin tanısal değeri %30–60 arasındadır (45). Duyarlılığı düşüktür ve erken dönem akciğer buzlu cam görünümü akciğer radyografisinde görülemeyebilir. Bu nedenle akciğer radyografinin normal olması olası tanıyı ekarte ettirmez (46). Akciğer radyografisinde periferik yerleşen, düzensiz sınırları olan, homojen olmayan opasitelerle seyreden orta ve alt zonları tutan bilateral lezyonlar görülür.

Göğüs bilgisayarlı tomografisi (BT) kontrastsız olarak, ince kesitte ve yüksek çözünürlüklü olarak çekilir. Çoğunlukla bilateral tutulum olur. Tipik BT bulguları hastalık şiddet derecesine göre değişim gösterir. Yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastalarda subsegmental konsolidasyon ve buzlu cam opasiteler yaygın iken, yoğun bakım hastalarında subsegmental konsolidasyon ve multilober tutulum tipiktir (47).Buzlu cam opasitelerinin 919

hastanın %88'inde saptanmış olup en sık görüntüleme bulgusu olarak raporlandığı bir meta analiz çalışması mevcuttur (48).

Göğüs BT bulgularını düzgün ve sistematik ve daha anlaşılır hale getirmek için birtakım sınıflamalar yapılmış ve raporlama örnekleri hazırlanmıştır. COVID-19 Reporting and Data System (CO-RADS) ve Britanya Toraks Görüntüleme Derneği (BTSI) sınıflamaları başlıca kullanılanlardır.

Tablo 2-1: CO-RADS Sınıflaması (49)

DERECE	KUŞKU DÜZEYİ	BULGULAR
CO-RADS 0	Değerlendirilemedi.	İnceleme teknik olarak yetersiz.
CO-RADS 1	Çok düşük	Normal veya enfeksiyon dışı bulgular (Hafif ya da şiddetli amfizem, perifissüral nodüller, fibrozis)
CO-RADS 2	Düşük	Diğer enfeksiyonlar için tipik bulgular (Tomurcuk dal, sentrilobuler patern, lobar / segmental konsolidasyon)
CO-RADS 3	Orta/Belirsiz	Hem COVID-19 hem de diğer hastalıklarda görülen bulgular (Santral buzlu cam opasiteleri, interlobüler septal kalınlaşma ya da plevral effüzyon ile birlikte homojen yaygın buzlu cam görünümleri)
CO-RADS 4	Yüksek	COVID-19 açısından kuşkulu/olası bulgular (Tipik olan bulguların tek taraflı olması, visseral plevraya yakın olmaması, peribronkovasküler ağırlıklı yerleşim olması)
CO-RADS 5	Çok yüksek	COVID-19 için tipik bulgular (Bilateral ve multifokal, fissür de dahil visseral plevraya komşu, konsolidasyon içeren ya da içermeyen buzlu cam opasiteleri)
CO-RADS 6	Kesin tanı var.	RT-PCR testi pozitif olan hasta.

Tablo 2-2: BTSİ Sınıflaması (50)

PATERN	TANIMLAMA
Klasik SARS-CoV-2	Periferik konsolidasyon, Kaldırım taşı bulgusu, Hava bronkogramı, Buzlu cam opasiteleri (alt lob, periferik, bilateral, multipl), Ters halo/perilobüler patern
Olası SARS-CoV-2	Sınırlı sayıda buzlu cam opasiteleri, Alt lob ağırlıklı, bornkosentrik-periferik konsolidasyon, Ters halo/perilobuler patern.
Belirsiz SARS-CoV-2	Diğer üç gruba uymayan bulgular (Radyolojik olarak bu paternlere benzer ama klinik olarak alternatif tanı düşündürür).
Uyumsuz, SARS-CoV-2 dışı	Lober pnömoni, Kaviter enfeksiyon, Plevral efüzyon, Lenfadenopati, Yaygın pulmoner fibrozis,



Şekil 2-4: Toraks BT'de periferik dağılımlı yamalı buzlu cam opasiteleri

Kaynak: 51 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

2.1.11 COVID-19 Tanı

COVID-19 tanısı için viral ve serolojik testler kullanılabilir.

Tablo 2-3: SARS-CoV-2 tanı testleri (52)

VİRAL TESTLER	SEROLOJİK TESTLER
İzolasyonu belirlemek için gereklidir. Bulaştırıcılığı azaltmak için tarama amaçlı kullanılabilir.	Geçirilmiş enfeksiyonu gösterir.
1)VİRAL NÜKLEİK ASİT RNA TESBİTİ (NAAT) 2)VİRAL ANTİJEN TESBİTİ	1)VİRÜSE KARŞI ANTİKOR TESBİTİ

SARS-CoV-2 tanısında altın standart yöntem şüpheli vakadan nazofarengeal sürüntü alınması ve gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi ile viral RNA'nın saptanmasıdır. Bu teste erken dönemde duyarlılık %71 olarak bulunmuştur (44).

RT-PCR test sonucu negatif veya pozitif olabilir. Pozitif olması hastalık tanısını koydururken, negatif çıkması, hastada semptom varsa COVID-19'u ekarte ettirmez. Bu tip vakalarda göğüs BT, akciğer radyografisi ve bazı laboratuvar parametreleriyle tanıya gidilir (53).

2.1.12 COVID-19 Tedavi

2.1.12.1 Oksijen Tedavisi ve Ventilasyon

Hastalık şiddet derecesine göre, hafif ve orta şiddette vakalarda hipokseminin düzeyine göre değişik FiO2 ve akım hızlarında olan nazal kanül, basit yüz maskesi, difüzör maske ve rezervuarlı maske kullanılabilir. Ayrıca hipoksemi arttıkça ventüri maskesi ve yüksek akım hızlı nazal oksijen tedavisi (HFNO) başlanabilir.

Şiddetli ve kritik seviyede olgularda ise HFNO tedavisinin yanı sıra non-invaziv ve invaziv mekanik ventilasyon tedavi desteği sağlanabilir. Daha ileri derecede olgularda ise ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) tedavisi düşünülebilir (54).

2.1.12.2 Klorokin / Hidroksiklorokin

Anti-romatizmal ve anti-malaryan özelliklere sahip olan ve klinikte uzun süredir kullanılan bu ilaçların in vitro çalışmalar sonucunda COVID-19 tedavisinde de etkili olduğu

görülmüştür. Her iki ilaçta, konak hücrenin yüzeyindeki virüsün bağlantılı olduğu reseptörü anjiyotensin dönüştürücü enzim-2(ACE-2)'nin glikozilasyonunu bloke ederek virüsün hücreye girmesini ve sonraki ilk aşamasını inhibe eder. Ayrıca bu ilaçlar, alkali özelliklerini kullanarak, endozom ile hücre içine girebilen SARS-CoV-2'nin girişini engeller. Ek olarak bu ilaçlar antiinflamatuvar ve immün modülatör etkilerini kullanarak sitokin üretimini azaltır (55).

Klorokin ve hidroksiklorokinin kullanımlarında yan etkilere dikkat etmek gerekir. Retinal toksisite oluşması, kardiyak açıdan EKG'de QT uzaması görülebilmektedir. Etkin doz aralığında kullanılacağı zaman rutin EKG kontrolü gerekmemekle birlikte, QT uzaması yapan başka bir ilaç ile kullanımı durumunda kontrol gerekmektedir. Klorokin kardiyak yan etki riskinin yüksek olması ve hidroksiklorokin antiinflamatuvar özelliğinin daha yüksek olması nedeni ile hidroksiklorokin tedavi için daha iyi bir seçenek olmuştur. Pandemi ilk zamanlarda sık kullanılmıştır. Sonrasında ise tedavi protokolünden çıkarılmıştır (55).

2.1.12.3 Favipiravir

RNA bağlı RNA polimerazı inhibe ederek viral replikasyonu bloke eden guanozin pürin analogu olan bir antiviral ajandır. Beş gün boyunca oral yolla (ilk gün 12 saat ara ile iki kez 1600 mg (200 mg'lık sekiz tablet), sonraki dört gün boyunca 12 saat ara ile iki kez 600 mg (200 mg'lık üç tablet)) kullanımı önerilmiştir. Karaciğer enzimlerinde artış, hiperürisemi, diyare, nötrofil azalması yan etkileridir (56).

2.1.12.4 Remdesivir

Viral RNA bağlı RNA polimerazı inhibe ederek replikasyonu engelleyen bir adenozin nükleozit analogudur. Ebola virüsünde, SARS-Cov-1 ve MERS-CoV 'da etkili olduğu ayrıca yapılan son çalışmada ise SARS-CoV-2'de etkili olduğu gösterilmiş ve acil durumlarda kullanım için Gıda ve ilaç dairesi (FDA) onayı almıştır (57).

2.1.12.5 Lopinavir / Ritonavir

Anti-HİV tedavisi olarak kullanılan proteaz inhibitörü olan antiretroviral ilaçlardır. Viral replikasyonu engellerler. Erken dönemde etkili olurlar ve geç dönemde etkinlikleri tartışmalıdır. Oral yolla günde iki kez 400 mg/100mg olacak şekilde kullanılması önerilir (58). 15 günden fazla kullanılması önerilmez. Gebelerde hidroksiklorokin yerine kullanımı önerilmektedir (56).

2.1.12.6 Molnupiravir

Viral RNA bağı RNA polimerazı inhibe eder ve replikasyon ve transkripsiyon üzerine etkilidir. Kesin COVID-19 tanısı konmuş, 18 yaş üstündeki riskli grup hastalara şikayetlerin başlamasını takip eden ilk beş günde kullanılması uygun görülmüştür (56).

2.1.12.7 Tosilizumab

Rekombinant human monoklonal antikoru olup hücre yüzeyinde bulunan İL-6 reseptörü antagonistidir ve bu reseptöre spesifik bağlanır. Makrofaj aktivasyon sendromu bulguları gelişen kritik düzeydeki COVID-19 hastalarında intravenöz olarak 8 mg/kg ve maksimum 800 mg olacak şekilde doz ayarlanır ve genelde iki eşit dozda 24 saat ara ile verilir. Gebelerde, aktif enfeksiyonu (Hepatit B ve C, Tüberküloz) olanlarda kontrendikedir (59).

2.1.12.8 Anakinra

Antiinflamatuvar özellikte olup, rekombinant teknoloji ürünü bir İL-1 reseptör antagonistidir. Romatizmal hastalıklarda kullanım için FDA onayı almıştır. Endikasyon dışı olarak Hemofagositik Sendromda kullanılabilmektedir (59).

2.1.12.9 Ribavirin ve İnterferonlar

Ribavirin bir antiviraldir ve nükleozid analogudur. Hepatit C virüsü, respiratuar sinsityal virüs (RSV) enfeksiyonu, Kırım-Kongo kanamalı ateşi tedavisinde kullanılır. COVID-19 tedavisi için kılavuzda, ribavirin + inhale interferon tedavi kombinasyonu önerilmektedir (60).

2.1.12.10 Kortikosteroidler

SARS-CoV ve MERS-CoV epidemilerinde, tedavi amaçlı denenmişler ama mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir (61). İmmün supresif etkisi nedeniyle, COVID-19'un aşırı immün cevabına karşı etkili olacakları düşünülmüş ama yeterli veri sağlanamamıştır. COVID-19 hastalarında kortikosteroid tedavilerinden kaçınılması gerektiği ancak oksijen ihtiyacı olan ve MAS gelişen hastalarda kullanılması önerilmiştir (56).

2.1.12.11 Antikoagülan / Anti agregan ajanlar

SARS-CoV-2 hastalarında arteriyel ve venöz tromboemboli olasılığı artmış durumdadır ve serum D-Dimer düzeyi iki kat ve üzeri artış gösteren hastalarda antikoagülan tedavi en az 45 gün olacak şekilde düzenlenmelidir.

Kritik düzeyde olan hastalara hastane yatışı ve sonrasında antikoagülan tedavi (Düşük molekül ağırlıklı Heparin [Enoksaparin Sodyum 40 mg 2x1 Subkutan ($VKİ > 40 \text{ kg/m}^2$), Enoksaparin Sodyum 40 mg 1x1 Subkutan ($VKİ < 40 \text{ kg/m}^2$)] verilmelidir.

Kritik düzeyde olup arteriyel tromboz riski yüksek düzeyde olan hastalarda antikoagülan tedavinin yanında anti agregantedavi (Dipridamol 75 mg tablet 1x1 / 2x1 olarak veya Asetilsalisilik asit 100 mg tablet 1x1) verilebilir (59).

2.2 ÇİNKO

Viral enfeksiyonların önlenmesi ve yönetimi için bağışıklığın güçlendirilmesine yardımcı olabilecek dengeli beslenme esastır (62). Yetersiz beslenmenin neden olduğu morbidite ve mortalite riskinin artması, enfeksiyon oranının artmasının yanı sıra iyileşmenin gecikmesinin bir sonucudur. Wu ve arkadaşları, koronavirüs ve diğer akciğer enfeksiyonlarından akciğerlere verilen zararları azaltmak için beslenme önerilerinde bulunmaktadır (2). Mikro besinler, sağlam bir bağışıklık sistemine önemli ölçüde katkıda bulunabilecek diyet bileşenleridir (63). A, D, E, C, B6, B12 vitaminleri gibi temel mikro besinler ve çeşitli taze hayvansal ve bitki bazlı gıdalarda bulunan demir, çinko ve selenyum gibi folat ve eser elementler, vücudun enfeksiyonlarla savaşma yeteneğine yardımcı olur (64). Calder ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma optimal nutrisyonun viral enfeksiyonlara karşı iyi bir koruma için gerekli olduğunu göstermiştir (65). Çinko büyüme, gelişme ve bağışıklık fonksiyonunun korunmasında önemli rol oynayan önemli bir eser elementtir (66,67).

Çinko yüzlerce enzimin komponentidir. Çinko gen ekspresyonunda ve immünitede kritik rol oynar (3). Ayrıca lökosit ve epitelyal hücrelerin proliferasyonunda, farklılaşmasında, matürasyonunda rolü vardır. Ek olarak çinko T lenfosit, sitokin ve reaktif oksijen türleri üretimini modüle eder. Çinko iştahı düzeltir ve beslenmenin devamı için gereklidir. Bu da immüniteyi güçlendirir (68). Çinko adaptif ve doğuştan gelen immün yanıtların sürdürülmesi için gerekli olan önemli bir eser elementtir (69).

Çinko eksikliğinin dünya çapındaki yüksek yaygınlığı (%17'ye kadar) göz önüne alınarak, nüfus sağlığı üzerindeki etkisi önemli bir konu olarak kabul edilmektedir (70). Ayrıca, bebekler, özellikle de preterm olanlar ve yaşlılar da dahil olmak üzere belirli insan gruplarının, çinko eksikliği ve yan etkileri açısından yüksek risk altında olduğu düşünülmektedir (71). Çinko yetmezliği, su ve elektrolit emilimini azaltır ve gastrointestinal hastalıkların iyileşmesini geciktirir (72). Uzun süreli eksiklik, proinflamatuvar sitokin üretim

artışına, inflamatuvar, metabolik, nörodejeneratif ve immün birçok hastalığa sebep olur (73). Çinko eksikliği, viral enfeksiyonlar da dahil olmak üzere bulaşıcı hastalıklara karşı artan bir duyarlılıkla ilişkilendirilmiştir. Çalışmalar bir bireyin çinko durumunun viral enfeksiyonlara karşı bağışıklığı etkileyebilecek kritik bir faktör olduğunu ve çinko eksikliği olan popülasyonların HIV veya HCV gibi enfeksiyonlara maruziyet riskinin arttığını göstermiştir (66). Çinko yetmezliği anormal lenfopoez, bozulmuş hücrelerarası iletişim, zayıf doğal konak defansı ve bozulmuş fagositoza neden olur (74). Çinko eksikliğinde azalmış nötrofil kemotaksisi, natürel killer hücre fonksiyonunda bozulma, fagositozda bozulma, oksijen radikal üretiminde artış görülmüştür (74). Çinko eksikliği yaşlı insanlarda T hücre yanıtında azalmaya, timik hormon seviyesinde azalmaya, solunum enfeksiyonlarında artışa ve mortaliteye sebep olur (75). Yapılan çalışmalarda çinko eksikliğinin RSV enfeksiyonunda artışa sebep olduğu gösterilmiştir (76). Ayrıca influenza-MRSA, bakteriyel süper enfeksiyon oranında artışa sebep olmuştur. Serum çinko seviyesi %15'ten az olduğunda toplumdan edinilen pnömoni sıklığında ve şiddetinde artış gözlenmiştir (77). Ayrıca akut solunum yetmezliğinde ve septik sok durumunda da çinko eksikliği görülmüştür. Kalıcı çinko yetmezliğinin rekürren sepsise neden olduğu gösterilmiştir (78).

Bir çalışmada çinko desteğinin soğuk algınlığı semptomlarını azalttığını göstermişlerdir. Çinko replasmanının rinovirüslerle enfekte olan hastalarda lökositlerden interferon salınımını arttırdığı ve bununla doğal immüniteye katkı sağladığı gösterilmiştir (79). Pnömonisi olan 103 çocuk (1 ay ile 5 yaş) arasında Acevedo-Murillo ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, çinko takviyeli grupta plaseboya kıyasla anlamlı bir klinik iyileşme, kısa hastalık süresi, solunum hızı ve oksijen saturasyonu düzelme saptanmıştır (80). Yapılan bir çalışmada çinko sülfatın, hastaların eve taburcu edilme oranını artırdığı ve yoğun bakıma ihtiyacı azalttığı, mortaliteyi azalttığı görülmüştür (81).

Deneyisel çalışmalar çinkonun SARS-CoV-2 RNA polimerazını inhibe ettiğini göstermiştir. Speth ve arkadaşları, çinkonun rekombinant human ACE-2 aktivitesini azalttığını hayvan deneyinde göstermiştir (82). Çinko interferon üretimini artırıyor olabilir. T hücrelerini ve sitokin üretimini etkileyerek inflamasyonu azaltabilir. Çinko mukosiliyer klirens ve solunum epitel bariyer fonksiyonunda düzelmeye neden olabilir. Çinko replasmanının bronş epitelinin silyalarının uzunluğunu ve sıklığını artırdığı gösterilmiştir (83). Böylece çinko COVID-19 karşı koruyucu ve ek tedavi imkânı sağlayabilir.

Çinko virüsün ağır hastalığa ilerlemesini önlemede bir role sahip olabilir. Ancak MAS başlatıldıktan sonra çinko ilavesi artık etkili olmayabilir (84). Bir çalışmada çinko desteğinin,

COVID-19'un sebep olduğu diyare, öksürük, boğaz ağrısı ve nefes darlığı şikayetlerini azalttığı gösterilmiştir (85).

COVID-19'da inflamasyon önemli olduğu için, hem lokal (pnömoni), hem sistemik (MAS) inflamasyonda antiinflamatuvar özelliğı ile çinko kritik rol oynar (86). Ve bu özelliğı ile MAS'ın sınırlandırılmasında fayda sağlayabilir. Çinko yetmezliğinde fare deneyinde proinflamatuvar $TNF\alpha$ ve VcAM-1 ekspresyon artışı görölmüş ve çinko takviyesi ile akciğer dokusundaki remodelingin tersine çevrilebildiğı gösterilmiştir (5). Bu bulgular özellikle fibrozis sıklığı yüksek olan COVID-19 hastalarında önemlidir.



3 GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Gereçler

Çalışmamıza Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi (EBYÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21/06/2021 tarihli ve 08 sayılı toplantısında alınan 08/13 sayılı kararı ile etik onayı alınmıştır. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak gerçekleştirilmiştir ve çalışmaya alınan tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Prospektif vaka kontrol çalışmamıza 1 Temmuz 2021-1 Temmuz 2022 tarihleri arasında EBYÜ Tıp Fakültesi Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi (EAH) Acil COVID-19, Göğüs Hastalıkları polikliniklerinde, COVID-19 yoğun bakımlarında, COVID-19 tanısı ile takip ve tedavi edilen hastalar ile sağlıklı gönüllü bireyler dahil edilmiştir.

3.2 Hastalar

Çalışmamız 138 adet COVID-19 testi pozitif gelen ve 48 adet sağlıklı gönüllü birey ile yapıldı. Sağlıklı bireyler kontrol grubu olarak (Grup-1) değerlendirildi ve başka nedenlerle hastaneye başvuran, COVID-19 veya komorbiditesi olmayan yaş ve cinsiyet uyumlu olgulardan oluşuyordu. COVID-19 testi pozitif gelen hasta bireyler ise ayaktan tedavi görenler = Grup-2 (öksürük, balgam, kas ağrısı, PCR testi pozitif olan ve herhangi bir radyolojik COVID-19 pnömonisi belirtisi olmayan hastalar bu gruba dahil edildi), Göğüs Hastalıkları servisinde tedavi görenler = Grup-3 (COVID-19 pnömonisinin radyolojik belirtilerinin varlığına ek olarak, pozitif PCR testi sonucu olan prodüktif öksürük ve miyalji gibi semptomları olan hastalar bu gruba dahil edildi) ve COVID-19 yoğun bakımında tedavi görenler = Grup-4 (yüksek akım oksijen tedavisi gereksinimine ek olarak solunum hızı > 30 /dakika, şiddetli solunum semptomları varlığı, ortam havasında oksijen saturasyonu (SpO_2) $< \%90$, $PaO_2/FiO_2 < 200$ olan hastalar, non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) veya invaziv mekanik ventilasyon (IMV) gereksinimi olan hastalar bu gruba dahil edildi) olmak üzere üç gruba ayrıldı. COVID-19 tanısı "U07.3-COVID-19" ICD 10 kodu ile tanımlandı.

3.2.1 Çalışmaya Hasta Dahil Edilme Kriterleri

1. Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak, bilgilendirilmiş gönüllü katılımcı rıza belgesini kabul edenler,
2. Klinik başvuru esnasında veya son 7 gün içinde COVID-19 PCR testi pozitif gelen COVID-19 hastaları,
3. 18 yaş üstü bireyler.

3.2.2 Hastayı Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri

1. Kontrol grubu gönüllü olmak isteyen bireylerin herhangi bir kronik hastalığı olması,
2. 18 yaş altı bireyler,
3. COVID-19 PCR testi negatif gelen ve COVID-19 tanısı almamış bireyler
4. Gönüllü olmayanlar

3.3 Tanımlar

COVID-19: Polikliniklerimizde COVID-19 tanısı klinik ve radyolojik olarak COVID-19 enfeksiyonundan şüphelenilen bireylerden, Acil polikliniği ve Göğüs hastalıkları polikliniği hekimlerince nazofarengeal sürüntü örneği alınıp, COVID-19 PCR testi pozitif olan hastalara COVID-19 tanısı konulmuştur.

3.4 Hasta ve Kontrol Grubu Bireylerin Klinik Verileri

Hasta ve kontrol grubu bireyelerinin yaş, cinsiyet, sigara kullanımı öyküsü ve ek hastalık öyküsüne ait klinik bilgiler, bilgilendirilmiş gönüllü onam formları, bireyelerin anamnezleri, anamnez veremeyecek durumda olan bireyelerin 1. Derece yakınlarından ve hastanemizin kullandığı bilgi sistemi ve medulla eczane/e-nabız sistemlerinden elde edilmiştir.

3.5 Laboratuvar Bulguları

Kan numuneleri sabah 08:00-10:00 saatleri arasında antekübital venden jel ayırıcı biyokimya tüpüne alındı. Pıhtılaşmayı takiben 1500 dönme hızı/dakika hızıyla, 15 dakika santrifüj edilerek serum elde edildi.

Açlık Kan Şekeri, Total kolesterol, Trigliserit, HDL, LDL; serumdan Beckman Coulter Olympus AU5800 Plus Chemistry Analyzer (Beckman Coulter, Tokyo, Japan) cihazı kullanılarak spektrofotometrik yöntemle ölçüldü.

Ferritin: Kemilüminesans immunoassay yöntemi ile ölçüldü (CentaurXP, Siemens Healthcare, Germany).

HbA1c; HPLC analyzer tarafından analiz edildi (G8 Tosoh, Japan).

Lökosit, Hemoglobin, MPV, PLT, PLCR; Sysmex XN-1000 Hematology System (Sysmex Corporation, Kobe, Japan) otomatize kan sayım cihazında değerlendirildi.

CRP; BNTMII System (Siemens, Munich, Almanya) cihazı ile nefolometrik ölçüldü.

Prokalsitonin, D-dimer, Troponin-I; Tam kandan AQT90 flex Radiometer (Bronsboj, Denmark) cihazı ile ölçüldü.

Plazma Fibrinojen; Tam otomatik foto-optik pıhtılaşma cihazı Ceveron-Alpha (Diapharma Group Inc., West Chester, Canada) ile ölçüldü.

Serum Çinko düzeyi spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü.

3.6 Radyoloji Bulguları

Posterior-anterior pozisyonda akciğer grafileri, tek tüplü SG Healthcare marka ve Jumong model röntgen cihazı ile çekildi.

Göğüs bilgisayarlı tomografisi (BT) çekilen hastalara, intravenöz kontrast madde olmadan yatar pozisyonda BT taraması yapıldı (Siemens SOMATOM Sensation 16, Forchheim, Almanya).

3.7 Verilerin Kaydedilmesi

Göğüs Hastalıkları, COVID-19 ve Acil COVID-19 polikliniklerinde, servislerde, COVID-19 yoğun bakımlarında, dahil edilme kriterlerine uygun olan hasta bireyler ve sağlıklı bireylere çalışmamız hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hasta ve sağlıklı bireylere sorular sorularak klinik bilgileri alınmaya çalışıldı. Hastalardan venöz kan örnekleri ile başta çinko olmak üzere birçok uygun parametre ölçüldü. Laboratuvar ve radyolojik bulgular, klinik verilerle birlikte ayrıntılı değerlendirildi.

3.8 İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak gösterilirken, nicel değişkenlerin medyan ve çeyreklikler arası uzaklık (IQR) değerleri verildi.

Nicel değişkenlerin dağılımlarının normalliğini doğrulamak için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Grupların popülasyon varyanslarının homojenliği Levene test ile kontrol edildi. Parametrik testlerin varsayımları karşılanmadığından gruplara ait farkların karşılaştırmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Ardından gruplar arası çoklu karşılaştırma Dunnet's testi ile incelendi.

Yaşamını yitiren ve yaşayan hastalara ait farkların karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki farklılığı Bonferroni testi ile incelendi. Çok değişkenli ordinal lojistik regresyon analizi hastalığın şiddetine etki eden

değişkenlerin belirlenmesinde kullanıldı. Bağlantı fonksiyonu olarak logit model kullanıldı ve değişkenlerin seçiminde enter-model kullanıldı.

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS (versiyon 20.0, SPSS Inc. Chicago) programı kullanıldı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4 BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 186 hastanın %55'si erkek (n=102) ve %45'ü kadın (n=84) idi. Yaş ortalamaları 54.8 (19-97) idi (Tablo 4.1).

Tablo 4-1: Hastaların gruba göre cinsiyet, yaş, ek hastalık sayısı ve oranları görülmektedir.

	Grup-1 (sağlıklı- kontrol)		Grup-2 (Ayaktan hasta)		Grup-3 (Göğüs Hastalıkları Kliniği)		Grup-4 (Yoğun bakım)		<i>p</i> değeri
	sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%	
Hasta Sayısı	48	25,8	47	25,2	45	24,2	46	24,8	
Erkek cinsiyet	27	56	22	47	23	51	30	65	0.319
Kadın cinsiyet	21	44	25	53	22	49	16	35	
Tip-2 DM	0	0	8	17	8	17	18	39	0.840
HT	0	0	7	15	26	57	24	52	0.846
KPH (Astım/KOAH)	0	0	11	23	19	42	15	32	0.845
KAH	0	0	0	0	7	15	15	32	0.845
Yaş ortalama	41		42		58		64		<0.001
Tip-2 DM: Tip-2Diyabetes Mellitus, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KPH: Kronik Pulmoner Hastalık KAH: Koroner Arter Hastalığı . <i>p</i> <0.05 önem derecesi alınmıştır.									

Çalışmaya dahil edilen hastalarda, grup-1'de hiçbir ek hastalık mevcut değildi.

Tip-2 Diyabetes Mellitus hasta sayısı grup-2'de %17 (n=8), grup-3'te %17 (n=8), grup-4'te %39 (n=18) ve toplamda da %18 (n=34) olarak bulundu. Hipertansiyon hasta sayısı Grup-2'de %15 (n=7), grup-3'te %17 (n=26), grup-4'te %52 (n=24) ve toplamda da %30 (n=57) olarak bulundu. Kronik Pulmoner Hastalık (Astm-Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) hasta sayısı grup-2'de %23 (n=11), grup-3'te %42 (n=19), grup-4'te %32 (n=15) ve toplamda da %24 (n=45) olarak bulundu. Koroner Arter Hastalığı hasta sayısı grup-2'de %0 (n=0), grup-3'te %15 (n=7), grup-4'te %32 (n=15) ve toplamda da %12 (n=22) olarak bulundu (Tablo 4-1).

Ek hastalıklar ile COVID-19 şiddet grupları arasında anlamlı ilişki bulunamadı (*p*= 0.84). Ama yaş ile gruplar arası anlamlı ilişki bulundu (*p*<0.001) (Tablo 4-1).

Tablo 4-2: COVID-19 tanısı olan hastaların gruplarına göre cinsiyet dağılım ve yüzdeleri görülmektedir.

			Grup-1	Grup-2	Grup-3	Grup-4	<i>p</i> değeri
CİNS	kadın	Sayı	21 _a	25 _a	22 _a	16 _a	0.319
		Toplamın %'si	%11.3	%13.4	%11.8	%8.6	
	erkek	Sayı	27 _a	22 _a	23 _a	30 _a	
		Toplamın %'si	%14.5	%11.8	%12.4	%16.1	
<i>p</i> <0.05 önem derecesi alınmıştır. <i>p</i> değerleri Ki-kare testi sonuçlarıdır.							

COVID-19 şiddet gruplarına göre cinsiyet dağılımı açısından anlamlı ilişki bulunamadı (*p*=0.319) (Tablo 4-2).

Tablo 4-3: COVID-19 tanısı olan hastaların hastalık şiddetinin sigara kullanımı ile ilişkisi görülmektedir.

			Grup-1	Grup-2	Grup-3	Grup-4	<i>p</i> değeri
SİGARA	İçmemiş	Sayı	18 _a	30 _a	24 _a	23 _a	<0.001
		Toplamın %'si	%9.7	%16.1	%12.9	%12.4	
	Aktif İçici	Sayı	21 _a	7 _b	3 _b	4 _b	
		Toplamın %'si	%11.3	%3.8	%1.6	%2.2	
	İçmiş Bırakmış	Sayı	9 _a	10 _a	18 _a	19 _a	
		Toplamın %'si	%4.8	%5.4	%9.7	%10.2	
<i>p</i> <0.05 önem derecesi alınmıştır. <i>p</i> değerleri Ki-kare testi sonuçlarıdır.							

Hastaların %18,8 (n=35) aktif sigara içici, %30,1 (n=56) içmiş bırakmış, %51.1 (n=95) ise hiç içmemişti.

Çalışmamızda hiç sigara içmemişler, aktif sigara içicilere göre hastalığı daha şiddetli geçirmişlerdir. Sigara içip bırakmışlar, aktif sigara içenlere göre hastalığı daha şiddetli geçirmişlerdir. Hiç sigara içmemişler, sigara içip bırakmışlara göre hastalığı daha şiddetli geçirmişlerdir. (*p*<0.001) (Tablo 4-3).

Tablo 4-4: COVID-19 hastalarında ve kontrol grubunda laboratuvar değerleri ile hastalığın şiddeti arasındaki ilişki görülmektedir.

	Grup-1		Grup-2		Grup-3		Grup-4		<i>P</i> değeri
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	
Lökosit	7500 ^a	2550	7100 ^a	2700	7100 ^a	4100	10650 ^b	5500	<0.001
Lenfosit	2200 ^a	1295	1940 ^a	900	990 ^b	790	695 ^b	360	<0.001
Nötrofil	4010 ^a	1895	4370 ^a	2090	5470 ^a	4310	9440 ^b	5260	<0,001
Monosit	515 ^a	240	530 ^a	220	380 ^b	280	375 ^b	250	,122
Glukoz	102,5 ^a	15	103 ^a	44	157 ^b	103	195,5 ^b	156	<0.001
HbA1c	5,56 ^a	0,80	6,02 ^a	1	6,80 ^b	1,35	7,11 ^b	2	<0.001
Troponin	10,08 ^a	0,05	10 ^a	0	10,64 ^a	0	17,91 ^b	30	<0.001
D-Dimer	428 ^a	242	412 ^a	524	895 ^b	1407	1576 ^b	2963	<0.001
CRP	3,3 ^a	0,95	3,3 ^a	1,43	17 ^b	36,8	62,3 ^b	85,9	<0.001
Prokalsitonin	,13 ^a	,01	,12 ^a	00	,57 ^b	,13	2,25 ^c	,54	<0.001
Ferritin	52,55 ^a	79,05	79,3 ^a	135	300 ^b	352	698,7 ^c	1222	<0.001
Fibrinojen	309,45	85,65	293,7	116,7	268,9	113	272,8	184	,212
LDH	194 ^a	72,5	203 ^a	70	251 ^b	105	463,5 ^c	237	<0.001
HDL-kolesterol	45 ^a	13,5	46 ^a	14	35 ^b	11,5	31,15 ^b	14	<0.001
LDL-kolesterol	123 ^a	35,5	119 ^a	55	96 ^b	44	94 ^b	44	<0.001
Trigliserit	135,5 ^a	119,5	161 ^a	150	195 ^a	148	213,5 ^b	131	,007
TotalKolesterol	193 ^{ab}	41	201	48	165 ^a	57	169,5 ^a	59	<0.001
Çinko	101,7 ^a	33,4	103,8 ^a	16	89,35	10,3	91,3 ^{ab}	19	<0.001

*IQR: çeyreklikler arası uzaklık. $p<0.05$ önem derecesi alınmıştır. *p* değerleri Kruskal-Wallis testi sonuçlarıdır. Dunnet's post hoc testi sonuçları simge ile gösterilmiştir.

HbA1c: Glikolize Hemoglobin, **CRP:**C-Reaktif Protein, **LDH:** LaktatDehidrogenaz, **HDL:**YüksekYoğunluklu Lipoprotein, **LDL:** Düşükyoğunluklu Lipoprotein

Tablo 4-5: COVID-19 hastalarında mortalite olan ve mortal seyretmeyen hasta gruplarındaki laboratuvardeğerleri görülmektedir.

	Mortalite Görülen Grup			Mortalite Görülmeyen Grup			
	Median	IQR	IQR	Median	IQR	IQR	<i>p</i> Değeri
Lökosit	11650	9800	15400	7600	5850	9200	<0.001
Lenfosit	585	400	1230	1550	850	2210	<0.001
Nötrofil	9455	8040	14610	4875	3545	6950	<0.001
Monosit	380	320	1020	460	345	600	,963
Glukoz	252,50	140	322	108	97	178,50	<0.001
HbA1c	6,0	6,0	7,0	6,0	6,0	7,0	,128
Troponin	41,50	11	89	10	10	10	<0.001
D-Dimer	3462,50	870	10834	503	332	1112	<0.001
CRP	70,65	39	128,50	4,90	3,30	19,95	<0.001
Prokalsitonin	,95	,25	2,10	,12	,12	,16	<0.001
Ferritin	923,80	338,80	1650	149,05	49,25	424,10	<0.001
Fibrinojen	268,45	168,60	360,30	288,65	236,65	340,75	,468
LDH	497	408	685	222	184,50	302	<0.001
HDL- kolesterol	27,50	25	48	40	33	48,50	,012
LDL- kolesterol	94	72	118	113,50	89,50	135,50	,018
Trigliserit	178	115	269	175,50	112,50	260,50	,914
Total kolesterol	154,50	131	177	188	155,50	207	,005
Çinko	92	87,24	99,31	94,60	86,53	106,60	,692
IQR: çeyreklikler arası uzaklık. <i>p</i><0.05 önem derecesi. <i>p</i> değerleri Mann-Whitney U testi sonuçlarıdır HbA1c: Glikolize Hemoglobin, CRP: C-Reaktif Protein, LDH: Laktat Dehidrogenaz , HDL: YüksekYoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşükyoğunluklu Lipoprotein							

Çalışmamızda yoğun bakım grubu hastaları diğer grup hastalara göre daha yaşlıydı. ($p<0.001$). Ek olarak hayatını kaybeden hastaların yaş ortalaması hayatta kalanlardan daha yüksekti ($p<0.001$).

COVID-19 hastalığının şiddeti arttıkça lökosit sayısında artış görüldü ($p<0.001$). Hastalık nedeni ile yaşamını yitiren hastalarda lökosit düzeylerinin, yaşayan hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$) (Tablo 4-4 ve 4-5).

Hastalığın şiddeti arttıkça lenfosit sayısında azalma görüldü ($p<0.001$). Hastalık nedeni ile yaşamını yitiren hastalarda lenfosit düzeylerinin, yaşayan hastalara göre daha düşük olduğu görüldü ($p<0.001$) (Tablo 4-4 ve 4-5).

Hastalığın şiddeti arttıkça nötrofil sayısında artış görüldü ($p<0.001$). Hastalık nedeni ile yaşamını yitiren hastalarda nötrofil düzeylerinin, yaşayan hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$) (Tablo 4-4 ve 4-5).

Serum monosit sayısı ile COVID-19 hastalık şiddeti ve hastalık mortalitesi arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.122$) ve ($p=0.963$) (Tablo 4-4 ve 4-5).

Hastalığın şiddeti arttıkça plazma glukoz düzeyinde artış görüldü ($p<0.001$). Hastalık nedeni ile yaşamını yitiren hastalarda plazma glukoz düzeylerinin, yaşayan hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$) (Tablo 4-4 ve 4-5).

Hastalığın şiddeti arttıkça HbA1c düzeylerinde artış görüldü ($p<0.001$). Ancak HbA1c düzeyi ile COVID-19 hastalık mortalitesi arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p=0.128$) (Tablo 4-4 ve 4-5).

Hastalığın şiddeti arttıkça troponin düzeyinde artış görülmüştür ($p<0.001$). Bu artış özellikle grup-4 yoğun bakım takibi olan hastalarında belirgindi. Hastalık nedeni ile yaşamını yitiren hastalarda troponin düzeylerinin, yaşayan hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$) (Tablo 4-4 ve 4-5).

Hastalığın şiddeti arttıkça D-Dimer düzeyinde artış görüldü ($p<0.001$). Grup -1 ve grup-2 de daha düşük değerler alınırken, grup-3 ve grup-4 de belirgin artış vardı. Hastalık nedeni ile yaşamını yitiren hastalarda D-dimer düzeylerinin, yaşayan hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$) (Tablo 4-4 ve 4-5).

Hastalığın şiddeti arttıkça CRP düzeyinde artış görüldü ($p<0.001$). Grup -1 ve grup-2 de daha düşük değerler alınırken, grup-3 ve grup-4 de belirgin artış vardı. Hastalık nedeni ile yaşamını yitiren hastalarda CRP düzeylerinin, yaşayan hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$) (Tablo 4-4 ve 4-5).

Hastalığın şiddeti arttıkça prokalsitonin düzeyinde artış görüldü ($p<0.001$). Grup -1 ve grup-2'de daha düşük değerler alınırken, grup-3 ve grup-4 de belirgin artış vardı. Prokalsitonin düzeyi ile COVID-19 hastalık mortalitesi arasında anlamlı ilişki bulundu

($p<0.001$). Hastalık nedeni ile yaşamını yitiren hastalarda prokalsitonin düzeylerinin, yaşayan hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 4-4 ve 4-5).

Hastalığın şiddeti arttıkça ferritin düzeyinde artış görüldü ($p<0.001$). Grup -1 ve grup-2 de daha düşük değerler alınırken, grup-3 ve grup-4 de belirgin artış vardı. Hastalık nedeni ile yaşamını yitiren hastalarda ferritin düzeylerinin, yaşayan hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$) (Tablo 4-4 ve 4-5).

Serum fibrinojen düzeyi ile COVID-19 hastalık şiddeti ve mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.212$, $p=0.468$ sırasıyla) (Tablo 4-4 ve 4-5).

Hastalığın şiddeti arttıkça LDH düzeyinde artış görüldü ($p<0.001$). Grup-1 ve grup-2’de benzer daha düşük değerler alınırken, grup-3 ve grup-4 de belirgin artış vardı. Hastalık nedeni ile yaşamını yitiren hastalarda LDH düzeylerinin, yaşayan hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$). (Tablo 4-4 ve 4-5).

Hastalığın şiddeti arttıkça HDL-kolesterol düzeyinde azalma görüldü($p<0.001$). Grup-2, grup-3 ve grup-4’te belirgin azalma vardı. Hastalık nedeni ile yaşamını yitiren hastalarda HDL-kolesterol düzeylerinin, yaşayan hastalara göre daha düşük olduğu görüldü ($p=0.012$) (Tablo 4-4 ve 4-5).

Hastalığın şiddeti arttıkça LDL-kolesterol düzeyinde azalma görüldü ($p<0.001$). Grup-1 ve grup-2’de normale yakın değerler mevcut iken, grup-3 ve grup-4’te LDL-kolesterolde belirgin azalma görüldü. Hastalık nedeni ile yaşamını yitiren hastalarda LDL-kolesterol düzeylerinin, yaşayan hastalara göre daha düşük olduğu görüldü ($p=0.018$)(Tablo 4-4 ve 4-5).

Serum trigliserit düzeyi ile COVID-19 hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0.007$), ama hastalık mortalitesi ile anlamlı ilişki bulunamadı ($p=0.914$)(Tablo 4-4 ve 4-5).

Hastalığın şiddeti arttıkça total kolesterol düzeyinde azalma görüldü ($p<0.001$). Hastalık nedeni ile yaşamını yitiren hastalarda total kolesterol düzeylerinin, yaşayan hastalara göre daha düşük olduğu görüldü ($p=0.005$) (Tablo 4-4 ve 4-5).

Serum çinko düzeyi artışı ile COVID-19 hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki bulundu Hastalığın şiddeti arttıkça serum çinko düzeyinde azalma görüldü ($p<0.001$). Ancak serum çinko düzeyi ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p=0.692$) (Tablo 4-4 ve 4-5).

5 TARTIŞMA

COVID-19 enfeksiyonu, dünyada pandemiye sebep olmuştur. Enfeksiyonu bazı hastalar hafif geçirmiş, bazı hastalar ise mortal seyredebilecek kadar ağır geçirmiştir. Biz çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların laboratuvar değerlerinin özellikle serum çinko düzeyini ve hastaların cinsiyet, ek hastalık, sigara gibi faktörlerin hastalığın şiddetine ve mortalitesine olan etkilerini inceledik. Çalışmamız sonucunda hastaların demografik yapısının ek hastalıklarının hastalığın şiddetine ve mortalitesine etki ettiği, serum çinko seviyesinin ve bazı laboratuvar değerlerin hastalığın şiddetini hakkında fikir verebileceğini gördük.

O'Driscoll ve arkadaşlarının yaptığı yaşa özel ölüm oranları ve bağışıklık kalıplarını inceledikleri 22 adet seroprevalans çalışmasının sonucunda, 30-65 yaş arası bireyler için yaş ile ölüm riski arasında güçlü bir ilişki bulundu. Yaş ve ölüm riski arasındaki ilişkinin daha büyük yaş gruplarında da devam ettiği görüldü (87). Wu ve arkadaşlarının 72.314 vaka raporunun özetinde, çalışmalarındaki ölüm oranları bizim çalışmamızla benzer şekilde hastanın yaşı ilerledikçe artmıştı (88). Chaudhary ve arkadaşlarının yaptığı 17052 hasta ve 75 çalışmayı dahil ettikleri meta-analiz çalışmasında şiddetli seyreden ve mortal olan grup hastaları daha yaşlıydı (89). Çalışmamızda da literatürle benzer şekilde ayaktan tedavi gören, hastane yatışı yapılan ve yoğun bakımda takip edilen hastaların yaşları incelendiğinde yoğun bakım grubu hastaları diğer grup hastalara göre daha yaşlı olduğu görüldü. Ayrıca hayatını kaybeden hastaların yaş ortalaması hayatta kalanlardan daha yüksekti. Yaşla birlikte kısalmış telomerler, hücresel yaşlanma işaretçilerinde artış, artmış DNA hasarı, oksidatif stres, apoptozis ve kök hücre yorulması gibi nedenler yaşlı akciğerini daha kırılgan yapar. Ayrıca yaşla birlikte artan ek hastalıklarda daha kolay bakteriyel ve viral enfeksiyon gelişmesine ve enfeksiyonların daha mortal olmasına neden olur.

Çekmen ve arkadaşlarının 352 hasta üzerindeki yaptığı retrospektif kohort çalışmasının sonucunda, COVID-19 hastalarında erkek cinsiyetin yoğun bakım yatışı, ciddi hastalık ve ölüm açısından yüksek risk oluşturduğunu göstermiştir (90). Zhang ve arkadaşlarının COVID-19 hastalarının klinik özelliklerini inceledikleri 134 hastalık çalışmalarında, erkek sayısı anlamlı derecede yüksekti (91). Cinsiyet hormonlarının seviyeleri hem doğal hem de adaptif bağışıklık yanıtının düzenlemesinde rol oynar. Ayrıca yaşa bağlı olarak azalan cinsiyet hormon seviyeleri, yaşlı bireylerde proinflatuar yanıtın artmasına ve COVID-19 enfeksiyonunun şiddetlenmesine neden olabilir. Çalışmamızda ayaktan tedavi gören, hastane yatışı yapılan ve yoğun bakımda takip edilen hastaların oluşturduğu gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı ilişki bulunamadı.

Qin ve arkadaşlarının 452 hasta üzerinde yaptığı çalışmada hastaların yarısında kronik hastalık vardı ve ciddi vakalarda görülme yüzdesi hafif vakalara göre yüksekti (92). Chaudhary ve arkadaşlarının yaptığı 17052 hasta ve 75 çalışmayı dahil ettikleri meta-analiz çalışmasında şiddetli ve mortal seyreden hasta grubunda kronik hastalık prevalansı daha yüksekti (89). Mahamat-Saleh ve arkadaşlarının 1304587 hasta ve 186 çalışmayı kapsayan meta-analiz çalışmasında, Tip-2 Diyabetes Mellitus ve hipertansiyon hastalığı olan hastalarda COVID-19 mortalitesinin daha yüksek olduğu görüldü (93). Çalışmamızda ayaktan tedavi gören hastaların oluşturduğu grupta kronik hastalığı olan hastaların sayısı ve yüzdesi, hastanede tedavi gören hasta gruplarına oranla daha düşüktü.

Hippisley-Cox ve arkadaşlarının 8,28 milyon katılımcı ile yaptıkları kohort çalışmasında sigara içenlerde hem COVID-19 hastalığı hem de yoğun bakım ünitesine kabul riskinde belirgin bir azalma gözlemlendi (94). Usman ve arkadaşlarının COVID-19 sigara içen paradoksu isimli meta-analiz çalışmasında aktif sigara içen hastalarda COVID-19 enfeksiyonunun, sigara içmeyen hastalara kıyasla daha hafif seyrettiği görüldü (95). Sigaranın COVID-19 açısından olası koruyucu etkisi; nikotinin kolinerjik antiinflamatuvar özelliğiyle muhtemelen MAS'ı baskılamasıyla veya sigara içme sırasında üretilen nitrik oksit (NO), SARS-CoV-2'nin replikasyonunu ve hücrelere girişini engellemesiyle veya antiinflamatuvar protein olan ACE2'yi alt solunum yollarında up-regule etmesiyle açıklanabilir.

Sigaranın COVID-19 açısından olası zararlı etkisi; sigara içenlerin tekrarlayan el-ağız hareketleri COVID-19 ilk maruz kalmaya karşı daha savunmasız olması, ayrıca sigara içmenin, artan COVID-19 şiddeti ve mortalitesine olumsuz etkisi olan kardiyovasküler hastalıklar ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı için güçlü bir risk faktörü olması veya sigara dumanı, solunum epiteli, alveolar sürfaktan, makrofaj, nötrofiller ve lenfositler dahil olmak üzere doğuştan bağışıklık hücrelerini baskılaması ve sürfaktan üretimini bozması ile açıklanabilir.

Patanavanich ve arkadaşlarının 22.939 COVID-19 hastası üzerinde yaptığı meta-analiz çalışmasında ise aktif sigara içen kişilerde COVID-19 enfeksiyonunun daha şiddetli ve mortal seyrettiği görüldü (96). Mahamat-Saleh ve arkadaşlarının 1304587 hasta ve 186 çalışmayı kapsayan meta-analiz çalışmasında, sigara içmenin COVID-19 mortalitesini arttırdığı görüldü (93).

Sigara içmek, ölüm dahil olmak üzere COVID-19'un ilerlemesi için bağımsız bir risktir. Sigarayı önleme ve bırakma, COVID-19 salgını sırasında halk, doktorlar ve halk sağlığı profesyonelleri için bir öncelik olarak kalmalıdır. Çalışmamızın istatistiksel analizinde COVID-19 hastalık şiddeti ile sigara içme arasında anlamlı bağımlılık bulundu ($p=0.000$). Hiç

sigara içmemişler, sigara içip bırakmışlara göre hastalığı daha şiddetli geçirmişlerdir. Sigara içip bırakmışlar, aktif sigara içenlere göre hastalığı daha şiddetli geçirmişlerdir.

Henry ve arkadaşlarının 18 çalışmayı kapsayan 3337 hastayı içeren meta-analiz çalışmasında şiddetli ve ölümcül COVID-19 hastalığı olan hastalarda lökosit sayısı anlamlı olarak yüksekti (97). Bir başka çalışmada da lökosit başta olmak üzere inflamatuvar belirteçlerdeki artışın COVID-19 hastalığının ciddiyeti ile ilişkili olduğu dolayısıyla önemli prognostik faktörler olarak kullanılabilecekleri belirtildi (98). Çalışmamızda COVID-19 hastalık şiddeti ile serum lökosit sayısı arasında anlamlı ilişki vardı. Hastalık mortalitesi ile lökosit sayısı arasında da anlamlı bağlantı vardı.

Henry ve arkadaşlarının çalışmasında şiddetli ve ölümcül COVID-19 hastalarında lökosit sayısının yüksek olduğu ve bu yüksekliğin nötrofil sayısının artışından kaynaklandığı belirtildi (97). Ghahramani ve arkadaşlarının 22 çalışmadan oluşan meta-analiz çalışmasında benzer şekilde nötrofil sayısının şiddet ve mortalite ile anlamlı yükseldiği görüldü (99). Çalışmamızda serum nötrofil sayısı ile COVID-19 arasında şiddet ve mortalite açısından anlamlı bağlantı vardı. Nötrofil değerlerdeki yükselme ise şiddetli COVID-19'da ikincil bakteriyel enfeksiyonların artışında görülen bir durumdur. Nötrofil/lenfosit oranı ciddi hastalıkta artar ve kötü prognostik belirteç olarak kullanılabilir. Nötrofil sayısı yüksek lenfosit sayısı düşük hastalar bakteriyel enfeksiyon ve kötü prognoz açısından yakından izlenmelidir.

Bir meta-analiz çalışmasında şiddet ve ölümcüllük arttıkça lenfosit sayılarında azalma söz konusuydu (97). 3017 hastadan oluşan 20 yayınlık bir meta-analiz çalışmasında lenfosit sayılarında şiddet ve mortalite ile birlikte anlamlı azalma söz konusuydu (100). Çalışmamızda serum lenfosit sayısı ile COVID-19 arasında şiddet ve mortalite açısından anlamlı bağlantı vardı. Şiddet ve mortalite artışı ile lenfosit sayısında anlamlı düzeyde azalma söz konusuydu. Virüsün lenfositler üzerindeki ACE-2 reseptörleri ile doğrudan bağlanması, sitokin salınımı ile lenfositlerde apoptozis hızlanması, virüsün dalak ve timusa doğrudan invazyonu, asidozun lenfosit proliferasyonunu baskılaması nedeniyle lenfopeni gelişmiş olabilir. Lenfopeni ve artmış nötrofil/lenfosit oranı ağır hastalık ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Lenfopeni olması şiddeti yüksek COVID-19 enfeksiyonu ve mortalite açısından uyarıcı olmalıdır.

Mahamat-Saleh ve arkadaşlarının meta-analiz çalışması, HbA1c düzeylerinin şiddet ve mortalite ile bağlantısını gösterdi (93). Çalışmamızda serum HbA1c (Glikolize Hemoglobin) düzeyi ile COVID-19 şiddeti arası ilişki bulduk. Ama mortalite ile alakalı anlamlı sonuç bulunmadı. 1304587 hasta ve 186 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analiz çalışmasında yüksek glukoz düzeylerinin hastalık şiddet ve mortalite ile ilişkisi gösterildi (93). Ghahramani ve arkadaşlarının meta-analiz çalışmasında, çalışmamızla benzer sonuçlar elde edildi (99). Çalışmamızda kan plazma glukoz düzeylerinin artışını COVID-19 hastalık şiddeti ve

mortalitesi ile ilişkili bulduk. Genel olarak DM olan hastalarda koagülopati artışı trombosit fonksiyon bozuklukları daha sık olduğu bilinmektedir. COVID-19 hastaların patogeneğinde endotel disfonksiyonu önemli bir yer tutar. DM olan hastalarda endotel disfonksiyonu sık görülür. Bu nedenle DM hastalarda daha kötü prognoz ve vaskülopati beklenmelidir. Ayrıca artan stres ve sık steroid kullanımı da kan şekeri seviyesinin yükselmesine katkıda bulunabilir.

Bir çalışmada hem ciddi hem de ölümcül COVID-19 hastalarında kalp kas hasar düzeyleri troponin yükselmiştir (97). Başka bir çalışmada ise şiddet ve mortalite ile troponin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (99). Çalışmamızda serum troponin düzeyinin COVID-19 şiddet ve mortalitesi ile anlamlı olarak arttığı görüldü. Troponin COVID-19’da akut miyokardiyal zedelenme, yoğun bakım gerekliliği, hastane içi ölüm ve şiddetli inflamasyonla ilişkili bulunmuştur. Troponin düzeyinin normalin üst sınırının 2 katından fazla yükselmesi kötü prognostik belirteç olarak alınabilir.

Ashraf ve arkadaşlarının çalışmasında yüksek serum D-Dimer seviyelerinin hastalık ilerlemesini gösteren bir parametre olarak tanımlandı. Ayrıca yüksek D-Dimer düzeylerinin çoklu organ yetmezliğine katkıda bulunarak mortaliteyi arttırdığı sonucuna varıldı (101). Başka bir çalışmada ise D-Dimer düzeylerinin şiddetli gruplarda daha yüksek olduğu ve mortaliteye katkıda bulunduğu görüldü (99). Çalışmamızda serum D-Dimer düzeyinin COVID-19 hastalık şiddet ve mortalitesi ile arttığını gösterdik. D-dimer yüksekliği hem kötü prognoz hem de koagülopati göstergesi olduğu için COVID-19 enfeksiyonunda takibi hayati önem taşır.

Ji ve arkadaşlarının meta-analiz çalışması, çalışmamıza benzer şekilde serum CRP düzeyinin hastalık şiddet ve mortalitesi ile yükseldiğini gösterdi (98). Bir başka meta-analiz çalışmasında yüksek CRP ile birlikte, hastalığın şiddetli formu olan hastalarda, bir sistemik inflamatuvar yanıt sendromu tablosunun gelişimini buna bağlı da mortalitede artışı gösterilmiştir (97). Çalışmamızda serum CRP düzeyinin COVID-19 enfeksiyonunun şiddeti ve mortalitesi ile orantılı olarak arttığını gözlemledik. COVID-19’da CRP, hastalığın erken evresinde akciğer lezyonları, pnömoninin şiddeti ve genel hastalık şiddeti ile korelasyon gösterir. CRP düzeyinin 100 mg/L, düzeyinin üstüne çıkması kötü prognozla ilişkilidir.

Başka bir meta-analizde prokalsitonin (PCT) düzeyinin de içinde bulunduğu inflamatuvar belirteçlerin hastalık şiddeti ve ciddiyeti ile birlikte arttığı görüldü (98). Başka bir meta-analitik çalışmada ise prokalsitonin düzeyinin şiddet ve kötü prognozla ilişkili olarak arttığı gözlemlendi (99). Çalışmamızda serum prokalsitonin düzeyi artışı ile hastalık şiddet ve mortalitesi arasında bağlantı bulundu. PCT düzeyleri için COVID-19 hastalığına özgü ciddi bir fark gözlenmemiştir. Artan PCT’nin ikincil bakteriyel enfeksiyonun varlığını gösterdiği

varsayılmaktadır. Procalcitonin yüksekliği sekonder bakteriyel enfeksiyon açısından uyarıcı olmalıdır.

Qin ve arkadaşlarının 452 hastayı kapsayan çalışmasında COVID-19 şiddetli hastalık grubunda ve mortal seyredenlerde serum ferritin düzeyi dahil olmak üzere enfeksiyon ilişkili belirteçlerin yüksek seviyede olduğu görüldü (92). Bir başka çalışmada ise COVID-19 şiddetli geçiren/hayatta kalmayan hasta grubunda serum ferritin düzeyi dahil olmak üzere tromboz, inflamasyon ve kardiyak yaralanma belirteçlerinin belirgin yükseldiği gözlemlendi (89). Çalışmamızda serum ferritin düzeyi artışının COVID-19 enfeksiyon şiddet ve mortalitesi ile anlamlı olduğunu bulduk. Ferritin düzeyinin 500 mcg/L düzeyinin üstüne çıkması kötü prognozla ilgilidir. Özellikle MAS öngörüsü için çok önemli bir parametredir. Özellikle yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastalarda sık takibi önerilir

Ghahramani ve arkadaşlarının meta-analiz çalışmasında ise fibrinojen düzeylerinin hastalık şiddet ve mortalitesi ile anlamlı yükseldiği görüldü (99). Chaudhary ve arkadaşlarının 17052 hastalık meta-analiz çalışmasında da COVID-19 şiddetli geçiren/hayatta kalmayan hasta grubunda fibrinojen düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu bulundu (89). Fibrinojen düzeyi azalması, kötü prognostik faktör olmasına rağmen, fibrinojen düzeyinin alınma zamanına bağlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda serum fibrinojen düzeyi ile COVID-19 hastalık şiddet ve mortalitesi arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Bu sonucun fibrinojenin alınma zamanına bağlı olduğu düşünüldü.

Çalışmamızla benzer olarak 408 hastalık bir çalışmada LDH (Laktat Dehidrogenaz) düzeyi dahil olmak üzere belirli kan parametrelerinin COVID-19 şiddet ve mortalitesinde anlamlı derecede yükseldikleri görüldü ve prognostik açıdan belirteç olabilecekleri düşünüldü (101). Henry ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde ise LDH düzeylerinin hastalık şiddetine göre anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi (97). Çalışmamızda serum LDH düzeyi yüksekliği ile COVID-19 şiddet ve mortalitesi açısından anlamlı ilişki bulundu. COVID-19'da ağır hastalık ve mortalite ile ilişkisi en belirgin doku hasarı belirteci LDH'tır. COVID-19 hastalığının takibinde kullanılması önerilir

Mahat ve arkadaşlarının 19 çalışmayı kapsayan bir meta-analiz çalışmasında COVID-19 hastalık şiddeti ve mortalitesi arttıkça, serum HDL-kolesterol (Yüksek yoğunluklu Lipoprotein-kolesterol), serum LDL-kolesterol (Düşük yoğunluklu Lipoprotein-kolesterol) ve serum total kolesterol düzeylerinin belirgin derecede azaldığı görüldü (102). 10122 hasta ve 22 çalışmadan olan bir meta-analizde ise ciddi hastalığı olan ve hayatta kalmayan grupta serum HDL-kolesterol, serum LDL-kolesterol ve serum total kolesterol düzeylerinin daha düşük olduğu saptandı. Serum trigliserit düzeyi için anlamlı sonuç bulunmadı (103). Bu lipid değerlerinin azalmasındaki başlıca sebep, viral enfeksiyonların neden olduğu kronik

inflamasyona bağlı dislipidemiler olabilir. Bu durum ayrıca lipid profilinin COVID-19 hastalarında hem ciddiye hem de mortalite ile ilişkili olduğunu gösteriyor. Bu nedenle lipid profili, COVID-19 ciddiye ve prognozunu değerlendirmek için kullanılabilir. Lipid profili uygun maliyetli ve tüm laboratuvarlarda kolayca erişilebilir olduğundan, kaynakların sınırlı olduğu alanlarda değerlendirmede yardımcı olabilir. Çalışmamızda serum HDL-kolesterol düzeyi, serum LDL-kolesterol düzeyi, serum total kolesterol düzeyi azalmaları ile COVID-19 hastalık şiddeti ve mortalitesinde artış açısından anlamlı ilişki bulundu. Serum trigliserit düzeyi ile COVID-19 hastalık şiddet arasında anlamlı ilişki bulundu ama mortalite açısından anlamlı ilişki bulunmadı.

Tabatabaeizadeh ve arkadaşlarının 1506 hasta ve 5 çalışmayı kapsayan meta-analizinde çinko takviyesinin COVID-19 hastalarında düşük hastalık şiddeti ve düşük mortalite ile ilişkisi gösterildi (104). 5446 hasta ile yapılan bir diğer çalışmada ise yetişkinlerde akut viral solunum yolu enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisi için çinko değerlendirmesi yapıldı. Solunum yolları semptomlarını önlemede ve hastalık şiddetini ve mortalitesini azaltmada etkili olduğuna dair kanıtlar bulundu (105). Szarpak ve arkadaşlarının 4 çalışmaya dahil edilen 1474 hastaya ait veriler ile yaptıkları meta-analiz sonucunda ise çalışmamızın aksine olarak çinko düzeyinin hastalık şiddetine etkisinin olmadığı gözlemlendi ama diğer yandan çalışmamızla benzer olarak mortalite üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı bulundu (106). Çalışmamızda serum çinko düzeyi artışı ile COVID-19 hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki bulundu ($p<0.001$). Hastalığın şiddeti arttıkça serum çinko düzeyinde azalma görüldü. Serum çinko düzeyi ile COVID-19 hastalık mortalitesi arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p=0.692$). Çinko replasmanı lökositlerden interferon salınımı arttırarak doğal immüniteyi destekler ve hastalık şiddetini hafifletip iyileşme süresini kısaltır.

Sonuç olarak çinko takviyesinin, COVID-19 hastalarında mortaliteyi azaltmak için uygulanması kolay ve ucuz bir yol olarak düşünülebilir. Ama bu sonucu doğrulamak için daha geniş katılımcılı daha fazla randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

6 SONUÇ ve ÖNERİLER

Bazı çalışmalarda, çinko takviyesinin COVID-19 tedavisinde faydalı olduğu düşünüldüğü için, bizde çalışmamızda çinko düzeyinin hastalığın şiddet ve mortalitesine etkisini belirlemek için serum çinko düzeylerini inceledik.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, serum çinko düzeylerindeki azalmaların COVID-19 hastalığının şiddet düzeyini belirlemede anlamlı olduğunu gördük. Ama mortaliteyi belirleme açısından anlamlı olmadığını değerlendirdik. Sonuç olarak COVID-19 hastalarında serum çinko düzeylerine bakılarak hastalığın prognozu hakkında genel bir fikir sahibi olunabilir. Hastalığın şiddetlenmesini engellemek için gerekli tedbirler erken dönemde alınabilir ve başta çinko olmak üzere eksik elementler takviye edilip hastalığın hafif geçirilmesine katkıda bulunulabilir. Ayrıca serum çinko düzeylerinin mortaliteyi belirlemesini değerlendirmek için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Saygılarımla....

7 KAYNAKÇA

1. World Health Organization coronavirus disease (covid-19) dash board www.covid19.who.int (erişim tarihi 10 Ocak 2023)
2. Wu JZ, P. Treatment strategies for reducing damage to lungs in patients with coronavirus and other infections. Preprints. 2020. P. 2020020116.
3. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Adv Nutr.* 2019 Jul 1;10(4):696-710. Doi:10.1093/advances/nmz013. PMID: 31305906; PMCID: PMC6628855.
4. D’Cruze H, Arroll B, Kenealy T. Is intranasal zinc effective and safe for the common cold? A systematic review and meta-analysis. *J Prim Health Care.* 2009 Jun;1(2):134-9. PMID: 20690364.
5. Biaggio VS, Pérez Chaca MV, Valdéz SR, Gómez NN, Gimenez MS. Alteration in the expression of inflammatory parameters as a result of oxidative stress produced by moderate zinc deficiency in rat lung. *Exp Lung Res.* 2010 Feb;36(1):31-44. Doi: 10.3109/01902140903061787. PMID: 20128680.
6. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020 Apr;5(4):536-544. Doi: 10.1038/s41564-020-0695-z. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32123347; PMCID: PMC7095448.
7. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J.* 2019 May 27;16(1):69. Doi: 10.1186/s12985-019-1182-0. PMID: 31133031; PMCID: PMC6537279.
8. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu Rev Microbiol.* 2019 Sep 8;73:529-557. Doi: 10.1146/annurev-micro-020518-115759. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31226023.
9. Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2009 Jun;7(6):439-50. Doi: 10.1038/nrmicro2147. PMID: 19430490; PMCID: PMC2830095.
10. Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. Advances in MERS-CoV Vaccines and Therapeutics Based on the Receptor-Binding Domain. *Viruses.* 2019 Jan 14;11(1):60. doi: 10.3390/v11010060. PMID: 30646569; PMCID: PMC6357101.
11. Rizzo P, Vieceli Dalla Sega F, Fortini F, Marracino L, Rapezzi C, Ferrari R. COVID-19 in the heart and the lungs: could we “Notch” the inflammatory storm? *Basic Res Cardiol.* 2020 Apr 9;115(3):31. Doi: 10.1007/s00395-020-0791-5. PMID: 32274570; PMCID: PMC7144545.

12. Satija N, Lal SK. The molecular biology of SARS coronavirus. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Apr;1102(1):26-38. Doi: 10.1196/annals.1408.002. PMID: 17470909; PMCID: PMC7168024.
13. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003 Nov 27;426(6965):450-4. Doi: 10.1038/nature02145. PMID: 14647384; PMCID: PMC7095016.
14. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32142651; PMCID: PMC7102627.
15. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, Atif SM, Hariprasad G, Hasan GM, Hassan MI. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Oct 1;1866(10):165878. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165878. Epub 2020 Jun 13. PMID: 32544429; PMCID: PMC7293463.
16. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020 Apr;46(4):586-590. Doi: 10.1007/s00134-020-05985-9. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32125455; PMCID: PMC7079879.
17. Kim D, Lee JY, Yang JS, Kim JW, Kim VN, Chang H. The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. *Cell.* 2020 May 14;181(4):914-921.e10. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.011. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32330414; PMCID: PMC7179501.
18. Ravi V, Saxena S, Panda PS. Basic virology of SARS-CoV 2. *Indian J Med Microbiol.* 2022 Apr-Jun;40(2):182-186. doi: 10.1016/j.ijmmb.2022.02.005. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35300895; PMCID: PMC8919811.
19. Alanagreh L, Alzoughool F, Atoum M. The Human Coronavirus Disease COVID-19: Its Origin, Characteristics, and Insights into Potential Drugs and Its Mechanisms. *Pathogens.* 2020 Apr 29;9(5):331. doi: 10.3390/pathogens9050331. PMID: 32365466; PMCID: PMC7280997.
20. Mulabbi EN, Tweyongyere R, Byarugaba DK. The history of the emergence and transmission of human coronaviruses. *Onderstepoort J Vet Res.* 2021 Feb 10;88(1):e1-e8. Doi: 10.4102/ojvr.v88i1.1872. PMID: 33567843; PMCID: PMC7876959.

- 21.** Tyrrell DA, Bynoe ML. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet*. 1966 Jan 8;1(7428):76-7. doi: 10.1016/s0140-6736(66)92364-6. PMID: 4158999.
- 22.** de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016 Aug;14(8):523-34. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81. Epub 2016 Jun 27. PMID: 27344959; PMCID: PMC7097822.
- 23.** Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038. PMID: 32171076; PMCID: PMC7270627.
- 24.** Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31978945; PMCID: PMC7092803.
- 25.** Batirel, Ayse. "SARS-CoV-2: Transmission and Prevention/ SARS-CoV-2: Bulasma ve Korunma." *Southern Clinics of Istanbul Eurasia [SCIE]*, vol. 31, no. SI, Nov. 2020, Accessed 11 Jan. 2023.
- 26.** T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2) –Genel bilgiler epidemiyoloji ve tanı – Bilim Kurulu Çalışması sunumu 07.10.2020 <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid19rehberigenelbilgilerepidemiolojivetanipdf.pdf> erişim 11.01.2023.
- 27.** Jiehao C, Jin X, Daojiong L, Zhi Y, Lei X, Zhenghai Q, Yuehua Z, Hua Z, Ran J, Pengcheng L, Xiangshi W, Yanling G, Aimei X, He T, Hailing C, Chuning W, Jingjing L, Jianshe W, Mei Z. A Case Series of Children With 2019 Novel Coronavirus Infection: Clinical and Epidemiological Features. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 12;71(6):1547-1551. doi: 10.1093/cid/ciaa198. PMID: 32112072; PMCID: PMC7108143.
- 28.** Yang Z, Liu Y. Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. *Am J Perinatol*. 2020 Aug;37(10):1055-1060. doi: 10.1055/s-0040-1712161. Epub 2020 May 13. PMID: 32403141; PMCID: PMC7416189.
- 29.** El-Gilany AH. COVID-19 and Breastfeeding. *Asp Biomed Clin Case Rep*. 2020 May 1;3(2):102-105.

30. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z. EarlyTransmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-InfectedPneumonia. *N Engl J Med.* 2020 Mar 26;382(13):1199-1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316. Epub 2020 Jan 29. PMID: 31995857; PMCID: PMC7121484.
31. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, Holden KA, Read JM, Dondelinger F, Carson G, Merson L, Lee J, Plotkin D, Sigfrid L, Halpin S, Jackson C, Gamble C, Horby PW, Nguyen-Van-Tam JS, Ho A, Russell CD, Dunning J, Openshaw PJ, Baillie JK, Semple MG; ISARIC4C investigators. Features of 20 133 UK patients in hospitalwith covid-19 usingthe ISARIC WHO ClinicalCharacterisation Protocol: prospectiveobservationalcohortstudy. *BMJ.* 2020 May 22;369:m1985. doi: 10.1136/bmj.m1985. PMID: 32444460; PMCID: PMC7243036.
32. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, Satlin MJ, Campion TR Jr, Nahid M, Ringel JB, Hoffman KL, Alshak MN, Li HA, Wehmeyer GT, Rajan M, Reshetnyak E, Hupert N, Horn EM, Martinez FJ, Gulick RM, Safford MM. ClinicalCharacteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med.* 2020 Jun 11;382(24):2372-2374. doi: 10.1056/NEJMc2010419. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32302078; PMCID: PMC7182018.
33. GalvánCasas C, Català A, CarreteroHernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, NavarroFernández I, Ruiz-Villaverde R, Falkenhain-López D, LlamasVelasco M, García-Gavín J, Baniandrés O, González-Cruz C, Morillas-Lahuerta V, Cubiró X, FiguerasNart I, Selda-Enriquez G, Romaní J, Fustà-Novell X, Melian-Olivera A, RonceroRiesco M, Burgos-Blasco P, Sola Ortigosa J, Feito Rodriguez M, García-Doval I. Classification of thecutaneousmanifestations of COVID-19: a rapidprospectivenationwideconsensusstudy in Spainwith 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020 Jul;183(1):71-77. doi: 10.1111/bjd.19163. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32348545; PMCID: PMC7267236.
34. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Uniqueepidemiologicalandclinicalfeatures of theemerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicatespecialcontrolmeasures. *J MedVirol.* 2020 Jun;92(6):568-576. doi: 10.1002/jmv.25748. Epub 2020 Mar 29. PMID: 32134116; PMCID: PMC7228347.
35. Cai H, Chen Y, Chen Z, et al. Handbook of COVID-19 preventionandtreatment. 1st ed. Liang T, editor. China: The First AffiliatedHospital, ZhejiangUniversity School of Medicine. 2020. p. 1-84.

36. Wang T, Du Z, Zhu F, Cao Z, An Y, Gao Y, Jiang B. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *Lancet*. 2020 Mar 21;395(10228):e52. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30558-4. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32171074; PMCID: PMC7270177.
37. Wu Z, Andersen PL, Moraes T, McKenna SA, Zhang Y, Zhang W, Ellison MJ, Xiao W. Uev1A amino terminus stimulates poly-ubiquitin chain assembly and is required for NF- κ B activation. *Cell Signal*. 2020 Oct;74:109712. doi: 10.1016/j.cellsig.2020.109712. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32659264.
38. Sakthivadivel V, Bohra GK, Maithilikar pagaselvi N, Khichar S, Meena M, Palanisamy N, Gaur A, Garg MK. Association of Inflammatory Markers with COVID-19 Outcome among Hospitalized Patients: Experience from a Tertiary Healthcare Center in Western India. *Maedica (Bucur)*. 2021 Dec;16(4):620-627. doi: 10.26574/maedica.2021.16.4.620. PMID: 35261664; PMCID: PMC8897805.
39. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. 2020 Jan 30;: PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299.
40. Wang JT, Sheng WH, Fang CT, Chen YC, Wang JL, Yu CJ, Chang SC, Yang PC. Clinical manifestations, laboratory findings, and treatment outcomes of SARS patients. *Emerg Infect Dis*. 2004 May;10(5):818-24. doi: 10.3201/eid1005.030640. PMID: 15200814; PMCID: PMC3323212.
41. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, Psaltopoulou T, Gerotziafas G, Dimopoulos MA. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020 Jul;95(7):834-847. doi: 10.1002/ajh.25829. Epub 2020 May 23. PMID: 32282949; PMCID: PMC7262337.
42. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
43. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020 May-Jun;63(3):390-391. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001. Epub 2020 Mar 10. PMID: 32169400; PMCID: PMC7127395.

44. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X. Epub 2020 Feb 18. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2020 Feb 25;; PMID: 32085846; PMCID: PMC7164771.
45. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*. 2020 Aug;30(8):4381-4389. doi: 10.1007/s00330-020-06801-0. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32193638; PMCID: PMC7088323.
46. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketani LH. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update-Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E113-E114. doi: 10.1148/radiol.2020200527. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32105562; PMCID: PMC7233379.
47. Khamis F, Al Naabi H, Al Lawati A, Ambusaidi Z, Al Sharji M, Al Barwani U, Pandak N, Al Balushi Z, Al Bahrani M, Al Salmi I, Al-Zakwani I. Randomized controlled open label trial on the use of favipiravir combined with inhaled interferon beta-1b in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 pneumonia. *Int J Infect Dis*. 2021 Jan;102:538-543. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.008. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33181328; PMCID: PMC7833906.
48. Ye XT, Luo L, Xia SC, Sun QF, Ding JG, Zhou Y. et al. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Mar;24(6):3390-3396
49. Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, Quarles van Ufford H, Stöger L, Beenen L, Geurts B, Gietema H, Krdzalic J, Schaefer-Prokop C, van Ginneken B, Brink M; COVID-19 Standardized Reporting Working Group of the Dutch Radiological Society. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19-Definition and Evaluation. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E97-E104. doi: 10.1148/radiol.2020201473. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32339082; PMCID: PMC7233402.
50. COVID-19 BSTI Statement and Guidance. COVID-19. Statement from the British Society of Thoracic Imaging (BSTI), <https://www.bsti.org.uk/standards-clinical-guidelines/clinical-guidelines/covid-19-bsti-statement-and-guidance/>
51. Medscape. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) workup. Erişim: <https://emedicine.medscape.com/article/2500114-workup#c8>
52. Cennimo DJ, Bergman SJ, Olsen KM, Miller MM, Bronze MS (ed.), Windle ML (ed.) ve ark. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) workup, laboratory studies. Medscape. Erişim: <https://emedicine.medscape.com/article/2500114-workup#c2>

- 53.** Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, Megawati D, Hayati Z, Wagner AL, Mudatsir M. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health*. 2020 May;13(5):667-673. doi: 10.1016/j.jiph.2020.03.019. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32340833; PMCID: PMC7142680.
- 54.** Wang, C., Wang, Z., Wang, G., Yiu, J., Lau, N., Zhang, K., & Li, W. (n.d.). COVID-19 in early 2021: current status and looking forward. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00527-1>
- 55.** Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, Li Y, Hu Z, Zhong W, Wang M. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020 Mar 18;6:16. doi: 10.1038/s41421-020-0156-0. PMID: 32194981; PMCID: PMC7078228.
- 56.** T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2) Enfeksiyonu Erişkin Hasta Tedavi Rehberi. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/43095/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivetedavi-12042022pdf.pdf> . erişim 11.01. 2023.
- 57.** Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh MD, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5;383(19):1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Epub 2020 Oct 8. PMID: 32445440; PMCID: PMC7262788.
- 58.** Ye XT, Luo YL, Xia SC, Sun QF, Ding JG, Zhou Y, Chen W, Wang XF, Zhang WW, Du WJ, Ruan ZW, Hong L. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Mar;24(6):3390-3396. doi: 10.26355/eurrev_202003_20706. PMID: 32271456.
- 59.** T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2) Enfeksiyonu antitoksin-antiinflamatuvar tedaviler, koagülopati yönetimi. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39296/0/covid-19rehberiantisitokin-antiinflamatuartedavilerkoagulopatiyonetimipdf.pdf> . erişim 11.01. 2023.
- 60.** The State Council The People's Republic of China. Treatment Plan Edition 5. Available at: www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202002/05/5474791/files/de44557832ad4be1929091dcbe-fca891.pdf.
- 61.** Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):473-475. doi:

10.1016/S0140-6736(20)30317-2. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32043983; PMCID: PMC7134694.

62. Li C, Li Y, Ding C. The Role of Copper Homeostasis at the Host-Pathogen Axis: From Bacteria to Fungi. *Int J Mol Sci.* 2019 Jan 5;20(1):175. doi: 10.3390/ijms20010175. PMID: 30621285; PMCID: PMC6337107.

63. Childs CE, Calder PC, Miles EA. Diet and Immune Function. *Nutrients.* 2019 Aug 16;11(8):1933. doi: 10.3390/nu11081933. PMID: 31426423; PMCID: PMC6723551.

64. Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S3-23. doi: 10.1016/j.jaci.2009.12.980. PMID: 20176265; PMCID: PMC2923430.

65. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients.* 2020 Apr 23;12(4):1181. doi: 10.3390/nu12041181. PMID: 32340216; PMCID: PMC7230749.

66. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Adv Nutr.* 2019 Jul 1;10(4):696-710. doi: 10.1093/advances/nmz013. PMID: 31305906; PMCID: PMC6628855.

67. Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency: its impact on human health and disease. *Adv Nutr.* 2013 Mar 1;4(2):176-90. doi: 10.3945/an.112.003210. PMID: 23493534; PMCID: PMC3649098.

68. Tanumihardjo SA, Russell RM, Stephensen CB, Gannon BM, Craft NE, Haskell MJ, Lietz G, Schulze K, Raiten DJ. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)-Vitamin A Review. *J Nutr.* 2016 Sep;146(9):1816S-48S. doi: 10.3945/jn.115.229708. Epub 2016 Aug 10. PMID: 27511929; PMCID: PMC4997277.

69. Maares M, Haase H. Zinc and immunity: An essential interrelation. *Arch Biochem Biophys.* 2016 Dec 1;611:58-65. doi: 10.1016/j.abb.2016.03.022. Epub 2016 Mar 26. PMID: 27021581.

70. Bailey RL, West KP Jr, Black RE. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 Suppl 2:22-33. doi: 10.1159/000371618. Epub 2015 Jun 2. PMID: 26045325.

71. Yasuda H, Tsutsui T. Infants and elderlies are susceptible to zinc deficiency. *Sci Rep.* 2016 Feb 25;6:21850. doi: 10.1038/srep21850. PMID: 26912464; PMCID: PMC4766432.

72. Wapnir RA. Zinc deficiency, malnutrition and the gastrointestinal tract. *J Nutr.* 2000 May;130(5S Suppl):1388S-92S. doi: 10.1093/jn/130.5.1388S. PMID: 10801949.

- 73.** Bonaventura P, Benedetti G, Albarède F, Miossec P. Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmun Rev.* 2015 Apr;14(4):277-85. doi: 10.1016/j.autrev.2014.11.008. Epub 2014 Nov 24. PMID: 25462582.
- 74.** Keen CL, Gershwin ME. Zinc deficiency and immune function. *Annu Rev Nutr.* 1990;10:415-31. doi: 10.1146/annurev.nu.10.070190.002215. PMID: 2200472.
- 75.** Dardenne M. Zinc and immune function. *Eur J Clin Nutr.* 2002 Aug;56 Suppl 3:S20-3. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601479. PMID: 12142956.
- 76.** Che Z and Sun J: Investigation on relationship between whole blood zinc and Fe elements with children pneumonia caused by respiratory syncytial virus. *Int J Lab Med* 37: 2401,2402,2016.
- 77.** Bhat MH, Rather AB, Dhobi GN, Koul AN, Bhat FA and Hussain A: Zinc levels in community acquired pneumonia in hospitalized patients; a case control study. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 65: 485-489, 2016
- 78.** Hoeger J, Simon TP, Beeker T, Marx G, Haase H, Schuerholz T. Persistent low serum zinc is associated with recurrent sepsis in critically ill patients - A pilot study. *PLoS One.* 2017 May 4;12(5):e0176069. doi: 10.1371/journal.pone.0176069. PMID: 28472045; PMCID: PMC5417428.
- 79.** Berg K, Bolt G, Andersen H, Owen TC. Zinc potentiates the antiviral action of human IFN-alpha tenfold. *J Interferon Cytokine Res.* 2001 Jul;21(7):471-4. doi: 10.1089/107999000152434330. PMID: 11506740.
- 80.** Acevedo-Murillo JA, García León ML, Firo-Reyes V, Santiago-Cordova JL, Gonzalez-Rodriguez AP, Wong-Chew RM. Zinc Supplementation Promotes a Th1 Response and Improves Clinical Symptoms in Fewer Hours in Children With Pneumonia Younger Than 5 Years Old. A Randomized Controlled Clinical Trial. *Front Pediatr.* 2019 Nov 14;7:431. doi: 10.3389/fped.2019.00431. PMID: 31803694; PMCID: PMC6874056.
- 81.** Carlucci PM, Ahuja T, Petrilli C, Rajagopalan H, Jones S, Rahimian J. Zinc sulfate in combination with a zinc ionophore may improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *J Med Microbiol.* 2020 Oct;69(10):1228-1234. doi: 10.1099/jmm.0.001250. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32930657; PMCID: PMC7660893.
- 82.** Speth R, Carrera E, Jean-Baptiste M, Joachim A and Linares A: Concentration-dependent effects of zinc on angiotensin-converting enzyme-2 activity (1067.4). *FASEB J* 28 (Suppl 1):1067.4, 2014.

- 83.** Woodworth BA, Zhang S, Tamashiro E, Bhargava G, Palmer JN, Cohen NA. Zinc increases ciliary beat frequency in a calcium-dependent manner. *Am J Rhinol Allergy*. 2010 Jan-Feb;24(1):6-10. doi: 10.2500/ajra.2010.24.3379. PMID: 20109308.
- 84.** Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020 Apr;10(2):102-108. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32282863; PMCID: PMC7104082.
- 85.** Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol*. 2020 May;92(5):479-490. doi: 10.1002/jmv.25707. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32052466; PMCID: PMC7166986.
- 86.** Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32192578; PMCID: PMC7270045.
- 87.** O'Driscoll M, RibeiroDos Santos G, Wang L, Cummings DAT, Azman AS, Paireau J, Fontanet A, Cauchemez S, Salje H. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature*. 2021 Feb;590(7844):140-145. doi: 10.1038/s41586-020-2918-0. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33137809.
- 88.** 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 Apr 7;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648. PMID: 32091533.
- 89.** Chaudhary R, Garg J, Houghton DE, Murad MH, Kondur A, Chaudhary R, Wysokinski WE, McBane RD 2nd. Thromboinflammatory Biomarkers in COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis of 17,052 Patients. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2021 Apr;5(2):388-402. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2021.01.009. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33585800; PMCID: PMC7869679.
- 90.** Çekmen N, Ersoy Z, Günay YI, Ghavam AA, Tufan MYS, Şahin İM. Evaluation of coronavirus diseases (COVID-19) in terms of epidemiological and clinical features, comorbidities, diagnostic methods, treatment, and mortality. *J Educ Health Promot*. 2022 Jul 29;11:236. doi: 10.4103/jehp.jehp_1328_21. PMID: 36177413; PMCID: PMC9514254.
- 91.** Zhang L, Huang B, Xia H, Fan H, Zhu M, Zhu L, Zhang H, Tao X, Cheng S, Chen J. Retrospective analysis of clinical features in 134 coronavirus disease 2019 cases. *Epidemiol Infect*. 2020 Sep 3;148:e199. doi: 10.1017/S0950268820002010. PMID: 32878654; PMCID: PMC7487751.

- 92.**Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian DS. Dysregulation of ImmuneResponse in PatientsWith Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *ClinInfectDis*. 2020 Jul 28;71(15):762-768. doi: 10.1093/cid/ciaa248. PMID: 32161940; PMCID: PMC7108125.
- 93.** Mahamat-Saleh Y, Fiolet T, Rebeaud ME, Mulot M, Guihur A, El Fatouhi D, Laouali N, Peiffer-Smadja N, Aune D, Severi G. Diabetes, hypertension, body massindex, smokingand COVID-19-related mortality: a systematicreviewand meta-analysis of observationalstudies. *BMJ Open*. 2021 Oct 25;11(10):e052777. doi: 10.1136/bmjopen-2021-052777. PMID: 34697120; PMCID: PMC8557249.
- 94.**Hippisley-Cox J, Young D, Coupland C, Channon KM, Tan PS, Harrison DA, Rowan K, Aveyard P, Pavord ID, Watkinson PJ. Risk of severe COVID-19 diseasewith ACE inhibitorsandangiotensinreceptorblockers: cohortstudyincluding 8.3 millionpeople. *Heart*. 2020 Oct;106(19):1503-1511. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317393. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32737124; PMCID: PMC7509391.
- 95.**Usman MS, Siddiqi TJ, Khan MS, Patel UK, Shahid I, Ahmed J, Kalra A, Michos ED. Is there a smoker'sparadox in COVID-19? *BMJ EvidBasedMed*. 2021 Dec;26(6):279-284. doi: 10.1136/bmjebm-2020-111492. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32788164.
- 96.**Patanavanich R, Glantz SA. Smoking is associatedwithworseoutcomes of COVID-19 particularlyamongyoungeradults: a systematicreviewand meta-analysis. *BMC PublicHealth*. 2021 Aug 16;21(1):1554. doi: 10.1186/s12889-021-11579-x. PMID: 34399729; PMCID: PMC8366155.
- 97.**Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemicaland immune biomarkerabnormalitiesassociatedwith severe illnessandmortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *ClinChemLabMed*. 2020 Jun 25;58(7):1021-1028. doi: 10.1515/cclm-2020-0369. PMID: 32286245.
- 98.**Ji P, Zhu J, Zhong Z, Li H, Pang J, Li B, Zhang J. Association of elevatedinflammatorymarkersand severe COVID-19: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Nov 20;99(47):e23315. doi: 10.1097/MD.00000000000023315. PMID: 33217868; PMCID: PMC7676531.
- 99.**Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, Kashani SMA, Rezaei S, Zeidi N, Akbari M, Heydari ST, Akbari H, Nowrouzi-Sohrabi P, Ahmadizar F. Laboratoryfeatures of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asianpopulations: a systematicreviewand meta-analysis.

Eur J MedRes. 2020 Aug 3;25(1):30. doi: 10.1186/s40001-020-00432-3. PMID: 32746929; PMCID: PMC7396942.

100. Huang W, Berube J, McNamara M, Saksena S, Hartman M, Arshad T, Bornheimer SJ, O'Gorman M. LymphocyteSubsetCounts in COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *Cytometry A*. 2020 Aug;97(8):772-776. doi: 10.1002/cyto.a.24172. Epub 2020 Jul 18. PMID: 32542842; PMCID: PMC7323417.

101. Ashraf M, Ahmad I, Ali S, Rahman N; Hamidullah, Ali A. Estimation of emergingdiagnosticparametersfor Coronavirus Disease 2019 patientsseverityandfatality. *J Pak MedAssoc*. 2022 Jul;72(7):1384-1390. doi: 10.47391/JPMA.4100. PMID: 36156565.

102. Mahat RK, Rathore V, Singh N, Singh N, Singh SK, Shah RK, Garg C. Lipid profile as an indicator of COVID-19 severity: A systematicreviewand meta-analysis. *ClinNutr ESPEN*. 2021 Oct;45:91-101. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.07.023. Epub 2021 Jul 31. PMID: 34620375; PMCID: PMC8325550.

103. Zinellu A, Paliogiannis P, Fois AG, Solidoro P, Carru C, Mangoni AA. CholesterolandTriglycerideConcentrations, COVID-19 Severity, andMortality: A SystematicReviewand Meta-Analysis With Meta-Regression. *Front PublicHealth*. 2021 Aug18;9:705916. doi: 10.3389/fpubh.2021.705916. PMID: 34490188; PMCID: PMC8417431.

104. Tabatabaeizadeh SA. Zincsupplementationand COVID-19 mortality: a meta-analysis. *Eur J MedRes*. 2022 May 23;27(1):70. doi: 10.1186/s40001-022-00694-z. PMID: 35599332; PMCID: PMC9125011.

105. Hunter J, Arentz S, Goldenberg J, Yang G, Beardsley J, Myers SP, Mertz D, Leeder S. Zincforthe preventionortreatment of acute viral respiratorytractsinfections in adults: a rapidsystematicreviewand meta-analysis of randomisedcontrolledtrials. *BMJ Open*. 2021 Nov 2;11(11):e047474. doi: 10.1136/bmjopen-2020-047474. PMID: 34728441; PMCID: PMC8578211.

106. Szarpak L, Pruc M, Gasecka A, Jaguszewski MJ, Michalski T, Peacock FW, Smereka J, Pytkowska K, Filipiak KJ. Shouldwesupplementzinc in COVID-19 patients? Evidencefrom a meta-analysis. *PolArchInternMed*. 2021 Sep 30;131(9):802-807. doi: 10.20452/pamw.16048. Epub 2021 Jun 28. PMID: 34180610.

EKLER



T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Tıp Fakültesi Dekanlığı Anabilim Dalları Sekreterliği

Sayı :E-21142744-804.99-87944
Konu : Arş.Gör.Haktan AYDIN Etik Kurul
Kararı

Arş.Gör.Haktan AYDIN

Üniversitemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun **21/06/2021** tarihli ve **08** sayılı toplantısında alınan **08/13** sayılı kararı aşağıda belirtilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

KARAR:08/13

Arş.Gör.Haktan AYDIN'a ait "Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesinde Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Tedavi Gören Hastalarda Serum-Çinko Düzeyinin Covid-19 Enfeksiyon Şiddetine Etkisi"tanısı çalışması görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma görevlisinin değerlendirilmek üzere Etik Kurula sunduğu bilimsel çalışmasının; Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği ile ilgili mevzuat hükümleri bakımından uygun olduğuna mevcut oy birliğiyle karar verilmiştir.

Prof.Dr. Samih DİYARBAKIR
Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Başkanı