



T.C.

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

LİPİD PROFİLİ İLE COVID-19 ARASINDAKİ İLİŞKİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. MERT ÇELİKTAŞ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI
TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. ACLAN ÖZDER

İSTANBUL- HAZİRAN 2021



T.C.

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

LİPİD PROFİLİ İLE COVID-19 ARASINDAKİ İLİŞKİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. MERT ÇELİKTAŞ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI
TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. ACLAN ÖZDER

İSTANBUL- HAZİRAN 2021

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nın tıpta uzmanlık öğrencisi Mert ÇELİKTAŞ, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı "LİPİD PROFİLİ İLE COVID-19 ARASINDAKİ İLİŞKİ" başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı: **Doç. Dr. Aclan ÖZDER**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi

Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Jüri Üyeleri: **Prof. Dr. İsmet TAMER**

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi

Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet SARGIN

Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi

Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Teslim Tarihi : **22 Haziran 2021**

Savunma Tarihi : **29 Haziran 2021**

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

İmza

Dr. Mert Çelikleş

.../.../.....

TEŞEKKÜR

Bu tezin yazımına olanak sağladıkları için başta Bezmialem Vakıf Üniversitesi Rektör'ü Sayın Prof. Dr. Rümeyza KAZANCIOĞLU ve Tıp Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Ramazan ÖZDEMİR'e teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Bu tezin fikir aşamasından itibaren emeği geçen Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Aclan ÖZDER'e, tezin yazımıyla alakalı ufkumu açıp yol gösteren değerli hocam Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Ahmet BACAKSIZ'a, bilimsellik ve özgün düşüncede bana yol gösteren değerli hocam Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Mehmet Serdar KÜTÜK'e teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca asistanlık hayatım boyunca hayatıma renk ve anlam katan başta Aile Hekimliği Anabilim Dalı'ndaki asistan arkadaşlarımdan Dr. Yıldız KAYALI, Dr. Gizem KARAGÖZLÜ, Dr. İrem Elif ÇETİNTAŞ, Dr. Erkan BOLAT ve Dr. Hale Nur YAMAN olmak üzere çalıştığım tüm anabilim dallarındaki değerli hocalarım, asistan arkadaşlarım, hemşire arkadaşlarım, ebe arkadaşlarım ve diğer tüm ekip arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her ne kadar yakınımda olmasalar bile manevi olarak desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen çocukluk ve lise arkadaşlarım Doğukan ARTAR, Cihan Alp SÜRÜCÜ, Dinçer ERBUDAK, Mustafa Anıl SUNAL ve Ali Önder İZ'e teşekkür ederim.

İstanbul'a gelmemde büyük rolü olan ve beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan kıymetli arkadaşım FSM Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı'ndan Dr. Onur YAZGEL'e teşekkür ederim.

Son olarak ben bu yaşa kadar özgür bir ortamda yetiştiren ve ne karar verirsem vereyim her zaman yanımda olup destek olan sevgili anneme ve sevgili babama teşekkürler etmeyi bir borç bilirim.

Dr. Mert Çelikaş

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMA VE SİMGELER.....	vi
ÖZET.....	viii
SUMMARY.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Etken.....	2
2.1.1 Koronavirüsler hakkında genel bilgiler.....	2
2.1.2 Koronavirüslerin yapısı.....	2
2.2. Koronavirüs Hastalığı 2019.....	2
2.2.1 Epidemiyoloji.....	2
2.2.2 Patogenezi.....	3
2.2.3 Semptomları.....	4
2.2.4 Tanı.....	4
2.2.5 Laboratuvar.....	5
2.2.6 Radyoloji.....	6
2.2.7. Tedavi.....	6
2.2.7.1 Azitromisin.....	8
2.2.7.2 Klorokin/Hidroksiklorokin.....	8
2.2.7.3 Lopinavir/Ritonavir.....	9
2.2.7.4 Remdesivir.....	9
2.2.7.5 Favipiravir.....	9
2.2.7.6 Kortikosteroidler.....	9

2.2.7.7 Anti-koagulanlar.....	10
2.2.7.8 Tocilizumab.....	10
2.2.7.9 Vitamin C.....	10
2.2.7.10 Vitamin D.....	11
2.2.7.11 Çinko.....	11
2.2.7.12 Kovalesan Plazma.....	11
2.3. Lipidler.....	12
2.3.1 Genel bilgiler.....	12
2.3.2 Normal lipid değerleri.....	12
2.3.3 Lipid birikimleri, kolesterol ve viral giriş.....	13
2.4. Statinler.....	14
2.4.1 Genel bilgiler.....	14
2.4.2 Statinler ve immünmodülasyon.....	15
2.4.3 Kolesterol düşürücüler ve akut solunum yolu virüslerinin kardiyovasküler komplikasyonları.....	15
2.4.4 İnsan viral enfeksiyonlarında statin kullanımı.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
4. BULGULAR.....	19
5. TARTIŞMA.....	26
6. SONUÇ.....	31
7. KAYNAKLAR.....	32
8. ÖZGEÇMİŞ.....	42
9. EKLER.....	43
9.1. EK-1: Etik kurul kararına ilişkin belgeler.....	43

KISALTMA VE SİMGELER

Covid-19: Koronavirüs hastalığı 2019

ACE-2: Anjiotensin dönüştürücü enzim 2

TMPRSS2: Transmembran proteinazı serin 2

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

RT-PCR: Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu

BAL: Bronkoalveoler lavaj

ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu

SARS: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu

SARS-CoV: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu- Koronavirüs

MERS: Orta Doğu Solunum Yolları Sendromu

MERS-CoV: Orta Doğu Solunum Yolları Sendromu- Koronavirüs

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

LDH: Laktat dehidrojenaz

CRP: C- reaktif protein

IL-6: İnterlökin-6

DİK: Yaygın damar içi pıhtılaşma

BT: Bilgisayarlı tomografi

IFN: İnterferon

HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü

RNA: Ribonükleik asit

DNA: Deoksiribonükleik asit

TNF: Tümör nekroz faktörü

JNK: Janus kinaz

ApoB: Apolipoprotein B

ApoB100: Apolipoprotein B100

TG: Trigliserid

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

IDL: Orta yoğunluklu lipoprotein

mRNA: Mesajcı ribonükleik asit

HMG-CoA: Hidroksimetil glutaril koenzim A

NF-kB: Nükleer faktör kappa B

MyD88: Myeloid farklılaşma birincil yanıtı 88

AKS: Akut koroner sendrom

KY: Kalp yetmezliği

HCV: Hepatit C virüs

VİP: Ventilatörle ilişkili pnömoni

TLR: Gişе benzeri reseptör



LİPİD PROFİLİ İLE COVID-19 ARASINDAKİ İLİŞKİ

ÖZET

Amaç: İlk olarak Çin'in Wuhan bölgesinde tespit edilen ve ardından hızlıca tüm dünyayı etkisi altına alarak Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi ilan edilmesine sebep olan COVID-19, halihazırda birçok ülke için ciddi bir sağlık sorunudur. Çalışmamız Covid-19 hastalarında lipid profillerini değerlendirerek, diğer laboratuvar parametreleriyle olan ilişkisini ve bunların prognoza etkisini göstermeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Covid-19 enfeksiyonunun Türkiye'de ilk tanı konulduğu 11 Mart 2020 ile Haziran 2020 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatarak tedavi gören, PCR sonucu pozitif olan hastalar alınarak retrospektif şekilde hazırlanmıştır. Çalışmamızda hastaların ilk yatışı esnasında alınan anamnez bilgileri, vital bulguları, laboratuvar parametreleri ve BT bulguları retrospektif olarak incelenmiş, çalışmamıza uygun parametreleri içermeyen hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Ayrıca hastaların takipleri sonucu taburculuk durumları, yoğun bakım ünitesi ihtiyacı olup olmadığı da çalışmaya eklenmiştir. İstatistiksel analiz için SPSS (versiyon 21) yazılımı kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogrov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile Q-Q plot ve histogram grafikleri ile bakıldı. Analiz sonucunda normal dağılan değişkenler ortalama \pm standart sapma ile normal dağılmayanlar ortanca (minimum- maksimum) olarak gösterildi. Kategorik veriler frekans (yüzde) ile gösterildi. Sürekli verilerde iki grup karşılaştırmaları veriler normal dağıldığında Bağımsız örneklem t testi, normal dağılmadığında Mann Whitney U testi ile, üç grup karşılaştırması normal dağıldığında Tek Yönlü Varyans Analizi testi, normal dağılmadığında Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Kategorik veriler Fisher'in kesinlik testi ile karşılaştırıldı. Sürekli veriler arası ilişki, veriler normal dağılmadığı için Spearman korelasyon ile bakıldı. Anlamlılık için $p < 0,05$ değeri kabul edildi.

Bulgular: Çalışmada incelenen 147 hastanın 67 (%45,6)'si kadın, 80 (%54,4)'i erkekti. Hastaların yaş aralığı 19 ile 88 arasında, yaş ortalaması $53,7 \pm 15,9$ olarak saptandı. Tüm hastaların lipid profilleri incelendiğinde; total kolesterol değeri en düşük 86 mg/dl iken en yüksek 297 mg/dl ve ortalaması $167,11 \pm 39,21$ mg/dl olarak saptandı. Trigliserit değeri en düşük 45 mg/dl iken en yüksek 393 mg/dl ve ortalaması $126,57 \pm 66,69$ mg/dl olarak belirlendi. LDL değeri en düşük 42 mg/dl iken en yüksek 269,1 mg/dl ve ortalaması $111,0 \pm 38,51$ mg/dl olarak hesaplandı. HDL değeri en düşük 18,8 mg/dl iken en yüksek 76 mg/dl ve ortalaması $40,67 \pm 12,32$ mg/dl olarak hesaplandı. HDL değeri ortalamaları sırasıyla; steroid tedavisi alan hastalarda $32,48 \pm 6,66$ mg/dl, steroid tedavisi almayan hastalarda $40,67 \pm 12,58$ mg/dl idi. Bulunan fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). HDL medyan değerleri sırasıyla; oksijen tedavisi alan hastalarda 42 (18,8-76) mg/dl, oksijen tedavisi almayan hastalarda 32,9 (20,4-62,8) mg/dl idi. Bulunan fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,027$). Trigliserid değeri ile CRP ve hastane yatış süresi arasında pozitif korelasyon bulundu. Trigliserit ile CRP $r = 0,178$ ($p < 0,05$) çok zayıf ilişkili, trigliserit ile hastane yatış süresi $r = 0,276$ ($p < 0,01$) zayıf ilişkili bulundu. HDL değeri ile CRP, prokalsitonin, ferritin, LDH ve hastanede yatış süresi arasında negatif yönlü korelasyon tespit edildi. HDL ile CRP $r = -0,263$

($p<0,01$) zayıf ilişkili, HDL ile prokalsitonin $r=-0,245$ ($p<0,01$) çok zayıf ilişkili, HDL ile ferritin $r=-0,351$ ($p<0,01$) zayıf ilişkili, HDL ile LDH $r=-0,253$ ($p<0,01$) çok zayıf ilişkili ve HDL ile hastane yatış süresi $r=-0,301$ ($p<0,01$) zayıf ilişkili olduğu görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda lipid parametrelerinden HDL kolesterol değerleri ile CRP, prokalsitonin, ferritin ve LDH arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Negatif korelasyon saptanan CRP, prokalsitonin, ferritin ve LDH değerlerinin yüksekliğinin genellikle Covid-19'un kötü prognozuyla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle HDL'nin düşük değerlerinin kötü prognozu tahmin açısından fikir verebileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, HDL, CRP, Prokalsitonin, LDH



THE RELATIONSHIP BETWEEN LIPID PROFILE AND COVID-19

SUMMARY

Aim: Covid-19, which was first detected in the Wuhan region of China and then rapidly affected the whole world, causing it to be declared a pandemic by the World Health Organization, is already a serious health problem for many countries. Our study aims to evaluate the lipid profiles of Covid-19 patients and to show their relationship with other laboratory parameters and their effect on prognosis.

Materials and Methods: Our study was prepared retrospectively by taking inpatients with positive PCR results in Bezmialem Vakıf University Medical Faculty Hospital between March 2020 and June 2020, when the Covid-19 infection was first diagnosed in Turkey. In our study, anamnesis information, vital signs, laboratory parameters and CT findings obtained during the first hospitalization of the patients were examined retrospectively, and patients who did not have the parameters suitable for our study were excluded from the study. In addition, the discharge status of the patients as a result of the follow-ups and the need for an intensive care unit were added to the study. SPSS (version 21) software was used for statistical analysis. The conformity of the variables to the normal distribution was evaluated with Kolmogorov Smirnov and Shapiro Wilk tests and Q-Q plot and histogram graphs. As a result of the analysis, normally distributed variables were shown as mean \pm standard deviation and non-normally distributed variables were shown as median (minimum-maximum). Categorical data were presented with frequency (percentage). In continuous data, comparisons of two groups were made with the Independent sample t-test when the data were normally distributed, with the Mann Whitney U test when they were not normally distributed, with the One-Way Analysis of Variance test when the three group comparisons were normally distributed, and with the Kruskal Wallis test when they were not normally distributed. Categorical data were compared with Fisher's precision test. The correlation between continuous data was analyzed with Spearman correlation since the data were not normally distributed. The p value of <0.05 was accepted for significance.

Results: In this study 147 patients examined, 67 (45.6%) of the patient were female and 80 (54.4%) of the patient were male. The age range of the patients was between 19 and 88, with a mean age of 53.7 ± 15.9 . When the lipid profiles of all patients were examined; The lowest total cholesterol value was 86 mg/dl, the highest was 297 mg/dl, and the mean was 167.11 ± 39.21 mg/dl. The lowest triglyceride value was 45 mg/dl, while the highest was 393 mg/dl and the mean was 126.57 ± 66.69 mg/dl. The lowest LDL value was 42 mg/dl, while the highest was 269.1 mg/dl and the mean was 111.0 ± 38.51 mg/dl. The lowest HDL value was 18.8 mg/dl, while the highest was 76 mg/dl and the mean was 40.67 ± 12.32 mg/dl. HDL value averages, respectively; It was 32.48 ± 6.66 mg/dl in patients who received steroid treatment, and 40.67 ± 12.58 mg/dl in patients who did not receive steroid treatment. The difference found was statistically significant ($p < 0.001$). HDL median values are respectively; It was 42 (18.8-76) mg/dl in patients receiving oxygen therapy and 32.9 (20.4-62.8) mg/dl in patients not receiving oxygen therapy. The difference found was statistically significant

($p=0.027$). A positive correlation was found between triglyceride value, CRP and hospital stay. Triglyceride and CRP were found to be very weakly associated with $r=0.178$ ($p<0.05$), and triglyceride and hospitalization time $r=0.276$ ($p<0.01$) were weakly associated. There was a negative correlation between HDL value and CRP, procalcitonin, ferritin, LDH and length of stay in hospital. HDL and CRP $r=-0.263$ ($p<0.01$) are weakly associated, HDL and procalcitonin $r=-0.245$ ($p<0.01$) are very weakly associated, HDL and ferritin $r=-0.351$ ($p<0.01$) were weakly associated, HDL and LDH $r=-0.253$ ($p<0.01$) very weakly related, and HDL and hospitalization duration $r=-0.301$ ($p<0.01$) weakly related.

Conclusion: In our study, a negative correlation was found between HDL cholesterol values, which are lipid parameters, and CRP, procalcitonin, ferritin and LDH. It is known that high CRP, procalcitonin, ferritin and LDH values with negative correlations are generally associated with the poor prognosis of Covid-19. For this reason, it was thought that low values of HDL could give an idea in terms of predicting poor prognosis.

Keywords: Covid-19, HDL, CRP, Procalcitonin, LDH

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Koronavirüsün şematik yapısı

Şekil 2.2: Multiple buzlu cam opasiteleri olan tipik bir Covid-19 hastası BT görüntüsü

Şekil 2.3: Bilateral buzlu cam opasiteleri olan Covid-19 hastası BT'si

Şekil 2.4a: Covid-19 enfeksiyonunda kolesterol ve statinlerin rolünün şematik mekanizması

Şekil 2.4b: Covid-19 enfeksiyonunda kolesterol ve statinlerin rolünün şematik mekanizması



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: Normal ve yüksek lipid değerleri

Tablo 4.1: Hastaların klinik geçmiş bilgisi

Tablo 4.2: Hastaların BT bulguları, steroid tedavisi alma durumu, oksijen tedavisi alma durumu, hastanede yatış süresi, yoğun bakım yatış durumu ve sağ kalımı

Tablo 4.3: Hastaların ortalama total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL değerleri

Tablo 4.4: Hastaların BT bulgularına göre total kolesterol, trigliserit, LDL ve HDL değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.5: Steroid tedavisi alan ve almayan hastaların total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.6: Oksijen tedavisi alan ve almayan hastaların total kolesterol, trigliserit, LDL ve HDL değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.7: Yoğun bakımda tedavi gören ve görmeyen hastaların total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.8: Ex ve sağ hastaların total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.9: Hastaların laboratuvar değerleri ve hastanede yatış süresi ile total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL değerlerinin ilişkisi

Tablo 4.10: Statin kullanan ve kullanmayan hastaların yoğun bakıma yatış ve sağ kalım açısından karşılaştırılması

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İlk olarak Çin'in Wuhan bölgesinde tespit edilen ve ardından hızlıca tüm dünyayı etkisi altına alarak Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi ilan edilmesine sebep olan Covid-19, halihazırda birçok ülke için ciddi bir sağlık sorunudur [1]. Bu hastalık genellikle ateş, kuru öksürük ve nefes darlığı gibi klasik solunum yolu enfeksiyonu bulgularıyla başlayıp, ardından başta solunum sistemi olmak üzere pek çok organ ve sistemi tutarak hayatı tehdit edici durumlara sebebiyet verebilmektedir [2].

Lipidler, vücudumuz için vazgeçilmez yapıtaşlarıdır. Hücre zarlarımız başta olmak üzere pek çok doku ve organın yapısında belli oranlarda bulunmaktadır. Aynı zamanda vücudumuz için önemli fonksiyonu olan bazı hormonların da yapıtaşlarıdır. Bunun yanında lipidlerin vücudumuzda depo edilmesi için taşıyıcı protein olan yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) gibi biyobelirteçler ve diğer lipid parametrelerinin (trigliserid, total kolesterol) değişimi özellikle kardiyovasküler hastalıklar açısından bizlere yol gösterici olabilmektedir [3].

Amacımız, dünyada ciddi mortalite sebeplerinden biri olan kardiyovasküler hastalıklar açısından büyük öneme sahip lipid parametrelerinin, Covid-19 hastalığı ile ilişkisinin değerlendirilmesidir. Bu değerlendirme yapılırken lipid parametrelerinin değerleri, hastalıkta değişen yaşamsal bulgular, biyokimyasal parametreler, kullanılan tedaviler ve radyolojik görüntülemeleri incelenerek bunların arasındaki ilişkilerin prognoza etkisinin olup olmadığı değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Etken

2.1.1 Koronavirüsler hakkında genel bilgiler

Koronavirüsler, Nidovirales takımına, Coronavirineae alt grubuna, Coronaviridae ailesine ve Orthocoronavirinae alt ailesine ait olan pozitif polariteli, tek sarmallı RNA virüsleridir[4, 5]. Adını virion yüzeyindeki proteinlerinin ultrastrüktürel "taç benzeri" (korona) görünümünden alırlar[6]. Orthocoronavirinae alt ailesi ayrıca alfa, beta, gama ve delta koronavirüslere ayrılmışlardır[7]. Alfa ve beta koronavirüsler, insanlar, yarasalar, domuzlar, fareler ve kediler dahil olmak üzere pek çok memeli grubu için patojendir. Gama ve delta koronavirüsler genellikle kuşlar için patojeniktir ancak nadiren memelilere de bulaşabilirler[8]. Genomik olarak, koronavirüsler RNA virüslerinin en büyükleri arasındadır ve genomları 27,6 ila 31 kilobaz (kb) uzunluğundadır. Betakoronavirüs cinsine ait diğer koronavirüsler arasında SARS-CoV-1, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 yer alır [9, 10]. SARS-CoV-2'nin, SARS-CoV ve MERS-CoV'un filogenetik analizi, yarasalar koronavirüsleri ile daha yakından ilişkili olduğunu göstermektedir [11]. Salgın sırasında, Covid-19 hastalarından SARS-CoV-2 genomlarını içeren çeşitli dizileme ve filogenetik çalışmalar yapılmış, yapılan çalışmalar sonucunda virüsün ne kadar hızlı mutasyona uğradığı ve yeni insan konakçıya hızlı adapte olduğu ortaya çıkarılmış, ayrıca ilaç ile aşı çalışmalarına yön vermek için bilgi sağlanmıştır [12, 13].

2.1.2 Koronavirüslerin yapısı

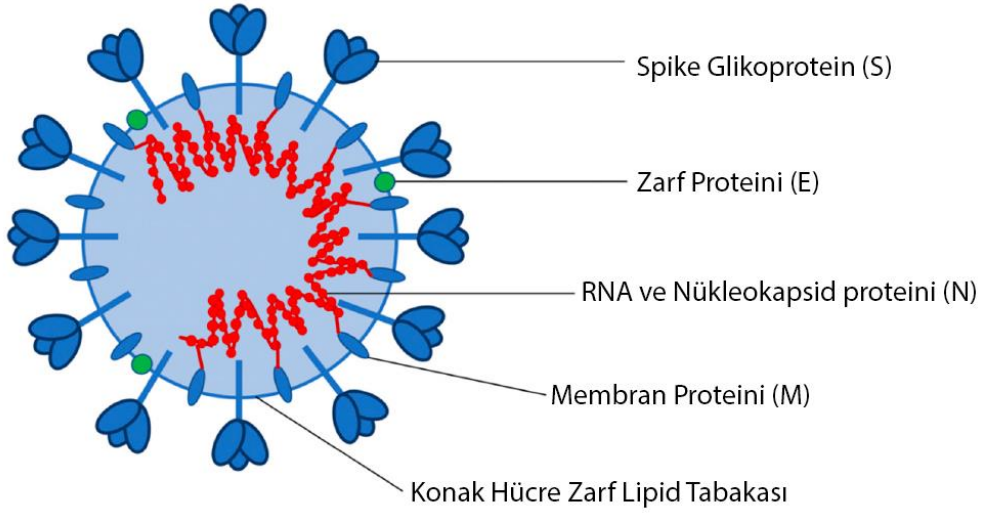
Koronavirüslerin genomları üç sınıf protein kodlarlar; bunlar yapısal, aksesuar ve yapısal olmayan proteinlerdir. Koronavirüslerin başlıca yapısal proteinleri arasında nükleokapsid (N), başak (S), zar (M) ve zarf (E) proteinleri bulunmaktadır [10]. S proteini, birincil viral bağlayıcı protein ve membran füzyonunu sağlayarak viral girişin aracısı rolündedir. N proteini, genomik viral RNA (gRNA) ile M proteinine bağlanarak sarmal nükleokapsidi oluşturur. Viral genom ve sarmal nükleokapsid lipidten bir çift tabaka ile çevrilidir. Transmembran E ve M proteinleri, virion oluşumunda ve tomurcuklanmasında rol oynamaktadırlar [14]. (Şekil 2.1)

2.2 Koronavirüs Hastalığı 2019

2.2.1 Epidemiyoloji

Koronavirüs hastalığı (Covid-19), ilk kez Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kasabasında etkeni belli olmayan atipik pnömoniler olarak bildirilmeye başlayan, daha sonrasında etkeni tanımlanan, önce çevre ülkelere ve ardından hızlı bir şekilde tüm dünyaya yayılan, halihazırda dünyada yüz milyonlarca kişinin hasta olmasına ve milyonlarca kişinin ölmesine sebep olan önemli bir enfeksiyon hastalığıdır.

31 Aralık 2019 tarihinde tespit edilen pnömonilerin etkeni, 7 Ocak 2020'de daha önce insanlarda tespit edilmemiş türde bir koronavirüs olarak tanımlanmıştır. Bu tarihten itibaren hasta sayısı hızla artış göstermiştir. Hastalık, insandan insana bulaşma özelliği nedeniyle hızlı



Şekil 2.1: Koronavirüsün şematik yapısı.[6]

yayılmıştır. Türkiye Cumhuriyeti'nde ilk Covid-19 vakası 11 Mart 2020'de tanı almıştır [15]. Koronavirüs vakalarda ateş, nefes darlığı ve radyolojik olarak bilateral akciğer infiltrasyonu ile uyumlu bulgular tespit edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün Çin Halk Cumhuriyeti'ne ait COVID-19 raporuna göre ölüm vakaları genellikle ileri yaştaki ya da eşlik eden sistemik hastalığı (hipertansiyon, diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, maligniteler, kronik akciğer hastalıkları gibi) olan bireylerdir [15].

2.2.2 Patogenezi

SARS-CoV-2 virüsü, S1 ve S2 alt birimlerinden oluşan spike (S) proteininin kullanarak konakçı hücreye ait yüzey anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) yoluyla konakçı hücrelere girdiği kabul edilmektedir [16].

SARS-CoV-2, viral S proteinini ve konakçı hücre içine girişi aktive etmek için konakçı reseptörü olan ACE-2 ve bir serin proteaz olan TMPRSS2'yi uyarır[17, 18]. Vücutta ağır viral yüke neden olan SARS-CoV-2 enfeksiyonu, vücudun virüse karşı aşırı reaksiyonu olarak bilinen sitokin fırtınasına sebep olarak akciğerleri destrükte eder[19]. Vücuttaki farklı hücreler tarafından salınan sitokinler, immün hücreleri enfeksiyon bölgesine çekmek için sinyal molekülleridir. Bazı viral enfeksiyon sırasında vücut, sitokin fırtınası olarak adlandırılan bağışıklık sistemi üzerinde önemli bir yüke sebep olan sitokinleri büyük miktarlarda üretir[20]. Bu yük, bağışıklık sisteminin enfeksiyon bölgesine giderek ortama daha fazla bağışıklık hücresi çekmesine ve hiperinflamasyon durumuna yol açmasına sebebiyet verir[21]. Koronavirüsler akciğerlere girdikten sonra alt solunum yoluna ulaşır ve orada çoğalmaya başlar [21]. Sonuç olarak sitokin fırtınası, alveollerin bağışıklık sistemi tarafından hasar görmesine sebebiyet verir[21]. Ayrıca, bu sitokin fırtınası, immün sistem hücrelerini akciğerlerin sağlıklı hücrelerini yok etmeye zorlayarak sekonder bakteriyel pnömoniye yol açabilir [22]. Akciğerlerin hasarlanması nedeniyle beyin, böbrek ve karaciğer gibi diğer organlara yeterince oksijen sağlanamaz ve oksijenizasyon bozulur. Sonuçta, hastaların yeterli oksijenizasyon için solunum desteğine ihtiyacı olur [22].

2.2.3 Semptomları

Covid-19'un semptomları, asemptomatik enfeksiyondan şiddetli solunum yetmezliğine kadar kişiden kişiye göre değişir[23]. Lavezzo ve arkadaşları tarafından Euganeo kasabasında yapılan bir İtalyan kohort çalışmasında, pozitif RT-PCR sonucu olan 2020 hastanın yaklaşık %50-75'inin asemptomatik olduğunu, diğerlerinin ise hafif enfeksiyon geliştirdiğini göstermiştir [2]. Grip benzeri semptomlar (burun akıntısı, hapşırık vb.) ve daha az bir kısımda (tüm semptomatik hastaların yaklaşık %10'u kadarı) nefes darlığı, şiddetli interstisyel pnömoni, ARDS (akut solunum sıkıntısı sendromu) ve multiorgan disfonksiyonu yapmıştır [2]. Semptomları ve daha şiddetli klinik durumları olan bireylerin büyük çoğunluğunda, hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler bozukluklar gibi bir veya birden fazla komorbid faktör vardır, ayrıca yaşlı ve zayıf hastalarda daha yüksek ölüm oranları gözlemlenmiştir[24, 25]. Hastalığın yaygın semptomları ateş, öksürük, yorgunluk, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı ve konjunktivitir[26]. Covid-19'lu bireylerin yaşadığı hiposmi ve disguzi, bu virüsün olfaktör sinirine nörotropizmi veya beyin sapından farklı organlara uzanan vagus sinirinin (larinks, trakea ve akciğerleri içeren solunum yolu dahil) duyuşal liflerine tropizmi gösterebilir [27].

Vakaların yaklaşık %80-90 kadarında enfeksiyon hafif seyirli veya asemptomatiktir. Dispne, hipoksemi ve akciğer parankiminin yaygın (>%50'den fazla) radyolojik tutulumu vakaların sadece yaklaşık %10'unda görülür. Vakaların yaklaşık %5'inde kritik hastalık durumu gelişir, solunum yetmezliği, pnömoni, şok, çoklu organ yetmezliği ve daha ciddi vakalarda, neredeyse her zaman ARDS'ye ilerleme, çoklu organ yetmezliğine bağlı ölüm gerçekleşebilir [28-30]. Ayrıca nefes darlığı algısı olmaksızın solunum yetmezliği de (sessiz hipoksemi) bildirilmiştir [31]. Bu durumlarda, kompanse edici hiperventilasyonun neden olduğu hipokapni eşlik eden bir bulgudur [2].

Ölüm oranı %2 ila %5 arasında değişkendir; farklı çalışmalar arasındaki değişkenlik, muhtemelen farklı hasta özelliklerine ve/veya enfeksiyon prevalans oranlarına bağlıdır, ayrıca semptomatik kişilerde yapılan testlerin sayısından etkilendiği düşünülmektedir[30].

Covid-19'a bağlı mortalitenin yaklaşık %3 olduğu, bu nedenle SARS-CoV (%10) ve MERS-CoV (%35) etkenlerine göre daha düşük bir oranda olduğu bildirilmiştir. Güncel kanıtlar, ölüm için asıl risk faktörlerinin yaş, iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, diabetes mellitus ve kronik akciğer hastalığı olduğunu göstermektedir[32, 33].

2.2.4 Tanı

RT-PCR (Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu), nazal sürüntü, trakeal aspirat veya bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerinde uygulanan tanı testidir [34]. Teşhis için ilk tercih edilen yöntem, kombine olarak nazofaringeal ve orofaringeal sürüntüler alınmasıdır [34]. Hastalar tarafından çıkarılan aerosoller hem hastalar hem de sağlık personeli için önemli bir risk oluşturduğundan dolayı Covid-19 için bronkoskopinin bir tanı yöntemi olarak kullanılması önerilmemektedir [34]. Bronkoskopi ile örnek alımı sadece entübe hastalar için üst solunum yolu örnekleri negatif olduğunda düşünülebilir [34]. Alternatif olarak, trakeal aspirasyon ve bronkoskopik olmayan BAL entübe hastalarda solunum örnekleri almak için kullanılabilir [35].

SARS-CoV-2 RNA, üst ve alt solunum yolu örneklerinden izole edilmiştir [36]. Bir vaka serisinde, Zou ve ark. SARS-CoV-2 RNA düzeylerinin üst solunum yolundan toplanan

örneklerde, semptom başlangıcından sonraki ilk 3 günde daha yüksek düzeyde olduğunu bulmuştur [36]. Asemptomatik bir hastadan üst solunum yolu örneklerinden toplanan örneklerde de SARS-CoV-2 RNA bulunmuştur [36].

Çalışmalarda SARS-CoV-2 RNA'nın kan ve gaita örneklerinde de tespit edilebileceği gösterilmiştir[37-40]. SARS-CoV-2 RNA'nın üst ve alt solunum yollarında, ekstrapulmoner örneklerde ne kadar süreyle kaldığı tam olarak belirli değildir. Canlı SARS-CoV-2 virüsü de solunum, kan, idrar ve gaita örneklerinden izole edilmiştir[41-49].

RT-PCR testinin özgüllüğü çok yüksek görünmektedir, ancak özellikle asemptomatik hastalarda sürüntü kontaminasyonu nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar alınabilir [50]. Duyarlılık oranı net değildir, ancak %66-80 civarında olduğu tahmin edilmektedir [50].

2.2.5 Laboratuvar

Covid-19'a bağlı pnömoni nedeniyle hastanede yatan hastalar arasında, başvuru esnasında alınan kan örneklerinde en yaygın görülen laboratuvar anormallikleri; lökopeni (%9-25) veya lökositoz (%24-30), lenfopeni (%63), artmış alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) (%37) seviyeleridir [37-39]. Covid-19'lu 1099 hasta ile yapılan bir çalışmaya göre, hastaların %83'ünde lenfositopeni mevcuttu; ayrıca %36'sında trombositopeni ve %34'ünde lökopeni mevcuttu[51]. Hafif trombositopeni ve laktat dehidrojenaz (LDH) artışı da bildirilmiştir [38]. CRP (C-Reaktif Protein), karaciğer tarafından üretilen ve IL-6 (interlökin-6) gibi çeşitli enflamatuvar mediatörler tarafından indüklenen bir plazma proteindir. Spesifik olmamasına rağmen, akut faz reaktanı olarak inflamatuvar durumlarda biyobelirteç olarak kullanılır; CRP düzeylerindeki artış, hastalık şiddetindeki artışla ilişkili bulunmuştur [52]. Çin'de yapılan bir çalışmaya göre Covid-19'da CRP, şiddetli hastalık geçirenlerle hafif geçirenler karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek seviyeler olduğu gösterilmiştir (57,9 mg/L'ye karşı 33,2 mg/L, P<0,001) [53]. Genellikle azalmış prokalsitonin ve artmış CRP seviyeleri klinik kötüleşme ile ilişkili bulunmuştur [39]. Young ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre, normal oksijen saturasyonuna sahip hastalarda ortalama CRP seviyesi 1,1 mg/dL iken, hipoksemik hastalarda 6,6 mg/dL olarak bulunmuştur[39]. Ayrıca Ruan ve ark., CRP ile mortalite riski arasında bir korelasyon gözlemlemiştir[22]. Artmış troponin değeri, daha sonra fulminan miyokardit nedeniyle ölen hastaların %7'sinde bildirilmiştir [54]. Troponin, mortalitenin güçlü bir prognostik göstergesi olarak kabul edilmektedir [2]. Hastanede yatan hastalarda D-dimer ve ferritin düzeylerinin de genellikle yüksek olduğu gözlemlenmiştir[2].

Trombositopeni, kritik hastalarda yaygındır ve genellikle ciddi organ fonksiyon bozukluğu veya sıklıkla dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) gelişimini düşündürür [55]. Trombositopeni olan hastalar için mekanizma muhtemelen çok faktörlüdür. Viral enfeksiyon ve mekanik ventilasyon kombinasyonunun, trombosit aktivasyonu ve akciğerde agregasyonu, trombozu tetikleyen endotel hasarına yol açarak trombosit tüketimine neden olduğu öne sürülmüştür. Koronavirüsler ayrıca anormal hematopoez ile sonuçlanan kemik iliği elemanlarını doğrudan enfekte edebilir veya kan hücrelerine karşı bir oto-immün yanıtı tetikleyebilir [56, 57].

LDH glukoz metabolizmasında piruvatı laktata dönüştüren bir enzimdir. LDH salgılanması, hücre nekrozu ile tetiklenir, bu da viral enfeksiyona veya SARS-CoV-2'nin neden olduğu pnömoni gibi akciğer hasarına işaret edebilir [58]. Bir çalışmada, yoğun bakım

ünitesinde tedavi gören hastalar ile yoğun bakım ünitesinde tedavi görmeyen hastaların LDH düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (Yoğun bakımda yatan hastaların 248 U/L olmasına karşın diğer grubun 151 U/L, $p=0,002$). LDH ciddi hastalık durumu için bir biyobelirteç olabilir [59]. Yapılan bir başka çalışmaya göre, LDH seviyeleri ile BT (bilgisayarlı tomografi) bulgularının şiddeti arasında bağlantı olduğu ve önemli derecede LDH yüksekliğinin BT’de yaygın tutulumla korele olduğu saptanmıştır [60].

2.2.6 Radyoloji

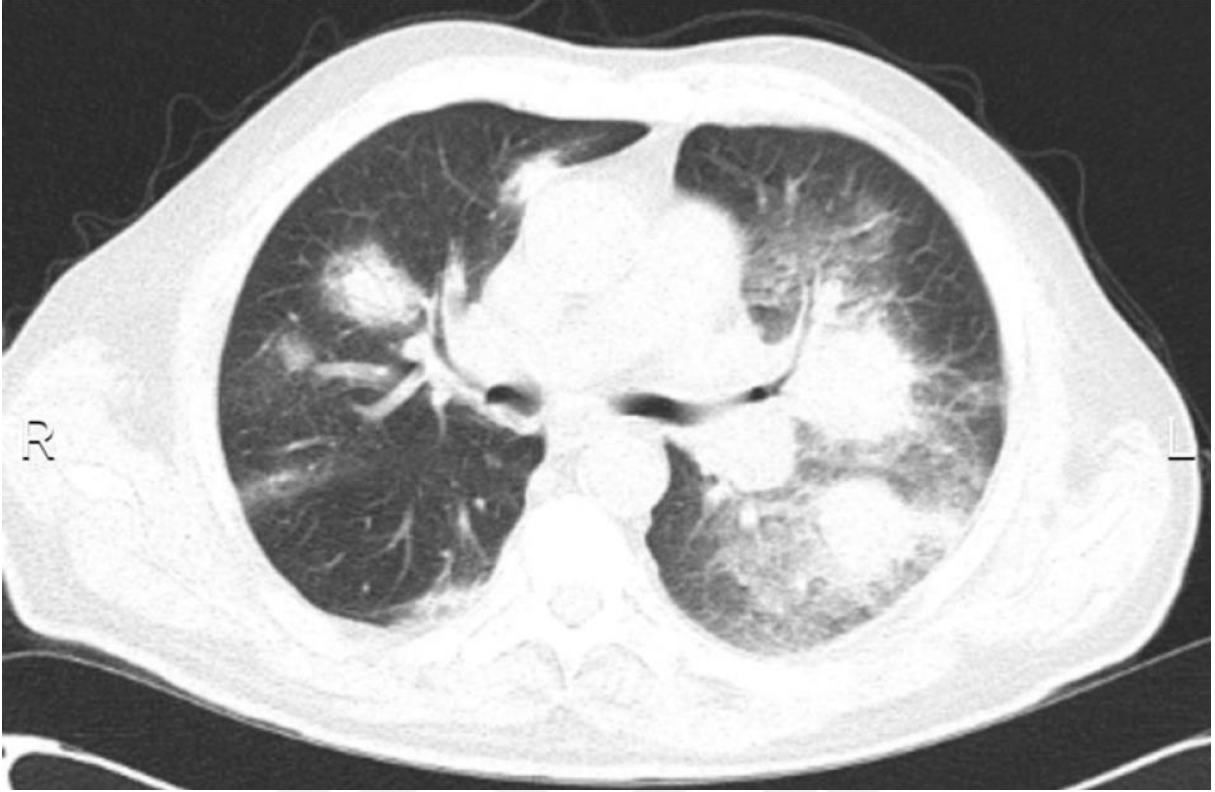
Bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntüleme, Covid-19 hastalarının tanısında, yönetiminde ve takibinde önemli bir rol oynamaktadır. RT-PCR, yüksek özgüllüğe sahiptir ve Covid-19 tanısı için doğrulayıcı testtir. Çok sayıda çalışma, hastaların yönetiminde BT'nin önemini doğrulamıştır. Ancak bir çok çalışma Covid-19 taraması için BT'nin rutin olarak kullanılmasını tavsiye etmemektedir [61, 62]. RT-PCR testi ile doğrulanmış Covid-19 hastalarının birçoğunun BT’lerinde tipik bir patern görülür. Covid-19’lu 1014 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada bu modalitenin duyarlılığının %97 olduğu bildirilmiştir [50]. BT’nin tanısal değeri, klinik olarak şüpheli vakalarda ve bilinen maruziyeti olan asemptomatik bireylerde kanıtlanmıştır [63, 64].

Covid-19’un BT görüntüleri tipik ve atipik olarak gruplandırılabilir. Tipik BT bulguları; özellikle periferik yerleşimli multiple buzlu cam opasiteleri, fokal pleval çizgilenmeler, lineer opasiteler, hava bronkogramları, bronşiyolar duvar kalınlaşması, parankimal fibrotik bantlar ve kaldırım taşı manzarasıdır.(Şekil 2.2 ve 2.3) Atipik BT bulguları ise; pleval effüzyon, kaviterler, pnömotoraks, lenfadenopati, budanmış ağaç görünümü, hava yolu sekresyonları, amfizem, izole pleval kalınlaşma ve perikardiyal effüzyondur [65].

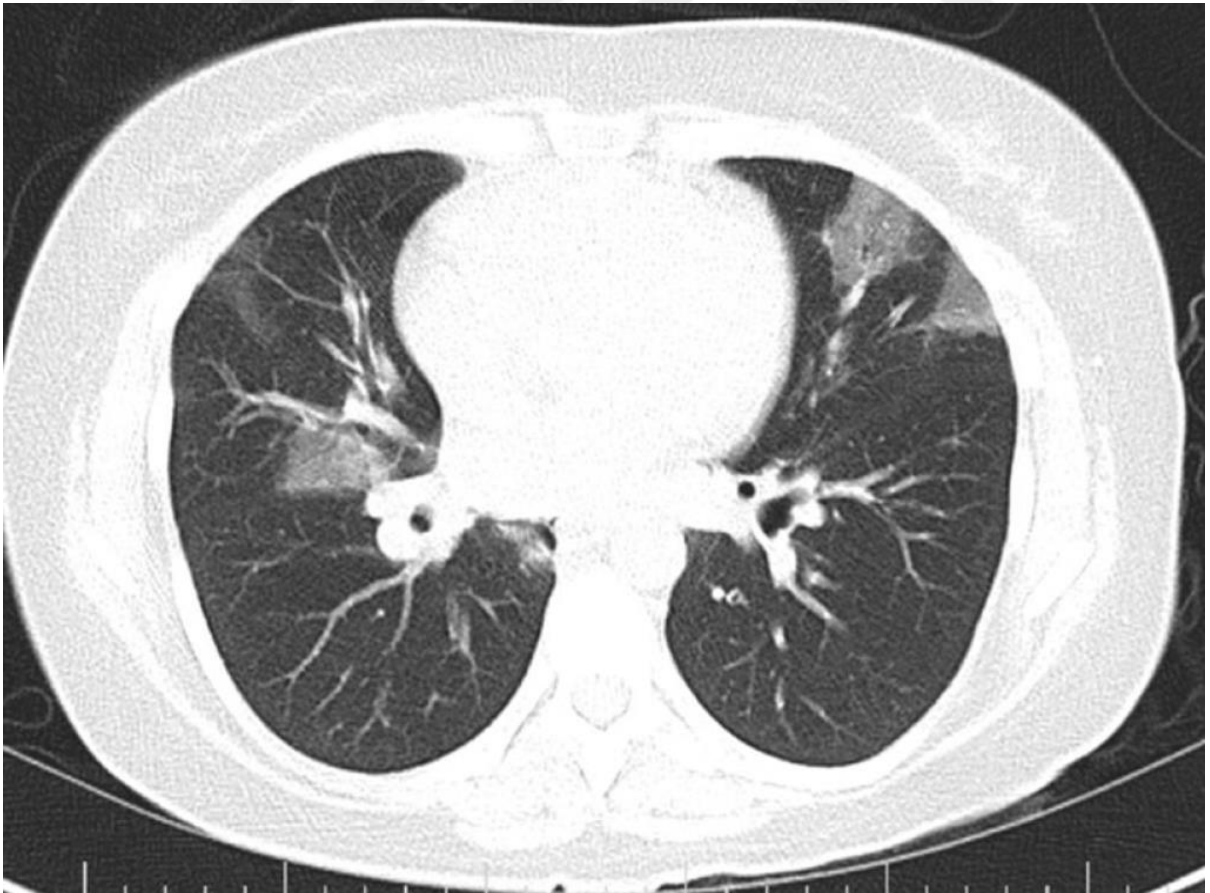
Konvansiyonel akciğer grafisi hassasiyeti %59 civarında olup duyarlılığı BT’ye göre daha düşüktür[2].

2.2.7 Tedavi

SARS-CoV-2 enfeksiyonu için şu an halihazırda birçok tedavi denenmiştir ve denenmeye devam etmektedir. SARS-CoV-2'ye karşı potansiyel olarak etkili bir ilaç bulmak için kullanılan stratejilerden biri de amaca uygun ilaçların test edilmesidir. Bu ilaçlar arasında antiviral ajanlar, anti-inflamatuar ajanlar ve sitokinlerin aşırı üretimini engelleyen ilaçlardır [66]. Ancak şu ana kadar kesin etkili bir ilaç bulunamamıştır.



Şekil 2.2: Multiple buzlu cam opasiteleri olan tipik bir Covid-19 hastası BT görüntüsü.[65]



Şekil 2.3: Bilateral buzlu cam opasiteleri olan Covid-19 hastası BT'si.[65]

2.2.7.1 Azitromisin

Bir makrolit grubu antibiyotik olan azitromisin, Zika ve Ebola virüse karşı in vitro aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir [67, 68]. Azitromisinin ayrıca anti-inflamatuar aktivite sergilediği de gösterilmiştir [69]. Ek olarak, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalardan alınan hücrelerde, interferon tip I (IFN- α , IFN- β) ve tip III'ü (IFN- λ) indüklediği, ayrıca bronş epitel hücrelerinde rinovirüs-16 viral yükünü azalttığı gösterilmiştir. Covid-19 hastalarında yapılan birkaç çalışma, temel olarak viral yüke odaklanmaları ve ayrıntılı klinik sonuçların eksik olması nedeniyle SARS-CoV-2 açısından yetersiz veriler içermektedir [70]. Bir çalışmada, azitromisin ve hidrosiklorokin ile tedavi edilen altı hastada viral yükte %100 azalma görülürken, sadece hidrosiklorokin ile tedavi edilen hastaların %57,1'inde hiçbir etkinlik görülmemiştir [71]. Ancak azitromisin tedavisi hakkında daha fazla kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.2.7.2 Klorokin/Hidrosiklorokin

Klorokin, sıtmanın profilaksisi ve tedavisinde, romatoid artrit ve lupus gibi romatolojik hastalıkların ise tedavisinde kullanılan bir ilaçtır [72, 73]. Klorokin SARS-CoV-2 enfeksiyonu üzerindeki etkisi, Çin'de başlayan ilk salgın sırasında bir çalışmada bahsedilmiştir. Bu çalışmada, 100'den fazla hastadan elde edilen sonuçlara göre, klorokin pnömoninin alevlenmesini engellediği, akciğer görüntüleme bulgularını iyileştirdiği ve hastalık seyrini kısalttığı söylemiştir [74]. Covid-19 salgınından önce, klorokin ile yapılan çalışmalar, Şiddetli Akut Solunum Yolları Sendromu'ndan (SARS) sorumlu olan başka bir koronavirüsün (SARS-CoV) viral replikasyonunu in vitro olarak inhibe ettiği gösterilmiştir [75]. Hidrosiklorokin ise, klorokin daha az toksik bir türevidir [76]. Yapılan bir çalışmada, hidrosiklorokin tedavisi ile viral yükün azalması/kaybolması arasında önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir [77]. Ancak çalışmaya alınan hiçbir hastanın ağır/kritik hasta olmaması önemlidir. Ayrıca, bu çalışmanın sonuçları, dahil edilme kriterlerinin net bir şekilde açıklanmaması ve hasta güvenliğini sağlamak için hastaların triyajının yapılmaması nedeniyle Uluslararası Antimikrobiyal Kemoterapi Derneği (ISAC) tarafından sorgulanmıştır [78].

Temel olarak, hidrosiklorokin ve klorokin antiviral aktivitesi için üç mekanizma önerilmiştir. İlk olarak, hücresel reseptör ACE-2'nin terminal glikolizasyonuna müdahale ederek virüs-reseptör bağlanmasını önler. İkincisi, ilaçlar asidik hücresel organellerin pH'ını yükselterek, endositozu engeller ve virion taşınması üzerinde olumsuz etkiler oluşturur. Üçüncüsü, ilaçlar virion oluşumu ve viral protein sentezi sürecini bozabilirler [79, 80].

Etkililik konusunda güçlü ve güvenilir kanıt olmamasına rağmen, Covid-19'un dünya çapında uyguladığı baskı nedeniyle, birçok sağlık kuruluşu Covid-19 hastalarının tedavisi için hidrosiklorokin ve klorokin kullanımına ilişkin resmi yönergeleri uygulamaya koymuştur [81].

Hidrosiklorokin ve klorokin yan etkileri, her ikisi de bir süredir başka hastalıklarda kullanıldıkları için iyi bilinmektedir [82]. Hidrosiklorokin ile ilişkili gastrointestinal rahatsızlıklar bildirilmiştir. Her iki ilacın da uzun süreli kullanımı ile retinal toksisite bildirilmiştir [83-85]. Retina toksisitesi aşırı dozla da ilişkili olabilir [86]. Ek olarak, kardiyomiyopati ve aritmiler bildirilmiştir [87, 88]. Klorokin ve hidrosiklorokin, tek başına veya azitromisinle kombine şekilde kullanımının QT uzunluğuna etkisini ele almak için (gecikmiş ventriküler repolarizasyonun bir ölçüsü), hastanede yatan SARS-CoV-2

hastalarında prospektif, gözlemsel bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada çıkan ilk sonuç, Torsades de pointes ve kardiyak ölümlerle sonuçlanan QT uzamasıydı. Bu nedenle, hafif semptomları olan veya asemptomatik olan Covid-19'luların bu ilaçlarla tedaviden fayda sağlayıp sağlayamayacağı konusundaki tartışmalar devam etmektedir [66].

2.2.7.3 Lopinavir/Ritonavir

Lopinavir, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) tip 1'e karşı kullanılan bir aspartat proteaz inhibitörü ilaçtır. Bu ilaç, ağızdan biyoyararlanımının zayıf olması, karaciğerde sitokrom P450 ile hızlıca elemine olması nedeniyle ritonavir ile kombine halde kullanılmaktadır [89]. 2003'teki Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu (SARS) salgını sırasında lopinavir, in vitro olarak test edilmiş ve SARS-CoV'a karşı inhibitör aktivite gösterdiği gözlenmiştir [89-91]. Bundan hareketle SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeniyle hastanede yatan 199 hasta ile yapılan bir çalışma yapılmış, ancak lopinavir/ritonavir fayda sağlamamıştır [92].

2.2.7.4 Remdesivir

Remdesivir, bir fosforamidat nükleozid analogu olan geniş spektrumlu bir antiviral ajandır [93]. Yapısal olarak SARS-CoV-2'ye benzeyen MERS (Orta Doğu Solunum Yolu Sendromu) ve SARS'a neden olan koronavirüslere karşı hayvan modellerinde in vitro ve in vivo etki göstermiştir [94]. Bir çalışmada, oksijen saturasyonu %94 veya altında olan ve hastanede yatarak tedavi gören hastalarda kullanıldığı bildirilmiştir. Çalışmada, 1. günde intravenöz olarak 200 mg'lık ve sonraki 9 gün boyunca günde 100 mg'lık dozlardan oluşan remdesivir tedavisi alan 53 hastanın 36'sında (%68) klinik iyileşme gözlenmiştir. Bu sonuçlara rağmen, 237 hasta ile yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, remdesivir kullanımının istatistiksel olarak anlamlı klinik faydalarla ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Remdesivir alan hastalarda, klinik iyileşme süresinde plaseboya kıyasla bir azalma olmuştur, ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Hastalarda gözlenen yan etkiler nedeniyle bu çalışma erken sonlandırılmak zorunda kalmıştır [95, 96].

2.2.7.5 Favipiravir

Favipiravir, RNA bağımlı RNA polimerazı seçici olarak inhibe eden bir pirazinkarboksamid türevidir ve guanin analogu antiviral bir ilaçtır [97, 98]. Bu ilaç, influenza A virüsü, alfavirüs, filovirüs ve norovirüs gibi birçok RNA virüsüne etki göstermenin yanında, ebola virüsüne karşı da etki göstermiştir [99]. SARS-CoV-2 virüsüne karşı yapılan bir çalışmada favipiravir, enfekte hücrelerde in vitro etkinlik göstermiştir [100]. Buna karşılık, Choy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 100 µM'den düşük konsantrasyonların SARS-CoV-2'ye karşı in vitro olarak hiçbir etkisi olmadığını göstermiştir [101]. 80 Covid-19 hastası üzerinden yapılan randomize olmayan bir çalışmada, hastaların bir grubuna favipiravir diğer grubuna lopinavir/ritonavir tedavisi verilmiştir. Favipiravir tedavisi alan grupta lopinavir/ritonavir tedavisi alan gruba kıyasla, daha hızlı viral klirens, BT görüntülerinde daha yüksek oranda iyileşme ve daha az yan etki gözlenmiştir [102].

2.2.7.6 Kortikosteroidler

Metilprednizolon, pnömoninin ilerlemesini durdurmak veya geciktirmek için kullanılan klasik immünsupresif ilaçlardan biridir ve ayrıca akut solunum sıkıntısı sendromunun (ARDS) tedavisinde etkisi kanıtlanmıştır. Covid-19 pnömonisi olan hastaların

bir kısmı hızla akut solunum yetmezliğine ilerler [38]. ARDS gelişen Covid-19'lu 201 hastayla yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında, 5-7 gün boyunca 1-2 mg/kg/gün intravenöz olarak metilprednizolon uygulanması ölüm oranını göreceli olarak azaltmıştır, ancak bu ilacı alan hastaların %42'si, ilacı almayanların %61,8'i ex olmuştur [103]. Şiddetli Covid-19'u olan 46 hastayla yapılan başka bir çalışmada erken dönemde, düşük doz ve kısa süreli metilprednizolon uygulanması, klinik semptomlarda iyileşme ve hastalık seyrinin kısalması ile ilişkilendirilmiştir [104].

Akut solunum yolu sendromlarının tedavisinde daha önceden kullanılmış olan başka bir steroid ise glukokortikoid sınıfının sentetik bir üyesi olan deksametazondur. Yapılan randomize bir çalışmada, bir grup hastaya on gün boyunca günde bir kez 6 mg deksametazon (oral veya intravenöz yol ile) verilmiş, diğer gruba ise standart bakım uygulanmıştır. Yapılan çalışmada deksametazon ölümleri, ventile edilen hastalarda üçte bir oranda, oksijen desteği alan hastalarda beşte bir oranında azaltmıştır [105]. Ancak bu konuda hala daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.2.7.7 Anti-koagülanlar

SARS-CoV-2'nin neden olduğu ölümlerin çoğunda yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK) sıklıkla gözlenmektedir [38]. Bu gözlem sonucu, etkinliği doğrulanmamış olmasına rağmen, Çin'de şiddetli Covid-19'lu hastalar için heparin gibi antikoagülanların aktif olarak kullanımına başlanmıştır [106]. Bununla birlikte, Tang ve arkadaşları heparin alan bir grup şiddetli Covid-19 hastası ile antikoagülan almayan benzer özellikteki diğer grubun, 28 günlük mortalitesini karşılaştırdıkları retrospektif bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Gruplar arasında 28 günlük mortalite açısından istatistiksel olarak hiçbir fark gözlenmemiştir (%30,3'e karşı %29,7, $p = 0,910$). Ancak, sepsis kaynaklı koagülopatisi bulunan bir hasta grubunda, heparin alanların, heparin almayanlara göre 28 günlük mortalitesi daha düşük oranda gözlemlenmiştir (%40'a karşı %64,2, $P = 0,029$). Bu konuda birçok çalışma devam etmektedir ve daha fazla veriye ihtiyaç vardır [107].

2.2.7.8 Tocilizumab

Tocilizumab, hem çözünür hem de zara bağlı IL-6 reseptörüne bağlanan rekombinant bir monoklonal anti-IL-6 antikorudur [108]. IL-6, tümör nekroz faktörü (TNF) ve interferon gama (IFN- γ), Covid-19'da görülen akciğer patogenezinde önemli rol oynayan sitokinlerdir. Aşırı IL-6 sinyali, Janus kinaz (JNK) dahil organ hasarına katkıda bulunan çeşitli biyolojik yolları indüklemektedir [109]. Covid-19'lu 21 hastada tocilizumabın etkinliğini değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada, bu ilacın ciddi ve kritik hastalarda klinik sonucu hızlıca iyileştirdiği ve mortaliteyi azaltmak için etkili bir tedavi olduğunu gösteren ön sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmadaki 21 hastanın tümü, tocilizumab verildikten ortalama 15,1 gün sonra taburcu edilmiştir [110].

2.2.7.9 Vitamin C

C vitamini (Askorbik asit), antioksidan özellikleri ile bilinen temel bir vitamindir [111]. Bazı çalışmalar, çeşitli yüksek doz intravenöz C vitamini infüzyonunun (örn. 200 mg/kg, 4 doza bölünmüş) yoğun bakım ünitesinde kalış süresini %7,8 kısalttığını ve şiddetli sepsis tedavisinde mortalite oranında önemli bir azalma sağladığını söylemiştir [112, 113]. Çin'deki birçok doktor, yüksek intravenöz C vitamininin Covid-19 nedeniyle ortaya çıkabilen sitokin fırtınasını engelleyerek etkili olabileceğine inanmaktadır. Çin'de 50 orta ila şiddetli

Covid-19 hastası ile yapılan bir çalışmada, tedavide yüksek doz intravenöz C vitamininin başarıyla kullanıldığı bildirilmiştir. Tedavi sırasında intravenöz vitamin C, 8-10 saatlik bir süre boyunca günde 10 g ile 20 g arasında verilmiştir. Çalışma sonunda tüm hastalar iyileşmiş ve taburcu edilmiştir [114].

2.2.7.10 Vitamin D

D vitamininin doğal bağışıklığı uyarabildiği ve edinilmiş bağışıklığı düzenleyebildiği bilinmektedir [115]. Literatürde D vitamininin akut solunum yolu enfeksiyonları üzerindeki etkisine ilişkin birçok çelişkili sonuç bildirilmesine rağmen, SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda, bu vitaminin hastalara faydalı olabileceği öne sürülmüştür. Bir meta-analiz çalışması, D vitamini takviyesinin, akut solunum yolu enfeksiyonlarına karşı koruyucu olabileceği öne sürülmüştür [116]. İngiltere’de yapılan bir çalışmada, 449 Covid-19 hastasının, 25-hidroksivitamin D düzeyinin Covid-19 riski ile ilişkili olup olmadığı değerlendirilmiştir. Bu çalışma, D vitamini konsantrasyonları ile Covid-19 enfeksiyonu arasında bir ilişki gösterememiştir. Bu sonuca rağmen, D vitamininin Covid-19 enfeksiyonundaki rolünü daha iyi değerlendirmeyi amaçlayan çalışmalar devam etmektedir [117].

2.2.7.11 Çinko

Çinkonun, koronavirüsü ve retrovirüs RNA polimeraz aktivitesini inhibe ettiği, çinko iyonoforların in vitro virüs replikasyonunu bloke etme potansiyeli olduğu gösterilmiştir [118]. Ayrıca çinkonun hayvan modellerinde pnömonide antiinflamatuvar ajan olarak rol oynadığı, böylece doku hasarını ve sistemik etkileri azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle çinko, Covid-19 enfeksiyonunun tedavisinde destekleyici tedavi olarak kabul edilmiştir [119, 120]. Yakın zamanda, Covid-19’u olan ve hastalığı hafifletmek için yüksek doz çinko tuzu oral pastiller kullanan dört vaka bildirilmiştir. Bildirilen bu vakalarda, yüksek doz çinko tuzu oral pastili alımından bir gün sonra hastalık semptomlarında iyileşme gözlenmiştir. Şu anda Covid-19 tedavisinde belirlenmiş standart bir çinko takviyesi ve dozu yoktur, ancak bu konudaki klinik çalışmalar devam etmektedir [121].

2.2.7.12 Kovalesan Plazma

Kovalesan plazma, enfeksiyonun bitmesini ve antikorların gelişmesini takiben plazmanın iyileşen bireylerden toplanıp, hasta olan bireylere verildiği bir tedavi türüdür. Kovalesan plazma transfüzyonunun, yakın zamanda virüse maruz kalmış kişilerde enfeksiyonu önleyebileceği veya klinik şiddeti azaltabileceği söylenmektedir [122]. Bu tedavi türü tıpta uzun süredir kullanılmaktadır [123]. İyileşmiş Covid-19 hastalarından alınan insan plazması, tedavi ve maruziyet sonrası profilaksi için güvenli ve potansiyel olarak etkili bir alternatif olarak kabul edilmektedir [124]. Covid-19’da plazma tedavisinin kullanımına ilişkin hala çok az veri vardır, ancak Çin’den gelen çalışma sonuçlarına göre, ateş, öksürük, göğüs ağrısı gibi semptomların iyileşmesine faydaları vardır, ayrıca ciddi bir yan etki gözlenmemiştir [125, 126]. Yine, bu tedavinin gerçek etkisini veya hastaların bu tedavi olmadan iyileşip iyileşmeyeceğini belirlemek için daha fazla randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır [66].

2.3 Lipidler

2.3.1 Genel bilgiler

Kolesterol, vücudumuz için çok önemli bir lipiddir. Hücre zarının yapısında, safra asitlerinin oluşumunda ve steroid hormonlarının sentezinde kullanılırlar [127]. Lipoproteinler, kanda hidrofobik lipidleri taşıyan büyük makromoleküler komplekslerdir. Lipoproteinler, hidrofobik lipidler (fosfolipidler ve esterleşmemiş kolesterol) ve proteinlerden oluşan bir kabuk ile çevrelenmiş bir hidrofobik lipid çekirdeğinden (trigliseritler ve kolesteril esterler) oluşur. Plazma lipoproteinleri, yoğunluklarına göre beş ana sınıfa ayrılır: şilomikronlar, çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL), orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL), düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL)[3].

Dokuların ihtiyaç duyduğu kolesterol, apolipoprotein B (ApoB) ile işaretli lipoproteinler tarafından gerekli dokulara taşınır. ApoB ile işaretli lipoproteinler dokuların kolesterol ihtiyacını karşılamak için vasküler intimaya sürekli olarak girip çıkarlar. Enflamasyon, oksidatif stress, endotel disfonksiyonu gibi durumlar ApoB'nin makrofajlar tarafından fagosite edilmesine neden olur[128]. Bu makrofajlar kalsifiye olup nekroza gider ve vasküler intimada birikmeye başlar. Bu birikimlere yağlı çizgilenme adı verilir. Henüz lümeni daraltmamış olan bu lezyon aterosklerozun başlangıç evresidir [129]. Yağlı çizgilenme, henüz çocukluk dönemlerinden itibaren görülmeye başlar[130]. Aterosklerozun ilerlemesini ve kardiyovasküler sonuçlarının ortaya çıkmasını belirleyen pek çok faktör vardır. Eğer ortamda ApoB olmazsa ateroskleroz gelişmeyecektir[131]. Dolaşımdaki ApoB içeren lipoproteinlerin büyük çoğunluğunu (>%90) düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oluşturur. Yani ApoB içeren tüm lipoproteinleri temsilen LDL düzeylerini kullanırız[131].

2.3.2 Normal lipid değerleri

İnsanlardaki normal lipid değerleri yaşam koşullarından etkilenmektedir. Modern insanla eski insanların hayat tarzı olan avcı-toplayıcılık arasında beslenme ve yaşam biçimi açısından çok büyük farklılıklar vardır. Dünya üzerinde avcı toplayıcı yaşamlarını halen sürdüren küçük topluluklarda yapılan ölçümler, serum lipidlerinin modern toplumlarınkinden çok daha düşük olduğunu göstermektedir[127]. Yapılan ölçümler söz konusu topluluklarda total kolesterol düzeylerinin 100-150 mg/dL, LDL düzeylerinin ise 50-75 mg/dL civarında olduğunu ve 70-80 yaşlarına gelindiğinde bile ateroskleroz gelişmediğini ortaya koymuştur[132]. Yenidoğanda ve pek çok memeli türünde LDL düzeyleri 20-40 mg/dL civarında tespit edilmiştir. Bu düzeylerin aslında fizyolojik olarak uygun düzeyler olduğu kabul edilmektedir [131]. Bu düzeylerin üzerine çıkıldığında ateroskleroz gelişme riskinin arttığını söylemek mümkündür (Tablo2.1). Epidemiyolojik çalışmalar serum lipidlerinin belli bir sınırdan itibaren aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı veya azalttığını göstermektedir.

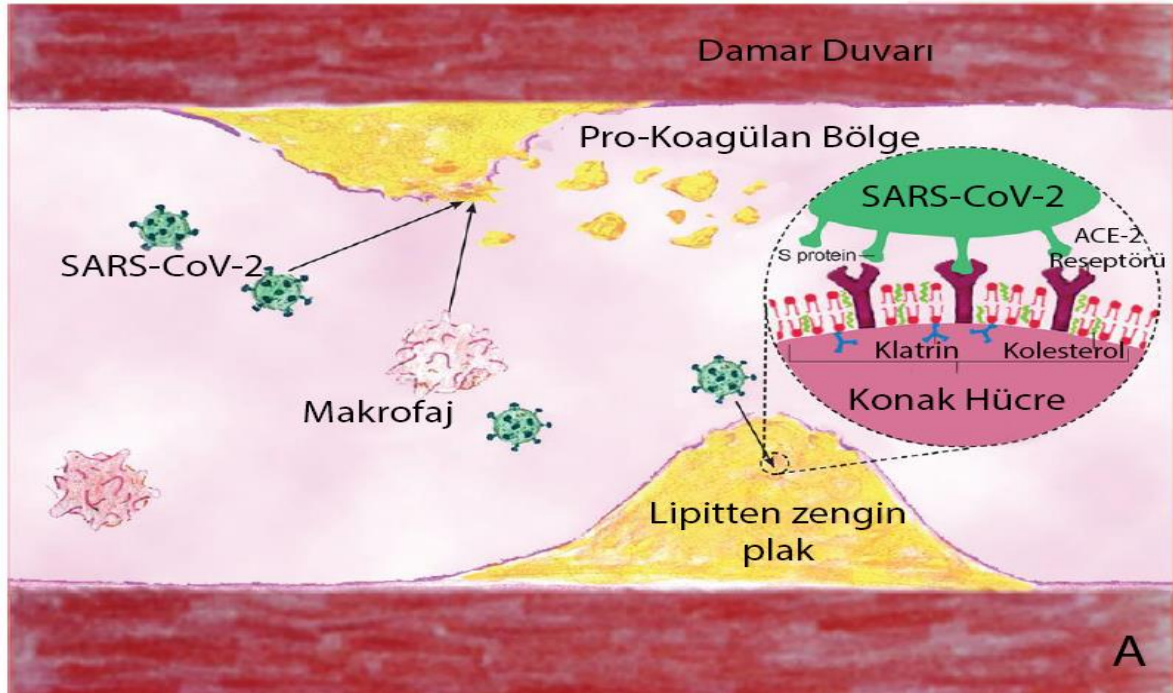
Tablo 2.1: Normal ve yüksek lipid değerleri. [127]

	Normal (mg/dl)	Sınırdaki Yüksek (mg/dl)	Yüksek (mg/dl)
Total Kolesterol	<200	200-239	>240
LDL	<100	130-159	>160 ≥190 (Çok yüksek)
HDL-K	≥60		
Trigliserit	<150	150-499	500-880 ≥880 (Çok yüksek)

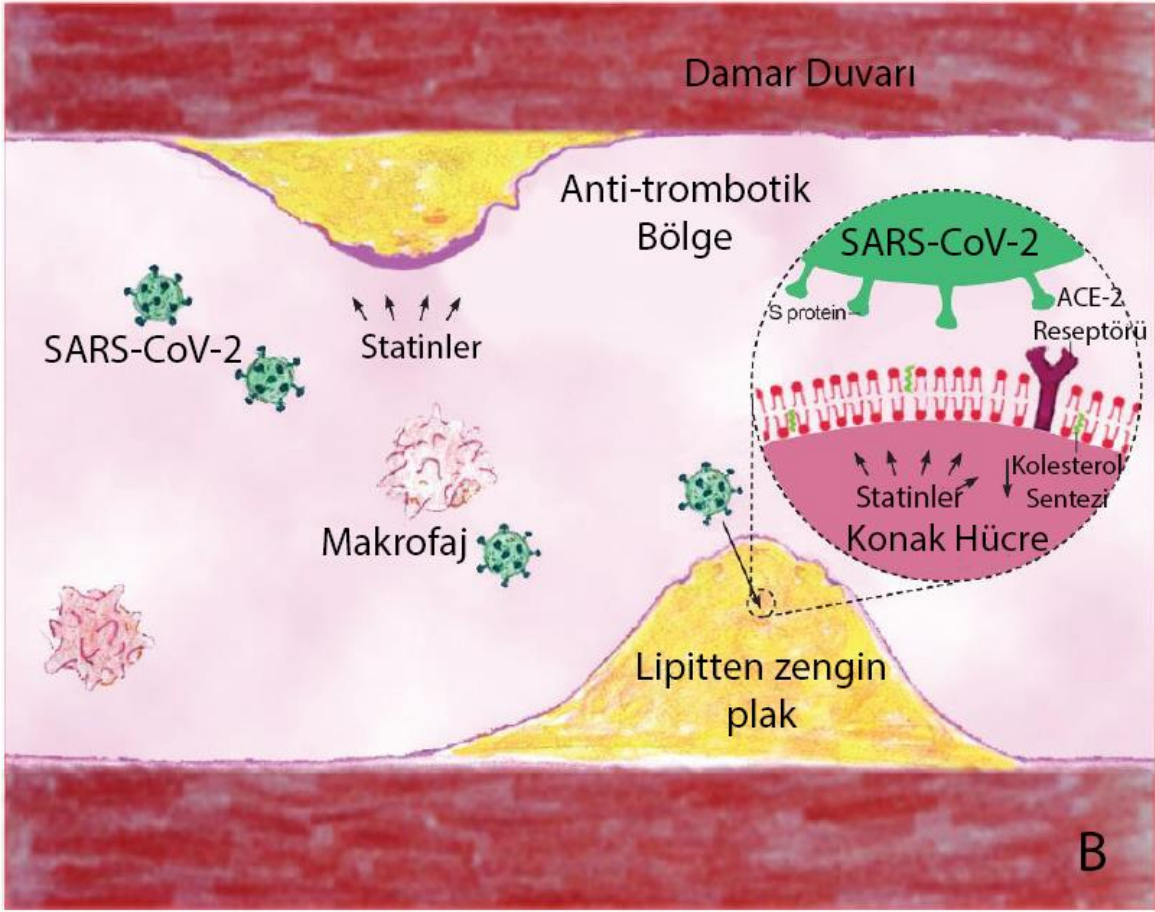
2.3.3 Lipid birikimleri, kolesterol ve viral giriş

SARS-CoV-2 ve Covid-19 hastalığının altında yatan mekanizmaları daha fazla karakterize etmek için virüsün konakçı hücre ile etkileşimini anlamak önemlidir [133]. Koronavirüs, lipid zarflı, tek sarmallı, pozitif polariteli bir RNA virüsüdür. Virüsün dört yapısal proteini vardır; bunlar nükleokapsid proteini, membran proteini, zarf proteini ve anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörüne bağlanmayı sağlayan diken proteini (S glikoprotein) [134, 135]. Lipid salları, konakçı hücelere viral girişte önemli bir rol oynadığı gösterilen, kolesterol ve glikosfingolipidler açısından zenginleştirilmiş plazma membranının alt bölümleridir [136, 137]. Lipid salları bol miktarda kolesterol varlığının viral enfektiviteyi artırmada önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir [136, 137]. Lipid salları, S proteini ile ACE-2 reseptörü arasındaki etkileşim ve viral endositoz sürecini kolaylaştırmak için önemlidir [138]. Ayrıca, ACE-2'nin lipid salları üzerindeki yeri bir tartışma konusu olmuştur [137-141]. Bununla beraber, lipid salları viral giriş sürecinde kolesterol kadar önemli olabilecek kaveolinler, klattrinler ve dinamin içermektedirler [134].

Kolesterol açısından zengin lipid salları, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörleri için kenetlenme yerleri ve daha sonra klattrin tarafından hücelere alınan SARS-CoV-2'nin S proteini aracılığıyla viral bağlanma işlevi görür. Ek olarak, akut enfeksiyon parakrin faktörler yoluyla SARS-COV-2 ve makrofajlar ile plak instabilitesine ve distal mikrovasküler damarların tıkanmasına neden olan embolizasyona yol açabilir. (Şekil 2.4a) Statinler, lipid sallarını ve viral bağlanmayı bozar; kolesterolü azaltıcı, plak stabilize edici, antitrombotik ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir [133]. (Şekil 2.4b)



Şekil 2.4a: Covid-19 enfeksiyonunda kolesterol ve statinlerin rolünün şematik mekanizması.[133]



Şekil 2.4b: Covid-19 enfeksiyonunda kolesterol ve statinlerin rolünün şematik mekanizması.[133]

Viral girişte kolesterolün rolü, SARS-CoV, murin koronavirüs, domuz deltacoronavirüsü ve enfeksiyöz bronşit virüsü dahil olmak üzere pek çok koronavirüs türü için çalışılmıştır [136, 138, 139, 142]. Bu nedenle, hücre zarında ve viral zarfta bulunan kolesterolün, viral girişte anahtar bir bileşen olarak hareket ederek koronavirüs replikasyonuna katkıda bulunduğu saptanmıştır[134, 143]. Ayrıca, virüsün konakçı hücreye girişi için gerekli olan SARS-CoV'un N-terminal füzyon peptidinin oligomerik statüsünün bağlanmasında ve değiştirilmesinde kolesterolün rol oynadığı gösterilmiştir [144]. Kolesterolün koronavirüs enfeksiyonu üzerindeki etkisi, kolesterolün tükenmesinin SARS-CoV enfeksiyonu üzerindeki etkisi incelenerek desteklenmiştir, bu da viral mRNA (mesejci RNA)'da önemli bir azalma ile sonuçlanmıştır [138]. Kolesterol tükenmesinin viral girişi ve virüsle indüklenen füzyonu bozduğu gözlenmiştir[137]. Viral girişte lipid sallarının ve kolesterolün önemli bir rol oynadığını öne sürülmesine rağmen, bunların in vivo çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Koronavirüsün hücreye girişinde lipid sallarının önemi, SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilebilecek yeni tedavilere yol gösterici olabilir [133].

2.4 Statinler

2.4.1 Genel bilgiler

Statinler, yeni bir antibakteriyel aktivite hedefi üzerine yapılan bir araştırmanın en önemli sonucudur. 1976'da büyük bir literatür çalışması hidrosimetilglutaril-koenzim A

(HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri, yani oleik asitten siklik AMP'ye kadar değişen molekülleri tanımlamıştır [145].

Statinler, HMG-CoA redüktaz enzimini seçici olarak inhibe ederek, kolesterol biyosentezini sınırlar, hepatik kolesterol konsantrasyonlarını düşürerek hücrel kolesterol içeriğini düşürür. Statinlerin etkisi, karaciğer hücre membranlarında artmış LDL reseptörlerinin ekspresyonu ile sonuçlanır ve dolaşımdaki LDL partiküllerinin kandan klirensini artırır. Bazı hastalarda, yani kombine hiperlipidemili hastalarda statin tedavisi, apoB100 içeren lipoproteinlerin hepatik üretimini düşürür ve sonuçta hem kolesterol hem de trigliserid konsantrasyonunun azalmasına yol açar [146]. Çalışmalar statinleri takiben plazma LDL düzeyinin düşürülmesinin, LDL apoB100'ün hem üretim hızında bir azalma hem de artmış fraksiyonel katabolik hızı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu etkiler lipoprotein bozukluğuna, statinin zamanına, dozuna ve diğer faktörlere göre farklılık gösterebilirler. Statinler amfifilik ilaçlardır. Lipofilik statinlerin (simvastatin, fluvastatin, atorvastatin) doğrudan membran etkileşimleri yoluyla, pravastatin gibi hidrofilik statinlerin ise taşıyıcı proteinler yoluyla hücrelere girmeleri gerekir. Rosuvastatinin hem lipofilik hem hidrofilik özellik gösterir [147]. Bağırsak absorpsiyonu oldukça (%30 ila %85) değişkendir. Çoğu statin (pravastatin ve kısmen rosuvastatin hariç) karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrar, sistemik biyoyararlanımı uygulanan dozun %5-30'una kadar düşer. Metabolitlerin çoğu (pravastatin ve fluvastatin dışında) farmakolojik olarak aktiftir. Statinler, ağırlıklı olarak karaciğerde bulunan sitokrom P450 sistemi tarafından metabolize edilir [147].

2.4.2 Statinler ve immünmodülasyon

Gişe benzeri reseptörler (TLR), virüsler ve diğer patojenler üzerindeki molekülleri tanıyıp ve bir dizi adaptör proteinle birlikte, bağışıklığı tetiklemek için nükleer faktör-kappa B'yi (NF-kB) etkinleştiren bir sinyal kaskadı oluşturur. Miyeloid farklılaşma birincil yanıtı 88 (MyD88), TLR'lerin çoğunluğu için ana adaptör proteindir [148].

Statinler, bilinen TLR-MyD88 yolu antagonistleridir. Hipoksi ve stres sırasında MyD88 seviyelerini stabilize ederek NF-kB aktivasyonunu azaltırlar [149, 150]. SARS-CoV2'nin TLR-Myd88 yolu üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Ama SARS-CoV üzerinden elde edilen bulgulara göre statinlerin MYD88 gen ekspresyonu üzerindeki etkisinin SARS-CoV-2'nin neden olduğu akciğer hasarını önleyebileceği varsayılmaktadır [151]. Gözlemsel bir çalışmada Spigeleer ve arkadaşları 153 Covid-19'lu yaşlı hastanın statin alımının semptomların yokluğu ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmaya göre statin kullanımı uzun süreli hastanede yatış veya ölüm üzerinde etkisi olmasına karşın bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değerlerde değildi[152]. Bu gözlemsel çalışmaya dayanarak statinlerin immünmodülatör etkilerinden yararlanmak için teorik olarak daha fazla Covid-19'lu hasta üzerinden yapılan çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir[152].

2.4.3 Kolesterol düşürücüler ve akut solunum yolu virüslerinin kardiyovasküler komplikasyonları

Akut solunum yolu enfeksiyonlarını alevlendirmede kardiyovasküler risk faktörlerinin önemine ek olarak, viral enfeksiyonların kardiyak komplikasyonlara neden olabileceğini gösteren kanıtlar da mevcuttur [135, 140, 143]. Buna göre, influenza virüsü ve koronavirüslerin neden olduğu akut solunum yolu enfeksiyonlarının akut koroner sendrom

(AKS), miyokardit, aritmiler ve kalp yetmezliği (KY) gibi kardiyovasküler komplikasyonları tetiklemesi mümkündür[153, 154]. Huang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre, troponin I değeri yüksek olan hastaların %12'sinde virüsle ilişkili kardiyak hasar tespit edilmiştir [38]. Ayrıca miyokardiyal hasar gelişen hastalarda, ventilasyon desteğine ihtiyaç duyulduğuna ve daha yüksek mortaliteyle seyredildiğine dair çalışmalar da bulunmaktadır [140, 155, 156]. Covid-19 hastalarında görülen kardiyak hasardaki artış için birkaç mekanizma öngörülmüştür. Bazı yazarlar, Covid-19'un neden olduğu sitokin fırtınasının fulminan miyokardit gelişmesine neden olabileceğini öne sürülmüştür [38, 135, 140]. Bu tür mekanizmalar, akciğer ve diğer organları da etkileyen, sitokin fırtınasıyla karakterize SARS ve MERS gibi viral enfeksiyonlarda da bildirilmiştir [20]. Shi ve arkadaşları, Covid-19'da bildirilen akut enflamatuar yanıtın, aterosklerotik plaklardaki enflamatuar aktiviteyi şiddetlendirebileceğini, ayrıca endotel disfonksiyonuna neden olabileceğini ve sonuç olarak aterotrombotik komplikasyonlara yol açabileceğini öne sürmüştür. Trombo-inflamasyon ve kardiyak iskemi, hasarı daha da kötüleştirebilir [155]. Covid-19'un kardiyovasküler komplikasyonlar üzerindeki etkisini açıklayan bir başka mekanizma ise, kalpte yüksek oranda eksprese edilen ACE-2 reseptörüne SARS-CoV-2'nin doğrudan bağlanarak kalbin direk olarak enfekte etmesi ve komplikasyonlara sebep olmasıdır [140, 143, 155]. Bu hipotezi daha önceden SARS-CoV ile enfekte hastaların otopsilerinde %35 oranında viral genomun varlığının saptanması da desteklemekte ve doğrudan miyokardiyal hasar potansiyelini ortaya koymaktadır [140, 157].

Covid-19'un kardiyak hasar, inflamasyon ve plak aktivitesini şiddetlendirmedeki görünür etkileri, Covid-19 yönetimi için statinlerin etkili olabileceğine dair hipotezlere yol açmıştır [143]. Covid-19'un neden olduğu inflamasyon ve özellikle sitokin fırtınasının daha fazla plak instabilitesine yol açması beklenebilir [158, 159]. Statin tedavisinin unstabil plakların gerilemesini ve stabilizasyonunu artırdığı, etkinin doza bağlı olduğu görülmüştür [160]. Statinlerin ayrıca bölgesel arteriyel duvar inflamasyonunu da önemli ölçüde azaltabileceği söylenmektedir [161]. Bu durum, çok yüksek kardiyovasküler risk altında olan ve başlangıçta kardiyovasküler hastalığı mevcut Covid-19 hastalarının plak stabilitesini artırmak için yoğun statin tedavisi gerekebileceğini göstermektedir [162]. Kolesterol düşürücü ve plak stabilize edici etkilerine ek olarak, statinlerin pleiotropik etkileri arasında kronik düşük dereceli inflamasyonun zayıflaması ve enfeksiyona karşı bağışıklık yanıtının artması yer alır. Bu etkiler, Covid-19'un neden olduğu sitokin fırtınası açısından faydalı olabilir [38, 140, 163]. Bu çalışma sonuçlarına göre statinlerin, Covid-19'un klinik seyrindeki enflamatuar yükü ve alevlenmeyi önemli ölçüde azaltma potansiyeline sahip olabileceğini, kullanılmadıkları takdirde sitokin fırtınasının sonucunda ARDS ve miyokardit gibi istenmeyen sonuçlara sebep olabileceği öne sürülmüştür [133]. Bu etkiler, statinlerin bildirilen antiviral etkilerinin sonucu da olabilir [133].

2.4.4 İnsan viral enfeksiyonlarında statin kullanımı

SARS-CoV-2'li hastalarda statin kullanımına dair neredeyse hiçbir kanıt bulunmamasına karşın, bu ilaçlar daha önce influenza gibi viral enfeksiyonların tedavisinde kullanıldıklarına dair çalışmalar mevcuttur[164-166]. Viral pnömonili 1055 hasta üzerinde yapılan bir çalışmaya göre, hastane yatışı boyunca statin kullanmaya devam eden hastalarda diğer hasta grubuna göre daha düşük mortalite ve entübasyon oranları gözlenmiştir[164]. SARS-CoV'a benzer şekilde, hepatit C virüs (HCV) replikasyonu da lipid metabolizması ile yakından ilişkilidir ve statinlerin bu mekanizmayı bozması beklenmektedir[167]. Kronik

HCV'de statin tedavisinin virüsün kandaki klerensini arttırdığı, HCV replikasyonunu azalttığı ve hepatosellüler karsinoma ilerlemesini azalttığı gösterilmiştir [168, 169]. Yine Chopra ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analizde statin kullanımının pnömonide mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir[170].

Covid-19 enfeksiyonunun önemli bir komplikasyonu ARDS gelişmesidir. Covid-19 hastalarının yaklaşık %5'inde yoğun bakım ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olmaktadır[171]. Makris ve arkadaşları, pravastatin tedavisi kullananlarda ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) sıklığını ve mortalite üzerindeki etkisini araştırmıştır [172]. Bu çalışmada pravastatin grubunun, 30 günlük tedavi süresi boyunca kontrol grubuna kıyasla sağkalım oranının önemli ölçüde artırdığı ($p = 0,04$), ayrıca VİP sıklığının azaldığını (%25,3'e karşın %38,2) göstermişlerdir [172]. Ancak başka bir analiz VİP hastalarında 28. gün mortalite oranıyla statin kullanımı arasında bir ilişki bulamamıştır[173]. Sepsisi önleme ve toplum kaynaklı enfeksiyonlarda statin kullanımını inceleyen diğer çalışmalarda, statinlerin ciddi enfeksiyona karşı koruyucu rolleri desteklenmektedir[164, 165, 174].

Yakın zamanda yapılan bir çalışmaya göre, birkaç statin grubu ilacın potansiyel SARS-CoV-2 ana proteaz inhibitörleri olarak kullanılabilmesi ve yüksek düzeyde lipofilik bir molekül olan pitavastatin ile en güçlü bağlanma oluşturulabileceği gözlemlenmiştir[175]. Statinlerin, ACE-2 reseptörü aracılığıyla SARS-CoV-2 yükünü azaltabileceğini öne süren çalışmalar da vardır [176]. Tüm bu sonuçlar umut verici görünmektedir ancak daha ileri gözlemsel ve girişimsel klinik çalışmalarda doğrulanması gerekmektedir [133].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 25.08.2020 tarih ve 54022451 sayılı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma Mart 2020 ile Haziran 2020 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları bölümüne başvuran ve Covid-19 PCR testi pozitif olan hastaların retrospektif olarak taranması ile yapılmıştır. Taramalar hastane bilgi yönetim sistemi "Nucleus" üzerinden yapıldı. Yaş olarak 18 yaş üzerindeki bireyler seçildi.

Covid-19 PCR testi pozitif olan ve çalışmamıza uygun parametreler bakılmış olan 147 hasta, tarama kapsamına dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların hemogram parametreleri, biyokimyasal testlerden; lipit profilleri (HDL, LDL, TG, Total Kolesterol), karaciğer enzimleri (AST, ALT), CRP, prokalsitonin, çekilen toraks BT'nin Covid-19 bulguları ile yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri ve bilinen kronik hastalıkları tarandı. Ayrıca sistemden taranarak statin grubu ilaç kullanıp kullanmaması, yatışı esnasında yoğun bakıma yatırılma öyküsünün bulunup bulunmaması, takiplerinde ateşinin olup olmaması ve yatışı sırasında steroid tedavisi ihtiyacı olup olmaması da çalışmamızın parametrelerine dahil edilmiştir.

Çalışma dışlama kriterleri aşağıda sıralanmıştır:

- 18 yaş altında olan hastalar
- Covid-19 PCR testi negatif olan hastalar

İstatistiksel analiz için SPSS (versiyon 21) yazılımı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogrov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile Q-Q plot ve histogram grafikleri ile bakıldı. Analiz sonucunda normal dağılan değişkenler ortalama \pm standart sapma ile normal dağılmayanlar ortanca (minimum- maksimum) olarak gösterildi. Kategorik veriler frekans (yüzde) ile gösterildi. Sürekli verilerde iki grup karşılaştırmaları veriler normal dağıldığında Bağımsız örneklem t testi, normal dağılmadığında Mann Whitney U testi ile, üç grup karşılaştırması normal dağıldığında Tek Yönlü Varyans Analizi testi, normal dağılmadığında Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Kategorik veriler Fisher'in kesinlik testi ile karşılaştırıldı. Sürekli veriler arası ilişki, veriler normal dağılmadığı için Spearman korelasyon ile bakıldı. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada incelenen 147 hastanın 67 (%45,6)'si kadın, 80 (%54,4)'i erkekti. Hastaların yaş aralığı 19 ile 88 arasında, yaş ortalaması $53,7 \pm 15,9$ olarak saptandı (Tablo 4.1).

Hastaların 26 (%17,7)'sı diyabet, 59 (40,1)'u hipertansiyon, 22 (%15)'si koroner arter hastalığı, 7 (%4,8)'si konjestif kalp yetmezliği, 7 (%4,8)'si kronik obstruktif akciğer hastalığı, 9 (%6,1)'u astım, 11 (7,5)'i kronik böbrek yetmezliği, 1 (%0,7)'i kronik karaciğer hastalığı, 4 (%2,7)'ü geçirilmiş serebrovasküler olay, 10 (%6,8)'u kanser ve 4 (%2,7)'ü immünsüpresyon öyküsüne sahiptir (Tablo 4.1).

Hastaların 98 (%66,7)'i sigara kullanırken 49 (33,3)'u sigara kullanmıyordu (Tablo 4.1). Hastaların 8 (%5,4)'i antilipidemik ilaç (statin) kullanırken 139 (%94,6)'u kullanmıyordu. İmmünsüpresif ilaç kullanımına bakıldığında hastaların 2 (%1,4)'si immünsüpresif kullanırken, 145 (%98,6)'i kullanmıyordu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Hastaların klinik geçmiş bilgisi.

Özellik	
Yaş*	53,7 ± 15,9
Cinsiyet n (%)	
Erkek	67 (%45,6)
Kadın	80 (%54,4)
Komorbiteler n (%)	
Diabetes Mellitus	26 (%17,7)
Hipertansiyon	59 (%40,1)
Koroner Arter Hastalığı	22 (%15,0)
Konjestif Kalp Yetmezliği	7 (%4,8)
Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı	7 (%4,8)
Astım	9 (%6,1)
Kronik Böbrek Yetmezliği	11 (%7,5)
Kronik Karaciğer Hastalığı	1 (%0,7)
Geçirilmiş Serebrovasküler Olay	4 (%2,7)
Kanser	10 (%6,8)
İmmünsüpresyon Varlığı	4 (%2,7)
Sigara Kullanımı n (%)	
Var	98 (%66,7)
Yok	49 (%33,3)
Antilipidemik İlaç Kullanımı n (%)	
Var	8 (%5,4)
Yok	139 (%94,6)
İmmünsüpresif İlaç Kullanımı n (%)	
Var	2 (%1,4)
Yok	145 (%98,6)

*Ortalama ± Standart Sapma

Hastaların çekilen BT görüntüleri yorumlandığında; 10 (%6,8)'u normal, 12 (%8,2)'si Covid-19 ile uyumsuz ve 118 (%80,3)'i Covid-19 ile uyumlu olarak tespit edilmişti (Tablo 4.2).

Hastaların 25 (%17)'i tedavi sürecinde steroid tedavisi alırken 122 (%83)'si steroid tedavisi almamıştı. Hastaların 90 (%61,2)'i tedavi sürecinde oksijen tedavisi alırken 57 (%38,8)'si oksijen tedavisi almamıştı (Tablo 4.2).

Hastaların ortalama yatış süreleri incelendiğinde en kısa yatış süresi 0 gün, en uzun süresi 52 gün ve ortalama yatış süresi $8,5 \pm 7,8$ gündü (Tablo 4.2).

Hastaların 24 (%16,3)'ü yoğun bakıma yatırılırken 123 (%83,7)'ü yoğun bakıma yatırılmadı. Hastaların 15 (%10)'i ex olurken 131 (%89,1)'i sağ kaldı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Hastaların BT bulguları, steroid tedavisi alma durumu, oksijen tedavisi alma durumu, hastanede yatış süresi, yoğun bakım yatış durumu ve sağ kalımı.

Özellik	
BT bulguları n (%)	
Normal	10 (%6,8)
Covid-19 ile uyumsuz	12 (%8,2)
Covid-19 ile uyumlu	118 (%80,3)
Steroid Tedavisi Alma n (%)	
Almış	25 (%17,0)
Almamış	122 (%83)
Oksijen Tedavisi Alma n (%)	
Almış	90 (%61,2)
Almamış	57 (%38,8)
Hastane Yatış Gün Sayısı*	$8,5 \pm 7,8$
Yoğun Bakıma Yatış n (%)	
Var	24 (%16,3)
Yok	123 (%83,7)
Sağ Kalım n (%)	
Ex	15 (%10,2)
Sağ	131 (%89,1)

*Ortalama \pm Standart Sapma

Tüm hastaların lipid profilleri incelendiğinde; total kolesterol değeri en düşük 86 mg/dl iken en yüksek 297 mg/dl ve ortalaması $167,11 \pm 39,21$ mg/dl olarak saptandı. Trigliserid değeri en düşük 45 mg/dl iken en yüksek 393 mg/dl ve ortalaması $126,57 \pm 66,69$ mg/dl olarak belirlendi. LDL değeri en düşük 42 mg/dl iken en yüksek 269,1 mg/dl ve ortalaması $111,0 \pm 38,51$ mg/dl olarak hesaplandı. HDL değeri en düşük 18,8 mg/dl iken en yüksek 76 mg/dl ve ortalaması $40,67 \pm 12,32$ mg/dl olarak hesaplandı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Hastaların ortalama total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL değerleri.

Özellik	
Total Kolesterol (mg/dl)*	167,11 ± 39,21
Trigliserid (mg/dl)*	126,57 ± 66,69
LDL (mg/dl)*	111,0 ± 38,51
HDL (mg/dl)*	40,67 ± 12,32

*Ortalama ± Standart Sapma

Tablo 4.4 değerlendirildiğinde hastaların lipid profillerinin BT bulgularına göre karşılaştırılması görölmektedir. Covid-19 uyumlu BT görüntüsüne sahip hastaların total kolesterol ortalaması 167,98 ± 36,62 mg/dl iken, Covid-19 uyumsuz BT görüntüsüne sahip hastaların total kolesterol ortalaması 153,64 ± 43,87 mg/dl ve normal BT görüntüsüne sahip hastaların total kolesterol ortalaması 155,75 ± 39,55 mg/dl olarak hesaplandı. Bu 3 ortalama arasında fark olmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu (p=0,376).

Trigliserid düzeyleri incelendiğinde; Covid-19 uyumlu BT bulgusu olanların ortalaması 133,22 ± 70,48 mg/dl, Covid-19 uyumsuz BT bulgusu olanların ortalaması 114,27 ± 44,06 mg/dl ve normal BT bulgusu olanların ortalaması 88,22 ± 32,51 mg/dl olarak ölçüldü. Ortalamalar arasında fark olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu (p=0,115).

Covid-19 uyumlu BT bulgusu olan hastaların LDL değerleri ortalaması 111,48 ± 37,94 mg/dl, Covid-19 uyumsuz BT bulgusu olan hastaların LDL değerleri ortalaması 97,57 ± 40,37 mg/dl ve normal BT bulgusu olan hastaların LDL değerleri ortalaması 104,12 ± 36,86 mg/dl idi. Ortalamalar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,432).

HDL değeri ortalamaları sırasıyla; Covid-19 uyumlu BT hastalarında 39,69 ± 11,90 mg/dl, Covid-19 uyumsuz BT hastalarında 39,65 ± 9,28 mg/dl ve normal BT hastalarında 47,70 ± 17,02 mg/dl idi. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,265).

Tablo 4.4: Hastaların BT bulgularına göre total kolesterol, trigliserit, LDL ve HDL değerlerinin karşılaştırılması.

Özellik	Covid-19 Uyumlu BT (118)	Covid-19 Uyumsuz BT (12)	Normal BT (10)	p Değeri
Total Kolesterol (mg/dl) ¹	167,98 ± 36,62	153,64 ± 43,87	155,75 ± 39,55	0,376 ^a
Trigliserid (mg/dl) ²	133,22 ± 70,48	114,27 ± 44,06	88,22 ± 32,51	0,115 ^b
LDL (mg/dl) ¹	111,48 ± 37,94	97,57 ± 40,37	104,12 ± 36,86	0,432 ^a
HDL (mg/dl)	39,69 ± 11,90	39,65 ± 9,28	47,70 ± 17,02	0,265 ^b

¹Ortalama ± Standart Sapma

^aTek Yönlü Varyans Analizi Testi ^bKruskal Wallis testi

Tablo 4.5'te steroid tedavisi alan ve almayan hastaların total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL değerleri gözlenmektedir. Tedavileri sırasında steroid tedavisi alan hastaların total kolesterol ortalaması $162,95 \pm 39,30$ mg/dl iken, steroid tedavisi almayan hastaların total kolesterol ortalaması $168,09 \pm 39,60$ mg/dl olarak görüldü ve ortalamalar arası anlamlı bir fark yoktu ($p=0,589$).

Trigliserit düzeyleri açısından; steroid tedavisi alan hastaların medyan değeri 120 (52-312) mg/dl, steroid tedavisi almayan hastaların medyan değeri 107 (45-393) mg/dl idi ve anlamlı bir fark yoktu ($p=0,110$).

Steroid tedavisi alanların LDL değerleri ortalaması $101,63 \pm 32,74$ mg/dl, steroid tedavisi almayanların LDL değerleri ortalaması ise $107,48 \pm 37,11$ mg/dl olarak tespit edilmiş olup anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p=0,718$).

HDL değeri ortalamaları sırasıyla; steroid tedavisi alan hastalarda $32,48 \pm 6,66$ mg/dl, steroid tedavisi almayan hastalarda $40,67 \pm 12,58$ mg/dl'idi. Bulunan fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

Tablo 4.5: Steroid tedavisi alan ve almayan hastaların total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL değerlerinin karşılaştırılması.

Özellik	Steroid Tedavisi Alanlar (25)	Steroid Tedavisi Almayanlar (122)	p Değeri
Total Kolesterol (mg/dl) ¹	$162,95 \pm 39,30$	$168,09 \pm 39,60$	0,589 ^a
Trigliserid (mg/dl) ²	120 (52-312)	107 (45-393)	0,110 ^b
LDL (mg/dl) ¹	$101,63 \pm 32,74$	$107,48 \pm 37,11$	0,718 ^a
HDL (mg/dl) ¹	$32,48 \pm 6,66$	$40,67 \pm 12,58$	<0,001^a

¹Ortalama \pm Standart Sapma ²Medyan (Minimum-Maksimum)
^aBağımsız Örneklem t-Testi ^bMann Whitney U testi

Tablo 4.6'da görüldüğü üzere oksijen tedavisi alan ve almayan hastaların total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL değerleri verilmektedir. Tedavi esnasında oksijen tedavisi alan hastaların total kolesterol ortalaması $169,33 \pm 40,63$ mg/dl, oksijen tedavisi almayan hastaların total kolesterol ortalaması $162,78 \pm 37,17$ mg/dl olarak görüldü ve ortalamalar arası anlamlı bir fark yoktu ($p=0,589$).

Trigliserid seviyeleri bakımından; oksijen tedavisi alan hastaların medyan değeri 110 (45-393) mg/dl, oksijen tedavisi almayan hastaların medyan değeri 103 (50-312) mg/dl idi ve anlamlı bir fark yoktu ($p=0,328$).

Oksijen tedavisi alan kişilerin LDL değerleri ortalaması $106,10 \pm 35,52$ mg/dl, oksijen tedavisi almayan kişilerin LDL değerleri ortalaması ise $106,61 \pm 37,90$ mg/dl olarak tespit edilmiş olup anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p=0,870$).

HDL değeri medyan değerleri sırasıyla; oksijen tedavisi alan hastalarda 42 (18,8-76) mg/dl, oksijen tedavisi almayan hastalarda 32,9 (20,4-62,8) mg/dl idi. Bulunan fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,027).

Tablo 4.6: Oksijen tedavisi alan ve almayan hastaların total kolesterol, trigliserit, LDL ve HDL değerlerinin karşılaştırılması.

Özellik	Oksijen Tedavisi Alanlar (90)	Oksijen Tedavisi Almayanlar (57)	p Değeri
Total Kolesterol (mg/dl) ¹	169,33± 40,63	162,78 ± 37,17	0,415 ^a
Trigliserid (mg/dl) ²	110 (45-393)	103 (50-312)	0,328 ^b
LDL (mg/dl) ¹	106,10 ± 35,52	106,61 ± 37,90	0,870 ^a
HDL (mg/dl) ²	42 (18,8-76)	32,9 (20,4-62,8)	0,027^b

¹Ortalama ± Standart Sapma ²Medyan (Minimum-Maksimum)
^aBağımsız Örneklem t-Testi ^bMann Whitney U testi

Tablo 4.7'ye bakıldığında yoğun bakıma yatan ve yatmayan hastaların total kolesterol, trigliserit, LDL ve HDL değerleri görülmektedir. Hastane yatışı sırasında yoğun bakıma yatan hastaların total kolesterol ortalaması 161,67 ± 33,92 mg/dl, yoğun bakıma yatmayan hastaların total kolesterol ortalaması 168,02 ± 40,14 mg/dl olarak görüldü ve ortalamalar arası istatistiksel anlamlı bir fark yoktu (p=0,564). Trigliserid düzeyleri değerlendirildiğinde; yoğun bakıma yatan kişilerin medyan değeri 103 (61-334) mg/dl, yoğun bakıma yatmayan kişilerin medyan değeri 116 (45-393) mg/dl idi ve anlamlı bir fark yoktu (p=0,522). Yoğun bakıma yatan hastaların LDL değerleri medyan değeri 110,45 (50,5-181,7) mg/dl, yoğun bakıma yatmayan hastaların LDL değerleri ortalaması ise 107,3 (42-269,1) mg/dl olarak hesaplanmış olup anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p=0,964). HDL değeri değerleri; yoğun bakıma yatan hastalarda 39,51 ± 11,84 mg/dl, yoğun bakıma yatmayan hastalarda 40,84 ± 12,44 mg/dl idi. Anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,699).

Tablo 4.7: Yoğun bakımda tedavi gören ve görmeyen hastaların total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL değerlerinin karşılaştırılması.

Özellik	Yoğun Bakıma Yatanlar (24)	Yoğun Bakıma Yatmayanlar (123)	p Değeri
Total Kolesterol (mg/dl) ¹	161,67 ± 33,92	168,02 ± 40,14	0,564 ^a
Trigliserid (mg/dl) ²	103 (61-334)	116 (45-393)	0,522 ^b
LDL (mg/dl) ²	110,45 (50,5-181,7)	107,3 (42-269,1)	0,964 ^b
HDL (mg/dl) ¹	39,51 ± 11,84	40,84 ± 12,44	0,699 ^a

¹Ortalama ± Standart Sapma ²Medyan (Minimum-Maksimum)
^aBağımsız Örneklem t-Testi ^bMann Whitney U testi

Tablo 4.8 değerlendirildiğinde ex ve sağ hastaların total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL değerleri görülmektedir. Hastane yatışı sırasında ex olan hastaların total kolesterol ortalaması $163,14 \pm 31,68$ mg/dl, sağ kalan hastaların total kolesterol ortalaması $167,34 \pm 40,24$ mg/dl olarak görüldü ve ortalamalar arası istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p=0,784$).

Trigliserid seviyeleri incelendiğinde; ex olan hastaların medyan değeri 95 (61-131) mg/dl, sağ kalan hastaların medyan değeri 107 (45-393) mg/dl idi ve anlamlı bir fark yoktu ($p=0,758$).

Ex olan kişilerin LDL değerleri ortalaması $95,96 \pm 27,10$ mg/dl, sağ kalan hastaların LDL değerleri ortalaması ise $106,92 \pm 36,93$ mg/dl olarak hesaplanmış olup anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,959$).

HDL değeri değerleri; ex olan kişilerde $41,71 \pm 15,94$ mg/dl, sağ kalan kişilerde $40,63 \pm 12,16$ mg/dl idi. Anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,828$).

Tablo 4.8: Ex ve sağ hastaların total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL değerlerinin karşılaştırılması.

Özellik	Ex (15)	Sağ (131)	p Değeri
Total Kolesterol (mg/dl) ¹	$163,14 \pm 31,68$	$167,34 \pm 40,24$	0,784 ^a
Trigliserid (mg/dl) ²	95 (61-131)	107 (45-393)	0,758 ^b
LDL (mg/dl) ¹	$95,96 \pm 27,10$	$106,92 \pm 36,93$	0,959 ^a
HDL (mg/dl) ¹	$41,71 \pm 15,94$	$40,63 \pm 12,16$	0,828 ^a

¹Ortalama \pm Standart Sapma ²Medyan (Minimum-Maksimum)
^aBağımsız Örneklem t-Testi ^bMann Whitney U testi

Total kolesterol ile WBC sayısı $r=-0,207$ ($p<0,05$) negatif yönlü çok zayıf ilişkili olarak saptanırken total kolesterol ile NEU sayısı, LYMP sayısı, PLT sayısı, Neu/Lym oranı, CRP, prokalsitonin, D-Dimer, fibrinojen, ferritin, LDH, ALT, AST ve hastanede yatış süresi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 4.9).

Trigliserid değeri ile CRP ve hastane yatış süresi arasında pozitif korelasyon bulundu. Trigliserit ile CRP $r=0,178$ ($p<0,05$) çok zayıf ilişkili, trigliserit ile hastane yatış süresi $r=0,276$ ($p<0,01$) zayıf ilişkili bulundu. Trigliserit ile WBC sayısı, NEU sayısı, LYMP sayısı, PLT sayısı, Neu/Lym oranı, prokalsitonin, D-Dimer, fibrinojen, ferritin, LDH, ALT, AST arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.9).

LDL değeri ile incelenen parametrelerden herhangi biri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi (Tablo 4.9).

HDL değeri ile CRP, prokalsitonin, ferritin, LDH ve hastanede yatış süresi arasında negatif yönlü korelasyon tespit edildi. HDL ile CRP $r=-0,263$ ($p<0,01$) zayıf ilişkili, HDL ile prokalsitonin $r=-0,245$ ($p<0,01$) çok zayıf ilişkili, HDL ile ferritin $r=-0,351$ ($p<0,01$) zayıf ilişkili, HDL ile LDH $r=-0,253$ ($p<0,01$) çok zayıf ilişkili ve HDL ile hastane yatış süresi $r=-0,301$ ($p<0,01$) zayıf ilişkili olduğu görüldü.

Tablo 4.9: Hastaların laboratuvar değerleri ve hastanede yatış süresi ile total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL değerlerinin ilişkisi.

Özellik	Total Kolesterol ¹	Trigliserid ¹	LDL ¹	HDL ¹
WBC	-0,207*	-0,109	-0,138	-0,074
NEU	-0,170	-0,066	-0,076	-0,101
LYMP	0,063	-0,077	0,050	0,086
PLT	-0,103	-0,172	0,044	0,077
Neu/Lym Oranı	-0,176	-0,151	-0,060	0,019
CRP	-0,081	0,178*	-0,006	-0,263**
Prokalsitonin	0,016	0,075	0,078	-0,245**
D-Dimer	0,091	-0,017	0,009	-0,006
Fibrinojen	-0,040	0,063	0,027	-0,170
Ferritin	-0,101	0,139	-0,046	-0,351**
LDH	-0,029	0,094	-0,032	-0,253**
ALT	-0,113	0,091	-0,059	-0,146
AST	-0,141	0,080	-0,084	-0,131
Hastane yatış süresi	-0,029	0,276**	-0,094	-0,301**

¹Spearman Korelasyon (<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki)
 *p<0.05
 **p<0.01

Statin kullanan ve kullanmayan hastalar yoğun bakıma yatış bakımından incelendiğinde, statin kullananlardan yalnızca 1 (%12,5)'i yoğun bakıma yatırılmış iken 7 (%87,5)'si yoğun bakıma yatırılmamıştı. Statin kullanmayan hastalardan 23 (%16,5)'ü yoğun bakıma yatırılırken 116 (%83,5)'sı yoğun bakıma yatırılmadı. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p= 0,614) (Tablo 4.10).

Sağ kalım durumuna göre değerlendirildiğinde ise, statin kullanan kişilerden hiçbiri (%0) ex olmazken 8 hastanın tamamı (%100) sağ kaldı. Statin kullanmayan kişilere bakıldığında 15 (%10,9)'i ex olup 123 (%89,1)'ü sağ kaldı. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı (p=0,411) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Statin kullanan ve kullanmayan hastaların yoğun bakıma yatış ve sağ kalım açısından karşılaştırılması.

Özellik	Statin kullananlar (8)	Statin kullanmayanlar (139)	p Değeri
Yoğun Bakım Yatış n (%)			
Var	1 (%12,5)	23 (%16,5)	0,614 ^a
Yok	7 (%87,5)	116 (%83,5)	
Sağ Kalım n (%)			
Ex	0 (%0)	15 (%10,9)	0,411 ^a
Sağ	8 (%100)	123 (%89,1)	

^aFisher'in kesinlik testi

5. TARTIŞMA

Çalışmamız Covid-19 enfeksiyonunun Türkiye’de ilk tanı konulduğu 11 Mart 2020 ile Haziran 2020 tarihi arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nde yatarak tedavi gören, PCR sonucu pozitif olan 147 hasta alınarak retrospektif şekilde hazırlanmıştır. Çalışmamızda hastaların ilk yatışı esnasında alınan anamnez bilgileri, vital bulguları, kan tetkiklerinden hemogram parametreleri, lipid profilleri (HDL, LDL, TG, Total Kolesterol), karaciğer enzimleri (AST, ALT), CRP, prokalsitonin, ve BT bulguları retrospektif olarak incelenmiş, çalışmamıza dahil parametreleri içermeyen hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Ayrıca hastaların takipleri sonucu taburculuk durumları, yoğun bakım ünitesi ihtiyacı olup olmadığı da çalışmaya eklenmiştir.

Çalışmamızdaki hastaların 25 (%17)’i steroid tedavisi alırken 122 (%83)’si steroid tedavisi almamıştır. Steroid tedavisi alan ve almayan grupların serum lipid profillerinin ortalaması karşılaştırıldığında total kolesterol düzeyleri, trigliserit düzeyleri ve LDL düzeyleri arasında anlamlı bir fark yokken ($p>0,05$), HDL düzeyleri arasında anlamlı bir fark vardır ($p<0,001$). Yapılan çalışmalara göre steroidlerin, oksijen saturasyonunda bozulma olan, inflamasyon durumunda artış olan ve radyolojik görüntülemelerinde hızla bozulma olan hastalarda 3-5 gün süreyle kullanılabilceği söylenmiştir[177]. HDL düzeyleri arasındaki farkın diğer çalışmalar da göz önüne alarak enfeksiyonun şiddetiyle orantılı olduğu, daha ağır seyreden hastaların HDL düzeylerinin daha düşük saptandığı görülmektedir (steroid tedavisi alanlarda $32,48 \pm 6,66$ mg/dl, almayan hastalarda $40,67 \pm 12,58$ mg/dl). Bundan yola çıkarak HDL düzeyinin düşüklüğünün hastalığın daha ciddi seyretmesinde bir öncü belirteç olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak çalışma grubunun az olması göz önüne alınsa bunun için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Koronavirüs ailesine ait bir başka hastalık olan SARS enfeksiyonu sonrasında 12 yıl takip edilen, yüksek doz steroid tedavisi alan grup ile almayan grup karşılaştırılmış, steroid tedavisi alan grubun serum lipid değerlerinin steroid almayan gruba göre daha yüksek olduğu saptanmıştır [178]. Bizim çalışmamızdaki hastaların bir grubunun da steroid tedavisi aldığı düşünülerek ileriye yönelik takiplerinde lipid profilleriyle alakalı yükseklikler görülmesi ve bu kişilerin dislipidemiye yatkınlıklarının artması beklenebilir.

Çalışmamızda hastaların 90 (%61,2)’i tedavi sürecinde oksijen tedavisi alırken, 57 (%38,8)’si oksijen tedavisi almamıştı. Bu sonuca göre özellikle hastanede yatarak tedavi gören Covid-19 hastalarının yarısından fazlasının tedavisinin bir aşamasında oksijen desteğine ihtiyaç duyduğu görülmektedir. Bu yüzden hastanede yatarak tedavi gören Covid-19 hastalarının seyri sırasında hastaların her an oksijen ihtiyacının olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda hastaların 24 (%16,3)’ü yoğun bakıma yatırılırken 123 (%83,7)’ü yoğun bakıma yatırılmadı. Hastaların 15 (%10)’i ex olurken 131 (%89,1)’i sağ kaldı. Bu sonuçlara göre çalışmamızdaki hasta mortalitesi dünya mortalitesinin (Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre yaklaşık %2.6) üzerindedir [179]. Bunun sebebi olarak; daha hafif seyreden hastalarının evde izolasyon ile takip edilerek, daha ciddi seyreden veya risk faktörleri olup

klirik kötüleşme beklenen hastaların hastaneye yatırılması ve bizim çalışmamıza alınan hastaların hastaneye yatan hasta grubundan olması gösterilebilir.

Hastalar Covid-19 uyumlu BT görüntüsü olanlar, Covid-19 uyumsuz BT görüntüsü olanlar ve normal BT görüntüsü olanlar olmak üzere 3 gruba ayrılıp total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL ortalamaları karşılaştırıldığında hiçbir grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıŐtır ($p>0,05$). Literatürde Covid-19 hastalarının BT bulgularına göre lipid değerleri ile ilgili bir bilgiye rastlanmamıŐtır. Çalışmamızda anlamlı sonuç bulunmamıŐtır ancak farklı gruplarla yapılan çalışmalar bu konuda daha farklı bakıŐ açıları sunabilir.

Çalışmamızdaki hastalar oksijen tedavisi alan ve almayan gruplar Őeklinde karşılaştırıldığında, hastaların total kolesterol seviyeleri, trigliserid seviyeleri ve LDL düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark olmamasına rağmen ($p>0,05$), HDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Hariyanto ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analiz çalışmasına göre dislipidemi, COVID-19 enfeksiyonunun ciddi seyretmesi ile ilişkilidir [180]. Bu durum, LDL birikiminin inflamatuvar aktivasyonuna yol açan makrofajlardan salınan IL-1B ve IL-18 gibi proinflamatuvar sitokinlerin sitokin fırtınasını tetiklemesiyle ilişkilendirilmiştir[180, 181]. Ayrıca yüksek LDL düzeyi olan kişilerde genellikle düşük HDL düzeyi olması nedeniyle ve HDL'nin bilinen antiinflamatuvar etkisinin düşük HDL seviyesi olan kişilerde daha az etkili olmasıyla da iliŐkilendirmiŐtir. Aynı zamanda dislipidemili hastalarda LDL ve trigliserid birikiminin endotel disfonksiyona neden olabileceği ve bu durumun kardiyovasküler komplikasyonların gelişmesine yol açabileceği söylenmiştir [180, 182, 183]. Bu çalıŐmalardan yola çıkararak oksijen tedavisi alan hasta grup ile almayan grup arasında HDL düzeyleri farkının, HDL'nin bilinen anti-enflamatuvar etkilerini destekler nitelikte olduğu öne sürülebilir. Ayrıca alıŐmamızdaki LDL değerlerinde her ne kadar iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da (oksijen tedavisi alan grupta $106,10 \pm 35,52$ mg/dl, oksijen tedavisi almayan grupta $106,61 \pm 37,90$ mg/dl), LDL ortalama değerlerinin optimal seviyenin üzerinde olması nedeniyle HDL düzeyini etkileyebileceği ve bunun da anti-enflamatuvar aktiviteyi deĐiŐtirebileceĐi düşünülmektedir.

Çalışmamız yoğun bakıma yatan ve yatmayan gruplara ayrılarak incelendiğinde iki grup arasındaki total kolesterol düzeyleri, trigliserit düzeyleri, LDL düzeyleri ve HDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıŐtır($p>0,05$). Ancak yapılan bir çalışmaya göre total kolesterolün kan düzeyi ile Covid-19 Şiddeti arasında negatif kolerasyon bulunmuş, total kolesterolün düŐüŐünün SARS-CoV-2'nin neden olduğu vask lopatiden kaynaklanabileceği  ne sürülmüştür [184]. Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmaya göre ise düşük HDL seviyeleriyle Covid-19 enfeksiyonunun ağır seyretmesi arasında ilişki bulunduğu, düşük HDL düzeyinin Covid-19 hastalarında klinik kötüleŐmede bağımsız bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür [185]. Bizim çalışmamız, literatürdeki diğer çalıŐmaları desteklemese de bu konuya ilişkili çalıŐmaların artması ile sonuçların daha doğru değerlendirilmesi mümkün olacaktır.

Aynı zamanda çalışmamızda yoğun bakıma alınan hastaların LDL ortanca değeri $110,45$ mg/dl idi ve optimal LDL değerine göre hastaların bir kısmı dislipidemik gruba girmektedir. Literatürde, kardiyovasküler hastalık öyküsü veya hipertansiyon, diyabet gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin Covid-19 enfeksiyonu ve ciddiyeti ile yakından ilişkili olduğuna dair önemli çalışmalar mevcuttur [155, 186, 187]. Choi ve arkadaşları tarafından

yapılan bir meta-analiz çalışmasında dislipideminin en önemli kardiyovasküler risk faktörlerinden biri olması nedeniyle Covid-19 ile yakından ilişkili olmasını beklemişlerdir [188]. Bu çalışmalar ışığında dislipideminin, yoğun bakıma yatırılmada bir risk faktörü olabileceği düşünülebilir ancak bunun için daha fazla kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

Trigliserit değeri ile CRP ve hastane yatış süresi arasında pozitif korelasyon bulduk ve bizim çalışmamıza göre bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır ($p<0,05$). Makrofaj aktivasyon sendromu veya diğer adıyla hemafagositik sendrom, Covid-19 hastalarında da kemik iliğindeki makrofajların aktivasyonu sonucu görülebilen ve mortalitesi yüksek bir sendromdur [189]. Makrofaj aktivasyon sendromunun tanı kriterleri arasında, yüksek ateş, hematolojik 2 veya daha fazla seride sitopeni, splenomegali, trigliserid yüksekliği, fibrinojen düşüklüğü, ferritin seviyesi yüksekliği de vardır [190]. Bu sonuçlar göz önüne alındığında, CRP ve trigliserid değerleri yüksek olan hastaların eğer klinik bir kötüleşme durumu olursa makrofaj aktivasyon sendromu açısından değerlendirilmesi akla gelmelidir. Yatışında trigliserid ve CRP yüksekliği olan Covid-19 hastalarının takiplerinde de trigliserid düzeylerinin izlenmesi, bize makrofaj aktivasyon sendromu gelişmeden önce ipucu verebilir. Aynı zamanda bu durum hastaların makrofaj aktivasyon sendromu açısından daha erken tanısı ile mortalitede azalma ve daha kısa sürede taburculuk açısından fayda sağlayabilir.

HDL değeri ile CRP, prokalsitonin, ve LDH arasında negatif yönlü korelasyon tespit edildi. HDL ile CRP, prokalsitonin, ve LDH arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı ($p<0,01$). Hu ve arkadaşlarının 114 Covid-19 hastası ile yaptığı çalışmaya göre, HDL'nin CRP ile negatif korelasyonlu olduğunu gösterilmiştir. Bu çalışmada, ayrıca lenfositlerle pozitif korelasyonunun olduğu gösterilmiştir [191]. Aynı çalışmada HDL azalması ile hastalığın şiddeti arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir [191]. Bir başka çalışmada, düşük lenfosit sayısının Covid-19 enfeksiyonunda prognoz için bir belirteç olduğu kabul edilmiştir [192, 193]. Wang ve arkadaşlarının 228 hasta üzerinden yaptığı bir çalışmaya göre, düşük HDL kolesterol ile yüksek CRP düzeyleri arasında ilişki bulunmuş, HDL kolesterolün inflamatuvar yanıtı azaltabildiği için Covid-19 hastalarında koruyucu olabileceği öne sürülmüştür [185]. HDL kolesterolün immünmodülatör, anti-trombotik ve anti-oksidan etkilere sahip olduğu söylenmiştir [194]. Ayrıca HDL seviyelerinin birkaç otoimmün hastalık ile de ters orantılı olduğu gösterilmiştir [195]. Diğer çalışmalarla birlikte çalışmamızda da enfeksiyon belirteci olarak kullanılan CRP, prokalsitonin'in yanında HDL'nin de değerlendirmesi bize Covid-19 hastasının prognozu açısından daha fazla fikir verebilir.

Çalışmamızda ferritin ile HDL arasında negatif yönlü bir korelasyon bulunmuştur ($p<0,01$). Yapılan bir başka çalışmada, ferritin değerinin klinik seyri olumsuz etkilediği, ferritin değerinin takibinin prognoz açısından fayda sağlayabileceği söylenmiştir [196]. Çalışmamızda da benzer sonuçlar gözlenmiştir.

HDL değeri ile hastanede yatış süresi arasında negatif yönlü korelasyon tespit edildi. HDL ile hastane yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,01$). Yapılan bir çalışmada HDL değerinin yükseltilmesi için vücut ağırlığında azalma ve fiziksel aktivitede artış önerilmiştir. Aynı zamanda HDL düzeyinin artışının kardiyovasküler hastalıklara karşı da koruyucu rolü olduğu söylenmiştir [197]. HDL düşüklüğünün hastane yatış süresini uzattığı düşünülecek olursa, fiziksel aktivitenin ve düzenli spor yapılmasının Covid-19 enfeksiyonuna karşı koruyucu rolü olabileceği düşünülmüştür. Enfeksiyonun yayılmasının

azaltılması için sokağa çıkma kısıtlamalarının olduğu dönemlerde, ev içerisinde yapılabilecek egzersizlerin HDL seviyemizi yüksek tutarak hastalığı önlemede fayda sağlayabileceği söylenebilir.

Çalışmamıza alınan hastaların 8 (%5,4)'i statin grubu antilipidemik ilaç kullanıyorken 139 (%94,6)'u kullanmıyordu. Statin kullanan ve kullanmayan hastalar yoğun bakıma yatış bakımından incelendiğinde, statin kullananlardan yalnızca 1 (%12,5)'i yoğun bakıma yatırılmış iken 7 (%87,5)'si yoğun bakıma yatırılmamıştı. Statin kullanmayan hastalardan 23 (%16,5)'ü yoğun bakıma yatırılırken 116 (%83,5)'sı yoğun bakıma yatırılmadı. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0,614$). Aynı zamanda sağ kalım durumuna göre değerlendirildiğinde ise, statin kullanan kişilerden hiçbiri (%0) ex olmazken 8 hastanın tamamı (%100) sağ kaldı. Statin kullanmayan kişilere bakıldığında 15 (%10,9)'i ex olup 123 (%89,1)'ü sağ kaldı. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p=0,411$). Statinler grubu ilaçlar anti-enflamatuar etkiler yoluyla, LDL azalmasının yanında enflamasyonu ve oksidatif stresi önemli ölçüde azaltabilir [143]. Bu mekanizma Covid-19 açısından kritik öneme sahip olabilir, çünkü mevcut verilere göre hastalık aterosklerotik plağın stabilitesinin bozulmasına ve bunun sonucunda çok kötü prognozlu miyokard enfarktüsü ve sitokin fırtınasına yol açtığı düşünülmektedir [140]. Chopra ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analize çalışmasına göre, statin kullanan hastalarda pnömoniye bağlı mortalitede bir azalma olduğunu gösterilmiştir [170]. Ayrıca Yuan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre statinlerin, yine bir koronavirüs enfeksiyonu olan MERS'te mortaliteye karşı koruma sağladığı söylenmiştir [150]. Yapılan çalışmalara göre statinlerin, yine viral bir enfeksiyon olan influenza A virüsünün in vitro ortamda replikasyonunu inhibe etme yeteneğine sahip olduğunu ve hemodinamiyi desteklemek için nitrik oksit dengesini değiştirebildiğini bulmuşlardır [198, 199]. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmasa da literatürdeki diğer çalışmalar göz önüne alınarak değerlendirildiğinde statin tedavisinin Covid-19 enfeksiyonunda yararının olabileceği düşünülmüştür. Yine bir başka çalışmada, Henry ve arkadaşlarının viral pnömoni nedeniyle başvuran hastalarda eğer statin kullanıyorsa statin kullanmaya devam etmesi önerilmiştir [164]. Bizim çalışmamızda az sayıda hastanın kullanmakta oldukları statin tedavisine devam edilmiş, statin kullanan grupta hiç ölüm gözlenmemiştir. Ancak çalışmamıza alınan hastaların çok az bir kısmının statin kullandığı düşünülecek olursa bunun için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamıza alınan tüm hastalar incelendiğinde LDL değeri en düşük 42 mg/dl iken en yüksek 269,1 mg/dl ve ortalaması $111,0 \pm 38,51$ mg/dl olarak hesaplandı. Wei ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre, Covid-19 hastalarında LDL seviyeleri düşük bulundu[200]. Bunun birkaç olası nedeni olabileceği; ilk olarak, SARS-COV-2'nin karaciğer fonksiyonuna zarar verebildiği ve dolayısıyla LDL biyosentezini azaltabileceği iddia edilmektedir [200, 201]. İkinci olarak, SARS-COV-2'nin neden olduğu akut inflamasyonun, proenflamatuar sitokinlerin karaciğer fonksiyonu ve kolesterol üretimini değiştirerek lipid metabolizmasını bozabileceği düşünülmektedir [200, 201]. Yine Aparis ve arkadaşlarının Covid-19'lu hastalar üzerinden yaptığı bir çalışmaya göre özellikle ağır hastalarda LDL değerinin düşüklüğünün prognostik olabileceği ileri sürülmüş, bunun olası nedeni olarak da hastaların karaciğer fonksiyonlarında bozulma olacağı ve kolesterol biyosentezinin etkileneceği söylenmiştir [202]. Çalışmamızda hastaların önceki ve sonraki LDL düzeyleri bilinmediği için, literatüre bu konuda katkı sağlanamamıştır.

Suzuki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre yine bir RNA virüs olan HIV pozitif hastalarda düşük LDL ve HDL seviyeleri tespit edilirken tedavi sonrası LDL ve HDL seviyelerinin normale döndüğü gözlemlenmiştir [203]. Bu sebeple yine viral RNA virüs enfeksiyon olan Covid-19 geçirmiş hastaların post-covid dönemde takip edilerek daha fazla literatüre katkı yapılması gereklidir.



6. SONUÇ

Çalışmamızda lipid parametrelerinden HDL ile laboratuvar parametrelerinden CRP, prokalsitonin, ferritin ve LDH arasında negatif kolerasyon saptanmıştır. Bu nedenle düşük HDL değerlerinin kötü prognozu tahmin açısından fikir verebileceği düşünüldü.

Steroid tedavisi alan ve almayan gruplar arasında HDL değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farkın olması, HDL'nin anti-enflamatuar özelliğinden kaynaklanabileceği ve yüksek HDL'li bireylerde daha az anti-enflamatuar tedavi ihtiyacı olacağı düşünüldü.

Ayrıca çalışmamızda trigliserid değerleri ile yatış süresi ve CRP değerleri arasında pozitif kolerasyon bulunmuştur. Bu nedenle yüksek trigliserid seviyelerinin daha uzun yatış süresiyle ilişkili olabileceği ve prognozun tahmininde yardımcı olabileceği düşünüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Lu H, Stratton CW, Tang YWJJomv. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle. 2020;92(4):401-2.
2. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. 2020.
3. Wang H, Patterson C. Atherosclerosis: risks, mechanisms, and therapies: John Wiley & Sons; 2015.
4. of the International CSGJNM. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. 2020;5(4):536.
5. Huang P, Wang H, Cao Z, Jin H, Chi H, Zhao J, et al. A rapid and specific assay for the detection of MERS-CoV. 2018;9:1101.
6. Haake C, Cook S, Pusterla N, Murphy BJV. Coronavirus infections in companion animals: virology, epidemiology, clinical and pathologic features. 2020;12(9):1023.
7. Decaro N, Lorusso AJVM. Novel human coronavirus (SARS-CoV-2): A lesson from animal coronaviruses. 2020:108693.
8. Rodriguez-Morales AJ, Bonilla-Aldana DK, Balbin-Ramon GJ, Rabaan AA, Sah R, Paniz-Mondolfi A, et al. History is repeating itself: Probable zoonotic spillover as the cause of the 2019 novel Coronavirus Epidemic. 2020;28(1):3-5.
9. Fan Y, Zhao K, Shi Z-L, Zhou PJV. Bat coronaviruses in China. 2019;11(3):210.
10. James N. FENNER'S VETERINARY VIROLOGY: Elsevier Academic Press; 2017.
11. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. 2020;579(7798):270-3.
12. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 Spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. 2020;182(4):812-27. e19.
13. Wise J. Covid-19: New coronavirus variant is identified in UK. British Medical Journal Publishing Group, 2020.
14. Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GRJV. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. 2012;4(6):1011-33.
15. Bakanlığı TCS. COVID-19 Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı. 2020:8-10. (url: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid19rehberigenelbilgiler epidemiyolojivetanipdf.pdf> (Son erişim:09.06.2021))
16. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. 2020;395(10224):565-74.
17. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. 2020.
18. Kupferschmidt K, Cohen J. Race to find COVID-19 treatments accelerates. American Association for the Advancement of Science, 2020.
19. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). Statpearls [internet]. StatPearls Publishing; 2020.
20. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Seminars in immunopathology. 2017 Springer; p. 529-39.

21. Manson JJ, Crooks C, Naja M, Ledlie A, Goulden B, Liddle T, et al. COVID-19-associated hyperinflammation and escalation of patient care: a retrospective longitudinal cohort study. 2020;2(10):e594-e602.
22. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song JJ*cm*. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. 2020;46(5):846-8.
23. Wilder-Smith A, Chiew CJ, Lee VJJ*TLID*. Can we contain the COVID-19 outbreak with the same measures as for SARS? 2020.
24. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. 2020;109(5):531-8.
25. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. 2020.
26. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. 2020;395(10223):507-13.
27. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? 2020;12(1):14.
28. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. 2020;8(4):420-2.
29. He F, Deng Y, Li WJJ*omv*. Coronavirus disease 2019: What we know? 2020;92(7):719-25.
30. Wu Z, McGoogan JMJ. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. 2020;323(13):1239-42.
31. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky AS*lcm*. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. 2020:1-4.
32. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia ZJJ*ogim*. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020:1-5.
33. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. 2020.
34. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. 2020;323(18):1843-4.
35. Organization WH. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases, Interim guidance, 2 March 2020. 2020.
36. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. 2020;382(12):1177-9.
37. Zhang W, Du R-H, Li B, Zheng X-S, Yang X-L, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. 2020;9(1):386-9.
38. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. 2020;395(10223):497-506.
39. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. 2020;323(15):1488-94.
40. Zhang Y, Chen C, Zhu S, Shu C, Wang D, Song J, et al. Isolation of 2019-nCoV from a stool specimen of a laboratory-confirmed case of the coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020;2(8):123-4.
41. Memish ZA, Assiri AM, Al-Tawfiq JAJI*oID*. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) viral shedding in the respiratory tract: an observational analysis with infection control implications. 2014;29:307-8.
42. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. 2020;34:101623.

43. Zumla A, Hui DS, Perlman SJTL. Middle East respiratory syndrome. 2015;386(9997):995-1007.
44. Chan KH, Poon LL, Cheng V, Guan Y, Hung I, Kong J, et al. Detection of SARS coronavirus in patients with suspected SARS. 2004;10(2):294.
45. Cheng PK, Wong DA, Tong LK, Ip S-M, Lo AC, Lau C-S, et al. Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome. 2004;363(9422):1699-700.
46. Hung I, Cheng V, Wu A, Tang B, Chan K, Chu C, et al. Viral loads in clinical specimens and SARS manifestations. 2004;10(9):1550.
47. Peiris JSM, Chu C-M, Cheng VC-C, Chan K, Hung I, Poon LL, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. 2003;361(9371):1767-72.
48. Liu W, Tang F, Fontanet A, Zhan L, Zhao Q-M, Zhang P-H, et al. Long-term SARS coronavirus excretion from patient cohort, China. 2004;10(10):1841.
49. Corman VM, Albarrak AM, Omrani AS, Albarrak MM, Farah ME, Almasri M, et al. Viral shedding and antibody response in 37 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. 2016;62(4):477-83.
50. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease (COVID-19) in China: a report of 1014 cases [published online ahead of print February 26, 2020]. 2019;10.
51. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. China medical treatment expert group for Covid-19. 2019:1708-20.
52. Gong J, Dong H, Xia SQ, Huang YZ, Wang D, Zhao Y, et al. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19 pneumonia. 2020.
53. Qin C, Ziwei MPLZM, Tao SYMY, Ke PCXMP, Shang MMPKJCID. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China; Clinical Infectious Diseases; Oxford Academic.
54. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. 2020;75(18):2352-71.
55. Zarychanski R, Houston DSJH, the American Society of Hematology Education Program Book. Assessing thrombocytopenia in the intensive care unit: the past, present, and future. 2017;2017(1):660-6.
56. Yang M, Ng MH, Li CKJH. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome. 2005;10(2):101-5.
57. Jolicoeur P, Lamontagne L. Impairment of bone marrow pre-B and B cells in MHV3 chronically-infected mice. Corona-and Related Viruses. Springer; 1995: p. 193-5.
58. Han Y, Zhang H, Mu S, Wei W, Jin C, Tong C, et al. Lactate dehydrogenase, an independent risk factor of severe COVID-19 patients: a retrospective and observational study. 2020;12(12):11245.
59. Luo W, Lin Y, Yao X, Shi Y, Lu F, Wang Z, et al. Clinical findings of 35 cases with novel coronavirus pneumonia outside of Wuhan. 2020.
60. Xiong Y, Sun D, Liu Y, Fan Y, Zhao L, Li X, et al. Clinical and high-resolution CT features of the COVID-19 infection: comparison of the initial and follow-up changes. 2020.
61. Radiology AJAw. ACR recommendations for the use of chest radiography and computed tomography (CT) for suspected COVID-19. Infection. 2020.
62. Association EMB. Covid-19 Position Statement. 2020.
63. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu JJR. Chest CT for typical coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. 2020;296(2):E41-E5.
64. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. 2020;395(10223):514-23.
65. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad AJEr. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) imaging reporting and data system (COVID-RADS) and common lexicon: a proposal based on the imaging data of 37 studies. 2020;30(9):4930-42.

66. Dos Santos WGJB, Pharmacotherapy. Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options. 2020;110493.
67. Retallack H, Di Lullo E, Arias C, Knopp KA, Laurie MT, Sandoval-Espinosa C, et al. Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. 2016;113(50):14408-13.
68. Madrid PB, Panchal RG, Warren TK, Shurtleff AC, Endsley AN, Green CE, et al. Evaluation of Ebola virus inhibitors for drug repurposing. 2015;1(7):317-26.
69. Jaffé A, Bush AJPp. Anti-inflammatory effects of macrolides in lung disease. 2001;31(6):464-73.
70. Damle B, Vourvahis M, Wang E, Leaney J, Corrigan BJCP, Therapeutics. Clinical pharmacology perspectives on the antiviral activity of azithromycin and use in COVID-19. 2020;108(2):201-11.
71. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. 2020;50(4):384.
72. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld YJCria, immunology. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. 2012;42(2):145-53.
73. Rynes RJR. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. 1997;36(7):799-805.
74. Gao J, Tian Z, Yang XJBt. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. 2020.
75. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst MJB, communications br. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. 2004;323(1):264-8.
76. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). 2020;71(15):732-9.
77. Gautret P, Lagier J, Parola P, Hoang V, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-ran-Потенциальная иммунопрофилактика COVID-19 у групп высокого риска инфицирования domized clinical trial. 2020;105949.
78. Okour M, Al-Kofahi M, Austin DJJop, pharmacodynamics. Hydroxychloroquine and azithromycin as potential treatments for COVID-19; clinical status impacts the outcome. 2020;47:187-8.
79. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda RJTLid. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. 2003;3(11):722-7.
80. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav SJJocc. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. 2020;57:279-83.
81. Jie Z, He H, Xi H, Zhi ZJECpPftToNCP. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. 2020;10:1001-0939.2020.
82. Devaux CA, Rolain J-M, Colson P, Raoult DJIjoaa. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? 2020;55(5):105938.
83. Easterbrook M. The ocular safety of hydroxychloroquine. Seminars in arthritis and rheumatism. 1993 Elsevier; p. 62-7.
84. Mavrikakis M, Papazoglou S, Sfikakis PP, Vaiopoulos G, Rougas KJAotrd. Retinal toxicity in long term hydroxychloroquine treatment. 1996;55(3):187-9.
85. Srinivasa A, Tosounidou S, Gordon CJTJor. Increased incidence of gastrointestinal side effects in patients taking hydroxychloroquine: a brand-related issue? 2017;44(3):398-.
86. Browning DJJAjoo. Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy: screening for drug toxicity. 2002;133(5):649-56.
87. Costedoat-Chalumeau N, Hulot J-S, Amoura Z, Leroux G, Lechat P, Funck-Brentano C, et al. Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of electrocardiograms in 85 patients treated with hydroxychloroquine for connective tissue diseases. 2007;46(5):808-10.

88. Cubero GI, Reguero JR, Ortega JRJH. Restrictive cardiomyopathy caused by chloroquine. 1993;69(5):451-2.
89. Chu C, Cheng V, Hung I, Wong M, Chan K, Chan K, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. 2004;59(3):252-6.
90. Wu C-Y, Jan J-T, Ma S-H, Kuo C-J, Juan H-F, Cheng Y-SE, et al. Small molecules targeting severe acute respiratory syndrome human coronavirus. 2004;101(27):10012-7.
91. Chen F, Chan K, Jiang Y, Kao R, Lu H, Fan K, et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. 2004;31(1):69-75.
92. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. 2020.
93. Siegel D, Hui HC, Doerffler E, Clarke MO, Chun K, Zhang L, et al. Discovery and synthesis of a phosphoramidate prodrug of a pyrrolo [2, 1-f][triazin-4-amino] adenine C-nucleoside (GS-5734) for the treatment of Ebola and emerging viruses. ACS Publications, 2017.
94. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. 2020;11(1):1-14.
95. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. 2020;382(24):2327-36.
96. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. 2020;395(10236):1569-78.
97. Jin Z, Smith LK, Rajwanshi VK, Kim B, Deval JJPo. The ambiguous base-pairing and high substrate efficiency of T-705 (favipiravir) ribofuranosyl 5'-triphosphate towards influenza A virus polymerase. 2013;8(7):e68347.
98. Furuta Y, Komeno T, Nakamura TJPotJA, Series B. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. 2017;93(7):449-63.
99. Delang L, Abdelnabi R, Neyts JJA. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. 2018;153:85-94.
100. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. 2020;30(3):269-71.
101. Choy K-T, Wong AY-L, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Hui KPY, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. 2020;178:104786.
102. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. 2020;6(10):1192-8.
103. Wu C, Chen X, Cai Y, Zhou X, Xu S, Huang H, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. 2020;180(7):934-43.
104. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. 2020;5(1):1-3.
105. Horby P, Landrain MJRTPRAAhwoaun---l-c-d-r-d-o-t-p-s. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19. 2020;5:2020.
106. Li X, Guo Z, Li B, Zhang X, Tian R, Wu W, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for coronavirus disease 2019 in Shanghai, China. 2020;66(5):475.
107. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun ZJJot, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. 2020;18(5):1094-9.
108. Kaly L, Rosner IJBp, rheumatology rC. Tocilizumab—A novel therapy for non-organ-specific autoimmune diseases. 2012;26(1):157-65.
109. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang YJJo. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? 2020:102452.
110. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. 2020;117(20):10970-5.

111. Carr AC, Maggini SJN. Vitamin C and immune function. 2017;9(11):1211.
112. Hemilä H, Chalker EJM. Vitamin C can shorten the length of stay in the ICU: a meta-analysis. 2019;11(4):708.
113. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas JJC. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. 2017;151(6):1229-38.
114. Cheng RZJMIDD. Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? 2020;5:100028.
115. Brighenti S, Bergman P, Martineau ARJJoim. Vitamin D and tuberculosis: where next? 2018;284(2):145-62.
116. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. 2017;356.
117. Hastie CE, Mackay DF, Ho F, Celis-Morales CA, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. 2020;14(4):561-5.
118. Te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJJPp. Zn²⁺ inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. 2010;6(11):e1001176.
119. Biaggio VS, Pérez Chaca MV, Valdéz SR, Gómez NN, Gimenez MSJElr. Alteration in the expression of inflammatory parameters as a result of oxidative stress produced by moderate zinc deficiency in rat lung. 2010;36(1):31-44.
120. Bao S, Knoell DLJAJoP-LC, Physiology M. Zinc modulates cytokine-induced lung epithelial cell barrier permeability. 2006;291(6):L1132-L41.
121. Finzi EJJJoID. Treatment of SARS-CoV-2 with high dose oral zinc salts: A report on four patients. 2020;99:307-9.
122. Casadevall A, Scharff MDJAa, chemotherapy. Serum therapy revisited: animal models of infection and development of passive antibody therapy. 1994;38(8):1695.
123. Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SLJAoim. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? 2006;145(8):599-609.
124. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, Sachais BS, Shaz B, Winters JL, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. 2020;130(6):2757-65.
125. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. 2020;323(16):1582-9.
126. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. 2020;117(17):9490-6.
127. Derneği TEVm. TEMD Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2019. (url: https://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/201905061638382019tbl_kilavuz61855bdd04.pdf) (Son erişim:14.06.2021)
128. Goldstein JL, Brown MSJC. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. 2015;161(1):161-72.
129. Moore KJ, Tabas IJC. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. 2011;145(3):341-55.
130. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WAJNEjom. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. 1998;338(23):1650-6.
131. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 2017;38(32):2459-72.
132. O'Keefe JH, Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel RJJotACoC. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. 2004;43(11):2142-6.

133. Radenkovic D, Chawla S, Pirro M, Sahebkar A, Banach MJJocm. Cholesterol in relation to COVID-19: should we care about it? 2020;9(6):1909.
134. Baglivo M, Baronio M, Natalini G, Beccari T, Chiurazzi P, Fulcheri E, et al. Natural small molecules as inhibitors of coronavirus lipid-dependent attachment to host cells: a possible strategy for reducing SARS-COV-2 infectivity? 2020;91(1):161.
135. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny OJc. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. 2020.
136. Jeon JH, Lee CJAov. Cholesterol is important for the entry process of porcine deltacoronavirus. 2018;163(11):3119-24.
137. Li G-M, Li Y-G, Yamate M, Li S-M, Ikuta KJM, infection. Lipid rafts play an important role in the early stage of severe acute respiratory syndrome-coronavirus life cycle. 2007;9(1):96-102.
138. Lu Y, Liu DX, Tam JPJB, communications br. Lipid rafts are involved in SARS-CoV entry into Vero E6 cells. 2008;369(2):344-9.
139. Choi KS, Aizaki H, Lai MMJJov. Murine coronavirus requires lipid rafts for virus entry and cell-cell fusion but not for virus release. 2005;79(15):9862-71.
140. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020.
141. Wang H, Yang P, Liu K, Guo F, Zhang Y, Zhang G, et al. SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin-and caveolae-independent endocytic pathway. 2008;18(2):290-301.
142. Guo H, Huang M, Yuan Q, Wei Y, Gao Y, Mao L, et al. The important role of lipid raft-mediated attachment in the infection of cultured cells by coronavirus infectious bronchitis virus beaudette strain. 2017;12(1):e0170123.
143. Katsiki N, Banach M, Mikhailidis DPJAoMSA. Lipid-lowering therapy and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in the era of the COVID-19 pandemic. 2020;16(3):485.
144. Meher G, Bhattacharjya S, Chakraborty HJTJoPCB. Membrane Cholesterol Modulates Oligomeric Status and Peptide-Membrane Interaction of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Fusion Peptide. 2019;123(50):10654-62.
145. Brown MS, Goldstein JLA. A tribute to Akira Endo, discoverer of a "Penicillin" for cholesterol. 2004;3(5):13-6.
146. Bilheimer DW, Grundy SM, Brown MS, Goldstein LJPotNAoS. Mevinolin and colestipol stimulate receptor-mediated clearance of low density lipoprotein from plasma in familial hypercholesterolemia heterozygotes. 1983;80(13):4124-8.
147. Sirtori CRJPr. The pharmacology of statins. 2014;88:3-11.
148. Arancibia SA, Beltrán CJ, Aguirre IM, Silva P, Peralta AL, Malinarich F, et al. Toll-like receptors are key participants in innate immune responses. 2007;40(2):97-112.
149. Yuan X, Deng Y, Guo X, Shang J, Zhu D, Liu HJB, et al. Atorvastatin attenuates myocardial remodeling induced by chronic intermittent hypoxia in rats: partly involvement of TLR-4/MYD88 pathway. 2014;446(1):292-7.
150. Yuan SJM. Statins may decrease the fatality rate of Middle East respiratory syndrome infection. 2015;6(4).
151. Castiglione V, Chiriaco M, Emdin M, Taddei S, Vergaro GJEHJ-CP. Statin therapy in COVID-19 infection. 2020;6(4):258-9.
152. De Spiegeleer A, Bronselaer A, Teo JT, Byttebier G, De Tré G, Belmans L, et al. The effects of ARBs, ACEis, and statins on clinical outcomes of COVID-19 infection among nursing home residents. 2020;21(7):909-14. e2.
153. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PLJc. Seasonal influenza infections and cardiovascular disease mortality. 2016;1(3):274-81.
154. Wu C-I, Postema PG, Arbelo E, Behr ER, Bezzina CR, Napolitano C, et al. SARS-CoV-2, COVID-19 and inherited arrhythmia syndromes. 2020.
155. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. 2020.

156. Bonow RO, Fonarow GC, O’Gara PT, Yancy CWJJC. Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality. 2020.
157. Oudit G, Kassiri Z, Jiang C, Liu P, Poutanen S, Penninger J, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. 2009;39(7):618-25.
158. Hansson GK, Libby P, Tabas IJJoim. Inflammation and plaque vulnerability. 2015;278(5):483-93.
159. Banach M, Serban C, Sahebkar A, Mikhailidis DP, Ursoniu S, Ray KK, et al. Impact of statin therapy on coronary plaque composition: a systematic review and meta-analysis of virtual histology intravascular ultrasound studies. 2015;13(1):229.
160. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. 2004;291(9):1071-80.
161. Pirro M, Simental-Mendía LE, Bianconi V, Watts GF, Banach M, Sahebkar AJJocm. Effect of statin therapy on arterial wall inflammation based on 18F-FDG PET/CT: a systematic review and meta-analysis of interventional studies. 2019;8(1):118.
162. Solnica B, Sygitowicz G, Sitkiewicz D, Cybulska B, Józwiak J, Odrowąż-Sypniewska G, et al. 2020 Guidelines of the Polish Society of Laboratory Diagnostics (PSLD) and the Polish Lipid Association (PoLA) on laboratory diagnostics of lipid metabolism disorders. 2020;16(2):237.
163. Bahrami A, Parsamanesh N, Atkin SL, Banach M, Sahebkar AJPr. Effect of statins on toll-like receptors: a new insight to pleiotropic effects. 2018;135:230-8.
164. Henry C, Zaizafoun M, Stock E, Ghamande S, Arroliga AC, White HD. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia. Baylor University Medical Center Proceedings. 2018 Taylor & Francis; p. 419-23.
165. Mehrbod P, Omar AR, Hair-Bejo M, Haghani A, Ideris AJBri. Mechanisms of action and efficacy of statins against influenza. 2014;2014.
166. Fedson DSJCID. Pandemic influenza: a potential role for statins in treatment and prophylaxis. 2006;43(2):199-205.
167. Wang C, Gale Jr M, Keller BC, Huang H, Brown MS, Goldstein JL, et al. Identification of FBL2 as a geranylgeranylated cellular protein required for hepatitis C virus RNA replication. 2005;18(4):425-34.
168. Ali N, Allam H, Bader T, May R, Basalingappa KM, Berry WL, et al. Fluvastatin interferes with hepatitis C virus replication via microtubule bundling and a doublecortin-like kinase-mediated mechanism. 2013;8(11):e80304.
169. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, et al. Statin intolerance—an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel: This paper is also published in parallel in Archives of Medical Science [Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance—an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. Arch Med Sci 2015; 11 (1): 1–23]. 2015;14(6):935-55.
170. Chopra V, Rogers MA, Buist M, Govindan S, Lindenauer PK, Saint S, et al. Is statin use associated with reduced mortality after pneumonia? A systematic review and meta-analysis. 2012;125(11):1111-23.
171. Organization WH. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. 2020.
172. Makris D, Manoulakas E, Komnos A, Papakrivou E, Tzovaras N, Hovas A, et al. Effect of pravastatin on the frequency of ventilator-associated pneumonia and on intensive care unit mortality: open-label, randomized study. 2011;39(11):2440-6.
173. Papazian L, Roch A, Charles P-E, Penot-Ragon C, Perrin G, Roulier P, et al. Effect of statin therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: a randomized clinical trial. 2013;310(16):1692-700.
174. Piechota M, Barylski M, Hannam S, Piechota-Urbanska M, Banach MJCvp. Rationale of statin therapy in septic patients. 2013;11(5):795-800.

175. Reiner Ž, Hatamipour M, Banach M, Pirro M, Al-Rasadi K, Jamialahmadi T, et al. Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction. 2020;16(3):490.
176. South AM, Diz DI, Chappell MCJAJoP-H, Physiology C. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. 2020.
177. Parasher AJPmj. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. 2021;97(1147):312-20.
178. Wu Q, Zhou L, Sun X, Yan Z, Hu C, Wu J, et al. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. 2017;7(1):1-12.
179. WHO. Dashboard. (url:<https://covid19.who.int/>) (son erişim:16.06.2021)
180. Hariyanto TI, Kurniawan AJD, Research MSC, Reviews. Dyslipidemia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. 2020;14(5):1463-5.
181. Tall AR, Yvan-Charvet LJNRI. Cholesterol, inflammation and innate immunity. 2015;15(2):104-16.
182. Kim J-a, Montagnani M, Chandrasekran S, Quon MJHfc. Role of lipotoxicity in endothelial dysfunction. 2012;8(4):589-607.
183. Frolidi G, Dorigo PJMh. Endothelial dysfunction in Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Gender and age influences. 2020;144:110015.
184. Ressaire Q, Dudoignon E, Moreno N, Coutrot M, Dépret FJA, Critical Care, Medicine P. Low total cholesterol blood level is correlated with pulmonary severity in COVID-19 critical ill patients. 2020.
185. Wang G, Zhang Q, Zhao X, Dong H, Wu C, Wu F, et al. Low high-density lipoprotein level is correlated with the severity of COVID-19 patients: an observational study. 2020;19(1):1-7.
186. Zhang J, Wu J, Sun X, Xue H, Shao J, Cai W, et al. Association of hypertension with the severity and fatality of SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis. 2020;148.
187. Shi Q, Zhang X, Jiang F, Zhang X, Hu N, Bimu C, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality of COVID-19 patients with diabetes in Wuhan, China: a two-center, retrospective study. 2020;43(7):1382-91.
188. Choi GJ, Kim HM, Kang HJJoL, Atherosclerosis. The potential role of dyslipidemia in COVID-19 severity: an umbrella review of systematic reviews. 2020;9(3):435.
189. Soy M, Atagündüz P, Atagündüz I, Sucak GTJRI. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic. 2020:1-12.
190. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. 2007;48(2):124-31.
191. Hu X, Chen D, Wu L, He G, Ye WJCCA. Declined serum high density lipoprotein cholesterol is associated with the severity of COVID-19 infection. 2020;510:105-10.
192. Qu R, Ling Y, Zhang Yhz, Wei Ly, Chen X, Li Xm, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. 2020;92(9):1533-41.
193. Li X, Wang L, Yan S, Yang F, Xiang L, Zhu J, et al. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: a retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. 2020;94:128-32.
194. Karathanasis SK, Freeman LA, Gordon SM, Remaley ATJCC. The changing face of HDL and the best way to measure it. 2017;63(1):196-210.
195. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BGJCC. Low HDL cholesterol and high risk of autoimmune disease: two population-based cohort studies including 117341 individuals. 2019;65(5):644-52.
196. Gómez-Pastora J, Weigand M, Kim J, Wu X, Strayer J, Palmer AF, et al. Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients—Is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator? 2020.
197. Parhofer KGJAS. Increasing HDL-cholesterol and prevention of atherosclerosis: A critical perspective. 2015;18:109-11.

198. Peng J, Zhang D, Ma Y, Wang G, Guo Z, Lu JJMmr. Protective effect of fluvastatin on influenza virus infection. 2014;9(6):2221-6.
199. Boyd AR, Mortensen EM. Are statins beneficial for viral pneumonia? : Eur Respiratory Soc, 2013.
200. Wei X, Zeng W, Su J, Wan H, Yu X, Cao X, et al. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. 2020;14(3):297-304.
201. Funderburg NT, Mehta NNJCHAR. Lipid abnormalities and inflammation in HIV infection. 2016;13(4):218-25.
202. Aparisi A, Iglesias-Echeverria C, Ybarra-Falcon C, Cusacovich I, Uribarri A, Garcia-Gomez M, et al. Low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with poor clinical outcomes in COVID-19. 2020.
203. Suzuki M, Pritchard DK, Becker L, Hoofnagle AN, Tanimura N, Bammler TK, et al. High-density lipoprotein suppresses the type I interferon response, a family of potent antiviral immunoregulators, in macrophages challenged with lipopolysaccharide. 2010;122(19):1919-27.

