

DERLEME / REVIEW

Obezite ve COVID-19**Obesity and COVID-19**Beda Büşra ÖZALP, Arş. Gör.¹, Nilgün SEREMET KÜRKLÜ, Dr. Öğr. Üyesi²¹Yüksek İhtisas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü²Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü**Kabul tarihi/Accepted:** 05.06.2020**İletişim/Correspondence:****Nilgün SEREMET KÜRKLÜ**, Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü. Konyaaltı/Antalya**E-posta:** nseremetkurklu@akdeniz.edu.tr**Özet**

Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırılan hastalığın etkeni olan yeni tip koronavirüsdür. İlk olarak Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkmış ve tüm dünyaya hızla yayılmıştır. İnsandan insana çok hızlı bulaşabilen COVID-19, yaş ile ilişkili olmakla birlikte hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar vb. komorbiditesi olan bireylerde daha şiddetli seyretmektedir. Günümüzün önemli bir halk sağlığı sorunu olan obezite; bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların oluşma riskini arttırmakta ve solunum yolu hastalıklarının gelişmesine neden olmaktadır. Obezite ile COVID-19 arasındaki ilişkiyi ortaya koyacak mekanizma net olarak bilinmemesine rağmen yapılan çalışmalarla, vücut ağırlığındaki artışın COVID-19 enfeksiyonu şiddetini de arttırdığını gösterilmiştir. Sonuç olarak tüm dünyada ve ülkemizde önemli bir sağlık sorunu olan COVID-19 hastalığının tedavisinde; diyabet, hipertansiyon vb hastalıkların yanı sıra hastalığın seyrinin hafifletilmesi ve yoğun bakımdaki hasta sayısının ve kalış süresinin azaltılması amacıyla obeziteye de dikkat edilmesi gerekmektedir. Bu derlemede obezite ve COVID-19 arasındaki ilişki ve olası mekanizmalar tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Obezite, beden kütle indeksi, COVID-19, inflamasyon.**Abstract**

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), a new type of coronavirus which is the cause of disease named the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) by the World Health Organization (WHO), first appeared in Wuhan, China and spread all over the world rapidly. COVID-19, which can be transmitted rapidly from person to person, is age-related; however, it is more severe in people with comorbidities such as hypertension, diabetes, cardiovascular disease, etc. Being one of the serious health issues today, obesity increases the risk of non-communicable diseases and causes the development of respiratory diseases. Although the mechanism between obesity and COVID-19 is not clearly known, studies have shown that the increase in body weight is positively associated with the severity of COVID-19 infection, the need for treatment in the intensive care unit, and the rates of mechanical ventilation. Consequently, obesity should be considered in the prevention and treatment of COVID-19 disease, which is a critical health issue across the world and in our country, in addition to chronic diseases, to reduce the course of the disease and complications. In this study, the relationship and possible mechanisms between obesity and COVID-19 are discussed.

Keywords: Obesity, body mass index, COVID-19, inflammation.**Giriş**

Çin'in Wuhan kentinde 31 Aralık 2019 tarihinde etiyolojisi bilinmeyen 27 pnömoni vakası tespit edilmiştir. Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından 7 Ocak 2020'de bu hastalığın etkeni Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs'e (SARS-CoV) benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2, hastalık ise Dünya Sağlık Örgütü tarafından Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırılmıştır (Sohrabi vd., 2020). Yeni tip koronavirüs, bulaşıcılığı çok yüksek olan ve ciddi solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan RNA tipi bir virüsdür. Enfeksiyonun damlacık yoluyla, virüs içeren yüzeylere dokunma ve sonrasında ellerin ağız, burun ve göz

mukozasına teması ile bulaştığı belirtilmektedir. Hastalığın bulaştırıcılık süresi tam olarak bilinmemesine rağmen semptomatik dönemden 1-2 gün öncesinden başlayarak, hastalık bulaştıktan sonra 14. güne kadar devam edebildiği düşünülmektedir. Hastalığın hafif vakalarında öksürük, ateş, solunum güçlüğü gibi semptomlar görülürken; ağır vakalarda ağır akut solunum yolu enfeksiyonu ve mortalite görülebilmektedir (FDA, 2020).

Yeni tip koronavirüs; özellikle yaşlı bireyler başta olmak üzere diyabet, hipertansiyon, solunum ve böbrek hastalığı gibi kronik hastalığı olan bireyleri tehdit etmektedir.

Son günlerde obezitenin de COVID-19 için önemli bir risk faktörü olduğu, Amerika'da artan COVID-19 mortalitesinin ülkedeki obezite prevalansının yüksek olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Petrilli, vd., 2020). Obezite ile COVID-19 arasındaki ilişkiyi ortaya koyacak mekanizma net olarak bilinmemektedir. Fakat daha önceki yıllarda influenza A virüs H1N1 pandemisinde yürütülen retrospektif çalışmalarda, hastalığın seyrinde ve mortalite riskinde obezitenin önemli olduğunu vurgulanmıştır (Sun vd., 2016; Morgan vd., 2010).

“Obezite önemli bir halk sağlığı problemidir”

Son yıllarda birçok sanayileşmiş ve gelişmiş ülkede yaklaşık her iki bireyden birinin obez veya hafif şişman olduğu belirtilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü 2016 yılında 18 yaş ve üstü yetişkinlerin %39'unun (1.9 milyar) hafif şişman ve %13'ünün (650 milyon) şişman olduğunu bildirmektedir (WHO, 2016). Amerika'da yetişkin bireylerde obezite prevalansının %34 olduğu (Caspard vd., 2018), ülkemizde ise Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010 verilerine göre ise obezite görülme sıklığının %30.3 olduğu rapor edilmiştir (TBSA, 2014). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından (Center for Disease Control and Prevention – CDC) astım, kronik akciğer hastalığı, diyabet, kalp ve kronik böbrek hastalığı olan bireylerin başka birçok hastalık için risk altında olduğu ve obezitenin belirtilen bu kronik hastalıkların (diyabet, kalp hastalıkları, astım vb.) patogenezinde kilit rol oynadığı bildirilmektedir. Bu durum obezitenin COVID-19 hastalarında da artmış mortalite riski için önemli faktörlerden biri olduğunu düşündürmektedir (Petrakis vd., 2020). Bu bilgilerden yola çıkarak bu derlemede, tüm dünyayı etkisi altına alan COVID-19 salgını ve obezite arasındaki ilişki ve olası mekanizmalar güncel veriler ışığında tartışılmıştır.

Obezite ve COVID-19 arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapılan çalışmalar oldukça sınırlı olmasına rağmen, bu çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre COVID-19 vakalarının beden kütle indeksi (BKİ) arttıkça hastalığa yakalanma oranlarının ve hastalığın şiddetinin arttığı, daha fazla yoğun bakım tedavisine ve mekanik ventilasyona bağlanma ihtiyacının olduğu belirtilmektedir (Petrilli vd., 2020; Zheng vd., 2020; Cai, Huang vd., 2020; Cai, Chen vd., 2020; Mahase 2020; Lighter vd., 2020; Simonnet vd., 2020)

Obezite ve COVID-19 tanısı alarak hastaneye yatış durumunun değerlendirildiği çalışmada, morbid obezlerde COVID-19 nedeniyle hastaneye yatış riskinin 6.2 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (Petrilli vd., 2020). Çin'de yürütülen başka bir çalışmada ise, BKİ'deki her bir birimlik artışın COVID-19 hastalığının daha şiddetli geçirme riskini %12 arttırdığı ve obez bireylerin normal vücut ağırlığına sahip bireylere göre hastanede kalış sürelerinin daha uzun olduğu gösterilmiştir (Zheng vd., 2020).

Çin'in Shenzen şehrinde COVID-19 enfeksiyonu tedavisi gören 298 bireyin dahil edildiği bir çalışmada, virüs bulaşan bireylerin BKİ ortalamasının 23.2 kg/m² (21.1-25.6 kg/m²) olduğu ve BKİ arttıkça hastalığın şiddetinin de arttığı belirlenmiştir (OR 1.17, %95 GA 1.03-1.34, p=.020). (Cai, Huang vd., 2020).

Benzer bir başka çalışmada (n=383), bireylerin obezite durumu BKİ sınıflaması yapılarak değerlendirilmiştir ve BKİ'si <18.5 kg/m² ise zayıf, 18.5–23.9 kg/m² ise normal ağırlıklı, 24.0–27.9 kg/m² hafif şişman ve ≥28 kg/m² ise obez olarak tanımlanmıştır. Obez bireylerde normal vücut ağırlığına sahip bireylere göre öksürük ve ateş gibi semptomların daha fazla görüldüğü belirtilmiştir. Ağır vakaların BKİ'si 18.5 kg/m² üzerinde olduğu ve vücut ağırlığı ile hastalığın şiddeti arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Hatta herhangi bir kronik hastalığı olmayan hafif şişman bireylerin normal vücut ağırlığına sahip bireylere göre COVID-19 enfeksiyonunu şiddetinin 1.84 (OR 1.84, %95GA 0.99–3.43, p=.050), obez bireylerde ise bu riskin 3.40 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (OR 3.40, %95GA 1.40–2.86, p=.007) (Cai, Chen vd., 2020).

Yeni tip koronavirüse bağlı mortalitenin yüksek olduğu ülkelerden biri olan İngiltere'de yapılan bir çalışmada, COVID-19'a bağlı yoğun bakım ünitesinde tedavi almakta olan bireylerin %72'sinin hafif şişman veya obez olduğu belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 196 bireyden %32'sinin BKİ'si 25-30 kg/m², %33'ünün 30-40 kg/m², %7'sinin ise 40 kg/m² ve üzeri olduğu saptanmıştır (Mahase, 2020). Amerika'da yürütülen bir çalışmada ise BKİ<30kg/m² olan bireylerin BKİ ≥30 kg/m² ve üzeri olan bireylere göre da az yoğun bakım tedavisine ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir (p<.001) (Lighter vd., 2020). Fransa'da yürütülen benzer bir çalışmada ise (n=124), yoğun bakım ünitesinde tedavi gören COVID-19 vakalarının % 48'inin obez (BKİ>30 kg/m²), % 28'inin ise birinci derece obez (BKİ>35 kg/m²) olduğu tespit edilmiştir. Bireylerin obezite durumu yaş, diyabet ve hipertansiyondan bağımsız olarak değerlendirildiğinde; BKİ arttıkça COVID-19 hastalarının mekanik ventilasyona bağlanma oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (p<0.050). Ayrıca birinci derece obez bireylerin normal vücut ağırlığındaki bireylere göre mekanik ventilasyona bağlanma oranlarının 7.36 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Simonnet vd., 2020).

“Obezite COVID-19 şiddetini arttırmaktadır”

Obezite ve COVID-19 Arasındaki İlişkiyi Açıklayan Olası Mekanizmalar

Obezite şehirleşme, ekonomik gelişme ve yaşam biçimindeki değişiklikler nedeniyle tüm dünyada gittikçe artmakta ve epidemik bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir (WHO/Food and Agriculture Organization of the United Nations[FAO], 2004). Obezitenin en önemli nedenlerinden biri olan batı tarzı beslenme modeli ile rafine karbonhidratların, yüksek glisemik indeksli besinlerin, doymuş yağ asitlerinin, işlenmiş besinlerin, kırmızı etin tüketiminin artması proinflamatuvar etki göstermektedir. Ayrıca antioksidan olarak görev alan vitamin ve minerallerin yeteri kadar vücuda alınmamasına bağlı olarak antimikrobiyal ajanlar yeterli işlev görememekte ve makrofajların aktivasyonunu engellenmektedir. Obezitede artan adipoz dokuya bağlı olarak leptin hormonu salınımı artmakta, inflamatuvar yanıtta sorumlu olan T lenfositlerin regülasyonu bozulmaktadır (De Rosa vd., 2006).

Leptin adipoz dokudan salgılanan bir hormondur. Vücut yağ dokusu artışı ile kandaki leptin düzeyi de artış göstermektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda

leptinin organizmada birçok sistem üzerinde etkilerinin bulunduğu, bunlardan birinin de immün sistem olduğu ortaya çıkarılmıştır. Leptin eksikliğinin immün ve inflamatuvar yanıtta değişikliklere neden olacağı belirtilmektedir. Leptin düzeyinin düşük veya yetersiz olduğu durumlarda timus hacimce küçülmekte, lenfosit sayısı ile monosit ve makrofajların proliferasyonu azalmaktadır. Obezitede, leptin direncine bağlı sekonder leptin yetmezliği ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle obez bireylerde leptinin immunomodulör etkisinin azalmasına bağlı olarak obez bireylerin enfeksiyonlara karşı duyarlı olabileceği düşünülmektedir (Özbalcı & Şahin, 2009). COVID-19 enfeksiyonu da obez bireylerde leptin hormonu yetersizliği veya eksikliğinden dolayı daha sık görülebilir veya daha şiddetli seyredebilir.

Obezitede interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve C reaktif protein (CRP) düzeyinin artması obezitenin düşük düzeyli kronik inflamatuvar bir durum olduğunu göstermektedir. Obezitede adipoz doku tarafından salgılanan amiloid-A sonucu artan adipokinler (TNF- α , IL-6 ve rezistin vb.), obezite ile ilişkili kronik hastalıkların patogenezinde anahtar role sahip olmakla birlikte, bireylerin yaşam kalitesinin azalmasına ve mortalite oranlarının artmasına neden olmaktadır. Obezite sonucu oluşan düşük düzeydeki kronik inflamasyon lökositlerin ve makrofajların işlevini olumsuz etkileyerek immün yanıtı değiştirmekte ve vücudun enfeksiyonlara karşı direncini azaltmaktadır (Green & Beck, 2017). Obez bireylerde azalan vücut direncine bağlı olarak günümüzde bulaşıcılığı çok yüksek olan COVID-19 enfeksiyonuna yakalanma riskinin normal vücut ağırlığındaki bireylere göre daha fazla olacağı düşünülmektedir.

Miyokardın metabolik ve mekanik iş yükünün obezitede artmasına bağlı olarak, oksijen tüketiminde artış görülmektedir. Oksijen tüketimdeki bu artış, obez bireylerde reaktif oksijen türlerinin oluşmasında artışa neden olarak oksidatif stresi oluşturmaktadır. Oksidatif stres ile sitokin derişimi doğru orantılıdır. Buna ek olarak obezitede artan vücut kütlelerinden kaynaklanan basınç, hücre zedelenmesine yol açarak TNF- α gibi sitokinlerin sekresyonu sonucu reaktif oksijen türlerinin açığa çıkmasına da neden olabilmektedir (Kılıç, 2010). Ayrıca obezitede, oksidan ve antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengesizlik sonucu artan lipit peroksidasyonu hücre hasara yol açmaktadır (Wang & Trayhurn, 2006). Hücre hasarında vücut daha savunmasız hale gelmektedir. Bu durum obez bireylerin enfeksiyon hastalıklarına yakalanma riskini arttırabilir. Hatta COVID-19 teşhisi konulan obez hastaların tedavisinde oksidan ve antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin korunması amacıyla tedavi protokolünde tıbbi beslenme tedavisine ayrıca önem verilmelidir. Dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) daha çok viseral adipoz dokusundan eksprese olan, obezite ve tip-2 diyabet ile ilişki bir transmembran proteindir. Dipeptidil peptidaz 4, glukoz toleransını sağlayan glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), glukagon benzeri peptid-2 (GLP-2) ve glukoz bağımlı insulinotropik peptid gibi inkretin peptitlerini parçalayarak, bu peptidlerin insülinotropik etkilerinin azalmasına neden olmaktadır. Bunun sonucunda GLP-1'e bağlı artmış makrofaj infiltrasyonu, antiinflamatuvar sitokinleri salgılayan makrofajların (M2) proinflamatuvar sitokinleri salgılayan makrofajlara (M1) dönüşmesinin sonucu artmış inflamasyon düzeyi görülebilmektedir. Koronavirüs enfeksiyonu olan tip 2 diyabet vakalarında DPP4'ün immün yanıtı olumsuz etkilemesine bağlı olarak, bu vakalarda daha yüksek komplikasyon ve mortalite

oranlarının artmış DPP4 düzeyi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Diyabet tedavisinde kullanılan DPP-4 inhibitörlerinin de IL-6 ve interlökin 10 (IL-10) gibi proinflamatuvar sitokinleri azaltarak COVID-19'a karşı etkin rol oynayabileceği belirtilmektedir (Iacobellis, 2020). Obeziteye bağlı olarak ortaya çıkan insülin direnci Tip 2 diyabet hastalığını tetiklemekte ve diyabet hastalarının büyük bir çoğunluğunu obez bireyler oluşturmaktadır. Buna bağlı olarak obez bireyler diyabete bağlı dolaylı olarak da COVID-19 enfeksiyonuna karşı savunmasız hale gelebilmektedir.

“Obezite COVID-19'a bağlı komplikasyonları şiddetlendirmektedir”

Solumun yetmezliği COVID-19 hastalarında sıklıkla görülen bir semptomdur. Diğer koronavirüs tiplerinde olduğu gibi SARS-CoV-2'de akciğerlere giriş için anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE-2) reseptörü kullanılmaktadır. Virüsün ACE-2 reseptörüne bağlanarak akciğerlerde yaptığı invazyon sonucunda, alveol hasarı gelişerek öksürük vb. solumun problemleri görülmektedir. Renin-anjiyotensin sistemi obezitenin de önemli bir risk faktörü olup hipertansiyon veya metabolik sendrom gibi hastalıklarda bozulmaktadır. Bu nedenle diyabet, hipertansiyon ve metabolik sendrom gibi obezite ile ilişkili kronik hastalıklarda hem inflamasyona bağlı artan sitokin düzeyleri hem de renin-anjiyotensin metabolizmasındaki değişimler COVID-19 sonucu meydana gelen respituar disfonksiyonun ilerlemesine neden olabilmektedir (Bornstein, Dalan, Hopkins, Mingrone & Boehm, 2020).

İntestinal mikrobiyotanın patojen mikroorganizmaların vücuda girişini önlemesi veya patojen mikroorganizmalara karşı toksin salgılaması gibi immün sistem fonksiyonlarında önemli görevleri bulunmaktadır (O'Hara & Shanahan, 2006). Obezite bireylerin intestinal mikrobiyota kompozisyonunu da olumsuz etkilediği bilinmektedir. Obez bireylerde barsakta artan gram negatif bakteriler lipopolisakaritlerin üretimini arttırarak metabolik endotoksemi sonucu vücutta inflamasyon oluşmasına neden olmaktadır (Tekin, Çiçek & Konyalıgil, 2018). Obez bireylerde intestinal mikrobiyotadaki değişiklikler hem inflamasyonu tetikleyerek hem de patojen mikroorganizma artışına neden olarak immün yanıtın azalmasına neden olabileceği düşünülmektedir (Tekin vd, 2018). İntestinal mikrobiyotaya da meydana gelen değişikliklere bağlı olarak immün yanıtın azalması da yeni tip koronavirüse yakalanma riskini arttırabilmektedir.

Sonuç

Sonuç olarak obeziteyle ilişkilendirilen leptin direnci ve düşük düzeyde kronik inflamasyon, adipoz dokudan salgılanan bazı sitokin ve proteinler ile intestinal mikrobiyotadaki değişiklikler obez bireylerde immün yanıtın değişmesine ve enfeksiyonlara olan yatkınlığı artmasına neden olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak kabul edilen COVID-19 ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde obezitenin hastalığın seyrinde önemli bir faktör olduğu, beden kütle indeksi arttıkça hastalık şiddetinin, yoğun bakım ünitesinde tedavi veya mekanik ventilasyona bağlanma gibi komplikasyonların arttığı görülmüştür. Tüm bu bilgiler ışığında, COVID-19 hastalığına yakalanma riskini önlemek ve hastalığın seyrini hafifletmek için obezite önlenmeli ve bu alanda çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Alana Katkı

Aralık 2019 tarihinden itibaren tüm dünyada küresel bir sağlık sorunu haline gelen COVID-19'un obezite ile ilişkisi ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda olası mekanizmalar tartışılmıştır. Bu derlemede obezitenin COVID-19 ile ilişkili olduğu ve obezitenin sadece kronik hastalıklar için değil COVID-19 ve buna benzer viral hastalıkların seyrinin hafifletilmesi ve komplikasyonlarının önlenmesi açısından da önemli olduğunu vurgulamaktadır.

Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir nakdi/aynı yardım alınmamıştır. Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

- Bornstein, S. R., Dalan, R., Hopkins, D., Mingrone, G., Boehm, B. O. (2020). Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nature Reviews Endocrinology*, 16(6), 297–298.
- Cai, Q., Chen, F., Wang, T., Luo, F., Liu, X., Wu, Q. (2020b). Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in shenzhen, China. Preprints with *The Lancet*. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3556658&fbclid=IwAR1d8yXcTO6I7lgAbw_eSidmXdtmtJyVLXWr3NuTL3G9FwkODpFrkKeeO40.
- Cai, Q., Huang, D., Ou, P., Yu, H., Zhu, Z., Xia, Z., et al. (2020a). COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China. *Allergy*, doi.org/10.1111/all.14309
- Caspard, H., Jabbour, S., Hammar, N., Fenici, P., Sheehan, J. J., Kosiborod, M. (2018). Recent trends in the prevalence of type 2 diabetes and the association with abdominal obesity lead to growing health disparities in the USA: An analysis of the NHANES surveys from 1999 to 2014. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20(3), 667–671.
- De Rosa, V., Procaccini, C., La Cava, A., Chieffi, P., Nicoletti, G. F., Fontana, S., et al. (2006). Leptin neutralization interferes with pathogenic T cell autoreactivity in autoimmune encephalomyelitis. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(2), 447–455.
- FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Pandemic. Retrieved May 10, 2020, <http://www.klinikarastirmalar.org/upload/documents/Clinical-Trial-Conduct-during-COVID-19-Direct-to-Final-3-17-20.pdf>.
- Green, W. D., & Beck, M. A. (2017). Obesity Impairs the Adaptive Immune Response to Influenza Virus. *Annals of the American Thoracic Society*, 14(5), 406–409.
- Iacobellis, G. (2020). COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role?. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 162, 108125.
- Kılıç, T. (2010). Obezite ile ilişkili oksidatif stresin altında yatan mekanizmalar: Leptin ve adiponektinin rolü. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, 10(5), 397–9.
- Lighter, J., Phillips, M., Hochman, S., Sterling, S., Johnson, D., Francois, F., et al. (2020). Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for COVID-19 hospital admission. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of The Infectious Diseases Society of America*, ciaa415.
- Mahase E. (2020). COVID-19: most patients require mechanical ventilation in first 24 hours of critical care. *British Medical Journal (Clinical research ed.)*, 368, m1201.
- Morgan, O. W., Bramley, A., Fowlkes, A., Freedman, D.S., Taylor, T. H., Gargiullo, P., et al. (2010). Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A(H1N1) disease. *PloS One*, 5(3), e9694.
- O'Hara, A. M., & Shanahan, F. (2006). The gut flora as a forgotten organ. *European Molecular Biology Organization Reports*, 7(7), 688–693.
- Özbalcı, D., Şahin, M. (2009). Leptin ve immün sistem. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 14 (2) , 51-55.
- Petrakis, D., Margină, D., Tsarouhas, K., Tekos, F., Stan, M., Nikitovic, D., et al. (2020). Obesity - a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). *Molecular Medicine Reports*, 22(1), 9-19.
- Petrilli, C. M., Jones, S. A., Yang, J., O'Donnell, L. F., Chernyak, Y., Tobin, K., et al. (2020). Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. *British Medical Journal*, 369, m1966.

- Simonnet, A., Chetboun, M., Poissy, J., Raverdy, V., Noulette, J., Duhamel, A., et al. (2020). High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)*, 10.1002/oby.22831.
- Sohrabi, C., Alsafi, Z., O'Neill, N., Khan, M., Kerwan, A., Al-Jabir, A., et al. (2020). World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *International Journal of Surgery (London, England)*, 76, 71–76.
- Sun, Y., Wang, Q., Yang, G., Lin, C., Zhang, Y., Yang, P. (2016). Weight and prognosis for influenza A(H1N1)pdm09 infection during the pandemic period between 2009 and 2011: a systematic review of observational studies with meta-analysis. *Infectious Diseases (London, England)*, 48(11-12), 813–822.
- Tekin, T., Çiçek, B., Konyaligil, N. (2018). İntestinal mikrobiyota ve obezite ilişkisi. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 27(1) , 95-99.
- Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010 (TBSA) (2014). <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/kitaplar/diger-kitaplar/TBSA-Beslenme-Yayini.pdf>. Erişim Tarihi: 11.05.2020.
- Wang, B. & Trayhurn, P. (2006). Acute and prolonged effects of TNF-alpha on the expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocytes differentiated in culture. *European Journal of Physiology*, 452(4), 418–427.
- WHO/FAO. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO, Geneva, 2003. Retrieved April 20, 2020, <https://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/trs916/en/>.
- World Health Organization (WHO). Obesity and Overweight Fact Sheet No:311, updated. Geneva; 2018. Retrived April 15, 2020, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
- Zheng, K. I., Gao, F., Wang, X. B., Sun, Q. F., Pan, K. H., Wang, T. Y., et al. (2020). Obesity Is a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity. *Diabetes Care*, 2020.