



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ

BİTİRME TEZİ

COVID-19 VE GIDA TAKVİYELERİ

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

BERFİN ERKEK

0701140073

DANIŞMAN

[ARŞ. GÖR. DR. GÖZDE HASBAL ÇELİKOK]

[MAYIS, 2021]

İSTANBUL

ÖNSÖZ

Bitirme tezi çalışmalarım boyunca büyük bir özveriyle bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, ayırdığı zaman, harcadığı emek, verdiği destek, anlayış ve katkıları için, öğrencisi olmaktan mutluluk duyduğum çok değerli tez danışman hocam Arş.Gör. Dr. Gözde HASBAL ÇELİKOK'a,

Tez sürecimde destekleri ile her daim beni güçlü hissettiren, tüm dertlerimi dinleyip çözüm yöntemi bulmaya çalışan, çok değerli Fatih ÖZDEMİR'e Cihan ÖZDEMİR'e ve İrem GÜVEN'e,

Tecrübelerini benimle paylaşıp bu süreçte beni destekleyen, anlayışı, sabrı ve katkıları için, eczanesinde staj yapmaktan gurur duyduğum Eczacı Faruk KAHRAMAN'a,

Her zaman ve her koşulda beni koşulsuz destekleyen, bana güç veren canım aileme, kıymetli kardeşim Hevi ERKEK'e ve teyzem Harbiye CIRIK'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ II
IÇINDEKILER III
SEMBOLLER / KISALTMALAR LISTESI VI
ÖZET VIII
ABSTRACT IX
1. GIRIŞ 1
2. GENEL KISIMLAR 3
2.1. Yeni Koronavirüs Hastalığı (COVID-19; Coronavirus disease 2019) 3
2.1.1. İlk Vakalar 3
2.1.2. Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) 4
2.1.2.1. SARS-CoV-2'nin Sınıflandırılması 5
2.1.2.2. SARS-CoV-2'nin Özellikleri 5
2.1.2.3. SARS-CoV-2'nin Bulaşma Yolu ve Etki Mekanizması 6
2.1.3. COVID-19 Tanısında Kullanılan Testler 8
2.1.3.1. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) Testi 9
2.1.3.2. Serolojik testler 10
2.1.3.3. Akciğer İncelemesi 11
2.1.3.4. Prognostik Laboratuvar Parametreleri 12
2.1.4. COVID-19'dan Korunma 13
2.1.5. COVID-19'da Tedavi 14
2.1.5.1. Hidroksiklorokin 15
2.1.5.2. Favipiravir 16
2.1.5.3. Kortikosteroitler 17
2.1.5.4. Antikoagülan Tedavi 17
2.2. Gıda Takviyeleri 19
2.2.1. COVID-19 ve Gıda Takviyeleri 19
2.2.1.1. A Vitamini 19
2.2.1.2. C Vitamini 20
2.2.1.3. D Vitamini 21

2.2.1.4. Çinko 23
2.2.1.5. Propolis 24
2.2.1.6. *Sambucus nigra* L. (Kara mürver) 26
3. TARTIŞMA VE SONUÇ 28
KAYNAKLAR 30
ÖZGEÇMİŞ 39

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: COVID-19'un ilk vakalarının görüldüğü bölge……..…3
Şekil 2-2: SARS-CoV-2 şematik yapısı…….….4
Şekil 2-3: Koronavirüs ve spike proteininin S1 ve S2 kısımları…….5
Şekil 2-4: Spike proteininin S1 ve S2 kısımları……..7
Şekil 2-5: SARS-CoV-2'nin insan hücrelerine ACE2 reseptör aracılı giriş mekanizması…..…7
Şekil 2-6: Hastalık süresince antikor cevabının değişimi…….11
Şekil 2-7: COVID-19'a spesifik buzlu cam görüntüsü……..…12
Şekil 2-8: SARS-CoV-2 yaşam siklusu ve kullanılan ilaçların etki mekanizması……...15
Şekil 2-9: SARS-CoV-2'nin reseptöre bağlanması ile PAK1'in ekspresyonu…….26

SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ

2019-nCoV	Yeni Koronavirüs Hastalığı (2019-New Coronavirus)
25(OH)D	25-Hidroksi Vitamin D
Ab	Antikor
ACE2	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2)
ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin Aminotransferaz
aPTT	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
Ards	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
AST	Aspartat Aminotransferaz
Bal	Bronko Alveoler Lavaj
Balf	Bronko Alveolar Lavaj Sıvıları
BNP	Beyin Natriüretik Peptid
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BUN	Kan Üre Azotu
CK	Kreatin Fosfokinaz
CK-MB	Kreatin Kinaz-Miyokardiyal Band
COVID-19	Koronavirüs Hastalığı-2019 (Coronavirus Disease-2019)
Crp	C-Reaktif Protein
cTn	Kardiyak Troponin
FDA	Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)
Hr	Heptad Tekrar
Ig	Immunoglobulın
Il	İnterlökin
Inr	Uluslararası Standardize Oran

IP-10	Uluslararası Koruma Kodu (International Protection Code-10)
IU	Uluslararası Ünite
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LNP	Lipid Nanopartikül
Mas	Makrofaj Aktivasyon Sendromu (Macrophage Activation Syndrome)
Mcp	Monosit Kemoatraktan Protein (Monocyte Chemoattractant Protein)
Mers	Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome)
mcg	Mikrogram
mg	Miligram
ng	Nanogram
Pak	Protein Kinaz
P-selektin	Trombosit-Selektin
PT	Protrombin Zamanı
Rbd	Reseptör Bağlanma Alanı
Recovery	Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy
RNA	Ribonükleik Asid
RTP	Ribofuranosil-5B-Trifosfat
RT-PCR	Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS	Şiddetli Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome)
Th	T Hücresi
TMPRSS2	Transmembran Proteaz Serin 2 (Transmembrane Protease Serine 2)
TÜBER	Türkiye Beslenme Rehberi
UV	Ultraviyole
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

ÖZET

ERKEK, B. (2021). COVID-19 ve Gıda Takviyeleri. İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı. Bitirme Tezi. İstanbul.

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2), 2019'dan bu yana bütün dünyayı etkilemeye devam eden "koronavirüs hastalığı 2019" (COVID-19) pandemisinden sorumludur. Henüz hastalık için geliştirilmiş etkili bir tedavi yöntemi mevcut olmamasına rağmen, COVID-19 tedavisi için güçlü bir bağışıklık sisteminin varlığı oldukça önemlidir. Bağışıklık fonksiyonlarının geliştirilmesi ve sürdürülmesi için vücudun ihtiyaç duyduğu makro ve mikro besin ögelerinin yeterli miktarlarda karşılanması gerekmektedir. Pandeminin başlangıcından bugüne kadar birçok insan, COVID-19'a karşı koruycu ya da tedavi edici etkileri olacağına inandıkları çeşitli gıda takviyelerini kullanmaya devam etmektedir. Yapılan çalışmalarda, C ve D vitaminleri ve çinko gibi bir dizi mikro besinin, bağışıklık fonksiyonunu desteklemede ve solunum yolu enfeksiyonu riskini azaltmada önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bu çalışma, C vitamini, D vitamini ve çinko dahil olmak üzere COVID-19'un önlenmesi ve/veya tedavisi için en yaygın olarak kullanılan bazı gıda takviyelerine genel bir bakış içermektedir. COVID-19 ve gıda takviyeleri alanında birçok klinik çalışma yapılmış olmasına rağmen, COVID-19 tedavisinde kullanılan gıda takviyelerinin etkilerine ilişkin çalışmaların sonuçları hala çelişkilidir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun önlenmesi ve tedavisinde vitaminler, mineraller ve diğer gıda takviyelerin rolüne dair sağlam kanıtlar henüz mevcut değildir. Sonuç olarak, A vitamini, C vitamini, D vitamini, çinko, propolis ve kara mürver gibi gıda takviyelerinin kullanımının bağışıklık sistemini desteklediği, fakat, bu takviyelerin COVID-19 üzerindeki etkileri konusunda daha net sonuçlara ihtiyaç olduğu söylenebilir. Bu nedenle daha kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Koronavirüs hastalığı, Gıda takviyeleri, SARS-CoV-2, Vitaminler

ABSTRACT

ERKEK, B. (2021). COVID-19 and Dietary Supplements. Istanbul University, Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry. Final Thesis. Istanbul.

The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is responsible for the "coronavirus disease 2019" (COVID-19) pandemic that sweeping the globe from 2019 to present. Although there is no effective treatment method developed for the disease yet, the presence of a strong immune system is very important for the treatment of COVID-19. In order to develop and maintain immune functions, macro and micronutrients needed by the body must be met in sufficient quantities. From the beginning of the pandemic until now, many people have taken various dietary supplements that they believed would have protective or therapeutic effects against COVID-19. A number of micronutrients, including vitamins C and D and zinc, have been shown to play an important role in supporting immune function and reducing the risk of respiratory infections. This review includes an overview of some supplements that have been most commonly used for COVID-19 prevention and/or treatment, including vitamin C, vitamin D, and zinc. Although many clinical trials have been conducted, the results of studies on the effects of dietary supplements used in COVID-19 treatment are still conflicting. The robust evidence for a role of vitamins, minerals, and other supplements in the prevention and treatment of SARS-CoV-2 infection is not yet available. In summary, while the supplements used, vitamin A, vitamin C, vitamin D, zinc, propolis and elderberry, support the immune system, clearer results are needed regarding their effect on COVID-19. Therefore, more comprehensive clinical studies are needed.

Key Words: COVID-19, Coronavirus disease, Food Suplements, SARS-CoV-2, Vitamins.

1. GİRİŞ

Aralık 2019'da, Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan'da akut atipik solunum hastalığına neden olan yeni bir koronavirüs tanımlanmıştır (Yuki ve diğ., 2020). 30 Ocak 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Acil Durum Komitesi, başta Çin'de olmak üzere uluslararası lokasyonlarda artış gösteren vakalara dayalı olarak, bu hastalığı küresel bir acil sağlık durumu ilan etmiştir (Velavan ve diğ., 2020). Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) salgınından sorumlu olan bu yeni virüs, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılmış, zarflı ve pozitif anlamda tek sarmallı bir RNA virüsüdür (Chowdhury ve diğ., 2020; Nalbandian ve diğ., 2021).

SARS-CoV-2 esas olarak solunum sistemini etkilemektedir. Hastalarda ateş, kuru öksürük ve nefes darlığı gibi alt solunum yolu enfeksiyonu ile ilgili semptomlar ve ayrıca, baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik, kusma ve ishal görülmektedir (Yuki ve diğ., 2020). Hastalık kaynaklı oluşan şiddetli akciğer hasarı her yaşta tanımlanabilir olmasına rağmen, yaşlılar gibi bazı yüksek riskli kişilerde, virüsün şiddetli interstisyel pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve ardından, çoklu organ yetmezliğine neden olma olasılığı daha yüksektir. Bu da, yaşlı hastalarda görülen yüksek ölüm oranlarından sorumludur (Pascarella ve diğ., 2020).

COVID-19 tanısı çoğunlukla, kişiden alınan boğaz sürüntüsü veya nazofarengeal sürüntü örneklerinde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tabanlı metodlar kullanılarak SARS-COV-2'nin tespiti ile konulmaktadır. Ayrıca, hastalık semptomları ile birlikte pnömoninin özelliklerini gösteren bir göğüs bilgisayarlı tomografi (BT) taraması kombinasyonu sayesinde de teşhis konulabilir (Hafeez ve diğ., 2020). Hastalıktan korunmak için alınacak tedbirler arasında ellerin sabun ile yıkanması, maske kullanımı, öksürürken ağzın kapatılması, diğer insanlara karşı sosyal mesafenin korunması ve enfekte olduğundan şüphelenen kişilerin 14 gün boyunca kendi kendine izolasyonunu sağlaması yer almaktadır (Hafeez ve diğ., 2020; Heper, 2020). Ülkemizde şuanda COVID-19'dan korunmak için, FDA (Gıda ve İlaç Dairesi) acil kullanım onaylı, 2 adet aşı uygulanmaktadır. Bunlardan birincisi, Sinovac tarafından geliştirilen CoronaVac aşısıdır (Baraniuk, 2021). Ülkemizde uygulanan ikinci aşı, Moderna ve Pfizer Biontech'in lipid nanopartikül (LNP) ile formüle edilmiş, nükleositle modifiye edilmiş mRNA aşısı (BNT162b1)'dır (Kabir ve diğ., 2021).

COVID-19 salgını, sağlık sistemlerini zorlamaya devam eden, küresel bir acil durumdur ve henüz hastalık için geliştirilmiş etkili bir tedavi yöntemi mevcut değildir. Bazı kişilerin hastalıkları hafif asemptomatik, bazı bireylerin ise, ağır semptomatik olarak

geçirmesi güçlü bir bağışıklık sistemin önemini göstermektedir (Güngör ve diğ., 2020). Bağışıklık sistemi genetik ve çevresel faktörlerden, çevresel faktörlerden de, birincil olarak beslenme alışkanlıklarından etkilenir (Altun ve diğ., 2021). Bağışıklık fonksiyonlarının geliştirilmesi ve sürdürülmesi için vücudun ihtiyaç duyduğu makro ve mikro besin ögelerinin yeterli miktarlarda karşılanması gerekmektedir (Bakan ve diğ., 2020). Salgın döneminde bireyler, hastalığı önlemek veya en az hasarla atlatmak amacı ile, bağışıklık sistemlerini güçlendirmek için yeterli ve dengeli beslenmeye her zamankinden daha fazla dikkat etmeye başlamışlardır. Yeterli/dengeli beslenmenin yanı sıra, vücut direncini artırmak için gıda takviyelerinin kullanımı da önemli ölçüde artmıştır (Altun ve diğ., 2021).

Gıda takviyeleri, bir insanın diyetinde desteklemek üzere kullanılan vitaminler, mineraller, amino asitler, bitkiler ya da bitkisel diyet bileşenleri gibi besin ögelerini içeren ürünler olarak tanımlanmaktadır (Atalay ve Erge, 2018). Özellikle, mikrobesinlerin (vitaminler ve eser elementler), hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık yanıtlarında çeşitli yollarla bağışıklık fonksiyonuna katkıda bulunduğu bilinmektedir. Salgın döneminde birçok insan vitamin, mineral ve çeşitli bitkisel içerikli takviyelerin de içinde bulunduğu gıda takviyelerini bağışıklık sistemini desteklemek amacıyla kullanmaya devam etmektedir (de Faria Coelho-Ravagnani ve diğ., 2021). Bu nedenle, bu çalışma kapsamında pandemi sürecinde en çok kullanılan gıda takviyelerinden bazılarının COVID-19 ile olan ilişkisi incelenmiştir.

2. GENEL KISIMLAR

2.1. Yeni Koronavirüs Hastalığı (COVID-19; Coronavirus disease 2019)

Yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19), şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2; Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) olarak adlandırılan yeni tip koronavirüsün neden olduğu ve dünya çapında yayılan bir solunum sistemi hastalığıdır (Butler ve Barrientos, 2020). COVID-19, çoğu kişide asemptomatik veya hafif olmak üzere, pnömoniden, akut solunum yolu yetmezliği ve ölüme kadar şiddetli şekilde seyredebilmektedir. Görülen en yaygın semptomlar arasında ateş, kuru öksürük ve yorgunluk yer almaktadır. Kas ağrıları, balgam üretimi, boğaz ağrısı, ishal, konjonktivit, baş ağrısı, tat ve koku kaybı ise daha az yaygın görülen semptomlardır. Vakaların çoğu hafif semptomlara sahip olsa da bazı hastalarda şiddetli göğüs ağrısı, konuşma veya hareket kaybı ve çoklu organ yetmezliği meydana gelebilir (Mutlu ve diğ., 2020).

2.1.1. İlk Vakalar

COVID-19 ilk vakaları, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde (Şekil 2.1), 31 Aralık 2019 tarihinde görülmüştür. Vakalarda ateş, öksürük, nefes darlığı ve radyolojik olarak bilateral akciğerde pnömonik infiltrasyon ile uyumlu bulgular tespit edilmiştir. 7 Ocak 2020 tarihinde hastalık sebebinin daha önce insanlarda tespit edilmemiş olan, yeni bir koronavirüs; 2019-nCoV (2019-new Coronavirus) olduğu bildirilmiştir. Hastalık, 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından dünya çapında bir pandemi olarak kabul edilmiştir (WHO, 2020). Öncelikle, Asya kıtasında başlayan COVID-19 salgını, sonrasında Avrupa kıtasına, ardından Amerika ve Afrika kıtalarına sıçramıştır. Ülkemizde ilk COVID-19 vakasının 11 Mart 2020 tarihinde görüldüğü ve hastalığa bağlı ilk ölümün 15 Mart 2020 tarihinde gerçekleştiği Sağlık Bakanlığı tarafından açıklanmıştır.

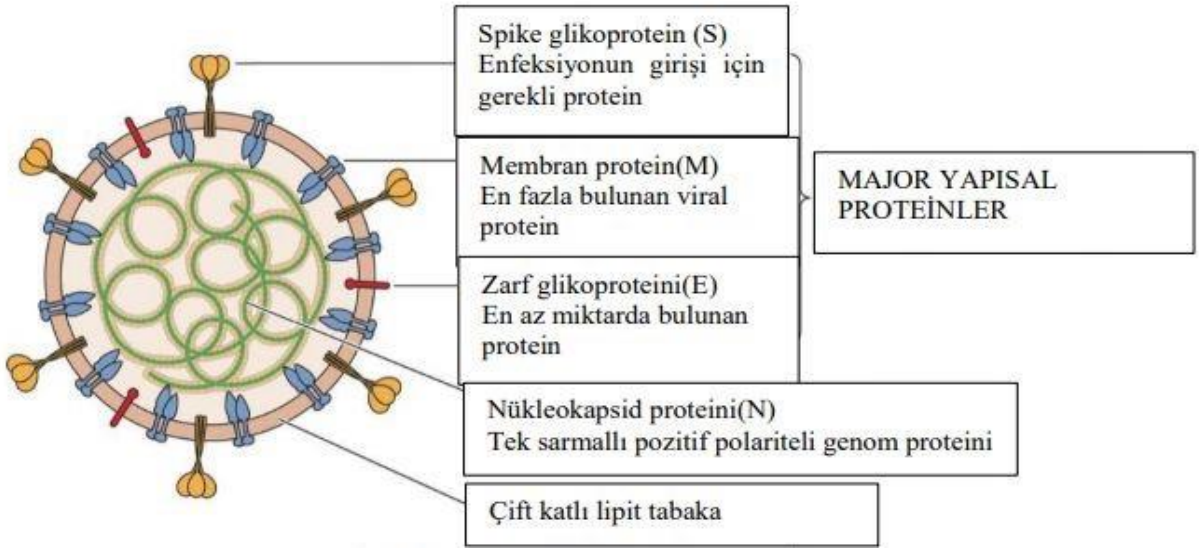


Şekil 2.1: COVID-19'un ilk vakalarının görüldüğü bölge (Zou ve diğ., 2019).

2.1.2. Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2)

Latincede koronavirüs kelimesi "taç" ve "çelenk" anlamlarına gelir. Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2)'nin, öne çıkan bir özelliği "spike" olarak adlandırılan virüs yüzeyindeki "çivi başı" şeklindeki görünümüdür. Bu spike görünümünü, virüsün yüzeyindeki glikoprotein yapıdaki uzantılar oluşturur (Acarkan ve diğ., 2020).

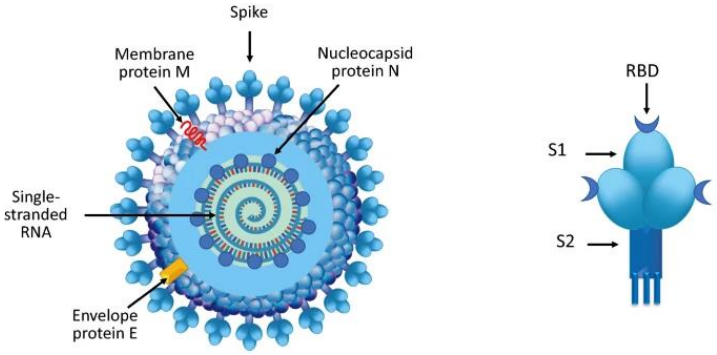
Şekil 2.2'de SARS-CoV-2'nin yapısı şematize edilmiştir. SARS-CoV-2, 9,860 aminoasidi kodlayan 29,891 nükleotidlik bir genom ile yuvarlak veya eliptik bir şekle sahip ve 60-140 nm çapındadır (Alesci ve diğ., 2021). Virüs içerisinde bir nükleoprotein (Nucleocapside), ribonükleik asit (RNA) genomunu sararak tübüler, sarmal bir yapı oluşturur. Viral zarf (Envelope), bu helikal nükleokapsidi çevreler. Matris proteini (M), viral zarf içine gömülüdür. Zarf içine tutturulmuş yapısal bir protein (Spike), antikorun hedefidir. Koronavirüsler 4 yapısal protein (N, E, M, S) ve viral replikasyon/transkripsiyon (RNA bağımlı RNA polimeraz) için 5 temel gen içerirler (Coşkun, 2021).



Şekil 2.2: SARS-CoV-2'nin yapısı (Coşkun, 2021)

SARS-CoV-2'nin spike proteini, sınıf I viral membran füzyon proteinidir. Spike glikoproteinin amino asit dizisi, büyük bir ektodomain, tek geçişli bir transmembran çıkış noktası ve kısa bir C-terminal intrasellüler kuyruktan oluşur (Şekil 2.3). Ektodomain, bir reseptör bağlanma birimi (S1 alt birimi) ve bir zar füzyon birimi (S2 alt birimi) içerir. S2 alt birimi, transmembran alanından önce gelen iki heptad tekrar (HR) bölgesine (HR1 ve HR2),

ikinci bir proteolitik bölgeye (S2) ve bir hidrofobik füzyon peptidine sahiptir. S1 reseptör bağlanma alanı (RBD), anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2; angiotensin-converting enzyme 2)'ye yüksek bir afinite ile bağlanırken, S2 bölgesi, iki yabancı zarın füzyonundan ve viral RNA'nın eklenmesinden sorumludur. S1 reseptör bağlanma alanı (RBD) aracılığıyla ACE2 reseptörünü tanır ve bu S2'nin konformasyonel değişikliğine neden olur. Ardından S1 ve S2 bağlayıcı dizileri arasında proteolitik bölünme gerçekleşir (Shekhar ve diğ., 2020). Genel olarak, koronavirüsün spike proteininin, S1 alanı reseptör bağlanmasından ve S2 alanı hücre zarı füzyonundan sorumludur (Harapan ve diğ., 2020).



Şekil 2.3: Koronavirüs ve spike proteininin S1 ve S2 kısımları (Rossi ve diğ., 2020).

2.1.2.1. SARS-CoV-2'nin Sınıflandırılması

SARS-CoV-2, Koronaviridae (Coronaviridae) ailesinin bir üyesidir. Koronaviridae ailesi, Coronavirinae ve Torovirinae olmak üzere iki alt aileden oluşur ve Coronavirinae alt ailesinin üyeleri alpha, beta, gama ve delta olmak üzere dörte ayrılır (Harapan ve diğ., 2020). Çok geniş bir konak spektrumuna sahip olan SARS-CoV-2, beta alt ailesinin üyesidir (Azap, 2020).

2.1.2.2. SARS-CoV-2'nin Özellikleri

SARS-CoV-2, zarflı ve pozitif anlamda tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Çubuksu uzantılı (spike görünümü) bir yüzeye sahiptir. Bu yüzey daha geniş bir bağlanma arayüzü (spike protein reseptör bağlanma alanı) ve ACE2 ile daha fazla temas olanağı sağlar ve bu şekilde virüs ACE2'nin N-terminal sarmalı ile daha iyi bağlanabilir (Chowdhury ve diğ., 2020).

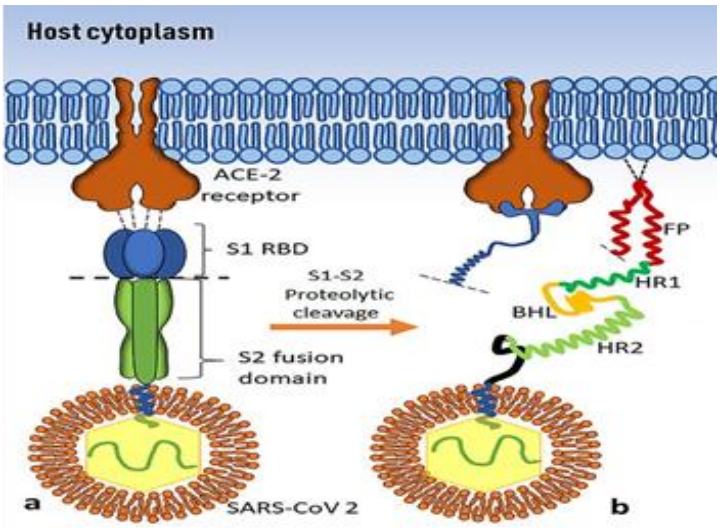
SARS-CoV-2'nin spike protein reseptör bağlanma alanının, bazı temel kalıntılardaki amino asit varyasyonlarına rağmen, yapısal olarak şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü (SARS-CoV)'nün spike protein reseptör bağlanma alanına benzer olduğu gösterilmiştir (Harapan ve diğ., 2020).

SARS-CoV-2 genomunun filogenetik analizi, virüsün 2018 yılında doğu Çin'de toplanan iki yarasa kaynaklı SARS benzeri koronavirüsle (bat-SL-CoVZC45 ve yarasa-SL-CoVZXC21) yakından ilişkili (%88 benzerlik) olduğunu, SARS-CoV'den (yaklaşık % 79 benzerlik) ve (MERS-CoV) ortadoğu solunum yetmezliği sendromunundan genetik olarak farklı olduğunu göstermektedir (Harapan ve diğ., 2020).

2.1.2.3. SARS-CoV-2'nin Bulaşma Yolu ve Etki Mekanizması

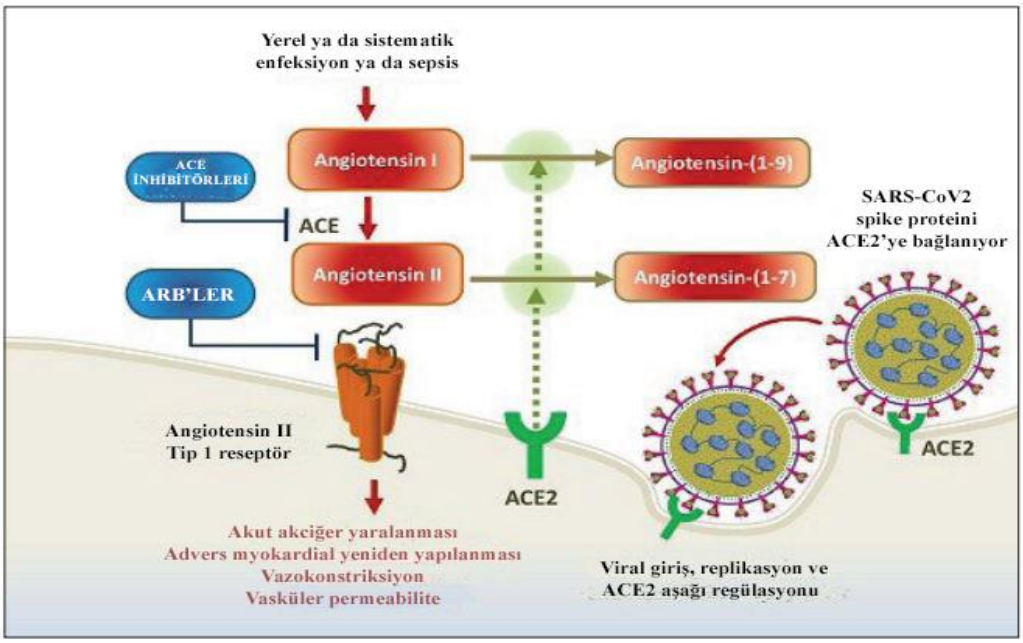
SARS-CoV-2 enfeksiyonunun bulaşma riski, viral yüke maruz kalma türüne ve süresine, önleyici tedbirlerin kullanımına ve bireysel faktörlere (solunum salgılarındaki virüs miktarı gibi) göre değişiklik göstermektedir (Ersöz, 2020). Virüs, kuru öksürük, hapşırma ve tükürük ile birlikte aerosol ile; eller, ağız, göz ve burundan direkt temas ile yayılır ve virüsün 3 ila 14 günlük bir kuluçka dönemi vardır (Alesci ve diğ., 2021).

SARS-CoV-2, solunum yolu ile organizmaya girer. ACE2, SARS-CoV-2 virüsü için ana reseptördür (Aktoz ve diğ., 2020). Koronavirüsler genel olarak, ACE2'ye bağlandıktan sonra transmembran serin proteazı 2 (TMPRSS2; Transmembrane Serine Protease 2) gibi bir proteaz ile veya endozomda katepsin L ile proteoliz yoluyla aktive edilmelidirler. SARS-CoV-2'nin hücrelere girmesi için, spike proteini, konakçı hücre proteazları tarafından iki farklı bölgede bölünmelidir. Yapılan çalışmalar sonucunca, virüsün füzyon aktivasyonu için S1 ve S2 alanlarının birleşme noktasında ve S2 alanında olmak üzere iki proteoliz bölgesi tanımlanmıştır (Ou ve diğ., 2021). Virüsün proteolizden sonra gerçekleşen füzyon aktivasyonu Şekil 2.4'de gösterilmiştir.



Şekil 2.4: Proteoliz sonucu gerçekleşen füzyon aktivasyonu (Shekhar ve diğ., 2020).

ACE2'ye bağlanmış olan spike proteini, TMPRSS2 tarafından yapısal değişikliğe uğrar ve endositoz veya hücre zarına füzyon yoluyla viral RNA hücre içine girerek hücreyi enfekte eder (Aktoz ve diğ., 2020). Daha sonra, sınırlı doğal bağışıklık tepkisi ile yayılmaya başlar ve bu aşamada burun sürüntüleri ile yapılan testlerde tespit edilebilir. SARS-CoV-2, daha sonra çoğalarak daha güçlü bir doğal bağışıklık tepkisiyle karşılaşır. Bu aşamada, hastalık klinik olarak belirgindir (Chowdhury ve diğ., 2020). Şekil 2.5'te SARS-CoV-2 virüsünün insan hücrelerine ACE2 reseptör aracılı giriş mekanizması gösterilmiştir.



Şekil 2.5: SARS-CoV-2'nin insan hücrelerine ACE2 reseptör aracılı giriş mekanizması (Acarkan ve diğ., 2020).

Şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyonunun SARS ve MERS'teki gibi pro-inflamatuar sitokinlerin aşırı ve kontrolsüz salınımı anlamına gelen sitokin fırtınasına sebep olabildiğine dair veriler bulunmaktadır. Sitokin fırtınası, çok sayıda inflamatuar hücre infiltrasyonuna bunun sonucunda da akut akciğer hasarı, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve ölüme yol açmaktadır (Kurtuluş ve Pirim, 2020).

SARS-CoV-2, hemoglobin stabilitesine müdahale ederek hiperferritinemiye yol açabilmektedir. Bu durum, eritrositlerin oksijen taşıma kapasitesini etkileyerek, hipoksi ve oksidatif stres oluşturmaktadır (Alesci ve diğ., 2021). Yüksek ferritin seviyelerine sahip COVID-19 hastalarının yaklaşık %50'sinin hayatta kalmadığı bildirilmiştir. Ayrıca, COVID-19 semptomatik hastalarda hiperferritinemi ve hiperferritinemi aracılı makrofaj aktivasyon sendromu (MAS; macrophage activation syndrome)'nun sitokin fırtınasına sebep olduğunu göstermektedir (VasanthiDharmalingam ve diğ., 2021). Virüsün, hemoglobinin 1β zincirine bağlanıp demiri porfirin yapısından ayırdığı, böylece hemoglobinin oksijen afinitesinde azalmaya sebep olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar, hipoksik doku hasarına bağlı olarak görülen bulguların, kanın oksijen taşıma kapasitesindeki azalmayla ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur (Liu ve diğ., 2020).

2.1.3. COVID-19 Tanısında Kullanılan Testler

COVID-19 için uygulanan tanısal testler, tedavinin planlanması, virüsün izlenmesi, bulaşların önlenmesi, epidemiyolojinin anlaşılması ve toplumun bilgilendirilmesi için önemlidir. Benzer klinik bulgulara neden olabilen çok sayıda etken olduğu göz önüne alındığında; sadece klinik/radyolojik bulguların dikkate alınması hastalığı olmayan kişilere COVID-19 tanısı konulmasına ve gereksiz izolasyon uygulamaları, gereksiz tedavi uygulamaları gibi zararlara sebep olabilir. Ayrıca, kişiler enfeksiyonu geçirmiş olduğu düşüncesiyle yeterli korunma önlemlerini almayı bırakabilir ve hastalığın yayılmasında rol oynayabilirler. Bu nedenle duyarlı ve güvenilir testlere hızla ulaşılması ve hastalığın tanısının kanıta dayalı olması son derece önemlidir (Sağlık, 2020).

COVID-19 tanısında, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi, serolojik testler (antikor ve antijen testi), akciğer incelenmesi gibi bir çok test kullanılmaktadır. COVID-19 tanı testlerinde, tüm viral etkenlerde olduğu gibi tanı için iki temel prensip mevcuttur. Bu prensiplerden birincisinde virüsün kendisi, ikincisinde ise konak canlının virüse verdiği yanıt belirlenmeye çalışılmaktadır (Dülger ve Ekici, 2020).

2.1.3.1. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) Testi

COVID-19 tanısı için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tabanlı metodlar ve virüs genomunu tespit etmeye yönelik dizileme metodları kullanılan mevcut moleküler testlerin temelini oluşturur (WHO, 2020). RT-PCR testi, dünya genelinde COVID-19 tanısı için en etkili laboratuvar tanı testi olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan test kitleri, Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından sağlanmakta ve yetkilendirilmiş laboratuvarlarda uygulanmaktadır (Dülger ve Ekici, 2020). RT-PCR analizini doğrulama için, SARS-CoV-2'deki tek bir tanımlayıcı genin amplifikasyonunun yeterli olacağı bildirilmektedir. Ülkemizde bu yaklaşım kapsamında yapılan testler, RNA'ya bağlı RNA polimeraz (RdRp) gen fragmanını hedefleyen RT-PCR analizlerini kapsamaktadır.

Uygun solunum yolu örneğinin doğru zamanda, doğru şekilde ve doğru anatomik bölgeden alınması, COVID-19 enfeksiyonunun tanısında esas rolü oynar. Daha yüksek verim alınabilmesi, hasta tarafından daha iyi tolere edilebilmesi ve örneği alan için güvenli olması bakımından, üst solunum yolunu temsilen nazofarengeal ve orofarengeal örnekler birlikte alınmalıdır. Test için aynı eküvyonla önce orofarengeal sonra nazofarengeal sürüntü alınır, eküvyon tek bir sıvı viral transport ortamı içine yerleştirilir. Alınan örnekler en kısa zamanda ve +4°C'de laboratuvara gönderilmelidir (Durmaz, 2020). Test, kalitatif olup, sonuç pozitif/negatif olarak raporlanır (Sayıner, 2020).

Sürüntü örneği için, toksik olmayan dacron veya polyester gibi maddeden imal edilmiş ve alüminyum veya plastik kılıflı eküvyonlar tercih edilmelidir. Diğer tahta, pamuk veya kalsiyum alginatlı eküvyonlar, RT-PCR inhibitörü maddeler içerebileceğinden kullanılması önerilmemektedir (Durmaz, 2020).

Enfeksiyonla daha önce karşılaşma durumu olmayan, ancak, emin olmak için test yaptırmak isteyen asemptomatik kişiler ve epidemiyolojik taramalar için, nazofarengeal sürüntü alınamadığı durumda tükürük ve nazal yıkantı da alternatif üst solunum yolu örneği olarak kullanılabilir. Balgam, endotrakeal aspirat ve BAL (Bronko Alveoler Lavaj) örnekleri, üst solunum yolu örneklerinden daha duyarlı sonuçlar verir. Ayrıca, geç dönemde ve şiddetli COVID-19 pnömonili hastaların takibinde, yüksek viral yüke sahip balgam veya BAL örneği entübasyon sonrası alınmalıdır ve transport ortamı kullanılmadan doğrudan laboratuvara gönderilmelidir (Durmaz, 2020).

Bazı vakalarda tükürük, orofarengeal, nazofarengeal örnekler; enfeksiyonun erken döneminde negatif sonuç verebilir. Bu durumda testin tekrarlanması ya da alt solunum yolu örnekleri ile tekrar test edilmesi gerekebilir (Durmaz, 2020).

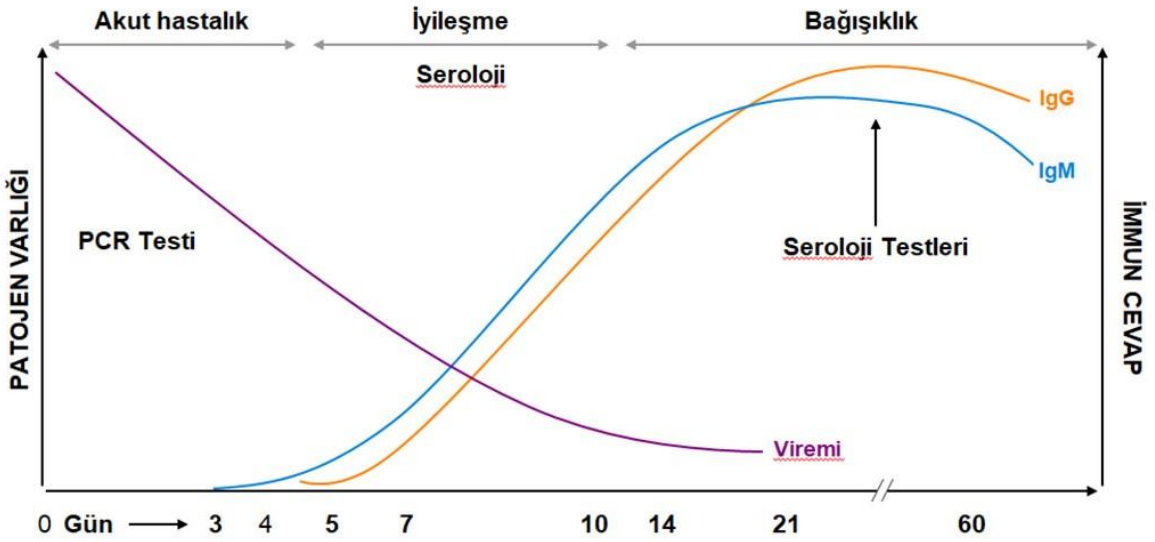
RT-PCR testi hastalığın belirlenmesinde özgül olmakla birlikte, özellikle hastalığın erken dönemlerinde %37 ile %71 arasında değişen düşük bir hassasiyete sahiptir. Ayrıca mevcut testlerin sonuçlanmasının zaman gerektirmesi ve teste ulaşmanın bazı bölgelerde kısıtlı olması, özellikle hasta sayısının çok olduğu merkezlerde COVID-19 hastalarının tespiti açısından sorun oluşturmaktadır (Pekçevik ve Belet, 2020). Ayrıca, gerçekleşen mutasyonlar (PCR testinde kullanılan primer-probların bağlanma bölgesini etkilerse) testlerde sorun yaratabilir. Örneğin, virüsün S proteininde tüm dünyada görülen D614G mutasyonu yaygın bir mutasyondur. Mutasyonlar, sekanslama çalışmaları ile izlenmeli ve gereğinde testlerde değişiklikler yapılmalıdır (Sayıner, 2020).

2.1.3.2. Serolojik testler

Antijen-antikor reaksiyonlarına dayanan *in vitro* yöntemlere genel olarak serolojik testler denir. Serolojik testler, uzun yıllardır birçok patojenin akut tanısında veya taranmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu testler, enfeksiyon kontrol stratejilerini desteklemekle birlikte semptom gösteren ve daha da önemlisi virüsü yayma potansiyeline sahip asemptomatik vakaların da tanımlanabilmesini hızlı bir şekilde sağlar (WHO, 2020).

Zhao ve arkadaşları (2020), 173 SARS-CoV-2 pozitif hasta ile yaptıkları bir çalışmada hastalığın seyrinde antikor seviyelerini belirlemeye çalışmışlardır. Hastalardan hastaneye yatış sırasında alınan örneklerde (n=535), SARS-CoV-2' ye karşı oluşan toplam antikorlar (Ab), IgM ve IgG antikorları açısından test edildiğinde; 173 hastanın %93,1 Ab, %82,7 IgM ve %64,7 IgG serokonversiyon oranlarının olduğu belirlenmiştir. Ab, IgM ve IgG antikorları için medyan serokonversiyon zamanları 11., 12. ve 14. günler olarak saptanmıştır (Şekil 2.6). Antikorların hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkması sebebiyle, akut hastalığın acil teşhisi için antikor tayinine yönelik analizler yararlı bulunmamaktadır.

WHO, SARS-CoV-2 serolojisinde akut ve iyileşme fazında alınacak örnekler için, ilk serum örneğinin hastalığın 1. haftasında, ikincisinin 3-4 hafta sonra alınmasını önermektedir. Sadece tek bir serum alınabilecekse, semptomların başlamasından en az 3 hafta sonra alınması önerilmektedir (Dülger ve Ekici, 2020).



Şekil 2.6: Hastalık süresince antikor cevabının değişimi (https://www.kocaelisistemlab.com/SubsMenu5_COVID_19_(SARS_C0V_2)_6300_8616).

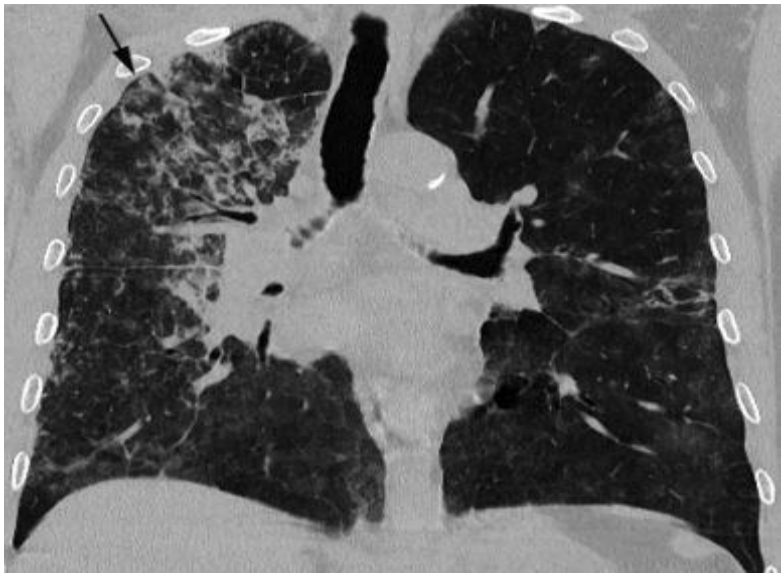
2.1.3.3. Akciğer İncelemesi

COVID-19 tanısında, akciğer incelemesi ve özellikle de toraksın bilgisayarlı tomografi (BT) ile incelenmesi tercih edilen yardımcı tanı yöntemi haline getirmiştir. Hastalığın belirlenmesi açısından, toraks BT incelemesinin sonuçlarının RT-PCR sonuçları ile karşılaştırıldığında, toraks BT'nin doğruluk oranının oldukça yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak, hastalığın erken döneminde BT'nin de normal olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır (Pekçevik ve Belet, 2020). Semptomların başlangıcından itibaren 0-5. günler erken dönemdir ve %14 kadar bir olguda yalancı negatiflik söz konusudur. BT bulguları ortalama 10. günde (6-11 gün) pik yapar. BT incelemelerinin 5. günden sonra gerçekleştirilmesi, duyarlılığı artırmaktadır. BT'nin duyarlılık oranları erken dönem ve pik döneminde sırasıyla %84 ve %99'dur (Erbaş, 2020).

Orta-şiddetli semptomlara sahip hastalara, testi pozitif iken takipte solunumsal kötüleşme saptanan hastalara, olanakların kısıtlığı olduğu durumlarda orta-şiddetli kliniği olan hastalar ile testin pozitif çıkma olasılığı yüksek kişilere toraks BT önerilmektedir (Pekçevik ve Belet, 2020).

COVID-19 pnömonisinde akciğer grafisinde radyolojik bulgular buzlu cam opasitelerinden konsolidasyona dek değişir. Tipik tutulum paterni, iki taraflı, periferik ve alt zon ağırlıklıdır. Diğer viral pnömonilerden ayrım kesin olarak yapılamamakla birlikte COVID-19 pnömonisinde en yaygın bulgu olarak karşımıza çıkan periferal subplevral buzlu cam dansitelerinin varlığı kısmi bir ayrım sağlayabilir. Şekil 2.7'de COVID-19'a özgü buzlu

cam görüntüsü gösterilmiştir. Bulgular tek veya iki taraflı olabilir, sıklıkla periferal yerleşim gösterir. Buzlu cam opasiteleri COVID-19 pnömonisinde diğer viral pnömonilere göre daha sık görülür. Buzlu cam opasitesi ve konsolidasyonun beraber bulunduğu karma desen ise diğer viral pnömonilerde daha sık görülmektedir (Erbaş, 2020).



Şekil 2.7: COVID-19'a spesifik buzlu cam görüntüsü (Pekçevik ve Belet, 2020).

2.1.3.4. Prognostik Laboratuvar Parametreleri

COVID-19'da ağır hastalıkla ve mortalite ile ilişkili olduğu belirlenmiş çok sayıda laboratuvar parametresi vardır. Yapılan çalışmalarda hematolojik, biyokimyasal, inflamatuvar, koagülasyon, doku hasarı, kardiyak belirteçler gibi pek çok parametrenin ağır hastalık tablosu ve mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir (Babayiğit ve Coşkun, 2020).

COVID-19 hastalarında yaygın olarak, lenfopeni, uzamış protrombin zamanı ve yüksek laktat dehidrojenaz (LDH) seviyeleri olduğu tespit edilmiştir. Bazı hastalarda ise, yüksek aspartat aminotransferaz, kreatin kinaz, kreatinin ve C-reaktif protein (CRP) seviyeleri olduğu bildirilmiştir. Çoğu hastada normal serum prokalsitonin seviyeleri bulunmuştur. COVID-19 hastalarında interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10), International Protection Code-10 (IP10) ve monosit kemoatraktan protein 10 (MCP1)'nin yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir (Babayiğit ve Coşkun, 2020; Harapan ve diğ., 2020).

- Lökosit sayısı normal veya azalmış olabilir. Ancak ciddi hastalıkta, özellikle yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda lökositoz görülme sıklığı fazladır.
- Lenfopeni hastalığın önemli bir bulgusudur.

- Nötrofil/lenfosit oranı ciddi hastalıkta artar ve kötü prognostik belirteç olarak kullanılabilir.
- Trombosit düzeyleri ciddi hastalıkta düşer.
- Ağır ve fatal seyirli olgularda, kan üre azotu (BUN) ve kreatinin düzeyleri, kreatin fosfokinaz (CK) ve aminotransferaz seviyeleri artar.
- Ağır olgularda hipoalbuminemi ve hiperbilirubinemi sıktır.
- Ağır hastalık ve mortalite ile ilişkisi en belirgin doku hasarı belirteci LDH yükselmesidir.

COVID-19'da pıhtılaşma sistemi belirgin oranda etkilenir, D-dimer ve protrombin zamanı artar. En fazla çalışılan ve en güçlü kanıta sahip prognostik belirteç D-Dimer düzeyidir. 1000 ng/mL düzeyinin üstündeki değerler kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili olarak bulunmuştur (Babayiğit ve Coşkun, 2020).

COVID-19'da hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkili en önemli kardiyak belirteçler; kardiyak troponin I (cTnI), kardiyak troponin T (cTnT), kreatin kinaz-miyokardiyal band (CK-MB), ve beyin natriüretik peptid (BNP)'dir. Bu durum, miyokard dokusunun virüsün vücuda girerken bağlandığı ACE2 proteininden zengin bir hedef doku olması ile ilişkilendirilmiştir (Babayiğit ve Coşkun, 2020).

2.1.4. COVID-19'dan Korunma

Bir hastalığın yönetiminin ilk adımı, enfeksiyonun yayılmasını kontrol etmektir. Dünya çapında COVID-19 pandemisine karşı etkili korunma yöntemleri için büyük bir çaba harcanmaktadır. COVID-19'dan korunmak için geçerli yöntemler; maske kullanımı, hijyen önlemleri, sosyal mesafeye dikkat etmek, başlıca kalabalık ve kapalı ortamlardan uzak durmak, genel sağlığı ve immün sistemi koruyacak ve güçlendirecek bir yaşam tarzı edinmek (beslenme, egzersiz ve uyku düzeni) olarak sıralanabilir (Heper, 2020). Maske ve eldivenin doğru şekilde kullanılmasının, çok dokunulabilir alanların dezenfektan ile temizlenmesinin hastalıktan korunmak için yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca, yapılan çalışmalar yüz siperi kullanımının solunum damlacıklarından korunmada başarılı olduğunu, ancak, sadece kısa bir süre için koruma sağladığını göstermiştir. Bununla birlikte, sosyal mesafeyi korumak, halka açık toplantılardan ve seyahatlerden kaçınmak virüsün yayılmasını hafifletmede önemli rol oynamaktadır (Kabir ve diğ., 2021).

COVID-19'a karşı başvurulan önlemlerin başında karantina yer alır. Karantina, bulaşıcı bir hastalığa yakalanmış olmasından kuşku duyulan kişi ve/veya hayvanları, hastalığının uzun kuluçka süresine eşit bir süre, sağlam kişilerle temas ettirmemek üzere alınan önlemdir (Pala, 2020). Ülkemizde pandeminin başlangıcında 14 gün olan karantina süresi, salgının ilerleyen günlerinde 10 güne düşürülmüştür. Karantina dönemi süresince herhangi bir semptom gelişmeyen ve temaslı kişilerin karantinası, PCR testi yapılmaksızın, 10 günün sonunda biter.

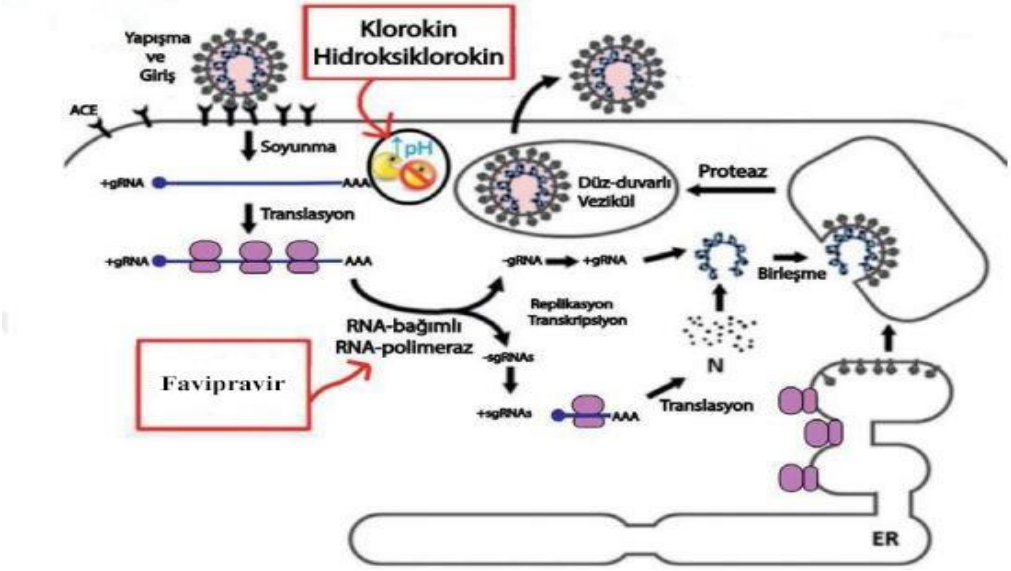
Aşılar, patojenlere karşı nötralize edici antikorlar üretmek için adaptif konakçı immün tepkisini aktive eden ve uzun süreli bağışıklık için hafıza B hücrelerini indükleyen hastalık önleyici ajanlar olarak kullanılır (Kabir ve diğ., 2021). Antijenin taşıyıcısına bağlı olarak, COVID-19 için yeni nesil aşılar; rekombinant protein bazlı aşılar ve vektör bazlı aşılar örneğin; mRNA, plazmid DNA, viral vektör bazlı ve non-patojenik bakteriyel vektör bazlı) olarak sınıflandırılabilir (Soy ve diğ., 2021). Ülkemizde şuanda COVID-19'dan korunmak için, FDA (Gıda ve İlaç Dairesi) acil kullanım onaylı, 2 adet aşı uygulanmaktadır. Bunlardan birincisi, Çin'de Pekin merkezli ilaç firması Sinovac tarafından geliştirilen CoronaVac aşısıdır (Baraniuk, 2021). İnaktive aşılar, insan vücudunun bağışıklık yanıtını başlatmak için SARS-CoV-2'nin zayıflatılmış bir suşunu kullanır (Kabir ve diğ., 2021). CoronaVac, etkisizleştirilmiş bir koronavirüs partikülü içerir ve belirli bir ara ile iki doz halinde uygulanır (Halim ve diğ., 2021). Ülkemizde uygulanan ikinci aşı, Moderna ve Pfizer Biontech'in lipid nanopartikül (LNP) ile formüle edilmiş, nükleositle modifiye edilmiş mRNA aşısı (BNT162b1)'dır (Kabir ve diğ., 2021). Bu aşı, S proteinini kodlayan LNP-kapsüllenmiş mRNA içerir ve kas içi enjeksiyonlarla iki doz halinde uygulanmaktadır (Soy ve diğ., 2021).

Ayrıca, Sağlık Bakanlığı tarafından 30 Nisanda yapılan açıklamada önümüzdeki günlerde Moskova'daki Gamaleya Epidemiyoloji ve Mikrobiyoloji Araştırma Enstitüsü tarafından, konakçı hücre içinde S proteinini ifade etmek için iki Adenovirüsü birleştirerek geliştirilen Sputnik V aşısının ülkemizde uygulanmaya başlayacağı bildirildi.

2.1.5. COVID-19'da Tedavi

COVID-19'un onaylanmış kesin bir tedavisi yoktur ve tedavisi için spesifik bir ilaç mevcut değildir. Ancak, durumun aciliyeti nedeniyle destekleyici olarak daha önceki koronavirüs salgınlarında (SARS ve MERS) kullanılan ilaçlar tedavi amaçlı uygulanmaktadır (Uludağ, 2020). Şuandaki yaklaşım, temel olarak destekleyici tedaviye, semptomların giderilmesine ve solunum yetmezliğini önlemeye dayanır (Ersöz, 2020). Tedavi stratejileri

Şekil 2.8'de gösterildiği gibi, virüsün yaşam döngüsündeki kilit noktalar esas alınarak geliştirilmektedir (Oğuz, 2021).



Şekil 2.8: SARS-CoV-2 yaşam siklusu ve kullanılan ilaçların etki mekanizması (Oğuz, 2021).

2.1.5.1. Hidroksiklorokin

Hidroksiklorokin, immünomodülatör etkisinden dolayı uzun süredir malarya, romatizmal hastalıklar ve bağ doku hastalıklarının tedavisinde oral yolla kullanılan bir ilaçtır. Hidroksiklorokinin etki mekanizması dikkate alındığında, COVID-19 tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüş ve bu konuda pek çok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalar ile hidroksiklorokinin *in vitro* olarak SARS-CoV-2'yi inhibe ettiği gösterilmiştir (Zhang ve diğ., 2020).

COVID-19 tedavisinde hidroksiklorokin tek başına veya azitromisin ile kombine halde uygulanmıştır. Ancak, ruhsatlı endikasyonlarında hidroksiklorokin ve azitromisin monoterapi olarak uygulandıklarında, QT (ventriküllerin depolarizasyonu ve repolarizasyonu için geçen toplam süre) aralığının uzaması riski olduğundan, ani kardiyak ölüme yol açabildikleri gösterilmiştir. Bu ilaçların, COVID-19 hastalarında kullanıldıklarında kardiyotoksisite yaratabildiği, özellikle, azitromisin ve hidroksiklorokin kombinasyonunun, bu riski daha çok artırdığı bildirilmiştir. Bu nedenle, 65 yaş üzerindeki kalp hastalığı geçmişi olan, hipokalemi ve elektrolit dengesizliği olan, diüretik kullanan, böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda ilaçlar dikkatle kullanılmalı veya hiç kullanılmamalıdır (Uludağ, 2020).

Pandeminin erken dönemlerinde, ülkemizde yetişkin COVID-19 olgularında 2 x 200 mg tablet (oral olarak) 5 gün süre ile hidroksiklorokin kullanılması Sağlık Bakanlığı tarafından önerilmiş ve uygulanmıştır. Ancak, yapılan çalışmalar hidroksiklorokinin COVID-19 hastalarında etkisiz olduğunu göstermiştir. Şu anda, COVID-19 tedavisinde hidroksiklorokinin etkin rolüne ilişkin doğrudan destekleyici veri bulunmamaktadır. COVID-19 tedavisi için WHO tarafından gerçekleştirilen randomize kontrollü çalışmalar, hidroksiklorokinin hastanede yatan hastalarda genel mortalite, ventilasyonun başlaması ve hastanede kalış süresi üzerinde çok az etkisi olduğu veya hiç etkisi olmadığını ortaya koymuştur (Gasmi ve diğ., 2021). Yapılan çalışmalar sonucunda WHO, 17 Haziran 2020 tarihinde hidroksiklorokin kullanılmasını COVID-19 tedavi algoritmasından çıkarmıştır. Aynı şekilde, Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), klorokin ve hidroksiklorokinin COVID-19 acil kullanımı için verdiği izni kaldırmıştır (Oğuz, 2021). Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı tarafından 7 Mayıs 2021 tarihinde kullanımdan kaldırılmıştır.

2.1.5.2. Favipiravir

Bir guanozin pürin nükleotid analoğu olan favipiravir, hücre içinde fosforibozilasyona uğrayarak favipiravir ribofuranosil-5B-trifosfat (Favipiravir-RTP) olarak adlandırılan aktif formuna dönüşür. Favipiravir-RTP, RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp)'ın güçlü bir inhibitörüdür (Şimşek Yavuz, 2020).

Favipiravir, influenza virüsü enfeksiyonlarının tedavisi için RNA polimerazı inhibe etmesi nedeniyle kullanılan geniş spektrumlu bir antiviraldir (Goldhill ve diğ., 2018). Favipiravir, virüslerin RNA polimerazını inhibe ederek, influenza, ebola, sarı humma, norovirus gibi RNA virüslerinin neden olduğu hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Bu nedenle, SARS-CoV-2'ye karşı viral replikasyonu durdurarak etkili olabileceği düşünülmektedir (Coşkun, 2021). Yapılan çalışmalar favipiravirin COVID-19 tedavisindeki etkinliğini desteklemektedir. 150 adet COVID-19 hastasının değerlendirildiği Hindistan'da gerçekleştirilen bir çalışmada, standart tedavi uygulanan hasta grubu ile standart tedaviye ek olarak favipiravir verilen hasta grubu karşılaştırılmış ve favipiravir eklenen hasta grubunda 4. günden itibaren görülen klinik düzelme oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Udwadia ve diğ., 2021).

Favipiravirin teratojenik etki oluşturma riski vardır ve gebelerde kullanımı kontrendikedir. Bu sebeple, çocuk doğurma potansiyeli olan kişilerde gebelik testi yapmadan kullanılmamalıdır. Erkek hastalarda ise semene geçmesi nedeni ile tedaviden sonra en az 7

gün süre ile kontrasepsiyon uygulanmalıdır. Favipiravir, görme bulanıklığı, psikonörotik davranış bozukluğu gibi yan etkiler yapabilir. Ayrıca, karaciğer enzimlerinde (ALT, AST ve ALP) ve toplam bilirubin düzeylerinde artışa neden olabilir. Favipiravir kullanımı, kan ürik asit düzeyini arttırabildiği için gut hastalarında dikkatli kullanılmalıdır (Uludağ, 2020).

Sağlık Bakanlığı kararı ile, ülkemizde COVID-19 tedavisinde favipiravir kullanılmaktadır. COVID-19 tedavisi için, favipiravirin yüksek dozlarda kullanılması (ilk gün 2 x 1600 mg yükleme dozu ardından 2 x 600 mg/gün, 5 veya 10 gün süre ile) önerilmektedir.

2.1.5.3. Kortikosteroitler

Glukokortikoidler, SARS, MERS, şiddetli grip ve pnömoni dahil COVID-19 ile yakından ilişkili sendromlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. COVID-19 tedavisinde glukokortikoidler, inflamasyonun aracılık ettiği akciğer hasarını modüle edebilir bunun sonucunda solunum yetmezliği ve ölüm riskini azaltabilir. COVID-19'da deksametazon antiinflamatuvar, antiallerjik ve immünosupresif etkileri nedeniyle en sık kullanılan kortikosteroitlerdendir (El-Muhammed ve diğ., 1992). COVID-19 tedavisinde terapötik bir seçenek olarak immünosupresyonu test etmek amacı ile yapılan ilk büyük randomize araştırma RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy)'dir. RECOVERY klinik araştırması, günde bir kez 6 mg deksametazon verilen şiddetli COVID-19 hastalarının (n=2104), standart bakım uygulanan hastalara (n=4321) göre %8-26 daha düşük mortaliteye sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır (RECOVERY Collaborative Group, 2021). Araştırmanın bulguları, deksametazonun sadece hipoksemili hastalar için kullanımını (daha hafif hastalığı olanlar için değil) desteklemektedir (Johnson ve Vinetz, 2020). Yapılan bu araştırma sonucunda "ölüm oranını azaltan ilk ilaç" olarak açıklanan deksametazon, Türkiye'de koronavirüs salgını başladığından bu yana hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak, kortizonun hiperglisemi, enfeksiyon, peptik ülser, hipertansiyon gibi ciddi yan etkiler için tedbir ve takip mutlaka gereklidir (Uludağ, 2020). Ülkemizde uygulanan COVID-19 tedavi protokolünde, oksijen ihtiyacı olan hastalarda 6 mg/gün deksametazon veya eşdeğerinin (prednisolon ve metilprednisolon) 10 gün kadar kullanılması önerilmektedir.

2.1.5.4. Antikoagülan Tedavi

Kanın pıhtılaşmasını engeleyen ilaçlar, antikoagülan ilaçlar olarak adlandırılır (Karakulak ve Büyükaşık, 2021). COVID-19'da tromboembolik olay gelişimine sıklıkla rastlanmaktadır. Yoğun bakımda yatmakta olan COVID-19 hastalarında %25-43 oranında venöz tromboemboli, %14-20 oranında pulmoner emboli saptanmıştır (Akpınar, 2020).

Koagülopati gelişen hastalarda ölüm oranlarının arttığı görülmüştür (Aydın ve diğ., 2021). SARS-CoV-2'nin indüklediği kompleman hiperaktivasyonu, endotel disfonksiyonu ve sitokin fırtınası, pro-trombotik etkiye sahiptir. COVID-19 hastaları, hastalığın ciddiyeti ile doğrudan ilişkili pro-koagülatif bir durum geliştirir. COVID-19 hastalarında akciğerler en çok etkilenen organlardır ve kritik COVID-19 hastalarında, pulmoner mikrodamarlardaki trombotik lezyonlar, kritik olmayan hastalara göre iki kat daha yüksek bir prevalansa sahiptir. COVID-19 hastalarında, artmış fibrinojen ve D-Dimer seviyeleri ve değişken protrombin zamanı (PT) seviyeleri, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve Uluslararası standardize oran (INR) ile göreli trombositopeni gözlemlemek yaygındır (Carfora ve diğ., 2021).

Yapılan çalışmalar antikoagülan tedavinin, hastalarda düşük mortalite oranları ile ilişkili olduğunu göstermektedir. COVID-19 tanısı konmuş hastalar (n=3625) ile yapılan bir çalışmada, hastaların hastaneye yatışını takiben ilk 48 saat içinde uygulanan antikoagülan tedavinin mortalite üzerindeki etkisi analiz edilerek, apiksaban ve enoksoparinin profilaktik dozlarda kullanımlarının mortaliteyi belirgin oranda azalttığı sonucuna varılmıştır (Billett ve diğ., 2020).

Ülkemizde hastalar yaygın olarak kan sulandırıcı olarak aspirin kullanmaktadırlar. Aspirin, güçlü anti-inflamatuar, anti-trombotik ve analjezik farmakolojik etkileri olan tipik bir non-steroidal anti-inflamatuar ilaçtır. Literatürde uzun süreli düşük doz aspirin (günlük 75-150 mg) kullanımının, iskemik kardiyovasküler ve serebrovasküler olayların görülme sıklığını azalttığını bildirmektedir (Yuan ve diğ., 2021). COVID-19 tedavisinde, ciddi ve ölümcül olgularda progresif inflamatuvar faktör fırtınası ve koagülasyon bozukluklarının görülmesi, kardiyovasküler komplikasyonların önüne geçilmesi gerektiğini işaret etmektedir. Tedavide aspirin kullanımının, virüs replikasyonunu inhibe edici, antikoagülan, platelet agregasyonunu inhibe edici ve antiinflamatuvar etkilerinden dolayı akciğer hasarına karşı koruyucu etki gösterebileceği düşünülmektedir (Aydın ve diğ., 2020). Bununla birlikte, düşük doz aspirinin profilaktik kullanımı COVID-19 tanısı konmuş hastalarda şu anda tartışmalıdır (Yuan ve diğ., 2021).

COVID-19 hastalarında, hasta oral antikoagülan tedavisi alıyor ise tedavisinin düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksoparin) ile değiştirilmesi uygundur. Eğer hastaneye yatırılan hasta antikoagülan kullanmıyor ise, öncelikle kanama riski değerlendirmesi yapılmalıdır. Hastada derin trombositopeni (trombosit <25 x 109/L), konjenital bilinen bir kanama bozukluğu veya aktif kanama var ise, risk ortadan kalkana kadar mekanik tromboz proflaksilerinin kullanılması önerilmektedir. Herhangi bir kanama riski olmayan, vücut kütle

indeksi <40 kg/m^2 olan hastalarda enoksaparin 40 mg/gün tek doz; ≥40 kg/m^2 olan hastalarda 40 mg/gün iki doz olarak önerilmektedir (Karakulak ve Büyükaşık, 2021).

2.2. Gıda Takviyeleri

Gıda takviyeleri, bir insanın diyetinde desteklemek üzere kullanılan ve vitaminler, mineraller, amino asitler, bitkiler ya da bitkisel diyet bileşenleri gibi besin öğelerini içeren ürünler olarak tanımlanmaktadır. Gıda takviyeleri, "Türk Gıda Kodeksi Takviye Edici Gıdalar Tebliği"nde; normal beslenmeyi takviye etmek amacıyla; vitamin, mineral, protein, karbonhidrat, lif, yağ asidi, amino asit gibi besin öğelerinin veya bunların dışında besleyici veya fizyolojik etkileri bulunan bitki, bitkisel ve hayvansal kaynaklı maddeler, biyoaktif maddeler ve benzeri maddelerin konsantre veya ekstraktlarının tek başına veya karışımlarının kapsül, tablet, pastil, tek kullanımlık toz paket, sıvı ampül, damlalık şişe ve diğer benzeri sıvı veya toz formlarda hazırlanarak günlük alım dozu belirlenmiş ürünler olarak tanımlanmaktadır (Atalay ve Erge, 2018).

2.2.1. COVID-19 ve Gıda Takviyeleri

Bağışıklık sistemi, vücudu zararlı maddelerden, mikroplardan ve hücre değişikliklerinden (neoplazma) koruyan önemli sistemlerimizden biridir (Özenoğlu ve Erkul, 2020). Sağlıklı bir bağışıklık sistemi, viral enfeksiyonlardan korunmada en önemli silahlardan biridir. Hastalıkları bazı bireylerin hafif asemptomatik, bazı bireylerin ise, ağır semptomatik olarak geçirmesi güçlü bir immun sistemin önemini göstermektedir. COVID-19 enfeksiyon riskinin literatüre göre dışarıdan takviye ile azaltılması sınırlıdır, ancak vitaminlerin, eser elementlerin insan bağışıklık sistemini desteklemede ve enfeksiyon riskini azaltmada önemli rolleri olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (Güngör ve diğ., 2020). C ve D vitaminleri ve çinko gibi bir dizi mikro besinin, bağışıklık fonksiyonunu desteklemede ve solunum yolu enfeksiyonu riskini azaltmada anahtar rol oynadığı gösterilmiştir. Koronavirüs pandemisinin başlangıcından bu yana, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun önlenmesinde ve akut tedavisinde gıda takviyelerinin kullanımı büyük oranda artmıştır (Louca ve diğ., 2021).

2.2.1.1. A Vitamini

Yağda çözünen vitaminlerden olan A vitamini, retinoidler ve provitamin A aktivitesi gösteren karotenoid yapıdaki bileşiklerden oluşmaktadır. A provitaminlerinin A vitaminine dönüşmesi bağırsak hücrelerinde gerçekleşir ve A vitamini karaciğerde yağ asidi esteri şeklinde depo edilir. A vitamini karaciğerden dokulara kan yolu ile lipoprotein kompleksi şeklinde taşınır (Akev ve Can., 2016).

A vitamini aktivitesi gösteren bileşikler görme, üreme ve beyin fonksiyonlarının sürdürülmesi, büyüme ve gelişmenin desteklenmesi, mukus bütünlüğünün sağlanması ve hücre farklılaşması gibi fizyolojik süreçlere dahil olmaktadır. A vitamini eksikliği olan bireylerde immün sistemin baskılandığı ve bireylerin enfeksiyonlara daha yatkın hale geldiği bildirilmiş, hatta A vitamini uzun yıllar "enfeksiyon karşıtı" vitamin olarak tanımlanmıştır. Retinoik asit, A vitamininin aktif bir metaboliti olmakla birlikte, hem doğal hem de kazanılmış immün yanıtın düzenlenmesinde görev almaktadır (Karaağaç ve diğ., 2020).

A vitaminin COVID-19 enfeksiyonu üzerine etkisi tam olarak açıklanamamış olsa da, A vitamininin viral solunum yolu hastalıkları üzerinde yine immün cevap üzerinden etkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca, A vitamini eksikliğinin solunum yolu epitelyumunda siliyer, mukus ve goblet hücrelerinin kaybı, keratinizasyon dahil olmak üzere patolojik değişikliklere neden olduğu ve klinik A vitamini eksikliğinin düşük solunum sistemi fonksiyonu ve artmış solunum sistemi enfeksiyonları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Semba, 1999).

Türkiye Beslenme Rehberi'ne göre yeterli A vitamini alımı yetişkin ve yaşlı erkekler için 750 mcg, kadınlar için 650 mcg olarak belirlenmiştir (TÜBER, 2015).

2.2.1.2. C Vitamini

1932 yılında limon suyundan izole edilmiş olan C vitamini (askorbik asit) o dönemde eksikliği skorbüt hastalığına neden olduğu için, ilk olarak, antiskorbütik bir ajan olarak tanımlanmıştır. C vitamini suda çözünen bir vitamin olup viral enfeksiyonların önlemesinde, kollajen biyosentezinin sağlamasında ve epitelyal bütünlüğün korunmasında fizyolojik reaksiyon için gerekli bir antioksidan ve enzimatik kofaktör olarak görev yapmaktadır. Son yıllarda, C vitamininin gen transkripsiyonu ve hücre sinyalizasyonunda da rol aldığı ortaya konulmuş olup, DNA ve histon metilasyonunun düzenlenmesinde görevli çeşitli enzimler için koenzim olduğu belirlenmiştir (Bakan ve diğ., 2020). C vitamini, sitokin üretimini modüle ederek, histamin düzeylerini düşürerek, T ve B lenfositlerinin farklılaşmasını ve çoğalmasını artırarak, antikor düzeylerini artırarak ve organizmayı reaktif oksijen türlerinin olumsuz etkilerine karşı koruyarak inflamasyonda etkin bir rol oynar (Lordan ve diğ., 2021).

C vitamini, soğuk algınlığı ve diğer solunum yolu enfeksiyonlarına karşı yaygın olarak kullanılması nedeni ile COVID-19'a karşı potansiyel bir terapötik ajan olarak önerilmiştir (Lordan ve diğ., 2021). Enfeksiyonlar, C vitamini için metabolik ihtiyacı artırır ve plazma C vitamini seviyelerinin azalmasına neden olur. Bu nedenle, COVID-19'un ağır olarak seyrettiği bireylerde intravenöz olarak yüksek dozlarda (10-20 g/gün) C vitamini desteğinin

olumlu etkileri olabileceği ileri sürülmüştür (Cheng, 2020). İntravenöz yüksek doz C vitamininin sepsis ve septik şok tedavisinde önemli faydaları bulunduğuna dair pek çok kanıt mevcuttur (Güngör ve diğ., 2020). Ayrıca, COVID-19'un karakteristik akciğer patolojisine katkıda bulunan mikrotrombüs ve koagülopati oluşumu semptomlarına karşı, C vitamini infüzyonları endotelyal yüzey P-selektin ekspresyonunu ve trombosit-endotelyal yapışmayı inhibe etmek amacı ile kullanılabilir (Lordan ve diğ., 2021). COVID-19 hastaları (n=17) ile yapılan bir vaka çalışması sonucunda, intravenöz C vitamini uygulamasının COVID-19 hastalarında önemli ölçüde yükselen D-dimer seviyelerini düşürdüğü görülmüştür (Hiedra ve diğ., 2020). Buna karşın, C vitaminin COVID-19 tedavisinde etkili olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Coşkun (2021) tarafından ülkemizde gerçekleştirilen bir retrospektif kohort çalışmasında, COVID-19 pnömonisi kaynaklı, akut solunum yetmezliği nedeni ile Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi yoğun bakım ünitesine kabul edilmiş, yüksek doz intravenöz C vitamini uygulanmış hastalar (n=38) ve C vitamini uygulanmamış hastalar (n=40) karşılaştırılmış olup, yüksek doz C vitamini tedavisinin COVID-19 pnömonisi kaynaklı akut solunum yetmezliğinde mortaliteyi, yoğun bakım yatış süresini, vazopressör tedavi ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltmadığı sonucuna varılmıştır. Louca ve diğ. (2021) gerçekleştirdikleri, Birleşik Krallık (n=372,720), Amerika Birleşik Devletleri (n=45,757) ve İsveç (n=27,373) katılımlı çalışma sonucunda C vitamini takviyesi kullanımının SARS-CoV-2 riskine herhangi bir etkisinin olmadığını bildirdi.

Uzun süreli yüksek doz C vitamininin gastrointestinal yakınmalar başta olmak üzere böbrek taşı, pro-oksidan etki, hipotansiyon gibi yan etkilere neden olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle, yüksek doz C vitamini uygulamasının kısa süreli kullanılması, klinik seyir düzelmeye başlayınca nutrisyonel dozlarda C vitamini alımına devam edilmesinin daha güvenli olduğu belirtilmiştir (Bakan ve diğ., 2020). Yeterli C vitamini alımı, yetişkin ve yaşlı erkekler için 110 mg/gün, kadınlar için 95 mg/gün olarak belirlenmiştir (TÜBER, 2015).

2.2.1.3. D Vitamini

D vitamini yağda çözünen bir vitamin olup, aktif formu olan 1,25 dihidroksi vitamin D'ye dönüşmesi için daha fazla metabolize olmayı gerektiren, D2 vitamini (ergokalsiferol) ve D3 vitamini (kolekalsiferol) olarak besinlerde ve gıda takviyelerinde bulunan bir vitamindir. D vitamini, besinsel kaynaklarla bir miktar vücuda alınabileceği gibi, ultraviyole (UV) ışığı altında kolesterolden ciltte sentezlenebilir. D vitamininin kemik sağlığı ve kalsiyum emilimi üzerine olan etkileri yıllardır bilinirken, son yıllarda oldukça aktif rol oynayan bir hormon olarak kabul edilmiştir (Bakan ve diğ., 2020).

COVID-19 pandemisinde en çok tartışılan vitaminlerden biri, D vitamini olmuştur. Güney Yarım Küre'de COVID-19'a bağlı mortalite oranının Kuzey Yarım Küre'ye göre daha düşük olması ve D vitamininin kış aylarında yeterince sentezlenemediği bölgeler olan Kuzey Yarım Küre'deki 35°'nin üzerindeki enlemlerde mortalitenin daha yüksek olması, mortalite oranının D vitamini eksikliği ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Kuzey Avrupa ülkelerindeki görece düşük mortalite oranı ise, D vitamini desteği kullanımının yaygın olması ve eksikliğinin sık görülmemesi ile ilişkilendirilmiştir. D vitamini ile COVID-19 arasındaki ilişkiyi incelemek üzere, İsviçre'deki bir kohort çalışması için alınan plazma 25-hidroksi vitamin D (25[OH]D) düzeyleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada, PCR ile COVID-19 tanısı doğrulanmış hastaların 25(OH)D düzeylerinin, PCR negatif hastalara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (Karaağaç ve diğ., 2020).

D vitamininin immün sistem üzerine etkisi, hem doğal hem de edinsel immün yanıt aracılığı ile açıklanmaktadır. D vitamininin COVID-19 ile ilişkili olarak gündeme gelmesi ise bu etkilerinin yanı sıra özellikle T hücre (Th) cevabı üzerine olan etkisi ile ilişkilidir. Viral ya da bakteriyel enfeksiyon durumunda immün sistem anti-inflamatuar ve pro-inflamatuar sitokinler salgılayarak yanıt verir. Sitokinlerin aşırı salgılanmasıyla ortaya çıkan sitokin fırtınası ise COVID-19'un şiddeti ile ilişkilendirilmekte ve COVID-19 kaynaklı mortalitelerin önemli bir sebebi olarak gösterilmektedir. D vitamini, yardımcı Th1 yanıtını azaltıp, Th2 ve düzenleyici Th cevabını arttırmaktadır. Böylece, pro-inflamatuar sitokinlerin salınımı azalırken; anti-inflamatuar sitokinlerin salınımı artmaktadır. D vitamininin immün sistem üzerindeki bu düzenleyici etkisi ile sitokin fırtınasını ve buna bağlı olarak akut solunum sıkıntısı sendromunu önleyebileceği bildirilmiştir (Özenoğlu ve Erkul, 2020). D vitamininin şiddetli COVID-19 ile bağlantılı sitokin fırtınasını hafifleterek ölüm oranını azalttığı öne sürülmektedir (Louca ve diğ. 2021).

Yapılan klinik çalışmalar, D vitamini desteğinin akut solunum yolu enfeksiyonu gelişme riskini önemli ölçüde azaltabileceğini göstermiştir (Martineau ve diğ., 2017). 39 adet randomize kontrollü çalışmanın bir meta-analizi, D vitamininin solunum yolu enfeksiyonları riskini yaklaşık %11 oranında azalttığını bildirmiştir (Jolliffe ve diğ., 2020). Çeşitli çalışmalardan elde edilen kanıtlar, D vitamini takviyelerinin kullanımının, düşük COVID-19 enfeksiyon riski ile bağlantılı olabileceğini göstermektedir (Grant ve diğ., 2020; Ma ve diğ., 2021). Louca ve diğ. (2021), yaptıkları çalışma sonucunda (n=372,720 Birleşik Krallık; n=45,757 Amerika Birleşik Devletleri ve n=27,373 İsveç katılımlı) D vitamini takviyesi alan bireylerde almayanlara göre, SARS-COV-2 enfeksiyonu riskinin tüm Birleşik Krallık

kohortunda ortalama %9, Amerika Birleşik Devletleri kohortunda %24 ve İsveç grubunda %19 oranında daha az olduğunu bildirmişlerdir. Buna karşın, D vitaminin COVID-19 tedavisinde etkili olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Ersöz (2020) tarafından ülkemizde gerçekleştirilen tıpta uzmanlık tezi çalışması kapsamında, Ankara Şehir Hastanesi'nde tanı konmuş COVID-19 hastalarının (n=310) serum 25(OH)D değerlerinin, klinik seyir ile ilişkisi belirlenmiştir. COVID-19 hastalarının D vitamini değerlerinin ortalamaları düşük olup, D vitamininin entübasyon ve ölümle ilişkisi bulunmamıştır.

TÜBER, yeterli D vitamini alımını yetişkin erkek ve kadınlar için 15 mcg/gün, yaşlılar için 20 mcg/gün olarak belirlemiştir (TÜBER, 2015). D vitamininin optimal düzeyleri ve destek tedavi olarak kullanımına ilişkin çeşitli öneriler sunulmuştur. Dolaşımdaki 25(OH)D konsantrasyonlarının 20-30 ng/mL aralığında olmasının akut solunum sıkıntısı sendromunu azaltacağı; ancak enfeksiyon riskinin önlenmesi için serum 25(OH)D konsantrasyonlarının optimal aralığının 40-60 ng/mL'ye yükseltilmesi önerilmiştir. Bireylerin serum konsantrasyonlarına göre kişiye özgü destek tedavi planının çıkarılması öncelikli hedef olmakla birlikte COVID-19 riski taşıyan kişilerin enfeksiyon riskini azaltmak için vitamin D3'ün birkaç hafta 10.000 IU/gün olarak alınması daha sonra 5000 IU/gün ile devam edilmesi önerilmiştir. COVID-19 tedavisinde ise daha yüksek dozların kullanılabileceği bildirilmiştir (Karaağaç ve diğ., 2020).

2.2.1.4. Çinko

Çinko, büyüme, gelişme ve bağışıklık fonksiyonunun korunmasında önemli rol oynayan, aynı zamanda enzimatik fonksiyonların çoğuna ve insan vücudundaki transkripsiyon düzenlemelerine önemli katkıları olan bir mikrobesin ögesidir. Metabolizmada 300'den fazla enzim ve 1000'den fazla transkripsiyon faktörü, fonksiyon gösterebilmek için çinkoya gereksinim duymaktadır (Özenoğlu ve Erkul, 2020). Diyet kaynaklarından veya takviyelerden alınan bu eser metalin, insan sağlığı üzerindeki etkisi 1960'larda ilk olarak Prasad ve arkadaşları tarafından gözlemlenmiş ve açıklanmıştır (Özenoğlu ve Erkul, 2020; Lordan ve diğ., 2021).

Çinko, RNA viral enfeksiyonlarına karşı etkili bir besin takviyesidir. Adaptif ve doğuştan gelen bağışıklıkta yer alan bağışıklık hücrelerinin bakımı için önemlidir. Enfeksiyon gibi inflamatuar durumlarda çinko, lökosit immün cevabını düzenler ve aktive edilmiş B hücrelerinin nükleer faktör kappa-hafif zincir-güçlendiricisini aktive ederek sitokin üretimini düzenler. Viral enfeksiyonlarda çinko takviyesi, konakçı savunması için önemli hücreler olan

doğal öldürücü hücre seviyelerini artırabilir (Lordan ve diğ., 2021). Bağışıklık ile ilgili bu işlevlerin bir sonucu olarak, çinkonun COVID-19'a karşı faydalı olabileceği düşünülmektedir. Bazı *in vitro* çalışmalar, çinkonun rinovirüs ve SARS-CoV dahil olmak üzere çeşitli solunum patojenlerinin etkilerini değiştirdiğini göstermektedir. Çinko, koronavirüsler gibi RNA virüsleri tarafından ihtiyaç duyulan RNA polimerazının çoğalmasını inhibe eder, bu da çinkonun RNA virüslerine karşı konak savunmasında önemli bir rol oynayabileceğini gösterir (Karaağaç ve diğ., 2020). COVID-19'un akciğerlerde neden olduğu zatürreye karşı, çinkonun potansiyel koruyucu bir mikro bileşen olduğu, 75 mg/gün dozunun zatürre süresini kısalttığı bildirilmektedir. Çinkonun daha önceki SARS-CoV virüsünü inhibe edici etkisi gösterilmiş olup, COVID-19 için de benzer rolünün olabileceği düşünülmektedir (Ağırbaşlı ve diğ., 2020).

Çinkonun COVID-19 ile ilişkisini araştırmak amacı ile gerçekleştirilen bir çalışma, COVID-19 hastalarının (n=47), sağlıklı kontrollere (n=45) kıyasla önemli ölçüde daha düşük çinko seviyelerine sahip olduğu ve çinko eksikliği olan 27 COVID-19 hastasının (80 µg/dl'den düşük seviyeli olanlar), çinko eksikliği olmayan hastalara göre daha fazla komplikasyona ve potansiyel olarak daha uzun hastanede kalış sürelerine sahip olduğunu bildirmiştir (Jothimani ve diğ., 2020). Bununla birlikte, Hoboken Üniversitesi Tıp Merkezi New Jersey'de yapılan daha küçük bir retrospektif çalışma sonucunda, çinko takviyesi ile hastanede yatan hastaların (n=242) hayatta kalması arasında bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (Yao ve diğ., 2021). Louca ve diğ. (2021) yaptıkları, Birleşik Krallık (n=372,720), Amerika Birleşik Devletleri (n=45,757) ve İsveç (n=27,373) katılımlı çalışma sonucunda çinko takviyesi kullanımının SARS-CoV-2 riskine herhangi bir etkisinin olmadığını bildirdi.

Yeterli çinko alımı, erkekler için 9,4-16,3 mg/gün, kadınlar için 7,5-12,7 mg/gün olarak belirlenmiştir (TÜBER, 2015).

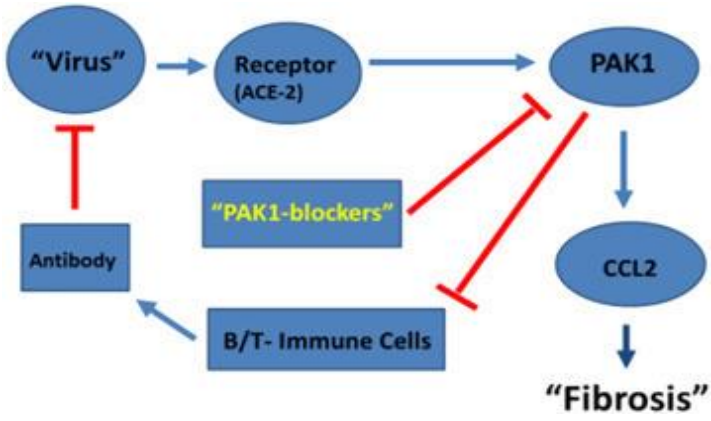
2.2.1.5. Propolis

Propolis, ağaçların kabukları, yaprakları ve bitki salgılarından bal arıları (*Apis mellifera*) tarafından toplanan reçinemsi bir maddedir. Bal arıları propolisi kovan girişini korumak ve kovanda istenmeyen mikroorganizmaların gelişmesini önlemek amacıyla kullanır (Güney ve Yılmaz, 2013). Arılar tarafından yapılan propolis, tıbbi özelliklere sahip, güvenli ve yaygın olarak tüketilen fonksiyonel bir besindir (Berretta ve diğ., 2020). Propolis kelimesi Yunancadan gelmekte olup "pro" savunma ve "polis" şehir anlamına gelmektedir. Bugüne

kadar gerçekleştirilmiş çalışmalar sonucunda, propolisin çok sayıda biyolojik aktiviteye (antimikrobiyal, antiviral, antitümör, antioksidan, antiinflamatuvar ve immunomodülatör) sahip olduğu bilinmektedir (Berretta ve diğ., 2020; Ripari ve diğ., 2021). Propolisin içeriğinde, polifenoller, terpenoidler, amino asitler, uçucu organik asitler, ketonlar, kumarin, kinonlar, vitaminler ve mineraller dahil olmak üzere 300'den fazla bileşik tanımlanmıştır. Anadolu propolisinin 19 çeşidi vardır ve O-tipi propolis (*Populus nigra* L.) Türkiye'de en bol bulunan türdür (Zorlu, 2021).

Propolisin antiviral aktiviteye sahip olduğu yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar ile gösterilmiştir. Propolis bileşiklerinin SARS-CoV-2 enfeksiyon mekanizmasında etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, COVID-19 salgını süresince, dünya çapında, propolis ürünlerine olan ilgi artmıştır. Yapılan çalışmalar, propolis bileşenlerinin ACE2, TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2) ve PAK1 (protein kinaz-1) sinyal yolakları üzerinde inhibe edici etkilerini ortaya koymuştur (Berretta ve diğ., 2020).

Propolis, COVID-19 hastalarında yüksek oranda eksprese edilen bir kinaz olan proinflamatuar PAK1'in doğal inhibitörüdür (Şekil 2.9). PAK1, koronavirüsün neden olduğu akciğer iltihabı, fibroz ve bağışıklık sistemi baskılanmasına aracılık eden bir kinazdır. Konakçı hücrelere SARS-CoV-2'nin girişi, PAK1'in aşırı ekspresyonuna neden olur. Artan PAK1 seviyeleri, aynı zamanda adaptif bağışıklık tepkisini de bastırarak viral replikasyonu kolaylaştırır (Berretta ve diğ., 2020).



Şekil 2.9: SARS-CoV-2 ve PAK1 aktivasyonu (Maruta ve He, 2020).

Brezilya'da (Salvador, Bahia) gerçekleştirilen Bee-Covid (COVID-19'dan Etkilenen Hastalarda Brezilya Yeşil Propolis Ekstraktının (EPP-AF®) Kullanımı) isimli randomize, kontrollü bir klinik çalışmada, São Rafael Hastanesi'nde yatan COVID-19 hastaları (n=124),

standart bakım + yedi gün süreyle 400 mg/gün (n=40), 800 mg/gün (n=42) standartlaştırılmış oral yeşil propolis özütü (EPP-AF®) uygulanan gruplar ve kontrol grubu (n=42, yalnızca standart bakım) şeklinde üç randomize gruba ayrıldı. Çalışmanın sonucunda, propolis uygulanan grupların hastanede kalış sürelerinin kontrol grubuna göre daha kısa olduğu ve 800 mg propolis dozu uygulanan grubun, kontrol grubuna göre daha düşük COVID-19 ile ilişkili akut böbrek hasarı oranına sahip olduğu bildirilmiştir.

Propolisin içeriği toplandığı kaynağına ve mevsime göre değişmektedir (Güney ve Yılmaz, 2013). Bu sebeple, propolis takviyelerinin etkisi hem bileşenlerin kimyasal yapısına hem de içeriklerine bağlı olarak bir üründen diğerine değişmektedir. Örneğin, literatürde CAPE (kafeik asit esteri) bazlı Yeni Zelanda propolisi "Bio 30" COVID-19'a karşı en etkili takviye olarak rapor edilmektedir (Maruta ve He, 2020).

2.2.1.6. *Sambucus nigra* L. (Kara mürver)

COVID-19 salgını boyunca, hastalığı tedavi etmek veya önlemek için mürver takviyelerine duyulan ilgi artış göstermiştir. Ancak, mürverin bağışıklık sistemini aşırı uyarabileceği ve sitokin fırtınası riskini artırabileceği endişesi de mürver takviyelerini kullanımında şüphe uyandırmıştır (Wieland ve diğ., 2021).

Sambucus nigra L. türünün meyve ve çiçekleri geleneksel olarak yüzyıllardır soğuk algınlığına karşı kullanılmaktadır. Meyvelerinde bulunan antosiyaninler ve flavonoidler, bitki ekstresinin aktivitesinden başlıca sorumlu bileşikler olarak kabul edilmektedir. Bunun dışında, A, B1, B2, B6 ve B9, C ve E vitaminleri ile bakır, demir ve çinko gibi elementler yönünden de zengindir. Meyve ve çiçek ekstresinin veya meyve suyunun antimikrobiyal ve antiviral etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Bunun yanısıra, bitki antioksidan, antidiyabetik, anti-enflamatuvar ve immünomodülatör aktiviteye de sahiptir (Süntar ve diğ., 2020).

1995'te Panama'da görülen influenza B salgınında günde 3 defa çocuklara 2'şer; yetişkinlere ise, 4'er yemek kaşığı kara mürver sıvı ekstresi verilen bir klinik çalışmada, kara mürver kullanan hasta grubunun %93,3'ü 2 günde iyileşirken, plasebo grubundaki hastaların %91,7'si 6 günde iyileşebilmiştir. Bitkinin, içeriğindeki polifenoller ve lektinler sayesinde pek çok virüsün yüzeyinde bulunan hemaglutinin aktivitesini nötralize ettiği ve hemaglütinasyonu inhibe ettiği bilinmektedir. Koronavirüsün yüzeyinde bulunan hemaglutinin çıkıntıları (spike) inaktive edildiğinde, virüsün replikasyon ve hücre içine penetrasyon özelliği ortadan kalkmaktadır (Süntar ve diğ., 2020). Hawkins ve diğ. (2019)'nin,

üst solunum yolu rahatsızlığı olan 180 katılımcı ile yaptıkları bir randomize kontrollü klinik çalışma sonucunda, *Sambucus* türlerinin içeriğindeki lektinlerin, viryonlara ve aglütine edici virüs partiküllerine bağlanarak, antiviral etki gösterdiği ve hücre duvarında bulunan viral reseptör bölgelerini maskelediği ortaya konulmuştur. *Sambucus nigra* konsantresinin insan influenza A virüsü üzerindeki antiviral etkisinin değerlendirildiği *in vivo* bir çalışmada, influenza A ile infekte farelere oral yoldan verilmesinin, bronko alveolar lavaj sıvıları (BALF)'nda viral replikasyonu baskıladığı ve serumdaki influenza A'ya özgü nötralize edici antikorun seviyesini arttırdığı; buna ek olarak BALF'larda ve dışkıda IgA seviyesini yükselttiği görülmüştür (Kinoshita ve diğ., 2012).

Mürver gibi bitkisel takviyeler, solunum yolu hastalığından bağışıklığı artırmak için pazarlanmaya devam ederken, FDA, üreticilere COVID-19'u önledikleri, tedavi ettikleri veya iyileştirdikleri iddiaları kanıtlanmadığı için uyarı mektupları yayınlamıştır (Wielan ve diğ., 2021). *Sambucus nigra*'nın güçlü immünomodülatör ve antiviral etkinliğine karşın, literatürde interlökin ve sitokin üretimini artırdığına dair çalışmalar da bulunmaktadır. Sitokin üretimi immün sistemin aktive olması için önemli bir adım olmasına rağmen, COVID-19'da görülebilen sitokin fırtınasının şiddetlenmesine neden olabilir. Bu sebeple, birçok çalışma COVID-19 hastalarının, hastalık süresince kullanılmamasının daha uygun olduğunu savunmaktadır (Süntar ve diğ., 2020).

3. TARTIŞMA VE SONUÇ

Aralık 2019'da ortaya çıkan ve tüm dünyada pandemiye neden olan COVID-19, insan yaşamını ciddi anlamda etkilemiştir. COVID-19, hayatımıza çok hızlı girdiği için bilim insanları antiviral ilaçlar, potansiyel aşılar ve diğer olası çözümler bulmak için zamana karşı yarışmaktadırlar. Henüz hastalığın tedavisi için onaylanmış bir ilaç bulunmadığından, hastalığın şiddetini azaltabilecek potansiyel gıda takviyelerinin kullanımı gündeme gelmiştir. Vitaminler, mineraller ve bitkisel içerikli gıda takviyelerinin insan bağışıklık sistemini desteklemede ve bazı enfeksiyonlara yakalanma riskini azaltmada önemli rolleri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. "COVID-19 ve Gıda Takviyeleri" başlıklı bu bitirme tezi çalışmasında; A, C, D vitaminleri ve ayrıca çinko, propolis ve kara mürver gibi gıda takviyelerinin kullanımının COVID-19 karşısındaki etkileri araştırılarak ortaya konulmuştur.

Çalışmamız sonucunda incelenen vitaminler arasında A vitamininin özellikle epitel dokudaki fonksiyonları nedeniyle eksikliğinde enfeksiyonların vücuda girişi kolaylaştırdığı belirtilmiştir. A vitamini eksikliğinin düşük solunum sistemi fonksiyonu ve artmış solunum sistemi enfeksiyonları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bir diğer önemli vitamin olan C vitamini ise yıllardır soğuk algınlığı ve diğer solununum yolu enfeksiyonlarına karşı kullanılması nedeniyle COVID-19'a karşı potansiyel bir terapötik ajan olarak önerilmiştir. Ancak, yapılan çalışmaların büyük bir kısmı C vitaminin kullanımının etkili olduğunu ortaya koymasına karşın, C vitamini takviyelerinin COVID-19 karşısında herhangi bir etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Ayrıca, yüksek doz intravenöz C vitamininin kısa süreli kullanılması, klinik seyir düzelmeye başlayınca nutrisyonel dozlarda C vitamini alımına devam edilmesinin daha güvenli olduğu düşünülmektedir. Pandemi döneminde en çok tartışılan vitaminlerden biri olan D vitamininin COVID-19 tedavisinde etkili olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Ancak, D vitamini desteğinin COVID-19 enfeksiyon riskini azalttığını gösteren bazı çalışmalar da bulunmaktadır. Özellikle, D vitamini, yardımcı Th1 yanıtını azaltıp, Th2 ve düzenleyici Th cevabını arttırmaktadır. Böylece, pro-inflamatuar sitokinlerin salınımı azalırken; anti-inflamatuar sitokinlerin salınımı artmaktadır. D vitamininin immün sistem üzerindeki bu düzenleyici etkisi ile sitokin fırtınasını ve buna bağlı olarak akut solunum sıkıntısı sendromunu önleyebileceği böylece ölüm oranını azaltacağı öne sürülmektedir.

Yapılan araştırmalar sonucunda, viral enfeksiyonlara karşı etkili bir besin takviyesi olan çinkonun konakçı savunması için önemli hücreler olan doğal öldürücü hücre seviyesini arttırdığı ortaya konulmuştur. Bağışıklık ile ilgili bu işlevlerin bir sonucu olarak, çinko takviyelerinin COVID-19'a karşı faydalı olabileceği düşünülmektedir. Ancak, literatürde COVID-19'a karşı herhangi bir etkisinin olmadığı sonucuna varan araştırmalar da vardır.

COVID-19 ile mücadelede kullanılan bir diğer popüler gıda takviyesi propolistir. Antiviral aktiviteye sahip olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilen propolis bileşiklerinin SARS-CoV-2 enfeksiyon mekanizmasında oldukça etkili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda, çok sayıda biyolojik aktiviteye sahip propolisin ACE2, TMPRSS2 ve PAK1 sinyal yolakları üzerinde inhibe edici etkileri ortaya konulmuştur. Bu nedenle, dünya çapında pandemi sürecinde propolis ürünlerine olan ilgi artmıştır.

Yapılan bir çok çalışma sonucunda kara mürver ekstresinin antimikrobiyal ve antiviral etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Bilinen bu etkilerinden dolayı salgın boyunca, koronavirüs hastalığını tedavi etmek veya önlemek amacıyla mürver takviyelerine duyulan ilgi giderek artmıştır. Ancak, literatürde interlökin ve sitokin üretimini arttırdığına dair çalışmalar bulunduğu için, literatürdeki bir çok çalışma hastalık süresince kullanılmamasının daha uygun olduğunu savunmaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışma kapsamında COVID-19 pandemisi sürecinde en çok kullanılan ve üzerine araştırmalar yapılan gıda takviyelerinin hastalık ile olan ilişkisi incelenmiştir. COVID-19'a karşı ya da COVID-19'dan korunmak için kullanılan gıda takviyelerinin, hastalık ile ilişkisini araştıran sınırlı sayıda klinik araştırma bulunmaktadır ve ilgili bir çok klinik araştırma henüz sonuçlanmamıştır. Kullanılan vitamin A, vitamin C, vitamin D, çinko, propolis ve kara mürver gıda takviyeleri, bağışıklık sistemini desteklemekle birlikte, COVID-19 ile ilgili etkileri bakımından daha net sonuçlar elde edilmesine ihtiyaç vardır. Bu nedenle, daha geniş kapsamlı klinik çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

ACARKAN, T., ERDOĞAN, D., KACAR, M., 2020, COVID-19 ile mücadelede akciğer ve bağırsak mikrobiyotalarının rolü, *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*, 25, 284-293.

AĞIRBAŞLI, Z., KAMBER, A., KILIÇ, M., ADIYAMAN, S.C., HARSA, H. Ş., 2020, *COVID-19 pandemi döneminde potansiyel besin önerileri*, İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, 1.

AKEV, N. ve CAN, A., 2016, *Eczacılık öğrencileri için biokimya dersleri*, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, 978-605-07-0595-9.

AKPINAR, S., 2020, COVID-19 ile ilişkili koagülopati, *Namık Kemal Tıp Dergisi*, *8*(3), 354-359.

AKTOZ, M., ALTAY, H., ASLANGER, E., ATALAR, E., ATAR, I., AYTEKİN, V., BAYKAN, A.O., BARÇIN, C., BARIŞ, N., BOYACI, A.A., ÇAVUŞOĞLU, Y., ÇELİK, A., ÇİNİER, G., DEĞERTEKİN, M., DEMİRCAN, S., EGÖNÜL, Ö., ERTÜRK, M., EROL, M. K., GÖRENEK, B., GÜRSOY, M. O., HÜNÜK, B., KAHVECİ, G., KARABAY, C. Y., KARACA, I., KAYIKÇIOĞLU, M., KESKİN, M., KILIÇ, T., AVCI, B.K., KIRMA, C., KOCABAŞ, U., KOCAKAYA, D., KÜÇÜKOĞLU, D., MUTLU, B., NALBANTGİL, S., OKUYAN, E., OKYAY, K., ÖZEN, D. K., ÖZGÜL, S., ÖZPELİT, E., PİRAT, B., SERT, S., SİNAN, Ü.Y., ŞENER, Y.Z., TATLI, E., TEKKEŞİN, A.İ., TUTAT, E., URAL, D., YILDIRIMTÜRK, Ö., YILDIZELİ, B., 2020, Türk Kardiyoloji Derneği uzlaşı raporu: COVID-19 pandemisi ve kardiyovasküler hastalıklar konusunda bilinmesi gerekenler, *Türk Kardiyoloji Derneği Araştırması*, 48(1), 1-87.

ALESCİ, A., ARAGONA, M., CİCERO, N., LAURİNO, E.R., 2021, Can nutraceuticals assist treatment and improve COVID-19 symptoms?, *Natural Product Research*, 1-20.

ALPAY, A., 2020, COVID-19 aşıları: Tünelin ucundaki ışık, *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 29, 94-100.

ALTUN, H. K., ERMUMCU, M. S. K., KURKLU, N. S., 2021, Evaluation of dietary supplement, functional food and herbal medicine use by dietitians during the COVID-19 pandemic, *Public Health Nutrition*, 24(5), 861-869.

ATALAY, D., ERGE, H.S., 2018, Gıda takviyeleri ve sağlık üzerine etkileri, *Food and Health*, 4(2), 98-111.

BAKAN, S., DEVEBOYNU, Ş.N., KARTAL, F.T., 2020, COVID-19 pandemisinde bağışıklık üzerine antioksidan vitaminlerin etkisi, *Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3, 140-148.

BARANİUK, C., 2021, What do we know about China's COVID-19 vaccines?, *The Balıkesir Medical Journal*, 373.

BERETTA, A.A., SİLVEİRA, M.A.D., CAPCHA, J.M.C., DE JONG, D., 2020, Propolis and its potential against SARS-CoV-2 infection mechanisms and COVID-19 disease, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 110622.

BİLLETT, H., REYES GİL, M., SZYMANSKİ, J., IKEMURA, K., STAHL, L., LO, Y., RAHMAN, S., LUGO, J.D.G., KUSHNİR, M., BAROUQA, M., GOLOSTANEH, L., BELLİN, E., 2020, Anticoagulation in COVID-19: Effect of enoxaparin, heparin and apixaban on mortality, *Albert Einstein College of Medicine*.

BUTLER, M.J. ve BARRİENTOS, R.M., 2020, The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences, *Brain, Behavior and Immunity*, 87, 53-54.

CARFORA, V., SPİNELLO, G., RİCCİOLİNO, R., Dİ MAURO, M., MİGLİACCİO, M.G., MOTTOLA, F.F., VERDE, N., COPPOLA, N., 2021, Anticoagulant treatment in COVID-19: A narrative review, *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 51(3), 642-648.

CHENG, R. Z., 2020, Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat COVID-19?, *Medicine in Drug Discovery*, 5, 100028.

COŞKUN, N., 2021, *COVID-19 pnömonisine bağlı gelişen akut solunum yetmezliğinde yüksek doz intravenöz C vitamini tedavisinin mortalite ve yoğun bakım yatış süresi üzerine etkisi retrospektif kohort çalışması*, Uzmanlık Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi.

DE FARİA COELHO-RAVAGNANİ, C., CORGOSİNHO, F.C., SANCHES, F.L.F.Z., PRADO, C.M.M., LAVİANO, A., MOTA, J.F., 2021, Dietary recommendations during the COVID-19 pandemic, *Nutrition Reviews*, 79(4), 382-393.

DURMAZ, B., 2020, COVID-19 enfeksiyonunda mikrobiyolojik tanı, *Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1, 12-17.

DÜLGER, D. ve EKİCİ, S., 2020, Günümüz pandemisi COVID-19'un laboratuvar tanı yöntemleri, *Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3, 111-115.

EL-MUHAMMED, C., ÖZER, A.Y., HINCAL, A.A., 1992, Deksametazon, *Farmakolojik Bilimler Dergisi*, 17, 113-122.

ERBAŞ, G., 2020, COVID-19 tanısında radyolojik değerlendirme, *COVID-19 Görev Grubu Görüş Raporu*, 25.

ERKUL, C., ve ÖZENOĞLU, A., 2020, COVID-19 ve immünonütrisyon, *Euroasia Journal of Mathematics, Engineering, Natural & Medical Sciences*, 4-8.

ERSÖZ, A., 2020, *Ankara Şehir Hastanesi'ndeki COVID-19 hastalarında bazı mikrobesin değerlerinin hastalığın klinik seyri ile ilişkisi*, Tıpta Uzmanlık Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi.

ESKİCİ, G., 2020, COVID-19 pandemisi: Karantina için beslenme önerileri, *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*, 25, 124-129.

GASMİ, A., PEANA, M., NOOR, S., LYSİUK, R., MENZEL, A., BENAHMED, A.G., BJORKLUND, G., 2021, Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19: The never-ending story, *Applied Microbiology and Biotechnology*, 1-11.

GOLGHİLL, D.H., TE VELTHUİS, A.J., FLETCHER, R.A., LANGAT, P., ZAMBON, M., LACKENBY, A., BARCLAY, W.S., 2018, The mechanism of resistance to favipiravir in influenza, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(45), 11613-11618.

GRANT, W.B., LAHORE, H., MCDONNELL, S.L., BAGGERLY, C.A., FRENCH, C.B., ALİANO, J.L., BHATTOA, H.P., 2020, Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths, *Nutrients*, 12(4), 988.

GÜNEY, F. ve YILMAZ, M., 2013, Propolisin kimyasal içeriği ile antibakteriyel, antiviral, antitümör, antifungal ve antioksidan aktivitesi, *Arıcılık Araştırma Dergisi*, 25-28.

GÜNGÖR, E.Ö., YALDIZ, N., ÖZBEK, S.Ç., 2020, İmmun sistemi destekleyen bazı mikronutrientler: COVID-19'a yönelik bir derleme, *Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1, 53-56.

HAFEEZ, A., AHMAD, S., SİDDQUİ, S.A., AHMAD, M., MİSHRA, S., 2020, A review of COVID-19 diagnosis, treatments and prevention, *Euraisan Journal of Medicine and Oncology*, 4(2), 116-125.

HALİM, M., HALİM, A., TJHİN, Y., 2021, COVID-19 vaccination efficacy and safety literature review, *Journal of Clinical and Medical Research*, 3(1), 1-10.

HEPER, Y., 2020, *COVID-19 Genel Bakış*, İçinde: Heper, C., (Ed.) Multidisipliner COVID-19, Bursa Tabip Odası Yayınevi, Türkiye, 67-80.

HİEDRA, R., LO, K.B., ELBASHABSHEH, M., GUL, F., WRİGHT, R.M., ALBANO, J., AZMAİPARASHVİLİ, Z., PATARROYO, A.G., 2020, The use of ıntravenoz vitamin C for patients with COVID-19: A case series, *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 18(12), 1259–1261.

JOHNSON, R.M. ve VİNETZ, J.M., 2020, Dexamethasone in the management of COVID-19, *The Balıkesir Medical Journal*, 370.

JOLLİFFE, D.A., CAMARGO JR, C.A., SLUYTER, J.D., AGLİPAY, M., ALOİA, J.F., GANMAA, D., BERGMAN, P., BİSCHOFF-FERRARİ, H.A., BORZUTZKY, A., DAMSGAARD, C.T., DUBNOV-RAZ, G., ESPOSİTO, S., GİLHAM, C., GİNDE, A.A., GOLAN-TRİPTO, I., GOODALL, E.C., GRANT, C.C., GRİFFİTHS, C.J., MARTİNEAU, A.R., 2021, Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: A systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials, *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 276-292.

JOTHİMANİ, D., KAİLASAM, E., DANİELRAJ, S., NALLATHAMBİ, B., RAMACHANDRAN, H., SEKAR, P., MANOHARAN, S., RAMANİ, V., NARASİMHAN, G., KALİAMOORTHY, I., RELA, M., 2020, COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency, *International Journal of Infectious Diseases*, 100, 343-349.

KABİR, M. A., AHMED, R., CHOWDHURY, R., IQBAL, S. M. A., PAULMURUGAN, R., DEMİRCİ, U., ASGHAR, W., 2021, Management of COVID-19: Current status and future prospects, *Microbes and Infection*, 104832.

KARAAĞAÇ, Y. ve KOYU, E.B., 2020, Viral enfeksiyonlarda vitamin ve mineraller: COVID-19 odağında bir derleme, *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, *5*(2), 165-173.

KILIÇ, C., AYDIN, S., KILIÇ, F.S., 2021, COVID-19 pandemisinde kullanılan ilaçlar, etki mekanizmaları ve etkililikleri, *Osmangazi Tıp Dergisi*, 3, 297-307.

KİNOSHİTA, E., HAYASHİ, K., KATAYAMA, H., HAYASHİ, T., OBATA, A., Anti-influenza virus effects of elderberry juice and its fractions, *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 120112.

KURTULUŞ, M. ve PİRİM, İ., 2020, COVID-19 ve sitokin fırtınası, *Forbes Tıp Dergisi*, *1*(3), 55-60.

LORDAN, R., RANDO, H.M., GREENE, C.S., COVID-19 Review Consortium, 2021, Dietary supplements and nutraceuticals under investigation for COVID-19 prevention and treatment, *Msystems*, 6(3).

LOUCA, P., MURRAY, B., KİLASER, K., GRAHAM, M.S., MAZİDİ, M., LEEMİNG, E. R., THOMPSAN, E., BOWYER, R., DREW, D.A., NGUYEN, L.H., MERİNO, J., GOMEZ, M., MOMPEO, O., COSTERİRA, R., SUDRE, C.H., GİBSON, R., STEVES, C.J., WOLF, J., FRANKS, P.W., OURSELİN, S., CHAN, A.T., BERRY, S.E., VALDES, A.M., CALDER, P. C., SPECTOR, T.D., MENNİ, C., 2021, Modest effects of dietary supplements during the COVID-19 pandemic: İnsights from 445 850 users of the COVID-19 symptom study, *Nutrition, Prevention & Health*, 250.

MA, H., ZHOU, T., HEİNZA, Y., Qİ, L., 2021, Habitual use of vitamin D supplements and risk of COVID-19 infection: a prospective study in UK Biobank, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 113(5), 1275-1281.

MARTİNEAU, A.R., JOLİFFE, D.A., HOOPER, R.L., GREENBERG, L., ALOİA, J.F., BERGMAN, P., DUBNOV-RAZ, G., ESPOSİTO, S., GANMAA, D., GİNDE, A.A., GOODALL, E.C., GRANT, C.C., GRİFFTHS, C.J., JASSENS, W., LAAKSİ, I., MANASEKİ-HOLLAND, S., MAUGER, D., MURDOCH, D.R., NEALE, R., REES, J.R., SİMPSON, S., STELMACH, I., KUMAR, G.T., URASHİMA, M., CAMARGO, C.A., 2017, Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data, *The Balıkesir Medical Journal*, 356.

MARUTA, H. ve HE, H., 2020, PAK1-blockers: Potential therapeutics against COVID-19, *Medicine in Drug Discovery*, 100039.

MASTERS, N.B., SHİH, S.F., BUKOFF, A., AKEL, K.B., KOBAYASHİ, L.C., MİLLER, A.L., HARAPAN, H., LU, Y., WAGNER, A.L., 2020, Social distancing in response to the novel coronavirus (COVID-19) in the United States, *Plos One*, *15*(9), e0239025.

MUTLU, M.Y., SOY, M., KESER, G., ATAGÜNDÜZ, P., GUNDUZ, A., KOYBAŞİ, G., BES, C., 2021, A practical approach for vaccinations including COVID-19 in autoimmune/autoinflammatory rheumatic diseases: A non-systematic review, *Clinical Rheumatology*, 1-13.

MUTLU, O., UYGUN, İ., ERDEN, F., 2020, Koronavirüs hastalığı (COVID-19) tedavisinde kullanılan ilaçlar, *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, *6*(3), 167-173.

NALBANDİAN, A., SEHGAL, K., GUPTA, A., MADHAVAN, M.V., MCGRODER, C., STEVENS, J.S., COOK, J.R., NORDVİG, A.S., SHALEV, D., SEHRAWAT, T.S., AHLUWALİA, N., BİKDELİ, B., DİETZ, D., DER-NİGOGHOSSİAN, C., LİYANAGE-DON, N., ROSNER, G.F., BERNSTEİN, E.J., MOHAN, S., BECKLEY, A.A., SERES, D.S., CHOUEİRİ, T.K., URİEL, N., AUSİELLO, J.C., ACCİLİ, D., FREEDBERG, D.E., BALDWİN, M., SCHWARTZ, A., BRODİE, D., GARCİA, C.K., ELKİND, M.S.V., CONNORS, J.M., BİLEZİKİAN, J.P., LANDRY, D.W., WAN, E.Y., 2021, Post-acute COVID-19 syndrome, *Nature Medicine*, 1-15.

NAYDENOVA, K., MUİR, K.W., WU, L.F., ZHANG, Z., COSCİA, F., PEET, M.J., CASTRO-HARTMANN, P., QİAN, P., SADER, K., DENT, K., KİMANİUS, D., SUTHERLAND, J.D., LÖWE, J., BARFORD, D., RUSSO, C.J., 2021, Structure of the SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase in the presence of favipiravir-RTP, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(7), 1-6.

OĞUZ, E., 2021, *Hastanede yatan COVID-19 olası hastalarda mortaliteyle ilişkili faktörler*, Uzmanlık Tezi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi.

OU, T., MOU, H., ZHANG, L., OJHA, A., CHOE, H., FARZAN, M., 2021, Hydroxychloroquine-mediated inhibition of SARS-CoV-2 entry is attenuated by TMPRSS2, *Plos Pathogens*, 17(1), e1009212.

PALA, K., 2020, COVID-19 pandemisi için epidemiyolojik tanımlar, *COVID-19 Görev Grubu Görüş Raporu*, 1, 6-13.

PASCARELLA, G., STRUMİA, A., PİLİEGO, C., BRUNO, F., DEL BUONO, R., COSTA, F., SCARLATA, S., AGRO, F.E., 2020, COVID-19 diagnosis and management: A comprehensive review, *Journal of Internal Medicine*, 288(2), 192-206.

PEKEVİK, Y. ve BELET, Ü., 2020, SARS-CoV-2 pandemisinde radyoloji kliniğinde hasta yönetimi, akciğer görüntülemenin rolü ve COVID-19 pnömonisi ile ilişkili toraks BT bulguları, *Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi*, 30, 195-212.

RECOVERY COLLABORATİVE GROUP, 2021, Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19, *New England Journal of Medicine*, 384(8), 693-704.

RİPARİ, N., SARTORİ, A.A., DA SİLVA HONORİO, M., CONTE, F.L., TASCA, K.I., SANTİGO, K.B., SFORCİN, J.M., 2021, Propolis antiviral and immunomodulatory activity: A review and perspectives for COVID-19 treatment, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 73(3), 281- 299.

ROSSİ, G.A., SACCO, O., MANCİNO, E., CRİSTİANİ, L., MİDULLA, F., 2020, Differences and similarities between SARS-CoV and SARS-CoV-2: Spike receptor-binding domain recognition and host cell infection with support of cellular serine proteases, *Infection*, 1-5.

SAĞLIK, İ., 2020, *SARS-CoV-2 Özellikleri ve Laboratuvar Tanısı*, İçinde: Heper, C., (Ed.) Multidisipliner COVID-19, Bursa Tabip Odası Yayınevi, Türkiye, 29-62.

SAYINER, A., 2020, COVID-19'da mikrobiyolojik tanı testleri, *COVID-19 Görev Grubu Görüş Raporu*, 3, 19-22.

SEMBA, R.D., 1999, Vitamin A and immunity to viral, bacterial and protozoan infections, *Proceedings of the Nutrition Society*, *58*(3), 719-727.

SHEKHAR, N., SARMA, P., PRAJAPAT, M., AVTİ, P., KAUR, H., RAJA, A., SİNGH, H., BHATTACHARYA, A., SHARMA, S., KUMAR, S., PRAKASH, A., MEDHİ, B., 2020, In Silico structure-based repositioning of approved drugs for spike glycoprotein S2 domain fusion peptide of SARS-CoV-2: Rationale from molecular dynamics and binding free energy calculations, *M Systems*, 5(5), e00382-20.

SİLVEİRA, M.A.D., DE JONG, D., BERRETTA, A.A., DOS SANTOS GALVAO, E.B., RİBEİRO, J.C., CERQUEİRA-SİLVA, T., AMORİM, T.C., GOMES, M.M.D., TEİXEİRA, M.B., DE SOUZA, S.P., DOS SANTOS, M.H.C.A., MARTİN, R.L.A.S., SİLVA, M.O., LİRİO, M., MORENO, L., SAMPAİO, J.C.M., MENDONÇA, R., ULTCHAK, S.S., AMORİM, F.S., RAMOS, J.G.R., BATİSHA, P.B.P., DA GUARDA, S.N.F., MENDES, A.V.A., DA HORA PASSOS, R., 2021, Efficacy of Brazilian green propolis (EPP-AF®) as an adjunct treatment for hospitalized COVID-19 patients: A randomized, controlled clinical trial, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 138, 111526.

TAŞ, Z., KARA, E., İNKAYA, A.Ç., 2021, COVID-19'un güncel tedavisi: Antiviral tedavi, *COVID-19 Pandemi Raporu*, 5, 46-56.

UDWADİA, Z.F., SİNGH, P., BARKATE, H., PATİL, S., RANGWALA, S., PENDSE, A., KADAM, J., WU, W., CARACTA, C.F., TANDON, M., 2021, Efficacy and safety of

favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial, *International Journal of Infectious Diseases*, 103, 62-71.

ULUDAĞ, O., 2020, COVID-19 hakkında genel bilgi tedavide kullanılan ilaçlar ve ilaç etkileşmeleri, *Eczacılar İçin COVID-19 Rehberi*, 1, 5-19.

VASANTHİDHARMALİNGAM, P., KARUPPAGOUNDER, V., WATANABE, K., KARMOUTY-QUİNTANA, H., PALANİYANDİ, S.S., GUHA, A., THANDAVARAYAN, R.A., 2021, SARS–CoV-2-mediated hyperferritinemia and cardiac arrest: Preliminary insights, *Drug Discovery Today*, 1-10.

VELAVAN, T.P. ve MEYER, C.G., 2020, The COVID-19 epidemic, *Tropical Medicine International Health*, 25(3), 278.

WİELAND, L.S., PİECHOTTA, V., FEİNBERG, T., LUDEMAN, E., HUTTON, B., KANJİ, S., SEELY, D., GARRİTTY, C., 2021, Elderberry for prevention and treatment of viral respiratory illnesses: A systematic review, *BioMed Central Complementary Medicine and Therapies*, 21(1), 1-15.

YAO, J.S., PAGUİO, J.A., DEE, E.C., TAN, H.C., MOULİCK, A., MİLAZZO, C., JURADO, J., DELLA PENNA, N., CELİ, L.A., 2021, The minimal effect of zinc on the survival of hospitalized patients with COVID-19: An observational study, *Chest*, 159(1), 108-111.

YAVUZ, S.Ş., 2020, COVID-19'da antiviral tedaviler, *COVID-19 Görev Grubu Görüş Raporu*, 10, 54-59.

YUAN, S., CHEN, P., Lİ, H., CHEN, C., WANG, F., WANG, D.W., 2021, Mortality and pre-hospitalization use of low-dose aspirin in COVID-19 patients with coronary artery disease, *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 25(2), 1263-1273.

YUKİ, K., FUJİOGİ, M., KOUTSOGİANNAKİ, S., 2020, COVID-19 pathophysiology: A review, *Clinical Immunology*, 108427.

ZHANG, J., RAO, X., Lİ, Y., ZHU, Y., LİU, F., GUO, G., LUO, G., MENG, Z., BACKER, D.D., PENG, Z., 2021, Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients, *Annals of Intensive Care*, 11(1), 1-12.

ZHAO, J., YUAN, Q., WANG, H., LİU, W., LİAO, X., SU, Y., WANG, X., YUAN, J., Lİ, T., Lİ, J., QİAN, Z., HONG, C., WANG, F., LİU, Y., WANG, Z., HE, Q., Lİ, Z., HE, B., ZHANG, T., GE, S., LİU, L., ZHANG, J., XİA, N., ZHANG, Z., 2020, Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019, *Clinical Infectious Diseases*, 71(16), 2027-2034.

ZORLU, D., 2021, COVID-19 and Anatolıan propolis: A case report, *Acta Medica*, 37, 1229.

ZOU, J.J., JİANG, G.F., XİE, X.X., HUANG, J., YANG, X.B., 2019, Application of a combined model with seasonal autoregressive integrated moving average and support vector regression in forecasting hand-foot-mouth disease incidence in Wuhan, China, *Medicine*, 98(6).

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Berfin	**Soyadı**	ERKEK
Doğum Yeri	Mardin	**Doğum Tarihi**	12.09.1995
Uyruğu	T.C.	**TC. Kimlik No.**	34322079796
E-mail	berfinerkek1@gmail.com	**Tel.**	05455861470

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mez. Yılı**
Lise	Mardin Anadolu Lisesi	2013

Yabancı Dil

	Okuduğunu Anlama*	**Konuşma***	**Yazma***	**YDS puanı**	**(Diğer) Puan**
İngilizce	Orta	Orta	Orta		
Almanca	Zayıf	Orta	Orta		

***Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin.

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
Microsoft Word	İyi
Microsoft Excel	Orta
Adobe Photoshop	Orta

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Tiyatroya gitmek,yemek yapmak, kitap okumak, yürüyüş yapmak.