

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**COVID-19 HASTALIK ŞİDDETİNİ BELİRLEYİCİ FAKTÖRLER  
OLARAK FİZİKSEL AKTİVİTE DÜZEYİ VE BESİN  
TAKVİYESİ KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dyt. Pelin AKAN**

**Spor Bilimleri ve Teknolojisi Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA  
2023**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**COVID-19 HASTALIK ŞİDDETİNİ BELİRLEYİCİ FAKTÖRLER  
OLARAK FİZİKSEL AKTİVİTE DÜZEYİ VE BESİN  
TAKVİYESİ KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dyt. Pelin AKAN**

**Spor Bilimleri ve Teknolojisi Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Şükran Nazan KOŞAR**

**ANKARA  
2023**

## ONAY SAYFASI

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
COVID-19 HASTALIK ŞİDDETİNİ BELİRLEYİCİ FAKTÖRLER OLARAK FİZİKSEL AKTİVİTE  
DÜZEYİ ve BESİN TAKVİYESİ KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

PELİN AKAN  
DOÇ. DR. Ş. NAZAN KOŞAR

Bu tez çalışması 09.01.2023 tarihinde jürimiz tarafından "Spor Bilimleri ve Teknolojisi Programı" nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı:** Prof. Dr. Ayşe KİN İŞLER  
Hacettepe Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi

**Tez Danışmanı:** Doç. Dr. Ş. Nazan KOŞAR  
Hacettepe Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi

**Üye:** Prof. Dr. Efsun KARABUDAK  
Sanko Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

**Üye:** Prof. Dr. Ayda KARACA  
Hacettepe Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi

**Üye:** Doç. Dr. Hüsrev TURNAGÖL  
Hacettepe Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

30 Ocak 2023

Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN  
Enstitü Müdürü

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. <sup>(1)</sup>
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. <sup>(2)</sup>
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. <sup>(3)</sup>

09 /01/2023

**Pelin AKAN**

<sup>1</sup>“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internette paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir \*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

\* Tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.**

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Tez Danışmanının **Doç. Dr. Şükran Nazan KOŞAR** danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

09.01.2023

Pelin AKAN

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca ve yüksek lisans eğitimimde her daim bana şefkatle yol gösteren, tez çalışmamın her aşamasında değerli katkılarını sunan, öğrencisi olduğum için kendimi şanslı hissettiğim çok kıymetli danışman hocam Doç. Dr. Ş. Nazan Koşar'a,

Yüksek lisans eğitimimde değerli akademik bilgileriyle katkı sağlayan, ufkumu genişleten değerli hocam Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl'e,

Tez çalışmamın istatistiksel analizlerinde değerli katkılarını sunan Arş. Gör. Ebru Öztürk'e,

Yüksek lisans eğitimimde ihtiyaç duyduğum her an destek olan değerli arkadaşlarım Nuriye Yıldırım Gökay'a, Gözde Ağca Kanpara'ya, Arş. Gör. Selin Aktitiz Güngör'e,

Tez çalışmamın veri toplama aşamasında ve ihtiyaç duyduğum her an yanımda olup hayatımı kolaylaştıran değerli çalışma arkadaşlarım Kübra Diler'e, Merve Nur Atasoy'a ve Serdivan İlçe Sağlık Müdürlüğü'nün desteklerini esirgemeyen diğer personellerine,

Hayattaki her anımda en büyük destekçilerim canım babam Ahmet Akan'a, canım annem Yaşar Akan'a ve canım kardeşim Hazal Akan'a,

İş hayatında ve eğitim hayatında bir yer edinmemde şüphesiz en önemli role sahip ulu önderimiz Gazi Mustafa Kemal Atatürk'e,

Sonsuz Teşekkürler.

## ÖZET

**Akan, P. Covid-19 Hastalık Şiddetini Belirleyici Faktörler Olarak Fiziksel Aktivite Düzeyi ve Besin Takviyesi Kullanımının Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Spor Bilimleri ve Teknolojisi Programı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2023.** Bu araştırmanın amacı, Covid-19 hastalık şiddetini belirleyici faktörler olarak fiziksel aktivite düzeyi ve besin takviyesi kullanımının değerlendirilmesidir. Araştırmaya 18-64 yaş arası, Covid-19 test sonucu pozitif olan 955 birey (%77,7 kadın) dahil edilmiştir. Verilerin toplanmasında araştırmacılar tarafından geliştirilmiş olan veri toplama formu ve Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi-Kısa Form (IPAQ-SF) kullanılmıştır. Katılımcılar Google e-formlar üzerinden oluşturulan araştırma bağlantısıyla çalışmaya katılım sağlamıştır. Verilerin analizinde, sayısal değişkenler iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi veya Mann-Whitney U testi ile kategorik değişkenler ise Ki-Kare testi, Fisher'in kesin testi ya da Fisher-Freeman-Halton testi ile karşılaştırılmıştır. Covid-19'dan hastaneye yatış durumunu etkileyen faktörleri değerlendirmek için lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Covid-19 sebebiyle hastaneye yatan bireylerin yatmayanlara göre fiziksel aktivite enerjisi harcaması (MET-dk/hf) daha düşük bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Hastaneye yatanlar (%87,5) yatmayanlara (%53,6) göre daha yüksek oranda düşük aktivite (<600 MET-dk/hf) düzeyine sahiptir ( $p<0,001$ ). Ayrıca düşük fiziksel aktivite düzeyinin, orta ve yüksek fiziksel aktivite düzeyine göre Covid-19'dan hastaneye yatışı 5,31 kat arttırdığı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Haftalık orta ile yüksek şiddetli fiziksel aktiviteye katılım süresi 150 dk'dan az olanlar ile 150 dk ve daha yüksek olanların hastaneye yatış oranları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Düşük-orta şiddetli fiziksel aktiviteye katılım sıklığı kategorileri arasında Covid-19 sebebiyle hastaneye yatış oranları açısından anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Düşük-orta şiddetli aktivitelere katılım sıklığı "nadiren/hiç" olanların oranı, hastaneye yatış yapanlarda (%40) yapmayanlara (%19,7) göre daha yüksektir. Yüksek şiddetli fiziksel aktivitelere katılım sıklıkları arasında hastaneye yatış oranı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Covid-19 hastalığı öncesinde ya da sırasında besin takviyesi kullanan ve kullanmayanların hastaneye yatış oranları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Sonuç olarak, bu çalışmanın bulguları daha yüksek fiziksel aktivite düzeyi ve sıklığına sahip bireylerde Covid-19 hastalığı sebebiyle hastaneye yatış oranlarının daha düşük olabileceğini gösterirken besin takviyesi kullanım durumunun hastalık şiddeti üzerinde anlamlı etkisi bulunmadığını ortaya koymuştur.

**Anahtar kelimeler:** Covid-19, hastalık şiddeti, bağışıklık, fiziksel aktivite, besin takviyeleri



## ABSTRACT

**Akan, P. Evaluation of Physical Activity Level and Use of Nutritional Supplements as Factors Determining Covid-19 Disease Severity. Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, M.Sc. Thesis in Sports Sciences and Technology Program, Ankara, 2023.** The aim of this study is to evaluate the level of physical activity and the use of nutritional supplements as factors determining the severity of Covid-19 disease. The study included 955 individuals (77,7% of whom were women) between the ages of 18 and 64 with positive Covid-19 test results. The data collection form developed by the researchers and the International Physical Activity Questionnaire-Short Form (IPAQ-SF) were used to collect the data. Volunteers participated in the study through the research link created via Google e-forms. In data analysis, numerical variables were compared with the significance test of the difference between two means or the Mann-Whitney U test, and categorical variables were compared with the Chi-Square test, Fisher's exact test, or Fisher-Freeman-Halton test. A logistic regression analysis was used to assess the factors influencing hospitalization due to Covid-19. Physical activity energy expenditure (MET- min/wk) was found to be lower in individuals hospitalized due to Covid-19 compared to those who were not hospitalized ( $p<0,001$ ). Hospitalized patients (%87,5) had higher levels of low physical activity (<600 MET- min/wk) than non-hospitalized patients (%53,6) ( $p<0,001$ ). Furthermore, low physical activity level increased hospitalization due to Covid-19 by 5.31 times compared to moderate and high physical activity levels ( $p<0,05$ ). No significant difference was observed between the hospitalization rates of those who participated in moderate to vigorous physical activity for less than 150 minutes per week and those who had 150 minutes or more per week ( $p>0,05$ ). Hospitalization rates due to Covid-19 differed significantly between the frequency categories of low to moderate physical activity participation ( $p<0,05$ ). The percentage of those who "rarely or never" participated in low-to-moderate activities was higher in hospitalized patients (40%) than in non- hospitalized patients (19.7%). There was no significant difference between the frequency of participation in high-intensity physical activities in terms of hospitalization rate ( $p>0,05$ ). There was no significant difference between the hospitalization rates of those who used nutritional supplements before or during the Covid-19 disease and those who did not ( $p>0,05$ ). In conclusion, the findings of this study indicated that individuals with higher levels and frequencies of physical activity may have lower hospitalization rates due to Covid-19 disease, whereas nutritional supplement use had no significant effect on the severity of the disease.

**Keywords:** Covid-19, disease severity, immunity, physical activity, nutritional supplements

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xv
<b>1. GİRİŞ</b>	1
1.1. Araştırmanın Amacı	4
1.2. Araştırmanın Problemleri	4
1.3. Araştırmanın Hipotezleri	4
1.4. Sınırlılıklar	4
1.5. Sayıtlar	5
1.6. Araştırmanın Önemi	5
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	6
2.1. Covid-19	6
2.2. Bağışıklık sistemi	7
2.3. İnflamasyon	9
2.4. Obezite	10
2.5. Fiziksel Aktivite	11
2.5.1. Fiziksel Aktivitenin Covid-19'da Muhtemel Etki Mekanizmaları	12
2.5.2. Fiziksel Aktivitenin Covid-19 Hastalık Şiddetine Etkisi	14
2.5.3. Bağışıklık İçin Fiziksel Aktivitenin Dozu	15
2.5.4. Fiziksel Aktivitenin Aşı Bağışıklığı Üzerine Etkisi	16
2.6. Besin Takviyelerinin Covid-19'daki Muhtemel Etki Mekanizmaları	17
A Vitamini	18
B Vitaminleri	18

C Vitamini	19
D Vitamini	20
E Vitamini	21
Çinko	22
Selenyum	23
Demir	23
Magnezyum	24
Omega-3 Yağ Asitleri	24
Probiyotikler	26
<b>3. YÖNTEM</b>	<b>28</b>
3.1. Katılımcılar	28
3.2. Araştırma Tasarımı	29
3.3. Verilerin Toplanması	29
3.3.1. Araştırma Veri Toplama Formu	30
3.3.2. Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi-Kısa Formu	31
3.4. İstatistiksel Analiz	31
<b>4. BULGULAR</b>	<b>33</b>
4.1. Katılımcıların Genel Özellikleri	33
4.2. Katılımcıların Genel Sağlık Durumu	35
4.3. Katılımcıların Covid-19 Hastalık Geçmişi	35
4.4. Besin Takviyesi Kullanımı	38
4.5. Fiziksel Aktivite Düzeyi	42
4.6. Covid-19'dan Hastaneye Yatış İçin Risk Faktörleri	46
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>48</b>
5.1. Fiziksel Aktivite Düzeyine (MET-dk/hafta) Göre Covid-19 Hastalık Şiddetindeki Değişim	48
5.2. Haftalık Fiziksel Aktivite Süresiyle Covid-19 Hastalık Şiddetindeki Değişim	50
5.3. Fiziksel Aktivite Sıklığına Göre Covid-19 Hastalık Şiddetindeki Değişim	54
5.4. Besin Takviyesi Kullanımına Göre Covid-19 Hastalık Şiddetindeki Değişim	55
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>58</b>
6.1. Sonuçlar	58
6.2. Öneriler	59

**7. KAYNAKLAR**

61

**8. EKLER****EK-1:** Araştırma Broşürü**EK-2:** Etik Kurul Onayı**EK-3:** Sağlık Bakanlığı Onayı**EK-4:** Aydınlatılmış Onam Formu**EK-5:** Veri Toplama Formu**EK-6:** Uluslararası fiziksel aktivite düzeyi ölçeği (IPAQ)-Kısa Formu**EK-7:** Orjinallik Raporu**9. ÖZGEÇMİŞ**

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ACE2</b>	Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2
<b>ARDS</b>	Akut respiratuar distres sendromu
<b>AMPK</b>	Aktive mitojen protein kinaz
<b>Ang</b>	Anjiyotensin
<b>B<sub>1</sub></b>	Tiamin
<b>B<sub>2</sub></b>	Riboflavin
<b>B<sub>3</sub></b>	Niasin
<b>B<sub>7</sub></b>	Biyotin
<b>B<sub>9</sub></b>	Folat
<b>B<sub>12</sub></b>	Kobalamin
<b>BKİ</b>	Beden kütle indeksi
<b>CRP</b>	C-reaktif protein
<b>Covid-19</b>	Corona virüs 19
<b>DHA</b>	Dokosa heksaenoik asit
<b>Dk</b>	Dakika
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>DHK</b>	Dehidrokolesterol
<b>FDA</b>	Gıda ve İlaç Dairesi
<b>FA</b>	Fiziksel aktivite
<b>EPA</b>	Eikosa pantaenoik asit
<b>GPR120</b>	G-proteni kenetli reseptör 120
<b>GRAS</b>	Genellikle güvenli kabul edilir
<b>g</b>	Gram
<b>hf</b>	Hafta
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	İnterferon-gama
<b>IgM</b>	İmmüoglobulin M
<b>IgG</b>	İmmüoglobulin G
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>IPAQ-SF</b>	Uluslararası Fiziksel Aktivite Değerlendirme Anketi-Kısa Formu
<b>IU</b>	İnternasyonal ünite

<b>IV</b>	İntravenöz
<b>Kg</b>	Kilogram
<b>KOAH</b>	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
<b>Lf</b>	Laktoferrin
<b>MERS</b>	Orta doğu solunum sendromu
<b>MET</b>	Metabolik eşdeğer
<b>Mg</b>	Miligram
<b>m<sup>2</sup></b>	Metrekare
<b>Min</b>	Minimum
<b>Maks</b>	Maksimum
<b>ml</b>	Mililitre
<b>Ng</b>	Nanogram
<b>NAC</b>	N-asetil sistein
<b>NF-κB:</b>	Nükleer faktör kappa-b'nin
<b>1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub></b>	1,25-dihidroksi vitamin D <sub>3</sub>
<b>PGE<sub>2</sub></b>	Prostaglandin E <sub>2</sub>
<b>PUFA</b>	Çoklu doymamış yağ asitleri
<b>RAS</b>	Renin-anjiyotensin sistemi
<b>ROS</b>	Reaktif oksijen türleri
<b>SARSCoV2</b>	Şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2
<b>SPM</b>	Özelleşmiş pro-çözücü mediatör
<b>UVB</b>	Ultraviyole B
<b>ÜSYE</b>	Üst solunum yolu enfeksiyonu
<b>TLR</b>	Toll benzeri reseptör
<b>TNF</b>	Tümör nekroz faktörü
<b>Th1</b>	T yardımcı tip-1
<b>VDR</b>	Vitamin D reseptörü
<b>VO<sub>2</sub>maks</b>	Maksimal oksijen tüketimi
<b>Vit</b>	Vitamin

## ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.1.	Bağışıklık sisteminin sınıflandırılması.	8
2.2.	Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) aracılı etki.	14
3.1.	Araştırmaya katılan ve değerlendirilen katılımcı sayıları.	29
4.1.	Katılımcıların kronik hastalıkları ve düzenli ilaç kullanım durumu.	35
4.2.	Katılımcıların Covid-19 geçirdikleri zaman aralıkları.	36

## TABLOLAR

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
4.1. Katılımcıların genel özellikleri.	34
4.2. Katılımcıların Covid-19 hastalığı deneyimi ve aşılama durumuna göre dağılımları.	37
4.3. Covid-19 belirtilerinin görülme sıklığı.	38
4.4. Covid-19 öncesi kullanılan besin takviyelerinin türü.	39
4.5. Covid-19 tedavi sürecinde kullanılan takviyelerin türü.	40
4.6. Covid-19'a yakalanmadan öncesi besin takviyesi kullanımına göre Covid-19 sebebiyle hastaneye yatış durumu.	41
4.7. Covid-19 tedavi sürecinde besin takviyesi kullanımına göre Covid-19 sebebiyle hastaneye yatış durumu.	42
4.8. Fiziksel aktivite enerji harcamalarının (MET-dk/hafta) sınıflandırılması.	42
4.9. Covid-19'dan hastaneye yatan ve yatmayanların fiziksel aktivite enerji harcaması düzeylerine göre (MET-dk/hafta) dağılımı.	43
4.10. Covid-19 nedeniyle hastaneye yatan ve yatmayanların fiziksel aktivite enerji harcamalarının (MET-dk/hafta) yüzdelik dilimlerdeki MET değerleri.	44
4.11. Fiziksel aktivite enerji harcamalarına göre (MET-dk/hafta) Covid-19 belirti sayısının dağılımı.	44
4.12. Haftalık orta ve şiddetli fiziksel aktivite süresine göre Covid-19'dan hastaneye yatış durumu.	45
4.13. Düşük veya orta düzeyde efor gerektiren faaliyetlere katılıma göre Covid-19 sebebiyle hastaneye yatış durumu.	45
4.14. Spor, ağır ev işleri veya fiziksel efor gerektiren şiddetli fiziksel aktivitelere katılıma göre Covid-19 sebebiyle hastaneye yatış durumu.	46
4.15. Covid-19'dan hastaneye yatış durumu için risk faktörleri.	47



## 1. GİRİŞ

Aralık 2019'da Çin'de başlayan, zatürre benzeri semptomları olan ve bulaşıcılığı yüksek yeni tip Koronavirüs (Covid-19) hastalığı, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından dünya nüfusu için potansiyel tehlike olarak görülmüş ve pandemi ilan edilmiştir (1). Şiddetli Akut Solunum Sendromu-Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) şimdiye kadar tanımlanmış en tehlikeli koronavirüstür (2). Eylül 2022 tarihi itibarıyla Dünya genelinde yaklaşık 615 milyon kişi Covid-19'a yakalanmış, bu kişilerden yaklaşık 6.5 milyonu vefat etmiştir (3). Ülkemizde ise yaklaşık 16.9 milyon kişi Covid-19'a yakalanmış, bu kişilerin ise yaklaşık 101 bini vefat etmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 26 Eylül- 2 Ekim 2022 Covid-19 vaka tablosu). Küresel bir halk sağlığı sorunu haline gelen Covid-19 hastalığı sadece viral enfeksiyona bağlı değil, konakçı immün sistemin güçlü tepkisinden de kaynaklanmaktadır (4). Artan inflamasyon çoğunlukla pulmoner, kardiyak, hepatik, renal sistemleri etkileyen çoklu organ hasarına yol açmaktadır (4, 5). Covid-19 risk faktörleri arasında; ileri yaş, erkek cinsiyet, kronik hastalıklar (obezite, kardiyovasküler hastalık, diyabet, kanser, akciğer hastalıkları, böbrek hastalığı) (6) yanı sıra zayıf kas kuvveti (7) ve egzersiz kapasitesinin düşük olması (8) yer almaktadır.

Covid-19'da hastalık şiddetindeki artışın kriteri olarak; solunum sıklığının 30/dk üzerinde olması, oksijen saturasyonunun %93'ün altına düşmesi, mekanik ventilasyon ihtiyacı, septik şok, çoklu organ yetmezliği gibi bulguların tedavisi için hastane/yoğun bakım ünitesine yatış durumu değerlendirilmektedir (9, 10). Covid-19 vakalarında hastalık şiddeti beden kütle indeksi (BKİ) artışı ve sigara kullanımı ile artarken fiziksel aktivite (FA) düzeyindeki artış ile azalabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (11). Egzersiz hem kalıtsal hem de kazanılmış bağışıklık sistemindeki tüm hücrelerin aktivitesini artırır (12). Düşük FA düzeyi, şiddetli Covid-19 ile ilişkili bir faktör olabilecek kronik hastalığa (13) ve kronik inflamasyona (14) da katkıda bulunur. Covid-19'da mevcut olan kronik inflamasyonu şiddetlendirebilecek, sitokin fırtınası (14) olarak nitelendirilen proinflamatur sitokinlerin kontrolsüz salınımına karşı düzenli FA önerilmektedir (15).

Covid-19'da FA'nın antiinflamatuvar etki mekanizmaları arasında; Toll benzeri reseptörlerin (TLR) aracılık ettiği inflamatuvar yanıtı azaltması, interlökin

(IL)-10 ve IL-37 gibi antiinflamatuvar sitokinleri arttırması, Aktive Mitojen Protein Kinaz (AMPK)'nın aktivasyonu yoluyla ve anjiyotensin (Ang) II'den Ang1-7'ye dönüşümün teşvik edilmesiyle akciğer inflamasyonunu azaltması, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) mas reseptör vazodilatör yolunun aktivasyonu ile akciğer inflamasyonunu azaltması yer almaktadır (16).

Altı aydan uzun süre boyunca düzenli FA yapmanın yaşa bağlı immün disfonksiyonu, kronik düşük seviyeli inflamasyonu önlediği gösterilmiştir (17). Yaşları elli ve üzeri olan yetişkinlerde, FA sıklığının Covid-19 sebebiyle hastaneye yatışla ters orantılı olduğu ve bunun kas kuvvetiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (18). Fiziksel olarak aktif olmayan hastaların FA önerilerini gerçekleştiren hastalara kıyasla; hastaneye yatış, yoğun bakım ünitesine kabul edilme ve ölüm oranları daha yüksek bulunmuştur (19). Pandemiden birkaç yıl önce, FA düzeyinin akselerometre aracılığıyla ölçüldüğü bir başka çalışmada, daha yüksek FA düzeyi, Covid-19 nedeniyle hastaneye yatış veya ölüm oranlarının azalmasıyla ilişkilendirilmiş ve bu ilişki kadınlarda daha güçlü bulunmuştur (20). FA'nın bağışıklık üzerine doğrudan ve dolaylı etkisinin Covid-19 enfeksiyonunda geçerliliğinin olup olmadığı araştırmaya açık bir konudur (21). Ülkemizde yapılan kesitsel bir çalışmanın bulguları ise Covid-19 hastalık şiddetinin (düşük, orta ve yüksek) FA düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık göstermediği bulunmuştur (22). FA'nın Covid-19 hastalık şiddetinde belirleyici bir faktör olup olmadığına dair çalışmalar sınırlıdır.

İnflamasyon ve oksidatif stres, Covid-19 virüs replikasyonunda ve ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır (23). Diğer taraftan antiinflamatuvar ve antioksidan özellikleri sayesinde vitaminler, mineraller ve omega-3 yağ asitleri, doğrudan veya dolaylı olarak Covid-19 hastalık şiddetine faydalı etkiler gösterebilirler (24). Bu kapsamda D ve C vitaminleri, çinko, omega-3 yağ asitleri ve probiyotikler öne çıkmaktadır. D vitamini, proinflamatuvar sitokinleri azaltıcı etki gösteren bağışıklık düzenleme özelliğine sahiptir (25, 26). Mevcut kanıtlar (27) D vitamini takviyesinin Covid-19'la ilişkili ventilasyonu, yoğun bakım ünitesine yatışı ve mortaliteyi azaltmada potansiyel bir immünmodülatör olabileceğini göstermektedir (28). C vitamini, özellikle yüksek konsantrasyonlarda, kompleks immünomodülatör, antiviral, antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir (23).

Ekim 2022’de yayınlanan bir meta-analiz çalışması, randomize klinik çalışmalarda, Covid-19 hastalarında C vitamini kullananların mortalitesinin kullanmayanlara göre önemli ölçüde azaldığını göstermiştir ( $p<0,001$ ) (29). Başka bir meta-analiz çalışması ise, C vitamini alanlarla mortalitedeki azalmaya ( $p<0,001$ ) ek olarak 0,63 kat daha az şiddetli ( $p=0,02$ ) Covid-19 geçirildiğini ortaya koymuştur (30). Doğrudan ve dolaylı antiviral özelliklere sahip olan çinko, ACE2 ekspresyonunu etkileyerek viral girişi azaltmakta, RNA polimerazın inhibisyonu yoluyla viral replikasyonu bozmaktadır (31, 32). Covid-19’da kullanılan *hisroksiklorokin* ilacına ek olarak çinko alanların almayanlara göre hastaneden daha erken taburcu edildiği görülmüştür (33). *In-vitro* ve insan çalışmaları omega-3, Eikosa Pantaenoik Asit (20:5 n-3; EPA), Dokosa Heksaenoik Asit (22:6 n-3; DHA)’ten üretilen özelleşmiş pro-çözücü mediatörlerin (SPM) inflamasyonun çözülmesini etkilediğini ve dokuların fonksiyon ve homeostaza dönüşünü sağladığını göstermektedir (34). SPM öncüsü olan n-3 yağ asitlerinin yeterli tüketimi Covid-19 hastalığında iyileşme süresinin kısaltılması için önemli bir yaklaşım olabilir (34). Son olarak, probiyotiklerin viral enfeksiyonlara karşı potansiyel tedavi edici etkisinin; mukozal doğal bağışıklık tepkisini güçlendirerek, bağırsak geçirgenliğini azaltarak, düzenleyici ve anti-inflamatuvar bir etki yoluyla sistemik edinilmiş bağışıklık tepkisini etkileyerek gerçekleşebileceği düşünülmektedir (35). Ayrıca randomize plasebo kontrollü çalışmada (36), probiyotiklerin Covid-19 hastalarında hem sindirim hem de sindirim dışı semptomların süresini azalttığı bulunmuştur.

İnaktif yaşam tarzının bağışıklık ve dolayısıyla Covid-19 enfeksiyonuna yakalanma üzerine etkisini ve hastalık şiddeti ile ilişkisini inceleyen çalışmaların sayısı sınırlıdır (19, 20, 37). FA ile birlikte optimal bağışıklığı güçlendirici besin takviyesi kullanımı kronik ve bulaşıcı hastalıkların multimorbiditesinin önlenmesine yardımcı olabilir (38). Düzenli FA; antioksidan savunma sistemlerini ve mitokondriyal işlevi etkili bir şekilde geliştirir. Dolayısıyla reaktif oksijen türleri (ROS) azalır, doğuştan gelen bağışıklık gelişir böylece virüslere karşı savunma güçlenir (39). Dengeli bir beslenme tarzı güçlü bağışıklık sistemi ile kronik ve bulaşıcı hastalık riskini azaltmaktadır (40-42). Mikrobesein öğeleri (vitamin, mineral) hem doğal hem de adaptif bağışıklık yanıtında önemli rol oynar ve mikrobesein homeostazı sağlıklı bir bağışıklık sisteminin sürdürülmesinde temeldir (42). Bu

bağlamda, fiziksel aktivitenin ve besin takviyelerinin Covid-19'dan hastaneye/yoğun bakıma yatış durumu gibi hastalık şiddeti kriterlerinde fark yaratıp yaratmadığı merak uyandırmaktadır.

### **1.1. Araştırmanın Amacı**

Kişinin olağan fiziksel aktivite düzeyi ve hastalık öncesi ya da sırasında besin takviyesi kullanımının Covid-19 hastalık şiddetini belirleyici faktörler olup olmadığının değerlendirilmesidir.

### **1.2. Araştırmanın Problemleri**

1. Fiziksel aktivite düzeyi Covid-19 hastalık şiddetini belirleyici faktör olarak değerlendirilebilir mi?
2. Besin takviyesi kullanımı Covid-19 hastalık şiddetini belirleyici faktör olarak değerlendirilebilir mi?

### **1.3. Araştırmanın Hipotezleri**

1. Bağışıklık fonksiyonlarının ve kronik hastalık öyküsünün hastalık seyrini etkilediği Covid-19'da, fiziksel aktivitenin de hastalık seyrinde belirleyici bir bileşen olması beklenmektedir.
2. Besin takviyelerinin Covid-19'da hastalık seyrinde belirleyici bir bileşen olması beklenmektedir.

### **1.4. Sınırlılıklar**

1. Çalışma 18-64 yaş aralığındaki erkek ve gebe/emziren olmayan kadın bireylerle sınırlıdır.
2. Çalışma çıktıları araştırma sorularını kendisi yanıtlayan katılımcının anlama ve hatırlama kabiliyeti ile sınırlıdır.
3. Çalışma elektronik ortam erişimi olan katılımcılarla sınırlıdır.
4. Besin takviyelerinin biyoyararlanımını etkileyen bitkisel çayların kullanımını ve beslenme örüntüsü sorgulanmadığı için besin takviyelerinin biyoyararlanımını düşürecek durumlar göz ardı edilmiştir.

### 1.5. Sayıtlar

1. Çalışmaya katılan tüm katılımcıların araştırma sorularını gerçeği yansıtacak şekilde yanıtladığı varsayılmıştır.
2. Çalışmaya katılan tüm katılımcıların hastalığı geçirmeden önce ve hastalığı geçirdikten sonra fiziksel aktivite düzeylerinin benzer olduğu varsayılmıştır.

### 1.6. Araştırmanın Önemi

Fiziksel aktivite, düzenli ve programlı yapıldığında kronik hastalıklardan koruyan ve var olan hastalığın iyileştirilmesi üzerine etkileri olan önemli bir faktördür. Ayrıca bağışıklığı güçlendirerek enfeksiyon hastalıklarının seyrini hafifletme konusunda da etkili olduğu bilinmektedir. Bu bilgiler ışığında sağlıklı yaşamın temelini oluşturan fiziksel aktivitenin günümüzde küresel bir kriz haline gelmiş Covid-19'daki etkileri merak uyandırmaktadır. Fiziksel aktivitenin erişilebilir, kolay ve ucuz bir yöntem olması Covid-19'un sağlık sisteminde ve ekonomide yarattığı yükü azaltmak için de önemli olacaktır. Besin takviyeleri ise bağışıklık üzerine doğrudan ve dolaylı etkileriyle solunum yolu enfeksiyonlarında sıklıkla kullanılmaktadır. Viral enfeksiyonlarda hastalık seyrini hafifletmek adına önemli etkileri olduğu bilinmektedir. Covid-19'da besin takviyelerinin hastalık seyrine etkileri konusunda yapılmış çalışmalar sınırlıdır. Covid-19'un semptom skalasının kişiden kişiye çok değişkenlik göstermesi, komorbiditelerin varlığında hastalığın seyrinin kötüleşmesi, değişen varyantlarla hastalığın etkilerinin öngörülememesi ve henüz hastalığın tedavisi için spesifik kanıtlanmış bir ilaç bulunamaması gibi sebeplerden ötürü hastalık seyrini etkileyecek başka faktörler hastalıkla mücadele ederken önem arz etmektedir. Gözlemsel-kesitsel araştırma yoluyla elde edeceğimiz bilgiler ileride yapılacak deneysel araştırmalar için veri sağlayacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Bu bölümde öncelikle Covid-19'un ortaya çıkışı, yayılımı, etkileri ve hastalık belirtilerinden bahsedilecektir. Ardından fiziksel aktivite durumunun ve besin takviyelerinin etkilediği; bağışıklık sistemine ve Covid-19'daki temel problemlerden biri olan inflamasyona değinilecektir. Kronik inflamasyonla ilintili obeziteden de kısaca bahsedildikten sonra fiziksel aktivitenin ve besin takviyelerinin Covid-19'da muhtemel etki mekanizmalarına değinilecektir.

### 2.1. Covid-19

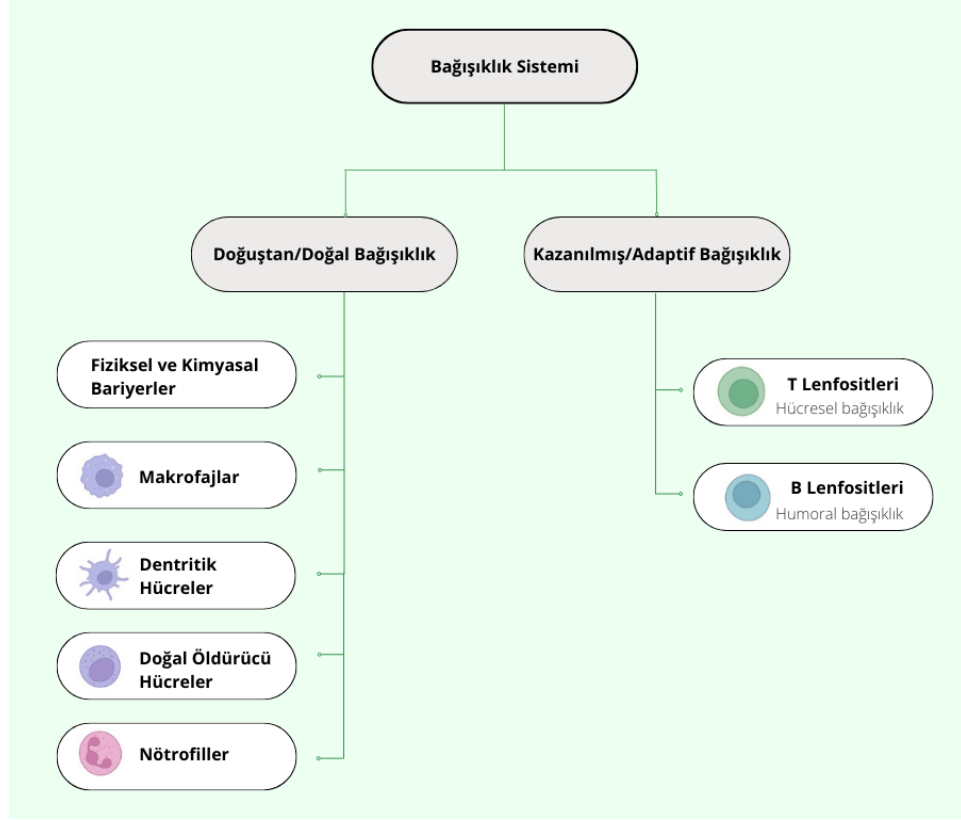
Aralık 2019'da Çin'de ortaya çıkan SARS-CoV-2'nin sebep olduğu hastalık Covid-19 olarak tanımlanmış ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Mart 2020'de pandemi ilan edilmiştir (43). SARS-CoV-2, taç benzeri bir görünüme sahip RNA virüsüdür. ACE2'yi hedef hücreleri istila etmek için hücresel reseptör olarak kullanmaktadır (44). SARS-CoV-2'i akciğer hücrelerine girdikten sonra alveol hücrelerine zarar verir ve makrofaj hücreler de savunma hattı olarak sitokinler (IL-1, IL-6, IL-10 ve TNF- $\alpha$  (Tümör Nekroz Faktörü- $\alpha$ )) üretmeye çalışır. Üretilen inflamatuvar ajanlar alveollere zarar verir, kapiller geçirgenlik artar, alveoller ile kan damarları arasında sıvı birikir, bunun sonucunda gaz alışverişi bozulur ve hipoksi meydana gelir (45). SARS-CoV-2 enfeksiyonu herhangi bir semptomun olmadığı (46) durumdan ölümcül hastalığa (47) kadar ilerleyen geniş bir klinik belirti yelpazesine sahiptir. Temel bulaşma yolu, enfekte olmuş kişinin öksürmesi, hapşırması ile dağılan viral partikülleri içeren damlacıkla temastır (48). Hastalarda en sık görülen belirtiler; kuru öksürük, ateş, nefes darlığı, kas ve/veya eklem ağrısı, baş ağrısı, baş dönmesi, ishal, mide bulantısıdır. Viral yük, belirtilerin başlamasından itibaren 5-6 gün içerisinde doruk noktasına ulaşmaktadır (4). Covid-19'un patogeneğinde; aşırı inflamasyon, bağışıklık sisteminin inhibisyonu ve proinflamatuvar sitokin yayılması gibi faktörler yer almaktadır (49). Akciğerlerdeki ödem ile Akut Respiratuvar Distres Sendromu (ARDS) gelişmektedir. ARDS, organ hasarını arttıran ve hastalık durumunun bozulmasını hızlandıran İFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin yoğun şekilde salınımını takiben inflamatuvar yanıtı ve sitokin fırtınasını indükleyebilmektedir (50, 51). Hastalığın gelişimi, virüs ile konağın bağışıklık sistemi arasındaki etkileşime bağlıdır.

Bağışıklık yanıtı; yaş, cinsiyet, genetik yapı, fiziksel aktivite durumu ve beslenmeden etkilenir (52).

SARS-CoV-2 virüsü, ağız dokusu ve özellikle alveolar akciğer hücreleri, bronş epitel ve vasküler endotel hücrelerde bulunan ACE2 eksprese eden hücrelere bağlanmaktadır. Bu durum, ACE2 reseptörlerinin aşağı regülasyonu ve renin-angiotensin sistemi (RAS) işlev bozukluğuna ve dolayısıyla akut akciğer hasarına neden olmaktadır (4, 53). RAS işlev bozuklukları, interlökinler (IL) ve sitokinler gibi çeşitli proinflamatuvar mediatörlerin salınımını tetiklemektedir (54). Bu tetikleme, konakçı bağışıklık sistemini düzensizleştirmekte (55) ve güçlü bir bağışıklık sistemine sahip olanlar enfeksiyonla savaşılabilmektedir (56, 57). Çalışmalar, şiddetli Covid-19'da hızlı gelişen klinik kötüleşmenin ve yüksek ölüm riskinin sitokin fırtınası ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (51).

## **2.2. Bağışıklık sistemi**

Bağışıklık yanıtı, doğuştan/doğal gelen bağışıklık ve kazanılmış/adaptif bağışıklık olmak üzere iki şekilde oluşur. Doğuştan gelen bağışıklık, fiziksel ve kimyasal bariyerler; makrofajlar, dentritik hücreler, doğal öldürücü (NK) hücreler ve nötrofiller gibi hücreler; sitokinler, interlökinler, nitrik oksit (NO), süperoksit anyonu gibi molekülerden oluşur. Kazanılmış bağışıklığın etki mekanizması ise T lenfositleri ve B lenfositleri ve bunların ürettiği antikor ve sitokinleri içerir (52, 58). Kazanılmış bağışıklık hücresel ve humoral bağışıklık olmak üzere iki alt başlıktan oluşur (52).



**Şekil 2.1.** Bağışıklık sisteminin sınıflandırılması.

Doğal bağışıklık hızlıdır ve antijene özgü değildir. Patojene tekrar maruz kalma durumunda hızını ya da etkinliğini değiştirmez. Doğal bağışıklık yanıtı takiben adaptif bağışıklık yanıtı devreye girer (59). Adaptif yanıt, doğal bağışıklıktan daha yavaş yanıt vermekle birlikte, aynı patojene tekrar maruz kalındığında antijene özgü, güçlü ve hızlı yanıt üretilecek immünolojik hafıza oluşturmaktan sorumludur (59). İmmünolojik hafıza, aşılardan sonraki patojen maruziyetinde koruma sağladığı mekanizmayı oluşturmaktadır (60).

Obezite, kardiyovasküler hastalık, otoimmün hastalık, diyabet gibi kronik düşük dereceli inflamasyonun mevcut olduğu koşullarda, enfeksiyon riskinin artmasıyla sonuçlanan düzensiz bir doğuştan gelen bağışıklık sistemi söz konusudur (24). Ayrıca ilerleyen yaşla birlikte bağışıklığın zayıflamasıyla “bağışıklık yaşlanması” diye isimlendirilen durum ortaya çıkmaktadır. Bu durum, yaşlılıkta sağlıksızlığa katkıda bulunurken aynı zamanda aşılardan etkinliğinin azalması, viral/bakteriyel patojenlere karşı duyarlılığın artması ve kanser insidansının artmasına da katkıda bulunmaktadır (61). İmmün yaşlanmanın ayırt edici özellikleri



arasında bozulmuş bir CD4/CD8 T hücre oranı ve yaşlanan T hücrelerinin artan sıklığı ve oranı yer almaktadır (62). Düzenli egzersizin, "yaşlı" T hücrelerinin seçici apoptozunu kolaylaştırabileceği ve yeni antijenlere yanıt verebilen "daha genç" T hücreleriyle yer değiştirmelerine olanak sağlayabileceği varsayılmaktadır (63). Ayrıca düzenli egzersiz vücudun antioksidan savunma sistemini artırarak lenfositlerin ve diğer bağışıklık hücrelerinin oksidatif DNA hasarını önleyebilmektedir (64).

Bağışıklık yanıtının ilk adımı olan inflamasyon; vücut hücrelerinde fiziksel, biyolojik veya enfeksiyöz hasara karşı biyolojik bir savunmadır (65). Sitokin fırtınaları ise bağışıklık sisteminin aşırı reaksiyonlarının neden olduğu kontrolsüz sistemik hiperinflamasyon durumudur (66). Ayrıca bağışıklık sistemi ciddi Covid-19 vakalarında düzensizleşmektedir (67).

### 2.3. İnflamasyon

İnflamasyon, enfeksiyon ve doku yaralanması gibi zararlı uyarılar ya da durumlar tarafından tetiklenen adaptif bir yanıttır. Kontrollü bir inflamatuvar yanıt, enfeksiyonlara karşı koruma sağlayacağı için faydalıdır fakat düzensiz bir yanıt septik şoka kadar gidebilen zararlı etkilere sahiptir (68). Yaşlanma, kronik hastalıklar, sigara kullanımı, inaktif yaşam tarzı gibi faktörler, hücresel yaşlanmaya dolayısıyla mitokondriyal disfonksiyona sebep olur. Bunun sonucunda inflamatuvar yanıtta artış meydana gelir (69). Ayrıca inflamasyon; obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalık, metabolik hastalıklar ve bazı kanser türleri gibi çeşitli kronik hastalıkların altında yatan adaptif bir patofizyolojik yanıt olarak görülmektedir. Beslenme ve fiziksel aktivite gibi değiştirilebilir risk faktörlerinin düzenlenmesi ile inflamasyonu azaltılabilmektedir (70).

Covid-19'un patogenezi oldukça karmaşıktır; konak doğal bağışıklığının baskılanması, oksidatif stresin indüklenmesi, akut akciğer hasarına, doku fibrozuna ve pnömoniye neden olan "sitokin fırtınası" olarak isimlendiren hiper-inflamasyonu içerir (71). Covid-19'un ortak bir klinik özelliği, hipoksi ile trombositler aktive edilirken aynı zamanda inflamatuvar yanıtın da artmasıdır (72). Çalışmalar, SARS-CoV-2'ye verilen hiperinflamatuvar yanıtın Covid-19'da hastalık şiddetine katkıda

bulunduğunu göstermektedir (73). SARS (Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu) ve MERS (Orta Doğu Solunum Sendromu) sonuçlarına benzer şekilde, şiddetli Covid-19 vakalarının hafif vakalara kıyasla daha yüksek serum proinflatuar sitokin (TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6) ve kemokin (IL-8) düzeyine sahip oldukları bulunmuştur (67). Covid-19'dan hayatını kaybedenlerin, hastaneye başvurdukları esnadaki C-reaktif protein (CRP), laktat dehidrogenaz, serum ferritin ve IL-6 seviyeleri sağ kalanlara göre yüksek bulunmuştur (74, 75). Ayrıca bu durum Covid-19 mortalitesinin virüsle aktive olan sitokin fırtınasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (75). Sitokin fırtınası muhtemelen SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı doğuştan ve kazanılmış bağışıklığı aşağı regüle etmektedir (76).

Egzersiz ise visseral yağın azaltılması, çalışan iskelet kası tarafından antiinflatuar miyokin artışı, immün hücrelerde TLR ekspresyonunun azaltılması gibi mekanizmalar yoluyla inflamasyonun azaltılmasına katkıda bulunmaktadır (77).

#### **2.4. Obezite**

Obezite, bağışıklık fonksiyonlarını ve konak savunma mekanizmalarını olumsuz yönde etkileyen bağışıklık sisteminin kronik aktivasyonu ile ilişkili inflamatuar bir durumdur (78). Obez bireylerin solunum yolu enfeksiyonlarında, hastalığı daha şiddetli geçirme, hastaneye yatış, yoğun bakım ünitesine yatış ve ölüm risklerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (79-81). Covid-19 tanısı alan ve yoğun bakıma yatırılan kişilerin yaklaşık %70'inin hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, hiperkolesterolemi ve diyabet dahil olmak üzere vasküler sistemi etkilediği bilinen, önceden var olan komorbiditelere sahip olduğu bildirilmiştir (82). Bu komorbiditeler ise artan visseral yağ dokusu miktarıyla ilişkilidir.

Visseral yağ dokusunun kronik düşük dereceli inflamasyona sebep olan sitokinler salgıladığı bilinmektedir (83). Aşırı yağlanmayla birlikte dolaşımdaki proinflatuar sitokinler ve leptin düzeyinde artış, antiinflatuar bir sitokin olan adiponektin miktarında azalma meydana gelmektedir (84). Ayrıca aşırı vücut yağı ile inflamatuar gen ekspresyonu uyarılırken kronik inflamatuar yanıt tetiklenmektedir (84). Obez bireylerdeki yağ miktarının fazla oluşu, ACE2 eksprese eden hücre sayısını dolayısıyla toplam ACE2 miktarını arttırmaktadır (85). Ayrıca, obezitede

adipoz dokudaki inflamasyon nedeniyle, metabolik sorunların oluşmasına katkıda bulunabilecek RAS aksının yukarı regülasyonu meydana gelmektedir (86). Düzenli egzersiz ise proinflamatuvar adipokinlerin üretimini artmasına neden olan visseral yağ kütlesini azaltmaktadır (87).

## 2.5. Fiziksel Aktivite

FA iş, ulaşım, planlanmış egzersiz antrenmanı dahil günlük gerçekleştirilen bütün aktiviteleri kapsar ve dengeli bir beslenme ile birlikte sağlıklı bir yaşam tarzının temelini oluşturur (88). FA, kilo kontrolünün sağlanması, sistemik inflamasyonun ve kronik hastalıkların azaltılması gibi etkilerine ek olarak viral patojenler de dâhil bulaşıcı hastalıkların azaltılmasında yararlı olabilmektedir (89). Hareketsiz yaşam tarzının ve fiziksel hareketsizliğin sonuçları, sistemik inflamasyon, oksidatif stres ve ilişkili immüno-supresif mekanizmaların ortaya çıkışıyla zayıf bir bağışıklık sistemini de içermektedir (90). Hareketsiz bir yaşam tarzından veya düşük FA düzeyinden önerilen FA düzeylerine geçiş tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarını azaltmaktadır (91). FA'nın bağışıklık sisteminin etkinliğini arttırdığı ve viral enfeksiyonları azalttığı bilinmektedir (92). Fiziksel inaktivite hem doğrudan (89) hem de inaktivitenin doğurduğu obezite (93) ile dolaylı olarak zayıf bağışıklık tepkisi ile ilişkilendirilmektedir. Düşük FA düzeyi aynı zamanda Covid-19'la ilişkili komorbiditeler için ortak bir davranış özelliği ve risk faktörü olarak görülmektedir (94). Ayrıca fiziksel inaktivite ciddi Covid-19 sonuçları için daha yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir (95). Benzer şekilde maksimum egzersiz kapasitesi ile Covid-19'dan hastaneye yatış ters orantılı bulunmuştur (8). Ayrıca bazı araştırmalarda FA düzeyi, FA sıklığı ile Covid-19'dan hastaneye yatış (95-97) riski ve ölüm oranlarının (95) ters orantılı olduğu bulunmuştur. Aşağıda fiziksel aktivitenin Covid-19'daki muhtemel etki mekanizmaları, anti-inflamatuvar etki, TLR aracılı etki, AMPK aracılı etki ve ACE2 aracılı etki alt başlıklarıyla sunulmuştur. Sonrasında, Fiziksel aktivitenin Covid-19'da hastaneye ve yoğun bakıma yatış ve ölüm riskine etkilerini inceleyen çalışmaların özeti sunulmuştur. Ayrıca, fiziksel aktivite dozunun bağışıklığa ve fiziksel aktivitenin aşı bağışıklığının gelişmesine etkisi de kısaca sunulmuştur.

### **2.5.1. Fiziksel Aktivitenin Covid-19’da Muhtemel Etki Mekanizmaları**

#### **Antiinflamatuvar Etki**

Covid-19 patojenizinde katkı sağlayan iki önemli faktör; aşırı inflamasyon ve proinflamatuvar sitokin üretimidir (98). Düzenli FA tarafından indüklenen anti-inflamatuvar yanıtta, kas kaynaklı sitokinlerin (miyokinler) salınımı yoluyla iskelet kası kasılması aracılık etmektedir. Orta şiddette FA ile IL-10, IL-1 reseptör antagonisti (IL-1ra) ve IL-37 gibi inflamasyonun düzenlenmesinde rol oynayan sitokinlerin serum seviyelerinde belirgin bir artış olmaktadır (99, 100). IL-10 seviyesindeki artış, proinflamatuvar sitokin artışını ve bağışıklık hücrelerinin doku infiltrasyonunu engelleyebilir. Ayrıca egzersiz, proinflamatuvar mediatörlerden IL-18, TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  seviyelerini azaltmaktadır (77).

IL-6 bağışıklık hücreleri tarafından salgılandığında, bağışıklık sisteminin aktivasyonunu teşvik ederek inflamasyona yol açar. IL-6 ve IL-6 ile indüklenen akut faz proteinleri iskelet kasından salgılandıklarında ise antiinflamatuvar etki gösterir ve bağışıklık sisteminin proinflamatuvar yanıtını azaltır (77). IL-6’nın bu etkisi egzersizle indüklenmektedir ve IL-6 çeşitli dokularda proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını baskılayarak egzersizden birkaç saat sonra anti-inflamatuvar bir ortamın yaratılmasına katkıda bulunmaktadır (100). Ayrıca egzersiz M1 tipi inflamatuvar makrofajların, antiinflamatuvar M2 tipine geçişini destekleyebilir ve makrofajların yağ dokusuna infiltrasyonunu azaltarak inflamatuvar sitokinlerin üretiminde bir azalmaya sebep olabilir (101).

#### **Toll Benzeri Reseptör (TLR) Aracılı Etki**

TLR’ler, monosit ve makrofaj gibi antijen sunan hücrelerin hücre yüzeyinde bulunan, mikrobiyal patojenlerin saptanması ve tanınmasında önemli bir rol oynayan transmembran proteinleridir (102). Sistemik inflamasyonun kontrolü TLR sinyallerinin aktivasyonu ile sağlanmaktadır (103). Hareketsiz yaşam tarzı ve kronik inflamasyon artan TLR4 ekspresyonuyla ilişkilendirilmekte ve düzenli FA ile monosit hücre yüzeyindeki TLR4 ekspresyonu azalmaktadır (104). Ayrıca TLR4 ekspresyonundaki azalmaya bağlı olarak lökositlerin inflamatuvar kapasitesi de azalmaktadır (105). Dolaşımdaki monositler doku makrofajlarının öncüleri

olduğundan kronik düşük dereceli inflamasyonu olan kişilerde ( obezite ve/veya diyabet gibi) monosit TLR4 ekspresyonundaki egzersize bağlı azalmalar, egzersizin anti-inflamatuar etkilerine aracılık eden önemli bir mekanizmadır (106, 107).

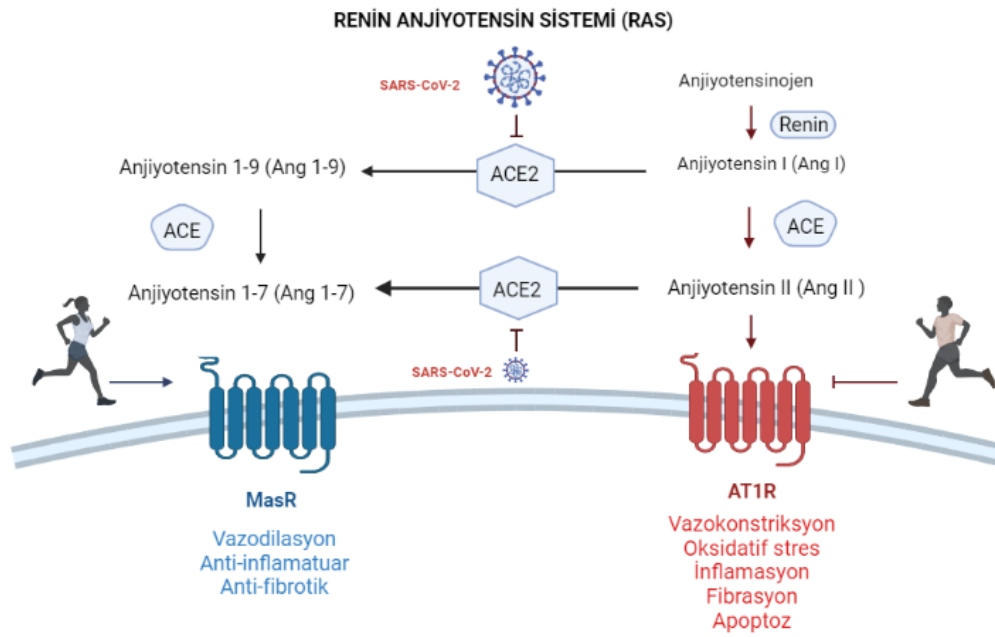
### **Aktive Mitojen Protein Kinaz (AMPK)'ın Aracı olduğu Etki**

FA'nın iskelet kasında indüklediği pozitif anti-inflamatuar tüm etkilerde anahtar rol oynayabilecek molekül, AMPK'dır. İskelet kası kasılmasıyla aktive olan bu enzim, glikoliz ve yağ asidi oksidasyonu gibi enerji üreten yolları uyarmakta ve protein ve lipid biyosentezi gibi enerji tüketen süreçleri azaltmaktadır (108). AMPK aktivasyonu, pulmoner endotel hücrelerinde ACE2 fosforilasyonunu arttırırken düzenli yapılan orta şiddetli egzersiz ACE2 yoluyla Ang II'nin Ang 1-7'ye dönüşümünü desteklemektedir (109). FA aracılı AMPK sinyali, enerji metabolizmasını aktive ederken Nükleer Faktör Kappa-B'nin (NF-κB) tarafından indüklenen inflamatuvar yanıtı dolaylı olarak inhibe etmektedir (110). NF-κB aktivitesi, IL-6 ve TNF-α gibi pro-inflamatuar gen transkripsiyonunu aktive etmektedir (106).

### **Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2 (ACE2) Aracılı Etki**

Renin-anjiyotensin sistemi (RAS), kan basıncının homeostazında önemli bir rol oynar. ACE ise anjiyotensin II'nin (Ang II) üretilmesinde rol oynar (111). Bir transmembran proteini olan ACE2, SARS-CoV-2 dâhil olmak üzere birçok koronavirüs için hücrelere ana giriş noktası görevi görür (112). ACE2, Ang II'yi Ang-(1-7)'ye ve Ang I'i, ACE tarafından Ang-(1-7)'ye metabolize edilen Ang-(1-9)'a da dönüştürebilir (113). ACE-Ang II-AT1 reseptörü yolu, RAS aksını temsil eder. ACE2-Ang 1-7-Mas reseptörü tabanlı yol ise karşı düzenleyici RAS aksını temsil eder. RAS aksı; vazokonstriksiyona neden olur, kan basıncını yükseltir ve inflamasyonu, fibrozisi ve miyokardiyal hipertrofiyi teşvik eder (114, 115). Karşı düzenleyici RAS aksı Ang 1-7 ile sonuçlanır (116). Ang 1-7 hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve diyabet gibi kronik hastalıklara karşı koruyucu bir rol oynar (114). Ang 1-7, aynı zamanda özellikli bir reseptör olan MasR'ye bağlanır ve anti-inflamatuar, anti-fibrotik ve anti-proliferatif etkileri tetikler (116). Böylece, RAS sisteminde aynı bileşen, farklı yollardan zıt fizyolojik etkiler üretebilir (98).

Egzersiz mikroRNA'nın ekspresyonunun aktivasyonu ile ACE-Ang II-AT1 reseptör yolunun inhibisyonuna paralel olarak ACE2-Ang 1-7-Mas reseptör aksını uyarabildiği gösterilmiştir (111). Bu nedenle egzersiz, ACE2-Ang 1-7-Mas reseptör aksının aktivasyonu yoluyla Covid-19 enfeksiyonuna karşı olası bir önleyici mekanizma olarak rol oynayabilir (98). Ayrıca akciğerlerin yanı sıra, ACE2 bağırsak epitel hücrelerinde de eksprese edilmektedir, bu da SARS-CoV-2 ile enfekte olan bazı hastalarda gelişen gastrointestinal sorunları açıklamaktadır (104).



Beyerstedt ve arkadaşlarının çalışmasından (115) uyarlanmıştır.

**Şekil 2.2.** Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) aracılı etki.

### 2.5.2. Fiziksel Aktivitenin Covid-19 Hastalık Şiddetine Etkisi

FA'nın bağışıklık sisteminin daha iyi çalışmasına ve Covid-19'da hastaneye yatış için risk faktörü olarak tanımlanan kronik durumlara etkisi, Covid-19 hastalık şiddetini de etkileyebileceğini düşündürmektedir. Avrupa'da, Sağlık, Yaşlanma ve Emeklilik anketinde (*Survey of Healthy, Ageing and Retirement*), 50 yaş ve üzeri yetişkinlerden, pandemi öncesinde haftada 1 kereden fazla FA yapanların nadiren/hiç FA yapmayanlara göre Covid-19'dan hastaneye yatış oranlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir (96). Yaşam tarzı risk faktörü olarak IPAQ ile FA düzeyi ölçülen bir çalışmada, yeterince aktif olan bireylerin Covid-19 için daha düşük ölüm riski altında

olduğu görülmüştür (117). Fiziksel aktivitenin sıklığı, şiddeti ve süresi sorgulanarak metabolik eşdeğer (MET) hesabı yapılan vaka kontrol çalışmasında, orta ila yüksek düzeyde aktif bireylerin, fiziksel olarak aktif olmayan bireylere göre Covid-19'da daha düşük ölüm riskiyle ilişkilendirilmiştir (118). Kore'de ülke çapındaki kohort çalışmasında, kişisel tıbbi görüşmeyle, kişilerin aktivite düzeyleri kayıt altına alınmıştır. Yeterli aerobik aktivite;  $\geq 150$  dakika/hafta orta şiddetli egzersiz veya  $\geq 75$  dakika/hafta yüksek şiddetli egzersiz şeklinde ve önerilen kas kuvvetlendirme ise  $\geq 2$  kez/hafta kas kuvvetlendirme aktivitesi şeklinde sınıflandırılmıştır. Hem yeterli aerobik aktivite hem de yeterli kas kuvvetlendirme aktivitesi yapan yetişkinlerde, bu faaliyetleri yetersiz yapanlara göre şiddetli Covid-19 ve Covid-19 ile ilişkili ölüm oranları daha düşük bulunmuştur (119). FA düzeyinin Covid-19 mortalitesi üzerine etkisinin incelendiği FA düzeyinin Hızlı Fiziksel Aktivite Değerlendirme Ölçeği (*Rapid Assessment of Physical Activity Scale (RAPA)*) ile belirlenerek katılımcıların aerobik egzersiz şiddeti, süresi ve sıklığına göre sınıflandırıldığı retrospektif bir çalışmada, yetersiz FA düzeyi hastanede yatan Covid-19 hastalarında mortalite için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir (120). Başka bir çalışmada, fiziksel aktiviteye dair süre ve sıklık soruları sorularak 164 katılımcının aktivite düzeyi belirlenmiştir. Fiziksel olarak inaktif hastaların daha yüksek şiddetli Covid-19'a (%25,2'ye karşı %4,9) ve daha yüksek mortaliteye (%5,8'e karşı %0) sahip olduğu görülmüştür (121). 9 Mart 2020 ile 30 Haziran 2021 tarihleri arasında Covid-19 tanısı almış 65.361 yetişkin hastadan doğrudan ölçülen fiziksel aktivite verileri kaydedilmiştir. Yüksek aktivite düzeyine ( $>150$  dakika/hafta orta şiddetli fiziksel aktivite) sahip kişilerin, düşük aktivite düzeyindeki ( $<60$  dakika/hafta orta şiddetli egzersiz) kişilere göre daha düşük hastaneye yatış, yoğun bakım ünitesine yatış, ventilasyon gereksinmesi ve ölüm riskine sahip olduğu görülmüştür (122).

### 2.5.3. Bağışıklık İçin Fiziksel Aktivitenin Dozu

FA'nın bağışıklık yanıtına etkisi, aktivitenin şiddeti, süresi, sıklığı ve türünden etkilenmektedir (58, 89). Orta şiddette fiziksel aktivite, makrofajların antipatojenik aktivitesinde ve immünoglobulin ve antiinflamatuvar sitokinlerin dolaşımında artışına neden olur. Böylece patojenlerin organlar üzerindeki yükü azalır (123). Submaksimal uzun süreli bir egzersizden sonra nötrofil ve monosit fagositozu

artar (124). Orta şiddetli fiziksel aktivite (maksimal oksijen tüketiminin ( $VO_{2max}$ ) %40-60'ı şiddetinde, 30-60 dakika, 3-5 gün/hafta) üst solunum yolu enfeksiyon (ÜSYE) riskini azaltmaktadır. Ancak yorucu, yoğun antrenman döneminde ya da uzun süreli müsabakalardan sonra ÜSYE insidansı artmakta hatta sedantar bireylerde görülen ÜSYE insidansından daha yüksek olmaktadır. Bu durum “J eğrisi” hipotezine yol açmıştır (123). Uzun süreli yüksek şiddetli egzersizi takiben lenfosit konsantrasyonu düşmekte ve immüno globülin üretimi azalmakta dolayısıyla bu tür egzersizler bağışıklık baskılayıcı özellik taşımaktadır (123).

Kronik egzersizle, miyokinler, IL-6 ve IL-8; adezyon molekülleri ve kemokin reseptörleri ekspresyonu yoluyla lökositler, monositler, nötrofiller ve T hücreler gibi immün hücreleri destelemektedir (125). Ayrıca T hücre homeostazında yer alan miyokinler IL-7 ve IL-15, akciğer gibi dokularda bağışıklık savunmasını desteklemektedir (126). Tek seans akut direnç egzersizi TLR4 ekspresyonunda değişiklik yaratmazken 10 haftalık direnç egzersizi ile yaşlı kadınlarda sedanter olanlara kıyasla azalma bulunmuştur (127).

Egzersiz dozu için genel olarak kabul görmüş hipotez, uzun süreli yoğun egzersiz antrenmanının bağışıklığı baskılayabileceği, ancak düzenli orta şiddetli egzersizin faydalı olduğu yönündedir (128).

#### **2.5.4. Fiziksel Aktivitenin Aşı Bağışıklığı Üzerine Etkisi**

Düzenli egzersiz uygulamalarının, influenza aşısında antikor yanıtını arttırmak için etkili bir strateji olabileceği düşünülmektedir. Genç elit sporcuların, influenza aşılamaından sonra T hücrelerinde ve nötrleştirici antikorlarda, aynı yaştaki kontrollere göre daha belirgin bir artışa sahip oldukları görülmüştür (129). Yedisi randomize kontrollü, ikisi gözlemsel olmak üzere dokuz çalışmanın değerlendirilmesini içeren sistematik bir derlemede, orta şiddetli tek bir egzersiz seansının aşuya karşı bağışıklık yanıtını çoğunlukla arttırdığı bildirilmiştir (130). Bu çalışmalarda kullanılan aşular arasında; influenza, tetanoz, difteri, pnömokok ve meningokok aşuları bulunmakta olup katılımcı çeşitliliği genç, sağlıklı yetişkinlerden yaşlılara kadar uzanmaktadır (130).



Günümüzde düzenli fiziksel aktivite, aşuların etkinliğini azaltan bağışıklık yaşlanmasını geciktirmek veya önlemek için düşük maliyetli ve potansiyel olarak etkili bir strateji olarak önerilmektedir (131). Düzenli egzersizin yaşlı erişkinlerde grip aşısına karşı antikor yanıtı üzerine de olumlu bir etkisi olduğu öne sürülmüştür (132-134). Benzer olarak ortalama 17 yıl veya daha uzun süre egzersiz yapan yaşlı erişkinlerin, aynı yaştaki antrenmansız bireylere göre grip aşısına karşı daha yüksek antikor yanıtına sahip olduğu görülmüştür (135). Altmış beş yaş üzeri erişkinlerde yapılan kesitsel çalışmada ise aşılamayı takip eden haftalarda günlük 18.000'den daha fazla adım atanlar, 11.000'den daha az adım atanlarla karşılaştırıldığında daha iyi immünolojik yanıtı sahip oldukları görülmüştür (136).

Covid-19'da kullanılan aşı türü grip aşularında olduğu gibi inaktive edilmiş, zayıflatılmış veya rekombinant virüslerden yapılmış ise, benzer şekilde aktivite düzeyi aşılarından sağlanacak faydaları artırma potansiyeline sahip olabilir. Fakat lipid kapsüllü mRNA veya adenovirüs vektörleri gibi farklı yöntemlerin kullanıldığı Covid-19 aşularında, fiziksel aktivitenin aşılama üzerine faydaları geliştirilemeyebilir (137).

## **2.6. Besin Takviyelerinin Covid-19'daki Muhtemel Etki Mekanizmaları**

Beslenme, sağlığın korunmasında şüphesiz anahtar bir rol üstlenmektedir. Besin takviyelerinin kullanımı ise potansiyel olarak SARS-CoV-2 viral yükünü ve hastanede yatış süresini azaltarak Covid-19 hastalarında destekleyici bir rol üstlenebilir (138-140). Bağışıklık sisteminin optimal fonksiyonunu destekleyen beslenme stratejileri enfeksiyon hastalıklarıyla mücadelede önemlidir. A, B6, B9, B12, C, D, E, dahil olmak üzere çeşitli vitaminler ve çinko, demir, selenyum, magnezyum, bakır gibi mineraller hem doğuştan/doğal hem de kazanılmış/adaptif bağışıklığı desteklemede önemli ve tamamlayıcı rollere sahiptir (26, 60, 140). Ayrıca besin öğelerinin antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri bağışıklık fonksiyonuna katkı sağlamaktadır (55).

## A Vitamini

A vitamini, doğuştan gelen bağışıklığı ve kazanılmış bağışıklığın bir türü olan hücresel bağışıklığın düzenlenmesinde önemli birtakım rollere sahiptir (141, 142). A vitamini ve diğer bazı retinoidler, doğuştan gelen bağışıklık sistemi tarafından salınan önemli bir antiviral sitokin olan interferon-1 (İFN-1)'in etkinliğini artırabilir (143). A vitamininin enfeksiyonlarla ilişkisi mukozal epitel bütünlüğü sağlamadaki rolünden kaynaklanmaktadır (144). A vitamini, bağışıklık fonksiyonunu, görmeyi, göz sağlığını ve vücuttaki büyüme gerektiren aktiviteleri koruduğu için eksikliği; gözler, solunum ve gastrointestinal sistem yoluyla enfeksiyona karşı duyarlılığın artmasına neden olmaktadır (142). Retinoik asit, alveollerde makrofajlar tarafından IL1- $\beta$  ve IL-1 reseptör antagonisti üretimini etkileyerek ve nötrofillerin pulmoner infiltrasyonunu etkileyerek ARDS patogenezinin modüle edilmesinde rol oynamaktadır (145). Doğrudan, A vitamini kullanımını Covid-19 hastalık şiddeti ile ilişkilendiren yeterli çalışma bulunmamaktadır.

## B Vitaminleri

B grubu vitaminler suda çözünür ve hücre metabolizmasında önemli rollere sahiptir (146). Çalışmalar, B vitamini kompleksinin sitokin/kemokin oluşumunu düzenleyebileceğini ve inflamasyonda yer alan bağışıklık hücreleri ile etkileşime aracılık edebileceğini göstermektedir. Vitamin B<sub>2</sub> (riboflavin) immünomodülatör etkilere sahiptir ve eksikliği proinflamatuvar gen ekspresyonunu arttırmaktadır (147). Ayrıca riboflavin ve ultraviyole ışık, MERS-CoV titresini etkili bir şekilde azaltmıştır (148). B<sub>9</sub> (folat) (149) ve B<sub>12</sub> (kobalamin)'nin (150) SARS-CoV-2 proteazına potansiyel bağlanma afinitesine sahip olduğu tespit edilmiştir. Kobalamnin eksikliği olan hastalar için metil-kobalamin tedavisinin sağlanması, CD4/CD8 oranını iyileştirmekte ve NK hücre aktivitesini arttırmaktadır (151). Vitamin B<sub>3</sub> (niasin) uyarılmış alveolar makrofajlarda TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-1 $\beta$ 'yi azaltmakta ve NF- $\kappa$ B aktivasyonunu inhibe etmektedir (152). B<sub>7</sub> vitamini (biyotin) de proinflamatuvar sitokin ekspresyonu üzerindeki etkileriyle bağışıklık düzenleyici bir vitamin olarak kabul edilmektedir (153). Önemli bir antioksidan yol olan NADPH üretimi ve glutatyon döngüsü için de B<sub>1</sub> vitamini (tiamin) gereklidir (154). Septik şoklu hastalarda tiamin uygulaması, laktatta azalma ve mortalitede iyileşme

sağlamıştır (154, 155). B grubu vitaminlerin bu dolaylı etkileri Covid-19 hastalık şiddetini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Doğrudan B grubu vitaminlerinin Covid-19 hastalık şiddeti üzerine etkilerini inceleyen bir çalışma yoktur.

### **C Vitamini**

C vitamini, IFN- $\alpha$  üretimini artırmak, sitokinleri modüle etmek, inflamasyonu azaltmak, endotelial disfonksiyonu iyileştirmek ve mitokondriyal fonksiyonu geri kazandırmak gibi antiviral özellikleriyle bilinmektedir (156). C vitamininin, TNF- $\alpha$  dahil proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerini azalttığı ve antiinflamatuvar sitokinleri (IL-10 gibi) arttırdığı bilinmektedir (55). Ayrıca inflamatuvar mediatörler için önemli bir proinflamatuvar transkripsiyon faktörü olan NF- $\kappa$ B aktivasyonunu inhibe edebilir (23). Ölü hücrelerin yeni hücrelerle yer değiştirmesine yardımcı olurken (156) antioksidan özelliğiyle de oksidatif stresin yarattığı hasardan korumaktadır (56). Şiddetli Covid-19 hastalığında septik şok ve sitokin fırtınası tablosu nedeniyle, oksidatif hasar ya da serbest radikal hasarı için endişeler olmaktadır. Oksidatif stresin önlenmesi ve yönetimi, yüksek dozlarda antioksidanlar yoluyla potansiyel olarak başarılabilir olduğundan, bu yaklaşım Covid-19'da C vitamini takviyesi ile uygulanabilir (157). Kolajen biyosentezi için C vitamini gereklidir ve epitel bütünlüğü korumak için hayati önem taşımaktadır (158). Ayrıca, enfeksiyon bölgelerine lökosit göçü, fagositoz, NK hücre aktivitesi, T lenfosit fonksiyonu ve antikor üretimi dahil olmak üzere C vitamininin bağışıklıkta önemli rolleri vardır (138).

Suda çözünen vitamin sınıfında olan C vitamininin vücutta düşük depolanma kapasitesi olduğu için düzenli ve yeterli miktarda alınması gerekmektedir. Sigara ve alkol kullanımı, yetersiz ve dengesiz beslenme, çevresel kirlilik, çeşitli hastalıklar gibi nedenlerle C vitamini gereksinmesi karşılanamamaktadır (156, 159).

Onyeddi kişilik bir vaka çalışmasında, Covid-19 hastalarında tedaviye ek olarak intravenöz (İV) C vitamini uygulamasını takiben inflamatuvar biyobelirteçlerde ve bazı solunum parametrelerinde iyileşmeler kaydedilmiştir (160). Bir meta-analizde, C vitamininin şiddetli sepsis ve ARDS'li hastalarda mekanik ventilasyon süresini ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresini azalttığı gösterilmiştir (139). Dokuz randomize kontrollü çalışmanın incelendiği meta-analiz çalışması, yüksek

dozlarda (0,7-8 g/gün) C vitamini takviyesi kullanımının enfeksiyon süresini kısaltırken (161) soğuk algınlığı semptomlarını hafiflettiği gösterilmiştir (162). Covid-19'lu akut solunum sıkıntısı sendromu ve septik şok gelişmiş 74 yaşındaki kadın hasta, yüksek doz İV C vitamini (10 gün boyunca 11 g/gün) ile klinikteki benzer durumdaki hastalara göre daha hızlı iyileşme göstermiştir (163). Kritik durumdaki Covid-19'lu 5 hastanın 4'ünde, C vitamini ile N-asetil sistein (NAC) ve metilen mavisinin oral veya İV takviyesi ile hastaların methemoglobin, CRP ve laktat dehidrogenaz gibi inflamasyonla ilgili belirteçlerinde belirgin azalmalar görülmüştür (164). Ülkemizde yapılan retrospektif bir çalışmada C vitamini kullanımı ile hastanede kalış süresi, yoğun bakıma yatış, mortalite ve inflamatuvar belirteçlerde bir farklılık bulunmamıştır (165). Ülkemizde yapılan başka bir retrospektif çalışmada C vitamini kullanımıyla Covid-19 hastalık seyrinde ve mortalitede bir farklılık gözlenmezken bozulmuş böbrek fonksiyonlarında iyileşmeler görülmüştür (166). C vitamini kullanımının Covid-19 hastalık şiddetiyle ilişkilendirildiği çalışmalar kısıtlı sayıdadır.

### **D Vitamini**

Epidermiste 7-dehidrokolesterol (7-DHK), güneşten gelen ultraviyole B (UVB) ışınlarının teması ile dolaşımdaki D vitamini öncüsü olan kolekalsiferole (vitamin D<sub>3</sub>) dönüşmektedir (55, 167). Vitamin D<sub>3</sub> ise karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi ile hidrosillenerek 25-hidroksi D vitaminine [25(OH)D<sub>3</sub>] dönüşmektedir. 25(OH)D<sub>3</sub> dolaşımdaki temel formdur, kandaki düzeyi insandaki vitamin düzeyinin en iyi göstergesidir (167, 168). 25(OH)D<sub>3</sub>, böbrekler, bağışıklık sistemi hücreleri ve vitamin D reseptörünün (VDR) bulunduğu diğer hücrelerde aktif form olan 1,25-dihidroksi vitamin D<sub>3</sub>-kalsitriole [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] dönüştürülmektedir (167, 169). D vitamini eksikliği; oksidatif stresi ve sistemik inflamasyonu arttırmakta, mitokondriyal fonksiyonu bozmaktadır (23).

D vitamini, defensin ve katelisin gibi antimikrobiyal peptidlerin ekspresyonunu uyararak doğuştan gelen hücresel bağışıklığı arttırmaktadır. Monositlerin makrofajlara farklılaşmasını desteklerken süperoksit üretimini, fagositozu ve bakteriyel yıkımı da arttırmaktadır (55, 138). TLR2 ve TLR4 inhibisyonu ile patojenlerle savaşarak doğal bağışıklık yanıtı oluşturmaktadır (169).

D vitamini, T yardımcı tip-1 (Th1) hücre aktivitesini baskılayarak ve proinflamatuvar sitokinler olan IL-2 ve interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) üretimini azaltarak adaptif bağışıklık tepkisini modüle etmektedir. Ayrıca Th2 hücreleri tarafından antiinflamatuvar sitokinleri desteklemektedir (170). İnsan T hücrelerinde 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 'ün antiinflamatuvar etkisine kısmen NF- $\kappa$ B aracılık etmektedir (167). NF- $\kappa$ B'nin, doğuştan gelen bağışıklık sistemi tarafından inflamatuvar yanıt başlatmak için hücre sinyalleşmesinde yer alan bir transkripsiyon faktörü olduğu düşünülmektedir (171). Ayrıca Covid-19 hastalığı sırasında, SARS-CoV-2'nin hücreye giriş reseptörü olarak kullandığı ACE2'nin aşağı regülasyonu gerçekleşmektedir. D vitamini ise ACE2 gen ekspresyonunu desteklemektedir (172).

İleri yaşla birlikte güneş ışığına daha az maruz kalma ve ciltte 7-DHC üretiminin azalması nedeniyle aktif D vitamini konsantrasyonları azalmakta bu durum Covid-19'un ölüm oranının yaşlı erişkinlerde neden daha yüksek olduğunu da kısmen açıklamaktadır (55). D vitamini eksikliği prevalansının daha yüksek olduğu ülkelerde Covid-19 morbidite ve mortalite yükünün daha yüksek olduğu da gösterilmiştir (173). Ülkemizde yapılan retrospektif gözlemsel bir çalışmada, daha şiddetli Covid-19 sınıfında olan hastaların ortalama olarak daha düşük 25(OH) D vitamini seviyesine sahip olduğu ve hayatta kalan hastalarla karşılaştırıldığında ölen hastaların önemli ölçüde daha fazla D vitamini eksikliği olduğu görülmüştür (174). Covid-19 ile ilgili güney yarımküredeki ölüm oranları kuzey yarımküreye göre daha düşük bulunmuştur. Buradaki hipotez, pandemi etkilerinin en yoğun olduğu aylarda (Ocak-Mayıs) kuzey yarımküredeki insanların, güney yarımküredeki yaz dönemine kıyasla, kışın güneşe maruz kalmaması nedeniyle daha yaygın D vitamini eksikliğine sahip olmalarıdır (175). Besin kaynakları yeterli miktarda D vitamini sağlayamadığı için oral takviyelerle desteklemek gerekmektedir (56).

### **E Vitamini**

E vitamini hücre zarının bütünlüğünü serbest radikal hasarına karşı koruyan, antioksidan (55), yağda çözünen bir vitamindir (176, 177). E vitamini takviyesi kullanımının bağışıklığı güçlendirdiği ve çeşitli patojenlere karşı direnci arttırdığı gösterilmiştir (178, 179). Çalışmalarda, oksidatif stresin, Covid-19 enfeksiyonunda meydana gelen ARDS'nin temel itici patolojik mekanizmalardan biri olduğu

gösterilmiştir (146). E vitamini, serbest radikalleri ve reaktif oksijen türlerini (ROS) nötralize edebilen güçlü bir antioksidan olarak Covid-19 tedavisinde fayda sağlayabileceği öngörülmektedir (146). Ancak bu konuda doğrudan Covid-19'la ilgili yapılmış bir çalışma yoktur. E vitamininin hem hayvan hem de insan çalışmalarında bağışıklık yanıtını artırma mekanizmaları; azot oksit üretiminin prostaglandin E2 (PGE2) aşığı regülasyonu ve siklooksijenaz-2'nin inhibisyonu ile sonuçlanması, T lenfosit sinyallerinin başlatılması ve Th1/Th2 dengesinin modülasyonu olarak sıralanabilir (180).

### **Çinko**

Süperoksit dismutaz 1 ve 3 (181) başta olmak üzere sayısız enzimin temel bir bileşeni olan eser element çinko, bağışıklık hücreleri ve diğer hücrelerin gelişimi ve onarımı için önemlidir (182). Çinko eksikliği, humoral ve hücrel bağışıklık fonksiyonlarının bozulması ile sonuçlanmaktadır (183). Aynı zamanda antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklere (184) sahip olan çinkonun, soğuk algınlığının sebep olduğu oksidatif stresi azalttığı görülmüştür (185). Çinko, soğuk algınlığının süresini ve şiddetini azaltma özelliğine sahiptir (23). Ayrıca çinko; proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin, akut faz proteinlerinin (CRP ve fibrinojen), NF-κB sinyalinin inhibisyonu yoluyla (186, 187) inflamatuvar yanıtlarda yer alan diğer faktörlerin ekspresyonunu kısıtlayarak ve düzenleyici T-hücre fonksiyonlarının modülasyonu ile Covid-19 enfeksiyonlarında sitokin fırtınalarını sınırlandırabilir (188, 189). Çinkonun koronavirüslerin sentezini, replikasyonunu ve transkripsiyon kompleksini inhibe ettiği gösterilmiştir (190). Erken ve uygun şekilde çinko takviyesi kullanımının soğuk algınlığının süresini ve şiddetini azaltmada etkili olduğu bulunmuştur (191). Yaşlı bireylerde, dolaşımdaki çinko eksikliği IL-6, IL-8, TNF-α gibi inflamatuvar belirteçlerin artışıyla korelasyon gösterirken (192) pnömoni (193) için de bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. Çinko eksikliği olan Covid-19'lu hastaların daha şiddetli bir hastalık spektrumuna sahip olduğu, hastanede daha uzun kalış sürelerinin olduğu ve ARDS gelişimine yönelik artan bir eğilime sahip olduğu gösterilmiştir. Covid-19'dan hastaneye yatış ve şiddetli Covid-19 durumunda ilk 1-2 gün 20-50 mg çinko takviyesi önerilmiştir (23). Çinkonun doğrudan Covid-19 hastalık şiddetine etkileri üzerine yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

## **Selenyum**

Eser element selenyum antioksidan savunmanın temel bileşenlerinden biridir (194-196). Selenyum, antioksidan yollar aracılığıyla; T hücrelerinin sayısını, mitojenik lenfosit yanıtlarını, IL-2 sitokin salgılanmasını, NK hücre aktivitesini artırmakta ve enfeksiyon riskini azaltmaktadır (197). Eksikliği, viral patojeniteyi ve bağışıklık tepkilerini değiştirmektedir. Farklı Çin eyaletlerinde coğrafi selenyum düzeyi ile Covid-19'lu hastaların tedavi oranları arasında korelasyon bulunmuştur (195). Selenyum'dan fakir bir diyetle beslenen farelerde grip virüsü enfeksiyonundan sonra, yeterli düzeyde selenyum alan farelere göre daha ciddi akciğer hasarı olduğu gösterilmiştir (198). Ayrıca selenyum takviyesinin viral mutasyonu azalttığı gösterilmiştir (199). Selenyum ve Covid-19 hastalık şiddetini ilişkilendiren çalışmaların sayısı yetersizdir.

## **Demir**

Demir, DNA sentezi, onarımı, transkripsiyonu ve enerji üretimi, oksijen taşınması, oksijen depolaması ve ilaç detoksifikasyonu dahil birçok metabolik süreçte rol oynadığından tüm canlı hücreler için temel bir elementtir (200). Dolaşımdaki serbest demir ise ROS oluşumunu tetikleyerek akut/kronik inflamatuvar süreçlerin aktivasyonu ile hücre, doku, organ oksidatif stresinde rol oynamaktadır (200). Demir şelatörleri, yalnızca demiri ayırmak ve iltihabı hafifletmekle kalmayıp, aynı zamanda koronavirüsün konakçı hücrelere girişte kullandığı reseptörlere bağlanmasını önlemede de rol oynayabilir. Doğal olarak oluşan demir şelatör laktoferrin (Lf), antiinflamatuvar etkilerin yanı sıra immünomodülatör etkiler göstermektedir. Demir şelasyonunu (toksik etkilerin olmadığı güvenli seviyelere düşürmek) Covid-19 tedavisinde faydalı bir adjuvan tedavi olarak düşünebiliriz (201).

Demir depolarının göstergesi olarak kabul edilen ferritin, aynı zamanda proinflamatuvar sitokinler tarafından transkripsiyonel veya transkripsiyon sonrası regülasyon nedeniyle akut faz reaktanı olarak da bilinmektedir (202). Bu nedenle Covid-19'dan hastaneye başvuru esnasında ferritin düzeyi rutin olarak incelenmiş, belirgin hiperferritinemi şiddetli hastalıkta sabit bir bulgu olarak görülmüştür (203).

Serum ferritin düzeyinin, hayatını kaybedenlerde hayatta kalanlara göre ve şiddetli hastalık geçirenlerde şiddetli geçirmeyenlere göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu farklı meta analiz çalışmalarında gösterilmiştir (204, 205). Ayrıca şiddetli Covid-19'da belirgin hipoferrimi ve düşük transferrin doygunluğu tutarlı bir şekilde rapor edilmiştir (206-208). Ayrıca Covid-19'da görülen hipoksi ile hipoferrimi (207) ve hipoferrimi ve düşük lenfosit sayıları (209) arasında ilişki bulunmuştur.

### **Magnezyum**

Temel biyokimyasal süreçler ve metabolik reaksiyonlar için magnezyum gereklidir. Kofaktör olarak ve aktivatör olarak birçok enzimin yapısında görev almaktadır (210). Ayrıca, antiinflamatuvar, antioksidan, vazodilatasyon etkilere sahiptir (211). Magnezyum, nötrofillerin ve makrofajların aktivitesini düzenlemekte ve TLR-4/NF- $\kappa$ B eksenini engellemektedir (212). Bağışıklık fonksiyonunda önemli bir vitamin olan D vitaminin aktivasyonu için de magnezyum gereklidir (213-215).

Meta-analiz ve randozmize klinik çalışmaların sonuçları, magnezyum takviyesinin astım ve pnömoni gibi akciğer hastalıklarında faydalı olduğunu göstermektedir (216-220). Sıçanlarda magnezyum sülfatın (100 mg/kg, İV) akciğer hasar skorunu, inflamasyon yanıtını ve oksidatif stresi azalttığı bulunmuştur (221). Magnezyum sülfat, L-tipi kalsiyum kanallarını inhibe ederek; makrofaj protein-2, IL-6, PGE2, siklooksijenaz-2 gibi inflamatuvar molekülleri inhibe etmektedir (221).

Kalsiyum antagonisti olarak magnezyum sülfat, bronşiyal düz kas kasılmasını engellemek ve bronkodilatasyonu desteklemek için yaygın olarak kullanılmaktadır (222). Ayrıca muhtemelen IL-6 ve NF- $\kappa$ B yolunu ve L-tipi kalsiyum kanallarını inhibe ederek akciğer iltihabını iyileştirmektedir (221, 223). Magnezyum sülfatın pulmoner semptomlardaki etkileri dolayısıyla Covid-19'da kullanımı değerlendirilebilir (211). Magnezyumun Covid-19 hastalık şiddetine doğrudan etkisinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır.

### **Omega-3 Yağ Asitleri**

EPA ve DHA, PUFA sınıfındaki omega-3 yağ asitleridir (55, 224). Omega-3'ler; beyin, göz, kardiyovasküler sistem, bağışıklık sistemi gibi çeşitli organ ve



hücrelerin işlevi için çok önemlidir (224). Omega-3'lerin potansiyel olarak antiinflamatuvar etki sağlayan NF- $\kappa$ B inhibisyonu; TLR4 yolu ve G-proteni kenetli reseptör 120 (GPR120) yolu aracılığıyla sağlanmaktadır (225). EPA'dan salınan E-serisi resolvinler ve DHA'dan salınan D-serisi resolvinler ve koruyucular; hasarlı dokularda lökosit infiltrasyonlarını sınırlayarak önemli bir antiinflamatuvar etki sağlamaktadır (226, 227). DHA'dan türetilen maresinler ayrıca inflamasyonu gidermek için makrofajların fagositozunu indükleyebilir (228). SPM'ler (resolvin, maresin, koruyucular vs.) NF- $\kappa$ B yolunun aşağı regülasyonu yoluyla proinflamatuvar sitokinlerin sentezini inhibe etmektedir (229). Son zamanlarda, başka bir minör omega-3 PUFA olan dokosapentaenoik asidin (C22:5 n-3; DPA) akciğerdeki inflamatuvar çözülmeye önemli olduğu öne sürülmüştür (230).

Omega-3'ler vücutta enfeksiyonlara ilk yanıt veren nötrofillerin işlevini arttırmaktadır (225). Omega-3'ler, sitokinleri ve kemokinleri salgılayarak, fagositozu destekleyerek ve polarizasyon yoluyla makrofajları aktive ederek makrofajların fonksiyonlarını iyileştirmektedir. Ayrıca omega-3'ler viral replikasyonu engelleyen IFN'yi indükleyerek antiviral yanıtı arttırmakta, viral patojenlere karşı sitokin tepkilerini de modüle etmektedir (171). IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını engelleyerek (231), CD8, T hücrelerinin (232) akciğer hasarına yol açan sitokin yanıtlarını antiviral yanıtlar olarak modüle ederek sitokin fırtınalarını önlemektedir.

Batı tarzı diyetler, işlenmiş gıdaları çok fazla içeren sağlıksız diyetler; obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalık ve bazı kanser türleri gibi birçok hastalığın patojenezini destekleyen yüksek omega-6/omega-3 (n-6:n-3) oranına sahiptir. n-6:n-3 için 1-2/1 olması gereken oran günümüzde 16/1 seviyelerine çıkmaktadır (233-235). Bu oranın artışı, protrombotik ve proinflamatuvar bir duruma yol açmaktadır (236). Omega-3 indeksi, kırmızı kan hücresinde toplam EPA ve DHA yağ asidi yüzdesidir. Koroner kalp hastalığında (KKH) ölüm için yeni bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Yaklaşık %8'lik bir oranın kardiyoprotektif olduğu tahmin edilmekte, %4'ün altındaki bir değer ise KKH'dan yüksek ölüm riski ile ilişkilendirilmektedir (237, 238). Omega-3 indeksi düşük olan ülkelerin daha yüksek Covid-19 kaynaklı ölüm yaşadığı görülmektedir (225). Bu yüzden omega-3'ler

inflamatuvar belirteçleri ve koroner komplikasyonları azaltarak Covid-19’da önemli bir rol oynayabilir (225). Akut inflamasyonun optimal çözünürlüğü ve kronik düşük dereceli inflamasyonun kontrolü; omega-3 yağ asitleri vücutta üretilmediği için yalnızca diyetle sağlanan omega-3 yağ asitlerinin hücrel mevcudiyetine ve özellikle dışarıdan alım düzeyine dayanmaktadır (239). Amerika Birleşik devletlerinin Gıda ve İlaç dairesi (FDA), “genellikle güvenli kabul edilir” (GRAS) olarak bilinen takviye kategorisine omega-3 yağ asitlerini dahil etmiştir (225).

EPA ve DHA'dan oluşturulan bir dizi SPM'nin, akut akciğer hasarına ve ARDS'ye karşı hem koruma sağladığı hem de bu sorunları çözdüğü hayvan modellerinde gösterilmiştir (240-243). Covid-19 hastalığında inflamatuvar belirteçler ne kadar yüksekse hastalığın şiddeti de o ölçüde artmaktadır. Meta-analiz çalışmasına dört randomize kontrollü çalışma dahil edilmiş ve omega-3 takviyesi kullanan Covid-19 hastalarında kontrol grubun göre CRP seviyelerinde anlamlı düşüşler görülmüştür (244). ARDS’si olan hastalarda yapılmış çalışmaların meta-analiz sonuçlarına göre; n-3 çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) ile zenginleştirilmiş enteral beslenme ile mortalitede %36 azalma, ventilasyon süresi ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresi için önemli faydalar görülmüştür (65).

### **Probiyotikler**

WHO’ya göre probiyotikler, yeterli miktarlarda alındığında konakçıya sağlık yararlı etkileri olan canlı mikroorganizmalardır (245). Mukozal bağışıklık sisteminin çalışmasında çok önemli bir rol oynayan gastrointestinal sistemde, probiyotikler bağışıklık sistemini uyarmaktadır (246). İnflamatuvar yanıtı dengeleyebilen ve virüse yanıtı arttırabilen bağışıklık sisteminin modülasyonu için probiyotikler önerilmektedir (35). Probiyotikler enterositler arasındaki bağlantının bütünlüğünü sağlayarak SARS-CoV2 girişini ve Covid-19 geliştirme riskini azaltmaktadır (247). SARS-CoV-2, spike proteinlerinin ACE2’ye bağlanması yoluyla insan hücrelerini enfekte etmektedir (248). ACE2, akciğer hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilmektedir, aynı zamanda özofagus epitel hücrelerinde ve ileum ve kolondaki enterositlerde de eksprese edilmektedir (249). ACE2 eksikliği olan mutant fareler üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada, bu reseptörün doğuştan gelen bağışıklığın düzenlenmesinde, bağırsak mikrobiyotasının korunmasında, bağırsak aminoasit

dengesinin düzenlenmesinde ve antimikrobiyal peptitlerin üretiminde rolü gösterilmiştir. Bu işlevlerin, RAS'tan bağımsız olduğu görülmüştür. ACE2 eksikliği olan mutant farelerden mikropsuz konakçılara mikrobiyotanın transplantasyonu sonrası ciddi kolit eğilimini arttırabilmektedir (250).

Verilerin çoğu SARS-CoV-2'nin solunum yolu yoluyla bulaşma olasılığının daha yüksek olduğunu gösterse de birçok bulgu, bağırsağın hem hastalığın patogenezinde hem de olası bir enfeksiyon yolu olarak rolü olabileceğini düşündürmektedir. Sindirim mukozasındaki viral yükteki yüksek bir artış, bağışıklık sistemini etkileyen, mikrobiyal flora ve metabolitlerinin dengesizliği ile bariyer bütünlüğünün kaybına yol açabilir (35).

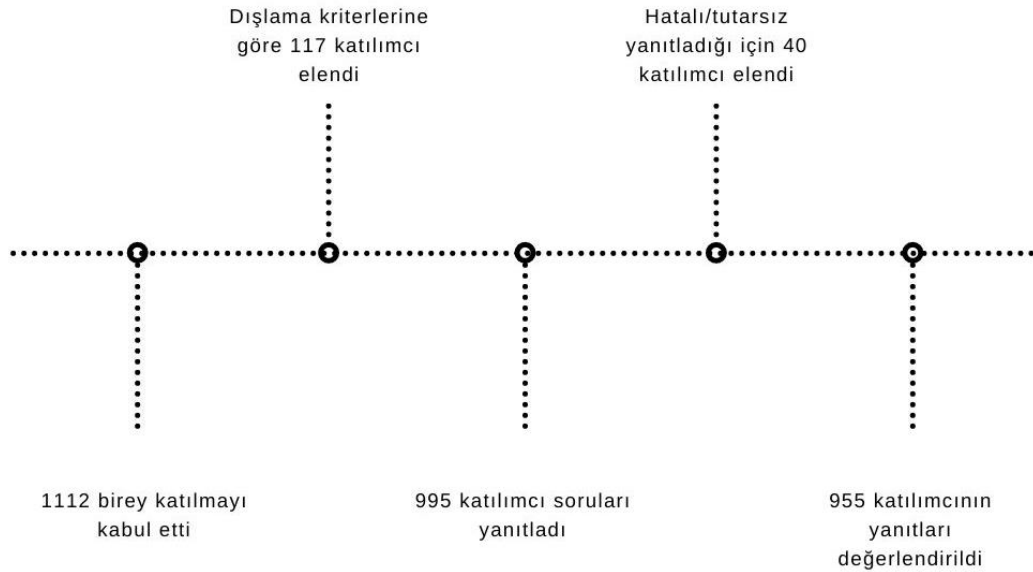
Gastrointestinal semptomu olan Covid-19 hastalarında olmayanlara göre hastalığın daha şiddetli/kritik seyirde ilerlediği randomize kontrollü çalışmayla tespit edilmiştir (251). *Lactiplantibacillus plantarum* ve *Pediococcus acidilactici* suşlarını içeren probiyotik takviyesinin kullanıldığı randomize plasebo kontrollü araştırmada, Covid-19'lu hastalarda probiyotik takviyesi, plaseboya kıyasla spesifik immünoglobulin M (IgM) ve immünoglobulin G (IgG) önemli ölçüde artmış ve plaseboya göre hem sindirim hem de sindirim dışı semptomların süresi kısalmıştır (36). Bu durum Covid-19'lu hastalar için gastrointestinal fonksiyonun değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir (252). Farklı denemelerde, *Lactobacillus rhamnosus* gibi probiyotiklerin, düzenleyici T hücrelerini artırarak, antiviral savunmayı iyileştirerek, sistemik ve solunum enfeksiyonlarında proinflatuar sitokinleri azaltarak; bağırsak ve akciğer bariyerinin iyileştirilmesine ve homeostazına yardımcı olabileceği gösterilmiştir (252, 253). Probiyotik takviyesi özellikle, diyare gibi gastrointestinal semptomların tamamlayıcı bir tedavisi olarak ve şiddetli Covid-19 vakalarında mikrobiyal translokasyona bağlı ikincil enfeksiyon riskini azaltmak için önerilmektedir (254).

### 3. YÖNTEM

#### 3.1. Katılımcılar

Araştırmaya, 18-64 yaş ( $31,8 \pm 8,1$  yıl) arasında, Covid-19 testi pozitif, kadın ( $n=742$ ; %77,7) ve erkek ( $n=213$ ; %22,3) gönüllüler katılmıştır. Veriler, Nisan-Ağustos 2022 arasında, Google formlar aracılığıyla iletilen araştırma sorularının gönüllüler tarafından çevrimiçi ortamda yanıtlanmasıyla toplanmıştır. Katılımcılara sosyal medya aracılığıyla, araştırma tanıtımını içeren bilgilendirici mesaj içeren paylaşımlarla ulaşılmıştır (Bkz. EK-1: Araştırma broşürü).

Çalışmadan dışlanma kriterleri; Covid-19 geçirmemiş olmak, gebelik/emziriyor olmak, organ nakli olmak, anket sorularını tümüyle ve eksiksiz cevaplamamak olmuştur. Katılımcılara araştırmaya katılmadan önce araştırma protokolü hakkında ve çalışmanın potansiyel yararları, muhtemel riskleri konusunda bilgi verilmiş ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formları ile elektronik ortamda kabulleri alınmıştır. Araştırmaya katılmak için Google formun bağlantı linkine 1112 katılımcı erişmiş ve onam formunu onaylamıştır. Katılımcıların yanıtlarına göre, dışlama kriterlerine sahip katılımcıların katılımı sistemde otomatik olarak sonlandırılmıştır. Şekil 3.1.'de araştırma formuna ulaşan, formu dolduran ve veri analizinde değerlendirilen katılımcıların şeması sunulmuştur. Buna göre araştırmaya gönüllü olan 1112 gönüllü arasından dışlama kriterlerini taşıyan 117 katılımcı araştırma dışı bırakılmış, 995 gönüllü araştırma sorularını yanıtlamıştır. Sonrasında araştırma sorularını hatalı/tutarsız yanıtlayan 40 katılımcı araştırma dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak, 68 ilden toplam 955 kişinin yanıtları araştırma çıktısı olarak değerlendirilmiştir. Çalışma Helsinki Bildirgesine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Bu araştırmanın protokolü Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Komisyonu tarafından onaylanmıştır (GO 22/182) (Bkz. EK-2). Araştırma Covid-19 konusunda olduğu için T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformundan da gerekli izinler alınmıştır (Bkz. EK-3).



**Şekil 3.1.** Araştırmaya katılan ve değerlendirilen katılımcı sayıları.

### 3.2. Araştırma Tasarımı

Araştırmanın duyurusu sosyal medya aracılığıyla yapıldıktan sonra gönüllülere Google formlar aracılığıyla oluşturulan araştırma formu iletilmiştir. Katılımcılar Aydınlatılmış Onam Formu'nu (Bkz. EK-4) onayladıktan sonra araştırma sorularına erişmiştir. Araştırmanın dışlama kriterlerine göre katılımcıların sistemden elemesi yapıldıktan sonra uygun katılımcıların araştırma formunun tamamına erişimi sağlanmıştır. Sonrasında katılımcılardan araştırma veri toplama formunun devamında bulunan IPAQ formunu da doldurmaları istenmiştir. Araştırma formunun doldurulması ortalama 10-15 dakikada tamamlanmıştır.

### 3.3. Verilerin Toplanması

Araştırmada veriler çevrimiçi olarak, "Google formu" üzerinden toplanmıştır. Araştırma sorularının anlaşılabilirliğini ve eksikliklerini test etmek için araştırma duyurusu yapılmadan önce gönüllü 20 kişiye araştırma soruları yanıtlatılmış, geri dönüşlere göre soruların daha anlaşılır olmasını sağlamak için düzenlemeler yapılmıştır. Bu kişilerin yanıtları araştırma veri analizine dahil edilmemiştir.

Araştırma tasarımında belirtildiği üzere araştırma formunun katılımcı tarafından yanıtlanarak araştırmacıya göndermesiyle veriler toplanmıştır. Elde edilen verilerin tamamı katılımcının beyanına dayanmaktadır.

### 3.3.1. Araştırma Veri Toplama Formu

Araştırmacılar tarafından geliştirilen veri toplama formu beş bölümden ve toplam 40 sorudan oluşmaktadır (Bkz. EK-5). Formun ilk bölümünde “Genel Bilgiler”, ikinci bölümünde “Genel Sağlık Durumu”, üçüncü bölümünde “Covid-19 Hastalık Geçmişi”, dördüncü bölümünde “Besin Takviyesi Kullanımı” ve son bölümünde “Fiziksel Aktivite Düzeyi” ile ilgili sorular yer almaktadır. Veri toplama formunun “Genel Bilgiler” bölümü; kişilerin yaşadığı şehir, cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı, boy uzunluğu, eğitim düzeyi, mesleği, sigara ve alkol kullanım durumu gibi bilgilerin alındığı 10 sorudan oluşmaktadır. “Genel Sağlık Durumu” bölümü; kişilerin kronik hastalıklar, ilaç kullanımı, organ nakli yapıp yapılmadığı gibi bilgilerin alındığı 3 sorudan oluşmaktadır. “Covid-19 Hastalık Geçmişi” bölümü; aşı olma durumu, Covid-19’u kaç kez geçirdiği, hastalığı geçirme tarihi, hastalığı aşlamadan önce mi sonra mı geçirdiği, hastalık belirtileri, hastaneye yatış durumu, yoğun bakım ünitesine yatış durumu gibi bilgilerin alındığı 9 sorudan oluşmaktadır. Hastalık şiddeti; hastalığın süresi, hastalıkta görülen belirtiler, belirti sayısı, hastaneye/yoğun bakıma yatma durumu sorgulanarak belirlenmiştir. “Besin Takviyesi Kullanımı” bölümü; Covid-19 geçirmeden önce ve geçirdiği sırada kullandığı takviye türleri ve bu takviyelerin kullanım düzeni hakkında bilgilerin alındığı 12 sorudan oluşmaktadır. Covid-19 öncesi en çok kullanılan takviyenin kullanım sıklığı ayda 1 ila 3 kez, haftada 1-2 kez, haftada 3-4 kez ve her gün seçenekleri; takviyenin kullanım süresi ise 1 aydan daha az kullanım, 1 ay kullanım ve 2 ay ve daha fazla kullanım seçenekleriyle sorgulanmıştır. Haftada 3-4 kez veya daha fazla ve 2 ay ve daha uzun süre kullanım düzenli takviye kullanımı olarak değerlendirilmiştir. Covid-19 sırasında takviye kullanım sıklığı ise sadece 1-2 kez, haftada 1-2 kez, haftada 3-4 kez, her gün seçenekleriyle değerlendirilmiştir. “Fiziksel Aktivite Düzeyi” bölümü ise; Covid-19 öncesi düzenli yaptığı aktivitelerin türü, bahçe işleri, araba temizliği veya yürüyüş gibi düşük veya orta düzeyde efor/çaba gerektiren faaliyetlere katılım sıklığı; spor, ağır ev işleri veya fiziksel efor/çaba gerektiren bir iş gibi şiddetli fiziksel aktivitelere

katılım sıklığı ve orta ila yüksek şiddetli aktivitelerin haftalık süresi hakkında bilgilerin toplandığı, 6 sorudan oluşmaktadır.

### 3.3.2. Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi-Kısa Formu

Katılımcıların fiziksel aktivite düzeylerinin belirlenmesinde araştırma formunda yer alan fiziksel aktiviteye yönelik soruların yanı sıra Uluslararası fiziksel aktivite anketinin (IPAQ) kısa formu da kullanılmıştır (Bkz. EK-6). Anket toplam 7 sorudan oluşmaktadır. IPAQ, 15-65 yaş aralığındaki bireylerin fiziksel aktivite düzeyinin belirlenmesi için geliştirilmiştir (255). IPAQ'nın Türkiye'de geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (256). Her bir aktivitenin tek seferde en az 10 dakika yapılıyor olması anketi değerlendirilirken kullanılan bir ölçüttür. Yürüme, orta şiddetli aktivite ve şiddetli aktivitelerin süresi (dakika) ve sıklığı (gün/hafta) sorgulanırken oturma süresi ayrı bir soru olarak sorulmaktadır. Fiziksel aktivite puanı süre (dakika), sıklık (gün/hafta) ve MET değerinin çarpılmasıyla elde edilir. Aktivite türüne göre değişen MET hesabında; oturma için 1,5 MET, yürüme için 3,3 MET, orta şiddetli aktivite için 4,0 MET, şiddetli aktivite için ise 8,0 MET değerleri kullanılmıştır (257). Elde edilen puanlara göre fiziksel aktivite düzeyi sınıflandırılır. Toplam puana göre fiziksel aktivite düzeyi; <600 MET ise düşük; 600-3000 MET ise orta; >3000 ise yüksek şeklinde sınıflandırılmaktadır (257). IPAQ resmi sitesinde, anket kullanımının herkese açık olduğu, anketi kullanmak için herhangi bir izin almak gerekmediği belirtilmiştir (IPAQ [internet]. 2005 [Erişim Tarihi 13 Ocak 2023]. Erişim adresi: <https://sites.google.com/site/theipaq/>).

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Araştırmaya literatür çalışmasından elde edilen tanımlayıcı istatistiklerin yardımıyla yapılan hesaplamalar sonucunda, araştırma %95 güven düzeyinde %80 güç ile hastane yatış durumu ile fiziksel aktivite düzeyleri (inaktif, biraz aktif, aktif) arasında literatürde önerilen etki büyüklükleri içerisinde küçük etki büyüklüğündeki ( $w=0.1$ , Cohen, J) istatistiksel anlamlı bir bağ en az 964 genişliğinde örneklem seçildiğinde bulunacağı hesaplanmıştır (Örneklem genişliği GPower programı versiyon 3.1.9.7 kullanılarak hesaplanmıştır). Tanımlayıcı istatistikler normal dağılıma sahip sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma, normal dağılıma sahip

olmayan sürekli değişkenler için ise ortanca, 25.-75. yüzdeler ve kategorik değişkenler içinse sıklıklar ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normalliğini belirlemek için, Shapiro-Wilk testi, histogram, kutu-çizgi ve Q-Q grafikleri sonuçları değerlendirilmiştir. Normal dağılan sayısal sürekli değişkenler bağımsız iki grup arasındaki farkın önemlilik testi ile karşılaştırılmıştır. Normal dağılım göstermeyen veriler için ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için gruplar arası fark Ki-Kare testi veya Fisher'in kesin testi ya da Fisher-Freeman-Halton testi ile incelenmiştir. Etki büyüklüğü; Cramer V ve Phi katsayısı ( $\phi$ ) ile değerlendirilmiştir. Covid-19'dan hastaneye yatış durumunu etkileyen faktörleri değerlendirmek amacıyla lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Bütün testlerde anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır. İstatistiksel analizler IBM SPSS sürüm 23 kullanılarak yapılmıştır.



## 4. BULGULAR

Bu çalışma, Covid-19 hastalık şiddetini belirleyici faktörler olarak fiziksel aktivite düzeyini ve besin takviyesi kullanımını değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Araştırma formuna sosyal ağlar aracılığıyla paylaşılan elektronik uzantı üzerinden 1112 kişi erişmiş ve bu kişiler araştırmaya katılmak için onam formunu onaylamıştır. Yapılan elemeler sonucu 955 kişinin verisi analiz edilerek değerlendirilmiştir. Çalışmamızdan elde edilen bulgular aşağıda ayrıntılı bir şekilde sunulmuştur.

### 4.1. Katılımcıların Genel Özellikleri

Katılımcıların yaş, cinsiyet, eğitim, meslek, sigara ve alkol kullanım durumları ve BKİ ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )'e göre dağılımları Tablo 4.1.'de sunulmuştur. Katılımcıların; %95,8'i 18-49 yaş aralığında ve %77,7'si kadındır; %52,6'sı sağlık sektörü dışında çalışmakta, %23,8'i ise çalışmamaktadır; %90,8'i üniversite mezunudur (%46,1'i lisansüstü, %38,7'si lisans, %6'sı ön lisans). Katılımcılarda sigara (%55,7) ve alkol (%58,2) kullanmayanların oranı yüksektir. BKİ değerlerine göre sınıflandırıldığında katılımcıların %58,7'si normal aralıkta olup %23,7'si fazla kilolu (BKİ 25-29,9  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), %10,4'ü ise obezdir (BKİ  $\geq 30$   $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Çalışmaya toplamda 68 ilden katılım olmakla beraber, katılımcıların %55,5'ini Sakarya, İstanbul, Ankara ve İzmir illerinde yaşayanlar oluşturmaktadır.

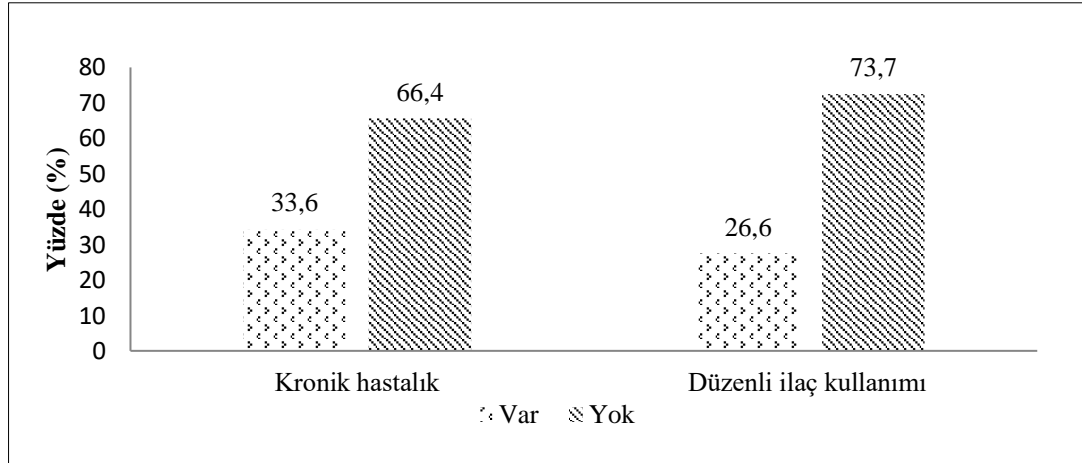
**Tablo 4.1.** Katılımcıların genel özellikleri (n= 955).

<b>Değişken</b>	<b>Sayı (n)</b>	<b>Yüzde (%)</b>
<b>Yaş (yıl)</b>		
18-29	447	46,8
30-49	468	49,0
50 ve üzeri	40	4,2
<b>Medyan:30; En az :18; En fazla:64</b>		
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	742	77,7
Erkek	213	22,3
<b>Eğitim Durumu</b>		
İlköğretim	22	2,3
Ortaöğretim	66	6,9
Ön lisans	57	6,0
Lisans	370	38,7
Lisansüstü	440	46,1
<b>Meslek</b>		
Çalışmayan	227	23,8
Sağlık çalışanı	226	23,7
Sağlık sektörü dışı çalışan	502	52,6
<b>Sigara kullanım durumu</b>		
Hiç kullanmayan	541	55,7
Bir dönem kullanıp bırakan	83	8,5
Arada sırada kullanan	166	17,1
Sıklıkla kullanan	181	18,6
<b>Alkol kullanım durumu</b>		
Hiç kullanmayan	556	58,2
Arada kullanan	382	40,0
Sıklıkla kullanan	17	1,8
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
Zayıf	69	7,2
Normal	561	58,7
Fazla kilolu	226	23,7
Obez	99	10,4
<b>Medyan: 23,31; En az: 15,67; En fazla: 44,43</b>		
<b>Toplam</b>	<b>955</b>	<b>100,0</b>

BKİ: Beden kütle indeksi.

## 4.2. Katılımcıların Genel Sağlık Durumu

Katılımcıların kronik hastalık ve düzenli ilaç kullanım durumları Şekil 4.1.'de sunulmuştur. Katılımcıların çoğunda (%66,4) kronik bir hastalık yoktur ve %73,7'si düzenli ilaç kullanmamaktadır.



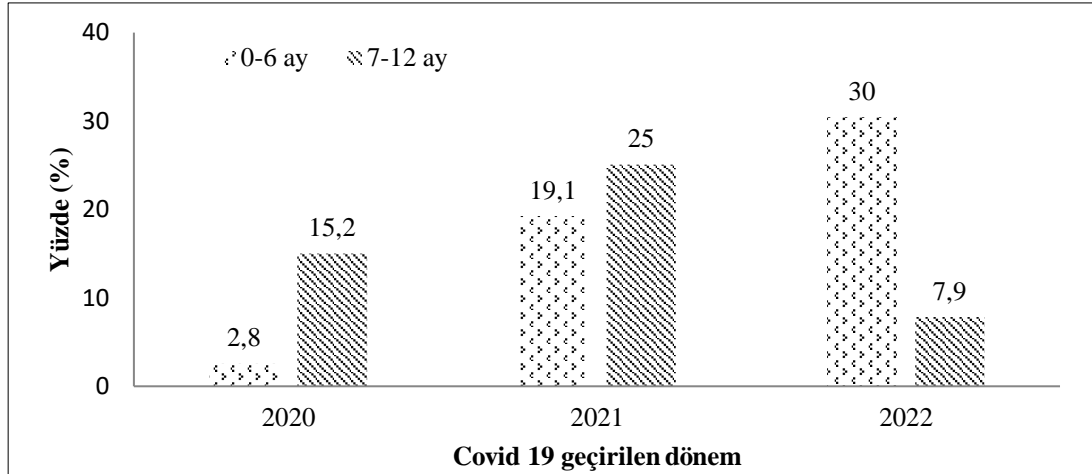
**Şekil 4.1.** Katılımcıların kronik hastalıkları ve düzenli ilaç kullanım durumu.

Bir katılımcıda birden fazla hastalık bulunma durumu vardır. Kronik hastalığı olanlar arasında en sık astım-KOAH (%20,7) ve kalp damar hastalıkları (%15) görülmektedir. Kalp damar hastalıklarının içinde hipertansiyon hastalığının oranı ise %54,2'dir.

Bir katılımcıda birden fazla ilaç kullanma durumu vardır. Katılımcılardan ilaç kullananlar arasında en çok kullanılan ilaçlar; mide ilaçları (%14,9), kalp-damar ilaçları (%14,6), tiroid ilaçlarıdır (%14,4).

## 4.3. Katılımcıların Covid-19 Hastalık Geçmişi

Katılımcıların Covid-19'u ilk kez geçirdiği zaman aralıkları Şekil 4.2.'de sunulmuştur. Covid-19'u geçirdiği tarihi belirtmeyen 7 katılımcı vardır. Katılımcılar çoğunlukla (%30) 2022'nin ilk 6 ayı içerisinde Covid-19'u geçirmiştir.



**Şekil 4.2.** Katılımcıların Covid-19 geçirdikleri zaman aralıkları.

Katılımcıların Covid-19 öyküsü Tablo 4.2.'de sunulmuştur. Katılımcıların %82,7'si bir kez, %15,1'i iki kez, %2,2'si ise ikiden fazla kez Covid-19 geçirmiştir. Covid-19 aşısı yaptıran katılımcıların oranı %89,2'dir. Katılımcıların %36,4'ü aşılanmadan önce, %54,3'ü ise aşılandıktan sonra Covid-19 hastalığını geçirmiştir. Hastalığı geçirenlerin %96,5'inde en az bir Covid-19 belirtisi gözlenmiş olup belirtiler çoğunlukla (%57,7) 7 günden az sürmüştür. Katılımcıların %52'sinde dört veya daha az, %48'inde ise 5 ve daha fazla belirti gözlenmiştir. En yüksek belirti sayısı 11 olarak bildirilmiştir. Covid-19 sebebiyle hastaneye yatırılan katılımcı sayısı 40, yoğun bakım ünitesine yatırılan katılımcı sayısı ise 3'tür. Yoğun bakım ünitesine yatırılan katılımcıların yaşları; 38, 50, 52'dir. Hastaneye yatırılanların %7,5'i (n=3) 50 yaş üzerindedir, yaşları ise 52, 54, 59'dur. Hastaneye yatırılanların %50'si (n=20) kronik hastalığa sahiptir. Ayrıca BKİ'ye göre hastaneye yatırılanların %37,5'i (n=15) fazla kilolu sınıfında, %12,5'i (n=5) ise obez sınıfındadır.

**Tablo 4.2.** Katılımcıların Covid-19 hastalığı deneyimi ve aşılama durumuna göre dağılımları.

	Sayı (n)	Yüzde (%)
<b>Covid-19 geçirme sıklığı</b>		
1 kez	790	82,7
2 kez	144	15,1
2'den fazla	21	2,2
<b>Covid-19 aşılama durumu</b>		
Aşılı	852	89,2
AŞISIZ	103	10,8
<b>Aşılanmaya göre Covid-19 geçirme zamanı</b>		
Aşılamadan önce	348	36,4
Aşılamadan sonra	519	54,3
Aşılamadan önce ve sonra	88	9,2
<b>Covid-19 belirti durumu</b>		
Belirti gözlendi	922	96,5
Belirti gözlenmedi	33	3,5
<b>Belirti sayısı</b>		
4 veya daha az	497	52,0
5 veya daha fazla	458	48,0
<b>Covid-19 hastalık süresi</b>		
7 günden az	557	58,4
7 gün ve daha fazla	398	41,6
<b>Covid-19'dan hastaneye yatırılma durumu</b>		
Evet	40	4,2
Hayır	915	95,8
<b>Covid-19'dan yoğun bakım ünitesine yatırılma durumu</b>		
Evet	3	0,3
Hayır	952	99,7
<b>Toplam</b>	<b>955</b>	<b>100,0</b>

Katılımcılarda görülen Covid-19 belirti türleri ve bu belirtilerin toplam belirti sayısına göre yüzdeleri Tablo 4.3.'de sunulmuştur. Belirtisi olan katılımcılar arasında birden fazla belirtisi olanlar mevcuttur. En sık rastlanan belirti yorgunluk-halsizlik-kas ağrısı olup katılımcıların %81,2'sinde görülmüştür. Bunu, tat-koku-iştah kaybı (%51,3) ve baş ağrısı (%49,5) izlemiştir.

**Tablo 4.3.** Covid-19 belirtilerinin görülme sıklığı (n=955).

Covid-19 belirtileri	Sayı (n)	Belirtinin gözleendiği katılımcı oranı	Belirtinin gözlenen tüm belirtilere göre oranı
		Yüzde (%)	Yüzde (%)*
Yorgunluk-halsizlik-kas ağrısı	775	81,2	21,3
Tat-koku-iştah kaybı	490	51,3	13,5
Baş ağrısı	473	49,5	13,0
Boğaz ağrısı	440	46,1	12,1
Öksürük	435	45,5	12,0
Ateş	414	43,4	11,4
Burun tıkanıklığı	304	31,8	8,4
Nefes darlığı	204	21,4	5,6
İshal-kusma-mide bulantısı	96	10,1	2,6
<b>Toplam</b>	<b>3631</b>		<b>100,0</b>

\* Çoklu cevap analizi.

#### 4.4. Besin Takviyesi Kullanımı

Katılımcıların %34,9'u Covid-19 geçirmeden önce besin takviyesi kullandığını belirtmiştir. Bu kişilerden 2'si hangi takviyeyi kullandığı sorusunu yanıtlamamıştır. Besin takviyesi kullanan katılımcılardan 7'si kullandığı takviyeler arasında en çok hangisini kullandığını bildirmemiştir. Covid-19 geçirmeden önce katılımcıların kullandığı takviye türleri ve türlerine göre kullanım oranları Tablo 4.4.'de gösterilmiştir. Katılımcıların %26,4'ü D vitamini, %21'i C vitamini, %10,9'u ise çinko kullanmaktadır (Tablo 4.4.). Katılımcıların kullandığı takviyeler arasında en çok kullandığı birinci takviye türü %43,3 oranla D vitamini, ikinci ise %19,9 oranla C vitamini olmuştur. Haftada 3-4 kez veya daha fazla ve 2 ay veya daha uzun süre takviye kullanımını düzenli kullanım olarak değerlendirilirken daha seyrek

kullanım düzensiz kullanım olarak değerlendirilmiştir. En çok tercih edilen takviyelerin bile %58,2 oranla düzensiz kullanıldığı görülmüştür.

**Tablo 4.4.** Covid-19 öncesi kullanılan besin takviyelerinin türü.

<b>Besin takviyesi</b>	<b>Sayı (n)</b>	<b>Besin takviyesini kullanan katılımcı oranı</b>	<b>Besin takviyesinin tüm besin takviyelerine oranı</b>
		<b>Yüzde (%)</b>	<b>Yüzde (%)*</b>
D vitamini	252	26,4	21,9
C vitamini	201	21,0	17,5
Çinko	104	10,9	9,0
B grubu vitaminler	96	10,0	8,3
Demir	92	9,6	8,0
Magnezyum	79	8,3	6,9
Multivitamin-mineral	78	8,2	6,8
Omega-3	57	5,9	5,0
Propolis	45	4,7	3,9
Karamürver	41	4,3	3,6
Probiyotik	38	3,9	3,3
Beta glukan	21	2,2	1,8
Prebiyotik	14	1,5	1,2
N-asetil sistein (NAC)	13	1,4	1,1
Kurkumin	6	0,6	0,5
İyot	6	0,6	0,5
Arjinin	1	0,1	0,1
<b>Toplam</b>	<b>1144</b>		<b>100,0</b>

\* Çoklu cevap analizi.

Katılımcıların Covid-19 tedavi sürecinde kullandığı takviye türleri ve bu takviyelerin türlerine göre kullanım yüzdeleri Tablo 4.5.'te gösterilmiştir. Tedavi sürecinde 634 (%66,4) kişi besin takviyesi kullandığını bildirmiştir. Hastalık sırasında (n=634) besin takviyesi kullanımını öncesine (n=333) göre yaklaşık iki kat artmıştır. Bu kişilerden 631'i kullandığı takviyenin türlerini bildirmiştir. Takviye kullandığını bildiren kişilerin birden fazla takviye kullanması söz konusudur. Tüm katılımcıların %55,1'i (n=526) C vitamini, %49,3'ü (n=471) D vitamini, %23,1'i (n=221) ise çinko kullandığını bildirmiştir (Tablo 4.5.). Covid-19 tedavi sürecinde

takviye kullanan katılımcılar arasında en çok kullanılan birinci takviye türü %45,3 (n=264) oranla C vitamini olurken ikinci sırada %35,3 (n=206) oranla D vitamini olmuştur. En sık tercih edilen takviyenin kullanım sıklığı %43,6 (n=416) oranla her gün olarak belirtilmiştir. Katılımcıların %39'u (372 kişi) Covid-19 sırasında takviye kullanmadığını belirtmiş ya da kullandığı takviyenin sıklığını belirtmemiştir.

**Tablo 4.5.** Covid-19 tedavi sürecinde kullanılan takviyelerin türü.

Besin Takviyesi	Sayı (n)	Besin takviyesini kullanan katılımcı oranı	Besin takviyesinin tüm besin takviyelerine oranı
		Yüzde (%)	Yüzde (%)*
C vitamini	526	55,1	24,5
D vitamini	471	49,3	21,9
Çinko	221	23,1	10,3
Multivitamin-mineral	148	15,5	6,9
Magnezyum	135	14,1	6,3
Demir	115	12,0	5,4
B grubu vitaminler	109	11,4	5,1
Propolis	102	10,7	4,8
Omega-3	93	9,7	4,3
Karamürver	60	6,3	2,8
Probiyotik	58	6,1	2,7
N-asetil sistein (NAC)	45	4,7	2,1
Beta glukan	22	2,3	1,0
Prebiyotik	18	1,9	0,8
Kurkumin	9	0,9	0,4
İyot	3	0,3	0,1
<b>Toplam</b>	<b>2135</b>		<b>100,0</b>

\* Çoklu cevap analizi.

Ki-kare analizi sonuçlarına göre, Covid-19 öncesi besin takviyesi kullanan ve kullanmayanlar arasında Covid-19 sebebiyle hastaneye yatış oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir ( $p=0,487$ ;  $\chi^2=0,484$ ;  $\phi=0,023$ ) (Tablo 4.6.). Ayrıca Covid-19 öncesi en çok kullanılan besin takviyelerinden C ve D vitaminlerini kullanan ve kullanmayanlar arasında da Covid-19 sebebiyle hastaneye yatış oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ki-



kare analizi ile gösterilmiştir ( $p=0,818$ ;  $\chi^2= 0,053$ ;  $\phi = 0,007$  ve  $p=0,207$ ;  $\chi^2= 1,594$ ;  $\phi = 0,041$ ). (Tablo 4.6.).

**Tablo 4.6.** Covid-19'a yakalanmadan öncesi besin takviyesi kullanımına göre Covid-19 sebebiyle hastaneye yatış durumu.

	Covid-19 sebebiyle hastaneye yatış					
	Evet		Hayır		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
<b>Covid-19'a yakalanmadan önce besin takviyesi kullanımı</b>						
Evet	16	4,8	317	95,2	333	100,0
Hayır	24	3,9	598	96,1	622	100,0
<b>C vitamini kullanımı</b>						
Evet	9	4,5	192	95,5	201	100,0
Hayır	31	4,1	723	95,9	754	100,0
<b>D vitamini kullanımı</b>						
Evet	14	5,6	238	94,4	252	100,0
Hayır	26	3,7	677	96,3	703	100,0
<b>Toplam</b>	40	4,2	922	95,8	955	100,0

Takviye kullanımı için test istatistikleri;  $p=0,487$ ;  $\chi^2= 0,484$ ;  $\phi = 0,023$ . C vitamini kullanımı için test istatistikleri;  $p=0,818$ ;  $\chi^2= 0,053$ ;  $\phi = 0,007$ . D vitamini kullanımı için test istatistikleri  $p=0,207$ ;  $\chi^2= 1,594$ ;  $\phi = 0,041$ .

Ki-kare testi sonuçlarına göre, Covid-19 tedavi sürecinde besin takviyesi kullanan ve kullanmayanlar arasında Covid-19 sebebiyle hastaneye yatış oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ( $p=0,403$ ;  $\chi^2= 0,699$ ;  $\phi=0,027$ ). Ayrıca Covid-19 sırasında en çok kullanılan C ve D vitaminlerini kullanan ve kullanmayanlar arasında da Covid-19 sebebiyle hastaneye yatış oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ki-kare analizi ile gösterilmiştir ( $p=0,523$ ;  $\chi^2= 0,409$ ;  $\phi = 0,021$  ve  $p=0,463$ ;  $\chi^2= 0,539$ ;  $\phi = 0,024$ ), (Tablo 4.7.).

**Tablo 4.7.** Covid-19 tedavi sürecinde besin takviyesi kullanımına göre Covid-19 sebebiyle hastaneye yatış durumu.

	Covid-19 sebebiyle hastaneye yatış					
	Evet		Hayır		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
<b>Covid-19 tedavi sürecinde besin takviyesi kullanımı</b>						
Evet	29	4,6	605	95,4	634	100,0
Hayır	11	3,4	310	96,6	321	100,0
<b>C vitamini kullanımı</b>						
Evet	24	4,6	502	95,4	526	100,0
Hayır	16	4,6	413	96,3	429	100,0
<b>D vitamini kullanımı</b>						
Evet	22	4,7	449	95,3	471	100,0
Hayır	18	3,7	466	96,3	484	100,0
<b>Toplam</b>	40	4,2	915	95,8	955	100,0

Takviye kullanımı için test istatistikleri;  $p=0,403$ ;  $\chi^2= 0, 699$ ;  $\phi = 0,027$ . C vitamini kullanımı için test istatistikleri;  $p=0,523$ ;  $\chi^2= 0,409$ ;  $\phi = 0,021$ . D vitamini kullanımı için test istatistikleri  $p=0,463$ ;  $\chi^2= 0,539$ ;  $\phi = 0,024$ .

#### 4.5. Fiziksel Aktivite Düzeyi

Tablo 4.8.'de katılımcıların Covid-19 sonrası haftalık enerji harcamalarının sınıflandırılması verilmiştir. Katılımcıların %55'i düşük, %42,2'si orta FA düzeyine sahip iken %2,8'i (n=27) yüksek FA düzeyine sahiptir.

**Tablo 4.8.** Fiziksel aktivite enerji harcamalarının (MET-dk/hafta) sınıflandırılması.

	Sayı (n)	Yüzde (%)
<b>Süre (dk)</b>		
Düşük (<600 MET-dk/hf)	525	55,0
Orta (600-3000 MET- dk/hf)	403	42,2
Yüksek (> 3000 MET-dk/hf)	27	2,8
<b>Toplam</b>	955	100,0

Tablo 4.9.'da toplam aktivite enerji harcamalarının (MET-dk/hafta) Covid-19'dan hastaneye yatış durumuna göre dağılımı verilmiştir. Ki-kare testi sonuçları, toplam fiziksel aktivite MET sınıflamasına göre FA düzeyleri arasında hastaneye

yatış oranlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğunu göstermiştir ( $\chi^2=17,941$ ,  $p<0,001$ ). Bununla beraber, bu fark zayıf etki büyüklüğüne sahiptir (Cramer  $V=0,137$ ). Toplam aktivite MET sınıflamasına göre hastaneye yatanların %87,5'i düşük aktivite düzeyine sahipken, %12,5'i orta aktivite düzeyindedir. Hastaneye yatanlar arasında yüksek aktivite düzeyine sahip kişi yoktur (Tablo 4.9). Hastaneye yatmayanların %53,6'sı düşük aktivite düzeyinde iken %43,5'i orta aktivite düzeyindedir.

**Tablo 4.9.** Covid-19'dan hastaneye yatan ve yatmayanların fiziksel aktivite enerji harcaması düzeylerine göre (MET-dk/hafta) dağılımı.

Covid-19 sebebiyle hastaneye yatış	Toplam fiziksel aktivite MET sınıflaması							
	Düşük		Orta		Yüksek		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Evet	35	87,5	5	12,5	0	0	40	100,0
Hayır	490	53,6	398	43,5	27	3,0	915	100,0
<b>Toplam</b>	525	55,0	403	42,2	27	2,8	955	100,0

$P<0,001$ ;  $\chi^2=17,941$ ; Cramer  $V=0,137$ .

Tablo 4.10.'da Covid-19 nedeniyle hastaneye yatan ve yatmayanların fiziksel aktivite enerji harcamalarının MET-dk/hf değerleri yüzdeler dilimlere göre verilmiştir. Mann Whitney U testi sonucuna göre hastaneye yatan ve yatmayanların, fiziksel aktivite enerji harcamasının MET-dk/hf değerlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $Z=4,220$ ;  $p<0,001$ ). Hastaneye yatan ve yatmayanların toplam aktivite MET-dk/hf değerlerinin yüzdeler dilimlerine bakıldığında; hastaneye yatış yapan kişilerin MET-dk/hf değerlerinin ortancası 173,25 iken yatış yapmayan kişilerin MET-dk/hf değerinin ortancasının 572,5 olduğu görülmektedir ( $p<0,001$ ). Hastaneye yatanların toplam fiziksel aktivite enerji harcamalarının MET'lerinin (dk/hf) 25. yüzdeler ve 75. yüzdeler değeri sırasıyla 0 ve 397,5 iken; hastaneye yatmayanların sırasıyla 198 ve 1130'dur. Ayrıca hastaneye yatış yapan kişilerin maksimum MET-dk/hf değeri 1980 iken hastaneye yatış yapmayanların maksimum MET-dk/hf değeri 6319,5'tir.

**Tablo 4.10.** Covid-19 nedeniyle hastaneye yatan ve yatmayanların fiziksel aktivite enerji harcamalarının (MET-dk/hafta) yüzdelerdeki MET değerleri.

Covid-19 sebebiyle hastaneye yatış	Toplam aktivitenin yüzdelerdeki MET değerleri					
	25	50	75	90	95	p
Evet	<b>0</b>	173,25	<b>397,5</b>	830,8	1713,12	0,000
Hayır	<b>198</b>	572,5	<b>1130</b>	1964,4	2613	

Z=4,220;  $p < 0,001$ .

Tablo 4.11.'de katılımcıların belirti sayısının toplam aktivite enerji harcaması düzeylerine göre (MET-dk/hafta) dağılımı verilmiştir. Ki-kare testi sonuçlarına göre, FA düzeyleri arasında belirti sayısı 4 ve daha az olanlar ile 5 ve daha fazla olanların oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p = 0,657$ ;  $\chi^2 = 0,839$ ).

**Tablo 4.11.** Covid-19 belirti sayısının fiziksel aktivite enerji harcamalarına göre (MET-dk/hafta) dağılımı.

Belirti sayısı	Toplam aktivite MET sınıflandırılması							
	Düşük		Orta		Yüksek		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
4 ve altı	279	56,1	203	40,8	15	3,0	497	100,0
5 ve üzeri	246	53,7	200	43,7	12	2,6	458	100,0
<b>Toplam</b>	525	55,5	403	41,7	27	2,8	955	100,0

$p = 0,657$ ;  $\chi^2 = 0,839$ ; Cramer V=0,030.

Katılımcılardan 927'si haftalık aktivite süresini bildirmiştir. Orta ile yüksek şiddetli FA'yı haftada 150 dakikadan az yapan katılımcıların oranı %85 (n=788)'tir (Tablo 4.12.). Bildirilen haftalık maksimum aktivite süresi 720 dakikadır. Ki-kare testi analizine göre hastaneye yatış durumu, haftalık aktivite süresine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (Tablo 4.12) ( $\chi^2=0621$ ,  $p = 0,431$ ).

**Tablo 4.12.** Haftalık orta ve şiddetli fiziksel aktivite süresine göre Covid-19'dan hastaneye yatış durumu.

Covid-19 sebebiyle hastaneye yatış	Süre (dk)					
	<150		≥150		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Evet	34	89,5	4	10,5	38	100,0
Hayır	754	84,8	135	15,2	889	100,0
<b>Toplam</b>	788	85	139	15	927	100,0

$p=0,431$ ;  $\chi^2=0,621$ ;  $\phi=0,042$ ;  $\phi=0,026$ .

“Bahçe işleri, araba temizliği veya yürüyüş gibi düşük veya orta düzeyde efor/çaba gerektiren faaliyetleri ne sıklıkla yapıyorsunuz?” sorusuna verilen yanıtların analizi sonucunda; düşük veya orta şiddetli aktivitelere katılıma göre Covid-19 sebebiyle hastaneye yatış durumu Tablo 4.13.’te sunulmuştur. Ki-kare testi analizine göre, bu faaliyetlere katılım oranı hastaneye yatan ve yatmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklıdır ( $\chi^2 = 16,132$ ;  $p=0,001$ ). Ancak, bu farkın etki büyüklüğü zayıftır (Cramer V =0,130). Hastaneye yatanların %40’ı nadiren veya hiç sıklığında, hastaneye yatmayanlar ise %19,7’si nadiren veya hiç sıklığında aktivite yapmaktadır.

**Tablo 4.13.** Düşük veya orta düzeyde efor gerektiren faaliyetlere katılıma göre Covid-19 sebebiyle hastaneye yatış durumu.

Covid-19 sebebiyle hastaneye yatış	Düşük veya orta düzeyde efor gerektiren faaliyetlere katılım									
	Nadiren veya Hiç		Ayda 1 ile 3 kez		Haftada 1 Kez		Haftada 1’den fazla		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Evet	16	40	7	17,5	0	0	17	42,5	40	100,0
Hayır	180	19,7	146	16,0	191	20,9	398	43,5	915	100,0
<b>Toplam</b>	196	20,5	153	16	191	20,0	415	43,5	955	100,0

$p=0,001$ ;  $\chi^2 = 16,132$ ; Cramer V= 0,130.

“Spor, ağır ev işleri veya fiziksel efor/çaba gerektiren bir iş gibi şiddetli fiziksel aktivitelere ne sıklıkla katılıyorsunuz?” sorusuna verilen yanıtların analizi sonucunda; spor, ağır ev işleri veya fiziksel efor gerektiren şiddetli FA’lara katılıma

göre Covid-19 sebebiyle hastaneye yatış durumu Tablo 4.14.'de verilmiştir. Ki-kare testi analizi sonuçları, bu faaliyetlere katılım oranının hastaneye yatış durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı ( $\chi^2= 1,533$ ,  $p=0,675$ ) düzeyde fark olmadığını ortaya koymuştur. Hastaneye yatanların %35'i nadiren veya hiç sıklığında şiddetli FA yaparken hastaneye yatmayanların ise %27,6'sı nadiren veya hiç aktivite yapmaktadır.

**Tablo 4.14.** Spor, ağır ev işleri veya fiziksel efor gerektiren şiddetli fiziksel aktivitelere katılıma göre Covid-19 sebebiyle hastaneye yatış durumu.

Covid-19 sebebiyle hastaneye Yatış	Spor, ağır ev işleri veya fiziksel efor gerektiren şiddetli fiziksel aktivitelere katılım									
	Nadiren veya hiç		Ayda 1 ile 3 kez		Haftada 1 kez		Haftada 1'den fazla		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Evet	14	35	9	22,5	6	15	11	27,5	40	100,0
Hayır	252	27,6	193	21,1	190	20,8	279	30,3	914	100,0
<b>Toplam</b>	266	27,9	202	21,2	196	20,5	290	30,4	954	100,0

$p= 0,675$ ;  $\chi^2= 1,533$ ; Cramer V= 0,040.

#### 4.6. Covid-19'dan Hastaneye Yatış İçin Risk Faktörleri

Tablo 4.15.'te Covid-19'dan hastaneye yatış durumu için risk faktörlerinin lojistik regresyon analizleri verilmiştir. Analiz sonuçlarına göre yaş sınıflamasında 18-29 yaş aralığı referans alındığında hastaneye yatış oranları 30-49 yaş aralığı için 2,83 kat ( $p=0,009$ ) artarken 50 yaş ve üzeri için 3,03 kat ( $p=0,113$ ) artmaktadır. Hipertansiyonu da içeren kalp damar hastalıklarının varlığı 2,77 kat ( $p=0,048$ ) ve astım-KOAH varlığı ise 3,32 ( $p=0,005$ ) kat hastaneye yatış oranlarını arttırdığı bulunmuştur. Düşük fiziksel aktivite düzeyinin ise hastaneye yatış oranını 5,31 kat ( $p=0,001$ ) arttığı bulunmuştur. Ayrıca şimdi ya da geçmişte sigara kullananların hiç kullanmayanlara göre Covid-19 için hastaneye yatış oranının 1,78 kat ( $p=0,088$ ) arttığı görülmüştür.

**Tablo 4.15.** Covid-19'dan hastaneye yatış durumu için risk faktörleri.

		<b>Odds ratio</b>		
		<b>En alt</b>	<b>En üst</b>	<b>p</b>
<b>Yaş</b>				
18-29	Referans			
30-49	2,826	1,290	6,188	0,009
50 ve üzeri	3,026	0,770	11,898	0,113
<b>Kalp damar hastalıkları</b>				
Yok	Referans			
Var	2,770	1,011	7,590	0,048
<b>Astım-KOAH</b>				
Yok	Referans			
Var	3,322	1,437	7,679	0,005
<b>Fiziksel aktivite düzeyi (MET-dk/hf)</b>				
Yüksek ve ortak düzey	Referans			
Düşük düzey	5,313	2,042	13,824	0,001
<b>Sigara kullanım durumu</b>				
Hiç kullanmayan	Referans			
Bıraktı ya da kullanıyor	1,783	0,918	3,463	0,088

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışma, Covid-19 hastalık şiddetini belirleyici faktörler olarak fiziksel aktivite düzeyi ve besin takviyesi kullanımını değerlendirmek amacıyla yapılmış gözlemsel bir çalışmadır. Çalışmada, araştırmacılar tarafından hazırlanan sorular aracılığıyla katılımcının Covid-19 geçmişi, fiziksel aktivite düzeyi, besin takviyesi kullanımı hakkında elektronik ortamda bilgi toplanmıştır. Çalışmanın temel bulgularına göre, Covid-19'dan hastaneye yatış yapan hastaların %87,5'i düşük aktivite düzeyine sahipken, bu hastalar arasında yüksek aktivite düzeyine sahip katılımcı yoktur ( $p<0,001$ ). Ayrıca hastaneye yatış yapanların fiziksel aktivite enerji harcamalarının (MET-dk/hafta) sayısal değerlerinin dağılımı yatış yapmayanlara göre anlamlı olarak daha düşüktür ( $p<0,001$ ). Covid-19'dan yoğun bakıma yatan hastaların ( $n=3$ ) tamamının fiziksel aktivite enerji harcaması düşük düzey ( $<600$  MET-dk/hafta) sınıfındadır. Ayrıca düşük fiziksel aktivite düzeyinin hastaneye yatış oranını 5,31 kat arttırdığı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Fiziksel aktivite enerji harcamalarının MET puanına göre sınıflandırılmasında katılımcıların belirti sayısının 4 ve altı ile 5 ve üzeri olanların oranları arasında farklılık bulunmamıştır ( $p= 0,657$ ;  $\chi^2= 0,839$ ). Covid-19'a yakalanmadan önce ( $p=0,487$ ;  $\chi^2= 0,484$ ;  $\phi = 0,023$ ) ya da hastalığın tedavisi sırasında ( $p=0,403$ ;  $\chi^2= 0, 699$ ;  $\phi=0,027$ ) besin takviyesi kullanımına göre hastaneye yatış durumu anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

### 5.1. Fiziksel Aktivite Düzeyine (MET-dk/hafta) Göre Covid-19 Hastalık Şiddetindeki Değişim

Düzenli FA'nın bağışıklık fonksiyonunu geliştirdiği ve viral enfeksiyonlarda ciddi semptomları ve ölüm riskini azalttığı bilinmektedir (52, 123). Bu çalışmada, toplam MET-dk/hf sınıflamasına göre fiziksel aktivite düzeyleri arasında şiddetli Covid-19 için bir kriter (97, 119, 258-260) olan hastaneye yatış ( $p<0,001$ ) oranlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu, daha yüksek FA düzeylerinde daha düşük oranda şiddetli Covid-19 görüldüğü bulunmuştur. Güney Kore'de yapılan kohort çalışmasında (119) pandemiden önceki yıl kişisel tıbbi görüşme esnasında haftalık FA türü, şiddeti, süresi ve sıklığı kayıt edilen katılımcıların FA düzeyleri, haftalık aerobik FA şiddeti ve süresi, kas kuvvetlendirme egzersizleri yapma sıklığı ve haftalık toplam MET-dk değerine göre sınıflandırılmıştır. Buna göre, haftada



>150 dk orta şiddetli veya >75dk yüksek şiddetli aerobik FA yapılıyor ise “yeterli”, yapılmıyor ise “yetersiz”; kas kuvvetlendirme egzersizleri haftada >2 kez yapılıyor ise “yeterli”, yapılmıyor ise “yetersiz”; haftalık MET-dk puanına göre, 0 MET dk/hf “aktif değil”, 0-500 MET dk/hf “yetersiz aktif”, 500-1000 MET dk/hf “aktif”, >1000 MET dk/hf “oldukça aktif” şeklinde sınıflandırılmıştır. Aerobik aktivite ve kas kuvvetlendirme aktiviteleri ile ciddi Covid-19 ve hastanede kalış süresinde (-2,08 gün) azalma olduğu görülmüştür. Aktif grupta olanların ise aktif olmayan gruba göre %38 daha düşük ciddi (Yoğun bakıma yatış ve ventilasyon ihtiyacı olması) Covid-19 ve %83 daha düşük Covid-19’dan ölüm riski altında olduğu görülmüştür.

Covid-19 geçirmiş 206 hastanın dahil edildiği kesitsel bir çalışmada (84), hastaların fiziksel aktivite düzeyi Global Fiziksel Aktivite Anketi (GPAQ) ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, orta seyirli (%50’den az akciğer tutulumu ve ateş veya solunum semptomları olanlar) hastalık sınıfında olanların MET değeri (779,3 dk/hf), şiddetli (%50’den fazla akciğer tutulumu, artmış solunum hızı, hipoksi) hastalık sınıfında olanların MET değerinden (343,6 dk/hf) daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,03$ ) (84). Hastalık süresi iki haftadan uzun olanların MET değerlerinin (813,7 dk/hf), iki haftadan kısa olanların MET değerinden (666,4 dk/hf) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın anlamlı olmadığı ( $p=0,21$ ) gözlenmiştir (84). Bu çalışmada ise hastaneye yatanların ortanca MET değeri 173,25 dk/hf, yatmayanlarıki 572,5 dk/hf bulunuş ve iki değer arasındaki farkın anlamlı olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ).

Covid-19 geçirmiş 246 kişinin dahil edildiği başka bir retrospektif çalışmada (8), maksimal egzersiz kapasitesinin bir ölçüsü olan zirve MET değerinin Covid-19 sebebiyle hastaneye yatanlarda ( $6,7\pm 2,8$ ), yatmayanlara ( $8\pm 2,4$ ) kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir ( $p<0,001$ ). Egzersiz kapasitesinin 1 MET daha yüksek olması %13 oranında daha düşük hastaneye yatışla ilişkilendirilmiştir (8). Kişinin egzersiz kapasitesini, genetik, yaş ve kronik hastalıkların yanı sıra FA ve genel egzersiz alışkanlıkları etkilemektedir (261). Orta şiddetli aerobik egzersiz bağışıklık fonksiyonunu sedanter davranışa göre arttırırken; uzun süreli, tekrarlanan yüksek şiddetli egzersiz bağışıklık fonksiyonunu bozabilir ve enfeksiyon şiddetini arttırabilir (261, 262).

FA ile Covid-19 sebebiyle hastaneye yatış ya da yoğun bakım ünitesine yatış gibi şiddetli hastalık durumu arasındaki ilişki (95, 119), FA'nın daha hafif geçirilen Covid-19 seyrine etkilerini düşündürmektedir. Covid-19 pozitif olmuş hastalarda, hastalıktan önceki yıldaki FA'nın hastalık şiddeti ile ilişkisinin incelendiği kesitsel çalışmaya (263) Covid-19 pozitif olmuş 452 hasta dahil edilmiştir. Hastaların FA düzeyi pandemiden önceki yıldaki aktivitelerinin süreleri ayrı ayrı sorularak belirlenmiş ve aktivitenin türüne göre haftalık toplam MET puanı hesaplanmıştır. FA düzeyi yüksek katılımcıların daha düşük oranda orta düzey semptomlu sınıfında (alt solunum yolu semptomları ve anormal göğüs BT'si) yer aldığı görülmüştür ( $p=0,045$ ). Ayrıca FA sürekli değişken olarak kabul edildiğinde daha yüksek FA daha düşük göğüs ağrısı riski ile ilişkilendirilmiştir ( $p=0,007$ ). FA kategorize edildiğinde ise en yüksek aktivite düzeyinde daha az göğüs ağrısı ( $p=0,010$ ), öksürük ( $p=0,034$ ), halsizlik ( $p=0,040$ ) görüldüğü saptanmıştır. Bu bulgular FA'nın orta şiddetli Covid-19 için ve yaygın görülen bazı Covid-19 semptomları için koruyucu bir faktör olabileceğini düşündürmektedir.

## **5.2. Haftalık Fiziksel Aktivite Süresiyle Covid-19 Hastalık Şiddetindeki Değişim**

Bu çalışmada, haftalık orta ile yüksek şiddetli egzersiz süresi  $\geq 150$  dk/hf ve  $< 150$  dk/hf olanların Covid-19'dan hastaneye yatış oranları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,431$ ). Benzer şekilde haftalık orta ile yüksek şiddetli egzersiz süresinin sorgulandığı, retrospektif gözlemsel bir çalışmaya (95) dahil edilen Covid-19 olmuş 48.440 katılımcının %6,4'ünün FA önerilerini karşıladığı ( $> 150$  dk/hf orta ile yorucu egzersiz yapan), %14,4'ünün ise inaktif ( $< 10$  dk/hf orta ile yorucu egzersiz yapan) olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada ise haftalık  $> 150$  dk/hf orta ile yorucu egzersiz yapan kişilerin oranı %14,3'tür. Haftalık orta ile yorucu egzersiz süresi 10 dk ve daha az olan katılımcıların Covid-19'dan hastaneye yatış (2,26 kat), yoğun bakıma yatış (1,73 kat) ve ölüm riski (2,49 kat), haftalık aktivite süresi 150 dk ve üzeri olan katılımcılardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (95). Bu çalışmada ise haftalık MET puanlarına göre düşük FA düzeyindeki kişilerin yüksek ve orta FA düzeyindeki kişilere göre hastaneye yatış durumu için 5,31 kat daha yüksek risk altında olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ). Bu etkinin arkasında yatan

mekanizma, düzenli orta şiddetli egzersizle indüklenen gelişmiş bağışıklık fonksiyonunun inflamasyonu ve patojen yükünü azaltmasının yanı sıra akciğerlerde kemokin ve sitokinleri azaltma potansiyeli olabilir (264, 265).

Düzenli FA, Covid-19 kaynaklı akciğer hasarının temel sebebi olan sistemik inflamasyonu azaltabilir (266). Haftalık orta ila yüksek şiddetli egzersizin sorgulandığı, 164 katılımcının dahil edildiği retrospektif başka bir çalışmada (121) haftalık <150 dk/hf orta düzeyde aktivite veya <75 dk/hf şiddetli aktivite yapılması fiziksel hareketsizlik olarak nitelendirilmiştir. Fiziksel olarak hareketsiz olanların %25,2'sinde (n=26), aktivite düzeyi yeterli olanların ise %4,9'unda (n=3) şiddetli Covid-19 görülmüş ve iki aktivite düzeyi arasında şiddetli Covid-19 görülme oranları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p=0,002$ ). Çok değişkenli regresyon analizinde, fiziksel hareketsizlik; yaş, cinsiyet, inme öyküsü ve fazla kilo için düzeltme yapıldıktan sonra şiddetli Covid-19 riskinde 4,12 kat artışla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada Covid-19 kaynaklı hastaneye yatış öyküsü bulunanların %89,5'inin haftalık aktivite süresi <150 dk'dır. Covid-19 sebebiyle hastaneye yatan ve yatmayanların haftalık orta veya yüksek şiddetli FA süresinin 150 dk'dan daha az ya da fazla olması arasında fark bulunmamıştır ( $p=0,431$ ). Düzenli ve yeterli şiddetteki FA, antiviral bağışıklık belirteçlerinde artışa, T hücrelerinin aktivasyonuna ve çoğalmasına, doğal öldürücü hücre aktivitesinin artışına yol açarak sistemik bağışıklık yanıtını optimize etmektedir (267). Bu çalışmada görüldüğü gibi fiziksel hareketsizlikle Covid-19 ciddiyetinin artması ya da ciddi vakalarda yüksek düzeyde fiziksel hareketsizlik görülmesinin sebeplerinden biri de bu bağışıklık yanıtı olabilir.

Bu çalışmada, Covid-19 sebebiyle hastaneye yatış oranı %4,2'dir. Ayrıca belirti sayısı 5 ve üzeri olanlar ile 4 ve altı olanlar arasında Covid-19'dan hastaneye yatış oranlarının farklı olmadığı bulunmuştur ( $p=0,657$ ). Başka bir gözlemsel ve kesitsel çalışmada (268), Covid-19 testi pozitif 938 hastanın %9,7'si (91) Covid-19 sebebiyle hastaneye yatırılmıştır. Katılımcılar arasında erkeklerin kadınlara göre ( $p=0,010$ ); yaşları 65 yaş üzeri olanların 18-39 yaş aralığındakilere göre ( $p<0,001$ ); semptom sayısı 3 veya daha fazla olanların daha az olanlara göre ( $p<0,001$ ) daha yüksek Covid-19 kaynaklı hastaneye yatış oranına sahip olduğu gözlenmiştir (268). Katılımcıların fiziksel aktivite düzeyi elektronik ortamda IPAQ ile belirlenmiştir.

Katılımcılar haftalık olarak en az 150 dk orta düzey FA ve/veya en az 75 dk şiddetli fiziksel aktivite gerçekleştirildiğinde fiziksel olarak aktif kabul edilmiştir. Fiziksel olarak aktif hastaların (726,9±426,7 dk/hf; ortanca 640 dk/hf), inaktif hastalara (62,3±86 dk/hf; ortanca 25 dk/hf) göre %37,6 oranla daha düşük Covid-19 kaynaklı hastaneye yatış durumu olduğu gözlenmiştir ( $p=0,018$ ) (268). Bu çalışmada da MET puanına göre yüksek aktivite düzeyinde olan kişilerin hiçbirinde Covid-19 kaynaklı hastaneye ya da yoğun bakım ünitesine yatış görülmemiştir. Ayrıca de Souza ve ark. çalışmasının bulgularına benzer şekilde MET puanı <600MET-dk/hf olanların  $\geq 600$  MET-dk/hf olanlara göre Covid-19 kaynaklı hastaneye yatış için daha fazla risk altında olduğu bulunmuştur ( $p=0,001$ ).

Retrospektif kohort bir çalışmaya (120), pandeminin başladığı dönemde, 18-70 yaş aralığında, Covid-19 tanısı almış 520 hasta dahil edilmiştir. Fiziksel aktivite düzeyinin “Hızlı Fiziksel Aktivite Değerlendirme Ölçeği” (*Rapid Assessment of Physical Activity Scale* (RAPA)) ile değerlendirildiği çalışmada katılımcılar; hareketsiz veya hafif FA yapan “grup 1” ( $n=297$ ) ve yeterli ve düzenli aktivite yapanlar “grup 2” ( $n=223$ ) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır (120). Hafif FA yapan grup; haftalık <150dk orta şiddetli FA yapanlar veya haftalık <60 dk yüksek şiddetli FA yapanlardır. Grup 1’deki hastalarda anlamlı olarak daha yüksek sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ( $p=0,042$ ) ve solunum yetmezliği ( $p<0,001$ ) görülürken hastanede kalış süresinin de daha uzun olduğu ( $p=0,024$ ) tespit edilmiştir (120). Ayrıca mortalite oranının da grup 1’de anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ) (120). Çok değişkenli cox regresyon analizi sonucunda ise sedanter yaşam tarzının mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğu görülmüştür (120).

Covid-19 sebebiyle hastaneye yatış yapan 209 hastanın katıldığı başka bir prospektif kohort çalışmasında (269), Baecke Alışılmış Fiziksel Aktivite Anketi kullanılarak kişilere ait aktivite indeksi belirlenmiştir. Yaş ortalaması 54,9±14,5 olan hastaların %51,7’si erkek, %54,2’si obez, en sık görülen Covid-19 semptomları ise %88 halsizlik, %84,7 öksürük ve %71,3 ateş olduğu belirlenmiştir. Halsizlik ve yorgunluk, bu çalışmada (% 81,2) ve başka bir çalışmada da (263) en sık görülen semptomların başında yer almaktadır. Ayrıca bu çalışmada en sık görülen diğer

belirtiler %51,3 oranla tat-koku-iştah kaybı, %49,5 oranla baş ağrısı olmuştur. Pinto ve arkadaşlarının çalışmasının (269) çalışmasında hastaların %48,8'inde hipertansiyon, %28,7'sinde diyabet hastalıklarının olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada ise en çok %20,7 oranla astım-KOAH ve %15 oranla yüksek tansiyonun da içinde bulunduğu kalp-damar hastalıkları görülmektedir. Pinto ve arkadaşlarının çalışmasının (269) sonuçlarına göre hastanede kalış süresi, mekanik havalandırma gereksinimi, yoğun bakım ünitesine kabul ve ölüm oranıyla fiziksel aktivite indeksi arasında ilişki olmadığı görülmüştür. Bu çalışmada ise astım-KOAH, kalp damar hastalıklarının varlığının ve düşük fiziksel aktivite düzeyinin Covid-19'dan hastaneye yatış için risk faktörü olduğu bulunmuştur.

Covid-19 semptomlarının değerlendirildiği başka bir kesitsel çalışmaya sosyal ağlar aracılığıyla 18-68 yaş arasında 420 kişi katılmış ve FA düzeyi IPAQ kısa formu aracılığıyla ölçülmüştür (270). Haftalık >150 dk orta şiddette aktivite yapmanın; ateş ( $p=0,019$ ) ve öksürük ( $p=0,05$ ) semptomlarıyla ters yönde ilişkili olduğu ve solunum semptomları yanı sıra hastaneye yatışa karşı koruyucu bir faktör olduğu tespit edilmiştir (270). Ayrıca aşırı kilo ve obezite, solunum semptomları ve hastaneye yatış riskinin artışıyla ilişkili bulunmuştur (270) .

Birleşik Krallık Biobank verilerinin kullanıldığı retrospektif bir kohort çalışmasında (271) yaşam tarzı risk faktörüyle birlikte Covid-19 sebebiyle hastaneye yatış durumu incelenmiştir. Fiziksel aktivitenin, IPAQ kısa formu kullanılarak değerlendirildiği çalışmada 387 bin 109 (yaş  $56,2\pm 8$  yıl; %55,1 kadın) kişi değerlendirilmiştir. Örneklemin %0,2'sinin ( $n=760$ ) Covid-19 sebebiyle hastaneye yatırıldığı çalışmanın sonuçlarına göre; optimal referans kategorileriyle karşılaştırıldığında fiziksel hareketsizlik (1,32), sigara içme (1,42) ve obezite (2,05) risk oranlarını arttırmıştır (271). Çalışmanın (271) sonuçları, FA'yı da içeren toplumdaki değiştirilebilir olumsuz yaşam şartları ile ciddi Covid-19 riski arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Hamer ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi bu çalışmada da fiziksel hareketsizlik (5,32 kat), sigara içme (1,78 kat) Covid-19'dan hastaneye yatış oranlarını arttırmıştır.

### 5.3. Fiziksel Aktivite Sıklığına Göre Covid-19 Hastalık Şiddetindeki Değişim

Bu çalışmada, “düşük veya orta şiddetli aktivitelere katılım” sıklığına göre ( $\chi^2 = 16,132$ ;  $p=0,001$ ; Cramer V= 0,183) Covid-19’den hastaneye yatış oranları arasında anlamlı bir fark bulunmuş olmakla beraber, “spor, ağır ev işleri veya fiziksel efor gerektiren şiddetli FA’lara katılım” sıklığına göre ( $\chi^2= 1,533$ ;  $p= 0,675$ ) Covid-19’den hastaneye yatış oranları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hastaneye yatanların, %40’ı “nadiren veya hiç” sıklığında düşük veya orta şiddetli aktivite yapmaktadır. Hastaneye yatmayanların ise %19,7’si “nadiren veya hiç” sıklıkta düşük veya orta şiddetli aktivite yaparken, %43,4’ü haftada 1’den fazla kez düşük veya orta şiddetli aktivite yapmaktadır. Ayrıca spor, ağır ev işleri veya fiziksel efor gerektiren şiddetli FA’lara katılım sıklığının hastaneye yatış yapanlarda %35, hastaneye yatmayanlarda ise %27,6 “nadiren/hiç” olduğu görülmüştür. Sağlık, Yaşlanma ve Emeklilik araştırmasının verilerini kullanan bir çalışmaya (96) dahil edilen toplam 3139 kişinin (yaş;  $69,3\pm 8,5$ ) 266’sının Covid-19 test sonucu pozitif bulunmuştur. Covid-19 pozitif vakaların 66’sı (~%25) ise hastaneye kaldırılmıştır (96). Kişilerin FA durumu tayini için, çalışmamızda da kullandığımız sorular olan “Bahçe işleri, araba temizliği veya yürüyüş gibi düşük veya orta düzeyde efor/çaba gerektiren faaliyetleri ne sıklıkla yapıyorsunuz?” ve “Spor, ağır ev işleri veya fiziksel efor/çaba gerektiren bir iş gibi şiddetli fiziksel aktivitelere ne sıklıkla katılıyorsunuz?” soruları; aktivite sıklığı tayini için ise “haftada 1 kezden fazla”, “haftada 1 kez”, “ayda 1 ila 3 kez”, “nadiren veya hiç” gibi seçenekler üzerinden sorgulama yapılmıştır (96). Kas kuvveti ise el dinamometresi kullanılarak ölçülen el kavrama kuvveti ile indekslenmiş ve değerlendirilmiştir (96). Çalışma sonuçlarına göre fiziksel aktivite ( $p=0,024$ ) ve kas kuvveti ( $p=0,004$ ) Covid-19’den hastaneye yatışla ilişkilendirilmiştir (96). FA sıklığı “haftada 1 kezden fazla” olan katılımcıların “nadiren veya hiç” olanlara göre Covid-19 kaynaklı hastaneye yatma olasılığı daha düşük bulunmuştur ( $p=0,004$ ) (96). Fakat çeşitli yerleşik risk faktörleriyle düzeltme yapıldıktan sonra Covid-19’den hastaneye yatışla; FA sıklığının ilişkili olmadığı ( $p=0,569$ ), kas kuvvetinin ilişkili olduğu görülmüştür ( $p=0,011$ ) (96). Daha ileri analizlerle de kas kuvvetinin, FA ile Covid-19’den hastaneye yatış arasındaki ilişkinin ~%24’ünü açıkladığı görülmüştür (96).

Deneysel çalışmalarla (97, 272-274) da FA'nın Covid-19 hastalık şiddetinde belirleyici olduğu gösterilmiştir. Bu tez çalışmasının bulgularından hareketle, hastalıktan önceki FA düzeyi ile nedensel olarak FA'nın daha az şiddetli Covid-19 sonuçlarıyla ilişkili olduğu sonucuna varmak mümkün değildir; çalışma tasarımı gözlemsel olup neden-sonuç ilişkisini ortaya koymamaktadır. Bu çalışmada, olağan ve uzun vadeli FA kalıplarının koruyucu rolüne odaklanılmış olup gelecekteki çalışmalarda enfeksiyon sırasındaki akut FA seviyesinin rolü incelenebilir.

#### **5.4. Besin Takviyesi Kullanımına Göre Covid-19 Hastalık Şiddetindeki Değişim**

Bu çalışmada, Covid-19'dan önce ( $p=0,487$ ) ya da sırasında ( $p=0,403$ ) besin takviyesi kullanım durumuna göre hastaneye yatış oranları değişmemiştir. Katılımcılar arasında en çok tercih edilen takviyeler hastalık öncesi D vit (%26,4) ve C vit (%21) iken hastalık sırasında C vit (%55,1) ve D vit (%49,3) olmuştur. D vit hem doğuştan hem de adaptif bağışıklığın etkilerini düzenlemektedir (275). Düşük serum 25(OH)D seviyesi Covid-19 enfeksiyonu için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (276-279). Retrospektif gözlemsel bir çalışmada, on günden uzun hastanede kalış sonrası ciddi D vit eksikliği ( $<10$  ng/ml) olanlarda ölüm olasılığı %50 iken orta düzey eksikliği olanlarda ( $\geq 10$  ng/ml) %5 bulunmuştur ( $p=0,019$ ) (280). Yarı deneysel çalışmada (281) Covid-19 öncesi bolus (50.000 IU/ay, 80.000 IU/2-3 ay ya da 100.000 IU/2-3 ay) D vit alan ve almayan gruplar karşılaştırıldığında, takviye alan grupta hastanede yatan yaşlılarda daha düşük oranda şiddetli Covid-19 ( $p=0,047$ )(%10,3'e karşı %31,3) ve ölüm ( $p=0,02$ )(%6,9'a karşı %31,3) görülmüştür. Covid-19 tanısı aldıktan sonra 80.000 IU D vit takviyesi almak ve almamak arasında ise şiddetli Covid-19 ( $p=0,075$ ) ya da ölüm riskinde ( $p=0,050$ ) bir farklılık bulunmamıştır (281). Randomize klinik çalışmada (282) tek ve yüksek doz (200.000 IU) D vit kullanımı plaseboya kıyasla serum 25(OH)D seviyelerini artırmış ( $p<0,001$ ), ancak hastanede kalış süresini etkilememiştir ( $p=0,59$ ). Ayrıca fizyolojik değerlerin üzerinde D vit kullanımının hiperkalsemiye neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (283). Covid-19 testi pozitif hastaları içeren ikisi randomize kontrollü, altısı randomize olmayan 8 araştırmayı inceleyen bir meta-analiz çalışması (284), D vit alan grupların almayanlara göre daha düşük yoğun

bakıma yatma ( $p=0,002$ ) ve mekanik ventilasyona bağlanma ( $p=0,01$ ) ihtiyacı olduğunu göstermiştir.

Bu araştırmada; C vit, katılımcılar arasında Covid-19 öncesi en çok tercih edilen ikinci takviye iken Covid-19 sırasında %55,1 oranla en çok tercih edilen birinci takviye olmuştur. Hastalık öncesi besin takviyesi kullanımının düzenine baktığımızda ise katılımcıların en çok kullandığını belirttiği takviyeyi bile %58,2 oranla düzensiz kullandığı görülmüştür. Hastalık sırasında en çok kullanılan takviyenin kullanım sıklığı ise %43,6 oranla “her gün” olarak belirtilmiştir. Takviye kullanımındaki düzensizlik, yeterli doza ulaşamadığı için hastalık seyrindeki fonksiyonların görülmesini etkileyebilir. Bu çalışmada da besin takviyesi kullanımıyla hastaneye yatış durumunda bir farklılık gözlenmemiştir. Enfeksiyonlar sırasında oksidatif stresin artmasıyla antioksidan gereksinimi artmakta, bu durum enfeksiyon sırasında C vit düzeylerindeki azalmayı açıklamaktadır (158, 285). Çeşitli vaka çalışmalarında Covid-19 tedavisine ek C vit takviyesi alınımın klinik bulgularda iyileşmelere yol açtığı görülmüştür (160, 286-288). Öte yandan diğer tedavilere ek olarak C vit takviyesi alan hastalarda ölümle sonuçlanan vaka çalışmaları da mevcuttur (289, 290). Ayrıca C vit uygulamasıyla yan etki olarak askorbik asitin oksalata dönüşmesiyle hiperoksalürini sonucu akut tübüler nekroz ile oksalat nefropatisi gelişen vakalar da olmuştur (291).

Mikrobesin öğelerinin enfeksiyonlardaki etkinliği patojen tipi, uygulama dozu ve süresi, katılımcıların yaşı, yaşam tarzı, genetiği, sindirim ve emilim problemleri, bağışıklık durumu gibi birçok faktörden etkilenmektedir (292). Besin takviyelerinin, Covid-19’da hastalığın seyrine etkileri konusunda çalışmalar yetersizdir. Bu çalışmada besin takviyesi kullanım düzeyleri arasında Covid-19 hastalık şiddeti yönünden anlamlı bir fark bulunmaması örneklem sayısının yetersizliği, besin takviyelerinin düzenli kullanılmaması gibi faktörlerden etkilenmiş olabilir. Çalışmada takviyelerin formu (damla/efervesan/lipozomal/dil altı emilen) ve dozu sorgulanmamıştır. Takviye çeşidine göre kullanılan formu ve dozu takviyenin etkinliğini etkilemiş olabilir. Ayrıca Covid-19’dan hastaneye yatan (%4,2) ve yoğun bakım ünitesine yatan (%0,3) katılımcı sayısı azdır. Hastaneye/yoğun bakım ünitesine yatış yapan kişileri daha çok içeren örnekleme Covid-19 hastalık



şiddetindeki kötüleşmenin besin takviyesi kullanımıyla farklılık gösterip göstermediği daha net anlaşılabilir.

Sonuç olarak, Covid-19 ile ilişkili semptomların şiddeti ve hastalıktan sonraki sonuçlar bireyin önceki sağlık durumuyla ilişkilidir. Besin takviyeleri vücudun viral enfeksiyonlarla baş etme yeteneğini arttırmaktadır. Covid-19 özelinde besin takviyelerinin bağışıklık üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışma sayısı yetersizdir. Besin takviyelerinin Covid-19’da etkileri randomize klinik araştırmalarla desteklendikten sonra halka yönelik öneriler geliştirilebilir. Araştırmalarda fiziksel hareketsizlik, obezite, sigara kullanımı gibi faktörlerin Covid-19’un klinik kötüleşmesinde etkili olduğu görülmektedir. FA’nın Covid-19’u tamamen tedavi edecek bir fonksiyonu olmamakla birlikte, FA bağışıklık sistemini güçlendirmektedir. Dolayısıyla Covid-19 gibi enfeksiyon hastalıklarına karşı, yardımcı ve tamamlayıcı bir faktör olarak yeterli ve düzenli FA önerilmektedir. Toplum genelinde FA’yı arttırmaya yönelik halk sağlığı politikalarının ciddi Covid-19’un olumsuz sonuçlarını en aza indirebileceği göz önünden bulundurulmalıdır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Covid-19 hastalık şiddetini belirleyici faktörler olarak fiziksel aktivite düzeyi ve besin takviyesi kullanımının değerlendirildiği tez çalışmamızın sonuçları ve ileride yapılacak çalışmalar için öneriler aşağıda sunulmuştur.

### 6.1. Sonuçlar

1. MET-dk/hafta'ya göre sınıflanan fiziksel aktivite düzeyleri (düşük, orta, yüksek) arasında Covid-19 sebebiyle hastaneye yatış oranları farklı bulunmuş olup hastaneye yatış yapan bireylerin %87,5'i düşük aktivite düzeyine sahiptir ( $p<0,05$ ).
2. Hastaneye yatış yapanların, yatış yapmayanlara göre toplam MET-dk/hafta değerleri daha düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ).
3. Düşük fiziksel aktivite düzeyinin orta ve yüksek aktivite düzeyine göre hastaneye yatış oranını 5,31 kat arttırdığı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).
4. Orta ile yüksek şiddetli fiziksel aktiviteye katılım süresi haftada 150 dk'dan az olanlar ile 150 dk ve daha fazla olanların Covid-19 sebebiyle hastaneye yatış oranları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).
5. Düşük şiddetli fiziksel aktivitelere katılım sıklığı (nadiren/hiç, ayda 1 ile 3 kez, haftada 1 kez, haftada 1'den fazla) kategorileri arasında Covid-19 sebebiyle hastaneye yatış oranları arasında anlamlı fark bulunmuş olup hastaneye yatanların %40'ının düşük-orta şiddetli fiziksel aktiviteleri yapma sıklığı "nadiren/hiç"tir ( $p<0,05$ ).
6. Şiddetli fiziksel aktivitelere katılım sıklığı (nadiren/hiç, ayda 1 ila 3 kez, haftada 1 kez, haftada 1'den fazla) kategorileri arasında Covid-19 sebebiyle hastaneye yatış oranları arasında fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).
7. Covid-19 belirti sayısı 4 ve daha az olanlar ile 5 ve daha fazla olanların oranı FA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir ( $p>0,05$ ).
8. Covid-19 öncesi besin takviyesi kullanan ve kullanmayan arasında Covid-19 sebebiyle hastaneye yatış oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

9. Covid-19 hastalığı sırasında besin takviyesi kullanan ve kullanmayanlar arasında Covid-19 sebebiyle hastaneye yatış oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).
10. Covid-19 öncesinde ya da sırasında C vit ve D vit kullananlarla kullanmayanlar arasında Covid-19 sebebiyle hastaneye yatış oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).
11. Covid-19 sebebiyle hastaneye yatış oranlarını; hipertansiyonu da içeren kalp damar hastalıklarının varlığının 2,77 kat ( $p<0,05$ ), astım-KOAH varlığının ise 3,32 ( $p<0,05$ ) kat arttırdığı bulunmuştur.

## 6.2. Öneriler

Covid-19'da hastalık şiddetinin fiziksel aktivite düzeyi ve/veya besin takviyesi kullanımından ne ölçüde etkilendiğinin değerlendirileceği gelecekteki çalışmalarda aşağıdaki öneriler dikkate alınabilir.

1. Çalışmamız elektronik ortamda soruların katılımcının kendisi tarafından yanıtlanmasıyla gerçekleştirilmiştir. Soruların yanlış ya da eksik anlaşılmasının önlenmesi amacıyla yüz yüze görüşme yapılması önerilir.
2. Bu tez çalışmasında katılımcı seçiminde hastalıktan sonra geçen süre gözletilmemiştir. Yanlış hatırlama riskine karşı ileride yapılacak çalışmalarda yakın zamanda hastalığı geçirmiş bireyler çalışmaya dahil edilebilir.
3. Çalışmamızda hastaneye ve yoğun bakıma yatış yapan kişi sayısı sınırlıdır, hastaneye ve yoğun bakıma yatış yapan kişi sayısının daha yüksek olduğu örneklerle araştırma yapılabilir.
4. Çalışmamızda yaş aralığı çok geniş tutulmuştur, yaşın hastalık üzerine etkisini azaltmak için daha dar yaş aralığında çalışılabilir.
5. Çalışmamıza farklı kronik hastalıklara sahip bireyler dahil edilmiştir, sadece benzer hastalığı olan ya da hiç kronik hastalığı olmayan bireyler üzerinde çalışılabilir.
6. Covid-19'un çeşitli varyantları olduğu göz önüne alınarak benzer zamanda Covid-19 geçirmiş kişiler araştırmaya dahil edilebilir.

7. Sağlık Bakanlığı tarafından toplum genelindeki sağlık taramalarında belirli aralıklarla, düzenli olarak fiziksel aktivite kayıtları tutularak hastalık öncesindeki fiziksel aktivite düzeyi daha net değerlendirilebilir.
8. Sağlık sisteminde fiziksel aktivite kayıtlarının olması durumunda fiziksel aktivitenin ölüm oranlarında farklılık yaratıp yaratmadığı da incelenebilir.
9. Katılımcıların besin tüketimleri ya da besin tüketim sıklıkları sorgulanmamıştır, vitamin-mineral tüketiminin yeterliliğini değerlendirmek için yüz yüze görüşmeyle diyetisyen tarafından bu değerlendirme yapılabilir.
10. Katılımcıların kullandığı besin takviyelerinin dozu ve formu sorgulanarak kullanılan takviyelerin yeterliliği tespit edilebilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Jin Y-H, Cai L, Cheng Z-S, Cheng H, Deng T, Fan Y-P, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Medical Research*. 2020;7(1):1-23.
2. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of medical virology*. 2020;92(4):418-23.
3. Organization WH. COVID-19 weekly epidemiological update, edition 110, 21 September 2022. 2022.
4. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LF. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(6):363-74.
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020;323(13):1239-42.
6. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(1):110-8.
7. Cheval B, Sieber S, Maltagliati S, Millet GP, Formánek T, Chalabaev A, et al. Muscle strength is associated with COVID-19 hospitalization in adults 50 years of age or older. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2021;12(5):1136-43.
8. Brawner CA, Ehrman JK, Bole S, Kerrigan DJ, Parikh SS, Lewis BK, et al., editors. Inverse relationship of maximal exercise capacity to hospitalization secondary to coronavirus disease 2019. *Mayo Clinic Proceedings*; 2021;96(1):32-39.
9. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgraduate medical journal*. 2020;96(1142):753-8.
10. Gao Z, Xu Y, Sun C, Wang X, Guo Y, Qiu S, et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2021;54(1):12-6.
11. Li S, Hua X. Modifiable lifestyle factors and severe COVID-19 risk: a Mendelian randomisation study. *BMC medical genomics*. 2021;14(1):1-8.
12. Nieman D. Exercise immunology: practical applications. *International Journal of Sports Medicine*. 1997;18(S 1):S91-S100.
13. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *Cmaj*. 2006;174(6):801-9.
14. Vepa A, Bae JP, Ahmed F, Pareek M, Khunti K. COVID-19 and ethnicity: a novel pathophysiological role for inflammation. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(5):1043-51.
15. Arena R, Bond S, Calvo IR, Lebowicz L, Ozemek C, Severin R, et al. Shelter from the cytokine storm: Healthy living is a vital preventative strategy in the COVID-19 era. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2021;73:56-60.
16. Nigro E, Polito R, Alfieri A, Mancini A, Imperlini E, Elce A, et al. Molecular mechanisms involved in the positive effects of physical activity on coping with COVID-19. *European journal of applied physiology*. 2020:1-14.

17. Dinh HC, Beyer I, Mets T, Onyema O, Njemini R, Renmans W, et al. Effects of physical exercise on markers of cellular immunosenescence: a systematic review. *Calcified tissue international*. 2017;100(2):193-215.
18. Maltagliati S, Sieber S, Sarrazin P, Cullati S, Chalabaev A, Millet GP, et al. Muscle Strength Explains the Protective Effect of Physical Activity against COVID-19 Hospitalization among Adults aged 50 Years and Older. *medRxiv*. 2021;39(24):2796-2803.
19. Sallis R, Young DR, Tartof SY, Sallis JF, Sall J, Li Q, et al. Physical inactivity is associated with a higher risk for severe COVID-19 outcomes: a study in 48 440 adult patients. *British journal of sports medicine*. 2021;55(19):1099-1105.
20. Rowlands AV, Dempsey PC, Gillies C, Kloecker DE, Razieh C, Chudasama Y, et al. TEMPORARY REMOVAL: Association between accelerometer-assessed physical activity and severity of COVID-19 in UK Biobank. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*. 2021;5(6):997-1007.
21. Ranasinghe C, Ozemek C, Arena R. Exercise and well-being during COVID 19—time to boost your immunity. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2020;18(12):1195-200.
22. Gündoğdu N, Demirgüç A, Çiçek C, Ergun N. Evaluation of the relationship between the disease severity and the level of physical activity in patients followed up with COVID-19 diagnosis. *Saudi Medical Journal*. 2022;43(6):579.
23. Gröber U, Holick MF. The coronavirus disease (COVID-19)—A supportive approach with selected micronutrients. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 2021;92:13-34.
24. Iddir M, Brito A, Dingeo G, Fernandez Del Campo SS, Samouda H, La Frano MR, et al. Strengthening the immune system and reducing inflammation and oxidative stress through diet and nutrition: considerations during the COVID-19 crisis. *Nutrients*. 2020;12(6):1562.
25. Panarese A, Pesce F, Porcelli P, Riezzo G, Iacovazzi PA, Leone CM, et al. Chronic functional constipation is strongly linked to vitamin D deficiency. *World journal of gastroenterology*. 2019;25(14):1729.
26. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *bmj*. 2017;356.
27. Castillo ME, Costa LME, Barrios JMV, Díaz JFA, Miranda JL, Bouillon R, et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2020;203:105751.
28. Shah K, Varna V, Sharma U, Mavalankar D. Does vitamin D supplementation reduce COVID-19 severity?: a systematic review. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2022.
29. Olczak-Pruc M, Swieczkowski D, Ladny JR, Pruc M, Juarez-Vela R, Rafique Z, et al. Vitamin C Supplementation for the Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022;14(19):4217.
30. Bhowmik KK, Berek MA, Aziz MA, Islam MS. Impact of high-dose vitamin C on the mortality, severity, and duration of hospital stay in COVID-19 patients: A meta-analysis. *Health Science Reports*. 2022;5(5):e762.

31. Kumar A, Kubota Y, Chernov M, Kasuya H. Potential role of zinc supplementation in prophylaxis and treatment of COVID-19. *Medical hypotheses*. 2020;144:109848.
32. Karim MM, Sultana S, Sultana R, Rahman MT. Possible Benefits of Zinc supplement in CVD and COVID-19 Comorbidity. *Journal of Infection and Public Health*. 2021;14(11):1686-92.
33. Carlucci PM, Ahuja T, Petrilli C, Rajagopalan H, Jones S, Rahimian J. Zinc sulfate in combination with a zinc ionophore may improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *Journal of medical microbiology*. 2020;69(10):1228.
34. Simopoulos AP, Serhan CN, Bazinet RP. The need for precision nutrition, genetic variation and resolution in Covid-19 patients. *Molecular Aspects of Medicine*. 2021:100943.
35. Infusino F, Marazzato M, Mancone M, Fedele F, Mastroianni CM, Severino P, et al. Diet supplementation, probiotics, and nutraceuticals in SARS-CoV-2 infection: a scoping review. *Nutrients*. 2020;12(6):1718.
36. Gutiérrez-Castrellón P, Gandara-Martí T, Abreu Y Abreu AT, Nieto-Rufino CD, López-Orduña E, Jiménez-Escobar I, et al. Probiotic improves symptomatic and viral clearance in Covid19 outpatients: a randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial. *Gut Microbes*. 2022;14(1):2018899.
37. Cunningham GB. Physical activity and its relationship with COVID-19 cases and deaths: Analysis of US counties. *Journal of Sport and Health Science*. 2021.
38. Alkhatib A. Antiviral functional foods and exercise lifestyle prevention of coronavirus. *Nutrients*. 2020;12(9):2633.
39. Burtcher J, Cappellano G, Omori A, Koshiha T, Millet GP. Mitochondria: in the cross fire of SARS-CoV-2 and immunity. *IScience*. 2020;23(10):101631.
40. Chowdhury MA, Hossain N, Kashem MA, Shahid MA, Alam A. Immune response in COVID-19: A review. *Journal of infection and public health*. 2020;13(11):1619-29.
41. BourBour F, Mirzaei Dahka S, Gholamalizadeh M, Akbari ME, Shadnough M, Haghighi M, et al. Nutrients in prevention, treatment, and management of viral infections; special focus on Coronavirus. *Archives of physiology and biochemistry*. 2020:1-10.
42. Lange KW. Food science and COVID-19. *Food Science and Human Wellness*. 2021;10(1):1-5.
43. Zu ZY, Di Jiang M, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a perspective from China. *Radiology*. 2020;296(2):E15-E25.
44. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;581(7807):221-4.
45. Fath MK, Naderi M, Hamzavi H, Ganji M, Shabani S, Khalesi B, et al. Molecular Mechanisms and therapeutic effects of different vitamins and minerals in COVID-19 patients. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2022:127044.
46. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a narrative review. *Annals of internal medicine*. 2020;173(5):362-7.
47. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*. 2021;19(3):141-54.
48. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pacific journal of allergy and immunology*. 2020;38(1):1-9.

49. Di Girolamo FG, Fiotti N, Sisto UG, Nunnari A, Colla S, Mearelli F, et al. Skeletal Muscle in Hypoxia and Inflammation: Insights on the COVID-19 Pandemic. *Frontiers in Nutrition*. 2022;9.
50. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Military medical research*. 2020;7(1):1-10.
51. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
52. Da Silveira MP, da Silva Fagundes KK, Bizuti MR, Starck É, Rossi RC, de Resende E Silva DT. Physical exercise as a tool to help the immune system against COVID-19: an integrative review of the current literature. *Clinical and experimental medicine*. 2021;21(1):15-28.
53. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Critical Care*. 2020;24(1):1-10.
54. Yuki K, Fujjogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical immunology*. 2020;215:108427.
55. Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, Ali HI, Platat C, Ismail LC, et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas*. 2021;143:1-9.
56. Kumar P, Kumar M, Bedi O, Gupta M, Kumar S, Jaiswal G, et al. Role of vitamins and minerals as immunity boosters in COVID-19. *Inflammopharmacology*. 2021;29(4):1001-16.
57. Derbyshire E, Delange J. COVID-19: is there a role for immunonutrition, particularly in the over 65s? *BMJ Nutrition, Prevention & Health*. 2020;3(1):100.
58. Simpson RJ, Katsanis E. The immunological case for staying active during the COVID-19 pandemic. *Brain, behavior, and immunity*. 2020;87:6.
59. Murphy K, Weaver C. *Janeway's immunobiology*: Garland science; 2016.
60. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients*. 2020;12(4):1181.
61. Duggal NA, Niemi G, Harridge SD, Simpson RJ, Lord JM. Can physical activity ameliorate immunosenescence and thereby reduce age-related multi-morbidity? *Nature Reviews Immunology*. 2019;19(9):563-72.
62. Simpson RJ, Lowder TW, Spielmann G, Bigley AB, LaVoy EC, Kunz H. Exercise and the aging immune system. *Ageing research reviews*. 2012;11(3):404-20.
63. Simpson RJ. Aging, persistent viral infections, and immunosenescence: can exercise "make space"? *Exercise and sport sciences reviews*. 2011;39(1):23-33.
64. Sachdev S, Davies KJ. Production, detection, and adaptive responses to free radicals in exercise. *Free Radical Biology and Medicine*. 2008;44(2):215-23.
65. Weill P, Plissonneau C, Legrand P, Rioux V, Thibault R. May omega-3 fatty acid dietary supplementation help reduce severe complications in Covid-19 patients? *Biochimie*. 2020;179:275-80.



66. Kim JS, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpirt W, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics*. 2021;11(1):316.
67. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases*. 2020;71(15):762-8.
68. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):428-35.
69. Ayala DJM-F, Navas P, López-Lluch G. Age-related mitochondrial dysfunction as a key factor in COVID-19 disease. *Experimental gerontology*. 2020:111147.
70. Zahedi H, Djalalinia S, Asayesh H, Mansourian M, Abdar ZE, Gorabi AM, et al. A higher dietary inflammatory index score is associated with a higher risk of incidence and mortality of cancer: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *International journal of preventive medicine*. 2020;11.
71. Mrityunjaya M, Pavithra V, Neelam R, Janhavi P, Halami P, Ravindra P. Immune-boosting, antioxidant and anti-inflammatory food supplements targeting pathogenesis of COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2020:2337.
72. Gupta N, Zhao Y-Y, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thrombosis research*. 2019;181:77-83.
73. Gustine JN, Jones D. Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19. *The American journal of pathology*. 2021;191(1):4-17.
74. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
75. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive care medicine*. 2020;46(5):846-8.
76. Song P, Li W, Xie J, Hou Y, You C. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clinica chimica acta*. 2020;509:280-7.
77. da Luz Scheffer D, Latini A. Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2020;1866(10):165823.
78. Talbot H, Coleman L, Crimin K, Zhu Y, Rock M, Meece J, et al. Association between obesity and vulnerability and serologic response to influenza vaccination in older adults. *Vaccine*. 2012;30(26):3937-43.
79. Nguyen-Van-Tam J, Openshaw P, Hashim A, Gadd E, Lim W, Semple M, et al. Risk factors for hospitalisation and poor outcome with pandemic A/H1N1 influenza: United Kingdom first wave (May–September 2009). *Thorax*. 2010;65(7):645-51.
80. Louie JK, Acosta M, Samuel MC, Schechter R, Vugia DJ, Harriman K, et al. A novel risk factor for a novel virus: obesity and 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(3):301-12.
81. Nave H, Beutel G, Kielstein JT. Obesity-related immunodeficiency in patients with pandemic influenza H1N1. *The Lancet infectious diseases*. 2011;11(1):14-5.

82. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *Jama*. 2020;323(16):1574-81.
83. Duteil F, Gordon BA, Naughton G, Crendal E, Courteix D, Chaplais E, et al. Cardiovascular risk of adipokines: a review. *Journal of International Medical Research*. 2018;46(6):2082-95.
84. Tavakol Z, Ghannadi S, Tabesh MR, Halabchi F, Noormohammadpour P, Akbarpour S, et al. Relationship between physical activity, healthy lifestyle and COVID-19 disease severity; a cross-sectional study. *Journal of Public Health*. 2021:1-9.
85. Emilsson V, Gudmundsson EF, Aspelund T, Jonsson BG, Gudjonsson A, Launer LJ, et al. Serum levels of ACE2 are higher in patients with obesity and diabetes. *Obesity Science & Practice*. 2021;7(2):239-43.
86. de Almeida Pinheiro T, Barcala-Jorge AS, Andrade JMO, de Almeida Pinheiro T, Ferreira ECN, Crespo TS, et al. Obesity and malnutrition similarly alter the renin–angiotensin system and inflammation in mice and human adipose. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2017;48:74-82.
87. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature reviews immunology*. 2011;11(9):607-15.
88. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2006;29(6):1433-8.
89. Laddu DR, Lavie CJ, Phillips SA, Arena R. Physical activity for immunity protection: Inoculating populations with healthy living medicine in preparation for the next pandemic. *Progress in cardiovascular diseases*. 2021;64:102.
90. Booth FW, Roberts CK, Thyfault JP, Ruegsegger GN, Toedebusch RG. Role of inactivity in chronic diseases: evolutionary insight and pathophysiological mechanisms. *Physiological reviews*. 2017;97(4):1351-402.
91. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, et al. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. 2011.
92. GÜNEŞ AGM, DEMİRER AGB, ŞİMŞEK AGA. Bölüm 3 COVID-19 özelinde immün sistemi güçlendirici beslenme ve fiziksel aktivite stratejileri. *COVID-19*. 2020;125.
93. Pietiläinen KH, Kaprio J, Borg P, Plasqui G, Yki-Järvinen H, Kujala UM, et al. Physical inactivity and obesity: a vicious circle. *Obesity*. 2008;16(2):409-14.
94. Zadow EK, Wundersitz DWT, Hughes DL, Adams MJ, Kingsley MIC, Blacklock HA, et al., editors. *Coronavirus (COVID-19), coagulation, and exercise: interactions that may influence health outcomes*. Seminars in thrombosis and hemostasis; 2020: Thieme Medical Publishers.
95. Sallis R, Young DR, Tartof SY, Sallis JF, Sall J, Li Q, et al. Physical inactivity is associated with a higher risk for severe COVID-19 outcomes: a study in 48 440 adult patients. *British journal of sports medicine*. 2021;55(19):1099-105.
96. Maltagliati S, Sieber S, Sarrazin P, Cullati S, Chalabaev A, Millet GP, et al. Muscle strength explains the protective effect of physical activity against COVID-19 hospitalization among adults aged 50 years and older. *Journal of Sports Sciences*. 2021;39(24):2796-803.

97. Rowlands AV, Dempsey PC, Gillies C, Kloecker DE, Razieh C, Chudasama Y, et al. Association between Accelerometer-Assessed physical activity and severity of COVID-19 in UK Biobank. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*. 2021;5(6):997-1007.
98. Fernández-Lázaro D, González-Bernal JJ, Sánchez-Serrano N, Navascués LJ, Ascaso-del-Río A, Mielgo-Ayuso J. Physical exercise as a multimodal tool for COVID-19: Could it be used as a preventive strategy? *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(22):8496.
99. Fernandes P, de Mendonça Oliveira L, Brüggemann TR, Sato MN, Olivo CR, Arantes-Costa FM. Physical exercise induces immunoregulation of TREG, M2, and pDCs in a lung allergic inflammation model. *Frontiers in immunology*. 2019;10:854.
100. Nigro E, Polito R, Alfieri A, Mancini A, Imperlini E, Elce A, et al. Molecular mechanisms involved in the positive effects of physical activity on coping with COVID-19. *European Journal of Applied Physiology*. 2020;120(12):2569-82.
101. Kawanishi N, Yano H, Yokogawa Y, Suzuki K. Exercise training inhibits inflammation in adipose tissue via both suppression of macrophage infiltration and acceleration of phenotypic switching from M1 to M2 macrophages in high-fat-diet-induced obese mice. *Exercise immunology review*. 2010;16.
102. Oliveira M, Gleeson M. The influence of prolonged cycling on monocyte Toll-like receptor 2 and 4 expression in healthy men. *European journal of applied physiology*. 2010;109(2):251-7.
103. Svensson M, Lexell J, Deierborg T. Effects of physical exercise on neuroinflammation, neuroplasticity, neurodegeneration, and behavior: what we can learn from animal models in clinical settings. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2015;29(6):577-89.
104. Zbinden-Foncea H, Francaux M, Deldicque L, Hawley JA. Does high cardiorespiratory fitness confer some protection against proinflammatory responses after infection by SARS-CoV-2? *Obesity*. 2020;28(8):1378-81.
105. Gleeson M, McFarlin B, Flynn M. Exercise and Toll-like receptors. *Exerc Immunol Rev*. 2006;12(1):34-53.
106. Collao N, Rada I, Francaux M, Deldicque L, Zbinden-Foncea H. Anti-Inflammatory Effect of Exercise Mediated by Toll-Like Receptor Regulation in Innate Immune Cells—A Review: Anti-inflammatory effect of exercise mediated by Toll-like receptor regulation in innate immune cells. *International reviews of immunology*. 2020;39(2):39-52.
107. Rada I, Deldicque L, Francaux M, Zbinden-Foncea H. Toll like receptor expression induced by exercise in obesity and metabolic syndrome: A systematic review. *Exercise immunology review*. 2018;24.
108. Richter EA, Ruderman NB. AMPK and the biochemistry of exercise: implications for human health and disease. *Biochemical Journal*. 2009;418(2):261-75.
109. Zhang J, Dong J, Martin M, He M, Gongol B, Marin TL, et al. AMP-activated protein kinase phosphorylation of angiotensin-converting enzyme 2 in endothelium mitigates pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018;198(4):509-20.
110. Liu H-W, Chang S-J. Moderate exercise suppresses NF- $\kappa$ B signaling and activates the SIRT1-AMPK-PGC1 $\alpha$  Axis to attenuate muscle loss in diabetic db/db mice. *Frontiers in physiology*. 2018;9:636.

111. Nunes-Silva A, Rocha GC, Magalhaes DM, Vaz LN, Salviano de Faria MH, Simoes e Silva AC. Physical exercise and ACE2-angiotensin-(1-7)-mas receptor axis of the renin angiotensin system. *Protein and peptide letters*. 2017;24(9):809-16.
112. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020;367(6485):1444-8.
113. Bhalla V, Blish CA, South AM. A historical perspective on ACE2 in the COVID-19 era. *Journal of Human Hypertension*. 2021;35(10):935-9.
114. Santos SHS, Andrade JMO. Angiotensin 1–7: A peptide for preventing and treating metabolic syndrome. *Peptides*. 2014;59:34-41.
115. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2021;40(5):905-19.
116. Frantz EDC, Prodel E, Braz ID, Giori IG, Bargut TCL, Magliano DAC, et al. Modulation of the renin–angiotensin system in white adipose tissue and skeletal muscle: focus on exercise training. *Clinical science*. 2018;132(14):1487-507.
117. Ahmadi MN, Huang B-H, Inan-Eroglu E, Hamer M, Stamatakis E. Lifestyle risk factors and infectious disease mortality, including COVID-19, among middle aged and older adults: Evidence from a community-based cohort study in the United Kingdom. *Brain, behavior, and immunity*. 2021;96:18-27.
118. Cho D-H, Lee SJ, Jae SY, Kim WJ, Ha SJ, Gwon JG, et al. Physical activity and the risk of COVID-19 infection and mortality: a nationwide population-based case-control study. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(7):1539.
119. Lee SW, Lee J, Moon SY, Jin HY, Yang JM, Ogino S, et al. Physical activity and the risk of SARS-CoV-2 infection, severe COVID-19 illness and COVID-19 related mortality in South Korea: a nationwide cohort study. *British Journal of Sports Medicine*. 2022;56(16):901-12.
120. Salgado-Aranda R, Pérez-Castellano N, Núñez-Gil I, Orozco AJ, Torres-Esquivel N, Flores-Soler J, et al. Influence of baseline physical activity as a modifying factor on COVID-19 mortality: a single-center, retrospective study. *Infectious diseases and therapy*. 2021;10(2):801-14.
121. Yuan Q, Huang H-y, Chen X-l, Chen R-h, Zhang Y, Pan X-b, et al. Does pre-existent physical inactivity have a role in the severity of COVID-19? *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2021;15:17534666211025221.
122. Steenkamp L, Saggars RT, Bandini R, Stranges S, Choi Y-H, Thornton JS, et al. Small steps, strong shield: directly measured, moderate physical activity in 65 361 adults is associated with significant protective effects from severe COVID-19 outcomes. *British journal of sports medicine*. 2022;56(10):568-76.
123. Nieman DC, Wentz LM. The compelling link between physical activity and the body's defense system. *Journal of sport and health science*. 2019;8(3):201-17.
124. Pyne D, Baker M, Smith J, Weidemann M, Telford R. Exercise and the neutrophil oxidative burst: biological and experimental variability. *European journal of applied physiology and occupational physiology*. 1996;74(6):564-71.
125. Shephard RJ. Adhesion molecules, catecholamines and leucocyte redistribution during and following exercise. *Sports medicine*. 2003;33(4):261-84.

126. Huh JY. The role of exercise-induced myokines in regulating metabolism. *Archives of pharmacal research*. 2018;41(1):14-29.
127. Flynn MG, McFarlin BK, Phillips MD, Stewart LK, Timmerman KL. Toll-like receptor 4 and CD14 mRNA expression are lower in resistive exercise-trained elderly women. *Journal of applied physiology*. 2003;95(5):1833-42.
128. Simpson RJ, Kunz H, Agha N, Graff R. Exercise and the regulation of immune functions. *Progress in molecular biology and translational science*. 2015;135:355-80.
129. Ledo A, Schub D, Ziller C, Enders M, Stenger T, Gärtner BC, et al. Elite athletes on regular training show more pronounced induction of vaccine-specific T-cells and antibodies after tetravalent influenza vaccination than controls. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020;83:135-45.
130. Pascoe AR, Singh MAF, Edwards KM. The effects of exercise on vaccination responses: a review of chronic and acute exercise interventions in humans. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2014;39:33-41.
131. Senchina DS, Kohut ML. Immunological outcomes of exercise in older adults. *Clinical interventions in aging*. 2007;2(1):3.
132. Woods JA, Keylock KT, Lowder T, Vieira VJ, Zelkovich W, Dumich S, et al. Cardiovascular exercise training extends influenza vaccine seroprotection in sedentary older adults: the immune function intervention trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009;57(12):2183-91.
133. Kohut ML, Arntson BA, Lee W, Rozeboom K, Yoon K-J, Cunnick JE, et al. Moderate exercise improves antibody response to influenza immunization in older adults. *Vaccine*. 2004;22(17-18):2298-306.
134. Yang Y, Verkuilen J, Rosengren KS, Mariani RA, Reed M, Grubisich SA, et al. Effects of a Taiji and Qigong intervention on the antibody response to influenza vaccine in older adults. *The American journal of Chinese medicine*. 2007;35(04):597-607.
135. de Araújo AL, Silva LCR, Fernandes JR, Matias MdST, Boas LS, Machado CM, et al. Elderly men with moderate and intense training lifestyle present sustained higher antibody responses to influenza vaccine. *Age*. 2015;37(6):1-8.
136. Choon Lim Wong G, Narang V, Lu Y, Camous X, Nyunt MSZ, Carre C, et al. Hallmarks of improved immunological responses in the vaccination of more physically active elderly females. *Exercise Immunology Review*. 2019;25.
137. Valenzuela PL, Simpson RJ, Castillo-García A, Lucia A. Physical activity: A coadjuvant treatment to COVID-19 vaccination? *Brain, behavior, and immunity*. 2021;94:1.
138. Calder PC. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*. 2020;3(1):74.
139. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C can shorten the length of stay in the ICU: a meta-analysis. *Nutrients*. 2019;11(4):708.
140. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A review of micronutrients and the immune system—working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients*. 2020;12(1):236.
141. Alpert PT. The role of vitamins and minerals on the immune system. *Home Health Care Management & Practice*. 2017;29(3):199-202.
142. Huang Z, Liu Y, Qi G, Brand D, Zheng SG. Role of vitamin A in the immune system. *Journal of clinical medicine*. 2018;7(9):258.

143. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS medicine*. 2006;3(9):e343.
144. Semba RD. The role of vitamin A and related retinoids in immune function. *Nutrition reviews*. 1998;56(1):S38-S48.
145. Hashimoto S, Hayashi S, Yoshida S, Kujime K, Maruoka S, Matsumoto K, et al. Retinoic acid differentially regulates interleukin-1 $\beta$  and interleukin-1 receptor antagonist production by human alveolar macrophages. *Leukemia research*. 1998;22(11):1057-61.
146. Jovic TH, Ali SR, Ibrahim N, Jessop ZM, Tarassoli SP, Dobbs TD, et al. Could vitamins help in the fight against COVID-19? *Nutrients*. 2020;12(9):2550.
147. Spinass E, Saggini A, Kritas S, Cerulli G, Caraffa A, Antinolfi P, et al. Crosstalk between vitamin B and immunity. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2015;29(2):283-8.
148. Keil SD, Bowen R, Marschner S. Inactivation of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in plasma products using a riboflavin-based and ultraviolet light-based photochemical treatment. *Transfusion*. 2016;56(12):2948-52.
149. Serseg T, Benarous K, Yousfi M. Hispidin and Lepidine E: two Natural Compounds and Folic acid as Potential Inhibitors of 2019-novel coronavirus Main Protease (2019-nCoV<sup>Mpro</sup>), molecular docking and SAR study. *Current computer-aided drug design*. 2021;17(3):469-79.
150. Kandeel M, Al-Nazawi M. Virtual screening and repurposing of FDA approved drugs against COVID-19 main protease. *Life sciences*. 2020;251:117627.
151. Tamura J, Kubota K, Murakami H, Sawamura M, Matsushima T, Tamura T, et al. Immunomodulation by vitamin B12: augmentation of CD8<sup>+</sup> T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B12-deficient patients by methyl-B12 treatment. *Clinical & Experimental Immunology*. 1999;116(1):28-32.
152. Zhou E, Li Y, Yao M, Wei Z, Fu Y, Yang Z. Niacin attenuates the production of pro-inflammatory cytokines in LPS-induced mouse alveolar macrophages by HCA2 dependent mechanisms. *International Immunopharmacology*. 2014;23(1):121-6.
153. Rodriguez-Melendez R, Zemleni J. Regulation of gene expression by biotin ☆. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2003;14(12):680-90.
154. Mallat J, Lemyze M, Thevenin D. Do not forget to give thiamine to your septic shock patient! *Journal of thoracic disease*. 2016;8(6):1062.
155. Donnino MW, Andersen LW, Chase M, Berg KM, Tidswell M, Giberson T, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of thiamine as a metabolic resuscitator in septic shock: a pilot study. *Critical care medicine*. 2016;44(2):360.
156. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients*. 2017;9(11):1211.
157. Cheng RZ. Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Medicine in drug discovery*. 2020;5:100028.
158. Hemilä H. Vitamin C and infections. *Nutrients*. 2017;9(4):339.
159. Maggini S, Beveridge S, Sorbara P, Senatore G. Feeding the immune system: the role of micronutrients in restoring resistance to infections. *CAB Reviews: Perspectives in Agriculture, Veterinary Science, Nutrition and Natural Resources*. 2008;3(098):1-21.
160. Hiedra R, Lo KB, Elbashaheh M, Gul F, Wright RM, Albano J, et al. The use of IV vitamin C for patients with COVID-19: a case series. *Expert review of anti-infective therapy*. 2020;18(12):1259-61.

161. Vorilhon P, Arpajou B, Roussel HV, Merlin É, Pereira B, Cabailot A. Authors' response to letter to the editor: "Meta-analysis on vitamin C and the common cold in children may be misleading". *European journal of clinical pharmacology*. 2019;75(12):1749-50.
162. Ran L, Zhao W, Wang J, Wang H, Zhao Y, Tseng Y, et al. Extra dose of vitamin C based on a daily supplementation shortens the common cold: A meta-analysis of 9 randomized controlled trials. *BioMed research international*. 2018;2018.
163. Khan HMW, Parikh N, Megala SM, Predeteanu GS. Unusual early recovery of a critical COVID-19 patient after administration of intravenous vitamin C. *The American journal of case reports*. 2020;21:e925521-1.
164. Alamdari DH, Moghaddam AB, Amini S, Keramati MR, Zarmehri AM, Alamdari AH, et al. Application of methylene blue-vitamin C–N-acetyl cysteine for treatment of critically ill COVID-19 patients, report of a phase-I clinical trial. *European journal of pharmacology*. 2020;885:173494.
165. Suna K, Melahat UŞ, Murat Y, Figen ÖE, Ayperi Ö. Effect of high-dose intravenous vitamin C on prognosis in patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2022;158(8):356-60.
166. Simsek F, Yonca H, Tahmaz I, Kara U, Sir E, Eksert S, et al. Effects of high dose vitamin C administration in Covid-19 patients. 2021.
167. Gois PHF, Ferreira D, Olenski S, Seguro AC. Vitamin D and infectious diseases: simple bystander or contributing factor? *Nutrients*. 2017;9(7):651.
168. Hossein-nezhad A, Holick MF, editors. *Vitamin D for health: a global perspective*. Mayo clinic proceedings; 2013: Elsevier.
169. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Current opinion in pharmacology*. 2010;10(4):482-96.
170. Jeffery LE, Burke F, Mura M, Zheng Y, Qureshi OS, Hewison M, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *The journal of immunology*. 2009;183(9):5458-67.
171. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willett WC, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *Jama*. 1998;279(1):23-8.
172. Mitchell F. Vitamin-D and COVID-19: do deficient risk a poorer outcome? *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020;8(7):570.
173. Kara M, Ekiz T, Ricci V, Kara Ö, Chang K-V, Özçakar L. 'Scientific Strabismus' or two related pandemics: coronavirus disease and vitamin D deficiency. *British Journal of Nutrition*. 2020;124(7):736-41.
174. Karahan S, Katkat F. Impact of serum 25 (OH) vitamin D level on mortality in patients with COVID-19 in Turkey. *The journal of nutrition, health & aging*. 2021;25(2):189-96.
175. Braiman M. Latitude dependence of the COVID-19 mortality rate—a possible relationship to vitamin D deficiency? Available at SSRN 3561958. 2020.
176. Lai Y-J, Chang H-S, Yang Y-P, Lin T-W, Lai W-Y, Lin Y-Y, et al. The role of micronutrient and immunomodulation effect in the vaccine era of COVID-19. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2021;84(9):821-6.

177. Galmés S, Serra F, Palou A. Vitamin E metabolic effects and genetic variants: a challenge for precision nutrition in obesity and associated disturbances. *Nutrients*. 2018;10(12):1919.
178. Meydani SN, Barklund MP, Liu S, Meydani M, Miller RA, Cannon JG, et al. Vitamin E supplementation enhances cell-mediated immunity in healthy elderly subjects. *The American journal of clinical nutrition*. 1990;52(3):557-63.
179. Han SN, Meydani SN. Vitamin E and infectious diseases in the aged. *Proceedings of the Nutrition Society*. 1999;58(3):697-705.
180. Lee GY, Han SN. The role of vitamin E in immunity. *Nutrients*. 2018;10(11):1614.
181. Tainer JA, Getzoff ED, Richardson JS, Richardson DC. Structure and mechanism of copper, zinc superoxide dismutase. *Nature*. 1983;306(5940):284-7.
182. Maares M, Haase H. Zinc and immunity: An essential interrelation. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2016;611:58-65.
183. Tuerk MJ, Fazel N. Zinc deficiency. *Current opinion in gastroenterology*. 2009;25(2):136-43.
184. Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency: its impact on human health and disease. *Advances in nutrition*. 2013;4(2):176-90.
185. Prasad AS, Bao B, Beck FW, Kucuk O, Sarkar FH. Antioxidant effect of zinc in humans. *Free Radical Biology and Medicine*. 2004;37(8):1182-90.
186. Lawrence T. The nuclear factor NF- $\kappa$ B pathway in inflammation. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2009;1(6):a001651.
187. Hayden MS, Ghosh S, editors. *Regulation of NF- $\kappa$ B by TNF family cytokines. Seminars in immunology*; 2014: Elsevier.
188. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, Aschner M, Gritsenko VA, Alekseenko SI, et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19. *International journal of molecular medicine*. 2020;46(1):17-26.
189. Naidu AS, Pressman P, Clemens RA. Coronavirus and nutrition: what is the evidence for dietary supplements usage for COVID-19 control and management? *Nutrition Today*. 2021;56(1):19-25.
190. Te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn<sup>2+</sup> inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS pathogens*. 2010;6(11):e1001176.
191. Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(6).
192. Mariani E, Cattini L, Neri S, Malavolta M, Mocchegiani E, Ravaglia G, et al. Simultaneous evaluation of circulating chemokine and cytokine profiles in elderly subjects by multiplex technology: relationship with zinc status. *Biogerontology*. 2006;7(5):449-59.
193. Barnett JB, Hamer DH, Meydani SN. Low zinc status: a new risk factor for pneumonia in the elderly? *Nutrition reviews*. 2010;68(1):30-7.
194. Guillin OM, Vindry C, Ohlmann T, Chavatte L. Selenium, selenoproteins and viral infection. *Nutrients*. 2019;11(9):2101.



195. Zhang J, Taylor EW, Bennett K, Saad R, Rayman MP. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *The American journal of clinical nutrition*. 2020;111(6):1297-9.
196. Rayman MP. Selenium and human health. *The Lancet*. 2012;379(9822):1256-68.
197. Kieliszek M, Lipinski B. Selenium supplementation in the prevention of coronavirus infections (COVID-19). *Medical Hypotheses*. 2020;143:109878.
198. Beck MA, Nelson HK, Shi Q, Van Dael P, Schiffrin EJ, Blum S, et al. Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. *The FASEB Journal*. 2001;15(8):1481-3.
199. Harthill M. Micronutrient selenium deficiency influences evolution of some viral infectious diseases. *Biological trace element research*. 2011;143(3):1325-36.
200. Lepanto MS, Rosa L, Paesano R, Valenti P, Cutone A. Lactoferrin in aseptic and septic inflammation. *Molecules*. 2019;24(7):1323.
201. Habib HM, Ibrahim S, Zaim A, Ibrahim WH. The role of iron in the pathogenesis of COVID-19 and possible treatment with lactoferrin and other iron chelators. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;136:111228.
202. Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood*. 2002;99(10):3505-16.
203. Chen Z, Xu W, Ma W, Shi X, Li S, Hao M, et al. Clinical laboratory evaluation of COVID-19. *Clinica Chimica Acta*. 2021;519:172-82.
204. Henry BM, De Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020;58(7):1021-8.
205. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2020;34(10):e23618.
206. Bolondi G, Russo E, Gamberini E, Circelli A, Meca MCC, Brogi E, et al. Iron metabolism and lymphocyte characterisation during Covid-19 infection in ICU patients: an observational cohort study. *World Journal of Emergency Surgery*. 2020;15(1):1-8.
207. Hippchen T, Altamura S, Muckenthaler MU, Merle U. Hypoferremia is associated with increased hospitalization and oxygen demand in COVID-19 patients. *Hemasphere*. 2020;4(6).
208. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S, editors. Serum iron level as a potential predictor of coronavirus disease 2019 severity and mortality: a retrospective study. *Open forum infectious diseases*; 2020: Oxford University Press US.
209. Shah A, Frost JN, Aaron L, Donovan K, Drakesmith H. Systemic hypoferremia and severity of hypoxemic respiratory failure in COVID-19. *Critical Care*. 2020;24(1):1-4.
210. Caspi R, Billington R, Keseler IM, Kothari A, Krummenacker M, Midford PE, et al. The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes-a 2019 update. *Nucleic acids research*. 2020;48(D1):D445-D53.
211. Tang C-F, Ding H, Jiao R-Q, Wu X-X, Kong L-D. Possibility of magnesium supplementation for supportive treatment in patients with COVID-19. *European Journal of Pharmacology*. 2020;886:173546.

212. Maier JA, Castiglioni S, Locatelli L, Zocchi M, Mazur A, editors. Magnesium and inflammation: Advances and perspectives. *Seminars in Cell & Developmental Biology*; 2021: Elsevier.
213. Cooper ID, Crofts CA, DiNicolantonio JJ, Malhotra A, Elliott B, Kyriakidou Y, et al. Relationships between hyperinsulinaemia, magnesium, vitamin D, thrombosis and COVID-19: rationale for clinical management. *Open Heart*. 2020;7(2):e001356.
214. Reddy P, Edwards LR. Magnesium supplementation in vitamin D deficiency. *American journal of therapeutics*. 2019;26(1):e124-e32.
215. Zittermann A. Magnesium deficit-overlooked cause of low vitamin D status? *BMC medicine*. 2013;11(1):1-3.
216. Blitz M, Blitz S, Hughes R, Diner B, Beasley R, Knopp J, et al. Aerosolized magnesium sulfate for acute asthma: a systematic review. *Chest*. 2005;128(1):337-44.
217. Kew KM, Kirtchuk L, Michell CI. Intravenous magnesium sulfate for treating adults with acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(5).
218. Knightly R, Milan SJ, Hughes R, Knopp-Sihota JA, Rowe BH, Normansell R, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(11).
219. Rowe BH, Bretzlaff J, Bourdon C, Bota G, Blitz S, Camargo Jr CA. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2000(1).
220. Shan Z, Rong Y, Yang W, Wang D, Yao P, Xie J, et al. Intravenous and nebulized magnesium sulfate for treating acute asthma in adults and children: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory medicine*. 2013;107(3):321-30.
221. Kao M-C, Jan W-C, Tsai P-S, Wang T-Y, Huang C-J. Magnesium sulfate mitigates lung injury induced by bilateral lower limb ischemia-reperfusion in rats. *Journal of Surgical Research*. 2011;171(1):e97-e106.
222. Landon RA, Young EA. Role of magnesium in regulation of lung function. *Journal of the American Dietetic Association*. 1993;93(6):674-7.
223. Güzel A, Doğan E, Türkçü G, Kuyumcu M, Kaplan İ, Çelik F, et al. Dexmedetomidine and magnesium sulfate: a good combination treatment for acute lung injury? *Journal of Investigative Surgery*. 2018.
224. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *British journal of clinical pharmacology*. 2013;75(3):645-62.
225. Hathaway III D, Pandav K, Patel M, Riva-Moscato A, Singh BM, Patel A, et al. Omega 3 fatty acids and COVID-19: a comprehensive review. *Infection & chemotherapy*. 2020;52(4):478.
226. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nature Reviews Immunology*. 2008;8(5):349-61.
227. Recchiuti A, Patrino S, Mattoscio D, Isopi E, Pomilio A, Lamolinara A, et al. Resolvin D1 and D2 reduce SARS-Cov-2-induced inflammation in cystic fibrosis macrophages. *bioRxiv*. 2020.

228. Rius B, López-Vicario C, González-Pérez A, Morán-Salvador E, García-Alonso V, Clària J, et al. Resolution of inflammation in obesity-induced liver disease. *Frontiers in immunology*. 2012;3:257.
229. Basil MC, Levy BD. Specialized pro-resolving mediators: endogenous regulators of infection and inflammation. *Nature Reviews Immunology*. 2016;16(1):51-67.
230. Morin C, Hiram R, Rousseau E, Blier PU, Fortin S. Docosapentaenoic acid monoacylglyceride reduces inflammation and vascular remodeling in experimental pulmonary hypertension. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2014;307(4):H574-H86.
231. Saedisomeolia A, Wood LG, Garg ML, Gibson PG, Wark PA. Anti-inflammatory effects of long-chain n-3 PUFA in rhinovirus-infected cultured airway epithelial cells. *British journal of nutrition*. 2008;101(4):533-40.
232. Kang KW, Kim S, Cho Y-B, Ryu SR, Seo Y-J, Lee S-M. Endogenous n-3 polyunsaturated fatty acids are beneficial to dampen CD8+ T cell-mediated inflammatory response upon the viral infection in mice. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(18):4510.
233. Sheppard KW, Cheatham CL. Omega-6/omega-3 fatty acid intake of children and older adults in the US: dietary intake in comparison to current dietary recommendations and the Healthy Eating Index. *Lipids in health and disease*. 2018;17(1):1-12.
234. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2002;56(8):365-79.
235. Simopoulos AP, Serhan CN, Bazinet RP. The need for precision nutrition, genetic variation and resolution in Covid-19 patients. *Molecular Aspects of Medicine*. 2021;77:100943.
236. Simopoulos AP. Genetic variants in the metabolism of omega-6 and omega-3 fatty acids: their role in the determination of nutritional requirements and chronic disease risk. *Experimental biology and medicine*. 2010;235(7):785-95.
237. Harris WS. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a case for omega-3 index as a new risk factor. *Pharmacological research*. 2007;55(3):217-23.
238. Harris WS, Von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Preventive medicine*. 2004;39(1):212-20.
239. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-7.
240. Sham HP, Walker KH, Abdulnour R-EE, Krishnamoorthy N, Doua DN, Norris PC, et al. 15-epi-Lipoxin A4, Resolvin D2, and Resolvin D3 induce NF- $\kappa$ B regulators in bacterial pneumonia. *The Journal of Immunology*. 2018;200(8):2757-66.
241. Wang Q, Yan S-F, Hao Y, Jin S-W. Specialized pro-resolving mediators regulate alveolar fluid clearance during acute respiratory distress syndrome. *Chinese Medical Journal*. 2018;131(08):982-9.
242. Gao Y, Zhang H, Luo L, Lin J, Li D, Zheng S, et al. Resolvin D1 improves the resolution of inflammation via activating NF- $\kappa$ B p50/p50-mediated cyclooxygenase-2 expression in acute respiratory distress syndrome. *The Journal of Immunology*. 2017;199(6):2043-54.

243. Sekheri M, El Kebir D, Edner N, Filep JG. 15-Epi-LXA4 and 17-epi-RvD1 restore TLR9-mediated impaired neutrophil phagocytosis and accelerate resolution of lung inflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117(14):7971-80.
244. Taha AM, Shaarawy AS, Omar MM, Abouelmagd K, Shalma NM, Alhashemi M, et al. Effect of Omega-3 fatty acids supplementation on serum level of C-reactive protein in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of translational medicine*. 2022;20(1):1-9.
245. Fao J, Working W. Report G, Guidelines D, London F. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. 2002:1-11.
246. Galdeano CM, Cazorla SI, Dumit JML, Vélez E, Perdígón G. Beneficial effects of probiotic consumption on the immune system. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2019;74(2):115-24.
247. Baud D, Dimopoulou Agri V, Gibson GR, Reid G, Giannoni E. Using probiotics to flatten the curve of coronavirus disease COVID-2019 pandemic. *Frontiers in public health*. 2020;8:186.
248. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *cell*. 2020;181(2):271-80. e8.
249. Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *BioRxiv*. 2020.
250. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, Trichereau J, Ishiguro H, Paolino M, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature*. 2012;487(7408):477-81.
251. Jin X, Lian J-S, Hu J-H, Gao J, Zheng L, Zhang Y-M, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020;69(6):1002-9.
252. Bottari B, Castellone V, Neviani E. Probiotics and COVID-19. *International journal of food sciences and nutrition*. 2021;72(3):293-9.
253. Zelaya H, Alvarez S, Kitazawa H, Villena J. Respiratory antiviral immunity and immunobiotics: beneficial effects on inflammation-coagulation interaction during influenza virus infection. *Frontiers in immunology*. 2016;7:633.
254. Xu K, Cai H, Shen Y, Ni Q, Chen Y, Hu S, et al. Management of COVID-19: the Zhejiang experience. *Journal of Zhejiang University (medical science)*. 2020;49(2):147-57.
255. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Medicine and science in sports and exercise*. 2003;35(8):1381-95.
256. ÖZTÜRK FM. ÜNİVERSİTEDE EĞİTİM-ÖĞRETİM GÖREN ÖĞRENCİLERDE ULUSLARARASI FİZİKSEL AKTİVİTE ANKETİNİN GEÇERLİLİĞİ VE GÜVENİRLİĞİ VE FİZİKSEL AKTİVİTE DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ.
257. Sjostram M, Ainsworth B, Bauman A, Bull F, Craig C, Sallis J. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)—short and long forms: Nov 2005. Available at [www.ipaqkise/scoring](http://www.ipaqkise/scoring) Accessed. 2009;5(11).

258. Sittichai N, Parasin N, Saokaew S, Kanchanasurakit S, Kayod N, Praikaew K, et al. Effects of physical activity on the severity of illness and mortality in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Physiology*. 2022;2347.
259. Shin YH, Shin JI, Moon SY, Jin HY, Kim SY, Yang JM, et al. Autoimmune inflammatory rheumatic diseases and COVID-19 outcomes in South Korea: a nationwide cohort study. *The Lancet Rheumatology*. 2021;3(10):e698-e706.
260. Lee SW, Ha EK, Yeniova AÖ, Moon SY, Kim SY, Koh HY, et al. Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching. *Gut*. 2021;70(1):76-84.
261. Gleeson M, Walsh NP. The BASES expert statement on exercise, immunity, and infection. *Journal of sports sciences*. 2012;30(3):321-4.
262. Nieman DC. Coronavirus disease-2019: A tocsin to our aging, unfit, corpulent, and immunodeficient society. *Journal of sport and health science*. 2020;9(4):293-301.
263. Malisoux L, Backes A, Fischer A, Aguayo G, Ollert M, Fagherazzi G. Associations between physical activity prior to infection and COVID-19 disease severity and symptoms: results from the prospective Predi-COVID cohort study. *BMJ open*. 2022;12(4):e057863.
264. Warren KJ, Olson MM, Thompson NJ, Cahill ML, Wyatt TA, Yoon KJ, et al. Exercise improves host response to influenza viral infection in obese and non-obese mice through different mechanisms. *PloS one*. 2015;10(6):e0129713.
265. Kohut ML, Sim Y-J, Yu S, Yoon KJ, Loiacono CM. Chronic exercise reduces illness severity, decreases viral load, and results in greater anti-inflammatory effects than acute exercise during influenza infection. *The Journal of infectious diseases*. 2009;200(9):1434-42.
266. Sallis JF, Adlakha D, Oyeyemi A, Salvo D. An international physical activity and public health research agenda to inform coronavirus disease-2019 policies and practices. *Journal of Sport and Health Science*. 2020;9(4):328.
267. Furtado GE, Letieri RV, Caldo-Silva A, Sardão VA, Teixeira AM, de Barros MP, et al. Sustaining efficient immune functions with regular physical exercise in the COVID-19 era and beyond. *European Journal of Clinical Investigation*. 2021;51(5):e13485.
268. de Souza FR, Motta-Santos D, dos Santos Soares D, de Lima JB, Cardozo GG, Guimarães LSP, et al. Association of physical activity levels and the prevalence of COVID-19-associated hospitalization. *Journal of science and medicine in sport*. 2021;24(9):913-8.
269. Pinto AJ, Goessler KF, Fernandes AL, Murai IH, Sales LP, Reis BZ, et al. No independent associations between physical activity and clinical outcomes among hospitalized patients with moderate to severe COVID-19. *Journal of Sport and Health Science*. 2021;10(6):690-6.
270. Latorre-Román PÁ, Guzmán-Guzmán IP, Delgado-Floody P, Herrador Sanchez J, Aragón-Vela J, García Pinillos F, et al. Protective role of physical activity patterns prior to COVID-19 confinement with the severity/duration of respiratory pathologies consistent with COVID-19 symptoms in Spanish populations. *Research in Sports Medicine*. 2021:1-12.
271. Hamer M, Kivimäki M, Gale CR, Batty GD. Lifestyle risk factors, inflammatory mechanisms, and COVID-19 hospitalization: A community-based cohort study of 387,109 adults in UK. *Brain, behavior, and immunity*. 2020;87:184-7.
272. Yates T, Razieh C, Zaccardi F, Rowlands AV, Seidu S, Davies MJ, et al. Obesity, walking pace and risk of severe COVID-19 and mortality: analysis of UK Biobank. *International Journal of Obesity*. 2021;45(5):1155-9.

273. Af Geijerstam A, Mehlig K, Börjesson M, Robertson J, Nyberg J, Adiels M, et al. Fitness, strength and severity of COVID-19: a prospective register study of 1 559 187 Swedish conscripts. *BMJ open*. 2021;11(7):e051316.
274. Ekblom-Bak E, Väisänen D, Ekblom B, Blom V, Kallings LV, Hemmingsson E, et al. Cardiorespiratory fitness and lifestyle on severe COVID-19 risk in 279,455 adults: a case control study. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2021;18(1):1-16.
275. Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, Lazaretti-Castro M, Formenti AM, Gupta A, et al. Mechanisms in endocrinology: vitamin D and COVID-19. *European journal of endocrinology*. 2020;183(5):R133-R47.
276. McCartney DM, Byrne DG. Optimisation of vitamin D status for enhanced Immuno-protection against Covid-19. *Ir Med J*. 2020;113(4):58.
277. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, Vinker S, Golan Cohen A, Green I, et al. Low plasma 25 (OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *The FEBS journal*. 2020;287(17):3693-702.
278. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Kenny RA. low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North supports vitamin D as a factor determining severity. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2020;51(12):1434.
279. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging clinical and experimental research*. 2020;32(7):1195-8.
280. Carpagnano GE, Di Lecce V, Quaranta VN, Zito A, Buonamico E, Capozza E, et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *Journal of endocrinological investigation*. 2021;44(4):765-71.
281. Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dubée V, Legrand E, Sacco G, et al. Vitamin D supplementation associated to better survival in hospitalized frail elderly COVID-19 patients: the GERIA-COVID quasi-experimental study. *Nutrients*. 2020;12(11):3377.
282. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CS, et al. Effect of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: a randomized clinical trial. *Jama*. 2021;325(11):1053-60.
283. McCullough PJ, Lehrer DS, Amend J. Daily oral dosing of vitamin D3 using 5000 TO 50,000 international units a day in long-term hospitalized patients: Insights from a seven year experience. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2019;189:228-39.
284. Szarpak L, Filipiak KJ, Gasecka A, Gawel W, Koziel D, Jaguszewski MJ, et al. Vitamin D supplementation to treat SARS-CoV-2 positive patients. Evidence from meta-analysis. *Cardiology journal*. 2022;29(2):188-96.
285. Bakaev V, Duntau A. Ascorbic acid in blood serum of patients with pulmonary tuberculosis and pneumonia. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2004;8(2):263-6.
286. Khan HMW, Parikh N, Megala SM, Predeteanu GS. Unusual early recovery of a critical COVID-19 patient after administration of intravenous vitamin C. *American Journal of Case Reports*. 2020;21.
287. Chen Y, Chen W, Zhou J, Sun C, Lei Y. Large pulmonary cavity in COVID-19 cured patient case report. *Ann Palliat Med*. 2020;9:5-452.

288. Ding H, Deng W, Ding L, Ye X, Yin S, Huang W. Glycyrrhetic acid and its derivatives as potential alternative medicine to relieve symptoms in nonhospitalized COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(10):2200-4.
289. Deliwala SS, Ponnappalli A, Seedahmed E, Berrou M, Bachuwa G, Chandran A. A 29-year-old male with a fatal case of COVID-19 acute respiratory distress syndrome (CARDS) and ventilator-induced lung injury (VILI). *The American Journal of Case Reports*. 2020;21:e926136-1.
290. Douedi S, Miskoff J. Novel coronavirus 2019 (COVID-19): a case report and review of treatments. *Medicine*. 2020;99(19).
291. Fontana F, Cazzato S, Giovanella S, Ballestri M, Leonelli M, Mori G, et al. Oxalate nephropathy caused by excessive vitamin C administration in 2 patients with COVID-19. *Kidney international reports*. 2020;5(10):1815.
292. Lange K, Nakamura Y. Food bioactives, micronutrients, immune function and COVID-19. *J Food Bioact* 2020; 10: 1–8. 2020.

## 8. EKLER

### EK-1: Araştırma Broşürü

#### ARAşTIRMA KONUSU

Covid-19 Hastalık Şiddetini Belirleyici Faktörler Olarak Fiziksel Aktivite Düzeyi ve Besin Takviyesi Kullanımının Değerlendirilmesi

#### KATILIMCI KRİTERLERİ

- Covid-19 geęirmiş olmak
- 18 yaş üstü olmak
- Hastalığı geğirdiği esnada gebe/emziren olmamak



## EK-2: Etik Kurul Onayı



T.C.  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 351

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

**Toplantı Tarihi** : 15 ŞUBAT 2022 SALI  
**Toplantı No** : 2022/03  
**Proje No** : GO 22/182(Değerlendirme Tarihi: 15.02.2022)  
**Karar No** : 2022/03-42

Üniversitemiz Spor Bilimleri Fakültesi öğretim üyelerinden Doç. Dr. Ş. Nazan KOŞAR'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Dyt. Pelin AKAN'ın yüksek lisans tezi olan, GO 22/182 kayıt numaralı "*Covid-19 Hastalık Şiddetini Belirleyici Faktörler Olarak Fiziksel Aktivite Düzeyi ve Besin Takviyesi Kullanımının Değerlendirilmesi*" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 16 Şubat 2022 – 16 Aralık 2022 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan **uygun bulunmuştur**. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

1. Prof. Dr. G. Burça AYDIN	(Başkan)	8. Doç. Dr. Hande Güney DENİZ	(Üye)
2. Prof. Dr. M. Özgür UYANIK	(Üye)	9. Doç. Dr. Tolga YILDIRIM	(Üye)
3. Prof. Dr. Ayşe Kin İŞLER	(Üye)	10. Doç. Dr. Merve BATUK	(Üye)
4. Prof. Dr. Sibel PEHLİVAN	(Üye)	İZİNLİ 11. Doç. Dr. Gülten KOÇ	(Üye)
5. Doç. Dr. H. Tuna Çak ESEN	(Üye)	12. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR	(Üye)
6. Doç. Dr. Nüket Paksoy ERBAYDAR	(Üye)	13. Av. Buket ÇINAR	(Üye)
7. Doç. Dr. Betül Çelebi SALTIK	(Üye)		

## EK-3: Sağlık Bakanlığı Onayı

### Bilimsel Araştırma Başvurusu Inbox

 **Bilimsel Araştırma Başvur...** 23:04    
to

Sayın İlgili,  
Bilimsel Araştırma Platformuna yapmış olduğunuz başvuru incelenmiştir.  
Bu çalışmayı yapmanız Bakanlığımızca uygun olarak değerlendirilmiştir. Araştırmanızın gerektirdiği diğer tüm süreçlerin (etik kurul, etik komisyon, faz çalışması, diğer izinler vb.) tamamlanması konusunda araştırmacı/lar sorumludur.

Açıklama :

Form Adı : Pelin AKAN-2022-01-12T21\_57\_49

Başvuru Formu için [tıklayınız.](#)

Başvuru Formunuzu <https://bilimselarastirma.saglik.gov.tr/> adresinden görüntüleyebilirsiniz.

İlginiz ve katkılarınızdan dolayı teşekkür ederiz.

T.C. Sağlık Bakanlığı

Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü

Not: Bu ileti Bilimsel Araştırmanızın

Değerlendirilmesinin tamamlanması nedeniyle sistem tarafından otomatik gönderilmiştir. Lütfen bu iletiyi cevaplamayınız.

---

## EK-4: Aydınlatılmış Onam Formu

Sevgili Katılımcı,

**Covid-19 Hastalık Şiddetini Belirleyici Faktörler Olarak Fiziksel Aktivite Düzeyi ve Besin Takviyesi Kullanımının Değerlendirilmesi** başlıklı bu araştırma, Hacettepe Üniversitesi Egzersizde Beslenme ve Metabolizma ABD tarafından yürütülmektedir. Araştırma, Covid-19 hastalık şiddetini belirleyici faktörler olarak fiziksel aktivite düzeyi ve besin takviyesi kullanımının değerlendirilmesi amacıyla planlanmıştır. Çalışmanın sonuçları, Covid-19 hastalık şiddetine etki ettiği düşünülen değiştirilebilir risk faktörlerine yönelik öneriler geliştirilmesine katkı sağlayacaktır. Soruların tamamına içtenlikle cevap vermeniz araştırmanın sonuçlarının değerlendirilmesi bakımından son derece önemlidir.

Araştırmaya katılmanız gönüllülük esasına dayalıdır. Bu form aracılığı ile elde edilecek bilgiler gizli kalacaktır ve sadece araştırma amacıyla (veya “bilimsel amaçlar için”) kullanılacaktır. Çalışmaya katılmamayı tercih edebilirsiniz veya soruları yanıtlarken herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz.

Anketimiz 5 bölüm, 55 sorudan oluşmaktadır. 10 dk zamanınızı alacak bu çalışmada yanıtlarınızı, soruların altında yer alan seçenekler arasından uygun olanı işaretleyerek ya da açık uçlu sorularda sorunun altında bırakılan boşluğa yazarak belirtiniz. Birden fazla seçenek işaretleyebileceğiniz sorularda, size uygun gelen bütün seçenekleri işaretleyiniz. Eğer sorunun yanıtları arasında “diğer” seçeneği mevcutsa ve yanıtınız var olan seçenekler arasında yer almıyorsa, bu durumda yanıtınızı diğer seçeneğindeki boşluğa yazınız.

Katılımınız için teşekkür ederiz

Çalışma ile ilgili herhangi bir sorunuz olduğunda aşağıdaki kişi(ler) ile iletişim kurabilirsiniz:

Doç.Dr. Şükran Nazan KOŞAR

Dyt. Pelin AKAN

Hacettepe Üniversitesi Egzersizde Beslenme ve Metabolizma Anabilim Dalı

Telefon 0 312 297 68 90

Çalışmaya katılmayı kabul ediyorsanız aşağıdaki kutucuğu X ile işaretleyiniz ve devam ediniz.

**Kabul ediyorum.**

## EK-5: Veri Toplama Formu

### BÖLÜM-1

#### *Katılımcı Hakkında Genel Bilgiler*

1. Covid-19'u en az bir kez geçirdiniz mi, test sonucunuz pozitif çıktı mı?
  - Evet
  - Hayır
2. Hangi ilde yaşıyorsunuz?.....
3. Yaşınız :
4. Cinsiyetiniz:
  - Kadın
  - Erkek
5. Kadın katılımcı iseniz Covid-19 hastalığını geçirdiğiniz sırada gebelik veya emzirme durumunuz var mıydı?
  - Evet
  - Hayır
6. Boyunuz (cm) :
7. Vücut ağırlığınız (kg) :
8. Eğitim durumunuz nedir?
  - İlköğretim
  - Ortaöğretim
  - Ön lisans eğitimi
  - Lisans eğitimi
  - Lisansüstü eğitim
9. Mesleğiniz nedir?
  - Sağlık çalışanı
  - Sağlık sektörü dışı
  - Çalışmıyor
10. Son 5-10 yıldır sigara kullanıyor musunuz?
  - Hiç kullanmadım
  - Bir dönem kullanıp bıraktım
  - Arada sırada kullanırım/sosyal içiciyim
  - Sıklıkla/hergün kullanırım
11. Alkol kullanıyor musunuz?
  - Hiç kullanmadım
  - Arada sırada kullanırım/sosyal içiciyim
  - Sıklıkla/hergün kullanırım

## **BÖLÜM-2**

### ***Katılımcının Genel Sağlık Durumu***

#### **1. Herhangi bir kronik hastalığınız var mı?**

- YOK
- Diyabet(şeker) hastalığı
- Kalp-damar hastalıkları
- Karaciğer hastalıkları
- Tiroid Fonksiyonu ile alakalı Hastalıklar
- Astım
- Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)
- Böbrek Hastalıkları
- Kas-kemik-eklem hastalıkları
- Sindirim sistemi hastalıkları
- Kanser
- Nörolojik hastalıklar
- Psikiyatrik hastalıklar
- Cilt hastalıkları
- Diğer.....

#### **2. Sürekli kullandığınız ilaçlarınız var mı?**

- YOK
- Şeker ilacı
- Tansiyon ilacı
- Kolesterol ilacı
- Kan sulandırıcı ilaçlar
- Tiroid hastalıkları için kullanılan ilaç
- Solunum sistemi hastalıkları kullanılan ilaç
- Böbrek ilacı
- Romatizma için kullanılan ilaç
- Mide ilacı
- Ağrı kesici ilaçlar
- Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar
- Psikiyatrik ilaç
- Diğer.....

#### **3. Hiç organ nakli oldunuz mu?**

- Evet
- Hayır

## BÖLÜM-3

### *Katılımcının Covid-19 Hastalık Geçmişi*

**1. COVID-19 aşısı yaptırdınız mı ?**

- Evet
- Hayır

**2. COVID-19'u hangi tarihte geçirdiniz? (Ay-yıl; örneğin: Ocak-2021 gibi...)(Bir kereden fazla geçirdiyseniz ayrı ayrı tarihleri yazınız).....**

**3. COVID-19'u kaç kez geçirdiniz?**

- 1 kez
- 2 kez
- 2'den daha fazla

**4. Covid-19'u aşılama öncesi mi sonrası mı geçirdiniz?**

- Önce
- Sonra
- Hem önce hem sonra

**5. COVID-19 hastalığına yakalandığınız sırada genel durumunuza dair size uygun olan cevapları işaretleyiniz.**

<b>Belirtiler;</b>	<b>Hastalık Süresi;</b>	<b>Hastaneye Yatış;</b>	<b>Yoğun bakım ünitesine yatış;</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Belirti olmadı</li><li>• Ateş</li><li>• Öksürük</li><li>• Nefes Darlığı</li><li>• Yorgunluk ve Halsizlik</li><li>• Boğaz ağrısı</li><li>• Baş Ağrısı</li><li>• Kas Ağrısı</li><li>• Tat/Koku Kaybı</li><li>• İshal</li><li>• İştah kaybı</li><li>• Diğer .....</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• &lt;7 GÜN</li><li>• ≥7 GÜN</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Evet</li><li>• Hayır</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Evet</li><li>• Hayır</li></ul>

## BÖLÜM-4

### *Katılımcının Besin Takviyesi Kullanımı*

**1. Covid-19 hastalığına YAKALANMADAN ÖNCE besin takviyesi kullandınız mı? (vitamin, mineral vs)**

- Evet
- Hayır

**2. Bir önceki soruya yanıtınız 'Evet' ise kullandığınız besin takviyeleri**

- D Vitamini
- C Vitamini
- Çinko
- Demir
- Magnezyum
- B grubu vitaminler
- Omega-3
- Multi vitamin-mineral
- NAC
- Kurkumin
- Arginin
- Probiyotik
- Prebiyotik
- Propolis
- Karamürver özütü
- Beta glukan
- Diğer .....

**3-6 numaralı soruları yanıtlarken, Covid-19 hastalığına**

**YAKALANMADAN ÖNCE kullandığınızı belirttiğiniz yukarıdaki besin takviyelerinden İLK 2'sinin önce ismini yazınız, daha sonra size en uygun seçeneği işaretleyerek kullanım sıklığını ve süresini belirtiniz.**

3. Covid-19 hastalığına YAKALANMADAN ÖNCE en çok kullandığınız takviye nedir?

.....

4. Yukarıda yazdığımız takviyenin kullanım süresi ve sıklığı nedir?

	Ayda 1-2 kez	Haftada 1-2 kez	Haftada 3-4 kez	Hergün
1 aydan daha az kullanım				
1 ay kullanım				
2 ay ve daha fazla kullanım				

5. Covid-19 hastalığına YAKALANMADAN ÖNCE en çok kullandığınız takviyelerden İKİNCİSİ nedir?

.....

6. Yukarıda yazdığımız takviyenin kullanım süresi ve sıklığı nedir?

	Ayda 1-2 kez	Haftada 1-2 kez	Haftada 3-4 kez	Hergün
1 aydan daha az kullanım				
1 ay kullanım				
2 ay ve daha fazla kullanım				



**7. Covid-19 hastalığına YAKALANDIĞINIZ SIRADA besin takviyesi kullandınız mı? (vitamin, mineral vs)**

- Evet
- Hayır

**8. Bir önceki soruya yanıtınız 'Evet' ise kullandığınız besin takviyeleri**

- D Vitamini
- C Vitamini
- Çinko
- Demir
- Magnezyum
- B grubu vitaminler
- Omega-3
- Multi vitamin-mineral
- NAC
- Kurkumin
- Arginin
- Probiyotik
- Prebiyotik
- Propolis
- Karamürver özütü
- Beta glukan
- Diğer .....

**9-12 numaralı soruları yanıtlarken, Covid-19 hastalığınızın tedavi sürecinde kullandığınızı belirttiğiniz yukarıdaki besin takviyelerinden İLK 2'sinin önce ismini yazınız, daha sonra size en uygun seçeneği işaretleyerek kullanım sıklığını belirtiniz.**

**9. Covid-19 hastalığına YAKALANDIĞINIZ SIRADA en çok kullandığınız takviye nedir?**

.....

**10. Yukarıda yazdığınız takviyenin kullanım sıklığı nedir?**

- 1-2 kez
- Haftada 1-2 kez
- Haftada 3-4 kez
- Hergün

**11. Covid-19 hastalığına YAKALANDIĞINIZ SIRADA en çok kullandığınız takviyelerden İKİNCİSİ nedir?**

.....

**12. Yukarıda yazdığımız takviyenin kullanım sıklığı nedir?**

- Ayda 1-2 kez
- Haftada 1-2 kez
- Haftada 3-4 kez
- Hergün

## BÖLÜM-5

### *Katılımcının Fiziksel Aktivite Düzeyi*

1. Covid-19 hastalığına yakalanmadan önce fiziksel aktivite yapıyor muydunuz?
  - Evet
  - Hayır (3. Soruya geçiniz.)
2. Bir önceki soruya yanıtınız 'Evet' ise yaptığınız fiziksel aktivite türlerini aşağıdan işaretler misiniz?
  - Yürüyüş
  - Hafif Tempoda Koşu(Jogging)
  - Koşu
  - Bisiklet
  - Yoga
  - Pilates
  - Ağırlık kaldırma içeren direnç egzersizi
  - Jimnastik
  - Diğer .....
3. Bahçe işleri, araba temizliği veya yürüyüş gibi düşük veya orta düzeyde efor/çaba gerektiren faaliyetleri ne sıklıkla yapıyorsunuz?
  - Nadiren veya hiç
  - Ayda 1 ila 3 kez
  - Haftada 1 kez
  - Haftada 1'den fazla
4. Spor, ağır ev işleri veya fiziksel efor/çaba gerektiren bir iş gibi şiddetli fiziksel aktivitelere ne sıklıkla katılıyorsunuz?
  - Nadiren veya hiç
  - Ayda 1 ila 3 kez
  - Haftada 1 kez
  - Haftada 1'den fazla
5. Ortalama olarak hafta kaç gün orta ila yorucu egzersiz yapıyorsunuz( tempolu bir yürüyüş gibi)?(Yapmıyorsanız "0" yazınız.)  
.....
6. Yukarıda belirttiğiniz günlerinizin birinde bu seviyede ortalama kaç dakika egzersiz yapıyorsunuz? (Yapmıyorsanız "0" yazınız.)  
.....

## EK-6: Uluslararası fiziksel aktivite düzeyi ölçeği (IPAQ)-Kısa Formu

*İnsanların günlük yaşam içinde yaptıkları fiziksel aktiviteler hakkında bilgi edinmek istiyoruz. Aşağıda son 7 gün içinde yaptığınız fiziksel aktivitelerin türü, şiddeti ve süresi hakkında sorular yer almaktadır. Lütfen, kendinizi çok hareketli bir kişi olarak görmesiniz bile her soruyu cevaplayınız. Soruları yanıtlarken ev ve bahçe işlerinizi, işyerinde yaptığınız aktiviteleri, bir yerden bir yere gitmek için yaptığınız aktiviteleri ve serbest zamanlarınızda yaptığınız egzersiz veya spor gibi aktiviteleri düşünün. "Son 7 gün" olağan bir haftanızı yansıtmıyor ise genel olarak yaşıntınızı yansıtan bir haftayı düşünerek yanıtlayın.*

**1. Son 7 gün içinde 10 dakika veya üstünde süren, nefesinizi hızlandıran, kuvvet gerektiren tüm yüksek şiddetli fiziksel aktivitelerinizi düşünün. Son bir hafta içinde kaç gün ağırlık kaldırma, kazma, aerobik, basketbol, futbol veya hızlı bisiklet çevirme gibi şiddetli bedensel güç gerektiren faaliyetlerden yaptınız?**

Ø Şiddetli fiziksel aktivite yapmadım. (3. Soruya Geçiniz ) Haftada \_\_\_\_ gün

**2. Bu günlerin birinde şiddetli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?**

Ø Bilmiyorum/Emin değilim Günde \_\_\_\_ dakika Günde \_\_\_\_ saat

*Geçen bir hafta içinde yaptığınız orta dereceli fiziksel aktiviteleri düşünün. Bunlar 10 dakika veya daha uzun süren, orta derece fiziksel güç gerektiren ve normalden biraz sık nefes almaya neden olan aktivitelerdir.*

**3. Son bir hafta içinde kaç gün hafif yük taşıma, normal hızda bisiklet çevirme, halk oyunları, dans, bowling veya tenis gibi orta dereceli bedensel güç gerektiren faaliyetlerden yaptınız? (Yürüme hariç.)**

Ø Orta dereceli fiziksel aktivite yapmadım. (5. Soruya Geçiniz ) Haftada \_\_\_\_ gün

**4. Bu günlerin birinde orta dereceli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?**

Ø Bilmiyorum/Emin değilim Günde \_\_\_\_ dakika Günde \_\_\_\_ saat

*Geçen bir hafta içinde yürüyerek geçirdiğiniz zamanı düşünün. Bu; işyerinde, evde, bir yerden bir yere ulaşım amacıyla veya sadece dinlenme, spor, egzersiz veya hobi amacıyla yaptığınız yürüyüş olabilir.*

**5. Geçen 7 gün içerisinde, bir seferde en az 10 dakika yürüdüğünüz gün sayısı kaçtır?**

θ Yürümedim. (7. Soruya Geçiniz )

Haftada \_\_\_\_ gün

**6. Bu günlerden birinde yürüyerek genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?**

θ Bilmiyorum/Emin değilim

Günde \_\_\_\_ dakika

Günde \_\_\_\_ saat

*Son soru, son bir hafta içinde oturarak geçirdiğiniz zamanlarla ilgilidir. İşte, evde, çalışırken ya da dinlenirken geçirdiğiniz zamanlar dahildir. Bu masanızda, arkadaşınızı ziyaret ederken, okurken, otururken veya yatarak televizyon seyrettiğinizde oturarak geçirdiğiniz zamanları kapsamaktadır.*

**7. Son bir hafta içinde günde oturarak ne kadar zaman harcadınız?**

θ Bilmiyorum/Emin değilim

Günde \_\_\_\_ saat

## EK-7: Orjinallik Raporu

**TEZ ADI:** Covid-19 Hastalık Şiddetini Belirleyici Faktörler Olarak Fiziksel Aktivite Düzeyi ve Besin Takviyesi Kullanımının Değerlendirilmesi

**ÖĞRENCİNİN ADI SOYADI:** Pelin AKAN

**DOSYANIN TOPLAM SAYFA SAYISI:** 61

Covid-19 Hastalık Sıddetini Belirleyici Faktorler Olarak Fiziksel Aktivite Düzeyi ve Besin Takviyesi Kullaniminin Değerlendirilmesi

ORJİNALLİK RAPORU

% <b>7</b>	% <b>6</b>	% <b>1</b>	% <b>3</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<a href="http://openaccess.hacettepe.edu.tr:8080">openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>2</b>	<a href="http://acikbilim.yok.gov.tr">acikbilim.yok.gov.tr</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>3</b>	<a href="http://iksadyayinevi.com">iksadyayinevi.com</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>4</b>	<a href="http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080">www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>5</b>	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>6</b>	Submitted to Bahcesehir University Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>7</b>	Submitted to Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>8</b>	Submitted to Istanbul Bilgi University Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>

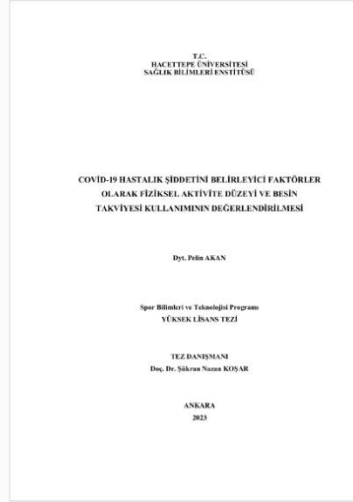


## Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Pelin Akan  
Ödev başlığı: Tez kontrol  
Gönderi Başlığı: Covid-19 Hastalık Siddetini Belirleyici Faktörler Olarak Fizikse...  
Dosya adı: ite\_D\_zeyi\_ve\_Besin\_Takviyesi\_Kullaniminin\_Degerlendirilme...  
Dosya boyutu: 1.39M  
Sayfa sayısı: 61  
Kelime sayısı: 15,093  
Karakter sayısı: 100,170  
Gönderim Tarihi: 26-Oca-2023 12:36ÖS (UTC+0300)  
Gönderim Numarası: 1999746634



## 9. ÖZGEÇMİŞ



