



# COVID-19’da D Vitamini ve Sekonder İnfeksiyon İlişkisi

## Association of Vitamin D and Secondary Infection in COVID-19

Canan GÜRSOY<sup>1</sup>([iD](#)), Özge ORAL TAPAN<sup>2</sup>([iD](#)), Emrah DOĞAN<sup>3</sup>([iD](#)), Turhan TOGAN<sup>4</sup>([iD](#)),  
Semra GÜMÜŞ DEMİRBİLEK<sup>1</sup>([iD](#))

<sup>1</sup> Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Muğla, Türkiye

<sup>2</sup> Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

<sup>3</sup> Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

<sup>4</sup> Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

**Cite this article as:** Gürsoy C, Oral Tapan Ö, Doğan E, Togan T, Gümüş Demirbilek S. COVID-19’da D vitamini ve sekonder infeksiyon ilişkisi. FLORA 2022;27(4):562-9.

### ÖZ

**Giriş:** D vitamini sitokin salınımı, inflamasyon, doğal ve edinsel bağışıklığın modülasyonunda görev yapmaktadır. Pandeminin başlarında SARS-CoV-2’ye bağlı gelişen akut respiratuvar distres sendromu veya diğer organ hasarına neden olan hiperinflamatuvar yanıtın D vitamininin yeterliliği ile modüle edilebileceği sıkça tartışılmıştır. D vitamininin; mortalite, yoğun bakım yatış gün sayısı, hastalık ciddiyeti, organ hasarı gibi birçok durum ile de ilişkisi araştırılmıştır fakat hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan sekonder infeksiyonlar üzerine etkisi konusunda bilgiler sınırlıdır. Bu çalışmada D vitamininin COVID-19 hastalığı seyri sırasında ortaya çıkan sekonder infeksiyonlar ile ilişkisini ortaya koymak amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** COVID-19 pandemi servisine COVID-19 tanısı ile yatarak tedavi gören hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 181 hasta dahil edildi. 25(OH)D vitamini ortalaması  $18.76 \pm 9.82$  ng/mL olarak bulundu. 25-hidroksi D vitamininin cinsiyet, hastalık şiddeti, mortalite, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve semptomların varlığı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Hastaların hastane yatışları boyunca olan tıbbi verileri incelendi ve %14.9’unda ( $n = 27$ ) sekonder infeksiyon saptandı. 25-hidroksi D vitamini ile sekonder infeksiyon varlığı karşılaştırıldığında ise sekonder infeksiyon gelişenlerin 25(OH)D vitamini düzeyi düşük bulundu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ( $p = 0.016$ ). ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda 25-hidroksi D vitamininin COVID-19 hastalarında pozitif kültür sonucunu öngörmede tanısallık değeri olduğu görüldü (AUC= 0.771, %95 Güven aralığı= 0.612-0.810,  $p = 0.003$ ,  $p < 0.05$ ).

**Sonuç:** D vitamini immün sistem üzerindeki etkileri nedeniyle COVID-19 hastalığında önemli bir tartışma konusu olmaya devam ederken, düşük D vitamininin COVID-19 seyri sırasında gelişen sekonder infeksiyon riskini arttırdığı ve bu durumun prognoza etkisinin olabileceği unutulmamalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** D vitamini; COVID-19; İnfeksiyon; SARS-CoV-2

## ABSTRACT

## Association of Vitamin D and Secondary Infection in COVID-19

Canan GÜRSOY<sup>1</sup>, Özge ORAL TAPAN<sup>2</sup>, Emrah DOĞAN<sup>3</sup>, Turhan TOGAN<sup>4</sup>, Semra GÜMÜŞ DEMİRBİLEK<sup>1</sup><sup>1</sup> Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Muğla, Türkiye<sup>2</sup> Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye<sup>3</sup> Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye<sup>4</sup> Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

**Introduction:** Vitamin D plays a role in the modulation of cytokine release, inflammation, innate and adaptive immunity. It has been frequently discussed that the hyperinflammatory response that causes acute respiratory distress syndrome or other organ damage due to SARS-CoV-2 at the beginning of the pandemic can be modulated by the adequacy of vitamin D. The relationship of vitamin D with many conditions such as mortality, number of intensive care unit stays, disease severity, and organ damage has been investigated, but the information on its effect on secondary infections that occur during the course of the disease is limited. In this study, it was aimed to reveal the relationship of vitamin D with secondary infections that occur during the course of COVID-19 disease.

**Materials and Methods:** Medical records of patients hospitalized in the COVID-19 pandemic service with the diagnosis of COVID-19 were evaluated retrospectively.

**Results:** One hundred eighty-one patients were included in the study. The mean of 25(OH) vitamin D was found to be  $18.76 \pm 9.82$  ng/mL. When 25-hydroxy vitamin D was compared with gender, disease severity, mortality, need for mechanical ventilation and presence of symptoms, no statistically significant difference was found ( $p > 0.05$ ). The medical data of the patients during their hospitalization were analyzed and secondary infection was detected in 14.9% ( $n = 27$ ). When 25-hydroxy vitamin D and the presence of secondary infection were compared, the 25(OH)D vitamin level of those with secondary infection was found to be low and this was found to be statistically significant ( $p = 0.016$ ). As a result of the evaluation made by ROC analysis, 25-hydroxy vitamin D was found to have a diagnostic value in predicting positive culture results in COVID-19 patients (AUC= 0.771, 95% Confidence Interval= 0.612-0.810,  $p = 0.003$ ,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** While vitamin D continues to be an important topic of discussion in COVID-19 disease due to its effects on the immune system, it should not be forgotten that low vitamin D increases the risk of secondary infection developing in the course of COVID-19 and this may have an impact on prognosis.

**Key Words:** Vitamin D; COVID-19; Infection; SARS-CoV-2

## GİRİŞ

Tüm dünyayı etkisi altına alan SARS-CoV-2, etkin bir tedavinin bulunamamış olması nedeniyle halen sağlık sistemi üzerindeki baskısını sürdürmektedir. Aşılama oranlarının tüm toplumlarda artmasına rağmen ortaya çıkan yeni mutasyonların varlığı COVID-19 hastalığının yayılım hızını engelleyememiştir. Bu süreçte yapılan çalışmalar ve klinisyenlerin deneyimleri COVID-19 hastalığı ile ilgili gri alanları azaltmıştır. Bunlardan biri SARS-CoV-2'de D vitamininin yeridir. Pandeminin başlarında SARS-CoV-2'ye bağlı gelişen akut respiratuvar distres sendromu veya diğer organ hasarına neden olan hiperinflamatuvar yanıtın D vitamininin yeterliliği ile modüle edilebileceği sıkça tartışılmış ve meta analizler sonucu D vitamini tedavinin bir parçası haline gelmiştir<sup>[1-10]</sup>.

D vitamininin en temel görevi kalsiyum homeostazını desteklemek ve kemik sağlığını geliştirmek-

tir. Bunun yanında hormon sekresyonu ve immün fonksiyonların regülasyonu, hücre proliferasyonu ve farklılaşmasının düzenlenmesinde de rol oynamaktadır<sup>[11]</sup>. Yapılan çalışmalarda pro-inflamatuvar sitokinleri inhibe etme özelliği ile otoimmün, kardiyovasküler ve enfeksiyöz hastalıklar ile de ilişkili bulunmuştur<sup>[12,13]</sup>. Etkili antibiyotiklerin ortaya çıkmasından çok önce tüberkülozun (Tbc) tedavisinde de kullanılan D vitamininin yeri ve rolü insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV), üriner sistem enfeksiyonları, pnömoni, tonsilit gibi hastalıklarda da tartışılmıştır<sup>[14-16]</sup>. COVID-19 pandemisi ile tekrar gündeme gelen D vitamininin; mortalite, yoğun bakım yatış gün sayısı, hastalık ciddiyeti, organ hasarı gibi birçok durum ile de ilişkisi araştırılmıştır fakat hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan sekonder enfeksiyonlar üzerine etkisi konusunda bilgiler sınırlıdır<sup>[4,17]</sup>.

Bizim bu çalışmadaki amacımız; D vitamini- nin COVID-19 hastalığı seyri sırasında ortaya çıkan sekonder infeksiyonlar ile ilişkisini ortaya koymaktır.

### MATERYAL ve METOD

XXX Üniversitesi İnsan Çalışmaları Etik Kurulundan alınan 08.05.2021 tarih ve 65 karar numaralı onay ardından 2020-2021 yılları arasında COVID-19 pandemi servisine COVID-19 tanısı ile yatarak tedavi gören hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya 18 yaş ve üzeri olanlar, gebe olmayanlar, SARS-CoV-2 reverse-transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu test sonucu pozitif veya COVID-19 pnömonisi ile uyumlu toraks bilgisayarlı tomografi bulguları olan COVID-19 hastaları çalışmaya dahil edildi. On sekiz yaş altı olanlar, gebeler, COVID-19 tanısı şüpheli olanlar ve çalışmada değerlendirilecek olan hasta verileri eksik olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların tıbbi kayıtlarından yaş, cinsiyet, komorbidite, hastalık ciddiyeti, semptom varlığı (ateş, öksürük, miyalji, solunum sıkıntısı), yoğun bakım ihtiyacı, mekanik ventilasyon desteği (invaziv veya non-invaziv) alıp almadıkları, entübasyon durumları kayıt edildi. Hastaların yatışlarındaki ilk 24 saat içinde alınan kanın laboratuvar örnekle-

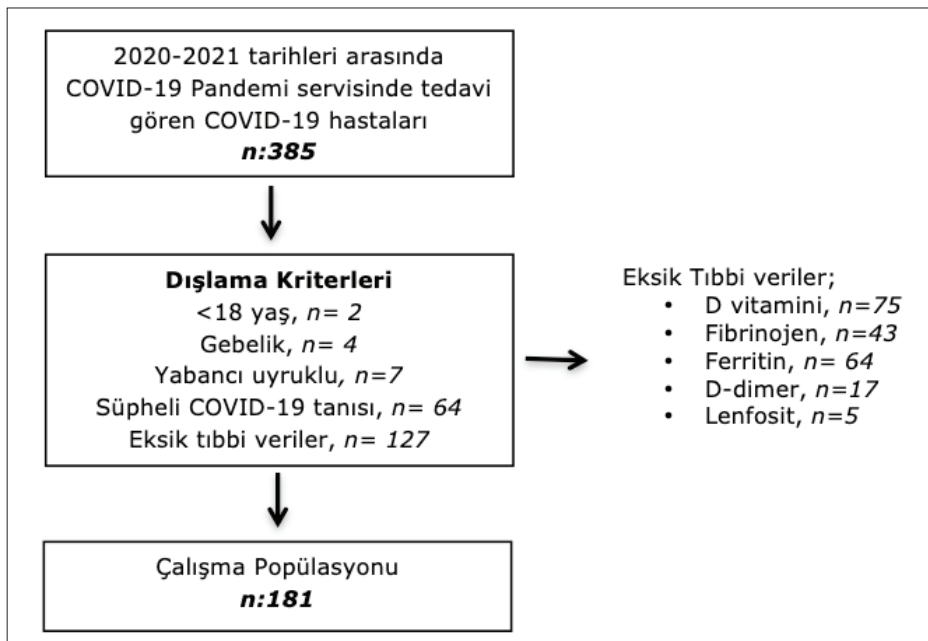
rinden elde edilen 25-hidroksi D vitamini [25(OH) D], lenfosit, D-dimer, ferritin ve fibrinojen not edildi. Ayrıca hastaların hastane yatışları süresince sekonder infeksiyon durumları değerlendirildi. Alınan örnek yeri, üreyen mikroorganizma kayıt edildi.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, ABD) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra verilerin dağılımı Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirildi. Niceliksel verilerin normal dağılım göstermeyen iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U Testi kullanıldı.

D vitamininin sekonder infeksiyonu öngörmede tanısal karar verdirici özellikleri *receiver operating characteristics* (ROC) eğrisi analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı.

Anlamlılık  $p < 0.01$  ve  $p < 0.05$  düzeylerinde değerlendirildi.



Şekil 1. Çalışmanın metodolojik diyagramı.

## BULGULAR

Çalışma için pandemi servisine yatışı yapılmış olan 385 hastanın tıbbi kayıtları incelendi. Dahil edilme ve dışlanma kriterleri sonrası çalışmaya 181 hasta dahil edildi (Şekil 1). Hastaların %37'si (n= 67) kadın, %63'ü (114) erkek olup yaş ortalamaları  $57.20 \pm 14.9$  olarak tespit edildi. Hastaların tedavileri sırasında %30.9'unun (n= 56) ağır COVID-19 nedeni ile yoğun bakım ünitesine (YBÜ) alındığı görüldü. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaların %83.9'u (n= 47) mekanik ventilasyon (MV) desteğine ihtiyaç duymuş olup 32 hasta entübe edilerek

invaziv mekanik ventilasyon desteğine alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların 24'ü eksitus olup mortalite %13.3 olarak belirlendi.

Hastaların ilk 24 saat içinde yapılan kanın laboratuvar incelemesine göre 25(OH)D vitamini ortalaması  $18.76 \pm 9.82$  ng/mL olarak bulundu (Tablo 1). 25-hidroksi D vitaminin cinsiyet, hastalık şiddeti, mortalite, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve semptomların varlığı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 2).

**Tablo 1. Hasta verilerinin ortalamaları**

	Ort ± Ss	Min-Maks (Medyan)
Yaş	57.20 ± 14.9	18-94 (56)
Hastane yatış gün sayısı	10.19 ± 9.82	2-69 (6)
Yoğun bakım yatış gün sayısı	15.02 ± 11.38	2-55 (12)
25-hidroksi D vitamini (ng/mL)	18.76 ± 11.78	3-62.8 (16)
Lenfosit ( $10^3/\mu\text{L}$ )	0.73 ± 0.33	0.22-1.7 (0.67)
D-dimer (ng/mL)	941.65 ± 1326.17	144-8816 (448)
Ferritin (ng/mL)	391.41 ± 466.75	2.68-3145 (220)
Fibrinojen (mg/dL)	429.34 ± 190.17	88.6-987 (395.3)

**Tablo 2. 25-hidroksi D vitamininin hasta özellikleri ile karşılaştırılması**

		n (%)	Ort ± Ss	Min-Maks (Medyan)	p
Cinsiyet	Kadın	67 (%37)	19.77 ± 11.14	5.38-51.7 (17.2)	0.148
	Erkek	114 (%63)	18.17 ± 12.14	3-62.8 (14.9)	
Hastalık şiddeti	Ağır	56 (%30.9)	18.62 ± 12.38	5.53-62.8 (15)	0.309
	Orta-hafif	125 (%60.1)	19.07 ± 10.41	3-54 (17.55)	
Mortalite	Exitus	24 (%13.3)	18.47 ± 12.34	3-48.5 (15.5)	0.794
	Taburcu	157 (%30.9)	18.8 ± 11.73	5.38-62.8 (16)	
Mekanik ventilasyon	Yok	134 (%74)	18.06 ± 11.5	3-62.8 (15)	0.151
	Var	47 (%26)	20.77 ± 12.45	6.1-55 (18)	
Ateş	Yok	96 (%53)	18.23 ± 12.21	3.34-62.4 (15)	0.170
	Var	85 (%47)	19.36 ± 11.31	3-62.8 (17)	
Öksürük	Yok	128 (%70.7)	17.87 ± 11.89	3-62.4 (15)	0.021*
	Var	53 (%29.3)	20.9 ± 11.31	6.11-62.8 (18)	
Miyalji	Yok	146 (%80.7)	18.5 ± 12.05	3.34-62.8 (15.1)	0.220
	Var	35 (%19.3)	19.84 ± 10.67	3-54 (17.9)	
Solunum sıkıntısı	Yok	125 (%69.0)	18.55 ± 12.3	5.53-62.8 (15)	0.272
	Var	56 (%31)	19.25 ± 10.53	3-54 (17.55)	
Sekonder infeksiyon	Yok	154 (%84.1)	19.83 ± 12.11	7.7-62.8 (18)	0.016*
	Var	27 (%14.9)	12.52 ± 7.01	3-28.3 (11.3)	

\* p< 0.05

**Tablo 3. Sekonder infeksiyon gelişen hastaların demografik verilerin dağılımı**

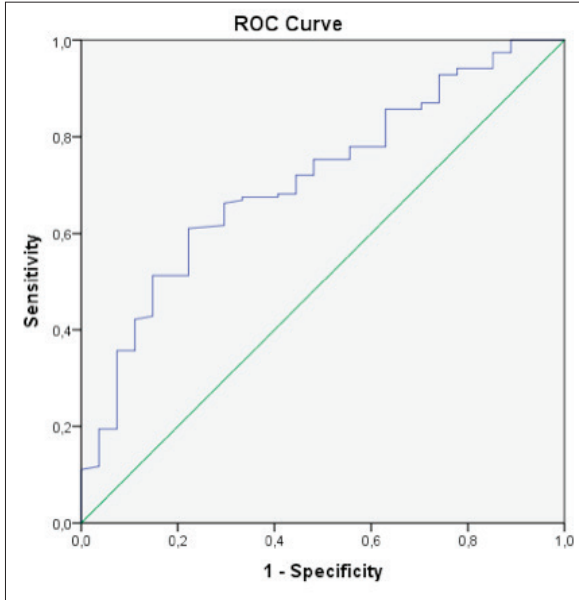
Demografik Özellikler		n	%
<i>Cinsiyet</i>	<i>Kadın</i>	5	18.6
	<i>Erkek</i>	22	81.4
<i>YBÜ durumu</i>	<i>Yok</i>	-	-
	<i>Var</i>	27	100
<i>Hastalık ciddiyeti</i>	<i>Ağır</i>	27	100
	<i>Orta</i>	-	-
<i>Mekanik ventilasyon</i>	<i>Yok</i>	-	-
	<i>Var</i>	27	100
<i>Entübasyon</i>	<i>Yok</i>	10	22.7
	<i>Var</i>	17	77.2
<i>Santral venöz katater</i>	<i>Femoral ven</i>	8	29.6
	<i>Subklavian ven</i>	9	33.3
	<i>İnternal Juguler ven</i>	10	37.1
<i>İdrar sondası</i>	<i>Yok</i>	-	-
	<i>Var</i>	27	100
<i>Mortalite</i>	<i>Eksitus</i>	14	51.8
	<i>Taburcu</i>	13	48.2

Hastaların hastane yatışları boyunca olan tıbbi verileri incelendi ve %14.9'unda (n= 27) sekonder infeksiyon saptandı. Bu hastaların tamamı ağır COVID-19 nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takipli olup, hepsinin MV desteğinde olduğu ve %77.2'sinin entübe olarak invaziv mekanik ventilasyon desteğinde izlendiği tespit edildi. Hastaların hepsinde idrar sondası ve santral venöz katater bulunmaktaydı. Hastaların özgeçmişinde birden fazla eşlik eden hastalık olup, %44'ünde (n= 12) diabetes mellitus, %37'inde kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve %29.6'sında (n= 8) kronik böbrek yetmezliği mevcuttu. Mortalite %51.8 olarak hesaplandı (Tablo 3). Sekonder infeksiyon saptanan hastaların kültür sonuçlarının analizi Tablo 4'te verildi. Pozitif kültür sonuçlarının %93'ünde tek bir etken saptanmış

olup, %7'sinde çoklu etken üretildi. Hastaların %37'sinde (n= 10) trakeal aspirat kültüründe, %40.7'sinde idrar kültüründe, %22.3'ünde periferik kan ve santral kan kültürlerinde üreme saptandı. Bu hastaların tamamına YBÜ yatışlarında moksifloksasin ve piperasilin-tazobaktam tedavisi başlandığı belirlendi. Hastaların tamamına yüksek doz steroid (250 mg/gün metilprednizolon ya da 6-8 mg/gün deksametazon) uygulandığı görüldü. Tüm hastalara YBÜ yatışlarında tek doz olarak oral D vitamini (200.000 IU) verildi. Hastane yatışları öncesi konvansiyonel diyaliz tedavisi alan sekiz hastaya ve YBÜ yatışlarında akut böbrek hasarı gelişen dört hastaya takipleri süresince renal replasman tedavisi uygulandığı görüldü. 25-hidroksi D vitamini ile sekonder infeksiyon varlığı karşılaştırıldığında ise sekonder infeksi-

**Tablo 4. Kültür sonuçlarının analizi**

Bakteri	n	%
<i>Eschericia coli</i>	5	18.5
<i>Klebsiella pneumonia</i>	5	18.5
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4	14.8
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3	11.1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	18.5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	7.5
<i>Diğer etkenler</i>	3	11.1



Şekil 2. COVID-19 seyrinde sekonder infeksiyon gelişimi için D vitamininin tahmin değerini gösteren ROC eğrisi.

yon gelişenlerin 25(OH)D vitamini düzeyi düşük bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ( $p= 0.016$ ,  $p< 0.05$ ) (Tablo 3).

ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda 25-hidroksi D vitamininin COVID-19 hastalarında pozitif kültür sonucunu öngörmede tanılabilir değeri olduğu görüldü (AUC= 0.771, %95 Güven aralığı= 0.612-0.810,  $p= 0.003$ ,  $p< 0.05$ ) (Şekil 2). Bu değer için önerilen eşik değer 13.87 ng/mL olarak hesaplandı. D vitamini için sensitivite %67.5, spesifite %66.7 olarak hesaplandı.

## TARTIŞMA

D vitamini; sitokin salınımı, inflamasyon, doğal ve edinsel bağışıklığın modülasyonunda görev yapmaktadır ve çeşitli mekanizmalarla infeksiyon riskini azaltabileceğine dair görüşler bulunmaktadır<sup>[1,13,18,19]</sup>. D vitamini düzeyindeki değişikliklerin immün sistem üzerine etkisi; T ve B lenfositler, makrofajlar, dendritik hücreler gibi özellikle antijen sunan hücrelerde bulunan 25(OH)D vitamini reseptörleri (VDR) aracılığı ile ortaya çıkmaktadır<sup>[20]</sup>. Aktif 25(OH)D vitamini makrofajların ve *natural killer* hücrelerinin fagositoz aktivitesinde, T *helper* (Th) 2 hücrelerini uyarak antiinflamatuvar sitokinlerde [İnterlökin (IL)-4, IL-5, IL-10, tümör *growth* faktör-alfa (TGF-alfa) vb.] artışa neden olurken Th1 ve Th17 hücreleri-

ni inhibe ederek proinflamatuvar sitokinlerin (IL-2, IL-3 vb.) salınımını azaltır<sup>[12]</sup>.

D vitamininin SARS-CoV-2 infeksiyonundaki rolünün ise; iki farklı yolağı etkileyerek endotelial ve alveolar membran hasarını engellemek olduğu düşünülmektedir<sup>[8,21]</sup>. Bunlar; tümör nekrozis faktör ile indüklenen nükleer faktör kappa B subünit-1 sinyal yolağına etki ederek proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu inhibe etmek ve interferon-alfa ile indüklenen janus kinaz-signal transduser ve transkripsiyon aktivatörü (Jak-STAT) sinyal yolunu aktive eden antiviral tepkiye cevap olarak salınan interferon uyarıcı genlerin ekspresyonunu başlatmaktadır<sup>[8]</sup>. Bu bilgi doğrultusunda yapılan bir çok klinik çalışma sonucu ortaya çıkan meta-analizlerde D vitamini düzeyi ile COVID-19 hastalık ciddiyeti, mortalite, hastane ve YBÜ yatış oranları, yatış süresi ve COVID-19 ilişkili komplikasyonlar arasında ilişki bulunmuştur<sup>[4,6-9,17,22,23]</sup>. Çalışmalarda D vitamini için kritik değer hala tartışma konusudur. Bassatne ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde; 20 ng/mL'nin altında YBÜ yatışlarında, 30 ng/mL'nin altında hastalık şiddetinde artış olduğunu vurgularken; D vitamini 30 ng/mL'nin altındaki değerlerinde herhangi bir ilişkinin olmadığını söyleyen çalışmaların varlığından da bahsetmiştir<sup>[24]</sup>. Literatürde mortalite, hastalık şiddeti ve D vitamini ilişkisinin özellikle yaşlı hastalarda daha belirgin olduğunu vurgulayan çalışmalar mevcuttur<sup>[25,26]</sup>. Beş yüz elli sekiz hasta verisinin değerlendirildiği bir çalışmada mortalite ve D vitamini ilişkisinde eşik değer 12 ng/mL olarak bulunmuştur<sup>[27]</sup>. Bizim çalışmamızda D vitamini düzeyi ortalaması  $18.76 \pm 9.82$  ng/mL olarak hesaplanmıştır ve literatürün aksine mortalite, hastalık şiddeti, yoğun bakım yatışı, mekanik ventilasyon ve COVID-19 semptomları ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonunun daha genç olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda ayrıca D vitamini ile COVID-19 hastalığı seyri sırasında ortaya çıkan sekonder infeksiyonlar arasındaki ilişki de araştırıldı ve 13.87 ng/mL altındaki D vitamini değerlerinde COVID-19 hastalarında sekonder infeksiyonların görülme riskinin arttığı tespit edildi. COVID-19 öncesi dönemde D vitamininin Tbc, HIV, pnömoni gibi infeksiyonlarla ilişkisi sıkça tartışılmıştır<sup>[16,28,29]</sup>. İmmün sistemde T ve B lenfositler



üzerine etkisi dışında viral yada bakteriel patojenlere karşı antimikrobal peptidlerin (defensin ve kathelisin) indüklenmesinden de sorumlu olan D vitamini özellikle sepsiste prognostik faktörlerden biri olarak düşünülmektedir<sup>[30,31]</sup>. COVID-19 da ileri yaşla birlikte D vitamini eksikliğinin hastalık şiddetini arttırmasının aksine doğurgan çağıdaki kadınlarda da D vitamini eksikliği ile üriner sistem enfeksiyonlarının arttığına dair çalışmalar mevcuttur<sup>[15]</sup>. Ayrıca D vitamini eksikliğinde streptokokal pnömoni ve tonsilofaranjit riski artmaktadır. D vitamini ile konakçıda kolonizasyon için önemli olan streptokokal büyüme, canlılık ve biyofilm oluşumu engelenmektedir<sup>[32]</sup>. Çalışmamızdaki düşük D vitamini düzeyi ile artan sekonder enfeksiyon arasındaki ilişki; D vitamininin COVID-19 da prognozdan tek başına sorumlu olmadığını, hastalık seyri sırasında gelişen diğer enfeksiyonlarında bu durumu olumsuz etkilediği düşünülebilir.

Çalışmanın retrospektif dizaynı nedeniyle hastaların D vitamini değerleri hastaneye yatışlarındaki ilk 24 saat içindeki verilerinden elde edilmiştir. D vitamini tedavisi standardize edilememiştir ve tedavi sonrası tekrar 25(OH)D vitamini kontrol edilmemiştir. Bu durum YBÜ'de gelişen sekonder enfeksiyonlar için D vitamini eşik değerini değiştirebilir. Bu çalışmamızın limitasyonu olarak düşünülebilir.

Sonuç olarak; D vitamini immün sistem üzerindeki etkileri nedeniyle COVID-19 hastalığında önemli bir tartışma konusu olmaya devam ederken, düşük D vitamininin COVID-19 seyrinde gelişen sekonder enfeksiyon riskini arttırdığı ve bu durumun prognoza etkisinin olabileceği unutulmamalıdır.

### ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Karar no: 65, Tarih: 08.05.2020).

### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

### YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: CG, ÖOT, ED

Analiz/Yorum: CG, ÖOT, TT

Veri sağlama: CG, ÖOT, TT

Yazım: CG, ED, SGD

Gözden Geçirme ve Düzeltme: CG, SGD

Onaylama: CH, SGD

### KAYNAKLAR

1. Gilani SJ, Bin-Jumah MN, Nadeem MS, Kazmi I. Vitamin D attenuates COVID-19 complications via modulation of proinflammatory cytokines, antiviral proteins, and autophagy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2022;20(2):231-41. <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1941871>
2. Gönen MS, Alaylıoğlu M, Durcan E, Özdemir Y, Şahin S, Konukoğlu D, et al. Rapid and effective vitamin D supplementation may present better clinical outcomes in COVID-19 (SARS-CoV-2) patients by altering serum INOS1, IL1B, IFNg, Cathelicidin-LL37, and ICAM1. *Nutrients* 2021;13(11):4047. <https://doi.org/10.3390/nu13114047>
3. Dramé M, Cofais C, Hentzien M, Proye E, Coulibaly PS, Demoustier-Tampère D, et al. Relation between vitamin D and COVID-19 in aged people: A systematic review. *Nutrients* 2021;13(4):1339. <https://doi.org/10.3390/nu13041339>
4. Seal KH, Bertenthal D, Carey E, Grunfeld C, Bikle DD, Lu CM. Association of vitamin D status and COVID-19-related hospitalization and mortality. *J Gen Intern Med* 2022;1:1-9. <https://doi.org/10.1007/s11606-021-07170-0>
5. Bae JH, Choe HJ, Holick MF, Lim S. Association of vitamin D status with COVID-19 and its severity: Vitamin D and COVID-19: A narrative review. *Rev Endocr Metab Disord* 2022;4:1-21. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09705-6>
6. Pal R, Banerjee M, Bhadada SK, Shetty AJ, Singh B, Vyas A. Vitamin D supplementation and clinical outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2022;45(1):53-68. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01614-4>
7. 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. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2022;62(5):1308-16. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1841090>
8. Petrelli F, Luciani A, Perego G, Dognini G, Colombelli PL, Ghidini A. Therapeutic and prognostic role of vitamin D for COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2021;211:105883. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105883>
9. Rawat D, Roy A, Maitra S, Shankar V, Khanna P, Baidya DK. Vitamin D supplementation and COVID-19 treatment: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 2021;15(4):102189. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102189>

10. Verdoia M, De Luca G. Potential role of hypovitaminosis D and vitamin D supplementation during COVID-19 pandemic. *QJM* 2021;114(1):3-10. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa234>
11. Dror AA, Morozov N, Daoud A, Namir Y, Yakir O, Shachar Y, et al. Pre-infection 25-hydroxyvitamin D3 levels and association with severity of COVID-19 illness. *PLoS One* 2022;17(2):e0263069. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263069>
12. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients* 2013;5(7):2502-21. <https://doi.org/10.3390/nu5072502>
13. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients* 2020;12(7):2097. <https://doi.org/10.3390/nu12072097>
14. Maruotti N, Cantatore FP. Vitamin D and the immune system. *J Rheumatol* 2010;37(3):491-5. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090797>
15. Ali SB, Perdawood D, Abdulrahman R, Al Farraj DA, Alkubaisi NA. Vitamin D deficiency as a risk factor for urinary tract infection in women at reproductive age. *Saudi J Biol Sci* 2020;27(11):2942-47. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.08.008>
16. Sudfeld CR, Mugusi F, Muhigi A, Aboud S, Nagu TJ, Ulenga N, et al. Efficacy of vitamin D3 supplementation for the prevention of pulmonary tuberculosis and mortality in HIV: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet HIV* 2020;7(7):e463-e71. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30108-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30108-9)
17. Wang Z, Joshi A, Leopold K, Jackson S, Christensen S, Nayfeh T, et al. Association of vitamin D deficiency with COVID-19 infection severity: Systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2022;96(3):281-7. <https://doi.org/10.1111/cen.14540>
18. Bikle DD. Vitamin D regulation of immune function during COVID-19. *Rev Endocr Metab Disord* 2022;1-7. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09707-4>
19. Azrielant S, Shoenfeld Y. Vitamin D and the immune system. *Isr Med Assoc J* 2017;19(8):510-11.
20. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007;179(3):1634-47. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.3.1634>
21. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Muhammad J, Khan A, Sule AA, Tirupathi R, et al. Role of inflammatory cytokines in COVID-19 patients: A review on molecular mechanisms, immune functions, immunopathology and immunomodulatory drugs to counter cytokine storm. *Vaccines (Basel)* 2021;9(5):436. <https://doi.org/10.3390/vaccines9050436>
22. Teshome A, Adane A, Girma B, Mekonnen ZA. The impact of Vitamin D level on COVID-19 infection: Systematic review and meta-analysis. *Front Public Health* 2021;9:624559. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.624559>
23. Shah K, Saxena D, Mavalankar D. Vitamin D supplementation, COVID-19 and disease severity: A meta-analysis. *QJM* 2021;114(3):175-81. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab009>
24. Bassatne A, Basbous M, Chakhtoura M, El Zein O, Rahme M, El-Hajj Fuleihan G. The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2021;119:154753. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154753>
25. Borsche L, Glauner B, von Mendel J. COVID-19 mortality risk correlates inversely with vitamin D3 status, and a mortality rate close to zero could theoretically be achieved at 50 ng/mL 25(OH)D3: Results of a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2021;13(10):3596. <https://doi.org/10.3390/nu13103596>
26. Sulli A, Gotelli E, Casabella A, Paolino S, Pizzorni C, Alessandri E, et al. Vitamin D and lung outcomes in elderly COVID-19 patients. *Nutrients* 2021;13(3):717. <https://doi.org/10.3390/nu13030717>
27. Smaha J, Kužma M, Brázdilová K, Nachtmann S, Jankovský M, Pastírová K, et al. Patients with COVID-19 pneumonia with 25(OH)D levels lower than 12 ng/ml are at increased risk of death. *Int J Infect Dis* 2022;116:313-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.01.044>
28. Cao Y, Wang X, Liu P, Su Y, Yu H, Du J. Vitamin D and the risk of latent tuberculosis infection: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2022;22(1):39. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-01830-5>
29. Mohanty S, Kamolvit W, Hertting O, Brauner A. Vitamin D strengthens the bladder epithelial barrier by inducing tight junction proteins during E. coli urinary tract infection. *Cell Tissue Res* 2020;380(3):669-73. <https://doi.org/10.1007/s00441-019-03162-z>
30. Mirza AA, Alharbi AA, Marzouki H, Al-Khatib T, Zawawi F. The association between vitamin D deficiency and recurrent tonsillitis: A systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;163(5):883-91. <https://doi.org/10.1177/0194599820935442>
31. Tosoni A, Cossari A, Paratore M, Impagnatiello M, Passaro G, Vallone CV, et al. Delta-procalcitonin and vitamin D can predict mortality of internal medicine patients with microbiological identified sepsis. *Medicina (Kaunas)* 2021;57(4):331. <https://doi.org/10.3390/medicina57040331>
32. Guevara MA, Lu J, Moore RE, Chambers SA, Eastman AJ, Francis JD, et al. Vitamin D and streptococci: The interface of nutrition, host immune response, and antimicrobial activity in response to infection. *ACS Infect Dis* 2020;6(12):3131-40. <https://doi.org/10.1021/acscinfecdis.0c00666>

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Canan GÜRİSOY

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,  
Yoğun Bakım Bilim Dalı,  
Muğla-Türkiye  
E-posta: gursoycanan@yahoo.com