



Özgün Araştırma/Research Article

**Covid-19 hastalarında serum 25-OH vitamin D3 düzeyleri ve hastalık aktivitesine etkileri: Prospektif kesitsel bir çalışma**

**Serum 25-OH vitamin D3 levels and effects on disease activity in Covid-19 patients: A prospective cross-sectional study**

Dilay EKEN GEDİK<sup>1</sup>, Gülseren DOST SÜRÜCÜ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, 02040, Adıyaman-Türkiye

**Atıf gösterme/Cite this article as:** Eken Gedik D ve Dost Sürücü G. Covid-19 Hastalarında Serum 25-OH Vitamin D3 Düzeyleri ve Hastalık Aktivitesine Etkileri: Prospektif kesitsel bir çalışma. *ADYÜ Sağlık Bilimleri Derg.* 2022;8(3):181-190. doi:10.30569.adiyamansaglik.1128161

**Öz**

**Amaç:** Çalışmamızda, Koronavirüs Hastalığı-19 (Covid-19) hastalarında D vitamini düzeyleri ile hastalık şiddeti, prognoz ve inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Hastanemizde Covid-19 tanısı ile yatırılan 100 hastanın serum 25-hidroksi vitamin D düzeyleri ile C-Reaktif Protein (CRP), D-Dimer, prokalsitonin, fibrinojen, ferritin düzeyleri ve Postero-anterior Akciğer grafisi ve Akciğer Bilgisayarlı Tomografi görüntüleri değerlendirildi.

**Bulgular:** D vitamini eksikliği ve yetersizliği olan hastaların D-Dimer düzeyleri ve CRP düzeyleri anlamlı derecede yüksekti ( $p<0,05$ ). D vitamini düzeyleri ile akciğer tutulum oranı, yoğun bakım ihtiyacı, mortalite ve hastanede kalış süresi arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

**Sonuç:** Covid-19'da, D vitamini düzeylerinin etkisine ilişkin belirsizlikler devam etmektedir ve daha fazla sayıda hastayı içeren, komorbiditeleri dışlayan, D vitamini tedavisini değerlendiren çok merkezli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Covid-19; D vitamini eksikliği; Hastalık şiddeti; Mortalite.

**Abstract**

**Aim:** In our study, we aimed to determine the relationship between vitamin D levels and disease severity, prognosis and inflammation markers in Coronavirus Disease-19 (Covid-19).

**Materials and Methods:** Serum 25-hydroxy vitamin D, C-Reactive Protein (CRP), D-Dimer, procalcitonin, fibrinogen, ferritin levels and Postero-anterior Chest X-ray and Lung Computerized Tomography images of 100 patients hospitalized with the diagnosis of Covid-19 in our hospital were evaluated.

**Results:** D-Dimer and CRP levels of patients with vitamin D deficiency and insufficiency were significantly higher ( $p<0,05$ ). There was no significant relationship between vitamin D levels and lung involvement rate, need for intensive care, mortality and length hospital stay.

**Conclusion:** Uncertainties regarding the effect of vitamin D levels in Covid-19 remain, and there is a need for multicenter randomized controlled studies that include a larger number of patients, exclude comorbidities, and evaluate vitamin D therapy.

**Keywords:** Covid-19; Disease severity; Mortality; Vitamin D deficiency.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dilay EKEN GEDİK, Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, 02040, Adıyaman-Türkiye, E-mail: [dilayeken@hotmail.com](mailto:dilayeken@hotmail.com)

**Geliş Tarihi/Received:**01.06.2022 **Kabul Tarihi/Accepted:**12.10.2022

**Yayın Tarihi/Published online:**31.12.2022



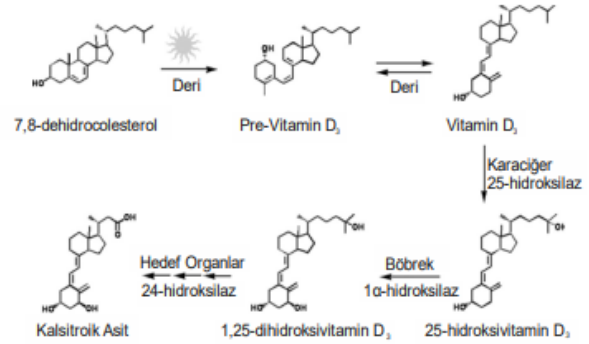
## Giriş

İlk olarak 2019 yılında Çin'in Wuhan kentinde tespit edilen ve kısa sürede tüm dünyaya yayılan, koronavirüs hastalığı-19 (Covid-19)'un neden olduğu enfeksiyon, ölüm dahil olmak üzere hafiften ağıra kadar değişen farklı klinik sonuçlara neden olmaktadır. Henüz Covid-19'dan etkilenen hastalar için, semptomatik tedavi ve destek tedavisi dışında önerilen spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Ayrıca hastalığın bazı insanlarda neden daha şiddetli semptomlar geliştirdiği net olarak anlaşılabilmiş değildir.<sup>1,2</sup> Majör genetik ve/veya çevresel koşulların bu farklılığın nedeni olduğu düşünülmektedir. Cinsiyet, ilerlemiş yaş, obezite, metabolik sendrom, nüfus yoğunluğu, etnik köken ve iklim koşullarının ölüm oranı ile güçlü ilişkisi olduğu bildirilmiştir.<sup>3,4</sup>

Vitamin D eksikliğinin, metabolik, otoimmün ve enfeksiyöz komorbiditeler ile ilişkisi tüm dünyada kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır.<sup>5</sup> Birçok çalışma, D vitamini eksikliği ile solunum yolu enfeksiyonu riskinin artması arasındaki bağlantıyı vurgulamıştır.<sup>6-8</sup> D vitamini reseptörleri B ve T lenfositlerde yüksek oranda eksprese edilir, bu da hümmoral ve hücrel immün yanıtın modüle edilmesinde D vitamininin önemli rolü olduğunu düşündürmektedir.<sup>9</sup> Kış aylarında artan solunum yolu enfeksiyonlarının bu dönemde azalmış serum 25-hidroksi vitamin D [25(OH)D] seviyeleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.<sup>10</sup>

Hiçbir gıda maddesi günlük D vitamini ihtiyacını karşılayacak oranda vitamin ihtiva etmez ve normal koşullarda D vitamininin %90-95 kadarı güneş ışınlarının etkisi ile sentez edilir.<sup>11</sup> Klasik olarak yağda çözünen bir vitamin olarak bilinen D vitamini, vücutta endojen olarak da salgılanabilen ve hormon benzeri fonksiyonları olan, birçok farklı bileşikler olan bir grup steroldür. Deri altında bulunan 7-dehidrokolesterol, 290-315 nm dalga boyundaki UV ışık altında inaktif olan previtamin D<sub>3</sub>'e dönüşmekte ve ardından yavaş yavaş, kolekalsiferol olarak da isimlendirilen ancak inaktif olan D<sub>3</sub> vitamini oluşmaktadır. Bu endojen üretim D vitamininin temel kaynağıdır.<sup>12</sup> Aktifleşebilmesi için ilk olarak, karaciğerde

25-hidroksilaz enzimi ile 25-hidroksikolekalsiferol [25(OH)D]'e dönüştürülmesi gerekir. İkinci aşama ise böbreklerde 1 $\alpha$ -hidroksilaz enzimi aracılığıyla 1,25-dihidroksikolekalsiferol [1,25(OH)<sub>2</sub>D]<sup>3</sup>'e dönüştürülmesidir. Bu da D vitamininin aktif formudur.<sup>13</sup> Şekil 1'de vitamin D biyosentezi gösterilmiştir.<sup>14</sup>



Şekil 1. Vitamin D biyosentezi

Endokrin Derneği kılavuzlarına göre; D vitamini eksikliği, serum 25(OH)D seviyeleri 20 ng/ml'nin altında ve D vitamini yetersizliği ise 25(OH)D seviyeleri 20 ile 30 ng/ml arasında olduğunda teşhis edilmektedir.<sup>15</sup>

Covid-19 salgınının kış aylarında başlaması, yaşlı ve obez bireylerin yanı sıra daha koyu tenli bireylerde ölüm oranlarının daha yüksek olması ve hemen hemen hepsinde düşük vitamin D düzeyinin saptanması, benzer şekilde ekvatora yakın ülkelerde daha az ölüm olması D vitamininin Covid-19 patofizyolojisinde potansiyel bir rolü olduğunu düşündürmüştü, bazı ülkelerde tedaviye D vitamini eklenmiştir.<sup>16-19</sup> Covid-19 enfeksiyonunun klinik bulguları ile D vitamini düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen ve farklı sonuçlar bildiren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>20-23</sup>

Biz bu çalışma ile, Covid-19 tanısı nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda hastalık şiddeti, prognoz ve inflamasyon belirteçleri ile D vitamini düzeyi arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

### Araştırmanın tipi

Bu çalışma prospektif ve kesitsel olarak toplanan veriler incelenerek değerlendirilmiştir.

## Araştırmanın evreni ve örneklemi

Çalışmaya 1 Şubat 2021 ile 3 Mayıs 2021 tarihleri arasında Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pandemi kliniklerinde, Covid-19 tanısı ile hastaneye yatırılıp yapılan 18-75 yaş arası 100 hasta dahil edildi. 18 yaş altı ve 75 yaş üstü olanlar, bilinen herhangi bir romatizmal ve inflamatuvar hastalık öyküsü olanlar, kontrol edilemeyen diyabetes mellitus öyküsü olanlar, kontrol edilemeyen hipertansiyon öyküsü olanlar, malignite öyküsü olanlar, kronik böbrek yetmezliği olanlar, bilinen karaciğer hastalığı olanlar, son 3 ay içerisinde D vitamini takviyesi almış olanlar, Türk dışında herhangi bir etnik kökeni olanlar (yabancılar), vücut kitle indeksi  $30 \text{ kg/m}^2$ 'den büyük olanlar, Covid-19 mutasyonları (varyantları) pozitif olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

## Veri toplama araçları

Kurumumuzda, SARS-CoV-2 (şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2) ile enfekte hastaların tanısı, pozitif sürüntü testi ile [ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) kullanılarak] veya sürüntü testi negatifse klinik, radyolojik ve hematolojik bulguların varlığı ile doğrulanmıştır. Çalışmamızda, hastaların demografik verileri, klinik seyir, enfeksiyonun şiddeti, eşlik eden hastalıklar ve kullanılan ilaçlar ile ilgili bilgiler kaydedildi. Yatışa kabul edilen tüm hastalara 8 saatlik açlık sonunda tam kan sayımı ölçümü, serum 25(OH)D<sub>3</sub>, C-reaktif protein (CRP), sedimentasyon, D-dimer, prokalsitonin, serum fibrinojen, ferritin ve rutin biyokimya tetkikleri yapıldı. Tüm hastaların Postero-anterior (PA) Akciğer grafisi ve Akciğer Bilgisayarlı Tomografi (BT) çekimleri yapıldı. Aynı radyolog tarafından Akciğer BT sonuçları değerlendirilerek tutulumu göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırıldı. Lezyon hacmi akciğer hacminin %25'inden az olanlar hafif, %25-50 olanlar orta, %50'den fazla olanlar ise ağır tutulum olarak değerlendirildi. PCR testi için BIO-RAD CFX96™ / (Real-Time System (Roche LightCycler® 96) cihazı kullanılarak hastanemizin Mikrobiyoloji laboratuvarında çalışıldı. Tam kan sayımı için kan örneği 30 dakika içinde ve EDTA K'lı tüpe alındı,

Abbott Cell Dyn Ruby Analyzer (Abbott, Abbott Park, IL, USA) cihazı kullanılarak hücre sayımı (MAPPS optik teknolojisi) yöntemi ile Biyokimya laboratuvarında çalışıldı. D vitamini seviyeleri, Beckman Coulter Dxl-800 Analyzer (Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA) cihazı kullanılarak immunoassay (chemiluminescence immunoassay) yöntemi ile Biyokimya laboratuvarında çalışıldı (Referans aralığı: 10-80 ng/ml). D vitamini düzeyi  $\geq 30 \text{ ng/ml}$  olanlar normal, 20-29 ng/ml olanlar yetersizlik,  $\leq 20 \text{ ng/ml}$  olanlar eksiklik olarak değerlendirildi. CRP düzeyleri, Architect c16000 Automated Analyzer (Abbott Diagnostics Inc, Park City, IL, USA) cihazı kullanılarak turbidimetrik yöntem ile Biyokimya laboratuvarında çalışıldı (Referans aralığı: 0-0,5 mg/dl). D-dimer seviyeleri, AQT90 FLEX analyser (Radiometer Medical ApS, Brønshøj, Denmark) cihazı ile Biyokimya laboratuvarında çalışıldı (Referans aralığı: 80-560  $\mu\text{g/l}$ ). Prokalsitonin düzeyleri, AQT90 FLEX analyser (Radiometer Medical ApS, Brønshøj, Denmark) cihazı ile Biyokimya laboratuvarında çalışıldı (Referans aralığı:  $<0,12 \text{ ng/ml}$ ). Ferritin seviyeleri, Beckman Coulter Dxl-800 analyzers (Beckman Coulter, Brea, CA, USA) cihazı ile Biyokimya laboratuvarında çalışıldı (Referans aralığı: 11-306,8 ng/ml).

## Verilerin analizi

Bu araştırma kapsamında toplanan veriler, öncelikle yapılacak çeşitli analizlere uygunluğu açısından incelenmiştir. Veri dosyasında hatalı ya da eksik girilmiş herhangi bir veri bulunmamaktadır. Çalışma dosyasında yer alan her bir sürekli değişken için uç değerler incelenmiştir. Uç değerlerin incelenmesinde, SPSS programında yer alan kutu grafikleri (boxplot) kullanılmıştır. Ancak yapılan uç değer incelenmesinde değişkenlerin ortalama ve %5 oranında kırpılmış (trimmed) ortalama değerleri yakın olduğundan ve analizlerde parametrik olmayan yöntemler kullanıldığından analizler 100 kişilik tüm veri üzerinden gerçekleştirilmiştir. Her bir parametrik istatistiksel test için normallik varsayımı incelenmiştir. Yapılan normallik analizlerinde Shapiro-Wilk testinin anlamlı ( $p < 0,05$ )

olmasının yanında, histogram grafiklerinin normal dağılıma benzemediği ve Normal Q-Q Plot grafiklerinde değerlerin normalden sapmalar gösterdiği tespit edilmiştir. Buna göre, bu çalışmada yapılması planlanan tüm parametrik testlerin yerine parametrik olmayan eşdeğerleri kullanılmıştır. Bu doğrultuda, yaş, D-dimer, CRP, lenfosit, prokalsitonin, ferritin, hastanede kalış süresi değişkenlerinin D vitamini seviyelerine göre karşılaştırılmasında Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır. Farklı D vitamini seviyeleri arasında bazı değişkenler için bulunan anlamlı farklılıklar Mann-Whitney U testi ile incelenmiştir. Cinsiyet, akciğer tutulumu, PCR testi, Yoğun bakım (YB) ihtiyacı ve mortalite değişkenlerinin D vitamini seviyesi açısından karşılaştırılmasında ise Ki-Kare ( $\chi^2$ ) bağımsızlık testi kullanılmıştır. D vitamini seviyesi açısından aralarında anlamlı fark bulunan parametre değerleri ile D vitamini

değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesinde ise Spearman'ın rho korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Verilerin hazırlanmasında ve analizlerinde Microsoft Excel ve IBM SPSS versiyon 20 programları kullanılmıştır.

### Araştırmanın etik boyutu

Bu çalışmamız için Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 19.01.2021 tarih ve 2021/01-14 sayılı kararı ile onay alındı. Çalışmamız Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütüldü. Ayrıca çalışmamıza katılacak tüm bireyler bilgilendirildi ve onam formlarının imzalı kopyaları alındı.

### Bulgular

Araştırmaya dahil edilen 100 hastanın demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Demografik ve klinik göstergeler		Değer
Cinsiyet*	Kadın	71 (%71)
	Erkek	29 (%29)
D Vitamini Seviyesi (ng/ml)*	Normal	11 (%11)
	Yetersiz	28 (%28)
	Eksik	61 (%61)
Akciğer Tutulumu*	Hafif	16 (%16)
	Orta	57 (%57)
	Ağır	27 (%27)
PCR*	Pozitif	85 (%85)
	Negatif	15 (%15)
YB İhtiyacı*	Yok	90 (%90)
	Var	10 (%10)
Mortalite*	Yok	95 (%95)
	Var	5 (%5)
Yaş (yıl)**		62 ± 10
D Vitamini (ng/ml)**		20,7 ± 8,1
D-dimer (µg/l)**		1138 ± 889
CRP (mg/dl)**		6,4 ± 4,6
Lenfosit (%)**		1,19 ± 0,66
Prokalsitonin (ng/ml)**		0,19 ± 0,22
Ferritin (ng/ml)**		291,4 ± 304,8
Hastanede Kalış Süresi (gün)**		13 ± 8

\*Hasta sayısı ve parantez içinde satır yüzdesi verilmiştir.

\*\*Ortalama ve parantez içinde standart sapma değerleri verilmiştir.

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu; YB: Yoğun bakım; CRP: C-reaktif protein

Tablo 2'de ise hastaların cinsiyet, akciğer tutulumu, PCR, YB ihtiyacı ve mortalite durumlarının D vitamini seviyelerine göre dağılımı verilmiştir. Tablo 2'de aynı zamanda, hastaların yaş, hastanede kalış

süresi, D-dimer, CRP, lenfosit yüzdesi, prokalsitonin ve ferritin değerlerinin D vitamini seviyelerine göre ortalamaları ve standart sapmaları yer almaktadır.

**Tablo 2.** Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin D vitamini seviyelerine göre değerlendirilmesi.

		D Vitamini Seviyesi			Toplam	$\chi^2$	sd	p
		Normal ( $\geq 30$ ) (n=11)	Yetersiz (20-30) (n=28)	Eksik ( $\leq 20$ ) (n=61)				
Cinsiyet**	Kadın	8 (%11,3)	15 (%21,1)	48 (%67,6)	71	5,898	2	0,052
	Erkek	3 (%10,3)	13 (%44,8)	13 (%44,8)	29			
Akciğer Tutulumu**	Hafif	4 (%25,0)	1 (%6,3)	11 (%68,8)	16	7,997	4	0,092
	Orta	6 (%10,5)	19 (%33,3)	32 (%56,1)	57			
	Ağır	1 (%3,7)	8 (%29,6)	18 (%66,7)	27			
PCR**	Pozitif	10 (%11,8)	23 (%27,1)	52 (%61,2)	85	0,483	2	0,785
	Negatif	1 (%6,7)	5 (%33,3)	9 (%60,0)	15			
YB ihtiyacı**	Yok	10 (%11,1)	26 (%28,9)	54 (%60,0)	90	0,412	2	0,814
	Var	1 (%10,0)	2 (%20,0)	7 (%70,0)	10			
Mortalite**	Yok	11 (%11,6)	26 (%27,4)	58 (%61,1)	95	0,850	2	0,654
	Var	0 (%0,0)	2 (%40,0)	3 (%60,0)	5			
Yaş (yıl)***		61 ± 11	60 ± 9	62 ± 10		1,367	2	0,505
Hastanede kalış süresi (gün)***		12 ± 8	13 ± 10	13 ± 8		0,584	2	0,747
D-dimer ( $\mu\text{g/l}$ )***		647 ± 159	1195 ± 945	1201 ± 922		9,056*	2	<b>0,011</b>
CRP (mg/dl)***		3,3 ± 2,3	7,6 ± 6,1	6,5 ± 3,9		7,683*	2	<b>0,021</b>
Lenfosit (%)***		1,47 ± 0,79	1,02 ± 0,56	1,23 ± 0,66		6,471*	2	<b>0,039</b>
Prokalsitonin (ng/ml)***		0,13 ± 0,06	0,20 ± 0,18	0,19 ± 0,25		4,305	2	0,116
Ferritin (ng/ml)***		250,5 ± 301,6	390,6 ± 355,7	253,3 ± 273,6		9,066*	2	<b>0,011</b>

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu; YB: Yoğun bakım; CRP: C-reaktif protein

\*Değerler 0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlıdır.

\*\*Hasta sayısı ve parantez içinde satır yüzdesi verilmiştir.

\*\*\*Ortalama ve parantez içinde standart sapma değerleri verilmiştir.

Tablo 2'ye göre, hastaların D-dimer, CRP, Lenfosit yüzdesi ve Ferritin değerleri açısından D vitamini seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Bu farkın hangi düzeyler arasında olduğunu incelemek amacıyla bir dizi Mann-Whitney U testi yapılmıştır. D vitamini eksik ve yetersiz olan hastaların D-dimer ve CRP seviyelerinin D vitamini seviyesi normal olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $p < 0,05$ ). Ancak, D vitamini eksik ve yetersiz olan hastaların D-Dimer ve CRP seviyeleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ). D vitamini düzeyi yetersiz olan hastaların Lenfosit yüzdesi değerleri, D vitamini seviyesi normal olanlara göre anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır ( $p < 0,05$ ). Ancak, D vitamini seviyesi eksik olan hastaların Lenfosit yüzdesi değerleri ile D vitamini düzeyi normal ve yetersiz olanların Lenfosit yüzdesi değerleri arasında

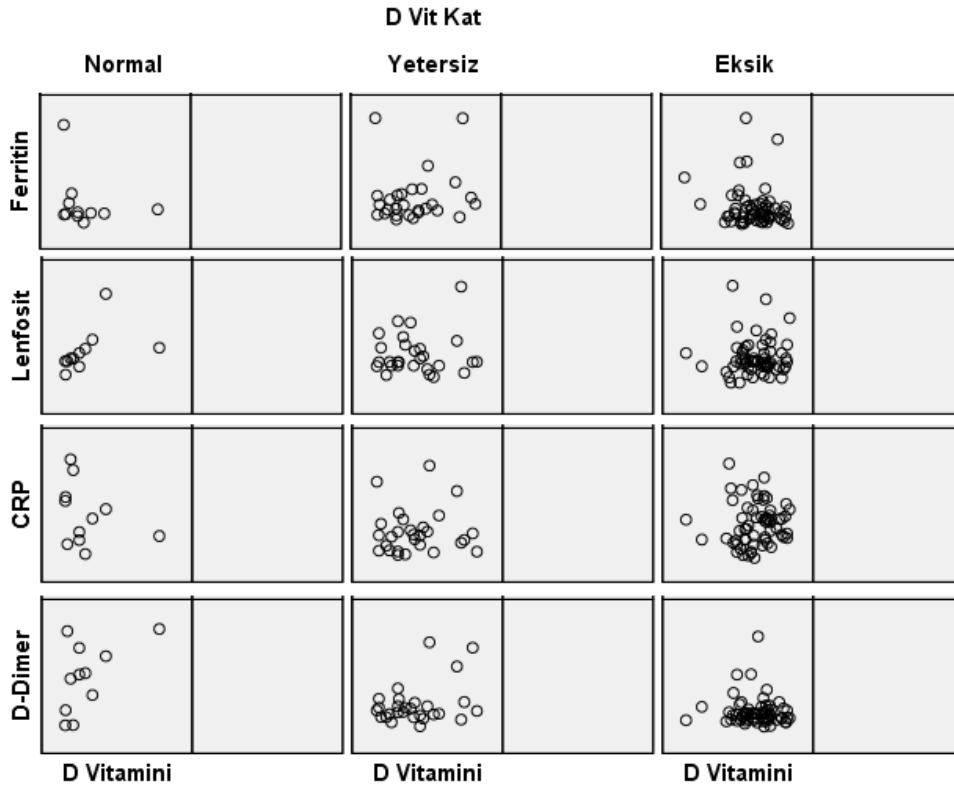
anlamlı fark bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ). D vitamini yetersiz olan hastaların Ferritin değerleri, D vitamini seviyesi normal ve eksik olan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ( $p < 0,05$ ). Ancak, D vitamini normal ve eksik olan hastaların Ferritin değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ).

Anlamlı bulunan parametrelerin D vitamini seviyelerine göre korelasyon analizi sonuçları Tablo 3'te verilmiştir. Tablo 3'e göre, D vitamini normal düzeyde olan bireylerin D vitamini değerleri ile Lenfosit yüzdesi değerleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur ( $\rho = 0,833$ ;  $p = 0,001$ ). Diğer tüm D vitamini düzeyleri için, D vitamini değerleri ile diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ). Anlamlı bulunan parametrelerin D vitamini seviyelerine göre saçılma (scatterplot) grafikleri Şekil 2'de verilmiştir.

**Tablo 3.** Anlamli bulunan parametrelerin D vitamini seviyelerine göre korelasyon analizleri.

			D-Dimer	CRP	Lenfosit	Ferritin
D Vitamini	Normal	Korelasyon katsayısı	,560	-,383	,833*	-,205
		p (2-yönlü)	,073	,245	<b>,001</b>	,545
		N	11	11	11	11
	Yetersiz	Korelasyon katsayısı	,108	,042	-,051	,130
		p (2-yönlü)	,584	,831	,796	,508
		N	28	28	28	28
	Eksik	Korelasyon katsayısı	-,064	,150	,058	-,123
		p (2-yönlü)	,624	,248	,659	,343
		N	61	61	61	61

\*Korelasyon katsayısı 0,01 düzeyinde anlamlıdır (2-yönlü)

**Şekil 2.** Anlamli bulunan parametrelerin D vitamini seviyelerine göre korelasyon grafikleri

## Tartışma

Covid-19 enfeksiyonu nedeni ile hastaneye yatışı yapılan hastalar üzerinde yaptığımız bu çalışma ile hastaların büyük çoğunluğunda D vitamini düzeyinin düşük olduğunu; D vitamini seviyesi ile Akciğer tutulum oranı, mortalite, yoğun bakım ihtiyacı ve hastanede kalış süresinin ilişkili olmadığını; ancak D vitamini seviyeleri ile inflamasyon belirteçleri olarak kullanılan CRP, D-dimer, ferritin ve lenfosit düzeyleri arasında anlamlı ilişki olduğunu; D vitamini normal olan hastaların D vitamini değerleri ile lenfosit yüzdesi değerleri arasında korelasyon olduğunu belirledik.

Literatürde Covid-19 enfeksiyonu ile D vitamini ilişkisini inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir.<sup>20-23</sup> Bizim çalışmamızda hastaların %89'unda D vitamininin yetersiz ya da eksik olduğu saptandı. Çalışmanın güneş ışınlarının az olduğu Şubat ile Mayıs ayları arasında yapılmış olmasından dolayı, vakaların çoğunda D vitamini eksikliği saptanmış olabilir. Covid-19 pozitifliği olan 191.779 ağır hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, Covid-19 pozitiflik oranları ile önceki 12 ayda belirlenen serum 25(OH)D konsantrasyonları arasında güçlü bir ters ilişki olduğu bildirilmiş ve serum 25(OH)D konsantrasyonu <20 ng/ml olan hastalarla karşılaştırıldığında, konsantrasyonu 30-34

ng/ml olanların daha düşük Covid-19 enfeksiyonu riski altında olduğu bulunmuştur.<sup>24</sup> Bir başka çalışmada; PCR-negatif ve PCR-pozitif hastaların D vitamini seviyeleri retrospektif olarak incelenmiş ve 70 yaş üstü hastalarda PCR-pozitif olanların PCR-negatif olanlara göre daha düşük 25(OH)D seviyeleri olduğu bildirilmiştir.<sup>25</sup> Bizim çalışmamızda, PCR-negatif ve PCR-pozitif hastalar arasında D vitamini düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktu. Bu çalışmaların çoğunda D vitamini seviyelerinin retrospektif olarak bakılmış olması, hastaların klinik durumlarıyla ilgili bilgilerinin olmaması, PCR testi dışında diğer inflamatuvar belirteçler ile ilişkisine bakılmamış olması açısından bizim çalışmamızın sonuçlarının daha güvenilir olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmalarda D vitamini eksikliği ile Covid-19 arasında ileri yaş, obezite, koyu ten rengi, siyahi olma, Asyalı olma, etnik azınlık gruplarından olma ve kuzey enlemlerinde yaşama gibi ortak risk faktörleri olduğu bildirilmiştir.<sup>26-28</sup> Irk ve kilo gibi risk faktörlerinin sonuçları etkileyebilmesi açısından farklı etnik kökenden olan ve obez olan hastalar bizim çalışmamıza dahil edilmedi. Çalışmamızda, vitamin D düzeyi yaşlı hastalarda daha düşüktü ve yoğun bakım ihtiyacı olan ya da mortalite ile sonuçlanan hastalarda D vitamini düşüklüğü daha fazla olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Yakın zamanda ülkemizde yapılan bir çalışmada, PCR-pozitif olan 91 Covid-19 hastası ve PCR-negatif olan 91 sağlıklı kontrol grubunun D vitamini düzeyleri incelenmiş, hasta grubunda D vitamini yetersizliğinin daha fazla olduğu ancak istatistiksel fark olmadığı bildirilmiştir.<sup>29</sup> Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu olmadığı için bu çalışmanın sonuçlarıyla karşılaştırma yapılamamıştır. Yine yakın bir zamanda ülkemizde yapılan bir çalışmada, 48 PCR-pozitif ve 48 PCR-negatif olan Covid-19 hastalarının kesitsel olarak D vitamini düzeylerine bakılmış ve bizim çalışmamıza benzer şekilde istatistiksel farklılık olmadığı rapor edilmiştir.<sup>30</sup>

D vitamini, solunum yolu epitelinde viral replikasyon hızını azaltan ve akciğer zarına zarar vererek pnömoniye yol açan

proinflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılayan katelisin ve defensinlerin indüksiyonunu arttırarak enfeksiyon gelişme olasılığını ve semptomların şiddetini azaltır.<sup>31</sup> Renin-anjiyotensin sisteminin düzensizliği, Covid-19 hastalığında akciğer hasarının birincil mekanizmalarından biridir. D vitamini renin-anjiyotensin sistemini bloke ederek akciğer hasarını önlediğine dair kanıtlar bildirilmiştir. Dolayısıyla D vitamini eksikliğinde bu sistem bozularak enfeksiyona yatkınlık artar.<sup>32,33</sup>

Covid-19 hastalığının şiddetine katkıda bulunan ana faktörün, sitokin fırtınasının gelişimi ve çeşitli inflamatuvar belirteçlerin kontrolsüz salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir.<sup>34</sup> Optimum D vitamini düzeyi, viral solunum yolu enfeksiyonlarında immün düzenleyici işlevleri destekleyebilir ve patolojik sitokin fırtınasını regüle ederek Covid-19 reaktivitesini etkileyebilir. D vitamini eksikliği olan hastaların, bu mekanizmalar aracılığıyla Covid-19 ile enfekte olmaya daha yatkın ve ciddi semptomlar geliştirme olasılığının daha yüksek olduğu düşünülmektedir.<sup>35</sup> Çalışmamızda, hastaların büyük çoğunluğunda D vitamini eksikliğinin olması nedeniyle, D vitamini eksikliğinin Covid-19 enfeksiyonuna yatkınlığı arttırdığı sonucuna varılabilmekle birlikte hastalığın seyri üzerine kesin bir kaniye varmak mümkün görünmemektedir. Ülkemizde Covid-19 hastalarında plazma serum 25(OH)D seviyeleri rutin olarak bakılmadığı ve tedavide D vitamini uygulama rejimi olmadığından, çalışmamızda D vitamini tedavideki etkinliği değerlendirilememiştir. Ancak literatürde, hastaların D vitamini düzeylerinin ölçülerek serum konsantrasyonunun 30 ng/ml'nin üzerine çıkarılması için tedaviye eklenmesi ile ilgili öneriler bulunmaktadır.<sup>31</sup> Literatürde, tedaviye D vitamini eklenmesiyle, yoğun bakım ihtiyacının ve mortalite oranının azaldığı ve hastalığın seyrini olumlu yönde etkilediğine dair çalışmalar yanında etkisiz olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur.<sup>36-40</sup>

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, Covid-19 tanısıyla yatırılan hastaların vitamin D

düzelelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmış ve bu eksikliğin hastalığın şiddeti ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca D vitamini ile laboratuvar parametrelerinin korelasyon analizinde CRP ile negatif korelasyon olduğu saptanmıştır.<sup>41</sup> Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada, bir önceki çalışmaya benzer şekilde, Covid-19 hastalarında sağlıklı kontrollere göre serum D vitamini düzeyinin anlamlı seviyede daha düşük olduğu ve D vitamini ile CRP düzeyi arasında negatif ilişki olduğu rapor edilmiştir.<sup>42</sup> Viral enfeksiyonlar CRP düzeyini artırır. Bu artış, interlökin-6 ve IL-1 $\beta$  tarafından uyarılan sitokin fırtınası yoluyla olur.<sup>43-44</sup> Covid-19'un hafif hastalıktan ağıra doğru ilerlemesi ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi amacıyla yapılmış bir çalışmada, CRP seviyesinin hastalığın alevlenme olasılığını tahmin etmek için değerli bir belirteç olabileceği bildirilmiştir.<sup>45</sup> Yakın zamanda ülkemizde yapılan bir çalışmada, bizim sonuçlara benzer şekilde Covid-19 hastalarında CRP yüksekliği, lenfosit düşüklüğü, ferritin yüksekliği, D-Dimer yüksekliği, D vitamini düşüklüğü olduğu ve bu biyokimya parametrelerinin hastalık takibinde kullanılabileceği belirtilmiştir.<sup>46</sup> Ayrıca bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda, hastalık takibinde kullanılan bu parametreler ile D vitamini seviyeleri arasında anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur. Literatürde Covid-19 hastalarının takibinde laboratuvar parametrelerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştıran çalışmalar olmasına rağmen, bildiğimiz kadarıyla, bu parametrelerle D vitamini arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma bizim çalışmamızdır. Bu açıdan çalışmamızın literatüre önemli bir katkısı olabileceğini düşünmekteyiz.

Karonova ve ark.<sup>47</sup> tarafından Covid-19 tanılı 133 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların çoğunda D vitamini eksikliği olduğu ve eksikliğin düzeyi ile hastalık şiddeti ve ölümcül sonuç riski arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir. Ayrıca daha yaşlı, obez ve komorbiditeleri olan hastalarda şiddetli D vitamini eksikliği ve ağır hastalık seyri bildirilmiştir. Literatürde, D vitamini düzeyinin hastalığın

linik seyri üzerine etkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların çoğunda D vitamini eksikliği saptanmakla birlikte, bu eksiklik ile hastanede kalış süresi, yoğun bakım ihtiyacı, akciğer tutulum oranı ve mortalite oranı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Otuz bir çalışmayı dahil eden büyük bir meta-analizde, bizim sonuçlarımıza benzer şekilde, hastaların çoğunluğunda D vitamini eksikliği olduğu fakat bu eksikliğin hastaların klinik seyrini etkilemediği sonucuna varılmıştır.<sup>48</sup> Yakın zamanda yapılan başka bir meta-analizde, düşük D vitamini düzeylerinin enfeksiyona yakalanma riskinde ve hastalığın şiddetini arttırmada etkili olabileceği, D vitamini eksikliği olan ve ciddi enfeksiyon riski taşıyan hastalarda takviye yapılmasının koruyucu rol oynayabileceği bildirilmiştir.<sup>49</sup> Bu meta-analiz de bizim sonuçlarımızı desteklemektedir. Bir diğer yakın tarihli meta-analizde ise, ülkemizin de içinde bulunduğu 20 Avrupa ülkesindeki ortalama D vitamini seviyeleri ile Covid-19 vakaları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı, bunun yanında 2020 yılına ait Covid-19 mortalite oranları arasında negatif yönde ama düşük düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir.<sup>50</sup>

Çalışmamızda bazı limitasyonlar mevcuttu. Araştırmanın 3 aylık bir dönem gibi kısa bir süre içerisinde yapılmış olması; bu dönemin özellikle güneşe maruz kalma açısından farklılığa sebep olabilecek kış-ilkbahar geçişi oluşu; nispeten küçük bir örneklem üzerinde yapılmış olması; örneklem azlığı nedeniyle cinsiyet açısından bulguların karşılaştırılamamış olması; hastaların beslenme alışkanlığı, egzersiz durumu, açık alanda geçirilen süre gibi D vitamini etkileyen parametrelerine bakılmamış olması; herhangi bir kontrol grubunun oluşturulmamış olması; D vitamininin tedavideki etkinliğinin değerlendirilememiş olması; çalışmanın tek merkezde ve kesitsel olarak yapılmış olması limitasyonlarımızdı. Fakat çalışmamızın prospektif olarak yapılmış olması, D vitamini düzeyini etkileyebilecek obezite, kronik hastalık ve ırk gibi faktörlerin elimine edilmiş olması çalışmamızın sonuçlarının anlamlılığı açısından önemlidir.



## Sonuç

Sonuç olarak, Covid-19 hastalığının önlenmesi ve tedavisinde D vitamini düzeylerinin etkinliğine ilişkin belirsizliklerin devam ettiği ve daha fazla sayıda hastayı içeren, komorbiditeleri dışlayan ve D vitamini tedavisini değerlendiren çok merkezli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğu söylenebilir.

## Araştırmanın Etik Boyutu

Çalışma için Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 19.01.2021 tarih ve 2021/01-14 sayılı kararı ile onay alındı. Çalışmamız Helsinki bildirisine uygun olarak yapıldı.

## Bilgilendirilmiş Onam

Çalışma prospektif olarak yapıldığından, çalışmaya katılacak tüm bireyler bilgilendirildi ve onam formlarının imzalı kopyaları alındı.

## Yazar Katkıları

Çalışma konsepti/Tasarımı: DEG, GDS; Veri toplama: DEG; Veri analizi ve yorumlama: DEG, GDS; Literatür taraması: DEG, GDS; Yazan: DEG, GDS

## Çıkar Çatışması Beyanı

Tüm yazarlar bu çalışma ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

## Araştırma Desteği

Bu çalışmada herhangi bir fon veya destekten yararlanılmamıştır.

## Beyanlar

Bu yazı daha önce herhangi bir yerde sunulmamıştır.

## Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız

## Kaynaklar

1. Kakodkar P, Kaka N, Baig MN. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus*. 2020;12(4):e7560.
2. Fu L, Wang B, Yuan T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;80(6):656-65.
3. Jin JM, Bai P, He W, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health*. 2020;8:152.

4. Khunti K, Singh AK, Pareek M, Hanif W. Is ethnicity linked to incidence or outcomes of covid-19? *BMJ*. 2020;369:m1548.
5. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):153-65.
6. Chalmers JD, McHugh BJ, Docherty C, Govan JRW, Hill AT. Vitamin-D deficiency is associated with chronic bacterial colonisation and disease severity in bronchiectasis. *Thorax*. 2013;68(1):39-47.
7. Mamani M, Muceli N, Ghasemi Basir HR, Vasheghani M, Poorolajal J. Association between serum concentration of 25-hydroxyvitamin D and community-acquired pneumonia: a case-control study. *Int J Gen Med*. 2017;10:423-9.
8. Dancer RC, Parekh D, Lax S, et al. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax*. 2015;70(7):617-24.
9. Gruber-Bzura BM. Vitamin D and Influenza-Prevention or Therapy? *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2419.
10. Berry DJ, Hesketh K, Power C, Hyppönen E. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br J Nutr*. 2011;106(9):1433-40.
11. Fletcher RH, Fairfield KM. Vitamins for chronic disease prevention in adults: clinical applications. *JAMA*. 2002;287(23):3127-9.
12. Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr*. 2005;135(11):2739-48.
13. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
14. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289(1):8-28.
15. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
16. Hill TR, Granic A, Davies K, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and its determinants in the very old: the Newcastle 85+ Study. *Osteoporos Int*. 2016;27(3):1199-208.
17. Pereira-Santos M, Costa PRF, Assis AMO, Santos CAST, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(4):341-9.
18. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Kenny RA. Editorial: low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North supports vitamin D as a factor determining severity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(12):1434-7.
19. Kara M, Ekiz T, Ricci V, Kara Ö, Chang KV, Özçakar L. 'Scientific Strabismus' or two related pandemics: coronavirus disease and vitamin D deficiency. *Br J Nutr*. 2020;124(7):736-41.
20. Carpagano GE, Di Lecce V, Quaranta VN, et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(4):765-71.
21. Panagiotou G, Tee SA, Ihsan Y, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D (25 [OH] D) levels in patients hospitalised with COVID-19 are associated with greater disease severity: Results of a local audit of practice. *MedRxiv* 2020.
22. Baktash V, Hosack T, Patel N, et al. Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgrad Med J*. 2021;97(1149):442-7.
23. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, Dreher S, Boxberger M, Merle U. Vitamin D deficiency and outcome of COVID-19 patients. *Nutrients*. 2020;12(9):2757.
24. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick MF. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS One*. 2020;15(9):e0239252.
25. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, et al. 25-Hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*. 2020;12(5):1359.
26. Kohlmeier M. Avoidance of vitamin D deficiency to slow the COVID-19 pandemic. *BMJ Nutr Prev Health*. 2020;3(1):67-73.
27. Public Health England. Beyond the data: Understanding the impact of COVID-19 on BAME groups. *PHE*. 2020
28. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Griffin G, Kenny RA. Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity-

- plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis. *J Intern Med.* 2021;289(1):97-115.
29. Durmaz A. The Relationship Between COVID-19 Infection and Vitamin D Levels. *BAUN Health Sci J.* 2022;11(1):103-8.
  30. Okan F, Okan S, Hanoğlu Y. Is Vitamin D Level Associated with COVID-19 Infection?. *Med J West Black Sea.* 2022;6(1):48-52.
  31. 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.
  32. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020;251(3):228-48.
  33. Kong J, Zhu X, Shi Y, et al. VDR attenuates acute lung injury by blocking Ang-2-Tie-2 pathway and renin-angiotensin system. *Mol Endocrinol.* 2013;27(12):2116-25.
  34. McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, et al. Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(6):812-21.
  35. Cutolo M, Paolino S, Smith V. Evidences for a protective role of vitamin D in COVID-19. *RMD Open.* 2020;6(3):e001454.
  36. Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, et al. Vitamin D supplementation associated to better survival in hospitalized frail elderly COVID-19 patients: the GERIA-COVID quasi-experimental study. *Nutrients.* 2020;12(11):3377.
  37. Cereda E, Bogliolo L, Lobascio F, et al. Vitamin D supplementation and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients from the outbreak area of Lombardy, Italy. *Nutrition.* 2021;82:111055.
  38. Castillo ME, Costa LME, Barrios JMV, et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;203:105751.
  39. Ling SF, Broad E, Murphy R, et al. High-dose cholecalciferol booster therapy is associated with a reduced risk of mortality in patients with COVID-19: a cross-sectional multi-centre observational study. *Nutrients.* 2020;12(12):3799.
  40. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, et al. Effect of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;325(11):1053-60.
  41. Kerget B, Kerget F, Kızıltunç A, et al. Evaluation of the relationship of serum vitamin D levels in COVID-19 patients with clinical course and prognosis. *Tuberk Toraks.* 2020;68(3):227-35.
  42. Güvenç D, Atilla A, Avcı B, et al. Does the plasma vitamin D level affect the severity of infection in COVID-19 patients of different age groups?. *Med J Pamukkale.* 2022;15(3):499-512.
  43. Coster D, Wasserman A, Fisher E, et al. Using the kinetics of C-reactive protein response to improve the differential diagnosis between acute bacterial and viral infections. *Infection.* 2020;48(2):241-8.
  44. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem.* 2004;279(47):48487-90.
  45. Wang G, Wu C, Zhang Q, et al. C-reactive protein level may predict the risk of COVID-19 aggravation. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(5):ofaa153.
  46. Alarslan P, Celiker E, Arslan Z, Kocabas GU, Ozyurtkan O. Vitamin D Levels and Disease Severity in Covid-19. *Med J Izmir Hospital.* 2022;26(3):311-8.
  47. Karonova TL, Andreeva AT, Golovatuk KA, et al. Low 25 (OH) D Level Is Associated with Severe Course and Poor Prognosis in COVID-19. *Nutrients.* 2021;13(9):3021.
  48. Bassatne A, Basbous M, Chakhtoura M, El Zein O, Rahme M, Fuleihan GEH. The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): a systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2021;119:154753.
  49. Crafa A, Cannarella R, Condorelli RA, et al. Influence of 25-hydroxy-cholecalciferol levels on SARS-CoV-2 infection and COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2021;37:100967.
  50. Karcıoğlu L, Çöklü ZH. Avrupa ülkelerinin D vitamini ortalama düzeyleri ile COVID-19 vaka ve mortalite oranları arasındaki ilişki. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi.* 2022;27(2):127-34.