



# COVID-19 hastalarında çinko düzeylerinin incelenmesi

© Serdar Doğan<sup>1</sup>, © Tayibe Bal<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye.

<sup>2</sup> Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye.

## Öz

### COVID-19 hastalarında çinko düzeylerinin incelenmesi

**Amaç:** Çinko (Zn), immün yanıtı güçlendirici etkisinin yanı sıra viral enfeksiyonlara karşı savunmada da rol oynadığı bilinen önemli bir eser elementtir. Bu çalışma ile kliniğimizde izlenen COVID-19 olgularında Zn düzeylerinin belirlenerek, rutin laboratuvar parametreleri ve hastalık şiddeti ile olan ilişkisinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya 135 COVID-19 hastası ile 26 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Serum Zn, düzeyleri kolorimetrik yöntem ile ölçülmüştür. Ayrıca kreatinin, ALT, AST CK, LDH, ferritin, CRP, D-dimer ve fibrinojen düzeyleri değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Serum Zn düzeyleri tüm hasta gruplarında kontrol grubuna kıyasla; orta, ağır ve kritik hasta gruplarında ise hafif hasta grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Ayrıca Zn düzeyleri kreatinin, ALT, AST, CK, lökosit düzeyleri ile zayıf negatif ve anlamlı bir korelasyon gösterirken, yaş, CRP, ferritin, D-dimer ve fibrinojen düzeyleri ile anlamlı, orta derecede ve negatif yönde bir korelasyon göstermiştir.

**Sonuç:** Serum Zn düzeyleri COVID-19 hastalarında sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşüktür. COVID-19 olgularında hastalık şiddeti ile serum Zn düzeyleri arasında net bir ilişki bulunamamış olsa da hastalık şiddeti ile ilişkili biyokimyasal ve inflamatuvar markırlar ile serum çinko düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Koronavirüs Hastalığı, Çinko, İnflamasyon

## Abstract

### Investigation of zinc levels in patients with COVID-19

**Objective:** Zinc (Zn) is an important trace element known to play a role in defense against viral infections as well as its immune response enhancing effect. In this study, it was aimed to determine Zn levels in COVID-19 cases followed in our clinic and to examine its relationship with routine laboratory parameters and disease severity.

**Method:** One hundred thirty-five COVID-19 patients and 26 healthy individuals were included in the study. Serum Zn levels were measured by colorimetric method. In addition, creatinine, ALT, AST CK, LDH, ferritin, CRP, D-dimer and fibrinogen levels were evaluated.

**Results:** Serum Zn levels in all patient groups compared to the control group; it was found to be statistically significantly lower in the moderate, severe and critical patient groups compared to the mild patient group. In addition, while Zn levels showed a weak negative and significant correlation with creatinine, ALT, AST, CK, leukocyte levels, they showed a significant, moderate and negative correlation with age, CRP, ferritin, D-dimer and fibrinogen levels.

**Conclusion:** Serum Zn levels are statistically significantly lower in COVID-19 patients than in healthy individuals. Although there was no clear relationship between the severity of the disease and serum Zn levels in COVID-19 cases, it was observed that there was a significant relationship between the biochemical and inflammatory markers associated with the severity of the disease and serum zinc levels.

**Keywords:** Coronavirus Disease, Zinc, Inflammation

**Nasıl Atıf Yapmalı:** Doğan S, Bal T. COVID-19 hastalarında çinko düzeylerinin incelenmesi. MKÜ Tıp Dergisi 2022;13(45):68-73. <https://doi.org/10.17944/mkutfd.992280>

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Serdar Doğan, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye.  
**Email:** drserdardogan@hotmail.com  
**ORCID ID:** 0000-0001-6854-2197

**Geliş/Received:** 7 Eylül 2021  
**Kabul/Accepted:** 7 Aralık 2022

## GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) tüm dünyada etkili olan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu multisistemik bir hastalıktır. Mevcut veriler ışığında sitokin fırtınası olarak isimlendirilen interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımının şiddetli COVID-19 hastalığı patogenezindeki temel mekanizma olabileceği öne sürülmektedir. Esas olarak monositler, makrofajlar ve dendritik hücreler (DC) gibi doğal immün sistem hücreleri tarafından salgılanan bu sitokinler vasküler hiperpermeabiliteye, artmış sistemik inflamatuvar yanıt ve çoklu organ yetmezliğine neden olmaktadır (1).

Çinko (Zn) insan vücudunda demirden sonra en bol bulunan ikinci eser elementtir. İmmün yanıtı güçlendirici etkisinin yanında bu eser elementin virüslere karşı savunmada da görev almakta olduğu bildirilmiştir (2). Örneğin, timus bezindeki T hücrelerinin olgunlaşmasında ve farklılaşmasında rol oynayan timulin hormonu Zn'ya ihtiyaç duymaktadır. Bunu destekler şekilde, Zn eksikliğinde serum timulin düzeyinde görülen azalmanın T lenfositlerin olgunlaşmasını baskıladığı gösterilmiştir (3). Çinkonun makrofajları uyarmasıyla üretilen IL-12 doğal öldürücü hücreleri ve sitotoksik T hücreleri aktive ederken, interferon- $\gamma$  (IFN- $\alpha$ ) ile birlikte sitotoksik etkiye de katkı sağlarlar. Ayrıca Zn'nun doğal öldürücü hücreler (NK) ve nötrofiller gibi doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin gelişiminde ve düzenlenmesinde de rol oynadığı bilinmektedir (4).

Yapılan in vitro çalışmalarda Zn'nun koronavirüsler gibi RNA virüslerinde viral genomun çoğalmasını sağlayan RNA polimerazı inhibe ederek antiviral savunmaya katkı sağladığı ortaya konmuştur (5). Bununla birlikte, Zn'nun COVID-19 hastalığına karşı savunmada inflamatuvar sitokinlerin düzenlenmesinden metallothionein indüksiyonuna, oksidatif stresin kontrolünden fagositozu indükleyici etkisine kadar pek çok farklı yolda etkili olabileceği ileri sürülmektedir (2).

Literatürde serum Zn düzeyi ile COVID-19 hastalığı şiddeti arasında bir ilişki olup olmadığını irdeleyen yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada COVID-19 hastalarında hastalık şiddeti ile Zn düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığının irdelenmesi amaçlandı.

## YÖNTEM

### 2.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Bu kesitsel çalışmaya hastanemiz COVID-19 Kliniği'ne 15 Nisan 2021-15 Temmuz 2021 tarihleri arasında başvuran, 135 COVID-19 olgusu (hasta grubu) ile bilinen kalp hastalığı, diyabet, hipertansiyon gibi kronik hastalığı, aktif/kronik enfeksiyonu ya da romatolojik hastalığı olmayan, son bir yıl içerisinde Zn içeren ilaç kullanmamış olan 26 sağlıklı

birey (kontrol grubu) dahil edildi. COVID-19 olguları hastalık şiddetine göre dört gruba ayrıldı. Hafif grup; viral pnömoni/hipoksisi olmayan semptomatik hastalardan, orta grup; BT bulguları ve klinik pnömoni belirtileri olan hastalardan, şiddetli grup; BT bulguları ile orta derecede semptomları olan ve ayrıca SpO<sub>2</sub>  $\leq$  %90 ve/veya solunum hızı  $>$ 30 nefes/dk olan hastalardan, kritik grup ise yoğun bakım hastalarından oluşturuldu. On sekiz yaş altı, gebe ve malignite öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma için COVID-19 hastalarından ve kontrol grubundan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Çalışma gruplarına ait demografik ve laboratuvar verileri hastane bilgi sisteminden toplanmıştır.

### 2.2. Kan Örneklerinin Toplanması

COVID-19 hastalarından ve sağlıklı kontrollerden serum eldesi için sarı kapaklı jelli biyokimya tüpüne venöz kan örnekleri alındı. Alınan örnekler 1500 $\times$ g'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serumlarda Zn düzeyleri çalışıldı.

### 2.3. Biyokimyasal Parametrelerin Çalışılması

Serum Zn düzeyleri Atellica CH 930 Analyzer (Siemens, Almanya) otoanalizöründe Archem marka Zn kiti (Archem, Türkiye) kullanılarak kolorimetrik yöntemle ölçülmüştür. Ayrıca serum kreatinin seviyeleri, laktat dehidrojenaz (LDH), kreatin kinaz (CK), aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) aktiviteleri, spektrofotometrik yöntemle Advia 1800 (Siemens, Almanya) cihazında, ferritin seviyeleri Advia Centaur XP cihazında (Siemens, Almanya) çalışıldı. CRP düzeyleri nefelometrik yöntemle (Siemens BN II System Marburg, Almanya) belirlendi. Lökosit ve lenfosit sayıları Mindray BC 6800 cihazında (MINDRAY Co., Çin), D-dimer seviyeleri VIDAS D-Dimer Exclusion™ II (BioMérieux, Fransa) cihazında ve fibrinojen seviyeleri ise STA Compact Max (Stago, ABD) cihazında ölçüldü.

### 2.4. PCR Analizi

Çalışmaya dahil edilen COVID-19 hastalarının tamamı COVID-19 hastalığı nasofaringeal, orofaringeal veya balgam örneklerinde RT-PCR testi ile doğrulanmış olgulardı (6). SARS-CoV-2 RT-PCR testi (Montania 4896 Real-Time PCR Instrument, Anatolia Diagnostics Inc, İstanbul, Türkiye) üreticinin talimatlarına göre (Bioeksen R&D Tech. Ltd, İstanbul, Türkiye) yapıldı.

### 2.5. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS yazılım programı sürüm 23.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, ABD) ile gerçekleştirildi. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  SD, kategorik veriler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında yerine göre Ki-kare ya da Fisher testleri kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmede görsel (histogram) ve analitik (Kolmogorov-

Smirnov testi ve Shapiro-Wilk testi) yöntemler kullanıldı. İki den fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi uygulandı. Kruskal-Wallis testinde fark çıkan grupların ikili karşılaştırılmasında post-hoc test olarak Bonferroni düzeltmeli ( $p < 0.05/5$ ) Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametrelerin arasındaki korelasyonlar için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 135 hasta ile 26 sağlıklı bireye ait demografik özellikler tablo 1’de verilmiştir. Kritik ve ağır hasta grubunun yaş ortalamaları, kontrol grubunda ya da hafif ve orta grupta bulunan COVID-19 hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (kritik grup;  $p < 0.001$  ve ağır grup;  $p < 0.001$ ) (Tablo 1).

Hasta ve kontrol gruplarına ait biyokimyasal parametrelerin sonuçları tablo 2’de gösterilmiştir. Tüm hasta gruplarında kontrol grubuna kıyasla ALT, LDH, CRP, ferritin ve fibrinojen düzeyleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bunların dışında orta, ağır ve kritik hasta gruplarında AST, CK ve D-dimer düzeyleri ile ağır ve kritik hasta gruplarında kreatinin ve lökosit düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir (Tablo 2).

Orta hasta grubunda hafif hasta grubuna kıyasla kreatinin, CRP, ferritin, D-dimer ve fibrinojen düzeyleri; ağır hasta grubunda hafif hasta grubuna kıyasla kreatinin, CK, lökosit, CRP, ferritin, D-dimer ve fibrinojen düzeyleri; kritik hasta grubunda hafif hasta grubuna kıyasla LDH, CK, lökosit, CRP, ferritin, D-dimer ve fibrinojen düzeyleri; ağır hasta grubunda orta hasta grubuna kıyasla CK, lökosit, ferritin ve D-dimer düzeyleri; kritik hasta grubunda orta hasta grubuna kıyasla ALT, AST, LDH, CK, lökosit, CRP, ferritin, D-dimer ve fibrinojen düzeyleri ile kritik hasta grubunda ağır hasta grubuna kıyasla ALT, LDH, lökosit, CRP ve D-dimer düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (Tablo 2).

Çinko düzeylerinin tüm hasta gruplarında kontrol grubuna kıyasla; orta, ağır ve kritik hasta gruplarında ise hafif hasta grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu gözlenmiştir (Tablo 2).

Lenfosit düzeyleri ise tüm hasta gruplarında kontrol grubuna göre; ağır ve kritik hasta grubunda ise hafif hasta ve orta hasta grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (Tablo 2).

**Tablo 1. Çalışma gruplarına ait demografik veriler**

		Kontrol (n=26)	Hafif (n=16)	Orta (n=57)	Ağır (n=37)	Kritik (n=25)	p
Yaş (ort ± SD)		44.2 ± 5.9	47.5 ± 14.5	51.5 ± 13.6	62.9 ± 13.7 <sup>a</sup>	63.4 ± 14.5 <sup>b</sup>	<0.001 <sup>a,b</sup>
Cinsiyet(n)	Kadın	12	6	23	14	9	0.101
	Erkek	14	10	34	23	16	
Cinsiyet (%)	Kadın	%46	%38	%40	%37	%36	0.101
	Erkek	%54	%62	%60	%63	%64	

<sup>a</sup> Ağır grubun kontrol, hafif ve orta gruba göre karşılaştırılmasını göstermektedir.

<sup>b</sup> Kritik grubun kontrol, hafif ve orta gruba göre karşılaştırılmasını göstermektedir.

Çalışma gruplarına ait Zn düzeyleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkileri test etmek amacıyla yapılan korelasyon analizlerinin sonuçları tablo 3’de sunulmuştur (Tablo 3). Çinko düzeyleri ile kreatinin, ALT, AST, CK ve lökosit düzeyleri arasında zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde bir ilişki saptandı. Çinko düzeyleri ile yaş, CRP, ferritin, D-dimer ve fibrinojen düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde negatif yönde bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Ayrıca Zn düzeyleri ile lenfosit sayıları arasında da orta düzeyde pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmiştir.

## TARTIŞMA

COVID-19 olgularında hastalık şiddeti ile serum Zn düzeyleri arasında anlamlı bir ilişkinin olup olmadığının irdelendiği bu çalışmada serum Zn düzeylerinin COVID-19 hastalarında sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak, serum Zn düzeyi ile COVID-19 hastalarında hastalık şiddetinin bir göstergesi olarak kabul edilen inflamatuvar markırlar olan CRP, ferritin, D-dimer ve fibrinojen düzeyleri arasında da anlamlı orta düzeyde negatif yönde bir ilişkinin olduğu görülmüştür.

**Tablo 2. Çalışma gruplarına ait biyokimyasal parametreler**

Parametre	Kontrol (n=26)	Hafif (n=16)	Orta (n=57)	Ağır (n=37)	Kritik (n=25)	p
Lökosit (x10 <sup>9</sup> /L)	6.26±1.31	6.42±2.11	8.28±13.7	10.7±11.7 <sup>c,f,h</sup>	16.1±9.5 <sup>d,g,i,j</sup>	<0.007 <sup>c,d,f,g,h,i,j</sup>
Lenfosit (x10 <sup>9</sup> /L)	2.18±0.62	1.61±0.42 <sup>a</sup>	1.45±0.65 <sup>b,e</sup>	1.28±0.57 <sup>c,f</sup>	1.1±1.47 <sup>d,g</sup>	≤0.002 <sup>a,b,c,d,e,f,g</sup>
ALT (U/L)	21.9±8.9	28.1±11.4 <sup>a</sup>	36.2±25.1 <sup>b</sup>	38.8±28.5 <sup>c</sup>	53.5±37.5 <sup>d</sup>	≤0.002 <sup>a,b,c,d</sup>
AST (U/L)	20.2±4.61	29.1±11.7	34.5±22.8 <sup>b</sup>	43.3±47.5 <sup>c</sup>	70.2±73.9 <sup>d</sup>	≤0.005 <sup>b,c,d</sup>
Kreatinin (mg/dL)	0.71±0.13	0.75±0.15	0.86±0.29 <sup>e</sup>	1.02±0.57 <sup>c,f</sup>	1.09±0.98 <sup>d,g</sup>	0.01 <sup>e</sup> ≤0.001 <sup>c,d,f,g</sup>
CK (U/L)	69.6±22.1	103.3±102.1	153.9±196.3 <sup>b</sup>	218.2±135.2 <sup>c,f,h</sup>	269.1±197.6 <sup>d,g,i</sup>	0.003 <sup>b</sup> <0.001 <sup>c,d,f,g,h,i</sup>
LDH (U/L)	133.2±18.1	236.6±88.4 <sup>a</sup>	311.6±214.3 <sup>b</sup>	274.6±98.1 <sup>c</sup>	461.9±206.1 <sup>d,g,i,j</sup>	<0.001 <sup>a,b,c,d,g,i,j</sup>
Ferritin (mg/dL)	27.8±21.9	60.2±35.3 <sup>a</sup>	369.5±506.4 <sup>b,e</sup>	719.5±1056.5 <sup>c,f,h</sup>	1163.7±1179.5 <sup>d,g,i</sup>	<0.001 <sup>a,b,c,d,e,f,g,h,i</sup>
CRP (mg/L)	31.5±3.12	115.3±30.8 <sup>a</sup>	365.4±370.0 <sup>b,e</sup>	535.4±380.2 <sup>c,f</sup>	950.9±774.4 <sup>d,g,i,j</sup>	<0.001 <sup>a,b,c,d,e,f,g,i,j</sup>
D-dimer (ng/dL)	200.6±46.9	399.2±50.4	520.1±241.1 <sup>b,e</sup>	1141.3±979.2 <sup>c,f,h</sup>	3251.2±2270.7 <sup>d,g,i,j</sup>	<0.001 <sup>b,c,d,e,f,g,h,i,j</sup>
Fibrinojen(mg/dL)	218.4±27.7	306.6±84.1 <sup>a</sup>	417.1±142.1 <sup>b,e</sup>	465.3±131.2 <sup>c,f,i</sup>	562.1±145.7 <sup>d,g,i</sup>	≤0.002 <sup>a,b,c,d,e,f,g,i,j</sup>
Çinko (µg/dL)	88.6±20.5	64.1±30.7 <sup>a</sup>	36.1±31.6 <sup>b,e</sup>	30.8±19.5 <sup>c,f</sup>	24.3±22.7 <sup>d,g</sup>	<0.001 <sup>a,b,c,d,f,g</sup> 0.003 <sup>e</sup>

Sonuçlar ortalama ± SD şeklinde verilmiştir.

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, CK: Kreatin kinaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, CRP: C-reaktif protein.

<sup>a</sup>Kontrol ve hafif grup, <sup>b</sup>Kontrol ve orta grup, <sup>c</sup>Kontrol ve ağır grup, <sup>d</sup>Kontrol ve kritik grup, <sup>e</sup>Hafif ve orta grup, <sup>f</sup>Hafif ve ağır grup, <sup>g</sup>Hafif ve kritik grup, <sup>h</sup>Orta ve ağır grup, <sup>i</sup>Orta ve kritik grup ve <sup>j</sup>Ağır ve kritik grup arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir.

**Tablo 3. Çalışma gruplarına ait çinko ile yaş ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar**

Parametre	Çinko	
	r	p
Yaş	-0.437	<0.001
Kreatinin	-0.210	0.008
ALT	-0.268	0.001
AST	-0.227	0.004
LDH	-0.474	<0.001
CK	-0.320	<0.001
Lökosit	-0.256	0.001
Lenfosit	0.384	<0.001
CRP	-0.547	<0.001
Ferritin	-0.514	<0.001
D-dimer	-0.473	<0.001
Fibrinojen	0.452	<0.001

Çinko insan vücudunda büyüme-gelişme, bağışıklık sistemi, enzimatik fonksiyonlar ve transkripsiyon düzenlenmelerde rol oynayan önemli bir elementtir. Ayrıca COVID-19 hastalarında çeşitli etkileri olduğu ortaya konmuştur (3, 5). Serum Zn düzeylerinin COVID-19 hastalarında ve sağlıklı bireylerde karşılaştırıldığı bir çalışmada, Zn düzeylerinin COVID-19 olgularında sağlıklı olgulardakine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük saptandığı bildirilmiştir (sırasıyla 67.6±15.1 µg/dL ve 86.6±11.7 µg/dL) (7).

Yapılan bir diğer çalışmada COVID-19 hastalarında ortalama Zn düzeyi 71.7±24.6 µg/dL bulunurken, sağlıklı bireylerde bu düzeyin anlamlı oranda daha yüksek (97.5±29.4 µg/dL) olduğu bildirilmiştir (8). Mevcut çalışmada da daha önce yapılmış olan çalışmalara benzer şekilde kontrol grubunda ortalama serum Zn düzeyi 88.6±20.5 µg/dL (referans aralık kadın için 70-114, erkek için 72.6-127 µg/dL) olarak ölçülmüştür. Ayrıca Zn düzeylerinin tüm hasta gruplarında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük olduğu görülmüştür.

Serum Zn düzeylerinin sağlıklı bireyler ile hafif, orta ve şiddetli COVID-19 hasta gruplarında karşılaştırıldığı güncel bir çalışmada Zn düzeylerinin orta ve ağır grupta

kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda daha düşük bulunduğu bildirilmiştir (9). Bir diğer çalışmada ise entübe COVID-19 hastalarında hafif-orta hasta grubuna kıyasla serum Zn düzeylerinin anlamlı oranda daha düşük olduğu görülmüştür (10). Çalışmamızda kritik, ağır, orta COVID-19 hasta gruplarında kontrol grubu ve hafif hasta grubuna göre serum Zn düzeylerinin anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak, orta, ağır ve kritik COVID-19 hasta grupları arasında Zn düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış olsa da kademeli bir düşüş trendinin olduğu görülmüştür. Özetle, serum Zn düzeyleri COVID-19 hastalarında sağlıklı bireylere göre anlamlı oranda azalmıştır.

COVID-19 olgularında reaktif oksijen ve nitrojen türleri (RONS) üretimindeki ve/veya antioksidan moleküllerin tüketimindeki artışın hücre içerisindeki mevcut oksidatif dengenin oksidanlar yönünde bozulmasıyla sonuçlandığı bilinmektedir. Buna bağlı olarak gelişen hüresel hasar ve anormal sinyalizasyonun tetiklediği inflamasyon kaskadı hafif hastalığın akut solunum yetmezliği sendromuna (ARDS) ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır (1, 11, 12). Hastalarda özellikle akciğerlerde ortaya çıkan bu yoğun inflamasyona bağlı olarak oluşan süperoksit radikalleri, yapısında Zn bulunan bir antioksidan olan süperoksit dismutaz (SOD) enzimi aracılığıyla hidrojen peroksit dönüştürülür. Hidrojen peroksit ise katalaz ve peroksidaz varlığında zararsızlaştırılır (13). Dolayısıyla Zn antioksidan savunmada önemli bir kofaktör olarak ön plana çıkmaktadır. COVID-19 hastalarında görülen Zn düşüklüğünün bir nedeni artmış olan oksidan hasarda ortaya çıkan antioksidan tüketimine bağlı olabilir.

Sepsis hastalarında yapılan çalışmalarda TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerdeki artışın karaciğerdeki Zn taşıyıcılarının upregülasyonu ile sonuçlandığı ve Zn'nun serumdan karaciğere geçişinin artmasıyla serum Zn düzeylerinde düşüş görüldüğü bildirilmiştir (14). Öte yandan, serum Zn düzeyleri ile COVID-19 olgularında hastalık şiddeti arasındaki ilişkinin irdelendiği bir diğer çalışmada ise serum Zn düzeyleri ile SpO2 düzeyleri arasında pozitif yönde, ateş, akciğer hasarı ve CRP düzeyleri ile negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (9). Goncalves ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ciddi ARDS gelişmiş hastalarda düşük serum Zn düzeyi prevelansının görece yüksek olduğunu raporlamışlardır. Çalışmamızda serum Zn düzeyleri ile kreatinin, ALT, AST, CK enzim aktivitesi ve lökosit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, zayıf ve negatif yönde bir ilişki gözlenirken, yaş, CRP, ferritin, D-dimer ve fibrinojen ile orta düzeyde, negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. COVID-19 hastalarında hastalık şiddetindeki artışla doğru orantılı olarak artmakta olan proinflamatuvar sitokin salınımının inflamatuvar markırlarda artışla sonuçlandığı bilinmektedir (1). Buna bağlı olarak Zn'nun

serumdan karaciğere geçişi COVID-19 hastalarında ortaya çıkan Zn düzeylerindeki azalmanın bir diğer nedeni olabilir.

COVID-19 hastalarında yaşla birlikte hastalık şiddetinin artmakta olduğu gösterilmiştir (15). Çalışmamızda ağır ve kritik hasta grubuna ait yaş ortalaması sağlıklı bireylere, hafif ve orta hasta grubuna göre yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde daha önce yapılan çalışmalarda ALT, AST, CK ve LDH enzim aktivitesi, kreatinin ve lökosit düzeyleri ile CRP, D-dimer, ferritin ve fibrinojen gibi inflamatuvar belirteçlerin COVID-19 hastalarında sağlıklı bireylere göre artış gösterdiği ortaya konmuştur. Aynı zamanda bu markırlar COVID-19 hastalarında hastalık şiddetine bağlı olarak artmaktadır. Okuyan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada belirtilen biyokimyasal belirteçler ile inflamatuvar markırların COVID-19 hasta gruplarında kontrol grubuna göre artmış olduğu ve yine benzer şekilde hastalık şiddeti ile inflamatuvar markırların artış gösterdiği ortaya konmuştur (16). Mevcut çalışmamızda daha önce yapılmış çalışmaların sonuçlarıyla benzer şekilde biyokimyasal markırlar ile inflamatuvar belirteçlerin COVID-19 hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğu bulunmuştur.

## SONUÇ

Bu çalışmada elde edilen verilere dayanarak serum Zn düzeylerinin COVID-19 olgularında sağlıklı bireylere göre anlamlı oranda daha düşük olduğu söylenebilir. Öte yandan, COVID-19 olgularında hastalık şiddeti ile serum Zn düzeyleri arasında net bir ilişki bulunamamış olsa da hastalık şiddeti ile ilişkili biyokimyasal ve inflamatuvar markırlar ile serum Zn düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. COVID-19 hastalarında hastalık şiddeti ile Zn düzeyleri arasındaki ilişkinin daha net ortaya konabileceği daha büyük hasta gruplarında yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## BİLDİRİMLER

### Değerlendirme

Dış danışmanlarca değerlendirilmiştir.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

### Finansal Destek

Yazarlar bu çalışma sırasında herhangi bir finansal destek kullanmamışlardır.

### Etik Beyan

Bu çalışma için Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Olmayan/Girişimsel Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 08/04/2021 tarih ve 2021/38 sayılı yazı ile izin alınmış olup Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.



### Yazarlık Katkıları

Konsept: S.D., T.B., Dizayn: S.D., T.B., Veri Toplama veya İşleme: T.B., Analiz veya Yorumlama: S.D., Literatür Arama: S.D., Yazan: S.D., T.B.

### KAYNAKLAR

1. Dogan S, Bal T, Cabalak M, Dikmen N, Yaqoobi H, Ozcan O. Oxidative stress index can be a new marker related to disease severity in COVID-19. *Turkish Journal of Biochemistry*. Pre-published online by De Gruyter August 9, 2021. <https://doi.org/10.1515/tjb-2021-0013>
2. Pal A, Squitti R, Picozza M, Pawar A, Rongioletti M, Dutta AK, Sahoo S, Goswami K, Sharma P, Prasad R. Zinc and COVID-19: Basis of Current Clinical Trials. *Biol Trace Elem Res*. 2021 Aug;199(8):2882-2892. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02437-9>
3. Tamer A, Nalbant A. Nutrition and immun system . *Sakarya Med J* 2021, 11(2):458-466. <https://doi.org/10.31832/smj.896467>
4. Prasad AS. Clinical, immunological, anti-inflammatory and antioxidant roles of zinc. *Exp Gerontol*. 2008 May;43(5):370-7. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2007.10.013>.
5. Gungor EO, Yaldız N, Ozbek SC. Micronutrients supporting immune system: Review for COVID-19. *Journal of Health Science Yuksek Ihtisas University*. 2020;1:53-56.
6. Saatci E. Newly developed diagnostic methods for SARS-CoV-2 detection, *Turkish Journal of Biochemistry* 2020;45(5),465-474. <https://doi.org/10.1515/tjb-2020-0218>.
7. Elham AS, Azam K, Azam J, Mostafa L, Nasrin B, Marzieh N. Serum vitamin D, calcium, and zinc levels in patients with COVID-19. *Clin Nutr ESPEN*. 2021 Jun; 43: 276-282. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.03.040>.
8. Heller RA, Sun Q, Hackler J, Seelig J, Seibert L, Cherkezov A, Minich WB, Seemann P, Diegmann J, Pilz M, Bachmann M, Ranjbar A, Moghaddam A, Schomburg L. Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker. *Redox Biol*. 2021 Jan;38:101764. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101764>.
9. Skalny AV, Timashev PS, Aschner M, Aaseth J, Chernova LN, Belyaev VE, Grabeklis AR, Notova SV, Lobinski R, Tsatsakis A, Svistunov AA, Fomin VV, Tinkov AA, Glybochko PV. Serum Zinc, Copper, and Other Biometals Are Associated with COVID-19 Severity Markers. *Metabolites*. 2021 Apr 15;11(4):244. <https://doi.org/10.3390/metabo11040244>.
10. Yasui Y, Yasui H, Suzuki K, Saitou T, Yamamoto Y, Ishizaka T, Nishida K, Yoshihara S, Gohma I, Ogawa Y. Analysis of the predictive factors for a critical illness of COVID-19 during treatment - relationship between serum zinc level and critical illness of COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020 Nov;100:230-236. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.008>.
11. Sönmez D, Özcan O. COVID-19 patogenezinde oksidatif stresin rolü. Yücel D, editör. *COVID-19 Pandemisinde Tıbbi Biyokimyanın Artan Rolü*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.68-74.
12. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med* 2020 Jun;8(6):e46-e47. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30216-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2).
13. Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*. 2011 May 10;283(2-3):65-87. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2011.03.001>.
14. Cabral M, Kuxhaus O, Eichelmann F, Kopp JF, Alker W, Hackler J, Kipp AP, Schwerdtle T, Haase H, Schomburg L, Schulze MB. Trace element profile and incidence of type 2 diabetes, cardiovascular disease and colorectal cancer: results from the EPIC-Potsdam cohort study. *Eur J Nutr*. 2021 Sep;60(6):3267-3278. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02494-3>.
15. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, Salazar-Mather TP, Dumenco L, Savaria MC, Aung SN, Flanigan T, Michelow IC. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. 2021 Jan;31(1):1-10. <https://doi.org/10.1002/rmv.2146>.
16. Okuyan HM, Dogan S, Bal T, Çabalak M. Beclin-1, an autophagy-related protein, is associated with the disease severity of COVID-19. *Life Sci*. 2021 Aug 1;278:119596. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119596>.