



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**YOĞUN BAKIM COVID-19 HASTALARINDA BAKIR (Cu)
DÜZEYİNİN KLİNİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Bengisu Koç

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2024**



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**YOĞUN BAKIM COVID-19 HASTALARINDA BAKIR (Cu)
DÜZEYİNİN KLİNİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Bengisu Koç

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Seda Banu AKINCI

YRD. TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Banu KILIÇASLAN

ANKARA

2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimiz süresince deneyim ve birikimiyle hepimize ışık olan, bana ve diğer asistan arkadaşlarıma desteğini hiç esirgemeyen, bölüm başkanımız Prof. Dr. Fatma SARICAOĞLU başta olmak üzere tüm kıymetli hocalarıma,

Hem tez hem eğitim süresince tüm içtenlikleriyle yanımda olan, emeklerini esirgemeyen, her zaman ve var gücüyle destek olan, vizyonu ve bilgisine hayran olduğum değerli tez hocam Prof. Dr. Seda Banu AKINCI'ya,

Tez süresince yardımlarını ve değerli fikirlerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Banu KILIÇASLAN'a,

Her zaman ve her koşulda yanımda olduklarını bildiğim, hayatım boyunca arkamda desteklerini hissettiğim, hayatta benim için her şeyden değerli olan sevgili aileme,

Birlikte gülüp birlikte ağladığımız, birbirimize destek olmaktan hiç vazgeçmediğimiz asistan arkadaşlarıma,

Birlikte yıllarımızı geçirdiğimiz tüm Hacettepe Üniversitesi Hastanesi çalışanlarına,

Bu günlere gelmemde emeği olan herkese teşekkür ederim.

Bengisu Koç

Ankara, 2024

ÖZET

Koç B., Yoğun Bakım Covid-19 Hastalarında Bakır (Cu) Düzeyinin Klinik Etkilerinin İncelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD. Uzmanlık Tezi. Ankara 2024. Bakır, konakçının immün sistem yanıtını destekleyerek güçlü bir antibakteriyel, antifungal, antiviral ve anti inflamatuvar etki gösterir. Çalışmamızda yoğun bakımdaki kesin tanı veya şüpheli COVID-19 hastalarında bakır ve seruloplazmin düzeyinin klinik ve prognostik etkilerinin incelenmesi amaçlandı. Etik kurul onayı alındıktan sonra, çalışmaya 15 Kasım 2021 – 15 Haziran 2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Anesteziyoloji Yoğun Bakım Ünitesi'ne kabul edilen COVID-19 veya şüpheli erişkin hastalar dahil edildi. Hastalar COVID-19 pozitif veya negatif olmak üzere iki gruba ayrıldı. COVID-19 negatif grup için kriterler; hastadan üst üste gönderilen 4 PCR sonucunun negatif gelmesi ve yatış sırasındaki semptomlarının başka bir klinik durumla açıklanabilir olması olarak kabul edildi. Hastalara ait demografik veriler, komorbiditeler, başvuru semptomları, COVID-19 PCR sonuçları, APACHE-II ve SOFA skorları, yatış süreleri, laboratuvar sonuçları, yatış kabulündeki bakır ve seruloplazmin düzeyleri, mekanik ventilasyon gereksinimi, vazopressör ihtiyacı ve mortalite bilgileri prospektif olarak kaydedildi. Bakır için normal serum aralığı 13,3-26,7 mikromol/L ve seruloplazmin için normal serum aralığı 22-58 mg/dL olarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların (N=107) [60(%56) kadın ve 47 (% 43) erkek] ortanca(en düşük-en yüksek) yaşı 73(20-91)yıl idi. Hastaların 57'si COVID pozitif, 50 tanesi negatif gruptaydı. Bakır ve seruloplazmin düzeyleri sırasıyla, COVID-19 pozitif grubun ortanca değeri 22,44 mikromol/L (4,15- 42,26) ve 44,3 mg/dL (23,2-87) iken, COVID-19 negatif grubun ortanca değeri 23,185 mikromol/L (11,23-39,9).ve 45 mg/dL (20,6-82,2) olarak bulundu (p=0,62 ve p=0,753). Bakır ve seruloplazmin düzeyleri ile cinsiyet, statin ve gıda takviyesi kullanımı, beslenme bozukluğu, oksijen, mekanik ventilasyon, vazopressör ve renal replasman tedavisi ihtiyacı, yoğun bakım ve hastane yatış süresi ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Toplam 4(%4) hasta düşük bakır düzeyine sahipken, 80(%75) hasta normal, 23(%21) hasta ise yüksek bakır düzeylerine sahipti. Bakır düzeyi yüksek olan grup normal olan grupla karşılaştırıldığında, GGT(gama glutamil transferaz) düzeyi (59(13-315) ve 39(8-369)U/L, p=0.049) ve lökosit ($\times 10^3$ /mikroL) sayısının (9,7(4,8-37,4) ve 8,25(1,6-29,2) p=0.028) daha yüksek olduğu bulunurken, bakır düzeylerinin mekanik ventilasyon, vazopressör ve renal replasman tedavisi ihtiyacı, yoğun bakım ve hastane yatış süresi ve mortaliteye etkisi saptanmadı. Sonuç olarak, COVID tanısı veya şüphesi ile yoğun bakım ünitesine kabul edilen kritik hastalarda kabulde bakılan bakır düzeyinin klinik gidişatı anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır. Kritik hastaların beşte birinde bakır seviyelerinin yüksek saptanması nedeniyle; kritik hastalarda kabulde bakır düzeyi bakılmasının ve toksisite açısından dikkatli izlemin önemli olabileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: COVID-19, bakır, seruloplazmin

ABSTRACT

Hisarkaya S., Examination of the Clinical Effects of Copper (Cu) Level in Intensive Care Covid-19 Patients, Hacettepe University, Thesis in Anesthesiology and Reanimation, Ankara, 2024. Copper exhibits potent antibacterial, antifungal, antiviral, and anti-inflammatory effects by supporting the host's immune response. Our study aimed to investigate the clinical and prognostic effects of copper and ceruloplasmin levels in critically ill patients with confirmed or suspected COVID-19 in the ICU. After obtaining ethical committee approval, adult patients admitted to the Hacettepe University Anesthesiology Intensive Care Unit from November 15, 2021, to June 15, 2022, were included. Patients were divided into two groups: COVID-19 positive and negative. The criteria for the COVID-19 negative group included four consecutive negative PCR results and symptoms explainable by other clinical conditions.

Demographic data, comorbidities, admission symptoms, COVID-19 PCR results, APACHE-II and SOFA scores, length of stay, laboratory results, copper and ceruloplasmin levels at admission, mechanical ventilation requirements, vasopressor needs, and mortality data were prospectively recorded. The normal serum range for copper was determined as 13.3-26.7 $\mu\text{mol/L}$ and for ceruloplasmin as 22-58 mg/dL.

The median (range) age of all patients (N=107) was 73 years (20-91), with 60 (56%) females and 47 (44%) males. Fifty-seven patients were COVID-19 positive, and fifty were negative. The median copper and ceruloplasmin levels for the COVID-19 positive group were 22.44 $\mu\text{mol/L}$ (4.15-42.26) and 44.3 mg/dL (23.2-87), respectively, while for the COVID-19 negative group, they were 23.185 $\mu\text{mol/L}$ (11.23-39.9) and 45 mg/dL (20.6-82.2) ($p=0.62$ and $p=0.753$).

No significant relationship was found between copper and ceruloplasmin levels and gender, statin and food supplement usage, malnutrition, oxygen, mechanical ventilation, vasopressor and renal replacement therapy needs, ICU and hospital length of stay, and mortality. Four (4%) patients had low copper levels, 80 (75%) had normal levels, and 23 (21%) had high levels. The high copper group showed significantly higher GGT (gamma glutamyl transferase) levels (59(13-315) vs. 39(8-369), $p=0.049$) and leukocyte counts (9.7(4.8-37.4) vs. 8.25(1.6-29.2) ($\times 10^3$ /microL) ($p=0.028$) compared to the normal copper group, but there was no significant impact on mechanical ventilation, vasopressor and renal replacement therapy needs, ICU and hospital length of stay, and mortality.

In conclusion, copper levels measured at ICU admission did not significantly impact clinical outcomes in critically ill patients with confirmed or suspected COVID-19. However, given that one-fifth of critical patients had high copper levels, monitoring copper levels at admission and careful observation for toxicity might be important in critically ill patients.

Keywords: COVID-19, copper, ceruloplasmin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
TABLolar	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Bakır (Cu).....	3
2.1.1. Bakır Düzeyi Ölçümü.....	4
2.1.2. Diyet.....	5
2.1.3. Destek Ürün Tedavisi ve İlaç Etkileşimleri	6
2.1.4. Klinik	7
2.1.4.1. Bakır Eksikliği	7
2.1.4.2. Kanser	8
2.1.4.3. Kalp Hastalıkları	8
2.1.4.4. Diyabet.....	8
2.1.4.5. Miyelopati	9
2.1.4.6. İdiopatik Pulmoner Fibrozis	9
2.1.5. Bakır ve Seruloplazmin	9
2.1.6. Toksikite	10
2.1.7. Bakır ve Parenteral Nutrisyon (PN).....	11
2.1.8. Bakır'ın Vücuttaki Antiviral Rolü	11
2.2. COVID-19	12
2.2.1. SARS-CoV-2.....	12
2.2.2. Viral Yaşam Döngüsü ve Patofizyoloji	13
2.2.3. Klinik ve Epidemiyolojik Özellikler.....	14
2.2.4. Laboratuvar ve Görüntüleme	15

2.2.4.1. Moleküler Testler (RT-PCR).....	15
2.2.4.2. Seroloji.....	15
2.2.4.3. Kan Tetkikleri	16
2.2.4.4. Görüntüleme.....	16
2.2.4.5. Yapay Zeka (AI)	17
2.2.5. Tedavi	17
2.2.5.1. Antiviral Ajanlar	17
2.2.5.1.1. Remdesivir.....	17
2.2.5.1.2. Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir	18
2.2.5.1.3. Molnupravir.....	18
2.2.5.2. Anti-SARS-CoV-2 Monoklonal Antikorlar.....	20
2.2.5.3. Konvelesan Plazma	21
2.2.5.4. İnterferon Tedavisi	21
2.2.5.5. İmmünmodulatörler.....	21
2.2.5.6. Sistemik Kortikosteroidler	21
2.2.5.7. İnhaler Kortikosteroidler	22
2.2.5.8. IL-6 İnhibitörleri	22
2.2.5.9. Janus Kinaz İnhibitörleri	23
2.2.5.10. Abatacept	23
2.2.5.11. İnfliksımab	23
2.2.5.12. IL-1 İnhibitörleri	24
2.2.5.13. Vilobelimab.....	24
2.2.5.14. Antitrombotik Tedavi.....	25
2.2.5.15. Diğer İlaçlar	25
2.2.5.15.1. Fluvoksamin	25
2.2.5.15.2. İVİG	25
2.2.5.15.3. İvermektin.....	26
2.2.5.15.4. Metformin.....	26
2.2.5.16. Takviyeler	26
2.2.5.16.1. C vitamini	26
2.2.5.16.2. D vitamini.....	26
2.2.5.16.3. Çinko	27

2.2.5.17. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı COVID-19 Tedavi Kılavuzu'na göre Tedavi Yönetimi	27
2.2.5.18. Yoğun Bakımda COVID-19 Tedavisi	28
2.2.19. Aşı	33
3. GEREÇ ve YÖNTEM	35
3.1. İstatistiksel Analiz	42
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ.....	66
7. KAYNAKÇA	67

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT	: Alanin Aminotransferaz
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome (Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu)
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BiPAP	: Bilevel Positive Airway Pressure (Bilevel Pozitif Havayolu Basıncı)
BMI	: Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)
CBC	: Complete Blood Count (Tam Kan Sayımı)
CK	: Creatine Kinase (Kreatin Kinaz)
CO	: Cardiac Output (Kalp Debisi)
COVID-19	: Coronavirus Disease-19 (Koronavirus Hastalığı-19)
CPAP	: Continuous Positive Airway Pressure (Devamlı Pozitif Havayolu Basıncı)
CRP	: C-reactive Protein (C-Reaktif Protein)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
dL(dl)	: Desilitre
ECMO	: Extracorporeal Membrane Oxygenation (Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu)
EF	: Ejection Fraction (Ejeksiyon Fraksiyonu)
EKG	: Electrocardiogram (Elektrokardiyogram)
GFR	: Glomerular Filtration Rate (Glomerüler Filtrasyon Hızı)
HFNC	: High Flow Nasal Cannula (Yüksek Akımlı Nazal Kanül)
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi)

IV	: Intravenous (İntravenöz)
IL-1	: Interleukin-1 (İnterlökin-1)
IL-6	: Interleukin-6 (İnterlökin-6)
IU	: International Unit (Uluslararası Birim)
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
l	: Litre
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MERS	: Middle East Respiratory Syndrome (Ortadoğu Solunum Sendromu)
mcg	: Mikrogram
mg	: Miligram
MI	: Myocardial Infarction (Miyokard enfarktüsü)
mmol	: Milimol
MRI	: Magnetic Resonance Imaging (Manyetik Rezonans Görüntüleme)
MV	: Mechanical Ventilation (Mekanik Ventilasyon)
NHI	: National Institutes of Health (Ulusal Sağlık Enstitüleri)
NIV	: Non-invasive Ventilation (Non-invaziv Ventilasyon)
NIMV	: Non-invasive Mechanical Ventilation (Non-invaziv Mekanik Ventilasyon)
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
PCR	: Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
PEEP	: Positive End Expiratory Pressure (Pozitif Ekspiryum Sonu Basıncı)
PEG	: Percutaneous Endoscopic Gastrostomy (Perkütan Endoskopik Gastrostomi)
PO	: Peroral
PPI	: Proton Pump Inhibitor (Proton Pompa İnhibitörü)
RSV	: Respiratory Syncytial Virus (Respiratuar Sinsityal Virus)

RRT	: Renal Replacement Therapy (Renal Replasman Tedavisi)
RT-PCR	: Real Time PCR (Gerçek Zamanlı PCR)
SARS	: Severe Acute Respiratory Syndrome (Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu)
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SRRT	: Sürekli Renal Replasman Tedavisi
SVB	: Santral Venöz Basınç
SVV	: Stroke Volume Variation (Atım Hacmi Değişimi)
TNF-α	: Tumor Necrosis Factor- α (Tümör Nekroz Faktör- α)
USG	: Ultrasonografi
VAS	: Visual Analogue Scale (Vizüel Analog Skala)
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi
WHO	: World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)

ŞEKİLLER

Tablo	Sayfa
Şekil 2.1. Koronavirüslerin şematik görünümü.	13

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
Tablo 3.1. Hastalar için çalışma boyunca kaydedilen klinik veriler	35
Tablo 3.2. Rutin tetkiklerin referans aralıkları ve çalışma yöntemleri	36
Tablo 4.1. Hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri.....	43
Tablo 4.2. Yatış bilgileri ve kabul sırasında klinik ve laboratuvar bulgular	44
Tablo 4.3. Grupların bakır seviyelerine göre dağılımı.....	46
Tablo 4.4. Klinik ve demografik parametreler	47
Tablo 4.5. Yatış sırasında bakılan rutin laboratuvar değerleri	48
Tablo 4.6. Hastaların klinik izlem sırasındaki bulguları ve prognozları	49
Tablo 4.7. Kabul biyokimya ve tam kan sayımı değerleri	50
Tablo 4.8. Bakır değeri yüksek ve bakır değeri normal olan hastalar için laboratuvar değerleri.....	51
Tablo 4.9. Bakır değeri yüksek ve bakır değeri normal olan hastalarda kabul verileri	52
Tablo 4.10. Bakır ve diğer laboratuvar değerleri ve prognostik faktörleri.....	53
Tablo 4.11. Seruloplazmin düzeyleri ile korelasyon	54
Tablo 4.12. COVID pozitif grupta laboratuvar değerleri korelasyon istatistiği	54
Tablo 4.13. COVID pozitif gruptaki hastalarda, seruloplazmin düzeyleri ile korelasyon	55
Tablo 4.14. COVID negatif gruptaki hastalarda seruloplazmin düzeyleri ile korelasyon	55

1. GİRİŞ VE AMAÇ

COVID-19; ilk defa Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde bildirilmiş ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2020 yılında pandemi ilan edilmiştir. Ülkemizde ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020'de saptanmıştır. Devam eden süreçte dünyada olduğu gibi ülkemizde de vaka sayılarında artış görülmüştür. Mart 2023 itibari ile ülkemizde COVID-19 nedeniyle ölenlerin sayısı 102.174 olarak açıklanmıştır.(1)

65 yaşın üzerinde olanlar, bağışıklığı baskılanmışlar (HIV'le enfekte olanlar, solid organ transplantasyonu, kemik iliği transplantasyonu olanlar, sistemik kortikosteroidler dahil immunosupresif ilaç kullananlar, bağışıklığı baskılanmış diğer konaklar), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve diğer kronik akciğer hastalıkları, kanser, kronik böbrek yetersizliği, kronik karaciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, diabetes mellitus, demans, Alzheimer hastalığı, Down sendromu, orak hücreli anemi, talasemi, serebrovasküler hastalık, mental sağlık sorunları (şizofreni vb) gibi komorbiditesi olanlar, obez, sigara içicisi, madde bağımlılığı ve gebe olanlarda hastalığın daha ağır seyredebilme riski yüksektir.

2022 yılında Türkiye merkezli, ortanca yaşları 65 olan 510 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada yoğun bakıma kabul edilen 510 hastada mortalite oranı %51 olarak bulunmuştur.(2)

COVID- 19 pandemisi, hastalığın klinik prognostik risk faktörlerinin araştırılması ve tedavi arayışları halen devam etmektedir.

Bakır yaşayan çoğu organizma için diyetle alınan esansiyel eser elementlerden biridir(3, 4). Bakır, konakçının immün sistem yanıtını destekleyerek güçlü bir antibakteriyel, antifungal, antiviral ve anti inflamatuvar etki gösterir.

Bakırın potansiyel antiviral etki mekanizması üç farklı yolak ile açıklanabilir ve bu etkiler genellikle konsantrasyon ve zaman bağımlıdır. Bu mekanizmalardan ilki virüs membran ve zarflarını hasarlayıp virüsün DNA veya RNA'sını tahrip etmek, ikincisi reaktif oksijen radikalleri üreterek virüsü öldürmek, üçüncüsü ise virüs fonksiyonları için gerekli olan proteinlere bağlanmaktır(3).

Bakır immün sistem komponentlerinden NK (Natural Killer) hücreleri, makrofaj, nötrofil ve monositlerin optimal etki göstermeleri için anahtar rol oynamaktadır. Bakır eksikliği, enfeksiyonlara karşı azalmış bir immün yanıt ve artmış virülans ile ilişkilidir. Hatta kritik eksiklik düzeyinde olmasa bile yetersiz bakır alımı, yetersiz T-hücre proliferasyonu ve anormal makrofaj fagositozu ile ilişkilidir(4, 5).

Bakır, CuZn süperoksitdismutaz (Bakır-Çinko süperoksitdismutaz) gibi oksidatif strese karşı koyan temel enzimler için gereklidir. Ayrıca bakır, oksidatif fosforilasyon ve enfeksiyonlara karşı ARDS patogenezinde yeri olan kollajen ve elastin sentezinde temel rol oynamaktadır(4).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bakır (Cu)

Bakır, Cu sembolü ve 29 atom sayılı bir kimyasal elementtir. Bakır, bir temel eser elementi olarak, insan vücudu içinde çeşitli fizyolojik süreçlerde kritik bir rol oynar (6). Yetişkinler için toplam önerilen bakır miktarı günde 2 ila 3 mg'dır. (7) Bakır, tüm canlı organizmalarda bulunan ve okside (Cu(2+)) ve indirgenmiş (Cu(+)) olmak üzere iki farklı redoks durumunda bulunabilir.(8) Redoks süreçlerde, nörotransmitter sentezinde, demir metabolizmasında ve kollajen sentezinde yer alan birçok enzimatik reaksiyonun kofaktörü olarak hizmet eder. Ayrıca, bakırın antimikrobiyal özelliklere sahip olduğu bilinmektedir, bu da onu COVID-19 gibi bulaşıcı hastalıklar bağlamında araştırmaya değer bir element haline getirmektedir (6, 9). Hücre içi bakır birikimi oksidatif strese neden olabileceği ve hücresel işlevi bozabileceği için, bakır homeostazisi sıkı bir şekilde düzenlenir.(10) Bakırın tedavi aralığı dar olduğu için yüksek dozlar karaciğer toksisitesi riskiyle ilişkilidir.(11) Normal serum bakır seviyesi 12-24 mikromol/L olarak kabul edilmektedir.(11) Bakır doğal olarak bazı yiyeceklerde bulunur ve diyet takviyesi olarak mevcuttur. Vücutta genellikle az miktarda bakır depolanır ve büyük miktarda bakır safra ve idrar yoluyla atılır.(12) Seruloplazmin, sitokrom c oksidaz, dopamin β -hidroksilaz, süperoksit dismutaz, lizil oksidaz ve tirozinaz gibi birçok önemli enzim, katalitik aktiviteleri için bakıra ihtiyaç duyar.(13, 14) Dolayısıyla bakır, kolesterol, tiroit hormonu ve glikoz metabolizması, bağışıklık fonksiyonunun bazı yönleri, kan basıncı kontrolü ve melanin pigmenti oluşumu için gereklidir. (15)Bakırın sindirim kanalından bağırsak epiteline ve portal venöz kandan karaciğer hücrelerine taşınması, başlıca bakır plazma membran taşıyıcısı 1 (CTR1) tarafından gerçekleştirilir. Az miktarda diyet çinkosu bağırsakta CTR1 ile taşınma için rekabet eder ve bakır eksikliğine neden olabilir.(13) Karaciğerdeki ana taşıyıcı ATP7B'dir; bu taşıyıcı, bazı karaciğer bakırını vücuttan atılmak üzere safra içine ve bazılarını da albümin tarafından taşınmak üzere kana salınır ATP7B ayrıca karaciğer bakırını, esas olarak karaciğerde sentezlenen ve normalde altı Cu(II) iyonu içeren bir plazma proteini olan seruloplazmine aktarmaktan sorumludur. Plazmadaki bakırın %95'i seruloplazminde bulunmasına rağmen, bakır atomları zamanla değiş tokuş edilmez, bu da seruloplazminin bir bakır taşıyıcısı olarak

işlev görmediğini gösterir. Bunun yerine, seruloplazminin birincil işlevi, özellikle Demir (Fe(II)) olmak üzere çeşitli substratların oksidasyonu ve suyun indirgenmesiyle ilişkilidir.(13) Bağırsakta günlük net bakır emilimi yaklaşık 0.6–1.6 mg/gün'dür. Yaklaşık 4.5 mg bakır/gün gastrointestinal kanala salgılanır, çoğunlukla pankreas suyu (yaklaşık 2 mg/gün) ve safra (yaklaşık 2.5 mg/gün) içinde, ayrıca bir miktar tükürük ve mide suyu içinde bakır bulunur. Bakır emilimi esas olarak mide ve duodenumda gerçekleşir. Yeni emilen bakır portal ven ile taşınır ve büyük ölçüde hepatositler tarafından alınır. Sadece 0.5–2.5 mg/gün dışkılama yoluyla vücuttan atılır, bu da salgılanan bakırın çoğunun yeniden emildiğini gösterir. Aşırı karaciğer bakırı safraya atılır ve yeniden emilime tabi olmayan bir safra bakır havuzu oluşur. Bakırın idrarda atılan miktarı fizyolojik koşullar altında ihmal edilebilir düzeyde olduğundan, aşırı bakırın vücuttan atılmasında ana mekanizma safra yoluyla atılımıdır.

Bakırın çoğu dolaşıma ve dokulara (karaciğer de dahil olmak üzere) geri döner. Vücudun diğer önemli bölgelerine (kalp, iskelet kası ve beyin de dahil olmak üzere) çok daha az miktarda bakır taşınır. Enterositlerden emilen bakır, iki aşamada vücut dokularına taşınır; öncelikle plazma protein taşıyıcıları tarafından alınır (albumin, transküprein ve seruloplazmin). İlk aşamada, bakır bağırsaktan karaciğer ve böbreğe geçer; ikinci aşamada, bakır genellikle karaciğerden (ve belki de böbrekten) diğer organlara gider. Seruloplazmin bu ikinci aşamada rol oynar. Alternatif olarak, karaciğer bakırı safra yoluyla da çıkabilir ve daha az kolay yeniden emilir bir formda olabilir.(16)

Diyetle alınan bakır emilimi, yaş, cinsiyet, yiyecek türü (örneğin, bitkisel veya hayvansal proteinler), diyetteki bakır miktarı ve oral kontraseptif kullanımı gibi çeşitli parametrelerden etkilenir.(17)

2.1.1. Bakır Düzeyi Ölçümü

Bakır düzeyi çalışılan araştırmalarda, kan ya da dokudan bakır düzeyi ölçmek mümkün olsa da, bakırın kan düzeyi ölçümü daha kolay ve ekonomik olduğu için tercih edilmektedir. Çeşitli kolorimetrik yöntemlerle bakırın kan düzeyini saptamak mümkündür.

Bakır kan düzeyi ölçümlerinden biri indüksiyonla birleşmiş plazma kütle spektrometrisi (Inductively coupled plasma mass spectrometry/ICP-MS) dir ve numuneyi iyonize etmek için indüksiyonla birleşmiş plazma kullanan bir kütle spektrometresi türüdür.(18) ICP-MS yüksek hassasiyet ve yüksek özgüllüğe sahiptir, ancak yüksek cihaz maliyeti vardır. TETA (1,4,8,11-tetraazasilotetradekan-1,4,8,11-tetraasetik asit) titrasyonu yöntemi ise düşük maliyetle yüksek hassasiyet sağlar, ancak düşük özgüllüğe sahiptir.(19)

Düzenli olarak bakır ölçümü yapılması gereken hasta grupları, duodenum dışındaki diğer abdominal cerrahiler sonrası veya bariyatrik cerrahi sonrası takip için gelen hastalar, etyolojisi belirsiz nöropati nedeniyle başvuran hastalar, bakır takviyesi alıp almadığına bakılmaksızın büyük yanık hastaları, 2 haftadan fazla süreyle sürekli böbrek replasman tedavisi gören hastalar, jejunostomi tüpleriyle beslenen evde enteral beslenme hastalar, uzun süreli parenteral beslenme yapılan hastalardır. Bu hasta gruplarında düzenli olarak her 6–12 ayda bir bakır düzeyi ölçümü yapılmalıdır.(15)

2.1.2. Diyet

Çoğu yetişkin, yeterli bakır seviyelerini besin tüketimiyle elde eder. Yetişkinler için toplam önerilen bakır miktarı günde 1 mg'dır. Hamile kadınlar, bebekler ve çocuklar yetişkinlerden daha yüksek önerilen doza sahiptir. Bebekler ve 5 yaşına kadar olan çocuklar maksimum 20 µg/kg/gün'e kadar 300 µg/gün'e ihtiyaç duyar ve 5 yaşından büyük çocuklar günde 0.3 ila 0.5 mg'a ihtiyaç duyar. Bakır açısından zengin gıdalar arasında sebzeler, mantarlar, baklagiller, tam tahıllar, arpa, fındık, tohumlar, süt, karaciğer, dana eti, kabuklu deniz hayvanları (yengeç, ıstakoz, midye) ve çikolata bulunur.(7)

Çalışmalar günlük 0,8 mg'dan daha düşük bakır alımının bakır eksikliğine neden olduğunu, bununla birlikte günlük net bakır alımının 2,4 mg'ın üzerinde olduğunu göstermiştir. Günlük bakır alımı 0,6-3 mg arasında olduğunda kardiyovasküler hastalık, bilişsel bozukluk, artrit ve kanser görülme riski ile bakır düzeyi arasında ilişki bulunamamıştır. Kısıtlı kaynaklarda ise günlük 0,38 mg'dan daha az bakır alımı durumunda immün fonksiyon bozukluğu görülebileceği gösterilmiştir (20).

Yapılan diğerk çalışmalarda günlük 2,5-3 mg arasında bakır alımının uzun dönemde kemik mineral kaybını azalttığı gösterilmiştir.(21) Ancak 20-28 yaşında genç kadın hastalarda yapılan çift kör randomize bir çalışmada 4 haftalık süreçte bakır takviyesi yapılan grupta, yapılmayan gruba göre kemik yapımı biyokimyasal belirteçlerinde veya kemik rezorpsiyonunda anlamlı düzelme gösterilememiştir.(22)

Yedi yetişkinde yapılan çift kör bir çalışmada bakırın 12 mg/gün dozuna kadar test edilen 12 haftada gözlenen olumsuz etki olmamış ve karaciğerk fonksiyon testleri normal kalmıştır.(15)

2.1.3. Destek rn Tedavisi ve İlaç Etkileşimleri

Wilson hastalığının tedavisinde kullanılan penisilamin gibi ilaçlar, bakır şelatlayabilir ve idrar yoluyla atılan stabil kompleksler oluşturabilir. Bakır metabolizmasındaki bu kesinti, bakıra bağımlı enzimlerin aktivitesini etkileyebilir ve bu da önemli hücresele fonksiyonları etkileyebilir.

Dahası, bakır ve ilaç etkileşimleri, basit şelasyon mekanizmalarının ötesine geçer, çünkü bazı ilaçların bakır emilimi, dağılımı ve eliminasyonunu etkilediği bilinmektedir. Örneğin, nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçların (NSAİİler), barsakta bakır emilimini azaltabileceği düşünülmektedir ve bu da zamanla bakır eksikliğine neden olabilir. Öte yandan, doğum kontrol hapları gibi bazı ilaçların vücuttaki bakır seviyelerini artırdığı bildirilmiştir. Bu etkileşimler, ilaç tedavisinin ve bakır metabolizmasının karmaşık ilişkisini vurgulayarak, optimal terapötik sonuçların sağlanması ve potansiyel yan etkilerin azaltılması için kapsamlı bir anlayışın gerekliliğini ortaya koyar.

Bakırın etkileştiği bazı ilaçlar şu şekilde sıralanabilir: alendronat, baloksavir marbosit, sinoksasin, siprofloksasin, deferipron, delafloksasin, eltrombopag, enoksasin, etidronat, gatifloksasin, gemifloksasin, grepafloksasin, ibandronat, levofloksasin, lomefloksasin, moksifloksasin, nalidik asit, norfloksasin, ofloksasin, patiromer, penisilamin, rizidronat, sodyum polistiren sülfonat, sparfloksasin, tiludronat, trientin, trovafloksasin.(23)

2.1.4. Klinik

2.1.4.1. Bakır Eksikliği

Bakır eksikliği, vücudun bakır seviyelerinin optimal sağlık için gereken aralığın altına düştüğü bir beslenme bozukluğudur. Yeterli bakır içeren besinlerin alınmaması, belirli tıbbi durumlar nedeniyle emilimin bozulması veya uzun süreli ishal veya malabsorpsiyon yoluyla bakırın aşırı kaybı, insanlarda bakır eksikliğine katkıda bulunabilir (7).

Bakır eksikliğinin belirtileri birden fazla organ sistemini etkileyebilir. Belirgin semptomlardan biri, azalmış kırmızı kan hücresi üretimi ve demir kullanımının bozulduğu anemi şeklinde ortaya çıkar (24). Bakır eksikliği, demir homeostazını bozabilir ve demir metabolizmasında yer alan enzimlerin aktivitesini etkileyerek demirin hemoglobine dönüşümünü azaltabilir (25). Sonuç olarak, bakır eksikliği olan bireyler, kanlarının oksijen taşıma kapasitesinin zayıflaması nedeniyle yorgunluk, zayıflık ve solgunluk gibi belirtiler yaşayabilir. Ayrıca, bakır merkezi sinir sisteminin normal işleyişi için önemlidir. Bakır eksikliği, çeşitli nörolojik semptomlara ve bozukluklara neden olabilir. Araştırmalar, bakırın dopamin ve norepinefrin gibi nörotransmitterlerin sentezi ve metabolizmasında önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Bu nedenle, bakır eksikliği, bilişsel bozukluklar, hareket bozuklukları ve periferik nöropati gibi nörolojik hastalıklara katkıda bulunabilir(8).

Bakır eksikliği, büyük yanıklar, gastrik ve bariatrik cerrahi sonrası ve sürekli böbrek replasman tedavisi gerektiren hastalarda veya yeterli bakır içermeyen uzun süreli parenteral nütrisyon (PN) veya enteral nütrisyon (EN) durumlarında gözlemlenir. Eksiklik belirtilerinin gelişmesi birkaç hafta sürer ve hemen fark edilmez. Nadir olan akut belirtiler arasında kardiyak aritmiler, miyelonöropati ve gecikmiş yara iyileşmesi bulunur . Yetersiz bakır içeren PN alan hastalarda gözlemlenen kronik belirtiler arasında mikrositik anemi, nötropeni, osteoporoz ve saç renginin açılması (bakır melanin sentezi için gereklidir) yer alır.(15)

Bakır, eksiklik durumunda oral, enteral veya intravenöz(IV) yollarla verilebilir. Kan bakır konsantrasyonları $<12 \mu\text{mol/L}$ ve C-reaktif protein (CRP) $>20 \text{ mg/L}$ ise

eksiklik olasıdır ve bakır uygulaması düşünülebilir. Kan bakır değeri $<8 \mu\text{mol/L}$ ise, CRP'nin yüksek veya düşük olması fark etmeksizin tamamlama gereklidir. Yolun seçimi, bakır eksikliğinin şiddetine bağlı olarak belirlenir. Eksikliğin tedavisi genellikle günlük 4–8 mg IV bakır sağlanmasını gerektirir. (Bakır $>2 \text{ mg/gün}$ periferik bir hat üzerinde flebojeniktir, seyreltme yapılmalıdır).(15)

2.1.4.2. Kanser

Son çalışmalar bakır ve kanser biyolojisi arasında güçlü bir bağ olduğunu göstermiştir. Bakır kanser gelişmesi ve metastazda gerekli bir faktördür. Bakırın güçlü redoks-aktif özelliği kanser hücreleri üzerinde hem faydalı hem de zararlı etkiler göstermektedir. Kuproplazi, bakır bağımlı hücre gelişimi ve çoğalmasını ifade ederken, kuproptosis ise bakır bağımlı hücre ölümünü tanımlamaktadır. Her iki mekanizma da yeni geliştirilmekte olan anti-kanser terapilerinde fayda gösterebilir.(26)

2.1.4.3. Kalp Hastalıkları

Hücre kültürü, hayvan ve insan modellerinde yapılan son çalışmalarda bakır metabolizmasındaki düzensizliklerin kardiyak hastalıklara sebep olabileceği gösterilmiştir. Bakır metabolizmasındaki, bakır taşıyıcıların ve şaperonların disregülasyonu ya da bakır eksikliği, kardiyak hipertrofi, kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalıkları, ateroskleroz ve diyabetik kardiyomyopati gibi durumlara neden olabilir.(27)

2.1.4.4. Diyabet

Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında, diyabetik komplikasyonların yaygınlığından bağımsız olarak, diyabetik hastalarda, diyabetik olmayan gruba göre plazma ve idrar bakırlarında artış görülmüştür. Wilson hastalığında görülenin aksine karaciğer bakır düzeylerinde ise azalma saptanmıştır. (28)

2.1.4.5. Miyelopati

Bakır beyinde, özellikle bazal gangliyonlarda, hipokampusta, serebellumda, çok sayıda sinaptik membranda ve kortikal piramidal ve serebellar granüler nöronların hücre gövdelerinde bulunur. Bakır eksikliğine bağlı miyelopati veya miyelonöropati (spastik paraparezi veya tetraparezi veya spastik ataksik yürüyüş), omuriliğin subakut kombine dejenerasyonunu taklit edebilir. Bakır eksikliğine bağlı ilerleyici optik nöropati (tek taraflı veya iki taraflı) vakaları rapor edilmiştir. Bakır eksikliği, ilerleyici miyelopati ve optik nöropatisi olan her hastada ayırıcı tanının bir parçası olmalıdır.(29)

Edinilmiş bakır eksikliği, anemi ve nötropeninin nadir bir nedenidir. Vitamin B12 eksikliğini taklit eden kompresif olmayan bir myelopatiye neden olur.(30)

2.1.4.6. İdiopatik Pulmoner Fibrozis

İdiopatik pulmoner fibrozis (IPF), genellikle 50 ile 80 yaşları arasındaki insanları etkileyen kronik bir akciğer hastalığıdır. Bu hastalıkta, akciğerlerde giderek artan bir fibrozis birikimi, akciğer fonksiyonlarının bozulmasına yol açar. Klinik belirtiler ve semptomlardaki geniş çeşitlilik, tedavi sürecinde ve yanıtında yüksek bir değişkenliğe neden olur. IPF patogenezinin kesin mekanizması henüz netleştirilememiştir; tip I kolajenin kovalent çapraz bağlanmasında rol oynayan bakır bağımlı enzimler grubuna dahil olan lizil oksidazlar da dahil olmak üzere farklı biyolojik ve moleküler faktörler bu süreçte yer alabilir.(31)

2.1.5. Bakır ve Seruloplazmin

Bakır, temel olarak ince bağırsakta emilir ve düzenlenmiş bir sistem aracılığıyla farklı dokulara taşınır. Hücre içine girdikten sonra, bakır uygun kullanım için çeşitli proteinlere bağlanır. Bu proteinlerden biri, kan plazmasında bulunan bir multibakır oksidaz olan seruloplazmindir. Seruloplazmin, kan dolaşımında bakır taşımının çoğunu üstlenir ve sistemik bakır düzeylerinin düzenlenmesine yardımcı olur. Ferrooksidaz aktivitesi, oksidatif stresle mücadele yeteneği ve demir alımını kolaylaştırma gibi birden fazla fonksiyonda yer alır. Bakır ile seruloplazmin arasındaki

etkileşim, bakır homeostazının sürdürülmesi ve çeşitli biyolojik süreçlerin düzgün şekilde işleyebilmesi bakımından önemlidir.

Seruloplazmin, çoğunlukla hepatositler tarafından üretilir ve salgılanır. Sirkülasyondaki proteinin yaklaşık %95'ine katkıda bulunur. Altı bakır bağlama yeri içeren bir glikoproteindir ve her biri birinci tip bakır merkezi içerir. Seruloplazminin bakıra karşı gösterdiği yüksek bağlama kapasitesi, serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri gibi potansiyel toksik kaynaklardan metali etkin bir şekilde temizlemesine olanak tanır. Ayrıca, seruloplazmin ferooksidaz aktivitesine sahiptir. Bu aktivite, toksik feröz demiri daha az toksik ferrik forma dönüştürmeyi kolaylaştırarak, transferrine bağlanması ve hücrelere taşınması için zemin hazırlar. Seruloplazmin sentezi veya işlevinin düzensizleşmesi, Wilson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Bu durumlar, seruloplazmin sentezi veya bakır bağlama kapasitesindeki bozukluklar nedeniyle bakır metabolizmasının bozulmasıyla karakterizedir.

2.1.6. Toksikite

Supra-normal seviyeler, seruloplazmin artışına neden olan inflamatuvar durumlarda görülebilir. Ayrıca artmış serbest bakır düzeyi Alzheimer, hemokromatozis, hipertiroidizm, karaciğer sirozu ve hepatit gibi hastalıklarda ve fizyolojik olarak gebelerde görülebilir.

İntoksikasyon nadir de olsa endüstriyel içerikler, kontamine su, diyetel suplemanlar nedeniyle meydana gelebilir. Ayrıca kolelitiazis, karaciğer fonksiyonlarını etkileyerek bakır atılımını bozacağı için kronik bakır toksisitesine neden olabilir.

Bakır toksisitesi semptomları arasında, hematemez, hipotansiyon, melena, koma, baş ağrısı, davranışsal değişiklikler, ateş, diare, abdominal kramplar, gözde kahverengi yuvarlak halkalar (Keyser-Fleischer halkaları) ve sarılık gösterilebilir. Ayrıca genetik hastalıklardan Wilson Hastalığı ve Menke's hastalığında da bakır düzeyleri artmıştır. Uzun dönem toksisitede öncelikle böbrek ve karaciğer, sonrasında kalp ve beyin gibi organlar etkilenir.

İntoksikasyon tedavisinde, oral çinko Wilson hastalığı söz konusu olduğunda uygun yaklaşımdır. Akut toksisite durumlarında ise D-penisilamin tercih edilir. (15)

2.1.7. Bakır ve Parenteral Nütrisyon (PN)

PN'da ticari eser element ürünleri günlük 0.5–1.2 mg bakır sağlar. Uzun yıllar boyunca, PN'da tipik bakır sağlanması günlük yaklaşık 1 mg civarındaydı, ancak bu artık özellikle karaciğer fonksiyonu anormal olan hastalarda aşırı ve potansiyel olarak tehlikeli olarak kabul edilmektedir. Çalışmalar, PN sırasında stabil hastaların ihtiyaçlarını karşılamak için günlük 0.3–0.5 mg'ın yeterli olduğunu göstermiştir. Uzun süreli PN'da, plazma konsantrasyonları her 6–12 ayda bir kontrol edilmeli ve kolestaz kanıtı varsa daha sık kontrol edilmelidir.(15)

2.1.8. Bakır'ın Vücuttaki Antiviral Rolü

Bakır, insan vücudunda temel bir iz elementi olarak, güçlü antiviral özellikleriyle tanınmıştır (6). Bağışıklık fonksiyonu, oksidatif stres düzenlemesi ve enzim aktivitesi gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde önemli bir rol oynar. Bakırın antiviral rolü, viral parçacıkları bozabilmesi ve replikasyonlarını engelleyebilmesinden kaynaklanır (32). Bakır iyonlarının, viral zar yapısını bozarak virüsün hücreleri enfekte etmesini engellediği gösterilmiştir (33). Ayrıca, bakır enfekte hücrelerde reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini uyararak oksidatif hasar oluşturur ve virüsü etkisiz hale getirir (6). Bu antimikrobiyal etki, zarlı ve zarlı olmayan virüsleri de içeren geniş bir virüs yelpazesine karşı geçerlidir, bu da bakırı antiviral savunma mekanizmaları bağlamında ilgi çekici bir element haline getirir.

Araştırmalar, bakırın çeşitli viral enfeksiyonlarla mücadelede etkinliğini göstermiştir. Örneğin, bakır yüzeylerin solunum yolu virüsleri dahil olmak üzere enfeksiyonlara karşı güçlü antiviral aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (33). Bakırın bu virüslerle temas halinde hızlı bir şekilde etkisiz hale getirilmesi, bakırın viral protein yapısını bozma yeteneğine bağlanmıştır (34). Bakır, SARS-CoV, influenza ve diğer solunum yolu virüslerinin replikasyon ve yayılma yeteneklerini yok eder, bu da hastanelerde, topluluklarda ve evlerde yüksek potansiyelle sahip dezenfeksiyon sağlar.

Bakır, kısa bir süre maruz kaldıktan sonra koronavirüs bakterisi suşları, influenza virüsü, HIV ve mantar gibi patojen organizmaları ortadan kaldıracaktır.(35)

2.2. COVID-19

Coronavirüsler (CoV'ler) genellikle solunum sistemi enfeksiyonlarına yol açar. Bunlar arasında yaygın soğuk algınlığı ve grip benzeri semptomlara neden olan HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HCoV-HKU1 gibi insan koronavirüsleri bulunur(36). Üç koronavirüs alt tipi ise insanlarda daha ciddi ve ölümcül hastalıklara neden olmuştur: Kasım 2002'de ortaya çıkan ve şiddetli akut solunum sendromuna (SARS) neden olan SARS koronavirüsü (SARS-CoV); 2012 yılında ortaya çıkan ve Orta Doğu solunum sendromuna (MERS) neden olan MERS koronavirüsü (MERS-CoV); ve 2019'da ortaya çıkan ve 2019 koronavirüs hastalığına (COVID-19) neden olan SARS-CoV-2(37). Evcil ve yabani hayvanlarda, kümes hayvanlarında ve kemirgenlerde hafif ila şiddetli bağırsak, solunum ve sistemik hastalıklar arasında değişen geniş bir hastalık yelpazesine ve ayrıca insanlarda grip veya pnömoni tablosuna neden olabilmektedir.(38) Ancak 2002 yılında Çin'de ortaya çıkan SARS virüsü insanlarda ciddi solunum semptomlarıyla seyreden enfeksiyona neden olmuştur.(39)

2.2.1. SARS-CoV-2

Koronavirüs hastalığı 2019(COVID-19), ilk olarak 2019 yılının Aralık ayında, Çin'in Wuhan şehrinde tespit edilmiş olup Mart 2020'de WHO tarafından virüsün yarattığı tabloya COVID-19 adı verilmiş ve pandemi olarak ilan edilmiştir. (40)

SARS-CoV-2 zarflı, pozitif sarmallı bir RNA virüsüdür ve subgrup olarak dört cinse ayrılabilir: Alpha-, Beta-, Gamma- ve Deltacoronavirus.(41, 42) Temel olarak solunum damlacıkları ve enfekte bireylerle doğrudan temas yoluyla bulaşır.(42, 43) COVID-19'un klinik tablosu geniş bir şekilde değişiklik göstermektedir ve hafif solunum yolu hastalıklarından ağır pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve hatta ölüme kadar uzanmaktadır. Yaygın belirtiler arasında ateş, halsizlik, öksürük, boğaz ağrısı ve solunum güçlüğü bulunur. Ayrıca, tat ve koku kaybı, sindirim sistemi semptomları ve nörolojik belirtiler de bildirilmiştir. Yaşlı yetişkinler ve

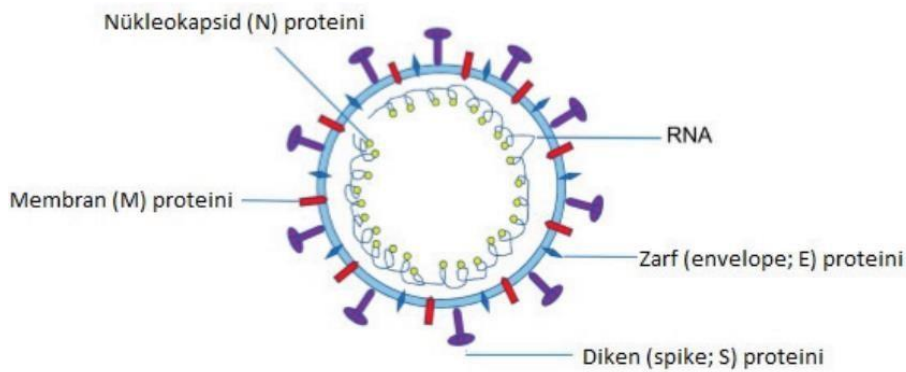
hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi önceden mevcut tıbbi durumu olan bireyler, daha ciddi sonuçlar, yüksek mortalite oranları dahil olmak üzere daha savunmasızdır.(44)

2.2.2. Viral Yaşam Döngüsü ve Patofizyoloji

SARS-CoV-2'nin yaşam döngüsü viral giriş, replikasyon ve transkripsiyon, toplanma ve salınım aşamalarından oluşmaktadır.(45) SARS-CoV-2, apoptoz, nekroptoz, piroptoz, otofaji ve PANoptoz olmak üzere beş tür düzenlenmiş hücre ölümü yoluyla konakçı hücre ölümüne neden olabilir. (46)

Koronavirüsler, diken-spike (S), membran (M), envelop-zarf (E) ve nükleokapsid (N) olmak üzere 4 yapısal proteinden oluşmaktadır.(47, 48) S proteini konak hücreye penetrasyonda görev almaktadır ve virüs yüzeyinde bir çıkıntı şeklinde görülür. S1 konak hücre membranına tutunmada, S2 ise membran füzyon ve hücre içine girişte rol alır.(49)

Akciğer epitel hücrelerinde bulunan ACE-2, SARS-CoV-2 için reseptör görevi görür.(50) Hücre içi yaşam döngüsü sırasında, koronavirüsler, yeni üretilen viral parçacıklara dahil edilen kopyalar üretmek için genomik RNA'larını eksprese eder ve çoğaltır.(42) Sonrasında viral N proteini yeni genetik materyal ile birleşir ve bu yapı endoplazmik retikulum (ER)'a gider. ER' da kaplanan nükleokapsid daha sonra golgi organı aracılığıyla hücre membranına taşınır ve ekzositoz yoluyla hücre dışına atılır. Böylece hücre dışına çıkan yeni virüsler diğer pulmoner epitelial hücreleri enfekte eder ve virüsün yaşam döngüsü bu şekilde sürer.(51)



Şekil 2.1. Koronavirüslerin şematik görünümü.

2.2.3. Klinik ve Epidemiyolojik Özellikler

COVID-19 her yaştan insanı etkilemektedir. Yapılan bir metaanalizde hastalık için ortalama yaş 46.7 olarak gösterilmiştir.(52) Hastalığın klinik gidişatı yaşla birlikte değişkenlik göstermektedir. Yapılan diğer bir meta-analiz çalışmada, bir grup semptom ile komorbiditeler ve hastaların yaşı arasında pozitif ilişki olduğunu gösterilmiştir. Ateş, dispne/nefes darlığı, bulantı, kusma, karın ağrısı, baş dönmesi, anoreksi ve faringaljiden oluşan semptomlar; diyabet, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, KOAH/akciğer hastalığı ve ARDS gibi eşlik eden hastalıklar, COVID-19 hastasının yaşıyla pozitif korelasyon göstermiştir.(53) Virüs yaşa göre heterojenlik gösterir, yaşlı bireyler ve altta yatan sağlık sorunları olanlar ciddi hastalık ve yüksek ölüm oranlarına daha yatkın olmaktadır.(54)

Çocuk ve gençler genellikle asemptomatik veya hafif semptomlarla hastalığı geçirirken, en çok hastane yatışı gerektiren ve hatta ölümlü sonuçlanan ciddi pnömoni ile seyreden vakalar genellikle 60 yaş üzeri komorbiditeleri olan erkek hastalardır. (55)

Gebeler hastalık için daha fazla bir risk taşımazlar.(56) Ancak hamilelik sırasında şiddetli koronavirüs hastalığı riski genel popülasyona göre daha yüksek olabilir. Bununla birlikte şiddetli COVID-19 için risk faktörleri hamilelikte genel popülasyona benzerdir. Anneden bebeğe vertikal geçiş mümkündür ancak mekanizmalar belirsizdir. Şiddetli neonatal hastalık ise nadir görünmektedir.(57)

COVID-19, çeşitli klinik özelliklerle karakterize edilmektedir. Yaygın belirtiler arasında ateş, öksürük, halsizlik ve nefes darlığı yer almaktadır. Ancak, son çalışmalar tat ve koku kaybı, kas ağrısı, boğaz ağrısı ve sindirim sistemi semptomları gibi ek belirtiler tanımlamıştır. (58) Bunların dışında, balgam, boğaz ağrısı, baş ağrısı, diyare, iştahsızlık, bulantı-kusma, hemoptizi, göğüs ağrısı ve titreme gibi semptomlar da daha nadir olarak görülebilmektedir. (59, 60) Gupta ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma COVID-19 vakalarının yaklaşık %80'inin hafif veya orta şiddette olduğunu, sadece küçük bir yüzdenin ise ciddi veya kritik hastalığa ilerlediğini ortaya koymuştur. (58) Ciddi vakalar genellikle solunum sıkıntısı sendromu, akut solunum sıkıntısı ve çoklu organ yetmezliği gibi belirtiler gösterir.(61)

Virüs öncelikle enfekte bireylerin öksürdüğü, hapşırdığı veya konuştuğu zaman solunum damlacıkları yoluyla yayılırken, kontamine yüzeylerle temas yoluyla da yayılabilir.(62) Epidemiyolojik çalışmalar, COVID-19'un yüksek bir üreme sayısına sahip olduğunu göstermiştir, bu da etkili bir şekilde yayılabilme yeteneğini göstermektedir.(63)

2.2.4. Laboratuvar ve Görüntüleme

2.2.4.1. Moleküler Testler (RT-PCR)

Şu anda RT-PCR, SARS-CoV-2 tespiti için dünya çapında en yaygın kullanılan yöntemdir.(64) Üst solunum yolundan alınan RNA PCR, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tespiti için altın standart testtir.(65) Nazofarenks ve orofarenksten alınan sürüntü örnekleri +4 santigrat derecede saklanır ve laboratuvar ortamında reverse-transkripsiyon yöntemi ile viral genetik materyali çoğaltılır. Balgam örnekleri veya entübe hastalarda bronkoalveolar lavaj(BAL) örnekleri de bu yöntemle değerlendirilebilir.(49)

Gerçek zamanlı ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), SARS-CoV-2'nin tanımlanması için altın standart olarak kabul edilen çeşitli tanı yöntemleri kullanılmaktadır.(66)

2.2.4.2. Seroloji

COVID19 serolojisi, SARS-CoV-2 virüsüne karşı bağışıklık tepkisinin anlaşılmasında ve kontrol önlemlerinin etkinliğinin değerlendirilmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Serolojik testler öncelikle enfekte olan ve virüse karşı antikor geliştiren bireylerin oranını tahmin etmek amacıyla popülasyona dayalı seroprevalans çalışmaları için kullanılır.(67) Bu testler, enfeksiyona veya aşılama yanıtı olarak bağışıklık sistemi tarafından üretilen IgM ve IgG gibi antikorların varlığını tespit eder. Seroloji, bireylerdeki antikor düzeylerini ve türlerini ölçerek geçmiş enfeksiyonların yaygınlığı, bağışıklık tepkilerinin dayanıklılığı ve yeniden enfeksiyona karşı bağışıklık potansiyeli hakkında bilgi sağlayabilir.(67) FDA (Food and Drug Administration),

hastalarda enfeksiyonu dışlamak veya koruyucu immüniteyi göstermek için seroloji yönteminin kullanılmasını önermemektedir.(68)

2.2.4.3. Kan Tetkikleri

Asemptomatik veya presemptomatik COVID-19 hastalarında hematolojik değişiklikler bildirilmemiştir. Şiddetli olmayan vakalarda hematolojik değişiklikler hafiftir ve esas olarak lenfositopeniyi (%80,4) içerir. Ağır, kritik hastalarda ve sitokin fırtınası olanlarda, nötrofili, lenfositopeni, yüksek D-dimer, uzamış PT(Protrombin zamanı) ve azalmış fibrinojen, hastalığın ilerlemesinin ve olumsuz sonuçların belirleyicileridir.(69) AST (Aspartat Aminotransferaz), ALT (Alanin Aminotransferaz), LDH (Laktat Dehidrogenaz), CRP (C-reaktif Protein) ve CK (Kreatin Kinaz)'larda artış görülebilir.(49)

2.2.4.4. Görüntüleme

COVID-19 hastalarında toraks BT (Bilgisayarlı Tomografi) görüntüsü multifokal, yamalı tutulum yapan bilateral buzlu cam opasiteleri şeklindedir. Alt loblar daha sık tutulmaktadır. Bunlar dışında plevral efüzyon, ters halo işareti, kalsifiye alanlar veya lenfadenopatiler de BT'de görülebilir.(49, 70)

Çok merkezli bir çalışmada, şüpheli hastalarda göğüs BT'nin duyarlı ve orta derecede spesifik olduğu gösterilmiş; bu da BT'nin SARS-CoV-2 enfeksiyonunu diğer solunum yolu hastalığı nedenlerinden ayırmada sınırlı kapasiteye sahip olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.(71)

Yapılan bir çalışmada, baskın BT bulgusu buzlu cam paterni, en yaygın dağılım periferik ve en yaygın görünüm ise tipik görünüm olarak gösterilmiştir. Halo işareti en sık erken dönemde (%25) görülürken, buzlu cam opasitelerinin orta/ilerleyici ve ileri evrelerde daha sık görüldüğü gösterilmiştir.(72)

Gebelikte COVID-19 tanısı çoğunlukla hamile olmayan hastalarla aynıdır. Ancak göğüs röntgeni ve akciğer bilgisayarlı tomografisi (BT) gibi önemli incelemeler, fetal güvenlikle ilgili asılsız endişeler nedeniyle gebelik durumu nedeniyle sıklıkla ertelenmektedir.(73)

2.2.4.5. Yapay Zeka (AI)

Yapay zeka (AI), epidemiyoloji, moleküler araştırma ve ilaç geliştirme, tıbbi teşhis ve tedavi ve sosyoekonomi dahil olmak üzere, COVID-19 krizinin çeşitli yönlerine yardımcı olmak için kullanılmaktadır. AI ve COVID-19'un ilişkisi, pozitif hastaların hızlı bir şekilde teşhis edilmesini hızlandırabilir.(74)

2.2.5. Tedavi

COVID-19 pandemisi dünya çapında 6,6 milyondan fazla ölüme neden olmuştur. COVID-19 tedavisine yönelik yeni ve yeniden tasarlanmış ilaçların geliştirilmesi için büyük çaba sarf edilmiştir.(75) Şu anda hiçbir tedavinin SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı spesifik olarak etki ettiği gösterilememiştir.(76)

2.2.5.1. Antiviral Ajanlar

2.2.5.1.1. Remdesivir

Remdesivir, adenozin analogu olan bir ön ilaçtır. Viral RNA'ya bağımlı RNA'ya bağlanır. Polimeraz ve RNA transkripsiyonunu erken sonlandırarak viral replikasyonu inhibe eder. Remdesivir'in SARS-CoV-2'ye karşı in vitro ve in vivo şartlarda aktivite gösterdiği kanıtlanmıştır.

Yetişkinlerde ve ≥ 28 günlük ve ≥ 3 kg ağırlığındaki pediyatrik hastalarda COVID-19 enfeksiyonu tedavisinde intravenöz remdesivir Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır.

Hastaneye yatırılmayan, ağır hastalığa ilerleme riski yüksek olan hafif ila orta dereceli COVID-19 hastalarında, Remdesivir semptom başlangıcından sonraki 7 gün içinde başlatılmalı ve 3 gün süreyle uygulanmalıdır. Hastanede yatan hastalar, 5 gün boyunca veya hastaneden taburcu olana kadar remdesivir almalıdır. Hasta klinik olarak iyileşmediği takdirde, klinisyen tedavi sürecini 5 ek güne kadar uzatabilir (toplam 10 gün süreyle).

2.2.5.1.2. Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir

Nirmatrelvir, viral bir proteaz olan MPRO'ya karşı aktif olan bir oral proteaz inhibitörüdür. Viral poliproteininin bölünmesiyle viral replikasyonda temel rol alan bir antiviral olduğu kanıtlanmıştır. İnsanları enfekte ettiği bilinen tüm koronavirüslere karşı aktivite gösterir.

Nirmatrelvir, güçlü bir sitokrom P450 (CYP) 3A4 inhibitörü ve farmakokinetik güçlendirici olan ritonavir (Paxlovid olarak) ile birlikte paketlenir. Şiddetli ilerleme riski yüksek olan yetişkinlerde ve hafif ila orta şiddette COVID-19 tedavisinde Ritonavir ile güçlendirilmiş nirmatrelvir, Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır.

Tedavi, mümkün olan en kısa sürede ve semptomların başlamasından sonraki 5 gün içinde başlanmalıdır. Hastanede yatmayan erişkinlerde 5 gün boyunca 300 mg nirmatrelvirin günde 2 kez po, 100 mg ritonavir ile birlikte alınması önerilmektedir.

2.2.5.1.3. Molnupravir

Molnupiravir, bir ribonükleozid olan beta-D-N4-hidroksisitidin'in (NHC) oral ön ilacıdır. İn vitro ve bazı klinik çalışmalarda SARS-CoV-2'ye karşı antiviral aktivite gösterilmiştir. Virüs tarafından NHC alımı RNA'ya bağımlı RNA polimerazda viral mutasyonlara ve ölümcül mutageneze neden olur.

Molnupiravir'in, 23 Kasım 2021'de Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından, tedaviden sonraki 5 gün içinde hafif ila orta dereceli COVID-19 hastası yetişkinlerin tedavisi için kullanılması onaylandı.

Molnupiravir'in Omikron varyantı ve alt varyantlarına karşı aktif olması beklenmektedir.

2.2.5.1.3.1. Molnupravir'in Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı COVID-19 kılavuzuna göre Kullanımı

Molnupiravirin; tanısı PCR ile doğrulanmış, hafif-orta seyirli, semptomlarının ilk 5 gününde olan ve ağır COVID-19'a ilerleme açısından yüksek riskli aşığıda

verilmiş gruplarda yer alan erişkin (≥ 18 yaş) COVID-19 hastalarında, aşılama durumuna bakılmaksızın kullanılması önerilmektedir.

a. ≥ 65 yaş olanlar

b. Primer immün yetmezlikler

c. Son 1 yılda kemoterapi almış solid veya hematolojik kanser hastaları

d. Son 6 ayda radyoterapi almış kişiler

e. Solid organ nakli yapılmışlar

f. Kemik iliği nakli yapılmışlar

g. AIDS (CD4 < 200 /mikrolitre olanlar)

h. Otoimmün, inflamatuvar veya malign hastalıkları nedeniyle 1 aydan uzun süredir

20 mg prednizolon veya eşdeğeri glukokortikoid kullanmakta olan kişiler

ı. Otoimmün, inflamatuvar veya malign hastalıkları nedeniyle immunosupresif ajanları [janus kinaz inhibitörleri (tofasitinib, barisitinib), kalsinörin inhibitörleri (siklosporin, takrolimus), mTOR inhibitörlerini (everolimus, sirolimus), antiproliferatif ajanlar (azatiyoprin, mikofenolat mofetil, mikofenolat sodyum), leflunomid, metotreksat, siklofosamid, klorambusil veya biyolojik ajanları (abatasept, adalimumab, anakinra, basiliksimab, daklizumab, etanersept, golimumab, infliksimab, iksekizumab, kanakinumab, natalizumab, rituksimab, sekukinumab, sertolizumab pegol, tosilizumab, ustekinumab, vedolizumab) kullanan kişiler.

i. Down sendromu olanlar

j. Karaciğer sirozu olanlar

k. Diyalize giren kronik böbrek yetersizliği hastaları

l. Orak hücreli anemi

- m. Uç organ hasarı gelişmiş diabetes mellituslu kişiler
- n. Myokard infarktüsü geçirmiş hastalar
- o. İnme geçirmiş hastalar
- p. Multipl skleroz, motor nöron hastalıkları, myastenia gravis, Huntington hastalığı, Alzheimer gibi beyin ve sinirleri etkileyen hastalıklar
- r. Morbid obez hastalar (VKİ >40(kg/m²))
- s. Evre 3 ve Evre 4 kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar, amfizem

Molnupiravir'in kullanım dozu ve süresi, 2x800mg/gün olacak şekilde toplam 5 gündür. Molnupiravir gebelerde ve çocuklarda kullanılmamalıdır. Molnupiravir kullanıldığı sürece ve son dozdan sonra dört gün boyunca emzirmeye ara verilmelidir. Molnupiravir <18 yaş olanlarda, hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarının tedavisinde, COVID-19'un önlenmesi için temas öncesi veya temas sonrası profilaksi amacıyla kullanılmamalıdır.

2.2.5.2. Anti-SARS-CoV-2 Monoklonal Antikorlar

SARS-CoV-2 spike proteinini hedef alan monoklonal antikorların (mAb'ler) SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tedavisinde klinik faydalara sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak laboratuvar çalışmaları göstermiştir ki Anti-SARS-CoV-2 mAb'lerin belirli varyantlara ve alt değişkenlere karşı aktivitesi önemli ölçüde farklılık gösterebilir. Bu nedenle bu ürünlerin COVID-19 için etkili tedavi veya önleyici olması beklenmemektedir.

Dört anti-SARS-CoV-2 mAb ürünü (bamlanivimab artı etesevimab, casirivimab artı imdevimab, sotrovimab ve bebtelovimab) hafif ila orta şiddette COVID-19'lu ayakta tedavi gören hastaların tedavisi için İlaç İdaresi (FDA)'dan onay almıştır.

2.2.5.3. Konvelesan Plazma

COVID-19'dan iyileşen bağışçılardan alınan plazma (aşı durumuna bakılmaksızın) viral replikasyonu baskılamaya yardımcı olabilecek SARS-CoV-2 antikoları içerebilir. Ağustos 2020'de Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), COVID-19 iyileşmesi için Acil Kullanım İzni (EUA) yayınladı. Bu kılavuzda hastanede yatan COVID-19 hastalarının tedavisi için plazma (CCP) kullanımı önerilmekteydi. Sonrasında yapılan revizyonda yetkilendirmeyi yüksek düzeyde CCP içeren ürünlerin kullanımı ile sınırlamıştır.

Bağışıklık sistemini baskılayan hastalığı olan veya bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi gören, ayaktan veya yatan COVID-19 hastaları için anti-SARS-CoV-2 antikoları (yani yüksek titreli ürünler) önerilmektedir.

2.2.5.4. İnterferon Tedavisi

İnterferonlar in vitro ve in vivo antiviral özelliklere sahip bir sitokin ailesidir. İnterferon beta-1a, multiple sklerozun tekrarlayan formlarını tedavi etmek için Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır. İnterferon alfa-2a ve interferon alfa-2b'nin pegile formülasyonları ise Hepatit B ve Hepatit C virüsü enfeksiyonlarını tedavi etmek için FDA tarafından onaylanmıştır. İnterferon alfa, beta ve lambda da dahil olmak üzere çeşitli interferonlar COVID-19 tedavisi için değerlendirilmiştir.

2.2.5.5. İmmünmodulatörler

SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı hiperaktif inflamatuvar yanıt, COVID-19'un patogenezinde merkezi bir rol oynar. Hastalığın yaygınlığına göre, hastanede yatan hastalarda, Abatacept, Baricitinib (ya da tofacitinib), Dexamethasone, İnflksimab, Tocilizumab (ya da sarilumab)'ın kullanımı önerilse de; Anakinra, inhale kortikosteroidler ve Vilobelimab kullanımı ile ilgili yeterli veri sağlanamamıştır.

2.2.5.6. Sistemik Kortikosteroidler

Çok sayıda randomize çalışma sistemik kortikosteroid tedavisinin klinik sonuçları iyileştirdiğini göstermektedir. Oksijen desteğine ihtiyaç duyan, hastanede

yatan COVID-19 hastalarında mortaliteyi azaltır. Muhtemelen COVID-19'un yol açtığı akciğer hasarı ve çoklu sistem organ fonksiyon bozukluğunu sistemik inflamatuvar yanıtı hafifleterek etki etmektedir. Bunun aksine, hastanede yatan COVID-19 hastalarında oksijen desteğine ihtiyaç duymayan hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımı hiçbir fayda sağlamadı ve mortalitede artışa sebep oldu.

Hastanede yatmayan COVID-19 hastalarında kortikosteroidlerin sistemik kullanımını destekleyen hiçbir veri yoktur.

2.2.5.7. İnhaler Kortikosteroidler

İnhale kortikosteroidler, potansiyel COVID-19 terapötik ajanları olarak tanımlanmıştır.

Ayrıca bazı inhale kortikosteroidlerin akciğerler üzerindeki hedeflenen anti-inflamatuvar etkilerinin SARS-CoV-21'in viral replikasyonunu bozarak etki ettiği gösterilmiştir.

2.2.5.8. IL-6 İnhibitörleri

İnterlökin (IL)-6, lenfositler, monositler ve fibroblastlar gibi çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen pleiotropik, proinflamatuvar bir sitokindir. SARS-CoV enfeksiyonu bronşiyal epitel hücrelerinden IL-6 üretimine doza bağımlı bir şekilde neden olur. COVID-19 ile ilişkili sistemik inflamasyon ve hipoksemik solunum yetmezliği, yüksek sitokin salınımıyla ilişkilendirilebilir ve IL-6, C-reaktif protein (CRP), D-dimer ve ferritin kan seviyelerinde artış gözlenir. Anti-IL-6 reseptör monoklonal antikoları (mAb'ler) tocilizumab ve sarilumab, sistemik inflamasyonu olan ve hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarında kullanılmıştır. 21 Aralık 2022'de Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), hastanede yatan yetişkinlerde kortikosteroidler ve ek oksijen, noninvaziv ventilasyon (NIV), mekanik ventilasyon veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) gereken hastalarda COVID-19 tedavisi için tosilizumab'ın intravenöz kullanımını onayladı.

2.2.5.9. Janus Kinaz İnhibitörleri

Janus kinaz (JAK) inhibitörlerinin birincil mekanizması, hayati hücrel işlevlerde yer alan sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT) proteinlerinin sinyal verme, büyüme ve hayatta kalma dahil fosforilasyonun engellenmesidir. JAK inhibitörleri, bağışıklık aktivasyonu ve inflamasyonun sinyal iletiminde yer alan anahtar proteinlerin fosforilasyonunu önleyebildikleri için COVID-19 tedavisinde kullanılmaktadırlar. Birçok JAK inhibitörü ajan mevcuttur ancak yalnızca barisitinib ve tofasitinib ile COVID-19 tedavisine yönelik çalışmalar yapılmıştır.

2.2.5.10. Abatacept

Sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili antijen 4 (CTLA-4), aktive edilmiş T hücreleri tarafından ifade edilen bir protein reseptörüdür. Bu reseptör, inhibitör sinyallere aracılık ederek T hücresi proliferasyonunu ve sitokin üretimini azaltabilir. Abatacept (CTLA-4-Ig), CTLA-4 bağlantılı içeren çözünebilir bir füzyon proteinidir. İnsan immünoglobulinine bağlanır ve T hücresi aktivasyonunu bloke etmek için kullanılır. Aşırı T hücresi uyarımı ve çoğalmanın COVID-19'un patogeneğinde yer aldığı düşünülmektedir. Bu yanıtın modüle edilmesi COVID-19 tedavisi için potansiyel bir seçenek olabilir.

Abatacept, inflamatuvar hastalıkların tedavisi ve artrit ve akut graft-versus-host hastalığının profilaksisi için Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Şu anda hastaneden yatan COVID-19 hastalarının tedavisi için onaylanmamış olsa da ağır ve orta düzeyde hastalığı olan ve hastanede yatan COVID-19 hastalarında tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir.

2.2.5.11. İnfliksımab

İnfliksımab, hastanede yatan orta ila şiddetli COVID-19 hastalarının tedavisinde denenmekte olan bir tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa) inhibitörüdür. TNF-alfa, immün aracılı inflamatuvar hastalıklarda önemli rol oynayan hücreler olan

aktive edilmiş makrofajlar, lenfositler ve doğal öldürücü tarafından üretilen proinflamatuvar bir sitokindir.

COVID-19 pandemisinin başlarında artan interlökin (IL)-6 ve TNF-alfa düzeylerinin hastalık şiddeti ve ölümün bağımsız belirleyicileri olduğu tespit edildi.(77) Ayrıca, çeşitli kohort çalışmalarında, TNF-alfa inhibitörleri alan, immün aracılı inflamatuvar hastalıkları olan kişiler, TNF-alfa olmayan biyolojik ürünler alan, immün aracılı inflamatuvar hastalıkları olan kişilere kıyasla, COVID-19 ile ilgili hastaneye yatış ve ciddi hastalık riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir.(78, 79)

2.2.5.12. IL-1 İnhibitörleri

COVID-19 hastalarında, endojen interlökin (IL)-1 düzeyleri yükselmektedir.(80, 81) Ayrıca SARS-CoV-2 enfeksiyon, inflamatuvar hücreleri toplayan IL-1 beta salınımına yol açan epitelyal hasara neden olur ve monositlerde IL-1 beta salınımını indükler. Bu da daha fazla IL-1'in salınmasına yol açar. IL-1 reseptörünü bloke eden ilaçlar (örn. anakinra) veya IL-1 sinyalini bloke eden ilaçlar (örn. canakinumab) potansiyel olarak bu otoinflamatuvar döngüyü kesintiye uğratabilir. Bu ilaçlar COVID-19 için potansiyel tedaviler olarak araştırılmaktadır.

2.2.5.13. Vilobelimab

Vilobelimab bir anti-C5a monoklonal antikorudur. Şiddetli COVID-19 hastalarında yüksek C5a konsantrasyonları rapor edilmiştir.(82) C5a, inflamasyona ve histamin salınımına neden olarak ve yerel dokulara verilen hasarı artırarak doğal bağışıklık sistemi yanıtlarını aktive eder.(83) Vilobelimab, kompleman aktivasyonunun bir ürünü olan C5a'yı hedef alır ve membran saldırı kompleksi fonksiyonunu korur.(84) Vilobelimab, herhangi bir endikasyon için Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmamıştır.

4 Nisan 2023'te FDA, yayınladığı Acil Kullanım İzni'nde Vilobelimab'ın hastanede yatan yetişkin COVID-19 hastalarında mekanik ventilasyonun 48 saati içinde veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu uygulanan hastalarda kullanımı için onay vermiştir.

2.2.5.14. Antitrombotik Tedavi

COVID-19, fibrin, fibrin bozunma ürünleri, fibrinojen ve D-dimer seviyelerindeki artışlarla birlikte enflamasyon ve protrombotik durumla ilişkilendirilmiştir.(85, 86) Bazı çalışmalarda bu belirteçlerdeki yükselmeler daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.(87) Çalışmalar, COVID-19 hastalarında değişken venöz tromboembolizm (VTE) insidanslarını bildirmiştir. Hastanede yatan ve VTE profilaksisi alan COVID-19 hastalarına ilişkin çalışmaların meta-analizinde genel VTE prevalansı %14,1 olarak bulunmuştur.(88) Özellikle risk grubunda, orta ve şiddetli vakalarda tromboemboli profilaksisi için düşük molekül ağırlıklı heparin birçok kılavuzda rutin tedavi protokolleri arasında önerilmektedir.(51)

2.2.5.15. Diğer İlaçlar

2.2.5.15.1. Fluvoksamin

Fluvoksamin, depresyon ve obsesif kompulsif bozukluğun tedavisi için Gıda ve İlaç Kurumu tarafından onaylanan seçici bir serotonin geri alım inhibitörüdür (SSRI). Fluvoksamin FDA tarafından herhangi bir enfeksiyon hastalığının tedavisi için onaylanmamıştır; ancak fluvoksaminin bağışıklık hücreleri üzerindeki sigma-1 reseptörüne bağlanarak inflamatuvar sitokinlerin üretimini azalmasına neden olduğu gösterilmiştir. COVID-19 tedavisinde kullanımı için kanıtlar yetersiz olsa da altta yatan hastalığı olan ve başka bir endikasyondan ötürü fluvoksamin kullanan COVID-19 hastalarında tedavinin devamı önerilmektedir.

2.2.5.15.2. IVIG

COVID-19 Tedavi Kılavuzları Paneli (Panel), yetişkinlerde ve çocuklarda akut COVID-19 tedavisi için intravenöz immünoglobulin (IVIG) kullanımını tavsiye etmemektedir.

2.2.5.15.3. İvermektin

İvermektin, onkoserkiazis, helmintiyazlar ve uyuz gibi ihmal edilen tropik hastalıkların tedavisinde kullanılan, Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onaylı bir antiparazitik ilaçtır.(89)

İvermektin, COVID-19 da dahil olmak üzere herhangi bir viral enfeksiyonun tedavisi için FDA tarafından onay almamıştır.

İvermektinin hücre kültürlerinde SARS-CoV-2 replikasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.(90) Fakat, farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalar, plazma konsantrasyonlarına ulaşmanın in vitro tespit edilen antiviral etkinlik için gerekli olan dozların 100 katına kadar uygulanması gerektiğini göstermiştir.(91) Ancak COVID-19 Tedavi Kılavuzları Paneli (Panel), İvermektin'in COVID-19 tedavisinde kullanımını önermemiştir.

2.2.5.15.4. Metformin

Metformin, translasyona dahil olan proteinlere karşı etkisi, in vitro antiviral aktivitesi ve antiinflamatuvar ve antitrombotik aktiviteleri nedeniyle olası bir COVID-19 terapötik ajanı olarak tanımlanmıştır.(92, 93)

2.2.5.16.Takviyeler

2.2.5.16.1. C vitamini

Vitamin C (askorbik asit), antioksidan, serbest radikal temizleyici, antiinflamatuvar özellikleri olması ve hücresel bağışıklığı ve damar bütünlüğünü etkilemesi, endojen katekolamin oluşumunda kofaktör rolü oynamasından dolayı COVID-19 tedavisinde kullanılabilir.(94)

2.2.5.16.2.D vitamini

D vitamini kemik ve mineral metabolizması için kritik öneme sahiptir. B hücreleri, T hücreleri ve antijen sunan hücreler gibi bağışıklık hücreleri üzerinde D vitamini reseptörü bulunur ve bu hücreler aktif D vitamini metabolitini

sentezleyebildikleri için, D vitamini doğal ve kazanılmış bağışıklık üzerinde etkiye sahiptir.(95) D vitamininin bu immünomodülatör etkilerinin potansiyel olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı koruma sağlayacağı veya COVID-19'un şiddetini azaltabileceği ileri sürülmektedir.

2.2.5.16.3.Çinko

Artan hücre içi çinko konsantrasyonlarının, RNA virüslerinin replikasyonunu etkili bir şekilde bozabileceği gösterilmiştir.(96) Ancak COVID-19 Tedavi Kılavuzları Paneli'ne göre COVID-19 tedavisinde çinko kullanımı ile ilgili veriler yeterli değildir.

2.2.5.17. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı COVID-19 Tedavi Kılavuzu'na göre Tedavi Yönetimi

COVID-19 salgınının başlangıcında, elde etkili bir antiviral bulunmaması ve hastalığın ölümcül olabilmesi nedeniyle, ülkemizde ve başta Avrupa ve ABD olmak üzere diğer ülkelerde bu hastalığa karşı antiviral tedavi olarak, daha önce başka hastalıkların tedavisi için ruhsatlandırılmış, ruhsatlı endikasyonlarda yaygın bir şekilde kullanılmış, güvenli olduğu gösterilmiş ve in vitro olarak SARS-CoV-2'ye etkili olduğu belirlenmiş ya da küçük gruplarda yapılan gözlemsel çalışmalarda klinik etkililiğinin olabileceğini düşündüren veriler elde edilen hidroksiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir gibi ilaçlar yeniden konumlandırılarak tedavide kullanılması önerilmiş ve özel izinlerle çok sayıda hastada kullanılmıştır. İlerleyen süreçte bu ilaçların yaygın olarak kullanılması sırasında elde edilen, daha geniş hasta gruplarını içeren gözlemsel klinik araştırma sonuçlarının ortaya çıkması ve COVID-19'daki etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü klinik çalışmaların yayınlanmasıyla tedavi önerileri gözden geçirilerek güncellenmiştir. Yeniden konumlandırılan ilaçlardan hidroksiklorokin ve lopinavir/ritonavirle ilgili olarak güvenilir randomize kontrollü çalışma sonuçları pandeminin daha erken döneminde ortaya çıkmış ve bu ilaçların COVID-19 tedavisinde yeterince etkili olmadıkları görülerek kullanılmalarından vazgeçilmiştir.

Başta ABD ve Avrupa'da kullanılmakta olan "remdesivir" ile ilgili olarak yapılan ve güçlü kanıtlar sağlayan çalışmalarda da bu ajanın ağır COVID-19

hastalarında belirgin bir yararının olmadığı görülmüş, ancak bu ülkelerde, karşılanmamış antiviral gereksinimi nedeniyle remdesivirin ağır COVID-19 hastalarında kullanımına devam edilmiştir. Favipiravirle ilgili bilinen az sayıdaki çalışmalar dışında daha güçlü kanıtlar sağlayan çalışmaların sonuçları yeni olarak bildirilmiş ve bu sonuçlara dayanarak favipiravirin COVID-19 tedavisindeki yeri yeniden değerlendirilmiştir. Daha güçlü kanıtlar sağlayan randomize kontrollü çalışmalar, favipiravir kullanımının ayaktan hastaların hastane yatışını veya COVID-19'a bağlı ölümü azaltma açısından standart tedaviye karşı bir üstünlük göstermediğini ortaya koymuştur. Favipiravirle ilgili yapılmış bazı klinik araştırmalarda hastaların semptom sürelerini azaltabileceği bildirildiğinden, bu ilacın, hasta değerlendirilerek hekiminin uygun görmesi halinde kullanılabilirliği düşünülmüştür.

2.2.5.18. Yoğun Bakımda COVID-19 Tedavisi

Yoğun Bakım Yatış Endikasyonları

COVID-19 enfeksiyonunun şiddeti, National Institutes of Health (NIH)'in yayınladığı en güncel kılavuza göre 5 grup altında değerlendirilir;(97)

- Asemptomatik/presemptomatik enfeksiyon; SARS-CoV-2 tanısı bir virolojik testle doğrulanmış; ancak COVID-19 ile uyumlu herhangi bir semptomu olmayan hastalar.
- Hafif hastalık; ateş, halsizlik, boğaz ağrısı, öksürük, bulantı, kusma, diyare, miyalji, baş ağrısı, tat ve koku duyusu kaybı gibi COVID-19 semptomları olan; ancak dispne veya anormal toraks görüntülemesi olmayan hastalar.
- Orta şiddetli hastalık; Klinik muayene ve görüntüleme yöntemlerinde alt hava yolu tutulumuna yönelik bulgular olan ancak deniz seviyesinde oda havasında oksijen saturasyonu (SpO₂) %94 ten büyük ve eşit olan hastalar.
- Ciddi hastalık; Deniz seviyesinde oda havasında SpO₂'si 94'ün altında olan, arteriyel parsiyel oksijen basıncı (PaO₂) ile solunan havadaki fraksiyone oksijen konsantrasyonu (FiO₂) oranı (PaO₂/FiO₂) 300'ün altında olan, solunum sayısı

dakikada 30 nefes/dakika'nın üzerinde olan hastalar ve toraks görüntülemesinde akciğer tutulumu %50'nin üzerinde olan hastalar.

- Kritik hastalık; Solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği olan hastalar.

SpO₂, yukarıdaki hastalık kriterlerini tanımlamak için anahtar bir parametredir. Ancak pulse oksimetri ölçümlerinin önemli kısıtlılıkları olduğu unutulmamalıdır ve ciddi ve kritik hastalık durumlarında hastanın klinik genel durumu da göz önüne alınarak yoğun bakım yatış kararı klinisyen tarafından verilmelidir.

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı COVID-19 kılavuzuna göre;(98)

Yoğun Bakım İhtiyacı Açısından Değerlendirilmesi Gereken Hastalar

- Dispne ve solunum distressi olan
- Solunum sayısı ≥ 30 /dk
- PaO₂/FiO₂ < 300 olan
- İzlemede oksijen ihtiyacı artış gösteren
- 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen SpO₂ < % 90 veya PaO₂ < 70 mmHg olan
- Hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg ve olağan SKB dan 40 mmHg'dan fazla düşüş ve ortalama arter basıncı < 65 mmHg, taşikardi > 100/ dk
- Akut böbrek hasarı, akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi ve immünsüpresyonu olan hastalar
- Troponin yüksekliği ve aritmi
- Laktat > 2 mmol
- Kapiller geri dönüş bozukluğu ve cutis marmoratus gibi cilt bozukluklarının varlığı

Hemodinami

COVID-19 hastalarındaki çoğu hemodinamik öneri, sepsis ve septik şok hastalarındaki ile benzerlik göstermektedir.

COVID-19 ve şok hastaları için, National Institutes of Health (NIH) 'in yayınladığı en güncel kılavuza göre sıvı yanıtını değerlendirmek için statik parametreler yerine, dinamik parametreler olan cilt sıcaklığı, kılcal damar dolum süresi ve/veya laktat kullanılmasını önerir.(97) COVID-19 olmayan yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında yapılan 13 randomize klinik çalışmanın sistematik bir derlemesi ve meta-analizinde, sıvı tedavisine rehberlik etmek için dinamik değerlendirmenin, mortaliteyi, YBÜ'de kalış süresini ve mekanik ventilasyon süresini azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda kullanılan statik parametreler Ortalama Arter Basıncı (OAB) ve Santral Venöz Basınç (SVB) olup, dinamik parametreleri örnek olarak da Stroke Volume Variation (SVV), Pulse Pressure Variation (PPV) ve pasif bacak kaldırma ile atım hacmi değişikliği ölçümleri verilebilir.

COVID-19 ve şok hastası yetişkinlerin akut resüsitasyonu için dengesiz kristalloidler yerine tamponlanmış/dengeli kristalloidler kullanılması önerilmektedir; ancak aynı durum için albümin ve Hidroksi Etil Nişasta (HES) kullanımı önerilmemektedir.

NIH, COVID-19 ve şok hastası yetişkinler için vazoaaktif ajanların MAP 60 ila 65 mm Hg arasında tutulacak şekilde titre edilmesini önermektedir. NIH'in önerdiği ilk seçenek vazopresör ajan norepinefrindir. Norepinefrin'in yetersiz kaldığı durumlarda ikinci seçenek ajan olarak vazopressin ya da epinefrin tercih edilebilir. (97)Renal koruma için düşük doz dopamin kullanımı önerilmemektedir. Yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopressör ajan kullanılan hastalarda, kardiyak disfonksiyon veya inatçı hipoperfüzyon durumunda dobutamin kullanımı önerilmektedir. Vazopressör alan tüm hastalarda arterial kanülizasyon önerilmektedir. COVID-19 tedavisi için kortikosteroid almış ve refrakter septik şok tablosu devam eden hastalarda, düşük doz steroid tedavisinin devamı önerilmektedir.

Oksijenasyon ve Ventilasyon

COVID-19 hastalarında şiddetli hastalık genellikle hastalığın başlangıcından yaklaşık 1 hafta sonra ortaya çıkar. En yaygın semptom, sıklıkla hipokseminin eşlik ettiği dispnedir. Şiddetli hastalıkta tipik olarak oksijen desteği gerekir ve kötüleşme açısından solunum durumu yakından izlenmelidir. Çünkü bazı hastalar akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) ilerleyebilir.(97)

Oksijen tedavisinde temel hedef, oksijen saturasyonunu %92-%96 aralığında tutmaktır. NIH kılavuzuna göre %96'nın üzerindeki ve %92'nin altındaki değerler hasta için zararlı olabilmektedir. 25 klinik çalışmanın dahil edildiği bir meta-analiz sonucuna göre liberal takviye oksijen stratejisi (FiO₂: 0,52), konservatif takviye oksijen stratejisine (FiO₂: 0,21) kıyasla hastane içi mortalite riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir.(97)

COVID-19 ve akut hipoksemik solunum yetmezliği olan yetişkinlerde konvansiyonel oksijen tedavisi, hastanın oksijen ihtiyacını karşılamayabilir. Bu durumda oksijen desteği HFNC (High Flow Nasal Canula), NIV (Non-invasive Ventilation), MV (Mechanical Ventilation) veya ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) gibi yöntemlerle sağlanabilir. NIV yöntemi uygulanacaksa, CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) veya BiPAP (Bi-level Positive Airway Pressure) modları kullanılabilir.

Panel, geleneksel oksijen tedavisine rağmen COVID-19 ve akut hipoksemik solunum yetmezliği olan yetişkinler için tedaviye HFNC oksijen ile başlanmasını önermektedir; Hastalar yanıt vermezse, NIV veya entübasyon ve mekanik ventilasyon başlatılmalıdır. HFNC bulunmayan durumlarda ise hasta yakın monitörize edilerek NIV seçeneklerinden biri denenmelidir.

İnatçı hipoksemisi olan, HFNC oksijene ihtiyaç duyan ve endotrakeal entübasyonun endike olmadığı hastalarda, uyanık yüzüstü pozisyon denemesi önerilir. Ancak eğer entübasyon ve/veya mekanik ventilasyon endikasyonu varsa, pron pozisyonun entübasyonu geciktirmek veya entübasyondan kaçınmak amacıyla denemesi önerilmemektedir.

Pron pozisyonu, pozisyonunu bağımsız olarak ayarlayabilen ve yüzüstü yatmayı tolere edebilen hastalar için düşünülebilir. Gebelerde sol lateral dekübit pozisyon veya gebelik haftasına göre tam pron pozisyon seçenekleri değerlendirilmelidir. Bazı hastalar pron pozisyonu tolere edememektedir. Pron pozisyon vermekteki başarısızlık oranı literatürde %63 olarak belirtilmiştir.(99) Spinal instabilitesi olan, pelvik veya fasyal kırıkları olan, stabil olmayan göğüs duvarı durumları olan hastalarda uyanık pron pozisyon uygun olmayabilir. Deliryum, konfüzyon veya hemodinamik instabilitesi olan hastalarda da pron pozisyon dikkatli uygulanmalıdır.

Entübasyon gereken durumlarda NIH kılavuzu, sağlık çalışanlarının maruziyetinin minimum olması adına entübasyonun deneyimli bir uygulayıcı tarafından yapılması önerilmektedir.(97)

Mekanik ventilasyon uygulanacak hastalar için; düşük tidal volüm (hesaplanan ideal vücut ağırlığı için 4-8 ml/kg), plato basıncı < 30 mm-Hg, konservatif sıvı tedavisi yaklaşımı, rutin inhale Nitrik Oksit kullanımından kaçınılması önerilmektedir.

Ayrıca daha düşük PEEP stratejisinden daha yüksek bir pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP) stratejisinin kullanılması önerilmektedir. Optimum ventilasyon tedavisine rağmen hipokseminin olduğu vakalarda günde 12-16 saat pron pozisyon önerilmektedir. Yüksek PEEP bu hastalarda alveolar kollapsı önler, oksijenizasyonu iyileştirir ve ventilasyon ilişkili akciğer hasarının sebebi olan atelektotravmayı azaltır. PEEP için belirlenmiş optimum bir aralık yoktur; ancak genel kanı 10 cm-H₂O üzerinde tutulması gerektiği şeklindedir. Klinisyenler hastaları barotravma ve hipotansiyon gibi yüksek düzeyde PEEP'in yan etkileri açısından takip etmelidir.

Mekanik ventilatördeki, COVID-19'a bağlı orta ila şiddetli ARDS'li yetişkinler için gerektiğinde nöromusküler bloke edici ajanların (NMBA'lar) aralıklı boluslarının kullanılmasını veya koruyucu akciğer ventilasyonunu kolaylaştırmak için sürekli bir NMBA infüzyonu önerilmektedir.

Optimum ventilasyon stratejilerine rağmen hipoksemi devam ederse, recruitment manevraları ve inhale pulmoner vazodilatör tedavi seçenekleri kılavuz tarafından önerilmektedir.(97)

ECMO

ECMO, COVID-19'un neden olduğu ve dirençli ARDS hastalarında kurtarma tedavisi olarak kullanılmıştır. Ancak ECMO'nun daha iyi klinik sonuçlardan sorumlu olduğuna dair kesin bir kanıt yoktur.(97)

2.2.19. Aşı

Aşılama COVID-19'dan korunmak için en etkili yöntemdir. COVID-19 Tedavi Yönergeleri Paneli, CDC'nin Aşılama Uygulamaları Danışma Komitesi açısından aşılama uygun herkese COVID-19 aşısı önermektedir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı COVID-19 Kılavuzu'na göre; erken dönemde faz III çalışmalarına başlamış beş aşı, üç farklı yöntemle üretilmektedir. Bu yöntemler:

1. İnaktif Aşılar

Gelenekselleşmiş yöntemlerle üretilir. Virüs parçalanıp etkisiz hale getirilerek vücudumuza zarar verilmeden bağışıklığımız uyarılır. Uzun dönem etkileri konusunda diğer aşılarla kıyasla daha net konuşulabilir. Öldürülmüş virüs ihtiva etmelerinden dolayı ilk aşamada daha güvenli olduğu kabul edilir. 2-8°C'de saklanabilir. Üretimi diğerlerine göre daha zor ve yavaştır. Türkiye'de yapılan faz III çalışmasının ara değerlendirme sonuçlarına göre aşının etkinliği %91,25 olarak tespit edilmiştir. Sinovac aşısı bu sınıfa girmektedir.

2. Viral Vektör (Adenovirüs) Aşıları

Grip benzeri hastalık yapan bir virüsün (adenovirüs) genetik müdahale sonrası Koronavirüs proteini ile desteklenerek insanda bağışıklık oluşturması amaçlanır. Bu aşılar; Zika, Chikungunya gibi viral hastalıklara karşı uzun bir süredir faz III aşamasındaydı. Aşıların içindeki mikroorganizmalar canlı olmakla birlikte, güçsüzleştirildiklerinden dolayı insanlarda hastalık yapamazlar. Avantajı 2-8°C

arasında, yani rutin olarak kullanılan aşı dolaplarında saklanabilmeleridir. Yeni aşı geliştirme teknolojilerindedir. Sputnik-V ve Oxford/AstraZeneca aşıları (AZA-1222) bu sınıfa girmektedir.

3.Mesajcı RNA (mRNA) Aşıları mRNA, vücudumuzda doğal olarak üretilen protein sentezinde rol alır. Laboratuvarda yapay olarak üretilen mRNA'lar tıpkı kendi mRNA'larımız gibi çalışarak virüse karşı bizi uyarmayı amaçlamaktadır. Bu moleküller daha sonra kendi moleküllerimiz gibi yıkılarak vücuttan atılırlar. Bu aşılar 25 yıldır kanser dâhil pek çok hastalığın tedavisine yönelik olarak kişiye özel immunoterapi yöntemleriyle çalışılan teknolojiye benzer şekilde üretilen aşılardır. Bu aşıların en büyük dezavantajı Biontech/Pfizer aşısının (BNT-162b2) -70°C'de, Moderna aşısının (mRNA-1273) -20°C'de saklanabiliyor olmasıdır. Biontech/Pfizer, Moderna aşıları bu sınıfa girmektedir. Ülkemizde halen 16 aşıya ilişkin çalışma yürütülmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız için, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, 06.04.2022 tarihli GO 22/93 no'lu yazı ile onay alınmıştı.

Çalışmaya katılacak hastaların dahil edilme kriterleri; 18 yaşından büyük olmak, gebe olmamak, onam vererek çalışmaya katılmayı kabul etmek olarak belirlendi.

15 Kasım 2021 ve 15 Haziran 2022 tarihleri arasında Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi'ne kabul edilen 637 hasta, çalışmanın dahil edilme kriterlerine göre değerlendirildi ve sonuçta 107 hasta çalışmaya dahil edildi.

Yoğun Bakım Ünitesine COVID-19 pozitif ve şüpheli olgular kabul edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Üst üste alınan dört PCR sonucu negatif çıkan ve klinik semptomları başka bir patoloji ile açıklanabilen hastalar COVID negatif kontrol grubunu oluşturdu. PCR sonucu pozitif gelen hastalar ise COVID pozitif grubu oluşturdu.

Hastaların yoğun bakım ünitesindeki yatışları boyunca tabloda gösterilen klinik prognostik verileri takip edildi.

Tablo 3.1. Hastalar için çalışma boyunca kaydedilen klinik veriler

Yatış Öncesi Parametreler	YBÜ'ne İlk Yatış Sırasındaki Parametreler	YBÜ Takibi Süresince Gelişen Yeni Klinik Durum İçin Bakılan Parametreler
Yaş	İlk Semptom Başlangıcından Beri Geçen Süre	Hastane Yatış Süresi
Cinsiyet	Malnütrisyon	Yeni gelişen MV ihtiyacı
BMI	En güncel EF	Yeni gelişen VP ihtiyacı
APACHE-II	Oksijen ihtiyacı varlığı	Yeni gelişen embolik olay
SOFA	Hipotansiyon varlığı	SRRT ihtiyacı

Tablo 3.1. devamı

İlk semptomun Niteliği	VP ihtiyacı varlığı	Mortalite
Gıda ve Vitamin Takviyesi	Yatış endikasyonu	Mortalitenin zamanı
Düzenli kullanılan ilaçlar		MV ihtiyacı süresi
Beslenme şekli		VP ihtiyacı süresi
Komorbiditeler		SRRT ihtiyacı süresi

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, MV: Mekanik Ventilasyon,VP: Vazopressör, SRRT: Sürekli Renal Replasman Tedavisi BMI: Body Mass Index, YBÜ:Yoğun Bakım Ünitesi

Ayrıca ilk yatış sırasında hastalardan rutin laboratuvar tetkikleri çalışıldı. Yoğun bakım yatışı sırasında hastadan gönderilen rutin tetkikler, referans aralıkları ve çalışma yöntemleri tabloda gösterildi. Yatan hastalardan, yatış sırasındaki rutin tetkiklerinin yanısıra, bakır seviyeleri nefelometrik ve seruloplazmin serum seviyeleri de, atomik absorpsiyon yöntemi ile çalışıldı. Bakır için normal serum aralığı 13,3-26,7 mikromol/L ve seruloplazmin için normal serum aralığı 22-58 mg/dL olarak belirlendi.

Tablo 3.2. Rutin tetkiklerin referans aralıkları ve çalışma yöntemleri

Çalışılan Tetkik	Referans Aralığı	Laboratuvar Yöntemi
Total Kolesterol	< 200 mg/dl	Lieberman- Buchard
Trigliserid	< 150 mg/dl	Spektrofotometre
Troponin I	8.4-18.3 ng/l	ECLIA (Electrochemiluminescence Immunoassay)
Laktat	0.9-1.7 mmol/l	Potansiyometre, direkt ISE (Ion Selective Electrode)
D-Dimer	0-0.55 mg/l	İmmunotürbidimetrik
PaO₂	>80 mm Hg	Potansiyometre, direkt ISE
AST	<50 U/L	Spektrofotometri

Tablo 3.2. devamı

ALT	<50U/L	Spektrofotometri
CK-MB	0,6-6,3 mikrog/L	kemiluminometrik yöntem
GGT	<55 U/L	Spektrofotometri
BUN	8-23 mg/dL	Spektrofotometri
Kreatinin	0,67-1,17 mg/dL	Spektrofotometrik
Total Bilirubin	0,3-1,2mg/dL	Spektrofotometri
CRP	<5 mg/L	İmmünotürbidimetrik
Ferritin	11-307 mikrog/L	İmmünotürbidimetrik
Prealbumin	0,2-0,4 g/L	Spektrofotometri
Albumin	3,5-5,2 g/dL	Spektrofotometri
Hemoglobin	13,5-16,9 gr/dL	Akım Sitometri
Hematokrit	40-49,4 %	Akım Sitometri
Lökosit	3,91-10,9 x10 ³ /mikroL	Akım Sitometri
Trombosit	166-308x10 ³ /mikroL	Akım Sitometri
Bakır	13,3-26,7 mikromol/L	Nefelometri
Serüloplazmin	22-58 mg/dL	Atomik absorpsiyon

Kaydedilen verilerden hastanede yatış süresi; yoğun bakım öncesi, yoğun bakımda kalış süresi ve yoğun bakım sonrası hastane yatışı olmak üzere, ilk semptomun niteliği; respiratuvar, gastrointestinal ve diğer olmak üzere, yatış öncesi düzenli kullanılan ilaçlar; statinler ve diğer olmak üzere, kabul öncesi beslenme şekli; oral, PEG veya parenteral olmak üzere ayrıntılandırılmıştır. Eşlik eden komorbiditeler hipertansiyon, diyabet, kardiyak hastalıklar, KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) veya diğer respiratuar hastalıklar, renal hastalıklar, hepatik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, malignite ve diğer olmak üzere sınıflandırılmıştır. Hastanın yatış

sırasında oksijen ihtiyacı olup olmadığı, eğer varsa bu ihtiyacın karşılanma şekli; nazal kanül/maske, NIMV (Non-invaziv Mekanik Ventilasyon) veya entübasyon şeklinde gruplandırıldı. Hastaların yatış boyunca diyaliz veya SRRT (Sürekli Renal Replasman Tedavisi) ihtiyacı olup olmadığı, yeni gelişen embolik olay varlığı (miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay, derin ven trombozu, pulmoner tromboemboli gibi) ve mortaliteleri de kaydedildi.

Yatış sırasında öksürük, solunum sıkıntısı, SpO₂ düşüklüğü olan hastalar için yatış semptomları respiratuvar semptomlar grubu altında toplandı. İshal, oral alım bozukluğu, bulantı, kusma gibi semptomlar ise gastrointestinal semptomlar kategorisinde değerlendirildi. Diğer semptomlar arasında senkop, genel durum bozukluğu, bilinç bulanıklığı, melena ve nöbet vardı.

Vücut Kitle İndeksi 18.5'tan küçük veya son 4 haftadır oral alımı bozuk olan hastalar malnütrisyon açısından pozitif olarak değerlendirildi.

Eğer hastalar yatış sırasında VP destek veya MV desteği almıyorsa, yatış sırasında yeni gelişen VP ve MV desteği ihtiyacı olup olmadığı, eğer olduysa bu ihtiyacın gün cinsinden süresi de kaydedildi.

Ünitemizde VP destek endikasyonu; yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen OAB'nın 60 mm-Hg'nin altında seyretmesi durumudur. VP destek tedavisi için uygulanan birinci seçenek vazopressör ajan noradrenalindir. Noradrenalinin başlangıç dozu 0.1 mcg/kg/dk'dır ve hastanın cevabına göre OAB 65 mm-Hg'nin üzerinde olacak şekilde titre edilir. İkinci seçenek ajan ise eğer hastada kalp yetmezliği, kardiyojenik şok tablosu varsa dopamin/dobutamin veya adrenalindir. Dopamin infüzyonu 1-5 mcg/kg/dk dozundan başlanır ve yine OAB'na göre titre edilerek 10 mcg/kg/dk'ya kadar çıkıldı. Dobutamin'in ise başlangıç dozu 2-20 mcg/kg/dk olup maksimum 40 mcg/kg/dk'ya çıkıldı. Adrenalin'in doz aralığı 0.05-0.1 mcg/kg/dk'dır. Ünitemizde VP başlama endikasyonu olan hastalara santral kateterizasyonun ardından uygun VP ajan seçilerek yukarıda bahsedilen dozlardan desteğe başlandı.

Yoğun Bakım Ünitemizde Uygulanan Rutin COVID-19 Hasta Bakımı Prensipleri;

1- Hastaların İzolasyonu ve Hijyen Kuralları

COVID Yoğun Bakım Ünitesi olduğumuz için ünitemizdeki her hasta negatif basınçlı izole odalarda takip edildi. Girişimsel herhangi bir işlem yapılacağı zaman, işlemin tipine göre tecrübeli öğretim görevlisi, araştırma görevlisi ve girişimi yapacak kişiyi asiste etmek için bir hemşire ile odalara girildi. El temizliğinin ardından boks gömleği, eldiven, N95 maske, yüz koruyucu gözlük veya siperlik hasta odalarının dışında giyildi. İşlem için gereken ekipmanlarla birlikte girişimi yapacak olan kişiler odaya girdi. Kapının dışındaki temiz alanda, her hasta odası için, içeride işlem için gerekebilecek malzemelerin bulunduğu bir dolap vardı. Bir kişi de, girişimin yapıldığı sırada ihtiyaç olabilecek malzemeleri temin etmek üzere kapının önünde bekledi. Ünitenin yatak sayısı, çalışmamızı yürüttüğümüz süre boyunca 16-24 arasında değişkenlik gösterdi. Ünitemiz; her 3 hastadan 1 hemşire ve her 4-5 hastadan da 1 doktor sorumlu olacak şekilde bir planlamaya sahipti.

2- Tromboprofilaksi

Hastalara, eğer kontrendikasyon yoksa, vücut ağırlığı ve Glomeruler Filtrasyon Hızı'na göre ayarlanarak enoksaparin, 1x 6000 IU (international unit) sc (subkutan) verilerek tromboprofilaksi uygulandı.

3- Medikal Tedavi

Yayınlanan uluslararası kabul görmüş kılavuzlar rehber alınarak, Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi'nde bizim COVID hastaları için uyguladığımız rutin tedavi protokolünde bulunan ilaçlar; proton pompa inhibitörü (PPI) ve 1x6 mg iv deksametazon bulunmaktaydı. Deksametazon tedavisinin 10 güne tamamlanmasının ardından, hala yanıt alınmayan hastalara antisitokin tedavi (tosilizumab veya anakinra) Enfeksiyon Hastalıkları ve Romatoloji Anabilim Dalı ile görüşülüp ortak karar ile başlandı. Bu tedavilerden tocilizumab; IL-6 monoklonal antikoru, anakinra ise IL-1 reseptör antagonisti olarak görev yapmaktadır. Plazma tedavisi için kan grubu ve Rh uyumu olmalıdır ve her gün

1 adet olmak üzere toplam 3 plazma verilir ve bu tedavi sadece ilk 48 saat içinde başlanabilmekteydi. Entübe hastalara rutin olarak ipratropium bromür 6x2, salbutamol 6x2 ve NAC (N-asetil Sistein) 2x1 inhaler verildi.

4- Oksijen Destek Tedavileri

Solunum sıkıntısı olan ancak entübasyon endikasyonu olmayan hastalarda oksijen desteği; nazal kanül, basit veya rezervuarlı yüz maskesi, HFNC (High Flow Nasal Cannula) ve NIMV (Non-invasive Mechanical Ventilation) yöntemleri ile sağlanabilirdi. Nazal kanül oksijen desteği verilecek hastalar için genelde ilk kullanılan yöntemdi. Düşük akımlı oksijen tedavisi sağlar ve ortalama %24-%40 arası FiO_2 sağlayabilirdi. Oksijen desteği verilecek hastalara 2 lt/dk akıştan başlanır ve ihtiyaca göre titre edildi. Oksijen ihtiyacı artmış hastalarda 6-8 lt/dk hızına kadar çıkıldığında, özellikle dakika ventilasyonu yüksek hastalarda yeterli FiO_2 'yi sağlayamadığı zaman basit veya rezervuarlı yüz maskelerine geçildi. Eğer basit yüz maskesi kullanılacaksa minimum akım 5 lt/dk olmalıydı. Basit yüz maskesiyle 5-10 lt/dk akış hızında %40-60 FiO_2 sağlanabilirdi. Bunun altındaki değerlerde geri soluma riski oluşur. Oksijen ihtiyacı bu yöntemle de sağlanamayan hastalarda, geri solumasız rezervuarlı yüz maskelerine geçildi. Kaçaksız doğru şekilde uygulanan rezervuarlı maskelerde FiO_2 %90-100'e kadar çıkarılabilirdi. HFNC ünitemizde uygulanan bir methoddur ve hiperkapnik olmayan hipoksemik hastalarda sıkça kullanılmaktadır. Basit oksijen verme yöntemleri yeterli olmadığı durumlarda, NIMV'a geçişi önlemek için uygun hastalara uygulandı. Oksijen ihtiyacı veya hipoksemi yanında karbondioksit birikimi de olan ve yeterli solunum eforu gösteremeyen hastalarda direkt non-invaziv mekanik ventilasyona (NIMV) geçildi. En sık kullanılan CPAP modunda hastanın kan gazları takip edilerek parsiyel karbondioksit ve oksijen basınçları ve solunum dinamikleri baz alınarak pozitif ekspiriyum sonu basıncı (PEEP), akış FiO_2 , basınç destek ayarları yapılır. Basınç destek 5-15 cm- H_2O , PEEP 5-15 cm- H_2O aralığında, $SpO_2 > \%90$ olacak şekilde hastalar takip edildi. NIMV'a uyumsuz olan veya uyumlu olup fayda görmeyen, uzun süre veya devamlı NIMV gereken durumlarda hasta entübasyon açısından değerlendirildi.

Kliniğimizde solunum sıkıntısı olan hastalarda baz aldığımız entübasyon kriterleri ise şu şekilde idi:

- GKS (Glasgow Koma Skalası) < 8
- Yeterli oksijenizasyona rağmen $SpO_2 < \%85-90$, $PaO_2 < 60$ mmHg, P/F (PaO_2/FiO_2) < 200
- Solunum sayısı > 35 nefes/dk
- Yardımcı solunum kaslarının artmış kullanımı
- Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı ($PaCO_2$) > 60 mmHg ve $pH < 7.25$

Entübe hastalarda ventilatör ayarları ve hasta takibi; COVID olmayan ARDS hastalarıyla benzerdi. Bu hastalarda tidal volüm 6 ml/kg, solunum sayısı 25 /dk, PEEP (Positive End Expiratory Pressure) başlangıçta 10 cm-H₂O ve FiO₂ %100 olarak ayarlanmaktaydı. Hastalarda satürasyon takibi yapıldı ve düzelme sağlanırsa ilk olarak FiO₂ düşüldü. Eğer satürasyon değerlerinde iyileşme olmazsa aralıklı kontrollerle PEEP değeri 2 birim artırılarak maksimum 20 cmH₂O'ya kadar titre edildi. Driving basınç 15 cmH₂O altında tutulmaya çalışıldı. Entübe hastalarda PEEP5 cmH₂O ve FiO₂ %40 ye kadar düşüldüyse; $SpO_2 > \%88$ ve $PaO_2 > 60$ mmHg olan bu hastalar günlük olarak ekstübasyon açısından değerlendirildi. Ayrıca entübe hastalarda en az günde 4-6 saat ve entübe olmayan hastalarda günlük en az 12-16 saat olmak üzere tolere edebildikleri maksimum süre boyunca hastalar pron pozisyona alındı.

5- Beslenme

Kliniğimizde uyguladığımız beslenme protokolüne göre, hastalara 25-50 kcal/kg/gün olacak şekilde beslenmesi düzenlenmekteydi. Protein ihtiyacı günde 1.2-2 g/kg aralığında olacak şekilde verilmekteydi. Eğer hastanın VP destek ihtiyacı varsa, VP tedavide genellikle ilk seçenek olan noradrenalin'in dozu 0.1 mcg/kg/dk'dan daha düşükse hastalar enteral olarak beslenebiliyordu. 0.1-0.5 mcg/kg/dk aralığında trofik beslenme uygulanmaktaydı. 0.5 mcg/kg/dk'dan dahayüksek dozlarda ise hastaların beslenmesi durduruluyordu. VP tedavi açısından beslenmesinde sakınca olmayan ancak entübe olan hastalar nazogastrik veya orogastrik sondalar ile besleniyorlardı.

Genellikle başlangıç dozu infüzyon yapılacaksa 10-20 cc/saat hızından başlanmakta ve tedricen artırılmaktaydı. Tam beslenme dozuna ulaşan hastalar için genellikle günde 6-8 defa bolus dozlarda nütisyon sıvısı verilmekteydi ve bir seferde verilen maksimum volüm 200-300 cc aralığındaydı.

3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM® SPSS versiyon 25 yazılımı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analizler kategorik değişkenlerde sıklık ve yüzde, sürekli değişkenlerde ise ortanca (en düşük-en yüksek) veya ortalama±standart sapma (SS) ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Kategorik değişkenlerde bağımsız grup karşılaştırmaları χ^2 veya Fisher testleri kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerde ise bağımsız gruplar yerine göre Mann-Whitney U, Kruskal Wallis veya Student t-testi ile analiz edildi. Non-parametrik sürekli değişkenler arasındaki kolerasyon analizi Spearman testi ile yapıldı. Sağkalımtahminleri Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak belirlendi. Bakır tüm gruplarda normal dağılmadığı için Spearman Korelasyon testi ile çalışıldı. Korelasyon aralığı ve ilişki düzeyi şu şekilde belirlendi: (-0,25)-0,00 ve 0,00-0,25: Çok Zayıf, (-0,49)-(-0,26) ve 0,26-0,49: Zayıf, (-0,69)-(-0,50) ve 0,50-0,69: Orta, (-0,89)-(-0,70) ve 0,70-0,89: Yüksek, (-1,00)-(-0,90) ve 0,90-1,00: Çok Yüksek.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların [60(%56) kadın ve 47 (% 43) erkek] ortalama yaşı 73(20-91) yıl idi. Hastaların ortalama vücut kütle indeksi (VKİ) 27,06 (17,3-58,5) kg/m² idi. Toplam 103 (% 96) hasta komorbid hastalığa sahipti. En sık rastlanan komorbiditeler sırası ile hipertansiyon (% 52), diyabet (% 36), kardiyak hastalık (% 27), malignite (% 20), KOAH/respiratuvar hastalık (% 14), böbrek hastalığı (% 10) ve nörolojik hastalık (% 9) idi. (Tablo 4.1.)

Hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri incelendi.

Tablo 4.1. Hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri

Özellikler, n (%)	Sıklık; n=107
Cinsiyet	
Kadın	60 (56,1)
Erkek	47 (43,9)
Yaş, ortalama (en düşük-en yüksek)	73(20-91)
VKİ, ortalama (en düşük-en yüksek), kg/m ²	27,06 (17,3-58,5)
Komorbidite	103 (96,2)
Hipertansiyon	56 (52,3)
Kardiyak hastalık	29 (27,1)
Diyabet	39 (36,4)
Respiratuvar hastalık	16 (14,9)
Malignite	22 (20,5)
Nörolojik hastalık	10 (9,3)
Böbrek hastalığı	11 (10,2)
Karaciğer hastalığı	0
Diğer	2 (1,8)
COVID-19 PCR	
Negatif	50 (46,7)
Pozitif	57 (53,3)
İlk semptom	
Respiratuvar	78 (72,8)
Gastrointestinal	11 (10,2)
Diğer	27 (25,2)
Semptom başlangıcından yatışa kadar geçen süre, ortalama (en düşük-en yüksek)	2(0-120)

Tablo 4.1. devamı

Yatış öncesi ilaç kullanımı	
Statin	40 (37,4)
Diğer	67 (62,6)
Kabül öncesi beslenme şekli	
Oral	78 (72,8)
Enteral	11 (10,2)
Parenteral	27 (25,2)
Malnütrisyon	16 (15)
Ejeksiyon fraksiyonu	
> %50	91 (85,04)
%40-50	13 (12,1)
< %40	3 (2,8)

PEG: perkütan endoskopik gastrotomi, SS: standart sapma, VKİ: vücut kütle indeksi.

Yatış öncesinde 40 (%37) hastanın statin, 67 (%63) hastanın ise statin dışı diğer ilaç kullanım öyküsü vardı. On iki (%11) hasta ise gıda veya vitamin takviyesi ürünleri kullanıyordu. Kabul sırasında toplam 100 (%94) hasta peroral, 5 (%5) hasta enteral, 5 (%5) hasta ise parenteral yolla besleniyordu. Hastalar arasında malnütrisyon oranı %15 idi. (Tablo 4.2.)

Hastaların yatış bilgileri ve kabul sırasındaki laboratuvar değerleri incelendi.

Tablo 4.2. Yatış bilgileri ve kabul sırasında klinik ve laboratuvar bulgular

Özellikler, n (%)	Sıklık, n=107
Toplam yatış süresi, ortanca (en düşük-en yüksek), gün	26.6(2-120)
YBÜ öncesi yatış, ortanca (en düşük-en yüksek), gün	4,91 (0-70)
YBÜ yatışı, ortanca (en düşük-en yüksek), gün	13 (2-120)
YBÜ sonrası yatış, ortanca (en düşük-en yüksek), gün	3,9 (0-60)
APACHE II skoru, ortanca (en düşük-en yüksek)	20(9-37)
SOFA skoru, ortanca (en düşük-en yüksek)	2(0-5)
Kabulde oksijenizasyon	
Oda havası	0 (0)
Nazal kanül/maske	57 (53,3)
NİMV	21 (19,6)
İMV	31 (29)

Tablo 4.2. devamı

Kabulde hipotansiyon varlığı	36 (33,9)
Total kolesterol, ortanca (en düşük-en yüksek), mg/dL	142(43-304)
Trigliserid, ortanca (en düşük-en yüksek), mg/dL	105(44-795)
Troponin, ortanca (en düşük-en yüksek), ng/mL	28(2,3-2478)
D-dimer, ortanca (en düşük-en yüksek), ng/mL	2.1 (0,2-80)
CK-MB, ortanca (en düşük-en yüksek), ng/mL	2,2(0,5-114)
Laktat, ortanca (en düşük-en yüksek), mmol/L	1.4 (0.3-12)
PaO ₂ ortanca (en düşük-en yüksek), mmHg	67(27-227)
P/F oranı, ortanca (en düşük-en yüksek), mmHg	170(33-470)
Bakır ortanca (en düşük-en yüksek), mikromol/L	22,66(4,15-42,26)
Seruloplazmin (mikrogram/dL)	44,7(20,6-87)
Bakır, mikromol/L	
Düşük (<13,3)	4
Normal (13,3-26,7)	80
Yüksek (>26,7)	23

İMV: invaziv mekanik ventilasyon, NİMV: non-invaziv mekanik ventilasyon, PaO₂: parsiyel oksijen basıncı, P/F: PaO₂/FiO₂ oranı, SS: standart sapma, YBÜ: yoğun bakım ünitesi.

Hastaların hastanede toplam yatış süresi ortanca 26 (en düşük-en yüksek:2-120)gün idi. Bununla birlikte toplam sürenin 5 (0-70)gününü YBÜ öncesi, 13 (2-120) gününü YBÜ, 4 (0-60) gününü ise YBÜ sonrası yatış oluşturdu. YBÜ yatışının 24. saatinde APACHE-II skoru 20(9-37), SOFA skoru ise 2(0-5) olarak hesaplandı. Kabulde hiçbir hasta oda havasında değilken, 57 (%53,3) hasta nazal kanül/maske, 21 (%19,6) hasta non-invaziv mekanik ventilasyon, 31 (%29) hasta ise invaziv mekanik ventilasyon ile izleniyordu.

Otuz üç (%36,6) hasta yoğun bakım ünitesine kabul esnasında hipotansifti. Hastaların kabul sırasında bakılan ortanca total kolesterol düzeyi 142(43-304) mg/dL, trigliserid düzeyi 105(44-795)mg/dL, PaO₂ düzeyi 67(27-227) mmHg, P/F oranı ise 170 (33-470) mmHg olarak ölçüldü. Ortanca D- dimer düzeyi 2.1 (0,2-80) ng/mL, laktat düzeyi 1.4 (0.3-12) mmol/L idi.(Tablo:4.3)

Tüm hastaların yoğun bakım kabulünde bakılan bakır düzeyi 22,66(4,15-42,26) mikromol/L seruloplazmin düzeyi 44,7(20,6-87) mikrogram/dL idi. Toplam 4.3.

hasta düşük bakır düzeyine sahipken, 80 hasta normal, 23 hasta ise yüksek bakır düzeylerine sahipti.

Hastalar bakır seviyelerine göre gruplara ayrıldı.

Tablo 4.3. Grupların bakır seviyelerine göre dağılımı

Bakır düzey grubu n (%)	Tüm hastalar, n=107	COVID-19 (+) Grup, n=50	COVID-19 (-) Grup, n=57
Düşük (<13,3)	4(%4)	3(%6)	1(%2)
Normal (13,3-26,7)	80(%75)	43(%86)	37(%65)
Yüksek (>26,7)	23(%21)	11(%22)	12(%21)

Tüm hasta grubu, COVID negatif ve pozitif grupların, bakır düzeylerine göre gruplandırılması ve bu gruplardaki hasta sayıları Tablo:5'te gösterilmiştir. Bu tabloda, toplam 107 hasta değerlendirildi ve COVID-19 pozitif olan grup ile COVID-19 negatif olan grup arasındaki bakır düzeyleri gösterildi. Düşük bakır düzeyi olan hastaların sayısı 4, normal bakır düzeyi olan hastaların sayısı 80 ve yüksek bakır düzeyi olan hastaların sayısı 23'tü. COVID-19 pozitif grupta 3 düşük, 43 normal ve 11 yüksek bakır düzeyine sahip hasta varken, COVID-19 negatif grupta 1 düşük, 37 normal ve 12 yüksek bakır düzeyine sahip hasta vardı. COVID-19 pozitif ve negatif gruplar arasındaki bakır düzey dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. (p=0,595) Hastaların üniteye ilk yatışında elde edilen verilerin, negatif ve pozitif grup için karşılaştırılması ve p değerleri Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

COVID pozitif ve negatif olarak ayrılan hasta gruplarında klinik ve demografik parametreler karşılaştırıldı.

Tablo 4.4. Klinik ve demografik parametreler

Özellikler	COVID (+) Grup Sıklık, n=50	COVID (-) Grup Sıklık, n=57	p Değeri
Cinsiyet, n(%) Kadın Erkek	32 (56,1) 25 (43,9)	28 (56) 22 (44)	0,571
Yaş, ortanca (en düşük-en yüksek), yıl	70(27-90)	73,5(20-91)	0,322
VKİ, ortanca (en düşük-en yüksek), kg/m ²	27(19,3-42,8)	27,6(17,3-58,5)	0,51
İlk semptom, n(%) Respiratuvar Gastrointestinal Diğer	43 (40,1) 6 (5,6) 14 (13,08)	35 (32,7) 5 (4,6) 13 (12,1)	0,866
Yatış Öncesi İlaç veya Vitamin Takviyesi, n(%) Statin Gıda-Vitamin	24 (42,1) 7 (12,3)	16 (32) 5 (10)	0,190 0,476
Yatışta Malnütrisyon Varlığı, n(%)	9 (15,8)	7 (14)	0,507
Komorbidite, n(%) Hipertansiyon Kardiyak hastalık Diyabet Respiratuvar hastalık Malignite Nörolojik hastalık Böbrek hastalığı Karaciğer hastalığı	31(28,9) 12(11,2) 22(20,5) 5(4,6) 15(14,01) 7(6,5) 4(3,7) 0 (0)	25(23,3) 17(15,8) 17(15,8) 11(10,2) 7(6,5) 3(2,8) 7(6,5) 0 (0)	
Yatışta Beslenme Şekli, n(%) Oral ONS Parenteral	53 (93) 2 (3,5) 2 (3,5)	47 (94) 3 (6) 0 (0)	0,348
Yatışta Oksijenizasyon Şekli, n(%) Nazal kanül/Maske NIMV IMV Oda Havası	34(59,2) 9 (15,8) 12(21,1) 0 (0)	23 (46) 12 (24) 19 (38) 0 (0)	0,112 0,205 0,043 0(0)
Yatışta Hipotansiyon Varlığı, n(%)	15 (26,3)	21 (42)	0,066
Yatışta Vazopressör İhtiyacı, n(%)	6 (10,5)	19(38)	0,001
Yatışta En Güncel EF(%)	60(30-70)	60(30-65)	0,121
İlk Semptom Başlangıcından İtibaren Geçen Süre(gün)	3,39(0-21)	6,14(0-120)	0,975

ONS: Oral Nutrisyonel Süpleman

Çalışmaya dahil edilen 50 (%47) hastanın COVID-19 PCR sonucu negatif, 57 (%53,3) hastanın ise pozitif. İlk başvuru esnasında 78 (%73) hasta respiratuvar, 11 (%10) hasta gastrointestinal, 27 (%25) hasta ise diğer sistemlerle ilgili semptomlara sahipti. PCR negatif solunum yetmezliği ile yatan hastalar; kalp yetmezliğine bağlı yüklenme, KOAH alevlenme, non-COVID viral pnömoniler, aspirasyon pnömonisi, akciğer malignitesine bağlı solunum yetmezliği, pulmoner tromboemboli, nöbet veya gastrointestinal semptomlarla yatan solunum yetmezliği olmayan hastalardan oluşuyordu. Non- COVID pnömoniler arasında influenza ve RSV (Respiratuvar Sinsityal Virüs) pnömonileri bulunuyordu. Hastaların semptom başlangıcından yatışa kadar geçen ortalama süresi 2(0-120) gündü. Toplam 107 hastaya ekokardiyografi uygulanmış, bunlardan 91 (%85) hastada EF >%50, 13 (%12) hastada %40-50, 3 (%3) hastada ise < %40 olarak saptandı.

Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatış sırasında çalışılan rutin tetkikler pozitif ve negatif gruplar için değerlendirildi.

Tablo 4.5. Yatış sırasında bakılan rutin laboratuvar değerleri

Özellikler, Ortalama±SS	COVID (+) Grup	COVID (-) Grup	p Değeri
Total Kolesterol, ortalama±SS,mg/dl	145,7±48,4	146,4±46,38	0,839
Trigliserid, ortalama±SS, mg/dl	146,5±108,9	108,22±52,56	0.016
Troponin I, ortalama±SS, ng/l	137,5±327,1	168,6±397,7	0.502
D-Dimer, ortalama±SS, mg/l	7,31±15,18	5,13±6,7	0.796
Laktat, ortalama±SS, mmol/l	1,95±1,96	2,3±2,3	0.561
PaO ₂ , ortalama±SS, mmHg	70,2±35,1	71,86±22,71	0.184
P/F Oranı, ortalama±SS,mmHg	188,4±102,3	178,4±84,6	0.696

Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatış sırasında çalışılan rutin tetkikler pozitif ve negatif gruplar için değerlendirildiğinde, total kolesterol, D-dimer, Troponin I, kan gazından çalışılan PaO₂, laktat ve hesaplanan P/F oranları arasında herhangi bir

anlamli farklilik gosterilemedi. Bununla birlikte COVID (+) grupta trigliserit duzeyi, COVID(-) gruba gore anlamli sekilde yuksek bulundu.(p=0,016) (Tablo 4.5.)

COVID pozitif ve negatif grubu, klinik gidişteki temel sonlanım noktaları açısından karşılaştırdık.

Tablo 4.6. Hastaların klinik izlem sırasındaki bulguları ve prognozları

Özellikler, ortalama±SS	COVID + Grup	COVID – Grup	p Değeri
Mortalite, n (%)	39(68,4)	22(44)	0,035
Yeni Gelişen Mekanik Ventilasyon İhtiyacı, n (%)	27 (47,4)	22 (44)	0,439
Yeni Gelişen RRT İhtiyacı, n (%)	7 (12,3)	10 (20)	0,205
APACHE-II, ortalama±SS,puan	21,58±6,86	21,26±6,01	0,91
SOFA, ortalama±SS, puan	2,07±1,52	1,64±1,04	0,88
Hastane Yatışı Süresi, ortalama±SS, Gün			
YB öncesi	5,68±11,9	4,02±6,37	0,33
YB yatışı	20,39±20,18	13,58±11.28	0,09
YB sonrası	5,79±13,54	1,78±6,24	0,028
MV Süresi, ortalama±SS, Gün	5,7±8,93	4,78±8,64	0,266
VP Süresi, ortalama±SS, Gün	4,96±8,2	4,02±6,66	0,81

COVID pozitif ve negatif grubu, klinik gidişteki temel sonlanım noktaları açısından karşılaştırdığımızda, pozitif grupta mortalitenin, yoğun bakım ve yoğun bakım sonrası yatış sürelerinin anlamli yüksek olduğunu gördük. APACHE-II, SOFA skorları gibi mortalite ve morbiditenin güçlü göstergeleri olan değişkenler de her iki grup için benzerdi.(Tablo 4.6)

COVID pozitif ve negatif grubu kabuldeki biyokimya ve tam kan sayımı değerleri açısından karşılaştırdığımızda, COVID pozitif grupta LDH(p=0,003),

CRP(p=0,012) ve Ferritin(p=0,017) değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bununla birlikte COVID negatif grupta kreatinin (p=0,02) ve trombosit(p=0,016) değerleri anlamlı olarak daha yüksekti. Bakır ve seruloplazmin düzeyleri arasında ise anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Tablo 4.7. Kabul biyokimya ve tam kan sayımı değerleri

Özellikler, median (en düşük-en yüksek)	COVID + Grup	COVID - Grup	p Değeri
Kreatinin (mg/dL)	0,79(0,23-10,6)	1,28(0,39-5,34)	0,02
BUN (mg/dL)	31,32(6,5-83,9)	30,35(9,6-89,5)	0,155
ALT (U/L)	41,9(10-502)	14(5-1031)	0,086
AST (U/L)	31(10-508)	23(10-2288)	0,031
GGT (U/L)	43(8-360)	32,5(10-369)	0,336
Total Bilirubin (mg/dL)	0,73(0,1-2,25)	0,69(0,07-6,11)	0,938
Hemoglobin (gr/dL)	11,2(6,2-16)	11,3(7-19,9)	0,469
Hemotokrit (%)	32,98(17,7-46,9)	36,15(22,1-41,2)	0,06
Lökosit ($\times 10^3$ /mikroL)	8,5(1,6-14,3)	9,35(2,7-37,4)	0,444
Trombosit ($\times 10^3$ /mikroL)	177(11-445)	222(73-511)	0,016
LDH (U/L)	304(103-9810)	221,5(126-2083)	0,003
CRP (mg/L)	10,3(0,49-332)	6,8(0,08-36,8)	0,012
Ferritin	365(1,8-3490)	137(8,2-3834)	0,017
Prealbumin	11,5(4,02-30)	13(4,2-29,8)	0,17
Albumin (g/dL)	2,94(1,88-45,2)	3,22(2,04-4,12)	0,06
Bakır (mikromol/L)	22,44(4,15-42,26)	23,185(11,23-39,9)	0,62
Seruloplazmin (mg/dL)	44,3(23,2-87)	45(20,6-82,2)	0,753

Bakır değeri yüksek ve bakır değeri normal olan hastalar tabloda karşılaştırıldı.

Tablo 4.8. Bakır değeri yüksek ve bakır değeri normal olan hastalar için laboratuvar değerleri

Özellikler	Bakır Normal Grup n=84	Bakır Yüksek Grup n=23	p Değeri
Total Kolesterol ortanca (min-maks), mg/dL	143(43-304)	142(80-256)	0,84
Trigliserid ortanca (min-maks), mg/dL	115,5(44-332)	95(48-237)	0,081
Troponin ortanca (min-maks), ng/mL	28,75(2,3-2478)	28,9(2,7-620)	0,754
CK-MB ortanca (min-maks)mikroL	2,1(0,5-62)	2,3(0,5-13,9)	0,815
D-dimer ortanca (min-maks), ng/mL	1,99(0,2-80)	3,39(0,46-13,75)	0,193
Laktat ortanca (min-maks), mmol/L	1,45(0,3-12,1)	1,2(0,5-9,5)	0,603
PaO ₂ ortanca (min-maks), mmHg	67,5(27-227)	68,2(28,5-89,9)	0,218
P/F ortanca (min-maks), mmHg	178(35-470)	147(33-300)	0,218
Kreatinin ortanca (min-maks),mg/dL	0,94(0,39-10,6)	1,27(0,23-3,39)	0,704
BUN ortanca (min-maks),mg/dL	26,54(8,2-84)	30,2(6,5-89,5)	0,728
ALT ortanca (min-maks),U/L	18,5(5-1031)	16(1-295)	0,281
AST ortanca (min-maks),U/L	26(10-1501)	27(13-2288)	0,64
GGT ortanca (min-maks),U/L	39(8-369)	59(13-315)	0,049
Total Bilirubin ortanca (min-maks),mg/dL	0,66(0,07-5,2)	0,92(0,2-6,11)	0,116
HGB ortanca (min-maks),gr/dL	11,3(7-17)	10,2(7,4-16)	0,042
HTC ortanca (min-maks),%	35(20,1-223,3)	31,8(19,6-46,2)	0,159
Lökosit ortanca (min-maks),x10 ³ /mikroL	8,25(1,6-29,2)	9,7(4,8-37,4)	0,028
Trombosit ortanca (min-maks), x10 ³ /mikroL	194(11-511)	229(73-468)	0,142
CK ortanca (min-maks),IU/L	75,5(5,1-1150)	80(15-2307)	0,655
LDH ortanca (min-maks),U/L	262(114-3342)	234(103-2083)	0,692
CRP ortanca (min-maks),mg/L	7,75(0,08-332)	12,6(0,49-29,8)	0,182
Ferritin ortanca (min-maks),mikrog/L	206,4(1,8-3439)	237(9,3-3834)	0,435
Prealbumin ortanca (min-maks),	12,05(4,02-30)	11,5(4,93-18,4)	0,469
Albumin ortanca (min-maks),g/dL	3,03(2,04-45,2)	3,27(2,25-4,5)	0,424
EF ortanca (min-maks)(%)	60(30-70)	60(35-65)	0,96

Tablo 4.9. Bakır değeri yüksek ve bakır değeri normal olan hastalarda kabul verileri

Özellik	Bakır Normal Grup n=84	Bakır Yüksek Grup n=23	p Değeri
Cinsiyet E/K	36/44	10/13	0,545
Yaş ortanca (min-maks), yıl	74,5(20-91)	71(27-91)	0,324
VKİ, ortanca (min-maks), kg/m ²	27,06(17,3-58,5)	27,5(20,8-43,9)	0,66
Statin Kullanımı	34	5	0,056
Gıda Takviyesi Kullanımı	8	3	0,463
Beslenme Bozukluğu	12	3	0,558
Kabulde Nazal Kanül	41	15	0,172
NIMV/HFO	19	2	0,094
Kabulde Entübasyon Varlığı	23	6	0,514
Kabulde Hipotansiyon Varlığı	26	8	0,512
VP ihtiyacı	18	6	0,469
APACHE	20(12-36)	20(9-37)	0,962
SOFA	2(0-4)	2(0-5)	0,677
Hastanede Yatış Süresi YB Öncesi ortanca (min-maks), gün	1(0-36)	1(0-22)	0,906
Hastanede Yatış Süresi YB ortanca (min-maks), gün	14(2-120)	11(2-28)	0,26
Hastanede Yatış Süresi YB Sonrası ortanca (min-maks), gün	0(0-60)	0(0-59)	0,675
Semptom Başlangıcından Geçen Süre ortanca (min-maks), gün	2(0-120)	2(0-21)	0,655
Mortalite	47	13	0,907
Nazal Kanül Maske Süresi ortanca (min-maks) gün	5(0-52)	8(0-20)	0,26
NIMV/HFO Süresi ortanca (min-maks) gün	0(0-45)	1,2(0-10)	0,034
Entübasyon Süresi ortanca (min-maks) gün	1(0-52)	2,96(0-20)	0,181
Gelişen Mekanik Ventilasyon İhtiyacı	36	9	0,399
RRT ihtiyacı	13	2	0,296
VP süresi ortanca (min-maks),gün	0(0-35)	0(0-20)	0,173
RRT süresi ortanca (min-maks),gün	0(0-15)	0(0-7)	0,336
Verilen ES	40	13	0,377

VKİ: vücut kütle indeksi,RRT: renal replasman tedavisi, VP:vazopressör,EF: ejeksiyon fraksiyonu, ES: eritrosit süspansiyon

Çalışmamızda toplam 84(%79) hastanın bakır düzeyleri normal aralıkta (13,3-26,7 mikromol/L) bulunmuşken, 23(%21) hastanın bakır düzeyleri yüksek (>26,7 mikromol/L) tespit edilmiştir. Yatışta bakır düzeyi ile ilişkili faktörler araştırıldığında, bakır düzeyi yüksek olan grupta NIMV/HFO süresi, bakır düzeyi normal-düşük gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. ($p=0,034$) Ayrıca GGT düzeyi ($p=0,049$), Lökosit sayısı ($p=0,028$) da bakır yüksek grupta anlamlı olarak daha yüksekti. Hemoglobin ($p=0,042$) düzeyi ise bakır normal düşük grupta daha yüksek bulundu.

Bakır normal grupta toplam 36 hasta erkek ve 44 hasta kadın cinsiyetteyken bakır yüksek grupta 10 hasta erkek, 13 hasta kadın cinsiyette idi. Bakır düzeyleri ile cinsiyet, statin ve gıda takviyesi kullanımı, beslenme bozukluğu, oksijen, mekanik ventilasyon, vazopressör ve renal replasman tedavisi ihtiyacı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ayrıca bakır düzeylerinin mortaliteye etkisi de gösterilemedi ($p=0,907$).

Bakır ve diğer laboratuvar değerleri ve prognostik faktörlerin korelasyonu çalışıldı.

Tablo 4.10. Bakır ve diğer laboratuvar değerleri ve prognostik faktörleri

Bakır	İlişki düzeyi	R	P
TG,mg/dL	Zayıf	0,245	0,011
CK-MBmikrog/L	Çok zayıf	0,193	0,047
Entübasyon süresi,gün	Çok zayıf	0,196	0,043

Korelasyon testleri sonucuna göre bakır düzeyleri ile TG (($R=0,245$), ($p=0,011$)), CK-MB (($R=0,193$), ($p=0,047$)) ve entübasyon süresi (($R=0,196$), ($p=0,043$)) arasında pozitif korelasyon saptandı. R değerlerine göre aradaki ilişki zayıf olarak yorumlandı. (Tablo 4.10) p değerleri ise anlamlıydı.

Seruloplazmin düzeyleri ile korelasyon çalışması yapıldı.

Tablo 4.11. Seruloplazmin düzeyleri ile korelasyon

Seruloplazmin	İlişki Düzeyi	R	P
Bakırmikrom/L	Orta	0,651	<0,001
Hgb,gr/dL	Çok zayıf	-199	0,039
GGT, U/L	Zayıf	0,228	0,018
Trombosit,10 ³ mikro/L	Zayıf	0,228	0,018
Verilen Kan Ürünü	Zayıf	0,217	0,026

Seruloplazmin düzeyleri, GGT((R=0,228),p=0,018), trombosit((R=0,028), (p=0,018)), verilen kan ürünü ((R=0,217), (p=0,026)), bakır düzeyi ((R=0,651), (p<0,001)) arasında pozitif korelasyon saptandı. GGT, trombosit ve verilen kan ürünü arasındaki ilişki zayıf, hemoglobin ile arasında ilişki ise çok zayıf olarak yorumlandı. Seruloplazmin düzeyi ile hemoglobin düzeyi arasında ise negatif korelasyon saptandı. ((R=-199), (p=0,039)) Aynı şekilde bakır ve hemoglobin düzeyi arasında da negatif bir korelasyon vardı. ((R=-0,310),(p=0,028))(Tablo 4.11)

COVID pozitif grupta laboratuvar değerleri korelasyon istatistiği yapıldı.

Tablo 4.12. COVID pozitif grupta laboratuvar değerleri korelasyon istatistiği

COVID pozitif grup	İlişki Düzeyi	R	p
TG,mg/dL	Zayıf	0,388	0,003
CK-MB,mikrog/dL	Zayıf	0,283	0,033
ALT,U/L	Zayıf	0,438	0,01
AST,U/L	Zayıf	0,263	0,048
Trombosit,10 ³ mikro/L	Zayıf	0,295	0,026

COVID pozitif grupta, TG, CK-MB, ALT, AST, trombosit sayısı yüksekliği koreleydi.(Tablo 4.12.) Korelasyonun ilişki düzeyi zayıf olarak bulundu.

COVID pozitif gruptaki hastalarda, seruloplazmin düzeyleri ile korele olan değerler çalışıldı.

Tablo 4.13. COVID pozitif gruptaki hastalarda, seruloplazmin düzeyleri ile korelasyon

COVID pozitif grupta Seruloplazmin	İlişki Düzeyi	R	p
Trombosit, 10 ³ mikro/L	Zayıf	0,270	0,042
Bakır,mikromol/L	Orta	0,659	<0,001

COVID pozitif gruptaki hastalarda, seruloplazmin düzeyleri ile trombosit ve bakır düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı.(Tablo 4.13.) Trombosit ile zayıf, bakır ile orta ilişki düzeyi vardı.

COVID negatif gruptaki hastalarda seruloplazmin düzeyleri ile korele olan değerler çalışıldı.

Tablo 4.14. COVID negatif gruptaki hastalarda seruloplazmin düzeyleri ile korelasyon

COVID negatif grupta Seruloplazmin	İlişki Düzeyi	R	p
Bakır, mikromol/L	Orta	0,629	<0,001
LDH,U/L	Zayıf	0,343	<0,015
Kilo,kg	Zayıf	0,360	0,1
VKI,kg/m ²	Zayıf	0,317	0,25

COVID negatif gruptaki hastalarda ise seruloplazmin düzeyleri ile bakır, LDH, kilo, VKI arasında pozitif korelasyon saptandı. Ayrıca COVID negatif grupta, kabul sırasında ilk semptom başlangıcından beri geçen süre anlamlı şekilde daha uzundu. ((R=0,309),(p=0,029)) (Tablo 4.14.) LDH, Kilo, VKI ile zayıf korelasyon, bakır ile orta korelasyon vardı.

5. TARTIŞMA

Araştırmalar, bakırın koronavirüs dahil olmak üzere bir dizi virüse karşı etkili antiviral aktivite sergilediğini göstermiştir. COVID-19 virüsü, birkaç saatten günlere kadar çeşitli metal, cam veya plastik yüzeylerde hayatta kalabilir, bu da virüsün yayılmasının hala devam etmesinin ana nedenlerinden biridir. Son çalışmalara göre, van Doremalen ve diğerleri tarafından plastik ve paslanmaz çelik yüzeylerde COVID-19 virüsü üç güne kadar gözlemlenmiştir. Karton bir yüzeyde ise, bir gün sonra canlı virüs tespit edilememiştir. En ilginç olanı, bu çalışmanın COVID-19 virüsünün yaşayabilirliğinin bakır (Cu) yüzeyde 4 saat içinde tamamen ortadan kalktığını bulmasıdır.(6) Bakır iyonları, virüsün zar bütünlüğünü bozarak viral giriş ve ardından replikasyonu engelleyebilir. Ayrıca, bakır iyonları enfekte hücrelerde reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini uyararak oksidatif hasara ve viral inaktivasyona neden olabilir. Bu özellikler, bakırın COVID-19 dahil viral enfeksiyonları hafifletmede potansiyel rolünü vurgulamaktadır (33).

Son çalışmalarda, COVID-19 hastalarındaki bakır düzeylerinin araştırılması dikkat çekmektedir (5). Bakır homeostazındaki dengesizlikler çeşitli hastalıklarda gözlemlenmiştir ve COVID-19 bunun için bir istisna değildir. COVID-19 hastalarında bakır düzeylerinde değişiklikler rapor edilmiş olup, bazı çalışmalar ciddi vakalarda düşük bakır düzeylerini göstermektedir (6).

Yapılan çok merkezli bir çalışmada, hastanede yatan ve bakır eksikliği görülen COVID-19 hastalarının çoğunun erkek olduğu ve mekanik ventilatör sürelerinin bakır düzeyleri normal olan hastalara göre daha uzun olduğu gösterilmiştir.(100) Ayrıca yine aynı çalışmada COVID-19 tanısı almış ;ancak evde ya da serviste tedavi gören hastalarda bakır seviyelerinin, yoğun bakıma kabul edilen hastalardan daha yüksek olduğu bulunmuştur.(100)

Eser elementlerden, bakır, demir, çinko ve manganez düzeylerinin COVID-19 hastalarındaki mortalite ve morbiditesinin araştırıldığı başka bir çalışmada, bakırın reaktivitesi yüksek hidroksil radikallerini vücuttan temizleme rolü nedeniyle hastalığın seyrinde olumlu etkiye sahip olabileceği söylenmiştir.(101)

Özellikle çinko (Zn) ve bakır (Cu) gibi ağır metallerin sistemik anti-enflamatuar, antioksidan ve immün düzenleyici aktivitesi, onları viral enfeksiyonlara karşı çekici bir materyal haline getirmiştir. Ayrıca, ciddi COVID-19 vakalarının doğru tanı ve yönetimi için serum Zn ve Cu ölçümü önerilmiştir.(102)

Bazı çalışmalar ayrıca, bakırın koronavirüs gibi bulaşıcı hastalıkların yayılmasını azaltmaya yardımcı olabileceğini söylemektedir. Bununla ilgili olarak, Fooladi ve ark. (2020), mevcut verilere dayanarak, kritik COVID-19 hastalarında klinisyenlerin bakır eksikliğini göz önünde bulundurmaları gerektiğini önermiştir.(103)

COVID-19 ile ilişkili hiperinflamasyon (sitokin fırtınası), sistemik demir homeostazında düzensizliğe neden olabileceği öne sürülmüştür. Demir homeostazındaki bozuklukların önemli bir özelliği, COVID-19 hastalarında hiperferritinemi sıklığında yansıtılmaktadır. İnflamatuar durum, sitokinler, özellikle IL-6, ferritin ve hepsidin sentezini artırır. Mekanik olarak, anahtar bir demir düzenleyici hormon olan hepsidin, ferroportin'in (bir demir taşıyıcısı) parçalanmasını teşvik ederek enterositlerde, hepatositlerde ve makrofajlarda demiri sekestrasyona uğratar ve ferritinin hücrel birikimini daha da kolaylaştırır. Hiperferritinemi ve hepsidin düzensizliğinin sıkça ortaya çıkması, demir toksisitesi ile ilişkilendirilmiş olup, bu durumun COVID-19 enfeksiyonunda end-organ hasarına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. İn vitro ve in vivo kanıtlar, seruloplazminin, inflamasyon sırasında enterositler arasında demir taşıma yoluyla yüksek ferritin seviyelerini dengeleyebileceğini ve böylece konak savunma sisteminde yer alabileceğini göstermiştir.(33)

Çalışmamızda; yoğun bakımda yatan COVID pozitif ve COVID negatif hasta gruplarındaki plazma bakır seviyelerinin, klinik prognoz ile ilişkisini göstermeyi amaçladık. Çalışmamızda yoğun bakımda yatan tüm hasta grubunda, klinik gidiş ile plazma bakır değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

COVID pozitif ve negatif gruplar karşılaştırıldığında bakır seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Literatürde bakır ile ilgili yapılan çalışmalar çoğunlukla molekülün klinik gidişe etkisine dayanmaktadır. SARS-CoV-2'ye karşı

tedaviler hakkında bilgi sağlamak için PubMed, ClinicalTrials.gov ve New England Journal of Medicine (NEJM) üzerinde yapılan bir çalışmada, yazarlar etkili ve olumlu güvenlik profili olan potansiyel COVID-19 ajanları belirlediler. Sonuçlar, bakır, N-asetilsistein (NAC), kolşisin ve nitrik oksit (NO) gibi aday antiviral ajanlarla kombinasyonun, SARS-CoV-2 pozitif hastalar için remdesivir veya EIDD-2801 gibi bir tedavi olarak desteklendiğini göstermektedir.(3) Bizim çalışmamızda ise bakır düzeyinin mortaliteyi etkilemediği yönünde sonuç elde edildi.

COVID-19 hastalarında farklı hastalık şiddetlerinde serum metal seviyelerini değerlendirmek ve serum metal profili ile akciğer hasarı belirteçleri arasındaki bağımsız ilişkiyi araştırmayı amaçlayan bir diğer çalışmada, COVID-19'un şiddetinin artması, kontrol gruplarına kıyasla serum Ca, Fe, Se, Zn seviyelerinde belirgin bir derecede azalma ile ilişkilendirilmiştir, serum bakır ve özellikle Cu/Zn oranı yükselmiştir. Serum Ca, Fe, Se, Zn, SpO2 ile pozitif yönde ilişkili olup, ateş, akciğer hasarı ve C-reaktif protein konsantrasyonları ile ters ilişkilidir. Serum Cu seviyeleri ve Cu/Zn oranı COVID-19 vakalarında artmış olup, hastalık şiddeti göstergeleri ile yakından ilişkiliydi.(104) Bizim çalışmamızda da klinik prognoz göstergesi olan NIMV/HFO süresi bakır yüksek grupta anlamlı şekilde daha uzun bulunmuştu.

Serum eser elementlerinin COVID-19 hastalarında hastalığın şiddetini ve sonuçlarla ilişkisini tahmin etmeyi amaçlayan başka bir çalışmada, tüm gruplarda Cu, Se ve Mn serum seviyeleri normal aralıkta bulunurken Zn serum seviyeleri normal değerlerin altında bulunmuştur. Bu bulgulara göre, Zn, Cu, Se ve Mn serum seviyelerinin hastalık şiddeti ile ilişkisi gösterilememiştir.(105) Bizim çalışmamızda da bakır düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında korelasyon saptanmamıştır.

Yoğun bakımda yatış süresi COVID pozitif hasta grubunda 20 gün iken COVID negatif grupta 14 gün olarak bulundu. Bu anlamlı farklılık, COVID pnömonisinin diğer yoğun bakım yatışı gerektiren pnömoni etkenlerinden ve non-COVID ARDS tablosundan daha ağır seyretmesinin doğal bir sonucudur. 2021 yılında yapılan bir çalışmada benzer şekilde, COVID-19'a bağlı ARDS hastalarındaki mortalite, diğer etiyolojik etkenlerin oluşturduğu ARDS hastalarına göre çok az düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur.(106) Bizim çalışmamızda da COVID pozitif

gruptaki hastaların mortalitesi COVID negatif gruptakilere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuç literatür verileri ile örtüşmektedir.

COVID pozitif grupta LDH, CRP, ferritin düzeyleri COVID negatif gruba göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Çin’de yapılan bir çalışmada COVID-19 hastalarının %60,7’sinde CRP, %41 ‘inde ise LDH düzeyleri yüksek bulunmuştur.(107) 2020 yılında yayınlanan ferritin ve COVID-19 ilişkisini konu alan bir çalışmada ağır COVID-19 hastalarında ferritin düzeyleri yüksek bulunmuştur. (108) Bu doğrultuda, çalışmamızda COVID pozitif grupta serum CRP, LDH ve ferritin düzeylerinin yüksek bulunması literatür ile örtüşmektedir.

Çalışmamızın primer sonlanım noktası, yoğun bakım hastalarında bakır ve klinik gidiş arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktı. Bakır düzeyi yüksek grupta NIMV/HFO süresi ve GGT düzeyleri yüksek, lökosit sayısı düşük bulunmuştur. Bakır maruziyeti virüs genomunu etkisiz hale getirir ve spike protein dağılımını bozar, ancak yüksek serum bakır seviyelerine bağlı olarak Cu/Zn'deki artış, enfeksiyon riskinin artmasıyla ilişkilidir. Bakır yüksek grupta NIMV/HFO sürelerinin yüksek saptanması bununla ilişkili olabilir.

Bakır ve immüitenin ilişkisini ortaya koymayı amaçlayan bir çalışmada insan periferik kanındaki nötrofil sayısının ciddi bakır eksikliği durumlarında azaldığından bahsedilmiştir. (109) Bizim çalışmamızın verileri ile uyuşmaktadır. Ayrıca bakır, safra sistemi aracılığıyla atılım yoluyla düzenlenir ve kolestaz hastalarında yüksek bakır seviyeleri görülebilir. (110) Bizim çalışmamızda, bakır yüksek gruptaki hastalarda GGT düzeyinin yüksek bulunması bu bilgiyi doğrulamaktadır.

Yoğun bakımda yatan kritik COVID-19 hastalarında yapılan bir mikronutrient ölçümü çalışmasında bakır seviyeleri, başlangıçta kontrol grubuna kıyasla COVID-19 hastalarında anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p < 0.001$) ve tüm hastalar için bakır eksikliği %0 gösterildi.(111) Benzer şekilde bizim çalışmamızda da yatışta hastaların sadece %3 ünde (4 hasta) bakır eksikliği vardı. Ayrıca yaşlanma sırasında serumdaki bakır seviyesi artar.(112) Bizim hasta grubumuzun yaş ortalamasının yüksek olması bu veriyi desteklemektedir. Çoğu mikro besinden farklı olarak,

inflamatuar yanıt bağlamında plazma bakır konsantrasyonları artar çünkü seruloplazmin pozitif bir akut faz reaktandır. Bu nedenle, eksiklik tanısı için plazma CRP ve bakırın eşzamanlı olarak belirlenmesi gereklidir. Yüksek CRP varlığında normal serum bakır, bakır tükenmesini veya eksikliğini düşündürebilir. Belirsizlik durumunda, düşük seruloplazmin değerleri eksikliğin teyit edilmesine yardımcı olacağından, seruloplazmin konsantrasyonları tanıya katkıda bulunacaktır.(15)

Bakır toksisitesi, ciddi çoklu organ hasarı ve gastrointestinal ve idrar yolu kanaması ile ilişkilidir. Bakırın neden olduğu koagülopati, bozulmuş pıhtılaşma kinetiklerinden sorumlu mekanizmalar, kilit fibrinojen disülfid köprülerinin oksidasyonu, bakır kaynaklı glutatyon disfonksiyonu ve artmış plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1 yoluyla olabilir. Enflamatuar durumları olan hastalar, hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak daha yüksek ortalama serum bakır konsantrasyonları sergilediğinden, bakır seviyelerindeki artış, vücudun inflamasyonla savaşa fizyolojik tepkisi ile ilişkili olabilir. Ayrıca, inflamasyon, anti-inflamatuar yanıtı destekleyemeyen yetersiz hepatik bakır depolarının sonucu olabilir. Enfeksiyon sırasında, metallerin hücre içi seviyeleri sıkı bir şekilde kontrol edilen giriş çıkış sistemleri ile düzenlenir. CopA tarafından kodlanan bakır taşıyıcısının kaybı, farklı organlardaki enfeksiyonlarda virülansın azalmasına yol açtığını göstermiştir. CopA'nın silinmesi, makrofaj aracılı bakteri temizliğinin artmasına neden olarak, bakır dışa akışının bağışıklık savunmalarından kaçınmadaki önemini vurgulamaktadır. (4) Otofaji ve vakuol oluşumu ile bakırı ilişkilendiren bu bulgular, bakırın viral enfeksiyonların tedavisi için bir aday olarak daha fazla araştırılmasını desteklemektedir.

Bakır ve bakır ilişkili böbrek hastalığının çalışıldığı bir araştırmada akut böbrek yetmezlikli hastalarda plazma bakır seviyesinin kontrollerle ve hayatta kalanlarla karşılaştırıldığında hayatta kalmayan akut böbrek yetmezlikli hastalarda anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterildi.(113) Aşırı veya uzun süreli bakır maruziyeti, miyokarda zarar vererek kalp yetmezliğine yol açabilir ve bu da potansiyel olarak prerenal akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. Yüksek bakır seviyeleri veya toksisitesi, renal tübüler hücrelere doğrudan zarar vererek akut böbrek hasarına neden olabilir. Wilson hastalarında, bakır vücutta özellikle karaciğerde birikir ve akut böbrek hasarı komplikasyonlarına yol açabilir. Bakır metabolizma bozukluklarında kullanılan

bakır şelatörleri, sisplatin kaynaklı akut böbrek hasarını hafifletebilir. Ayrıca, bakır taşıyıcıların azaltılması, böbrek tübüler hücreleri tarafından sisplatin alımını azaltmaya yardımcı olarak sisplatin toksisitesini inhibe eder.(113) PN hastalarında aşırı bakır yükünün Wilson hastalığının klinik özelliklerini taklit ettiği gösterilmemesine rağmen, Wilson hastalığının tanı kriterlerini karşılayan çok yüksek hepatik bakır konsantrasyonları (bakır >250 mcg/g kuru ağırlık) rapor edildi. Blaszyk ve ark.275 kolestazisi olan 28 uzun süreli PN hastasında karaciğer biyopsisi gerçekleştirdi ve hepatik bakır kuru ağırlığı 10-2248 mcg/g arasında ölçüldü ve 28 PN hastasının 8'inde hepatik bakır >250 mcg/g gösterildi.(114) Enteral beslenmede önerilen günlük bakır alımı 2-3 mg(1500 kilokalori ile birlikte)ve parenteral beslenmede önerilen günlük bakır alımı 0,3-0,5 mg olarak belirlenmiştir.(15) İn vivo ve in vitro şartlarda fareler üzerinde yapılan ve bakırın hepatotoksisite mekanizmasını göstermeyi amaçlayan bir çalışmada bakır-sülfat (CuSO₄) ile indüklenen hepatotoksisitenin, oksidatif stres indüksiyonu ve PERK/ATF4 yollarını aktive ederek mitokondriyal disfonksiyon ve Endoplazmik Retikulum stresini içerdiği gösterilmiştir.(115)

Enflamatuvar yanıt sırasında çoğu eser elementin kandaki bölmeden yeniden dağılım nedeniyle azaldığı, bakırın ise arttığı bilinmektedir. (116) Çalışmalar, COVID-19 dahil olmak üzere kritik hastalarda bakır seviyelerinin sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olabileceğini gösterdi. Yükselmiş bakır seviyeleri, inflamatuvar tepkilerden kaynaklanabilir; çünkü kanda ana bakır taşıyıcı protein olan seruloplazmin, inflamasyon sırasında artan bir akut faz reaktantıdır.(111) Kritik hastalarda bakır toksisitesini yönetme stratejileri, serum bakır ve seruloplazmin seviyelerinin izlenmesini ve altta yatan inflamatuvar durumların ele alınmasını içerir. Beslenme desteği, bakır dengesizliklerini kötüleştirmemek için ayarlanabilir.

2018 yılında yayınlanan bir vaka takdiminde, 44 yaşında kadın hastanın bilerek bakır sülfat(100 g) çözeltisi içtiği ardından minimal intravasküler hemoliz ve metemoglobinemi geliştiği ve sonrasında 4 saat içinde akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) geliştiği sunulmuştur. Hastaya yoğun bakım ünitesinde ekstrakorporeal membran oksijenasyon (ECMO) yönetimi uygulanmış ve klinik olarak düzeldikten ve ECMO'dan başarıyla çıkarılmıştır.(117) Genellikle büyük miktarlarda bakır alımı intravasküler hemoliz, hemolitik anemi, metemoglobinemi,

akut tübüler nekroz, hepatotoksisite ve rabdomiyoliz gibi durumlara yol açabilir ve sonuçta ölüme neden olabilir. Ancak, raporlarda nadiren akciğer toksisitesi ile ilişkili bakır zehirlenmesi bildirilmiştir.(117) Bakır sülfat zehirlenmesinin yönetimi emilimin azaltılması, şelasyon ve destekleyici semptomatik tedaviyi içerir. Zehirin emilimi, süt ve su ile yoğun olarak seyreltilmesi veya aktif kömür verilmesi yoluyla azaltılabilir. Bakır sülfatın şelasyonu için British anti-Lewisite (BAL), D-penisilamin, 2,3-dimercapto-1-propan sülfonat (DMPS) Na⁺ ve etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) literatürde tanımlanmıştır.(118)

2023 yılında yoğun bakımdaki yaygın toksidermisi olan hastalarda yapılan bir çalışmada ise hastaların bakır takviyesi almalarına rağmen beklenmedik derecede düşük kan bakır değerlerinin olduğu gösterildi.(116) Eksikliğe katkıda bulunan faktörler, ölçülmemiş yerel eksüdatif kayıp, yaranın içine göç, yara iyileşme sürecinde bakır tüketimi veya nekrotik dokularla kayıp olabilir şeklinde yorumlandı.(116) Ayrıca 2017 yılında yapılan bir çalışmada yoğun bakım ünitesinde uzun süreli devamlı renal replasman tedavisi alan majör yanıklı hastalarda önemli bakır ve selenyum eksiklikleri belgelendi. Bakır eksikliği yaşamı tehdit eden bradikardiye ve şiddetli hipertrigliseridemi ile lipid metabolizmasının bozulmasına neden oldu.(119) Bakır ilk basamak mikronütrientler arasındadır. Sağlıklı bireyler için beslenme gereksinimleri, besin alımı referans değerleri (DRI) olarak iyi tanımlanmışken, hastalık dönemindeki gereksinimler hakkında pek az bilgi mevcuttur. Bu gereksinimler, hastalığın etkisi (drenler ve eksudatlar nedeniyle kayıplar), endojen savunmaları tehdit eden oksidatif stresin varlığı ve özellikle sürekli renal replasman terapisi ve diüretik kullanımıyla ilgili olarak ek kayıpların oluşması nedeniyle artmış olabilir.(120) Çok merkezli başka bir çalışmada ise EDTA içeren propofol preparatları ve EDTA içermeyen diğer sedatizan ajanlar ile sedasyon alan yoğun bakım hastalarında, kritik hastalık ile üriner bakır ve çinko kaybının arttığı gösterilmiş ancak; sadece üriner çinko atılımının EDTA içeren ajan kullanılan grupta arttığı, bakır atılımının ise EDTA içermeyen ve EDTA içeren sedatizan ajan kullanılan hastalar arasında farklı olmadığı gösterilmiştir.(121)

Yoğun bakım hastalarına hem bakır toksisitesi hem de bakır eksikliği eşlik ediyor olabilir. Kritik yandaş hastalığı olan hastalarda hastanın kendi semptomları ve bakır eksikliği semptomları birbirine karışabilir. Yoğun bakım hastalarında,

inflamasyon, çevresel maruziyet, parenteral beslenme gibi durumlar bakır fazlalığına, devamlı renal replasman tedavisivi, EDTA içeren ilaçlar, periton diyalizi ise bakır eksikliğine neden olabilir. Hem yatış sırasında hem de yatışı takip eden haftalarda söz konusu hasta gruplarında serum bakır ölçümü yapılması hastaların klinik gidişatının daha yakın takibi için önerilebilir. Biz çalışmamızda hastalardan yalnızca ilk yatış sırasında serum bakır düzeyi ölçümü yaptık.

Yatış sırasında bakılan PaO₂, P/F oranı, troponin I ve laktat düzeyleri ile de bakır değerleri arasında herhangi bir korelasyon gösterilemedi. Bununla beraber hastaların bakır seviyesinin düşük olduğu grupta hemoglobin değerleri bakır seviyesinin yüksek olduğu gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur(p=0,042). Bu, bakırın hemoglobin sentezindeki kritik rolünün bir sonucudur.(24)

Çalışmamızda bakır düzeyleri ile TG, CK-MB ve entübasyon süresi arasında pozitif korelasyon saptandı. Literatürde domuzlar üzerinde yapılan, bakırın kardiyotoksik etkisini göstermeyi amaçlayan bir çalışmada yüksek bakır diyeti ile beslenen hayvanların CK(creatine kinase), CK-MB, HDL(high density lipoprotein),LDL(low density lipoprotein) ve AST'nin kan düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir.(122) Mikronütrientlerin dislipidemi üzerindeki etkisini araştıran başka bir çalışmada; bakır fazlalığı olan grupta dislipidemi gözlenme oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.(123) Çalışmamızda TG düzeyleri ile bakırın pozitif korelasyon gösteriyor olması literatür ile uyumaktadır. 2024 te yapılan başka bir çalışmada ise çevresel bakır kirliliğinin artması sonucu insanlarda aşırı birikime yol açarak oksidatif strese ve lipid metabolizması bozukluklarına neden olduğu gösterildi ve Pelargonidin-3-glukozit (Pg3G) isimli metal iyonlarını bağlama yeteneğine sahip doğal bir antosiyanin bileşiğinin bakırın neden olduğu mitokondriyal hasarı hafifletmek için mitokondriyal açılmış protein yanıtını (UPRmt) aktive ettiği ve lipid emilimi, taşınması ve sentezi ile ilgili genlerin ifadesini düzenleyerek hayvanlarda lipid seviyelerini azalttığı gösterildi.(124) Buradan yola çıkarak bakır toksisitesini hafifletmek için etkili hedefler ve güvenli yöntemler aramak gerektiği söylenebilir.

Çalışmamızda seruloplazmin düzeyleri, GGT, trombosit, verilen kan ürünü, bakır düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı. Seruloplazmin düzeyi ile hemoglobin düzeyi arasında ise negatif korelasyon saptandı. Literatürde hayvan

deneyi olarak yapılan bir çalışmada seruloplazminin domuz trombosit lipidlerinin peroksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.(125) Bu iki çalışma da bizim verilerimizle uyusmaktadır.

Çalışmamızda COVID pozitif grupta, TG, CK-MB, ALT, AST, trombosit sayısı yüksekliği korele bulundu. 2021 yılında Çin’de yapılan bir çalışmada orta ila şiddetli ve kritik COVID-19 vakalarında lökositler, nötrofiller ve nötrofil-lenfosit oranının arttığı; tersine, lenfosit sayısının giderek azaldığı ve LDH, AST, ALT, CK, yüksek hassasiyetli troponin I ve ürenin de giderek arttığı gösterilmiştir.(126) ALT ve AST değerlerindeki korelasyon çalışmamızla uyusmaktadır. 2022 yılında yayınlanan başka bir çalışmada hastane yatışı olan COVID-19 hastalarında lökositler (-%25), nötrofiller (-%8) ve trombositler (-%25) için zaman içinde anlamlı bir düşüş olduğu gösterilmiş.(127) Ancak bizim çalışmamızda trombosit sayısı ile COVID pozitifliği arasında pozitif bir korelasyon gösterildi.

COVID negatif grupta, kabul sırasında ilk semptom başlangıcından beri geçen süre anlamlı şekilde daha uzun bulundu. Buradan yola çıkarak uzamış ve kronik hastalıkta bakır çalışılmasının daha anlamlı olabileceği sonucuna varabiliriz.

COVID negatif gruptaki hastalarda seruloplazmin düzeyleri ile kilo, VKİ arasında pozitif korelasyon saptandı. Benzer şekilde 2021’de yayınlanan bir çalışmada VKİ ile ilgili olarak, bakırın sadece kadınlarda en düşükten en yüksek VKİ sınıfına doğru kademeli olarak arttığı, erkeklerde ise anlamlı bir fark gözlenmediğini bulunmuştur. (112)

Hem COVID negatif hem de COVID pozitif grupta bakır ve seruloplazmin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon vardı. Plazmada bakır taşıyıcı birçok protein vardır ve plazma bakırının %40-70’inin taşınmasından sorumlu olan protein seruloplazmindir.(128) Bakır ve seruloplazmin arasındaki pozitif korelasyon bu durumun doğal bir sonucudur.

Bazı çalışmalar, bakır oksit, nanopartiküller (bakır oksit tozu) ve diğer bakır türleri (Bakır alaşımı kuru yüzey, sodyum bakır, iyonik bakır oksit, bakır iyodür, Cu²⁺ ve bakır) viral enfeksiyonların kontrolünde ve geri döndürülemez

bozunmasında kullanılır. Bakır yüzeylerin bu önleyici etkileri aynı zamanda COVID-19'un hayatta kalma oranı üzerinde de incelenmiştir. COVID-19'un bakır yüzeylerde 4-8 saatlik bir hayatta kalma süresi vardır. Başka bir araştırmada SARS-CoV-1 ve SARS-CoV-2'nin karton, paslanmaz çelik ve plastik yüzeylerdeki dayanıklılığına bakıldı; raf ömrü 3, 48, ve 72 saat, bakır emdirilmiş yüzeylerde canlı viral parçacık olmadığı gözlemlendi.(129) Yapılan bir başka çalışmada ise bakır-glukonatın in-vitro şartlarda SARS-CoV-2'ye olan etkililiği gözlemlendi. Ancak Bakır glukonatın Vero E6 hücrelerinde SARS-CoV-2 enfeksiyonunu hafiflettiği ancak bu etkinin albumin tarafından yok edildiği bulundu, bu da bakırın serumda etkinliğini korumayacağını öne sürüldü.(14) Bizim çalışmamızda yalnızca serum bakır düzeyi ölçüldü; ancak bakır kaplı yüzeylerin virüsün yayılmasında ve ortadan kaldırılmasındaki etkisine bakılması amaçlanmadı. İn vivo bakır düzeyleri COVID-19 hastalık seyri üzerinde etkili bulunmadı; bu sonuçlar bakırın in vitro antiviral etkinliği ile ilişkilendirilemez.

Çalışmamızda vitamin veya gıda takviyesi alan hasta grubunda kullanılan preparatların ayrıntılandırılmamış olması kısıtlılıklar arasında yer alır. Ayrıca az miktarda diyet dahi çinkosu bağırsakta CTR1 ile taşınma için rekabet eder ve bakır eksikliğine neden olabilir.(14) Dolayısı ile bakır ve çinko düzeylerini aynı anda ölçmek daha faydalı olabilirdi; ancak biz yalnızca serum bakır düzeylerini ölçtük.

6. SONUÇ

Bu çalışma, yoğun bakımda yatan COVID-19 ve non-COVID hasta gruplarında plazma bakır seviyelerinin hastalığın klinik seyri ile ilişkisini değerlendirdi. Sunulan verilere göre, yoğun bakımda yatan hastaların plazma bakır düzeyleri ile COVID-19'un şiddeti, mortalite veya diğer klinik sonuçları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi. Hem COVID pozitif hem de COVID negatif gruplarda bakır seviyeleri hastalık şiddetinde etkili olmadığı gibi, cinsiyet, statin kullanımı, beslenme durumu ve oksijen veya mekanik ventilasyon ihtiyacı gibi diğer faktörlerle de anlamlı bir ilişki göstermedi.

Bakır tüm gruplarda normal dağılmadığı için Spearman Korelasyon testi ile çalışıldı. Araştırma verilerine dayanarak, bakır düzeylerinin yüksek veya normal oluşunun hastaların klinik prognozu üzerinde belirleyici bir etkisi olmadığı sonucuna varıldı. Bazı biyokimyasal parametrelerin ise (LDH, CRP ve ferritin gibi) COVID pozitif grupta beklendiği üzere daha yüksek olduğu gözlemlendi, ancak bu yükseklikler ile bakır seviyeleri arasında doğrudan bir ilişki kurulmadı COVID-19 hastalarında serum bakır düzeylerinin, inflamatuvar yanıtlar nedeniyle artabileceği bilinirken, çalışmamızda bu artışın klinik sonuçlar üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığını gördük.

Sonuç olarak, yoğun bakımda yatan COVID-19 hastalarında bakır ve seruloplazmin seviyelerinin izlenmesi önemli olsa da, bu parametrelerin hastalık prognozu üzerinde doğrudan bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. Bakır düzeylerinin kontrol altına alınması ve inflamatuvar durumların yönetimi, klinik iyileşme sürecinde destekleyici olabilir, ancak bu sonuçların daha geniş hasta gruplarında ve farklı hastalık şiddetlerinde doğrulanması gerekmektedir. Bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında hastaların diyet ve takviye kullanımları gibi faktörlerin detaylandırılmamış olması yer almaktadır. Gelecekteki araştırmalar, bakırın yanı sıra diğer eser elementlerin de COVID-19 hastalık seyri üzerindeki etkilerini daha kapsamlı bir şekilde ele almalıdır.

7. KAYNAKÇA

1. Bakanlığı TCS. TÜRKİYE COVID-19 TABLOSU: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2023 [Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/>].
2. Yildirim S, Kirakli C. Accuracy of conventional disease severity scores in predicting COVID-19 ICU mortality: retrospective single-center study in Turkey. *Ann Saudi Med.* 2022;42(6):408-14.
3. Andreou A, Trantza S, Filippou D, Sipsas N, Tsiodras S. COVID-19: The Potential Role of Copper and N-acetylcysteine (NAC) in a Combination of Candidate Antiviral Treatments Against SARS-CoV-2. *In Vivo.* 2020;34(3 Suppl):1567-88.
4. Fooladi S, Matin S, Mahmoodpoor A. Copper as a potential adjunct therapy for critically ill COVID-19 patients. *Clin Nutr ESPEN.* 2020;40:90-1.
5. Galmés S, Serra F, Palou A. Current State of Evidence: Influence of Nutritional and Nutrigenetic Factors on Immunity in the COVID-19 Pandemic Framework. *Nutrients.* 2020;12(9).
6. Govind V, Bharadwaj S, Sai Ganesh MR, Vishnu J, Shankar KV, Shankar B, et al. Antiviral properties of copper and its alloys to inactivate covid-19 virus: a review. *Biometals.* 2021;34(6):1217-35.
7. Myint ZW, Oo TH, Thein KZ, Tun AM, Saeed H. Copper deficiency anemia: review article. *Ann Hematol.* 2018;97(9):1527-34.
8. Hordyjewska A, Popiołek Ł, Kocot J. The many "faces" of copper in medicine and treatment. *Biometals.* 2014;27(4):611-21.
9. Hackler J, Heller RA, Sun Q, Schwarzer M, Diegmann J, Bachmann M, et al. Relation of Serum Copper Status to Survival in COVID-19. *Nutrients.* 2021;13(6).
10. Chen L, Min J, Wang F. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):378.
11. Gagnon G, Voirol P, Soguel L, Boulat O, Berger MM. Trace element monitoring in the ICU: quality and economic impact of a change in sampling practice. *Clin Nutr.* 2015;34(3):422-7.
12. An Y, Li S, Huang X, Chen X, Shan H, Zhang M. The Role of Copper Homeostasis in Brain Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(22).
13. Eskici G, Axelsen PH. Copper and oxidative stress in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Biochemistry.* 2012;51(32):6289-311.

14. Rodriguez K, Saunier F, Rigai J, Audoux E, Botelho-Nevers E, Prier A, et al. Evaluation of in vitro activity of copper gluconate against SARS-CoV-2 using confocal microscopy-based high content screening. *J Trace Elem Med Biol.* 2021;68:126818.
15. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, Amrein K, Augsburger M, Biesalski HK, et al. ESPEN micronutrient guideline. *Clin Nutr.* 2022;41(6):1357-424.
16. Linder MC, Wooten L, Cerveza P, Cotton S, Shulze R, Lomeli N. Copper transport. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(5 Suppl):965s-71s.
17. van den Berghe PV, Klomp LW. New developments in the regulation of intestinal copper absorption. *Nutr Rev.* 2009;67(11):658-72.
18. Papamargaritis D, Aasheim ET, Sampson B, le Roux CW. Copper, selenium and zinc levels after bariatric surgery in patients recommended to take multivitamin-mineral supplementation. *J Trace Elem Med Biol.* 2015;31:167-72.
19. Dearling JL, Packard AB. A Sensitive Method for the Measurement of Copper at Trace Levels Using an HPLC-Based Assay. *Curr Radiopharm.* 2017;10(1):59-64.
20. Bost M, Houdart S, Oberli M, Kalonji E, Huneau JF, Margaritis I. Dietary copper and human health: Current evidence and unresolved issues. *J Trace Elem Med Biol.* 2016;35:107-15.
21. Rondanelli M, Faliva MA, Infantino V, Gasparri C, Iannello G, Perna S, et al. Copper as Dietary Supplement for Bone Metabolism: A Review. *Nutrients.* 2021;13(7).
22. Cashman KD, Baker A, Ginty F, Flynn A, Strain JJ, Bonham MP, et al. No effect of copper supplementation on biochemical markers of bone metabolism in healthy young adult females despite apparently improved copper status. *Eur J Clin Nutr.* 2001;55(7):525-31.
23. drugs.com. Copper Interactions 2024 [Available from: <https://www.drugs.com/drug-interactions/copper-gluconate,copper.html>].
24. Tahir N, Ashraf A, Waqar SHB, Rafae A, Kantamneni L, Sheikh T, et al. Copper deficiency, a rare but correctable cause of pancytopenia: a review of literature. *Expert Rev Hematol.* 2022;15(11):999-1008.
25. Lazarchick J. Update on anemia and neutropenia in copper deficiency. *Curr Opin Hematol.* 2012;19(1):58-60.
26. Wang X, Zhou M, Liu Y, Si Z. Cope with copper: From copper linked mechanisms to copper-based clinical cancer therapies. *Cancer Lett.* 2023;561:216157.

27. Liu Y, Miao J. An Emerging Role of Defective Copper Metabolism in Heart Disease. *Nutrients*. 2022;14(3).
28. Cui X, Wang Y, Liu H, Shi M, Wang J, Wang Y. The Molecular Mechanisms of Defective Copper Metabolism in Diabetic Cardiomyopathy. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:5418376.
29. Altarelli M, Ben-Hamouda N, Schneider A, Berger MM. Copper Deficiency: Causes, Manifestations, and Treatment. *Nutr Clin Pract*. 2019;34(4):504-13.
30. Jaiser SR, Winston GP. Copper deficiency myelopathy. *J Neurol*. 2010;257(6):869-81.
31. Baldari S, Di Rocco G, Toietta G. Current Biomedical Use of Copper Chelation Therapy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3).
32. Engin AB, Engin ED, Engin A. Can iron, zinc, copper and selenium status be a prognostic determinant in COVID-19 patients? *Environ Toxicol Pharmacol*. 2022;95:103937.
33. Rani I, Goyal A, Bhatnagar M, Manhas S, Goel P, Pal A, et al. Potential molecular mechanisms of zinc- and copper-mediated antiviral activity on COVID-19. *Nutr Res*. 2021;92:109-28.
34. Borkow G, Gabbay J. Copper as a biocidal tool. *Curr Med Chem*. 2005;12(18):2163-75.
35. Cortes AA, Zuñiga JM. The use of copper to help prevent transmission of SARS-coronavirus and influenza viruses. A general review. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020;98(4):115176.
36. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol*. 2020;42(1):3-11.
37. Haake C, Cook S, Pusterla N, Murphy B. Coronavirus Infections in Companion Animals: Virology, Epidemiology, Clinical and Pathologic Features. *Viruses*. 2020;12(9).
38. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *Aaps j*. 2021;23(1):14.
39. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon, Xie ZH, Chan KH, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet*. 2003;362(9393):1353-8.
40. Habas K, Nganwuchu C, Shahzad F, Gopalan R, Haque M, Rahman S, et al. Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020;18(12):1201-11.

41. Kadam SB, Sukhramani GS, Bishnoi P, Pable AA, Barvkar VT. SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. *J Basic Microbiol.* 2021;61(3):180-202.
42. V'Kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):155-70.
43. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33.
44. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20.
45. Yang H, Rao Z. Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development. *Nature Reviews Microbiology.* 2021;19(11):685-700.
46. Yapaser R, Khaw-On P, Banjerdpongchai R. Coronavirus Infection-Associated Cell Death Signaling and Potential Therapeutic Targets. *Molecules.* 2021;26(24).
47. Hartenian E, Nandakumar D, Lari A, Ly M, Tucker JM, Glaunsinger BA. The molecular virology of coronaviruses. *J Biol Chem.* 2020;295(37):12910-34.
48. Ju X, Zhu Y, Wang Y, Li J, Zhang J, Gong M, et al. A novel cell culture system modeling the SARS-CoV-2 life cycle. *PLoS Pathog.* 2021;17(3):e1009439.
49. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

50. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003;426(6965):450-4.
51. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J.* 2021;97(1147):312-20.
52. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol.* 2021;93(3):1449-58.
53. Rahman MM, Bhattacharjee B, Farhana Z, Hamiduzzaman M, Chowdhury MAB, Hossain MS, et al. Age-related risk factors and severity of SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *J Prev Med Hyg.* 2021;62(2):E329-e71.

54. 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.
55. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1663-5.
56. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2020;11(1):3572.
57. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev*. 2021;101(1):303-18.
58. Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med*. 2020;180(11):1436-47.
59. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
60. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
61. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
62. WHO. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations: WHO; 2020 [Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>].
63. Adam DC, Wu P, Wong JY, Lau EHY, Tsang TK, Cauchemez S, et al. Clustering and superspreading potential of SARS-CoV-2 infections in Hong Kong. *Nature Medicine*. 2020;26(11):1714-9.
64. Sharma A, Balda S, Apreja M, Kataria K, Capalash N, Sharma P. COVID-19 Diagnosis: Current and Future Techniques. *Int J Biol Macromol*. 2021;193(Pt B):1835-44.
65. Spearman P. Diagnostic testing for SARS-CoV-2/COVID19. *Curr Opin Pediatr*. 2021;33(1):122-8.
66. Munne K, Bhanothu V, Bhor V, Patel V, Mahale SD, Pande S. Detection of SARS-CoV-2 infection by RT-PCR test: factors influencing interpretation of results. *Virusdisease*. 2021;32(2):187-9.

67. Ong DSY, Fragkou PC, Schweitzer VA, Chemaly RF, Moschopoulos CD, Skevaki C. How to interpret and use COVID-19 serology and immunology tests. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(7):981-6.
68. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med.* 2021;29(1):20-36.
69. Al-Saadi E, Abdulnabi MA. Hematological changes associated with COVID-19 infection. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(1):e24064.
70. Karacan A, Aksoy YE, Öztürk MH. The radiological findings of COVID-19. *Turk J Med Sci.* 2021;51(Si-1):3328-39.
71. Islam N, Salameh JP, Leeflang MM, Hooft L, McGrath TA, van der Pol CB, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;11:Cd013639.
72. Soriano Aguadero I, Ezponda Casajús A, Mendoza Ferradas F, Igual Rouilleault A, Paternain Nuin A, Pueyo Villoslada J, et al. Chest computed tomography findings in different phases of SARS-CoV-2 infection. *Radiologia (Engl Ed).* 2021;63(3):218-27.
73. Nana M, Hodson K, Lucas N, Camporota L, Knight M, Nelson-Piercy C. Diagnosis and management of covid-19 in pregnancy. *Bmj.* 2022;377:e069739.
74. Huang S, Yang J, Fong S, Zhao Q. Artificial intelligence in the diagnosis of COVID-19: challenges and perspectives. *Int J Biol Sci.* 2021;17(6):1581-7.
75. Lui G, Guaraldi G. Drug treatment of COVID-19 infection. *Curr Opin Pulm Med.* 2023;29(3):174-83.
76. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharmacol.* 2020;889:173644.
77. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med.* 2020;26(10):1636-43.
78. Curtis JR, Zhou X, Rubin DT, Reinisch W, Yazdany J, Robinson PC, et al. Characteristics, Comorbidities, and Outcomes of SARS-CoV-2 Infection in Patients With Autoimmune Conditions Treated With Systemic Therapies: A Population-based Study. *J Rheumatol.* 2022;49(3):320-9.
79. Izadi Z, Brenner EJ, Mahil SK, Dand N, Yiu ZZN, Yates M, et al. Association Between Tumor Necrosis Factor Inhibitors and the Risk of Hospitalization or Death Among Patients With Immune-Mediated Inflammatory Disease and COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2021;4(10):e2129639.

80. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med*. 2016;44(2):275-81.
81. Higgins AM, Berry LR, Lorenzi E, Murthy S, McQuilten Z, Mouncey PR, et al. Long-term (180-Day) Outcomes in Critically Ill Patients With COVID-19 in the REMAP-CAP Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2023;329(1):39-51.
82. Cugno M, Meroni PL, Gualtierotti R, Griffini S, Grovetti E, Torri A, et al. Complement activation in patients with COVID-19: A novel therapeutic target. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):215-7.
83. Manthey HD, Woodruff TM, Taylor SM, Monk PN. Complement component 5a (C5a). *Int J Biochem Cell Biol*. 2009;41(11):2114-7.
84. Chouaki Benmansour N, Carvelli J, Vivier E. Complement cascade in severe forms of COVID-19: Recent advances in therapy. *Eur J Immunol*. 2021;51(7):1652-9.
85. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1116-20.
86. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2352-71.
87. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094-9.
88. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(7):1178-91.
89. Omura S, Crump A. Ivermectin: panacea for resource-poor communities? *Trends Parasitol*. 2014;30(9):445-55.
90. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020;178:104787.
91. Chaccour C, Hammann F, Ramón-García S, Rabinovich NR. Ivermectin and COVID-19: Keeping Rigor in Times of Urgency. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;102(6):1156-7.

92. Xin G, Wei Z, Ji C, Zheng H, Gu J, Ma L, et al. Metformin Uniquely Prevents Thrombosis by Inhibiting Platelet Activation and mtDNA Release. *Sci Rep.* 2016;6:36222.
93. Karam BS, Morris RS, Bramante CT, Puskarich M, Zolfaghari EJ, Lotfi-Emran S, et al. mTOR inhibition in COVID-19: A commentary and review of efficacy in RNA viruses. *J Med Virol.* 2021;93(4):1843-6.
94. Wei XB, Wang ZH, Liao XL, Guo WX, Wen JY, Qin TH, et al. Efficacy of vitamin C in patients with sepsis: An updated meta-analysis. *Eur J Pharmacol.* 2020;868:172889.
95. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med.* 2011;59(6):881-6.
96. te Velhuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog.* 2010;6(11):e1001176.
97. NIH. Critical Care for Adults: NIH; 2024 [Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/critical-care-for-adults/>].
98. Bakanlığı TCS. COVID-19 Rehberi 2024 [Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/covid-19-rehberi.html>].
99. Hallifax RJ, Porter BM, Elder PJ, Evans SB, Turnbull CD, Hynes G, et al. Successful awake proning is associated with improved clinical outcomes in patients with COVID-19: single-centre high-dependency unit experience. *BMJ Open Respir Res.* 2020;7(1).
100. Wozniak H, Le Terrier C, Primmaz S, Suh N, Lenglet S, Thomas A, et al. Association of Trace Element Levels with Outcomes in Critically Ill COVID-19 Patients. *Nutrients.* 2023;15(15).
101. Herrera-Quintana L, Vázquez-Lorente H, Gamarra-Morales Y, Molina-López J, Planells E. Evolution of Status of Trace Elements and Metallothioneins in Patients with COVID-19: Relationship with Clinical, Biochemical, and Inflammatory Parameters. *Metabolites.* 2023;13(8).
102. Albalawi SA, Albalawi RA, Albalawi AA, Alanazi RF, Almahlawi RM, Alhwity BS, et al. The Possible Mechanisms of Cu and Zn in the Treatment and Prevention of HIV and COVID-19 Viral Infection. *Biol Trace Elem Res.* 2024;202(4):1524-38.
103. Domingo JL, Marquès M. The effects of some essential and toxic metals/metalloids in COVID-19: A review. *Food Chem Toxicol.* 2021;152:112161.

104. Skalny AV, Timashev PS, Aschner M, Aaseth J, Chernova LN, Belyaev VE, et al. Serum Zinc, Copper, and Other Biometals Are Associated with COVID-19 Severity Markers. *Metabolites*. 2021;11(4).
105. Bagher Pour O, Yahyavi Y, Karimi A, Khamaneh AM, Milani M, Khalili M, et al. Serum trace elements levels and clinical outcomes among Iranian COVID-19 patients. *Int J Infect Dis*. 2021;111:164-8.
106. Todi S, Ghosh S. A Comparative Study on the Outcomes of Mechanically Ventilated COVID-19 vs Non-COVID-19 Patients with Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25(12):1377-81.
107. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(7):834-47.
108. Ruscitti P, Giacomelli R. Ferritin and Severe COVID-19, from Clinical Observations to Pathogenic Implications and Therapeutic Perspectives. *Isr Med Assoc J*. 2020;22(8):516-8.
109. Percival SS. Copper and immunity. *Am J Clin Nutr*. 1998;67(5 Suppl):1064s-8s.
110. Corkins MR. Copper metabolism and pediatric cholestasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14(6):642-6.
111. Rozemeijer S, Hamer HM, Heijboer AC, de Jonge R, Jimenez CR, Juffermans NP, et al. Micronutrient Status of Critically Ill Patients with COVID-19 Pneumonia. *Nutrients*. 2024;16(3).
112. Piacenza F, Giacconi R, Costarelli L, Basso A, Bürkle A, Moreno-Villanueva M, et al. Age, Sex, and BMI Influence on Copper, Zinc, and Their Major Serum Carrier Proteins in a Large European Population Including Nonagenarian Offspring From MARK-AGE Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021;76(12):2097-106.
113. Zou Y, Wu S, Xu X, Tan X, Yang S, Chen T, et al. Cope with copper: From molecular mechanisms of cuproptosis to copper-related kidney diseases. *Int Immunopharmacol*. 2024;133:112075.
114. Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K, et al. A.S.P.E.N. position paper: recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(4):440-91.
115. Li M, Tang S, Velkov T, Shen J, Dai C. Copper exposure induces mitochondrial dysfunction and hepatotoxicity via the induction of oxidative stress and PERK/ATF4 -mediated endoplasmic reticulum stress. *Environ Pollut*. 2024;352:124145.

116. Karakus M, Pantet O, Charrière M, Favre D, Gaide O, Berger MM. Nutritional and metabolic characteristics of critically ill patients admitted for severe toxidermia. *Clin Nutr.* 2023;42(6):859-68.
117. Cho YS, Moon JM, Jeong YH, Lee DH, Chun BJ. Successful extracorporeal life support in respiratory failure after copper sulphate ingestion. *Natl Med J India.* 2018;31(2):83-5.
118. Gupta D, Kerai S, Budoo MS. A fatal and deceiving case of copper sulphate poisoning. *Indian J Anaesth.* 2018;62(10):819-20.
119. Ben-Hamouda N, Charrière M, Voirol P, Berger MM. Massive copper and selenium losses cause life-threatening deficiencies during prolonged continuous renal replacement. *Nutrition.* 2017;34:71-5.
120. Berger MM. Nutrition and Micronutrient Therapy in Critical Illness Should Be Individualized. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44(8):1380-7.
121. Higgins TL, Murray M, Kett DH, Fulda G, Kramer KM, Gelmont D, et al. Trace element homeostasis during continuous sedation with propofol containing EDTA versus other sedatives in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2000;26 Suppl 4:S413-21.
122. Li Q, Liao J, Lei C, Shi J, Zhang H, Han Q, et al. Metabolomics analysis reveals the effect of copper on autophagy in myocardia of pigs. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2021;213:112040.
123. Li CP, Song YX, Lin ZJ, Ma ML, He LP. Essential trace elements in patients with dyslipidemia: A meta-analysis. *Curr Med Chem.* 2023.
124. Han X, Gao Y, Chen X, Bian C, Chen W, Yan F. Mitochondria UPR stimulation by pelargonidin-3-glucoside contributes to ameliorating lipid accumulation under copper exposure. *Sci Total Environ.* 2024;942:173603.
125. Wachowicz B, Krajewski T, Zbikowska H. Protective effect of ceruloplasmin against lipid peroxidation in blood platelets. *Acta Biochim Pol.* 1990;37(2):261-6.
126. Chen Z, Xu W, Ma W, Shi X, Li S, Hao M, et al. Clinical laboratory evaluation of COVID-19. *Clin Chim Acta.* 2021;519:172-82.
127. Zhu A, Zakusilo G, Lee MS, Kim J, Kim H, Ying X, et al. Laboratory parameters and outcomes in hospitalized adults with COVID-19: a scoping review. *Infection.* 2022;50(1):1-9.
128. Linder MC. Ceruloplasmin and other copper binding components of blood plasma and their functions: an update. *Metallomics.* 2016;8(9):887-905.

129. Fath MK, Naderi M, Hamzavi H, Ganji M, Shabani S, Ghahroodi FN, et al. Molecular mechanisms and therapeutic effects of different vitamins and minerals in COVID-19 patients. *J Trace Elem Med Biol.* 2022;73:127044.