TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İBN-İ SİNA HASTANESİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI COVİD KLİNİĞİNDE YATAN HASTALARDA COVİD-19 ENFEKSİYONUNUN PLAZMA ATEROJENİTE İNDEKSİ ÜZERİNE ETKİSİ VE PLAZMA ATEROJENİTE İNDEKSİNİN HASTALIK ŞİDDETİ İLE KORELASYONU

Eslem KÖSEOĞLU

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Ögr. Üyesi Ayşe Gülsen CEYHUN PEKER

ANKARA
2022

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İBN-İ SİNA HASTANESİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI COVİD KLİNİĞİNDE YATAN HASTALARDA COVİD-19 ENFEKSİYONUNUN PLAZMA ATEROJENİTE İNDEKSİ ÜZERİNE ETKİSİ VE PLAZMA ATEROJENİTE İNDEKSİNİN HASTALIK ŞİDDETİ İLE KORELASYONU

Eslem KÖSEOĞLU

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Ögr. Üyesi Ayşe Gülsen CEYHUN PEKER

ANKARA
2022

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Covid Kliniğinde yatan hastalarda COVID-19 enfeksiyonunun Plazma Aterojenite İndeksi üzerine etkisi ve Plazma Aterojenite İndeksinin hastalık şiddeti ile korelasyonu" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 27.05.2022 tarihinde, İ05-306-22 sayılı karar ile onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Eslem KÖSEOĞLU
Tarih: 05.12.2022
İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme kondu: 03-Ara-2022 00:47 +03

NUMARA: 1969602124

Kelime Sayısı: 11013

Gönderildi: 1

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İBN-İ SİNA ... Eslem Köseoğlu tarafından

Benzerlik Endeksi	Kaynağa göre Benzerlik	
%12	Internet Sources:	%10
	Yayınlar:	%5
	Öğrenci Ödevleri:	%3

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	**:** Dr. Eslem KÖSEOĞLU	**Sınav tarihi:** 15 / 12/ 2022
Anabilim/Bilim Dalı	**:** Aile Hekimliği Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı	**:** Dr.Öğr.Üyesi A.Gülsen CEYHUN PEKER	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER
Tezin Başlığı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı COVID Kliniğinde Yatan Hastalarda COVID-19 Enfeksiyonunun Plazma Aterojenite İndeksi Üzerine Etkisi ve Plazma Aterojenite İndeksinin Hastalık Şiddeti İle Korelasyonu
Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak ☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine ☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.

Jüri Başkanı
Doç. Dr. A. Selda TEKİNER
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Altuğ KUT
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Jüri Üyesi
Dr. Öğr. Üyesi. A. Gülsen CEYHUN PEKER
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

ÖNSÖZ

Tez yazım sürecimin başından sonuna kadar tüm aşamalarında bana rehberlik eden, uzmanlık eğitimimiz boyunca desteğini ve bilgisini esirgemeyen, tez danışmanım ve değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi A. Gülsen CEYHUN PEKER'e;

Uzmanlık eğitimimiz boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığımız, hekimlik adına her zaman bize örnek olan saygıdeğer hocalarımız Prof. Dr. Mehmet UNGAN'a ve bölüm başkanımız Doç. Dr. A. Selda TEKİNER'e;

Bilgi ve birikimleriyle bize ışık tutan ve her zaman yanımızda olan Uzm. Dr. Filiz AK'a ve Uzm. Dr. Zehra DAĞLI'ya;

Tez sürecim boyunca engin bilgi ve tecrübesiyle bana destek olan ve yol gösteren saygıdeğer Doç. Dr. Hüseyin KÖSEOĞLU'na;

Tüm hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen bugünlere gelmemde büyük emeği olan ve her daim bana inanan sevgili aileme;

Asistanlık süresinin güzel geçmesinde büyük katkıları olan ve her daim yanımda olan eşkıdemlerim; İlbilge UZUNOSMANOĞLU, Rana DOĞAN, Seda MEMİLİ ve Onur PEKDEMİR'e;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Eslem KÖSEOĞLU

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan ii

Özgünlük Raporu iii

Kabul Onay Sayfası iv

Önsöz v

İçindekiler vi

Simgeler ve Kısaltmalar viii

Şekiller Dizini x

Tablolar Dizini xi

1. ÖZET 1

2. ABSTRACT 3

3. GİRİŞ VE AMAÇ 5

4. GENEL BİLGİLER 8

4.1. Koronavirüs Tarihçesi 8

4.2. Koronavirüslerin Filogenetik Sınıflaması 9

4.3. Koronavirüsün Genom Yapısı 9

4.4. SARS-COV-2'nin Replikasyonu 10

4.5. Epidemiyoloji 11

4.6. Bulaş yolları 12

4.7. Klinik Seyir 13

4.8. COVID-19'un Sistemler Üzerine Etkisi 14

4.9. Biyobelirteçler 15

4.10. Plazma Aterojenite İndeksi (PAİ) 18

5. GEREÇ ve YÖNTEM 21

5.1. Araştırmanın Tipi ve Amacı 21

5.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman **21**

5.3. Araştırmanın Evreni **21**

5.3.1. Dahil Edilme Kriterleri **21**

5.3.2. Dışlanma Kriterleri **22**

5.4. Araştırmanın Yöntemi ve Verilerin Toplaması **22**

5.5. İstatistiksel Analiz **23**

5.6. Etik Kurul Onayı **23**

6. BULGULAR **24**

7. TARTIŞMA **33**

7.1. Kısıtlılıklar **37**

8. SONUÇ ve ÖNERİLER **38**

9. KAYNAKLAR **40**

10. EKLER **49**

Ek-1. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Başvuru Onayı **49**

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE-2	**:**	Angiotensin Converting Enzyme-2
AKS	**:**	Akut Koroner Sendrom
ALT	**:**	Alanin Aminotrasferaz
AMI	**:**	Akut Miyokart İnfarktüsü
Apo-A1	**:**	Apolipoprotein A1
Apo-B	**:**	Apolipoprotein B100
ARDS	**:**	Akut Respiratuar Distres Sendromu
AST	**:**	Aspartat Aminotransferaz
BT	**:**	Bilgisayarlı Tomografi
CoV	**:**	Coronavirus
COVID-19	**:**	Coranavirüs Disease 2019
CRP	**:**	C-Reaktif Protein
DMAH	**:**	Düşük Molekül Ağırıklı Heparin
DSÖ	**:**	Dünya Sağlık Örgütü
ESR	**:**	Eritrosit Sedimantasyon Hızı
FER_{HDL}	**:**	HDL Kolestrolün Fraksiyonel Esterifikasyon Oranı
HCoV	**:**	Human Coronavirus
HDL	**:**	High density lipoprotein
HIV	**:**	Human Immmunodeficiency Virus
IBV	**:**	İnfeksiyöz bronşit virüsü
ICD-10	**:**	International Classification of Diseases-10
IL-6	**:**	İnterlökin-6
KBY	**:**	Kronik Böbrek Yetmezliği
KOAH	**:**	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVH	**:**	Kardiyovasküler Hastalık
LDH	**:**	Laktat Dehidrojenaz
LDL	**:**	Low density lipoprotein
Log	**:**	Logaritma
MERS	**:**	Middle East Respiratory Syndrome
MIS-C	**:**	Multisistem İnflamatuar Sendrom
mmHg	**:**	Milimetre Civa
mRNA	**:**	Messenger Ribonükleik Asid
NSP	**:**	Nonstructual Protein
ORFs	**:**	Open Reading Frames

PAİ	**:**	Plazma Aterojenite İndeksi
PCR	**:**	Polymerase Chain Reaction
PTZ	**:**	Protrombin Zamanı
RNA	**:**	Ribonükleik Asid
RT-PCR	**:**	Reverse transcription- Polymerase Chain Reaction
SARS	**:**	Severe Acute Respiratory Syndrome
SpO	**:**	Saturation of Peripheral Oxygen
SPSS	**:**	Statistical Package for Social Sciences
SVH	**:**	Serebrovasküler Hastalık
TC	**:**	Türkiye Cumhuriyeti
TG	**:**	Trigliserit
TNF-alfa	**:**	Tümör Nekroz Faktör Alfa
UTRs	**:**	Untranslated Regions

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Uygun hastaların seçim şeması 24

Şekil 2: Hastalık şiddet gruplarına göre PAİ değişimi 29

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Şiddetli COVID-19 enfeksiyonu ve kötü sonlanım ile ilişkili biyobelirteçler 17

Tablo 2: Hastaların demografik verileri, ek hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar 25

Tablo 3: Hastane yatıştaki klinik özellikler 26

Tablo 4: Hastaların hastalık şiddetine göre dağılımı 27

Tablo 5: Laboratuvar parametrelerinin hastalık sırasındaki değişimi 28

Tablo 6: Orta şiddetli hastalık grubundaki hastaların lipid profili ve PAİ değişimi 28

Tablo 7: Ağır şiddetli hastalık grubundaki hastaların lipid profili ve PAİ değişimi 28

Tablo 8: Kritik şiddet grubundaki hastaların lipid profili ve PAİ değişimi 29

Tablo 9: Hastalık şiddeti ve PAİ değişimleri 30

Tablo 10: Şiddet gruplarının hastalık öncesi ve hastalık sırasındaki PAİ değerleri 30

Tablo 11: Hastaların demografik özellikleri, kronik hastalıkları ve kullandığı ilaçlar ile PAİ değişimi arasındaki ilişki 32

1. ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Covid Kliniğinde yatan hastalarda COVID-19 enfeksiyonunun Plazma Aterojenite İndeksi (PAİ) üzerine etkisi ve PAİ'nin hastalık şiddeti ile ilişkisini değerlendirmektedir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif bir araştırma olup Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi 01.02.2020- 28.02.2022 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Covid kliniğinde takip edilen SARS-CoV-2 vakalarını içermektedir. Hastaların demografik özellikleri, klinik verileri, ilaç geçmişleri, Polymerase Chain Reaction (PCR) sonuçları, bilgisayarlı tomografi görüntüleri ve raporları, total kolesterol, High density lipoprotein-Cholesterol (HDL-K), Low density lipoprotein-Cholesterol (LDL-K), trigliserit düzeyleri hastane sisteminden taranmıştır. Hastaların kan tetkikleri enfeksiyon tanısı almadan önceki son 1 yıl içinde ölçülen lipid parametreleri (total kolesterol, trigliserit, LDL-K ve HDL-K) ile enfeksiyon tanısı aldıktan sonraki ilk 24 saatteki lipid parametrelerini içermektedir. Bu taranan değerler ile PAİ plazma trigliserit düzeyinin HDL-K düzeyine oranının 10 tabanında logaritması [log (TG/HDL-K) oranı] olarak hesaplandı. Enfeksiyon öncesi ve enfeksiyon sırasındaki PAİ'leri birbiri ile karşılaştırılarak COVID-19 enfeksiyonunun etkisi değerlendirildi. Aynı zamanda hastalık şiddeti ile PAİ arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için hastalar Dünya Sağlık Örgütü kritik hastalık tanımından yararlanılarak sınıflandırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 117'si (%52) kadın, 108'i (%48) erkek toplam 225 COVID-19 hastası dahil edilmiştir. Hastaların yaşları 18 ile 89 yaş aralığında değişmektedir. Yaş ortalaması 56,83'dür. Hastalık öncesi ve hastalık sırasındaki total kolesterol, LDL-K, HDL-K, trigliserit ve PAİ değerlerinin karşılaştırılması yapılmıştır. Total kolesterol, LDL-K, HDL-K' de hastalık öncesine göre, hastalık sırasındaki değerlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma saptanmıştır ($p<0,001$). PAİ'ni değerlendirdiğimizde hastalık öncesi ortalama 0,49; hastalık sırasında 0,565 olarak hesaplanmış ve hastalık sırasındaki artışı anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Hastalık öncesi ve hastalık sırasındaki trigliserit değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,132$). Dünya Sağlık Örgütü'nün hastalık şiddet tanımlamasına göre hastalar gruplandırıldığında %60,9 vakanın orta, %24 vakanın ağır ve %15,1 vakanın da kritik grupta yer aldığı görülmüştür. Hastalık şiddet gruplarındaki hastaların kendi içinde lipid parametreleri ve PAİ değerleri kıyaslandığında genel tablo ile aynı olduğu ancak PAİ artışının en çok kritik grupta olduğu görülmüştür. PAİ değişimini değerlendirecek olursak orta şiddet

grubunda hastalık öncesinde 0,47 iken hastalık sırasında 0,49'a, kritik grupta 0,533 iken 0,708'e yükselmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0,004; p=0,003). Ağır grupta hastalık öncesi PAİ değeri 0,543; hastalık sırasında 0,564 olarak hesaplanmış ve bu değişim anlamlı bulunmamıştır (p=0,626). Hastalık şiddet gruplarında hastalık öncesi ve hastalık sırasındaki PAİ ayrı ayrı incelendiğinde hastalık öncesi PAİ değerinin ortalaması gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0,137). Hastalık sırasında hesaplanan PAİ değerleri ile hastalık şiddet grupları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde PAİ değerinin ortalamasının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p=0,012).

Sonuç: PAİ'nin COVID-19 enfeksiyonundan etkilendiği görülmüştür. Bu değişimin hastalık şiddeti arttıkça daha fazla olduğu saptanmıştır. Rutin incelenen trigliserit ve HDL-K değerleri ile kolaylıkla hesaplanabilen bir parametre olması sebebiyle PAİ'nin hastalığın prognozu hakkında takip edilmesi gereken önemli bir biyobelirteç olduğu düşünülmektedir. PAİ'nin, hastalığın teşhisinden sonra şiddetli ve şiddetli olmayan vakaları ayırt etmede ve hangi hastaların yakından takip edilmesi gerektiğini belirlemede önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Plazma aterojenite indeksi, COVID-19, hastalık şiddeti

2. ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to evaluate the effect of COVID-19 infection on Plasma Atherogenicity Index (PAI) and the relationship of PAI with disease severity in patients hospitalized in the Covid Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department of Ankara University Faculty of Medicine İbn-i Sina Hospital.

Materials and Methods: Our study is a retrospective study and includes SARS-CoV-2 cases followed in the Covid clinic of the Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology between 01.02.2020 and 28.02.2022 at Ankara University Faculty of Medicine İbn-i Sina Hospital. Demographic characteristics, clinical data, drug histories, Polymerase Chain Reaction (PCR) results, computed tomography images and reports, total cholesterol, HDL-C, LDL-C, triglyceride levels of the patients were scanned from the hospital system. The blood tests of the patients included the lipid parameters (total cholesterol, triglyceride, LDL-C and HDL-C) measured in the last 1 year before the diagnosis of infection and the lipid parameters in the first 24 hours after the diagnosis of infection. With these scanned values, PAI was calculated as the base 10 logarithm of the ratio of plasma triglyceride level to HDL-C level [log (TG/HDL-C) ratio]. The effect of COVID-19 infection was evaluated by comparing the PAIs before and during infection with each other. At the same time, in order to evaluate the relationship between disease severity and the PAI, patients were evaluated by classifying them using the World Health Organization definition of critical illness.

Results: A total of 225 COVID-19 patients, 117 (52%) female and 108 (48%) male, were included in the study. The ages of the patients ranged from 18 to 89 years. The average age was 56.83. Total cholesterol, LDL-C, HDL-C, triglyceride and PAI values were compared before and during the disease. A statistically significant decrease was found in total cholesterol, LDL-C and HDL-C values taken during the disease compared to the beginning of the disease ($p<0.001$). When we evaluated the PAI, the mean value was 0.49 before the disease and it was 0.565 during the disease, which showed a significant increase ($p<0.001$). The difference between triglyceride values before and during the disease was not statistically significant ($p=0.132$). When the patients were grouped according to the definition of disease severity of the World Health Organization, it was seen that 60.9% of the cases were in the moderate group, 24% were in the severe group and 15.1% were in the critical group. When the lipid parameters and PAI values of the patients were compared according to the disease severity, it was seen that the general picture was the same, but the increase in PAI was more apparent in the critical group. If we evaluated the change in PAI, in the moderate group it increased from 0.47 to 0.49

during the disease, from 0.533 to 0.708 in the critical group, and these changes were significant (p=0.004; p=0.003, respectively). Mean pre-disease PAI value was 0.543 in the severe group; it was calculated as 0.564 during the disease and this change was not significant (p=0.626). When the pre-disease and post-disease PAI were analyzed separately in the disease severity groups, the mean value of the pre-disease PAI did not differ significantly between the groups (p=0.137). When the relationship between the PAI values calculated during the disease and the disease severity groups was evaluated, it was found that the mean PAI value was statistically significantly different between groups (p=0.012).

Conclusion: The PAI has been found to be affected by COVID-19 infection. It was found that this change was greater as the severity of the disease increased. PAI is thought to be an important biomarker predicting the prognosis of the disease, which is a parameter that can be easily calculated by routinely examined triglyceride and HDL-C values. It is thought that the PAI has an important role to distinguish severe and non-severe cases and should be used to determine which patients to follow more closely.

Keywords: Plazma atherogenicity index, COVID-19, disease severity

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde nedeni bilinmeyen pnömoni vakaları tespit edildi.(1, 2) Hastalardan alınan bronkoalveolar lavaj örneklerinden PCR ile 2019-nCoV izole edildi.(1) 11 Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü bu virüsün yaptığı enfeksiyona COVID-19 hastalığı adını verirken, Uluslararası Koronavirüs Çalışma Grubu komitesi bu virüsü SARS-CoV-2 olarak adlandırdı.(3, 4) 11 Mart 2020 itibariyle de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edildi.(5)

SARS-CoV-2; Coronaviridae ailesinin Sarbecovirus alt cinsinin Betacoronavirüs 2b soyunda yer almaktadır.(1, 2, 6) Tek zincirli, pozitif polariteli zarflı RNA virüsüdür.(6)

SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastalar basit soğuk algınlığından ağır solunum yetmezliğine kadar değişen çok çeşitli belirtiler gösterebilir.(7) Yaşlılarda veya hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi komorbid hastalıkları olan kişilerde daha şiddetli seyredebilir.(3, 8, 9)

Ciddi hastalıklarda erken teşhis, erken sınıflandırma ve hastaların prognozunu tahmin etmek kritik öneme sahiptir.(10) Hastalık hakkında risk sınıflandırması yapmak, şiddetli ve şiddetli olmayan vakalar arasında ayrım yapmak, yüksek veya düşük ölüm riski taşıyanları belirlemek, özellikle virüsün ciddiyetini anlamak, enfeksiyon-ölüm riskini önceden tahmin etmek ve hangi hastaların yakın takip edileceğine karar vermek için bazı biyobelirteçler kullanılır.(11-13)

SARS-CoV-2 de dünya çapında hastalığa neden olduğu için hastalığın seyrinin ve şiddetinin öngörücüsü olarak, riskli hastaları belirlemede ve tedavinin düzenlenmesinde bazı laboratuvar testlerinin önemli rol oynadığı belirtilmiştir.(13) SARS-CoV-2 birçok sistemi tuttuğu için farklı laboratuvar testleri biyolojik belirteç olarak değerlendirilmiştir.(12, 14-16) D-Dimer, C-Reaktif Protein (CRP), Laktat Dehidrogenaz (LDH) ve troponin I seviyelerinin yüksek olması ve lenfosit düzeylerinin düşük olması kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.(12, 14-16)

Lipid parametrelerinin de hastalıktan ve hastalık şiddetinden nasıl etkilendiğine dair çalışmalar mevcuttur.(11, 17) Lipidlerin; virüsün hücreye girişi, genomun çoğalması ve hücreden çıkış gibi viral replikasyonun çeşitli aşamalarında rol aldığı bilinmektedir.(18, 19) RNA virüslerinin de konak organizmaya ait lipid metabolizması üzerinde değişiklilere neden olduğu gösterilmiştir.(18) Bazı çalışmalar bulaşıcı hastalıkların genelinde yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-K) ve LDL-K konsantrasyonlarının düşük, trigliserit seviyelerinin ise

değişmediğini bazen de arttığını saptamıştır.(20) Human Immmunodeficiency Virus (HIV) ile enfekte hastalarda HDL-K ve LDL-K seviyesinin azaldığı; trigliserit seviyelerinin arttığı gösterilmiştir.(21)

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda total kolesterol, trigliserit ve HDL-K seviyelerinin enfeksiyon öncesi seviyelere göre azaldığı saptanmıştır.(17) Başka bir çalışmada COVID-19 hastalarında kolesterol ve apolipoprotein seviyelerinde azalma ve trigliserit seviyelerinde artış olduğu gösterilmiştir.(22) Enfekte olmuş hastalarda, hastalıktan önce ölçülen total kolesterol, HDL-K ve LDL-K seviyeleri daha düşük, ancak trigliserit seviyeleri daha yüksek saptanmıştır.(20) HDL-K ve LDL-K seviyelerindeki bu düşüş, COVID-19 hastalığının şiddetiyle ilişkilendirilmiş olsa da trigliserit (TG) seviyeleri ile ilişkisi tutarlı değildir.(23) Ancak hastaneye yatan COVID-19 hastalarında düşük HDL-K düzeylerinin ve yüksek trigliserit düzeylerinin hastalık şiddeti hakkında risk belirleyicisi olduğu düşünülmektedir.(20)

Enfeksiyonu geçiren hastalarda artan trigliserit seviyesi ile birlikte azalan HDL-K seviyesi ateroskleroza potansiyel olarak katkıda bulunur. Bozulan bu lipoprotein metabolizması kardiyovasküler hastalık riskinin arttığının bir göstergesidir.(24) Yapılan bir çalışmada COVID 19 hastalarında sağlıklı bireylere göre şiddetli dislipidemi görüldüğü tespit edilmiştir.(25) Aterojenik ve antiaterojenik partiküller arasındaki dengeyi gösteren Apolipoprotein B100'ün Apolipoprotein A1'e (Apo-B / Apo-A1) oranının COVID-19 hastalarında arttığı gösterilmiş, bu durum kardiyovasküler riskin de arttığının bir göstergesi olarak belirtilmiştir.(24, 25)

Bazı COVID-19 hastaları ateş, öksürük gibi tipik semptomlar olmadan kardiyak şikayetlerle de başvurmuştur. COVID-19 enfeksiyonundan beklenen baskın klinik belirti viral pnömoni olsa da COVID-19 miyokard hasarı, miyokardit, aritmi, akut koroner sendrom ve tromboembolizm dahil birçok kardiyovasküler hastalığa neden olabilir.(26)

Diyabet, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi kardiyovasküler hastalıkların COVID-19' da mortalite ile pozitif ilişkili olduğu ortaya konulmuştur.(11, 26) Bu hastalıkların biyolojik belirteçleri kullanılarak şiddetli COVID-19 hastaları hakkında da bilgi sahibi olunabilir ve hastane için mortalite öngörülebilir.(26) Bu laboratuvar tetkikleri arasında HDL-K ve trigliserit rutin incelenen parametrelerdendir.(27) Diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıklar ile ilişkili bir diğer parametre de Plazma Aterojenite İndeksi olarak bilinir.(28) PAİ desilitre miligram olarak ölçülen plazma trigliserit düzeyinin HDL-K düzeyine oranının 10 tabanında logaritması [log (TG/HDL-K) oranı] olarak hesaplanır.(28, 29) Bu oran aterojenik küçük LDL-K ve HDL-K partiküllerinin varlığını, koroner ateroskleroz ve kardiyovasküler riski yansıtır.(29)

Aynı zamanda, viral enfeksiyonların şiddeti ile Plazma Aterojenite İndeksi arasında da ilişki tanımlanmıştır.(27) PAİ ile HIV pozitif hastaların viral yükü arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.(30) HIV RNA düzeyi yüksek olan hastalarda Plazma Aterojenite İndeksi daha yüksek seviyede bulunmuştur.(30)

COVID-19 hastaları ile Plazma Aterojenite İndeksi arasındaki ilişkiye bakılan bir çalışmada Plazma Aterojenite İndeksi'nin kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Yapılan bu çalışmada ölen gruptaki hastaların, pnömonisi olan hastaların, entübasyon öyküsü veya yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların Plazma Aterojenite İndeksi değeri hesaplanmış ve yüksek PAİ değerlerine sahip oldukları bulunmuştur. Bu nedenle yüksek Plazma Aterojenite İndeksi değerinin COVID-19 hastalarında hastalığın mortalitesi hakkında bir belirteç olabileceği belirtilmiştir.(27)

Bu çalışmanın amacı SARS-CoV-2'nin Plazma Atreojenite İndeksi üzerine etkisini ve Plazma Atreojenite İndeksinin hastalık şiddeti ile korelasyonunu, kritik ve yakın takip gerektirecek hastaları belirlemede bir gösterge olup olmadığını değerlendirmektir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Koronavirüs Tarihçesi

Koronavirüsler (CoV), insanlar ve hayvanlar da birçok enfeksiyona neden olan patojenlerdir. Hayvanlarda hastalık yapan koronavirüsler 1930'lardan bu yana bilinmektedir.(31)

İlk insan koronavirüsü (HCoV); 1965 yılında Tyrell ve Byone tarafından soğuk algınlığı bulguları olan hastalardan elde edilen örneklerde keşfedilmiştir.(31-33) Bu virüs B814 olarak adlandırılmış ancak o dönemde doku kültüründe büyütülememiştir. 1966 yılında Hamre ve Procknow; soğuk algınlığı semptomları olan bir tıp mezununun doku kültüründen yeni bir tip virüs (229E) yetiştirmeyi başarmışlardır.(34) B814 virüsü, HCoV-229E'nin bir türü olarak tanımlanmıştır.(31) 1967 yılında nazofaringeal yıkama yapılan bir hastadan HCoV-OC43 izole edilmiştir.(32) Bu yeni bulunan virüslerin elektron mikroskopisindeki incelemesinde kuşları enfekte eden enfeksiyöz bronşit virüsü (IBV) olarak da bilinen bir koronavirüs ile aynı özellikleri taşıdığı görülmüştür.(34)

Bu virüse; 1968 yılında elektron mikroskopisinde yüzeyde görülen taç benzeri yapılarından dolayı koronavirüs adı verilmiş ayrıca 1975 yılında 'Coronaviridae' aile adı olarak kabul edilmiştir.(34)

2002-2003 yılları arasında Çin'de şiddetli solunum yolu enfeksiyonuna neden olan ölümcül yeni bir koronavirüs türü tanımlandı. Bu virüs Temmuz 2003'de 6 kıta 29 ülkeye yayıldı.(33) Virüsün yarasalardan köken aldığı, misk kedisi ve rakun köpeği gibi ara konaklardan insana geçtiği düşünülmektedir.(31) Solunum sıkıntısına neden olan bu hastalık sonradan şiddetli akut solunum sendromu (SARS) olarak adlandırıldı.(33) Vaka-ölüm oranı %9,6 olarak bildirildi.(35)

2004 yılında Hollanda'da soğuk algınlığı ve konjoktivit belirtileri olan yedi aylık bebekten HCoV-NL63 izole edildi.(31, 32)

2005 yılında Hong Kong'da bronşiyolit ve pnömonisi olan 71 yaşında bir hastanın solunum sekresyonundan HCoV-HKU1 izole edildi.(31, 32)

2012 yılında Suudi Arabistan'da 60 yaşında bir kişi akut pnömoni ve böbrek yetmezliği sebebiyle öldü.(33) Bu hastanın balgam örneklerinden yeni bir virüs izole edildi.(31, 33) İzole edilen bu virüsün beta-CoV ailesinden olduğu gösterildi.(33) Orta Doğu solunum hastalığına sebep olan bu yeni koronavirüse MERS-CoV ismi verildi.(31) Tek hörgüçlü develerden

bulaştığı düşünülmektedir.(36) Arap Yarımadası'nda 27 ülkeye yayılan bir salgına sebep oldu. Vaka-ölüm oranı %34,4 olarak bildirdi.(35)

HCoV 229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HCoV-HKU1 insanlarda hafif üst solunum yolu enfeksiyonu semptomlarına yol açarken; SARS-CoV ve MERS-CoV ciddi hastalıklara neden olan koronavirüs türleridir.(31-33)

12 Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinde, Wuhan Belediye Sağlık Komisyonu tarafından nedeni bilinmeyen 27 pnömoni vakası rapor edildi. Hastalardan alınan bronkoalveolar lavaj sıvısından yeni bir koronavirüs tespit edildi. 31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu vaka topluluğu hakkında bilgilendirildi.(32) 11 Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü bu virüsün yaptığı enfeksiyona COVID-19 hastalığı adını verirken, Uluslararası Koronavirüs Çalışma Grubu komitesi bu virüsü SARS-CoV-2 olarak adlandırdı.(3, 4) 11 Mart 2020 itibariyle de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edildi.(5) Böylelikle SARS-CoV-2 insanları efekte eden yedinci koronavirüs türü olarak tanımlandı.(31, 36)

4.2. Koronavirüslerin Filogenetik Sınıflaması

Koronavirüsler zarflı RNA virüsleri olup; Nidovirales takımına dahil olan Coronaviridae ailesinin Ortocoronavirinae alt-ailesi içinde yer alır. Ortocoronavirinae alt ailesi; Alfa, Beta, Gama ve Delta olmak üzere dört cinsten oluşmaktadır.(2) Alfacoronavirüsler ve Betacoronavirüsler memelilerden kaynak alırken, Gamacoronavirüsler ve Deltacoronavirüsler esas olarak kuşlardan kaynaklanmaktadır.(32) Betacoronavirüs için dört farklı soy (A, B, C, D) atanmıştır(37).

Duvinacovirus alt cinsine ait HCoV-229E ve Setracovirus alt cinsine HCoV-NL63 Alfa-coronavirüs cinsine aittir.(32) Embecovirus (soy A) alt cinsindeki HCoV-HKU1 ve HCoV-OC43, Merbecovirus (soy C) alt cinsindeki MERS-CoV, Sarbecovirus (soy B) alt cinsindeki SARS-CoV ve SARS-CoV-2 Beta-coronavirüs cinsine aittir.(32, 37)

4.3. Koronavirüsün Genom Yapısı

Koronavirüsler (CoV); tüm RNA virüsleri arasında bilinen en büyük genoma sahip, yaklaşık 26-32 kilobaz büyüklüğünde, tek zincirli, pozitif polariteli, segmentsiz virüslerdir.(32) SARS-CoV-2 29.903 nükleotidlik genom boyutuna sahip bir RNA virüsüdür.(38) Genomun büyük olması viral replikasyonun konak hücreye daha az bağımlı olmasını sağlar.(39)

Virüs genomu; 5' ve 3' uçlarda UTRs (untranslated regions) ve ORFs (open reading frames) denilen iki kısımdan oluşur. ORF'nin üçte ikilik bölümü yapısal olmayan (nsp:

nonstructual protein) 16 proteini kodlarken, kalan kısmı yapısal olan 4 proteini ve aksesuar proteinleri kodlar.(38)

Koronavirüs genomunda; farklı koronavirüsler arasında, yapısal olmayan protein kodlama bölgesinde %58 benzerlik bulunurken, yapısal proteinler arasında bu benzerlik oranı %43'tür. Bu durum yapısal proteinlerin yeni konaklara adapte olabilmesi için daha çeşitli olduğunun bir göstergesi olarak yorumlanmaktadır.(40)

Yapısal olmayan proteinlerin konak-virüs etkileşiminde görevi olduğu düşünülürken, aksesuar proteinlerin ise patojenite, replikasyon ve immün sistemden kaçışta görevleri olduğu düşünülmektedir.(31)

Yapısal proteinler: Nükleokapsid (N) proteini, Transmembran (M) proteini, Zarf (E) proteini ve Spike (S) proteininden oluşur. Nükleokapsid proteini viral partikülün içine yerleşmişken, transmembran, zarf ve spike proteinleri zarfta yerleşmiştir.(31)

S proteini: Virüsün yüzeyinde belirgin taç benzeri spike yapılarını oluşturur ve virüs adını bu oluşumlardan alır. S1 ve S2 olmak üzere iki alt birimi vardır. Virüsün konak hücreye girişi için aracılık eder. S proteini konak hücreye girerken Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE-2) reseptörüne tutunmaktadır.(40)

M proteini: Virüsün şekillenmesi ve nükleokapsid proteinin stabilzasyonundan sorumludur. Virüs hücreden ayrılırken tomurcuklanma ve zarf oluşumunda rol oynar(40).

E proteini: Virüsün birleşmesi, salınması ve viral patogenezde rol oynar. SARS-CoV-2'nin virülans faktörü olarak tanımlanır.(40, 41)

N proteini: RNA genomuna bağlı halde bulunan, genomu koruyan ve stabil halde tutan bir proteindir. Ayrıca RNA sentezi ve traslasyonunda da görev alır.(40, 41)

HE proteini: Bazı Beta-CoV'larda bulunur. Konak hücrenin yüzeyindeki sialik asit içeren reseptörlere tutunmasını sağlar. Viral patojeniteyi arttırdığı düşünülmektedir.(31, 40)

4.4. SARS-COV-2'nin Replikasyonu

Replikasyon; RNA virüslerinin genelinde olduğu gibi enfekte ettikleri hücrelerin sitoplazmasında gerçekleşir. Pozitif polariteli bir virüs olduğundan, konak hücrenin genomuna entegre olmadan kendi genomunu kullanarak yapısal ve yapısal olmayan proteinleri kodlar. Viral genom mRNA işlevi görür.(39)

SARS-CoV-2'nin replike olması için hücreye girmesi gerekmektedir. Hücreye giriş, S proteininin ACE-2 reseptörüne bağlanması ile başlar. ACE-2 reseptörünün en sık bulunduğu

yerler; akciğer, kalp, damar, böbrek ve gastrointestineal sistemdir. Virüs konak hücreye tutunduktan sonra plazma membranı ve virüs arasında füzyon gerçekleşir.(40)

Virüsün hücre içine girmesiyle viral genom kalıp olarak kullanılır ve replikasyon için gerekli enzim ve proteinler kodlanır. Replikasyon-transkripsiyon kompleksini oluşturmak üzere yapısal olmayan proteinler kodlanır. Replikasyon-transkripsiyon kompleksi yapısal proteinlerin sentezinden sorumludur. İlk olarak RNA polimeraz sentezlenir ve RNA'nın küçük parçalara bölünmesiyle negatif polariteli RNA'lar oluşur. Bu RNA kalıbı üzerinden genom çoğaltılır ve virüsün yapısal ve aksesuar proteinlerinin translasyonu için gerekli olan mRNA üretilir. Yeni sentezlenen yapısal proteinler ve genomik RNA endoplazmik retikulum-golgi oluşumunda bir araya getirilerek enfekte etme yeteneği olan yeni olgun virüsler oluşturulur.(40) Bunu takiben viral partikülleri içeren veziküllerin tomurcuklanmasıyla olgun SARS-CoV-2'ler enfekte hücreden salınır.(39)

4.5. Epidemiyoloji

Aralık 2019 yılında Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde bulunan deniz ürünleri ve çok türde hayvanın satıldığı Huanan Deniz Ürünleri Toptan Satış Pazarı'nda aynı anda birçok kişide bilinmeyen bir etkenle pnömoni geliştiği tespit edildi. Hastalanan kişilerin çoğunluğunun ya bu pazarda çalıştığı ya da pazar da bulunduğu tespit edildi.(42) 21 Aralık 2019'da hastalardan alınan örnekler de yeni tip bir koronavirüs tespit edildi.(32) 31 Aralık 2019' da Çin'deki yetkililer tarafından bu vaka kümesi hakkında Dünya Sağlık Örgütü bilgilendirildi. 1 Ocak 2020'de bu canlı hayvan pazarı kapatıldı.(42)

Virüsün genom analizi yapıldıktan sonra yeni bulunan bu virüsün SARS-CoV'e çok benzeyen bir koronavirüs olduğu anlaşıldı ve bu virüse Novel Coronavirus (2019-nCoV) adı verildi.(42) 11 Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü bu virüsün yaptığı enfeksiyona COVID-19 hastalığı adını verirken, Uluslararası Koronavirüs Çalışma Grubu komitesi bu virüsü SARS-CoV'a yüksek oranda benzerliği dikkate alınarak SARS-CoV-2 olarak adlandırmıştır.(3, 4)

Başlangıçta Çin ile sınırlı olan vakalar, seyahatler ile diğer ülkelere yayılmaya başlamıştır. Çin'den sonra 13 Ocak'ta seyahat ile ilk vaka tespit edilen ülke Tayland'dır.(42) Daha sonra 15 Ocak Japonya'da, 20 Ocak Güney Kore'de, 23 Ocak Amerika Birleşik Devletleri'nde vaka bildirilmiştir. 24 Ocak 2022 tarihinde Fransa'dan bildirilen vaka ile virüsün Avrupa kıtasına ulaştığı rapor edilmiştir.(42) 30 Ocak 2020'de DSÖ 'Küresel Acil Durum' ilan etmiştir.(4)

Çin yetkilileri virüsün yayılımını önlemek için Wuhan şehrini Nisan 2020 sonuna kadar kapatarak 11 milyon insanı karantinaya almıştır.(42) Virüs kıtalar arası hızla yayılırken 11 Mart

2020 itibariyle Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir.(5) Pandemi ilan edildiğinde dünyada görülen olgu sayısı 125.048, enfeksiyondan ölüm sayısı 4613'e ulaşmış ve toplamda 117 ülkeye yayılmıştı.(42)

Türkiye'de 10 Mart 2020 tarihinde TC Sağlık Bakanlığı tarafından ilk olgu açıklanmıştır.(43) 2 Ekim 2022 tarihinden itibaren Türkiye'deki toplam vaka sayısı 16.919.638, toplam vefat sayısı 101.203 olarak raporlanmıştır.(44) Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre 23 Ekim 2022 tarihinden itibaren tüm dünyada bildirilen 624 milyondan fazla vaka ve 6.5 milyondan fazla ölüm vardır.(45)

4.6. Bulaş yolları

Virüsün ilk anlaşıldığı tarihten itibaren hızla tüm dünyaya yayılması nasıl bulaştığı hakkında merak uyandırmıştır. SARS-CoV-2'nin bulaşma yollarının bilinmesi hastalıktan nasıl korunacağımız hakkında bize bilgi verir.

Hastalığın başlıca damlacık yolu ile bulaştığı düşünülmektedir.

Damlacık yolu ile bulaş; 1-2 metreden daha yakın mesafede hasta veya enfekte kişinin hapşırma, öksürme, konuşma gibi durumlarla ortaya saçtığı virüs taşıyan damlacıkların; göz, burun veya ağız mukozasına ulaşması sonucu olur.(46)

Temas yolu ile bulaş; enfekte kişilerin konuşma, hapşırma, öksürme gibi durumlar sonrası yayılan damlacıklarının ortamda bulunan cisimlere yapışması sonucu, bu yüzeylere temas sonrası kontamine olan ellerin; ağız, burun veya göze teması sonucu bulaş olmasıdır. Virüsün yüzeylere temas sonrası ne kadar canlı kalacağı virüsün miktarına, ortamın sıcaklığına, nemine, yüzeyin durumu gibi etkenlere bağlıdır.(46) Yapılan bir çalışmada SARS-CoV-2'nin mukavva karton üzerinde 24 saat, bakır yüzeylerde 4 saat, plastik materyal ve çelik yüzeylerde 72 saat canlı kalabildiği görülmüştür.(47)

SARS-CoV-2 için önemli bir diğer özellikte havada 3 saat süre ile asılı kalmasıdır.(46)

Asemptomatik kişilerin solunum yolu salgılarından da virüs tespit edildiğinden bu kişilerde bulaştırıcı olarak kabul edilir. Hastalığın inkübasyon süresi 2-14 gün arasıdır.(48)

Bulaştırıcılık süresi tam olarak bilinmemektedir. Semptomatik dönemden 1-2 gün önce başlayıp semptomların kaybolduğu zamana kadar olduğu düşünülmektedir. Viral saçılım semptomların başlangıcından 1-2 gün önce ve 1 gün sonra pik yapmakta ve çoğunlukla ilk yedi gün içerisinde hızla düşmektedir. (48)

4.7. Klinik Seyir

SARS-CoV-2'nin yaptığı enfeksiyon; asemptomatik olabildiği gibi yoğun bakım ihtiyacı doğurup ölüme kadar ilerleyebilen geniş bir yelpazeyi içermektedir. Hastalığın semptomlarının başlama süresi; virüs maruziyetinden 2 ile 14 gün sonrasında ortaya çıkmaktadır.(49)

COVID-19 belirti ve semptomları; ateş, titreme, öksürük, nefes darlığı, yorgunluk, kas ağrısı, baş ağrısı, tat veya koku kaybı, boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı veya burun akıntısı, kusma, ishal ve deri döküntüsü gibi birçok şeyi içerebilir. Semptomlar COVID-19 varyantının çeşidine, aşı durumuna ve ek hastalık varlığına göre değişebilir.(49) Hastalık şiddeti ile semptomlar arasında da ilişki vardır.

Yapılan çalışmalar ışığında testi pozitif çıkan ancak test sırasında ve takibinde herhangi bir semptomu olmayan, yani asemptomatik olan kişi sayısı tam olarak tanımlanamasa da yaklaşık %33'dür.(50) Mevcut veriler semptomsuz olup ama enfekte olmuş kişilerin SARS-CoV-2'yi bulaştırma oranının %40'dan fazla olduğunu göstermektedir.(50) Ancak asemptomatik kişilerin herhangi bir sebepten dolayı tarama yoluyla tespit edilmediği sürece test için başvurması olası değildir.

SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 hastalığı klinik seyrine göre derecelendirilmiştir.(51)

Bazı kişilerde öksürük, boğaz ağrısı, ateş, halsizlik, tat-koku kaybı, bulantı, kusma, ishal gibi hafif şikayetler olabilir. Sadece bu semptomlar ile hastalığı geçiren kişilerde hastalık hafif olarak nitelendirilir. Bu hastalarda eforlu veya eforsuz nefes darlığı veya anormal bir görüntüleme bulgusu yoktur. Hafif derecede hasta olan çoğu hasta ayaktan tedavi ile evde takip edilebilir. Ancak yaşlı hastalar ya da ko-morbid hastalıkları olan kişiler asemptomatik olsa bile yakından takip edilmelidir.(51)

Orta derece hastalık olarak tanımlanan grupta; klinik değerlendirme veya görüntüleme ile alt solunum yolu hastalığı tanısı alan ancak oksijen ihtiyacı olmayan kişiler yer almaktadır. Oda havasında ölçülen $SpO_2 \geq \%94$ olan hastalardır. Ancak bu hasta grubunun hastalık şiddetinin hızla ilerleyebileceği göz önüne alınarak yakın takip edilmelidir.(51)

Şiddetli hastalık olarak değerlendirilen hastalar oksijen ihtiyacı olan, hastaları kapsamaktadır. Bu grup; oda havasında ölçülen $SpO_2 < \%94$ olan, solunum sayısı > 30 soluk/dakika olan, parsiyel arteriyel oksijen basıncının solunan havadaki fraksiyone oksijen oranı (PaO_2/FiO_2) < 300 mmHg olan ve radyolojik görüntülemede ≥ %50'den fazla akciğer tutulumu olan hastaları ifade etmektedir. Bu hastaların kliniğinde hızlı bozulmalar yaşanabilmektedir. Yakın takip edilip zaman kaybetmeden tedaviye başlanmalıdır.(51)

Kritik hasta tanımına da akut respiratuar distres sendromu (ARDS), septik şok, multi-organ yetmezliğinin görüldüğü hastalar girmektedir. Bu hastaların tedavisi için yoğun bakım şartları gereklidir.(51)

Görüldüğü gibi COVID-19'un hafif semptomlardan şiddetli hastalığa kadar değişen çok çeşitli semptomları vardır. Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezinin bildirdiği bir vaka raporuna göre vakaların %81'i hafif-orta hasta, %14'ü şiddetli ve %5'i de kritik hasta olarak raporlanmıştır. Aynı çalışmada vakaların yaş dağılımı %1'i 10 yaşından küçük, %1'i 10-19 yaş arasında, %8'i 20-29 yaş arasında, %87'si 30-79 yaş arasında ve %3'ü de 80 yaş ve üzerinde olarak raporlanmış.(52)

65 yaş ve üzeri hastaların veya altta yatan astım, kanser, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı, kronik akciğer hastalığı, diyabet, immünsüpresif tedavi veya sigara içimi gibi durumları olan hastaların COVID-19 enfeksiyonunun hızla ciddileşebileceği unutulmamalıdır.(51) Bu gibi ko-morbiditeleri olan hastaların yakın takip edilmesi önemlidir.

Hastalığın klinik olarak ciddiyet sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü tarafından 4'e ayrılmıştır:

Hafif hastalık: Viral pnömoni veya hipoksi kanıtı olmaksızın COVID-19 vaka tanımını karşılayan semptomatik hastalar

Orta derece hastalık: Klinik olarak pnömoni belirtileri olan (ateş, öksürük vs.) ancak oda havasında SpO2 ≥ %90 olan hastalar (Herhangi bir akciğer hastalığı olmayan hastalarda SpO2'nin %90-94arasında olması da anormal karşılanır ve ciddi bir durumun habercisi olabilir.)

Şiddetli hastalık: Klinik pnömoni belirtileri (ateş, öksürük, dispne) olan ve oda havasında SpO2 <%90 veya solunum sayısı >30 nefes/dakika olan hastalar

Kritik hastalık: Akut solunum sıkıntısı sendromu, sepsis, septik şok, akut tromboz (akut venöz tromboemboli, akut koroner sendrom, akut inme), Multisistem İnflamatuar Sendrom (MIS-C) olan mekanik ventilasyon veya vazopresör tedavi ihtiyacı olan hastalar olarak tanımlamıştır.(53)

4.8. COVID-19'un Sistemler Üzerine Etkisi

SARS-CoV-2 virüsünün primer hedefi solunum sistemi olmakla birlikte beraberinde gastrointestinal, hepatobiliyer, kardiyovasküler, renal ve santral sinir sistemini de etkilemiştir. Gözde konjoktivite neden olduğu gibi makülopapüler, ürtikeryal ve veziküler döküntüler şeklinde dermatolojik şikayetlere de yol açmıştır.(54)

Gastrointestineal sistemi etkileyerek en çok bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, tat kaybı, iştahsızlık gibi semptomların yanında olduğu gibi, nadirde olsa pankreatit, gastrointestineal kanama gibi bulgulara da yol açabilir. Doğrudan hepatosit ve kolanjiositlerde bulunan ACE-2 reseptörlerine bağlanarak karaciğer hasarına neden olduğu gibi inflamasyonun sonucu olarak ortaya çıkan sitokin fırtınasına bağlı olarak da hepatobiliyer sisteme zarar verdiği düşünülmektedir.(55)

SARS-CoV-2'nin böbrekte yaptığı hasarda da birçok mekanizma suçlanmaktadır. Virüsün sitopatik etkisinin yanı sıra renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerine etkisinin ve lokal-sistemik inflamatuar yanıtın bir sonucu olarak böbrekte hasara neden olduğu düşünülmektedir. SARS-CoV-2 nedeniyle yoğun bakıma yatan hastaların %20-40'ında akut böbrek hasarı meydana gelmektedir.(56)

COVID-19 enfeksiyonu koagülopati ile ilgili de çeşitli komplikasyonlara neden olmaktadır. Derin ven trombozu, pulmoner tromboemboli, akut iskemik inme ve mikrovasküler trombozlara sebep olmaktadır.(57) Yoğun bakıma yatan COVID-19 hastalarında koagülopati ile ilgili komplikasyonların insidansı %31 olarak tanımlanmıştır.(58)

Etkilenen bir diğer sistem kardiyovasküler sistemdir. SARS-CoV-2 miyokardiyal hasar, miyokardit, akut miyokart enfarktüsü (AMI), kalp yetmezliği, ritim bozuklukları gibi birçok kardiyovasküler hastalığa sebep olmaktadır. Bazen de sadece komplikasyon olarak değil COVID-19 enfeksiyonunun ilk bulgusu Akut koroner sendrom (AKS) olabilir.(59) Virüsün direkt ACE-2 reseptörlerine bağlanmasının yanında enflamasyona ikincil oluşan sitokin fırtınasının ve artmış pıhtılaşma eğiliminin bu duruma yol açtığı düşünülmektedir.(60) Pandeminin başından itibaren hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarına bakıldığında kardiyak hasar görülme oranı %7-17 arasında değişmektedir.(59) Yapılan bir çalışmada mortalite oranı kardiyak hasarı olan kişilerde anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ve troponin değerlerinin artmasının kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(61)

COVID-19 ciddiyetinin etkilenen sistemlerle ilişkili olması; belirtilerin hafif ateş, öksürükten akut solunum sıkıntısı sendromuna hatta ölüme kadar geniş bir yelpazede değişmesi sebebiyle, hastaları uygun şekilde yönetmek ve ölümcül komplikasyonları önlemek için hastalık şiddetini öngörmede kullanılabilecek biyolojik belirteçler aranmaktadır.(62)

4.9. Biyobelirteçler

Biyobelirteç kavramı; Uluslararası Kimyasal Güvenlik Programı tarafından 'hastalık veya sonuçların insidansını etkileyen veya tahmin edebilen vücutta veya biyolojik örneklerinde

ölçülebilen herhangi bir madde, yapı veya süreç' olarak tanımlamıştır. Biyobelirteçler; tanısal, takip, tahmine dayalı ve prognostik olarak sınıflandırılabilir.(63)

Tanısal biyobelirteçler; bir hastalığın varlığını tespit eder veya doğrular. Maliyet-etkin, güvenilir ve tekrarlanabilir olması çok önemlidir. COVID-19 enfeksiyonu için nazofaringeal, orofaringeal veya rektal sürüntü sonucu RT-PCR testi yapılması, beyin omurilik sıvısında SARS-CoV-2 antikoru saptanması santral sinir sistemi tutulumunun göstergesidir ve tanısal biyobelirteçlere örnektir.

Takip biyobelirteçleri; hastalık için uygulanan tedavilerin etkinliğini ölçmek için kullanılan parametrelerdir. Örneğin; tanıda D-dimer düzeyi yüksek saptanan ve düşük molekül ağırıklı heparin (DMAH) tedavisi verilen hastalarda D-dimer düzeyinin azaldığı görülmüştür.

Tahmine dayalı biyobelirteçler; hastalığın takibindeki sonuçları önceden tahmin etmek için kullanılan değerlerdir. Troponin artışı, CRP artışı, mutlak nötrofil sayısı artışı COVID-19 hastalığında hastalık ciddiyetini gösteren tahmini biyobelirteçlerdir.

Prognostik biyolojik belirteçler; hastalığın seyrini tanımlamak için kullanılır. Yüksek riskli popülasyonları belirlemek, kötü sonuç riskini tahmin etmek, hastanede veya yoğun bakım ünitesinde kalış süresi ile ilgili kararlar için çok önemlidir. Troponin artışı, CRP artışı, lenfopeni COVID-19 hastalığında prognostik belirteçlere örnektir.(63)

Bir biyolojik belirteç bu ana başlıklardan bir veya bir kaçını kapsayabilir, hem tanısal hem prognostik hem de tahmin ettirici olabilir.(63)

Hafif COVID-19 enfeksiyonu ile kıyaslandığında, şiddetli enfeksiyonu olan hastalarda komplikasyon ve mortalite oranları çok yüksektir. Hafif-orta dereceli hastalığın %81, şiddetli hastalığın %14 ve kritik hastalığın %5 görüldüğünü söyleyen bir vaka raporunda; total mortalite %2.3 olarak bildirilirken, kritik olmayan hasta grubunda mortalite izlenmemiştir.(52)

Bu bilgiler doğrultusunda COVID-19 enfeksiyonu olan bir hastada enfeksiyon şiddetini tahmin edebilmek, mortalite ve komplikasyon riski ile ilgili önceden fikir sahibi olabilmek için biyolojik belirteçlere ihtiyaç duymaktayız. Bunun için kullanılan birçok sayıda biyokimyasal ve hematolojik biyobelirteçler vardır.(64)

Şiddetli COVID-19 enfeksiyonu ve kötü sonlanım ile ilişkili biyobelirteçler Tablo 1'de sıralanmıştır.(64)

Tablo 1: Şiddetli COVID-19 enfeksiyonu ve kötü sonlanım ile ilişkili biyobelirteçler(64)

Hematolojik biyobelirteçler

- Lenfopeni
- Trombositopeni
- Lökositoz
- Nötrofili
- Nötrofil/lenfosit oran yüksekliği

Biyokimyasal biyobelirteçler

- Aspartat aminotransferaz (AST) yüksekliği
- Alanin aminotrasferaz (ALT) yüksekliği
- Laktat dehidrojenaz (LDH) yüksekliği
- Kreatin fosfokinaz yüksekliği
- Akut böbrek hasarı
- Kardiyak troponin yüksekliği

Koagülasyon biyobelirteçleri

- D-dimer yüksekliği
- Protrombin zamanı (PTZ) yüksekliği

İnflamasyon biyobelirteçleri

- Ferritin yüksekliği
- C-reaktif protein (CRP) yüksekliği
- Eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) yüksekliği
- İnterlökin-6 (IL-6) yüksekliği
- Tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa) yüksekliği

Kullanılan bu laboratuvar parametreleri arasında henüz yerini almamış ama hakkında birçok çalışma olan diğer bir parametre de lipid değerleridir. COVID-19 enfeksiyonunun lipid profili üzerinde yaptığı önemli değişiklikler bildirilmiş, hastalık şiddeti ile ilişkisi değerlendirilmiştir.(17, 65)

Lipidler; yapısal bileşenler, enerji kaynakları, sinyal aracıları gibi çeşitli metabolik rollerin yanı sıra enfeksiyonlarda da önemli rol oynar. Endositoz yoluyla hücreye giren ve hücre içi organelleri kullanarak farklı kısımlarını üreten SARS-CoV-2 gibi zarflı virüslerin replikasyonu lipid kaynakları gerektirir.(66) Lipidin bu kadar önemli roller oynadığı COVID-19 enfeksiyonunda, lipid profilindeki değişikliklerin bilinmesi, incelenmesi büyük önem taşımaktadır.

Yapılan bir çalışmada COVID-19 ile ilişkili lipid profilinde; total kolestrol, trigilserit ve HDL-K seviyelerinin azaldığı tespit edilirken, bu azalma hastalığı şiddetli geçiren kişilerde daha belirgin saptanmıştır.(17) Başka bir çalışmada HDL-K azaldığı ve trigliserit değerlerinin yükseldiği raporlanmıştır.(20) HDL-K ve COVID-19 ile ilgili 18 Mayıs 2021 yılına kadar yapılan çalışmaları tarayan bir derlemede; COVID-19'un HDL-K düzeylerini nasıl düşürdüğü tam olarak anlaşılamasa da , enfeksiyonun yol açtığı sitokin fırtınası ile ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda HDL-K'nın bağışıklık sisteminin bir parçası olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle HDL-K'nın düşmesinin sadece enfeksiyonun bir etkisi olmadığı aynı zamanda hastalığın prognozu hakkında da fikir verebileceği düşünülmektedir.(67)

COVID-19 enfeksiyonu sonrası artan trigliserit ve azalan HDL-K seviyesinin ateroskleroza zemin hazırladığı düşünülmektedir. Bozulan bu lipoprotein mekanizması kardiyovasküler hastalık riskinin arttığının bir göstergesi olarak yorumlanmaktadır.(24)

Lipid profilinde yer alan trigliserit ve HDL-K ile hesaplanan Plazma Aterojenite İndeksi de diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıklar ile ilişkilidir. (28) Bu hastalıkların COVID-19 enfeksiyonunda mortalite ve şiddetle pozitif ilişkili olduğu da yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur.(11, 26) Bu bilgilerin ışığında COVID-19 enfeksiyonunda prognozu etkileyen hastalıkların biyolojik belirteçleri kullanılarak şiddetli COVID-19 hastaları hakkında da bilgi sahibi olunabileceği ve hastane içi mortalitenin öngörülebileceği düşünülmektedir.

4.10. Plazma Aterojenite İndeksi (PAİ)

Plazma Aterojenite İndeksi desilitre miligram olarak ölçülen plazma trigliserit düzeyinin HDL-K düzeyine oranının 10 tabanında logaritması [log (TG/HDL-K) oranı] olarak hesaplanır.(28, 29)

Plazma Aterojenite İndeksi HDL-K ve LDL-K partiküllerin boyutu ile korelasyon gösteren ve küçük aterojenik partiküllerin varlığının bir göstergesidir.(30) Küçük LDL ve küçük HDL partiküllerinin koroner arter hastalığı riskini arttırdığı, büyük HDL partiküllerinin azalttığı gösterilmiştir.(68) HDL kolestrolün fraksiyonel esterifikasyon oranı (FER_{HDL}); HDL'nin esterefikasyonu sonrası kalan serbest kolesterol miktarını gösteren orandır.(69) Küçük HDL partiküllerinin artması FER_{HDL}'yi arttırırken, büyük HDL partiküllerinin artması FER_{HDL}'yi azaltır.(68) FER_{HDL}'nin aterojenik dislipidemi ile ilişkili olduğu ve lipoprotein partikül boyutlarının bir belirteci olduğu gösterilmiştir.(69) Yapılan çalışmalarda hem HDL, hem de LDL partikül boyutunun plazma trigliserit ve HDL kolestrol konsantrasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve partiküllerin boyutu ne kadar küçükse plazmadaki trigliserit seviyesi o

kadar yüksek ve HDL-K seviyeleri o kadar düşük tespit edilmiştir. Bu bilgilere dayanarak TG/HDL-K oranının FER_{HDL} ile benzer durumu yansıttığı; dolayısıyla aterojeniteyi tahmin edebileceği düşünülmüştür. TG/ HDL-K oranı normal dağılıma uymadığı için logaritmik dönüşüm kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda elde edilen verilere göre FER_{HDL} ile logaritmik olarak dönüştürülmüş TG/ HDL-K oranı ve LDL-K partikül boyutu arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur.(68) Dolayısıyla Plazma Aterojenite İndeksi'nin lipoprotein partikül boyutlarının bir göstergesi olduğu, koroner ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riskini yansıttığı düşünülmektedir.(29)

Yapılan çalışmalarda PAİ'nin obezite, hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar ile önemli ölçüde ilişkili olduğu saptanmıştır.(70, 71) Diyabetik polinöropati şiddeti ve Plazma Aterojenite İndeksi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada polinöropatisi olan hastalarda TG/ HDL-K oranı yüksek saptanırken, şiddet açısından değerlendirildiğinde ağır şiddette olanlarda bu oranın daha yüksek seyrettiği görülmüştür.(72) Onat ve ark. yaptığı bir çalışmada PAİ'nin diyabet ve hipertansiyon ile önemli ölçüde ilişkili olduğu görülmüştür.(73) Anjiyografik olarak koroner arter hastalığı tespit edilen ve edilmeyen bireylerin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada Plazma Aterojenite İndeksi anjiyografik olarak tespit edilen koroner arter hastalığının kuvvetli biyokimyasal göstergesi ve öngörücüsü olarak bulunmuştur.(74) Güney Kore'de yapılan bir araştırmada PAİ ve kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve yüksek kardiyovasküler risk taşıyan hastaları belirlemek için etkili bir toplum tarama yöntemi olarak PAİ'nin kullanılabileceğini belirtilmiştir.(75)

Plazma Aterojenite İndeksi kronik hastalıkların yanında viral enfeksiyonların şiddetiyle de ilişkili bulunmuştur.(27, 30) HIV enfeksiyonunda artan viral yükün yüksek PAİ değerleriyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bunun sebebi olarak da artmış viral replikasyon ve sitokinlerin neden olduğu inflamasyon gösterilmektedir.(30)

Aynı şekilde COVID-19 enfeksiyonu ve PAİ arasında bakılan ilişkide şiddetli COVID-19 hastalarının orta ve hafif düzeydeki hastalara göre daha yüksek PAİ değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir.(76) Sri Lanka'da 80 hasta ile gerçekleştirilen bir çalışmada COVID-19 hastalarında aterojenite indeksinin yükseldiği ve hastalık şiddeti ile de korele olduğu bulunmuştur. (77)

Irak'da 158 COVID 19 hastası ve 158 sağlıklı bireyin karşılaştırıldığı bir vaka kontrol çalışmasında; Plazma Aterojenite İndeks'i hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. COVID-19 enfeksiyonu olan hastalar ile aterojenik indeks arasındaki ilişkiyi içeren bu çalışma COVID-19 hastalarında kardiyovasküler riskin arttığını vurgulamaktadır. COVID-19 hastalarının kardiyovasküler hastalık ve diyabet geliştirebileceği

öngörüldüğü için, Plazma Aterojenite İndeksi'nin COVID-19 hastalarında komplikasyonların bir öngörücüsü olarak değerlendirilebileceği vurgulanmaktadır.(78)

Türkiye'de Turgay Yıldırım ve ark. yaptığı bir çalışmada COVID-19 hastalarında mortalite ile Plazma Aterojenite İndeksi ilişkisi değerlendirilmiştir. Ölen gruptaki hastaların PAİ değerinin hayatta kalan gruptaki hastalardan anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışmada yapılan hesaplamalar sonucunda PAİ'nin mortalite öngörmek için eşik değeri 0,6285 olarak belirlenmiştir. 0,6285'ten yüksek değerlerin hastane içi mortaliteyi öngörmede yararlı olacağı belirtilmiştir. Aynı zamanda Plazma Aterojenite İndeksi'nin yoğun bakım ihtiyacını tahmin etmede ve hastalık şiddetini belirlemede biyobelirteç olarak kullanılmak üzere aday olduğu belirtilmiştir.(27)

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Araştırmanın Tipi ve Amacı

Bu araştırma; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Covid Kliniğinde yatan hastalarda enfeksiyonu geçirmeden önceki ve enfeksiyonu sırasındaki Plazma Aterojenite İndeks değerlerini kıyaslayarak COVID-19 enfeksiyonunun Plazma Aterojenite İndeksi üzerine etkisini göstermek ve Plazma Aterojenite İndeksinin hastalık şiddeti ile korelasyonunu değerlendirmek amacıyla gerekli verilerin retrospektif yöntemle toplandığı tanımlayıcı ve kesitsel bir çalışmadır.

5.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Araştırma; Mayıs 2022-Kasım 2022 tarihleri arasında yürütülmüştür ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Covid Kliniğinde yatan hastalar çalışmaya alınarak gerçekleştirilmiştir.

5.3. Araştırmanın Evreni

Araştırmanın evrenini 01.02.2020-28.02.2022 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Covid Kliniğinde U07.3 International Classification of Diseases-10 (ICD-10) tanı kodu ile kayıtlı olan ve dahil edilme kriterlerine uyan 225 hastadan oluşmaktadır.

5.3.1. Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaş ve üzeri hastalar,
- Şubat 2020-Şubat 2022 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Covid Kliniğinde tedavi almış hastalar,
- Enfeksiyonu geçirmeden önceki 1 yıl içinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde verilmiş lipid profili (total kolesterol, Trigliserit, HDL-K, LDL-K) tetkiki olan hastalar,
- Enfeksiyon tanısı aldığı zaman ilk 24 saat içinde bakılmış lipid profili (total kolesterol, trigliserit, HDL-K, LDL-K) tetkiki olan hastalar,

5.3.2. Dışlanma Kriterleri

- 18 yaş altı hastalar,
- Enfeksiyonu geçirmeden önceki 1 yıl içinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde verilmiş lipid profili (total kolesterol, trigliserit, HDL-K, LDL-K) tetkiki olmayan hastalar,
- Enfeksiyon tanısı aldığı zaman ilk 24 saat içinde bakılmış lipid profili (total kolesterol, trigliserit, HDL-K, LDL-K) tetkiki olmayan hastalar,
- Gerekli verilerine hasta dosyalarından, hastane sisteminden ulaşılamayan hastalar,
- Karşılaştırılması planlanan kan değerleri eksik olan hastalar,

5.4. Araştırmanın Yöntemi ve Verilerin Toplaması

Çalışmamız retrospektif olup, 01.02.2020- 28.02.2022 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Covid kliniğinde takip edilen laboratuvar veya bilgisayarlı tomografi ile tanısı doğrulanan SARS-CoV-2 vakalarını içermektedir.

Hastaların demografik özellikleri, klinik verileri, ilaç geçmişleri, PCR sonuçları, bilgisayarlı tomografi görüntüleri ve raporları, total kolesterol, HDL-K, LDL-K, trigliserit düzeyleri hastane sisteminden taranmıştır. Hastaların kan tetkikleri enfeksiyon tanısı almadan önceki son 1 yıl içinde bakılan total kolesterol, trigliserit, LDL-K ve HDL-K ile enfeksiyon tanısı aldıktan sonra ilk 24 saat içinde bakılan total kolesterol, trigliserit, LDL-K ve HDL-K değerleri taranmıştır. COVID-19 enfeksiyon tanısı almadan önceki kan parametrelerinde lipid profili değerlendirmesi olmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu taranan değerler ile Plazma Aterojenite İndeksi (PAİ), plazma trigliserit düzeyinin HDL-K düzeyine oranının 10 tabanında logaritması [log (TG/HDL-K) oranı] olarak hesaplanmıştır.

Enfeksiyon öncesi ve sonrası Plazma Aterojenite İndeksleri birbiri ile karşılaştırılarak COVID-19 enfeksiyonunun PAİ üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir.

Hastalık şiddeti ile Plazma Aterojenite İndeksi arasında ilişkiyi değerlendirmek için hastalar TC Sağlık Bakanlığı COVID-19 kılavuzu ve Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği hastalığın klinik olarak ciddiyet gruplandırılmalarından yararlanılarak aşağıda belirlenen gruplara göre sınıflandırılmıştır.

- Hafif hastalık; ateş, öksürük, boğaz ağrısı, kas ağrısı, kusma, ishal, tat ve koku kaybı vb. semptomları olan ancak nefes darlığı olmayan, akciğer radyolojisi normal olan hastalar
- Orta derece hastalık; alt solunum yolu enfeksiyonu görüntüleme veya klinik ile kanıtlanmış ancak oda havasında SpO2≥%90 olan hastalar (Herhangi bir akciğer hastalığı olmayan hastalarda SpO2'nin %90-94arasında olması da anormal karşılanır ve ciddi bir durumun habercisi olabilir)
- Şiddetli hastalık; oda havasında SpO2 <%90 veya solunum sayısı >30 nefes/dakika veya PaO2/FiO2 <300mmHg veya akciğer tutulumu≥%50 olan hastalar
- Kritik hastalık; Solunum yetmezliği, septik şok veya multi organ yetmezliği olan, mekanik ventilasyon veya vazopresör tedavi ihtiyacı olan hastalar

Çalışmada hastanede yatan hastalar değerlendirilmiştir. Hafif şiddette hastalık geçiren kişilerin hastane yatışı olmadığı için bu grup çalışma kapsamı dışındadır. Orta, ağır ve kritik şiddet gruplarında olan hastaların Plazma Aterojenite İndeksi incelenmiştir.

5.5. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler; nicel değişkenler için normal dağılıma uygunluk durumuna göre ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise frekans (yüzde) olarak sunuldu. COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastaların Plazma Aterojenite İndeksi ve kan parametreleri Paired T Testi veya Wilcoxon Testi , PCR ve BT sonuç durumları arasındaki PAİ değişimi Kruskal Wallis Testi, kategorik veriler arasındaki ilişkiler ise Ki Kare Testi ile değerlendirildi. İki sonuçlu kategorik değişkenler ile PAİ arasındaki ilişki ise Nokta Çift Serili Korelasyon Katsayısı ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p< 0,05$ olarak kabul edilip analizlerin gerçekleştirilmesinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Versiyon 15.0, Chicago,IL.) kullanılmıştır.

5.6. Etik Kurul Onayı

Bu araştırma Ankara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından bilimsel ve etik açıdan uygun görülmüş olup 27.05.2022 tarihinde İ05-306-22 sayılı karar ile onaylanmıştır.

6. BULGULAR

Çalışmamıza 01.02.2020-28.02.2022 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Covid Kliniği'nde yatan hastalar dâhil edildi. ICD U07.3 tanı kodu ile yatırılan 4007 hastanın hastane kayıtları incelendi.

İncelenen kayıtlar sonrası 3337 hasta karşılaştırılması gereken kan tetkik sonucuna ulaşılamadığı için, 27 hasta 18 yaşından küçük olduğu için, 395 hasta COVID-19 enfeksiyonu öncesi hastanemiz laboratuvarlarında çalışılmış kan tetkik verisi olmadığı için, 161 hasta COVID-19 enfeksiyonu öncesi kan tetkik değerleri 1 yıldan daha uzun zaman önce yapıldığı için çalışmaya dahil edilmedi. 87 hasta da COVID-19 enfeksiyon tanısı aldıktan sonra kan tetkikleri ilk 24 saatte çalışılmadığı için dışlandı. Çalışmamız dışlanan hastalardan sonra 225 hasta ile yapılmıştır. Uygun hastaların seçiminde izlenen süreç Şekil 1 de görülmektedir.



Şekil 1: Uygun hastaların seçim şeması

Çalışmaya dâhil edilen 225 hastanın %52 (n=117)'si kadın, %48 (n=108)'i erkektir. Hastaların yaşları 18 ile 89 arasında değişmektedir. Yaş ortalaması 56,83 (±18,07)'dür.

Hastaların sigara kullanım durumları incelendiğinde 101 hastanın sigara ile ilgili verilerine ulaşıldı. Verilerine ulaşılan hastalardan %66,3 (n=67)'ü hayatında hiç sigara

kullanmamış, %20,8 (n=21)'i aktif olarak hala kullanmakta, %12,9 (n=13)'u daha önceden kullanmış ama şu an kullanmıyor olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda; 116 hastanın hipertansiyonu, 76 hastanın diyabetes mellitusu, 59 hastanın kardiyovasküler, 9 hastanın serebrovasküler hastalığı, 31 hastanın KOAH veya astım hastalığı, 51 hastanın hematolojik veya solid organ malignitesi ve 36 hastanın da kronik böbrek yetmezliği bulunmaktadır.

Tablo 2 çalışma grubunun demografik verilerini, ek hastalıklarını ve kullandıkları ilaçları göstermektedir.

Tablo 2: Hastaların demografik verileri, ek hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar

Değişkenler	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**
Hasta Sayısı	225	
Yaş	56,83 (±18,07)	
Cinsiyet		
Kadın	117	52
Erkek	108	48
Sigara		
Hiç kullanmamış	67	66,3
Kullanıyor	21	20,8
Bırakmış	13	12,9
Kronik Hastalıklar		
Hipertansiyon	116	51,6
Diyabetes Mellitus	76	33,8
KVH	59	26,2
SVH	9	4
KOAH/Astım	31	13,8
Malignite	51	22,7
KBY	36	16
Kullanılan ilaçlar		
Antihipertansif İlaç	116	51,6
Antidiyabetik İlaç	75	33,3
Statin	65	28,9
Fibrat	2	0.9

Çalışmaya katılan hastaların COVID-19 nedeniyle hastaneye yatışlarındaki klinik özellikleri Tablo 3'de verilmiştir. Hastalar arasında kliniğe yatış esnasında oksijen ihtiyacı olan grup %37,8 (n=85)'dir.

Hastane başvuruları sırasında 19 hastanın toraks bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerine ulaşılamamıştır. Tomografi görüntülerine ulaşılan hastaların %92,7 (n=191)'sinin akciğer tutulumunun %50'den az olduğu; %7,3 (n=15)'ününde akciğer tutulumunun %50 veya daha fazla olduğu saptanmıştır.

Hastaların bakılan kan basıncı değerlerinin ortalaması sistolik kan basıncı için 120 (±21,6) mmHg iken diyastolik kan basıncı için 71,5 (±11,7) mmHg olarak hesaplanmıştır.

Tablo 3: Hastane yatıştaki klinik özellikler

Değişkenler	**Sayı(n)**	**Yüzdelik (%)**
Oksijen ihtiyacı	85	37,8
Toraks BT tutulum <%50	191	92,7
Toraks BT tutulum ≥%50	15	7,3
Sistolik Kan Basıncı	120 (±21,6)	
Diyastolik Kan Basıncı	71,5 (±11,7)	
PCR+ BT+	104	51
PCR+ BT-	70	34,3
PCR- BT+	30	14,7

Dünya Sağlık Örgütü'nün hastalık şiddet tanımlamasına göre hastalar gruplandırıldığında 137 hasta orta, 54 hasta ağır, 34 hasta kritik grup tanımına uymaktadır.

Orta grupta yer alan hastaların yaşları 18 ile 89 arasında değişirken ortanca değeri 50, ağır grupta yer alan hastaların yaşları 21 ile 88 arasında değişirken ortanca değer 68,5 ve kritik gruptaki hastaların yaşları 43 ile 89 arasında değişirken ortanca değer 67'dir. Hastalık şiddeti ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,001$).

Cinsiyete göre hastalık şiddetlerinin dağılımı incelenecek olursa kadınların %64,1 (n=75)'i orta, %19,7 (n=23)'si ağır ve %16,2 (n=19)'si şiddetli grupta yer alırken; erkeklerin %57,4 (n=62)'ü orta, %28,7 (n=31)'si ağır, %13,9 (n=15)'u kritik grupta yer almaktadır. Cinsiyet ile hastalık şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,282$).

Sigara ve hastalık şiddeti arasındaki ilişkiye bakılacak olursa hiç sigara kullanmayan hastaların %59,7 (n=40)'si orta, %22,4 (n=15)'ü ağır, %17,9 (n=12)'u kritik grupta yer

almaktadır. Aktif olarak sigara kullanan hastaların %47,6 (n=10)'sı orta grupta, %38,1 (n=8)'i ağır grupta, %14,3 (n=3)'ü kritik grupta yer almaktadır. Sigara ve hastalık şiddeti arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız saptanmıştır (p=0,275).

Eşlik eden kronik hastalıkların hastalık şiddeti ile ilişkisi değerlendirildiğinde; diyabetes mellitusun, serebrovasküler hastalığın, malignitenin ve kronik böbrek yetmezliğinin hastalık şiddeti ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla p=0,406; p=0,635; p=0,142; p=0,535).

Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, KOAH veya Astım hastalığının hastalık şiddeti ile ilişkisi anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0,036; p=0,015; p=0,006). Tablo 4'te hastalık şiddetlerine göre hastaların dağılımı görülmektedir.

Tablo 4: Hastaların hastalık şiddetine göre dağılımı

Değişkenler	**Orta**	**%**	**Ağır**	**%**	**Kritik**	**%**	**p değeri**
Hasta Sayısı	137	60,9	54	24	34	15,1	
Yaş	50 (18-89)		68,5 (21-88)		67 (43-89)		p<0,001
Cinsiyet							
Kadın	75	64,1	23	19,7	19	16,2	p=0,282
Erkek	62	57,4	31	28,7	15	13,9	
Sigara							
Hiç kullanmamış	40	59,7	15	22,4	12	17,9	p=0,275
Kullanıyor	10	47,6	8	38,1	3	14,3	
Bırakmış	4	30,8	6	46,2	3	23	
Kronik Hastalıklar							
Hipertansiyon	63	54,3	36	31	17	14,7	p=0,036
Diyabetes Mellitus	42	55,3	22	28,9	12	15,8	p=0,406
KVH	27	45,8	18	30,5	14	23,7	p=0,015
SVH	4	44,4	3	33,3	2	22,3	p=0,635
KOAH/Astım	11	35,5	11	35,5	9	29	p=0,006
Malignite	25	49	16	31,4	10	19,6	p=0,142
KBY	19	52,8	10	27,8	7	19,4	p=0,535
Kullanılan İlaçlar							
Antihipertansif İlaç	64	55,2	33	28,4	19	16,4	p=0,173
Antidiyabetik İlaç	43	57,3	20	26,7	12	16	p=0,731
Statin	33	50,8	23	35,4	9	13,8	p=0,037
Fibrat	2	100					p=0,706

Hastalık öncesi ve hastalık sırasındaki total kolesterol, LDL-K, HDL-K, trigliserit ve PAİ değerlerinin karşılaştırılması Tablo 5'de gösterilmiştir. Total kolesterol değeri hastalık öncesi ortalaması 183,9 iken, hastalık sırasında 155,4 olarak hesaplanmış; LDL-K hastalık öncesi

ortanca değeri 105, hastalık sırasında 83; HDL-K hastalık öncesinde ortanca değeri 43, hastalık sırasında 35,8 olarak hesaplanmıştır. Her üç parametrede de hastalık sırasında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma saptanmıştır (p<0,001). Plazma Aterojenite İndeksi'ne baktığımızda hastalık öncesi ortalama 0,49 iken hastalık sırasında 0,565 olarak hesaplanmış ve hastalık sırasındaki artışı anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Trigliseride baktığımızda hastalık öncesi ve hastalık sırasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,132).

Tablo 5: Laboratuvar parametrelerinin hastalık sırasındaki değişimi

Değişken	**Hastalık Öncesi**	**Hastalık Sırasında**	p değeri
Total Kolesterol	183,9 (±47,6)	155,4 (±45,9)	p<0.001
LDL-K	105 (4-214)	83 (23-200)	p<0.001
HDL-K	43 (6-133)	35,8 (8,1-95)	p<0.001
Trigliserit	135 (45-593)	123 (37-995)	p= 0,132
PAİ	0,49 (±0,3)	0,565 (±0,312)	p<0.001

Hastalık şiddetlerine göre lipid profili ve PAİ'nin hastalık öncesi ve sırasındaki değerlerinin hastalık şiddeti ile ilişkisi Tablo 6, Tablo 7 ve Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 6: Orta şiddetli hastalık grubundaki hastaların lipid profili ve PAİ değişimi

Değişken	**ORTA**		**p değeri**
	Hastalık Öncesi	Hastalık Sırasında	
Total Kolesterol	179,5(36-298)	157(72-296)	p<0,001
LDL-K	109(4-198)	91(23-200)	p<0,001
HDL-K	43 (6-90)	37 (8-69)	p<0,001
Trigliserit	127(45-593)	119(37-995)	p=0,183
PAİ	0,47(0,24;1,34)	0,49(0,22;1,57)	p=0,004

Tablo 7: Ağır şiddetli hastalık grubundaki hastaların lipid profili ve PAİ değişimi

Değişken	**AĞIR**		**p değeri**
	Hastalık Öncesi	Hastalık Sırasında	
Total Kolesterol	184,8±50,9	153,5±41	p<0,001
LDL-K	105,9±42,4	82,9±32,4	p<0,001
HDL-K	47±19,9	40,1±15,1	p<0,001
Trigliserit	148,5(46-485)	127 (56-394)	p=0,08
PAİ	0,543±0,348	0,564±0,295	p=0,626

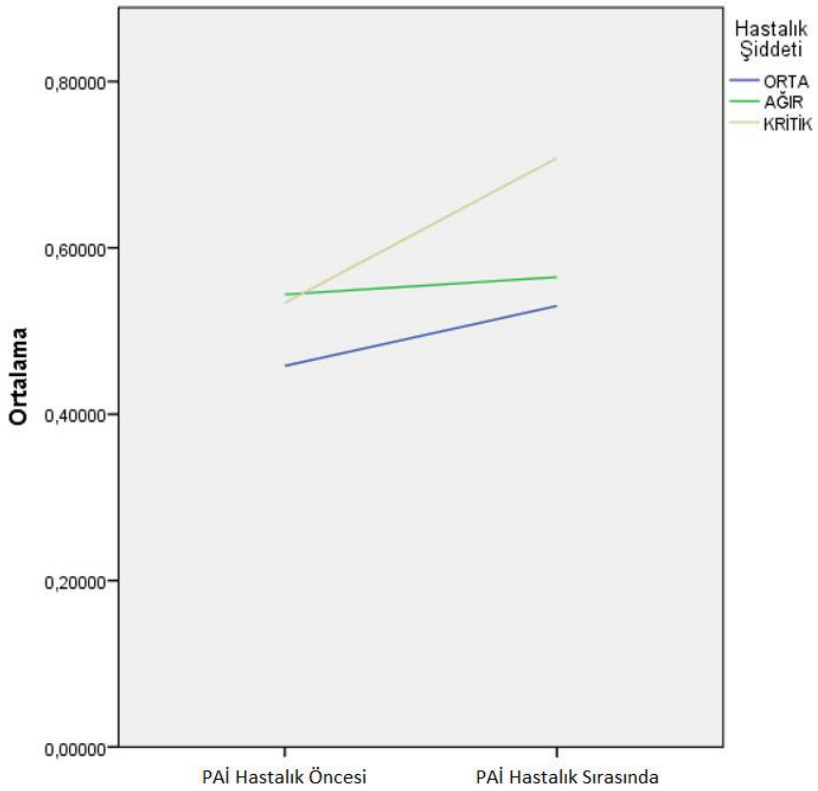
Tablo 8: Kritik şiddet grubundaki hastaların lipid profili ve PAİ değişimi

Değişken	KRİTİK		p değeri
	Hastalık Öncesi	Hastalık Sırasında	
Total Kolesterol	174,8±52,8	133,2±45,4	p<0,001
LDL-K	100,6±37,7	72±33,6	p<0,001
HDL-K	42,39±13,22	30,67±17,39	p<0,001
Trigliserit	138(46-590)	131,5(66-290)	p=0,59
PAİ	0,533±0,272	0,708±0,338	p=0,003

Total kolesterol, LDL-K ve HDL-K tüm gruplarda anlamlı olarak azalırken (p<0,001); trigliseriddeki azalma üç grup için de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Trigliserit değerleri için orta, ağır ve kritik grupların sırasıyla p değeri: p=0,183; p=0,08; p=0,59'dur.

Plazma Aterojenite İndeksi'nin değişimine bakılacak olursa orta şiddet grubunda hastalık öncesinde 0,47 iken hastalık sırasında 0,49'a, kritik grupta 0,533 iken 0,708'e yükselmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0,004; p=0,003). Ağır grupta hastalık öncesi ve hastalık sırasındaki değişim anlamlı bulunmamıştır (p=0,626).

Şekil 2'de hastalık şiddet gruplarına göre PAİ değişimleri gösterilmiştir.



Şekil 2: Hastalık şiddet gruplarına göre PAİ değişimi

Hastalık şiddet gruplarındaki PAİ $_{\text{hastalık sırasındaki}}$-PAİ $_{\text{hastalık öncesi}}$ şeklinde hesaplanan PAİ değişimlerine bakacak olursak toplamda tüm gruplar için PAİ değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,017). Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Hastalık şiddeti ve PAİ değişimleri

Değişken	**N**	**PAİ değişimi**	**p değeri**
Orta	137	0.055 (-0.53,0.94)	p=0.017
Ağır	54	0.006 (-0.78, 1.03)	
Kritik	34	0.273 (-0.58, 0.91)	
Toplam	225	0.065 (-0.78, 1.03)	

Hastalık şiddet gruplarının PAİ değişimlerinin kendi içindeki ilişkisine bakılacak olursa orta-ağır grup arasında ve kritik-orta grup arasındaki değişim anlamlı çıkmamakla birlikte (sırasıyla p=0,881; p=0,058); kritik-ağır arasındaki PAİ değişimi anlamlı bulunmuştur (p=0,014).

Tablo 10: Şiddet gruplarının hastalık öncesi ve hastalık sırasındaki PAİ değerleri

Değişken	**PAİ hastalık öncesi**	**p değeri**	**PAİ hastalık sırasında**	**p değeri**
Orta	0,47 (-0,24;1,34)	0,137	0,49 (-0,22;1,57)	0,012
Ağır	0,543 (±0,348)		0,564 (±0,295)	
Kritik	0,533 (±0,272)		0,708 (±0,338)	

Hastalık şiddet gruplarında hastalık öncesi ve hastalık sırasındaki PAİ değerleri ayrı ayrı Tablo 10'da gösterilmiştir. Hastalık öncesi PAİ ortalamaları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0,137). Hastalık sırasında hesaplanan PAİ değerleri ile hastalık şiddet gruplarına bakıldığında gruplar arasında PAİ ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,012).

Tablo 11'de hastaların demografik özellikleri, kronik hastalıkları ve kullandığı ilaçlar ile PAİ değişimi arasındaki ilişki gösterilmektedir. PAİ değişimi; PAİ $_{\text{hastalık sırasındaki}}$- PAİ $_{\text{hastalık öncesi}}$ olarak hesaplanmıştır.

Kadın veya erkek cinsiyet ile PAİ değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,358).

Sigara kullanan, kullanmayan veya bırakmış hastaların PAİ değişimi ile ilişkisinde de anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,463).

Kronik hastalıklar ile PAİ değişimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde hipertansiyonun, diyabetes mellitusun, kardiyovasküler hastalığın, serebrovasküler hastalığın, KOAH veya astım hastalığının, kronik böbrek yetmezliğinin olması PAİ değişimi açısından anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla p=0,258; p=0,111; p=0,768; p=0,794; p=0,948; p=0,613).

Malignite varlığı PAİ değişimi için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,019).

Hastaların kullandığı ilaçlara bakılacak olursa antihipertansif, antidiyabetik, statin ve fibrat kullanımının PAİ değişimi açısından anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmüştür (sırasıyla p=0,131; p=0,192; p=0,521; p=0,176).

Tablo 11: Hastaların demografik özellikleri, kronik hastalıkları ve kullandığı ilaçlar ile PAİ değişimi arasındaki ilişki (PAİ değişimi; PAİ $_{\text{hastalık sırasındaki}}$- PAİ $_{\text{hastalık öncesi}}$ olarak hesaplanmıştır)

Değişkenler	**PAİ değişimi**	**p değeri**
Cinsiyet		
Kadın	0,078 (-0,78;0,97)	p=0,358
Erkek	0,055 (-0,65;1,03)	
Sigara		
Hiç kullanmamış	0,056 (-0,65;1,03)	p=0,463
Kullanıyor	0,078 (-0,78;0,35)	
Bırakmış	0,185 (-0,14;0,58)	
Kronik Hastalıklar		
Hipertansiyon		
Yok	0,097 (±0,28)	p=0,258
Var	0,054 (±0,284)	
Diyabetes Mellitus		
Yok	0,096 (±0,28)	p=0,111
Var	0,033 (±0,278)	
Kardiyovasküler Hastalık		
Yok	0,078 (±0,29)	p=0,768
Var	0,066 (±0,26)	
Serebrovasküler Hastalık		
Yok	0,065 (-0,78;1,03)	p=0,794
Var	0,066 (-0,37;0,39)	
KOAH/Astım		
Yok	0,063 (-0,78;1,03)	p=0,948
Var	0,082 (-0,53;0,91)	
Malignite		
Yok	0,051 (±0,26)	p=0,019
Var	0,156 (±0,338)	
KBY		
Yok	0,065 (-0,78;1,03)	p=0,613
Var	0,065 (-0,65;0,49)	
Kullanılan İlaçlar		
Antihipertansif İlaç		
Kullanmıyor	0,085 (-0,78;1,03)	p=0,131
Kullanıyor	0,021 (-0,65;0,91)	
Antidiyabetik İlaç		
Kullanmıyor	0,092 (±0,291)	p=0,192
Kullanıyor	0,04 (±0,261)	
Statin		
Kullanmıyor	0,067 (±0,289)	p=0,521
Kullanıyor	0,094 (±0,264)	
Fibrat		
Kullanmıyor	0,065 (-0,78;1,03)	p=0,176
Kullanıyor	-0,128(-0,13;0,13)	

7. TARTIŞMA

COVID-19 enfeksiyonu için üzerinde çalışılan tedavi seçenekleri ve aşıların yanında hastalığa yakalanan kişilerin hastalık şiddetini erken tahmin etmek ve hangi hastaların yakın takip gerektirdiğini değerlendirmek için güçlü biyolojik belirteçlere ihtiyaç vardır. Rutin kullanılan laboratuvar parametrelerinin COVID-19 hastalığında biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağı ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Bizim çalışmamızda da rutin laboratuvar tetkiklerinden trigliserit ve HDL-K ile hesaplanan Plazma Aterojenite İndeksi'nin COVID-19 enfeksiyonundan nasıl etkilendiğini ve bu indeksin hastalık şiddeti ile ilişkisi araştırılmıştır.

Yaş ile şiddet arasındaki değerlendirmede orta şiddet grubunda yer alan hastaların yaş ortanca değeri 50 iken ağır ve kritik hastalık grubundaki hastalarımızın yaş ortanca değerleri 68,5 ve 67'dir. Bu durum yaş ile şiddet arasında anlamlı bir ilişki olduğu yönünde yorumlanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan hastalık şiddeti ve yaş grupları arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada vakaların %31'i, hastaneye yatışların %45'i, yoğun bakıma yatırılanların %53'ü ve ölümlerin %80'i ≥65 yaş olmakla birlikte en ciddi yüzdeler ≥85 yaş hastalarda görülmektedir. 19 yaşından küçük olan hastaların ise kliniğinin daha hafif seyirli olduğu belirtilmiştir.(79) Yaş ilerledikçe ortaya çıkan kronik hastalıklar hastalığın şiddetini etkileyebileceğinden yaş ile birlikte hastalık şiddetinin arttığını düşünmekteyiz.

Cinsiyet ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkiye bakılacak olursa bizim çalışmamızda ikisi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çin'de yapılan bir çalışmada klinik olarak yapılan şiddet sınıflamasına göre erkeklerin daha ciddi hastalık geçirdiği raporlanmıştır. Erkekler ve kadınların hastalığa yakalanma oranlarının benzer olmasına rağmen erkeklerin mortalitesinin kadınlara göre 2.4 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir. (80)

Yüz seksen dokuz hastanın katıldığı COVID-19 pnömonisi olan hastaların cinsiyet, yaş ve komorbiditelerinin değerlendirildiği bir çalışmada cinsiyetin bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin kadınlarda daha güçlü olması, erkeklerin yaşam tarzının COVID-19 hastalığının olumsuz ilerlemesinde etken olması, aynı zamanda enfeksiyonla birlikte oluşan sitokin fırtınasına karşı erkeklerin daha duyarlı olmasının bu duruma sebep olduğu düşünülmektedir. Bunların yanında ACE-2 reseptörleri erkeklerin akciğer alveol hücrelerinde kadınlara göre daha fazla olduğundan erkek solunum sisteminin COVID-19'a karşı savunmasız olduğu ileri sürülmektedir.(81)

Yapılan çalışmaların verileri erkek cinsiyetin COVID-19 şiddetiyle anlamlı bir ilişki içinde olduğunu vurgularken bizim çalışmamızda cinsiyet farklılığının şiddet ile ilişkisi anlamlı bulunmamıştır. Erkek ve kadın cinsiyet arasındaki hastalık şiddet farklılıkların biyolojik

nedenler dışında yaşam tarzı ve sosyal durumlarında etkili olması ve çalışmamızda hastaların yaşam tarzlarını, sosyal durumlarını değerlendiremediğimiz için diğer çalışmalardan farklı sonuçlar elde ettiğimizi düşünmekteyiz.

COVID-19 hastalığının şiddeti ile kronik hastalıkların ilişkisi değerlendirildiğinde yapılan bir meta-analizde aktif kanser hastalığının ciddi hastalık ile ilişkili olduğu ancak hipertansiyon, diyabet ve kronik böbrek yetmezliğinde anlamlı bir fark görülmediği raporlanmıştır. (82) Bu çalışmadaki sonuçlar ile bizim verilerimizi karşılaştırdığımız zaman malignite ve hipertansiyon için aynı sonuca varamasakta, diyabet ve kronik böbrek yetmezliği için sonuçlarımız benzerdir. Bizim çalışmamızda hipertansiyon ile hastalık şiddeti arasında ilişki saptanmış iken; malignite ile şiddet arasında ilişki saptanmamıştır. COVID-19 hastalarının klinik durumları ile kronik hastalıkları arasındaki ilişkiyi değerlendiren başka bir meta-analiz, kronik hastalıkların hastalık şiddetini etkilediği ancak mortalite ile anlamlı bir ilişkisi olmadığını söylemektedir.(83)

Kardiyovasküler hastalık ve COVID-19 hastalığı arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada KVH olan kişilerin COVID-19 enfeksiyonuna yakalanma riskinin diğer bireylere göre 3 kat artmış olduğu ve kardiyovasküler etkilenmenin COVID-19 hastaları arasında tüm nedenlere bağlı ölümlerde mortalite riskini 11 kat arttırdığı bulunmuştur.(84) Bizim çalışmamızda da kardiyovasküler hastalık ile hastalık şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Hastalık öncesi ve hastalık sırasında bakılan lipid profillerinde hastaların total kolesterol, LDL-K ve HDL-K değerlerinin azaldığı ve istatistiksel olarak anlamlı çıktığı görülmüştür. Bunun yanında trigliserit değerindeki azalma anlamlı bir veri olarak değerlendirilmemiştir. Barman ve ark. yaptığı bir çalışmada 324 COVID-19 hastasının geriye dönük 1 yıl içinde bakılan lipid parametreleri ile COVID-19 tanısı alıp hastaneye yatışından sonraki ilk 24 saatte alınan lipid parametreleri kıyaslanmış, değişikliğin hastalık şiddetiyle ilişkisine bakılmıştır. Şiddetli grupta total kolesterol, LDL-K, HDL-K ve trigliserit seviyelerinin COVID-19 öncesi döneme göre anlamlı derecede düşük olduğu raporlanmıştır. Lipid parametrelerindeki değişikliğin hastane içi mortalite ile ilgili olabileceği sonucuna varılmıştır.(17)

Bizim çalışmamızda lipid profilindeki değişim için hastalık şiddet grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde total kolesterol, LDL-K ve HDL-K değerlerinde anlamlı bir düşüş olduğu, trigliserit seviyesindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

COVID-19 hastalarındaki lipid parametrelerindeki bu değişimin nedeni tam olarak bilinmese de enfeksiyon hastalıklarının bir kısmında lipid değerleri etkilenebilir. Antiretroviral tedavi almayan HIV pozitif 32 kişi ile sağlıklı 29 kişinin katıldığı bir çalışmada HDL-K

seviyeleri ve inflamatuar belirteçler incelenmiştir. Bu incelemenin sonucunda HIV ile enfekte olan katılımcıların sağlıklı gruba göre daha düşük HDL-K seviyelerine ve daha yüksek inflamatuar belirteçlere sahip olduğu görülmüştür.(85)

Yapılan bir çalışmada enfeksiyon ve inflamasyon sırasında lipoproteinlerdeki en tipik değişikliğin, artan trigliserit seviyeleri olduğu bu durumdan da interferon-alfa (IFN-alfa) sorumlu tutulmuştur. HDL-K seviyelerinde de azalma olduğu ancak mekanizmanın kesin olarak belirlenmediği ve HDL-K seviyelerindeki bu değişimin proaterojenik sonuçları olduğunu söylemektedir.(86)

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda lipid metabolizmasındaki değişiklikleri değerlendiren ve 1305 hasta ile yürütülen bir çalışmada hastaneye yatış sırasında düşük total kolesterol, HDL-K, LDL-K ve yüksek trigliserit seviyeleri tespit edilmiştir. Düşük HDL-K ve yüksek trigliserit seviyeleri yüksek riskli COVID-19 enfeksiyonu için bir gösterge olarak değerlendirilmiştir. HDL-K'nın toksik molekülleri absorbe ederek temizlenmesi için karaciğere taşıyan inflamatuar bir mediatör olarak işlev görmesi düşük HDL-K seviyelerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu kanaatini vermektedir. Lipid profilindeki düşüşten enfeksiyon sırasında üretilen sitokinler, inflamatuar mediatörlerin yanında akut enfeksiyona ikincil gelişen hiperkatabolik durum ve yetersiz beslenme de sorumlu tutulmaktadır ancak bu durum triglisеriddeki yükselmeyi açıklayamamaktadır. Enfeksiyon sırasında aterojenik dislipideminin varlığı kötü prognozlu COVID-19 enfeksiyonu ile yakından ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Bu araştırma lipid profilinin inflamasyonun hassas bir belirteci olarak görülmesi ve COVID-19 hastalarında ölçülmesinin gerekliliğini önermektedir.(20)

COVID-19 hastaları ile yapılan bazı çalışmalarda trigliserit düzeylerinde artış bulunması (20, 27); başka bir çalışmada trigliserit seviyesinin azalmış olması (17) kafa karışıklığına sebep olmaktadır. Bizim çalışmamızda trigliserit düzeylerinde azalmanın olması ve bu azalmanın da anlamlı bulunmamasının sebebinin hastaların sadece hastaneye yatış sonrası ilk 24 saatte alınan laboratuvar değerlerini içermesinden dolayı olduğunu düşünmekteyiz. Trigliserit düzeylerinin seyri hastaların klinikteki yatış süreleri boyunca takip edilseydi, daha farklı ve anlamlı sonuçlar çıkabilirdi.

Lipid profilindeki bu değişimler artmış kardiyovasküler riskin de bir göstergesiyken lipid parametreleri ile hesaplanan Plazma Aterojenite İndeksi'ninde kardiyovasküler riski gösteren bir belirteç olduğu çalışmalar tarafından belirtilmektedir.(87, 88) Plazma Aterojenite İndeksi aynı zamanda viral enfeksiyonların şiddetiyle de ilişkili bulunmuştur.(27, 30)

Çalışmamız SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yakalanan kişilerde hastalık öncesine göre hastalık sırasındaki PAİ değerinin arttığını ve bu artışın hastalığı şiddetli geçiren kişilerde anlamlı derecede fazla olduğunu göstermektedir.

Turgay Yıldırım ve ark. yapmış olduğu, 139 hastanın verilerinin incelendiği bir çalışmada COVID-19 hastalarının mortalitesi ile PAİ arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaların PAİ'nin, klinikte takip edilen hastaların PAİ'nden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Yüksek PAİ değerlerinin hastane içi mortalite hakkında bilgi verebileceği belirtilmiştir. Yaş ve PAİ'nin mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada ölenlerin total kolesterol, HDL-K ve LDL-K değerleri hayatta kalanlara göre daha düşük, trigliserit değerleri daha yüksek saptanmıştır.(27)

Hastaları Dünya Sağlık Örgütü'nün hastalık şiddet sınıflamasına göre sınıflandırdığımızda gruplara arasında hastalık öncesi PAİ'leri arasında fark olmadığı; hastalık sırasında tüm hasta gruplarında arttığı ancak en çok kritik hasta grubunda bu artışın olduğu görülmektedir.

Taha ve ark. yaptığı 158 COVID-19 hastası ve 158 sağlıklı kontrol grubunu içeren çalışmada COVID-19 enfeksiyonun ilk aşamasındaki hastaların PAİ ve total kolesterol-HDL-K oranına bakılmıştır. Kontrol grubuna göre COVID-19'un ilk aşamasındaki hastaların daha yüksek PAİ'ye, trigliserit seviyesine ve total kolesterol-HDL-K oranına sahip olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda total kolesterol seviyelerinin de düştüğü belirtilmiştir. Artan trigliserit, azalan HDL-K seviyelerinin ve artan PAİ'nin kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olduğu, dolayısıyla da COVID-19 enfeksiyonunun kardiyovasküler sistemi etkilediği söylenmektedir. Bu nedenle bu belirteçlerin COVID-19 hastalarında komplikasyonları öngörmek için kullanılabileceği vurgulanmaktadır.(78)

Plazma Aterojenite İndeksi ve COVID-19 enfeksiyonu arasında yapılan çalışmalar az sayıda olsa da şu ana kadarki sonuçlar birbirini destekler niteliktedir. Tüm araştırmalar COVID-19 hastalığının şiddeti ile PAİ arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. Daha fazla vaka ile yapılacak çok merkezli çalışmalar elde ettiğimiz verileri genişletmek ve güçlendirmek için önemli olabilir.

COVID-19 ile enfekte olan kişilerin sayısı gün geçtikçe artmakta ve bu durum sağlık sisteminin yükünü giderek arttırmaktadır. Gerek sağlık sisteminin yükünü hafifletmek gerekse de hastaların tanısının, şiddetinin ve klinik seyrinin takip edilmesi açısından biyolojik belirteçler önemini korumaktadır. Bizim çalışmamızda da hastalık öncesi Plazma Aterojenite İndeks değerlerinde anlamlı bir farklılık yokken, hastalık sırasında bu değerin artması özellikle

de kritik hasta grubunda bu artışın fazla olması Plazma Aterojenite indeksi ile COVID-19 hastalık şiddeti arasında belirgin bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak COVID-19 hastalığına tanı konulma aşamasından sonra şiddetli ve şiddetli olmayan vakaları ayırmak ve hangi hastaları yakın takip edeceğimizi belirlemek için Plazma Aterojenite İndeksinin biyolojik belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

7.1. Kısıtlılıklar

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında en önemlisi hasta sayımızın azlığıdır. COVID-19 tanısı alıp klinikte yatan her hastanın gerekli verilerine ulaşılamamış, bu nedenle çalışmanın başında dışlanan çok vaka olmuştur.

Bir diğer kısıtlılık; vakalarımızın sadece serviste yatan hastaları içermesidir. Bu araştırma COVID-19 tanısı almış tüm hastalara yapılırsa, hem ayaktan tedavi almış hafif seyirli hastaları içerebilir hem de kliniği gereği ilk başta yoğun bakımda takip edilen hastaları kapsayabilir, böylelikle hafif şiddetli gruptan da vakalarımız olabilir, ağır ve kritik gruptaki örneklemimiz de daha geniş olabilirdi.

Çalışmanın tasarımı retrospektif olmak yerine prospektif olsaydı hastaların verilerine daha kolay ulaşılabilir ve arada veri eksikliğinden dolayı hasta kaybı daha az olabilirdi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı aldıktan sonraki ilk 24 saatteki laboratuvar verileri kullanıldı. Eğer hastaların hastanede yatış süreleri boyunca lipid parametrelerinin seyri takip edilseydi daha farklı ve anlamlı sonuçların çıkma ihtimali olabilirdi.

Örneklem büyüklüğümüz daha fazla hasta sayısını içerebilseydi ve kronik hastalık gruplarındaki hastaların sayısı eşit dağılsaydı; hastalık şiddeti ve kronik hastalık ilişkisini değerlendirmede daha anlamlı sonuçlar elde edebileceğimizi düşünmekteyiz.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Covid Kliniğinde yatan, retrospektif olarak araştırdığımız 225 hastanın alındığı COVID-19 enfeksiyonunun Plazma Aterojenite İndeksi üzerine etkisini ve bu indeksin hastalık şiddeti ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçlayarak yürütülmüştür. Böylelikle Plazma Aterojenite İndeksi'nin enfeksiyon ölüm riskini önceden tahmin etmek ve hangi hastaların yakın takip edileceğine karar vermek için kullanabilir bir belirteç olup olmadığını değerlendirmeyi hedefledik.

Çalışmaya katılan hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık ve kullanılan ilaçlarının yanı sıra COVID-19 tanısını aldıkları dönemde mevcut olan klinik özellikleri, hastalık öncesi ve hastalık sırasındaki lipid parametreleri değerlendirilmiştir. Daha sonra bakılan lipid parametrelerinden desilitre miligram olarak ölçülen plazma trigliserit düzeyinin HDL-K düzeyine oranının 10 tabanında logaritması [log (TG/HDL-K) oranı] ile Plazma Aterojenite İndeksi hesaplanmıştır. Çalışmanın sonuçları şu şekilde özetlenebilir:

- Hastaların hastalık öncesi total kolesterol, LDL-K, HDL-K değerleri anlamlı şekilde azalırken; trigliserit değerindeki azalma anlamlı bulunmamıştır. Bunların yanında PAİ hastalık öncesi döneme göre belirgin şekilde artmıştır.
- Hastaları, DSÖ'nün belirlediği kriterler doğrultusunda hastalık şiddet gruplarına ayırdığımız zaman %60,9 vakanın orta, %24 vakanın ağır ve %15,1 vakanın da kritik grupta yer aldığı görülmüştür.
- Hastalık şiddet gruplarındaki hastaların kendi içinde lipid parametreleri ve PAİ değerlerine bakıldığında total kolesterol, LDL-K, HDL-K değerleri anlamlı şekilde azalırken; trigliserit değerindeki azalma anlamlı bulunmamış ve PAİ hastalık öncesi döneme göre belirgin şekilde artmıştır.
- Plazma Aterojenite İndeksi'ndeki artışın en fazla olduğu grup kritik hastalar olarak bulunmuştur.
- COVID-19 ve PAİ arasında yapılan çalışmalarda PAİ'nin COVID-19 enfeksiyonu şiddeti için bir gösterge olduğu belirtilmektedir. Bu durum bizim çalışmamız tarafından da desteklenmiştir.

Plazma Aterojenite İndeksinin viral enfeksiyonlarda hastalık şiddeti ve viral yük hakkında bilgi vermesinin yanında, diyabet hastalarında ve sigara içenlerde kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede de kullanılabildiği bilinmektedir. Aile hekimlerinin birinci basamak uygulamalarında hastaları değerlendirirken bu indeksi kullanması riskin belirlemede faydalı olabilir. Bu alanda yapılacak olan çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç olarak COVID-19 enfeksiyonunun Plazma Aterojenite İndeksi'ni değiştirdiği, bu değişikliğin kritik hastalık grubunda daha belirgin olduğu görülmüştür. Yüksek PAİ değerlerine sahip hastaların kritik hasta olabileceği ve daha yakın takip edilmesi gerektiği akılda tutulmalıdır. Aynı zamanda rutin incelenen trigliserit ve HDL-K değerleri ile kolaylıkla hesaplanabilen bir parametre olması sebebiyle Plazma Aterojenite İndeksi'nin hastalığın prognozu hakkında hatırlanması gereken bir belirteç olduğu düşünülmektedir.

9. KAYNAKLAR

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382(8):727-33.

2. Tan W, Zhao X, Ma X, Wang W, Niu P, Xu W, et al. A Novel Coronavirus Genome Identified in a Cluster of Pneumonia Cases - Wuhan, China 2019-2020. China CDC Wkly. 2020;2(4):61-2.

3. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. Mil Med Res. 2020;7(1):11.

4. World Health Organization. World Health Organization Rolling Updates on Coronavirus Disease (COVID-19) 2020 [Available from: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline#! Erişim Tarihi: 26 Ekim 2022.

5. World Health Organization. World Health Organization Rolling Updates on Coronavirus Disease (COVID-19) 2020 [Available from: https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020. Erişim Tarihi: 26 Ekim 2022.

6. 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. Lancet. 2020;395(10223):497-506.

7. Ciotti M, Angeletti S, Minieri M, Giovannetti M, Benvenuto D, Pascarella S, et al. COVID-19 Outbreak: An Overview. Chemotherapy. 2019;64(5-6):215-23.

8. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. Rev Med Virol. 2021;31(1):1-10.

9. Sharma J, Rajput R, Bhatia M, Arora P, Sood V. Clinical Predictors of COVID-19 Severity and Mortality: A Perspective. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:674277.

10. Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. J Med Virol. 2020;92(7):856-62.

11. Zhang B, Dong C, Li S, Song X, Wei W, Liu L. Triglyceride to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio is an Important Determinant of Cardiovascular Risk and Poor Prognosis in Coronavirus Disease-19: A Retrospective Case Series Study. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020;13:3925-36.

12. Yang W, Kandula S, Huynh M, Greene SK, Van Wye G, Li W, et al. Estimating the infection-fatality risk of SARS-CoV-2 in New York City during the spring 2020 pandemic wave: a model-based analysis. Lancet Infect Dis. 2021;21(2):203-12.

13. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. Clin Chem Lab Med. 2020;58(7):1021-8.

14. Nie SF, Yu M, Xie T, Yang F, Wang HB, Wang ZH, et al. Cardiac Troponin I Is an Independent Predictor for Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19. Circulation. 2020;142(6):608-10.

15. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. Signal Transduct Target Ther. 2020;5(1):33.

16. Vrsalovic M, Vrsalovic Presecki A. Cardiac troponins predict mortality in patients with COVID-19: A meta-analysis of adjusted risk estimates. J Infect. 2020;81(3):e99-e100.

17. Barman HA, Pala AS, Dogan O, Atici A, Yumuk MT, Alici G, et al. Prognostic significance of temporal changes of lipid profile in COVID-19 patients. Obes Med. 2021;28:100373.

18. Lorizate M, Krausslich HG. Role of lipids in virus replication. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011;3(10):004820.

19. Abu-Farha M, Thanaraj TA, Qaddoumi MG, Hashem A, Abubaker J, Al-Mulla F. The role of lipid metabolism in COVID-19 virus infection and as a drug target. International journal of molecular sciences. 2020;21(10):3544.

20. Masana L, Correig E, Ibarretxe D, Anoro E, Arroyo JA, Jerico C, et al. Low HDL and high triglycerides predict COVID-19 severity. Sci Rep. 2021;11(1):7217.

21. Nguemaim NF, Mbuagbaw J, Nkoa T, Alemnji G, Teto G, Fanhi TC, et al. Serum lipid profile in highly active antiretroviral therapy-naive HIV-infected patients in Cameroon: a case-control study. HIV Med. 2010;11(6):353-9.

22. Mohammedsaeed W, Alahamadey Z, Khan M. Alteration of lipid profile in COVID-19 Saudi patients at Al-Madinah Al-Munawarah. infection. 2020;14:15.

23. Sampedro-Nunez M, Aguirre-Moreno N, Garcia-Fraile Fraile L, Jimenez-Blanco S, Knott-Torcal C, Sanz-Martin P, et al. Finding answers in lipid profile in COVID-19 patients. Endocrine. 2021;74(3):443-54.

24. Schmelter F, Foh B, Mallagaray A, Rahmoller J, Ehlers M, Lehrian S, et al. Metabolic and Lipidomic Markers Differentiate COVID-19 From Non-Hospitalized and Other Intensive Care Patients. Front Mol Biosci. 2021;8:737039.

25. Bruzzone C, Bizkarguenaga M, Gil-Redondo R, Diercks T, Arana E, Garcia de Vicuna A, et al. SARS-CoV-2 Infection Dysregulates the Metabolomic and Lipidomic Profiles of Serum. iScience. 2020;23(10):101645.

26. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. Nat Rev Cardiol. 2020;17(9):543-58.

27. Turgay Yildirim O, Kaya S. The atherogenic index of plasma as a predictor of mortality in patients with COVID-19. Heart Lung. 2021;50(2):329-33.

28. Turgay Yildirim O, Akşit E, Aydın F, Aydın Hüseyinoğlu A. Evaluation of atherogenic index of plasma levels at hypertensive patients. Archives of Clinical and Experimental Medicine. 2019;4(2):72-5.

29. Kutlu R, Öksüz A. The effects of smoking on metabolic syndrome and aterogenic index of plasma: a case-control study. Haseki Tip Bulteni. 2018;56(1):50.

30. Wang Q, Ding H, Xu J, Geng W, Liu J, Guo X, et al. Lipids profile among ART-naive HIV infected patients and men who have sex with men in China: a case control study. Lipids Health Dis. 2016;15(1):149.

31. Yaşar Durmuş S, Öz F. Koronavirüsler-Mikrobiyolojik Bakış. In: Kara A, editor. Çocuk Enfeksiyon ve COVİD-19 1. Ankara: Türkiye Klinkleri; 2020. p. 1-5.

32. Zhao X, Ding Y, Du J, Fan Y. 2020 update on human coronaviruses: One health, one world. Med Nov Technol Devices. 2020;8:100043.

33. Hasoksuz M, Kilic S, Sarac F. Coronaviruses and SARS-COV-2. Turk J Med Sci. 2020;50(SI-1):549-56.

34. Jaiswal N, Saxena S. Clasical Coronaviruses. In: Saxena S, editor. Coronavirus Disease 2019 (COVİD-19), Medical Virology: from Pathogenesis to Disease Control. Singapore: Springer; 2020. p. 141-50.

35. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. J Neuroimmune Pharmacol. 2020;15(3):359-86.

36. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, Sah R, Tiwari R, Malik YS, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. Infez Med. 2020;28(2):174-84.

37. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. Annual Review of Microbiology. 2019;73(1):529-57.

38. Helmy YA, Fawzy M, Elaswad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. J Clin Med. 2020;9(4).

39. Demir Tekol S. SARS-CoV-2: Virolojisi ve Tanıda Kullanılan Mikrobiyolojik Testler. Southern Clinics of Istanbul Eurasia. 2020;31(1):8-12.

40. Güler Giray B, Kılıç S. SARS-CoV-2 virüsünün genetiği. In: Canatan D, Alkan Ş, editors. Güncel Covid-19 Bilgileri. 1. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p. 1-10.

41. Aygar İ, Yılmaz G. COVİD-19: Viroloji,klinik ve otopsi bulguları. In: Yamanel H, editor. Yoğun Bakım ve COVİD-19. 1. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p. 80-5.

42. Çiçek C. Epidemiyoloji. In: Çiçek C, editor. Mikrobiyoloji ve COVİD-19. 1. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p. 1-6.

43. TC Sağlık Bakanlığı. COVİD-19 Bilgilendirme Platformu- Genel Koronvirüs Tablosu 2020 [Available from: https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html Erişim Tarihi: 1 Kasım 2022.

44. TC Sağlık Bakanlığı. COVİD-19 Bilgilendirme Platformu- Genel Koronvirüs Tablosu 2022 [Available from: https://covid19.saglik.gov.tr Erişim Tarihi: 1 Kasım 2022.

45. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update 2022 [Available from: https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---26-october-2022. Erişim Tarihi: 1 Kasım 2022.

46. Sancak B. COVİD-19'un bulaşma yolları. In: Çiçek C, editor. Mikrobiyoloji ve COVİD-19. 1. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p. 15-21.

47. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med. 2020;382(16):1564-7.

48. TC Sağlık Bakanlığı. COVİD-19 Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı 2020 [Available from: https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberigenelbilgilerepidemiyolojivetanipdf.pdf Erişim Tarihi: 2 Kasım 2022.

49. Center for Disease Control and Prevention. Symptoms of COVİD-19 2022 [Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html. Erişim Tarihi: 3 Kasım 2022.

50. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic : A Systematic Review. Ann Intern Med. 2021;174(5):655-62.

51. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines: Clinical spectrum of SARS-CoV-2 infection 2022 [Available from: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/. Erişim Tarihi: 2 Kasım 2022.

52. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323(13):1239-42.

53. World Health Organization. Living guidance for clinical management of COVID-19 2021 [Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/349321/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.2-eng.pdf Erişim Tarihi: 2 Kasım 2022.

54. Özdemir A, Okuroğlu N. Covid-19 klinik belirti ve bulgularında son bir yılda neler değişti? In: Sain Güven G, Yıldız P, Uyaroğlu O, editors. İç Hastalıkları ve COVID-19. 1. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p. 19-24.

55. Usta B, Balaban Y. COVID-19 ve gastrointesineal semptomlar. In: Sain Güven G, Yıldız P, Uyaroğlu O, editors. İç Hastalıkları ve COVID-19. 1. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p. 73-80.

56. Keser Z, Akçalı E, Turgutalp K. Nefroloji ve COVID-19. In: Keşkek Ş, editor. İç Hastalıkları Pratiğinde COVID-19 ve Sistemik Hastalıklar. 1. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p. 43-55.

57. Değirmenciler R, Çalık Başaran N, Uzun Ö. COVID-19: Etken, risk faktörleri, klinik, tanı ve tedavi. In: Sain Güven G, Uyaroğlu O, editors. İç Hastalıkları ve COVID-19. 1. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p. 10-6.

58. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 2020;191:145-7.

59. Gök G. COVID-19'da kardiyovasküler sistem tutulumunun epidemiyolojisi. In: Duman D, editor. COVID-19 ve Kardiyovasküler Sistem. 1. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p. 1-3.

60. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol. 2020;17(5):259-60.

61. 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. JAMA Cardiol. 2020;5(7):802-10.

62. Bivona G, Agnello L, Ciaccio M. Biomarkers for Prognosis and Treatment Response in COVID-19 Patients. Ann Lab Med. 2021;41(6):540-8.

63. Yavuz Ermiş G, Şirinoğlu Demiriz I. Biyobelirteçlerin tanımı ve önemi. In: Kurt Yüksel M, editor. COVID-19 Sürecinde Biyobelirteçlerin Klinik Pratikte Kullanımı. 1. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p. 1-3.

64. Akbulut M. COVID-19 sürecinde biyobelirteç olarak kardiyak troponin In: Kurt Yüksel M, editor. COVID-19 Sürecinde Biyobelirteçlerin Klinik Pratikte Kullanımı. 1. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p. 67-9.

65. Hu X, Chen D, Wu L, He G, Ye W. Declined serum high density lipoprotein cholesterol is associated with the severity of COVID-19 infection. Clin Chim Acta. 2020;510:105-10.

66. Rezaei A, Neshat S, Heshmat-Ghahdarijani K. Alterations of Lipid Profile in COVID-19: A Narrative Review. Curr Probl Cardiol. 2022;47(3):100907.

67. Agouridis AP, Pagkali A, Zintzaras E, Rizos EC, Ntzani EE. High-density lipoprotein cholesterol: A marker of COVID-19 infection severity? Atherosclerosis plus. 2021;44:1-9.

68. Dobiasova M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER(HDL)). Clin Biochem. 2001;34(7):583-8.

69. Liu J, Yang R, Zhou M, Mao W, Li H, Zhao H, et al. Fractional esterification rate of cholesterol in high-density lipoprotein associates with risk of coronary heart disease. Lipids Health Dis. 2017;16(1):162.

70. Zhu X, Yu L, Zhou H, Ma Q, Zhou X, Lei T, et al. Atherogenic index of plasma is a novel and better biomarker associated with obesity: a population-based cross-sectional study in China. Lipids Health Dis. 2018;17(1):37.

71. Song P, Xu L, Xu J, Zhang HQ, Yu CX, Guan QB, et al. Atherogenic Index of Plasma is Associated with Body Fat Level in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. Curr Vasc Pharmacol. 2018;16(6):589-95.

72. Acıman Demire E, Karpuz Seren B, Açıkgöz M, Atasoy H. Diyabetik Polinöropati Şiddeti İle Serum Aterojenite İndeks İlişkisinin Değerlendirilmesi. Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi. 2020;4(3):224-9.

73. Onat A, Can G, Kaya H, Hergenc G. "Atherogenic index of plasma" (log10 triglyceride/high-density lipoprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes, and vascular events. J Clin Lipidol. 2010;4(2):89-98.

74. Söğüt E, Avcı E, Üstüner F, Arıkan E. Serum aterojenite indeksi olarak (TG/HDL-K) oranının değerlendirilmesi. Türk Klinik Biyokimya Derg. 2006;4:1-8.

75. Kim SH, Cho YK, Kim Y-J, Jung CH, Lee WJ, Park J-Y, et al. Association of the atherogenic index of plasma with cardiovascular risk beyond the traditional risk factors: a nationwide population-based cohort study. Cardiovascular Diabetology. 2022;21(1):1-11.

76. Karaseva A, Evdokimova N, Stryukova E, Khudyakova A, Logvinenko I. Associations of changes in lipid metabolism parameters and the severity of COVID-19 infection in Novosibirsk residents. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(9):4979.

77. Arasalingam A, Mayurathan P, Francis G, Francis V, Majitha S. Atherogenic Index in Plasma and COVID-19 prognostication: A single centre study. 2022.

78. Taha E, Mohialdeen Taha M, Al-Obaidy S, Faris Hasan B, Rahim S. Association between Atherogenic Index and Cholesterol to HDL Ratio in COVID-19 Patients During the Initial Phase of Infection. Archives of Razi Institute. 2022;77(3):1303-10.

79. Team CC-R. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(12):343-6.

80. Jin J-M, Bai P, He W, Wu F, Liu X-F, Han D-M, et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. Frontiers in public health. 2020:152.

81. Mi J, Zhong W, Huang C, Zhang W, Tan L, Ding L. Gender, age and comorbidities as the main prognostic factors in patients with COVID-19 pneumonia. American journal of translational research. 2020;12(10):6537.

82. Booth A, Reed AB, Ponzo S, Yassaee A, Aral M, Plans D, et al. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. PloS one. 2021;16(3):e0247461.

83. Liu H, Chen S, Liu M, Nie H, Lu H. Comorbid Chronic Diseases are Strongly Correlated with Disease Severity among COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Aging Dis. 2020;11(3):668-78.

84. Aggarwal G, Cheruiyot I, Aggarwal S, Wong J, Lippi G, Lavie CJ, et al. Association of cardiovascular disease with coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity: a meta-analysis. Current problems in cardiology. 2020;45(8):100617.

85. Baker J, Ayenew W, Quick H, Hullsiek KH, Tracy R, Henry K, et al. High-density lipoprotein particles and markers of inflammation and thrombotic activity in patients with untreated HIV infection. J Infect Dis. 2010;201(2):285-92.

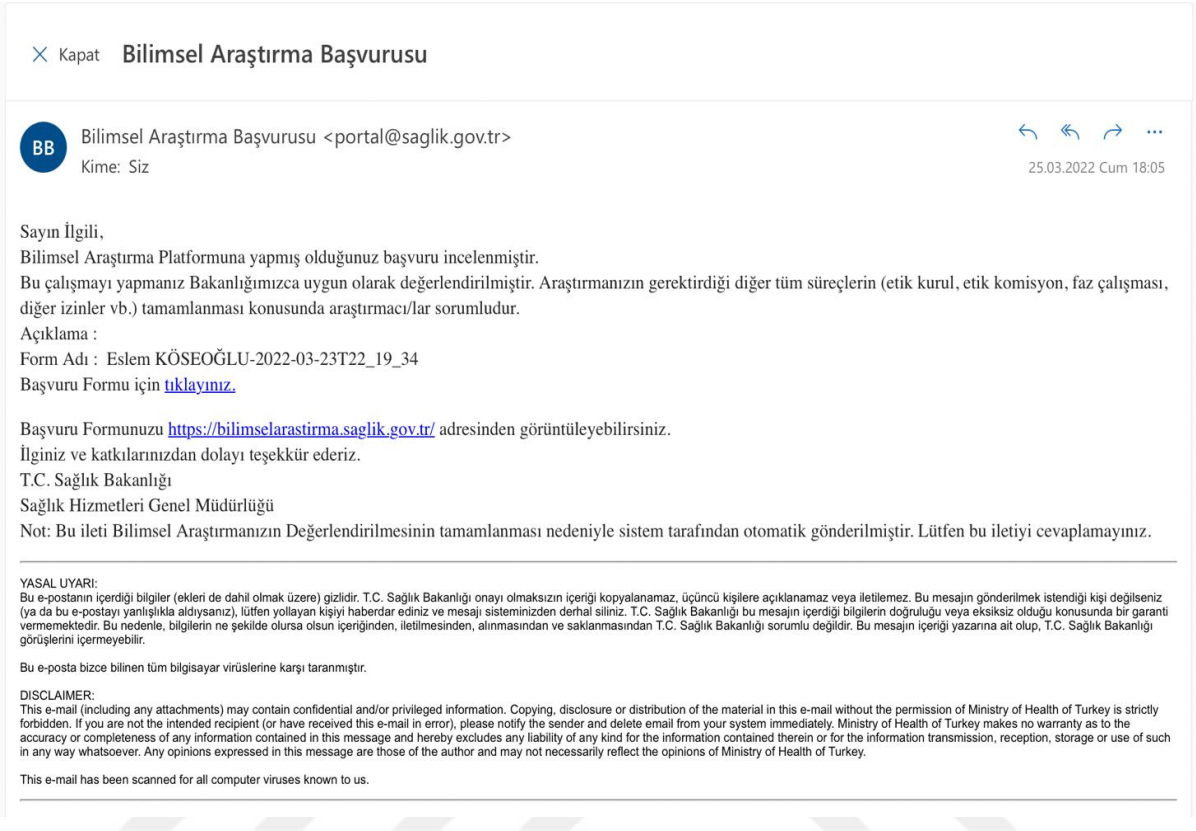
86. Khovidhunkit W, Memon RA, Feingold KR, Grunfeld C. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. J Infect Dis. 2000;181 Suppl 3:S462-72.

87. Niroumand S, Khajedaluee M, Khadem-Rezaiyan M, Abrishami M, Juya M, Khodaee G, et al. Atherogenic Index of Plasma (AIP): A marker of cardiovascular disease. Med J Islam Repub Iran. 2015;29:240.

88. Cai G, Shi G, Xue S, Lu W. The atherogenic index of plasma is a strong and independent predictor for coronary artery disease in the Chinese Han population. Medicine (Baltimore). 2017;96(37):e8058.

10. EKLER

Ek-1. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Başvuru Onayı



× Kapat **Bilimsel Araştırma Başvurusu**

BB Bilimsel Araştırma Başvurusu <portal@saglik.gov.tr>
Kime: Siz
25.03.2022 Cum 18:05

Sayın İlgili,
Bilimsel Araştırma Platformuna yapmış olduğunuz başvuru incelenmiştir.
Bu çalışmayı yapmanız Bakanlığımızca uygun olarak değerlendirilmiştir. Araştırmanızın gerektirdiği diğer tüm süreçlerin (etik kurul, etik komisyon, faz çalışması, diğer izinler vb.) tamamlanması konusunda araştırmacı/lar sorumludur.
Açıklama :
Form Adı : Eslem KÖSEOĞLU-2022-03-23T22_19_34
Başvuru Formu için tıklayınız.

Başvuru Formunuzu https://bilimselarastirma.saglik.gov.tr/ adresinden görüntüleyebilirsiniz.
İlginiz ve katkılarınızdan dolayı teşekkür ederiz.
T.C. Sağlık Bakanlığı
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü
Not: Bu ileti Bilimsel Araştırmanızın Değerlendirilmesinin tamamlanması nedeniyle sistem tarafından otomatik gönderilmiştir. Lütfen bu iletiyi cevaplamayınız.

YASAL UYARI:
Bu e-postanın içerdiği bilgiler (ekleri de dahil olmak üzere) gizlidir. T.C. Sağlık Bakanlığı onayı olmaksızın içeriği kopyalanamaz, üçüncü kişilere açıklanamaz veya iletilemez. Bu mesajın gönderilmek istendiği kişi değilseniz (ya da bu e-postayı yanlışlıkla aldıysanız), lütfen yollayan kişiyi haberdar ediniz ve mesajı sisteminizden derhal siliniz. T.C. Sağlık Bakanlığı bu mesajın içerdiği bilgilerin doğruluğu veya eksiksiz olduğu konusunda bir garanti vermemektedir. Bu nedenle, bilgilerin ne şekilde olursa olsun içeriğinden, iletilmesinden, alınmasından ve saklanmasından T.C. Sağlık Bakanlığı sorumlu değildir. Bu mesajın içeriği yazarına ait olup, T.C. Sağlık Bakanlığı görüşlerini içermeyebilir.

Bu e-posta bizce bilinen tüm bilgisayar virüslerine karşı taranmıştır.

DISCLAIMER:
This e-mail (including any attachments) may contain confidential and/or privileged information. Copying, disclosure or distribution of the material in this e-mail without the permission of Ministry of Health of Turkey is strictly forbidden. If you are not the intended recipient (or have received this e-mail in error), please notify the sender and delete email from your system immediately. Ministry of Health of Turkey makes no warranty as to the accuracy or completeness of any information contained in this message and hereby excludes any liability of any kind for the information contained therein or for the information transmission, reception, storage or use of such in any way whatsoever. Any opinions expressed in this message are those of the author and may not necessarily reflect the opinions of Ministry of Health of Turkey.

This e-mail has been scanned for all computer viruses known to us.