



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

ÇOCUKLARDA D VİTAMİNİ TAKVİYESİNİN
COVID-19 KLİNİĞİNE ETKİSİ

Dr. Yasemin BİLECAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Celal KUŞ

KAHRAMANMARAŞ-2021



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

ÇOCUKLARDA D VİTAMİNİ TAKVİYESİNİN **COVID-19 KLİNİĞİNE ETKİSİ**

Dr. Yasemin BİLECAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Celal KUŞ

KAHRAMANMARAŞ-2021

TEŞEKKÜR

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Aile Hekimliği uzmanlık eğitimi süresi boyunca mesleki tecrübe ve bilgilerini benimle paylaşan saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Celal KUŞ'a,

Güleryüzü, hoşgörüsü, akademik bilgi ve tecrübesiyle desteğini esirgemeyen değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Raziye Şule GÜMÜŞTAKIM 'a,

Emeklerini asla ödeyemeyeceğim, sonsuz sevgilerini benden esirgemeyen, canım annem ve babam Şükriye-Mehmet İMALI, destekleriyle hep yanımda olan kıymetli abim Murat İMALI ve sevgili kardeşlerime,

Hayat arkadaşım, her zaman olduğu gibi tez yazma sürecinde de sevgisi, bilgisi ve hoşgörüsüyle yanımda olan ve desteğini esirgemeyen değerli eşim Enes Baki BİLECAN'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Yasemin BİLECAN

Kahramanmaraş-2021

ÇOCUKLARDA D VİTAMİNİ TAKVİYESİNİN COVID-19 KLİNİĞİNE ETKİSİ

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Yasemin BİLECAN

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ 2021

ÖZET

Amaç: D vitamini, çok çeşitli immünomodülatör, anti-inflamatuar, antifibrotik ve antioksidan etkilere sahip bir steroid hormondur. D vitamini takviyesi kullanımının COVID-19 hastalığına yakalanma oranlarında ve semptomların seyrinde etkili olduğunu düşünüyoruz. Bu nedenle çalışmamız, COVID-19 nedeniyle yatarak tedavi gören çocuklarda D vitamini kullanımının COVID-19 klinik seyri ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif kohort şekilde planlanmıştır. Çalışmamızda 18 yaş altı bireylerin D vitamini kullanım durumu ile COVID-19 klinik seyri arasındaki ilişki incelenmiştir. 11.03.2020-08.02.2021 tarihleri arasında KSÜ Tıp Fakültesinde pediatri servis ve pediatri yoğun bakımında COVID-19 nedeniyle yatan çocuklarda yapılmıştır. Toplam 291 hastanın D vitamini kullanım durumu, ek hastalık bilgisi kişilerin telefon ile aranması ile elde edilmiştir. Hasta dosyalarından hemogram, CRP, ferritin, fibrinojen, D-dimer ölçümleri ve servis ya da yoğun bakımda takip edilme durumu dikkate alınmıştır. COVID-19 servis hastalarının klinikleri orta olarak değerlendirilirken, COVID-19 yoğun bakım hastalarının klinikleri ağır olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma retrospektif olarak planlandığı için örneklem büyüklüğü hesaplanmamıştır. Bütün verilere ulaşmaya çalışılmıştır. Elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılmıştır. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler ile frekans (n) ve yüzde (%) değerleri verilmiştir. Değişkenlerin normallik varsayımları çarpıklık ve basıklık (Skewness ve Kurtosis) katsayıları, Kolmogorov Smirnov testi ve Histogram ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann–Whitney U testi kullanılmıştır.

Normallik varsayımının karşılandığı durumlarda ise iki grup arasındaki karşılaştırmalarda Bağımsız Örneklerde t test (Independent samples t test) kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise ki kare analizi ile test edilmiştir. Yoğun bakıma yatış durumunu öngören parametrelerin belirlenmesi için lojistik regresyon analizi; kesme puanları (cut-off) ve duyarlılık (sensitivity), seçicilik (specificity) değerlerinin hesaplamak amacıyla Receiver Operating Characteristics (ROC) analizi yapılmıştır. Bütün analizlerde IBM SPSS.23 ve MedCalc programı kullanılmış ve anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ değeri kabul edilmiştir.

Bulgular: Araştırmaya yaş aralığı 1 ile 18 arasında değişen (Ort.= 7.81, SS.= 6.09) 291 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 130'u kız (%44.7) 161'i erkek (%55.3)'tir. D vitamini kullanan 85 (%29.2) D vitamini kullanmayan 206 (%70.8) hasta vardır. D vitamini kullanmayan hastaların yaş ortalaması ($U=2135.500$, $p<.001$), CRP ($U=5444.000$, $p<.001$), nötrofil % ($t(289)=7.326$, $p<.001$), nötrofil ($U=6318.000$, $p<.001$) ve fibrinojen değeri ($U= 302.500$, $p=.026$) D vitamini kullanan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Buna karşın D vitamini kullanmayan hastaların WBC ($U=6568.000$, $p=.001$), lenfosit % ($t(289)=-7.754$, $p<.001$), lenfosit ($U=3795.000$, $p<.001$) ve PLT ($U=6822.500$, $p=.003$) değeri D vitamini kullanan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ek hastalığı olan hastaların yoğun bakımda yatma yüzdesi (%27.9), ek hastalığı olmayan hastaların yoğun bakımda yatma yüzdesine göre (%8.1) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2(1)=18.537$, $p<.001$). WBC ile nötrofil parametreleri yoğun bakıma yatış durumunu anlamlı bir şekilde öngörmektedir.

Sonuç: Çalışmamızda COVID-19 tanılı çocuklarda D vitamini kullanımının prognostik laboratuvar parametrelerini olumlu yönde etkilediği görülmüştür. COVID-19 tanılı çocuk hastalarda WBC ve nötrofil değerinin COVID-19 klinik şiddetinin göstergesi olup yoğun bakıma yatışta önemli bir bulgu olabileceği tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Covid-19, D vitamini, Demir, Ek hastalığı, Yoğun bakıma

Sayfa Adedi: 64

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Celal KUŞ

**THE EFFECT OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION IN CHILDREN ON
COVID-19 CLINIC**

Medical Specialty Thesis

MD. Yasemin BİLECAN

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE 2021

July-2021

ABSTRACT

Objective: Vitamin D is a secosteroid with a wide range of immunomodulatory, anti-inflammatory, antifibrotic and antioxidant effects. We think that the use of vitamin D supplements is effective in the rate of catching COVID-19 disease and the course of symptoms. Therefore, our study aimed to evaluate the relationship between the use of vitamin D and the clinical course of COVID-19 in children hospitalized for COVID-19.

Materials and Methods: Our study was planned as a retrospective cohort. In our study, the clinical relationship of COVID-19 with the vitamin D use status of individuals under the age of 18 was examined. Between 11.03.2020-15.01.2021, COVID-19 was performed in hospitalized children in pediatric service and pediatric intensive care at KSU Faculty of Medicine. A total of 291 evaluations were obtained by using vitamin D status and calling additional information words by phone. Hemogram, CRP, ferritin, fibrinogen, D-dimer measurements and follow-up status in the service or intensive care unit were taken from the patient files. While the clinics of COVID-19 ward patients were evaluated as medium, the clinics of COVID-19 intensive care patients were evaluated as severe.

Since the study was planned retrospectively, the sample was not calculated as large. All data were tried to be reached. The data obtained from the pediatric clinic were transferred to the computer environment. Statistical analysis of the data was viewed with SPSS 22.0 package program and evaluated. In the evaluation of the data, Kolmogorov Smirnov test was used for the conformity of the variables obtained by measurement to normal distribution. Descriptive statistics will be used in the analysis of the data. Descriptive statistical data are expressed as ratio (%) and frequency (n). Number (n) and

percentage were calculated for summarizing categorical measurements, mean and standard deviation (s.s) for normally distributed measurements, and median (min-max) for non-normal variables. In the comparison of two groups, the student t test was used between the comparison in which it showed a normal distribution, and the Mann-Whitney u test was used between the variables that did not show a normal distribution. Chi-square, fischer-exact test was used to compare the difference between groups. Statistically, $p < 0.05$ was accepted.

Results: 291 patients aged between 1 and 18 years (Mean= 7.81, SD.= 6.09) were included in the study. 130 of the patients were female (44.7%) and 161 were male (55.3%). There are 85 (29.2%) patients who use vitamin D and 206 (70.8%) patients who do not use vitamin D. Mean age of patients not using vitamin D ($U=2135.500$, $p<.001$), CRP ($U=5444.000$, $p<.001$), neutrophil % ($t(289)=7.326$, $p<.001$), neutrophil ($U=6318,000$) , $p<.001$) and fibrinogen value ($U= 302.500$, $p=.026$) were found to be significantly higher than patients using vitamin D. On the other hand, patients who do not use vitamin D have WBC ($U=6568.000$, $p=.001$), lymphocyte % ($t(289)=-7.754$, $p<.001$), lymphocyte ($U=3795.000$, $p<.001$) and PLT ($U. =6822.500$, $p=.003$) was found to be significantly lower than the patients using vitamin D. The percentage of patients with co-morbidity hospitalized in the intensive care unit (27.9%) was found to be significantly higher than the percentage of patients without co-morbidity in the intensive care unit (8.1%) $\chi^2(1)=18.537$, $p<.001$. WBC and neutrophil parameters significantly predicted ICU admission.

Conclusion: In our study, it was observed that the use of vitamin D in children diagnosed with COVID-19 affected the prognostic laboratory parameters positively. It has been determined that WBC and neutrophil values in pediatric patients with a diagnosis of COVID-19 are an indicator of the clinical severity of COVID-19 and may be an important finding in admission to the intensive care unit.

Key Words: Covid-19, Vitamin D, Iron, Comorbidity, Intensive care

Number of Pages: 64

Advisor: Assist. Prof. Dr. Celal KUŞ

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. COVID-19 Salgını.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. COVID-19 Bulaşma Yolu	5
2.1.3. COVID -19 Patofizyolojisi.....	5
2.1.4. COVID-19 Semptomlar ve Klinik Seyir	7
2.1.5. COVID-19 Tanı.....	9
2.1.6. COVID-19 Laboratuvar	9
2.1.7. COVID-19 Tedavi	10
2.2. D Vitamini	11
2.2.1. Çocuklarda D vitamini Eksikliğinin Profilaksi	12
2.3. COVID-19 ve D vitamini	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
3.1. Araştırmanın Amacı	15
3.2. Araştırmanın Tipi	15
3.3. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	15
3.4. Araştırmanın Evreni	15
3.5. Veri Toplama Tekniği ve Araçları	16
3.6. İstatistiksel Analiz	16
4. BULGULAR.....	17
4.1. Araştırmaya Dahil Edilen Katılımcıların Medikal ve Özellikleri	17
4.2. D vitamini Kullanan ve Kullanmayan Hastaların Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	19
4.3. Yoğun Bakım ve Servis Hastalarının Parametrelerinin Karşılaştırılması	21

4.4. Yatış Süresine Göre Hastaların Parametrelerinin Karşılaştırılması	23
4.5. Lojistik regresyon analizi	24
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	34
7. KAYNAKLAR	36
8. ŞEKİLLER DİZİNİ	45
9. TABLOLAR DİZİNİ	46
10. EKLER DİZİNİ	47
11. EKLER.....	48
12. ÖZGEÇMİŞ	53



KISALTMALAR DİZİNİ

ACE2	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
COVID-19	: Yeni 2019 Koronavirüsü
CRP	: C-reaktif protein
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
Dvit	: D Vitamini
INFγ	: Interferon Gama
IL	: İnterlökin
MERS	: Orta Doğu Solunum Sendromu
MIS-C	: Çocuklarda Multisistem İnflamatuvar Sendrom
RBD	: Reseptör Bağlanma Alanı
RT-PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PLT	: Platelet,(trombosit)
SARS	: Şiddetli Akut Solunum Sendromu
VDR	: D Vitamini Reseptörü
WBC	: Beyaz kan hücresi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 11 Mart 2020'de COVID-19 (Yeni 2019 Koronavirüsü) hastalığının bir pandemi olduğunu doğruladı. Hastalığa Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) adlı yeni bir virüs neden oluyor. SARS-CoV-2 25 Nisan 2021 tarihi itibarıyla dünya çapında 145 milyona yakın insanı enfekte etti, 3 milyona yakın can aldı (1). Filogenetik araştırmalar, SARS-CoV-2'nin tek sarmallı bir RNA virüsü olduğunu gösterdi. Virüs oldukça bulaşıcıdır, çok büyük hızla küresel olarak yayılmıştır. S glikoprotein adı verilen benzersiz yapısı, virüsün vücuda girmesine ve enfeksiyona yol açmasına neden olur (2).

Çocukların vücudu, doğuştan gelen ve uyarlanabilir bağışıklık sisteminin yardımıyla SARS-CoV-2 enfeksiyonlarına tepki verir. Tüm yaş grubundan çocuklar COVID-19 hastalığından enfekte olabilir. SARS-CoV-2 ile enfekte olduktan sonra 2-14 gün içinde semptom gösterebilirler. Semptomların çocuklarda yetişkinlere göre daha hafif olduğu bildirilmiştir. COVID-19'lu çocuklar üzerinde yürütülen bir çalışma, semptomsuz olandan şiddetli duruma kadar çeşitli klinik görünimleri tanımlanmıştır. Semptomlar arasında öksürük, ateş, miyalji, yorgunluk, subklinik pnömoni gibi hafif klinik semptomlar vardı. Ayrıca hastalık hipoksi, dispne ve santral siyanoz ile karakterize şiddetli pnömoni ve şok, ARDS ve çoklu organ yetmezliği gibi komplikasyonları içeren kritik klinik evreleri içeriyordu. En sık semptom yetişkinlerde olduğu gibi ateştir, ancak üretken öksürük, kusma ve ishal vakaları yetişkinlere göre çok daha yüksektir (2).

D vitamini eksikliği, tüm yaş gruplarında önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tüm dünyada bir milyardan fazla insanın D vitamini eksikliği olduğu tahmin edilmektedir. D vitamini, doğuştan gelen bağışıklık tepkisini modüle eden bir pluripotent hormondur (3).

D vitamini, viral replikasyon oranını düşürebilen katelisinleri ve defensinleri indükler. Ayrıca, anti-inflamatuar sitokin konsantrasyonlarını artırır ve pnömoni ve akciğer hasarına sebep olan proinflamatuar sitokinlerin konsantrasyonunu azaltır (4). Epidemiyolojik çalışmalar, D vitamini eksikliği ile akut akciğer hasarı ve viral solunum yolu enfeksiyonları arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir (5).

COVID-19 hastaları arasında SARS - CoV - 2 virüsü, enfekte hastaların solunum yollarında anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörlerine bağlanarak konakçı hücrelere girer (6). Koronavirüslerin birincil hedefleri Tip-II pnömositlerdir ve bu

hücrelerde yüksek ACE2 reseptör ekspresyonu vardır. Tip-II pnömositlerin işlev bozukluğu nedeniyle yüzey aktif madde seviyesi düşürülebilir ve bu COVID-19'da yüzey geriliminin artmasına neden olabilir (7). Alveolar Tip-II hücrelerde sürfaktan sentezinin 1,25-dihidroksivitamin D metabolitleri tarafından uyarıldığı gösterilmiştir (8).

Çin'den yapılan randomize bir çalışma, D vitamininin yararlı etkilerinin, semptomlardan hızlı bir şekilde kurtulma, viral yüklerde hızlı azalma ve hastalıkların iyileşmesi ile kanıtlandığı üzere mevsimsel gripten korunmak için uygun olduğunu bildirdi (9). Kanadalı çocuklarda yapılan bir çalışmada, günlük yüksek doz D vitamini kullanan kişilerle, standart doz D vitamini kullanan kişilerin grip enfeksiyonu insidansı karşılaştırılmıştır. Yüksek doz D vitamini alan grupta grip enfeksiyonu insidansının %50 oranında daha az olduğu gösterilmiştir (10). Vücutta D vitaminin yeterli düzeyde olması, solunum yolu virüsü enfeksiyonlarına karşı bağışıklık tepkisini iyileştirebilir (11). D vitamini profilaksisinin (aşırı doz olmadan) hastalarda SARS – CoV-2'nin sebep olduğu hastalık şiddetini azaltabileceği varsayılmaktadır (12).

2.GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19 Salgını

Çin'in Hubei bölgesi-Wuhan'da 2019'un son aylarında sebebi bilinmeyen bir pnömoni salgını ortaya çıktı. Ortaya çıkış sebebi halen kesin olarak bilinmemektedir. Salgın bir aydan daha az zaman diliminde Çin ve tüm dünyaya yayıldı. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) salgına sebep olan hastalığı yeni koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırdı. Virüsün genomu üzerine yapılan araştırmalar yeni koronavirüsün, SARS-CoV ile aynı aileden olduğunu ortaya koydu, bunun üzerine virüsün adı "SARS-CoV-2" olarak belirlendi (13). COVID-19, 11 Mart 2020'de dünya genelinde 118.319 vakaya ulaştı ve 4292 ölüme sebep oldu. DSÖ bu tarihte COVID-19'u küresel salgın (pandemi) olarak ilan etti (1).

2.1.1. Epidemiyoloji

Koronavirüsün 1960'lardan itibaren insan enfeksiyonlarına sebep olduğu bilinmektedir; fakat bu virüsün ölümcül pandemiye neden olma potansiyeli yalnızca son yirmi yılda ön plana çıktı (14).

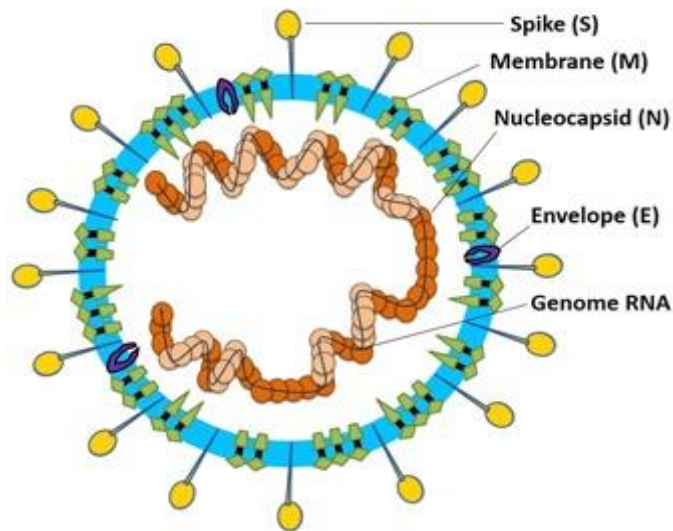
Aralık 2019'da daha öncelerde de viral tehdit olan "koronavirüs" ile ilgili yeni bir salgının ortaya çıkması, dünyanın bu şekilde büyük bir salgınla başa çıkma konusunda savunmasızlığını bir kez daha ortaya koydu. MERS-CoV ve SARS-CoV salgınından sonra COVID-19, daha önceden yaşanmış tüm salgınlarla karşılaştırıldığında en ölümcül üçüncü büyük koronavirüs salgınıdır (14).

Koronavirüsler (CoV'ler) Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS) ve Orta Doğu solunum sendromu (MERS), soğuk algınlığından ciddi hastalıklara kadar birçoğu insanlarda solunum yolu hastalıklarına neden olan geniş bir virüs ailesidir. Her iki virüste yüksek ölüm oranına sahiptir ve ilk defa sırasıyla 2003 ve 2012 yıllarında tespit edilmiştir. CoV'ler dört türe ayrılır: alfa, beta, gama ve delta. Bu CoV'lerin çoğu, bazı hayvan türlerini de enfekte edebilir. SARS-CoV 2003 yılında enfekte misk kedilerinde, MERS-CoV ise 2012 yılında hörgüçlü develerde ortaya çıkmıştır (15).

Hayvandan insana düzenli bir şekilde bulaşan bir virüs zoonotik virüs olarak adlandırılır. Virüs hayvanlardan insanlara ilk defa bulaştığında bu duruma yayılma olayı

denir. SARS-CoV-2 virüsünün ekolojik kaynağının yarasalar olduğu düşünülmektedir. 2003 yılında SARS salgınına neden olan ve büyük ihtimalle ekolojik kaynağı yarasalar olan SARS-CoV, bir hayvan kaynağından (misk kedileri, çiftlikteki vahşi bir hayvan) insanlara bulaştı ve ardından insanlar arasında yayıldı. Benzer bir biçimde, SARS-CoV-2'nin tür bariyerini geçtiği ve başlangıç olarak insanları başka bir hayvan konakçıdan enfekte ettiği öngörülmektedir. İnsanların yarasalarla çok teması yoktur. Bu yüzden SARS CoV-2'nin, insanların daha fazla temas ettiği bir hayvan türü aracılığıyla bulaşması daha olasıdır. Bu ara konakçı henüz tanımlanmamıştır (15).

Koronavirüsler, en büyük viral RNA genomu olan 26 ila 32 kilobaz arasında değişen boyutta zarflı, bölümlere ayrılmamış, pozitif anlamda tek sarmallı RNA virüsü genomlarıdır. Virion, genomik RNA ve fosforile nükleokapsid (N) proteinden oluşan, fosfolipid çift katmanlarının içine gömülü olan ve farklı iki türde başak proteini ile kaplanan bir nükleokapside sahiptir: tüm koronavirüslerde bulunabilen sivri glikoprotein düzeltici (S) ve bazı koronavirüslerde bulunan hemagglutinin - esteraz (HE). Membran (M) proteini (tip III transmembran glikoproteini) ve zarf (E) proteini, virüs zarfındaki S proteinleri arasında yer alır (Şekil-1). Koronavirüslere, kendilerine özgü taç benzeri görünümüleri dolayısıyla bu isimler verildi. Virüsün yapısı Şekil-1'de gösterilmektedir. COVID-19 salgınında insanlarda hastalığa sebep olarak bilinen tüm CoV'ler alfa veya beta-CoV'ye aittir. SARS-CoV-2, *Betacoronavirus* cinsine ve *Sarbecovirus* alt cinsine ait yeni bir koronavirüs formudur; SARS-CoV-2, şiddetli akut solunum sendromu ile ilgili koronavirüs türü olarak bilinir (14-16).



Şekil 1. Koronavirüs Parçacığı (16).

Türkiye’de ilk pozitif vaka 11 Mart 2020 tarihinde açıklanmıştır, aynı tarihte COVID-19 pandemi olarak ilan etmiştir. 29 Nisan 2021 DSÖ verilerine göre; Dünya’da SARS-CoV-2 ile enfekte vaka sayısı 148 milyonu geçmiştir. Şu ana kadar tüm dünyada 3 milyondan fazla insan COVID-19 nedeniyle hayatını kaybetmiştir (2). Vaka sayısı yüksek ülkeler sırasıyla Amerika (31 milyon 783 bin), Hindistan (17 milyon 997 bin) ve Brezilya (14 milyon 369 bin)’dır. Ülkemizde pandemi başlamasından itibaren 4 milyon 751 bin vaka 39 bin 398 ölüm olmuştur (17).

2.1.2. COVID-19 Bulaşma Yolu

SARS-CoV-2 virüsü hem doğrudan insandan insana damlacık yoluyla bulaşma şeklinde, hem de dolaylı olarak temas olan kontamine nesneler ve havadan bulaşma şeklinde yayılabilir. SARS-CoV-2'nin insandan insana yayılması, hasta biri öksürdüğünde, hapşırdığında ve hatta konuştuğunda, solunum damlacıkları yoluyla olduğu düşünülmektedir. Damlacıklar iki metreden fazla ilerleyemez ve kısa bir zaman havada kalabilirler. SARS-CoV-2, damlacıklar halinde havada üç saate kadar askıda kalabilir. Havadan izolasyon, oda havalandırması ve uygun dezenfektan kullanılması virüsün aerosol yayılmasını kısıtlayabilir.

SARS-CoV-2 ile kontamine olmuş bir yüzeye dokunduktan sonra eller gözler, burun veya ağız gibi mukoza zarlarıyla doğrudan temas etmek COVID-19 bulaşmasına sebep olabilir. Bu nedenle, ellerin sabun ve suyla yıkanması ya da dezenfektan kullanılması önerilir.

SARS-CoV-2'nin asemptomatik kişilerden ya da kuluçka dönemindeki kişilerden bir radyolojik bulgu olmaksızın bulaştığı da bildirilmiştir. Bu nedenle enfekte bireyleri tespit etmek önemlidir. SARS-CoV-2 RNA'sı kan ve dışkı örneklerinde bulunmasına rağmen, WHO-Çin ortak raporunda fekal-oral bulaş yolu enfeksiyonun yayılmasında önemli görülmemektedir. COVID-19 hastalarının semen ve testis numuneleri üzerinde yapılan bir araştırmada ise SARS-CoV-2'nin cinsel temas yoluyla bulaşamayacağı saptanmıştır (18).

2.1.3. COVID -19 Patofizyolojisi

Koronavirüslerin başak (S) proteini, hedef hücrelere viral girişi kolaylaştırır. Giriş, S proteininin yüzey birimi S1'in, hedef hücrelerin yüzeyine viral tutunmayı kolaylaştıran

bir hücresele reseptöre bağlanmasıyla gerçekleşir. SARS-S, hücreye giriş reseptörü olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) uyarır ve S protein hazırlama için transmembran proteazı, serin 2'yi (TMPRSS2) kullanır. SARS-S / ACE2 reseptör ilişkisi açıklanmıştır ve ACE2 kullanımının etkinliğinin SARS-CoV aktarılabirliğinin temel belirleyicisi olduğu bulunmuştur (6).

ACE2, SARS-CoV'ye benzer şekilde, hücreye giriş amacıyla SARS-CoV-2 tarafından kullanılan fonksiyonel bir reseptördür. ACE2, akciğer, kalp, böbrek ve bağırsakta eksprese edilen, özellikle kardiyovasküler hastalıklarla ilgili bir tip I membran proteinidir. ACE2, bir N-terminal peptidaz alanı, tek transmembran sarmal ve hücre içi segment ile biten bir C terminali Collectrin benzeri alan (CLD) bulundurur. ACE2 CoV'lerin S proteinlerine doğrudan bir bağlanma bölgesi sağlar. CoV'lerin S proteini, viral membranı konakçı hücre membranı ile kaynaştırmak için yarı kararlı bir ön füzyon yapısındadır. Daniel Wrapp ve arkadaşları tarafından, ACE2 ile temas halindeki S proteininin reseptör bağlanma alanı (RBD) SARS-CoV-2'nin insanları enfekte etme potansiyelini bulma amacıyla analiz edildi. Biyofiziksel ve yapısal araştırmalar, SARS-CoV-2 S proteininin, SARS-CoV'den 10-20 kat daha yüksek afinite ile insan ACE2'ye bağlanma ihtimalinin yüksek olduğunu göstermektedir. Başka bir yapısal araştırma, ACE2-B0AT1 kompleksinin iki S proteinini eş zamanlı bağlayabildiğini göstermektedir (19).

RBD, akciğerlerde ve diğer dokularda ACE2 reseptörünün bağlanmasına izin verir. Bir aminoasit bölgesinin başak proteini içindeki varlığı, bunun insan enzimi proteaz tarafından işlevsel olarak işlenmesine izin verir. Bu işlem, füzyon dizilerinin açığa çıkmasına ve dolayısıyla virüsün hücreye girmesi için gerekli bir geçiş olan viral ve hücre zarlarının füzyonuna izin verir (20).

COVID-19'da pnömoniye sebep olan patojenik mekanizma karmaşık görünmektedir. Klinik ve preklinik çalışmalar, hastalığın kliniğine neden olan birçok yönü açıklamak zorunda kalacaktır. Şu ana kadarki mevcut araştırmalar, viral enfeksiyonun konakçıda aşırı bir bağışıklık reaksiyonu oluşturduğunu gösteriyor. Bazen hastalarda, 'sitokin fırtınası' olarak adlandırılan bir reaksiyon meydana gelir. Bunun sonucu, işlevsiz pıhtılaşmayla birlikte büyük doku hasarıdır. İtalyan araştırmaları, enflamatuvar reaksiyon ve mikrovasküler pulmoner tromboz ile ilgili akciğer viral hasarına sebep olan MicroCLOTS (mikrovasküler COVID-19 akciğer damarları obstrüktif

tromboinflamatuvar sendrom) terimini tanıttı. Tümör nekroz faktörü α (TNF- α), IL-1 β , IL-8, IL-12, interferon-gama (INF γ) indüklenebilir protein (IP10), makrofaj enflamatuvar protein 1A (MIP1A) ve monosit kemoatraktan protein 1 gibi birçok sitokin (MCP1) hastalığın patofizyolojisinde rol alır, bu sitokin fırtınasının kahramanı interlökin 6'dır (IL-6). IL-6, genellikle aktive edilmiş lökositlerce üretilir ve birçok hücre ve doku üzerinde etkilidir. IL-6, akut faz proteinlerinin üretimini uyarır ve termoregülasyonda, kemik bakımında ve merkezi sinir sisteminin işlevselliğinde önemlidir. IL-6 özellikle proinflamatuvar olmasına rağmen, aynı zamanda anti-enflamatuvar etkileri de bulundurur. IL-6, enflamatuvar hastalıklar, enfeksiyonlar, otoimmün bozukluklar, kalp hastalıkları ve bazı maligniteler sırasında artar. Ateş ve çoklu organ yetmezliği ile karakterize bir akut sistemik enflamatuvar sendrom olan sitokin fırtınası sendromunun (CRS) patogenezinde de bulunur (20).

2.1.4. COVID-19 Semptomlar ve Klinik Seyir

COVID-19'un semptomları, virüse maruziyetten sonraki 14 gün içinde başlar; fakat vakaların çoğunda semptomlar yaklaşık 5 gün sonra ortaya çıkar. COVID-19 kliniği başlangıcı vakaların % 97,5'inde 11,5 gün içindedir.

COVID-19'un kliniği, asemptomatik enfeksiyondan şiddetli solunum yetmezliğine kadar değişen vakalar arasında farklılık gösterir. İtalya'da yapılan kohort çalışmasında, pozitif RT-PCR boğaz sürüntüsü sonuçları olan vakaların yaklaşık %50-75'inin semptomsuz olduğunu, diğerlerinin ise hafif grip geliştirdiğini göstermiştir. Tüm semptomatik vakaların yaklaşık %10'unda nefes darlığı, şiddetli interstisyel pnömoni, ARDS ve çoklu organ disfonksiyonu görülmektedir. Semptomları ve daha şiddetli klinik bulguları olan vakaların büyük kısmında, hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler bozukluklar gibi bir veya daha fazla ek hastalıklar vardı. Yaşlı hastalarda ölüm oranı yüksekti. Hastalığın en sık belirtileri ateş, öksürük, halsizlik, hafif nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı ve konjunktivitir. COVID-19'u diğer solunum yolu hastalıklarından ayırt etmek zordur. Gastrointestinal tutulum, ishal, bulantı ve kusma vakaların daha az bir yüzdesinde bildirilmiştir (21).

Araştırmalarda, COVID-19'un, çocukları yetişkinlerden daha hafif ve daha az sıklıkta etkilediği belirtilmektedir. Bu durumu açıklayan bazı hipotezler mevcuttur. ACE2 reseptör ekspresyonundaki farklılıklar, bağışıklık sistemindeki farklılıklar, daha az

sayıda ek hastalık yaygınlığı, patojene daha az maruziyet, çocuklarda semptomların daha hafif olmasıyla ilişkilendirilmiştir (22).

COVID-19'lu çocuklarda ve adolesanlarda lökopeni, lenfopeni ve artmış inflamatuvar belirteçler (eritrosit sedimantasyon hızı, C-reaktif protein veya prokalsitonin), en yaygın görülen laboratuvar bulgularıydı. Lenfopeni, yüksek seviyelerde C-reaktif protein, prokalsitonin, D-dimer ve kreatin kinaz COVID-19'un şiddetli laboratuvar bulgularıydı. Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika'daki COVID-19 vakalarında çocuk ve ergenlerin prevalansının %1,0 ila 1,7 arasında olduğu bildirilmiştir (23).

Pandeminin ilerleyen dönemlerinde ise Kawasaki hastalığına benzer belirtiler, toksik şok gibi endişe verici klinik tablolar pediatrik yaş gruplarında rapor edilmeye başlandı. Bu klinik durumlar için çeşitli ülkelerde COVID-19 ile ilişkili "çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom" (MIS-C) olarak adlandırılan raporlar bildirilmiştir.

MIS-C akut SARS-CoV-2 enfeksiyonundan günler ila haftalar sonra ortaya çıkar (22,23). MIS-C vakaları arasında geniş semptomlar ve farklı klinik şiddet yelpazesi gözlenmiştir. İnatçı ateş, gastrointestinal semptomlar, döküntü, konjunktivit, bazen şoka doğru ilerleyen, miyokardit, akut kalp yetmezliği ve koroner arter anevrizmalarının gelişebilmektedir. MIS-C tanılı hastalar genellikle, daha önce sağlıklı olan hastalardır. MIS-C hastalarının çoğunun, COVID-19 PCR testi tespit edilmiştir. Fakat kan testlerinde COVID-19 antikorları için pozitif bulunmuştur. Bu durum COVID-19 enfeksiyonunu takiben düzensiz bir bağışıklık yanıtı olduğunu düşündürdü. Laboratuvar bulguları arasında lenfositopeni, artmış iltihaplanma (CRP, eritrosit sedimantasyon hızı, D-dimer, ferritin yükselmesi) ve kardiyak biyobelirteçlerde yükseklik (troponin, beyin natriüretik peptit [BNP]) tespit edilmiştir (23).

MIS-C'nin patofizyolojisi henüz net olmamakla birlikte, enfekte hastanın ağırlaştırılmış bir bağışıklık sistemi tepkisinin ya da uyumsuz tepkisinin bir sonucu gibi görünmektedir. Virüs insan hücrelerine girdikten sonra, enfeksiyona karşı ilk savunma hızlı ve iyi koordine edilmiş bir bağışıklık yanıtı olmalıdır; fakat bu mekanizma düzensiz ve aşırı olduğunda hiperinflamasyon meydana gelebilir (22).

Yetişkinlerde görülen COVID-19'un aksine, MIS-C kardiyovasküler, gastrointestinal ve/veya nörolojik organ sistemlerini daha çok, solunum sistemini ise daha az etkiler (24).

2.1.5. COVID-19 Tanı

Çocuklarda ateş öyküsünün olması veya ölçülen ateş değerinin 38.0 °C'den yüksek olması, akciğer dinleme bulgularının varlığı, takipne olması, yeni başlayan öksürük olması, oksijen saturasyonunun %92'den düşük olması hastada olası COVID-19 enfeksiyonunu düşündürür. Aynı evde yaşadığı bireylerde son 14 içinde COVID-19 tanısı alan ya da şüphesi olan bireyin bulunması da çocuk hastanın COVID-19'la enfekte olabileceğini akla getirir (25).

COVID-19 olası vaka tanımına uyan bireylerde solunum yolu numuneleri SARS-CoV-2 tanısı için Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (HSGM) Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı ve belirlenmiş şehirlerde hizmet veren laboratuvarlarda değerlendirilmektedir.

COVID-19 vakalarının rutin doğrulaması gerçek-zamanlı reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) gibi bir nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) ile virus RNA'sının spesifik dizilerinin saptanması ve gerektiğinde nükleik asit dizi analizi yöntemiyle doğrulanması temeline dayanmaktadır. RNA ekstraksiyonu BSL-2 veya eşdeğer düzeydeki biyogüvenlik kabini içinde uygulanmalıdır. RNA ekstraksiyonu öncesi örneklerin ısıtılması önerilmez. Negatif sonuç ile COVID-19 tanısı dışlanamaz (26).

COVID-19'u asemptomatik ya da semptomatik geçirenlerde çoğunlukla belirli bir zaman sonra antikor cevabı (IgM, IgA ve IgG) gelişmektedir. Bu sebeple serolojik testler hastalığın ilk döneminde tanı amacıyla kullanılamaz. İlk antikor yanıtı (IgM) 6-7 günden sonra başlamakla birlikte genellikle hastalarda antikor pozitifliği semptomların başlamasından 10 gün sonra gelişmektedir. Tespit edilen antikorların bağışıklık oluşturup oluşturmadığı ve ne kadar zaman tespit edilebileceği (IgG) bugün net değildir. Serolojik yanıtı belirlemek amacıyla, ELISA veya IgM/IgG saptayan hızlı antikor testleri kullanılmaktadır (26).

2.1.6. COVID-19 Laboratuvar

COVID-19'un klinik tanısı semptomlara, RT-PCR ile viral genomun moleküler tanısına, göğüs röntgeni veya bilgisayarlı tomografi taramasına ve kan testlerine dayanır. COVID-19 hastalarında en sık laboratuvar anormallikleri lenfopeni, lökopeni, trombositopeni,

yüksek CRP ve inflamatuvar belirteçler, artmış kardiyak biyobelirteçler, azalmış albümin ve anormal böbrek ve karaciğer fonksiyonudur (27). COVID-19 enfeksiyonu sırasında serum ferritini yükselebilir. Çalışmalar şiddetli COVID-19 vakalarda ferritin düzeylerinin önemli ölçüde yükseldiği ve normale dönen son laboratuvar değeri olduğunu göstermektedir (28). COVID-19 hastalarının kan tetkiklerinde CRP, D-dimer, kreatinin artışı ve lenfopeni, lökositöz kötü prognozistik durumu göstermektedir (29).

2.1.7. COVID-19 Tedavi

Viral enfeksiyonlar genellikle, apoptoz, stres tepkisi, otofaji ve doğuştan gelen bağışıklık dahil olmak üzere konakçı vücutta "koruyucu tepkiyi" hedef alır (30). Vücudun koruyucu tepkisinin gücü genetik, epigenetik ve yaşam tarzı gibi faktörlere bağlıdır. Bağışıklık tepkileri yaşlılarda ya da bağışıklık yetmezliği olan hastalarda, fibroz, kronik obstrüksiyon ve astım gibi akciğer hastaları, kardiyovasküler ve hipertansiyon hastaları, diyabet hastaları ve obez bireylerde zayıftır. Bu tür hastalıklara sahip enfekte bireyler, daha şiddetli semptomlar, ciddi solunum problemleri ve hatta ölümle karşılaşabilir (27,31). Zayıf bağışıklık tepkileri viral yükü artırarak, bronkoalveolar lavaj sıvısında iltihaplı sitokin salgılanmasına ve şiddetli oksidatif stres tepkisine ve sonrasında şiddetli akciğer hasarına sebep olur. Akut solunum sıkıntısı sendromu oluştuğunda, antiviraller, antibiyotikler, kortikosteroidler ve antiinflamatuvar ilaçlar tedavi protokollerinde sıklıkla kullanılmaktadır.

COVID-19 için yapılan ilaç araştırmalarında genellikle, immünomodülatörler (kortikosteroidler ve interferonlar gibi), monoklonal antikor üretimi ve viral proteinaz, helikaz ve polimerazlara karşı inhibe edici ajanlara odaklanılmıştır. COVID-19 tedavisinde kullanılan terapötik ajanlar, Remdesivir, Tocilizumab, Umifenovir, Lopinavir, Oseltamivir ve Favipiravir gibi antiviral ilaçlardır (27). Deksametazon, ciddi şekilde hastaların hayatlarını kurtarabilen ilk steroid ilaçtır ve Birleşik Krallık tarafından yapılan randomize bir klinik çalışmada COVID-19 hastalarında mortalite oranını düşürdüğü gösterilmiştir (32).

Çinko, D vitamini, Azitromisin, Askorbik asit destekleyici ajandır. Destekleyici ajan olan D vitamini, viral enfeksiyon riskini azaltabilir, proinflamatuvar sitokinlerin düzeyini düşürme ve antiinflamatuvar sitokin konsantrasyonunu yükseltme gibi farklı

mekanizmalarla pnömoni ve akciğer harabiyetini önleyebilir. D vitamini, COVID-19 hastalığının şiddetini azaltmada yardımcı olabilir (27).

COVID-19 tanılı çocukların tedavileri ile ilgili, bilimsel kanıt düzeyi yeterli olan veri yoktur. Bu sebeple çocuklarda COVID-19 tedavi önerileri erişkin tedavi araştırmalarına göre değerlendirilmeli ve hastanın kliniğine göre planlanmalıdır. COVID-19'la enfekte çocuk hastalarda şiddetli klinik bulgu ve ölüm nadir olarak bildirilmiştir. Çocuklarda ilaçların olası yan etkileri de tedavi planlarken dikkate alınmalıdır. Sağlık Bakanlığının önerdiği çocuk hastalarda kullanılabilecek ilaç dozu ve kullanım süreleri Tablo-1'de belirtmiştir. Her hasta için tedavi ayrı planlanmalıdır. Şiddetli pnömonisi olan çocuklar ve risk faktörü olan hafif vakalarda ilaç tedavisi planlanabilir (25).

Tablo 1. Çocuklarda COVID-19 Tedavisinde Kullanılan İlaçların Dozları ve Uygulama Şekilleri (25).

İlaçlar	Çocuk dozu ve uygulama yolu (Günlük)	Tedavi Süresi (gün)
Favipiravir 200 mg tablet 12 – 15 yaş arasında (onam alınarak)	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5 gün
15 yaşından büyük çocuklarda		
Favipiravir 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5 gün

2.2. D Vitamini

D vitamini halk sağlığı açısından önemlidir. Çünkü D vitamini eksikliği yaygındır, kas-iskelet sistemi hastalıklarının yanı sıra kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve enfeksiyonlar gibi hastalıklarla da ilişkilidir (33).

D vitamini sentezi için temel kaynak, derideki endojen sentezdir; güneş ışığından gelen ultraviyole-B, karaciğer kaynaklı D vitamini öncüsü olan 7-dehidrokolesterolü D vitaminini sentezler. Yağlı balık, mantar, yoğurt ve yumurta gibi besinler vücudun D vitamini ihtiyacına az miktarda destek sağlar. D vitamininin D₃ (kolekalsiferol) ve D₂ (ergokalsiferol) olmak üzere 2 formu vardır. D₃ endojen (insan) ve hayvan kökenli formu, D₂ ise bitki kökenli formudur (33,34).

D vitamini, D vitamini reseptörüne (VDR) bağlanarak etki gösteren steroid benzeri bir hormondur. Kalsiyum ve fosfor homeostazında ve metabolizmasında ana rol

oyunar. Ayrıca, D vitamini "klasik olmayan eylemler" adı verilen önemli etkileri de vardır. D vitamini, bağışıklık hücrelerinin işlevini ve hematopoietik hücrelerin farklılaşmasını ve çoğalmasını düzenler. D vitaminin, proliferasyon, farklılaşma, apoptoz, yaşlanma, koruyucu ve onarıcı mekanizmalar gibi farklı hücre fonksiyonları üzerindeki pleiotropik aktiviteleri için kanıtlar vardır. VDR birçok hücre tipinde bulunmaktadır ve bu da geniş etki spektrumunu açıklamaktadır. D vitamini, patojenlerin ortadan kaldırılmasıyla ilişkili mekanizmaların güçlü bir uyarıcısıdır (35,36).

Deride sentezlenen ya da bağırsaktan diyetle alınan D vitamini, sitokrom P450 enzimlerinin etkisiyle 25-hidroksivitamin D [25 (OH) D] oluşturmak üzere karaciğerde hidroksile edilir. 25 (OH) D, D vitamininin dolaşımdaki başlıca formudur ve kandaki yarı ömrü 2-3 haftadır. 25 (OH) D serum seviyeleri, bir kişinin 'D vitamini durumunun' göstergesi olarak ölçülür (37,38).

25 (OH) D'nin çocuklardaki düzeyi Tablo-2' de gösterilmiştir (39).

Tablo 2. 25-OH düzeyine göre D vitamini Durumunun Değerlendirilmesi (39).

Durum	Serum 25- Hidroksi D vitamini Düzeyi (ng/ml)
Eksiklik	<12
Yetersizlik	12-20
Normal	20-100
D vitamini intoksikasyonu	>100 + Hiperkalsemi (hiperkalsiüri ve PTH supresyonu ile birlikte)

2.2.1. Çocuklarda D vitamini Eksikliğinin Profilaksi

Bebeklik döneminde D vitamini eksikliğinin önlenmesi için tüm yeni doğanlara beslenme biçimine bakılmaksızın hayatın ilk gününden itibaren günlük 400 ünite D vitamini ağızdan verilmelidir. D vitamini ihtiyacı 1 yaşından sonraki dönem için günlük 600 ünite şeklinde belirlenmiştir. D vitamini damlası başlanması için 2-3 hafta beklemeye gerek yoktur. Ülkemizde gebelik döneminde D vitamini eksikliği yaygın olduğundan dolayı hayatın ilk gününden itibaren D vitamini takviyesi verilmelidir (39).

2.3. COVID-19 ve D vitamini

D vitaminin, enfeksiyon ve ölüm riskini azaltan birçok mekanizması vardır. D vitamini, çok çeşitli immünomodülatör, anti-inflamatuar, antifibrotik ve antioksidan etkilere sahip bir sekosteroiddir.

D vitamini, insan katelisin, defensinler dahil antimikrobiyal peptitlerin indüksiyonu yoluyla hücrel doğuştan gelen bağışıklığı güçlendirir. Katelisinler, bakteriler, virüsler ve mantarlar dahil olmak üzere bir dizi mikroplara karşı doğrudan antimikrobiyal aktivite gösterir. Bu peptitler, hücre zarlarını bozarak istilacı patojenleri öldürür ve endotoksinlerin aktivitelerini nötralize edebilir.

D vitamini doğuştan gelen bağışıklık sisteminin sebep olduğu sitokin fırtınasını azaltarak hücrel bağışıklığı güçlendirir. Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, COVID-19 hastalarında gözlemlendiği gibi, viral ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı hem proinflamatuar hem de antiinflamatuar sitokinler üretir. D vitamini, TNF- α ve INF γ gibi proinflamatuar Th1 sitokinlerinin üretimini azaltabilir. D vitamini proinflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu azaltır, makrofajlar tarafından antiinflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu artırır, akciğer inflamasyonunu azaltır (4,40,41).

D vitamini, adaptif bağışıklığın bir düzenleyicisidir; 1,25 (OH) $_2$ D $_3$, ilk olarak inflamatuvar sitokinler IL-2 ve interferon gama üretimini baskılayarak T yardımcı hücre tip 1 (Th1) tarafından aracılık edilen etkileri baskılar. 1,25 (OH) $_2$ D $_3$, T düzenleyici hücrelerin indüksiyonunu teşvik eder, böylece enflamatuar süreçleri inhibe eder. D vitamini takviyesi ayrıca antioksidasyonla ilgili genlerin ekspresyonunu da artırır (4).

SARS - CoV - 2 virüsü, enfekte hastaların solunum yollarında ACE2 reseptörlerine tutunarak konakçı hücreye girer. Koronavirüslerin ilk hedefleri yüksek ACE2 reseptör ekspresyonu olan Tip-II pnömositlerdir. Tip-II pnömositlerin işlev bozukluğu sebebiyle yüzey aktif madde seviyesi düşebilir ve bu COVID-19'da yüzey geriliminin artmasına sebep olabilir. Alveolar Tip-II hücrelerde sürfaktan sentezinin 1,25-dihidroksivitamin D metabolitleri tarafından uyarıldığı gösterilmiştir (41).

D vitamini agonisti kalsitriolün, akciğerde ACE 2 gibi renin-anjiyotensin sistemi ekspresyonunu düzenleyerek akut akciğer hasarına karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir. Bu bilgi, D vitamini eksikliğinin COVID-19 patojenitesinde önemli olabileceğini düşündürmektedir. D vitamini, COVID-19'da daha şiddetli klinik sonucun

güçlü göstergeleri olan IL - 6 ve INF γ enflamatuvar reaksiyonlarını azaltabilir (42). Epidemiyolojik çalışmalar, düşük D vitamini seviyeleri ile akut akciğer hasarı ve viral solunum yolu enfeksiyonları arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (43).

Avrupa'da yapılan bir çalışmada, D vitamini düzeyi ve COVID-19 şiddeti arasındaki ilişki araştırıldı. D vitamini eksikliği yaygın olan ülkelerin yüksek enfeksiyon ve ölüm oranları ile ilişkili olduğunu ileri sürdü. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir ön çalışma, COVID-19 hastalarında D vitamini yetersizliğinin mortalite ve daha şiddetli klinik sonuçla güçlü bir korelasyon olduğunu bulmuştur (44).

D vitamini düzeyi ile solunum yolu enfeksiyonlarının ilişkisini inceleyen popülasyon temelli analizler, D vitamini eksikliğinin COVID-19 hastalığının komplikasyonlarında önemli bir faktör olduğunu göstermektedir (45).

D vitamini takviyesinin (aşırı doz olmadan), özellikle D vitamini eksikliğinin yaygın olduğu yerlerde SARS - CoV - 2'nin neden olduğu COVID-19 hastalığının klinik şiddetini azaltmada yardımcı olacağı ön görünmektedir (12).

D vitamini COVID-19 riskini ve şiddeti azaltmasıyla ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır. Bunu, sağlam epitel katmanlarını korumak, virüslerin hayatta kalmasını ve replikasyonunu azaltmak, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltmak ve ACE2 konsantrasyonlarını artırmak gibi farklı mekanizmalar aracılığıyla yapabilir. D vitamini seviyelerinin SARS-CoV-2 enfeksiyonundan kaynaklanan COVID-19 enfeksiyonunu önleyebileceği ve mortalite oranlarını etkileyebileceği gösterildi (46,47). D vitaminin bağışıklık sistemini düzenleyici, anti-inflamatuvar ve antioksidan etkilerinden dolayı çocuklarda COVID-19 hastalığının klinik seyrinde önemli rol oynayabilir. Bu nedenle çalışmamızda çocuklarda D vitamini kullanım durumuna göre hastaların klinik durumları arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlandı.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Amacı

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde COVID-19 nedeniyle yatarak tedavi (Servis ve yoğun bakım) gören çocuklarda D vitamini kullanımının COVID-19 klinik seyri ile ilişkisini incelemek amacıyla planlanmıştır.

3.2. Araştırmanın Tipi

Araştırma retrospektif kohort olarak planlanmıştır.

3.3. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Çalışma 09.03.2021-09.05.2021 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılmıştır.

3.4. Araştırmanın Evreni

Bu çalışmanın evreni 11.03.2020-08.02.2021 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde pediatri servis ve yoğun bakımında COVID-19 nedeniyle yatarak tedavi gören çocuklardır. Toplamda 291 pediatrik hastanın kayıtları incelenmiştir.

Araştırmanın evrenine dahil olma kriterleri;

- 0-18 yaş çocuk hasta
- COVID-19 PCR pozitifliği veya COVID-19 temaslı olup COVID-19 semptomları gösteren hastalar

Araştırmanın evrenine dahil edilmeme kriterleri:

- 18 yaş üstü olanlar
- COVID-19 enfekte olmayanlar

3.5. Veri Toplama Tekniği ve Araçları

Çalışmamız retrospektif kohort çalışması olup, hastaların D vitamini kullanım durumu, ek hastalık bilgisi kişilerin telefon ile aranması ile elde edilmiştir. Hasta dosyalarındaki COVID-19'un prognozunda önemli olan laboratuvar belirteçleri (ferritin, fibrinojen, D-dimer, CRP, hemogram ölçümleri) dikkate alınmıştır. COVID-19 servis hastalarının klinikleri orta olarak değerlendirilirken, COVID-19 yoğun bakım hastalarının klinikleri ağır olarak değerlendirilmiştir.

3.6. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler ile frekans (n) ve yüzde (%) değerleri verilmiştir. Değişkenlerin normallik varsayımları çarpıklık ve basıklık (Skewness ve Kurtosis) katsayıları, Kolmogorov Smirnov testi ve Histogram ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann–Whitney testi kullanılmıştır. Normallik varsayımının karşılandığı durumlarda ise iki grup arasındaki karşılaştırmalarda Bağımsız Örneklemelerde t test (Independent samples t test) kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise ki kare analizi ile test edilmiştir. Yoğun bakıma yatış durumunu öngören parametrelerin belirlenmesi için lojistik regresyon analizi; kesme puanları (cut-off) ve duyarlılık (sensitivity), seçicilik (specificity) değerlerinin hesaplamak amacıyla Receiver Operating Characteristics (ROC) analizi yapılmıştır. Bütün analizlerde IBM SPSS.23 ve MedCalc programı kullanılmış ve anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ değeri kabul edilmiştir.

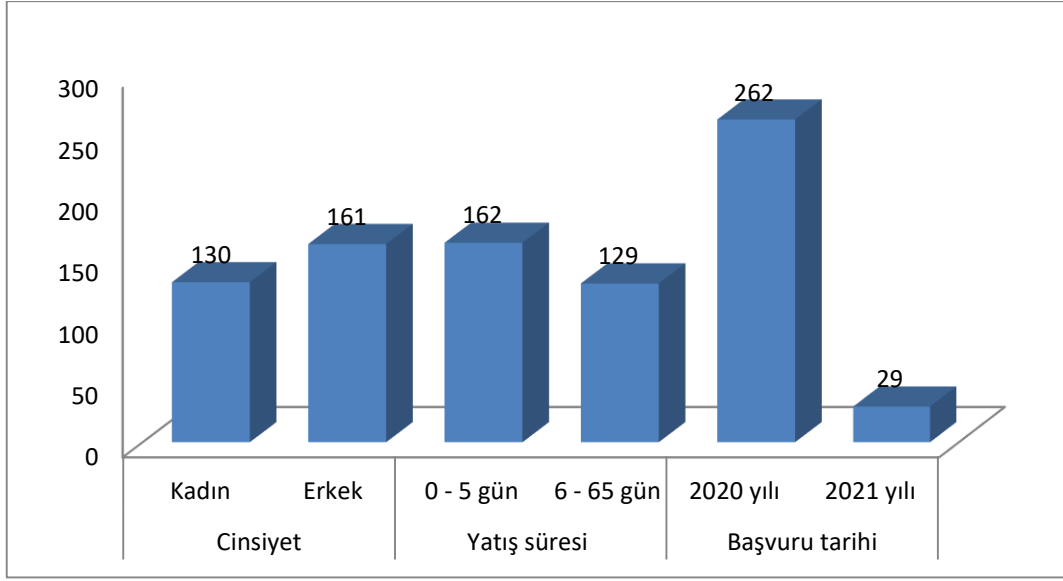
4. BULGULAR

4.1. Araştırmaya Dahil Edilen Katılımcıların Medikal ve Özellikleri

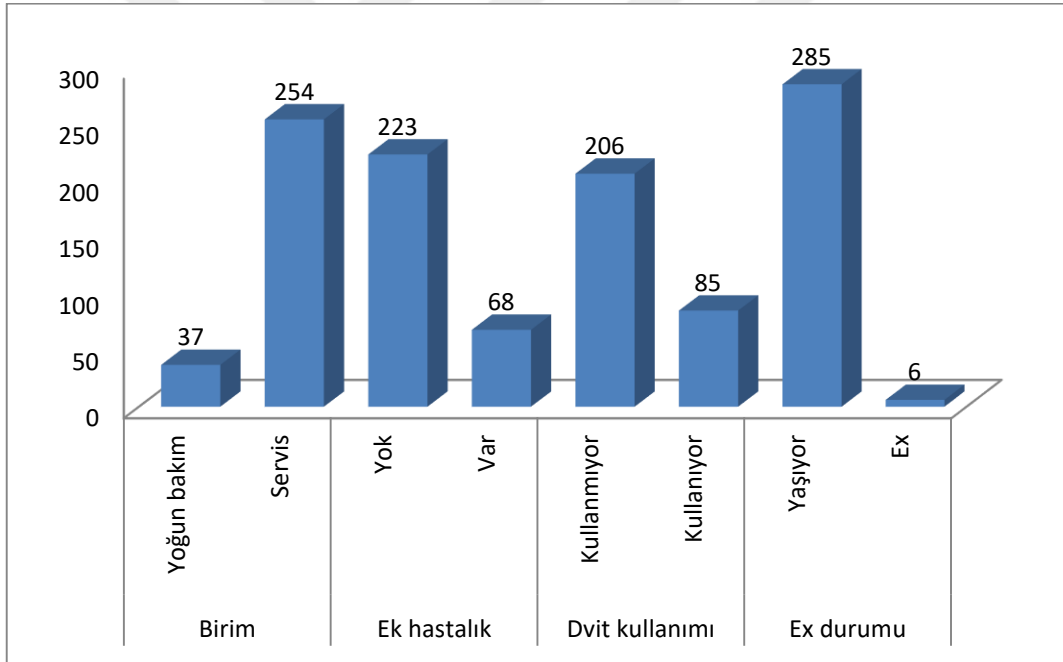
Araştırmaya yaş ortalaması 7.81 ± 6.09 (min-max:1-18) olan, 30'u kız (%44.7) 161'i erkek (%55.3) toplam 291 çocuk hasta dahil edilmiştir. D vitamini kullanan 85 (%29.2) D vitamini kullanmayan 206 (%70.8) hasta vardır. Araştırmaya dâhil edilen hastaların medikal ve sosyodemografik özellikleri Tablo 3-4 ile Şekil 2-3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Araştırmaya Dahil Edilen Katılımcıların Medikal ve Sosyodemografik Özellikleri.

	Frekans	Yüzde
Cinsiyet		
Kız	130	44.7
Erkek	161	55.3
Yatış Süresi		
0 - 5 gün	162	55.7
6 - 65 gün	129	44.3
Başvuru Tarihi (yıl)		
2020	262	90.0
2021	29	10.0
Başvuru Tarihi (ay)		
1	26	8.9
2	3	1.0
3	3	1.0
4	2	.7
5	27	9.3
6	42	14.4
7	41	14.1
8	40	13.7
9	25	8.6
10	36	12.4
11	27	9.3
12	19	6.5
Birim		
Yoğun bakım	37	12.7
Servis	254	87.3
Ek Hastalık		
Yok	223	76.6
Var	68	23.4
Dvit Kullanımı		
Kullanmıyor	206	70.8
Kullanıyor	85	29.2
Ex Durumu		
Yaşıyor	285	97.9
Ex	6	2.1



Şekil 2. COVID-19 hastalarının cinsiyet, yatış süresi ve başvuru tarihlerine göre dağılımları.



Şekil 3. COVID-19 hastalarının yattıkları birim, ek hastalık durumu, D vitamini kullanımı ve ex durumlarına göre dağılımları.

Tablo 4. Araştırmaya Dahil Edilen Katılımcıların Laboratuvar Özellikleri.

	n	Ort ± SS.	Medyan (Min. - Maks.)
Yaş	291	7.81 ± 6.09	6.00 (1.00 - 18.00)
Yatış süresi	291	6.18 ± 5.22	5.00 (1.00 - 65.00)
CRP	280	26.30 ± 51.60	3.14 (2.30 - 405.00)
WBC	291	7.66 ± 3.85	6.86 (.12 - 24.97)
Notrofil %	291	40.33 ± 19.70	40.00 (1.80 - 91.90)
Notrofil	291	3.26 ± 2.91	2.45 (.01 - 19.51)
Lenfosit %	291	47.56 ± 19.27	46.90 (4.00 - 91.90)
Lenfosit	291	3.54 ± 2.26	2.93 (.07 - 15.40)
Plt	291	272.96 ± 134.97	251.00 (3.00 - 1273.00)
D-dimer	108	2.55 ± 4.56	.99 (.19 - 28.24)
Fibrinojen	61	315.02 ± 179.27	270.00 (54.00 - 825.00)
Ferritin	55	571.55 ± 1518.58	147.00 (4.00 - 10564.00)

4.2. D vitamini Kullanan ve Kullanmayan Hastaların Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 5'te gösterildiği gibi, D vitamini kullanma durumu ile cinsiyet, yatış süresi, birim ve ek hastalık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>.05$).

Tablo 5. D vitamini Kullanan ve Kullanmayan Hastaların Bazı Sosyodemografik ve Medikal Özelliklerinin Karşılaştırılması.

	D vit Kullanma Durumu				Toplam		
	Kullanmıyor		Kullanıyor				
	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet							$\chi^2(1)=.262, p=.609$
Kız	94	45.6	36	42.4	130	44.7	
Erkek	112	54.4	49	57.6	161	55.3	
Yatış Süresi							$\chi^2(1)=.484, p=.487$
0 - 5 gün	112	54.4	50	58.8	162	55.7	
6 - 65 gün	94	45.6	35	41.2	129	44.3	
Birim							$\chi^2(1)=2.632, p=.105$
Yoğun bakım	22	10.7	15	17.6	37	12.7	
Servis	184	89.3	70	82.4	254	87.3	
Ek Hastalık							$\chi^2(1)=.069, p=.793$
Yok	157	76.2	66	77.6	223	76.6	
Var	49	23.8	19	22.4	68	23.4	

Tablo 6'da D vitamini kullanan ve kullanmayan hastaların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması yapılmıştır. Buna göre; D vitamini kullanmayan hastaların yaş ortalaması, CRP, nötrofil yüzdesi, nötrofil ve fibrinojen değeri D vitamini kullanan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Buna karşın D vitamini kullanmayan hastaların WBC, lenfosit, lenfosit ve platelet değeri D vitamini kullanan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. D vitamini kullanan ve

kullanmayan hastaların Tablo 6’da gösterilen yatış süresinde anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ayrıca laboratuvar parametrelerinden d-dimer ve ferritinde de anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>.05$).

Tablo 6. D vitamini Kullanan ve Kullanmayan Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması.

	n	Ort. $\pm$ SS.	Medyan (Min. - Maks.)	Analiz
Yaş				U=2135.500, p<.001
Dvit kullanmıyor	206	9.76 $\pm$ 5.64	9.00 (2.00 - 18.00)	
Dvit kullanıyor	85	3.09 $\pm$ 4.30	1.00 (1.00 - 18.00)	
Yatış süresi				U=8312.500, p=.495
Dvit kullanmıyor	206	6.25 $\pm$ 5.48	5.00 (1.00 - 65.00)	
Dvit kullanıyor	85	6.02 $\pm$ 4.54	5.00 (1.00 - 30.00)	
CRP				U=5444.000, p<.001
Dvit kullanmıyor	198	31.55 $\pm$ 58.04	3.83 (2.76 - 405.00)	
Dvit kullanıyor	82	13.64 $\pm$ 27.37	3.14 (2.30 - 146.00)	
WBC				U=6568.000, p=.001
Dvit kullanmıyor	206	7.10 $\pm$ 3.33	6.51 (.12 - 23.55)	
Dvit kullanıyor	85	9.03 $\pm$ 4.64	7.91 (2.46 - 24.97)	
Notrofil %				t(289)=7.326, p<.001
Dvit kullanmıyor	206	45.33 $\pm$ 18.40	45.10 (4.40 - 91.90)	
Dvit kullanıyor	85	28.22 $\pm$ 17.42	23.50 (1.80 - 79.10)	
Notrofil				U=6318.000, p<.001
Dvit kullanmıyor	206	3.47 $\pm$ 2.82	2.63 (.01 - 19.51)	
Dvit kullanıyor	85	2.75 $\pm$ 3.06	1.82 (.11 - 18.76)	
Lenfosit %				t(289)=-7.754, p<.001
Dvit kullanmıyor	206	42.43 $\pm$ 17.07	42.25 (4.00 - 88.80)	
Dvit kullanıyor	85	59.99 $\pm$ 18.71	61.40 (15.90 - 91.90)	
Lenfosit				U=3795.000, p<.001
Dvit kullanmıyor	206	2.83 $\pm$ 1.56	2.51 (.07 - 9.32)	
Dvit kullanıyor	85	5.25 $\pm$ 2.74	5.13 (.64 - 15.40)	
Plt				U=6822.500, p=.003
Dvit kullanmıyor	206	255.88 $\pm$ 126.70	243.50 (3.00 - 1273.00)	
Dvit kullanıyor	85	314.35 $\pm$ 145.82	283.00 (64.00 - 824.00)	
D-dimer				U=1273.500, p=.527
Dvit kullanmıyor	67	2.62 $\pm$ 4.62	.80 (.19 - 28.24)	
Dvit kullanıyor	41	2.44 $\pm$ 4.52	1.13 (.19 - 27.00)	
Fibrinojen				U= 302.500, p=.026
Dvit kullanmıyor	35	360.17 $\pm$ 191.99	329.00 (54.00 - 825.00)	
Dvit kullanıyor	26	254.23 $\pm$ 142.48	233.50 (84.00 - 728.00)	
Ferritin				U= 349.000, p=.986
Dvit kullanmıyor	35	724.97 $\pm$ 1864.59	163.00 (4.00 - 10564.00)	
Dvit kullanıyor	20	303.05 $\pm$ 461.96	126.00 (11.00 - 2000.00)	

4.3. Yoğun Bakım ve Servis Hastalarının Parametrelerinin Karşılaştırılması

Ek hastalığı olan hastaların yoğun bakımda yatma yüzdesi (%27.9), ek hastalığı olmayan hastaların yoğun bakımda yatma yüzdesine göre (%8.1) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur $\chi^2(1)=18.537$, $p<.001$. Buna karşın birim ile cinsiyet ve yatış süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 5).

Tablo 7. Yoğun Bakım ve Servis Hastalarının Bazı Sosyodemografik ve Medikal Özelliklerinin Karşılaştırılması.

	Birim Yoğun Bakım		Servis		Toplam		
	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet							$\chi^2(1)=.765$, $p=.382$
Kız	19	14.6	111	85.4	130	100	
Erkek	18	11.2	143	88.8	161	100	
Yatış Süresi							$\chi^2(1)=.847$, $p=.357$
0 - 5 gün	18	11.2	144	88.9	162	100	
6 - 65 gün	19	14.7	110	85.3	129	100	
Ek Hastalık							$\chi^2(1)=18.537$, $p<.001$
Yok	18	8.1	205	91.9	223	100	
Var	19	27.9	49	72.1	68	100	

Tablo 8’de yoğun bakım ve servis hastalarının yaş, yatış süresi, laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması verilmiştir. Yoğun bakımda yatan hastaların yatış süresi, CRP, WBC, nötrofil yüzdesi ve nötrofil, D-dimer ve son olarak ferritin değeri ($U=226.000$, $p=.011$) serviste yatan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Buna karşın, yoğun bakımda yatan hastaların yaş ortalaması ve lenfosit yüzdesi serviste yatan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Yoğun bakım ve serviste yatan hastaların laboratuvar parametrelerinde lenfosit, platelet ve fibrinojen açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>.05$).

Tablo 8. Yoğun Bakım ve Servis Hastalarının Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması.

	n	Ort. $\pm$ SS.	Medyan (Min. - Maks.)	Analiz
Yaş				U= 3484.500, p= .011
Yoğun bakım	37	5.70 $\pm$ 5.66	3.00 (1.00 - 18.00)	
Servis	254	8.12 $\pm$ 6.10	7.00 (1.00 - 18.00)	
Yatış süresi				U= 3527.000, p= .014
Yoğun bakım	37	10.27 $\pm$ 11.66	6.00 (1.00 - 65.00)	
Servis	254	5.59 $\pm$ 3.01	5.00 (1.00 - 21.00)	
CRP				U= 2555.500, p<.001
Yoğun bakım	34	67.28 $\pm$ 97.13	21.40 (2.50 - 405.00)	
Servis	246	20.64 $\pm$ 38.68	3.14 (2.30 - 218.00)	
WBC				U= 3285.500, p= .003
Yoğun bakım	37	9.53 $\pm$ 4.60	9.25 (2.83 - 24.26)	
Servis	254	7.39 $\pm$ 3.66	6.72 (.12 - 24.97)	
Nötrofil %				t(41.996)= 3.246, p= .002
Yoğun bakım	37	52.25 $\pm$ 24.61	55.20 (2.40 - 90.90)	
Servis	254	38.60 $\pm$ 18.30	37.55 (1.80 - 91.90)	
Nötrofil				U= 2815.500, p<.001
Yoğun bakım	37	5.02 $\pm$ 3.46	3.93 (.25 - 11.57)	
Servis	254	3.00 $\pm$ 2.73	2.21 (.01 - 19.51)	
Lenfosit %				t(42.434)= -2.754, p= .009
Yoğun bakım	37	37.84 $\pm$ 23.62	33.70 (5.80 - 91.80)	
Servis	254	48.98 $\pm$ 18.18	47.95 (4.00 - 91.90)	
Lenfosit				U= 4124.000, p= .229
Yoğun bakım	37	3.65 $\pm$ 3.17	2.28 (.65 - 13.67)	
Servis	254	3.52 $\pm$ 2.10	2.99 (.07 - 15.40)	
Plt				U= 4675.000, p= .960
Yoğun bakım	37	285.73 $\pm$ 177.99	259.00 (24.00 - 824.00)	
Servis	254	271.10 $\pm$ 127.85	249.00 (3.00 - 1273.00)	
D-dimer				U= 746.500, p= .006
Yoğun bakım	29	3.80 $\pm$ 5.49	2.84 (.19 - 27.00)	
Servis	79	2.09 $\pm$ 4.12	.73 (.19 - 28.24)	
Fibrinojen				U= 434.000, p= .717
Yoğun bakım	27	324.70 $\pm$ 192.05	274.00 (54.00 - 825.00)	
Servis	34	307.32 $\pm$ 170.98	255.00 (68.00 - 762.00)	
Ferritin				U= 226.000, p= .011
Yoğun bakım	26	825.23 $\pm$ 2057.50	245.50 (26.00 - 10564.00)	
Servis	29	344.10 $\pm$ 744.54	68.00 (4.00 - 3303.00)	

4.4. Yatış Süresine Göre Hastaların Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 9’da yatış süresine göre yoğun bakım ve servis hastalarının bazı sosyodemografik ve medikal özelliklerinin karşılaştırılmıştır. Yatış süresi ile cinsiyet ve ek hastalık durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>.05$).

Tablo 9. Yatış Süresine Göre Yoğun Bakım ve Servis Hastalarının Bazı Sosyodemografik ve Medikal Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Yatış süresi		6-65 gün		Toplam		
	0-5 gün		n	%	n	%	
Cinsiyet							$\chi^2(1)=.106, p=.745$
Kız	71	54.6	59	45.4	130	100.0	
Erkek	91	56.5	70	43.5	161	100.0	
Ek Hastalık							$\chi^2(1)=.358, p=.550$
Yok	122	54.7	101	45.3	223	100.0	
Var	40	58.8	28	41.2	68	100.0	

Tablo 10’da Yatış süresine göre hastaların yaş ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması gösterilmiştir. 0-5 gün arasında yatan hastaların CRP değeri yatış süresi 6-65 gün arasında olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Buna karşın yatış süresi 0-5 gün olan ve 6-65 gün olan hastalar arasında Tablo 10’da gösterilen yaş ve laboratuvar parametrelerinden WBC, notrofil, lenfosit, platelet, D-dimer, fibrinojen, ferritin açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>.05$).

Tablo 10. Hastaların Yatış Süresine Göre Yaş ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması.

	n	Ort. $\pm$ SS.	Medyan (Min. - Maks.)	Analiz
Yaş				U= 9127.000, p=.062
0 - 5 gün	162	7.19 $\pm$ 6.12	5.00 (1.00 - 18.00)	
6 - 65 gün	129	8.60 $\pm$ 5.98	9.00 (1.00 - 18.00)	
CRP				U= 8091.000, p=.015
0 - 5 gün	153	28.34 $\pm$ 47.01	6.80 (2.76 - 247.00)	
6 - 65 gün	127	23.85 $\pm$ 56.73	3.14 (2.30 - 405.00)	
WBC				U= 9559.000, p=.212
0 - 5 gün	162	7.99 $\pm$ 4.09	7.13 (2.26 - 24.26)	
6 - 65 gün	129	7.25 $\pm$ 3.49	6.77 (.12 - 24.97)	
Notrofil %				t(289)= .806, p=.421
0 - 5 gün	162	41.17 $\pm$ 19.02	40.65 (1.80 - 89.10)	
6 - 65 gün	129	39.29 $\pm$ 20.55	38.00 (2.40 - 91.90)	
Notrofil				U= 9242.000, p=.091
0 - 5 gün	162	3.47 $\pm$ 3.01	2.51 (.11 - 19.51)	
6 - 65 gün	129	2.99 $\pm$ 2.76	2.13 (.01 - 18.76)	
Lenfosit %				t(289)= -1.136, p=.257
0 - 5 gün	162	46.42 $\pm$ 18.73	44.15 (4.00 - 91.90)	
6 - 65 gün	129	49.00 $\pm$ 19.91	47.50 (5.70 - 89.70)	
Lenfosit				U= 10158.500, p=.684
0 - 5 gün	162	3.58 $\pm$ 2.25	3.05 (.70 - 15.40)	
6 - 65 gün	129	3.49 $\pm$ 2.29	2.74 (.07 - 13.67)	
Plt				U= 9789.500, p=.355
0 - 5 gün	162	279.04 $\pm$ 148.05	258.00 (3.00 - 1273.00)	
6 - 65 gün	129	265.32 $\pm$ 116.61	248.00 (35.00 - 693.00)	
D-dimer				U= 1268.500, p=.383
0 - 5 gün	64	2.75 $\pm$ 5.12	1.09 (.19 - 28.24)	
6 - 65 gün	44	2.27 $\pm$ 3.65	.85 (.19 - 20.05)	
Fibrinojen				U= 405.500, p=.413
0 - 5 gün	28	285.00 $\pm$ 145.04	274.00 (54.00 - 663.00)	
6 - 65 gün	33	340.48 $\pm$ 202.61	270.00 (68.00 - 825.00)	
Ferritin				U= 283.500, p=.115
0 - 5 gün	26	818.85 $\pm$ 2152.85	67.00 (4.00 - 10564.00)	
6 - 65 gün	29	349.83 $\pm$ 448.94	209.00 (14.00 - 2000.00)	

4.5. Lojistik regresyon analizi

Ön analizlerde (preliminary analysis) serviste ve yoğun bakımda tedavi alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunan yaş, CRP, WBC, nötrofil yüzdesi, nötrofil, lenfosit yüzdesi, D-dimer ve ferritin parametrelerinin yoğun bakıma yatış durumunu anlamlı bir şekilde öngörüp (predict) öngörmediğini belirlemek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi (multivariate logistic regression) yapılmış ve elde edilen bulgular Tablo 9’da gösterilmiştir. Tablo 11’de gösterildiği gibi, WBC ile nötrofil parametreleri yoğun bakıma yatış durumunu anlamlı bir şekilde öngörmektedir.

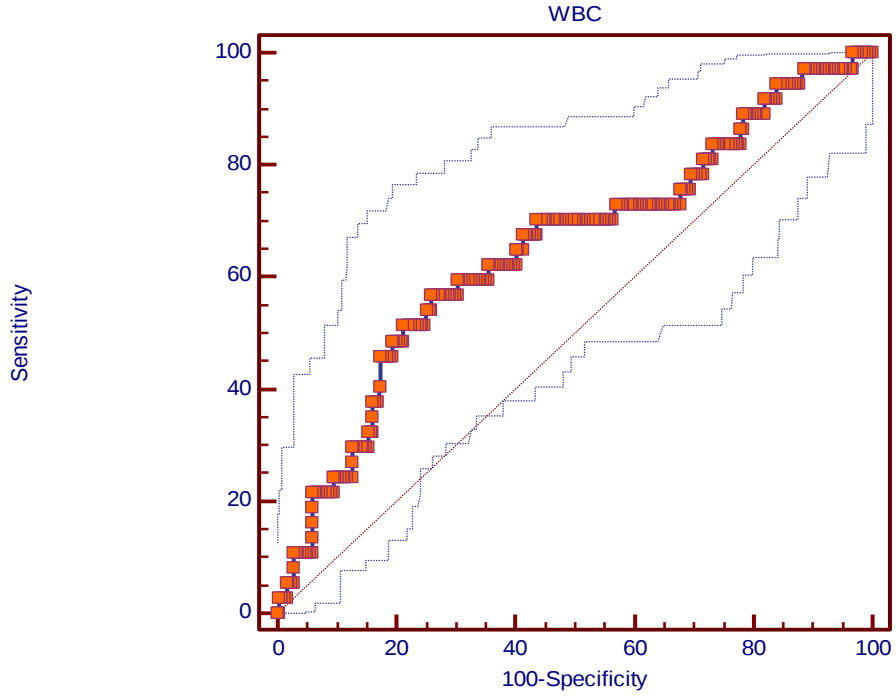
Tablo 11. Yaş, CRP, WBC, nötrofil %, nötrofil, lenfosit %, D-dimer ve ferritin parametrelerinin yoğun bakıma yatış durumunu öngörmede çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucu.

	B	S.E.	Wald	df	P	Exp(B)
Yaş	-.097	.092	1.118	1	.290	.907
CRP	.005	.006	.730	1	.393	1.005
WBC	.445	.225	3.921	1	.048	1.560
Nötrofil %	.125	.086	2.123	1	.145	1.134
Nötrofil	.924	.420	4.830	1	.028	.397
Lenfosit %	-.004	.073	.004	1	.953	.996
D-dimer	.099	.071	1.948	1	.163	1.105
Fibrinojen	-.002	.002	.637	1	.425	.998
Sabit (Constant)	-5.093	6.371	.639	1	.424	.006

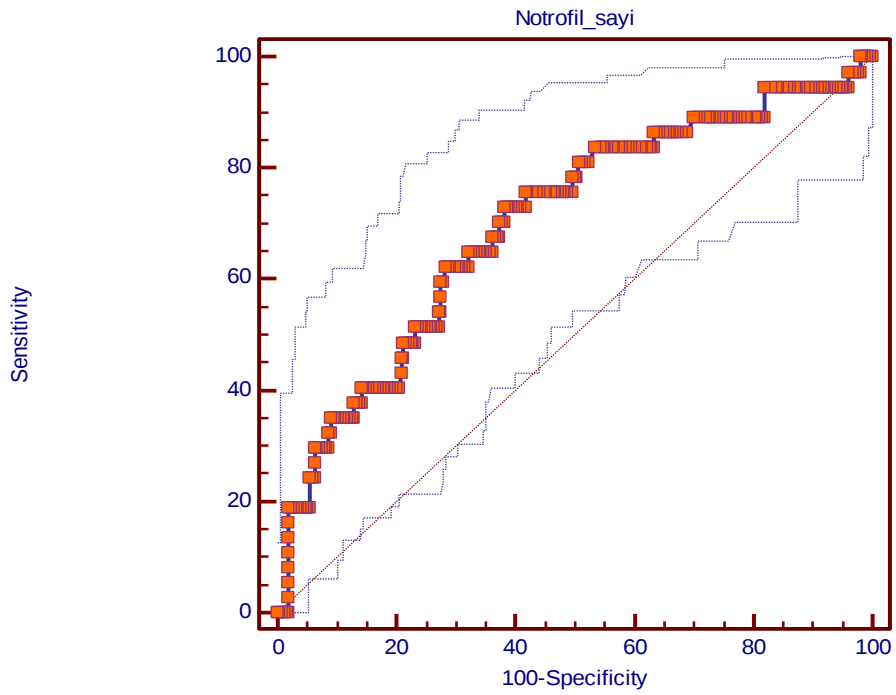
WBC ve nötrofil parametrelerinin duyarlılık (sensitivity), seçicilik (specificity), pozitif ve negatif öngörülebilirlik değerlerini hesaplamak amacıyla Receiver Operating Characteristics (ROC) analizi yapılmış sonuçlar Tablo 12’de gösterilmiştir. Ayrıca her bir parametrenin ROC eğrileri Şekil 4 ve 5’te sunulmuştur.

Tablo 12. Yoğun bakıma ve servise yatış durumunu öngörmeye bazı parametrelerin duyarlılık ve seçicilik değerleri.

Parametre	Eğri altındaki alan (Area under the ROC curve)	Duyarlılık (Sensitivity) (%95 Güven aralığı)	Specificity (Seçicilik) (%95 Güven aralığı)	+ LR (%95 Güven aralığı)	- LR (%95 Güven aralığı)	+ PV (%95 Güven aralığı)	- PV (%95 Güven aralığı)
Kesme puan (cutoff) değeri							
WBC >23.55	AUC=.650. p=.003	2.70 (0.07 - 14.2)	99.61 (97.8 - 100.0)	6.86 (0.4 - 107.4)	0.98 (0.9 - 1.0)	(50.0 0.04 - 100.0)	87.5 (83.2 - 91.1)
Nötrofil >9.43	AUC=.700. p<.001	18.92 (8.0 - 35.2)	98.03 (95.5 - 99.4)	9.61 (3.2 - 28.7)	0.83 (0.7 - 1.0)	58.3 (26.4 - 85.8)	(89.2 85.0 - 92.6)
+ PV Pozitif prediktif değer (Positive Predictive Values); - PV Negatif prediktif değer (Negative Predictive Values) + LR Pozitif olabilirlik oranı (Positive Likelihood Ratio); - LR Negatif olabilirlik oranı (Negative Likelihood Ratio)							



Şekil 4. Yoğun bakıma yatış durumunu öngörmeye WBC parametresinin ROC eğrisi.



Şekil 5. Yoğun bakıma yatış durumunu öngermeye nötrofil parametresinin ROC eğrisi.

Tablo 10’da gösterildiği gibi, WBC değerinin duyarlılık değeri 2.70 seçicilik değeri ise 99.61 olarak bulunmuştur. Bir diğer ifade ile, WBC için kesme puan >23.55 olarak alındığında yoğun bakıma yatan hastaların sadece %2.70 öngörülebilirken, servise yatan hastaların %99.61’i öngörülebilir olmaktadır. Nötrofil değerinin duyarlılık değeri 18.92 seçicilik değeri ise 98.03 olarak bulunmuştur. Bir diğer ifade ile, nötrofil için kesme puan >9.43 olarak alındığında yoğun bakıma yatan hastaların %18.92 öngörülebilirken, servise yatan hastaların %98.03’i öngörülebilir olmaktadır.



5. TARTIŞMA

Aralık 2019’da başlayan COVID-19 tahminlerin ötesinde ve hızlı bir şekilde küresel olarak yayılmıştır. Dünya çapında milyonlarca kişi bu virüsle enfekte olmuştur. Dünya nüfusunun %1-20'sinin COVID-19’a maruz kaldığı tahmin edilmektedir. Birçok hasta asemptomatik olduğundan ve test edilmediğinden enfekte kişi sayısı tahminlerin ötesindedir. COVID-19 nedeniyle çok sayıda can kaybı olmuştur. 25 Nisan 2021 tarihi itibarıyla mortalite oranı 3 milyona yaklaşmıştır (1,48).

D vitamininin antioksidan etkilerinin COVID-19 semptomlarının önlenmesi ve zayıflatılmasında çok yararlı olabileceği ve D vitamini eksikliğinin SARS-CoV-2 tarafından morbidite ve mortaliteye duyarlılık kazandıracağı tanımlanmıştır (52). Çalışmamızda, bağışıklık sistemini düzenleyici ve anti-inflamatuar hormon olan D vitaminin çocuklarda COVID-19 klinik seyri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Literatürde, çocuklarda D vitamini ve COVID-19 ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma yapılmıştır. Çalışmamız ülkemizdeki az sayıdaki çalışmalardan biridir.

COVID-19 hastalık kliniği ile yapılan çalışmalara göre, hastalık çocuklarda, yetişkinlere göre daha hafif klinik ve daha iyi prognozla gitmektedir. Çocuklarda en sık hafif-orta ateş ve öksürük semptomları tespit edilmiştir. Çocuklar COVID-19 virüsüne çoğunlukla evde maruz kalmıştır. Çocuklar erişkinlerden daha hafif etkilenmiş gibi görünmelerine rağmen, her yaştan çocuk COVID-19’la enfekte olabilir (49-51).

Retrospektif kohort olarak yapılan çalışmada hastaların median yaşı 6’dır. Çin’de yapılan başka bir çalışmada enfekte çocukların ortalama yaşının 7 olduğu bulunmuştur. (53). Bu sonuçlar, küçük çocukların ve bebeklerin enfeksiyona karşı daha savunmasız olabileceğini göstermiştir.

Çalışmamızda 130’u kız (%44.7) 161’i erkek (%55.3) toplam 291 çocuk hastanın dosyası incelenmiştir. Çin’de yapılan çalışmada cinsiyet dağılımı %56’sı erkek, %44 kız olarak bildirilmiş olup çalışmamız ile benzer dağılım göstermektedir. (53) Avrupa’da yapılan çok uluslu kohort çalışmasında COVID-19 hastalarının %53 erkek, %47’si kız çocuk olarak bildirilmiştir ve sonuçlar bizim çalışmamıza yakındır (54). Çin ve Avrupa’da yapılan bu çalışmalarda erkek çocuklarının COVID-19’la enfekte olma oranı kız çocuklarına kıyasla küçük bir oranla yüksekti. Çalışmamızda COVID-19 tanılı erkek çocukları sayısı kız çocuklarına oranla fazla olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızda yoğun bakım hastalarıyla servis hastalarını karşılaştırdığında, yoğun bakım hastalarının yatış süresini daha uzun bulunmuştur. Şiddetli klinik durumu olan hastalarda, semptomlarda gerilemenin daha uzun sürdüğünü düşündürmüştür. Yoğun bakımda tedavi gören hastaların CRP, WBC, nötrofil yüzdesi ve nötrofil, D-dimer ve son olarak ferritin değeri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Buna karşın, lenfosit yüzdesi değeri yoğun bakımda tedavi gören hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. COVID-19 hastalık prognozunu inceleyen çalışmalarda, hemogram, CRP, ferritin, IL-6, D-dimer, fibrinojen, kreatinin Kinaz, Protrombin zamanı parametrelerinin hastalık prognozunda önemli olduğu gösterilmiştir.(55-58) Çalışmamızda, laboratuvar parametrelerindeki farklılıkların gösterilen kötü prognostik faktörlerle benzer şekilde olduğu gösterilmiştir.

Lojistik regresyon analizimiz, WBC ile nötrofil parametrelerinin, pediatrik COVID-19 hastalarının yoğun bakıma yatışa karar vermede önemli bir rol oynadığını gösterebilir. WBC ve nötrofil yüksekliği hastalarda COVID-19 klinik seyri için risk oluşturabilir. Ayrıca, ek hastalığı olan COVID-19 hastalarının yoğun bakımda yatma oranı daha yüksek bulunmuştur. Çin’de COVID-19 ile yapılan bir çalışmada, altta yatan hastalıkların varlığı, ikincil enfeksiyon varlığı ve kanda yükselmiş inflamatuvar göstergeler COVID-19 vakalarında ölümcül bir sonucun prediktörleri arasında gösterilmiştir (59). Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan çalışmada altta yatan hastalık veya risk faktörü olan COVID-19 hastalarının yoğun bakıma yatma oranının daha yüksek olduğu öne sürülmüştür (60). Çalışmamızda literatürle benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Ek hastalıkları ve wbc/nötrofil yüksekliği olan hastalarda daha çok yoğun bakım ihtiyacı olduğu gözlemlenmiştir. Ek hastalığı olan veya laboratuvar parametrelerinde WBC, nötrofil yüksekliği olan hastaların klinik durumlarının daha yakından takip edilmesinin hastalara fayda sağlayacağını düşünebiliriz.

Çalışmamızda COVID-19 nedeniyle yoğun bakımda takip edilen çocukların yaş ortalaması, serviste COVID-19 nedeniyle takip edilen çocuk hastalardan anlamlı olarak düşüktü. Ancak yoğun bakımda yatan çocuklar ile serviste yatanlar arasında d vit alımı açısından anlamlı fark yoktu. Çocukların COVID-19 kliniğini değerlendirmek için yapılan çalışmalarda, bebekler ve küçük yaştaki çocukların hastalık açısından daha riskli olduğu ve daha şiddetli klinik semptom verdiği gösterilmiştir (50,51) Özellikle küçük yaşta yoğun bakımda yatan çocukların, ek hastalıklar nedeni ile kliniği kötüleşmiş

olabilir. Bu sonuçlar bize küçük çocukların COVID-19'a karşı daha duyarlı olup hastalığı daha şiddetli geçirebileceğini düşündürmüştür.

COVID-19 hastalığı tanı ve tedavisinde laboratuvar bulguları çok önem arz etmektedir. Çalışmamızda D vitamini kullanmayan hastalarda nötrofil sayısı, nötrofil yüzdesi, CRP ve fibrinojen değerleri, D vitamini kullanan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çocuklarda en sık bildirilen laboratuvar bulguları arasında lenfopeni ve CRP yüksekliği yer almaktadır (55). Hemogram, CRP, ferritin, IL-6, D-dimer, fibrinojen, kreatinin Kinaz, Protrombin zamanı parametrelerinin hastalık prognozunda önemli olduğu rehberlerde belirtilmektedir (55-58). CRP ile COVID-19 arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada hastalığın erken aşamasında CRP'nin önemli ölçüde yükseldiği gözlemlenmiştir. CRP, hastalığın klinik durumunu tahmin etmede önemli bir belirteç olarak bulunmuştur. COVID-19 enfekte bireylerde IL-6'nın monosit, dendritik hücreler ve makrofaj tarafından üretilmesi sistematik sitokin ve CRP üretimine yol açar. CRP üretimi, sitokin fırtınasının ürettiği iltihaplanmaya cevap olarak yükselmeye devam eder (61,62). COVID-19 hastalarının D vitamini düzeyini inceleyen çalışmalarda hastaların D vitamini seviyesi ile CRP düzeyi arasında negatif korelasyon bulunmuş olup çalışmamızı desteklemektedir (63-65). Yüksek doz D vitamini takviyesi ile COVID-19 klinik seyrini inceleyen bir çalışmada; D vitamini eksikliği olan hastalara yüksek doz D vitamini takviyesi verildiğinde, fibrinojen seviyesinde önemli bir azalma görülmüştür. Ayrıca SARS-CoV-2 RNA negatif hale gelmiştir (66). Çocuklarda serum D vitamini düzeyi ile COVID-19 klinik prognozunda önemli laboratuvar belirteçleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, D vitamini eksikliğinin COVID-19'un klinik şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (67). Yetişkinlerde yeterli düzeyde D vitamini (25 (OH) D için 30 ng / mL) ile COVID-19'un klinik ilişkisini inceleyen bir çalışmada, D vitamini düzeyleri yeterli olan COVID-19 hastalarının klinik şiddetinin ve ölüm oranının düşük olduğu gösterilmiştir. D vitamini düzeyleri yeterli olan hastalarda, inflamatuvar belirteç olan CRP'nin kan seviyelerinde anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu hastalarda ayrıca daha yüksek kan lenfosit sayısı tespit edilmiştir. (68). Çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızın sonuçlarına göre, D vitamini kullanımının enfeksiyon belirtici olan CRP ve fibrinojen düzeyini düşürmede etkili olabileceği ortaya konulmuştur. Bu durum yeterli D vitamini düzeyinin hastalarda bağışıklık fonksiyonunu iyileştirdiğini ve inflamatuvar markerları yükselttiğini düşündürmektedir.

COVID-19 hastalarında bir başka önemli laboratuvar bulgusu lenfopenidir. Çalışmamızın analizinde D vitamini kullanmayan hastaların lenfosit yüzdesi, lenfosit değeri D vitamini takviyesi alan hastalara göre düşük bulunmuştur. COVID-19 hastalarının laboratuvar parametrelerini inceleyen çalışmada, hastalarda lenfopeni sıklıkla tespit edilmiştir (69). Lenfopeni, COVID-19'da erken bir prognostik gösterge olarak düşünülmektedir (70). COVID-19 hastalığı ile lenfopeni ilişkisini inceleyen bir araştırmada, lenfosit sayısındaki azalmanın, hastalığın kliniği ve hastaneye yatış için güvenilir bir bulgu olduğunu gösterilmiştir (71,72). Lenfositler, vücutta immün homeostazın ve inflamatuvar yanıtın korunmasında önemli bir rol oynar. Düşük kan lenfosit düzeylerinin mekanizmasının bilinmesinin, COVID-19 tedavisi için etkili bir strateji sağlayacağı öngörülmektedir. Lenfopeniye yol açan dört potansiyel mekanizma tahmin edilmektedir. Virüs, lenfositleri enfekte ederek lenfosit ölümüne neden olabilir. Lenfositler, koronavirüs reseptörü ACE2'yi ifade eder ve virüslerin hedefi olabilir. Virüs, lenfatik organları doğrudan yok edebilir. Akut lenfosit düşüşü, lenfositik disfonksiyonla ilişkili olabilir ve COVID-19 virüsünün timus ve dalak gibi organlara doğrudan zarar vermesi göz ardı edilemez. İnflamatuvar sitokinler, lenfosit apoptozuna yol açacak şekilde düzensiz olabilir (71). Çalışmamız, D vitamini kullanımının kötü prognostik faktörler lenfopeni bulgusunda iyileştirme sağlayabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda D vitamini kullanmayan hastaların trombosit değeri D vitamini takviyesi alan hastalara göre düşük bulunmuştur. COVID-19 ile trombositopeni ilişkisini inceleyen çalışmalar, kritik COVID-19 hastalarında trombositopeni yaygın olarak bulunmuştur (70,73). COVID-19'da trombositopeniye neden olan birkaç olası mekanizma öne sürülmüştür, fakat mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır. Trombositopeniye yol açan üç temel yol, azalmış trombosit üretimi, artmış trombosit yıkımı ve dolaşımdaki trombositlerin uzaklaştırılmasıdır. SARS-CoV-2, bir sitokin fırtınasına neden olabilir ya da hematopoezi inhibe ederek kemik iliği hücrelerini enfekte edebilir (70,73). Trombositlerin hemostaz, inflamasyon ve immün savunmadaki belirgin rolünden dolayı, COVID-19 hastalarındaki trombosit düzeylerindeki değişikliklere dikkat edilmesi, hastanın klinik durumu ve hastalık gidişatı hakkında gözlemlerde yarar sağlayabilir. Çalışmamız, D vitamini kullanımının kötü klinik durumunun göstergesi olan trombositopenide iyileşme sağlayabileceğini sağlayabileceğini düşündürmüştür.

COVID-19 pandemisinin başlamasından bu yana D vitaminin COVID-19 hastalığına klinik etkisi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Çalışmaların sonucunda D vitaminin COVID-19’da prognostik faktör olarak gösterilen inflamatuvar belirteçlerde iyileşme sağladığı gösterilmiştir (74). D vitamininin anti-inflamatuvar etkisiyle sitokin fırtınasını önleyebileceği ortaya konulmuştur (74,75). COVID-19 enfeksiyonu riski olan kişilerde veya COVID-19 hastalarına D vitamini takviyesi verilmesi önerilmiştir (74). D vitamini takviyesinin yoğun bakım ihtiyacını önemli derecede azaltabileceği savunulmuştur (76,77). Zhila Maghbooli ve arkadaşları tarafından, serum 25-hidroksivitamin D seviyeleri ile COVID-19 klinik seyri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma yapılmıştır. D vitamininin 30 ng / mL’lik üzeri kan seviyesinin COVID-19’un olumsuz klinik sonuçlarını azalttığını ortaya koymuştur. D vitaminin optimal immünmodülatör etkisi için 40 ng/ mL’lik bir kan seviyesi tavsiye edilmiştir (68). Çalışmamız, literatürle benzer şekilde D vitamini kullanımının COVID-19 laboratuvar bulgularında iyileşme sağlayacağını düşündürebilir.

Çalışmamızda D vitamini takviyesi alan hastaların yaş ortalamasının düşük olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçta ülkemizdeki sağlık politikasında 0-12 ay arası çocuklara D vitamini profilaksisi verilmesinin etkili olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamız D vitamininin içinde bulunduğumuz pandemi döneminde çocukların sağlığı açısından önemli olduğunu göstermektedir. Bu nedenle tüm çocukların uygun dozda D vitamini takviyesi alması COVID-19 kliniği için faydalı olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

D vitamini takviyesinin COVID-19 kliniğine etkisini araştırmak amacıyla, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde COVID-19 nedeniyle yatarak tedavi gören çocuk hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir.

Araştırmamızdan şu sonuç ve öneriler çıkartılabilir:

- D vitamini kullanmayan COVID-19 tanılı çocukların yaş ortalaması D vitamini takviyesi alan çocuklardan anlamlı olarak yüksekti.
- D vitamini kullanmayan COVID-19 tanılı çocukların CRP, nötrofil, fibrinojen değeri D vitamini takviyesi alan çocuklardan anlamlı olarak yüksekti.
- D vitamini kullanmayan COVID-19 tanılı çocukların lenfosit ve trombosit düzeyi D vitamini takviyesi alan çocuklardan anlamlı olarak düşüktü.
- COVID-19 yoğun bakımda yatan çocuk hastaların CRP, D-dimer, ferritin değeri COVID-19 nedeniyle serviste takipli çocuklardan anlamlı derecede yüksekti.
- COVID-19 yoğun bakımda yatan çocuk hastaların lenfosit değeri COVID-19 tanısıyla serviste takipli çocuklardan anlamlı derecede düşüktü.
- COVID-19 yoğun bakımda yatan çocuk hastaların yaş ortalaması COVID-19 tanısıyla serviste takipli çocuklardan anlamlı derecede düşüktü.
- COVID-19 tanısıyla yoğun bakımda takipli çocuk hastalar COVID-19 tanısıyla serviste yatan hastalardan daha fazla oranda ek hastalığa sahipti.
- Ek hastalıkları ve wbc/nötrofil yüksekliği olan hastalarda daha çok yoğun bakım ihtiyacı olduğu saptanmıştır.
- COVID-19 tanısıyla takip edilen çocuk hastalarda prognostik faktör olarak CRP, ferritin, D-dimer, nötrofil değerlerinin yüksekliği ve lenfosit değerinin düşüklüğü yoğun bakıma yatışa karar vermede yardımcı olabileceğini çalışmamız ortaya koymaktadır.
- Tüm çocukların yeterli D vitamini takviyesi alması COVID-19 kliniği için faydalı olabilir.
- COVID-19 tanılı çocuklarda D vitamininin klinik etkisini araştırdığımız çalışmamızın retrospektif, tek merkezli olması ve D vitamini düzeyine bakılamaması çalışmamıza sınırlılık getirmiştir.

- COVID-19 ile ilgili yetişkinlere yönelik birçok çalışma yapılsa da çocuklarla ilgili yapılan kısıtlı sayıda çalışma vardır. Çocuklarda COVID-19'un klinik sürecini etkileyen faktörleri araştırmayı amaçlayan daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. WHO, <https://COVID19.who.int/>, Nisan 2021
2. Tiruneh FT. Clinical Profile of Covid-19 in Children, Review of Existing Literatures. *Pediatric Health Med Ther.* 2020;1:385-392. Published 2020 Sep 21. doi:10.2147/PHMT.S266063
3. Marik PE, Kory P, Varon J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? *Med Drug Discov.* 2020;6:100041. doi:10.1016/j.medidd.2020.100041
4. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients.* 2020;12(4):988. Published 2020 Apr 2. doi:10.3390/nu12040988
5. Hansdottir S, Monick MM. Vitamin D effects on lung immunity and respiratory diseases. *Vitam Horm.* 2011;86:217-237. doi:10.1016/B978-0-12-386960-9.00009-5
6. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
7. Bombardini T, Picano E. COVID-19'un Epidemiyolojik ve Klinik Özellikleri Arasındaki Moleküler Köprü Olarak Anjiyotensin Dönüştüren Enzim 2. *Can J Cardiol.* 2020;36(5):784.e1-784.e2. doi:10.1016/j.cjca.2020.03.026
8. Rehan VK, Torday JS, Peleg S, et al. 1Alpha,25-dihydroxy-3-epi-vitamin D3, a natural metabolite of 1alpha,25-dihydroxy vitamin D3: production and biological activity studies in pulmonary alveolar type II cells. *Mol Genet Metab.* 2002;76(1):46-56. doi:10.1016/s1096-7192(02)00022-7
9. Zhou J, Du J, Huang L, Wang Y, Shi Y, Lin H. Preventive Effects of Vitamin D on Seasonal Influenza A in Infants: A Multicenter, Randomized, Open, Controlled Clinical Trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(8):749-754. doi:10.1097/INF.0000000000001890

10. Aglipay M, Birken CS, Parkin PC, et al. Effect of High-Dose vs Standard-Dose Wintertime Vitamin D Supplementation on Viral Upper Respiratory Tract Infections in Young Healthy Children. *JAMA*. 2017;318(3):245-254. doi:10.1001/jama.2017.8708
11. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients*. 2015;7(6):4240-4270. Published 2015 May 29. doi:10.3390/nu7064240
12. Panarese A, Shahini E. Letter: Covid-19, and vitamin D. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(10):993-995. doi:10.1111/apt.15752
13. WHO, <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>, 2021
14. Khan M, Adil SF, Alkhathlan HZ, et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules*. 2020;26(1):39. Published 2020 Dec 23. doi:10.3390/molecules26010039
15. WHO, <https://www.who.int/health-topics/coronavirus/origins-of-the-virus>, 2021
16. Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020;92(4):424-432. doi:10.1002/jmv.25685
17. <https://COVID19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html>
18. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: İletim, önleme ve potansiyel terapötik fırsatlar. *Clin Chim Acta*. 2020;508:254-266. doi:10.1016/j.cca.2020.05.044
19. Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4):372. Published 2020 Mar 27. doi:10.3390/v12040372
20. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; April 20, 2021.
21. Pascarella G, Strumia A, Piliego C, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. 2020;288(2):192-206. doi:10.1111/joim.13091

22. Simon Junior H, Sakano TMS, Rodrigues RM, et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 from the pediatric emergency physician's point of view. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(2):140-159. doi:10.1016/j.jped.2020.08.004
23. Safadi MAP, Silva CAAD. THE CHALLENGING AND UNPREDICTABLE SPECTRUM OF COVID-19 IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. *Rev Paul Pediatr*. 2020;39:e2020192. Published 2020 Sep 7. doi:10.1590/1984-0462/2020/38/2020192
24. Hoste, L., Van Paemel, R. & Haerynck, COVID-19 ile ilgili çocuklarda F. Multisystem inflammatuar sendrom: sistematik bir derleme. *Eur J Pediatr* **180**, 2019–2034 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00431-021-03993-5>
25. Sağlık Bakanlığı, <https://COVID19.saglik.gov.tr/Eklenti/38596/0/COVID-19rehbericocukhastayonetimivetedavi> ,(Mayıs 2021 de erişilmiştir)
26. Sağlık Bakanlığı, <https://COVID19.saglik.gov.tr/> (Mayıs 2021 de erişilmiştir)
27. Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili SM, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biol Proced Online*. 2020;22:19. Published 2020 Aug 4. doi:10.1186/s12575-020-00128-2
28. Li Y, Hu Y, Yu J, Ma T. Ciddi veya kritik tip 2019 yeni koronavirüs pnömonisi olan 54 hastada laboratuvar testlerinin retrospektif analizi. *Laboratuvar Yatırımı* . 2020;100(6):794-800. doi:10.1038/s41374-020-0431-6
29. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1131-1134. doi:10.1515/cclm-2020-0198
30. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu Rev Microbiol*. 2019;73:529-557. doi:10.1146/annurev-micro-020518-115759
31. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3

32. Trivedi N, Verma A, Kumar D. Possible treatment and strategies for COVID-19: review and assessment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(23):12593-12608. doi:10.26355/eurrev_202012_24057
33. Pilz S, Zittermann A, Trummer C, et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocr Connect*. 2019;8(2):R27-R43. doi:10.1530/EC-18-0432
34. Erbay E , Mersin S , İbrahimoglu Ö . D Vitamini ve vücut sistemleri üzerine etkisi. *SagAkaDerg*. 2019; 6(3): 201-206.
35. Medrano M, Carrillo-Cruz E, Montero I, Perez-Simon JA. Vitamin D: Effect on Haematopoiesis and Immune System and Clinical Applications. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9):2663. Published 2018 Sep 8. doi:10.3390/ijms19092663
36. Tuckey RC, Cheng CYS, Slominski AT. The serum vitamin D metabolome: What we know and what is still to discover. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;186:4-21. doi:10.1016/j.jsbmb.2018.09.003
37. Hughes DA, Norton R. Vitamin D and respiratory health. *Clin Exp Immunol*. 2009;158(1):20-25. doi:10.1111/j.1365-2249.2009.04001.x
38. TEMD, https://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20210104143325-2021tbl_kilavuz5e76bb3d16.pdf (Mayıs 2021 de erişilmiştir)
39. HSGM, https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk_ergen_db/dokumanlar/D_vitamini_Rehberi (2021)
40. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev*. 2008;29(6):726-776. doi:10.1210/er.2008-0004
41. Lei GS, Zhang C, Cheng BH, Lee CH. Mechanisms of Action of Vitamin D as Supplemental Therapy for Pneumocystis Pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(10):e01226-17. Published 2017 Sep 22. doi:10.1128/AAC.01226-17
42. Yılmaz K, Şen V. D vitamini eksikliği çocuklarda COVID-19 için bir risk faktörü müdür?. *Pediatr Pulmonol* . 2020;55(12):3595-3601. doi:10.1002/ppul.25106

43. Hansdottir S, Monick MM. Vitamin D effects on lung immunity and respiratory diseases. *Vitam Horm.* 2011;86:217-237. doi:10.1016/B978-0-12-386960-9.00009-5
44. Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and COVID-19. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(5):R133-R147. doi:10.1530/EJE-20-0665
45. Trovas G, Tournis S. Vitamin D and COVID-19. *Hormones (Athens).* 2021;20(1):207-208. doi:10.1007/s42000-020-00231-9
46. Mercola J, Grant WB, Wagner CL. Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. *Nutrients.* 2020;12(11):3361. Published 2020 Oct 31. doi:10.3390/nu12113361
47. Hedlund R, Diamond TK, Uversky VN. The latitude hypothesis, vitamin D, and SARS-Co-V2 [published online ahead of print, 2020 Jul 17]. *J Biomol Struct Dyn.* 2020;1-3. doi:10.1080/07391102.2020.1794973
48. Chung JY, Thone MN, Kwon YJ. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;170:1-25. doi:10.1016/j.addr.2020.12.011
49. Zhang L, Peres TG, Silva MVF, Camargos P. What we know so far about Coronavirus Disease 2019 in children: A meta-analysis of 551 laboratory-confirmed cases. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(8):2115-2127. doi:10.1002/ppul.24869
50. Carlotti APCP, Carvalho WB, Johnston C, Rodriguez IS, Delgado AF. COVID-19 Diagnostic and Management Protocol for Pediatric Patients. *Clinics (Sao Paulo).* 2020;75:e1894. Published 2020 Apr 17. doi:10.6061/clinics/2020/e1894
51. Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(10):2565-2575. doi:10.1002/ppul.24991
52. de Las Heras N, Martín Giménez VM, Ferder L, Manucha W, Lahera V. Implications of Oxidative Stress and Potential Role of Mitochondrial Dysfunction in COVID-19: Therapeutic Effects of Vitamin D. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(9):897. Published 2020 Sep 21. doi:10.3390/antiox9090897

53. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20200702. doi:10.1542/peds.2020-0702
54. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julían A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(9):653-661. doi:10.1016/S2352-4642(20)30177-2
55. Safadi MAP, Silva CAAD. THE CHALLENGING AND UNPREDICTABLE SPECTRUM OF COVID-19 IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. *Rev Paul Pediatr*. 2020;39:e2020192. Published 2020 Sep 7. doi:10.1590/1984-0462/2020/38/2020192
56. Salamanna F, Maglio M, Landini MP, Fini M. Platelet functions and activities as potential hematologic parameters related to Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *Platelets*. 2020;31(5):627-632. doi:10.1080/09537104.2020.1762852
57. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *PLoS One*. 2020;15(8):e0238160. Published 2020 Aug 21. doi:10.1371/journal.pone.0238160
58. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1021-1028. doi:10.1515/cclm-2020-0369
59. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China [published correction appears in *Intensive Care Med*. 2020 Apr 6;:]. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):846-848. doi:10.1007/s00134-020-05991-x
60. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:382–386. doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e2
61. Tan C, Huang Y, Shi F, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol*. 2020;92(7):856-862. doi:10.1002/jmv.25871

62. Daneshkhah A, Agrawal V, Eshein A, Subramanian H, Roy HK, Backman V. Evidence for possible association of vitamin D status with cytokine storm and unregulated inflammation in COVID-19 patients. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(10):2141-2158. doi:10.1007/s40520-020-01677-y
63. Barassi A, Pezzilli R, Mondoni M, et al. Vitamin D in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) patients with non-invasive ventilation support [published online ahead of print, 2021 Jan 25]. *Panminerva Med.* 2021;10.23736/S0031-0808.21.04277-4. doi:10.23736/S0031-0808.21.04277-4
64. Asbaghi O, Sadeghian M, Mozaffari-Khosravi H, et al. The effect of vitamin d-calcium co-supplementation on inflammatory biomarkers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cytokine.* 2020;129:155050. doi:10.1016/j.cyto.2020.155050
65. Chen N, Wan Z, Han SF, Li BY, Zhang ZL, Qin LQ. Effect of vitamin D supplementation on the level of circulating high-sensitivity C-reactive protein: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients.* 2014;6(6):2206-2216. Published 2014 Jun 10. doi:10.3390/nu6062206
66. Rastogi A, Bhansali A, Khare N, et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study) [published online ahead of print, 2020 Nov 12]. *Postgrad Med J.* 2020;postgradmedj-2020-139065. doi:10.1136/postgradmedj-2020-139065
67. Bayramoğlu E, Akkoç G, Ağbaş A, et al. The association between vitamin D levels and the clinical severity and inflammation markers in pediatric COVID-19 patients: single-center experience from a pandemic hospital [published online ahead of print, 2021 Mar 31]. *Eur J Pediatr.* 2021;1-7. doi:10.1007/s00431-021-04030-1
68. Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M, et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS One.* 2020;15(9):e0239799. Published 2020 Sep 25. doi:10.1371/journal.pone.0239799
69. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet.* 2020

- Jan 30;:]. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
70. Amgalan A, Othman M. Hemostatic laboratory derangements in COVID-19 with a focus on platelet count. *Platelets*. 2020;31(6):740-745. doi:10.1080/09537104.2020.1768523
 71. Tan L, Wang Q, Zhang D, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study [published correction appears in *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Apr 29;5(1):61]. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):33. Published 2020 Mar 27. doi:10.1038/s41392-020-0148-4
 72. Liu J, Liu Y, Xiang P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med*. 2020;18(1):206. Published 2020 May 20. doi:10.1186/s12967-020-02374-0
 73. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;506:145-148. doi:10.1016/j.cca.2020.03.022
 74. Ünsal YA, Gül ÖÖ, Cander S, et al. Retrospective analysis of vitamin D status on inflammatory markers and course of the disease in patients with COVID-19 infection [published online ahead of print, 2021 Apr 5]. *J Endocrinol Invest*. 2021;1-7. doi:10.1007/s40618-021-01566-9
 75. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Nov 4]. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;1-9. doi:10.1080/10408398.2020.1841090
 76. Corrao S, Mallaci Bocchio R, Lo Monaco M, et al. Does Evidence Exist to Blunt Inflammatory Response by Nutraceutical Supplementation during COVID-19 Pandemic? An Overview of Systematic Reviews of Vitamin D, Vitamin C, Melatonin, and Zinc. *Nutrients*. 2021;13(4):1261. Published 2021 Apr 12. doi:10.3390/nu13041261
 77. Jain A, Chaurasia R, Sengar NS, Singh M, Mahor S, Narain S. Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its

correlation with inflammatory markers. Sci Rep. 2020;10(1):20191. Published 2020 Nov 19. doi:10.1038/s41598-020-77093-z



8. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Koronavirüs Parçacığı	4
Şekil 2. COVID-19 hastalarının cinsiyet, yatış süresi ve başvuru tarihlerine göre dağılımları.....	18
Şekil 3. COVID-19 hastalarının yattıkları birim, ek hastalık durumu, D vitamini kullanımı ve ex durumlarına göre dağılımları.	18
Şekil 4. Yoğun bakıma yatış durumunu öngörmeye WBC parametresinin ROC eğrisi.	27
Şekil 5. Yoğun bakıma yatış durumunu öngörmeye nötrofil parametresinin ROC eğrisi.	27



9. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Çocuklarda COVID-19 Tedavisinde Kullanılan İlaçların Dozları ve Uygulama Şekilleri	11
Tablo 2. 25-OH düzeyine göre D vitamini Durumunun Değerlendirilmesi	12
Tablo 3. Araştırmaya Dahil Edilen Katılımcıların Medikal ve Sosyodemografik Özellikleri.	17
Tablo 4. Araştırmaya Dahil Edilen Katılımcıların Laboratuvar Özellikleri.	19
Tablo 5. D vitamini Kullanan ve Kullanmayan Hastaların Bazı Sosyodemografik ve Medikal Özelliklerinin Karşılaştırılması.	19
Tablo 6. D vitamini Kullanan ve Kullanmayan Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	20
Tablo 7. Yoğun Bakım ve Servis Hastalarının Bazı Sosyodemografik ve Medikal Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	21
Tablo 8. Yoğun Bakım ve Servis Hastalarının Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	22
Tablo 9. Yatış Süresine Göre Yoğun Bakım ve Servis Hastalarının Bazı Sosyodemografik ve Medikal Özelliklerinin Karşılaştırılması	23
Tablo 10. Hastaların Yatış Süresine Göre Yaş ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	24
Tablo 11. Yaş, CRP, WBC, nötrofil %, nötrofil, lenfosit %, D-dimer ve ferritin parametrelerinin yoğun bakıma yatış durumunu öngörmeye çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucu	25
Tablo 12. Yoğun bakıma ve servise yatış durumunu öngörmeye bazı parametrelerin duyarlılık ve seçicilik değerleri.	26

10. EKLER DİZİNİ

EK-1 Etik Kurul Onayı.....	48
EK-2. İntihsl Raporu	49

