



T.C.

AMASYA ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI

PANKREAS TUTULUMU OLAN COVID-19 HASTALARINDA
VİTAMİN D RESEPTÖR GENİ *BSMI* VARYANTININ
ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DİLARA GÖZDENUR KÖSE

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. AKIN TEKCAN

AMASYA
TEMMUZ 2023

T.C.
AMASYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI

PANKREAS TUTULUMU OLAN COVID-19 HASTALARINDA
VİTAMİN D RESEPTÖR GENİ *BSMI* VARYANTININ
ARAŞTIRILMASI

Dilara Gözdenur KÖSE

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Akın TEKCAN

AMASYA
TEMMUZ 2023

DİLARA GÖZDENUR KÖSE tarafından hazırlanan “**PANKREAS TUTULUMU OLAN COVID-19 HASTALARINDA VİTAMİN D RESEPTÖR GENİ BSMİ VARYANTININ ARAŞTIRILMASI** ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Moleküler Tıp** Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Akın TEKCAN
Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Amasya Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

Başkan: Dr. Öğretim Üyesi Mehmet Ali GÜL
Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Amasya Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

Üye: Doç. Dr. Serbülent YİĞİT
Veterinerlik Fakültesi, Veterinerlik Genetiği Anabilim Dalı, Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

Tez Savunma Tarihi: 15/05/2023

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Prof. Dr. Ayşe ŞAHİN YAĞLIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak tez yazım yönergesini dikkate alarak hazırladığım bu tez çalışmada;

Tez içinde sunduğum verileri, bilgiler ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,

Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,

Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,

Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,

Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Dilara Gözdenur KÖSE

15.05.2023

TEŞEKKÜR

Tezimin başından sonuna kadar geçen süreçte fikirlerini ve bilgilerini benden esirgemeyen danışmanım Prof. Dr. Akın TEKCAN'a, laboratuvar sürecindeki katkılarından dolayı Doç. Dr. Serbület YİĞİT'e, tez sürecini birlikte yürüttüğümüz çalışma arkadaşım Dyt. Vuslat ÖZTÜRK'e, her zaman desteklerini hissettiğim annem ve babam Hatice ve Dursun KARA'ya, ablalarım Dilek ELİAÇIK, Demet TAŞTEPE ve Kadriye Deniz PASKAP'a, ikinci ailem Ayfer-Mehmet-Gizem KÖSE'ye, attığım her adımda yanımda olan, beni cesaretlendiren ve motive eden sevgili eşim Halis Can KÖSE'ye teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Koronavirüs	3
2.1.1. Koronavirüsün evrimi	4
2.1.2. Koronavirüsün patogenezi.....	6
2.1.3. Covid-19 hastalığı ve pandemisi.....	8
2.1.4. Covid-19 yayılımı	8
2.1.5. Covid-19 için risk grupları	9
2.1.6. Covid-19’den korunma yöntemleri.....	9
2.1.7. Covid-19 bulaşma yolları	10
2.1.8. Covid-19 belirtileri.....	11
2.1.9. Covid-19 varyantları	12
2.1.10. Covid-19 teşhis yöntemleri.....	14
2.1.11. Covid-19 tedavi yöntemleri	23
2.1.12. Covid-19 aşıları.....	25
2.1.13. Covid-19’un insan sağlığına etkileri	29
2.2. Pankreas ve ilişkili Kan Parametreleri	30
2.2.1. Pankreas hastalıkları	32
2.3. Vitamin D ve Vitamin D Reseptörü.....	34
2.3.1. Vitamin D reseptör geni ve gen varyasyonları	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	50
3.1. Çalışma Tasarımı	50
3.2. Örneklem Büyüklüğü	50
3.3. Örneklem Seçimi.....	51
3.4. Çalışma Verilerinin Toplanması ve Verilerin Kaydedilmesi	51
3.5. Çalışmada Kullanılan Cihazlar ve Sarf Malzemeler	51

3.6. Yapılan Testler/Laboratuvar Tetkikleri ve Müdahaleler	52
3.7. DNA Eldesi.....	52
3.8. PZR ve Genotipleme Aşaması.....	54
3.9. İstatiksel Analiz	59
4. BULGULAR	60
5. TARTIŞMA	66
6. SONUÇ.....	72
KAYNAKLAR.....	73
EKLER	87
EK-1. Etik Kurul Raporu	88
ÖZGEÇMİŞ.....	89



TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. SARS-CoV-2, MERS-CoV ve SARS-CoV'un Karşılaştırılması	5
Tablo 2.2. Covid-19 Yayılımını Azaltmak İçin Alınabilecek Halk Sağlığı Önlemleri.....	10
Tablo 2.3. Akut Pankreatit Tanısı İçin Üç Kriterden İkisinin Varlığı Gerekir	33
Tablo 2.4. D Vitamini Aktifleşme Basamakları.....	35
Tablo 3.1. DNA İzolasyon Aşamaları.....	54
Tablo 3.2. Stok Primerlerin Baz Dizilimi ve Baz Sayısı	56
Tablo 3.3. VDR Geni <i>BsmI</i> Varyantı İçin Hazırlanan PZR Karışımı	56
Tablo 3.4. VDR Geni <i>BsmI</i> Varyantının PZR Protokolü.....	57
Tablo 3.5. Kesim İşlemi Sonrası Genotipler ve Aminoasit Yapısı	59
Tablo 4.1. Katılımcıların Genel Özellikleri	61
Tablo 4.2. Kontrol Grubunun Yaş, Amilaz, Lipaz, Ferritin Değerleri	61
Tablo 4.3. Hasta Grubunun Yaş, Amilaz, Lipaz, Ferritin Değerleri	62
Tablo 4.4. Kontrol ve Hasta Gruplarının Genotip Dağılımları	62
Tablo 4.5. Kontrol Grubunun Cinsiyete Göre Genotip Dağılımı	63
Tablo 4.6. Kontrol Grubunun Yatış Süresi ve Genotip Dağılımı.....	63
Tablo 4.7. Hasta Alt Gruplarının Genotip Dağılımları	64
Tablo 4.8. Hasta Grubunun Cinsiyete Göre Genotip Dağılımı	65
Tablo 4.9. Hasta Grubunun Yatış Süresi ve Genotip Dağılımı	65

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Koronavirüsün 4 Yapısal Proteini	3
Şekil 2.2. Koronavirüsün Yapısal Proteinleri ve Spike Protein	4
Şekil 2.3. SARS-CoV-2'nin Reseptör Etkileşimini Gösteren Şematize Edilmiş Şekil	6
Şekil 2.4. SARS-CoV-2'nin Enfeksiyona Sebep Olma Mekanizması.....	7
Şekil 2.5. Koronavirüsün Yaşam Döngüsü	8
Şekil 2.6. SARS-CoV-2'nin Transferi	11
Şekil 2.7. Covid-19 Mutasyonları	13
Şekil 2.8. Moleküler Test Prensibi.....	15
Şekil 2.9. Serolojik Test Prensibi.....	15
Şekil 2.10. Covid-19 Antijenlerini Saptayan Enzime Bağlı İmmünosorbent Testleri	16
Şekil 2.11. Covid-19 Antikorlarını Saptayan Enzime Bağlı İmmünosorbent Testleri	17
Şekil 2.12. SARS-CoV-2 Tespiti İçin Kullanılan Çeşitli Analitik Yöntemler	18
Şekil 2.13. Normal Akciğer ve SARS-CoV-2 İle Enfekte Olmuş Akciğer.....	19
Şekil 2.14. Normal Beyin ve SARS-CoV-2 İle Enfekte Olmuş Beyin	19
Şekil 2.15. RT-PCR Aracılığıyla Covid-19 Teşhis Prosedürü	20
Şekil 2.16. Enfeksiyonunun Tespiti İçin RT-PCR Testi	21
Şekil 2.17. LAMP Testi.....	22
Şekil 2.18. ACE2 Reseptörlerini Bloke Etmek İçin Olası Yaklaşımlar	24
Şekil 2.19. Koronavirüs Replikasyon Döngüsünü Hedefleyen Antiviral İlaçlar	24
Şekil 2.20. Etkili Bir Aşı; Enfeksiyonu, Bulaşı, Hastaneye Yatışı Ve Ölümleri Engeller ..	26
Şekil 2.21. Aşı Etkinliğini Etkileyen Faktörler.....	27
Şekil 2.22. Covid-19'un Etkilediği Sistemler	30
Şekil 2.23. Pankreasın Endokrin ve Ekzokrin Bölümleri.....	31
Şekil 2.24. D Vitamininin Metabolik Yolu	36
Şekil 2.25. D Vitamininin Aktifleşmesi	37
Şekil 2. 26. VDR Geni Ekzon Baz Dizisi (1,2,3 ve 4. Ekzonlar)	41
Şekil 2. 27. VDR Geni Ekzon Baz Dizisi (5,6,7,8,9,10 ve 11. Ekzonlar).....	42
Şekil 2. 28. VDR Geni Ekzon Baz Dizisi (12. Ekzon).....	43
Şekil 2.29. VDR Geninin Kromozom Üzerindeki Konumu.....	44
Şekil 2.30. Konumlarına Göre Tek Nükleotid Varyasyonlarının Fonksiyonel Etkisi	46
Şekil 2.31. VDR Gen Varyasyonları.....	47

Şekil 2.32. VDR Gen Varyasyonları Yeri ve Karakteristiği	47
Şekil 2.33. VDR Genindeki Yaygın Varyasyonlar ve Genotiplemesi	49
Şekil 3.1. Polimeraz Zincir Reaksiyon Agaroz Jel Görüntüsü	58
Şekil 3.2. Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi Agaroz Jel Görüntüsü.....	58



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Bu çalışmada kullanılan bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
Nm	Nanometre
Cm	Santimetre
cm ³	Santimetreküp
Ml	Mililitre
Dak	Dakika
L	Litre
°C	Santigrat Derece
kDa	Kilodalton
Kb	Kilobaz
A	Alfa
ß	Beta
γ	Gama
δ	Delta
ε	Epsilon
µl	Mikrolitre
m	Metre
g	Gram
pH	Potansiyel Hidrojen
U	Ünite

Kısaltmalar**Açıklama**

RNA	Ribonükleik Asit
DNA	Deoksiribonükleik Asit
RT-PCR	Ters Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACE2	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
TMPRSS2	Tip II Transmembran Serin Proteaz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
LAMP	Döngü Aracılı İzotermal Amplifikasyon
NGS	Yeni Nesil Dizileme
CRISPR	Düzenli Aralıklı Palindromik Tekrar Kümeleri
ddPCR	Dijital Polimeraz Zincir Reaksiyonu
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
P-Amilaz	Pankreatik Amilaz
S-Amilaz	Tükürük Amilaz
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
LDH	Laktat Dehidrogenaz
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
CRP	C-Reaktif Protein
AP	Akut Pankreatit
MAP	Hafif Akut Pankreatit
MSAP	Orta Şiddetli Akut Pankreatit
SAP	Şiddetli Akut Pankreatit
DM	Diyabetes Mellitus
RAA	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron
VDR	Vitamin D Reseptörü
UV	Ultraviyole
RXR	Retinoid X Reseptörü
VDRE	D Vitamini Yanıt Elemanları
SNP	Tek Nükleotid Polimorfizmi

A	Adenin
G	Guanin
T	Timin
C	Sitozin
25(OH)D3	25 Hidroksivitamin D3
1,25(OH)2D3	1,25 Dihidroksivitamin D3
DBP	D Vitamini Bağlayıcı Protein
AD	Anabilim Dalı
Rpm	Revolutions Per Minute (Dakikadaki Devir Sayısı)
bp	Base Pair (Baz Çifti)
RBD	Reseptör Bağlanma Alanı

ÖZET

PANKREAS TUTULUMU OLAN COVID-19 HASTALARINDA VİTAMİN D RESEPTÖR GENİ *BSMI* VARYANTININ ARAŞTIRILMASI

Dilara Gözdenur KÖSE

Amasya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Yüksek Lisans, Haziran/2023
Danışman: Prof. Dr. Akın TEKCAN

Amaç: Covid-19, başlangıçta yalnızca üst solunum yollarına saldırdığı düşünülen fakat daha sonra birçok sistemi ve organı etkilediği tespit edilen bir hastalıktır. Etkilediği organlardan biri de pankreastır. Bu çalışmada Covid-19 Hastalarında Pankreas Tutulumunun Vitamin D Reseptör Geni *BsmI* (rs1544410) varyantı ile ilişkisinin araştırılması ve Covid-19 hastalarında pankreas tutulumunun mekanizmasının aydınlatılmasına katkı sunmak hedeflenmiştir.

Metod: Çalışmada araştırma grubuna Covid-19 hastalığına ait klinik bulgulara sahip olan, Kantitatif Real-Time PCR (qRT-PCR) test sonucu pozitif olan veya Toraks BT sonucunda Covid-19 tanısı konan kişiler dahil edilmiştir. Hasta grubu pankreas tutulumu olan 120 adet Covid-19 hastası, kontrol grubu ise pankreas tutulumu olmayan 113 adet Covid-19 hastasından oluşmaktadır. Vitamin D Reseptör Geninde bulunan *BsmI* varyantının genotiplendirmesi polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve restriksiyon fragment parça uzunluk polimorfizmi (RFLP) yöntemi kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmada Vitamin D Reseptör Geni *BsmI* varyantının genotip ve allel frekansları kontrol ve hasta gruplarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Ayrıca hasta alt grupları kendi içinde karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: Covid-19 hastalarında pankreas tutulumu ve Vitamin D Reseptör Geni *BsmI* varyantı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiş ve Covid-19'a bağlı gelişen pankreas tutulumunun sebebinin Vitamin D Reseptör Geni *BsmI* varyantı olduğu söylenememektedir. Çalışma sonuçlarının doğrulanması için farklı popülasyonlarda ve daha fazla hasta grubu ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: *BsmI* Varyantı, Covid-19, Pankreas, Vitamin D

ABSTRACT

INVESTIGATION OF VITAMIN D RECEPTOR GENE *BSMI* VARIANT IN COVID-19 PATIENTS WITH PANCREAS INVOLVEMENT

Dilara Gözdenur KÖSE

Amasya University, Institute of Health Sciences
Department of Molecular Medicine, MSc, June/2023
Supervisor: Prof. Dr. Akın TEKCAN

Objective: Covid-19 is a disease that was initially thought to attack only the upper respiratory tract, but was later found to affect many systems and organs. One of the organs it affects is the pancreas. In this study, it was aimed to investigate the relationship of Pancreatic Involvement with Vitamin D Receptor Gene *BsmI* (rs1544410) variant in Covid-19 patients and to lighten the mechanism of pancreatic uptake in Covid-19 patients.

Method: In the study, people who had clinical findings of Covid-19 disease, had positive Quantitative Real-Time PCR (qRT-PCR) test results or were diagnosed with Covid-19 as a result of Thorax CT were included in the study group. The patient group consists of 120 Covid-19 patients with pancreatic involvement, and the control group consists of 113 Covid-19 patients without pancreatic involvement. Genotyping of the *BsmI* variant in the Vitamin D Receptor Gene was performed using polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism (RFLP) methods.

Results: In the study, when the genotype and allele frequencies of the Vitamin D Receptor Gene *BsmI* variant were compared in the control and patient groups, no statistically significant difference was found ($p>0.05$). In addition, when the patient subgroups were compared within themselves, no statistically significant difference was found.

Conclusion: No statistically significant relationship was found between pancreatic involvement and Vitamin D Receptor Gene *BsmI* (rs1544410) variant in Covid-19 patients. It shows that, we may not be said that the cause of pancreatic involvement due to Covid-19 is the Vitamin D Receptor Gene *BsmI* polymorphism. In order to verify the results of the study, there is a need for studies with different populations and more patient groups.

Keywords: *BsmI* Variant, Covid-19, Pancreas, Vitamin D

1.GİRİŞ

Koronavirüsler, coronaviridae ailesine ve nidovirales takımına aittir [1]. Yaklaşık 26-32 kilobazlık, 60-140 nanometre çapında, segmentsiz, tek sarmallı ve zarflı, RNA (Ribonükleik asit) genomu içeren virüstür [2,3]. Koronavirüsler ağırlıklı olarak yarasa, fare, sıçan, tavuk, köpek, kedi, at ve deve gibi hayvanlarda bulunmaktadır. Son yıllarda virüs mutasyona uğramış ve insanları enfekte etmek için uyum sağlamıştır [3].

Covid-19 ilk kez Çin'in Hubei eyaletine bağlı Vuhan şehrinde, 2019 yılı aralık ayında ortaya çıkmıştır [2,4 ve 5]. Kısa zamanda hızla dünyaya yayılmış ve 30 Ocak 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından endişe yaratan bir halk sağlığı sorunu olarak ilan edilmiştir [1]. Daha geniş kitlelere yayılmasıyla da 12 Mart 2020'de Covid-19 salgını pandemi olarak ilan edilmiştir [5 ve 6]. İleri yaş, bağışıklığın baskılanması, kronik akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık, diyabet, hipertansiyon ve obezite gibi birçok risk faktörü hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur [4,7 ve 8]. Koronavirüs oldukça bulaşıcıdır ve çok hızlı yayılır [4]. Havayolları ile doğrudan yayılma kabiliyeti vardır [9]. Solunum damlacıkları, aerosol, temas ve ağızdan alım yoluyla da bulaşabilir [4,10]. Virüs yayılımını engellemede ve hastalığın seyrini iyileştirmede en önemli adım enfeksiyonu doğru ve hızlı teşhis etmektir [10]. Salgının kontrol altına alınmasında şüpheli hastaların ve temaslı bireylerin erken tespiti ve izolasyonu önemli bir rol oynamaktadır [11]. Covid-19 enfeksiyonunun kuluçka süresi ortalama 1-14 gündür [4]. En sık gözlemlenen iki semptom ateş ve öksürüktür [12]. Diğer semptomlar ise şiddetli baş ağrısı, eklem ağrısı, kas ağrısı, yorgunluk, burun akıntısı, göğüs ağrısı ve kusmadır [4,10,13]. Covid-19 vakaları hızla arttığı için bu yayılımın önüne geçmek önem kazanmış ve virüsü hızlı, ucuz, erken ve doğru tespit etmek bir ihtiyaç haline gelmiştir [1,3]. Günümüzde altın standart olarak kabul edilen ve en yaygın olarak kullanılan tanı yöntemi, nazofarengeal sürüntü örneklerinde viral RNA'yı tespit eden ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemidir [6,14].

Pankreas, endokrin ve ekzokrin işlevi olan yardımcı sindirim organıdır [15]. Proteinler, karbonhidratlar ve yağlar dahil olmak üzere makromoleküllerin hidrolizi için gereklidir [16]. Akut pankreatit, ekzokrin pankreasın doku hasarı ve nekroz ile ilişkili inflamatuvar bir hastalıktır. En yaygın nedeni safra taşıdır [17]. Akut pankreatit tanısı, üç kriterden en az ikisinin varlığı ile koyulur. Bunlar; karakteristik sırta yayılabilen karın

ağrısı, normalin üst sınırının üç veya daha fazla katı serum amilaz ve/veya lipaz seviyeleri, pankreatitin karakteristik bulgularını destekleyen abdominal görüntüleme bulgularıdır [18]. Akut pankreatitin ciddiyetini ve prognozunu belirlemek ve oluşabilecek organ yetmezliklerini önceden tahmin etmek tedavi planlaması için önemlidir [19].

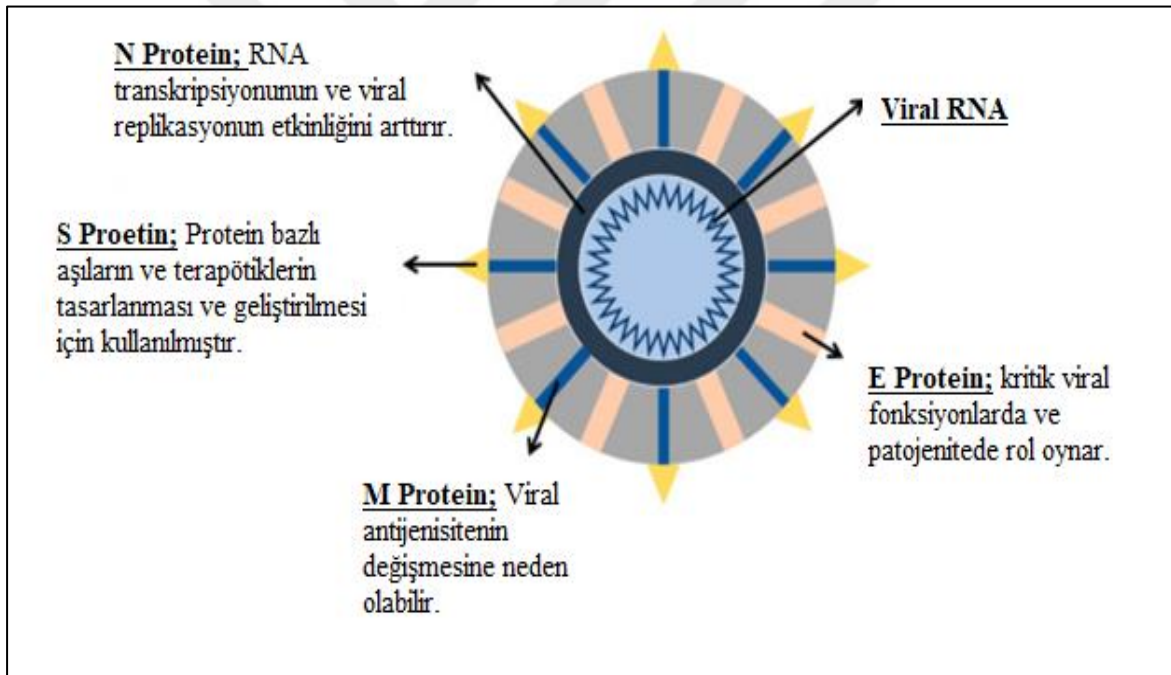
Covid-19'da pankreas tutulumu, bazı araştırmalarda gündeme getirilmiştir [20]. Bunun üzerine birçok çalışmada Covid-19'un pankreas üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bu araştırmalar neticesinde elde edilen veriler ile tedaviyi şekillendirmek hedeflenmiştir [21]. Covid-19'un pankreas tutulumuna yol açtığına dair veriler sınırlıdır [22]. Covid-19 ile akut pankreatit arasındaki ilişki kanıtlara dayanmamaktadır [23]. Covid-19'un pankreas üzerinde herhangi bir etkisinin olup olmadığı, etkisi var ise de etkinin doğrudan virüsten mi kaynaklandığı konusu tartışmalıdır [22].

Bu çalışmada Covid-19 ön tanısıyla rutin biyokimyasal incelemeler için Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarına gönderilmiş olan venöz kan örnekleri üzerinden Covid-19 astalarında pankreas tutulumunun Vitamin D Reseptör Geni *BsmI* (rs1544410) Varyantı ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Yani, Covid-19 hastalarında pankreas tutulumunun mekanizmasının aydınlatılmasına katkı sağlamak hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koronavirüs

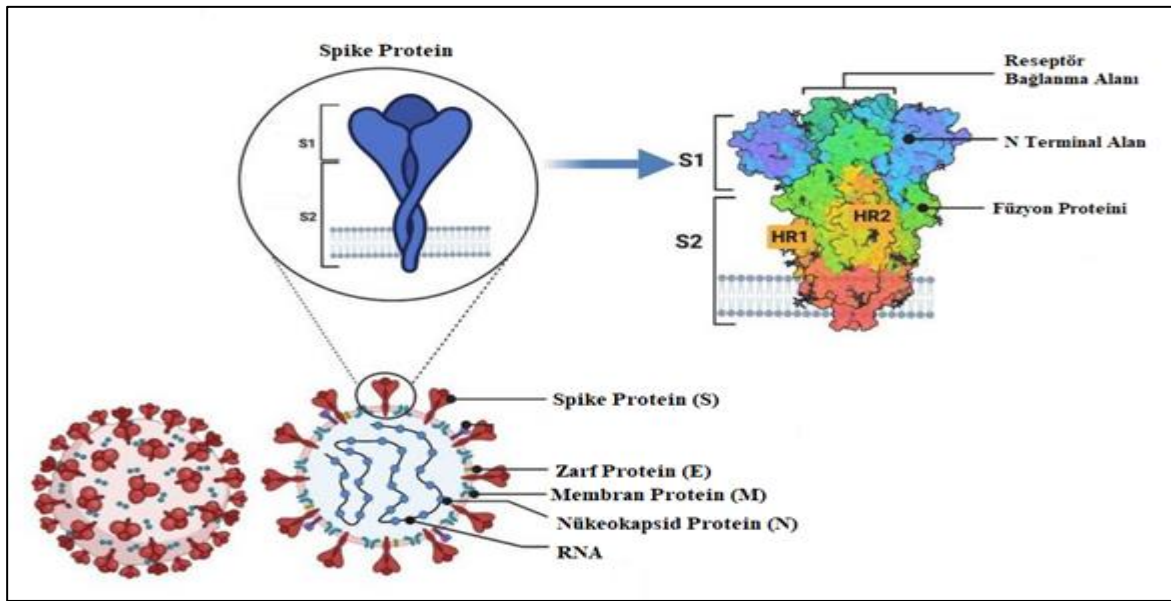
Koronavirüsler, mikroskop altında incelendiğinde yüzeylerindeki taç benzeri sivri uçlar nedeniyle Latince taç veya hale anlamına gelen ‘korona’ kelimesinden adını almıştır [3]. Nidovirales takımının coronaviridae ailesine aittir [1]. Yaklaşık 26-32 kilobazlık, 60-140 nanometre çapında, segmentsiz, tek sarmallı ve zarflı, RNA genomu içeren virüstür [2 ve 3]. RNA genomu 29 891 nükleotitten oluşur ve 9860 aminoasit kodlanır. Spike protein (S), zarf protein (E), nükleokapsid protein (N) ve membran protein (M) olmak üzere 4 yapısal protein, 16 yapısal olmayan protein (NSP1-16) ve bazı yardımcı proteinlerden oluşur [24 ve 25]. Koronavirüsün yapısal proteinleri ve işlevleri Şekil 2.1.’de verilmiştir [25].



Şekil 2.1. Koronavirüsün 4 Yapısal Proteinini [25]

S proteinleri konakçı hücre yüzeyindeki reseptörlerle birleştirilerek konakçı hücreye girişi sağlayan transmembran proteinleridir [26]. S proteininin reseptör bağlama alanı (Şekil 2.2.), SARS-CoV-2'nin (Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü) anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörlerine viral bağlanmasına aracılık eder ve nötralize edici antikorların ana hedefidir. Ayrıca protein bazlı aşılarda ve terapötiklerin tasarlanması ve geliştirilmesinde de kullanılmaktadır. E, M ve N proteinlerini kodlayan

genler genellikle korunur ve sadece normal viral fonksiyonlarda yer alır [25]. E proteini 8,4-12 kDa ağırlığında küçük bir polipeptittir. En çok korunan proteindir. Olgunlaşmış virüsün salınmasını kolaylaştıran özel yapı bölmesinin oluşumuna katılır. N proteini 43-50 kDa aralığındadır ve gRNA'ya bağlanır. İşlevi, viral RNA'nın replikasyonu ve transkripsiyonu, ribonükleoprotein (RNP) kompleksinin oluşumu ve bakımındır. Ayrıca konak-virüs etkileşiminde de yer almaktadır. M proteini en bol bulunan bileşendir. Viral birleşmede ve homeostazda önemlidir. Genom paketleme sinyalleri hakkındaki bilgileri kodlayan RNA'larla etkileşime girebildiği de bilinmektedir [26].



Şekil 2.2. Koronavirüsün Yapısal Proteinleri ve Spike Protein [27]

Koronavirüsler ağırlıklı olarak yarasa, fare, sıçan, tavuk, köpek, kedi, at ve deve gibi hayvanlarda bulunmaktadır [3]. Birincil hayvan rezervuarı yarasalardır. Hayvanlarda koronavirüs rezervuarının yüksek olması, yetersiz hijyen ve bazı bölgelerde egzotik memelilerin tüketilmesiyle virüs son yıllarda mutasyona uğrayarak insanları enfekte etmek için adapte olmuştur [3,10].

2.1.1. Koronavirüsün evrimi

Hayvandan insana geçen ve bugüne kadar bildirilen üç büyük koronavirüs salgını olmuştur; SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 [3]. SARS-CoV, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü; MERS-CoV, Orta Doğu solunum sendromu

koronavirüsü ve SARS-CoV-2 şiddetli akut solunum sendromu yeni koronavirüs olarak bilinmektedir [28].

SARS-CoV; 2002 Kasım ayında Güney Çin'de başlamış ve 26 ülkeye yayılmıştır [3]. Ölüm oranı %10'dur ve 2003 Temmuz ayında kontrol altına alınabilmektedir. 2004 yılından bu yana dünyanın hiçbir yerinde bildirilen herhangi bir SARS-CoV vakası olmamıştır [28]. MERS-CoV; 2012 Nisan ayında Suudi Arabistan'da ortaya çıkmış ve 27 ülkeye yayılmıştır [3]. Hastalığa bağlı ölüm oranı yaklaşık %37'dir [28]. SARS-CoV-2 ise 2019 Aralık ayında ilk olarak Çin'in Vuhan kentinde rapor edilmiştir [3]. Salgın, tüm dünyaya hızla yayılmıştır. Diğer iki koronavirüs ile karşılaştırıldığında çok daha bulaşıcıdır [28].

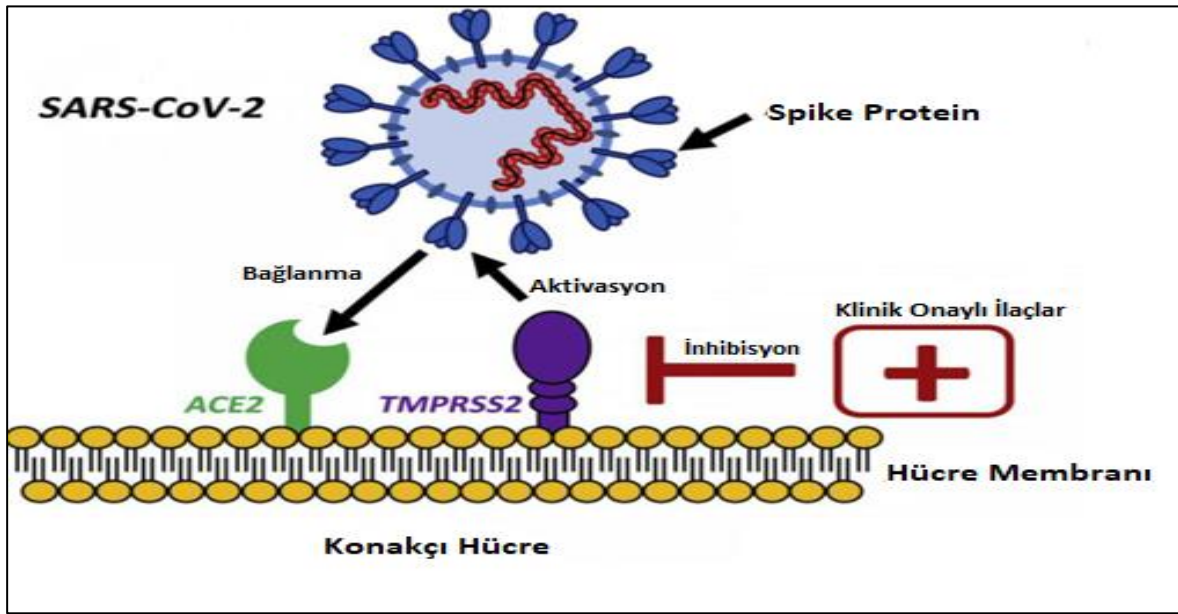
Virüsler aynı aileye ait oldukları için bazı benzerlikler mevcuttur [29]. SARS-CoV-2'nin protein kodlayan genleri MERS-CoV ile %51; SARS-CoV ile ise %80 benzerliğe sahiptir [30]. Çalışmalar, SARS-CoV-2'nin yapı ve patojenite açısından SARS-CoV ile çok benzer olduğunu, ancak en önemli yapısal protein olan spike proteininin (S) farklı olduğunu göstermektedir [29]. Genel olarak hepsinin bulaş kaynağı yarasalardır. Vaka ve ölüm sayısı ile etkilenen bölge sayısı en yüksek SARS-CoV-2 yani Covid-19 salgını olmuştur. SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2'nin karşılaştırılması Tablo 2.1.'de gösterilmiştir [3,28].

Tablo 2.1. SARS-CoV-2, MERS-CoV ve SARS-CoV'un Karşılaştırılması [3,28]

	SARS-CoV-2	MERS-CoV	SARS-CoV
Salgın Tarihi	Aralık 2019	Nisan 2012	Kasım 2002
Salgının Merkezi	Vuhan, Çin	Cidde, Suudi Arabistan	Guangdong, Çin
Hayvan Rezervuarı	Yarasalar, Pangolinler	Yarasalar, Develer	Yarasalar, Maskeli palmiye misk kedileri
Bulaş Yolu	Damlacık, aerosol, temas	Damlacık, aerosol, temas	Damlacık, aerosol, temas
Kuluçka Süresi	2-14 gün	2-7 gün	2-14 gün
Ölüm Oranı	%2	%37	%10

2.1.2. Koronavirüsün patogenezi

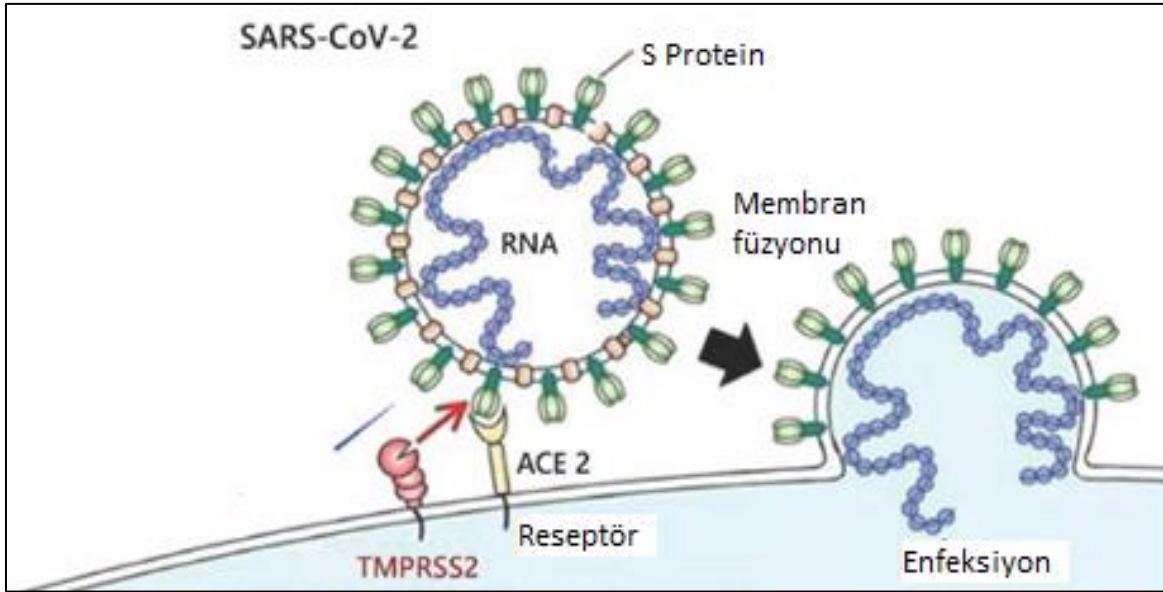
SARS-CoV-2, spike protein aracılığıyla hücre yüzeyinde bulunan ACE2 reseptörlerine bağlanır. Virüsün hücreye girişinin tamamlanması için spike protein proteaz adı verilen bir enzim tarafından hazırlanmalıdır. Spike protein, aktivasyonu için hücresel bağlanma faktörünü ve hücresel proteaz TMPRSS2'yi (tip II transmembran serin proteaz) kullanır (Şekil 2.3.)[31].



Şekil 2.3. SARS-CoV-2'nin Reseptör Etkileşimini Gösteren Şematize Edilmiş Şekil [31]

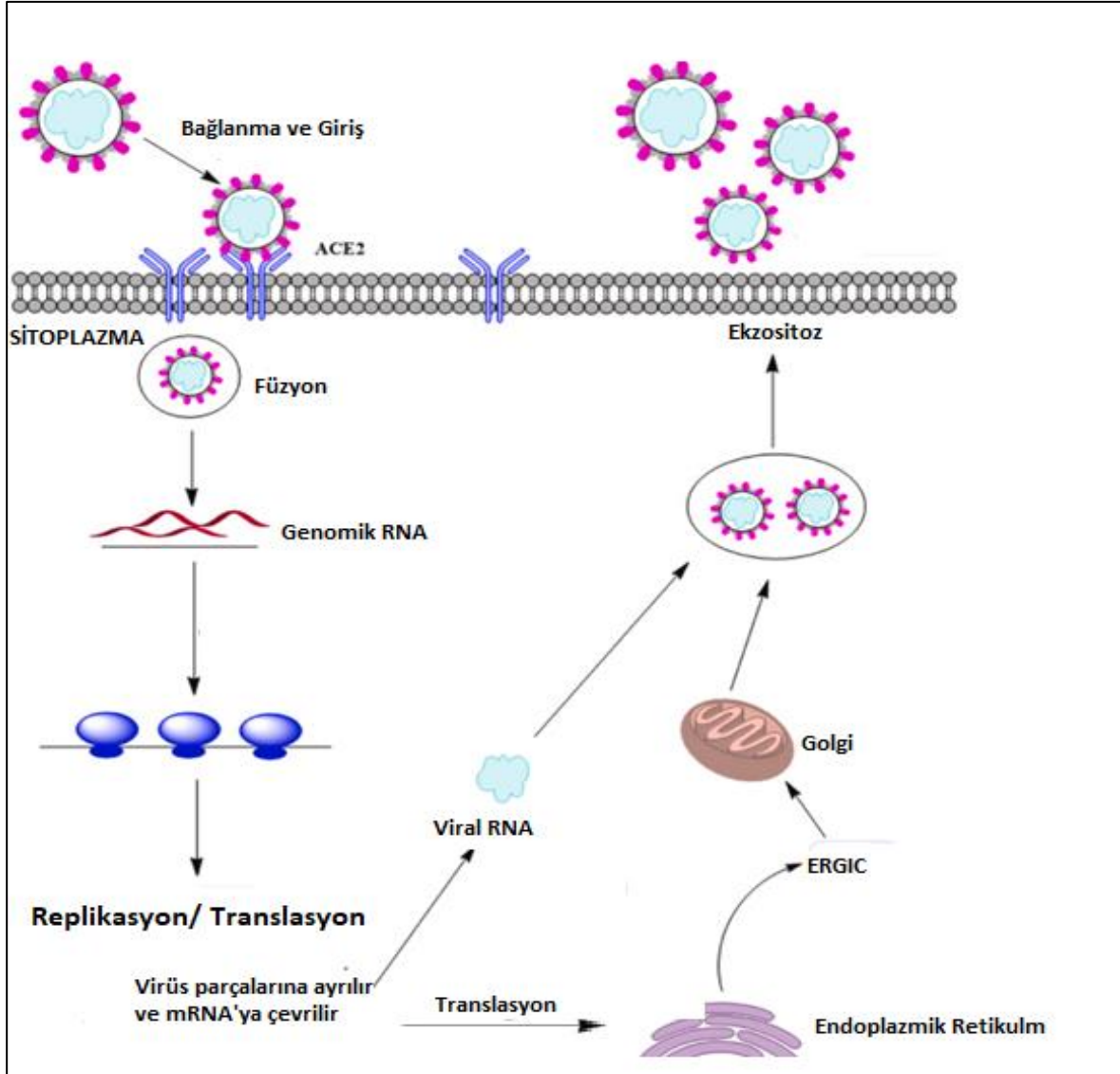
Virüs yüzeyindeki spike proteinler, hedef hücrenin yüzeyindeki ACE2 reseptörlerine bağlanırken TMPRSS2, diğer ACE2 reseptörüne bağlanır ve onu parçalar. Bu süreçte spike protein aktive olur. Bölünmüş ACE2 ve aktive olan spike protein viral girişi kolaylaştırır, bu sayede hedef hücrede enfeksiyon gelişir [13].

Virüs konak hücreye girdikten ve kaplamasını açtıktan sonra, genom replikasyonu ve transkripsiyon işlemi gerçekleştirilir. Koronavirüs genom replikasyonu ve transkripsiyonu sitoplazmik membranlarda gerçekleşir. 20 kb replikaz geni tarafından kodlanan, bir protein kompleksi olan viral replikatın aracılık ettiği RNA sentezinin koordineli süreçlerini içerir [31]. SARS-CoV-2'nin enfeksiyona sebep olma mekanizması Şekil 2.4.'te gösterilmiştir.



Şekil 2.4. SARS-CoV-2'nin Enfeksiyona Sebep Olma Mekanizması [13]

Koronavirüsün insan hücrelerindeki yaşam döngüsü, viral bulaşma ve potansiyel terapötik hedefler için aydınlanma sağlayabilir. Koronavirüslerin hücreye girişi, hücresel reseptörlere bağlanan viral spike proteinlere ve bunun konak hücre proteazlarının etkisiyle hazırlanmasına dayanır. Viral RNA konakçı hücre içinde çözüldüğünde, poliproteinlerin translasyonu başlatılır. Koronavirüsün genomik RNA'sı, viral RNA'nın sentezlenmesinde önemli rol oynayan yapısal olmayan proteinleri ve virion montajı için gerekli olan yapısal proteinleri kodlar. Endoplazmik retikulum bağlı ribozomların yardımıyla, yapısal S, M, E proteinleri çevrilir ve virion düzeneğinin hazırlanması için yüzeyinde sergilenir. N proteinleri sitoplazmada kalır ve genomik RNA'dan toplanır. Nükleokapsidler, küçük kesecikler içinde golgi aparatı yoluyla endoplazmik retikulumdan hücre yüzeyine taşınan virion öncüsüne katılır. Ekzositoz ile olgun virionlar, enfekte olmuş hücrenin yüzeyinden salınır ve diğer konakçı hücreleri enfekte etmek için serbest bırakılır. Koronavirüsün yaşam döngüsü Şekil 2.5.'te gösterilmiştir [32].



Şekil 2.5. Koronavirüsün Yaşam Döngüsü [32]

2.1.3. Covid-19 hastalığı ve pandemisi

Covid-19 ilk kez Çin'in Hubei eyaletine bağlı Vuhan şehrinde, 2019 yılı aralık ayında ortaya çıkmıştır [2, 4, 5]. Kısa zamanda hızla dünyaya yayılmış ve 30 Ocak 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından endişe yaratan bir halk sağlığı sorunu olarak ilan edilmiştir [1]. Daha geniş kitlelere yayılmasıyla da 12 Mart 2020'de Covid-19 salgını pandemi olarak ilan edilmiştir [5, 6].

2.1.4. Covid-19 yayılımı

Koronavirüs hızla yayılmış ve milyonlarca insanı enfekte etmiş, ölümlere sebep olmuştur [33]. Salgın, dünyadaki çoğu ülkeyi hatta gelişmiş tıbbi sistemlere sahip yüksek

gelirli ülkeleri bile etkisi altına almıştır [9]. Koronavirüs salgını kontrol altına almak için çok çaba sarf edilmiştir [1]. Ülkeler; izolasyon, karantina ve klinik bakım gibi farklı yollarla salgını kontrol altına almaya çalışmıştır [34]. Buna rağmen virüs birçok ülkede kontrol altına alınamamış ve hızla yayılmaya devam etmiştir [1]. Salgın gittikçe daha da karmaşıklaşmış ve hem morbidite hem de mortalite oranı açısından kontrol edilemez hale gelmiştir [9].

2.1.5. Covid-19 için risk grupları

İleri yaş, bağışıklığın baskılanması, kronik akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık, diyabet, hipertansiyon ve obezite gibi birçok risk faktörü hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur [4, 7, 8]. Hastalık seyri açısından en yüksek risk altında olan grup bağışıklığı baskılanmış kişilerdir [34]. Çocuklar, yetişkinlere kıyasla hastalığı daha kısa ve daha hafif geçirmektedir [10]. Özellikle yaşlı ve bağışıklığı baskılanmış bireylerde koronavirüs enfeksiyonları ciddi pnömoni ve ölüme neden olabilmektedir [3]. Fakat tam tersi de mümkündür, ileri yaşa rağmen hastalık hafif de seyredebilmektedir [8].

Ayrıca laktat dehidrogenaz, D-dimer, prokalsitonin, serum ferritin ve interlökin-6 gibi yüksek kan belirteçleri ve lökopeni de daha kötü Covid-19 sonuçlarıyla ilişkili bulunmuştur [35].

2.1.6. Covid-19'dan korunma yöntemleri

Virüs yayılımını engellemede ve hastalığın seyrini iyileştirmede en önemli adım enfeksiyonu doğru ve hızlı teşhis etmektir [10]. Salgının kontrol altına alınmasında şüpheli hastaların ve temaslı bireylerin erken tespiti oldukça önemlidir [11].

Salgından korunmada en önemli üç adım maske takmak, hijyene dikkat etmek ve sosyal mesafeyi korumaktır [10]. Enfekte kişilerle yakın temastan kaçınmak, hastalık belirtilerinin olduğu durumda evde kalmak, sık kullanılan eşyaları dezenfekte etmek koronavirüsten korunmak için önemli ve etkilidir [3]. Bu önlemlere ilaveten bulunan ortamın sık sık havalandırılması, lavaboların dezenfekte edilmesi de önemlidir. Özellikle hastane şartlarında viral aerosollerin oluşumunu azaltmak, aerosol yükünü azaltmak ve çapraz enfeksiyonu önlemek için temizliğe ve el hijyenine dikkat edilmelidir [9]. Covid-19 yayılımını önlemek için alınabilecek bazı halk sağlığı önlemleri Tablo 2.2.'de verilmiştir [32].

Tablo 2.2. Covid-19 Yayılımını Azaltmak İçin Alınabilecek Halk Sağlığı Önlemleri [32]

Halk Sağlığı Önlemleri
Halka açık yerlerde maske takmak
Sosyal mesafeyi korumak
Yetersiz havalandırılmış alanlardan ve kalabalıklardan kaçınmak
Elleri daha sık su ve sabunla yıkamak
Öksürürken ve hapşırırken ağzı kapatmak
Her gün düzenli olarak dokunulan yüzeyleri temizlemek
Güçlü bağışıklık için dengeli beslenmek, yeterince dinlenmek
Aşı olmak

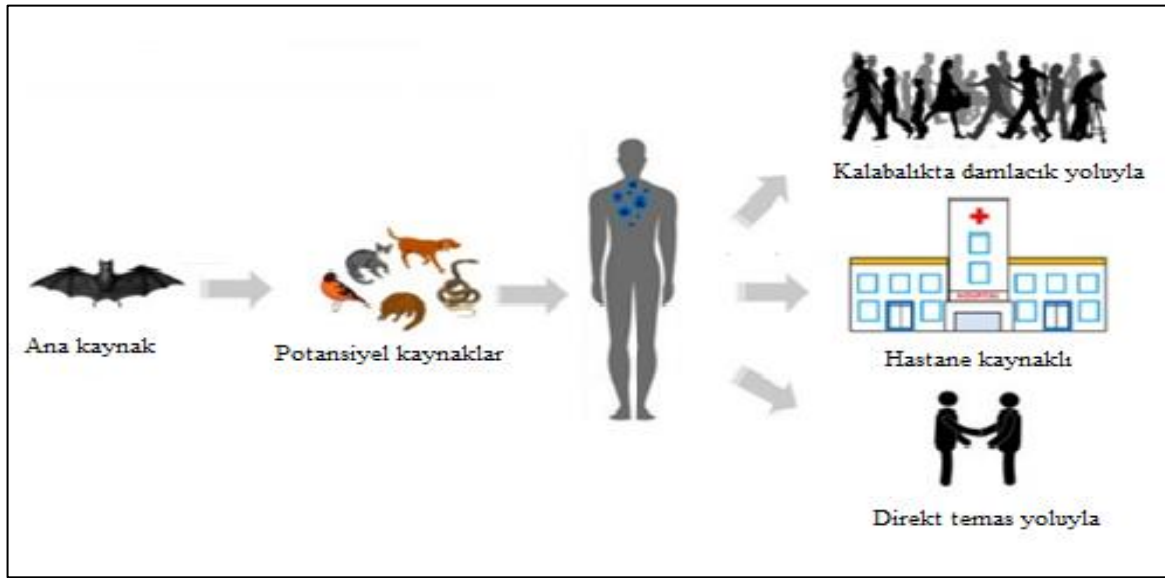
Serum plazma tedavisi ve öldürülmüş, inaktive, zayıflatılmış aşılar da korunmada önemli rol oynamaktadır [34]. En etkili halk sağlığı müdahalelerinden biri olan aşılanmanın sürü bağışıklığı sağlayarak pandemiye sona erdirmek için bir umut olduğu düşünülmektedir [36].

2.1.7. Covid-19 bulaşma yolları

Koronavirüs oldukça bulaşıcıdır ve çok hızlı yayılır [4]. Hızlı yayılmasının önemli bir nedeni asemptomatik ve presemptomatik bulaşmanın varlığıdır [10]. Solunum damlacıkları, aerosol, temas ve ağızdan alım yoluyla bulaşabilir [4, 10]. Aerosol, havada dağılmış sıvı partiküllerdir ve mikroorganizma veya endüstriyel partiküller gibi partikülleri içerir [37]. Virüsün canlı ve bulaşıcı bir biçimde aerosol damlacıkları halinde havada kalması nedeniyle hava yoluyla bulaşma olasılığı yüksektir [38]. Virüs, yakın etkileşimde bulunan enfekte kişiler arasında özellikle damlacık yoluyla hızla yayılır [5, 7]. Damlacık, belirli bir mesafeden (genellikle 1 metreden az) duyarlı mukozal yüzeye girebildiğinden yüz yüze konuşma, nefes alma, öksürme ve hapşırma gibi yollarla geçiş olabilir. Ayrıca damlacıklar hava akımları ile daha geniş bir aralığa (genellikle 1 metreden daha fazla) yayılabilen ve ortamda daha uzun süre hayatta kalabilen aerosoller de oluşturabilir [39]. Yapılan çalışmalar ve epidemiyolojik gözlemler; virüsü içeren küçük partiküllerin kapalı ortamda virüsün bir kaynaktan 10 metre mesafeye kadar yayılabildiğini ve dolayısıyla bir tür aerosol ile de bulaştığını göstermiştir [38].

Virüs nükleik asidi, dışkı örneklerinde tespit edilebilmesine rağmen henüz fekal-oral bulaşma hakkında açık bir rapor bulunmamaktadır [39]. Covid-19'lu hastaların serumunda spesifik viral RNA'nın tespit edilebileceği birkaç vaka rapor edilmiştir fakat virüsün kan nakli yoluyla bulaşıp bulaşmadığı da henüz bilinmemektedir [40].

Hayvandan insana bulaş, yarası kaynaklı koronavirüslerin nadiren insanları enfekte etmesiyle gerçekleşir. SARS-CoV-2'nin insanlara bulaşması için ise bir ara konakçının (Şekil 2.6.) her zaman mevcut olması gerekmektedir [3].



Şekil 2.6. SARS-CoV-2'nin Transferi [3]

İnsandan insana bulaşın ana biçimi, enfekte olmuş bir kişinin öksürme, hapşıрма ile ortama yaydığı solunum damlacıkları yoluyla gerçekleşir. Ek olarak kontamine cansız nesnelerle temas sonucu da bulaş meydana gelebilmektedir [3]. Yapılan bir çalışmaya göre virüs; aerosollerde 3 saat, plastik yüzeyde 72 saat, paslanmaz çelik yüzeyde 48 saat, bakır yüzeyde 4 saat ve karton yüzeyde 24 saat canlı kalabilmektedir [39].

2.1.8. Covid-19 belirtileri

Covid-19 enfeksiyonunun kuluçka süresi bazı çalışmalarda ortalama 1-14 gün, bazılarında ise ortalama 4-5 gün olarak tespit edilmiştir [4, 10]. Yapılan bir çalışmaya göre semptom başlangıç süresi ortalama 5,1 gün bulunmuş ve enfekte kişiler ortalama 11,5 gün boyunca semptom göstermiştir [11].

Koronavirüs enfeksiyonunun semptomları ve virüsün bir doku veya organdaki hücreleri enfekte edebilme yeteneği olarak tanımlanan doku tropizmi konakçıya göre değişebilmektedir [3]. Ayrıca çocuklarda ve yetişkinlerde de Covid-19 farklı semptomlar göstermektedir [12]. İnsanlarda Covid-19 hastalığı asemptomatik olabilir, asemptomatikten çoklu organ yetmezliği ile ölüme kadar değişen bir skalada klinik seyir de gösterebilir [3, 8, 10]. En sık gözlemlenen iki semptom ateş ve öksürüktür [12]. Diğer sık görülen semptomlar ise şiddetli baş ağrısı, eklem ağrısı, kas ağrısı, yorgunluk, burun akıntısı, göğüs ağrısı ve kusmadır [4, 10, 13]. Zihinsel karışıklık, ishal ve mide bulantısı daha az görülen semptomlar arasındadır [7]. Koku ve tat kaybı, önemli kemosensör rahatsızlıklardan kabul edilmiştir [10]. Gastrointestinal semptomların yanı sıra paralzi gibi nörolojik semptomlar görülebilmektedir. Bazı kaynaklarda kas hasarları da rapor edilmektedir [11].

Covid-19 enfeksiyonunda laboratuvar bulgusu olarak normal veya azalmış lenfosit sayısı ve yüksek C-reaktif protein (CRP) görülmektedir [2]. Eritrosit sedimentasyon hızı genel olarak artmaktadır. Aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrojenaz (LDH), D-dimer ve kreatin fosfokinaz seviyeleri şiddetli Covid-19 hastalarında artabilmektedir [11]. Hemoglobin, eozinofil sayısı ve serum albümin seviyeleri ise genelde düşük seyretmektedir [30]. Klinik semptomların yanı sıra akciğerin bilgisayarlı tomografisinde buzlu cam opasiteleri ve bilateral pnömoni gibi görüntülere de rastlanılmaktadır [41].

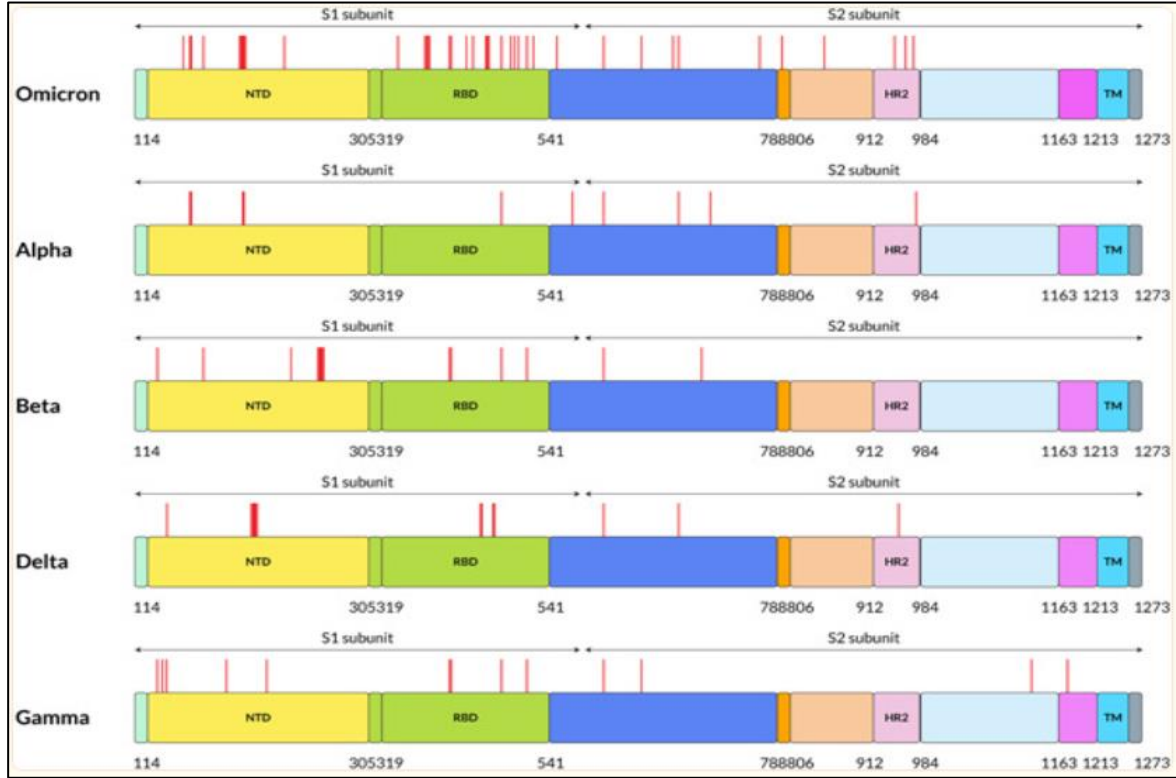
Covid-19 enfeksiyonu geniş skalada klinik belirtilere sahiptir. Ciddi vakalarda pnömoni, şiddetli akut solunum sendromu, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği ve hatta ölüm bile görülebilmektedir [1].

2.1.9. Covid-19 varyantları

Covid-19 pandemisinin başlarında, virüs bulaşmış insan sayısının az olması nedeniyle mutant virüslerin sayısı da düşüktür. Daha sonra salgının hızla artmasıyla virüs farklı mutasyonlara uğramış ve mutant virüs sayısı da artmıştır. Mutasyonların sıklığı, küresel endişeye neden olmuştur. Çünkü bu mutasyonlar, konak reseptörün ACE2 ile etkileşimleri değiştirerek enfeksiyon oranlarını etkileyip nötralize edici antikorların gücünü azaltarak aşı etkinliğini de tehlikeye atabilmektedir [42].

Dünya Sağlık Örgütü tarafından Alfa, Beta, Gama, Delta ve Omicron (Şekil 2.7.) olmak üzere beş varyant tanımlanmıştır [43]. Ayrıca bu beş varyant kadar geniş bir alana

yayılmamış olmalarına rağmen, DSÖ tarafından lambda ve mu varyantları da tanımlanmıştır [44].



Şekil 2.7. Covid-19 Mutasyonları: Kırmızı çizgiler, belirtilen pozisyonlarda S proteini üzerindeki mutasyon konumlarını göstermektedir. TM: Transmembran alan, NTD: N-Terminal Alan, RBD: Reseptör Bağlama Alanı, HR2: Heptapeptid Tekrar Dizisi 2 [45]

Alfa: İlk olarak Eylül 2020'de Birleşik Krallık'ın güneydoğusunda tespit edilmiş ve takip eden 3 ay boyunca Birleşik Krallık'ta baskın varyant haline gelmiştir. Dünya çapında dolaşan ilk varyanttır [43]. Alfa varyantı 27 tane mutasyona sahiptir, bunlardan 8'i S genindedir [44].

Beta: İlk olarak Mayıs 2020'de Güney Afrika'da tespit edilmiştir. Alfa varyantı ile karşılaştırıldığında, daha zayıf bulaşabilirliğe sahiptir [43]. Beta varyantı 19 tane mutasyona sahiptir, bunlardan 8'i S genindedir [44].

Gama: İlk olarak Kasım 2020'de Brezilya'da tespit edilmiş ve bu ülkede salgının ikinci dalgasına neden olarak nüfusun %76'dan fazlasında enfeksiyona neden olmuştur. Gama varyantının enfektivitesi alfa varyantından daha azdır [43]. Gama varyantı 31 tane mutasyona sahiptir [44].

Delta: İlk olarak Ekim 2020'de Hindistan'ın Maharashtra kentinde tespit edilmiş ve Covid-19 tedbirlerinin gevşetilmesi nedeniyle birkaç ay içinde hızla yayılmıştır [43]. Delta varyantı diğer varyantlara göre viral yükü ve bulaşıcılık süresi daha yüksek olduğu için yüksek enfeksiyon oranlarına neden olmuş ve küresel olarak baskın varyant haline gelmiştir [46]. Önceki varyantlara göre daha çok gençleri enfekte etmiştir ve çocuklarda, ergenlerde Covid-19 enfeksiyon oranlarını artırmıştır [47]. Delta varyantı 21 tane mutasyona, 1 delesyona ve 5 nokta mutasyonuna sahiptir [44].

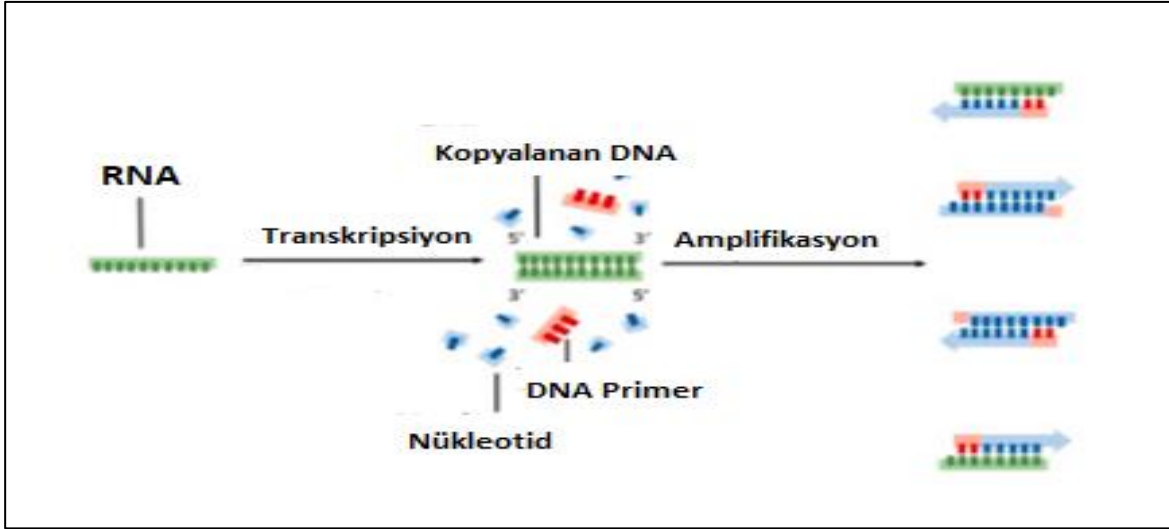
Omicron: İlk olarak Kasım 2021'de Botswana'dan rapor edilmiştir [46]. Hastalığın şiddeti delta varyantına göre daha azdır. Omicron varyantının akciğerlere enfektivitesi daha azdır ve çoğunlukla üst solunum yolu enfeksiyonuna neden olur [43]. En son varyanttır ve bulaşıcılığı, yaygınlığı, ciddiyeti hala tam olarak bilinmemektedir. Omicron varyantı ile ilgili araştırmalar devam etmektedir [45]. Toplam mutasyon sayısı, önceki varyantlara göre önemli ölçüde daha fazladır. 45 çerçeve kayması mutasyonuna, 7 delesyona, 1 insersiyona ve 10 nokta mutasyonuna sahiptir [44]. Özellikle, virüsün enfektivitesini belirleyen spike proteininde 32 tane mutasyon bulunmaktadır [48].

2.1.10. Covid-19 teşhis yöntemleri

Covid-19 vakaları hızla artmış ve bu yayılımın önüne geçmek için virüsü hızlı, ucuz, erken ve doğru tespit etmek bir ihtiyaç haline gelmiştir [1,3]. Ayrıca dünya çapındaki vakaların tam sayısını anlamak, tıbbi ve resmi önlemler almak için de Covid-19'u teşhis etmek önem kazanmıştır [5]. Bu hususta Covid-19'dan korunmak için halk sağlığı yönergeleri oluşturmak, salgınını kontrol altına almak ve yayılımı azaltmak için birçok teşhis yönteminin geliştirilmesi önem kazanmıştır [49].

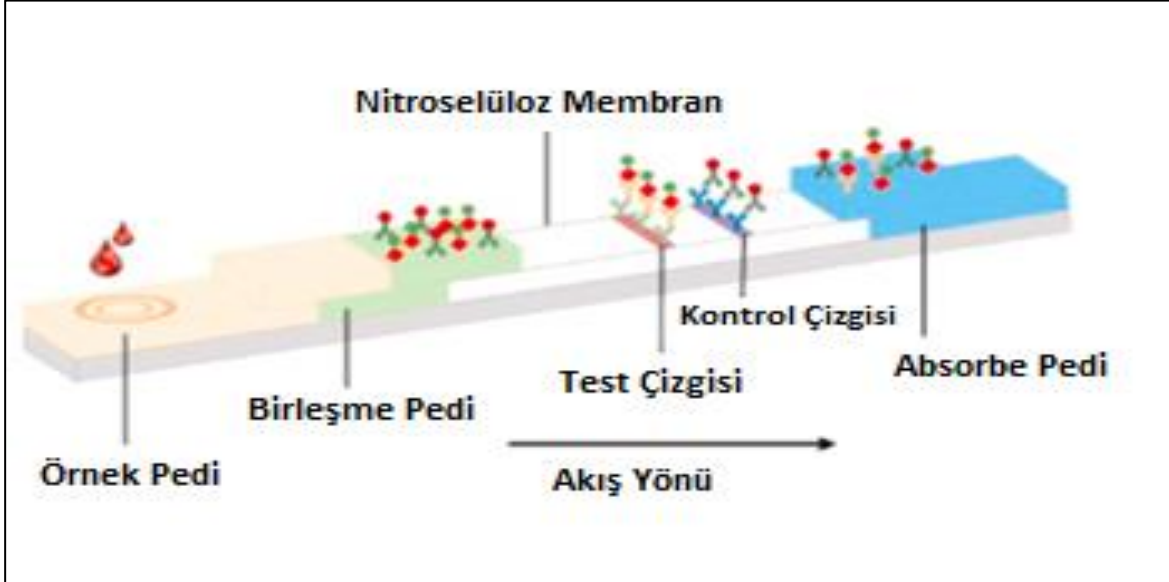
Covid-19 tanı testleri moleküler testler ve serolojik testler olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır. Moleküler testler viral RNA'yı saptar, serolojik testler ise viral immünoglobulinleri saptar [2].

Moleküler testler, spesifik olarak virüs genomunu hedefler ve viral nükleik asit amplifikasyonu temelinde çalışır (Şekil 2.8.). RNA'dan DNA transkripsiyonu yapılır, daha sonra DNA amplifikasyonu gerçekleştirilir [50].



Şekil 2.8. Moleküler Test Prensibi: Viral RNA'nın DNA'ya transkripsiyonu, amplifikasyon ve replikasyonu için DNA'nın dedektörler tarafından algılanabileceği noktaya kadar hedeflenmesi [50]

Serolojik testler ise virüsün varlığına yanıt olarak üretilen protein antijenlerini ve antikorlarını hedefler (Şekil 2.9.)[50].

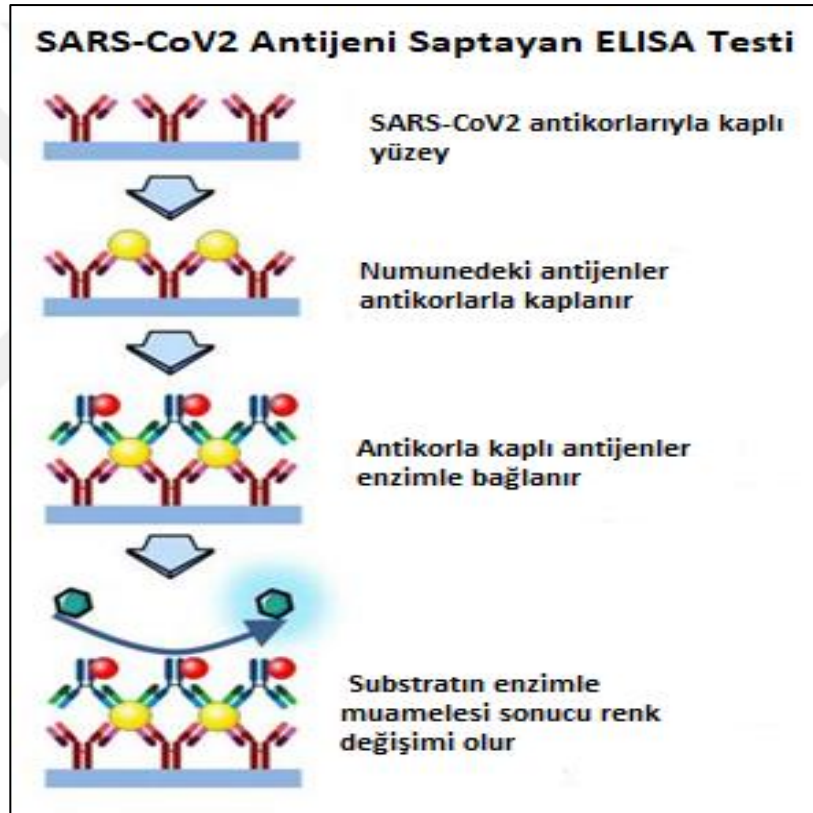


Şekil 2.9. Serolojik Test Prensibi: İmmobilize antikor ile numunede bulunan antikorun yanal akış platformu veya ELISA üzerinde etkileşimi ilkesine dayalı [50]

Başka bir sınıflandırmaya göre ise testler nükleik asit amplifikasyon testleri, antijen tespit testleri ve antikor tespit testleri olmak üzere üçe ayrılır [50].

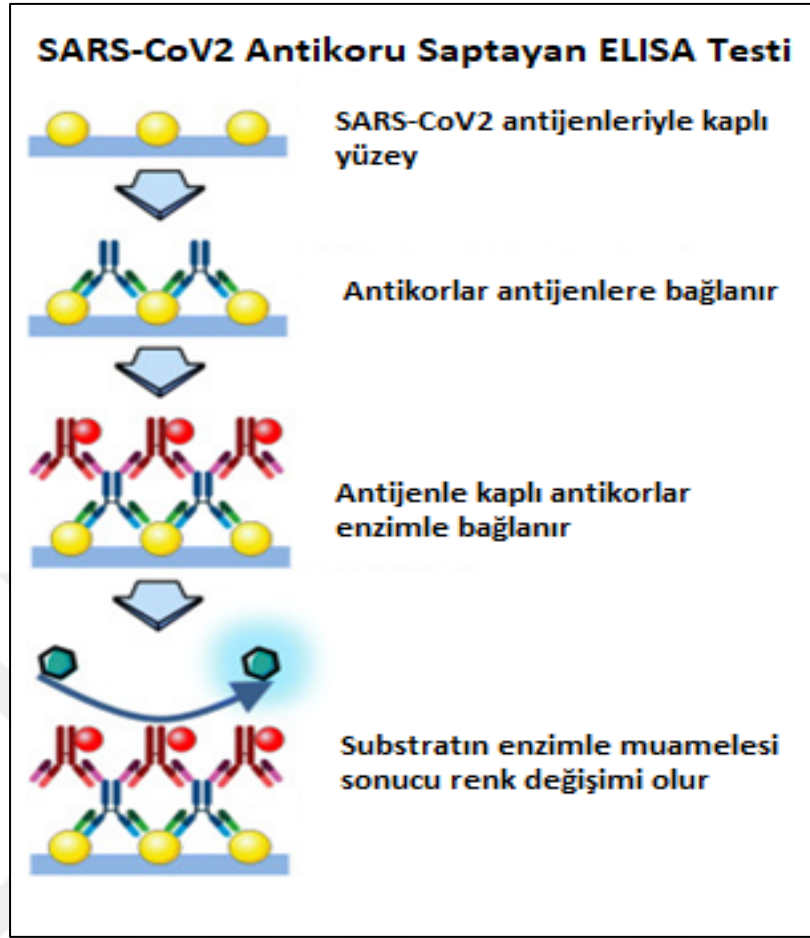
Nükleik asit amplifikasyon testleri, aktif Covid-19 enfeksiyon teşhisi koymak için tercih edilir. RT-PCR, LAMP ve CRISPR tabanlı testler bu gruba girer [51].

Antijen saptama testleri, solunum örneklerinden viral proteinlerin varlığını tespit etmeye dayanır [51]. Numuneler genellikle orofarengeal, nazofarengeal veya nazal sürüntü yoluyla alınır [50]. Test, 15-30 dakikada sonuç verir. Nükleik asit amplifikasyon testlerine göre daha az duyarlıdır [51]. Bu test türü viral antijenlerin varlığını tespit ettiği için hastanın savaşmakta olduğu mevcut enfeksiyonu tespit etmek amacıyla kullanılabilir. Geçmiş enfeksiyonlarla ilgili herhangi bir bilgi sağlamaz [50]. Covid-19 antijenlerini saptayan enzime bağlı immünosorbent test prensibi Şekil 2.10.'da gösterilmiştir.



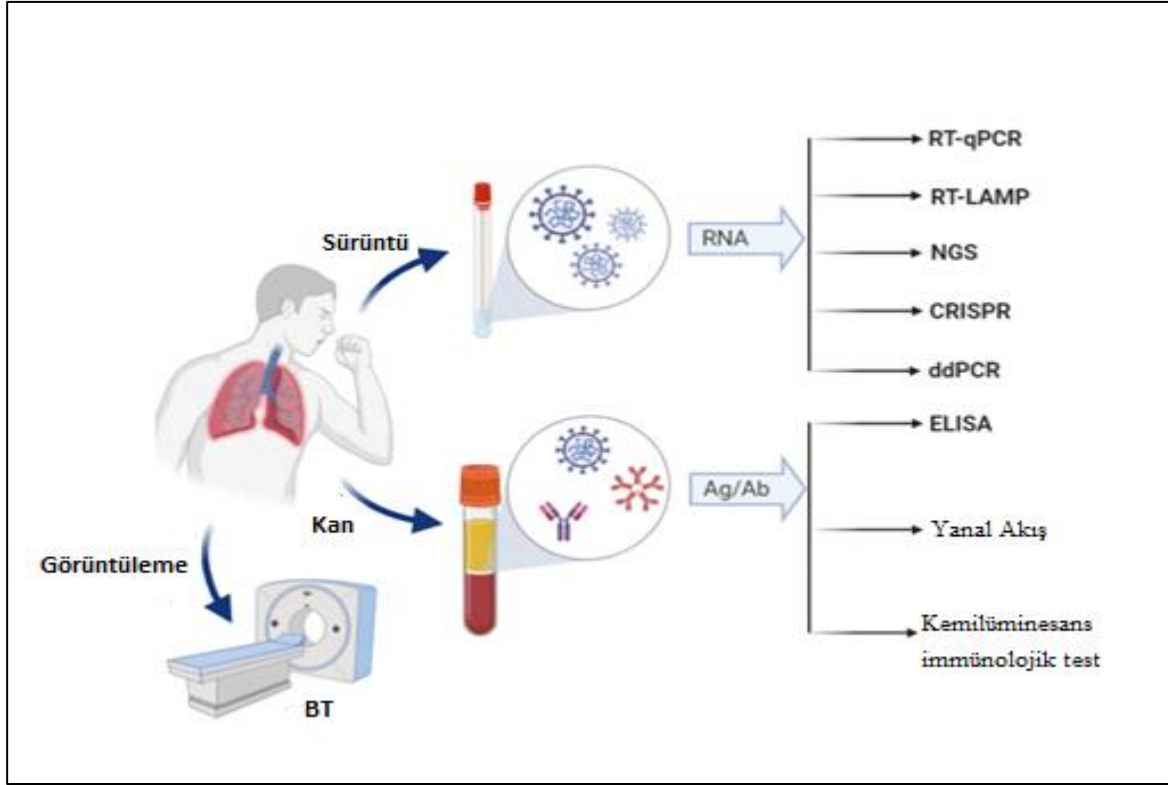
Şekil 2.10. Covid-19 Antijenlerini Saptayan Enzime Bağlı İmmünosorbent Testleri [52]

Antikor saptama testleri, genellikle nükleokapsid veya spike proteini olmak üzere iki SARS-CoV-2 antijeni hedefler. Laboratuvar bazlı testler için enzime bağlı immünosorbent testleri (ELISA) ve kemilüminesans immünolojik testleri (CLIA) yaygın olarak kullanılır [51]. Covid-19 antikorlarını saptayan enzime bağlı immünosorbent test prensibi Şekil 2.11.'de gösterilmiştir.



Şekil 2.11. Covid-19 Antikorlarını Saptayan Enzime Bağlı İmmünosorbent Testleri [52]

Erken tarama ve teşhis için genellikle nazofarengeal ve orofarengeal sürüntü, bronkoalveolar lavaj sıvısı, balgam, bronşiyal aspirat veya kan gibi örnekler kullanılır [1]. Günümüzde altın standart olarak kabul edilen ve en yaygın olarak kullanılan tanı yöntemi, nazofarengeal örneklerde viral RNA'yı tespit eden ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemidir [6, 14]. SARS-CoV-2 tespiti için kullanılan çeşitli analitik yöntemlerden bazıları Şekil 2.12.'de gösterilmiştir.

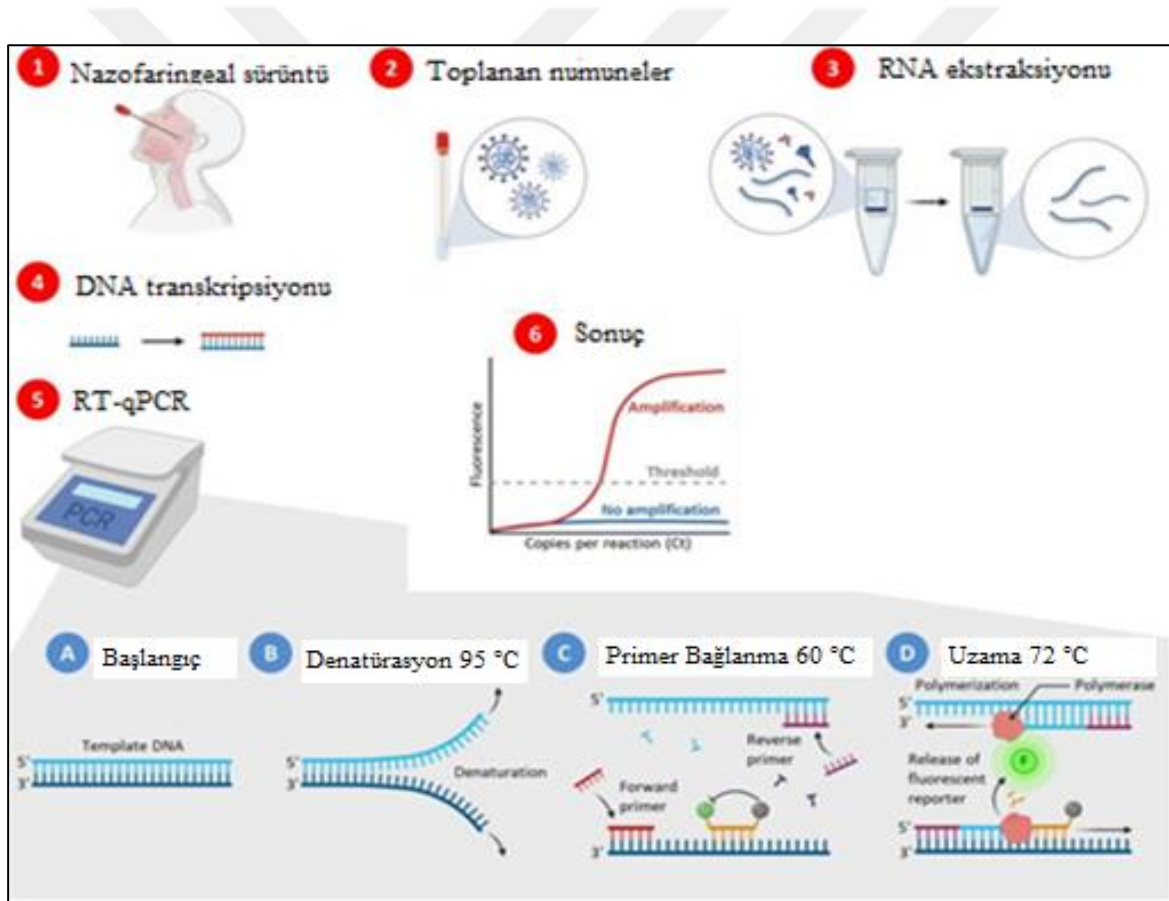


Şekil 2.12. SARS-CoV-2 Tespiti İçin Kullanılan Çeşitli Analitik Yöntemler [1]

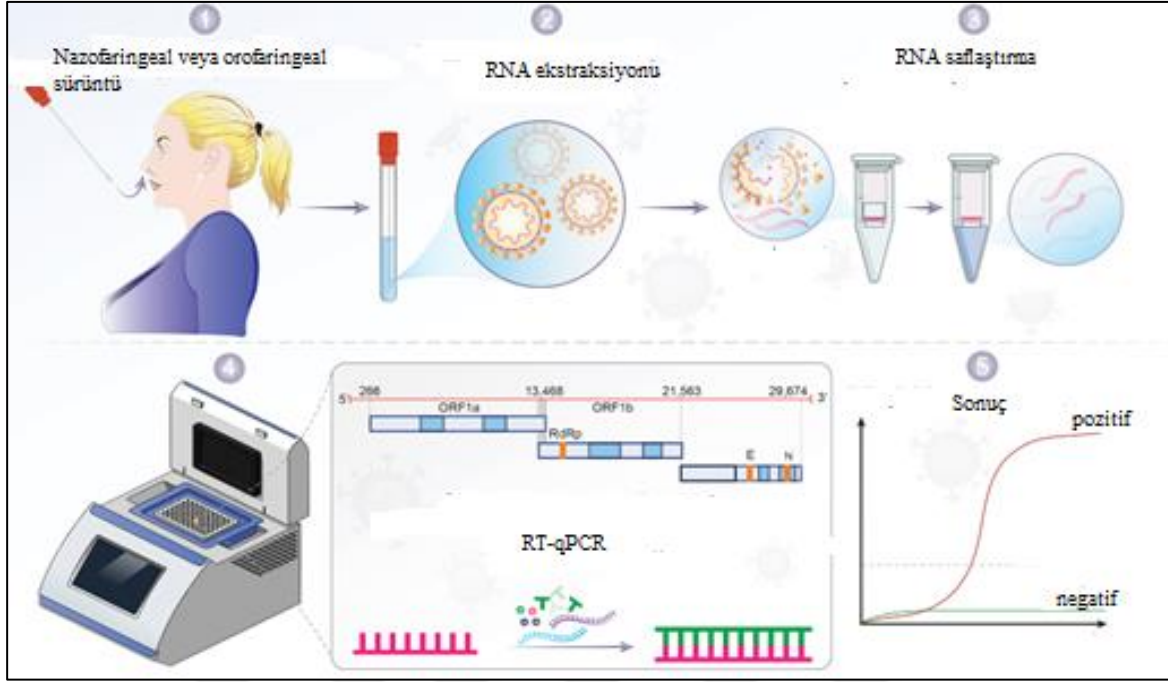
Bilgisayarlı Tomografi (BT): Tıbbi teşhis için teknolojiye ilerlemelerden yararlanarak test sürecini standartlaştırmak ve hızlandırmak amacıyla kullanılan önemli bir araçtır [41]. Önceki koronavirüs salgınlarında da akciğer anormalliklerinin tespiti için yaygın olarak kullanılmıştır [1]. Covid-19 şüphesi olan kişileri erken aşamada belirlemek ve araştırmak için önemlidir. BT taraması, Covid-19 tanısında güçlü bir araçtır. Fakat özgüllüğü düşüktür ve radyologlar virüsü diğer viral pnömonilerden ayırt etmede zorluk yaşamaktadır [4].

Covid-19 enfeksiyonunun ilerlediği vakalarda yanlış negatif RT-PCR testi ile sık karşılaşmıştır. Bu sebeple hastanın taburcu edilmesine ilişkin kararlar alınırken ve iyileşme, tedavi protokollerine yanıt değerlendirilirken BT taraması önerilmektedir [41]. Yapılan bir çalışmada göğüs BT görüntülerinin SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının taranmasında %98 duyarlılık sağladığı bildirilmiştir [3]. Başka bir çalışmada ise RT-PCR ile BT kıyaslandığında Covid-19 teşhisinde RT-PCR'ın %70; BT'nin ise %98 oranında doğru saptama yaptığı tespit edilmiştir [11]. Aynı şekilde başka bir çalışmada da Covid-19 teşhisinde RT-PCR ve BT yöntemi kıyaslanmış ve RT-PCR'ın %83,3; BT'nin ise %97,2 duyarlılık gösterdiği tespit edilmiştir [53]. Çalışmalara bakıldığında göğüs BT taramaları,

Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR): Koronavirüs, bir RNA virüsü olması nedeniyle RT-PCR tabanlı yaklaşımlar gerekmektedir [41]. RT-PCR Covid-19 tanısı için altın standart olarak kabul edilmektedir [1, 55]. Şu anda DSÖ ve ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri tarafından önerilen, popülasyonları taramak için birçok ülkede en yaygın kullanılan testlerden biridir. Test sonuçları numuneye bağlıdır [1]. Nazofarengeal sürüntüler, orofarengeal sürüntüler, alt solunum yolu sıvısı, brokeoalveolar lavaj sıvısı, balgam, tükürük gibi farklı vücut sıvılarından Covid-19 virüs RNA'sını saptanabilir [41, 55]. En yüksek virüs saptama oranları brokeoalveolar lavaj sıvısı, balgam ve nazofarengeal sürüntülerdendir [1]. RT-PCR aracılığıyla Covid-19 teşhis prosedürü Şekil 2.15. ve Şekil 2.16.'da gösterilmiştir.

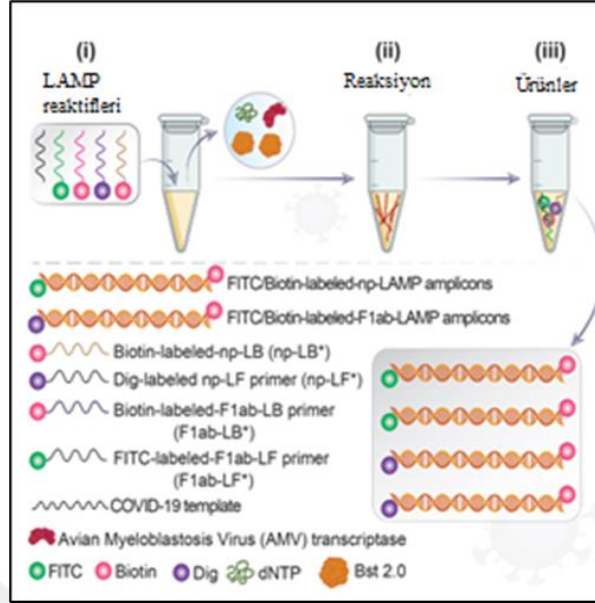


Şekil 2.15. RT-PCR Aracılığıyla Covid-19 Teşhis Prosedürü [52]



Şekil 2.16. Enfeksiyonunun Tespiti İçin RT-PCR Testi: Nazofarengal veya orofaringeal sürüntü alınır. RNA ekstrete edilir ve saflaştırılır. RNA, cDNA'ya ters kopyalanır ve viral nükleik asitlerin tespiti için amplifiye edilir. Pozitif vakalar tespit edilir [54]

LAMP: Döngü aracılı izotermal amplifikasyon (LAMP). Hedef diziyi izotermal koşullar altında verimli bir şekilde spesifik olarak amplifiye etme yeteneğine sahip PCR bazlı bir nükleik asit amplifikasyonudur [1]. Sabit sıcaklık altında gerçekleştirilen ve DNA'yı hızlı ve yüksek seçicilik ile çoğaltabilen bir tekniktir [56]. Yöntem, hedef gen üzerindeki belirli bölgeyi tanıyan farklı primerin ve zincir yer değiştirme mekanizmasını kullanarak zinciri sabit sıcaklıkta uzatan Bst DNA polimerazın kullanımına dayanır (Şekil 2.17.) [1]. Yani izotermal koşullarda gerçekleştirilen ve döngü sıcaklıklarında değişiklik gerektirmeyen, tek bir sıcaklıkta gerçekleştirilen nükleik asit amplifikasyon teknolojisidir [25, 41]. Hızlı ve ucuz bir yöntemdir, yüksek fiyatlı ekipmanlara ve eğitilmiş kişilere ihtiyaç duymaz [11, 56]. Geleneksel PCR yöntemlerine kıyasla ham numunede bile verimli bir şekilde çalışır, işlemler daha hızlı gerçekleşir [56]. Ayrıca döngü başına iki katına çıkma eşiği olmadığı için amplifikasyon verimliliği çok yüksektir [41].



Şekil 2.17. LAMP Testi: Tükürük bezlerinden numune toplanır, spesifik LAMP reaktifleri numune tüpüne eklenir, yanal akış hızlı testlerinden geçirilir, sonuç değerlendirilir [54]

NGS: Yeni nesil dizileme (NGS) tabanlı tekniktir. Virüs türlerinin bir patojen içerip içermediğini tespit edebilir. DNA dizilimi ve RNA dizilimi dahil olmak üzere NGS tarafından geliştirilen hızlı yeni virüs tekniği, viral çeşitliliğin tanımlanmasını geliştirmiştir [11].

CRISPR: Hedef tamamlayıcı diziye bağlanan kılavuz RNA'yı ve nükleaz enzim parçalarını gerektiren bir yöntemdir. CRISPR bileşenleri, farklı patojenlerden nükleik asitleri biyolojik olarak algılamak amacıyla kullanılır. Viral nükleik asit tespiti durumunda, kılavuz RNA (gRNA) adı verilen ve viral genin hedef segmentine küçük bir RNA fragmentı bağlanır, ardından hedef molekülü kesmek için Cas9, Cas12 veya Cas13 gibi özel CRISPR ile ilişkili nükleazlar kullanılır [1]. Antikor bağlanması diziden bağımsız olduğu için avantajlıdır, dolayısıyla evrensel bir virüs algılama birimi olarak hizmet edebilir [41]. CRISPR tabanlı saptama, nispeten düşük maliyetli bir prosedür olmasına rağmen, çok adımlı prosedürler potansiyel olarak karmaşık olabilir ve bulaşma kontaminasyonu açısından da büyük bir riske sahip olabilir [25].

ddPCR: DNA ve RNA hedeflerinin doğrudan tanımlanması ve incelenmesi için son derece hassas bir teknik içerir. Klinik ortamlarda nadiren çalışılmaktadır [11].

Virüsü hızlı, ucuz, erken ve doğru teşhis sağlayabilecek numune ve test türleri için daha fazla araştırma ve geliştirmeye ihtiyaç duyulmaktadır [10].

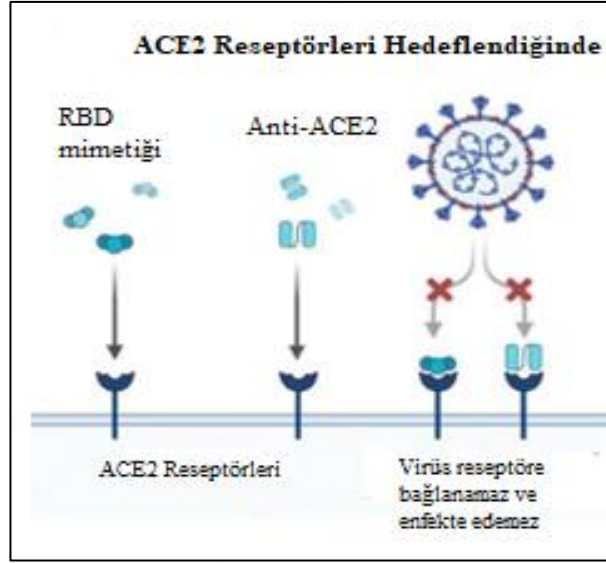
2.1.11. Covid-19 tedavi yöntemleri

Covid-19 tedavisinde yaş, klinik tablo, kötü prognoz belirteçleri, yandaş hastalık gibi durumlar önemlidir. Tedavi planlaması bu kriterlere bağlı olarak ayaktan, yatarak veya evde izlem şeklinde yapılmaktadır. 50 yaş üzeri kişiler, kardiyovasküler hastalık, diyabet, hipertansiyon, kanser, kronik akciğer hastalıkları gibi bağışıklığı baskılanmış durumda olanlarda, septik şok, kardiyomyopati, aritmi veya akut böbrek hasarı gelişenlerde hastalık ağır seyredebilir ve ağır komplikasyonlar görülebilir. Dolayısıyla bu hastaların hastaneye yatırılarak takip edilmesi önerilir [57].

Tedavide ilk adım, enfeksiyonun uygun izolasyonla aile üyelerine, hastalara ve sağlık personeline bulaşmasını önlemektir [32]. Hafif semptomları olan hastaların büyük çoğunda izolasyon, evde izlem ve öne çıkan semptoma yönelik tedavi yeterli olabilir [10]. Orta ve şiddetli semptomları olan hastalarda ise hastaneye yatış ve antipiretik, antiviral, antibiyotik gibi ilaç tedavisi, steroidlerle birlikte ventilasyon içeren yoğun bakım tedavisi gerekebilir. Komplike vakalarda ise daha çok immünomodülatör ilaç ve plazma tedavisi ile tedavi hedeflenmektedir [58]. Genelde inatçı ateşi, yorgunluğu ve dispnesi olan hastalar hedefe yönelik tedavi için hastaneye yatırılmaktadır [10].

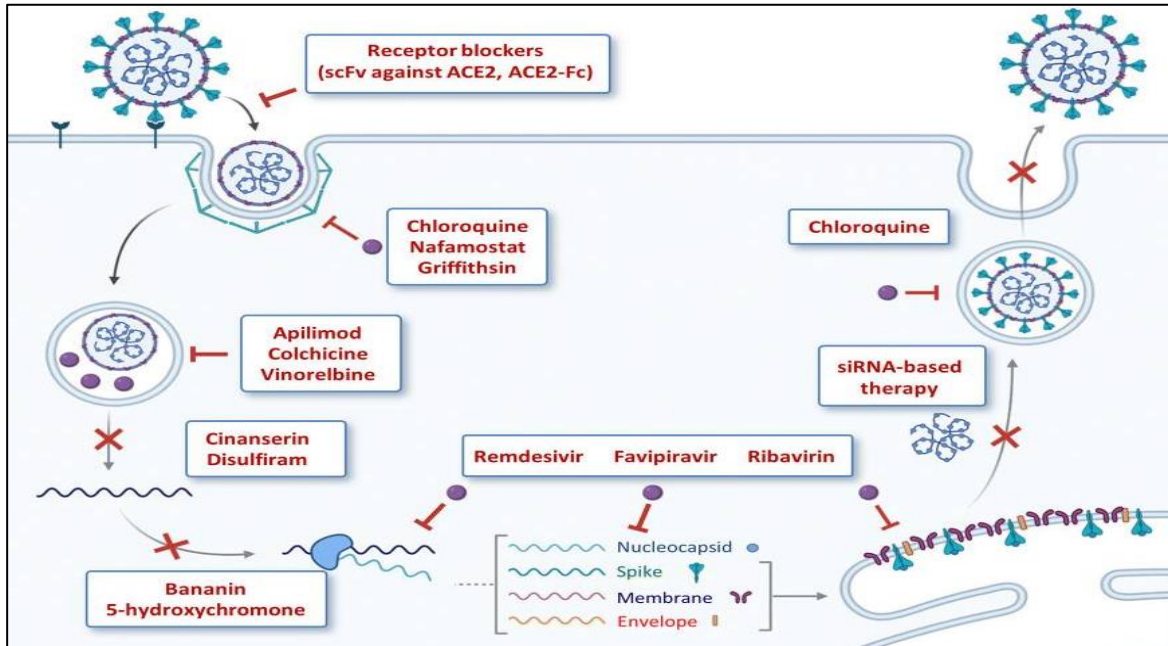
İlaç Bazlı Tedavi: Virüs salgınını etkin bir şekilde yönetmek için yeni ilaçların geliştirilmesi zorunlu hale gelmiş fakat bu süreç zorlu ve zaman alıcı olmuştur. Remdesivir, hidroksiklorokin, klorokin, lopinavir, favipiravir, umifenovir, ribavirin, ritonavir, interferonlar, azitromisin, kapivasertib ve bevacizumab dahil olmak üzere çeşitli ilaçlar klinik denemeler altındadır [32]. İlaçların etki mekanizması virüsün konakçı hücrelere girişinin önlenmesi ve hücreler içinde virüs replikasyonundaki çeşitli adımların baskılanması üzerinedir [52].

Virüs, akciğer ve gastrointestinal doku hücrelerinde aşırı eksprese edilen ACE2 reseptörlerini hedefler. Koronavirüsün yüzeyindeki spike proteinin reseptör bağlama alanı, konakçı hücrenin plazma zarındaki ACE2 reseptörlerine bağlanarak reseptör aracılı endositozu başlatır. Bu etkileşimi engellemek için ACE2 reseptörlerini bağlamak ve mevcut bölgeleri doyurmak, virüs bağlanmasını ve konakçı hücrelere girmesini önlemek için yüksek sayıda çözünür RBD mimetiği uygulamak hedeflenmekte ve bu sayede virüsün hücre içine girişinin önlenmesi istenmektedir (Şekil 2.18.)[52].



Şekil 2.18. ACE2 Reseptörlerini Bloke Etmek İçin Olası Yaklaşımlar [52]

Hücre içinde virüs replikasyonunun bir veya birkaç adımını bloke etmeyi hedefleyen ilaçlar endositozu önleyebilir (Örnek: klorokin), endozom olgunlaşmasını (Örnek: hidroklorokin), viral genomun salınımını, virüs replikasyonunu, transkripsiyonunu ve viral proteinlerin translasyonunu (Örnek: remdesivir, favipiravir, ribavirin) inhibe edebilir (Şekil 2.19.)[52].



Şekil 2.19. Koronavirüs Replikasyon Döngüsünü Hedefleyen Antiviral İlaçlar [52]

Plazma Tedavisi: İlaç tedavisinin yanı sıra nekahat eden plazma tedavisi klinik olarak etkili bir uygulama olarak savunulmaktadır. İyileşen hastalardan elde edilen ve SARS-CoV-2 virüsüne karşı nötralize edici antikorlar içeren kan plazması bağışıklık sisteminin gücünü artırmak veya hastanın virüse karşı bağışıklık tepkisini artırmak için kritik vakalarda tedavi olarak kullanılmaktadır [41, 52]. Plazmanın koruyucu etkisi birkaç haftadan birkaç aya kadar devam edebilir [32]. ABD-FDA (Amerika Birleşik Devletleri-Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından verilen yönergelerle göre taburcu olduktan en az 28 gün sonra nazofarengeal sürüntü testi veya moleküler tanı testinde iki kez negatif sonuç görülen ve klinik semptomu olmayan Covid-19'u atlatan kişiler plazma bağışında bulunabilmektedir [52].

Sitokin İnhibisyonu: Sitokin fırtınası veya sitokin salınım sendromu, bağışıklık sisteminin mikroorganizmalar veya terapötik müdahaleler tarafından aktivasyonuna bağlı olarak proinflatuar sitokinlerin yaygın olarak salınması sonucu meydana gelir [30]. Bu aşırı reaksiyon sıklıkla iltihaplanmaya, akciğer hasarına yol açar ve sonunda akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) ve hatta pulmoner fibrozisin gelişmesine neden olabilir [52]. Şiddetli Covid-19 hastalarında sitokin fırtınası görülme ihtimali yüksektir. Bu durum doku hasarına, çoklu organ yetmezliğine ve immün düzensizliğe yol açabilmektedir. Bu nedenle, immünomodülatörlerin kullanımının dengesiz immün yanıtları düzenlemek için faydalı olacağı savunulmaktadır [24]. Ayrıca, proinflatuar sinyal yollarının monoklonal antikorlar ve inflammatuar yolların diğer inhibitörleri tarafından baskılanmasının Covid-19'un ileri aşamalarında fayda sağlayabileceği düşünülmektedir [52].

Kinaz inhibitörleri, mezenkimal kök hücre transplantlarının, melatoninin bağışıklık arttırıcı, anti-inflatuar ve anti-oksidatif etkileri nedeniyle klinik tedavide kullanılması, fibrinolitik tedavi de denen diğer tedavi yöntemlerindendir [24, 41].

Dünya Sağlık Örgütüne göre hafif enfeksiyonlarda iyileşme süresi yaklaşık iki hafta, ağır vakalarda ise 3-6 hafta gibidir. Fakat kişisel faktörler, genetik faktörler, hastalıklar, kullanılan ilaçlar, hastalığın şiddeti, tedaviye verilen yanıt gibi farklı durumlara göre bu süre değişmektedir [32].

2.1.12. Covid-19 aşıları

Aşı, bir bireye uygulandığında antikor üretimini uyaran ve virüsler veya bakteriler gibi hastalığa neden olabilecek bir veya birkaç spesifik varlığa karşı bağışıklık sağlayan

biyolojik preparattır. Hastalığa sebep olan temel ajandan, hastalığın ürünlerinden veya bir antijen olarak hareket etmek üzere özel olarak hazırlanmış sentetik bir ikameden hazırlanır. Bağışıklık sistemini, bir kişinin bir tehlide ilk tepkiye kıyasla daha hızlı ve daha yüksek ölçüde yanıt vermesini sağlayan bir bellek biçimi oluşturarak hazırlar [52]. Genellikle sıçanlar, fareler, kobaylar ve tavşanlar aday aşılarda immünojenitesini, toleransını değerlendirmek için kullanılır. Klinik öncesi hayvan deneylerine ek olarak, aşı geliştirmek için klinik denemeler de yapılır. Faz I denemesinde aşılarda güvenliği, dozu ve toleransı değerlendirilir. Faz II ve III denemelerinde ise etkinliği ve yan etkileri araştırılır [43].

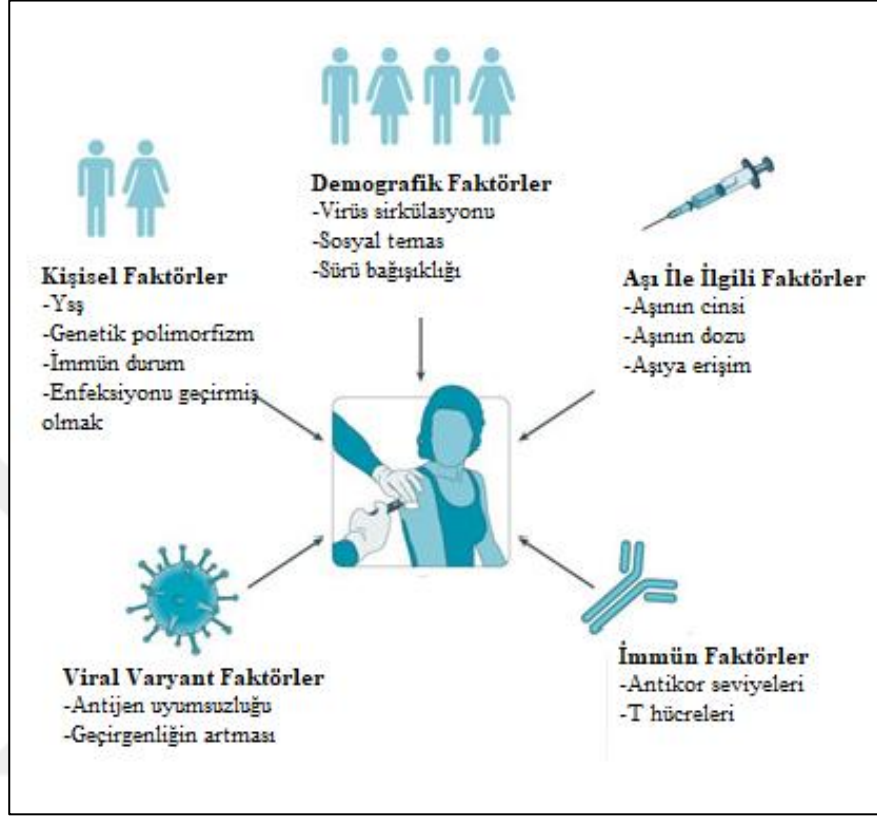
Covid-19 enfeksiyonunun son derece hızlı bulaşıcılığı göz önüne alındığında, uzun vadeli tek sürdürülebilir çözümün aşılama protokollerinin geliştirilmesi olduğu düşünülmektedir [41]. Aşı, ciddi Covid-19 hastalığında hastaneye yatış ve ölüme karşı önemli ölçüde koruma sağlar (Şekil 2.20.). Ayrıca hastalığın diğer insanlara bulaşma riskini de azaltır [35]. Etkili bir Covid-19 aşısı; enfeksiyon olasılığını, hastalığın ciddiyetini veya hastalığın popülasyondaki bulaşma derecesini azaltabilir [59]. Ayrıca Covid-19'a bağlı hastaneye yatış ve ölümün önlenmesi için güvenli ve etkili bir araç olduğu da düşünülmektedir. Ancak kanıt kalitesi, aşılarla ilgili olarak büyük ölçüde değişmektedir. Aşıların nadir de olsa ciddi yan etkileri olmasına rağmen Covid-19 hastalığında faydaları risklerinden çok daha fazladır [60].



Şekil 2.20. Etkili Bir Aşı; Enfeksiyonu, Bulaşı, Hastaneye Yatışı ve Ölümleri Engeller [59]

Hem bireysel düzeyde hem de nüfus düzeyinde aşı etkinliğini değiştiren faktörler vardır. Yaş, önceden enfeksiyonu geçirmek, immün ve genetik durum gibi kişisel faktörler; aşılama, sosyal temas, sürü bağışıklığı gibi demografik faktörler; hangi aşının kullanıldığı, doz gibi aşılama ile ilgili faktörler; antijen uyumsuzluğu, geçirgenliğin artması gibi viral

varyant faktörleri ve antikor seviyeleri, T hücreleri gibi immün faktörler aşı etkinliğini etkilemektedir [42]. Aşı etkinliğini etkileyen bazı faktörler Şekil 2.21.'de verilmiştir.



Şekil 2.21. Aşı Etkinliğini Etkileyen Faktörler [42]

3 Mart 2023'te yayınlanan DSÖ verilerine göre, klinik denemeler için 153 aşı onaylanmış ve 196 aşı klinik öncesi deneme aşamasındadır. Bu aşılar temel olarak inaktive aşıları (toplamın %14'ünü oluşturur), canlı atenüe aşıları (%1), viral vektör aşıları (toplamın %17'si), RNA aşıları (%18), DNA aşıları (%11), protein alt birim aşıları (%34) ve VLP aşılarını (%4) içerir [43]. Her bir aşının kendine göre avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır [10].

İnaktive Aşılar: Kimyasal reaktifler kullanılarak in vitro kültürlenmiş virüslerin inaktive edilmesiyle üretilir. Aşı, virüs partiküllerinin bütünlüğünü koruyabilir ve tüm virüsü bir immünojen olarak kullanması avantajlıdır. Üretimi sınırlıdır [43]. DSÖ tarafından 3 Mart 2023 itibariyle klinik denemeler için toplam 23 inaktive aşı adayı onaylanmıştır [61].

Canlı Atenüe Aşılar: Virölansı azaltmak için ters genetik veya adaptasyon ile elde edilen virüse dayalı aşı protokolüdür. Antipatojenik veya zayıf patojenik antijenler olarak kullanılır. İnaktive aşıların aksine üst solunum yolunu korumak için nazal inhalasyon yoluyla mukozal bağışıklığı indükleyebilir [43]. DSÖ tarafından 3 Mart 2023 itibariyle klinik denemeler için toplam 2 canlı atenüe aşı adayını onaylanmıştır [61].

Viral Vektör Aşılar: Viral proteinlerin veya polipeptitlerin genetik materyalini taşıyan replikasyonu zayıflatılmış virüslere dayanır. Üretiminde canlı virüs kullanımına gerek olmadığı için süreç nispeten güvenlidir [43]. DSÖ tarafından 3 Mart 2023 itibariyle klinik denemeler için toplam 28 viral vektör aşı adayını onaylanmıştır [61].

RNA Aşıları: Vektörler, viral proteinler veya konak hücrelerde translasyon işlemi sırasında üretilen polipeptitler tarafından kapsüllenmiş mRNA'ya dayanır [43]. mRNA aşıları, hücre aracılı bağışıklığı indükler, -20°C ile -70°C'de depolama gerektirir, yan etkiler genellikle hafiftir [10]. Fakat çeşitli komplikasyonlara, özellikle miyokardite neden olabilir [43]. Yapılan bir çalışmada mRNA aşılarının enfeksiyonu önlemedeki etkisi yetişkinler için oldukça etkili bulunmuştur. Ayrıca viral RNA yükünü, ateşli semptom riskini ve hastalık süresini azalttığı tespit edilmiştir [62]. DSÖ tarafından 3 Mart 2023 itibariyle klinik denemeler için toplam 42 RNA aşı adayını onaylanmıştır [61]. Ayrıca 8 Aralık 2020'de Covid-19 aşılama programını uygulayan ilk ülke Pfizer-BioNTech haberci RNA (mRNA) aşısı BNT162b2'nin onaylanmasıyla İngiltere olmuştur [63].

DNA Aşıları: Bir rekombinant plazmit tarafından kodlanan viral antijenlere dayanır. mRNA aşıları ile karşılaştırıldığında daha yüksek stabiliteye sahiptir ve uzun süre saklanabilir [43]. DSÖ tarafından 3 Mart 2023 itibariyle klinik denemeler için toplam 17 DNA aşı adayını onaylanmıştır [61].

Protein Alt Birim Aşıları: Bakteri, maya, böcek ve memeli hücreleri gibi çeşitli hücreler kullanılarak sistemik olarak ifade edilen viral proteinlere veya peptitlere dayanır [43]. DSÖ tarafından 3 Mart 2023 itibariyle klinik denemeler için toplam 57 protein alt birim aşısı onaylanmıştır [61].

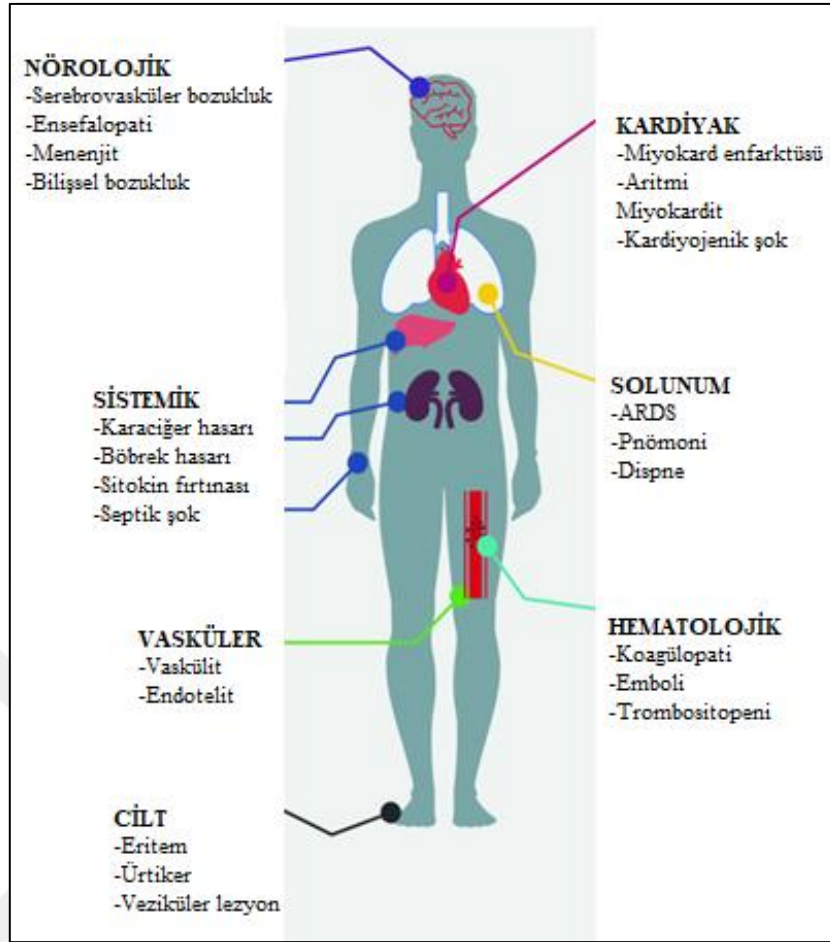
VLP Aşıları: İn vitro eksprese edilen viral yapısal proteinlerden ve viral polipeptitlerden oluşan bulaşıcı olmayan partiküllere dayanır. Viral genom içermezler. Üretim süreci karmaşıktır ve insan klinik deneyleri ile ilgili hiçbir veri yayınlanmamıştır [43]. DSÖ tarafından 3 Mart 2023 itibariyle klinik denemeler için toplam 7 VLP aşı adayını onaylanmıştır [61].

2.1.13. Covid-19'un insan sağığına etkileri

Covid-19 başta solunum yolu hastalığı olarak kabul edilmiş fakat sonrasında vücudun birçok sistemini etkilediğı anlaşılmıştır [13]. Bağışıklık sistemi, dolaşım sistemi, sinir sistemi, üriner sistem, üreme sistemi ve sindirim sistemi dahil olmak üzere birçok sistemi etkileyerek çeşitli sağık sorunlarına sebep olmaktadır [24]. Hem in vitro hem de in vivo çalışmalarda birçok organı etkileyebildiğı ve organlarda enfeksiyona neden olduğı gösterilmiştir. Akciğer, kalp, beyin, böbrek, pankreas, dalak ve karaciğer etkilenen organlardan bazılarıdır [10]. En çok etkilenen organ akciğerdir [7]. Covid-19'a bağılı en sık bildirilen ölüm nedeni de solunum yetmezliğidir [64].

İshal, iştahsızlık, mide ekşimesi, bulantı, kusma gibi gastrointestinal semptomlara; kuru öksürük, nefes darlığı ve yorgunluk semptomları ile pulmoner fibrozis gibi solunum sistemi rahatsızlıklarına neden olmaktadır [13, 24]. Serebrovasküler bozukluk, ensefalopati gibi nörolojik bozukluklara sebep olabilir [64]. Ayrıca baş ağrısı, miyalji gibi hafif semptomlardan inme, psikoz ve anozmi gibi daha şiddetli nörolojik semptomlara da sebep olabilir [65]. Akut miyokard hasarı, aritmi, kardiyojenik şok sebep olduğı kardiyovasküler rahatsızlıklardan bazılarıdır [66]. Koagülopati, trombositopeni gibi hematolojik problemlere; vaskülit, endotelit gibi vasküler problemlere ve bazı cilt problemlerine de sebep olabilir [64]. Covid-19'un etkilediğı sistemlerden bazıları Şekil 2.22.'de gösterilmiştir.

Covid-19'a bağılı ciddi hastalık sonuçları, virüsün epitel hücrelerine girişi kolaylaştıran ACE2 reseptörüne bağlanma yeteneğine bağılıdır. Bu, akciğerlerde yaşamı tehdit eden bir sitokin fırtınası ile sistemik inflamatuvar yanıt sendromuyla sonuçlanan ciddi bir konakçı hiperimmün yanıtına yol açabilir [13].

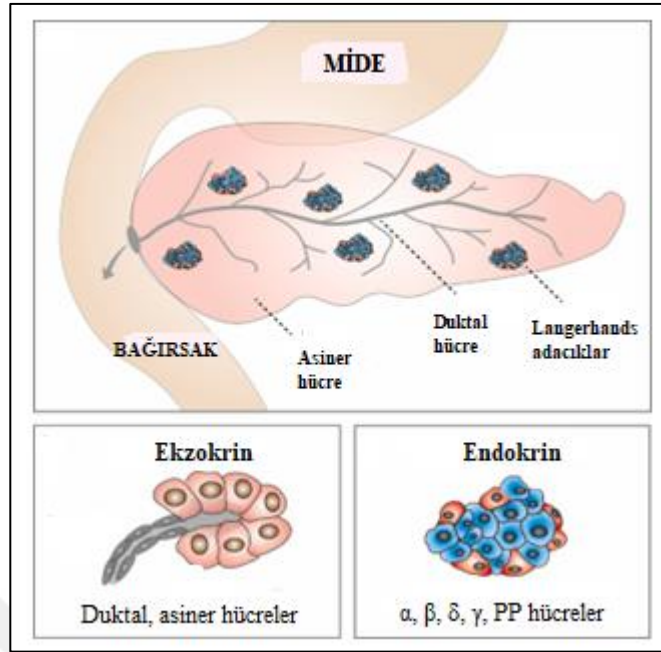


Şekil 2.22. Covid-19'un Etkilediği Sistemler [64]

2.2. Pankreas ve İlişkili Kan Parametreleri

Pankreas, endokrin ve ekzokrin işlevi olan yardımcı sindirim organıdır [15]. Mide ile omurga arasında, başı on iki parmak bağırsağına hemen bitişik olarak üst karın bölgesinde yer alır [67 ve 68]. Normal, sağlıklı yetişkin bir insanda pankreas yaklaşık 100 g ağırlığında, 14 -25 cm uzunluğunda ve yaklaşık $72,4 \pm 25,8 \text{ cm}^3$ hacminindedir [67]. Genel vücut homeostazı için önemlidir [15]. Proteinler, karbonhidratlar ve yağlar dahil olmak üzere makromoleküllerin hidrolizi için gereklidir [16].

Normal sağlıklı bir pankreas sindirim enzimi salgılayan asiner hücreler, bikarbonat salgılayan duktal hücreler, asiner ve duktal hücreler arasındaki geçiş bölgesi olan sentro-asiner hücreler, hormon salgılayan endokrin adacıklar ve nispeten aktif olmayan yıldız hücrelerden oluşur [68]. Pankreas, endokrin ve ekzokrin iki bölüm içerir (Şekil 2.23.). Ekzokrin bölüm, pankreasın %90'ını endokrin bölüm ise pankreasın %10'unu oluşturur [69].



Şekil 2.23. Pankreasın Endokrin ve Ekzokrin Bölümleri [69]

Endokrin Pankreas: Toplam pankreas hücrelerinin yaklaşık %10'unu oluşturur. %60'ı insülin üreten β -hücreleri, %30'u glukagon üreten α -hücreleri ve %10'u ise somatostatin üreten γ -hücreleri, pankreas polipeptidi (PP) üreten δ -hücreleri ve grelin üreten diğer ϵ -hücreleridir [15]. Yani insülin, glukagon, somatostatin, pankreas polipeptidi ve grelin dahil olmak üzere en az beş hormon salgılayan beş farklı endokrin hücre tipinden oluşur [70].

Ekzokrin Pankreas: Pankreas dokusunun büyük çoğunluğu ekzokrin kısımdır, toplam pankreas hücrelerinin yaklaşık %90'ını oluşturur [15]. Sindirim enzimlerinin üretildiği ve bir kanal ağacı yoluyla duodenuma salgılandığı bölümdür [67]. Sindirim enzim aktivitesi için optimal pH'ı sağlamak üzere ince bağırsağa giren mide asidinin nötralizasyon işlevini yerine getirir [17]. Pankreasta sindirim enzimlerini üreten hücreler, asiner hücrelerdir. Üzüm salkımına benzer demetler oluşturan hücresel kümeler olduklarından, üzüm anlamına gelen Latince 'acinus' kelimesinden türetilmiştir. Asiner hücreler pankreasın yaklaşık %85'ini oluşturur. Tripsin, lipaz ve amilaz gibi protein, yağ ve karbonhidratların sindiriminde görev alan enzimleri sentezlerler. Asiner hücre kümeleri arasında, Langerhans adacıkları olarak bilinen endokrin salgı dokusu bulunur [67].

Amilaz: Pankreas ve tükürük bezleri tarafından salgılanan, nişasta ve glikozun daha küçük bileşenlere dönüştürülmesine katkıda bulunan bir sindirim enzimidir [20]. Ana işlevi, nişasta moleküllerindeki glikozidik bağları hidrolize ederek kompleks karbonhidratları basit karbonhidratlara parçalamaktır [71]. Amilaz hem pankreastan hem de

tükürük bezlerinden salgılanır. Yaklaşık %40-45'i pankreastan, %55-60'ı ise tükürük bezlerinden elde edilir [72]. Farklı izoformları bulunmaktadır. En bol bulunan pankreatik amilaz (P-amilaz) ve tükürük amilazıdır (S-amilaz). P-amilaz spesifik olarak pankreastaki asiner hücreler tarafından sentezlenir, ardından gastrointestinal sisteme salgılanır. S-amilaz öncelikle tükürük bezlerinde üretilir ancak yumurtalıklarda, fallop tüplerinde, gastrointestinal sistemde, akciğerlerde, çizgili kaslarda ve malign neoplazmalarda da üretilir [73].

Amilaz, kan testi veya idrar testi ile ölçülebilir ve akut pankreatit teşhisinde öncelikli kullanılır. Ancak normalin üst sınırının üç katından fazla amilaz yüksekliği akut pankreatit tanısını kuvvetle desteklemektedir [73].

Serum amilaz yüksekliği tükürük bezi ve pankreas hastalıklarında, özellikle akut pankreatitte sık görülür. Uluslararası olarak kabul edilmiş bir referans aralığı bulunmamakla birlikte referans aralığı 20-300 U/L kadar geniş olabilir [73]. Bunun dışında gastrointestinal hastalıklar, malignite, jinekolojik hastalıklar, alkolizm, laktik asidoz, anoreksiya nervoza, amilaz üreten tümör, bağırsak enfarktüsü, bağırsak perforasyonu ve diyare gibi durumlarda da amilaz yüksekliği görülebilir [20,73].

Lipaz: Suda çözünen bir enzimdir. Trigliseritleri serbest yağ asitleri ve gliserole parçalar [74, 75]. İnsanlarda, hayvanlarda, böceklerde, bitkilerde, mantarlarda ve mikroorganizmalarda bulunur [74]. Pankreas tarafından sentezlenir ve böbrekler tarafından atılır [20]. Pankreatik lipaz, diyet trigliseritlerinin yaklaşık %75'inin hidrolizinden sorumludur [74]. Akut ve kronik pankreatitin anlaşılmasında klinik olarak önemlidir [75]. Böbrek hastalıkları, ishal, bağırsak iltihabı, akut kolesistit, gastrointestinal ve hepatobiliyer hastalık gibi durumlarda serum lipaz seviyeleri yükselebilir [20, 76]. Ayrıca yüksek serum lipaz seviyeleri pankreatit göstergesi de olabilir [75].

2.2.1. Pankreas hastalıkları

Akut Pankreatit: Doku hasarı ve nekroz ile ilişkili ekzokrin pankreasın inflamatuvar bir hastalığıdır [17]. Diğer bir deyişle pankreasın ani başlangıçlı akut inflamatuvar atağıdır [77]. Akut pankreatit, pankreas enzimleri tarafından pankreasın kendi kendine sindirilmesinden kaynaklanır ve pankreas çevresinde ödem oluşmasına neden olur [75]. Genel olarak yılda 100.000 nüfus başına 30-40 vakalık bir küresel insidansa sahiptir [78].

Safra taşları, ağır alkol tüketimi, sigara, hipertrigliseridemi, ilaç, travma, hiperkalsemi, viral enfeksiyonlar, tümörler, anatomik varyantlar, kardiyak baypas ameliyatı ve organofosfat zehirlenme akut pankreatite neden olabilmektedir [78]. Akut pankreatite neden olmada safra taşları %40-65; alkol %25-40 ve otoimmün ve genetik risk faktörleri %10-30'luk bir orana sahiptir [77]. Yani en yaygın nedeni safra taşlarıdır [17].

Akut pankreatit için mümkün olan en kısa sürede doğru tanı konulmalıdır ve tedaviye başlanmalıdır [77]. Kan sayımı, amilaz, lipaz, C-reaktif protein, glukoz, kalsiyum ve karaciğer enzimleri gibi rutin laboratuvar testlerine ek olarak, transabdominal ultrasonografi temel muayenelere aittir ve özellikle safra taşı olan hastalarda sıklıkla AP'nin tetikleyici nedenini belirlemeye yardımcı olabilir [18]. Akut pankreatitin ciddiyetini ve prognozunu belirlemek ve oluşabilecek organ yetmezliklerini önceden tahmin etmek tedavi planlaması için önemlidir [19]. Hastalığı hızlı teşhis etmek ve şiddetini tahmin etmek, ihtiyacı olan hastalara acil sıvı resüsitasyonu ve oksijen desteği ile yoğun bakım sağlamak için oldukça önemlidir [77]. Akut pankreatit tanısının (Tablo 2.3) üç kriterden en az ikisinin varlığında konulacağı ile ilgili genel bir fikir birliği vardır; karakteristik sırta yayılabilen karın ağrısı, normalin üst sınırının üç veya daha fazla katı serum amilaz ve/veya lipaz seviyeleri, pankreatit ile uyumlu abdominal görüntüleme bulguları [18, 73, 77, 79]. Yüksek serum lipaz ve serum amilaz seviyesi akut pankreatitin hassas bir göstergesi olmasına rağmen pankreas ile ilgili olmayan çeşitli durumlarda yükselebileceğinden spesifik değildir [73, 75]. Abdominal görüntüleme yetişkinlerde BT veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile; çocuklarda ise BT, MRI veya transabdominal ultrason ile yapılmaktadır [78]. Pankreas büyümesi, pankreas içinde hipoekoik bölgeler, çevreleyen mezenterin ekojenitesinin artması, pankreas ekotekstürünün değişmesi ve pankreas veya safra kanalının genişlemesi akut pankreatit ile uyumlu ultrasonografik bulgular arasındadır [80].

Tablo 2.3. Akut Pankreatit Tanısı İçin Üç Kriterden İkisinin Varlığı Gerekir [78]

AKUT PANKREATİT TANI KRİTERLERİ
1- Karakteristik sırta yayılabilen karın ağrısı
2- Serum amilaz veya lipazının normalin üst sınırının üç veya daha fazla katı
3- Pankreatit ile uyumlu abdominal görüntüleme bulguları

Akut pankreatit; Atlanta Sınıflandırmasının 2012 revizyonuna göre hafif AP (MAP), orta şiddetli AP (MSAP) ve şiddetli AP (SAP) olarak sınıflandırılabilir [81]. Şiddetli AP multidisipliner bir yaklaşım gerektiren ve yaşamı tehdit eden bir durumdur [77].

Kronik Pankreatit: Pankreasın kronik inflamasyonu, kalsifikasyonu ve atrofisinden kaynaklanır [75]. İlerleyici, geri dönüşü olmayan morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler ile karakterizedir [82]. Birincil nedeni yetişkinlerde kronik alkol, çocuklarda ise kistik fibroz gibi genetik yatkınlıktır [75]. Ağır alkol kullanımı ve sigara içimi en yaygın çevresel risk faktörleridir. En sık görülen semptom karın ağrısıdır. Karın ağrısının kaynağı, asiner hücre hasarı veya pankreatik kanal tıkanıklığının neden olduğu parankimal iskemidir [82]. Kronik pankreatitin komplikasyonları, pankreas enzimlerinin ve psödokistlerin eksikliğini içerir [75]. Diyabet, ekzokrin pankreas yetmezliği, metabolik kemik hastalığı, pankreas kanseri ve anatomik komplikasyonlar gibi diğer klinik belirtilere de sebep olabilir [82]. Kronik pankreatitte serum lipaz ve amilaz seviyeleri yüksek olabilir veya olmayabilir [75]. Hastalığın ilerlemesini durduracak veya tersine çevirecek bir tıbbi tedavi yoktur [82].

Pankreas Yetmezliği: Besin sindirimi için pankreas enzimlerinin yetersiz üretildiği veya yetersiz salgılandığı durumdur. Yağ emilim bozukluğu sık görülen bir semptomdur [82]. Yağların düzgün bir şekilde sindirilememesi ve emilmemesi nedeniyle klinik olarak yağda çözünen A, D, E ve K vitaminlerinin eksikliği de görülebilir [75]. Enzim yetersizliği sebebiyle yemek sonrası ağrı ve şişkinlik yaşanabilir [83]. Hafif ekzokrin pankreas yetmezliğinde karın şişkinliği sık yaşanırken şiddetli ekzokrin pankreas yetmezliğinde steatore ve kilo kaybı görülmektedir [82]. Ayrıca pankreatik yetmezlik, pankreastan yeterli insülin salgılanamaması nedeniyle diyabet gelişimine de sebep olabilir [75].

Pankreas Kanseri: En ölümcül kanser türlerinden biridir. Son verilere göre pankreas kanseri, kansere bağlı ölümler sıralamasında ABD’de 4; Çin’de 6. Sıradadır [84]. Küresel olarak, pankreas kanser insidansının 2050 yılında 100.000’de 18,6’ya çıkması ve yıllık ortalama %1,1’lik büyüme ile pankreas kanserinin önemli bir halk sağlığı yükü oluşturacağı tahmin edilmektedir [68].

2.3. Vitamin D ve Vitamin D Reseptörü

Vitamin D 1992 yılında keşfedilmiş ve isimlendirilmiştir [85]. Yağda çözünen bir vitamindir. Sağlık için hayati önem taşıyan katalitik etkileri bulunmaktadır [86]. Kalsiyum homeostazında ve kemik mineralizasyonunda önemli bir rol oynar [87]. Kemik

büyümesinin yanı sıra fosfat ve kalsiyum metabolizmasında rol oynayan bir hormon öncüsüdür [86, 88, 89]. Mukozal bağışıklıkta, konak savunmasında ve VDR (Vitamin D Reseptörü) yoluyla enflamasyonda düzenleyici rollere sahiptir [49]. Hücre proliferasyonu ve farklılaşmasında, nörotrofik regülasyonda, nöroproteksiyonda, nörotransmisyonunda, immün regülasyonda ve nöroplastisitede önemli bir rol oynar [90]. Çalışmalar D vitamininin adipogenez, glikoz-insülin homeostazı ve hücre büyümesi gibi çoklu rollerini de göstermiştir [87]. Nöromusküler fonksiyon ve bağışıklık fonksiyonu gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde yer alan pleiotropik bir hormonun da öncüsüdür [91].

D vitamininin D2'den D7'ye kadar değişen çeşitli yan zincirlere sahip alt tipleri bulunmaktadır [86]. İnsanlardaki en önemli alt tipleri D2 (ergokalsiferol) ve D3 (kolekalsiferol)'tür [92]. D2 vitamini esas olarak bitkilerden gelir, maya ve mantar gibi bitkisel kaynaklı ergosterolün UV (ultraviyole) ışınlanması ile oluşur [86, 92]. D3 vitamini ise provitamin D'nin (7-dehidrokolesterol) 280 ile 320 nm arasındaki dalga boylarında ultraviyole B radyasyonuna maruz kalmasıyla deride oluşur [86]. D vitamininin aktifleşme basamakları Tablo 2.4.'te gösterilmiştir [93].

Tablo 2.4. D Vitamini Aktifleşme Basamakları [93]

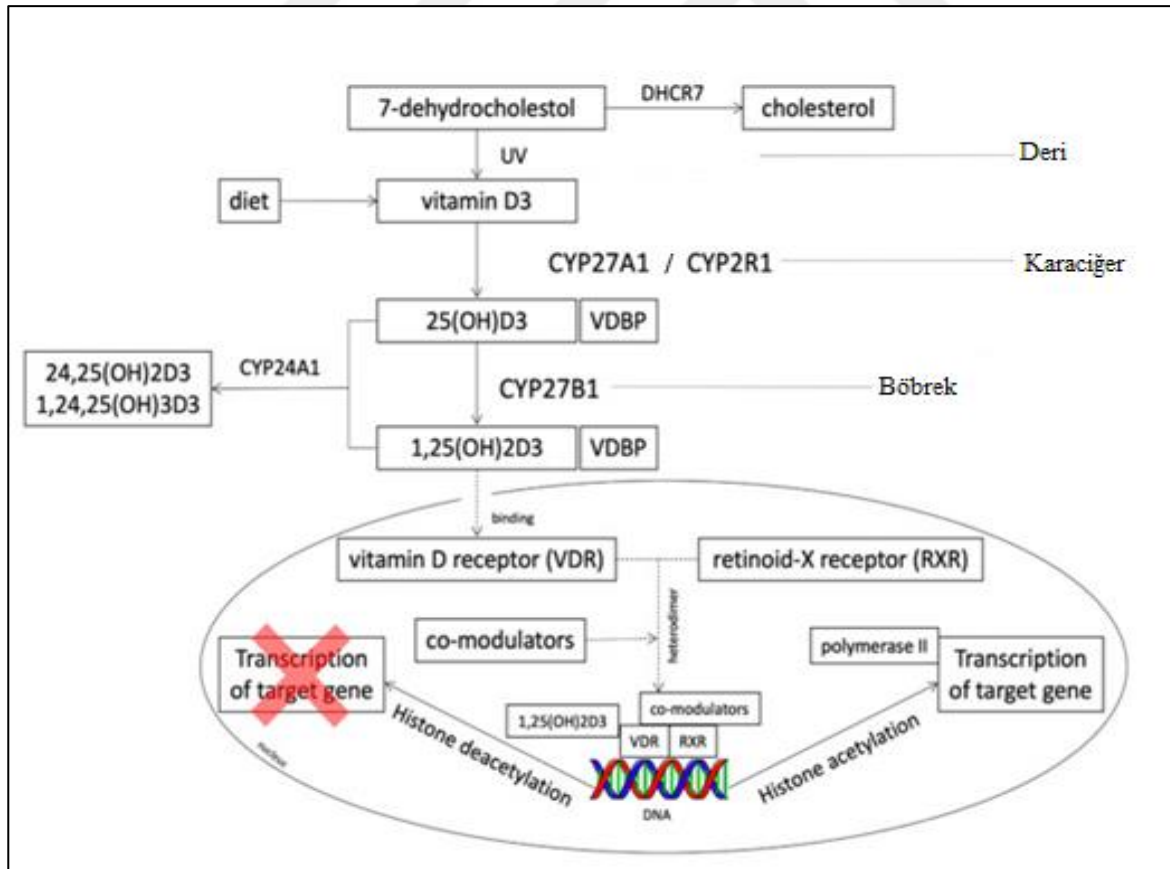
D Vitamini Aktifleşme Basamakları
Provitamin D [7-dehidrokolesterol]
Kolekalsiferol [D3]
Kalsidiol [25(OH)D3]
Kalsitriol [1,25(OH)2D3]

D vitamini diyet, takviyeler veya cildin kolesterol öncüsü 7-dehidrokolesterolün fotokimyasal ve termal dönüşümü yoluyla yeterli ultraviyole ışınmasına maruz kalınması ile elde edilir. Fakat birçok besin ve diyet D vitamini açısından oldukça fakirdir [94].

Provitamin D (7-dehidrokolesterolün), UV ışınlarına maruz kalarak D3 vitaminine dönüşür [86]. Vitamin D3 tamamen inaktiftir ve aktif hale gelmesi için 25 ve 1 α pozisyonunda iki ardışık hidroksilasyon gerekir [95]. Elde edilen D3 vitamini ve diyetle alınan D3 vitamini karaciğere taşınır [86]. İlk hidroksilasyon karaciğerde 25-hidroksivitamin D [25(OH)D3] veya kalsidiol oluşturmak üzere esas olarak mikrozomal enzim CYP2R1 tarafından gerçekleşir. [25(OH)D3], VDES'in prohormonu ve temel taşıdır

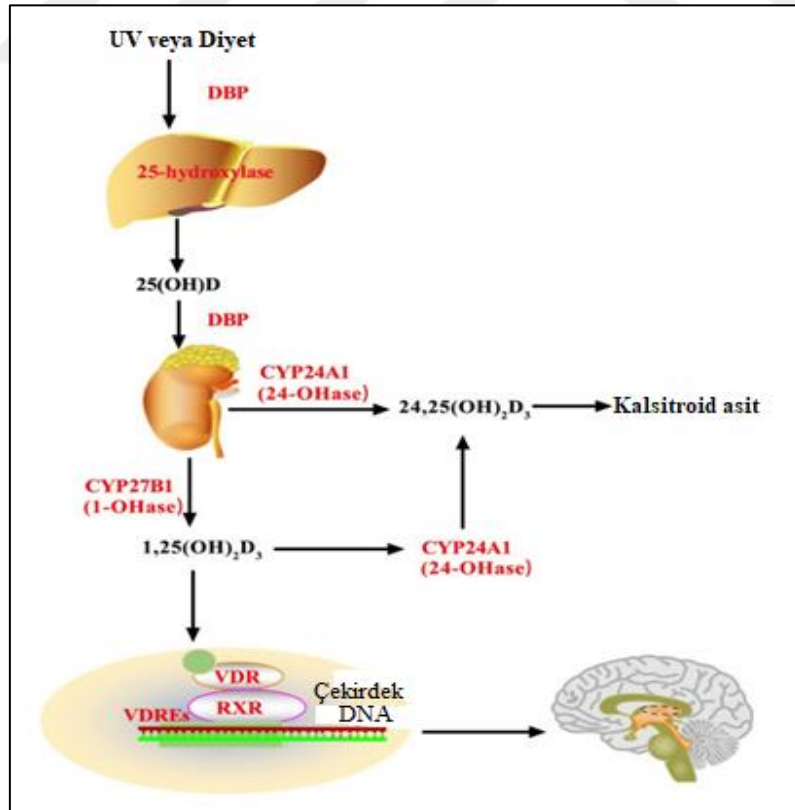
[95]. Kan dolaşımında nispeten stabildir [85]. Konsantrasyonu yüksektir ve en uzun yarı ömre (2-3 hafta) sahip metabolittir [95]. Genel D vitamini durumunu belirlemek için en güvenilir gösterge olarak kabul edilir [85]. Ölçümü sağlık otoriteleri ve bilimsel topluluklar tarafından D vitamini eksikliği, D vitamini yetersizliği, referans değer aralığı ve D vitamini ile ilgili parametrelerin popülasyon değerlendirmesini yapmak için kullanılmaktadır [95].

Daha sonra ikinci hidroksilasyon böbreğin proksimal tübülünde aktif metabolitin yani 1,25-dihidroksivitamin D3 [1,25(OH)2D3] veya kalsitriolün oluşması için CYP27B1 enzimi tarafından gerçekleştirilir [95]. Yani provitamin D 1,25 dihidroksivitamin D3 [1,25(OH)2D3]'e dönüşerek aktif hale gelir [92]. [1,25(OH)2D3] kısa bir yarı ömre (5-8 saat) sahiptir. Kalsitriol bir tür steroid hormondur [89]. Ekstrarenal sentezi, interferon gama ve TNF- α gibi sitokinler tarafından uyarılır. VDES'in sistemik, endokrin, otokrin veya parakrin etkisini belirleyen, çoklu organ ve sistem hücrelerinde bulunan bir nükleer transkripsiyon faktörü olan D vitamini reseptörüne yüksek duyarlılık ile bağlanır (Şekil 2.24.)([95]).



Şekil 2.24. D Vitamininin Metabolik Yolu [93]

Diğer bir deyişle; (Şekil 2.25.) D vitaminini vücuda kolekalsiferol olarak takviye edilmiş süt ürünleri ve yağlı balıklar yoluyla veya 7-dehidrokolesterolün ultraviyole ışınla dönüştürülmesi yoluyla alınır [49]. Esas olarak karaciğerde bulunan 25-hidroksilaz tarafından, D vitamininin başlıca dolaşan formu olan 25-hidroksivitamin D'ye (25(OH)D₃) dönüştürülür. 25-hidroksivitamin D-1 α ile 1,25-dihidroksivitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃) aktif formuna dönüşür. 1,25(OH)₂D₃'ün biyolojik işlevlerine, transkripsiyon faktörlerinin nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesi olan VDR aracılık eder [90]. Yani provitamin D iki kez aktif 1,25-dihidroksi D vitamini (1,25(OH)₂D₃) halinde hidroksillenir [49]. Sitoplazmada birkaç hormona duyarlı genin transkripsiyonel regülasyonundan sorumlu VDR'ye bağlanır [96]. Ligand bağlanması üzerine, VDR bir heterodimer oluşturmak için retinoid X reseptörü (RXR) ile etkileşime girer [90]. Daha sonra bu kompleks transkripsiyon faktörü olarak işlevini yerine getirmek üzere çekirdeğe girer [49]. Ekspresyonlarını desteklemek için hedef genlerdeki D vitamini yanıt elemanlarına (VDRE) bağlanır. Bu kompleksin 200'den fazla geni düzenlediği ve çeşitli hücresel süreçleri etkilediği tahmin edilmektedir [90].



Şekil 2.25. D Vitamininin Aktifleşmesi [90]

D vitamini, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık ile ilgili genleri aktive ederek konak savunmasının temel düzenleyicisi olarak işlev görür. D vitamininin genel sağlığın korunmasında birçok belgelenmiş rolü vardır. Eksikliği özellikle sitokin üretimini etkilemek gibi bağışıklık sisteminin fonksiyonel bütünlüğü üzerindeki ciddi etkilerle ilişkilidir [97]. D vitamini eksikliği riski, hamilelik dönemi de dahil olmak üzere, bebeklerde, çocuklarda ve yetişkinlerde yani yaşamın her aşamasında ortaya çıkabilmektedir. Bebeklerde genellikle sınırlı vücut depoları sebebiyle; yalnızca anne sütüyle beslenen bebeklerde ise anne sütündeki düşük D vitamini içeriği sebebiyle eksiklik görülür [94]. Eksikliği çocuklarda raşitizm, yetişkinlerde osteomalaziye neden olmaktadır [92].

D vitamini eksikliği şiddetli Covid-19 için bilinen risk faktörleri olan hipertansiyon, otoimmün ve kardiyovasküler hastalıklarla da bağlantılıdır [97]. Yani D vitamini eksikliğinin Covid-19 için de bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür. D vitamininin, virüs için giriş noktası görevi gören ACE2 ile etkileşime girerek virüs girişi için bir inhibitör olabileceği savunulmaktadır [98]. D vitamininin Covid-19 bulaşıcılığına ve şiddetine karşı koruyuculuğunu düşündüren başka bir nokta da D vitaminin doğal ve adaptif bağışıklık sistemleri üzerindeki immünomodulator etkisi, böbrekler ve akciğerlerdeki renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerindeki düzenleyici etkisi ve endotel disfonksiyonuna ve tromboza karşı koruyucu etkisidir [99]. Ayrıca Covid-19 olan hastalarda D vitamini durumunun akciğer tutulumu ile olası ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada daha yüksek D vitamini seviyeleri önemli ölçüde daha az akciğer tutulumu ile ilişkilendirilirken, daha düşük D vitamini seviyeleri artan ölüm riski ile bağlantı bulunmuştur [100].

Vitamin D reseptörü dendritik hücrelerde, makrofajlarda, aktif T hücrelerinde ve 30'dan fazla dokudaki diğer hücrelerde bulunan bir reseptördür [88]. 9 ekzon içerir ve 12. kromozomda yer alır [99]. Yaklaşık 100 000 bp DNA'lık bir bölge içeren VDR geni tarafından kodlanır ve sadece 4600 bp VDR proteinini kodlar [101]. İşlevlerini bir transkripsiyon faktörü olarak yerine getirir [102]. DNA bağlanma alanına sahiptir [103]. Antiinflamasyon, antifibrozis ve renin-anjiyotensin sistem aktivitelerini inhibe ederek renoprotektif etki gösterir [104]. Steroid/tiroid hormon reseptörü ailesindendir [101]. Transkripsiyonel düzenleyicilerin nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesidir [105]. Tipik olarak adacık β hücreleri ve adipositler dahil olmak üzere birkaç kalsiyum düzenleyici olmayan hücre tipinde eksprese edilir [87]. Kemik hücrelerinin çekirdeği, böbrekler,

bağırsaklar, kalp, deri, beyin, karaciğer, üreme, endokrin ve bağışıklık sistemlerinde bulunur [102, 106]. Kalsiyum metabolizmasında, bağışıklık hücrelerinde ve sinir sisteminde yer alan çeşitli organlarda da ifade edilir [107]. En yüksek gastrointestinal sistem ve endokrin dokularda eksprese olur [86]. Bağırsak, en yüksek VDR ekspresyonuna sahip organ olarak kabul edilmektedir [93].

VDR'nin üç izoformu tanımlanmıştır. En yaygın olanı 427 aminoasit ve 48 kDa'lık VDRA izoformudur, başlangıç bölgesi ekzon 2'dedir. İkincisi, 477 aminoasit ve 54 kDa'dan oluşan uzun bir VDRB1 izoformudur. Üçüncüsü ise 424 aminoasitten oluşan daha kısa bir VDRA izoformudur ve ekzon 2'dedir [101].

VDR, gen ekspresyonunu veya gen fonksiyonunu kontrol eden ve ligandla aktive olan bir transkripsiyon faktörüdür [85]. Kemik mineral homeostazında, oksidatif hasar, kronik hastalıklar ve iltihaplanma ile ilgili hayati genleri kontrol eder [108]. Hücre büyümesi, olgunlaşması, insülin salgılanması ile ilgili genlerin ifadesinde düzenleyici olarak görev yapar. Ayrıca aktive edilmiş T ve B lenfositlerinin, makrofajların ve sitokinlerin üretiminin modülasyonunu sağlar [106]. Doğuştan gelen bağışıklığı aktive eder ve bağırsak gelişimini etkiler [49]. Hücre döngüsü düzenlemesinde yer alan proteinlerin sentezine aracılık eder [109].

VDR, genetik ve çevresel faktörler tarafından regüle edilir. VDR düzenlemesi ile ilişkili başlıca çevresel faktörler diyet, güneş ışığı, enfeksiyon ve kirliliktir. Bu çevresel faktörlerin D vitamini düzeylerini değiştirebileceği ileri sürülmektedir. Mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır fakat epigenetik mekanizmalar yoluyla olabileceği varsayılmaktadır. VDR düzenlemesinde yer alan diğer faktörler ise D vitamini öncüsünün alımı, ligandın üretimi ve aktivitesidir. Ayrıca genetik faktörler, çevresel faktörlerin etkisini modüle edebilir [105]. VDR aktivitesindeki veya ligand ile afinitesindeki varyasyonlar, D vitamini fonksiyonlarını önemli ölçüde değiştirebilir [110].

İşlevsel olarak VDR, ligand bağlanması ve fosforilasyon olayı aracılığıyla düzenlenir. Esas olarak çekirdekte, hücre sitoplazmasında ve hücre zarında bulunur ve ligandı kalsitriol ile etkileşime girdikten sonra mikrotübül sistemi yoluyla çekirdeğe göç eder [101].

VDR, kalsitriol sinyallemede çok önemli bir rol oynar. VDR, retinoid X reseptörü ile bir heterodimer oluşturan $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ ile bağlanarak aktive edilir. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ -VDR-RXR kompleksi, fosfor ve kalsiyum metabolizması, hücre proliferasyonu ve

doğuştan gelen ve adaptif bağışıklığın kontrolü dahil olmak üzere D vitamini etkileriyle ilgili genlerin transkripsiyonunu düzenlemek için çekirdeğe göç eder [105]. Ayrıca D vitaminine ek olarak safra asitleri gibi başka ligandlarla etkileşime girebilir ve ekspresyonu yağ asitleri ve insülin tarafından indüklenebilir [86].

Çalışmalar D vitamininin ACE2 reseptörlerini regüle edebileceğini ve dolayısıyla Covid-19'a karşı koruma sağlayacağını ileri sürmektedir [111]. Taheri ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada düşük D vitamini seviyeleri Covid-19/ölüm sayısı ile ilişkili bulunmuştur [112]. Retrospektif olarak gerçekleştirilen bir çalışmaya göre ise; yüksek D vitamini seviyeleri olan Covid-19 hastalarının düşük D vitamini seviyeleri olan Covid-19 hastalarına göre daha iyi klinik sonuçlara sahip olduğu görülmüştür [113]. Ayrıca Covid-19'un Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu, nötrofil stimülasyonu ve artan pıhtılaşmaya sebep olduğu ve bu komplikasyonların D vitamini eksikliği ve VDR aktivasyonundaki kusurlar sebebiyle tetiklendiği görülmüştür [112].

VDR stimülasyonunun doğuştan gelen antiviral efektör mekanizmaları geliştirerek, antimikrobiyal peptitlerin, otofajinin indüklenmesini kolaylaştırdığı ve sitokin fırtınasını azaltarak, renin-anjiyotensini düzenleyerek, nötrofil aktivitesini modüle ederek, pulmoner epitel bariyer bütünlüğünü koruyarak, protrombotik eğilimi azaltarak Covid-19 sırasında kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir [114]. Ayrıca Covid-19 hastalarının akciğer ve bağışıklık hücrelerinde VDR stimülasyonunun antiviral yanıtı artırabileceği ve sitokin fırtınasını azaltabileceğine dair güçlü çalışmalar vardır [115].

2.3.1. Vitamin D reseptör geni ve gen varyasyonları

VDR geni, 12 ekzondan oluşur ve 12q13.11 kromozomu üzerinde bulunur [93, 103]. VDR geninin ekzon dizileri Şekil 2.26., Şekil 2.27. ve Şekil 2.28.'de verilmiştir [116]. VDR geninin kromozom üzerindeki konumu ise Şekil 2.29.'da verilmiştir. VDR geni yaklaşık 75 kb'ye sahiptir [114]. D3 vitamini reseptörünü kodlar. Biyolojik vitamin D3 aktiviteleri bu reseptör tarafından düzenlenir [88].

Ekzon 1:

GGGGACAGGGGTGAGGCCAGAGACGGACGGACGCAGGGGCCCGGCCCAAGGCGAGGGAGAACAG
CGGCACTGAGGCAGAAAGGAAGAGGGCGGTGTGTTACCCGCAGCCCAATCCATCACTCAGCAACT
CCTAGACGCTGGTAGAAAGTTCCTCCGAGGAGCCTGCCATCCAGTCGTGCGTGCAG

Ekzon 2:

GGGCTGTCTCTGCTTGTCAAAAGGCGGCAGCGGAGCCGTGTGCGCCGGGAGCGCGGAACAGCTTG
TCCACCCGCCGGCCGGACCAGGTGCGAACCCGGGAGCAGCGGGAAGGGGGTCTCAGGATAGGGA
CTCGGGGTCGGGGCGTCTGGGATACCGGGGCCTGAGCGCCCGGCTGCGAGCATTAGAGTCTAAGTC
TCAGCGGTAACTTGGCTACTGAGGTCCGGGCTGTCGTGCCATGAGGCTGGGACACTAAGGGGCAC
TGAGGTTTGAGAAAGCTGAAGTTCGTGCCAGGCTGGCGAGGGGAGCAGCGACATCCTCGGCGCTTA
GGAGAAATGCTCCGCTAACACAGTGCTTAGCACTTGGGCAACAAGAAGTATTTGTTTCCTTCTTCTG
TCGGGGCGCCTTGCCATGGAGTGAGGAATAAGAAAAGGAGCGATGGCTGTGATGGTGCTCAGAA
CTGCTGGAGTGAGG

Ekzon 3:

GGCTCCTGAACCTAGCCCAGCTGGACGGAGAAATGGACTCTAGCCTCCTCTGATAGCCTCATGCCAG
GCCCCGTGCACATTGCTTTGTTGCCTCCCTCAATCCTCATAGCTTCTCTTTGGG

Ekzon 4:

GATGACATGGCATGCCTGCTCCCAACAAGCCACTTCTGTTTGCAGTCACTGATCTGGGGACTAAAGT
CCCTGGAAAGAGCCCTCGTGCCCACTTCCTTAGAGACTGGGGAGGCGGTCAGCGCTCCGCCTTAGA
TAAAAGGTTTCCCCTTCTTCATTTAGAAGCCTTTGGGTCTGAAGTGTCTGTGAGACCTCACAGAAG
AGCACCCCTGGGCTCCACTTACCTGCCCCCTGCTCCTTCAG

Şekil 2. 26. VDR Geni Ekzon Baz Dizisi (1, 2, 3 ve 4. Ekzonlar) [116]

Ekzon 5:

GGATGGAGGCAATGGCGGCCAGCACTTCCCTGCCTGACCCTGGAGACTTTGACCGGAACGTGCCCC
 GGATCTGTGGGGTGTGTGTGGAGACCGAGCCACTGGCTTTCACTTCAATGCTATGACCTGTGAAGGC
 TGCAAAGGCTTCTTCAGGTGAGCCCTCCTCCCAGGCTCTCCCCAGTGGAAGGGAGGGAGAAGAA
 GCAAGGTGTTTCCATGAAGGGAGCCTTGCAATTTTTCACATCTCCTTCTTACAATGTCCATGGAACAT
 GCGGCGCTCACAGCCACAGGAGCAGGAGGGTCTTG

Ekzon 6:

GCGAAGCATGAAGCGGAAGGCACTATTACCTGCCCCCTCAACGGGGACTGCCGCATCACCAAGGA
 CAACCGACGCCACTGCCAGGCCTGCCGGCTCAAACGCTGTGTGGACATCGGCATGATGAAGGAGT

Ekzon 7:

TCATTCTGACAGATGAGGAAGTGCAGAGGAAGCGGGAGATGATCCTGAAGCGGAAGGAGGAGGAG
 GCCTTGAAGGACAGTCTGCGGCCCAAGCTGTCTGAGGAGCAGCAGCGCATCATTGCCATACTGCTG
 GACGCCCACCATAAGACCTACGACCCACCTACTCCGACTTCTGCCAGTTCCGG

Ekzon 8:

CCTCCAGTTCGTGTGAATGATGGTGGAGGGAGCCATCCTTCCAGGCCCAACTCCAGACACACTCCCA
 GCTTCTCTGGGGACTCCTCCTCCTCCTGCTCAGATCACTGTATCACCTCTTCAG

Ekzon 9:

ACATGATGGACTCGTCCAGCTTCTCCAATCTGGATCTGAGTGAAGAAGATTCAGATGACCCTTCTGT
 GACCCTAGAGCTGTCCAGCTCTCCATGCTGCCCCACCTGGCTGACCTGGTCAGTTACAGCATCCAA
 AAGGTCATTGGCTTTGCTAAGATGATAACAGGAT TCAG

Ekzon 10:

AGACCTCACCTCTGAGGACCAGATCGTACTGCTGAAGTCAAGTGCCATTGAGGTCATCATGTTGCGC
 TCCAATGAGTCCTTACCATGGACGACATGTCCTGGACCTGTGGCAACCAAGACTACAAGTACCGCG
 TCAGTGACGTGACCAAAG

Ekzon 11:

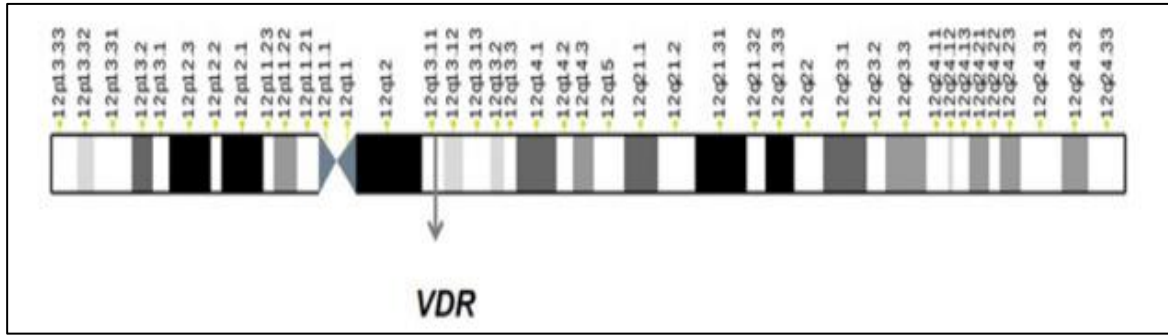
CCGGACACAGCCTGGAGCTGATTGAGCCCCTCATCAAGTTCCAGGTGGGACTGAAGAAGCTGAACT
 TGCATGAGGAGGAGCATGTCCTGCTCATGGCCATCTGCATCGTCTCCCCAG

Şekil 2. 27. VDR Geni Ekzon Baz Dizisi (5, 6, 7, 8, 9, 10 ve 11. Ekzonlar) [116]

Ekzon12:

ATCGTCTGGGGTGCAGGACGCCGCGCTGATTGAGGCCATCCAGGACCGCCTGTCCAACACACTGCAGACGTACATCCGC
 TGCCGCCACCCGCCCCGGGCAGCCACCTGCTCTATGCCAAGATGATCCAGAAGCTAGCCGACCTGCGCAGCCTCAATGA
 GGAGCACTCCAAGCAGTACCGCTGCCTCTCCTTCCAGCCTGAGTGCAGCATGAAGCTAACGCCCTTGTGCTCGAAGTGTT
 TGGCAATGAGATCTCCTGACTAGGACAGCCTGTGGCGGTGCCTGGGTGGGGCTGCTCCTCCAGGGCCACGTGCCAGGCCC
 GGGGCTGGCGGCTACTCAGCAGCCCTCCTACCCCGTCTGGGGTTCAGCCCTCCTCTGCCCTCCCTATCCACCCAGCCC
 ATTCTCTCCTGTCCAACCTAACCCCTTTCTGCGGGCTTTTCCCGGTCCCTTGAGACCTCAGCCATGAGGAGTTGCTGTT
 TGTTTGACAAAGAAACCAAGTGGGGGCAGAGGGCAGAGGGTGGAGGCAGGGCCTTGCCCAGAGATGCCTCCACCGCTG
 CCTAAGTGCTGCTGACTGATGTTGAGGGAACAGACAGGAGAAATGCATCCATTCTCAGGGACAGAGACACCTGCACCTC
 CCCCCACTGCAGGCCCCGCTTGTCCAGGCCTAGTGGGGTCTCCCTCTCCTGCTACTCAGGATAAATAATCGGGCCACAGC
 TCCACCCACCCCTTCAGTGCCACCAACATCCCATTGCCCTGGTTATATTTTCCACGGGCAGTAGCTGTGGTGAGGTGG
 GTTTTTCTCCCATCACTGGAGCACCAGGCACGAACCCACCTGCTGAGAGACCAAGGAGGAAAAACAGACAAAAACAGC
 CTCACAGAAGAATATGACAGCTGTCCCTGTACCAAGCTCAAGTTCTCGCCCTGGGTCTAAGGGGTGGTTGAGGTGGA
 AGCCCTCCTTCCACGATCCATGTAGCAGGACTGAATTGTCCCGAGTTTGAGAAAAGCACCTGCCGACCTCGTCTCCCCC
 TGCCAGTGCCTTACCTCTGCCAGGAGAGCCAGCCCTCCCTGTCTCCTCGGATCACCGAGAGTAGCCGAGAGCCTGCTC
 CCCCACCCCTCCCAGGGGAGAGGGTCTGGAGAAGCAGTGAGCCGCATCTTCTCATCTGGCAGGGTGGGATGGAGGA
 GAAGAATTTTCCAGCCCCAGCGCTGAGTCATGATCTCCCTGCCGCTCAATGTGGTTCAGGCGCTGTTACCCACAG
 GGCTAAGAGCTAGCGCTGCCGACCCAGAGTGTGGGAAGGGAGAGCGGGGCAGTCTCGGGTGGCTAGTCAGAGAGAG
 TGTTTGGGGGTTCCGTGATGTAGGGTAAGGTGCCTTTTATTCTCTCCACACCCAAAAGTCAAAGGTGCCTGTGAGG
 CAGGGGCGGAGTGATACAACCTTCAAGTGCATGCTCTCTGCAGCCAGCCAGCTGGTGGGAAGCGTCTGTCCGTTTA
 CTCAAAGGTGGGGTCTTTGTGAGAGTGAGCTGTAGGTGTGCGGGACCGGTACAGAAAGGCGTTCTTCGAGGTGGATCAC
 AGAGGCTTCTTCCAGATCAGTGCTTGTGTTGGGAATGCGGCCGATTCCCTGAGTACCAGGAATGTTAAAGTCAGTGG
 GAACGTGACTGCCCAACTCCTGGAAGCTGTGCTTGCACCTGCATCCGTAGTTCCCTGAAAACCCAGAGAGGAATCAGA
 CTTCACTGCAAGAGCCTTGGTGTCCACCTGGCCCCATGTCTCTCAGAATTCTCAGGTGGAAAAACATCTGAAAGCCAC
 GTTCCTTACTGCAGAATAGCATATATATCGCTTAATCTTAAATTTATTAGATATGAGTTGTTTTAGACTCAGACTCCATTTG
 TATTATAGTCTAATATACAGGGTAGCAGGTACCACTGATTTGGAGATATTTATGGGGGAGAACTTACATTGTGAAACTTCT
 GTACATTAATTATTATTGCTGTTGTTATTTTACAAGGTCTAGGGAGAGACCCCTGTTTGATTTTAGCTGCAGAACGTATTG
 GTCCAGCTTGCTCTTCCAGTGGGAGAAAACACTTGTAAGTTGCTAAACGAGTCAATCCCCTCATTAGGAAAACTGACAGAG
 GAGGGCGTGACTCACCAAGCATATATACTAGCTAGAAGTGGGCCAGGACAGGCCCGCGCGGTGGCTCACGCCTGTA
 ATCCAGCAGTTTGGGAGGTGAGGTAGGTGGATCACCTGAGGTGGGAGTTCGAGACCAACCTGACCAACATGGAGAA
 ACCCTGTCTCTATTAATAAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAATAGCCGGGCATGGTGTGGCGCAAGCCTGTAATCCAGC
 TACTCAGGAGGCTGAGGCAGAAGAATTGAACCCAGGAGGTGGAGGTTGCAGTGAGCTGAGATCGTGCCGTTACTCTCCA
 ACCTGGACAACAAGAGCGAAACTCCGTCTTAGAAGTGACCAGGACAGGACCAGATTTTGGAGTCATGGTCCGGTGTCTCT
 TTCTACTACACCATGTTTGAGCTCAGACCCCACTCTCATTCCCAGGTGGCTGACCCAGTCCCTGGGGGAAGCCCTGGATT
 TCAGAAAGAGCAAGTCTGGATCTGGGACCCTTTCTTCTTCCCTGGTTGTAACCTCACCAACCCATCAGAAGGAGAAGGA
 AGGAGACTCACCTCTGCCTCAATGTGAATCAGACCCTACCCACACGATGTGGCCCTGGCCTGCTGGGCTCTCCACCTCA
 GCCTTGGATAATGCTGTTGCCTCATCTATAACATGCATTGTCTTTGTAATGTACCACCTTCCAGCTTCTCCCTCTGGCCCT
 GCCTTCTTGGGGAACTCCTGGAAATATCAGTTACTCAGCCCTGGGCCCCACCACCTAGGCCACTCTCCAAAGGAAGTCT
 AGGAGCTGGGAGGAAAAGAAAAGAGGGGAAAATGAGTTTTATGGGGCTGAACGGGGAGAAAAGGTCATCATCGATTCT
 TACTTTAGAATGAGAGTGTGAAATAGACATTTGTAATGTAAACTTTTAAAGGTATATCATTATACTGAAGGAGAAGGTG
 CCCCCAAATGCAAGATTTTCCACAAGATTCCCAGAGACAGGAAAATCCTCTGGCTGGCTAACTGGAAGCATGTAGGAGAA
 TCCAAGCGAGGTCAAGAGAAGGCAGGAATGTGTGGCAGATTTAGTGAAGCTAGAGATATGGCAGCGAAAGGATGTAA
 ACAGTGCCTGCTGAATGATTTCCAAAGAGAAAAAAGTTTGCCAGAAGTTGTCAAGTCAACCAATGTAGAAAGCTTTGCT
 TATGGTAATAAAATGGCTCATACTTATATAGCACTTACTTTGTTGCAAGTACTGCTGTAATAAATGCTTTAGCAAACCAA

Şekil 2.28. VDR Geni Ekzon Baz Dizisi (12. Ekzon) [116]



Şekil 2.29. VDR Geninin Kromozom Üzerindeki Konumu [88]

VDR geninde 900'den fazla allelik varyant ve yaklaşık 200 tek nükleotid polimorfizmi (SNP) veya varyasyonu tespit edilmiştir [105, 117]. Ancak bunların VDR protein fonksiyonu üzerindeki etkileri büyük ölçüde bilinmemektedir [102, 117]. Bu varyantların 1,25(OH)D'nin bağlanmasıyla indüklenen hedef genler üzerindeki etkilerinin değiştirebilir olduğu ve vücudun D vitaminine tepkisini etkileyebileceği düşünülmektedir [107]. Gen varyasyonlarının D vitamini aktivitesini kontrol edebildiği, çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğu da bildirilmiştir [118]. Birçok çalışma, VDR'nin kanser, otoimmün hastalıklar, inflamasyon, enfeksiyon, kardiyovasküler hastalıkların fizyolojik ve patolojik süreçlerinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir [89]. Çocuklarda akut alt solunum yolu enfeksiyonlarına ve çeşitli inflamatuvar ve otoimmün hastalıklara duyarlılığı arttırdığı da ileri sürülmektedir [119]. Bu varyantlar VDR proteinindeki aminoasit dizisini değiştirmezler, ancak mRNA stabilitesinin düzenlenmesi yoluyla gen ekspresyonunu etkileyebilirler [120]. Yani, VDR gen ekspresyonunun düzenlenmesinden ve özellikle mRNA'nın stabilitesinden sorumludur [121]. VDR varyantlarının, kalıtsal VDR işlev bozukluğunun birincil nedeni olduğuna, bulaşıcı hastalıklar da dahil olmak üzere çeşitli insan patolojilerine neden olduğuna inanılmaktadır [108, 122].

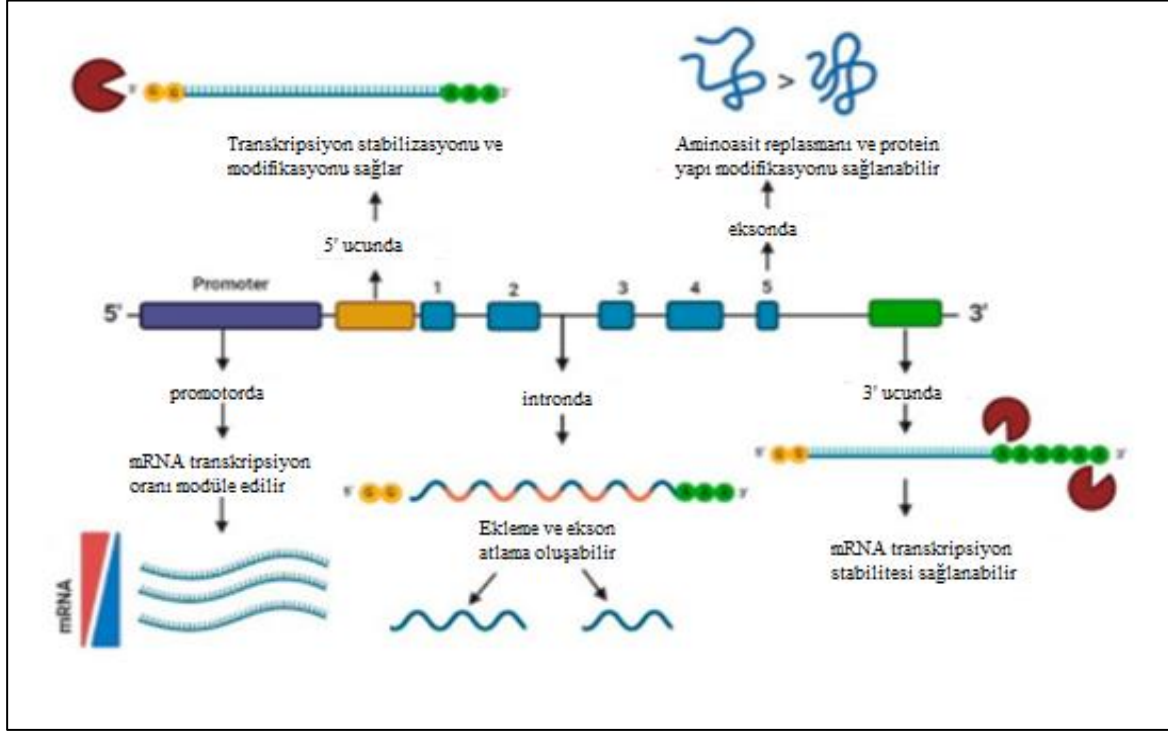
VDR geninde görülen varyantların muhtemelen komorbidite riskini değiştirerek ve enfeksiyon riskini artırarak Covid-19'a sebep olabileceği düşünülmektedir [123]. Covid-19 enfeksiyonuna yanıtta D vitamininin rollerinden biri de solunum epitelinde antimikrobiyal peptitlerin üretiminin desteklenerek virüs bulaşmasının ve Covid-19 semptomlarının daha az olası hale gelmesidir [124]. Bu sebeple VDR genindeki varyantların D vitamini seviyelerini etkileyerek Covid-19 hastalarında daha olumsuz semptomlara sebep olabileceği düşünülmektedir [111]. VDR geninde meydana gelen SNP'lerin ana ekspresyon dizilerine bağlı olarak D vitamini seviyelerini azalttığı ve akciğer bozuklukları, kalp

yetmezliği, azalmış böbrek aktivitesi, artmış ölüm riskine sebep olduğu ileri sürülmektedir [125]. İran'da 160'ı asemptomatik, 250'si hafif/orta ve 90'ı şiddetli olmak üzere 500 adet Covid-19 hastası incelenmiş ve hafif/orta ve şiddetli vaka gruplarında nefes darlığı gibi çeşitli klinik sonuçlarla VDR gen varyasyonları arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Şiddetli vakalarda nefes darlığı, astım ile *Apal*; hafif/orta vakalarda kronik böbrek hastalığı ile *BsmI*; şiddetli vakalarda ateş, hipertansiyon ile *FokI* arasında bir ilişki bulunmuştur [126]. VDR gen varyasyonu ile Covid-19 prognozu arasındaki ilişkinin vitamin D eksikliği açısından değerlendirildiği çalışmada hastalık şiddeti *FokI* Ff genotipi ile ilişkili iken, yoğun bakıma yatış *TaqI* TT genotipi ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca ölen hastalarda *Apal* aa genotipi daha yaygın bulunmuş ve ölen deneklerin hiçbirinde *FokI* FF genotipine rastlanmamıştır [127]. Covid-19 teşhisi koyulmuş 31 yoğun bakım hastasının incelendiği ve VDR geni *TaqI* ve *BsmI* varyantlarının hastalık seyri üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmada ölen hasta grubunda, heterozigot genotiplerin (TC ve GA) anlamlı olarak daha yüksek orana sahip olduğu bulunmuştur. Çalışma, VDR gen varyasyonlarının Covid-19'un şiddeti üzerindeki etkisine ilişkin bir hipotezi desteklemiştir [128]. Fakat başka çalışmalara göre de VDR geninde görülen varyasyonlar ile Covid-19 hastalık seyri ve şiddeti arasında anlamlı bir ilişki olmadığı düşünülmektedir [129].

SNP'ler, bir genin belirli pozisyonlarında meydana gelen tek bir nükleotidin yer değiştirmelerini ifade eder. SNP'ler, geniş bir hastalık yelpazesine duyarlılık, tedavi müdahalelerine yanıtındaki değişkenlik, fenotipik ipuçları ve ilgili farmakogenomik ve ayrıca varsayılan olarak aşı hedeflerindeki farklılıkları saptar. Kodlamayan SNP'ler, genomun kodlamayan bölgelerinde meydana gelir ve belirli bir hastalık riskinin artması veya belirli bir genin ekspresyon seviyelerinin değiştiricileri olarak ortaya çıkar. SNP'lerin kodlanması, genin çevrilmiş bölümünü ya eş anlamlı ikamelerle (Örneğin, GGC kodonu GGT'ye dönüşür, fakat her ikisi de glisini kodlar) veya eş anlamlı olmayan ikamelerle değiştirebilir, bu da yanlış anlamlı veya anlamsız nokta mutasyonlarına neden olabilir [130].

Promotör bölgelerdeki SNP'ler, transkripsiyon faktörü bağlama bölgesinin konformasyonunu değiştirerek gen ekspresyonunu ve mRNA transkripsiyon oranını modüle eder. 5' bölgesindeki SNP'ler, mRNA translasyon ve transkripsiyon stabilizasyonunu değiştirir. İntron bölgesindeki SNP'ler ekleme, ekzon atlama, transkripsiyon oranı ve transkripsiyon stabilitesini modüle eder. Ekzon bölgesindeki SNP'ler, bir amino asidin diğeriyle yer değiştirmesine neden olabilir. 3' bölgesindeki

SNP'ler sitoplazmada transkript stabilizasyonunu ve mRNA lokalizasyonunu değiştirebilir (Şekil 2.30.)[101].

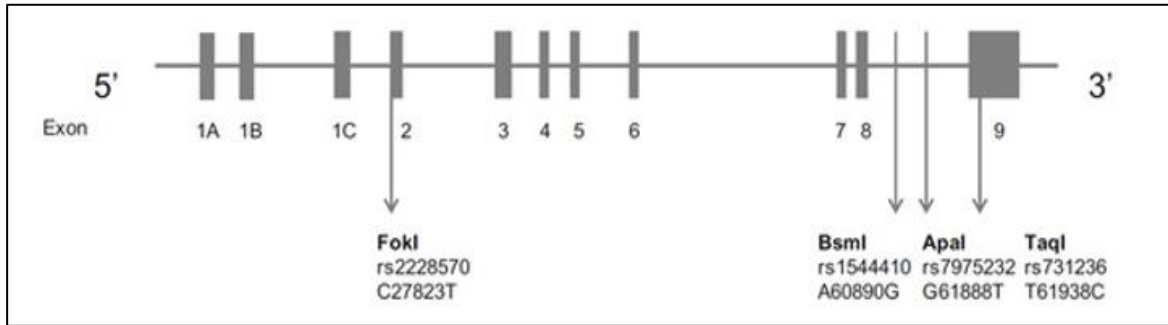


Şekil 2.30. Konumlarına Göre Tek Nükleotid Varyasyonunun Fonksiyonel Etkisi [101]

Hem genom çapında ilişkilendirme çalışmaları hem de vaka kontrol çalışmaları, VDR gen SNP'lerinin otoimmün hastalıklarla önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermektedir [131]. Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, multipl skleroz, inflamatuvar bağırsak hastalığı, Crohn hastalığı, diyabet ve hipertansiyon dahil olmak üzere birçok otoimmün hastalık riskiyle bağlantı bulunmuştur [131, 132].

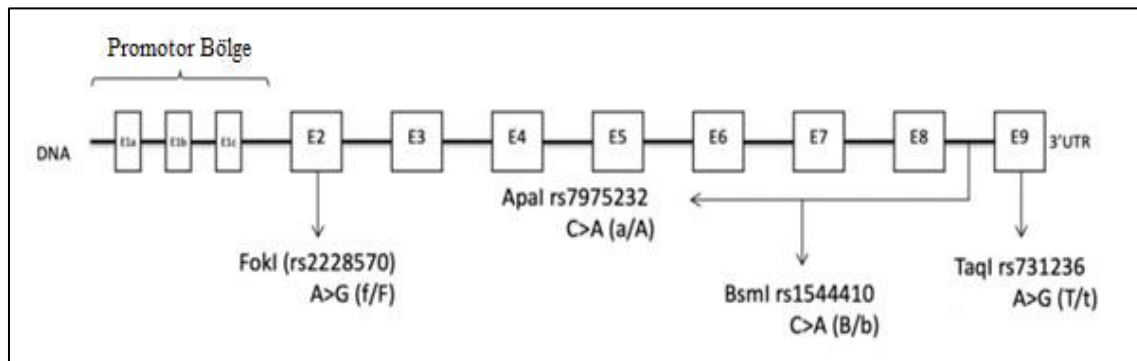
VDR genindeki varyantlar, VDR ekspresyonunu veya fonksiyonunu modüle edebilir ve sonuç olarak D vitamini etkilerinin değişkenliğinde rol oynayabilir. [91, 133]. Bu vitamin D dengesizliği de akut pankreatit gelişimine neden olabilir. Vitamin D seviyeleri de doğuştan gelen ve adaptif immün yanıtı etkileyebilir ve oksidatif stresi azaltabilir. Bu sebeple VDR'nin oksidatif stres üzerinde dolaylı olarak etkisi olduğu düşünülmektedir [110]. Ayrıca VDR gen varyantları vasküler düz kas hücreleri, endotel hücreler, kardiyomiyositler, trombositler gibi tüm ana kardiyovasküler hücre tiplerinde ve çoğu bağışıklık hücresinde meydana gelerek kardiyovasküler hastalık riskini potansiyel olarak etkileyebilir [96].

En çok bilinen ve analiz edilen VDR geni varyantları (Şekil 2.31.) *FokI* (rs2228570), *ApaI* (rs7975232), *BsmI* (rs1544410) ve *TaqI* (rs731236)'dır [65, 69]. Çalışmalarda en sık analiz edilen *FokI* ve *BsmI*'dir [118].



Şekil 2.31. VDR Gen Varyantları [88]

Dört yaygın SNP'den *FokI* (rs2228570) Vitamin D reseptör geninin 2.ekzonunda; *ApaI* (rs7975232) ve *BsmI* (rs1544410) 8. intronunda; *TaqI* (rs731236) ise 9. ekzonunda bulunur (Şekil 2.32.) [88, 108, 109]. Bu varyasyonlardan *ApaI* ve *BsmI* mRNA'nın azalmış stabilitesi ve daha düşük ekspresyon seviyeleri ile bağlantılıyken *FokI* ve *TaqI* proteinin eklenmesini ve yapısını etkileyebilmektedir [88]. *ApaI*, *BsmI* ve *TaqI* varyasyonları, mRNA stabilitesi ile ilişkili sessiz mutasyona yol açan VDR geninin 3'-ucunda yer alır. *FokI* ise başlangıç kodonunda yer alır ve daha kısa boyutlu ve aktif protein elde edilmesine sebep olur [103]. Bu varyantlar VDR proteinindeki aminoasit dizisini değiştirmezler, ancak mRNA stabilitesinin düzenlenmesi yoluyla gen ekspresyonunu etkileyebilirler. Ek olarak bu varyasyonların bazıları endokrin, kardiyak ve metabolik anormallikler ile de ilişkili bulunmuştur [134].



Şekil 2.32. VDR Gen Varyasyonlarının Yeri ve Karakteristiği [93]

FokI (rs2228570): Başlangıç kodonu varyasyonu olarak da anılır. Ekzon 2'de yer alır ve C>T değişikliği sunar. Eşanlamlı olmayan bir gen varyantı olarak kabul edilir. Treoninden metiyonine eşanlamlı olmayan bir değişiklik oluşturur [101]. Değiştirilmiş proteinle sonuçlanan bilinen tek VDR gen varyantıdır [134]. VDR geninin 5'- bölgesinde meydana gelir, burada birinci kodonun nükleotit dizisi ATG'den ACG'ye değişir [128]. Okuma çerçevesi kayar [121]. Böylece protein boyutunu normal muadilinden üç aminoasit azaltır [135]. Sayı 427'den 424 aminoasite düşer [124]. Yani başlatma bölgesi daha kısa ve daha aktif bir reseptör proteini ile sonuçlanır [136].

ApaI (rs7975232): İntron 8'de yer alır ve A>C değişikliği sunar. Atasal alel C alelidir. VDR'nin 3' ucunda bulunur. VDR proteininin aminoasit dizisini değiştirmez. mRNA stabilitesini ve VDR'nin gen ekspresyonunu etkileyebilir [101].

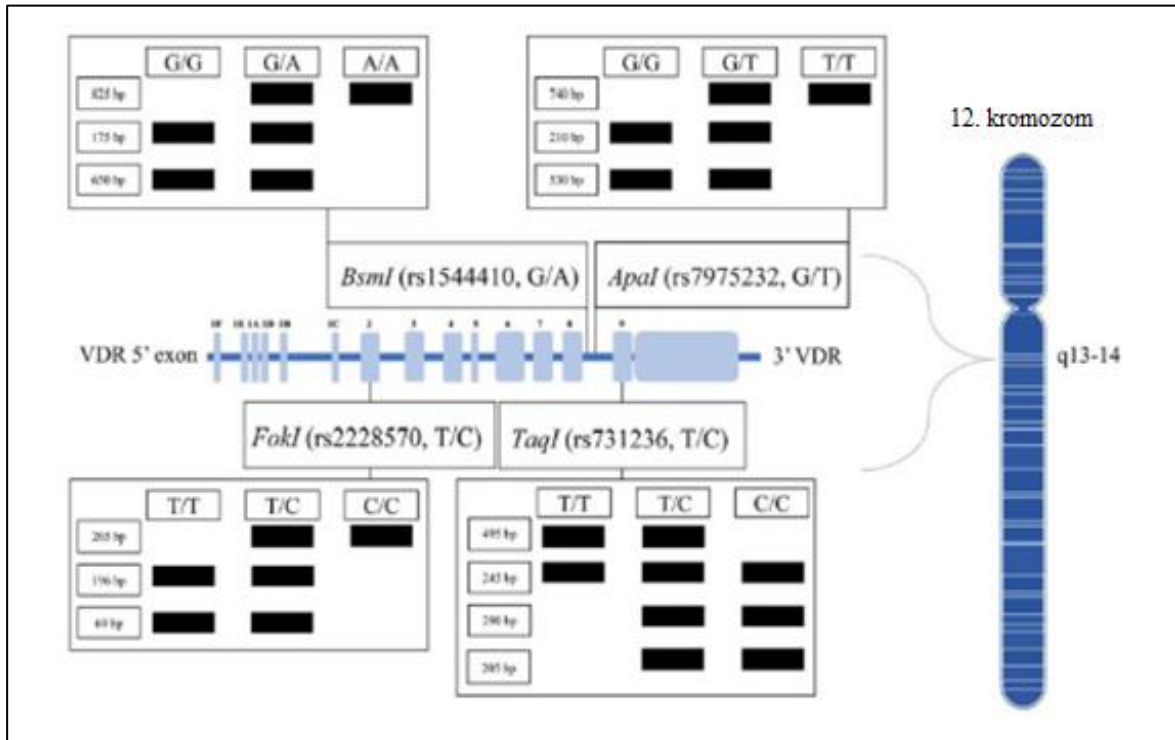
TaqI (rs731236): Ekzon 9'da yer alır ve C>T değişikliği sunar. Atasal aleli C alelidir. *TaqI*, kodlama dizisinin bir eşanlamlı değişikliğini üretir; bu nedenle kodlanmış proteinde bir aminoasit değişikliği üretmez [101]. Kodon ATT'den ATC'ye değişir fakat yine aynı amino asidin yani izolösin üretimine neden olur [136]. Ancak mRNA'nın stabilitesini etkileyebilir [101].

BsmI (rs1544410): İntron 8'de yer alır ve A>G değişikliği sunar. Atasal alel G aleldir [101]. Yani *BsmI* varyantının doğasında, guaninin adenin yerine ikame edilmiş olması gerçeğinde yatmaktadır [137]. mRNA transkripsiyonu için ek yerlerinde bir değişiklik veya VDR'nin intron düzenleyici elemanlarında bir değişiklik oluşturabilir. VDR'nin 3' ucunda yer alır ve VDR proteininin aminoasit dizisini değiştirmez [101]. *BsmI* varyantının farklı patolojik süreçler ve hastalıklarla ilişkisi, farklı popülasyonların birçok çalışmada incelenmiştir. Bazılarında çalışmalarda osteoporoz, patolojik kırıklar, tip 2 diyabet, astım, atopik dermatit, prostat kanseri, meme kanseri ve Parkinson hastalığı ile ilişkilendirilmiştir [137, 138]. Sessiz bir mutasyon taşıyıcı, ancak mutasyonunun VDR geninin stabilitesinde ve ekspresyonunda azalmaya yol açtığı bildirilmiştir [135].

26 ülkede VDR gen varyasyonu sıklığı ile Covid-19 prevalans ve mortalite oranları arasındaki korelasyonunun araştırıldığı bir çalışmada *BsmI* varyantı ile Covid-19 prevalansı ve mortalitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [139]. Kazakistan'da daha önce Covid-19 olmadığını bildiren, PCR test sonucu negatif olan ve aşılanmamış 185 asemptomatik Covid-19'lu katılımcılarda ve D vitamini metabolizma yolu gen varyasyonları incelenmiş ve resesif VDR geni *BsmI* varyantının Covid-19'un duyarlılığını

potansiyel olarak artırabileceği sonucuna ulaşılmıştır [140]. Farklı şiddetteki Covid-19 varyantlarında *ApaI* ve *BsmI* varyasyonlarının Covid-19'un sonuçlarında etkili olup olmadığını inceleyen bir araştırmada Delta ve Omicron varyantlarında *ApaI* varyantının AA genotipinin CA genotipine oranla daha yüksek ölümlerle ilişkili olduğu; *BsmI* varyantının ise GG genotipinin GA genotipine oranla daha yüksek ölümlerle ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır [141].

VDR genindeki yaygın varyasyonlar ve genotipleme Şekil 2.33.'te gösterilmiştir.



Şekil 2.33. VDR Genindeki Yaygın Varyasyonlar ve Genotipleme [96]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Çalışma, Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvurarak Covid-19 tanısı konan 233 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Covid-19 hastalarında pankreas enzim parametreleri ve pankreas tutulumu ile ilgili klinik veriler değerlendirildikten sonra, ilgili uzman tarafından pankreas tutulumu olduğuna karar verilen pankreas tutulumu olan 120 adet Covid-19 hastası hasta grubu, pankreas tutulumu olmadığı belirlenen 113 adet Covid-19 hastası kontrol grubu olarak gruplandırılmıştır. Hasta ve kontrol grubundan rutin biyokimyasal incelemeler amacıyla alınan periferik kan örnekleri üzerinde araştırmalar yürütülmüştür.

Rutin uygulamada; Covid-19 şüphesi olan bir hastadan solunum yoluna ait sürüntü örneği üzerinde Real-Time PCR tekniği ile virüs genetik materyali incelemesi ile hastalarda akciğer tomografisi çekimi yapılmaktadır. Real-Time PCR, akciğer tomografisi ve klinik semptomların durumuna göre de Covid-19 tanısı bireylere konmaktadır. Aynı zamanda, Covid-19 tanısı konan tüm bu hastalarda rutin biyokimyasal incelemeler yapılmaktadır. Bu araştırma rutin biyokimyasal inceleme amacıyla alınan ve imha edilecek kanlar üzerinde gerçekleştirilmiş olup bireylerden ek bir materyal alınmamıştır.

Bu çalışma, Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından (03.06.2021/104) onaylanmıştır.

3.2. Örneklem Büyüklüğü

Hasta ve kontrol grubuna dahil edilmesi gereken örneklem büyüklüğünü hesaplamak amacıyla G*Power istatistik analiz programı kullanılmıştır. Gerekli veriler daha önce ilgili genlerle yapılan araştırmalarda elde edilen oranlar üzerinden belirlenmiştir. Buna göre effect size 0,314 olarak belirlenmiş olup, alfa hata: 0,05; 1-beta: 0,95; df:5 olarak kullanılmıştır. Yapılan ki-kare istatistik analizinde iki grup oranları arasında fark bulunabilmesi için çalışmaya dahil edilmesi gereken minimum total örneklem sayısı 200 olarak belirlenmiştir. Bu örneklem sayısı hasta grubunda minimum 100, kontrol grubundan minimum 100 olacak şekilde düzenlenmiştir.

3.3. Örneklem Seçimi

Çalışma grupları hasta ve kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Hasta grubuna Covid-19 hastalığına yönelik olarak yapılmış Kantitatif Real-Time PCR (qRT-PCR) test sonucu pozitif olan ve pankreas tutulumu olan hastalar ile Covid-19 hastalığına yönelik olarak yapılmış Toraks BT sonucu pozitif olan ve pankreas tutulumu olan hastalar dahil edilmiştir. Kontrol grubuna ise Covid-19 hastalığına yönelik olarak yapılmış Kantitatif Real-Time PCR (qRT-PCR) test sonucu pozitif olan ve pankreas tutulumu olmayan hastalar ile Covid-19 hastalığına yönelik olarak yapılmış Toraks BT sonucu pozitif olan ve pankreas tutulumu olmayan hastalar dahil edilmiştir. qRT-PCR ve Toraks BT test sonuçları negatif olan gönüllü örnekler çalışmaya dahil edilmemiştir. Hasta grubu 120, kontrol grubu 113 olmak üzere toplamda 233 hasta üzerinde çalışılmıştır.

3.4. Çalışma Verilerinin Toplanması ve Verilerin Kaydedilmesi

Çalışmada incelenen örneklerle ait tanımlayıcı veriler, projede araştırmacı olarak yer alan Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD. ve İç Hastalıkları AD. uzmanları tarafından çalışmaya dahil edilmiştir.

Araştırmayı planlayan ekip rutin olarak; Covid-19 Real-Time PCR testlerinin yapılması, hastaların klinik değerlendirmelerinin yapılması, hastaların akciğer tomografilerinin değerlendirilmesi, biyokimyasal incelemelerin yapılması ile hastaların tedavi ve takiplerinin yapılması işlemlerini yürütmektedir. Bu açıdan bakıldığında Covid-19 tanısı konma süreçlerinde yer alan ve emek harcayan personel çalışmanın içerisinde bulunmaktadır.

3.5. Çalışmada Kullanılan Cihazlar ve Sarf Malzemeler

- Vorteks (İka Vorteks 4 digital ve Biocota)
- Isı Bloğu (ThermoBATH Finepcr, ALB128)
- Santrifüj (Mikro 120, Hettich Zentrifugen ve Isolab Mikro ve Beckman Coulter Microfuge 16 Mikro)
- Otoklav (Nüve Steamart ot40l)
- Derin dondurucu (Thermo scientific 88000 series)
- Pipetler (Brand 100 µL ve 1000 µL)
- PZR Cihazı (Thermo Px2 Thermal Cyclers)

- Isıtma tablalı karıştırıcı (Biosan TS-100C Thermo-Shaker)
- Tartı (Mettler Toledo Hassas Terazi)
- Mikrodalga Fırın (Samsung)
- Görüntüleme cihazı (Biorad Chemidoc Mp İmagin System)
- Elektroforez (Cleavar Scientific)
- DNA izolasyonu (GeneAll DNA)
- EDTA (Merc-Sigma Aldrich EDTA)
- Etidyum Bromür (Sigma)
- Triss (Vwr Life Sciences)
- Borik Asitt (Carlo Eba)
- Agaroz tozu (Simply)
- Yükleme solüsyonu (A.B.T.)
- dNTP (Mix 10 mM)
- Taq Polimeraz (Thermoscientific)
- Buffer (Thermoscientific)
- BsmI*-R ve *BsmI*-F primerleri (Oligomer)
- BsmI* kesim enzimi (Thermoscientific Mva12691 (*BsmI*) (10U/ µL))

3.6. Yapılan Testler/Laboratuvar Tetkikleri ve Müdahaleler

Covid-19 ön tanısıyla rutin biyokimyasal incelemeler için Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarına gönderilmiş olan venöz kan örneklerinden DNA eldesi gerçekleştirilmiş ve ardından sırasıyla; polimeraz zincir reaksiyonu ve restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi teknikleri uygulanmıştır.

3.7. DNA Eldesi

Hasta ve kontrol gruplarının kan örnekleri Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarına gönderilmiş olan kanlardan toplanmıştır. Toplanan kanlar Amasya Üniversitesi Merkezi Laboratuvarında derin dondurucuda -80 °C’de saklanmıştır.

Hasta ve kontrol gruplarının kan örneklerinden DNA örnekleri, GeneAll marka DNA izolasyon kiti kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu laboratuvarında işlemler yapılmıştır.

Öncelikle izolasyon aşamalarında kullanılacak olan kimyasallar hazırlanmıştır. Proteinaz K içerisine 6 ml Pk storage buffer eklenmiş, çözünmesi beklenmiş, kullanıma hazır hale getirilmiş ve +4 °C’de saklanmıştır. 90 ml Buffer BL’nin içerisine 110 ml etanol eklenmiş, kullanıma hazır hale getirilmiş ve oda sıcaklığında (15-20 °C) saklanmıştır. 50 ml Buffer TW’nin içerisine 200 ml etanol eklenmiş, kullanıma hazır hale getirilmiş ve oda sıcaklığında (15-20 °C) saklanmıştır. İzolasyon aşamalarında kullanılacak olan ekipmanlar otoklavda steril edilmiştir. Kanlar, çalışmaya hazır hale gelmesi için -80 °C’den +4 °C’ye alınmış ve daha sonra oda sıcaklığına gelmesi sağlanmıştır. Çalışmaya uygun hale gelen kanlara protokol numaraları verilmiştir. Akabinde, kit protokolüne uygun olarak aşağıdaki işlemler gerçekleştirilmiştir (Tablo 3.1.).

1. Kabin içerisinde eppendorf tüpleri üzerine protokol numaraları yazılmıştır. Tüplerin her birine 20 µL Proteinaz K eklenmiştir.

2. Protokol numarası yazılmış olan eppendorf tüplerine aynı protokol numarası yazılı olan kandan 200 µL eklenmiş ve son aşamada pipetaj yapılmıştır.

3. Kan eklenen eppendorf tüplerinin her birine 200 µL Buffer BL eklenmiş ve 3000 rpm’de 10 saniye boyunca vortekslenerek içerisindeki sıvıların karışması sağlanmıştır. Daha sonra tüpler 56°C’de 10 dakika boyunca ısıya maruz bırakılmıştır.

4. Isıtıcıdan çıkarılan tüplerin her birine 200 µL Etanol eklenmiş ve 3000 rpm’de 10 saniye boyunca vortekslenmiştir.

5. Eppendorf tüpleri içerisindeki sıvı DNA Ekstraksiyon Kiti içerisinden çıkan Type G tüplerine aktarılmış ve tüpler 10 000 rpm’de 2 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Santrifüjden sonra atıkların geçtiği collection tüp kısımları çöpe atılarak yenisi takılmıştır.

6. Type G tüplerinin her birine 600 µL Buffer BW eklenmiş ve tüpler 10 000 rpm’de 2 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Santrifüjden sonra atıkların geçtiği collection tüp kısımları çöpe atılarak yenisi takılmıştır.

7. Type G tüplerinin her birine 700 µL Buffer TW eklenmiş ve tüpler 10 000 rpm’de 2 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Santrifüjden sonra atıkların geçtiği collection tüp kısımları çöpe atılarak yenisi takılmıştır. Tüpler tekrar 14 000 rpm’de 2 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Atıkların geçtiği collection tüp kısımları çöpe atılmıştır.

8. Yeni eppendorf tüpleri hazırlanmış ve santrifüjden çıkan Type G tüplerinin yeşil kısımları eppendorf tüplerinin içine yerleştirilmiştir.

9. Eppendorf tüplerinin her bir tüpe 150 µL Buffer AE eklenmiş ve 1 dakika boyunca oda sıcaklığında bekletilmiştir. Daha sonra 14 000 rpm’de 2 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Santrifüjden çıkarılan tüplerin yeşil kısımları çöpe atılmıştır. Eppendorf tüpleri içerisinde kalan ve kandan izole edilen DNA’lar saklanmak üzere -80 °C’ye kaldırılmıştır.

Tablo 3.1. DNA İzolasyon Aşamaları

DNA İzolasyon Aşamaları
1. 20 µL PROTEİNAZ K eklenir.
2. 200 µL KAN eklenir.
3. 200 µL BUFFER BL eklenir. 3000 rpm’de 10 sn vortekslenir. 56°C de 10 dk ısıya maruz bırakılır.
4. 200 µL ETANOL eklenir. 3000 rpm’de 10 sn vortekslenir.
5. Sıvı TYPE G tüplerine aktarılır. 10 000 rpm’de 2 dk santrifüj edilir.
6. 600 µl BUFFER BW eklenir. 10 000 rpm’de 2 dk santrifüj edilir.
7. 700 µL BUFFER TW eklenir. 10 000 rpm’de 2 dk ve ardından 14 000 rpm’de 2 dk santrifüj edilir.
8. Type G tüpü, eppendorf tüpüne takılır.
9. 150 µL BUFFER AE eklenir. 14 000 rpm’de 2 dk santrifüj edilir. Type G tüpleri çöpe atılır, izole edilen DNA -80 °C’de saklanır.

3.8. PZR ve Genotipleme Aşaması

İzole edilen DNA’ların PZR ve RFLP analizleri 19 Mayıs Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. PZR ve görüntüleme için ön hazırlık yapılmıştır.

0.5M’lik EDTA: 46,53 gr EDTA, 250 ml distile su içinde çözülmüş ve pH’ı sodyum hidroksit kullanılarak 8.0’e ayarlandıktan sonra, otoklav ile sterilize edilmiştir. Kullanıma hazır hale geldiğinde ise oda sıcaklığında saklanmıştır.

1x Yoğunluklu Trisedta Solüsyonu: DNA yürütmede kullanılacak olan jel yapımında ve elektroforez tankı tabanında kullanmak için Trisedta solüsyonu hazırlanmıştır. 1 litre distile su, 27,5 gram borik asit, 54 gram tris ve 20 mililitre 0,5M’lik edta erlene eklenmiş

ve 1 saat manyetik karıştırıcıda karışması sağlanmıştır. Bunun sonucunda 5x yoğunluklu stok Trisedta solüsyonu elde edilmiştir. Jel yapımında ve elektroforez tankı tabanında kullanmak üzere 200 ml 5x yoğunluklu stok Trisedta solüsyonu 800 ml distile su ile karıştırılarak yoğunluk 1x'e düşürülmüştür.

Jel Yapımı: Jel yapımı için 2,5 gram agaroz tartılmış ve 1x yoğunluklu 100 ml Trisedta solüsyonu ile erlenmayer içerisinde karıştırılmıştır. Agaroz, deniz yosunundan ekstrakte edilmiş şeker molekül zinciridir. Agarozun solüsyon içinde karışması ve homojen görüntüye kavuşması için erlenmayer çalkalanmıştır. Daha sonra erlenmayerin ağzı para film ile kapatılarak para film üzeri hafifçe delinmiş ve mikrodalga fırında 800 watt enerjide 2-3 dakika ısıtılarak tüm agarozun solüsyon içinde tamamen çözünmesi sağlanmıştır. Mikrodalga fırından çıkarılan erlenmayer soğumaya bırakılmış ve sıcaklık 60 °C'ye geldiğinde içerisine 7 mikrolitre Etidiyum bromür eklenerek karışması sağlanmıştır. Etidiyum bromür, nükleik asitlerin bazıları arasına bağlanarak DNA fragmentlerinin jelde görünmelerini sağlayan florasan boyadır ve kanserojendir. Oluşan karışım kaba dökülmeden önce jelde kuyucuklar elde etmek için jel kabının baş kısmına uygun büyüklükteki jel tarağı koyulmuş ve karışım jel kabına dökülmüştür. Bir süre oda sıcaklığında bekletildikten sonra donması için +4 °C'ye kaldırılmış ve jel kullanıma hazır hale gelmiştir.

PZR aşamasında ilk ön hazırlık olarak eppendorf tüplerine koyulacak olan karışımda kullanılacak maddelerin hazırlığı yapılmıştır. Liyofize halde gelen sentetik primerler kitte yazan miktarlar doğrultusunda stok primer haline getirilmek için steril su ile karıştırılmıştır. 100 µL stok *BsmI*-F primeri için sentetik primere 473 µL, 100 µL stok *BsmI*-R primeri için sentetik primere 655 µL steril su eklenmiştir. Hazırlanan stok primerler kısa süre santrifüj edildikten sonra 37 °C ve 400 rpm'de 30 dakika boyunca ısıtma tablalı karıştırıcıda karıştırılmaya devam edilmiştir. Stok primerler yoğunluk %10 olacak şekilde steril su ile seyreltilmiş ve çalışmada kullanılmak üzere hazır hale getirilmiştir. Çalışmada kullanılan primerlerin baz dizilimleri ve baz sayıları Tablo 3.2.'de verilmiştir.

Tablo 3.2. Stok Primerlerin Baz Dizilimi ve Baz sayısı

Primer	Baz Dizisi	Baz Sayısı	100 µM stok- µl TE
<i>BsmI</i> -F	5'-CAACCAAGACTACAAGTACCGCGTCAGTGA-3'	30	473
<i>BsmI</i> -R	5'-AACCAGCGGAAGAGGTCAAGGG-3'	22	655

100 mikrolitre dNTP mix hazırlamak için 10 µL dATP, 10 µL dGTP, 10 µL dCTP, 10 µL dTTP karıştırılmıştır. Yoğunluğun %10 olması için 60 µL steril su eklenmiş, kısa süre santrifüj edilmiş ve dNTP mix kullanıma hazır hale getirilmiştir.

Ön hazırlık yapıldıktan sonra PZR için eppendorf tüplerine koyulacak olan PZR karışımı hazırlanmıştır. 25 µL hacmindeki 10 eppendorf tüpü için 5 µL *BsmI*-R, 5 µL *BsmI*-F, 5 µL dNTP mix, 1 µL Taq polimeraz enzimi, 25 µL PZR bufferı ve 199 µL steril su eppendorf tüpü içerisine eklenmiş, kısa süre santrifüj edilmiştir. PZR karışım içeriği Tablo 3.3.'te verilmiştir.

Tablo 3.3. VDR Geni *BsmI* Varyantı İçin Hazırlanan PZR Karışımı

PZR Karışım İçeriği	25 µL Hacimdeki 10 Tüp İçin Miktarlar
Reverse (geri) Primer	5 µL
Forward (ileri) Primer	5 µL
dNTP mix	5 µL
Taq Polimeraz Enzimi	1 µL
PZR Bufferı	25 µL
Steril Su	199 µL

İzole edilen DNA'lar çalışmaya hazır hale gelmesi için -80 °C'den önce -18 °C'ye daha sonra +4 °C'ye alınmıştır. DNA'lar çalışmada kullanılmak üzere oda sıcaklığına ulaşması için beklenmiştir. Hazırlanan karışım ve eppendorf tüpleri kabin içerisine getirilmiştir. Eppendorf tüplerinin kapakları kapatılmış ve tüpler üzerine protokol

numaraları yazılmıştır. Pipet ucu ayarlanmış, eppendorf tüplerinin her birine 23 µL PZR karışımı eklenmiştir. Daha sonra aynı protokol numarası yazılı olan izole DNA'dan 2 µL eklenmiş, son aşamada pipetaj yapılmıştır. Kapakları kapatılan eppendorf tüpleri kısa süre santrifüj edilmiş ve hazırlanan PZR protokolü uygulanmak üzere cihaza yerleştirilmiştir.

PZR protokolü; 1 döngü 94°C'de 4 dk ile denatürasyon, 35 döngü 94°C'de 45 sn ile denatürasyon, 35 döngü 60 °C'de 45 sn ile primer bağlanma, 35 döngü 72 °C'de 45 sn ile uzama ve en son 1 döngü 72 °C'de 7 dk ile tamamlanma şeklinde belirlenmiştir. VDR Geni *BsmI* varyantının PZR protokolü Tablo 3.4.'te verilmiştir.

Tablo 3.4. VDR Geni *BsmI* Varyantının PZR Protokolü

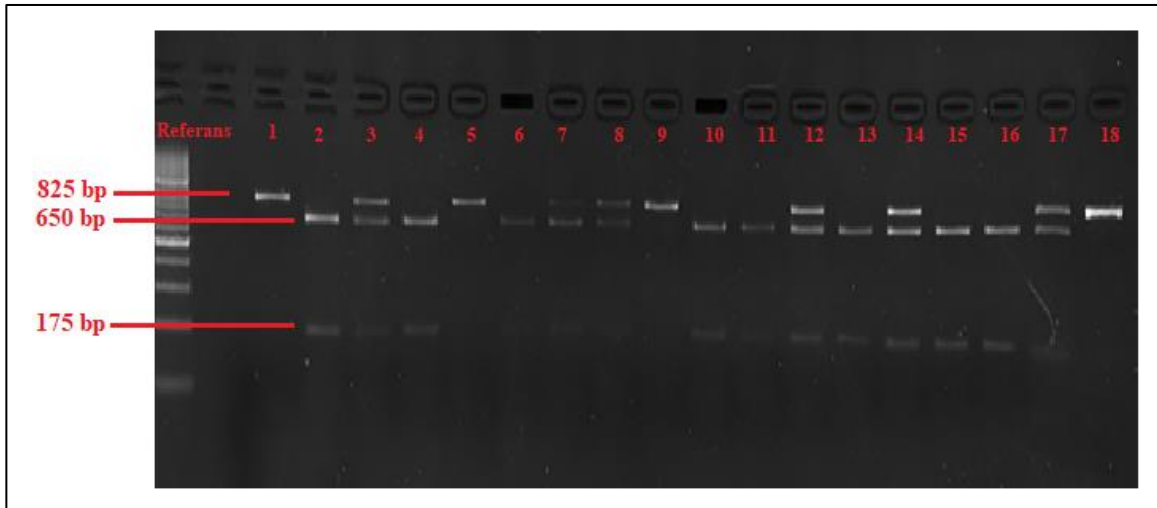
AŞAMA	PZR DÖNGÜSÜ	PZR SICAKLIĞI	İNKÜBASYON SÜRESİ	DÖNGÜ SAYISI
1.Aşama	Denatürasyon	94 °C	4 dakika	1 döngü
2.Aşama	Denatürasyon	94 °C	45 saniye	35 döngü
	Bağlanma	60 °C	45 saniye	
	Uzama	72 °C	45 saniye	
3.Aşama	Tamamlanma	72 °C	7 dakika	1 döngü

PZR işleminden sonra DNA'larda amplifikasyonun gerçekleşip gerçekleşmediğine bakılmıştır. Daha önceden hazırlanan jel, elektroforez tankına koyulmuş ve tank içerisine 1x yoğunluklu Trisedta solüsyonu eklenmiştir. 2 µL yükleme boyasının üzerine 5 µL DNA çekilerek pipetaj yapılmış ve jel kuyusuna enjekte edilmiştir. Tüm DNA'lar jele enjekte edildikten elektroforez cihazı 140 volt, 400 miliamper ve 20 dakika şeklinde ayarlanarak yürütme işlemi başlatılmıştır. Elektroforezin çalışma prensibi molekül ağırlığı ve molekülde bulunan elektrik enerjisinin jel içinde bir yükten diğerine giderken kat ettiği mesafe farklılıklarına dayanmaktadır. Elektroforez işlemi bittikten sonra jel, görüntüleme cihazına alınarak DNA'nın amplifike olup olmadığını bakılmıştır. Polimeraz zincir reaksiyon agaroz jel görüntüsü Şekil 3.1.'de gösterilmiştir. Amplifikasyon işlemi tamamlanan DNA'lar RFLP işlemi için hazır hale gelmiştir.



Şekil 3.1. Polimeraz Zincir Reaksiyon Agaroz Jel Görüntüsü

Amplifikasyon işleminden sonra; 5 µL PZR ürünü, 0,5 µL *BsmI* restriksiyon enzimi, 5 µL Buffer ve 9,5 µL steril su karışımı 37 °C’de 12 saat boyunca bekletilerek kesim sağlanmıştır. Kesim sonrasında üç genotip; BB (825 bp), Bb (825, 650, 175 bp) ve bb (650, 175 bp) oluşması beklenmiştir. Kesim işleminden sonra PZR ürünlerinin gen bölgelerine ait bantları etidyum bromür içeren %2’lik agaroz jel üzerinde elektroforez cihazı yürütülerek ile görüntülenmiştir. Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi agaroz jel görüntüsü Şekil 3.2.’de gösterilmiştir.



Şekil 3.2. Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi Agaroz Jel görüntüsü

Numunelerden rastgele örnekler alınmış ve yeniden aynı işlemlere tabi tutulmuştur. Genotiplemede herhangi bir yanlışlık gözlenmemiştir. HaeIII kesimi sonucunda sadece 825

bp'lik bir band görülmesi durumunda her iki polimorfik allelin yabancı tip yani Asp/Asp olduğu tespit edilmiştir. 825, 650 ve 175 bp'lik üç band görülmesi durumunda tam olmayan bir HaeIII kesiminin olduğu ve heterozigot allelin bulunduğu yani Asp/Glu aminoasit yapısına sahip olduğu belirlenmiştir. 650 ve 175 bp'lik iki bandın görülmesi durumunda tam bir HaeIII kesimi olduğu yani homozigot mutant bir genotipe sahip yani Glu/Glu aminoasit yapısına sahip olduğu tespit edilmiştir. Kesim işlemi sonrası oluşan genotipler ve aminoasit yapıları Tablo 3.5.'te verilmiştir. Sonuçların kontrolü amacıyla rastgele seçilen örnekler üzerinde aynı işlemler ve analizler tekrar edilmiş ve sonuçlarda herhangi bir tutarsızlık belirlenmemiştir.

Tablo 3.5. Kesim İşlemi Sonrası Genotipler ve Aminoasit Yapısı

Genotip	Baz Çifti	Aminoasit Yapısı
BB	825 bp – 1 bant	Asp/Asp
Bb	825 bp, 650 bp, 175 bp – 3 bant	Asp/Glu
bb	650 bp, 175 bp – 2 bant	Glu/Glu

3.9. İstatiksel Analiz

Hasta ve kontrollerden elde edilen tüm veriler SPSS 21.0 istatistik paket programına girilmiş ve istatistiksel analizler SPSS paket programı ve OpenEpi 3.01 software kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kontrol ve hasta grubuna ait tanımlayıcı verilerin değerlendirilmesinde ortalama ve frekans gibi tanımlayıcı istatistiksel analizler kullanılmıştır. Vitamin D Reseptör Geni *BsmI* (rs1544410) varyantının kontrol ve hasta gruplarındaki genotip ve allel dağılımının uygunluğu Ki-Kare (χ^2) testi ile belirlenmiştir. Referans kategorilerine göre hasta ve kontrol grupları arasında genotip bazında Olasılık Oranı (OO) ve %95 güven aralıkları (GA) hesaplanmıştır. Kontrol ve hasta grupları için Hardy-Weinberg dengesi testi gerçekleştirilmiştir. Verilerin anlamlılık seviyesi ya da hipotezlerin test edilmesinde 0,05 anlamlılık seviyesi baz alınmıştır. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Covid-19 ön tanısıyla rutin biyokimyasal incelemeler için Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarına gönderilmiş olan venöz kan örnekleri üzerinde yapılan analizler neticesinde;

Kontrol grubunun %66,40'ını kadınlar, %33,60'ını erkekler oluşturmaktadır. Hasta grubunun %38,34'ünü kadınlar, %61,67'sini ise erkekler oluşturmaktadır. Tüm hastalara bakıldığında ise %51,93'ünü kadınlar %48,07'sini erkekler oluşturmaktadır.

Kontrol grubunun %86,73'ü hastaneye 1 kez yatış yapmış; %8,85'i hastaneye 2 kez yatış yapmış; %1,77'si hastaneye 3 kez yatış yapmış; %0,88'i hastaneye 4 kez yatış yapmış ve %1,77'si hastaneye 5 kez yatış yapmıştır. Hasta grubunun %86,67'si hastaneye 1 kez yatış yapmış; %8,33'ü hastaneye 2 kez yatış yapmış; %2,50'si hastaneye 3 kez yatış yapmış; %1,67'si hastaneye 4 kez yatış yapmış ve %0,83'ü hastaneye 5 kez yatış yapmıştır. Tüm hastalara bakıldığında %86,69'unun hastaneye 1 kez, %8,58'inin hastaneye 2 kez, %2,15'inin hastaneye 3 kez, %1,29'unun hastaneye 4 kez ve %1,29'unun hastaneye 5 kez yatış yapmış olduğu belirlenmiştir.

Kontrol grubunun yaş ortalaması $57,66 \pm 16,33$ iken hasta grubunun yaş ortalaması $64,73 \pm 15,32$ olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun amilaz değerleri ortalaması $56,29 \pm 15,18$; hasta grubunun amilaz değerleri ortalaması $119,00 \pm 171,43$ olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun lipaz değerleri ortalaması $31,54 \pm 9,62$; hasta grubunun lipaz değerleri ortalaması $81,14 \pm 99,17$ olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun ferritin değerleri ortalaması $117,88 \pm 77,28$; hasta grubunun ferritin değerleri ortalaması $528,92 \pm 961,82$ olarak bulunmuştur. Katılımcıların genel özellikleri Tablo 4.1.'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Katılımcıların Genel Özellikleri

Özellik	Kontrol Grubu n=113 (%)	Hasta Grubu n=120 (%)
Cinsiyet		
Kadın	75 (66,40)	46 (38,34)
Erkek	38 (33,60)	74 (61,67)
Yatış		
1 Kez Yatış	98 (86,73)	104 (86,67)
2 Kez Yatış	10 (8,85)	10 (8,33)
3 Kez Yatış	2 (1,77)	3 (2,50)
4 Kez Yatış	1 (0,88)	2 (1,67)
5 Kez Yatış	2 (1,77)	1 (0,83)
Yaş (Ort. $\pm$)	57,66 $\pm$ 16,33	64,73 $\pm$ 15,32
Amilaz (Ort. $\pm$)	56,30 $\pm$ 15,18	119,00 $\pm$ 171,43
Lipaz (Ort. $\pm$)	31,55 $\pm$ 9,62	81,14 $\pm$ 99,17
Ferritin (Ort. $\pm$)	117,89 $\pm$ 77,28	528,92 $\pm$ 961,82

Kontrol grubunun yaş özelliklerinin değişim aralığı 20-88 yaş olarak belirlenmiştir. Amilaz değerleri değişim aralığı 20,82-98,60 olarak belirlenmiştir. Lipaz değerleri değişim aralığı 9,23-56,30 olarak belirlenmiştir. Ferritin değerleri değişim aralığı ise 11,75-411,00 olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunun yaş, amilaz, lipaz ve ferritin değerleri Tablo 4.2.'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Kontrol Grubunun Yaş, Amilaz, Lipaz, Ferritin Değerleri

Özellikler	Minimum	Maksimum	Ortalama
Yaş	20,00	88,00	57,66
Amilaz	20,82	98,60	56,30
Lipaz	9,23	56,30	31,55
Ferritin	11,75	411,00	117,89

Hasta grubunun yaş özelliklerinin değişim aralığı 20-99 yaş olarak belirlenmiştir. Amilaz değerleri değişim aralığı 32,40-1899,00 olarak belirlenmiştir. Lipaz değerleri değişim aralığı 0,00-765,00 olarak belirlenmiştir. Ferritin değerleri değişim aralığı ise 6,80-9421,00 olarak belirlenmiştir. Hasta grubunun yaş, amilaz, lipaz ve ferritin değerleri Tablo 4.3.'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Hasta Grubunun Yaş, Amilaz, Lipaz, Ferritin Değerleri

Özellikler	Minimum	Maksimum	Ortalama
Yaş	20,00	99,00	64,73
Amilaz	32,40	1899,00	119,00
Lipaz	0,00	765,00	81,14
Ferritin	6,80	9421,00	528,93

Kontrol ve hasta gruplarının genotipleri kıyaslandığında kontrol grubunun %25,66'sının BB; %49,56'sının Bb; %24,78'inin bb genotipine sahip olduğu ve hasta grubunun %26,67'sinin BB; %50'sinin Bb ve %28,33'ünün bb genotipine sahip olduğu tespit edilmiştir. Yapılan ki-kare testine göre p değeri 0,963 bulunmuş olup kontrol ve hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kontrol ve hasta gruplarının genotip dağılımları Tablo 4.4.'te verilmiştir.

Tablo 4.4. Kontrol ve Hasta Gruplarının Genotip Dağılımları

Genotip	Kontrol Grubu n=113 (%)	Hasta Grubu n=120 (%)	f	X ²	OO	p
BB	29 (25,66)	32 (26,67)				
Bb	56 (49,56)	60 (50,00)	2	0,075	0,075	0,963
Bb	28 (24,78)	28 (28,33)				
Allel Frekans						
A	114 (50,44)	124 (51,67)				0,396
G	112 (49,56)	116 (48,33)				

Kontrol grubunun cinsiyete göre genotip dağılımı incelendiğinde kadınların %22,67'sinin BB, %53,33'ünün Bb, %24'ünün ise bb genotipine sahip olduğu; erkeklerin %31,58'inin BB, %42,10'unun Bb, %26,32'sinin ise bb genotipine sahip olduğu bulunmuştur. Yapılan ki-kare testine göre p değeri 0,478 bulunmuş olup kadın ve erkek cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kontrol grubunun cinsiyete göre genotip dağılımı Tablo 4.5.'te verilmiştir.

Tablo 4.5. Kontrol Grubunun Cinsiyete Göre Genotip Dağılımı

Genotip	Kadın n=75 (%)	Erkek n=38 (%)	f	X ²	OO	p
BB	17 (22,67)	12 (31,58)				
Bb	40 (53,33)	16 (42,10)	2	1,477	1,469	0,478
bb	18 (24,00)	10 (26,32)				
Allel Frekansı						
A	74 (49,33)	40 (52,63)				
G	76 (50,67)	36 (47,37)				0,321

Kontrol grubunun yatış süresi ve genotip dağılımına bakıldığında hastaneye 1 kez yatanların %28,57'sinin BB, %47,96'sının Bb, %23,47'sinin bb; 2 kez yatanların %10'unun BB, %50'sinin Bb, %40'ının bb; 3 kez yatanların %100'ünün Bb; 4 kez yatanların %100'ünün Bb; 5 kez yatanların is %50'sinin Bb, %50'sinin bb genotipine sahip olduğu bulunmuştur. Yapılan ki-kare testine göre p değeri 0,601 bulunmuş olup hastaneye yatış ve genotip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Kontrol grubunun yatış süresi ve genotip dağılımı Tablo 4.6.'da verilmiştir.

Tablo 4.6. Kontrol Grubunun Yatış Süresi ve Genotip Dağılımı

Genotip	1 Kez Yatış n=98 (%)	2 Kez Yatış n=10 (%)	3 Kez Yatış n=2 (%)	4 Kez Yatış n=1 (%)	5 Kez Yatış n=2 (%)	f	X ²	OO	p
BB	28 (28,57)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)				
Bb	47 (47,96)	5 (50)	2 (100)	1 (100)	1 (50)	8	6,413	8,101	0,601
bb	23 (23,47)	4 (40)	0 (0)	0 (0)	1 (50)				
Allel Frekansı									
A	103 (52,55)	7 (35)	2 (50)	1 (50)	1 (25)				
G	93 (47,45)	13 (65)	2 (50)	1 (50)	3 (75)				0,08

Hasta alt gruplarının genotip dağılımı incelendiğinde Amilaz-Lipaz yüksek grubunun %29,10'unun BB, %45,45'inin Bb, %25,45'inin bb genotipine sahip olduğu; Amilaz yüksek grubunun %36,11'inin BB, %44,44'ünün Bb, %19,44'ünün bb genotipine sahip olduğu; Lipaz yüksek grubunun %10,3'ünün BB, %65,52'sinin Bb, %25,14'ünün bb genotipine sahip olduğu bulunmuştur. Yapılan ki-kare testine göre p değeri 0,170 bulunmuş olup hasta alt grupları ve genotip dağılımı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Hasta alt gruplarının genotip dağılımları Tablo 4.7.'de verilmiştir.

Tablo 4.7. Hasta Alt Gruplarının Genotip Dağılımları

Genotip	Amilaz-Lipaz Yüksek n=55 (%)	Amilaz Yüksek n=29 (%)	Lipaz Yüksek n=36 (%)	f	X ²	OO	p
BB	16 (29,10)	13 (36,11)	3 (10,34)	4	6,416	7,081	0,170
Bb	25 (45,45)	16 (44,44)	19 (65,52)				
bb	14 (25,45)	7 (19,44)	7 (25,14)				
Allel Frekansı							
A	57 (51,82)	42 (58,33)	25 (43,10)				
G	53 (48,18)	30 (41,67)	33 (56,90)				0,196

Hasta grubunun cinsiyete göre genotip dağılımı incelendiğinde kadınların %30,43'ünün BB, %50'sinin Bb, %19,57'sinin ise bb genotipine sahip olduğu; erkeklerin %24,32'sinin BB, %50'sinin Bb, %25,68'inin ise bb genotipine sahip olduğu bulunmuştur. Yapılan ki-kare testine göre p değeri 0,653 bulunmuş olup kadın ve erkek cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hasta grubunun cinsiyete göre genotip dağılımı Tablo 4.8.'de verilmiştir.

Tablo 4.8. Hasta Grubunun Cinsiyete Göre Genotip Dağılımı

Genotip	Kadın n=46 (%)	Erkek n=74 (%)	f	X ²	OO	p
BB	14 (30,43)	18 (24,32)				
Bb	23 (50,00)	37 (50,00)	2	0,851	0,856	0,653
bb	9 (19,57)	19 (25,68)				
Allel Frekans						
A	51 (55,43)	73 (49,32)				
G	41 (44,57)	75 (50,68)				0,180

Hasta grubunun yatış süresi ve genotip dağılımına bakıldığında hastaneye 1 kez yatanların %25,96'sının BB, %50,96'sının Bb, %23,08'inin bb ; 2 kez yatanların %30'unun BB, %50'sinin Bb, %20'sinin bb ; 3 kez yatanların %33,33'ünün BB. %66,67'sinin Bb; 4 kez yatanların %100'ünün bb; 5 kez yatanların is %100'ünün BB genotipine sahip olduğu bulunmuştur. Yapılan ki-kare testine göre p değeri 0,240 bulunmuş olup hastaneye yatış ve genotip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Hasta grubunun yatış süresi ve genotip dağılımı Tablo 4.9.'da verilmiştir.

Tablo 4.9. Hasta Grubunun Yatış Süresi ve Genotip Dağılımı

Genotip	1 Kez Yatış n=104 (%)	2 Kez Yatış n=10 (%)	3 Kez Yatış n=3 (%)	4 Kez Yatış n=2 (%)	5 Kez Yatış n=1 (%)	f	X ²	OO	p
BB	27 (25,96)	3 (30)	1 (33,33)	0 (0)	1 (100)				
Bb	53 (50,96)	5 (50)	2 (66,67)	0 (0)	0 (0)	8	10,369	10,193	0,240
bb	24 (23,08)	2 (20)	0 (0)	2 (100)	0 (0)				
Allel Frekans									
A	107 (51,44)	11 (55)	4 (66,67)	0 (0)	2 (100)				
G	101 (48,56)	9 (45)	2 (33,33)	4 (100)	0 (0)				0,341

5. TARTIŞMA

Koronavirüs, solunum yolu patojenidir. Virüsün başlangıçta yalnızca üst solunum yollarına saldırdığı düşünülmektedir [22, 142]. Fakat daha sonra potansiyel olarak neredeyse tüm vücut sistemlerini etkilediği görülmüştür [142]. Pankreas dahil olmak üzere birçok organ Covid-19'dan etkilenmektedir [22].

Covid-19'da pankreas tutulumu, birkaç araştırmacı tarafından gündeme getirilmiştir [20]. Covid-19'lu bir hastada ilk akut pankreatit vakasını Miao ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir [143]. Sonrasında da birçok çalışmada Covid-19'un pankreas üzerindeki etkileri araştırılmıştır ve bu araştırmalar neticesinde elde edilen veriler ile tedaviyi şekillendirmek hedeflenmiştir [21].

1378 adet Covid-19 hastasının dahil edildiği ve amilaz-lipaz enzimlerinin yüksekliği ile Covid-19 şiddetinin araştırıldığı bir çalışmada katılımcıların %49,9'unda hafif, %50,1'inde ağır Covid-19 enfeksiyonu tespit edilmiştir. Katılımcıların %23'ünde farklı düzeylerde amilaz yüksekliği ve Atlanta Kriterlerine göre %1.89'unda pankreatit saptanmıştır. Ağır Covid-19 hastalarında amilaz ve lipaz seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizlere göre de yüksek amilaz seviyeleri ile Covid-19 şiddeti arasında anlamlı bir ilişkili bulunmuştur. Yani pankreasın, Covid-19 şiddetinden etkilendiği ileri sürülmektedir [142]. Başka bir çalışmada da Covid-19 hastalarında pankreas hasarını düşündüren serum amilaz ve/veya serum lipaz artışı görülmüştür [20]. Liu ve arkadaşları tarafından Çin'in Wuhan kentinde 121 adet Covid-19 hastası incelenmiş ve 54 hafif vakadan 1 hastada (%1.85) serum amilaz ve lipaz artışı olduğu; 67 ağır vakadan 12 hastada (%17,91) serum amilaz artışı ve 11 hastada (%16,41) serum lipaz artışı olduğu tespit edilmiştir [144]. Liu F. ve arkadaşları, McNabb-Baltar ve arkadaşları, Barlass ve arkadaşlarının çalışmalarındaki verilere bakıldığında da 91 adet ağır Covid-19 vakasının %22'sinde pankreas anomalilikleri tespit edilmiştir [22,145 ve 146]. Bruna ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yatan 70 adet Covid-19 hastasının %8,5'inde pankreas anormallikleri tespit edilmiştir [146]. Wang ve arkadaşları Çin'in Wuhan kentinde 52 adet Covid-19 hastasını incelemiş ve 9 kişide (%17,3) serum amilaz ve/veya lipaz artışı tespit etmişlerdir [147]. Barlass ve arkadaşları Amerika'nın Chicago eyaletinde 83 adet Covid-19 hastasını serum lipaz açısından kontrol etmiş ve bu hastaların 14'ünde (%16,8) serum lipaz normalin üst sınırın üç katından fazla bulunmuştur [148]. Mumbai'de bir

hastanede 176 adet Covid-19 hastanın 101'inde (%57,4) serum lipaz, 57'sinde (%32,4) ise serum amilazın yükseldiği tespit edilmiştir [149]. İspanya'da 50 adet hastaneyi kapsayan bir çalışmada; acil servise Covid-19 enfeksiyonu nedeniyle başvuran 630 000'den fazla hastada akut pankreatit saptanmış ve Covid-19'lu hastalarda pankreatit insidansı % 0.07 olarak hesaplanmıştır [150]. Bir diğer retrospektif çalışmada ABD'de 12 hastanede yatan 11.883 Covid-19 hastası analiz edilmiş ve 32 hastada (%0,27) akut pankreatit saptanmıştır [151]. Başka bir çalışmada; Covid-19 nedeniyle hastanede yatan hastaların yaklaşık %20'sinde serum amilaz ve lipaz değerlerinde anormallikler olduğu ve bu enzim anormalliklerinin pankreas hasarını gösterdiği, hatta kronik pankreatite yol açabileceğini ileri sürmüştür [144]. Covid-19 hastalarında pankreas tutulumu ve akut pankreatit insidansında artış bildirilmesi üzerine 94 çalışma incelenerek Covid-19 hastalarının %17'sinde pankreas tutulumu ve bu hastaların %1,8-2,0'sinde akut pankreatit görüldüğü sonucuna ulaşılmıştır [152]. Ayrıca Covid-19'un akut pankreatit gelişimine sebep olduğu ileri sürüldüğü gibi akut pankreatit olan hastalarda da Covid-19 prevalansının daha yüksek olabileceği ileri sürülmektedir [153].

Açık patogenezi bilinmemekle birlikte SARS-CoV-2 replikasyonunun doğrudan veya dolaylı olarak akut pankreatite sebep olabileceği veya akut pankreatiti hızlandırabileceği düşünülmektedir [147, 154]. Bu durumla ilgili olarak farklı hipotezler bulunmaktadır. Virüs replikasyonunun aracılık ettiği sitopatik etkiden kaynaklı doğrudan viral tutulumun veya dolaylı olarak virüsün neden olduğu zararlı bağışıklık tepkisinin akut pankreatite sebep olabileceği düşünülmektedir [157, 155 ve 156]. Solunum yetmezliğine verilen sistemik tepkiler veya birden fazla organda hasara yol açan Covid-19 enfeksiyonunun dolaylı olarak pankreas hasarına neden olabileceği düşünülmektedir [147]. Covid-19 tedavisinde kullanılan lopinavir, ritonavir, tosilizumab ve barisitinib gibi bazı ilaçların özellikle antipiretiklerin nadir de olsa pankreatite sebep olabileceği ileri sürülmüştür [155, 157 ve 158].

Covid-19'un şiddetli formlarında ortaya çıkan yüksek IL-6, IL-8, IL-10'un eşlik ettiği sitokin fırtınası ve çoklu organ yetmezliği, şiddetli akut pankreatitte lipotoksisite sürecine benzer [159]. Covid-19 enfeksiyonunun oluşturduğu kontrolsüz sitokin fırtınasının ve sitokin fırtınasından kaynaklanan kan dolaşımının merkezileşmesinin pankreas hücreleri üzerinde olumsuz etkiler oluşturarak akut pankreatite sebep olabileceği ileri sürülmektedir [158, 160 ve 161].

Hipertrigliseridemi, son yıllarda akut pankreatitin önde gelen nedenlerinden biri haline gelmiştir. Ayrıca Covid-19 vakalarında hiperlipidemiye yüksek oranda rastlanmıştır. Bu sebeple hiperlipideminin Covid-19 hastalarında akut pankreatite sebep olabileceği düşünülmektedir [162].

Covid-19 enfeksiyonunda gelişen pankreatik enzim aktivasyonu, kompleman sistemi aktivasyonu, mikrosirkülasyon bozukluğu, lökosit aşırı aktivasyonu ve pankreas asiner hücre apoptozu ve nekrozunun da akut pankreatit gelişimine veya pankreas hasarına katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür [163].

Virüs, hücreye giriş reseptörü olarak ACE2'yi ve hazırlık için de TMPRSS2'yi kullanmaktadır [22 ve 23]. ACE2 ve TMPRSS2 sadece bazı akciğer hücre tiplerinde değil bağırsak, ileum, kolon, karaciğer ve pankreas gibi diğer organlarda yaygın olarak bulunur ve gastrointestinal epitel hücrelerinde de yüksek oranda eksprese edilir [23, 76, 142]. Virüsün hücre içine girerken kullandığı ACE2 reseptörlerinin endotel disfonksiyonu ve staza neden olarak iskemiye ve trombotik hastalığa eğilimi artırması da pankreatit etyolojisinde önemli olabilir [159].

Koronavirüs sadece akciğer tip 2 alveolar hücrelerini değil, aynı zamanda anjiyotensin dönüştürücü enzim eksprese eden diğer doku hücrelerini de hedef almaktadır [76]. ACE2, insan vücudunun çoğu hücresinde değişen derecelerde eksprese edilen bir enzimdir [2]. Pankreasın duktal, asiner ve adacık hücrelerde yüksek seviyelerde eksprese edilir [21 ve 22]. Esas olarak pankreas mikrodamarlarının perisitlerinde ve daha az pankreas β hücreleri dahil olmak üzere Langerhans adacıklarının yüzeyinde eksprese edilir. Bu enzim, renin-anjiyotensin-aldosteron (RAA) sistemi yoluyla kan basıncını düzenlen, su-elektrolit dengesini sağlar, vücut homeostazının sağlanmasında görev alır. Ayrıca insülin sekresyonunu uyarır, insülin direncini azaltır ve pankreatik β hücre sağ kalımını artırır [21]. Pankreatik duktal, asiner ve adacık hücreler yüksek miktarda ACE2'yi sahip olduğu için bu durum virüsün duodenal epitelyumdan pankreatik kanala ve ardından asiner ve adacık hücrelerine yayılabilme ihtimalini ve pankreas hasarını güçlendiren bir durum olarak düşünülmüştür. Yani virüsün hücreye girişte kullandığı ACE2 reseptörlerinin pankreasta çok miktarda bulunması, pankreasın virüse fazla maruz kalmasına ve buna bağlı olarak pankreasta hasar gelişmesine sebep olabilmektedir [23, 142, 155].

D vitamini, VDR'ye bağlanarak aktive olur. Ayrıca D vitamini; VDR aracılığı ile bağışıklık fonksiyonuna, bağışıklığın düzenlenmesine, epitel bariyerlerinin

güçlendirilmesine ve antioksidan savunmaya aracılık eder. Ayrıca virüsün hücreye girişte kullandığı ACE2 reseptörünün ekspresyonunu düzenler [119]. Bu çalışmanın ortaya çıkışı; virüsün hücrelere girişte kullandığı ACE2 reseptörlerinin pankreasta yüksek seviyelerde eksprese edilmesi ve buna bağlı olarak VDR geninde görülen bir varyantla ACE2 ekspresyonlarının bozulması üzerine pankreasın virüse maruz kalarak akut pankreatit gelişmesi ihtimaline dayanmaktadır.

Covid-19'un pankreas hasarına sebep olma mekanizmasıyla ilgili çeşitli hipotezler ortaya atılmış fakat konu ile ilgili net bir sonuca ulaşamamıştır. Covid-19'un pankreas üzerindeki etkilerinin virüsün doğrudan etkilerinden mi kaynaklandığı yoksa sadece bir epifenomen mi olduğu konusu tartışmalıdır [22]. Ayrıca tüm bunların dışında Covid-19'un pankreas hasarına veya akut pankreatite sebep olmadığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur [20].

Çin Tongji Hastanesine başvuran Covid-19 hastaları incelendiğinde 1515 hastanın %12,9'unda (196) hiperamilazemi tespit edilmiştir. Bunların %1,3'ü (19) normal üst sınırın 3 katından fazla amilaz değerine sahip olmasına rağmen akut pankreatite rastlanmamıştır. Amilaz seviyeleri yaşlılarda ve erkeklerde daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca ölümle sonuçlanan Covid-19 vakalarında amilaz seviyelerinin dalgalı olduğu, kademeli olarak yükseldiği, 18-22 gün içinde pik yaptığı tespit edilmiştir [164]. Başka bir çalışmada ise Covid-19 hastalarının az bir kısmında hiperlipazemi görülmesine rağmen, akut pankreatit nadirdir. Hiperlipazemi ciddi bir Covid-19 fenotipi veya kötü klinik sonuç ile ilişkili bulunamamıştır [145]. İtalya Luigi Sacco Akademik Hastanesinde 1092 yetişkin Covid-19 hastası ile geriye dönük gözlemsel bir çalışma yapılmıştır. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde serum lipaz seviyesi yüksek bulunmuş, ancak bu bulgu klinik anlamda önemli derecede bulunmamıştır [76]. 1992 Covid-19 hastasının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %20'sinde pankreas enzimlerinde hafif yükselmeler görülmüş ve bunlar hastalığın ciddiyeti ile ilişkili bulunmuştur. Hastalarında %1,5'inde akut pankreatite rastlanmış fakat anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Covid-19' hastalarında akut pankreatitin nadiren meydana geldiği sonucuna varılmıştır [165]. Wang ve arkadaşlarının Wuhan Üniversitesi Zhongnan Hastanesine başvuran 52 hastayı değerlendirdiği bir çalışmada Covid-19 olan hastalarda hafif bir pankreatit paterni görülmüştür. Ancak akut pankreatit için pozitif bir klinik bulguya rastlanmamıştır [155]. Gubatan ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada pankreatit öyküsü olanların Covid-19'a daha duyarlı olduğu sonucuna varmıştır.

Fakat çalışmadaki hastaların hiçbirinde viral enfeksiyon sırasında akut pankreatit olmadığından, artmış pankreas iltihabı riskinin Covid-19 enfeksiyonu ile ilişkili olmadığını öne sürmüşlerdir [153].

Son yıllarda VDR gen varyasyonları ile akut pankreatit riski arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sayısı giderek artmaktadır, ancak bu çalışmaların sonuçları tutarlı değildir [166]. VDR geninde gelişen polimorfizmler ve çeşitli hastalıklar arasındaki ilişki kurulmasına rağmen pankreatit ile ilgili kesin bir kanı yoktur. Fakat D vitamini dengesizliğinin pankreatit gelişimi ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. 129 adet akut pankreatit hasta grubu ve 110 adet alkol bağımlısı kontrol grubu ile yapılan ve VDR reseptör genindeki varyasyonların akut pankreatit duyarlılığı ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada *TaqI* varyantının T allelinin, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla 3 kat daha sık olduğu tespit edilmiştir. Yani D vitamini reseptöründe meydana gelen varyasyon *TaqI*, D vitamininin koruyucu rolünün olmaması nedeniyle akut pankreatit gelişiminde etkili edebilmektedir [167]. VDR gen varyasyonu *TaqI*'nın genotiplerinin AP şiddeti üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada T allelinin daha baskın olduğu ve VDR gen varyasyonunun AP riskini artırdığı sonucuna varılmıştır [168].

Mevcut çalışmalar ve kanıtlar artan amilaz ve/veya lipazın Covid-19 hastalarında kesin olarak pankreas hasarı oluşturup oluşturmadığı göstermemektedir [20]. Covid-19'un pankreas tutulumuna yol açtığına dair veriler sınırlıdır [22]. Ayrıca Covid-19 pandemisi sırasında akut pankreatit sıklığının ve riskinin arttığı da kesin olarak gösterilememiştir [151]. Covid-19 ile akut pankreatit arasındaki ilişki kanıtlara dayanmamaktadır. Akut pankreatit nispeten sık görülen bir hastalık olmasına rağmen, Covid-19 hastalarında nadir görüldüğü için net bir şey söylemek mümkün değildir [23]. Kritik derecede iyi olmayan Covid-19 hastalarında serum amilaz seviyeleri yükselmiş olsa da bu mutlaka akut pankreatiti veya klinik olarak önemli bir pankreas hasarını yansıtmamaktadır [169]. Fakat pankreas tutulumunun Covid-19 hastalığı şiddeti ile ilişkili olduğu ve Covid-19 hastalığı olan hastalarda serum amilaz ve lipaz seviyeleri yükselebileceği de düşünülmektedir [170].

Covid-19 hastalarında amilaz ve lipaz seviyelerinin yükselmesinin arkasındaki patofizyolojik mekanizma, çok faktörlü bir patogeneze sahip gibi görüldüğü için belirlenmemektedir [76, 149]. Ayrıca Covid-19'un pankreas ve pankreas enzimleri üzerindeki viral etkisi hakkında az şey bilinmektedir [149]. Bu sebeple Covid-19 hastalarında pankreas hasarı veya klinik olarak pankreatit varlığını doğrulamak için,

Covid-19 hastalarında hiperlipazemi ve pankreas tutulumunun etiyolojisi ve prognostik etkilerini daha iyi anlamak için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır [20, 76, 145].



6. SONUÇ

Sonuç olarak, mevcut çalışmalar ve kanıtlar artan amilaz ve/veya lipazın Covid-19 hastalarında kesin olarak pankreas hasarı oluşturup oluşturmadığını göstermemektedir. Covid-19'un pankreas tutulumuna yol açtığına dair veriler de sınırlıdır. Covid-19'un akut pankreatite sebep olduğunu savunun çalışmalar incelendiğinde ise olası mekanizma tam olarak ifade edilememiştir. Gerçekleştirmiş olduğumuz bu araştırmada kontrol ve hasta grubu arasında Vitamin D Reseptör Geni *BsmI* (rs1544410) varyantı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hasta alt grupları kendi içinde incelendiğinde de Vitamin D Reseptör Geni *BsmI* (rs1544410) varyantı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca kontrol grubu kendi içerisinde değerlendirildiğinde kadın ve erkek cinsiyetleri arasında genotip dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yine kontrol grubunda hastaneye yatış süresi ve genotip dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hasta grubu kendi içerisinde değerlendirildiğinde kadın ve erkek cinsiyetleri arasında genotip dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yine hasta grubunda hastaneye yatış süresi ve genotip dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yani Covid-19 hastalarında pankreas tutulumunun sebebinin Vitamin D Reseptör geni *BsmI* varyantı ile ilişkili olduğu söylenememektedir. Çalışma sonuçlarının doğrulanması için farklı popülasyonlarda ve daha fazla hasta grubu ile yapılacak çalışmalar ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Rai, P., Kumar, B. K., Deekshit, V. K., Karunasagar, I., & Karunasagar, I. (2021). Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 1-15.
2. Sidiq, Z., Hanif, M., KumarDwivedi, K., and Chopra, K. K. (2020). Benefits and limitations of serological assays in COVID-19 infection. *Indian Journal of Tuberculosis*.
3. Sharma, A., Ahmad Farouk, I., and Lal, S. K. (2021). COVID-19: A review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. *Viruses*, 13 (2), 202.
4. Alsharif, W., and Qurashi, A. (2021). Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review. *Radiography*, 27 (2), 682-687.
5. Yüce, M., Filiztekin, E., and Özkaya, K. G. (2021). COVID-19 diagnosis—A review of current methods. *Biosensors and Bioelectronics*, 172, 112752.
6. Fenollar, F., Bouam, A., Ballouche, M., Fuster, L., Prudent, E., Colson, P., ... and Fournier, P. E. (2020). Evaluation of the Panbio Covid-19 rapid antigen detection test device for the screening of patients with Covid-19. *Journal of clinical microbiology*, 59 (2), e02589-20.
7. Alberca, R. W., Oliveira, L. D. M., Branco, A. C. C. C., Pereira, N. Z., and Sato, M. N. (2021). Obesity as a risk factor for COVID-19: an overview. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 61 (13), 2262-2276.
8. ERACODA Working Group, ERA-EDTA Council (2021). Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 36 (1), 87-94.
9. Dao, T. L., Hoang, V. T., and Gautret, P. (2021). Recurrence of SARS-CoV-2 viral RNA in recovered COVID-19 patients: a narrative review. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 40 (1), 13-25.
10. To, K. K. W., Sridhar, S., Chiu, K. H. Y., Hung, D. L. L., Li, X., Hung, I. F. N., ... and Yuen, K. Y. (2021). Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerging microbes and infections*, 10 (1), 507-535.
11. Mohamadian, M., Chiti, H., Shoghli, A., Biglari, S., Parsamanesh, N., and Esmaeilzadeh, A. (2021). COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *The Journal of Gene Medicine*, 23 (2), e3303.

12. Cui, X., Zhao, Z., Zhang, T., Guo, W., Guo, W., Zheng, J., and Cai, C. (2021). A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of Medical Virology*, 93 (2), 1057-1069.
13. Hunt, R. H., East, J. E., Lanas, A., Malfertheiner, P., Satsangi, J., Scarpignato, C., and Webb, G. J. (2021). COVID-19 and gastrointestinal disease: implications for the gastroenterologist. *Digestive Diseases*, 39 (2), 119-139.
14. Albert, E., Torres, I., Bueno, F., Huntley, D., Molla, E., Fernández-Fuentes, M. Á., ... and Navarro, D. (2021). Field evaluation of a rapid antigen test (Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device) for COVID-19 diagnosis in primary healthcare centres. *Clinical Microbiology and Infection*, 27 (3), 472-e7.
15. Arsenijevic, T., Perret, J., Van Laethem, J. L., and Delporte, C. (2019). Aquaporins involvement in pancreas physiology and in pancreatic diseases. *International journal of molecular sciences*, 20 (20), 5052.
16. Benjamin, O., and Lappin, S. L. (2021). Chronic Pancreatitis. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
17. Habtezion, A., Gukovskaya, A. S., and Pandol, S. J. (2019). Acute pancreatitis: a multifaceted set of organelle and cellular interactions. *Gastroenterology*, 156(7), 1941-1950.
18. Gliem, N., Ammer-Herrmenau, C., Ellenrieder, V., and Neesse, A. (2021). Management of severe acute pancreatitis: an update. *Digestion*, 102(4), 503-507.
19. Düzeci, D., Yalın, M., and İspiroğlu, M. (2021). Comparison between prognostic indicators in organ insufficiency with acute pancreatitis. *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 27 (4), 410-420.
20. Pribadi, R. R., and Simadibrata, M. (2021). Increased serum amylase and/or lipase in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: Is it really pancreatic injury?. *JGH Open*, 5 (2), 190-192.
21. Abramczyk, U., Nowaczyński, M., Słomczyński, A., Wojnicz, P., Zatyka, P., and Kuzan, A. (2022). Consequences of COVID-19 for the Pancreas. *International Journal of Molecular Sciences*, 23 (2), 864.
22. Samanta, J., Gupta, R., Singh, M. P., Patnaik, I., Kumar, A., and Kochhar, R. (2020). Coronavirus disease 2019 and the pancreas. *Pancreatology*, 20 (8), 1567-1575.
23. de-Madaria, E., and Capurso, G. (2021). COVID-19 and acute pancreatitis: examining the causality. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 18 (1), 3-4.
24. Shen, Q., Li, J., Zhang, Z., Guo, S., Wang, Q., An, X., and Chang, H. (2022). COVID-19: systemic pathology and its implications for therapy. *International journal of biological sciences*, 18 (1), 386.

25. Qasem, A., Shaw, A. M., Elkamel, E., and Naser, S. A. (2021). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) diagnostic tools: a focus on detection technologies and limitations. *Current issues in molecular biology*, 43 (2), 728-748.
26. Kadam, S. B., Sukhramani, G. S., Bishnoi, P., Pable, A. A., and Barvkar, V. T. (2021). SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. *Journal of basic microbiology*, 61 (3), 180-202.
27. Chilamakuri, R., and Agarwal, S. (2021). COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells*, Feb; 10 (2): 206.
28. Abdelrahman, Z., Li, M., and Wang, X. (2020). Comparative review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and influenza a respiratory viruses. *Frontiers in immunology*, 2309.
29. Rabaan, A. A., Al-Ahmed, S. H., Haque, S., Sah, R., Tiwari, R., Malik, Y. S., and Rodriguez-Morales, A. J. (2020). SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: a comparative overview. *Infez Med*, 28 (2), 174-184.
30. Lotfi, M., Hamblin, M. R., and Rezaei, N. (2020). COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clinica chimica acta*, 508, 254-266.
31. Leila, M., and Sorayya, G. (2020). Genotype and phenotype of COVID-19: their roles in pathogenesis. *J. Microbiol Immu Inf.* <https://doi.org/10.1016/j.jmii.22>.
32. Rehman, S. U., Rehman, S. U., and Yoo, H. H. (2021). COVID-19 challenges and its therapeutics. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 142, 112015.
33. Böger, B., Fachi, M. M., Vilhena, R. O., Cobre, A. F., Tonin, F. S., and Pontarolo, R. (2021). Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *American journal of infection control*, 49 (1), 21-29.
34. Iqbal Yatoo, M., Hamid, Z., Parray, O. R., Wani, A. H., Ul Haq, A., Saxena, A., and Dhama, K. (2020). COVID-19-Recent advancements in identifying novel vaccine candidates and current status of upcoming SARS-CoV-2 vaccines. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 16 (12), 2891-2904.
35. Štefan, M., Dlouhý, P., and Bezdíčková, L. (2021). Vaccination against COVID-19. *Klinická Mikrobiologie a Infekční Lekarství*, 27 (2), 49-60.
36. Velikova, T., and Georgiev, T. (2021). SARS-CoV-2 vaccines and autoimmune diseases amidst the COVID-19 crisis. *Rheumatology international*, 41 (3), 509-518.
37. Tabatabaeizadeh, S. A. (2021). Airborne transmission of COVID-19 and the role of face mask to prevent it: a systematic review and meta-analysis. *European journal of medical research*, 26 (1), 1-6.

38. Setti, L., Passarini, F., De Gennaro, G., Barbieri, P., Perrone, M. G., Borelli, M., and Miani, A. (2020). Airborne transmission route of COVID-19: Why 2 meters/6 feet of inter-personal distance could not be enough. *International journal of environmental research and public health*, 17 (8), 2932.
39. Wang, J., Pan, L., Tang, S., Ji, J. S., and Shi, X. (2020). Mask use during COVID-19: A risk adjusted strategy. *Environmental Pollution*, 266, 115099.
40. Cho, H. J., Koo, J. W., Roh, S. K., Kim, Y. K., Suh, J. S., Moon, J. H., and Baek, D. W. (2020). COVID-19 transmission and blood transfusion: A case report. *Journal of Infection and Public Health*, 13 (11), 1678-1679.
41. Sreepadmanabh, M., Sahu, A. K., and Chande, A. (2020). COVID-19: Advances in diagnostic tools, treatment strategies, and vaccine development. *Journal of biosciences*, 45 (1), 1-20.
42. Tregoning, J. S., Flight, K. E., Higham, S. L., Wang, Z., and Pierce, B. F. (2021). Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nature Reviews Immunology*, 21 (10), 626-636.
43. Li, M., Wang, H., Tian, L., Pang, Z., Yang, Q., Huang, T., and Fan, H. (2022). COVID-19 vaccine development: milestones, lessons and prospects. *Signal transduction and targeted therapy*, 7 (1), 1-32.
44. McLean, G., Kamil, J., Lee, B., Moore, P., Schulz, T. F., Muik, A., and Pather, S. (2022). The impact of evolving SARS-CoV-2 mutations and variants on COVID-19 vaccines. *Mbio*, 13 (2), e02979-21.
45. Araf, Y., Akter, F., Tang, Y. D., Fatemi, R., Parvez, M. S. A., Zheng, C., and Hossain, M. G. (2022). Omicron variant of SARS-CoV-2: genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *Journal of medical virology*, 94 (5), 1825-1832.
46. Karim, S. S. A., and Karim, Q. A. (2021). Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. *The Lancet*, 398 (10317), 2126-2128.
47. Kumar, N., Quadri, S., AlAwadhi, A. I., and AlQahtani, M. (2022). COVID-19 Recovery Patterns Across Alpha (B. 1.1. 7) and Delta (B. 1.617. 2) Variants of SARS-CoV-2. *Frontiers in Immunology*, 379.
48. Zhang, L., Li, Q., Liang, Z., Li, T., Liu, S., Cui, Q., and Wang, Y. (2022). The significant immune escape of pseudotyped SARS-CoV-2 variant Omicron. *Emerging microbes and infections*, 11 (1), 1-5.
49. Ogbu, D., Xia, E., and Sun, J. (2020). Gut instincts: Vitamin D/vitamin D receptor and microbiome in neurodevelopment disorders. *Open Biology*, 10 (7), 200063.

50. Taleghani, N., and Taghipour, F. (2021). Diagnosis of COVID-19 for controlling the pandemic: A review of the state-of-the-art. *Biosensors and Bioelectronics*, 174, 112830.
51. Lai, C. K., and Lam, W. (2021). Laboratory testing for the diagnosis of COVID-19. *Biochemical and biophysical research communications*, 538, 226-230.
52. Majumder, J., and Minko, T. (2021). Recent developments on therapeutic and diagnostic approaches for COVID-19. *The AAPS journal*, 23 (1), 1-22.
53. Long, Q. X., Liu, B. Z., Deng, H. J., Wu, G. C., Deng, K., Chen, Y. K., and Huang, A. L. (2020). Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nature medicine*, 26 (6), 845-848.
54. Kevadiya, B. D., Machhi, J., Herskovitz, J., Oleynikov, M. D., Blomberg, W. R., Bajwa, N., and Gendelman, H. E. (2021). Diagnostics for SARS-CoV-2 infections. *Nature materials*, 20 (5), 593-605.
55. Gupta, N., Augustine, S., Narayan, T., O'Riordan, A., Das, A., Kumar, D., and Malhotra, B. D. (2021). Point-of-care PCR assays for COVID-19 detection. *Biosensors*, 11 (5), 141.
56. Karakaş, T. B., and Demirdiş, İ. (2021). SARS-CoV-2'nin Hızlı Tespiti İçin Tasarlanan Biyosensörler. *International Journal of Life Sciences and Biotechnology*, 4 (3), 491-506.
57. İnkaya, A. Ç., Taş, Z., ve Akova, M. (2020). COVID-19'un güncel tedavisi. *Yalçın Ş, Özet A, editörler. Kanseri ve COVID-19 Pandemisi*, 1, 27-37.
58. Parasher, A. (2021). COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgraduate medical journal*, 97 (1147), 312-320.
59. Hodgson, S. H., Mansatta, K., Mallett, G., Harris, V., Emary, K. R., and Pollard, A. J. (2021). What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *The lancet infectious diseases*, 21 (2), e26-e35.
60. Fiolet, T., Kherabi, Y., MacDonald, C. J., Ghosn, J., and Peiffer-Smadja, N. (2021). Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: A narrative review. *Clinical Microbiology and Infection*.
61. İnternet: URL: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-COVID-19-candidate-vaccines>. Son Erişim Tarihi: 03.03.2023.
62. Thompson, M. G., Grant, L., Meece, J., and Network, H. R. (2021). Prevention of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines. Reply. *The New England journal of medicine*, 385 (19), 1819-1821.

63. Bernal, J. L., Andrews, N., Gower, C., Robertson, C., Stowe, J., Tessier, E., and Ramsay, M. (2021). Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *Bmj*, 13; 373.
64. Mallah, S. I., Ghorab, O. K., Al-Salmi, S., Abdellatif, O. S., Tharmaratnam, T., Iskandar, M. A., and Al-Qahtani, M. (2021). COVID-19: breaking down a global health crisis. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 20 (1), 1-36.
65. Ahmad, S. J., Feigen, C. M., Vazquez, J. P., Kobets, A. J., and Altschul, D. J. (2022). Neurological Sequelae of COVID-19. *Journal of Integrative Neuroscience*, 21 (3), 77.
66. Piątek, Z., Gać, P., and Poręba, M. (2021). The COVID-19 pandemic, heart and cardiovascular diseases: What we have learned. *Dental and Medical Problems*, 58 (2), 219-227.
67. Atkinson, M. A., Campbell-Thompson, M., Kusmartseva, I., and Kaestner, K. H. (2020). Organisation of the human pancreas in health and in diabetes. *Diabetologia*, 63 (10), 1966-1973.
68. Hu, J. X., Zhao, C. F., Chen, W. B., Liu, Q. C., Li, Q. W., Lin, Y. Y., and Gao, F. (2021). Pancreatic cancer: A review of epidemiology, trend, and risk factors. *World Journal of Gastroenterology*, 27 (27), 4298.
69. Fallas, M. E. A., Pedraza-Arevalo, S., Cujba, A. M., Manea, T., Lambert, C., Morrugares, R., and Sancho, R. (2021). Stem/progenitor cells in normal physiology and disease of the pancreas. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 538, 111459.
70. İnternet: El Sayed, S. A., and Mukherjee, S. (2017). Physiology, pancreas. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459261/>. Son Erişim Tarihi: 11.04.2023.
71. Rodríguez-Viera, L., Alpízar-Pedraza, D., Mancera, J. M., and Perera, E. (2021). Toward a More Comprehensive View of α -Amylase across Decapods Crustaceans. *Biology*, 10 (10), 947.
72. Peng, Y. F., Goyal, H., Lin, H., Liu, D. C., and Li, L. (2019). Serum amylase activity altered by the ABO blood group system in Chinese subjects. *Journal of clinical laboratory analysis*, 33 (5), e22883.
73. İnternet: Akinfemiwa, O., and Muniraj, T. (2021). Amylase. *StatPearls*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557738/>. Son Erişim Tarihi: 11.04.2023.
74. Lim, S. Y., Steiner, J. M., and Cridge, H. (2022). Lipases: it's not just pancreatic lipase!. *American Journal of Veterinary Research*, 83 (8).
75. İnternet: Pirahanchi, Y., and Sharma, S. (2019). Biochemistry, lipase. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537346/>. Son Erişim Tarihi: 11.04.2023.

76. Caruso, S., Aloisio, E., Dolci, A., and Panteghini, M. (2022). Lipase elevation in serum of COVID-19 patients: frequency, extent of increase and clinical value. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 60 (1), 135-142.
77. Heckler, M., Hackert, T., Hu, K., Halloran, C. M., Büchler, M. W., and Neoptolemos, J. P. (2021). Severe acute pancreatitis: surgical indications and treatment. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 406 (3), 521-535.
78. Szatmary, P., Grammatikopoulos, T., Cai, W., Huang, W., Mukherjee, R., Halloran, C., and Sutton, R. (2022). Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Drugs*, 1-26.
79. Barreto, S. G., Habtezion, A., Gukovskaya, A., Lugea, A., Jeon, C., Yadav, D., and Pandol, S. J. (2021). Critical thresholds: key to unlocking the door to the prevention and specific treatments for acute pancreatitis. *Gut*, 70 (1), 194-203.
80. Cridge, H., Sullivant, A. M., Wills, R. W., and Lee, A. M. (2020). Association between abdominal ultrasound findings, the specific canine pancreatic lipase assay, clinical severity indices, and clinical diagnosis in dogs with pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34 (2), 636-643.
81. Li, X. Y., He, C., Zhu, Y., and Lu, N. H. (2020). Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 26 (18), 2187.
82. Hart, P. A., and Conwell, D. L. (2020). Chronic pancreatitis: managing a difficult disease. *The American journal of gastroenterology*, 115 (1), 49.
83. Coveler, A. L., Mizrahi, J., Eastman, B., Apisarnthanarax, S. J., Dalal, S., McNearney, T., and Precision Promise Consortium. (2021). Pancreas Cancer-Associated Pain Management. *The Oncologist*, 26 (6), e971-e982.
84. Qin, C., Yang, G., Yang, J., Ren, B., Wang, H., Chen, G., and Zhao, Y. (2020). Metabolism of pancreatic cancer: Paving the way to better anticancer strategies. *Molecular cancer*, 19 (1), 1-19.
85. Ou, Y., Jiang, X., and Guan, H. (2021). Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Risk of Atopic Dermatitis in Chinese Han Population. *International Journal of General Medicine*, 14, 5301.
86. Cao, Y., Shu, X. B., Yao, Z., Ji, G., and Zhang, L. (2020). Is vitamin D receptor a druggable target for non-alcoholic steatohepatitis?. *World Journal of Gastroenterology*, 26 (38), 5812.
87. Di Wang, K. S., Ding, Z., Zhang, Z., and Wang, C. (2021). Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with metabolic syndrome in Chinese children. *International Journal of General Medicine*, 14, 57.

88. Tamasauskienė, L., Golubickaitė, I., Ugenskienė, R., Sjakste, N., Paramonova, N., Wu, L. S. H., and Sitkauskienė, B. (2021). Vitamin D receptor gene polymorphisms in atopy. *Immunity, Inflammation and Disease*, 9 (4), 1153-1159.
89. Lei, M., Liu, Z., and Guo, J. (2020). The emerging role of vitamin D and vitamin D receptor in diabetic nephropathy. *BioMed research international*, 2020.
90. Lv, L., Tan, X., Peng, X., Bai, R., Xiao, Q., Zou, T., and Wang, C. (2020). The relationships of vitamin D, vitamin D receptor gene polymorphisms, and vitamin D supplementation with Parkinson's disease. *Translational Neurodegeneration*, 9 (1), 1-13.
91. Fishchuk, L., Rossokha, Z., Pokhylko, V., Cherniavska, Y., Tsvirenko, S., Kovtun, S., and Gorovenko, N. (2021). Modifying effects of TNF- α , IL-6 and VDR genes on the development risk and the course of COVID-19. Pilot study. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*.
92. Martens, P. J., Gysemans, C., Verstuyf, A., and Mathieu, C. (2020). Vitamin D's effect on immune function. *Nutrients*, 12 (5), 1248.
93. Latacz, M., Rozmus, D., Fiedorowicz, E., Snarska, J., Jarmołowska, B., Kordulewska, N., and Cieślińska, A. (2021). Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism in patients diagnosed with colorectal cancer. *Nutrients*, 13 (1), 200.
94. Mailhot, G., and White, J. H. (2020). Vitamin D and immunity in infants and children. *Nutrients*, 12 (5), 1233.
95. Quesada-Gomez, J. M., Lopez-Miranda, J., Entrenas-Castillo, M., Casado-Díaz, A., Nogues y Solans, X., Mansur, J. L., and Bouillon, R. (2022). Vitamin D endocrine system and COVID-19: treatment with Calcifediol. *Nutrients*, 14 (13), 2716.
96. Abouzid, M., Kruszyna, M., Burchardt, P., Kruszyna, Ł., Główna, F. K., and Karaźniewicz-Łada, M. (2021). Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and Vitamin D Status in Population of Patients with Cardiovascular Disease—A Preliminary Study. *Nutrients*, 13 (9), 3117.
97. Freitas, A. T., Calhau, C., Antunes, G., Araújo, B., Bandeira, M., Barreira, S., and Pinto, F. J. (2021). Vitamin D-related polymorphisms and vitamin D levels as risk biomarkers of COVID-19 disease severity. *Scientific reports*, 11 (1), 1-8.
98. Alshahawey, M. (2021). A genetic insight into vitamin D binding protein and COVID-19. *Medical Hypotheses*, 149, 110531.
99. Charoenngam, N., Shirvani, A., and Holick, M. F. (2021). Vitamin D and its potential benefit for the COVID-19 pandemic. *Endocrine Practice*, 27 (5), 484-493.
100. Speeckaert, M. M., and Delanghe, J. R. (2021). A key role for vitamin D binding protein in COVID-19? *European Journal of Nutrition*, 60 (4), 2259-2260.

101. Ruiz-Ballesteros, A. I., Meza-Meza, M. R., Vizmanos-Lamotte, B., Parra-Rojas, I., and de la Cruz-Mosso, U. (2020). Association of vitamin D metabolism gene polymorphisms with autoimmunity: evidence in population genetic studies. *International journal of molecular sciences*, 21 (24), 9626.
102. Ciebiera, M., Wrzosek, M., Wojtyła, C., Zaręba, K., Nowicka, G., Jakiel, G., and Włodarczyk, M. (2021). Vitamin D receptor gene polymorphisms and uterine fibroid incidence in Caucasian women. *Archives of Medical Science: AMS*, 17 (6), 1643.
103. Aravindhan, S., Almasoody, M. F. M., Selman, N. A., Andreevna, A. N., Ravali, S., Mohammadi, P., and Imani, D. (2021). Vitamin D Receptor gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes: evidence from a meta-regression and meta-analysis based on 47 studies. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 20 (1), 845-867.
104. Li, A., Yi, B., Han, H., Yang, S., Hu, Z., Zheng, L., and Zhang, H. (2021). Vitamin D-VDR (vitamin D receptor) regulates defective autophagy in renal tubular epithelial cell in streptozotocin-induced diabetic mice via the AMPK pathway. *Autophagy*, 1-14.
105. Usategui-Martín, R., De Luis-Román, D. A., Fernández-Gómez, J. M., Ruiz-Mambrilla, M., and Pérez-Castrillón, J. L. (2022). Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms modify the response to Vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 14 (2), 360.
106. Paz, J. L. P., Silvestre, M. D. P. S. C. A., Moura, L. S., Furlaneto, I. P., Rodrigues, Y. C., Lima, K. V. B., and Lima, L. N. G. C. (2021). Association of the polymorphism of the vitamin D receptor gene (VDR) with the risk of leprosy in the Brazilian Amazon. *Bioscience Reports*, 41 (7).
107. Jarosz, A. C., Noori, D., Zeitoun, T., Garcia-Bailo, B., and El-Sohemy, A. (2021). Variation in the vitamin D receptor gene, plasma 25-hydroxyvitamin D, and risk of premenstrual symptoms. *Genes and nutrition*, 16 (1), 1-9.
108. Zakaria, W. N. A., Mohd Yunus, N., Yaacob, N. M., Omar, J., Wan Mohamed, W. M. I., Sirajudeen, K. N. S., and Tuan Ismail, T. S. (2021). Association between Vitamin D Receptor Polymorphisms (*BsmI* and *FokI*) and Glycemic Control among Patients with Type 2 Diabetes. *International journal of environmental research and public health*, 18 (4), 1595.
109. Arosio, B., Guerini, F. R., Costa, A. S., Dicitore, A., Ferri, E., Mari, D., and Vitale, G. (2020). Vitamin D receptor polymorphisms in sex-frailty paradox. *Nutrients*, 12 (9), 2714.
110. Li, X., Gan, X., Gong, J., Mou, T., Zhou, H., and Li, M. (2021). Association between vitamin D receptor polymorphisms and acute pancreatitis: A protocol for systematic review and meta analysis. *Medicine*, 100 (16).

111. Mohan, M., Cherian, J. J., and Sharma, A. (2020). Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PLoS pathogens*, 16 (9), e1008874.
112. Taheri, M., Rad, L. M., Hussien, B. M., Nicknafs, F., Sayad, A., and Ghafouri-Fard, S. (2021). Evaluation of expression of VDR-associated lncRNAs in COVID-19 patients. *BMC infectious diseases*, 21 (1), 1-10.
113. Alipio M. *Vitamin D supplementation could possibly improve clinical outcomes of patients infected with coronavirus-2019 (COVID-19)*. 2020.
114. Quesada-Gomez, J. M., Lopez-Miranda, J., Entrenas-Castillo, M., Casado-Díaz, A., Nogues y Solans, X., Mansur, J. L., and Bouillon, R. (2022). Vitamin D endocrine system and COVID-19: treatment with calcifediol. *Nutrients*, 14 (13), 2716.
115. Ahmed, F. (2020). A network-based analysis reveals the mechanism underlying vitamin D in suppressing cytokine storm and virus in SARS-CoV-2 infection. *Frontiers in immunology*, 11, 590459.
116. Internet: URL: https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Sequence?db=core;g=ENSG00000111424;r=12:47841537-47943048. Son Erişim Tarihi: 11.04.2023
117. Ansari, M., Mohammed, A. K., Wani, K. A., Hussain, S. D., Alnaami, A. M., Abdi, S., and Al-Daghri, N. M. (2021). Vitamin D Receptor Gene Variants Susceptible to Osteoporosis in Arab Post-Menopausal Women. *Current Issues in Molecular Biology*, 43 (3), 1325-1334.
118. Jianhai, T., Jian, L., Long, Z., Wei, W., Shumao, Z., Yiming, W., and Xiaojuan, L. (2021). Vitamin D receptor gene polymorphisms and its interactions with environmental factors on renal cell carcinoma risk. *Genes and Environment*, 43 (1), 1-6.
119. Kotur, N., Skakic, A., Klaassen, K., Gasic, V., Zukic, B., Skodric-Trifunovic, V., and Stankovic, B. (2021). Association of vitamin D, zinc and selenium related genetic variants with COVID-19 disease severity. *Frontiers in Nutrition*, 8, 289.
120. Wolski, H., Kurzawińska, G., Ożarowski, M., Mrozikiewicz, A. E., Drews, K., Karpiński, T. M., and Seremak-Mrozikiewicz, A. (2021). Vitamin D receptor gene polymorphisms and haplotypes in the etiology of recurrent miscarriages. *Scientific reports*, 11 (1), 1-10.
121. Gleba, J. J., Kłopotowska, D., Banach, J., Turlej, E., Mielko, K. A., Gębura, K., and Wietrzyk, J. (2022). Polymorphism of VDR Gene and the Sensitivity of Human Leukemia and Lymphoma Cells to Active Forms of Vitamin D. *Cancers*, 14 (2), 387.
122. Dobrijevic, Z., Robajac, D., Gligorijevic, N., Šunderic, M., Penezic, A., Miljuš, G., and Nedic, O. (2022). The association of ACE1, ACE2, TMPRSS2, IFITM3 and VDR polymorphisms with COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *EXCLI journal*, 21, 818.

123. Abdollahzadeh, R., Shushizadeh, M. H., Barazandehrokh, M., Choopani, S., Azarnezhad, A., Paknahad, S., and Heidarzadehpilehrood, R. (2021). Association of Vitamin D receptor gene polymorphisms and clinical/severe outcomes of COVID-19 patients. *Infection, Genetics and Evolution*, 96, 105098.
124. Mitchell, F. (2020). Vitamin-D and COVID-19: do deficient risk a poorer outcome? *The lancet Diabetes and endocrinology*, 8 (7), 570.
125. Balzanelli, M. G., Distratis, P., Lazzaro, R., Pham, V. H., Tran, T. C., Dipalma, G., ... and Isacco, C. G. (2022). Analysis of Gene Single Nucleotide Polymorphisms in COVID-19 Disease Highlighting the Susceptibility and the Severity towards the Infection. *Diagnostics*, 12 (11), 2824.
126. Abdollahzadeh, R., Shushizadeh, M. H., Barazandehrokh, M., Choopani, S., Azarnezhad, A., Paknahad, S., and Heidarzadehpilehrood, R. (2021). Association of Vitamin D receptor gene polymorphisms and clinical/severe outcomes of COVID-19 patients. *Infection, Genetics and Evolution*, 96, 105098.
127. Apaydin, T., Polat, H., Dincer Yazan, C., Ilgin, C., Elbasan, O., Dashdamirova, S., and Gozu, H. (2022). Effects of vitamin D receptor gene polymorphisms on the prognosis of COVID-19. *Clinical endocrinology*, 96 (6), 819-830.
128. Fishchuk, L., Rossokha, Z., Pokhylko, V., Cherniavska, Y., Tsvirenko, S., Kovtun, S., and Gorovenko, N. (2022). Modifying effects of TNF- α , IL-6 and VDR genes on the development risk and the course of COVID-19. Pilot study. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*, 37 (2), 133-139.
129. Apaydin, T., Polat, H., Dincer Yazan, C., Ilgin, C., Elbasan, O., Dashdamirova, S., and Gozu, H. (2022). Effects of vitamin D receptor gene polymorphisms on the prognosis of COVID-19. *Clinical endocrinology*, 96 (6), 819-830.
130. Chiappelli, F. (2020). COVID-19 susceptibility. *Bioinformation*, 16 (7), 501.
131. Zhou, F., Liang, Z., Wang, X., Tan, G., Wei, W., Zheng, G., and Yu, H. (2021). The VDR gene confers a genetic predisposition to Graves' disease and Graves' ophthalmopathy in the Southwest Chinese Han population. *Gene*, 793, 145750.
132. Kamyshna, I. I., Pavlovyh, L. B., Malyk, I. V., and Kamyshnyi, A. M. (2021). 25-OH Vitamin D blood serum linkage with VDR gene polymorphism (rs2228570) in thyroid pathology patients in the West-Ukrainian population. *Journal of Medicine and Life*, 14 (4), 549.
133. Latini, A., De Benedittis, G., Perricone, C., Colafrancesco, S., Conigliaro, P., Ceccarelli, F., and Borgiani, P. (2021). VDR Polymorphisms in Autoimmune Connective Tissue Diseases: Focus on Italian Population. *Journal of Immunology Research*, 2021.

134. Chowdhary, R., Khan, R. B., Masarkar, N., Malik, R., and Goel, S. K. (2022). An association of VDR gene polymorphism in Hypovitaminosis D mediated secondary hyperparathyroidism in Adolescent girls; A tertiary hospital study in central India. *Steroids*, 109054.
135. Kumar, R., Gupta, N., Singh, V., Kumar, V., Haq, A., Mirza, A. A., and Sharma, A. (2020). Unveiling molecular associations of polymorphic variants of VDR gene (*FokI*, *BsmI* and *ApaI*) in multiple myeloma patients of Indian population. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 199, 105588.
136. Marozik, P., Rudenka, A., Kobets, K., and Rudenka, E. (2021). Vitamin D status, bone mineral density, and VDR gene polymorphism in a cohort of Belarusian postmenopausal women. *Nutrients*, 13 (3), 837.
137. Bolshova, E. V., Ryznychuk, M. A., and Kvacheniuk, D. A. (2021). Analysis Of The Vitamin D Receptor *BsmI* Gene Polymorphism In Children With Growth Hormone Deficiency. *Wiad Lek*, 74 (3), 498-503.
138. Zhang, L., Zhang, S., He, C., and Wang, X. (2020). VDR gene polymorphisms and allergic diseases: evidence from a meta-analysis. *Immunological investigations*, 49 (1-2), 166-177.
139. Karcioğlu, L. Correlation of the variations in prevalence of coronavirus disease 2019 and vitamin D receptor gene polymorphisms in cohorts from 26 countries. *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences*, 27 (1), 60-70.
140. Sarria-Santamera, A., Mukhtarova, K., Baizhaxynova, A., Kanatova, K., Zhumambayeva, S., Akilzhanova, A., and Azizan, A. (2023). Association of CYP24A1 Gene rs6127099 (A> T) Polymorphism with Lower Risk to COVID-19 Infection in Kazakhstan. *Genes*, 14 (2), 307.
141. Al-Gharrawi, A. N. R., Anvari, E., and Fateh, A. (2023). Association of *ApaI* rs7975232 and *BsmI* rs1544410 in clinical outcomes of COVID-19 patients according to different SARS-CoV-2 variants. *Scientific Reports*, 13 (1), 3612.
142. Bacaksız, F., Ebik, B., Ekin, N., and Kılıç, J. (2021). Pancreatic damage in COVID-19: Why? How?. *International journal of clinical practice*, 75 (10), e14692.
143. Miao Y, Lidove O, Mauhin W. First case of acute pancreatitis related to SARS-CoV-2 infection. *Br J Surg*. 2020;107 (8):e270.
144. Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18: 2128–2130.

145. McNabb-Baltar, J., Jin, D. X., Grover, A. S., Redd, W. D., Zhou, J. C., Hathorn, K. E., and Chan, W. W. (2020). Lipase elevation in patients with COVID-19. *The American journal of gastroenterology*.
146. Bruno, G., Fabrizio, C., Santoro, C. R., and Buccoliero, G. B. (2020). Pancreatic injury in the course of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a not-so-rare occurrence. *Journal of medical virology*.
147. Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic injury patterns in patients with COVID-19 pneumonia. *Gastroenterology*. 2020; 159: 369–70.
148. Barlass U, Williams B, Dhana K *et al* Marked elevation of lipase in COVID-19 disease: a cohort study. *Clin. Transl. Gastroenterol*. 2020; 11: e00215.
149. Prasad, H., Ghetla, S. R., Butala, U., Kesarkar, A., and Parab, S. (2022). COVID-19 and Serum Amylase and Lipase Levels. *Indian Journal of Surgery*, 1-4.
150. Miró Ò, Llorens P, Jiménez S, et al. Frequency of five unusual presentations in patients with COVID-19: results of the UMC19-S1. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e189.
151. Inamdar S, Benias PC, Liu Y, et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 Presenting as Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2020;159 (6):2226-8.e2.
152. Cienfuegos, J. A., Almeida, A., and Aliseda, D. (2021). Pancreatic injury and acute pancreatitis in COVID-19 patients. *Rev. Esp. Enferm. Dig*, 113, 389.
153. Gubatan J, Levitte S, Patel A, et al. Prevalence, risk factors and clinical outcomes of COVID-19 in patients with a history of pancreatitis in Northern California. *Gut*. 2021;70 (2):440-441.
154. Aloysius, M. M., Thatti, A., Gupta, A., Sharma, N., Bansal, P., and Goyal, H. (2020). COVID-19 presenting as acute pancreatitis. *Pancreatology*, 20 (5), 1026-1027.
155. Wang, F., Wang, H., Fan, J., Zhang, Y., Wang, H., and Zhao, Q. (2020). Pancreatic injury patterns in patients with coronavirus disease 19 pneumonia. *Gastroenterology*, 159 (1), 367-370.
156. Kandasamy S. An unusual presentation of COVID-19: Acute pancreatitis. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2020;24 (4):539-41.
157. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395 (10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736 (20) 30183-5.
158. Balthazar, J. A., and Chehter, E. Z. (2022). Acute pancreatitis and COVID-19: a new target for infection? *Einstein (Sao Paulo)*, 20.

159. Hegyi P, Szakács Z, Sahin-Tóth M. Lipotoxicity and Cytokine Storm in Severe Acute Pancreatitis and COVID-19. *Gastroenterology*. 2020;159 (3):824-7.
160. Hu B., Huang S., Lianghong Y. Lianghong The cytokine storm and COVID-19. *J. Med. Virol.* 2021;93:250–256. doi: 10.1002/jmv.26232.
161. Hadi A, Werge M, Kristiansen KT, et al. Coronavirus Disease-19 (COVID-19) associated with severe acute pancreatitis: case report on three family members. *Pancreatolgy*. 2020;20:665–7.
162. Tang, Q., Gao, L., Tong, Z., and Li, W. (2022). Hyperlipidemia, COVID-19 and acute pancreatitis: A tale of three entities. *The American Journal of the Medical Sciences*.
163. Patel KP, Patel PA, Vunnam RR, Hewlett AT, Jain R, Jing R, Vunnam SR. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. *J Clin Virol*. 2020;128:104386.
164. Li, G., Liu, T., Jin, G., Li, T., Liang, J., Chen, Q., and Zhang, B. (2021). Serum amylase elevation is associated with adverse clinical outcomes in patients with coronavirus disease 2019. *Aging (Albany NY)*, 13 (20), 23442.
165. Li, X., Gan, X., Gong, J., Mou, T., Zhou, H., and Li, M. (2021). Association between vitamin D receptor polymorphisms and acute pancreatitis: A protocol for systematic review and meta analysis. *Medicine*, 100 (16).
166. Cieślińska, A., Kostyra, E., Fiedorowicz, E., Snarska, J., Kordulewska, N., Kiper, K., and Savelkoul, H. F. (2018). Single nucleotide polymorphisms in the vitamin D receptor gene (VDR) may have an impact on acute pancreatitis (AP) development: A prospective study in populations of AP patients and alcohol-abuse controls. *International journal of molecular sciences*, 19 (7), 1919.
167. El-Mahdy, R. I., Ramadan, H. K. A., Mohammed, H. S. E., Ahmed, E. H., Mokhtar, A. A., and Hosni, A. (2020). Impact of the etiology and Vitamin D receptor TaqI rs731236 gene polymorphism on the severity of acute pancreatitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 27 (11), 896-906
168. Ramsey, M. L., Elmunzer, B. J., and Krishna, S. G. (2021). Serum Lipase Elevations in COVID-19 Patients Reflect Critical Illness and not Acute Pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 19 (9), 1982-1987.
169. Stephens, J. R., Wong, J. L. C., Broomhead, R., Stümpfle, R., Waheed, U., Patel, P., and Soni, S. (2021). Raised serum amylase in patients with COVID-19 may not be associated with pancreatitis. *British Journal of Surgery*, 108 (4), e152-e153.
170. Singla V, Arora A. Hepatobiliary and pancreatic manifestations of coronavirus disease 2019. *Journal of Digestive Endoscopy*. 2020;11 (1):21–3. doi: 10.1055/s0040-1712079.



EKLER

EK-1. Etik Kurul Raporu

T.C.

AMASYA ÜNİVERSİTESİ

GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KURUL KARAR FORMU

Toplantı Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar No
09 Eylül 2021	9	130

KARAR NO 130:

Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Akın TEKCAN'ın 25/08/2021 tarihli ve E.29776 sayılı dilekçesine istinaden; Amasya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 03/06/2021 tarihli ve 104 sayılı kararı ile uygun görülen *“Pankreas Tutulumu Olan Covid-19 Hastalarında Vitamin D Geni Bsm1 Varyantının Araştırılması”* adlı tez çalışmasının başlığının *“Pankreas Tutulumu Olan Covid-19 Hastalarında Vitamin D Reseptör Geni Bsm1 Varyantının Araştırılması”* şeklinde değiştirilmesi ile ilgili konu, Kurul tarafından proje araştırma etiği yönünden değerlendirildi ve incelendi.

Söz konusu *“Pankreas Tutulumu Olan Covid-19 Hastalarında Vitamin D Geni Bsm1 Varyantının Araştırılması”* adlı tez çalışmasının başlığının *“Pankreas Tutulumu Olan Covid-19 Hastalarında Vitamin D Reseptör Geni Bsm1 Varyantının Araştırılması”* şeklinde değiştirilmesinin etik olarak uygun olduğuna katılanların oybirliğiyle karar verildi.

		KABUL	RED
BAŞKAN	Prof. Dr. İlkey ÖZTÜRK ÇALI		
BAŞKAN YARDIMCISI	Dr. Öğr. Üyesi Bedirhan Sezer ÖNER		
RAPORTÖR	Dr. Öğr. Üyesi Eylem TOPBAŞ		
ÜYELER	Dr. Öğr. Üyesi Safiye ÖZKAN		
	Dr. Öğr. Üyesi Fatma Zeynep ÖZEN		
	Dr. Öğr. Üyesi Aylin ÇAPRAZ		
	Dr. Öğr. Üyesi Abdulkadir ÇAKMAK		
	Dr. Öğr. Üyesi Burak YAZGAN		
	Dr. Öğr. Üyesi Nurdan KARPUZ DEMİR		

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Dilara Gözdenur KÖSE

Doğum Yeri:

Doğum Tarihi:

EĞİTİM DURUMU

Lisans Öğrenimi: İstanbul Bilim Üniversitesi - Beslenme ve Diyetetik / 2016

Yüksek Lisans Öğrenimi: Amasya Üniversitesi - Moleküler Tıp / 2023

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce (orta seviye)

İŞ DENEYİMİ

Çalıştığı Kurumlar ve Yıl: Amasya Gençlik ve Spor İl Müdürlüğü / 2018 – Devam Ediyor

İLETİŞİM

E-posta Adresi:

