

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**COVID- 19 PANDEMİSİ SÜRECİNDE SOSYAL HAYAT
KISITLAMALARININ ERİŞKİN BİREYLERDE
KAN LİPİD PROFİLİNE ETKİSİ**

**Dr. Saniye ALTINSOY
UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2023**

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

COVID- 19 PANDEMİSİ SÜRECİNDE SOSYAL HAYAT
KISITLAMALARININ ERİŞKİN BİREYLERDE
KAN LİPİD PROFİLİNE ETKİSİ

Dr. Saniye ALTINSOY
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. İzzet FİDANCI

ANKARA 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi boyunca tecrübesiyle, ilgisi ve sevgisiyle daima bana kendimi ailesinden biriymiş gibi hissettiren, kendisini tanıdığım için kendimi şanslı hissettiğim sevgili anabilim dalı başkanımız sayın Doç. Dr. Duygu AYHAN BAŞER'e,

Aile hekimliği uzmanlık eğitimim boyunca ve tez sürecimde her türlü desteği, soruma ve sorunuma ilgiyle yaklaşan, desteğini asla esirgemeyen ve klinik tecrübeleriyle polikliniklerde sorularımı cevaplandıran değerli tez hocam, Doç. Dr. İzzet FİDANCI'ya,

Yine aynı şekilde, klinik tecrübesiyle, dostça yaklaşımıyla, akademik alanda ilk adımım olan ilk vaka raporumu yazmama hem vesile, hem yardımcı hem de destek olan değerli hocam Doç. Dr. Hilal AKSOY'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca tanıştığım, ailem gibi olan sevgili asistan arkadaşlarıma,

Eğitim hayatıma başladığım günden itibaren bütün çocukları için özveriyle, zor şartlarda bile her zaman yanımda olan ve canım babam Esat ALBAYRAM ve canım annem Döne ALBAYRAM'a,

Maddi ve manevi her türlü sorunumda, hayatım boyunca her zaman arkamda olan iki can kardeşim Uzm. Dr. Fuat ALBAYRAM ve Mustafa Kemal ALBAYRAM'a

Hayatıma girdiği andan itibaren hem arkadaş, hem sevgili, hem eş, hem de yol gösterici olan, tüm sıkıntılarımda bana destek olan can eşim Doç. Dr. Bülent ALTINSOY'a sonsuz saygı ve sevgilerimi sunarım.

ÖZET

Altınsoy S., Covid-19 Pandemisi Sürecinde Sosyal Hayat Kısıtlılıklarının Lipid Profili Üzerine Etkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2022. Covid-19 pandemisi insanların sosyal hayatlarında kısıtlamalara neden olmuştur. Evlere kapanma mecburiyeti, sosyal izolasyonlar insanları fiziksel hareketsizliğe (sedanter davranış) sevk etmiştir. Bu çalışmada geriye dönük olarak Covid-19 pandemisi sürecinde sedanter yaşamın erişkin bireylerin lipid profiline etkisini incelemeyi amaçladık. Çalışmamıza 01.03.2019-31.12.2021 tarihleri arasında kolesterol paneli bakılan tüm hastalar, retrospektif olarak elektronik hasta kayıtlarından toplanarak; polikliniklerimize belirtilen tarihler arasında başvurmuş olan, 18 yaş ve üstü ile 65 yaş arasındaki kişilerden pandemi öncesi (2019 Mart- 2020 Mart), kısıtlama dönemi (2020 Mart-2021 Haziran) ve kısıtlamalar sonrası normalleşme süreci de dediğimiz pandemi sonrası dönem (2021 Haziran-sonrası) olarak 3 ayrı dönemde lipid paneli bakılmış olan ve veri eksikliği olmayan olan tüm hastalar kabul edilerek çalışmaya dahil edilmiştir. Belirtilen tarihler arasında üç dönemde de kolesterol paneli bakılmış olan toplam 376 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamıza katılan hastaların %49,7'si erkek, %50,3'ü kadındı; en küçük yaş 30, en büyük yaş 64 olup ortalama yaş $49,81 \pm 9,069$ idi. Total kolesterol ve total kolesterol/HDL-K oranı ve VLDL-K değerleri pandemi döneminde, pandemi öncesi dönemden anlamlı olarak daha yüksekti. HDL-K değeri pandemi döneminde düşük olup, pandemi öncesinde yüksekti ancak pandemi sonrası dönemde pandemi sürecinden anlamlı bir değişiklik saptanmadı. LDL-K değeri pandemi sürecinde pandemi öncesinden yüksekti. Pandemi sonrası normalleşme sürecinde pandemi sürecinden daha düşük olup, pandemi öncesi döneme göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Trigliserid değerleri pandemi sürecinde pandemi öncesi ve pandemi sonrası normalleşme sürecine göre yüksek olup, pandemic öncesi ve pandemic sonrası arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. NonHDL-K değerleri pandemi sürecinde, pandemi öncesi ve pandemi sonrasına göre anlamlı olarak düşüktü. Bu sonuçlara göre, Dünyada birçok ülkede kısıtlamaların olduğu pandemi sürecinde, sosyal hayat kısıtlılıkları (spor salonlarının kapatılması, okulların online eğitime geçmesi, sokağa çıkma yasakları ve sosyal aktivitelerin kısıtlanması gibi) insanları sedanter bir yaşam tarzına yönlendirdiği için beklendiği gibi lipid profilini olumsuz etkilemiştir. Dislipidemi kardiyovasküler hastalıkların sebeplerinden biridir. Pandemi sonrası normalleşme sürecinde ise düzelme görülmesine rağmen pandemi öncesi kolesterol değerlerine ulaşamamıştır. Pandeminin erken dönemde kardiyovasküler risk üzerine olumsuz etkileri görülmüş olup, sedanter yaşam tarzının alışkanlık haline gelmemesi ve ileriki muhtemel pandemilerde daha fazla fiziksel olarak aktif bir hayat için çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: sedanter yaşam, hiperlipidemi, pandemic, Covid-19 hastalığı, Covid-19 pandemisi, fiziksel inaktivite, sosyal hayat kısıtlılıkları

ABSTRACT

ALTINSOY S. The effect of social life restrictions on lipid profile during the Covid-19 pandemic process. Ankara, 2022. The Covid-19 pandemic has caused restrictions on people's social lives. The obligation to stay at home and social isolation have led people to physical inactivity (sedentary behavior). In this study, we aimed to retrospectively examine the effect of sedentary life on the lipid profile of adult individuals during the Covid-19 pandemic. In our study, all patients whose cholesterol panel was examined between 01.03.2019 and 31.12.2021 were collected retrospectively from electronic patient records; people between the ages of 18 and over and 65 years of age who applied to our polyclinics between the specified dates, pre-pandemic (March 2019-March 2020), restriction period (March 2020-June 2020), and post-pandemic period (2021 June-post). All patients whose lipid panels were examined in 3 separate periods and who had no data deficiency were accepted and included in the study. A total of 376 patients whose cholesterol panels were examined in all three periods between the specified dates were included in the study. Of the patients participating in our study, 49.7% were male and 50.3% were female; the youngest age was 30, the oldest was 64, and the mean age was 49.81 ± 9.069 years. Total cholesterol and total cholesterol/HDL-C ratio and VLDL-C values were significantly higher in the pandemic period than in the previous pandemic period. HDL-C value was low during the pandemic and was high before the pandemic, but no significant change was detected in the post-pandemic period from the pandemic process. LDL-C value was higher during the pandemic than before the pandemic. It was lower in the post-pandemic normalization process than in the pandemic process, and it was found to be significantly higher than the pre-pandemic period. Triglyceride values were higher in the pandemic process than in the pre-pandemic and post-pandemic normalization process, and no significant difference was found between pre-pandemic and post-pandemic. NonHDL-C values were significantly lower during the pandemic than before and after the pandemic. According to these results, social life restrictions (such as the closure of gyms, the transition of schools to online education, curfews and restriction of social activities) during the pandemic process, where there are restrictions in many countries in the world, have negatively affected the lipid profile as expected, as they lead people to a sedentary lifestyle. Dyslipidemia is one of the causes of cardiovascular diseases. Although there was an improvement in the normalization process after the pandemic, the pandemic could not reach the previous cholesterol values. Negative effects of the pandemic on cardiovascular risk have been observed in the early period, and studies should be carried out for a more physically active life in future possible pandemics.

Keywords: sedentary life, hyperlipidemia, pandemic, Covid-19 disease, Covid-19 pandemic, physical inactivity, social life restrictions

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Koronavirüsler.....	4
2.1.1. SARS- COV- 2.....	8
2.2. COVİD-19 Pandemisi.....	10
2.2.1. Bulaşma.....	11
2.2.2. Virüs İnaktivasyonu.....	15
2.2.3. Patofizyolojisi.....	16
2.2.4. Klinik Özellikler.....	19
2.2.5. Tanı.....	22
2.2.6. Görüntüleme.....	26
2.2.7. Erişkin Hasta Yönetimi.....	31
2.2.8. Tedavi.....	32
2.3. Pandemi Kontrolünün Sağlanması İçin Alınan Önlemler.....	45
2.3.1. Bireysel Önlemler.....	45
2.3.2. Toplumsal önlemler.....	46
2.4. COVİD-19 Pandemisi ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri.....	47
2.5. Hiperlipidemi.....	49
2.5.1. Lipidler ve lipid metabolizması.....	49
2.5.2. Hiperlipidemi ve ateroskleroz.....	50
2.5.3. Hiperlipidemi tedavisi.....	51
2.6. Sedanter Yaşam.....	62
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	65
3.1. Etik Kurul Onayı ve İzinler.....	65
3.2. Araştırmanın Tipi.....	65

3.3 Araştırmanın Yürütüldüğü Yer ve Zaman.....	65
3.4. Araştırmanın Evren ve Örneklemi.....	65
3.5. Çalışmanın Yürütülmesi ve Veri Toplanması	66
3.6. İstatistiksel Analiz	67
4. BULGULAR	68
4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Sosyodemografik ve Sağlık ile İlgili Özellikleri	68
4.2. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Pandemi Öncesi Dönemi, Pandemi Dönemi ve Pandemi Sonrası Dönemdeki Kolesterol Paneli Özellikleri	71
4.3. Çalışmaya Dahil Edilen Kadın Hastaların Pandemi Öncesi Dönemi, Pandemi Dönemi ve Pandemi Sonrası Dönemdeki Kolesterol Paneli Özellikleri	73
4.4. Çalışmaya Dahil Edilen Erkek Hastaların Pandemi Öncesi Dönemi, Pandemi Dönemi ve Pandemi Sonrası Dönemdeki Kolesterol Paneli Özellikleri	74
4.5. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Pandemi Öncesi, Pandemi ve Pandemi Sonrası Dönemdeki Kolesterol Paneli Özelliklerinin Karşılaştırılması	77
5. TARTIŞMA	83
6. SONUÇLAR	91
7. ÖNERİLER.....	93
8. KAYNAKLAR	94
9. EKLER.....	108

SİMGELER VE KISALTMALAR

AACE	: Amerika Klinik Endokrinologlar Derneği
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACC	: American College of Cardiology
ACE2	: İnsan Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
ACR	: Amerikan Radyoloji Koleji
AHA	: American Heart Association
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
ASVKH	: Aterosklerotik Kalp Hastalıkları
ATP IV	: Erişkin Tedavi Paneli IV
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
CETP	: Kolesterol Ester Transfer Proteini
CoV	: Koronavirüsler
COVID-19	: Koronavirüs Hastalığı 2019
CQ	: Klorokin
CYP	: Sitokrim P450
DASH	: Hipertansiyon Diyeti
DHA	: Dokosaheksaenoik Asit
DM	: Diyabetes Mellitus
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EAS	: Avrupa Ateroskleroz Derneği
EPA	: Eikosapentaenoik Asit
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
EUA	: Acil Kullanım İzni
FLTP	: Fosfolipid Transfer Proteini
HCoV	: İnsan Koronavirüsü
HCQ	: Hidroksiklorokin
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinler
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni

HT	: Hipertansiyon
HTG	: Hipertrigliseridemi
IDL	: Orta Yoğunluklu Lipoproteinler
IDS	: Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği
ISTH	: Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KKH	: Kronik Kalp Hastalığı
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
KVO	: Kardiyovasküler Olay
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler
Lp (a)	: Lipoprotein (a)
LPL	: Lipoprotein Lipaz
MERS	: Orta Doğu Solunum Sendromu
MET	: Metabolik Eşdeğeri
MODS	: Çoklu Organ Disfonksiyon Sendromu
mRNA	: Messenger RNA
MVPA	: Orta ile Şiddetli Fiziksel Aktivite
NAAT	: Nükleik Asit Amplifikasyon Testi
NF-κB	: Nükleer Transkripsiyon Faktörü-κB
NLR	: Nötrofil-Lenfosit Oranı
NTD	: N-terminal Alanı
PAH	: Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon
PCSK9	: Proteinaz K-benzeri Subtilaz 9
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PD	: Peptidaz alanı
PE	: Pulmoner Emboli
PPAR-α	: Peroksizom Proliferator Aktive Edici Reseptör
PT	: Protrombin Zaman
PUFA	: Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
QM	: Şilomikronlar
RAS	: Retiküler Aktive Edici Sistem

RBD	: Reseptör Bağlama Alanı
RdRp	: RNA'ya bağımlı bir RNA polimerazı
RDT	: Hızlı Tanı Testi
RMR	: Dinlenme Metabolizma Hızı
RSNA	: Kuzey Amerika Radyoloji Derneği
RT-PCR	: Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS	: Şiddetli Akut Solunum Sendromu
SARSr-CoV	: SARS ile İlişkili Koronavirüs
SCORE	: Sistemik Koroner Risk Değerlendirmesi
STR	: Torasik Radyoloji Derneği
TEMD	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TG	: Trigliseridler
TİA	: Geçici İskemik Atak
TKP	: Toplum Kökenli Pnömoni
TRS	: Transkripsiyon Düzenleyici Dizi
US	: Ultrason
UTR	: Yan Çevrilmemiş Bölge
UV	: Ultraviyole
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler
VTE	: Venöz Tromboemboli
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi
YTD	: Yaşam Tarzı Değişiklikleri

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1. Coronavirüslerin Genom Karşılaştırması.....	6
2.2. Covid-19 Semptomları	20
2.3. Covid-19’da Ciddi Hastalık Riskini Arttıran Durumlar	21
2.4. COVID-19’da görülen BT bulguları ve önerilen raporlama dili	28
2.5. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Erişkin hasta tedavisi rehberinde belirtilen hastaya yatış kriterleri	32
2.6. TEMD Serum Lipidlerinin Sınıflandırılması	51
2.7. SCORE puanlarına ve eşlik eden klinik tablolara göre 10 yıllık ölüm riski Kategorileri	54
4.1. Çalışmaya katılan kişilerin sosyodemografik özellikleri	69
4.2. Pandemi Öncesi Lipid Kolesterol Paneli Özellikleri	71
4.3. Pandemi sürecindeki Kolesterol Paneli Özellikleri.....	72
4.4. Pandemi Sonrası Dönemdeki Kolesterol Paneli Özellikleri	72
4.5. Kadın Hastaların Pandemi Öncesi Dönemdeki Kolesterol Paneli Özellikleri	73
4.6. Kadın Hastaların Pandemi Dönemdeki Kolesterol Paneli Özellikleri	74
4.7. Kadın Hastaların Pandemi Sonrası Dönemdeki Kolesterol Paneli Özellikleri ..	74
4.8. Erkek Hastaların Pandemi Öncesi Dönemdeki Kolesterol Paneli Özellikleri	75
4.9. Erkek Hastaların Pandemi Dönemindeki Kolesterol Paneli Özellikleri	76
4.10. Erkek Hastaların Pandemi Sonrası Dönemdeki Kolesterol Paneli Özellikleri .	76
4.11. Hastaların Pandemi öncesi, Pandemi süreci ve Pandemi sonrası Dönemdeki Kolesterol Paneli Karşılaştırılması.....	77
4.12. Hastaların pandemi süreci/pandemi öncesi, pandemi sonrası/pandemic öncesi ve pandemi sonrası/pandemi sürecindeki kolesterol panellerinin ikili karşılaştırılması.....	81

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Coronaviridae ailesinin farklı cinslerindeki üyelerin genom organizasyonları	5
2.2. CoV RNA genomlarının karşılaştırılması.....	9
2.3. Covid-19 Enfeksiyon Periyodu	14
2.4. SARS-CoV-2' nin hücreye giriş mekanizması	18
2.5. SARS-CoV-2 için PCR pozitif, dispnesi olan 57 yaşında erkek hasta. Üst, orta ve alt alanlarda (ok başları ile gösterilen) bilateral periferik opasiteler	27
2.6. Covid-19 Hastalığı BT Bulgusu.....	30
2.7. SCORE 10 yıllık ölümcül kardiyovasküler risk hesaplama tablosu	53
3.1. Çalışmanın Örnek Tarih Period Aralıkları	66
3.2. Çalışmanın Başvuru Sayıları.....	67
4.1. Üç Dönemde Kolesterol Paneli Bakılan Hastaların Cinsiyet Dağılımı	68
4.2. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Kronik Hastalık Durumu	70
4.3. Kronik Hastalıklarının Cinsiyetlerdeki Dağılımı	70
4.4. Üç Dönemde Total Kolesterol Düzeyleri.....	78
4.5. Üç Dönemde HDL-K Düzeyleri	79
4.6. Üç Dönemde LDL-K Düzeyleri.....	79
4.7. Üç Dönemde VLDL-K düzeyleri.....	80
4.8. Üç Dönemde Non-HDL-K Düzeyleri	80
4.9. Üç Dönemde Trigliserid Düzeyleri.....	81
4.10. Üç Dönemde Kolesterol Paneli Düzeyleri	82

1. GİRİŞ

Şiddetli Akut Solunum Sendromu-Koronavirüs (SARS-CoV-2) ilk olarak Çin'in Vuhan Eyaleti'nde Aralık ayının sonlarında solunum yolu belirtileri (ateş, öksürük, nefes darlığı) gelişen bir grup hastada, ilk başta hastalığın ne olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Araştırmalar sonucunda Ocak 2020'de yeni Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) olarak tanımlanmıştır. Salgın başlangıçta bu bölgedeki deniz ürünleri ve hayvan pazarında bulunanlarda tespit edilmiştir. Daha sonra insandan insana bulaşarak Vuhan başta olmak üzere Hubei eyaletindeki diğer şehirlere ve Çin Halk Cumhuriyeti'nin diğer eyaletlerine ve diğer dünya ülkelerine yayılmıştır (1).

Yeni Koronavirüs Hastalığına SARS-CoV-2 virüsü neden olur. Koronavirüsler, hayvanlarda veya insanlarda hastalığa neden olabilecek büyük bir virüs ailesidir. İnsanlarda, birkaç koronavirüsün soğuk algınlığından Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS) gibi daha şiddetli hastalıklara kadar solunum yolu enfeksiyonlarına neden olduğu bilinmektedir (1). Hastalığın şiddeti yaş ve komorbiditelere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Belirtisiz olgular olabileceği bildirilmekle birlikte, en sık görülen belirtiler ateş, öksürük ve nefes darlığıdır. Şiddetli olgularda, ağır solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği ve ölüm gelişebilmektedir (2).

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), tüm ülkelerde emek, ekonomi, üretim, sağlık ve dolayısıyla yaşam tarzı dahil birçok faktörü etkiledi. Bu salgın virüs yayılım zincirini önlemek için katı kararlara yol açmıştır. Primer önlem olarak fiziksel mesafeyi ve hareketliliği azaltarak çoğu ülke karantina ve uzaktan çalışmayı teşvik eden devlet planları oluşturmuştur. Karantinaya dayalı eylem planları, insanların uzun süre aynı yerde kaldıkları, ekranlara (video oyunları, bilgisayarlar, tabletler, akıllı telefonlar, televizyon) maruz kalma gibi yerleşik davranışları teşvik eden, evden görevler ve spor alanlarının ve spor salonlarının kapatılması, performans gösterebilen insanlar için tele-çalışma gibi bir durum yarattı. Pandemi, enerji harcamalarında ve açık hava spor aktivitelerinde azalmaya neden oldu (3). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 11 Mart 2020'de Covid 19 Pandemisini ilan etti. Ardından DSÖ, davranışsal ve nonfarmakolojik olarak tokalaşma, fiziksel temastan kaçınma, üniversitelerin kapatılması, sosyal ve büyük toplantıların yasaklanması, kendini izole etme, sosyal

mesafe ve karantina gibi bazı koruyucu davranışların benimsenmesi için tavsiyelerde bulunmuştur. Devam eden pandemi sürecinde halk sağlığı yetkilileri ve hükümetler gittikçe artan kısıtlama tavsiyelerinde bulunmuş ve hatta bazı topluluk ve bölgeler kilitlenmiştir. Bu kısıtlamalar enfeksiyon yayılımını frenlemeye yardımcı olurken, günlük aktiviteleri olumsuz etkilemiştir. Fiziksel aktiviteler, seyahat etme, kapalı spor salonları, grup toplantıları gibi fiziksel teması arttıracak her türlü günlük aktivite kısıtlanmış ya da tamamen yasaklanmıştır. Çok sayıda ülkede sokağa çıkma yasağı uygulanmıştır. Covid 19 pandemisi sırasında düzenli egzersiz ve fiziksel aktiviteyi içeren açık hava etkinliklerini içeren zorunlu kısıtlamalar yaygın kronik kalp hastalıklarına katkıda bulunabilecek sedanter yaşamı arttırıp egzersizi azalttı. Spor salonları ve sağlık kulüplerinin kapanmasının yanında yürüyerek çalışmaya giden insanların evde çalışmaya geçilmesiyle birlikte fiziksel aktivitelerinde büyük oranda azalma olmuştur (4). Türkiye’de bildirilen ilk vaka 11 Mart 2020’dedir. Nisan 2020’den itibaren Sağlık Bakanlığının önerileri doğrultusunda İçişleri Bakanlığı tarafından kısıtlamalar başlamıştır. Bu kısıtlamalar dışında da herkese “Evde Kal” çağrısında bulunulmuştur (5).

Kardiyovasküler hastalık (KVH) hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önde gelen mortalite ve morbidite olmaya devam etmektedir. Değiştirilebilir olmasına rağmen koroner arter hastalıklarında ve ateroskleroz gibi birçok hastalık için hiperlipidemi ana risk faktörü olmaya devam etmektedir. Aterosklerozun en önemli özelliği, damar duvarında başta kolesterol olmak üzere lipidlerin birikmesidir. Özellikle, ateroskleroz ve hiperkolesterolemi arasındaki ilişki, fiziksel aktivite ve sigara içme gibi yaşam tarzı faktörlerinden etkilenir (6). Fiziksel inaktivite lipid metabolizmasında derin negatif etkilere sahiptir. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol seviyelerinde artışa sebep olur ancak bu orta seviye düzenli egzersizle düzelebilir (7). Yayımlanmış bir metanalizde düzenli aerobik egzersizin yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyini ortalama 1,9 ila 2,5 mg (0,05-0,06 mmol/L) yükselttiği gösterilmiştir. Diğer etkileri ise total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit düzeylerinde sırasıyla ortalama 3,9 -3,9 -7,1 mg/dl (0,10, 0,10 ve 0,08 mmol/L) düşürmesidir (8). Sınırlı çalışmalarda gençlerin obezite ve aktivitesinin Covid 19 pandemisi sürecinde nasıl değiştiğini göstermiştir. İtalya’ da yakın zamanda yapılan bir çalışmada Covid 19 pandemisi döneminde spor aktivitelerinin azaldığını,

uyku süresinin, öğün sayısının arttığını ve ekran süresinin önemli ölçüde arttığını gösterilmiştir (9). Yapılan başka bir çalışmada ise ortalama total kolesterol LDL, HDL olmayan kolesterol, glikolize hemoglobin (HbA1c) ve açlık kan şekerinin pandemi döneminde daha düşük olduğu, ortalama HDL kolesterol, trigliserit (TG) ve ürik asit değerlerinin her iki yıl arasında benzer olduğunu belirtilmiştir (10). Literatür taraması sonucunda ülkemizde bu konuda yapılmış çalışmaya rastlanmamıştır.

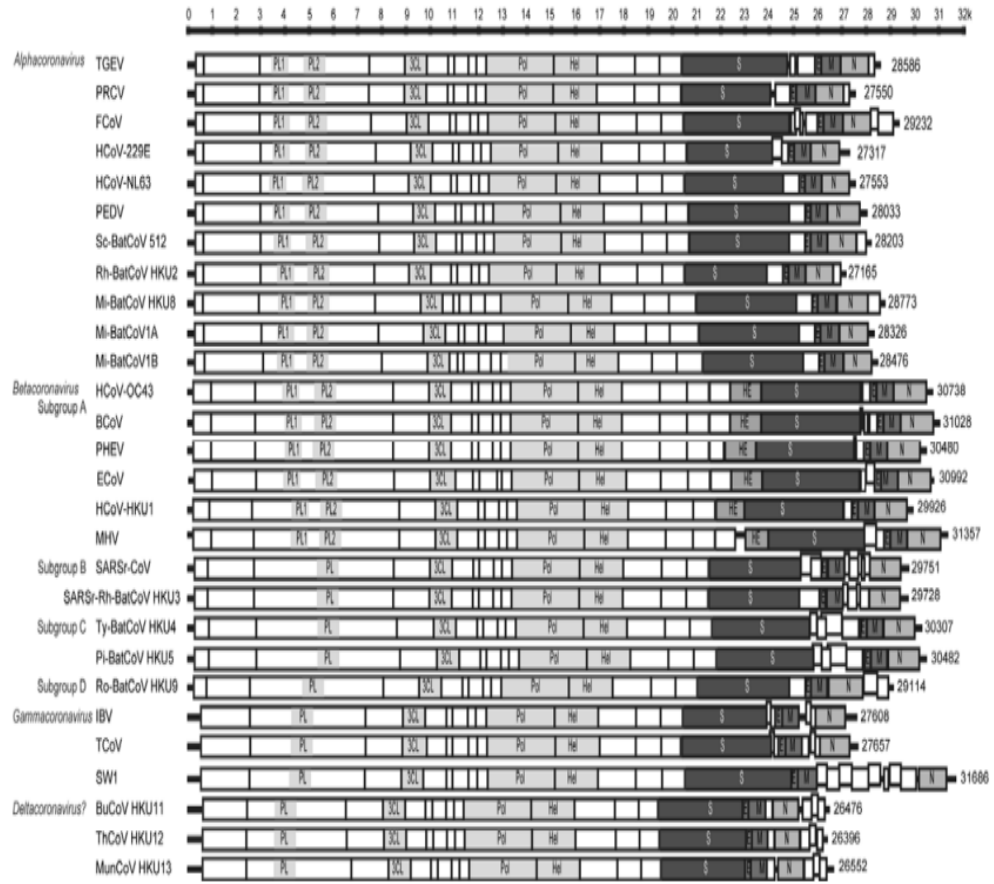
Çalışmamızın amacı; pandemi sürecindeki sosyal hayat kısıtlılıklarının erişkin bireylerde kan lipid profili üzerine etkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koronavirüsler

Coronavirüsler (CoV) (Nidovirales takımı, Coronaviridae ailesi, Coronavirinae alt ailesi) zarflı, pozitif sarmallı ribo nükleik asit (RNA) virüsleridir. Geleneksel olarak virüsler kültür, elektron mikroskobu ve serolojik çalışmalarla karakterize edilir ve sınıflandırılır. Bu fenotipik yöntemler kullanılarak koronavirüsler, 120-160 nm çapında, taç benzeri bir görünüme sahip zarflı virüsler olarak tanımlandı. "Koronavirüs" adı, taç anlamına gelen Yunanca κορόνω'ndan türetilmiştir. Antijenik ilişkilerine göre koronavirüsler üç gruba ayrıldı. Grup 1 ve 2, memeli koronavirüsleri ve grup 3 kuş koronavirüslerinden oluşur. Son yirmi yılda nükleik asit amplifikasyon teknolojileri, otomatik deoksiribo nükleik asit (DNA) dizileme ve biyoinformatik araçların icadı ve gelişmeler, her türlü bulaşıcı hastalık ajanının karakterizasyonu ve sınıflandırılmasında devrim yarattı. Moleküler yöntemler kullanılarak, koronavirüsler pozitif anlamda, tek sarmallı RNA virüsleri olarak sınıflandırılır. Filogenetik yöntemle SARS ile ilişkili koronavirüsün (SARSr-CoV) grup 2, grup 2b koronavirüs; yanı sıra grup 2c, 2d, 3b ve 3c koronavirüslerin keşfi yapılabildi (11).

Koronavirüsler, en büyük genomlara [26.4 kb (ThCoV HKU12) ila 31.7 kb (SW1)] sahip olduğu bilinen RNA virüsleridir (Şekil 1) (11). Geniş genom, bu virüs ailesine fazladan genleri yerleştirme ve değiştirmede plastisite özelliği kazandırmıştır. Koronavirüs genomlarının G + C içerikleri %32'den (HCoV-HKU1) %43'e kadar (Pi-BatCoV HKU5 ve MunCoV HKU13) değişiklik gösterir (Tablo 1). Koronavirüs genomlarının hem 5' hem de 3' uçları kısa çevrilmemiş bölgeler içerir. Kodlama bölgeleri için, tüm koronavirüslerin genom organizasyonları, her bir koronavirüs alt grubunda değişken sayıda ek ORF bulunmasına rağmen karakteristik gen sırası 5'-replikaz, ORF1ab, Spike (S), zarf (E), zar (M), nükleokapsid (N)-3' ile benzerdir (Tablo 1, Şekil 1). Bir transkripsiyon düzenleyici dizi (TRS) motifi, çoğunlukla ORF bölgesinden önceki lider sekansının 3' ucunda bulunur (Tablo 1). TRS motiflerinin bir "kopyalama-seçim" mekanizması için RNA replikasyonu esnasında rastgele kalıp geçişi aracılığıyla koronavirüslerde RNA rekombinasyonunda yüksek bir homolog frekans ile sonuçlanmasında önemli olduğu düşünülmektedir (11).



Şekil 2.1. Coronaviridae ailesinin farklı cinslerindeki üyelerin genom organizasyonları (11).

Tablo 2.1. Coronavirüslerin Genom Karşılaştırması (11).

Viruses	Hosts	G+C contents	Transcription regulatory sequences	No. of nsp in ORF1ab	No. of papain-like proteases in ORF1ab	No. of small ORFs between ORF1ab and N	Presence of conserved S cleavage site	No. of small ORFs downstream to N
<i>Alphacoronavirus</i>								
Transmissible gastroenteritis virus	Pigs	0.38	CUAAAC	16	2	2	N	1
Porcine respiratory coronavirus	Pigs	0.37	CUAAAC	16	2	1	N	1
Feline coronavirus	Cats	0.39	CUAAAC	16	2	4	N	2
Human coronavirus 229E	Humans	0.38	CUAAAC	16	2	2	N	-
Human coronavirus NL63	Humans	0.34	CUAAAC	16	2	1	N	-
Porcine epidemic diarrhea virus	Pigs	0.42	CUAAAC	16	2	1	N	-
Scotophilus bat coronavirus 512	Lesser Asiatic yellow house bats	0.40	CUAAAC	16	2	1	N	1
Rhinolophus bat coronavirus HKU2	Chinese horseshoe bats	0.39	CUAAAC	16	2	1	N	1
Miniopterus bat coronavirus HKU8	Bent-winged bats	0.42	CUAAAC	16	2	1	N	1
Miniopterus bat coronavirus 1A	Bent-winged bats	0.38	CUAAAC	16	2	1	N	-
Miniopterus bat coronavirus 1B	Bent-winged bats	0.39	CUAAAC	16	2	1	N	-
<i>Betacoronavirus</i>								
Subgroup A								
Human coronavirus OC43	Humans	0.37	CUAAAC	16	2	1	Y	-
Bovine coronavirus	Cows	0.37	CUAAAC	16	2	3	Y	-
Porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus	Pigs	0.37	CUAAAC	16	2	2	Y	-
Equine coronavirus	Horses	0.37	CUAAAC	16	2	2	Y	-
Human coronavirus HKU1	Humans	0.32	CUAAAC	16	2	1	Y	-
Mouse hepatitis virus	Mice	0.42	CUAAAC	16	2	2	Y	-
Subgroup B								
Human SARS related coronavirus	Humans	0.41	ACGAAC	16	1	7	N	-
SARS-related Rhinolophus bat coronavirus HKU3	Chinese horseshoe bats	0.41	ACGAAC	16	1	5	N	-
Subgroup C								
Tylonycteris bat coronavirus HKU4	Lesser bamboo bats	0.38	ACGAAC	16	1	4	N	-
Pipistrellus bat coronavirus HKU5	Japanese pipistrelle bats	0.43	ACGAAC	16	1	4	N	-
Subgroup D								
Rousettus bat coronavirus HKU9	Leschenault's rousette bats	0.41	ACGAAC	16	1	1	N	2
<i>Gammacoronavirus</i>								
Infectious bronchitis virus	Chickens	0.38	CUUAACAA	15	1	4	Y	-
Turkey coronavirus	Turkeys	0.38	CUUAACAA	15	1	5	Y	-
Beluga whale coronavirus	Beluga whales	0.39	AAACA	15	1	8	N	-
<i>Deltacoronavirus</i>								
Bulbul coronavirus HKU11	Chinese bulbuls	0.39	ACACCA	15	1	1	N	3
Thrush coronavirus HKU12	Gray-backed thrushes	0.38	ACACCA	15	1	1	N	3
Munia coronavirus HKU13	White-rumped munias	0.43	ACACCA	15	1	1	N	3

Coronavirinae alt ailesi Alpha, Beta, Gamma ve Deltacoronavirus olmak üzere dört cins içerir. Koronavirüsler kuşları (gama ve deltakoronavirüsler) ve insanlar da

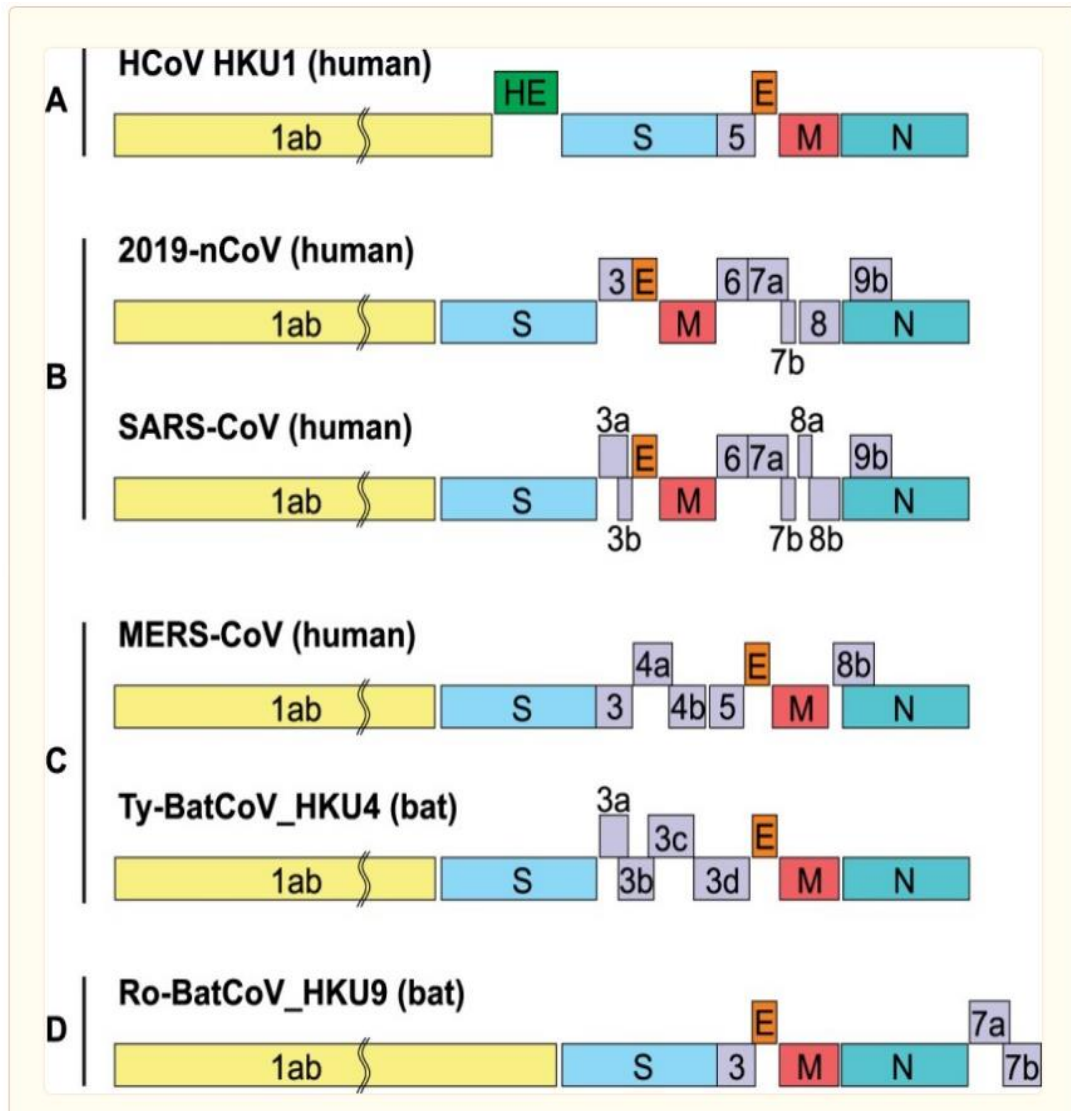
dahil olmak üzere çeşitli memeli türlerini (esas olarak alfa ve betakoronavirüsler) enfekte eder. Domuzların bulaşıcı gastroenterit virüsü (TGEV), bovine CoV (BCoV) ve kedi koronavirüsü (FCoV) gibi önemli çiftlik hayvanı patojenlerini içeren Animal CoV'ler 80 yıldan uzun süredir bilinmektedir. İnsanlarda altı farklı CoV tanımlanmıştır. Endemik insan CoV'sinin (HCoV) en eski raporları, HCoV-OC43 ve -229E'nin tanımlandığı 1960'lara dayanmaktadır. HCoV-NL63 ve -HKU1, sırasıyla 2004 ve 2005'te keşfedildi. Bu dört endemik HCoV'ye ek olarak, son 20 yılda insanlarda iki salgın CoV ortaya çıkmış, sırasıyla 2003 ve 2012'de SARS-CoV ve MERS-CoV keşfedilmiştir. Her iki virüs de Betacoronavirus cinsine aittir ve yüksek vaka ölüm oranları içeren salgınlardan sorumluydu. SARS-CoV, 2002/2003'te viral pnömoni salgınından sorumluydu. Bu salgın en az 8000 kişiyi etkiledi ve yaklaşık %10'luk bir vaka ölüm oranı ile karakterize edildi. SARS-CoV'nin salgın soyunun, insanlar tarafından misk kedileri gibi etçil vahşi hayvanlardan elde edildiğine ve bunun da virüsü rinolophid yarasalardan aldığına inanılıyor. 2004'ten beri hiçbir insan SARS-CoV vakası bildirilmemişti, ancak yarasalar tarafından taşınan SARS-CoV veya yakından ilişkili virüsler, yayılma enfeksiyonundan sonra insan hastalığına neden olabilir. İnsanları enfekte eden diğer yüksek derecede patojenik CoV- MERS-CoV 2012'de Suudi Arabistan'da ölümcül bir insan zatürre vakasında tesadüfen keşfedildi. Müteakip çalışmaların büyük bir kısmı, insanların düzenli ve sıklıkla MERS-CoV'u Orta Doğu'daki büyük bir çiftlik hayvanı türü olan tek hörgüçlü develerden zoonotik bir enfeksiyon olarak aldığını göstermektedir. Afrika, Orta Doğu ve Asya'daki yaşam alanlarındaki tek hörgüçlü develerin artık çok yüksek oranlarda MERS-CoV için seropozitif olduğu biliniyor. Bununla birlikte, yarasa ilişkili bu MERS ile ilişkili CoV'ler, insanları enfekte eden muadillerinden, SARS-CoV'in yarasa ile ilişkili virüslerden genetik olarak çok daha uzaktır. MERS-CoV'nin keşfinden bu yana 2000'den fazla insan vakası rapor edildi. Hastaneyle ilişkili kümelerde vaka ölüm oranı %35 civarındaydı (WHO, 2017). Hastane kaynaklı salgınların, yoğun enfeksiyon kontrol önlemleri ile daha fazla yayılma durdurulmadan önce, insandan insana bulaşmanın dört ardışık adımını içerdiği bilinmektedir. Orta Doğu'da büyük bir çiftlik hayvanı türü olarak tek hörgüçlülerin rolü nedeniyle, MERS-CoV, bilinmeyen bir salgın ve pandemik potansiyel içeren ciddi bir zoonotik tehdidi temsil eder (11,12)

Koronavirüsler (CoV'ler) insan ve omurgalılar için önemli patojenlerdir. İnsan, çiftlik hayvanları, kuşlar, yarasalar, fare ve diğer birçok vahşi hayvanın solunum, mide-bağırsak, karaciğer ve merkezi sinir sistemini enfekte edebilirler. 2002/2003'te SARS salgınları ve 2012'deki MERS, yeni ortaya çıkan CoV'lerin hayvandan insana ve insandan insana bulaşma olasılığını göstermiştir. Aralık 2019'da Wuhan'da bir gizemli pnömoni salgını tüm dünyada büyük ilgi görmektedir. Çin hükümeti ve araştırmacılar, salgını kontrol altına almak ve etiyolojik çalışmalarını yürütmek için hızlı önlemler alıyor. Çin'deki en az beş bağımsız laboratuvar (<http://virological.org/> ve <https://www.gisaid.org>) tarafından derin dizileme ve etiyolojik araştırmalarla gizemli pnömoniye neden olan ajanın yeni bir koronavirüs (nCoV) olduğu belirlendi. 12 Ocak 2020'de DSÖ yeni virüsü geçici olarak 2019 yeni koronavirüs (2019-nCoV) olarak adlandırdı (13) .

2.1.1. SARS- COV- 2

Yüzyılın üçüncü zoonotik insan koronavirüsü (CoV), Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan'daki Huanan Güney Çin Deniz Ürünleri Pazarı ile bağlantılı bir grup hastayla Aralık 2019'da ortaya çıktı. SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonlarına benzer şekilde, hastalarda en şiddetli vakalarda ateş, nefes almada zorluk ve bilateral akciğer infiltrasyonu gibi viral pnömoni semptomları görüldü (14). Birkaç hafta içinde, DSÖ tarafından geçici olarak 2019 yeni koronavirüs (2019-nCoV) olarak adlandırılan yeni bir koronavirüs açıklandı. 2019-nCoV enfeksiyonu olan bir hastadan alınan bir virüs genomu üzerinde biyoinformatik analiz gerçekleştirdik ve bunu diğer ilgili koronavirüs genomlarıyla karşılaştırdık. Genel olarak, 2019-nCoV genomunun yarasalar SARS benzeri CoVZXC21 ile %89 ve insan SARS-CoV ile %82 nükleotid kimliğiyle benzerlikleri vardır. Orf1a/b, Spike, Envelope, Membran ve Nucleoprotein'in filogenetik ağaçları da yarasalar, misk kedisi ve insan SARS koronavirüsleri ile yakın bir şekilde kümelenmiştir. Bununla birlikte, Spike'in 2019-nCoV'nin reseptör bağlama alanının harici alt alanı, SARS ile ilgili diğer koronavirüslerle yalnızca %40 amino asit özdeşliğini paylaşır. Dikkat çekici bir şekilde, orf3b'si tamamen yeni bir kısa proteini kodlar. Ayrıca, yeni orf8'i muhtemelen bir alfa sarmalı ile salgılanmış bir proteini kodlar, ardından altı iplik içeren bir beta yaprağı/yaprakları gelir (15).

2019-nCoV'nin tek sarmallı RNA genomu, 9860 amino asidi kodlayan 29891 nükleotit büyüklüğündeydi. G + C içeriği %38 idi. Diğer β CoV'lere benzer şekilde, 2019-nCoV genomu iki yan çevrilmemiş bölge (UTR) ve bir poliproteini kodlayan tek bir uzun açık okuma çerçevesi içerir. 2019-nCoV genomu, 5'-replikaz (orf1/ab)-yapısal proteinler [Spike (S)-Zarf (E)-Membran (M)-Nucleokapsid (N)]-3' sırasına göre düzenlenmiştir ve A β -CoVs soyunda karakteristik olarak bulunan hemagglutinin-esteraz geninden yoksundur.(Şekil 2).



Şekil 2.2. CoV RNA genomlarının karşılaştırılması

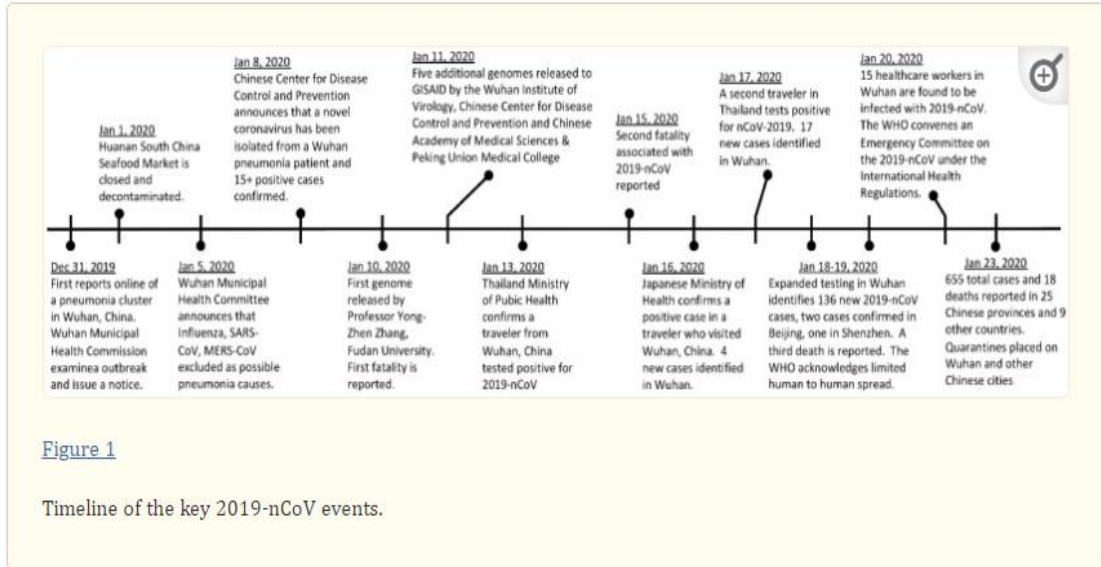
2019-nCoV'nin 5'- ve 3'-UTR dizileri, \geq %83,6 nükleotid kimlikleri olan diğer β CoV'lerin dizilerine benzer. SARSr-CoV ve SARS-CoV arasındaki ana fark orf3b, Spike ve orf8'dedir, ancak özellikle daha önce rekombinasyon sıcak noktaları olduğu

gösterilen Spike S1 ve orf8'de değişkendir. 2019-nCoV, yarasas SARS ile ilgili koronavirüslerle yakından ilişkili yeni bir B Betacoronavirus neslidir. Ayrıca viral replikasyon döngüsü ve patogenezdaki rollerini belirlemek için daha fazla araştırmayı hak eden benzersiz genomik özelliklere sahiptir. Piyasadaki doğal hayvan rezervuarını ve ara hayvan konakçısını belirlemek için daha fazla hayvan örnekleme önemlidir. Bu, diğer iki zoonotik Betacoronavirus, SARS-CoV ve MERS-CoV'den sonra insana sıçrayan bu ortaya çıkan koronavirüsün evrimsel tarihine ışık tutacaktır (15).

Verilerimiz primerların 2019- nCoV'yi SARS CoV ile %95 özdeşlik paylaşan yarasas SARS- CoV WIV1 dahil olmak üzere diğer tüm insan koronavirüslerinden ayırt edebildiğini göstermektedir. Ayrıca ACE2 SARS CoV için bilinen bir hücre reseptörüdür. Yeni koronavirüs 2019'unda İnsan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörü eksprese edebilen hücrelere girmek için ACE2 proteinini bir giriş reseptörü olarak kullanabildiğini ancak ACE2'yi eksprese etmeyen hücreleri kullanmadığını gösteriyoruz. Bu da muhtemelen ACE2'nin muhtemelen geçtiği hücre reseptörü olduğunu gösteriyor (16).

2.2. COVID-19 Pandemisi

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2), ilk olarak 2019'da Çin'in Wuhan kentinde tespit edilen yeni bir β - koronavirüstür. Çin'de görülen bu atipik pnömoni vakaları ilk kez 31 Aralık 2019'da kamuoyuna duyurulmuştur. Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), bir etken madde hakkında kapsamlı spekülasyonlardan sonra, Wall Street Journal tarafından hazırlanan bir raporu doğruladı ve 9 Ocak'ta yeni bir CoV tespit edildiğini duyurdu. Yeni CoV (2019-nCoV) tek bir hastadan izole edildi ve ardından 16 ek hastada doğrulandı. Viral pnömoniyi tetiklediği henüz doğrulanmasa da, 2019-nCoV'nin olası nedensel ajan olduğu hızla tahmin edildi. 24 Ocak itibarıyla toplam vaka sayısı Çin'deki 25 ilde 26 ölüm ve 10 ülkede 19 ihraç edilen vaka ile en az 870 toplam vaka sayısına ulaştı (14).



SARS-CoV-2 uluslararası alanda hızla yayıldı. Dağıtım ve iletim tüm kıtalarda kaydedildi. İlk salgın Wuhan şehrinde ve çevresindeki Hubei eyaletinde gerçekleşti. Çin'in diğer eyaletlerinde ve diğer ülkelerdeki ithal enfeksiyonlar Ocak sonu/Şubat başı gibi erken bir tarihte rapor edildi. Kore Cumhuriyeti, Tayvan ve Vietnam da dahil olmak üzere birçok Asya ülkesinde, kontrol önlemlerinin hızlı bir şekilde uygulanmasından sonra bile salgının çoğunluğunda başarısız oldu. Avrupa ve ABD (Amerika Birleşik Devletleri)'deki hızlı yayılma nedeniyle DSÖ 11 Mart 2020'de ortaya çıkan salgını pandemi olarak sınıflandırdı. Nisan 2020'nin sonunda, dünya çapında 3 milyondan fazla vaka ve 200.000'den fazla ölüm bildirildi (17).

Küresel olarak, 13 Haziran 2022, 17:19 CEST itibariyle, DSÖ'ye bildirilen 6.307.021 ölüm dahil 532.887.351 onaylanmış COVID-19 vakası olmuştur. 6 Haziran 2022 tarihi itibariyle toplam 11.854.673.610 doz aşı yapılmıştır (18).

2.2.1. Bulaşma

SARS-CoV-2'nin baskın bulaşma yolu solunumdur. Vertikal iletim nadiren gerçekleşir; transplasental geçiş belgelenmiştir. Canlı virüs aerosollerden 3 saate kadar ve çeşitli yüzeylerden 72 saate kadar izole edildi; Bildirilen en uzun canlılık yarılanma ömrü yaklaşık 6 saat olan plastik ve paslanmaz çelikteydi. Virüsün düşük sıcaklıklarda oldukça kararlı olduğunu, ancak 70 °C'de 5 dakika içinde virüsün inaktivasyonu ile

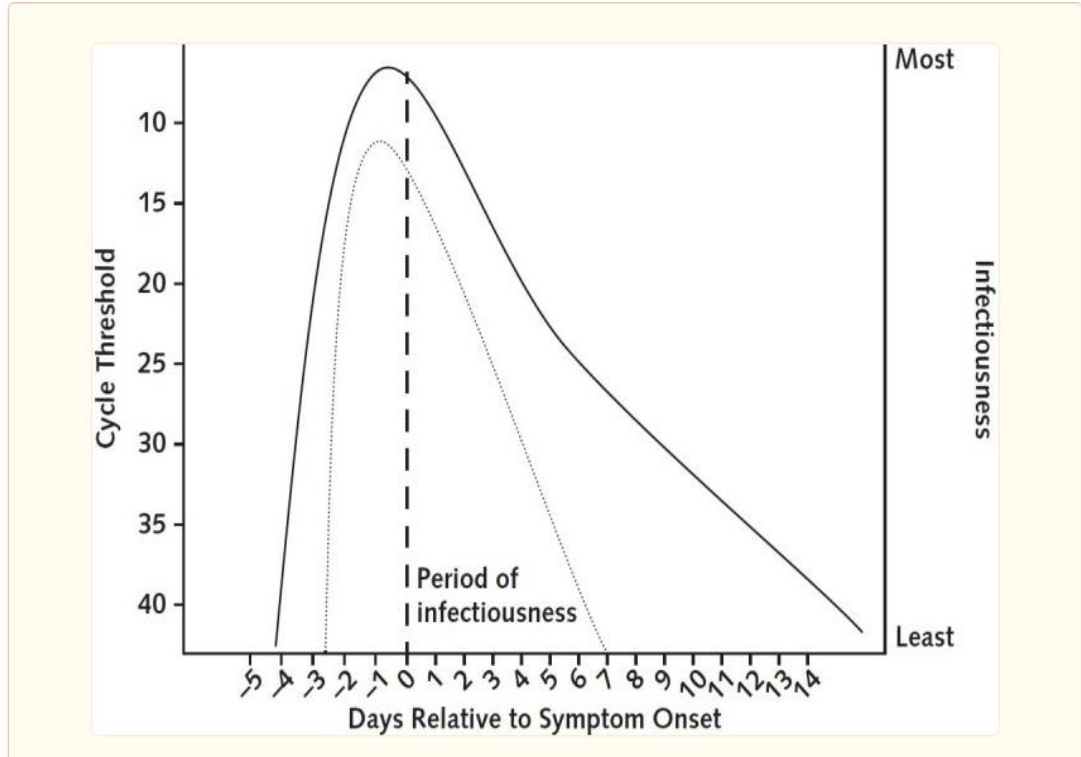
ısıya duyarlı olduğu bulundu. Ek olarak, çeşitli dezenfektanlarla inkübasyondan sonra SARS-CoV-2 kültürlenemedi, bu da deneysel olarak temizleme prosedürlerinin etkinliğini doğruladı. SARS-CoV-2, yapay olarak oluşturulmuş aerosollerde yaklaşık bir saatlik yarılanma ömrü ile sert yüzeylere kıyasla çok daha kısa süre yaşayabilir. Diğer koronavirüslerden daha uzun, neredeyse bir güne kadar bir miktar kalıcı canlılık olduğunu gösteriyor. Güçlü güneş ışığı, aerosollerdeki yarı ömrü 2-3 dakikaya düşürür. Güneş ışığının ultraviyole (UV) bileşeninin sorumlu olması muhtemeldir. UVB ve UVC pencere camından geçmez. UVC radyasyonu genel olarak virüs inaktivasyonu için en etkili dalga bandıdır (19).

Artan kanıtlar aerosollar yoluyla mesafe olmasına rağmen şarkı söylemek gibi aerosol üreten prosedürler sırasında, yetersiz ventilasyonun olduğu kapalı ortamlarda dahil olmak üzere virüsün bulaşabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, yakınlığın bulaşma riskinin kilit bir belirleyicisi olduğuna dair çok sayıda kanıt bulunmaktadır. Büyük (>50 µm) damlacıklar ancak yüz seviyesinin altına yerleşmeden önce başka bir kişiye ulaşırsa doğrudan bulaşıcıdır. Şiddetli öksürme veya hapşırma virüsü 2 m'den fazla taşıyabilmesine rağmen, 1 veya 2 m'lik sosyal mesafe kurallarının altında yatan fikir budur. Aerosol parçacıkları hava ile birlikte hareket eder. Bir saat veya daha uzun süre enfektif kalarak, bu süre içinde potansiyel olarak çok daha uzun mesafeler kat edebilirler, ancak virüs konsantrasyonu dağılma ile azaldığı için sosyal mesafe hala etkilidir. Havalandırmanın yayılmayı önleme veya teşvik etmedeki rolü, solunum yoluyla bulaşmanın önemini de vurgulamaktadır. Ek olarak, araştırmalar hem sağlık kurumlarında hem de toplumda maskelemenin SARS-CoV-2 bulaşmasını azalttığını bulmuştur. Çin'de yapılan bir araştırma, semptom gelişmeden önce evde maske kullanımının hanede bulaşma riskini önemli ölçüde azalttığını buldu. Tüm bu kanıtlar, bu virüsün solunum yoluyla yayılmasının baskın rolünü desteklemektedir. Risk, maruz kalma süresine ve temiz hava havalandırma hızına bağlıdır. Kamu binalarında temiz hava, Yüksek Etkinlikte Partikül Yakalayıcı (HEPA) filtreleri aracılığıyla ya da devirdaim dışarı havasıyla resirküle edilerek veya sadece pencereleri açarak elde edilebilir (19,20)

Birçok çalışma, SARS-CoV-2'nin vertikal bulaşma olasılığını değerlendirdi. Yenidoğanlarda birkaç pozitif SARS-CoV-2 IgM raporu vardır. Ayrıca,

yenidoğanlarda doğumdan sonra polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testinde erken nazofaringeal pozitiflik olduğuna dair birkaç rapor vardır. Ek olarak, anne sütünden bebeklere doğrulanmış bir geçiş bildirilmediği halde, anne sütü viral RNA içerebilir. Birlikte ele alındığında, bu çalışmalar SARS-CoV-2'nin vertikal geçişinin nadiren gerçekleştiğini göstermektedir (15). Fekal-oral bulaşma, ince bağırsakta bilinen yüksek konsantrasyonda ACE2 reseptörü nedeniyle salgının başlarında teorize edildi. Şu anda insanlarda fekal-oral bulaşmayı destekleyen hiçbir kanıt yoktur. Mevcut hiçbir kanıt SARS-CoV-2'nin cinsel yolla bulaşmasını desteklememektedir. Cinsel partnerler arasındaki bağlantılı bulaşmalar için, solunum yoluyla bulaşmanın dışlanması mümkün olmayacaktır. Bugüne kadar, kan örneklerinden replikasyon yetkin bir virüs izole edilmemiştir ve belgelenmiş kan yoluyla bulaşma vakası yoktur (20).

SARS-CoV-2'si olan kişiler semptomlu veya semptomsuz bulaşabilir. Semptomsuz olanlar presemptomatik olabilir veya asemptomatik kalabilirler. SARS-CoV-2'nin solunum yolundaki viral yükleri, semptomların başlamasından sonra hızla azalır ve daha yüksek yükler üst solunum yolundan alt solunum yoluna kayar (Şekil 3). Tüm yükler zamanla azalsa da, şiddetli hastalığı olan hastalar hafif hastalığı olanlara göre daha yüksek solunum yolu viral yüklerine sahiptir. Virüsün 5,2 günlük bir kuluçka dönemi olduğunu varsayılarak, bulaşıcılığın semptom başlangıcından 2,3 gün önce başladığını, semptom başlangıcından yaklaşık bir gün önce zirve yaptığını ve 7 gün içinde hızla düştüğünü tahmin ediliyor. Hafif ila orta dereceli vakalar için, bulaşıcı virüs numunelerden yalnızca semptomların yaklaşık 8. gününe kadar izole edilebilir. Hastanede yatan ciddi hastalığı olan veya durumu kritik olan hastalarda bulaşıcı virüsü daha uzun süre izole etmek mümkün olabilir (20).



Şekil 2.3. Covid-19 Enfeksiyon Periyodu (20).

İnkübasyon süresi enfeksiyonun maruziyetinden semptomların başlangıcına kadar geçen süreye denir. Solunum yolu viral salgınlarını hafifletmede çok önemli bir faktör, inkübasyon döneminin süresinin ve buna bağlı olarak potansiyel olarak maruz kalan bireyler için gerekli karantina süresinin erken belirlenmesidir. COVID-19 salgını sırasında karantina rejimlerinin optimizasyonu halk sağlığı, toplumsal refah ve küresel ekonomi için çok önemli hale geliyor. Yapılan bir çalışmada solunum yolu ssRNA virüslerinin virüs inkübasyon süreleri ile hastalık sunumunun şiddeti arasında sağlam bir ilişki olduğunu gösterilmiştir. Klinik tecrübelerle göre, SARS virüsüne sahip yaşlı erişkinlerde inkübasyon süresinin daha uzun olduğu gözlemlenmiştir. Bu da karantina süresinin normalden daha uzun süre tutulması gerektiğini göstermektedir (21). Yapılan çalışmalarda SARS -Cov-2 RNA seviyesi semptom başlangıcında en yüksek olduğu, hastalığın başlangıcından sonra ilk 10 gün boyunca sürekli azaldığı ve daha sonra plato çizdiği görüldü. Buna göre hafif ve orta şiddette COVID-19'lu kişiler için enfeksiyon kontrol önlemlerinin semptomların başlangıcından hemen sonra başlamasını ve 10 gün boyunca sürdürülmesi önerilir. Hem semptomatik hem de asemptomatik kişiler bulaşıcı virüs kaynağı olması muhtemeldir (22). Çoğunlukla hafif ve orta COVID-19 olanlarda bulgular, hastalığın başlangıcından sonraki ilk 8 gün

içinde numunelerde COVID-19 RNA'sı pozitif saptanmış olup 9 gün sonrasında virüsü nötralize edebilen antikörlara sahip oldukları gözlenmiş ve viral RNA'ya neredeyse hiç rastlanmamıştır (23).

Herkesin enfeksiyona duyarlı olduğu bir popülasyonda enfeksiyon tarafından oluşturulan ortalama vaka sayısı R_0 ile gösterilir. Virüs yayılımının ciddiyetini değerlendirmek için yararlıdır. Temel üreme sayısı R_0 1'den büyükse, bulaşmayı azaltmak için kontrol önlemleri uygulanmadıkça salgın kendi kendine devam ediyor olarak kabul edilir. Temel üreme sayısının meta tahmini 3,15 olup, sosyal mesafe veya karantina gibi önleyici tedbirler halka uygulanmadığında bir virüs taşıyıcısının ortalama en az üç kişiye bulaştırabileceğini düşündürmektedir (24). SARS-CoV-2 için R_0 için mevcut fikir birliği tahmini 2 ile 3 arasındadır. R_0 tahminlerinin heterojenliği, en iyi şekilde, tek bir vakadan bulaşma olasılığının bireyler arası yüksek varyansı ile açıklanabilir (17).

Epidemiyolojide, seri aralıklar, enfekte bir kişinin semptom göstermeye başladığı andan, enfekte olan bir sonraki kişinin semptomatik hale geldiği zamana kadar ölçülür. Enfekte olan kişiler ne kadar hızlı tespit edilir ve izole edilirse, seri aralık o kadar kısalmır ve virüs bulaşma fırsatları o kadar az olur. Seri aralıktaki değişiklik, yalnızca enfeksiyon kontrol müdahalelerinin etkinliğini ölçmekle kalmaz, aynı zamanda artan popülasyon bağışıklığını da gösterebilir (25). Yapılan bir meta-analizde seri aralığın ortalamasının 3,03 ile 7,6 gün arasında değiştiğini hatta vaka izolasyonu ile 1 aylık sürede 2,6 güne kadar düştüğü gözlenmiştir (26).

2.2.2. Virüs İnaktivasyonu

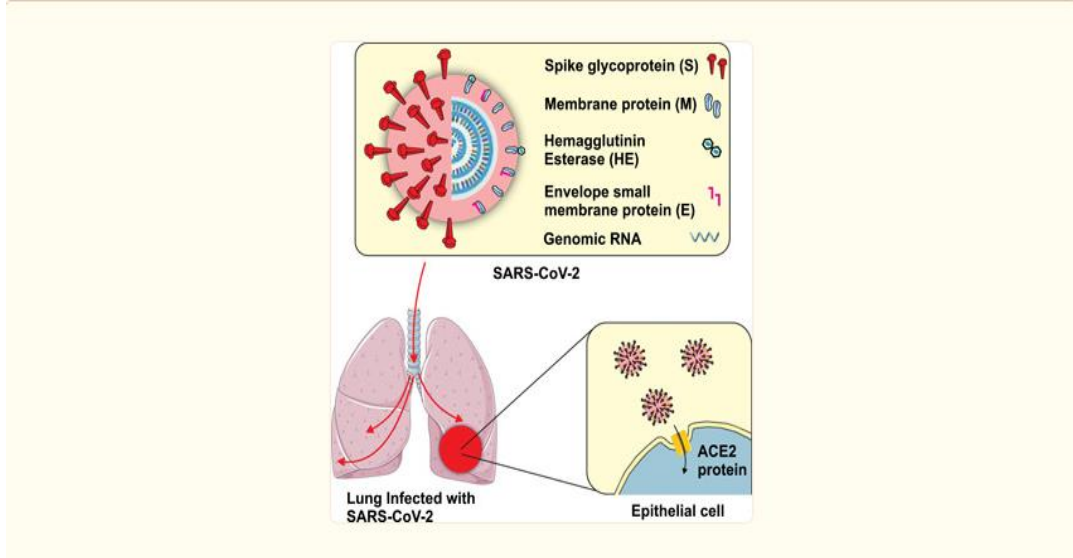
SARS-CoV-2 UV ile etkisiz hale getirilebilir veya 56 °C'de 30 dakikada ayrıca dietil eter, %75 etanol, klor, perasetik asit ve kloroform gibi çoğu dezenfektana karşı hassastır. SARS-CoV-2'nin plastik ve paslanmaz çelik üzerinde bakır ve kartona göre daha stabil olduğu ve bu yüzeylere uygulandıktan sonra 72 saate kadar canlı virüs tespit edildiği bildirildi (27). Karton üzerinde, SARS-CoV-2'nin yarı ömrü SARS-CoV 'den daha uzundu ve her iki virüsün de en uzun canlılığı paslanmaz çelik ve plastik üzerindeydi. SARS-CoV-2' nin paslanmaz çelikte yarı ömrü yaklaşık 5.6 sa ve

plastikte 6.8 saat olarak ölçüldü (28). Bakır üzerinde 4 saat sonra canlı SARS-CoV-2 ölçülmedi. Karton üzerinde 24 saat sonra canlı SARS-CoV-2 ölçülmedi (29).

2.2.3. Patofizyolojisi

ACE2, SARS-CoV'ye benzer şekilde hücre girişi için SARS-CoV-2 tarafından kaçırılan fonksiyonel bir reseptördür. ACE2, esas olarak kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili akciğer, kalp, böbrek ve bağırsakta eksprese edilen bir tip I zar proteinidir. Biyofiziksel ve yapısal kanıtlar, SARS-CoV-2 S proteininin muhtemelen insan ACE2'sine SARS-CoV'den 10-20 kat daha yüksek afinite ile bağlandığını göstermektedir (27). Koronavirüsün S proteini, konakçılarda virüsün konakçı hücrelere yayılmasını kolaylaştıran reseptör proteinine bağlanmaktan sorumludur. Spike (S) proteini, hücre dışı bir segment, tek geçişli bir reseptör sabitleme segmenti ve bir hücre içi segment içeren tipik bir zarf apofizini oluşturan bir tripolimer formunda bulunur. Hücre dışı segment, S1 ve S2 alt birimleri tarafından oluşturulmuştur. S1 alt birimi, N-terminal alanından (NTD) ve reseptör bağlama alanından (RBD) oluşuyordu. Konakçı hücrelere invazyon üzerine S1, hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanabilirken, S2, virüsün konakçı hücrelere girişine katkıda bulunan membran füzyonuna aracılık edebilir. Koronavirüsün S proteininin hedef hücrelere girmesi için gereken iki koşul vardır. İlk olarak, S proteininin S1 alt birimi hücre reseptörüne bağlanır ve böylece virüs hedef hücrenin yüzeyine yapışabilir. İkinci olarak, hücre proteazının, virüs ve hücre zarının kaynaşmasını teşvik etmek için S proteininin S1/S2 ve S2 bölgelerini parçalaması gerekir. SARS-CoV'nin S proteininin hücreye girmek için ACE2 ile bağlandığı ve S protein reaksiyonunu başlatmak için hücre serin proteazı TMPRSS2'yi kullandığı yaygın olarak kabul edilmiştir. ACE2'nin mevcudiyeti, SARS-CoV'nin yayılmasının anahtarıdır. Akciğer dokusuna ek olarak, ACE2 kalpte, böbrek tübüllerinde, ince bağırsağın lümen yüzeylerinde, kan damarlarında ve diğer dokularda da eksprese edilir. ACE2'nin diğer organlardaki doku dağılımı, bazı hastalarda çoklu organ fonksiyon bozukluğunu netleştirebilir. Enfeksiyonun erken fazında, SARS-CoV-2 ACE2 viral Spike(S) proteini aracılığıyla nazal, bronşial epitel hücreleri ve pnömositler gibi hücreleri hedefler. Konak hücrede bulunan tip 2 transmembran serin proteaz (TMPRSS2), ACE2'yi parçalayarak ve koronavirüsün konakçı hücrelere girişine aracılık eden

SARS-CoV-2 S proteinini aktive ederek viral girişi sağlar. ACE2 ve TMPRSS2, konakçı hedef hücrede özellikle alveolar tip 2 epitel hücrelerinde eksprese edilir (30). SARS-COV enfeksiyonu ve rekombinant SARS spike proteininin saldırısı, akciğer dokusunda ACE2 ekspresyonunun önemli ölçüde down regülasyonunu indükleyebilir. SARS reseptörü olan ACE2'nin down regüle edilmiş ifadesi, SARS'ın şiddetli akut akciğer hasarının ortaya çıkmasına sebep olan retiküler aktive edici sistemi (RAS) aktive edebilir. Membran füzyonundan sonra virüs, konakçı hücrelere salınır. Konakçı hücrelerin hücresel membranındaki ACE2 bir düşüş gösterir ve RAS, inflamatuvar reaksiyonları tetikler (29). S1, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'nin (ACE2) peptidaz alanına (PD) doğrudan bağlanan reseptör bağlama alanını (RBD) içerirken, S2 membran füzyonundan sorumludur. S1, konak reseptörü ACE2'ye bağlandığında, S2 üzerindeki başka bir bölünme bölgesi açığa çıkar ve viral enfeksiyon için kritik olan bir süreç olan konakçı proteazlar tarafından bölünür. SARS-CoV-2'nin S proteini, konak enfeksiyonu için ACE2'den de yararlanabilir (31). Başarılı bir giriş yaptıktan sonra, CoV'nin insan konakçısına adaptasyonunu kolaylaştırmak için RNA bazlı genom kendini kopyalamaya ve faydalı yardımcı proteinlerin üretimi ile sonuçlanan spesifik dizileri ifade etmeye başlar. Tüm yapısal proteinler daha sonra süresiz transkripsiyon ürünleri olan 7-9 alt genomik RNA'nın bir alt kümesinden çevrilir. Yeni oluşan viryonlar daha sonra enfekte hücreden ekzositoz yoluyla atılır. Bundan sonra salınan CoV'ler artık akciğer, böbrek, karaciğer, bağırsak ve alt solunum yolu hücreleri dahil olmak üzere geniş bir insan hücre yelpazesini ve ayrıca T lenfositlerini enfekte etme yeteneğine sahiptir (32).



Şekil 2.4. SARS-CoV-2' nin hücreye giriş mekanizması (32).

Şiddetli COVID-19 enfeksiyonunda, düzensiz bağışıklık sistemi, sitokinleri kontrolsüz bir şekilde salgılayarak yanıt verir ve bu da sitokin salınımında belirgin artışlara veya bir "sitokin fırtınası" sendromuna yol açar. Nötrofil-lenfosit oranı (NLR), yüksek sitokin seviyeleri nedeniyle kanda artan NLR ile sitokin fırtınalarının (hipersitokinemi) önde gelen göstergesidir. SARS-CoV-2, birlikte sitokin fırtınasının gelişiminde vazgeçilmez bir rol oynayan monositleri, makrofajları, dendritik hücreleri ve lenfositleri enfekte edebilir. COVID-19 vakalarında, birden fazla vücut organına, özellikle akciğer hücrelerine lökosit alımını önemli ölçüde artıran ve akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) yol açan aşırı miktarda sitokin salınır (33). Viral enfeksiyon üzerine, virüs ürünleri tarafından aktive olan alveolar epitel hücreleri, makrofajlar ve kanda dolaşan monositler aktive edilir. Bunların aktive olmasıyla daha fazla bağışıklık hücresi çeken inflamatuvar sitokinler ve kemokinler üretilir. Özellikle monositler ve T hücreleri yaygın akciğer hasarına neden olur. Bu bulgular, Covid-19'un ana ölüm nedeninin sitokin fırtınalı ARDS olduğu hipotezine yol açmıştır (34).

Enfeksiyonun sonraki aşamalarında viral replikasyon hızlandığında epitelyall-endotel bütünlüğü tehlikeye girer. SARS-CoV-2 epitel hücrelerine ek olarak, pulmoner kapiller endotel hücrelerini enfekte ederek inflamatuvar yanıtı tetikler, monosit ve nötrofil akımını artırır. Endotelite ek olarak hava boşluklarının mononükleer hücreler ve makrofajlarla infiltrasyonu alveol duvarında diffüz kalınlaşmaya neden olur. İnterstiyel mononükleer inflamatuvar infiltratlar ve ödem

Bilgisayarlı Tomografide (BT) buzlu cam opasiteleri olarak görülür. Alveolar boşlukları hiyalin membran oluşumu ile dolduran pulmoner ödem, erken faz ARDS ile uyumlu olarak takip eder. Total olarak endotel bariyerinin bozulması, disfonksiyonel alveolokapiller oksijen transmisyonu ve bozulmuş oksijen kapasitesi ve Covid-19'un karakteristik özelliklerindedir. İnflame akciğer dokuları ve pulmoner endotel hücreleri mikrotrombüs oluşumuna neden olur ve bu durum kritik hastalarda Derin ven trombozu, pulmoner emboli ve trombotik arter komplikasyonlarına (bacak iskemisi, iskemik stroke, Miyokard infarktüsü vs.) neden olabilir (30).

2.2.4. Klinik Özellikler

SARS-CoV-2 ikili bir yapıya sahip görünüyor. Bazı kişilerde trajik bir şekilde ölümcül ve diğerlerinde şaşırtıcı derecede iyi huylu klinik seyrettiği izlenmiştir. SARS-CoV-2 ile enfekte olan ancak COVID-19 semptomları geliştirmeyen kişilerin raporları olmuştur. Bazı hastalarda tanı sırasında hiçbir semptom yokken bazılarında sonradan semptom geliştiği görülmüştür. Yapılan kohort çalışmalarında asemptomatik bireylerin 14 gün boyunca hastalığı bulaştırabildikleri görülmüştür (35).

COVID-19'lu kişilerde, hafif semptomlardan şiddetli hastalığa kadar geniş bir yelpazede semptomlar bildirilmiştir. Belirtiler virüse maruz kaldıktan 2-14 gün sonra ortaya çıkabilir. Herkes hafif ila şiddetli semptomlara sahip olabilir. DSÖ ve CDC tarafından yapılan çalışmalarla bildirilen COVID-19 semptomları tabloda belirtilmiştir (Tablo 2). Bir kişiye virüs bulaştıktan sonra semptomların çıkması yaklaşık 5-6 gün kadar sürer ancak bunun 14 günü bulduğu vakalar görülmüştür (36,37).

Doğrulanmış 61742 hastanın dahil edildiği bir metanalizde; hastaların %87'sinde ateş ve %68'inde öksürük semptomları mevcuttu. Hastaların %14'lük az bir kısmında boğaz ağrısı, %14'ünde baş ağrısı, %8'inde ishal, %7'sinde burun akıntısı ve %6,5'unda bulantı ve kusma şikayetleri vardı. %81 oranında hastanın hastaneye yatırılması gerekti. %25,6'sı kritik durumdaydı ve bütün enfekte hastalarda ölüm oranı %6 tespit edildi. Vaka ölüm oranı 15 yaş altı hasta bireylerde % 0,6, 50 yaş üzerinde %39,5 olduğunu göstermektedir. Bütün gruplarda ölüm oranı %6 olarak bulundu (38).

Tablo 2.2. Covid-19 Semptomları (40).

Çok Yaygın Semptomlar	Yaygın Semptomlar	Ciddi Semptomlar
Ateş	Boğaz ağrısı	Nefes almada zorluk
Öksürük	Baş ağrısı	Nefes darlığı
Halsizlik	Kas ve eklem ağrıları	Konuşma ya da hareket kaybı
Tat veya koku kaybı	Cilt döküntüleri	Konfüzyon
	El veya ayak tırnaklarında renk değişikliği	Göğüs ağrısı
	Kırmızı göz	

10 çalışmanın dahil edildiği 1995 vakanın olduğu başka bir metanalizde; %88,5 ateş, %68,6 öksürük, %35,8 myalji ve yorgunluk, %28,2 balgam çıkarma, %21,9 dispne semptomları ve minör semptomlar olarak %12,1 baş ağrısı-baş dönmesi, %4,8 ishal, %3,9 bulantı ve kusma semptomları olduğu gösterildi (39). Yapılan bir çalışmada orta şiddette COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda tat ve koku bozukluklarının yaygın olduğunu desteklemektedir. Bu çalışmaya göre hastaların %85,6'sında olfaktör disfonksiyon ve % 79,6'sında anosmi bildirilmiştir. Tat ve koku disfonksiyonları görülme oranı %34 ve %87 arasında değişmektedir. Enfekte hastaların başka önemli herhangi bir şikayeti olmaksızın sadece koku alma ve tat alma bozuklukları gösterebilecekleri görülmektedir (40).

T.C. Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı COVID-19 rehberine göre, hastalar ilk değerlendirmede klinik olarak tedavi ve yatış endikasyonlarına göre komplike olmamış hasta, hafif-orta seyirli pnömonili hasta ve ağır pnömonili hasta olarak gruplandırılmıştır.

Komplike Olmamış Hasta

a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup solunum sıkıntısı olmayan (dakika solunum sayısı %93 oda havasında) ve

b. Akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalar

Hafif-Orta Seyirli Pnömonili Hasta

a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, solunum sayısı 90 üzerinde olan ve

b. Akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif-orta pnömoni bulgusu olan hastalar

Ağır Pnömonili Hasta

a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi belirtileri olup, takipnesi mevcut (≥ 30 /dakika) ve oda havasında SpO₂ düzeyi ≤ 90 'ın altında olan ve

b. Akciğer grafisi veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hastalar

CDC bir kişinin altta yatan tıbbi durumuna göre COVID-19'dan artmış ciddi hastalık riskini belirlemek için kanıta dayalı bir liste kategorize etmiştir (41). (Tablo 2.3)

Tablo 2.3. Covid-19'da Ciddi Hastalık Riskini Arttıran Durumlar (41).

YÜKSEK RİSK FAKTÖRLERİ	OLASI YÜKSEK RİSK FAKTÖRLERİ	KANIT DÜZEYİ DÜŞÜK(MİX) RİSK FAKTÖRLERİ
Astım	Altta yatan belirli durumlara sahip çocuklar	Alfa 1 antitripsin eksikliği
Bronşektazi	Fazla kilolu olma	Bronkopulmoner Displazi
Kanser	Orak hücre hastalığı	Hepatit B
Serebrovasküler hastalık	Madde kullanım bozuklukları	Hepatit C
Kronik böbrek hastalığı		Hipertansiyon
Kronik karaciğer hastalığı (Siroz, Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, Alkolik karaciğer hastalığı, Otoimmün hepatit)		Talasemi
KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı)		
Kistik Fibrozis		
Tip 1 Diabetes Mellitus		
Tip 2 Diabetes Mellitus		
Engelliler (Down Sendromu da dahil)		
Kalp hastalıkları (Kalp yetmezliği, Koroner arter hastalıkları, Kardiyomyopatiler)		
İnterstisyel Akciğer Hastalıkları		
Mental sağlık durumları (Depresyon, Şizofreni Spektrum Bozuklukları)		
Nörolojik durumlar		
Obezite		
Fiziksel İnaktivite		
Hamilelik		
Primer immün yetmezlikler		
Pulmoner Hipertansiyon ve Pulmoner Emboli		
Sigara		
Solid organ transplantasyonu veya Kök hücre nakli		
Tüberküloz		
Kortikosteroid ya da herhangi bir immüsupresif tedavi alanlar		

2.2.5. Tanı

T.C. Sağlık Bakanlığının yayınladığı COVID-19 rehberine göre tanı için hastanın öncelikle olası vaka tanımına uyup uymadığına bakılmalıdır. COVID-19 rehberine göre olası vaka; hastada yeni başlayan ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri ve klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması, semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde kendisi veya yakın temasının hastalık açısından yüksek riskli bölgede bulunma öyküsü veya semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde doğrulanmış COVID-19 vakası ile yakın temas eden veya hastanede yatış gerekliliği varlığı (SARI -Severe Acute Respiratory Infections-Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları) şeklinde tanımlanmaktadır (42).

COVID-19 için klinik şüphe düşük olsa bile Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (IDSA) semptomatik her birey için bir ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testiyle yapılan SARS CoV-2 NAAT (Nükleik asit amplifikasyon testi) önermektedir. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) RNA'sını saptamaya yönelik RT-PCR testleri, klinik uygulamada COVID-19 hastalığını saptamak için operasyonel altın standarttır. Tutarlı bir klinik ve radyolojik tabloyla birlikte diğer tahlillerle yapılan çoklu testlerle COVID-19 olarak doğrulanan malzeme panelleri arasında yeni tahliller doğrulanır (43). T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberine göre SARS-CoV-2 için, semptomun başladığı zamana bakılmaksızın, test yapmaya karar verildikten sonra numuneler mümkün olan en kısa sürede alınmalıdır. SARS CoV-2 tanısı için solunum yolu örneğinin alınarak test edilmesi önerilir (42).

Kabul edilen numune türleri:

1. Nazofarengeal (NF) sürüntü örneği (Sağlık çalışanları tarafından alınan)
2. Orofarengeal sürüntü örneği (OF) (Sağlık çalışanları tarafından alınan)
3. Kombine sürüntü örneği (NF + OF)
4. Orta burun bölgesi numuneleri (sağlık çalışanları ya da kişinin tercihen sağlık çalışanı gözetiminde kendisi tarafından alınabilir)

5. Ön burun ucu numuneleri (sağlık çalışanı gözetiminde kişinin kendisi tarafından alınabilir)

6. Alt solunum yolu numuneleri (42).

Örnekleme sırasında kontaminasyon (örneğin bir swabın yanlışlıkla kontamine bir eldivene veya yüzeye dokunması gibi), PCR amplikonları ile kontaminasyon, reaktiflerin kontaminasyonu, örneklerin çapraz reaksiyonu veya diğer virüsler ya da genetik materyal ile çapraz reaksiyonlar gibi teknik problemlerde yanlış pozitiflik olabilir.

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2), 2019 koronavirüs hastalığının (COVID-19) etiyolojik ajanıdır. Virüsün doğru tespiti, CDC ve DSÖ tarafından onaylanan stratejiler için çok önemlidir. SARS-CoV-2 test platformlarının kullanılabilirliği ve hızı arttıkça, terapötik müdahale, kişisel koruyucu ekipman kullanımı, hasta izolasyonu ve işgücü hazırlığı ile ilgili kritik kararları bildirmek için bu testlerin sonuçlarına giderek daha fazla güvenilmektedir. SARS-CoV-2 ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testlerinin analitik performansı iyi tanımlanmış olsa da, klinik performans, inkübasyon sırasında düşük saçılma seviyeleri ve erken enfeksiyon, ve toplanan numunenin yeterliliği, numune alma alanındaki değişkenlik gibi ölçülmesi zor olan çeşitli faktörlerden etkilenir (44). Boğaz sürüntülerinde 5. güne kadar alınan numuneler aynı aralıktayken, daha sonraki sürüntülerde hiçbir subgenomik mRNA saptanmadı. Bu veriler birlikte, semptomların başlamasından sonraki ilk 5 gün boyunca boğazda SARS CoV-2'nin aktif replikasyonunu gösterir. Yapılan bir çalışmadaki hastaların çoğu, ilk test edildiklerinde üst solunum yolundan alınan numunelerde dökülme zirvesinin ötesinde görünüyordu, buna karşın bulaşıcı virüsün balgamda yayılması, semptomların ilk haftası boyunca devam etti. Bu bulgularla birlikte, semptomların hala hafif ve tipik üst solunum yolu enfeksiyonları olduğu bir zamanda aktif faringeal viral saçılma yoluyla SARS-CoV-2'nin SARS-CoV'den daha etkili bir şekilde bulaştığını göstermektedir (45). Bulgularımız, hafif veya orta derecede hastalığı olan hastaların semptomların başlamasından 8 gün sonra daha az bulaşıcı olabileceğini düşündürmektedir (23).

Doğru testler, tedaviye ihtiyacı olabilecek veya enfeksiyonun yayılmasını önlemek için kendilerini izole etmesi gereken kişilerin belirlenmesine olanak tanır. Mevcut olduğunda COVID-19'lu kişilerin tespit edilememesi (yanlış negatif sonuç) tedaviyi geciktirebilir ve enfeksiyonun başkalarına daha fazla yayılmasını riske atabilir. Mevcut olmadığında COVID-19'un yanlış tanımlanması (yanlış pozitif sonuç), kişinin ve yakın temasların gereksiz yere daha fazla test edilmesine, tedavisine ve izolasyonuna yol açabilir. Daha önce COVID-19 geçirmiş kişilerin doğru tanımlanması, hastalık yayılımının ölçülmesinde, halk sağlığı müdahalelerinin (izolasyon gibi) başarısının değerlendirilmesinde ve potansiyel olarak bağışıklığı olan bireylerin belirlenmesinde (gelecekte antikorların bağışıklığı gösterdiği gösterilmelidir) önemlidir (46).

Antikor seviyeleri enfeksiyondan sonra farklı zamanlarda yükselir ve düşer. IgG en son yükselen ama en uzun sürendir. Antikor seviyeleri genellikle enfeksiyondan birkaç hafta sonra en yüksektir (45). Antikorların SARS-CoV-2'ye karşı koruyucu rolü bilinmemektedir, ancak bu antikorlar genellikle antiviral bağışıklığın makul bir korelasyonudur ve anti-reseptör bağlayıcı alan antikor seviyeleri, plazma viral nötralize edici aktiviteye karşılık gelir (47). S1 alt birimi, virüsün duyarlı hücrelere bağlanmasına aracılık eden RBD'yi içerir. RBD, antikorları nötralize etmek için ana hedefidir. S ve alt birimlerine karşı IgM, IgG ve IgA dahil olmak üzere antikorlar enfeksiyondan sonraki 1-3 hafta içinde serumda saptanabilir. IgM ve IgG antikorları neredeyse aynı anda ortaya çıkabilir; bununla birlikte, IgM (ve IgA) antikorları, IgG'den daha hızlı bozunur. S ve N proteinlerine karşı IgG dahil olmak üzere IgG antikorları, çoğu insanda en az birkaç ay devam eder, ancak antikorların enfeksiyondan sonra kalıcı olduğu kesin süre bilinmemektedir. Hafif hastalığı olan kişilerde önceden saptanabilir SARS-CoV-2 antikorlarının (seroversiyon) kaybı bildirilmiştir. Daha şiddetli hastalığı olan kişilerin, IgM, IgG ve IgA ile daha güçlü bir antikor yanıtı geliştirdiği, tümü daha yüksek titrelere ulaştığı ve daha uzun kalıcılık sergilediği görülmektedir (48).

İlk belirtilerden bir hafta sonra yapılan antikor testleri, COVID-19 olan kişilerin yalnızca %30'unu tespit etti. Doğruluk %70 tespit ile 2. haftada arttı ve 3. haftada en yüksek oldu (%90'dan fazlası tespit edildi). Antikor testleri, iki haftadan

uzun süredir semptomları olan ve RT-PCR testi olmayan veya RT-PCR test sonuçları negatif olan kişilerde COVID-19 enfeksiyonunu doğrulamaya yardımcı olabilir. Antikor testleri, semptomların başlamasından 15 veya daha fazla gün sonra kullanılırsa, önceki SARS-CoV-2 enfeksiyonunu tespit etmede yararlı bir role sahip olabilir (46). Yapılan başka bir çalışmada SARS-CoV-2 ile enfeksiyon, tükürükte spike ve RBD antijenlerine karşı saptanabilir IgG, IgA ve IgM yanıtlarıyla sonuçlanır, yalnızca IgG yanıtı 60. günden sonra da devam eder. Virüsün PCR ile tükürükte de ölçülebildiği göz önüne alındığında, hem virüs hem de antikor ölçümleri için bir biyolojik sıvı olarak tükürüğün kullanılması bir miktar tanısal değere sahip olabilir (49).

Hafif veya asemptomatik hastalığı olan hastalarda nötralize edici antikorlar tespit edilemese de, bellek B hücrelerinin kalıcılığı nedeniyle zamanla spesifik antikorların kaybıyla bile hümoral immün yanıt bozulmadan kalıyor gibi görünmektedir. Çalışmalar, SARS-CoV-2 antikorlarına sahip kişilerin, antikorları olmayan kişilere göre daha sonra enfeksiyon veya klinik hastalık yaşama olasılığının daha düşük olduğunu göstermektedir. Başka bir İngiliz kohort çalışması, SARS-CoV-2 için antikor pozitif test etmiş veya daha önce enfeksiyonu ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT- ile belgelenmiş) olan kişiler arasında yedi aylık bir süre boyunca SARS-CoV-2 enfeksiyon insidansında %84'lük bir azalma buldu (48).

Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı kılavuza göre antijen testleri; SARS-CoV-2 viral proteinlerinin (antijenler) nazal sürüntülerde ve diğer solunum salgılarında lateral akış immünolojik testleri (hızlı tanı testleri, RDT'ler olarak da bilinir) kullanılarak doğrudan tespiti, SARS-CoV-2'yi test etmek için referans yöntemi olan nükleik asit amplifikasyon testlerinden (NAAT'ler) daha hızlı ve daha ucuz bir yöntem sunar. Bu geçici kılavuz,

(i) Enfekte olduğundan şüphelenilen semptomatik bireylerde ve COVID için yüksek risk altındaki asemptomatik bireylerde birincil vaka tespiti dahil olmak üzere belirli popülasyonlarda ve ortamlarda,

(ii) temaslı takibi için,

(iii) salgın araştırmaları sırasında ve

(iv) topluluklardaki hastalık insidansı eğilimlerini izlemek için antijen tespit eden hızlı tanı testlerinin (Ag-RDT'ler) öncelikli kullanımları hakkında öneriler sunar (50).

Hızlı antijen testleri için yapılan duyarlılık çalışmalar arasında önemli ölçüde değişmiştir (%0 ila %94). Yapılan bir sistematik derleme çalışmasında ortalama duyarlılık %56,2 ve ortalama özgüllük %99,5 olarak görülmüştür. Hızlı testler, RT-PCR kullanımının triyajını bildirmek için kullanılma potansiyeline sahiptir, bu da pozitif testlerin daha erken saptanmasına olanak tanır (50).

CDC'nin yayınladığı kılavuza göre şu anda yarı nicel veya nicel testlerin tercihli kullanımı için tanınmış bir halk sağlığı veya klinik endikasyon yoktur. COVID-19 aşısını takiben SARS-CoV-2'ye karşı bağışıklığı değerlendirmek, aşılanmamış bir kişide aşı ihtiyacını değerlendirmek veya COVID negatif (-) olan biriyle yakın temastan sonra karantina ihtiyacını belirlemek için antikor testi şu anda önerilmemektedir. Herkes aşıları konusunda güncel kalmalı (bağışıklığı baskılanmış bireyler için ek dozlar ve düzenli zaman noktalarında takviye dozları içerir) ve daha önce enfekte olmuş ve saptanabilir antikorları olan kişiler de dahil olmak üzere kendilerini ve başkalarını COVID-19'dan korumak için adımlar atmalıdır (48).

2.2.6. Görüntüleme

COVID-19 pnömonisinin görüntüleme özellikleri oldukça spesifik değildir ve daha sıklıkla bilateral subplevral ve periferik dağılım göstermekte olup, daha hafif formlardaki buzlu cam opasiteleri ile daha şiddetli formlarda konsolidasyonlara kadar uzanabilir. Bildirilen görüntüleme özellikleri en çok MERS ve SARS'inkilere benzemektedir. Görüntüleme bulguları genellikle spesifik değildir ve H1N1 influenza, sitomegalovirüs pnömonisi veya atipik pnömoni semptomlarıyla da örtüşebilir (51). SARS-CoV-2 enfeksiyonunun teşhisi mikrobiyolojik olmasına rağmen, tanıyı desteklemede, hastalığın şiddetini derecelendirmede, tedaviye rehberlik etmede, komplikasyonları tespit etmede ve tedaviye yanıtı değerlendirmede görüntüleme teknikleri önemli bir rol oynamaktadır. Bilimsel toplulukların ve radyoloji derneklerinin çoğunluğunun mevcut tavsiyesi, görüntüleme testlerinin COVID-19 için

tespit aracı olarak kullanılmaması, ancak gerektiğinde komplikasyonların değerlendirilmesine ayrılması gerektirir (52).

- **Göğüs Radyografisi**

COVID-19 hastalarının tespitinde portatif göğüs radyografisinin duyarlılığı çok yüksek olmamasına rağmen yaygın olarak bulunabilmeleri ve ekonomik olmaları nedeniyle birinci basamak görüntüleme testidir. Hafif vakalarda veya hastalığın erken evrelerinde göğüs röntgeni normal olabilir ancak orta veya şiddetli semptomları olan hastalarda normal bir akciğer röntgeni olması pek olası değildir. En yaygın bulgular, konsolidasyonlar veya daha az sıklıkla buzlu cam opasiteleri olan hava sahası opasiteleridir. Dağılım genellikle bilateral, periferik ve ağırlıklı olarak bazallerdedir. Göğüs röntgenlerinde yanlış pozitiflikler, inspirasyon eksikliği, meme çıkıntısı ve hastanın zayıf pozisyonundan kaynaklanabilir (52).



Şekil 2.5. SARS-CoV-2 için PCR pozitif, dispnesi olan 57 yaşında erkek hasta. Üst, orta ve alt alanlarda (ok başları ile gösterilen) bilateral periferik opasiteler (52).

- **Göğüs Bilgisayarlı Tomografisi**

Yüksek çözünürlüklü göğüs bilgisayarlı tomografi (BT) erişilebilir ve hızlı bir testtir ve %97'ye varan bir duyarlılık bildirilerek COVID-19'u saptamak için en hassas görüntüleme testi olarak kabul edilir. Bazı çalışmalar göğüs BT bulgularının RT-PCR pozitifliğinden önce gelebileceğini göstermiştir (52).

Torakik Radyoloji Derneği (STR), Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) ve Kuzey Amerika Radyoloji Derneği (RSNA) birliğiyle oluşan bir uzlaşma raporu yayınlanmış ve göğüs tomografisinde görülebilecek COVID-19 belirtileri kategorize edilerek yorumlama dili getirilmiştir (53).

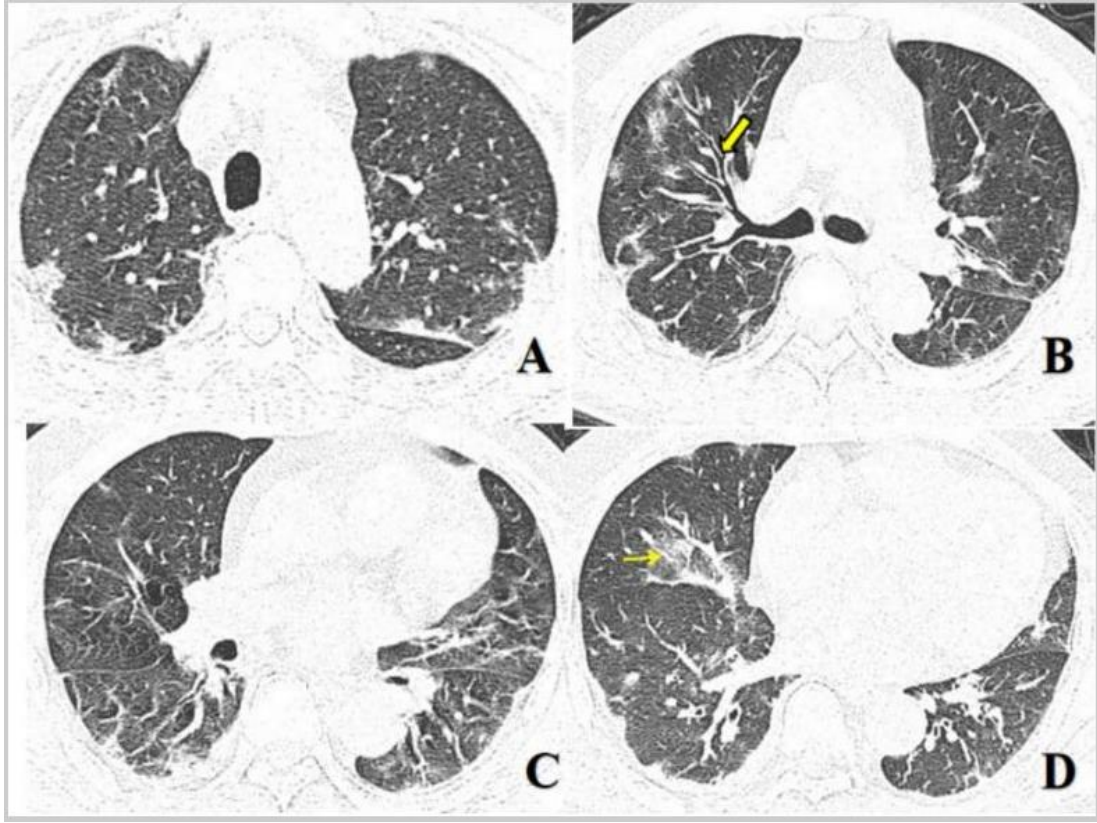
Tablo 2.4: COVID-19’da görülen BT bulguları ve önerilen raporlama dili (53).

COVID-19 pnömonisi görüntüleme sınıflaması	Açıklama	BT Bulguları	Önerilen Rapor Dili
Tipik	COVID-19 pnömonisi için sıklıkla bildirilen özgüllüğü yüksek görüntüleme bulguları	-Periferik, bilateral (multilobar) BCO* (konsolidasyon ve görülebilen interlobar çizgiler (kaldırım taşı) görünümü ile birlikte veya izole. -Yuvarlak şekilli multifokal BCO (konsolidasyon veya “kaldırım taşı” görünümü ile birlikte veya izole) -Ters halo işareti ya da organize pnömoninin diğer bulguları (hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülür)	COVID-19 pnömonisinin sıklıkla bildirilen görüntüleme özellikleri mevcuttur. Öte yandan influenza pnömonisi ile ilaç toksisitesi ve bağ doku hastalıklarıyla birlikte görülebilen organize pnömoni benzer görüntü bulgularına sebep olabilir.
Belirsiz	COVID-19 pnömonisi için özgül olmayan görüntüleme bulguları	-Tipik özelliklerin olmamasının yanı sıra -spesifik dağılım paterni göstermeyen, yuvarlak şekilli veya periferik yerleşimli olmayan, multifokal, diffüz, perihiler veya tek taraflı BCO (konsolidasyon ile birlikte veya değil) -Yuvarlak şekilli olmayan ve periferik dağılım göstermeyen az sayıda çok küçük BCO	COVID-19 pnömonisinde görülebilen görüntüleme bulguları olmakla beraber bulgular nonspesifiktir. Diğer enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz süreçlerde de görülebileceği bilinmelidir.
Atipik	COVID-19 pnömonisi için nadir bildirilmiş ya da bildirilmemiş iş görüntüleme bulguları	-Tipik veya belirsiz özelliklerin olmaması ve aşağıdakilerin varlığı: BCO olmadan izole lobar veya segmental konsolidasyon Ayrı küçük nodüller (sentrilobüler, “tomurcuklanmış ağaç”) Akciğer kavitasyonu Plevral efüzyon ile birlikte düzgün interlobüler septal kalınlaşma	Görüntüleme özellikleri COVID-19 pnömonisi için ya atipiktir ya da nadiren bildirilmiştir. Alternatif tanuların düşünülmesi önerilmiştir.
Negatif	Pnömoni bulgusunun olmaması	Pnömoniyi destekleyen BT bulgusunun olmaması	Pnömoniyi düşündüren BT bulgusu saptanmamıştır (COVID-19’un erken döneminde BT’nin negatif olabileceği unutulmamalıdır)

*BCO: Buzlu cam opasitesi

Tipik klinik anamnez ve 2019-nCoV’lu diğer bireylere maruz kalma öyküsü olduğunda viral pnömoninin BT özellikleri, negatif RT-PCR sonuçlarına rağmen 2019-nCoV enfeksiyonu için güçlü bir şekilde şüphe uyandırabilir. Bu durumlarda

sürüntü testinin tekrarlanması ve hasta izolasyonu düşünülmelidir (54). Yapılan bir çalışmada, göğüs BT'sinin duyarlılığı RT-PCR'dan daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %98'e karşı %71, $p<.001$). Özellikle RT-PCR testi negatif olduğunda, COVID-19 enfeksiyonu ile uyumlu klinik ve epidemiyolojik özelliklere sahip hastalarda COVID-19 taraması için göğüs BT kullanımını önerilmektedir (55). Göğüs BT'si buzlu cam opasiteleri, multifokal yamalı konsolidasyon ve/veya periferik dağılım göstermesi nedeniyle hemen hemen tüm COVID-19 hastalarında tipik radyografik özellikler göstermektedir (56). BT'nin, yoğun bakım ve solunum ekiplerinin özel tavsiyelerine ve onlarla yapılan görüşmelere dayanarak, özellikle klinik olarak kötüleşenler olmak üzere ciddi solunum sıkıntısı ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde köklü bir rolü vardır (57). Bilimsel toplulukların ve radyoloji derneklerinin büyük çoğunluğunun mevcut tavsiyesi, görüntüleme testlerinin COVID-19 için tespit aracı olarak kullanılmaması, ancak komplikasyonların değerlendirilmesine ayrılması gerektiğidir (52). Genel olarak, COVID-19'daki göğüs görüntüleme bulguları spesifik değildir ve influenza, H1N1, SARS ve MERS dahil olmak üzere diğer enfeksiyonlarla örtüşmektedir. ABD'de grip prevalansının COVID-19'dan çok daha yüksek olduğu mevcut grip mevsiminin ortasında olmak, BT'nin özgülüğünü daha da sınırlandırmaktadır (58).



Şekil 2.6. Covid-19 Hastalığı BT Bulgusu (54).

Çin'in Wuhan şehrine yakın zamanda seyahat öyküsü olan 62 yaşında bir erkek, 6 gün süren ateş ve hafif öksürük ile hastaneye başvurdu. Göğüs BT'sinde ağırlıklı olarak her iki akciğerin subplevral bölgelerini içeren çok odaklı buzlu cam opasitesi ve parankim konsolidasyonu görüldü (şekil 5) (54).

- **Akciğer Ultrasonografisi**

Hastabaşı göğüs ultrasonu (US), acil serviste pnömoni teşhisi için etkili bir araçtır. Klinik yönetimlerine rutin entegrasyonu önerilmektedir. Göğüs US'si, şüpheli pnömoni nedeniyle acil servise başvuran hastalar üzerinde yürütülen son raporlara göre TKP tanısı alan hastalarda akciğer anormalliklerini tanımada ve bunun yanında Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)nde tedavi edilen mekanik olarak ventile edilen hastaları yönetmede yüksek doğruluk göstermiştir (59). Akciğer US güvenliği, tekrarlanabilirliği, radyasyon olmaması ve düşük maliyeti nedeniyle solunum tutulumu olan COVID-19'un yönetiminde büyük faydası olduğunu düşünülmekte olup

klirik soruyu cevaplamak için yeterli olmadığı durumlarda göğüs BT'si seçenek olarak saklanabilir (60).

2.2.7. Erişkin Hasta Yönetimi

COVID-19 temas yoluyla bulaşan bir salgın hastalık olduğu için öncelikli hedef, hastanın izolasyonu olmuştur. Hastaların çok daha az temasla doğru tedaviyi alıp doğru bir şekilde değerlendirilebilmeleri için fiyasyon ekipleri kurularak, ev ziyaretleri veya telefon ile iletişime geçerek hasta takipleri oluşturulmuştur. T.C. Sağlık Bakanlığı, sağlık kuruluşlarında değerlendirilen hastalara uygulanacak olan standart protokollerin, Sağlık Bakanlığının önerdiği standart önlemler alınarak rutin şekilde yürütülmesi için Erişkin Hasta Yönetimi Kılavuzu yayınlamıştır. Öncelikle COVID-19 olgu tanımı açısından triyaj/yönlendirme alanından tıbbi maske takılı olarak gelen hastaların ilk değerlendirmesi yapılır (61).

İlk değerlendirme kapsamında; COVID-19 olgu tanımına uyanlar, belirlenen alana alınır. Durumu stabil olan hastanın muayenesi yapılır. Tetkikleri istenir. Test sonucu pozitif saptananlardan; semptom ve bulguları düzelenler önerilen süre boyunca izole edilir. Semptom ve bulguları devam eden veya klinik durumu kötüleşen hastalar izlem gereksinimi açısından değerlendirmek üzere hastaneye alınır, klinik durumuna göre evde izleme devam edileceğine veya hastaneye yatırılacağına karar verilir. Gereken veya şüpheli durumlarda yerinde değerlendirme yapılır. Evde veya ilgili izolasyon alanlarında ayaktan izlem kararı verilirken hastanın klinik tablosu ile birlikte destek tedavisi gereksinimi, hastanın kendini evde izole edip edemeyeceği, hastanın ve yakınlarının iş birliğine uyup uyamayacağı dikkate alınmalı eğer izole olamayacaksa hastanede izlenebileceği akılda tutulmalıdır. Test sonucu negatif saptananlardan; semptom ve bulguları devam eden, ateşi olmayıp ateşi çıkanlar, öksürük bulgusunda artış olanlar veya nefes darlığı gelişenler, tıbbi maske takarak, ikinci örnek alınma, yatış veya olası diğer nedenler açısından değerlendirmek üzere hastaneye alınır. Ayaktan hasta takiplerinin yapılması için belirlenen sağlık ekipleri tarafından telefon ile bu kişilerin semptom sorguları ve klinik durumları sorgusu yapılır. Gereken veya şüpheli durumlarda yerinde değerlendirme yapılır (61).

Tablo 2.5: T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Erişkin hasta tedavisi rehberinde belirtilen hastaya yatış kriterleri (61)

Hastane Yatışı ile Takip Edilmesi Gereken Hastalar
1. Hafif-orta seyirli pnömonisi olup solunum dakika sayısı ≥ 24 ve SpO ₂ ≤ 93 olanlar
2. Hafif-orta pnömonisi olup, başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı 10mg/L x Normal değerin üst sınırı veya ferritin $>500 \text{ng/ml}$ veya D-Dimer $>1000 \text{ng/ml}$, vb) saptananlar
3. Ağır pnömonisi olanlar (bilinç değişikliği, solunum sıkıntısı olanlar, solunum dakika sayısı ≥ 30 , oda havasında SpO ₂ ≤ 90 , akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın (>50) tutulumu olanlar)
4. Hipotansiyon ($< 65 \text{ mmHg}$), taşikardi (> 100)
5. Sepsis, septik şok
6. Myokardit, akut koroner sendrom, aritmi
7. Akut böbrek hasarı

COVID-19 için danışma ve iletişim hatları oluşturulmuştur. Evde izole edip takip edilen hastalara COVID-19 için acil durum işaretleri hakkında bilgi verilmeli; nefes almada zorluk, göğüste kalıcı ağrı veya baskı, yeni oluşmuş bilinç değişikliği, uyanamama veya uyanık kalamama, cilt tonuna bağlı olarak soluk, gri veya mavi renkli cilt, dudaklar veya tırnak yatakları gibi uyarıcı semptomların olması halinde hemen hastaneye başvurması konusunda uyarılmalıdır (62).

2.2.8. Tedavi

COVID-19'un patogenezi iki ana süreçten oluşmaktadır. Klinik seyrin başlarında, hastalık öncelikle SARS-CoV-2'nin replikasyonu tarafından ilerlemekteyken, klinik seyrin ilerleyen safhalarında hastalık, SARS-CoV-2'ye karşı doku hasarına yol açan düzensiz bir immün/inflamatuar yanıt tarafından yönlendiriliyor gibi görünmektedir. Bu anlayışa dayanarak, doğrudan SARS-CoV-2'yi

hedef alan antiviral tedavilerin, hastalığın seyrinin erken dönemlerinde büyük etkiye sahip olması beklenirken, immünsupresif ve anti-inflamatuar tedavilerin COVID-19'un sonraki aşamalarında daha faydalı olması beklenmektedir (63).

2.2.8.1. Antiviral tedavi

Klorokin- Hidroksiklorokin: Klorokin (CQ) sıtma, amipiosis, , Human Immunodeficiency Virus (HIV) ve otoimmün hastalıklar gibi insan hastalıklarını önemli zararlı yan etkiler olmaksızın tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. 1934'te tanımlanan bir 9-aminokinolin olan klorokin, asidik veziküllerin pH'ını artıran zayıf bir bazdır. Hücre dışı olarak eklendiğinde, klorokinin protonlanmamış kısmı hücreye girer, burada protonlanır ve endozomlar, Golgi vezikülleri ve lizozomlar gibi asidik, düşük pH'lı organellerde konsantre olur. Klorokin enfeksiyon öncesi ve sonrası koşullarda antiviral bir etki göstermesi, hem profilaktik hem de terapötik avantajlara sahip olmasının muhtemel olduğunu düşündürmektedir (64). İyi bilinen antimalaryal etkilerinin yanı sıra, ilaç, bazı viral enfeksiyonlara karşı uygulanabilecek ilginç biyokimyasal özelliklere sahiptir. Klorokin flavivirüsler, retrovirüsler ve koronavirüsler üyeleri dahil olmak üzere birçok virüsün replikasyonunun pH'a bağlı adımlarını engelleyerek doğrudan antiviral etkiler uygular. Ayrıca, klorokin, çeşitli viral hastalıkların inflamatuvar komplikasyonlarına aracılık eden tümör nekroz faktörü alfa ve interlökin-6'nın üretimini/salınımını baskılayan immünomodülatör etkilere sahiptir. Klorokin ayrıca flavivirüs prM proteininin M'ye normal proteolitik işlenmesini etkileyerek Flaviviridae ailesinin üyelerinin replikasyonunu da engeller. Sonuç olarak, viral enfektivite bozulur (65). Ek olarak, CQ, ACE2 reseptörü ve spike protein 6'nın glikosilasyonunu değiştirerek SARS-CoV girişini engelleyebilir (66). Bilinen bu etkilerinden dolayı Covid-19 pandemisinin başında mevcut antiviral ilaçların ilgili viral enfeksiyonların tedavisinde etkili olup olmadığını test edilirken 28 Mart 2020'de Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), COVID-19 tedavisinde oral CQ ve hidroksiklorokin (HCQ) formülasyonlarının kullanımı için acil kullanım izni verdi (67). Yatan hastalarda yapılan bir gözlemsel çalışmada, hidroksiklorokin Covid-19 ile hastaneye yatırılan hastalar için etkili bir tedavi olmadığını belirlenmiş olup sonuçlar, hidroksiklorokin alan hastaların hastanede kalış süresinin daha uzun olduğunu ve başlangıçta mekanik ventilasyon uygulanmayanlar arasında, normal

bakım alanlara göre invaziv mekanik ventilasyon veya ölüm riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Hidroksiklorokin, büyük ölçüde in vitro SARS-CoV-2 antiviral aktivitesi temelinde ve viral yüklerde etkili azalma bildiren gözlemsel çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak Covid-19 için bir tedavi olarak önerilmiştir. Ancak 4-aminokinolin ilaçları nispeten zayıf antiviral ajanlardır. Kısa süreli, yüksek doz 4-aminokinolin rejimleriyle ilgili birincil endişe, kardiyovasküler toksisitedir (68). Azitromisin ile birlikte veya tek başına hidroksiklorokin alan hastalarda, her iki ajanı da almayan hastalara göre daha sık QTc aralığı uzaması ve karaciğer enzim seviyelerinde yükselme görülmüştür. Covid-19 tedavisi için hidroksiklorokin değerlendirildiği randomize, kontrollü çalışmalarda bugüne kadar hiçbir klinik fayda gözlemlenmemiştir (69). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), 15 Haziran 2020'de hem klorokin hem de hidroksiklorokin için önceki acil kullanım yetkisini iptal etti (67).

Lopinavir/Ritonavir: 2003 yılında şiddetli akut solunum yolu sendromunun (SARS) ortaya çıkmasından sonra, onaylanmış ilaçların taranması, insanlarda SARS'a neden olan virüs SARS-CoV'ye karşı in vitro inhibitör aktiviteye sahip bir insan immün yetmezlik virüsü (HIV) tip 1 aspartat proteaz inhibitörü olan lopinavir'i tanımladı. Ritonavir, sitokrom P450'nin inhibisyonu yoluyla plazma yarı ömrünü artırmak için lopinavir ile birleştirilir (70). Lopinavir-Ritonavir, 28 günlük mortalite, hastanede kalış veya invaziv mekanik ventilasyona ilerleme veya ölüm riskinde azalma ile ilişkili değildi. COVID-19 ile hastaneye kabul edilen hastalarda Lopinavir-Ritonavir kullanımı desteklenmedi (71). SARS-CoV-2 enfeksiyonlu 199 hastanede yatan hastayla yapılan randomize, kontrollü, açık etiketli bir çalışmada, hastalar 14 gün boyunca günde iki kez lopinavir-ritonavir (sırasıyla 400 ve 100 mg) ile birlikte standart bakım alanlar ve sadece standart bakım alanlar olarak 1:1 oranında randomize edilmiştir. Standart tedaviye kıyasla lopinavir-ritonavir grubunda klinik iyileşme süresi, 28 günde mortalite ve saptanabilir viral yük açısından hiçbir fark yoktu. Hatta standart tedavi grubunda ciddi yan etkiler daha sık görüldü, ancak lopinavir-ritonavir grubunda ise daha fazla gastrointestinal (bulantı, kusma ve diyare) yan etkiler görülmüştür (72). Çin'de COVID-19 hastalarında yapılan erken kontrollü bir deneme antiviral etkinliğine veya klinik faydalarına dair kanıt bulamadı. Ardından yapılan büyük denemelerde hastaneye kaldırılan hastalarda terapötik etkinliğin olmadığını

doğruladı. Bu sebeplerle Ulusal Sağlık Enstitüleri yeni kanıtlar ortaya çıkmadan bu ilaçların kullanımını önermemektedir (73).

Favipravir: Ön ilaç olarak ve purin nükleik asit analogu olan bilinen Favipravir, influenza ve Ebola virüsünün tedavisinde etkili olduğu gösterilen, RNA virüslerinin RdRp (RNA'ya bağımlı bir RNA polimerazı)'sini inhibe eden geniş spektrumlu bir oral antiviral ajandır. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun kendi kendini sınırladığı ve sistemik inflamasyon reaksiyonu ile karakterize olduğu düşünüldüğünden, semptomatik ve destekleyici tedavi esas olarak DSÖ ve Çin Halk Cumhuriyeti Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından önerildi (74). Yapılan çok merkezli bir çalışmada, 7. Gün klinik iyileşme oranı tüm hastalarda %66,7 [%53,7-78,0], O2 takviyesi gerektirmeyen hastalarda %92,5 [%75,7-99,1] ve O2 takviyesi gerektiren hastalarda %47,2 [%0,4-64,5%] idi. Bu hastalarda klinik iyileşme oranı 14. günde %75'e ve 28. günde %83,3'e ulaştı (75). Yapılan canlı sistematik bir incelemede, Favipiravir'in 14 güne kadar, standart bakım veya hidrosiklorokin, klorokin, Lopinavir/Ritonavir gibi daha önce COVID-19 için etkisiz olduğu gösterilen diğer antivirallere göre hiçbir üstünlüğünün olmadığını ortaya koydu. Yayınlanmış verilere ve literatüre göre Favipiravir kullanan ülkeler Çin, Macaristan, Hindistan, Kore, Polonya, Portekiz, Rusya, Sırbistan, Tayland ve Türkiye'dir. Favipiravir'in etkinliği için yapılan yakın tarihli bir meta-analizde, Favipiravir'in hafif ila orta şiddette COVID-19 hastaları arasındaki mortalite üzerinde anlamlı bir yararlı etkisi olmadığı belirtildi. Ancak bazı ülkelerde, örneğin Türkiye'de Favipiravir, Sağlık Bakanlığı tarafından sağlanmakta ve hastalık seyrinin erken safhalarında uygulanmaktadır ve henüz kayda değer bir yararı bildirilmemiştir (76).

Remdesivir: Remdesivir (RDV, eski adıyla GS-5734), daha önce Ebola virüsüyle savaşmak için bir ilaç olarak geliştirilen geniş spektrumlu antiviral etkiye sahip bir nükleosit analogudur. Remdesivir, 1'-siyano adenosin analoglarının bir fosforamidit ön ilacıdır (77). SARS-CoV-1 ve Orta Doğu solunum sendromuna (MERS-CoV) karşı in vitro inhibitör aktiviteye sahip viral RNA'ya bağımlı RNA polimeraz inhibitörü olan Remdesivir (GS-5734), erken dönemde kullanıldığında umut verici bir ilaç olarak tanımlandı. 1062 hastanın katıldığı çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada Remdesivir'in Covid-19 ile hastaneye kaldırılan ve alt solunum

yolu enfeksiyonu kanıtı bulunan yetişkinlerde iyileşme süresini kısaltmada plaseboya göre üstün olduğunu gösterdi. Remdesivir grubundaki hastaların iyileşme süresi, plasebo grubundaki hastalara göre daha kısaydı (15 güne kıyasla medyan, 10 gün) (78). İntravenöz remdesivir, 28 gün ve üzeri ve 3 kg ağırlığındaki yetişkinlerde ve pediatrik hastalarda COVID-19 tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır (62).

2.2.8.2. İmmün modülatör ve anti-inflamatuvar tedavi

Kortikosteroidler: Kortikosteroidler, inflamatuvar faktörler üzerinde iyi bir inhibitör etkiye sahiptir ve sıklıkla viral pnömoni için yardımcı tedavi olarak kullanılır. Glukokortikoidler, SARS, MERS, şiddetli grip ve toplum kökenli pnömoni dahil olmak üzere Covid-19 ile yakından ilişkili sendromlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Glukokortikoidlerin ana anti-inflamatuvar etkisi, sitokinleri, kemokinleri, hücre adezyon moleküllerini, inflamatuvar enzimleri ve reseptörleri kodlayan çok sayıda proinflamatuvar geni, inflamatuvar süreci ele almak ve homeostazi yeniden sağlamak için inhibe etmektir. COVID-19 hastalarında serumdaki sitokinlerin (interlökin 7 [IL7], IL8, IL9, IL10 vb. gibi) konsantrasyonlarının sağlıklı yetişkinlerden daha yüksek olduğu gösterildi. Enflamasyonun erken evresinde, glukokortikoidler kapiller dilatasyonu, inflamatuvar hücre eksüdasyonunu, lökosit infiltrasyonunu ve fagositozu azaltır. Geç aşamada ise, glukokortikoidler kılcal damarların ve fibroblastların aşırı çoğalmasını inhibe edebilir. Ayrıca, reseptörlerine bağlanarak, glukokortikoidler nükleer transkripsiyon faktörü- κ B (NF- κ B) sinyalini inhibe eder ve inflamatuvar faktörlerin transkripsiyonunu ve translasyonunu daha da inhibe eder. Bunlar, koronavirüs enfeksiyonu olan ağır hastalarda kortikosteroid tedavisine neden daha fazla ihtiyaç duyulduğunu bize açıklar. Şiddetli viral solunum yolu enfeksiyonlarında glukokortikoidlerin yararlı etkisinin, doğru hastada, doğru zamanda, doğru doz seçimine bağlı olması muhtemeldir. Yapılan bir randomize kontrollü çalışmada 10 güne kadar günde bir kez 6 mg deksametazon tedavisinin, solunum desteği alan Covid-19 hastalarında 28 günlük mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Deksametazon, Dünya Sağlık Örgütü'nün temel ilaçları listesinde yer almaktadır. Bir meta-analizde koronavirüs pnömonisi olan hastaların uzun dönem steroid tedavisinden fayda sağlayamayacağını göstermiştir. Bu yüzden, hafif rahatsızlıkları olan hastalar için kortikosteroidlerin daha yüksek mortalite, daha uzun

YBÜ'de kalış süresi ve daha yüksek ikincil enfeksiyon oranı, osteonekroz riski gibi yan etkilerinden dolayı kullanımı önerilmez. Ciddi rahatsızlıkları olan hastalarda bağışıklık tepkisini baskılamak ve semptomları azaltmak için orta derecede kortikosteroidler kullanılabilir (79,80). DSÖ, tedavi hiçbir fayda sağlamadığı için şiddetli olmayan COVID-19'da kortikosteroid kullanılmamasını önermektedir (81). Randomize kontrollü çalışma verilerine dayanarak özellikle solunum desteği ihtiyacı olan hastalarda glukokortikoid tedaviler sağkalımı arttırmak ve hastanede yatış süresini kısaltmak amacıyla T.C. Sağlık Bakanlığının COVID-19 tedavi rehberine girmiştir (61).

İmmün Plazma Tedavisi: COVID-19 nekahet plazması, akut COVID-19 enfeksiyonundan yakın zamanda iyileşen donörlerden toplanan plazmadır. Bu plazmanın, akut COVID-19 enfeksiyonu olan hastalara transfüze edildiğinde bir dereceye kadar pasif bağışıklık kazandırabilen SARS-CoV-2 virüsüne karşı yüksek düzeyde nötralize edici antikorlar içermesi muhtemeldir. İyileşme plazmasının varsayılan etki mekanizması, SARS-CoV-2 virüsünün anti-SARS-CoV-2 nötralize edici antikorlar tarafından doğrudan bağlanması ve etkisiz hale getirilmesidir. Nekahet plazması, standart plazmadan yalnızca anti-SARS-CoV-2 antikorları içermesiyle farklıdır. Bu nedenle, transfüzyonla ilişkili advers olayların riski, standart plazma ile ilişkili riskle, yani, transfüzyonla ilişkili dolaşım aşırı yüklenmesi, transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı ve alerjik reaksiyonlarla muhtemelen aynıdır. Tüm bağışçılar standart kan bağışı uygunluk şartlarını karşılamalı ve ilgili transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlar için test edilmelidir. 10. gün civarında immünoglobulin G serokonversiyonunu ve 28. gün civarında pik antikor titrelerini gösteren antikor kinetiği çalışmalarına dayalı olarak, nekahet plazma bağışı için optimal zamanlama, semptom başlangıcından yaklaşık 4 hafta sonra görünmektedir. U.S. Food and Drug Administration (FDA), COVID-19 plazma donörleri için aşağıda belirtilen şartlara bakmaktadır;

- SARS-CoV-2 enfeksiyonunun laboratuvar olarak doğrulanması (pozitif PCR veya iyileştikten sonra SARS-CoV-2 antikorları için pozitif seroloji)
- Bağıştan en az 14 gün önce semptomların tamamen çözülmesi

- Erkek ve hiç hamile kalmamış kadın donörler (veya son hamileliğinden bu yana HLA (insan lökosit antijeni) antikorları için negatif test yapılmış kadın donörler) (82).

Hastalıktan etkilenen bir kişinin tedavisi için kritik olan antikor dozu, SARS-CoV-2 enfeksiyonundan iyileşen en az üç hastanın antikorlarına ihtiyaç duyulduğu tahmin edilmektedir (81). Antikor titreleri mevcutsa, FDA viral nötralize edici antikor titrelerinin en az 1:160 olması gerektiğini önerir, ancak alternatif bir eşleşen birim mevcut değilse 1:80 titreleri kabul edilebilir olarak değerlendirilir. Hem Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği hem de Ulusal Sağlık Enstitüleri Tedavi Kılavuz Paneli şu anda plazmayı önermek için yeterli kanıt olmadığı sonucuna varmıştır (82). Yapılan büyük, randomize bir çalışmanın sonuçları, nekahat eden plazmanın COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda sağkalımı veya diğer klinik sonuçları iyileştirmediğini göstermektedir. Sonuç olarak, nekahat plazması, klinik çalışmaların dışında COVID-19 için yaygın olarak kullanılmıştır, ancak şimdiye kadar, güvenliğini ve etkinliğini güvenilir bir şekilde değerlendirmek için randomize çalışmalardan elde edilen yeterli kanıt bulunmamaktadır (83).

Diğer İmmünmodülatör Tedaviler: SARS-CoV-2, erken virüs replikasyonunu bloke eden ilk savunma hattı olan tip I ve III interferon salgılanmasını tetiklemeden hava yolu epitel hücrelerini istila eder. Bunun yerine, enfekte hava yolu epiteli, IL-6 ve diğer proinflamatuvar sitokinleri üreterek, monositleri ve sitotoksik T hücrelerini enfekte hücreleri tanımak ve yok etmek için enfeksiyon bölgesine çeker. IL-6 salgılanmasının böyle bir pozitif geri besleme döngüsü, ayrıca hiperinflamasyonu körükler ve pulmoner ödem ve ARDS'ye yol açan vasküler geçirgenliği artırır. Aşırı proinflamatuvar sitokin üretimi ciddi COVID-19 hastalarında sık görülmektedir. Özellikle serum interlökin-6 yüksekliği, COVID-19 şiddeti ve mortalitesi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir

- **Tocilizumab;** IL-6'nın COVID-19 kaynaklı sitokin fırtınasındaki önemli rolü göz önüne alındığında, IL-6'nın blokajı yoluyla SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında hiperinflamasyonu hedeflemek mantıklı durmaktadır. Rekombinant

hümanize bir anti-IL-6 reseptör monoklonal antikoru olan tocilizumab, romatolojik bozuklukları ve kimerik antijen reseptörü T hücresi kaynaklı sitokin salma sendromu olan hastalarda kullanım için onaylanmıştır. Yapılan bir meta-analiz sonuçları, tocilizumab tedavisinin ağır veya yoğun bakım ünitesine kabul edilen COVID-19 hastaları arasında sonucu önemli ölçüde iyileştirdiğini ancak genel COVID-19 üzerinde hiçbir etkisi olmadığını gösterdi (84).

COVID-19 kaynaklı sitokin fırtınasını azaltmanın bir başka olası yaklaşımı, JAK-STAT hücre içi sinyal yolağını engellemektir. JAK-STAT ve NF-κB sinyal yollarının aktivasyonu, IL-2, IL-6, IL-10, IFN-γ ve GM gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde artışa sebep olur.

- **Baricitinib;** JAK 1 ve 2'nin seçici bir inhibitörüdür. Oral yoldan uygulanır. Baricitinib, COVID-19 hastaları arasında, özellikle yüksek akışlı oksijen veya noninvaziv ventilasyon gerektiren ciddi vakalarda iyileşme süresini azaltmada etkili bulunmuştur. Artan viral yükler ve tromboembolizm riskleri endişeleri kullanımlarını sınırlandırmaktadır (84).

- **Anakinra;** SARS-CoV-2'nin toll benzeri reseptörlere bağlandığı, iltihaplanmayı aktive ettiği ve kaspaz-1 tarafından pro-interlökin (IL)-1β güçlü bir proinflamatuvar sitokin olan olgun IL-1β'ya dönüşmektedir. IL-1β, IL-6 dahil diğer proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ve inflamasyondan etkilenen alanlarda aktif lökosit göçüne sebep olur. Retrospektif kohort çalışmalarında IL-1 blokajının COVID-19'a dayalı sağkalımı iyileştirmede başarılı olduğu bildirilmiştir (85).

2.2.8.3. Antikoagülan tedavi

Koronavirüs hastalığı 2019 sıklıkla hem mikroanjyopati hem de lokal trombüs oluşumu ile pıhtılaşmayı arttırmaya ve kritik hastalığı olan hastanede yatan hastalarda büyük damar trombozuna ve ve pulmoner emboli(PE) dahil majör tromboembolik komplikasyonlara yol açan sistemik bir pıhtılaşma kusuruna yol açar. Kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarında hiperkoagülopatiden en az iki ayrı patolojik pıhtılaşma patolojik süreci sorumlu gibi görünmektedir. Birincisi akciğerin ve potansiyel olarak diğer organların mikro dolaşımında, mikrovasküler pıhtı oluşumuna ve anjyopatiye

neden olan lokal doğrudan vasküler ve endotel hasar sebebiyle oluşur. İkinci patoloji postmortem biyopsilerle elde ettiğimiz veriler endotelial ve mononükleer hücrelerin apoptozu ile birlikte mononükleer ve polimorfonükleer hücre infiltrasyonunu göstermektedir. TNF- α , IL-1 β , IL-6, interferon- γ ve granülosit-koloni uyarıcı faktör, inflamasyon ve pıhtılaşmaya aracılık eden temsili sitokinlerdir. Akciğerde dolaşan kan sitokin seviyeleri de artar. Bu sitokin fırtınası sistemik intravasküler pıhtılaşmaya, çoklu organ disfonksiyon sendromuna (MODS) ve ölümcül sonuçlara yol açar. İmmobilizasyon, inflamasyon, aktive pıhtılaşma ve baskılanmış fibrinoliz, venöz tromboemboli (VTE) ve PE riskini artırır. Artan raporlar, COVID-19'da VTE ve PE riskinin arttığını göstermiştir. Başvuru sırasındaki yüksek D-dimer ve protrombin zamanı (PT), COVID-19 hastalarında kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (86). D-dimer belirgin olarak yükselmiş, uzamış PT, trombosit sayısı $100 \times 10^9 / L$ 'den az olan veya fibrinojen 2 g/L 'den az olan, başka endişeler olmasa bile, kontrendikasyon yokluğunda hastaneye yatırılması gereken tüm hastalarda profilaktik DMAH (düşük molekül ağırlıklı heparin) kullanımı düşünülmelidir. Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH) geçici kılavuzu, şiddetli COVID-19 hastalarında profilaktik DMAH kullanımını önermektedir (87).

COVID-19 hastalarında ARDS paterninde pulmoner vasküler yatak içindeki mikro/makro agregat oluşumunun potansiyel rolünü ortaya koymaktadır. Bu, hastalığın erken evrelerindeki korunmuş bir akciğer kompliyansına rağmen ciddi bir oksijenasyon bozukluğunun kanıtını göstermektedir (88). D-dimer yüksekliği mortalite göstergesi olarak tanımlandı. Ek olarak, DMAH'nin, proinflamatuvar sitokinlerin belirgin şekilde yükseldiği COVID enfeksiyonunda ek olarak anti-inflamatuvar özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (89).

2.2.8.4. Covid-19'A yönelik üretilen aşılar

Pandeminin başlangıcından bu yana birçok hükümet, virüsün yayılmasını kontrol altına almak ve COVID-19'un olumsuz etkilerini azaltmak için aktif olarak politikalar geliştirdi. Birden fazla COVID-19 aşısının başarılı bir şekilde geliştirilmesi, değerlendirilmesi ve üretilmesiyle birlikte, mevcut COVID-19 aşısı, ülkelerin bu salgınla başa çıkması için kademeli olarak temel yaklaşım haline geldi. 31 Aralık 2020'de Pfizer ve BioNTech tarafından geliştirilen BNT162 COVID-19 aşısı,

geniştirilmiş arz ve küresel dağıtımına başlamak için DSÖ'den acil kullanım izni (EUA) alan ilk aşı oldu. Aşı, pandemiyi kontrol altına almanın ve riskini azaltmanın etkili bir yoludur. Şu anda, toplam 10 COVID-19 aşısı EUA almıştır ve yaygın olarak kullanılmaktadır, bunlar çoğunlukla Pfizer & BioNTech, AstraZeneca, Johnson & Johnson, Moderna, Novavax, Bharat Biotech, Sinovac Biotech, Beijing Biyolojik Ürünler Enstitüsü ve diğer şirketler tarafından geliştirilip üretilmektedir (90).

1. DNA aşıları: DNA aşıları, viral enfeksiyonlar gibi hücelere girebilir ve hedef antijenleri oluşturmak için konakçı protein translasyon sistemini kullanabilir. Hem humoral ve hem de hüresel bağışıklığı uyarabilirler. Canlı virüs gerektirmez. Plazmid DNA'nın üretim süreci nispeten basittir ve çift sarmallı DNA molekülleri virüsten daha kararlıdır ve uzun süreli depolama için dondurularak kurutulabilir. DNA aşıları, yabancı antijenleri kodlayan genleri ökaryotik ekspresyon elementleri içeren plazmitlere sokar ve daha sonra plazmitleri doğrudan insanlara veya hayvanlara vererek, onların konakçı hücelerde antijen proteinlerini ifade etmelerini ve hastalıkları önlemek için immün yanıtı indüklemelerini sağlar. Plazmid DNA aşısının ana engelleyici faktörü, transfeksiyon modaliteleri gerektiren düşük transfeksiyon etkinliğidir. Örneğin, Inovio'nun COVID-19 aşısı adayını INO-4800, elde taşınabilir bir elektroporasyon cihazı olan CELLECTRA'yı kullanır. Aşı, elektrotlarla birlikte intradermal olarak enjekte edilecektir. Daha sonra plazmitin hücelere girebilmesi için hücre zarını açmak için bir elektrik darbesi uygulanır. Yerleşik bir cihazın kullanılması, klinik deneylerin hızlı bir şekilde başlatılmasına izin verebilir, ancak aynı zamanda büyük ölçekli aşılanmanın önüne başka engeller de getirir. Şimdiye kadar pazarlama için hiçbir insan DNA aşısı onaylanmamıştır (91).

2. İnaktif Aşılar: İnaktive aşılar, virüs partikülünü β -propiolakton, etilenimin, fenol, askorbik asit, β -aminofenilketon ve dietilpirokarbonat gibi kimyasallarla işleyerek virülan virüs partiküllerinin inaktive edilmesiyle formüle edilir. Virüs partikülleri inaktive olduğundan insan vücuduna girdikten sonra çoğalamazlar. Sonuç olarak, uygulama için güvenlidirler ancak canlı atenüe aşı ile karşılaştırıldığında büyük miktarlarda uygulanmaları gerekir. Çok az veya hiç uzun süreli bellek tepkisi göstermeden verimsiz hüresel ve hümoral bağışıklık tepkilerini indüklerler. Daha

fazla gözlem, adjuvan olarak alüminyum hidroksit ile formüle edildiğinde aşının daha iyi çalıştığını açıkladı (92).

“BBIBP-CorV”, Sinopharm (Pekin, Çin) tarafından üretilen ve hastaneye kabul edilen bir hastadan izole edilen yeni koronavirüs suşu HB02'nin inaktive edilmesiyle formüle edilmiş tam bir virion inaktive aşıdır (92).

“Sinovac” Life Sciences Co. tarafından üretilen başka bir inaktive edilmiş SARS-CoV-2 tam virion aşısı olan CoronaVac, virüsü Vero hücrelerinde çoğaltılarak ve ardından β -propiolakton kullanılarak etkisiz hale getirilerek birleştirilerek elde edildi. Alüminyum hidroksit, bir adjuvan olarak aşı formülasyonuna bağlandı. Türkiye'de CoronaVac Faz 3 denemesi yapıldı. 18-59 yaşları arasında 10 218 gönüllü ile çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmaydı. Katılımcılar arasında aşı grubunda dokuz COVID-19 vakası görülürken, 43 günlük takip döneminde plasebo grubunda 32 vaka bildirildi. İkinci dozdan sonra aşının genel etkinliği %83,5 olmuştur. Aşı grubundaki popülasyonun toplam %18,9'u ve plasebo grubundaki %16,9'u minör advers olaylar yaşadı. Enjeksiyon bölgesi ağrısı en sık görülen advers olaydı (92).

Bharat Biotech (Hindistan) tarafından geliştirilen başka bir tam virionla inaktive edilmiş aşı olan “BBV152 (Covaxin)”, virüsün inaktive edilmesi ve ardından alum (Algel-IMDG) tarafından absorbe edilen ücretli benzeri bir reseptör 7/8 agonist molekülü ile formüle edilmesiyle üretildi. BBV152'nin 3. aşama denemesine 24.419 katılımcı kaydoldu. Çift kör, randomize ve çok merkezli bir denemeydi. Aşı ve plasebo gruplarında sırasıyla toplam 24 ve 106 COVID-19 vakası bildirildi. Genel olarak, aşının etkinliği %77,8 iken, şiddetli semptomatik ve asemptomatik COVID-19 vakalarına karşı etkinliği sırasıyla %93,4 ve %63,6 bulundu (92).

Sinopharm (Pekin, Çin) (ChiCTP2000031809) tarafından geliştirilen diğer inaktive aşı da bir hastadan bir SARS-CoV-2 suşu “WIV04” izole edilerek yapılmıştır. Virüs, Vero hücrelerinde yetiştirildi ve enfekte olmuş hücrenin süpernatanı, virüsü etkisiz hale getirmek için β -propiolakton ile işlendi. Şap, aşı formülasyonuna adjuvan olarak kullanıldı (92).

TURKOVAC(ERUCoV-VAC); Alüminyum hidroksitle formüle edilmiş tam viral inaktivasyonu sağlanmış, SARS-CoV-2 aşısı adayının (ERUCoV-VAC) klinik öncesi immünojenitesi, koruyucu etkinliği ve güvenlik değerlendirmesi BALB/c farelerinde, transgenik farelerde (K18-hACE2) ve yaban gelinciği olmak üzere üç hayvan modelinde çalışılmıştır. ERUCoV-VAC'nin güvenlik değerlendirmesi için hCoV-19/Türkiye/ERAGEM-001/2020 suşu kullanılmıştır. Çalışmalar 2 doz ERUCoV-VAC bağışıklamadan sonra hem humoral hem hücrel bağışıklığı uyatarak, ölümcül bir SARS-CoV-2 tehdidinden tam olarak korunmayı indüklediğini gösterdi. Faz 3 klinik denemede ERUCoV-VAC'ın adı TURKOVAC olarak değiştirilmiştir (93).

Genel olarak, BBIBP-CorV (%82,50), BBV152 (%81) ve CoronaVac (%83,5) gibi bu inaktive aşuların etkinliklerinin hemen hemen birbirine benzer olduğu bulundu. Nötralize edici antikor titresinin aşı dozu arttıkça arttığı görüldü (92).

3. Canlı Zayıflatılmış Aşular: İmmünojenite azaltılmadan birden fazla tedavi veya mutasyona uğramış virüsleri kullanarak patojeniteyi azaltarak elde edilen aşılardır. Bunun yerine, zayıflatılmış patojen konakçı vücut içinde büyümeye ve çoğalmaya devam edecek ve konakçı bağışıklık tepkisini tetikleyecektir. İnaktive aşularla karşılaştırıldığında, canlı atenüe aşular daha güçlü bağışıklık ve daha uzun etki süresi sağlar. Ancak bu aşular, bağışıklık sistemi zayıf olan kişiler için uygun olmayabilir. TMV-083 aşısı, kızamık patojenini bir vektör olarak kullanır ve SARS-CoV-2 S protein antijenini ifade eder. Şimdiye kadar, üç canlı zayıflatılmış aşı adayını, yani “COVI-VAC”, “MV-014-212” ve “DelNS1-nCoV-RBD LAIV” güvenlik ve immüniteyi inceleyen faz I klinik araştırmalarını tamamladı (93).

4. mRNA Aşuları: mRNA aşuları insan vücuduna enjeksiyondan önce *in vitro* sentezlenen spesifik bir antijen proteinini kodlayan bir nükleik asit dizisidir. Enjekte edildikten sonra, spesifik protein vücutta sentezlenir ve güçlü bir hücrel ve humoral bağışıklık tepkisi ve spesifik antikorlar oluşturur (91). Messenger RNA (mRNA) aşuları, bulaşıcı hastalıklara karşı klinik öncesi ve klinik çalışmalarda oldukça etkili olduğu kanıtlanmış yeni bir aşı sınıfını temsil etmektedir. En yaygın olarak kullanılan aşı hedefi, hücrel reseptör ACE-2 yoluyla viral bağlanmaya ve girişe aracılık eden spike (S) yüzey glikoproteinidir. mRNA aşı şirketleri, vahşi tip (WT) tam

uzunlukta S; RBD'nin trimerize, çözümlü bir versiyonu; ve en önemlisi, S-2P adlı zara bağlı tam uzunlukta bir yapı gibi çeşitli S kodlayan mRNA'ları dizayn edip üretmişlerdir (92).

Moderna aşısı(mRNA-1273- Spikevax); Ocak 2020'de Moderna, Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin Aşı Araştırma Merkezi ile bir araya geldi ve GMP sınıfı bir nükleozid modifiyeli mRNA-LNP aşısı mRNA-1273(elasomeran veya Spikevax markasıyla da bilinen) geliştirdi. Moderna, Mart 2020'nin ortalarında 45 sağlıklı bireyle bir faz I klinik denemeye başladı. Faz III gözlemsel-kör çalışması plasebo veya 100 µg aşı almak üzere 1:1 oranında rastgele seçilen 30.420 katılımcıyla yapıldı. Aşı 4 hafta arayla 2 doz şeklinde yapılmıştır. Aşı, 64 günlük medyan takip süresi boyunca COVID-19 hastalıklarını önlemede ve şiddetli COVID-19'dan tam koruma sağlamada %94,1 etkinlik gösterdi. Etkinlik tüm COVID-19'a karşı %90'nın üzerinde koruma sağladı. 6 aylık takipten sonra şiddetli COVID-19'a karşı %95 koruma sağladığı gösterildi. Antikor titreleri 180 gün içerisinde zirve reaksiyondan yaklaşık %20 civarında kademeli olarak düştüğü gözlenmiştir. mRNA-1273, 18 Aralık 2020'de Amerika Birleşik Devletleri'nde acil kullanım için yetki aldı. Kısa bir süre sonra, dünya çapında birçok ülke bu aşığı kullanmaya başladı ve Eylül 2021 itibarıyla 72 ülkedeki insanlara uygulandı (94).

Pfizer/BioNTech Aşısı (BNT162b2- Tozinameran- Comirnaty); BNT162b2 nükleozid modifiyeli S-2P mRNA-LNP'lere dayanır. Faz I klinik testinde, çalışma katılımcılara aşı 1, 10, 20 veya 30 µg dozlarında BNT162b2 ile iki doz şeklinde 3 hafta arayla yapılmıştır. Tek bir bağışıklama, 21. günde uygulanan ikinci dozdan 7 gün sonra önemli ölçüde artan seviyelerde antikor yanıtını indükledi. BNT162b2'nin yaşlı erişkinlerde (65-85 yaş) güvenli ve immünojenik olduğu, daha yüksek doza bağlı nötralize edici antikor titrelerini indükleyerek kanıtladı. BNT162b2, gözlemsel-kör çok uluslu büyük bir faz III klinik çalışma ile değerlendirilmiştir. Aşı yapılan ve plasebo grubu 1:1 oranında 16 yaş ve daha büyük 43.548 gönüllü ile düzenlenmiştir. Çalışma katılımcıları, 3 hafta arayla 30 µg BNT162b2 ile aşılandı. En yaygın yan etki yorgunluk, katılımcıların %3,8'inde görüldü. Ciddi advers olayların insidansı düşüktü ve her iki katılımcı grubunda da benzer görüldü (aşı grubunda %0,6 ve plasebo grubunda %0,5). 2 aylık medyan takip sırasında %95 düzeyinde etkinlik görülmüştür.

Önemli olarak, en az bir doz BNT162b2'nin şiddetli COVID-19'a karşı etkinliği, 6 aylık takip boyunca son derece yüksek (%96,7) kalmıştır. Bu güvenlik, immünite ve etkinlik sonuçlarına dayanarak, BNT162b2 100 ülkede insan kullanımını için onay aldı ve 2021'in sonuna kadar teslimat için en az 2,1 milyar doz önceden satın alındı. ABD CDC tarafından yapılan bir analizde, mRNA-1273 ile aşılardan sonra COVID-19 ile hastaneye yatış, BNT162b2'ye kıyasla biraz daha yüksekti (94). Türkiye'de BioNTech aşısı 2 doz şeklinde 4 hafta arayla yapıldı (95).

CureVac Aşısı; CureVac'ın modifiye edilmemiş, GC dizisi açısından zengin, S-2P mRNA-LNP aşısı klinik öncesi olarak değerlendirildi. Sonrasında da insan olmayan primatlarda sadece 8 µg ile iki doz aşı yapılarak değerlendirildi. Güçlü hücrel ve humoral bağışıklık tepkileriyle yüksek düzeyde koruma sağladı. CVnCoV'nin klinik değerlendirmesi Haziran 2020'de bir faz I güvenlik ve immünojenisite çalışmasında, 250 sağlıklı bireyde çoklu aşı dozları (2, 4, 6, 8, 12, 16 ve 20 µg) ile iki bağışıklama yapılarak başlanmıştır. 10 ülkede 12 µg dozla 28 gün arayla iki bağışıklama kullanarak 39.680 katılımcıyla (1:1 oranında aşı ve plasebo grupları) bir faz IIb/III randomize plasebo kontrollü kör güvenlik ve etkinlik denemesi yapmıştır. Birincil aşı etkinliği %48,2, orta ila şiddetli COVID-19'a karşı etkinlik ise %70,7 olup Moderna ve Pfizer/BioNTech aşılarından oldukça düşüktür. Ancak CVnCoV kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahiptir (96).

2.3. Pandemi Kontrolünün Sağlanması İçin Alınan Önlemler

2.3.1. Bireysel Önlemler

DSÖ 11 Mart 2020'de Covid 19 Pandemisini ilan ettikten sonra, davranışsal ve nonfarmakolojik bazı koruyucu davranışların benimsenmesi için tavsiyelerde bulunmuştur. Çünkü salgının önlenmesinde kişiler arasındaki teması azaltmak ve virüs yayılım zincirini kırmak en önemli primer önlemlerden biri olmuştur. Birçok ülkenin de Covid 19 rehberinde yer alan tavsiyeler şu şekilde belirtilmektedir (62,97):

- Kendi sağlığını ve başkalarının sağlığını korumak için, ağızınıza ve burnunuzun üzerinden yüzünüze tam oturan, iyi koruma sağlayan bir maske takılmalı.

- Ne kadar fazla sayıda insanla temas ederseniz, COVID-19'a neden olan virüse maruz kalma olasılığınız o kadar artar. Kalabalık alanlarda bulunulmamalı, eğer bulunmak zorundaysanız insanlarla aranızda en az 1 m mesafe koymaya dikkat edilmeli.
- Viral partiküller, insanlar arasında dışarıdakinden daha kolay iç mekanlarda yayılır. Bu yüzden bulunduğunuz ortam sık sık havalandırılmalı.
- Ellerinizi alkol bazlı el dezenfektanı veya sabun ve su ile sık sık temizleyin.
- Öksürürken veya hapşırırken ağızınızı ve burnunuzu bükük bir dirsek veya bir mendil ile kapatın. Kullanılmış mendilleri hemen atın ve ellerinizi düzenli olarak temizleyin.
- Sık temas edilen yüzeyler (kapı kolları, musluklar, telefon ekranları gibi) sık sık dezenfektan ile temizlenmeli.
- COVID-19 semptomları varsa, test yaptırılmalı ve sonuçlar çıkana kadar izole olunmalı.
- COVID-19 aşılı güncel olarak takip edilmeli ve mümkün olduğunca vaktinde bağışıklanma yapılmalı.

2.3.2. Toplumsal önlemler

COVID-19 salgın zincirinin önüne geçmekte tek bir önlem yeterli olmayacağından bütüncül önlemler uygulanmaktadır. SARS-CoV-2'nin yayılmasına ilişkin istatistiksel modeller, popülasyondaki sürü bağışıklığının olmaması ve virüsün son derece bulaşıcı doğası nedeniyle, güçlü sınırlama önlemleri zamanında alınmadığı takdirde nüfusun %40-70'inin enfekte olabileceğini öne sürmektedir (98). Önlemlerin erken alınması ülkemizde de salgının kontrolünü sağlamada yararlı olmuştur. Önlemler uygun zamanda sırayla uygulamaya konulmuştur. Örneğin, vaka ve temaslılarının bulunması ve izlenmesi yapılırken toplum düzeyinde önlemler de başlatılmıştır. Topluma yönelik bir önlemi başlatırken ya da sona erdirirken; tekrar vaka artışına yol açmayacağından emin olunacağı gibi maliyet, sosyal sorunlar ve toplumda “önlem yorgunluğu” gibi faktörler dikkate alınmaktadır. Birçok ülke enfeksiyonu kontrol altına almak için etkili stratejiler uygulamaya koydu. Bu uygulamalardan bazıları şunlardır (99):

- Vaka tespiti, tespit edilen pozitif vakaların ve temaslıların izolasyon ve takibi için oluşturan iletişim hatları ve gerek görüldüğünde evde hasta takibi
- Okul, kütüphane, ibadethaneler, alışveriş merkezleri ve sinemalar gibi virüs yayılımını arttıran kalabalık toplanma yerlerinin kapatılması ve spor, kutlama ve toplantı gibi tüm sosyal etkinliklerin askıya alınması
- Seyahat yasakları, hem iç hem de denizaşırı uçuşların azaltılması veya durdurulması ve sınırların kapatılması gibi kısıtlayıcı önlemler
- Belirli zamanlarda sokağa çıkma yasakları
- Restoran ve lokantaların kapatılması veya paket servis şeklinde çalışmaya geçilmesi
- Çoğu işyerinde evden çalışmaya geçilmesi

2.4. COVID-19 Pandemisi ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Pandemiler dünya çapında çok sayıda insan arasında yayılma niteliği taşıyan, çok fazla insanın hastalanmasına, sakat kalmasına ve ölümüne neden olur. Geçmişten günümüze veba, kolera, çiçek hastalığı, İspanyol gribi, HIV/AIDS, SARS, Domuz gribi bunlardan bazıları olmuştur. Covid-19 Pandemisi bu pandemilerinin sonuncusu olup Aralık 2019'da Çin'de ortaya çıkıp kısa süre içerisinde Asya, Avrupa ve Amerika kıtalarına yayılmıştır (100).

Mevcut COVID-19 pandemisi karşısında, halk sağlığı ve hükümet yetkilileri sosyal mesafe, izolasyon ve ev hapsi dahil olmak üzere günlük yaşamda çok fazla değişikliğe neden olacak karantina ve kısıtlamalar getirdi. Bu önlemler COVID-19'un yayılmasını azaltmak için zorunlu olsa da, sonuçlar fiziksel aktiviteyi ve yeme davranışlarını sağlıktan taviz verecek derecede değiştirdiğini göstermektedir. Bazı ülkeler, açık hava etkinliklerine katılma süresini sınırlayan veya açık hava etkinliklerini tamamen engelleyen sokağa çıkma yasakları uyguladı. Çocuklar ve gençler için fiziksel aktivite, okulla ilgili aktiviteler, aktif ulaşım ve spor katılımı ile yakından ilişkilidir. COVID-19 pandemisi sırasında okullar da kapatıldığından, bu aynı zamanda fiziksel aktivite katılımını da tehlikeye attı ve daha uzun süre hareketsiz davranış riskini arttırdı (101).

Karantinanın neden olduğu endişe ve can sıkıntısı, standart yaşam koşullarına kıyasla daha fazla ve daha düşük kalitede yiyecek tüketme risk faktörü ile düşük fiziksel aktivite birleştiğinde, bozulmuş beslenme alışkanlıkları pozitif bir enerji dengesine (yani kilo alımına) yol açabilir. Yapılan bir çevrimiçi anket çalışmasında ev hapsi sırasında şiddetli yoğunlukta fiziksel aktivitenin gün/hafta ve dakika/gün sayısı öncekine göre %22,7, orta şiddette fiziksel aktivitede %24 azalma olduğu gösterilmiştir. Yürüyüş gün/hafta sayısının %35 azaldığı, aynı zamanda oturma saati/gün sayısının ise %28,6 arttığı tespit edilmiştir. Bu ankete göre ev hapsi sırasında aynı zamanda sağlıklı gıda tüketmek, kontrol dışı yemek yeme, gece geç saatte atıştırmalar ve ana öğün sayısı önemli ölçüde artmış bulundu. Sosyal mesafenin uygulanması, normalde egzersiz ve antrenman rejimlerinin gerçekleştirileceği spor salonlarının ve parkların toplu olarak kapatılmasıyla sonuçlandı. Düzenli fiziksel aktivitenin sağlık üzerinde çok sayıda yararlı etkisi vardır, ancak belki de bu pandemi sırasında daha da önemlisi hem bağışıklık sistemini güçlendirme hem de stresin bağışıklık sistemi üzerindeki zararlı etkilerini azaltma yeteneğidir. Bu yüzden viral salgın sırasında fiziksel aktivitenin teşvik edilmesi esastır (101,102).

Ülkemizdeki ilk vaka 10 Mart 2020’de görülmüştür. Sağlık Bakanlığı tarafından 10 Ocak 2020’de “Operasyon Merkezi” ve “Bilim Kurulu” oluşturulmuştur. 16 Mart 2020 tarihinde okul ve üniversitelerde eğitime ara verilmiş, camilerde toplu namaz kılınması yasaklanmıştır. 20 Mart 2020’te bilimsel, kültürel bütün toplantılar ertelenmiştir. 21 Mart 2020 tarihinde berber ve kuaförlerin çalışması yasaklanmış aynı zamanda lokantalar paket servis şeklinde çalışmaya çevrilmiştir. 65 yaş ve üstü kişilerin, kronik hastalığı olanların dışarı çıkmaları ve toplu alanlara girmeleri kısıtlanmıştır. Nisan ayının ortalarında büyük şehirlerde sokağa çıkma kısıtlamaları yapılmıştır (103,104). Kısıtlama tedbirlerinin belki de en zorlayıcısı olan akşam saat 21.00’da ve hafta sonları tamamen olmak üzere sokağa çıkma yasağı 1 Aralık 2020 tarihinden itibaren uygulanmaya başlamıştır. Bazı işletmelerin geçici süre kapatılması, nikah gibi toplu törenlerin ertelenmesi, toplu taşıma araçlarının sınırlandırılması, şehirlerarası yolculukların özel izne tabi tutulması gibi pek çok tedbir alınarak salgının yayılımının önüne geçilmesi hedeflenmiştir. Çoğu ülke ile uçuşlar durdurulmuştur. Birçok kurum esnek çalışma sistemine geçmiştir. Normalleşme adımlarına Türkiye’de 2020 Mayıs itibariyle atılmaya başlanmıştır.

Bulaş riskinin daha az olabileceği sektörler tekrar faaliyete geçirilmiştir. Sokağa çıkma kısıtlamaları esnetilmiş, şehirlerarası giriş yasakları kaldırılmıştır. Ancak kamu otoriteleri özel günler ve dini bayramlar gibi etkinliklerde konaklama tesislerindeki eğlenceleri yasaklamıştır. Daha sonrasında göre şehirler; düşük, orta, yüksek ve çok yüksek riskli olarak belirlenerek kısıtlamaların oranı belirlenmiş, bu kararlar sık sık gözden geçirilerek kısıtlama ve normalleşme tedbirleri alınmaya devam edilmiştir (100). Temmuz 2021 itibarıyla T.C. İçişleri Bakanlığı tarafından yayınlanan genelge ile beraber yasak ve kısıtlamaların çoğu kaldırılmış olup sosyal mesafe, hijyen ve temizlik kurallarına uygun bir şekilde normal hayata geçiş başlamıştır (105).

2.5. Hiperlipidemi

2.5.1. Lipidler ve lipid metabolizması

Lipidler yaşamın temelini oluşturduğu için lipid metabolizması büyük önem taşır. Hem kolesterol ve fosfolipidler hücre zarının temel bileşeni hem de steroid hormonların sentezi için gereklidir. Öte yandan trigliseridler (TG), vücudumuzun enerji rezervinin ana bileşeni olan yağ asitlerini içerir. Lipidler, hem kolesterol hem de TG suda (kanda) çözünmez ve bu nedenle apolipoproteinler adı verilen karmaşık yapıların içinde esterleşmiş ya da serbest halde taşınırlar. Ana lipoproteinler şunlardır: Şilomikronlar (QM), çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL), VLDL kalıntıları (VLDL) ve orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL), düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL), lipoprotein (a) [Lp(a)] ve yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) (106).

Gıda TG'leri, bağırsak lümeni içindeki pankreas lipazları tarafından hidrolize edilir. Bağırsak hücrelerinde oluşan QM, bağırsak lenflerine ve daha sonra, esas olarak birçok dokunun (yağ dokusu, kalp kası, çizgili kas ve makrofajlar) vasküler endotelinde bulunan bir enzim olan lipoprotein-lipazın (LPL) etkisiyle çoklu değişikliklere uğradıkları genel dolaşıma salgılanır. LPL'nin temel etkisi, QM'nin içinde bulunan TG'yi, başta yağ dokusu ve çizgili kas olmak üzere çeşitli dokular tarafından yakalanıp, serbest yağ asitlerinin salınmasıyla hidrolize etmektir; bu dokularda oksitlenecek ve enerji üretecekler veya tekrar esterleştirildikten sonra depolanacaklar ve böylece yağ birikintilerinin korunmasına katkıda bulunacaklardır. LPL'nin etkisiyle QM'ler TG içeriklerini kademeli olarak azaltır ve kolesterol ve

fosfolipidlerin HDL ile transferi, kolesterol ester transfer proteini (CETP) ve fosfolipid transfer proteininin (FLTP) etkisiyle ve apoproteinlerin HDL ile değişimi ile modifiye edilir. CETP'nin rolü, trigliseritleri VLDL ve şilomikronlardan HDL'ye ve kolesterol esterleri HDL' den VLDL ve LDL'ye aktarmaktır (106).

2.5.2. Hiperlipidemi ve ateroskleroz

Hiperlipidemi, anormal yağ metabolizması veya işlevi nedeniyle kandaki yüksek lipit seviyelerini gösterir ve buna diyet bozuklukları, obezite, ailesel hiperkolesterolemi (FH) gibi genetik hastalıklar veya diyabet gibi diğer hastalıklar neden olabilir. Hiperlipidemisi olan hastalarda KVH gelişme olasılığı yaklaşık iki kat daha fazladır (107). Kronik kalp hastalıkları için riski en net şekilde kanıtlanmış olan yükselmiş LDL seviyeleridir. Aterosklerotik kalp hastalıkları (ASVKH) için en iyi bilinen risk faktörleri erkek cinsiyet, Hipertansiyon, diyabet, ileri yaş, yüksek plazma trigliserid ve yüksek plazma LDL seviyeleridir (108).

TG açısından zengin daha küçük lipoproteinler ve bunların kalıntı partikülleri dahil olmak üzere çapı <70 nm olan tüm ApoB içeren lipoproteinler, özellikle endotelial disfonksiyon varlığında endotel bariyerini geçebilir ve burada proteoglikanlar gibi hücre dışı yapılarla etkileşimden sonra kapana kısılabirler. ApoB içeren lipoproteinler arter duvarında tutulur ve lipid birikimine ve ateromun başlamasına yol açan karmaşık bir süreci tetikler. ApoB içeren lipoproteinlere sürekli maruz kalma, arter duvarında zamanla ek partiküllerin kalmasına ve aterosklerotik plakların oluşmasına ve büyüyüp ilerlemesine yol açar. Ateroskleroz, arterlerin en iç tabakası olan intimada bu yağlı ve/veya fibröz materyalin birikmesini ifade eder. Zamanla aterosklerotik plak daha fibröz hale gelip ve kalsiyum minerali biriktirebilir. Gelişmiş aterosklerotik plaklar arteriyel lümen girerek kan akışını engelleyebilir ve doku iskemisine yol açabilir. Ya da trombüs oluşumunu tetikleyebilir. Kalbin dolaşımı etkilendiğinde, miyokard enfarktüsü gibi akut koroner sendromlara veya stabil angina pectoris (göğüs ağrısı veya kalp kasının yetersiz perfüzyonundan kaynaklanan rahatsızlık) gibi kronik durumlara neden olabilir. Ateroskleroz birçok iskemik inme ve geçici serebral iskemik ataklara neden olur. Abdominal aortta oluşunlar da dahil olmak üzere anevrizmaların oluşumuna yol açabilir. Periferik arterleri etkilediğinde, uzuv canlılığını tehlikeye atabilecek aralıklı topallama, ülserasyon ve kangrene neden

olabilir. ASKVH, dünya çapında vasküler hastalığın önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir (109). Türkiye’de de erişkin nüfusun yaklaşık %80’inde dislipideminin bulunduğu görülmüştür. Epidemiyolojik çalışmalar serum lipid düzeyleri ile ASKVH riski arasında çok önemli bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu verilere dayanarak serum lipid düzeylerini ASKVH risk açısından optimal, sınırdan yüksek ve yüksek riskli düzeyler olarak sınıflamak ve tedavi etmek gerekmektedir. TEMD (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği) dislipidemi kılavuzunda serum lipid düzeyleri Tablo 6’daki gibi bireyler sahip oldukları kolesterol fraksiyonuna göre sınıflandırılmıştır (110).

Tablo 2.6: TEMD Serum Lipidlerinin Sınıflandırılması

	Optimal	Sınırdan yüksek	Yüksek
Total-K (mg/dL)	<200	200-239	>240
LDL-K (mg/dL)	<100 <70*	130-159	>160 ≥190**
HDL-K (mg/dL)	≥60	Erkek 40-59 Kadın 50-59	Erkek <40 Kadın <50
Trigliserid	<150	150-499 (Hafif HTG)	500-1000 (OrtaHTG) ≥1000(Siddetli HTG)
Apo B (mg/dL)	<90 <80*		

*ASKVH veya risk eşdeğeri durumlar için, **Çok yüksek, HTG =Hipertrigliseridemi

2.5.3. Hiperlipidemi tedavisi

Kişilerin bireysel lipid sınıflandırması yapıldıktan sonra tedaviye başlama kararında ve tedavi seçeneği açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Hem primer hem de sekonder ASVKH önlemede kolesterol düşürme tedavi stratejisinin temel unsuru LDL-K hedef titrasyonu olarak kabul edilmiştir. American College of Cardiology (ACC) ve American Heart Association (AHA) tarafından 2013 yılında yayınlanan ATP IV (Erişkin Tedavi Paneli IV) kılavuzunda kardiyovasküler riski

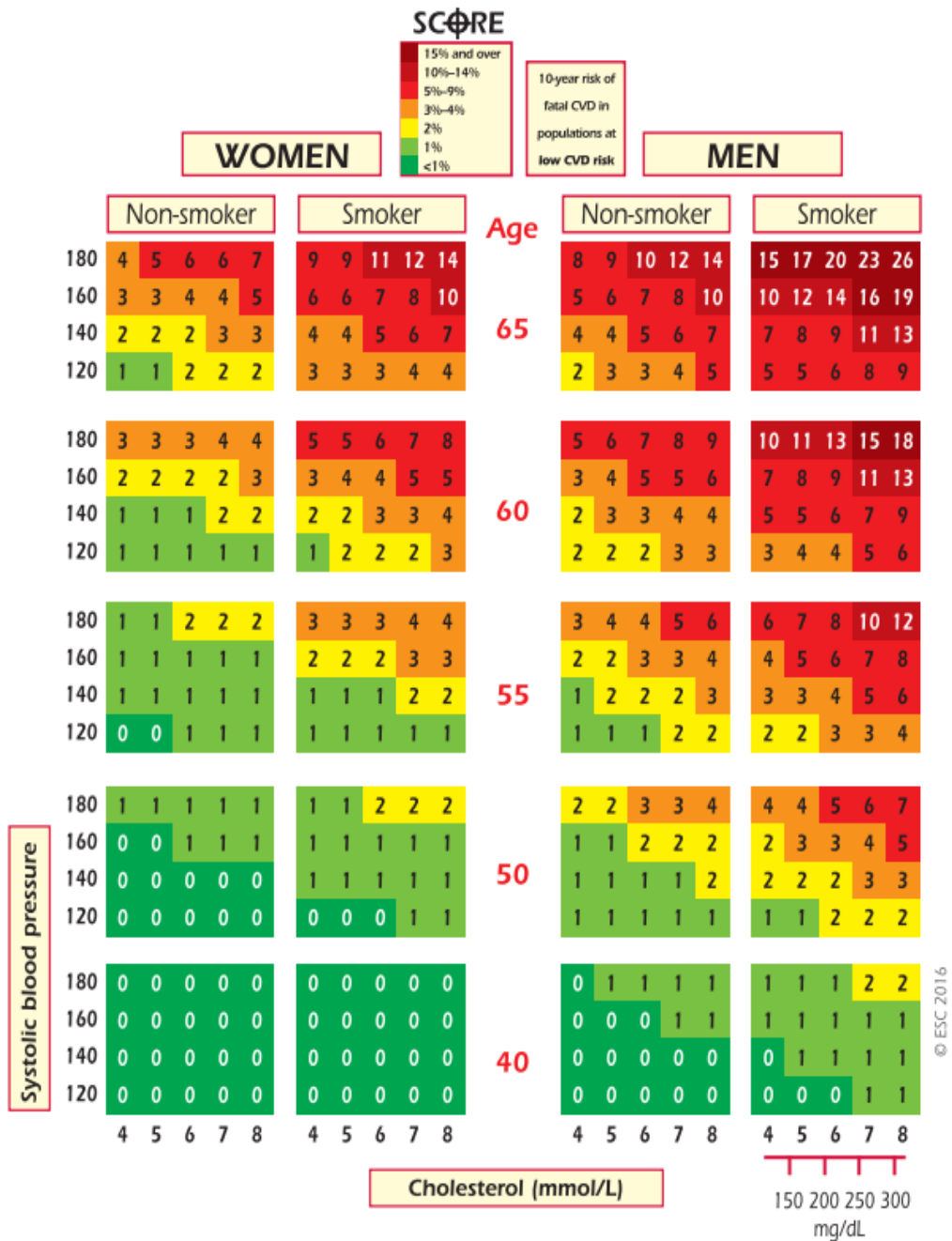
azaltmak, yaşam tarzı değişikliği, obezite ve aşırı kilolu erişkinlerin yönetiminin denetlenmesini önermiştir. LDL-K yüksekliği, 10 yıllık ASVKH riski yüksekliği ve Diyabeti olanlar primer korumaya girerken, mevcut klinik ASVKH'a sahip olanlar sekonder korumaya girmektedir (111).

2.5.3.1. Kardiyovasküler risk değerlendirmesi

Kardiyovasküler risk, belirli bir zaman diliminde bir kişide ölümcül veya ölümcül olmayan aterosklerotik kardiyovasküler bir olayın gelişme ihtimalidir. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişiminde değiştirilemeyen risk faktörleri yaş, cinsiyet, genetik yatkınlık gibi faktörlerdir. Kontrol altına alınabilen, değiştirilebilir risk faktörleri ise sigara, kolesterol yüksekliği, hipertansiyon ve obezitedir. Kardiyovasküler riski düşürmede ömür boyu yaklaşım söz konusu olmalıdır. Yaşam tarzı değişikliği risk faktörlerini azaltmak dışında KVH'ı yüksek olan veya KVH olan hastalar sağlıklı yaşam biçimine teşvik edilmelidir. Bu nedenle, hipertansiyon, obezite, Tip 2 DM (Tip 2 Diyabetes Mellitus), dislipidemi ve benzeri hastalıkların tedavisinde temel kural öncelikle yaşam biçiminin gözden geçirilmesi ve risk faktörlerin ortadan kaldırılmasıdır. Ülkemiz kardiyovasküler risk tahmini için Avrupa Kardiyoloji Derneği/ Avrupa Ateroskleroz Derneği (ESC/ EAS) kılavuzunda belirtilen Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) hesaplama modelini kullanmaktadır (110,112).

SCORE gibi çizelgelerde sadece belgelenmiş KVH'sı olanlar değil, görünüşte sağlıklı kişilerde de risk tahmini yapmayı amaçlamaktadır. SCORE sistemi ilk fatal aterosklerotik olayın (kalp krizi, inme, oklüziv arter hastalığı ya da ani kardiyak ölüm gibi) 10 yıllık kümülatif riskini tahmin eder. Dökümente KVH, tip 1 veya 2 diyabet, çok yüksek düzeyde bireysel risk faktörü ve kronik böbrek hastalığına sahip bireyler otomatik olarak çok yüksek risk altındadır (112). Total KVH riski hesaplama sisteminde cinsiyet, yaş, Total-K veya TK/HDL-K, Sistolik kan basıncı, sigara parametreleri mevcuttur. SCORE ile ölçülen ölüm riski üzerinden toplam olay riskini tahmin etmek istenirse erkeklerde bu risk puanının 3 katını, kadınlarda 4 katını almak gerekir (110).

Hesaplanan 10 yıllık SCORE KVH hastalık riski %10 ve üzerinde ise çok yüksek riskli, %5-10 arasında ise yüksek riskli, %1-5 arası orta riskli, %1 altı düşük risk olarak kabul edilir. Hastada eğer başka risk faktörleri varsa (obezite, sedanter yaşam, kronik böbrek hastalığı gibi.) hesaplanan SCORE riskinden daha yüksek olduğu tahmin edilmelidir (110).



Şekil 2.7: SCORE 10 yıllık ölümcül kardiyovasküler risk hesaplama tablosu (112).

Tablo 2.8: SCORE puanlarına ve eşlik eden klinik tablolara göre 10 yıllık ölüm riski kategorileri (110).

Çok Yüksek risk	<ul style="list-style-type: none"> • Kayıtlı klinik ASKVH (önceki AKS, stabil angina, koroner revaskülarizasyon işlemleri, inme, TIA (geçici iskemik atak) ve PAH (pulmoner arteriyal hipertansiyon)) • Görüntüleme yöntemleri ile kayıtlı ASKVH (koroner anjiyografi veya BT'de veya karotis US'de plak görüntüsü) • Hedef organ hasarlı (mikroalbuminüri, nöropati veya retinopati) DM veya en az 3 risk faktörünün eşlik etmesi veya >20 yıl süreli Tip1 DM • Ağır KBH (Kronik Böbrek Hastalığı) (eGFR <30 ml/dak/1,73 m²) • SCORE risk puanı \geq %10 • ASVKH'lı AH veya diğer majör risk faktörleri
Yüksek risk	<ul style="list-style-type: none"> • Tek bir risk faktörünün belirgin şekilde yükseldiği durumlar, özellikle Total-K >310 mg/dL veya LDL-K >190 mg/dL veya kan basıncı \geq180/110 mmHg • Diğer majör risk faktörlerinin eşlik etmediği AH • 10 yıldan uzun süren ve beraberinde hedef organ hasarı veya diğer risk faktörleri olmayan DM • SCORE risk puanı %5-9
Orta Risk	<ul style="list-style-type: none"> • <10 yıl süreli genç ve diğer risk faktörleri olmayan DM (Tip 1 DM <35 YAŞ; Tip 2 DM <50 yaş)
Düşük risk	SCORE risk puanı < %1

2.5.3.2. Yaşam tarzı değişikliği

Dislipideminin yönetimi; lipid düzeylerini kontrol etmek, hipertansiyon, diyabet, obezite ve sigara kullanımı gibi değiştirilebilir risk faktörlerini ele almak için kapsamlı bir strateji gerektirir. Lipid bozuklukları olan bireylerde primer korumaya yönelik ilk yaklaşım fiziksel aktivite ve tıbbi beslenme tedavisini içeren yaşam tarzı değişikliklerinin (YTD) uygulanmasını gerektirir. Tedavi ayrıca farmakoterapinin yanısıra sigara bırakma ve kilo verme eğitimleri gibi riski azaltma programlarını da içerebilir (113).

Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen kanıtlar, DASH (hipertansiyon diyeti) ve akdeniz diyetinin KV riski azaltmada etkili olduğunu kanıtlamıştır. Özellikle bitkisel yağlarla desteklenmiş akdeniz diyeti majör kardiyovasküler olayı (KVO) %30 oranında azaltmaktadır. Doymuş yağ asitlerinin en büyük etkisi LDL-K seviyeleri üzerinedir. Total kolesterol seviyelerinden bağımsız olarak KAH (koroner arter hastalığı) ve diyet kolesterolü arasında pozitif bir ilişki vardır. Diyet karbonhidratı LDL-K üzerinde nötr etkiye sahiptir. Bu yüzden, karbonhidrat açısından zengin gıdalar diyetdeki doymuş gıdaların yerini alacak olası seçeneklerden birini temsil eder. Ancak, aşırı tüketimin en büyük dezavantajı plazma TG'leri ve HDL-K seviyelerinde istenmeyen etki gösterebilirler (112).

Diyet faktörleri, diğer yaşam tarzı değişikliği ve kilo kaybı da ayrıca total KV risk üzerine düşürücü etkiye katkı sağladığını akılda tutmalıyız (111). Yapılan bir meta-analizde, kilo kaybı TK, LDL-K, VLDL-K ve plazma TG seviyelerinde anlamlı bir düşüşe yol açmıştır. Her 1 kg kayıp için 0,05 mmol/L TK, 0,02 mmol/L LDL-K düşüşüyle bağlantılı bulunmuştur (114).

1. Diyetteki Yağ: LDL-K KV riski azaltmak için primer hedef risktir. Ancak genel popülasyona önerilen uygun bir diyet ve özellikle yüksek KV risk altındaki kişiler için, sadece LDL-K'ü düşürmekle kalmamalı, aynı zamanda HDL-K ve plazma TG seviyeleri de düzenlenmelidir. Trans yağ alımı mümkün olduğunca sınırlanmalıdır. Doymuş yağ tüketimi oranı kaloringin %10'unun altında olmalı ve hatta hiperkolesteremi varlığında %7 civarında olmalıdır. Diyetle aldığımız yağlar, hem doymuş hem de doymamış yağ içerir. Doymamış yağ asitleriyle beslenme LDL-K

seviyelerinde düşüşe sebep olur. Özellikle PUFA (çoklu doymamış yağ asitleri) MUFA (tekli doymamış yağ asitleri)'dan oldukça daha fazla LDL-K düşüşüne yol açar. Yetersiz yağ alımı E vitamini eksikliğine ve HDL-K seviyesinin bozulmasına neden olabilir (112,113).

2. Diyetteki Karbonhidrat ve Lif; Glukoz ve lipid metabolizması güçlü bir şekilde birbirleriyle ilişkilidir. Yüksek karbonhidrat tüketimiyle indüklenen karbonhidrat metabolizmasındaki herhangi bir dalgalanma TG konsantrasyonlarında artışa yol açacaktır. Kilo kaybı insülin duyarlılığını artırır ve TG seviyelerinde düşüşe sebep olabilir. Karbonhidrat alımı total enerji alımının %45-55'i arasında olmalıdır (112).

Diyetteki lif (özellikle çözünen tipte) baklagiller, meyveler, sebzeler ve kepekli tahıllar (yukaf, arpa) doğrudan hipokolesterolemik etkiye sahiptir. Bu nedenle, lif açısından zengin karbonhidratlı gıdalar lipoproteinler üzerinde diğer yüksek karbonhidratlı diyetin istenmeyen yan etkilerini minimize etmek ve doymuş yağ yerine LDL-K seviyelerindeki diyet etkisini maksimum arttırmak için iyi bir diyet ürününü temsil eder. Tam tersine rafine karbonhidratlar, yiyecek ve içeceklet plazma TG seviyesinde yükselme ve HDL-K seviyesinde düşmeye neden olarak doymuş yağ ile yer değiştirdiklerinden tavsiye edilmemelidir. Şeker alımı toplam enerjinin %10'unu geçmemelidir (Meyve ve süt ürünleri gibi doğal gıdalarda bulunan miktara ek olarak). Beslenme kılavuzları lipid yönünden kardiyovasküler riskin azaltılması için meyve ve sebzelerden zengin diyeti (kombine ≥ 5 porsiyon/gün; ≥ 1 porsiyon/gün koyu yeşil veya turuncu sebzeler), tahıllar (öncelikle kepekli tahıllar), baklagiller, yüksek lifli ürünler, az yağlı süt ürünleri, balık, yağsız etler ve derisiz kümes hayvanları tüketmeyi önermektedir (112,113).

3. Alkol; yapılan bir meta-analizde ılımlı alkol tüketiminin (kadınlar için günde bir içki veya 15 gr'a kadar ve erkekler için günde iki içki veya 30 gr'a kadar alkol) riskle bağlantılı çeşitli biyobelirteçler üzerinde faydalı etkileri olduğunu göstermiştir. Çalışmalar, alkol tüketiminin dolaşımdaki HDL-K, apolipoprotein A1 ve adiponektin düzeylerini önemli ölçüde artırdığını ve fibrinojen düzeylerini önemli ölçüde azalttığını gösterdi, tüm bu değişikliklerin kardiyoprotektif olduğu bildirildi (115).

Erkekler için ortalama alkol tüketimi 20 g/gün (2 birim), kadınlar için 10 g/gün (1 birim) kabul edilebilir. Ancak TG seviyesi yüksek olanlara önerilmez (112,115).

4. Sigara: Sigara içimi, kardiyovasküler hastalık gelişimi için yaygın olarak kabul edilen büyük bir risk faktörüdür. Yapılan bir metanalizde sigarayı bıraktıktan sonra ortalama HDL-K değeri 0,047 mmol/L artmıştır. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada TK, LDL-K ve plazma TG seviyesinde önemli ölçüde değişiklik gözlenmedi. Sigara bırakmanın genel kardiyovasküler risk üzerine, özellikle de HDL-K üzerine net faydaları gösterilmiştir. Ancak sigara bırakan kişilerin kilo almasını önlemeye özen gösterilmelidir (112,116).

Beslenme tedavisi, kolesterol seviyelerini etkili bir şekilde azaltır. Fiziksel aktivite ile kombine edilmiş diyetdeki yağ ve karbonhidrattan kısıtlı beslenme tedavisi, kilo kontrolü, omega 3 takviyeleri hipertrigliseridemi için etkili bir birinci basamak tedavi kabul edilir (113).

5. Vücut Ağırlığı ve Fiziksel Aktivite: Amerika Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) uygulanabilir bir şekilde haftada 4-6 kez, en az 200 kcal/gün harcatan, minimum 30 dak. orta seviye egzersiz programını tavsiye etmektedir. Yeni kılavuzlar, bu sürenin günlük 60-90 dak.'ya kadar uzatılmasının daha fazla kilo verdiğini göstermektedir. Aerobik egzersiz tercih edilsede, anaerobik faaliyetler de (yorucu ev işleri, kar küreme, odun kesme veya koşu, kayak, yüzme, raket sporları, halter gibi) faydalıdır. Aerobik aktiviteye ek olarak haftada 2 gün kas güçlendirme aktivitesi önerilmektedir (113).

Aşırı obez deneklerde yapılan çalışmalar gösterdi ki kilo kaybının TK ve LDL-K üzerine etkisi oldukça düşüktür [Her 10 kg kilo kaybı için LDL-K'da 0,2 mmol/L (8 mg/dl) azalma]. Ancak kilo vermenin ve fiziksel egzersizin faydalı etkileri LDL-K seviyelerini düşürmenin ötesindedir. YTD, yerel alışkanlıklara ve pratik davranışlara dönüştürülmelidir. Abdominal obezite (bel çevresi kadınlarda 80 cm>, erkeklerde 94 cm>) artmış kardiyovasküler risk ve dislipidemi sebebidir. Kilo kaybı lipid anormalliklerini ve KV riski düşürür. Kilo kaybı olduğunda belirgin hipolipidek etki ortaya çıkar. Düzenli fiziksel aktivite, günde en az 30 dakika fiziksel egzersiz şeklinde teşvik edilmelidir (112).

Artan fiziksel aktivite ve zindelik, kardiyovasküler hastalık riskindeki azalma ile açıkça ilişkilidir, ancak risk veya risk faktörlerinde azalma için gerekli olan optimal egzersiz yoğunluğu veya miktarı bilinmemektedir. İki farklı miktar ve yoğunluktaki egzersizin lipoproteinler üzerindeki etkisini incelemek için prospektif, randomize kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışma gösterdiği, egzersiz kondisyon düzeyinin artması egzersizin miktarından daha önemlidir. Yüksek miktar-yüksek yoğunluklu egzersizin HDL kolesterol konsantrasyonu üzerinde anlamlı derecede faydalı bir etkisi olduğu saptanmıştır. Tüm egzersiz modellerinde trigliserit konsantrasyonlarında anlamlı iyileşme saptanmıştır. Ayrıca yüksek miktarda düzenli egzersizin kilo kaybı olmasa bile lipoprotein profili önemli ölçüde iyileşmektedir (117).

2.5.3.3. İlaç tedavisi

1. Statinler

Statinler, kolesterol biyosentezinde hız sınırlayıcı adım olan HMG-CoA redüktaz enziminin kompetitif bir şekilde inhibe ederek karaciğerdeki kolesterol sentezini azaltır. Hücre içi kolesterol azaldığından hepatosit reseptör yüzeyinde LDL reseptörü (LDLR) artar. LDLR artması kandan LDL ve TG dahil diğer ApoB'den zengin lipoproteinlerin alınmasına ve plazma konsantrasyonlarının düşmesine neden olur. LDL-K'deki azalma doza bağlı olarak yüksek yoğunluklu tedavide LDL-K'ü \geq %50 azaltan bir statin dozu, orta yoğunlukta tedavide ise LDL-K'ü %30-50 oranında azaltması beklenen doz olarak tanımlanır. Statinler TG düzeylerini başlangıç değerinden %10-20 civarında düşürürler. Günümüzde kullanılan statinler lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin ve pitavastatindir. Atorvastatin, rosuvastatin ve pitavastatin gibi daha güçlü statinlerle TG düzeylerinin güçlü bir şekilde düştüğü gözlenmiştir. Statin tedavisine yanıt değişkendir, bu nedenle ilave LDL düşürücü tedaviler başlamadan önce statin dozunun yükseltilmesi gerekebilir. Genellikle akşam uygulaması önerilir. Lovastatin ve simvastatin ön ilaçlardır. Diğer statinler aktif formlarıdır. Karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrarlar. Pravastatin, rosuvastatin ve pitavastatin dışındakiler sitokrom P450 (CYP) izoenzimleriyle hepatik metabolizmaya uğrar. Statinlerin aynı zamanda anti-inflamatuar ve antioksidan etkileri de bulunmaktadır. Kolesterol düşürücü etkileri 1-2 hafta içinde başlamakta olup, 4-6 hafta içinde stabilize olur. En sık yan etkileri baş

ağrısı, karın ağrısı, konstipasyon, bulantı, iştahsızlık, diyare gibi gastrointestinal ve musküler problemlerdir. Rabdomiyoliz statin kaynaklı kas hasarının en şiddetli halidir. Bu durumda CK seviyeleri normal üst sınırının ≥ 10 katı ve sıklıkla ≥ 40 katı yükselir. Rabdomiyoliz statin tedavisi sırasında çok nadir görülmektedir. Güçlü statinler ve yüksek doz statinler kullanan hastaların %0,5-2'sinde ALT yüksekliği görülebilir (110,118).

LDL-K'deki her 1 mmol/L (38,6 mg/dL) azalma için, statin 5 yıllık majör vasküler olayları (MI, KAH'na bağlı ölüm, herhangi bir inme veya koroner revaskülarizasyon) yaklaşık %22, majör koroner olayları %23, KAH ölümünü %20, toplam inme oranını %17 ve total mortaliteyi %10 azaltır (119).

2. Kolesterol emilim inhibitörleri (ezetimib)

Ezetimib ince barsak fırçası yüzeyinde ve karaciğerde kolesterolün hücre içine alınımından sorumlu NiemannPick C1-like protein ekspresyonunu inhibe ederek kolesterol emilimini bloke ederek etki gösterir. Yağda eriyen besinlerin emilimini etkilemeden kolesterolün emilimini engeller. Böylece karaciğere iletilen kolesterol miktarını azaltır. Azalmış kolesterol dağıtımına yanıt olarak, karaciğer, LDLR ekspresyonunu arttırarak, LDL'nin kandan elimine olmasına yardımcı olur. Günlük 10 mg ezetimib, hiperkolesterolemik hastalarda LDL-K'ü %15-22 oranında azaltır. Ezetimib gerek tek başına gerekse statin tedavisi ile beraber kullanıldığında LDL-K düşüşü yanı sıra HDL-K seviyesini artırır, TG seviyesini düşürür. Statin-ezetimib kombinasyon tedavisi ile tek başına statin kullanan hastalara kıyasla LDL-K düzeyinde %15 ilave düşüş sağlar. Önerilen ezetimib dozu 10 mg/gün, aç veya tok olarak sabah veya akşam uygulanabilir. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez (110,118).

3. Safra Asidi Bağlayıcılar

Safra asidi bağlayıcılar, bağırsakta safra asitlerini anyon değişimi yoluyla bağlar. Safra asitlerinin enterohepatik sirkülasyonunun azalmasıyla birlikte karaciğerde kolesterolün safra asidine dönüşümü artar. Karaciğerdeki kolesterol içeriğinin azalmasına bağlı olarak karaciğer LDLR ekspresyonunu arttırır. Bu da LDL-

K seviyelerinde düşüşe sebep olur. Şu anda üç tane kolestiramin, kolesevelam ve kolestipol olmak üzere safra asidi bağlayıcı ilaç mevcuttur. 24 g kolestiramin, 20 g kolestipol veya 4.5 g kolesevelamın günlük dozunda, LDL-K'de %18-25'lik bir azalma gözlenmiştir. HDL-K üzerinde önemli bir etki bildirilmemiştir, ancak bazı yatkın hastalarda TG'leri yükselttiği gözlenmiştir. En sık görülen yan etkileri, gastrointestinal sistem üzerindedir. En yaygın olarak gaz, kabızlık, hazımsızlık ve mide bulantısı görülür. Tedaviye düşük dozla başlanıp sıvı alımı artırılarak bu etkiler hafifletilebilir. Yağda çözülen vitaminlerin emilimin azaldığı bildirilmiştir (118,120).

4. Nikotirik Asit (Niasin)

Nikotirik asit veya "niasin", diaçilgliserol açiltransferaz-2'yi güçlü bir şekilde inhibe eder. Bunun sonucunda karaciğerde VLDL partikül sentezi azalır ve dolaşımdaki LDL-K seviyelerini düşürür. Niasin aynı zamanda HDL-K'ün hepatik katabolizmasını azaltır. Niasin doza bağımlı olarak 2 gr/gün'e çıktığında LDL-K'ü %5 ila %25, TG'ü yaklaşık %20 ila %50 oranında düşürür ve HDL-K'i %25 civarında arttırmak için etkili bir ajandır. Klinikte niasin genellikle statin tedavisini tolere edemeyenlerde veya statin tedavisine rağmen LDL-K seviyesinde yetersiz düşüş sebebiyle statine kombinasyon şeklinde başlanır. Statin tolere edemeyen hastalar için niasin 3 gr/gün'e kadar başlanabilir. Bu dozda nonfatal MI ve KKH (Kronik Kalp Hastalığı) riskini azalttığı gösterilmiştir. Niasinin yaygın yan etkileri deride kızarma (flushing), hiperglisemi, hiperürisemi, karaciğer enzim yüksekliği ve gastrointestinal semptomlardır. Nikotirik asit Lp (a)'yı azaltan tek ilaçtır (110,120).

5. Fibratik Asit Türevleri

Fibratların lipid değiştirici etkileri peroksizom proliferator aktive edici reseptör (PPAR)- α agonisti olmaları aracılığıyla gerçekleşir. Bir nükleer transkripsiyon faktörü olan PPAR- α aktivasyonu, lipid ve lipoprotein metabolizmasının çeşitli basamaklarını düzenleyen genleri etkiler. Bu sayede hem açlık hem de tokluk TG düzeylerinde ve TG içeriği zengin artık partikül düzeylerinde yaklaşık %20-35'lik düşme gözlenir. PPAR- α aktivasyonu, lipoprotein lipaz aktivasyonu ve apoC-III'ü baskılayarak HDL-K seviyelerini artırır. Fibratların lipid etkilerinden bağımsız olarak anti-inflamatuar etkilere sahip oldukları tespit edilmiştir. Fibratlar daha çok VLDL kolesterol düzeyinin

azalması ve trigliseridlerin %50 düşüşünü sağladıkları için özellikle hipertrigliseridemi tedavisinde önemlidirler. Çocuklarda da tercih edilen hiperlipidemi ilaçlarıdır. Gemfibrozil, klofibrat, fenofibrat, bezofibrat ve sibrofibrat bu grubun önemli ilaçlarıdır. Fenofibratın, LDL kolesterol düzeyini klofibrat ve gemfibrozilden daha etkili bir şekilde düşürdüğü ve HDL kolesterol düzeyini de %25'e kadar artırabildiği tespit edilmiştir. Fenofibrat ile HDL-K seviyesinin yükselmesi daha çok hipertrigliseridemili hastalarda belirgindir. Bu yüzden, metabolik sendromu ve lipid metabolizma bozukluğu olan hastalar fibrat tedavisine iyi yanıt verebilir. Fibratların en sık görülen yan etkileri; deri döküntüleri, dispepsi, safra taşı oluşumu ve oral antikoagülan etkide artış olarak belirtilmektedir (121,122)

6. Omega-3 Yağ Asitleri

Omega-3 yağ asitleri, deniz kaynaklarından elde edilen eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) ve bunların metabolik öncüsü bitkisel kaynaklı α -linolenik asittir. Omega-3 yağ asitlerinin muhtemel etkisi TG sentezinin hepatik inhibisyon üzerinedir. Bunun sonucunda LDL-K üretimi ve salgılanması azalırken, VLDL-K metabolizması artar. Genellikle iyi tolere edilirler. Başlıca yan etkileri ise kanama riskinin artmasıdır ve bazı deniz mahsülleri yüksek düzeyde civa içerir. Reçeteli omega-3 yağ asitleri TG'yi %25-45 oranında azaltırken, HDL-K'i %10 oranında artırır (120). İleriye dönük çalışmalarından elde edilen kanıtlar, 0,5 ila 1,8 g/gün arasında değişen (yağlı balık veya takviye olarak) EPA+DHA takviyesinin müteakip kardiyak ve tüm nedenlere bağlı ölümleri önemli ölçüde azalttığını göstermektedir. α -linolenik asit için \approx 1.5 ila 3 g/gün toplam alımlar faydalı görünmektedir. Genel nüfus için sağlıklı bir diyetle bitkisel yağların (örn. soya fasulyesi, kanola, ceviz, keten tohumu) ve α -linolenik asitten zengin gıda kaynaklarının (örn. ceviz, keten tohumu) dahil edilmesi gerekmektedir. 2000 kalorilik bir diyet temelinde enerjinin %0,6 ila %1,2'si veya günde 1,3 ila 2,7 g/gün olmalıdır. Bu, mevcut EPA+DHA alımının \approx 10 katıdır (123).

7. Proprotein konvertaz subtilisin/kexin tip 9 (PCSK9) inhibitörleri

Karaciğer, böbrek, bağırsak ve santral sinir sisteminde eksprese edilen yeni bir insan proteinaz K-benzeri subtilaz 9 (PCSK9), LDL reseptörünün translasyonunu

azaltarak serum LDL-K seviyesini düzenleyen bir enzimdir. Bu da hiperkolesterolemi tedavisinin yeni hedeflerinden biri olmuştur. Mevcut FDA tarafından onaylanan PCSK9 inhibitörleri arasında alirocumab ve evolocumab bulunur. Bu ajanlar her 2 ya da 4 haftada bir subkütan olarak enjekte edilerek kullanılır (120). PCSK9, monoterapide veya statin ya da nonstatin lipid düşürücü ilaçlarla (ezetimib gibi) kombinasyon halinde LDL-K seviyelerini %60'a kadar düşürebilir. Hem alirocumab hem de evolocumab DM de dahil olmak üzere gelecekteki ASKVH olaylarında LDL-K'ü etkili bir şekilde düşürerek büyük bir azalmaya sebep olacaktır. PCSK9 inhibitörleri ayrıca trigliseritleri ve lipoprotein (a)'yı düşürür, HDL-K'yi ve apolipoprotein A-I'yi yükseltir (124).

2.6. Sedanter Yaşam

Sedanter Davranış terminolojide 'fiziksel hareketsizlik', yetersiz miktarda fiziksel aktivite yapmak anlamına gelir (1.5 Görevin Metabolik Eşdeğeri (MET)'ten daha az harcama).2012 yılında Sedanter Davranış Araştırma Ağı tarafından önerilen bu tanım, şu anda hareketsiz davranışın en yaygın olarak kullanılan tanımıdır (125). Uyumak, oturmak, televizyon izlemek ve bilgisayar kullanmak hareketsiz aktivitelere örnektir. 2011 Fiziksel Aktiviteler Özeti'ne göre MET, iş metabolik hızının 1 kcal/(kg/h) standart dinlenme metabolizma hızına (RMR) oranı olarak tanımlanır. Bir MET, dinlenme halindeki bir kişinin RMR veya enerji maliyetidir. Yoğunluklarına göre nicel olarak sınıflandırıldığında, fiziksel aktiviteler 1.0–1.5 MET (hareketsiz davranış), 1.6–2.9 MET (ışık yoğunluğu), 3-5.9 (orta yoğunluk) ve ≥ 6 MET (şiddetli yoğunluk) olarak sınıflandırılabilir. Fiziksel aktiviteye zayıf katılımın birçok faktörden etkilendiği tahmin edilmektedir. Bazı faktörler arasında trafik sıkışıklığı, hava kirliliği, park ya da yaya yollarının yetersizliği ve spor ya da eğlence tesislerinin olmayışı sayılabilir. Televizyon izleme, video izleme ve cep telefonu kullanımı giderek daha hareketsiz bir yaşam tarzını yönlendirmektedir. Koronavirüs pandemisinin başlangıcından bu yana sosyal mesafe önemli hale geldi ve korona sonrası dönemde fiziksel aktiviteye katılmak zorlaştı. Bu nedenle, hareketsiz yaşam tarzı sorunlarının araştırılması önemli hale geldi (126).

Yetersiz fiziksel aktivitenin, yani fiziksel hareketsizliğin sağlık üzerinde zararlı bir etkisi olduğu iyi bilinmektedir. Fiziksel hareketsizlik, küresel ölümlerin %6'sını

oluşturur ve küresel ölümler içinde dördüncü önde gelen risk faktörüdür. Sedanter yaşam tarzı, tüm nedenlere bağlı ölümleri ve kardiyovasküler hastalıkları, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve kanserler (meme, kolon, kolorektal, endometriyal ve epitelyal over kanseri) risklerini artırır. Sedanter yaşam tarzı, yükselmiş plazma trigliseritleri ve HDL-K ve azalmış insülin duyarlılığı gibi metabolik işlev bozuklukları ile ilişkilidir. Lipoprotein lipaz (LPL), hücresele düzeyde etkileşime giren bir proteindir ve düşük bir LPL konsantrasyonunun ciddi HT, diyabetin indüklediği dislipidemi, yaşlanmanın neden olduğu metabolik bozukluk, metabolik sendrom ve KAH prevalansını etkilerken HDL-K seviyesini düşürdüğü bilinmektedir. Ayrıca LPL aktivitesi, fiziksel hareketsizlik nedeniyle azalır. Ek olarak, fiziksel hareketsizlik, iskelet kaslarında LPL aktivitesini inhibe eder ve hızla bozulmuş lipid metabolizması için sinyal verir (126).

Sedanter zamanın, MVPA (orta ile şiddetli fiziksel aktivite)'dan bağımsız olarak bel çevresi ve kümelenmiş metabolik risk skorları ile önemli korelasyonları olduğu bilinmektedir. Bel çevresi, sedanter zamanda %10'luk bir artışla 3,1 cm artar. Obez hastalar daha az hareket etme eğilimindedir; bu nedenle, aktivite düzeylerinin artırılması obezite tedavisinde bir strateji olarak kullanılabilir. Bir meta-analiz, yüksek düzeyde orta yoğunlukta fiziksel aktivite (günde 60-75 dakika orta yoğunlukta fiziksel aktivite) yapan kişilerde, günde >8 saatten fazla hareketsiz zaman geçirdiklerinde bile ölüm oranının yükselmediğini bildirmiştir. En az günlük aktiviteye sahip kişilerde (≤ 17 dk/d MVPA), her gün 30 dakikalık oturma süresinin hafif fiziksel aktivite ile değiştirilmesi ölüm riskini %14 oranında azalttığı görülmüştür (126).

Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması'na yayımlanmamış bir ön raporuna göre; 12 yaş ve üzeri bireylerin %71,9'u egzersiz yapmıyor, %9,7'si haftada 1-2 kez, %10,8'i her gün yapıyor. TV, bilgisayar ve internet başında geçirilen ortalama süreler; 2-5 yaş için 3,4 saat / gün ve 6-11 yaş için 6 saat/gündür (127).

2018'de DSÖ, Dünya çapında fiziksel aktiviteyi artırmak için Üye Devletler, uluslararası ortaklar ve DSÖ için dört politika eylem alanı ve 20 spesifik politika tavsiyesi ve eylemi özetleyen 2018-2030 Fiziksel Aktivite hakkında yeni bir Küresel Eylem Planı başlattı. Küresel eylem planı, ülkeleri, şehirleri ve toplulukları, güvenli

ve destekleyici ortamlar sağlamak ve insanlara yardım etmek için daha fazla fırsat sağlamak için küresel, bölgesel ve yerel düzeylerde eylemde bulunan tüm sektörleri ve fiziksel aktivite seviyelerini içeren bir “sistemin tamamı” yanıtını benimsemeye çağırılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü sağlıklı fiziksel aktivite için bazı tavsiyelerde bulunmaktadır (128):

- Haftada en az 150-300 dakika, orta yoğunlukta, aerobik fiziksel aktivite veya en az 75-150 dakikalık, şiddetli, aerobik fiziksel aktivite; veya hafta boyunca orta ve şiddetli yoğunlukta aktivitenin eşdeğer bir kombinasyonu yapılmalıdır.
- Ek sağlık yararları sağladığından, haftada 2 veya daha fazla gün tüm büyük kas gruplarını içeren orta veya daha yüksek yoğunlukta kas güçlendirici aktiviteler yapılmalıdır.
- Hareketsiz kalmak için harcanan süre sınırlandırılmalıdır. Hareketsiz zamanın herhangi bir yoğunlukta fiziksel aktivite ile değiştirilmesi sağlıklıdır.
- Yüksek düzeyde hareketsiz davranışın sağlık üzerindeki zararlı etkilerini azaltmaya yardımcı olmak için, tüm yetişkinler ve yaşlı yetişkinler, önerilen orta ila şiddetli yoğunlukta fiziksel aktivite düzeylerinden daha fazlasını yapmayı hedeflemelidir.
- Yürüme, bisiklete binme, tekerlekli sandalye kullanma, spor yapma veya aktif rekreasyon gibi düzenli fiziksel aktiviteler sağlık için önemli faydalar sağlar. Bazı fiziksel aktiviteler hiç yapmamaktan daha iyidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Etik Kurul Onayı ve İzinler

Çalışmamız için Etik Kurul Onayına sunulmadan önce, T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformu'ndan 16.11.21 tarihinde 2021-11-16T12_17_13 başvuru form numarası ile onay alınmıştır (Ek-1). Sonrasında araştırmanın projesi Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından bilimsel ve etik açıdan uygun görülmüş olup, 07.12.21 tarihinde 2021/20-48 no'lu kararla GO21/1297 proje kayıt numarası etik onam alınmıştır. Ancak Danışman değişikliği nedeniyle etik onam (Karar no: 2022/14-60, Toplantı no: 2022/14, Proje no: GO21/1297) yeniden düzenlenmiştir. Etik onam alındıktan sonra Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Başhekimliğine biyokimya tetkikleri için etik kurul onayıyla başvuru yapılmış olup, Nucleus işletim sistemleri bilgi işlem biriminden açlık total kolesterol, trigliserit, HDL-K, LDL-K; hasta anamnez formlarından ise hastaların yaşı, cinsiyeti ve tanıli hastalıkları veri formunda toplanacak şekilde dilekçe verilerek ilgili verilere ulaşılmıştır (Tarih: 01.03.2022, Sayı: E-69061637-602.04.01-00002066816).

3.2. Araştırmanın Tipi

Çalışmamız geriye dönük olarak Covid-19 pandemisi sürecinde sedanter yaşamın erişkin bireylerin lipid profiline etkisini inceleyen tanımlayıcı nitelikte retrospektif bir çalışmadır.

3.3 Araştırmanın Yürütüldüğü Yer ve Zaman

Bu araştırma 01.01.2019- 31.11.2022 arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür.

3.4. Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Polikliniği ve Sıhhiye Medikososyal Sağlık Merkezi polikliniklerine Ocak 2019'dan itibaren herhangi bir nedenle başvurmuş olup kan lipid düzeyi bakılmış erişkin bireyler (18-65 yaş arası) oluşturmaktadır.

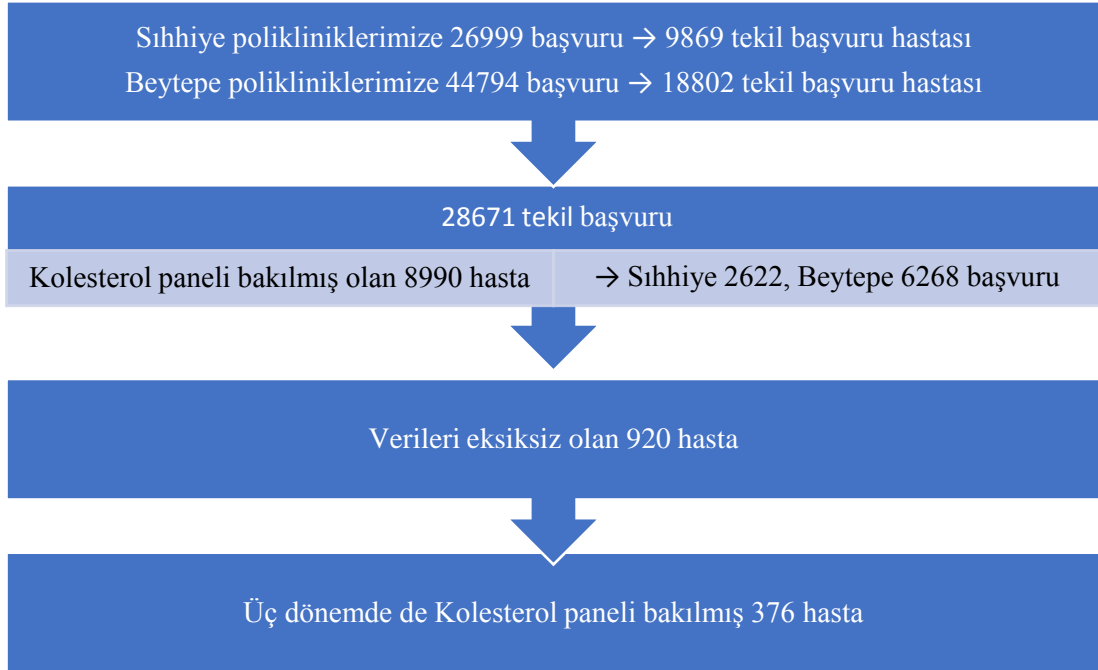
3.5. Çalışmanın Yürütülmesi ve Veri Toplanması

Çalışma Ocak 2019- Kasım 2022 tarihleri arasında yürütüldü. Veriler 24.03.2022-20.04.2022 tarihleri arasında toplanmıştır. Kolesterol paneli 01.03.2019-31.12.2021 tarihleri arasında bakılan tüm hastalar, örnek tarih aralığında olup veriler retrospektif olarak elektronik hasta kayıtlarından toplanmıştır. Polikliniklerimize belirtilen tarihler arasında başvurmuş olan, 18 yaş ve üstü ile 65 yaş arasındaki kişilerden pandemi öncesi (2019 Mart- 2020 Mart), kısıtlama dönemi (2020 Mart-2021 Haziran) ve kısıtlamalar sonrası (2021 Haziran-sonrası) belirtilen 3 ayrı periodda lipid paneli bakılmış olan ve veri eksikliği olmayan olan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.



Şekil 3.1. Çalışmanın Örnek Tarih Period Aralıkları

Belirtilen tarihler arasında Sıhhiye polikliniklerimize 26999 başvuru, 9869 tekil başvuru; Beytepe polikliniklerimize 44794 başvuru, 18802 tekil başvuru mevcuttur. Bu başvurulardan kolesterol paneli bakılan toplam hasta sayısı 8990 kayıt mevcuttur. Bunların 2622'si Sıhhiye polikliniklerimize ve 6268'i beytepe polikliniklerimize olmuştur. 8990 hastadan verileri tam olan 920 hasta alınmış, geri kalanı çalışmadan çıkarılmıştır. Üç dönemde de kolesterol paneli bakılmış olan toplam 376 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.



Şekil 3.2. Çalışmanın Başvuru Sayıları

Dışlama kriterleri;18 yaş altında olmak,65 yaş üzerinde olmak ve veri eksikliği olmak.

3.6. İstatistiksel Analiz

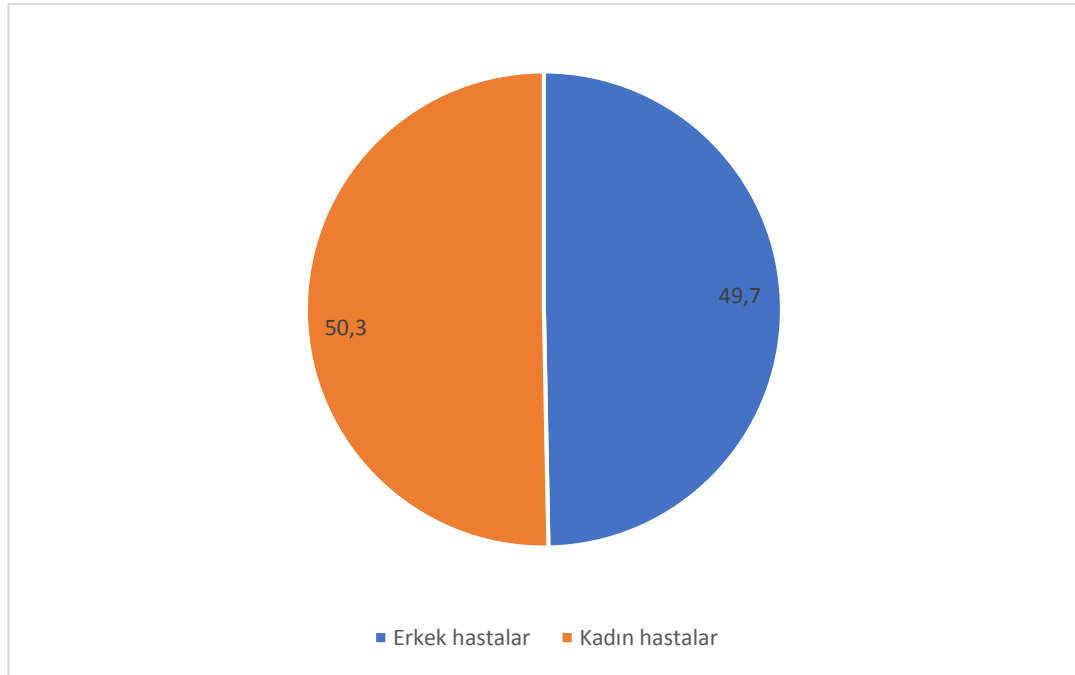
Verilerin değerlendirilmesinde sürekli olan değişkenler için ortalama, standart sapma, niteliksel veriler için frekans tablosu kullanılmıştır. Niteliksel veriler arasında ilişki araştırılırken ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasında farklılıklar t testi, ANOVA testi veya bunların nonparametrik karşılıkları kullanılmıştır. Yanılma düzeyi olarak $\alpha=0.05$ değeri kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler IBM SPSS 24.0 paket programı (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

Verileri eksik olmayan, üç dönemde de lipid paneli bakılmış olan 18-65 yaş arasında olan toplam 376 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Sosyodemografik ve Sağlık ile İlgili Özellikleri

Çalışmamıza katılan hastaların %49,7'si (n=187) erkek, %50,3 (189)'ü kadındı; en küçük yaş 30, en büyük yaş 64 olup ortalama yaş $49,81 \pm 9,069$ idi. Kadın hastalarımızın yaş ortalaması $50,33 \pm 8,973$; erkek hastaların yaş ortalaması $49,28 \pm 9,159$ idi.



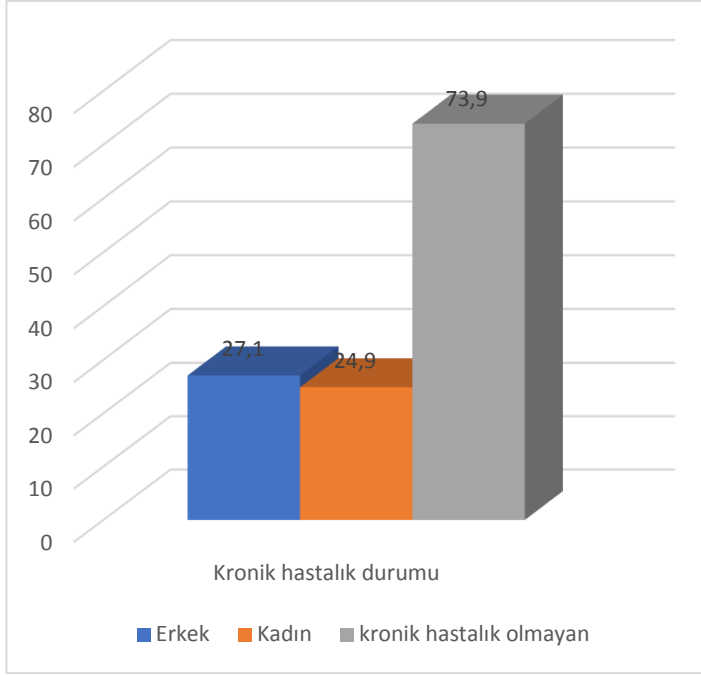
Şekil 4.1. Üç Dönemde Kolesterol Paneli Bakılan Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Çalışmadaki hastaların %26,1'inde (n=98) kronik hastalık mevcut olup, %73,9'unda (n=278) herhangi bir kronik hastalık yoktu. Kronik hastalıklarını genel olarak incelediğimizde şu şekildeydi: %1,9'u (n=7) Diyabetes Mellitus, %2,9'u (n=11) tiroid hastalıkları, %2,4'ü (n=9) hiperkolesterolemi, %16,5'u (n=62) kardiyovasküler hastalık ve %7,2'si (n=27) diğer kronik hastalıklar. Erkeklerin %27,1'inde (n=51) kronik hastalık mevcuttu. Erkeklerin %2,7'sinde (n=5) Diyabetes Mellitus, % ,5'inde (n=1) tiroid hastalıkları, %2,1'inde (n=4) hiperkolesterolemi, %19,8'inde (n=37)

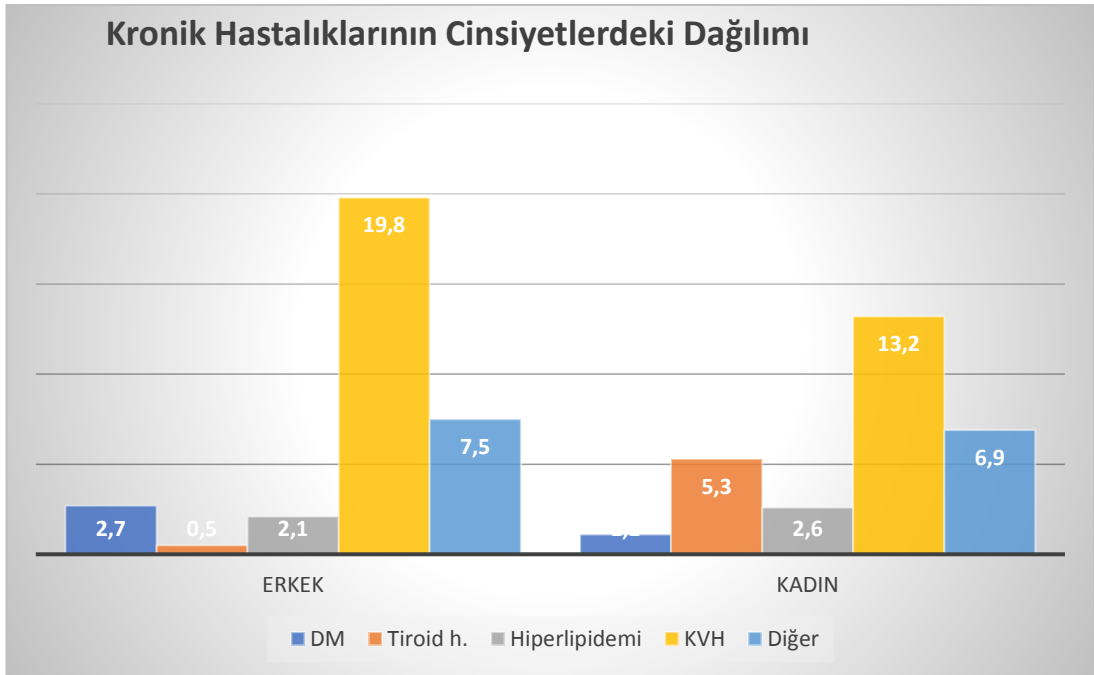
kardiyovasküler hastalık ve %7,5'unda (n=14) diğer kronik hastalıklar mevcuttu. Kadınların %24,9'unda (n=47) kronik hastalık mevcuttu. Kadınların %1,1'inde (n=2) Diyabetes Mellitus, %5,3'ünde (n=10) tiroid hastalıkları, %2,6'sında (n=5) hiperkolesterolemi, %13,2'sinde (n=25) kardiyovasküler hastalık ve %6,9'unda (n=13) diğer kronik hastalıklar mevcuttu (Tablo 4.1.'de gösterilmiştir).

Tablo 4.1. Çalışmaya katılan kişilerin sosyodemografik özellikleri

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Erkek	187	49,7
Kadın	189	50,3
Kronik hastalık	98	26,1
DM	7	1,9
Tiroid hastalıkları	11	2,9
Hiperkolesterolemi	9	2,4
KVH	62	16,5
Diğer kronik hastalıklar	27	7,2
Erkeklerde kronik hastalık dağılımı	51	27,1
DM	5	2,7
Tiroid hastalıkları	1	,5
Hiperkolesterolemi	4	2,1
KVH	37	19,8
Diğer kronik hastalıklar	14	7,5
Kadınlarda kronik hastalık dağılımı	47	24,9
DM	2	1,1
Tiroid hastalıkları	10	5,3
Hiperkolesterolemi	5	2,6
KVH	25	13,2
Diğer kronik hastalıklar	13	6,9



Şekil 4.2. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Kronik Hastalık Durumu



Şekil 4.3. Kronik Hastalıklarının Cinsiyetlerdeki Dağılımı

4.2. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Pandemi Öncesi Dönemi, Pandemi Dönemi ve Pandemi Sonrası Dönemdeki Kolesterol Paneli Özellikleri

Çalışmaya dahil olan hastalarımızın pandemi öncesi dönemdeki total kolesterol ortalaması $260,21 \pm 70,296$ (min=135, max=376), total K/HDL oranı ortalaması $5,3371 \pm 1,94811$ (min=1,90, max=12,06), HDL ortalaması $51,61 \pm 12,147$ (min=31, max=73), LDL ortalaması $155,40 \pm 30,896$ (min=107, max=209), VLDL ortalaması $27,60 \pm 10,742$ (min=9, max=46), non-HDL ortalaması $144,47 \pm 36,495$ (min=83, max=211), trigliserid ortalaması $167,56 \pm 65,738$ (min=62, max=289)'dir (Tablo 4.2.'de gösterilmiştir).

Tablo 4.2. Pandemi Öncesi Lipid Kolesterol Paneli Özellikleri

PANDEMİ ÖNCESİ	ORTALAMA±Standart Sapma	MİNİMUM	MAXİMUM
TOTAL KOLESTEROL	260,21±70,296	135	376
TOTAL K/HDL ORANI	5,3371±1,94811	1,90	12,06
HDL	51,61±12,147	31	73
LDL	155,40±30,896	107	209
VLDL	27,60±10,742	9	46
NON-HDL	144,47±36,495	83	211
TRİGLİSERİD	167,56±65,738	62	289

Çalışmaya dahil olan hastalarımızın pandemi sürecindeki total kolesterol ortalaması $276,35 \pm 71,156$ (min=136, max=398), total K/HDL oranı ortalaması $6,0394 \pm 2,13698$ (min=2,03, max=13,17), HDL ortalaması $48,56 \pm 11,767$ (min=29, max=68), LDL ortalaması $184,35 \pm 33,772$ (min=126, max=241), VLDL ortalaması $34,38 \pm 12,220$ (min=12, max=54), non-HDL ortalaması $138,10 \pm 35,358$ (min=79,

max=198), trigliserid ortalaması $190,03 \pm 68,690$ (min=65, max=301)'dir (Tablo 4.3.'te gösterilmiştir).

Tablo 4.3. Pandemi sürecindeki Kolesterol Paneli Özellikleri

PANDEMİ	ORTALAMA±Standart Sapma	MİNİMUM	MAXİMUM
TOTAL KOLESTEROL	276,35±71,156	136	398
TOTAL K/HDL ORANI	6,0394±2,13698	2,03	13,17
HDL	48,56±11,767	29	68
LDL	184,35±33,772	126	241
VLDL	34,38±12,220	12	54
NON-HDL	138,10±35,358	79	198
TRİGLİSERİD	190,03±68,690	65	301

Çalışmaya dahil olan hastalarımızın pandemi sonrası dönemdeki total kolesterol ortalaması $276,54 \pm 68,164$ (min=135, max=398), total K/HDL oranı ortalaması $6,0189 \pm 2,19527$ (min=2,45, max=13,10), HDL ortalaması $48,79 \pm 11,594$ (min=29, max=72), LDL ortalaması $174,77 \pm 34,566$ (min=114, max=233), VLDL ortalaması $35,87 \pm 13,805$ (min=14, max=58), non-HDL ortalaması $147,93 \pm 38,774$ (min=82, max=218), trigliserid ortalaması $169,98 \pm 62,091$ (min=63, max=279)'dir (Tablo 4.4.'te gösterilmiştir).

Tablo 4.4. Pandemi Sonrası Dönemdeki Kolesterol Paneli Özellikleri

PANDEMİ SONRASI	ORTALAMA±Standart Sapma	MİNİMUM	MAXİMUM
TOTAL KOLESTEROL	276,54±68,164	135	398
TOTAL K/HDL ORANI	6,0189±2,19527	2,45	13,10
HDL	48,79±11,594	29	72
LDL	174,77±34,566	114	233
VLDL	35,87±13,805	14	58
NON-HDL	147,93±38,774	82	218
TRİGLİSERİD	169,98±62,091	63	279

4.3. Çalışmaya Dahil Edilen Kadın Hastaların Pandemi Öncesi Dönemi, Pandemi Dönemi ve Pandemi Sonrası Dönemdeki Kolesterol Paneli Özellikleri

Çalışmaya dahil olan kadın hastalarımızın pandemi öncesi dönemdeki total kolesterol ortalaması $263,72 \pm 69,658$ (min=136, max=373), total K/HDL oranı ortalaması $5,3578 \pm 1,93618$ (min=2,00, max=10,71), HDL ortalaması $51,95 \pm 11,622$ (min=31, max=73), LDL ortalaması $154,08 \pm 31,782$ (min=107, max=209), VLDL ortalaması $26,78 \pm 10,738$ (min=9, max=46), non-HDL ortalaması $143,84 \pm 35,697$ (min=83, max=211), trigliserid ortalaması $166,46 \pm 66,086$ (min=63, max=289)'dur (Tablo 4.5.'te gösterilmiştir).

Tablo 4.5. Kadın Hastaların Pandemi Öncesi Dönemdeki Kolesterol Paneli Özellikleri

PANDEMİ ÖNCESİ (KADIN)	ORTALAMA±Standart Sapma	MİNİMUM	MAXİMUM
TOTAL KOLESTEROL	263,72±69,658	136	373
TOTAL K/HDL ORANI	5,3578±1,93618	2,00	10,71
HDL	51,95±11,622	31	73
LDL	154,08±31,782	107	209
VLDL	26,78±10,738	9	46
NON-HDL	143,84±35,697	83	211
TRİGLİSERİD	166,46±66,086	63	289

Çalışmaya dahil olan kadın hastalarımızın pandemi dönemindeki total kolesterol ortalaması $272,74 \pm 70,559$ (min=145, max=398), total K/HDL oranı ortalaması $5,8126 \pm 2,02075$ (min=2,38, max=12,65), HDL ortalaması $49,54 \pm 11,481$ (min=29, max=68), LDL ortalaması $182,97 \pm 33,100$ (min=126, max=241), VLDL ortalaması $34,15 \pm 12,535$ (min=12, max=54), non-HDL ortalaması $140,05 \pm 34,299$ (min=80, max=198), trigliserid ortalaması $187,96 \pm 69,347$ (min=65, max=301)'dir (Tablo 4.6.'te gösterilmiştir).

Tablo 4.6. Kadın Hastaların Pandemi Dönemindeki Kolesterol Paneli Özellikleri

PANDEMİ (KADIN)	ORTALAMA±Standart Sapma	MİNİMUM	MAXİMUM
TOTAL KOLESTEROL	272,74±70,559	145	398
TOTAL K/HDL ORANI	5,8126±2,02075	2,38	12,65
HDL	49,54±11,481	29	68
LDL	182,97±33,100	126	241
VLDL	34,15±12,535	12	54
NON-HDL	140,05±34,299	80	198
TRİGLİSERİD	187,96±69,347	65	301

Çalışmaya dahil olan kadın hastalarımızın pandemi sonrası dönemdeki total kolesterol ortalaması 278,30±67,102 (min=138, max=393), total K/HDL oranı ortalaması 6,0089±2,18319 (min=2,47, max=13,10), HDL ortalaması 49,17±11,614 (min=29, max=72), LDL ortalaması 173,75±33,222 (min=114, max=233), VLDL ortalaması 35,53±13,988 (min=14, max=58), non-HDL ortalaması 146,93±37,675 (min=82, max=214), trigliserid ortalaması 162,92±63,065 (min=63, max=279)'dir (Tablo 4.7.'de gösterilmiştir).

Tablo 4.7. Kadın Hastaların Pandemi Sonrası Dönemdeki Kolesterol Paneli Özellikleri

PANDEMİ SONRASI (KADIN)	ORTALAMA±Standart Sapma	MİNİMUM	MAXİMUM
TOTAL KOLESTEROL	278,30±67,102	138	393
TOTAL K/HDL ORANI	6,0089±2,18319	2,47	13,10
HDL	49,17±11,614	29	72
LDL	173,75±33,222	114	233
VLDL	35,53±13,988	14	58
NON-HDL	146,93±37,675	82	214
TRİGLİSERİD	162,92±63,065	63	279

4.4. Çalışmaya Dahil Edilen Erkek Hastaların Pandemi Öncesi Dönemi, Pandemi Dönemi ve Pandemi Sonrası Dönemdeki Kolesterol Paneli Özellikleri

Çalışmaya dahil olan erkek hastalarımızın pandemi öncesi dönemdeki total kolesterol ortalaması 256,66±70,945 (min=135, max=376), total K/HDL oranı

ortalaması $5,3161 \pm 1,96508$ (min=1,90, max=12,06), HDL ortalaması $51,26 \pm 12,677$ (min=31, max=73), LDL ortalaması $156,72 \pm 30,001$ (min=107, max=208), VLDL ortalaması $28,43 \pm 10,712$ (min=9, max=46), non-HDL ortalaması $145,11 \pm 37,370$ (min=83, max=211), trigliserid ortalaması $168,68 \pm 65,543$ (min=62, max=285)'dir (Tablo 4.8.'de gösterilmiştir).

Tablo 4.8. Erkek Hastaların Pandemi Öncesi Dönemdeki Kolesterol Paneli Özellikleri

PANDEMİ ÖNCESİ (ERKEK)	ORTALAMA±Standart Sapma	MİNİMUM	MAXİMUM
TOTAL KOLESTEROL	256,66±70,945	135	376
TOTAL K/HDL ORANI	5,3161±1,96508	1,90	12,06
HDL	51,26±12,677	31	73
LDL	156,72±30,001	107	208
VLDL	28,43±10,712	9	46
NON-HDL	145,11±37,370	83	211
TRİGLİSERİD	168,68±65,543	62	285

Çalışmaya dahil olan erkek hastalarımızın pandemi dönemindeki total kolesterol ortalaması $280,01 \pm 71,757$ (min=136, max=396), total K/HDL oranı ortalaması $6,2686 \pm 2,23038$ (min=2,03, max=13,17), HDL ortalaması $47,57 \pm 11,999$ (min=29, max=68), LDL ortalaması $185,73 \pm 34,471$ (min=127, max=241), VLDL ortalaması $34,61 \pm 11,922$ (min=12, max=54), non-HDL ortalaması $136,13 \pm 36,383$ (min=79, max=198), trigliserid ortalaması $192,12 \pm 68,142$ (min=65, max=301)'dir (Tablo 4.9.'de gösterilmiştir).

Tablo 4.9. Erkek Hastaların Pandemi Dönemindeki Kolesterol Paneli Özellikleri

PANDEMİ (ERKEK)	ORTALAMA±Standart Sapma	MİNİMUM	MAXİMUM
TOTAL KOLESTEROL	280,01±71,757	136	396
TOTAL K/HDL ORANI	6,2686±2,23038	2,03	13,17
HDL	47,57±11,999	29	68
LDL	185,73±34,471	127	241
VLDL	34,61±11,922	12	54
NON-HDL	136,13±36,383	79	198
TRİGLİSERİD	192,12±68,142	65	301

Çalışmaya dahil olan erkek hastalarımızın pandemi sonrası dönemdeki total kolesterol ortalaması 274,76±69,357 (min=135, max=398), total K/HDL oranı ortalaması 6,0291±2,21322 (min=2,45, max=13,03), HDL ortalaması 48,41±11,592 (min=29, max=70), LDL ortalaması 175,80±35,933 (min=114, max=232), VLDL ortalaması 36,21±13,646 (min=14, max=58), non-HDL ortalaması 148,94±39,929 (min=82, max=218), trigliserid ortalaması 177,12±60,421 (min=63, max=278)'dir (Tablo 4.10.'de gösterilmiştir).

Tablo 4.10. Erkek Hastaların Pandemi Sonrası Dönemdeki Kolesterol Paneli Özellikleri

PANDEMİ SONRASI (ERKEK)	ORTALAMA±Standart Sapma	MİNİMUM	MAXİMUM
TOTAL KOLESTEROL	274,76±69,357	135	398
TOTAL K/HDL ORANI	6,0291±2,21322	2,45	13,03
HDL	48,41±11,592	29	70
LDL	175,80±35,933	114	232
VLDL	36,21±13,646	14	58
NON-HDL	148,94±39,929	82	218
TRİGLİSERİD	177,12±60,421	63	278

4.5. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Pandemi Öncesi, Pandemi ve Pandemi Sonrası Dönemdeki Kolesterol Paneli Özelliklerinin Karşılaştırılması

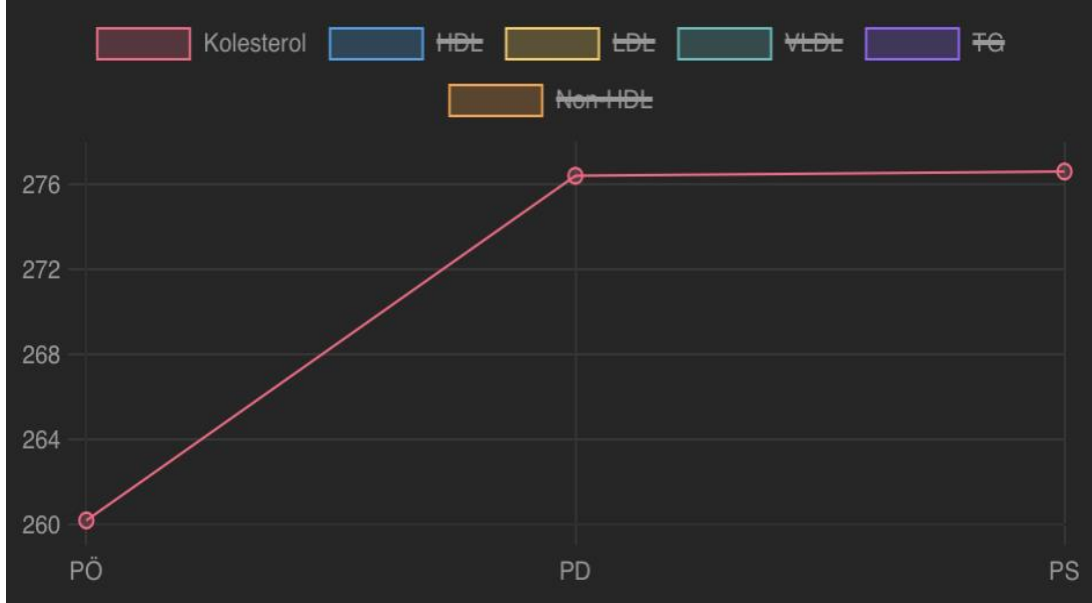
Hastaların pandemi öncesi, pandemi ve pandemi sonrası süreçte kolesterol panellerini karşılaştırdığımızda;

- Total kolesterol değeri, pandemi sürecinde ve pandemi sonrası dönemde pandemi öncesi değerlerinden anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,014$).
- Total kolesterol/HDL oranı pandemi ve pandemi sonrası süreçte pandemi öncesi döneme göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,033$).
- HDL değeri, pandemi öncesi dönemde pandemi ve pandemi sonrası döneme göre anlamlı olarak yüksekti ($<0,001$).
- LDL değeri, pandemi sürecinde, pandemi sonrası ve pandemi öncesi dönemden anlamlı olarak yüksekti ($<0,001$).
- VLDL ve NON-HDL değeri, pandemi sonrası süreçte pandemi ve pandemi öncesi döneme göre anlamlı olarak daha yüksekti ($<0,001$).
- Trigliserid değeri, pandemi sürecinde pandemi öncesi ve pandemi sonrası dönemden anlamlı olarak daha yüksekti ($0,012$). (Tablo 4.11.'de gösterilmiştir).

Tablo 4.11. Hastaların Pandemi öncesi, Pandemi süreci ve Pandemi sonrası Dönemdeki Kolesterol Paneli Karşılaştırılması

	Pandemi öncesi	Pandemi süreci	Pandemi sonrası	
	Ortalama/ SS	Ortalama/ SS	Ortalama/ SS	p değeri
TOTAL KOLESTEROL	260,21±70,296	276,35±71,156	276,54±68,164	0,014
TOTAL K/HDL ORANI	5,3371±1,94811	6,0394±2,13698	6,0189±2,19527	0,033
HDL	51,61±12,147	48,56±11,767	48,79±11,594	<0,001
LDL	155,40±30,896	184,35±33,772	174,77±34,566	<0,001
VLDL	27,60±10,742	34,38±12,220	35,87±13,805	<0,001
NON-HDL	144,47±36,495	138,10±35,358	147,93±38,774	<0,001
TRİGLİSERİD	167,56±65,738	190,03±68,690	169,98±62,091	0,012

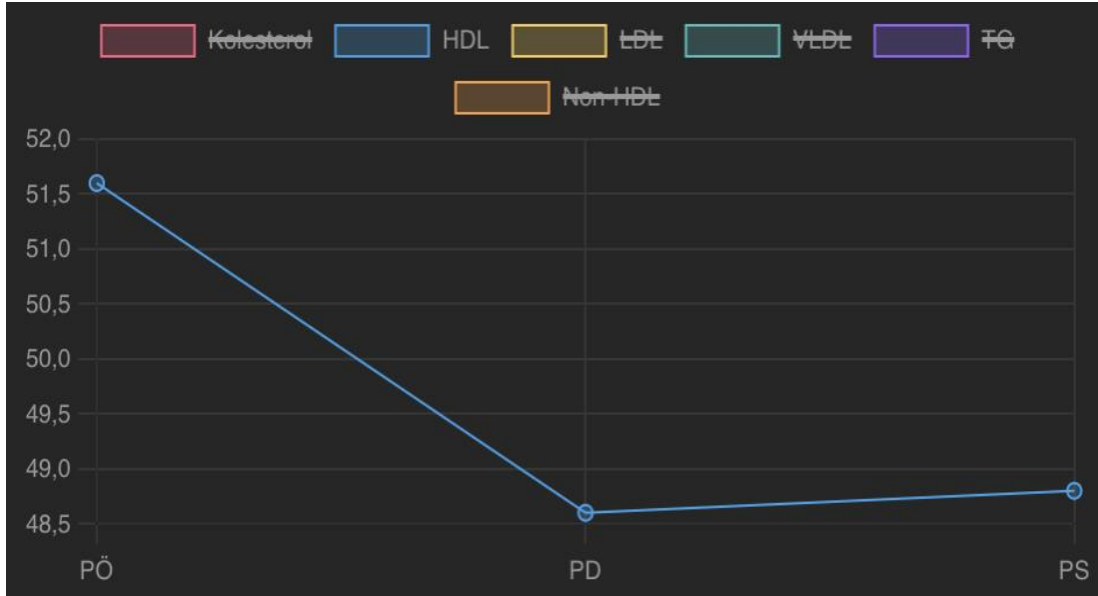
Total kolesterol değeri; pandemi sürecinde pandemi öncesi döneme göre daha yüksekti ($p=0,004$). Pandemi sonrası dönemde pandemi öncesi döneme göre daha yüksekti ($p=0,003$). Pandemi sonrası ve pandemi süreci dönemleri karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p>0,05$).



Şekil 4.4. Üç Dönemde Total Kolesterol Düzeyleri

Total kolesterol/ HDL-K oranı; pandemi sürecinde pandemi öncesi döneme göre daha yüksekti ($p < 0,001$). Pandemi sonrası dönemde pandemi öncesi döneme göre daha yüksekti ($p < 0,001$). Pandemi sonrası ve pandemi süreci dönemleri karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p > 0,05$).

HDL-K değeri; pandemi sürecinde pandemi öncesi döneme göre daha düşüktü ($p = 0,001$). Pandemi sonrası dönemde pandemi öncesi döneme göre daha düşüktü ($p = 0,001$). Pandemi sonrası ve pandemi süreci dönemleri karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p > 0,05$).



Şekil 4.5. Üç Dönemde HDL-K Düzeyleri

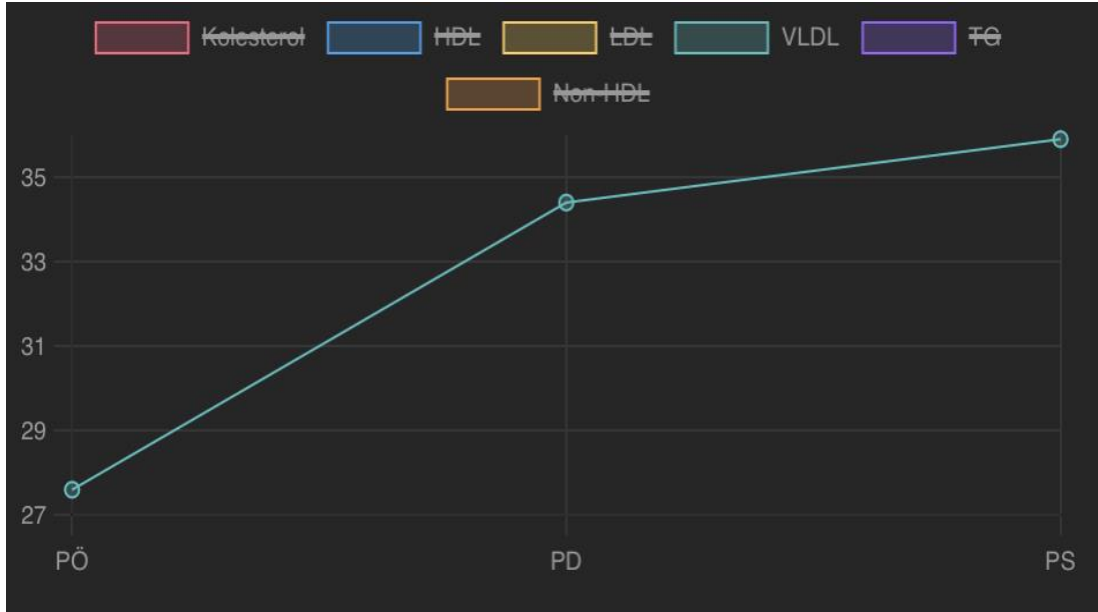
LDL-K değeri; pandemi sürecinde pandemi öncesi döneme göre daha yüksekti ($p<0,001$). Pandemi sonrası dönemde pandemi öncesi döneme göre daha yüksekti ($p<0,001$). Pandemi sürecinde pandemi sonrası döneme göre daha yüksekti ($p<0,001$).



Şekil 4.6. Üç Dönemde LDL-K Düzeyleri

VLDL-K değeri; pandemi sürecinde pandemi öncesi döneme göre daha yüksekti ($p<0,001$). Pandemi sonrası dönemde pandemi öncesi döneme göre daha yüksekti ($p<0,001$). Pandemi sonrası ve pandemi süreci dönemleri karşılaştırdığımızda

pandemi sonrasında VLDL değerleri daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).



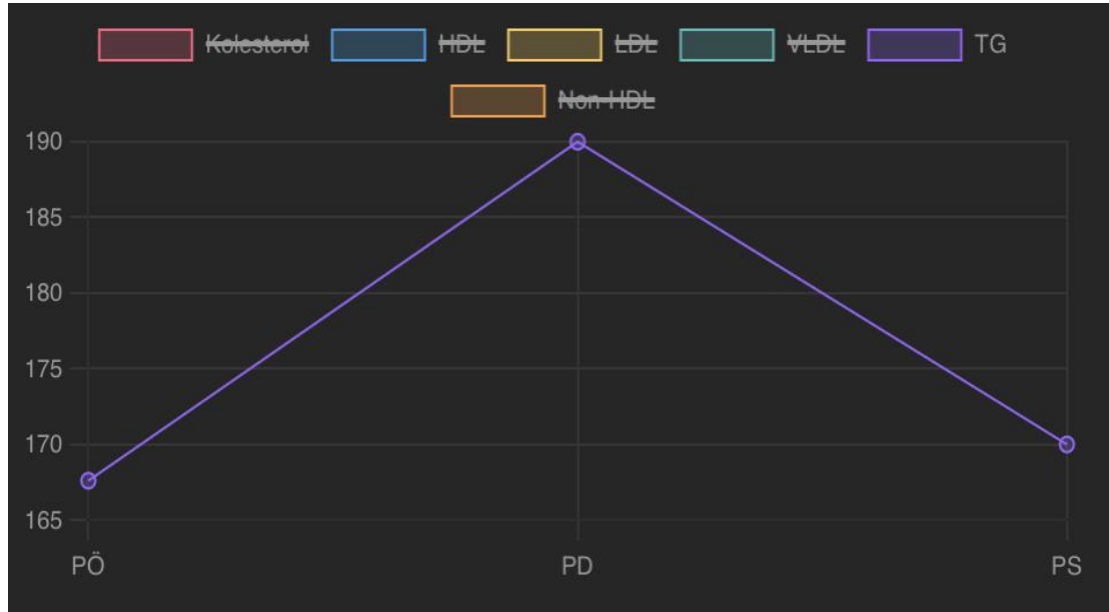
Şekil 4.7. Üç Dönemde VLDL-K Düzeyleri

NON-HDL-K değeri; pandemi sürecinde pandemi öncesi döneme göre daha düşüktü ($p=0,027$). Pandemi sonrası dönemde pandemi öncesi döneme göre daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Pandemi sonrası dönemde pandemi sürecine göre daha yüksekti ($p=0,01$).



Şekil 4.8. Üç Dönemde Non-HDL-K Düzeyleri

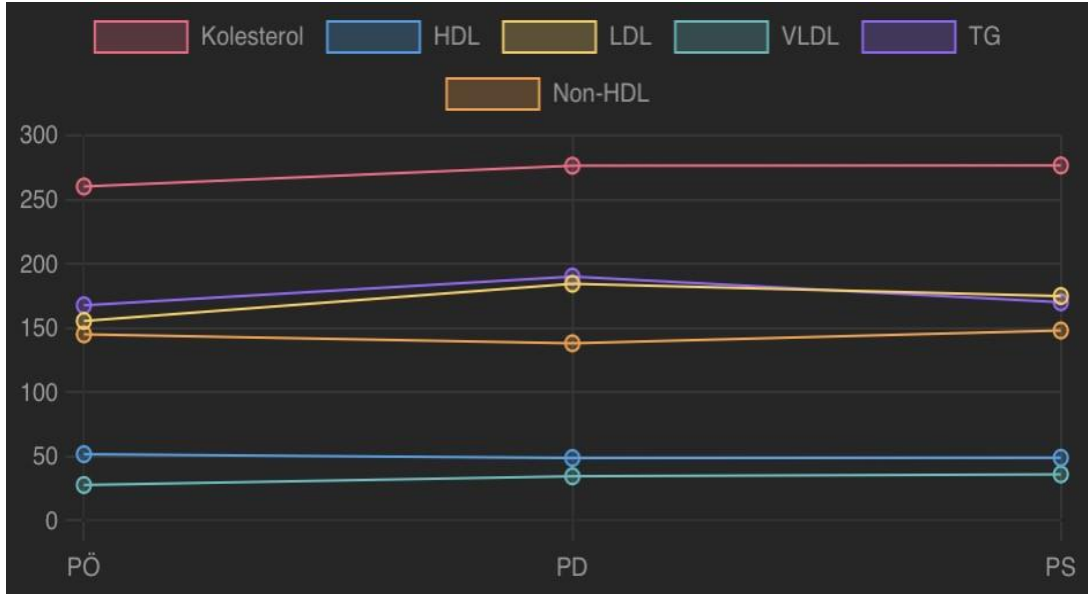
Trigliserid değerleri; pandemi sürecinde pandemi öncesi döneme göre daha yüksekti ($p<0,001$). Pandemi sonrası dönemde pandemi öncesi döneme göre daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Pandemi sonrası dönemde pandemi sürecine göre daha düşüktü ($p<0,001$). (Tablo 4.12.'de gösterilmiştir).



Şekil 4.9. Üç Dönemde Triglicerid Düzeyleri

Tablo 4.12. Hastaların pandemi süreci/pandemi öncesi, pandemi sonrası/pandemi öncesi ve pandemi sonrası/pandemi sürecindeki kolesterol panellerinin ikili karşılaştırılması

	Pandemi süreci/ Pandemi öncesi	Pandemi sonrası/ Pandemi öncesi	Pandemi sonrası/ Pandemi süreci
	p değeri	p değeri	p değeri
TOTAL KOLESTEROL	0,004	0,003	0,969
TOTAL-K/HDL ORANI	<0,001	<0,001	0,711
HDL	0,001	0,001	0,992
LDL	<0,001	<0,001	<0,001
VLDL	<0,001	<0,001	0,151
NON-HDL	0,027	0,238	0,001
TRİGLİSERİD	<0,001	0,451	<0,001



Şekil 4.10. Üç Dönemde Kolesterol Paneli Düzeyleri

5. TARTIŞMA

SARS CoV-2 salgını, DSÖ tarafından 11 Mart 2020 tarihinden itibaren Covid-19 pandemisi olarak ilan edilmiştir. Covid-19 hastalığı özellikle kardiyovasküler ve ardından pulmoner sistem olmak üzere birden çok sistemi etkileyen bir viral enfeksiyondur. Covid-19 hastalığı dünya üzerinde çok fazla insanın ölümüne sebep olmuştur. Virüsün yayılmasını engellemek için ülkeler evde kalmak gibi teması azaltacak izolasyon tedbirleri geliştirmek zorunda kalmışlardır. Zorunlu olmadıkça sokağa çıkma yasağı ve enfeksiyon kapma korkusu, toplumları immobilize hale getirmiş ve sedanter yaşam tarzına geçmelerine sebebiyet vermiştir. Sedanter yaşam tarzının maalesef kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere birçok hastalık ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Covid-19 pandemisi süresince SARS COV2 virüsüne bağlı gelişen hastalıkların yanında, alınan izolasyon önlemleri de toplum sağlığını etkileyebilmektedir. Evde kalmakla birlikte fiziksel aktivite süresi ve düzeyi azalmış ve sedanter davranışa eğilim artmıştır (129).

Günümüzde kardiyovasküler hastalıklara (CVD) bağlı erken ölüm, dünya çapında tüm zamanların en yüksek seviyesindedir. Hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalıklar için temel bir risk faktörüdür ve ele alınmadığı takdirde prognozu kötüleştirebilmektedir. Dislipidemi tek başına veya yaş, cinsiyet, sigara içimi, fiziksel hareketsizlik, genetik, diyabetes mellitus, hipertansiyon, metabolik sendrom ve obezite ile birlikte kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi artırabilir. Sedanter yaşam tarzı kan lipid profilini etkilediği önceden birçok çalışmada gösterilmiştir (130). Dolayısı ile bu durum kardiyovasküler hastalıklar için büyük risk oluşturur. Egzersiz KAH gelişimini önlemede koruyucu bir faktördür. Yusuf ve arkadaşlarının yaptığı 52 ülkede gerçekleştirilen bir vaka kontrol çalışmada, fiziksel inaktivitenin miyokard enfarktüsü üzerine atfedilebilir bir riski olduğunu gösterilmiştir (131). Çalışmamızda, pandemi öncesiyle pandemi sürecindeki kısıtlamaların getirdiği sedanter yaşamın lipid profili üzerine etkisi değerlendirilmekte olup, sonraki pandemilerde veya diğer olağanüstü hal durumlarında ülkeleri veya devletleri KVH riskinin hiperlipidemi ve sedanter yaşam faktörleriyle yükselmemesi için fiziksel aktiviteyi artırıcı çalışmalara teşvik etmesi gerekliliği açısından önem arz etmektedir.

1 Mart 2019-31 Aralık 2021 tarihleri arasında, çalışma grubu olarak Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Polikliniği ve Sıhhiye Medikososyal Sağlık Merkezi polikliniklerimize başvurmuş ve kolesterol paneli bakılmış, 18 yaş ve üstü ile 65 yaş altı tüm hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiş ve anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda elde edilen veriler hipotezimizle uyumlu olarak sonuçlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların kolesterol paneli pandemi öncesi, pandemi süreci ve pandemi sonrası olarak üç dönemde değerlendirilmiş ve karşılaştırılmış olup pandemi süreci anlamlı olarak pandemi öncesi ve pandemi sonrası dediğimiz kısıtlamaların kısmen kaldırıldığı normalleşme sürecine göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen hasta profiline baktığımızda kadın hastalar %50,3 ve erkek hastalarımız ise %49,7 idi ve her iki cinsiyetin orantılı bir temsilini oluşturuyordu. Kronik hastalık oranımız düşük bulundu. Kronik hastalıklardan hiperlipidemisi olup üç dönemde de test verenlerin oranı oldukça düşük tespit edildi.

Dislipidemiler toplumda sıklıkla tanı alıp, tedavi edilebilen klinik patolojiler arasındadır. Artmış total ve LDL kolesterol, trigliserid ve lipoprotein (a) ve düşük HDL kolesterol düzeyleri aterosklerozla ilişkilendirilen en sık görülen sonuçlardır (132).

Çalışmamızda total kolesterol oranları pandemi öncesi, pandemi süreci ve pandemi sonrası üç dönem karşılaştırdığında anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Özellikle kolesterol düzeyleri hesaba katıldığında pandemi öncesi ve pandemi süreci arasında fark görülmüş olup, ilginç bir şekilde pandemi süreci ve pandemi sonrası dönem arasında anlamlı fark saptanmamıştır. López-González ve arkadaşları tarafından yapılan COVID-19 kısıtlamalarının yetişkinlerde nonalkolik steatohepatit ve insülin direnci üzerindeki etkisini pandemi öncesi ve pandemi sonrası dönemde inceleyen, longitudinal bir çalışmada total kolesterol düzeylerinde pandemi öncesi döneme göre artış görülmüştür (133).

HDL-K değerlerine baktığımızda bizim çalışmamızda pandemi öncesi süreçte yüksekken, pandemi süreci ve pandemi sonrası normalleşme sürecindeki değerler anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Total kolesterol değerlerine benzer şekilde HDL-K değerleri de pandemi süreci ve pandemi sonrası süreç arasında anlamlı bir fark

olmayıp birbirine benzer değerlerdedir. Çinli çalışanlar arasında yapılan bir retrospektif kohort çalışmasında 2018,2019 ve 2020 yıllarında metabolik parametreleri değerlendirilmiştir. Açlık kan şekeri dışındaki tüm metabolik parametreler, karantina öncesine göre önemli ölçüde daha kötü olarak bulunmuştur (daha yüksek TG seviyesi, daha düşük HDL-K seviyesi, artmış abdominal obezite ve artmış sistolik kan basıncı). 2019'dan 2020'ye kadar Metabolik Sendrom (MetS) ve tüm anormal bileşenlerinin prevalansındaki artış, 2018'den 2019'a göre anlamlı derecede yüksekti. 2020'de MetS insidansı %18,6 iken ve bu, salgın öncesindeki %15,7'lik prevalanstan önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (134).

Düşük HDL kolesterol değerlerine, özellikle yüksek trigliserid ve apo B konsantrasyonları eşlik etmektedir. TG/HDL-K oranının artması (yani; yüksek trigliserid düzeylerinin düşük HDL-kolesterol düzeyleriyle birlikte olması) ile, plazmada küçük-yoğun LDL partiküllerinin bulunması arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. Yapılan birçok çalışmada TG/HDL-K oranının iskemik kalp hastalıklarının kuvvetli bir biyokimyasal öngörücüsü olarak bulunmuştur (135). Bizim çalışmamızda trigliserid oranlarına benzer şekilde total-K/HDL oranı pandemi öncesi dönemde, pandemi ve pandemi sonrası döneme göre anlamlı bir şekilde düşük bulundu. Ancak pandemi süreci ve pandemi sonrası süreçteki total-K/HDL oranı benzerdi. İspanya'da Marcos-Pardo ve arkadaşlarının 60-70 yaş arası kadınlarda 13 haftalık bir COVID-19 karantinasının sağlıkla ilgili parametreler üzerindeki etkisini değerlendirdikleri longitudinal çalışmada karantinadan sonra hem sağlıklı hem sağlıksız yaşam tarzı gruplarında total kolesterol/HDL oranlarında kötüleşme gösterilmiştir (136).

Dolaşımdaki ana Apo B içeren lipoprotein olan LDL-K şu anda mevcut lipid düşürücü tedavilerin çoğunun ana hedefini temsil etmektedir; bunun nedeni, bu molekülün serum konsantrasyonunu kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkilendirme konusunda hemfikir olan çok sayıda literatür bulunmasıdır (137). Bizim çalışmamızda hastaların LDL-K değerini ikili dönemler halinde karşılaştırdığımızda; hem pandemi öncesi ve pandemi süreci, hem pandemi süreciyle pandemi sonrası dönem ve hem de pandemi öncesi ve pandemi sonrası dönem arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. En yüksek değerler pandemi sürecinde görülmüştür. Pandemi sonrası süreçte LDL-K

değerleri düşmüş olsa bile pandemi öncesi dönemdeki düşük LDL-K değerine ulaşamamıştır. Ramírez Manent ve arkadaşları sağlıklı yetişkinlerde COVID-19 tecritinin antropometrik değişkenler, kan basıncı ve glikoz ve lipid profili üzerindeki etkisini incelemek için longitudinal bir çalışma yapmıştır. 18-69 yaş arasındaki sağlıklı, aktif çalışan ve periyodik iş yeri sağlık kontrollerine katılan 6236 işçiden oluşan bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde LDL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış (ortalama 117.4 mg/dL'den 131 mg/dL'ye giden) göstermişlerdir (138).

Karaciğer tarafından salgılanan bir lipoprotein olan VLDL, insan serumundaki TG'lerin başlıca taşıyıcısıdır ve LDL'nin bir öncüsüdür (139). Çalışmamızda VLDL değerleri pandemi süreci ve pandemi sonrası dönemde, pandemi öncesi dönemden daha yüksek ancak pandemi süreciyle pandemi sonrası dönemi benzer yüksekliklerde bulduk.

Non-HDL kolesterol total kolesteroldan HDL kolesterolün çıkarılması formülüyle elde edilen sonuca göre değerlendirilir ($TK-HDLK=non-HDLK$). Koruyucu kolesterol olan HDL ne kadar düşerse, kardiyovasküler riski arttıran non-HDL kolesterol miktarımız o derece yüksek olacaktır (140). Bizim bulgularımızda ise, non-HDL pandemi öncesi ve pandemi sonrası dönemde benzer yüksekliklerde bulundu ancak pandemi sürecinde daha düşük tespit edildi.

TG'ler diyetdeki lipidlerin büyük bir kısmını oluşturur ve yağ asidi içerirler. Hipertrigliseridemi (HTG) tanımı için açlık TG değeri >150 mg/dL olmalıdır. Trigliserid metabolik sendromun önemli kriterlerinden birisidir (110). Kuzey Ürdün'de retrospektif olarak yapılan "tam COVID-19 kilitlenmesinden 6 ay önce ve 6 ay sonra olmak üzere T2DM'li hastalar için glikolize hemoglobin (HbA1c), kan şekeri ve lipid profili bakılan hastaların değerleri karşılaştırılmış olup TG seviyesinin karantinadan sonra önemli ölçüde etkilenmediği görülmüştür (141). Bu çalışmanın aksine, Woo ve arkadaşlarının yaptığı aşırı kilolu veya obez olan çocuklarda ve ergenlerde COVID-19 karantinası sırasında kilo alımıyla ilişkili hareketsiz zaman ve fast-food tüketimi konusunda yaptıkları longitudinal bir çalışmada kardiyometabolik risk belirteçlerinden biri olan trigliseritlerin de karantina sonrası önemli ölçüde arttığını tespit etmişlerdir (142). Bizim bulgularımız da bu çalışmaya benzer yönde

olup karantina ve kısıtlamaların olduğu pandemi sürecinde pandemi öncesi ve pandemi sonrası dönemden anlamlı olarak daha yüksekti ve pandemi sonrası ve öncesi dönemler birbirine benzer düzeyde bulundu.

Sedanter davranış uzun süreli oturma dahil yolda, işte, evde, boş zamanlarınızda uzanma gibi enerji harcamasının düşük olduğu davranış biçimini ifade eder. Son kanıtlar sedanter davranış tarzının kardiyovasküler, metabolik ve kemik sağlığı üzerine zararlı etkisi olduğunu savunmaktadır. Lipoprotein Lipaz (LPL) iskelet kaslarına ve yağ dokusuna serbest yağ asitlerinin alınmasını kolaylaştıran bir enzimdir. LPL aktivitesi hem akut hem de kronik sedanter davranışlarda azalır. Bunun sonucunda, dolaşımdaki TG seviyesi artarken, HDL-K seviyesi azalır (143). Aerobik egzersiz veya açlık durumları sırasında, TG açısından zengin lipoproteinler LPL aktivasyonu ile bir dizi reaksiyon sonucu partikül hacmini küçültür. Hem aerobik hem de direnç egzersizlerinin kolesterol seviyelerinde ve KVH mortalitesinde azalmaya yarar sağladığı gösterilmiştir (144). Fiziksel aktivite kilo üzerinde küçük bir etkiye sahip olsa bile ağırlığın yağdan kas kütesine yeniden dağıtılmasına neden olur ve bu da metabolik sağlık için büyük faydalar sağlar (145).

Gelişmiş ülkelerde olduğu gibi bazı gelişmekte olan ülkelerde de başta KVH olmak üzere kronik hastalıklar önde gelen ölüm nedeni haline gelmiştir. KVH'nin değiştirilebilir risk faktörlerinden bazıları sigara, alkol kullanımı, obezite, fiziksel hareketsizlik, sedanter yaşam tarzı, hipertansiyon, diyabet ve dislipidemidir. Yapılan bir meta-analizde uzun vadeli fiziksel aktivitenin sağlıklı yetişkinlerde KVH riskiyle ilgili göstergeleri iyileştirdiğini ve doğrudan KVH riskini azalttığını göstermiştir (146). Hareketsiz yaşam tarzı ve fiziksel hareketsizlik, bireyleri CVD ve tip 2 diabetes mellitus (DM-2) dahil olmak üzere birçok farklı kronik hastalığa yatkın hale getirir (142).

COVID-19 salgınının hızla yayılması ve ciddiyeti, halk sağlığı için bir tehdit haline geldi ve o dönemde etkili ilaç veya aşılardan bulunmaması, 100'den fazla ülkenin hükümetinin yayılmasını sınırlama ve kontrol etme çabalarında katı önlemler uygulamasına yol açtı. Nüfuslarının kilitlemesi, karantinaya alınması veya izolasyonu gibi önlemler öyle bir şekilde uygulamaya konuldu ki Nisan 2020'de dünya nüfusunun üçte birinden fazlası bir tür karantina altındaydı. Bu karantina durumu, her

yaşta fiziksel aktivitede azalma ve yeme modellerinde önemli bir değişiklikle nüfusun fiziksel ve zihinsel sağlığı üzerinde olumsuz bir etkiye sahipti. Yaşam tarzı değişiklikleri ve işten, üniversiteden veya okuldan geri çekilme, can sıkıntısıyla ve aşırı yemeye veya iştah kaybına sebep oldu. Balık, deniz ürünleri, meyve ve sebze tüketiminde azalma ile birlikte tuzlu ve şekerli atıştırmalıkların tüketiminde artış (tatlılar, cips, fındık, kraker, patlamış mısır, yer fıstığı, antep fıstığı, ayçiçeği çekirdeği vb. dahil) meydana geldi. Ayrıca yetişkinlerde ve ergenlerde dengesiz beslenme modelleriyle birlikte uyku süresinde artış ve fiziksel aktivite bozuklukları eşlik etmeye başladı. Sonuç olarak, karantina döneminde dünya nüfusunda ağırlık artışı %11,1'den %72,4'e çıktı. Bu da metabolik bozuklukların gelişme riskinin artmasına neden olacaktır (138). Kuzey Kaliforniya'da COVID-19'un sağlıkta riskli davranışlara etkisini inceleyen kesitsel bir anket çalışması yapılmıştır. Katılımcıların yaklaşık %84'ü pandemiden sonra en az bir olumsuz davranış değişikliği yaşamış olup; %49,5'i fiziksel aktivitede azalma, %29,7'si uykuda azalma, %33,1'i şekerli atıştırmalık tüketiminde artış ve %29,3'ünde meyve ve sebze alımında azalma şeklindedir(147).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2019 koronavirüs hastalığını dünya çapında bir pandemi olarak ilk duyurmasının üzerinden 2 yıldan fazla zaman geçti. Karantina sırasında meydana gelen yaşam tarzı değişikliklerinin (fiziksel aktivite ve diyetteki değişiklikler dahil) sağlık üzerinde uzun vadeli bir etkisi olabilir; kısıtlayıcı önlemler kardiyovasküler hastalık riskinde uzun vadeli bir artış sağlayabilir. Bizim çalışmamız pandemi öncesi dönemle pandemi süreci arasındaki kolesterol paneli değerlerini incelediğimizde anlamlı farklılıklar olması, pandemi sürecinde uygulanan karantina önlemleri nedeniyle zaten beklenen bir sonuçtur. Ancak pandemi sonrası normalleşme sürecinde gördüğümüz değerler pandemi süreciyle karşılaştırıldığında birbirine benzer bulunmuştur. Pandemi sonrası kısıtlamalar kaldırılmasına rağmen değişikliğin devam etmesi sedanter davranışın alışkanlık haline geldiğini bize düşündürmektedir. Barbouzas ve arkadaşlarının COVID-19 pandemisinin genç yetişkinlerde uyku kalitesi ve yaşam tarzı üzerindeki uzun vadeli etkisini inceledikleri bir çalışmada COVID-19 pandemisinin özellikle yaşam tarzı üzerinde devam eden zararlı davranış değişikliklerine sebep olduğunu göstermişlerdir (148). Watson ve arkadaşlarının çevrimiçi anket şeklinde yaptığı COVID-19'un ergen sporcuların fiziksel aktivitesi, yaşam kalitesi ve ruh sağlığı üzerindeki etkisini pandemi süreci ve pandemi

sonrası spor aktivitelerinin tekrar başladığı süreçte inceledikleri çalışmada Mayıs 2021'deki ergen sporcuların Mayıs 2020'deki ergen sporculara kıyasla fiziksel aktivitelerinin anlamlı şekilde arttığını göstermişlerdir(149) . Maruo ve arkadaşları tarafından yapılan COVID-19 pandemisinin Diyabetli hastalar üzerinde etkisini inceledikleri tek merkezli gözlemsel bir çalışmada pandemiden 6 ay öncesi ve pandemiden 6 ay sonraki yaşam tarzı değişikliklerini incelemişlerdir. Pandemi sonrasındaki süreçte pandemi öncesine kıyasla fiziksel aktivitenin önemli ölçüde azaldığını ve sedanter sürenin ise tam tersine arttığını göstermişlerdir (150). Öyleki Covid-19'a bağlı ölümler sadece pandemi dönemi ya da hastalığa bağlı kalmayıp bu sedanter alışkanlıklar yüzünden KVH riskini de arttırmaya devam edecek gibi gözükmektedir. Benzer şekilde Suudi Arabistan'da yapılan, ergenler için 12 aylık Covid-19 karantina ve kesintiye uğrayan yaşam tarzı eğitim programının kardiyometabolik etkilerinin incelendiği müdahaleli bir çalışmada, yapılan fiziksel aktivite müdahalelerine rağmen MetS'da anlamlı bir düşüş gözlenmemiştir (151).

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Çalışmamız sadece Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği ve Hacettepe Üniversitesi Medikososyal birimi polikliniklerinde yapıldığı için hasta sayımız düşüktü. Pandemi süreci başlangıcında toplumda panik ve korku dalgası yayıldığı için poliklinik başvurularımız düşmüştü. Aynı zamanda devlet politikaları kronik hastalığı olanların dışarı çıkmasını da kısıtladığı için poliklinik başvurularımız ve kronik hastalık izlemlerimizde azalmalar mevcuttu. Ayrıca polikliniklerimiz kampüs içerisinde yer aldığından diğer aile hekimliği merkezleri gibi kayıtlı nüfus üzerinden yapılan bir hasta yaklaşımı olmayıp, genellikle hasta popülasyonunu hastane personeli ve öğrenciler oluşturmaktaydı. Bu da hastalarımızın değişken olmasına sebep olup, hastaları sürekli görme olasılığımızı düşürmüştür. Belirlediğimiz üç dönemde de kolesterol takibi, kolesterol takip kılavuzuna göre yılda bir bakıldığı için bu da hasta sayımızın düşük olmasına etki etmektedir. Bunun yanına çalışmanın geriye dönük dosya taraması şeklinde yapılmış olması, tanıların güvenilirliği açısından kısıtlılık oluşturmaktadır. Poliklinik ziyareti esnasında hastaların şikayetleri doğrultusunda yazılan tanılarda hastaların daha önce doktor tarafından konan tanılarının kaydedilmemiş olma ihtimali bulunmaktadır.

Çalışmamızın literatürde bu konuya dair yapılan diğer çalışmalara göre bazı üstün yönleri bulunmaktadır. Üç dönemi de içeren (pandemi öncesi, pandemi süreci ve pandemi sonrası kabul ettiğimiz normalleşmenin başladığı dönemden sonrası) kolesterol seviyelerini karşılaştıran literatür çalışmasına rastlanmamıştır. Benzer çalışmalar mevcut olup, genellikle pandemi döneminde yapılmışlardır. Polikliniklerimizin lokalizasyonundan dolayı aynı grup kişilerden oluşan hasta popülasyonu sayesinde üç dönemde de kolesterol paneli bakılabilmektedir. Hasta grubumuzun geriatric popülasyonu kapsamaması, kronik hastalık oranının düşük olması sebebiyle kolesterol değerlerine etki edebilecek değişkenlerin daha az olmasına olanak sağladı.

Pandemi döneminde spor yapmanın sadece görsel amaçlı değil, sağlığı iyileştirme yönünden sosyoekonomik düzey gözetmeksizin faydaları anlaşıldı. Devlet politikaları nedeniyle pandemide salgın korkusu nedeniyle gelişen sedanter yaşam tarzının sonraki pandemilerde fiziksel aktivitede artışa teşvik edecek planlar yapılmasına sebep olacaktır.

6. SONUÇLAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda yaptığımız Covid-19 pandemisi sürecinde sosyal hayat kısıtlamalarının erişkin bireylerin lipid profiline etkisini incelemeyi amaçlayarak yapılmıştır. Lipid profili değerlerini pandemi öncesi (2019 Mart-2020 Mart), kısıtlamaların olduğu pandemi süreci (2020 Mart-2021 Haziran) ve normalleşme süreci dediğimiz kısıtlamaların yavaş yavaş esnetildiği süreç (2021 Haziran-2022 Ocak) olarak üç ayrı dönemde değerlendirip karşılaştırdık.

Çoğu ülkede kısıtlamaların olduğu pandemi sürecinde okulların kapatılması ve online eğitime geçilmesi, çoğu işyerinde esnek çalışma saatleri ve uzaktan çalışmaya geçilmesi, devletin pandemiyi kontrol altına almak için getirdiği sokağa çıkma yasakları, spor salonlarının kapatılması ve sosyal aktivitelerin kısıtlanması gibi birçok sebep insanları evde daha fazla vakit geçirmeye yönlendirmiştir. Evde durmak insanları daha az aktif ve daha fazla sedanter bir yaşam tarzına yönlendirmiştir.

Sedanter yaşam tarzı değişikliği kardiyovasküler hastalıklarının iyi bilinen risk faktörlerinden olan hiperlipidemisinin sebeplerinden biridir. Biz çalışmamızda;

- Total kolesterolü, total kolesterol/HDL oranını ve VLDL-K değerini pandemi öncesi döneme göre, pandemi süreci ve normalleşme sürecinde daha yüksek bulduk.
- LDL-K değerlerimiz ise pandemi öncesi, pandemi süreci ve pandemi sonrası dönem olan normalleşme sürecinden daha düşüktü. Normalleşme döneminde pandemi sürecine göre daha düşük seyretmesine rağmen, önceki düşük değerlerini yakalayamamıştır.
- HDL-K değerleri pandemi öncesi dönemde yüksekken, pandemi sürecinde düşmüş olup, normalleşme sürecinde herhangi bir yükselme görülmemiştir.
- Triglicerid düzeyleri pandemi sürecinde oldukça yükselmişti ancak pandemi öncesi ve pandemi sonrası dönemler arasında pek farklılık görülmedi.
- NON-HDL-K değeri pandemi sürecinde düşüktü. Pandemi öncesi ve sonrası dönemde yüksek olup, iki dönem arasında anlamlı fark yoktu.

Pandemi sonrası değerlendirdiğimiz dönem 2021 Haziran- 2022 Ocak arası olduğundan, kısıtlamaların henüz tam bitmemesi, değerlendirilen dönemin 6 ay gibi kısa bir sre olması pandemi önceki dönemdeki kolesterol değerlerine ulaşmayı zorlaştırmış olabilir. Hatta normalleşmeden sonraki dönemde sedanter davranış tarzı normal sosyal hayata yerleşik bir davranış şekli olarak kalmış olup bunun sonucu olarak sadece Covid-19 hastalığının neden olduğu komorbid durumlar nedeniyle olmayıp, sedanter yaşamın neden olduğu hiperlipidemi sonucu olarak kardiyovasküler hastalık risklerini arttırmaya devam edecek olabilir.

Çalışmamız aynı zamanda bundan sonraki pandemi ve benzer dönemlerde yapılacak olan kolesterol paneli çalışmaları için öncülük edebilecek nitelikte bir çalışma olup, daha önce pandemi öncesi, pandemi süreci ve pandemi sonrası dönem olarak  dönemde de lipid paneli bakılmış çalışma literatür taramasında bulunamamıştır.

7. ÖNERİLER

Kardiyovasküler hastalıklar dünyada meydana gelen ölümlerin hala önde gelen sebeplerinden birini oluşturmaktadır. Sedanter yaşam tarzı davranışı ise lipid profilini bozmaktadır ve bununla ilgili birçok çalışma mevcuttur. Pandemi sonucunda gelişen bu sedanter davranış şekli, sadece Covid-19 pandemisi için değil, gelecekteki olası yeni pandemiler ya da gelecekte yaşanabilecek tüm halk sağlığı sorunlarının toplumlar tarafından yönetilebilmesi için çalışmaların yapılmasını zorunlu kılmıştır. Bunun gibi olağanüstü şartlar için toplumun fiziksel aktivitesini arttırıcı eğitimler veya online destek ekipleri oluşturulabilir. Pandemi sosyoekonomik düzey farketmeksizin fiziksel aktivitenin teşvikinin tüm halk için gerekli olduğunu bize göstermiştir.

8. KAYNAKLAR

1. COVID-19 Nedir? [İnternet]. [a.yer 30 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66300/covid-19-nedir-.html>
2. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, vd. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 01 Temmuz 2020;180(7):934-43.
3. Reyes-Olavarría D, Latorre-Román PÁ, Guzmán-Guzmán IP, Jerez-Mayorga D, Caamaño-Navarrete F, Delgado-Floody P. Positive and Negative Changes in Food Habits, Physical Activity Patterns, and Weight Status during COVID-19 Confinement: Associated Factors in the Chilean Population. *Int J Environ Res Public Health*. 28 Temmuz 2020;17(15):E5431.
4. Hermassi S, Sellami M, Salman A, Al-Mohannadi AS, Bouhafis EG, Hayes LD, vd. Effects of COVID-19 Lockdown on Physical Activity, Sedentary Behavior, and Satisfaction with Life in Qatar: A Preliminary Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. Ocak 2021;18(6):3093.
5. Koronavirüsten korunmak için sosyal medyadan “#EvdeKal” çağrısı yükseliyor [İnternet]. [a.yer 12 Aralık 2022]. Erişim adresi: <https://www.aa.com.tr/tr/koronavirus/koronavirusten-korunmak-icin-sosyal-medyadan-evdekal-cagrisi-yukseliyor/1772820>
6. Samaha AA, Zouein F, Gebbawi M, Fawaz M, Houjayri R, Samaha R, vd. Associations of lifestyle and dietary habits with hyperlipidemia in Lebanon. *Vessel Plus*. 26 Eylül 2017;1:98-106.
7. Kelly RB. Diet and Exercise in the Management of Hyperlipidemia. *afp*. 01 Mayıs 2010;81(9):1097-102.
8. Halbert JA, Silagy CA, Finucane P, Withers RT, Hamdorf PA. Exercise training and blood lipids in hyperlipidemic and normolipidemic adults: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Eur J Clin Nutr*. Temmuz 1999;53(7):514-22.
9. Pietrobelli A, Pecoraro L, Ferruzzi A, Heo M, Faith M, Zoller T, vd. Effects of COVID-19 Lockdown on Lifestyle Behaviors in Children with Obesity Living in Verona, Italy: A Longitudinal Study. *Obesity (Silver Spring)*. Ağustos 2020;28(8):1382-5.
10. Silva EMM, Marques B, Cunha C, Ferreira R, Bello C, Limbert C, vd. How controlled were dyslipidemias in a year of pandemic? *Atherosclerosis*. 01 Ağustos 2021;331:e168.
11. Woo PCY, Huang Y, Lau SKP, Yuen KY. Coronavirus Genomics and Bioinformatics Analysis. *Viruses*. 24 Ağustos 2020;2(8):1804-20.

12. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2018;100:163-88.
13. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis - Chen - 2020 - *Journal of Medical Virology* - Wiley Online Library [Internet]. [a.yer 06 Haziran 2022]. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.25681>
14. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses.* 24 Ocak 2020;12(2):135.
15. Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S, vd. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 28 Ocak 2020;9(1):221-36.
16. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, vd. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* Mart 2020;579(7798):270-3.
17. Salzberger B, Buder F, Lampl B, Ehrenstein B, Hitzenbichler F, Hanses F. Epidemiologie von SARS-CoV-2-Infektion und COVID-19. *Internist (Berl).* 2020;61(8):782-8.
18. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [a.yer 15 Haziran 2022]. Erişim adresi: <https://covid19.who.int>
19. Jarvis MC. Aerosol Transmission of SARS-CoV-2: Physical Principles and Implications. *Front Public Health.* 23 Kasım 2020;8:590041.
20. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med.* 17 Eylül 2020;M20-5008.
21. Gussow AB, Auslander N, Wolf YI, Koonin EV. Prediction of the incubation period for COVID-19 and future virus disease outbreaks. *BMC Biol.* 30 Kasım 2020;18:186.
22. Singanayagam A, Patel M, Charlett A, Lopez Bernal J, Saliba V, Ellis J, vd. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Euro Surveill.* 13 Ağustos 2020;25(32):2001483.
23. Perera RAPM, Tso E, Tsang OTY, Tsang DNC, Fung K, Leung YWY, vd. SARS-CoV-2 Virus Culture and Subgenomic RNA for Respiratory Specimens from Patients with Mild Coronavirus Disease. *Emerg Infect Dis.* Kasım 2020;26(11):2701-4.
24. He W, Yi GY, Zhu Y. Estimation of the basic reproduction number, average incubation time, asymptomatic infection rate, and case fatality rate for COVID-19:

- Meta-analysis and sensitivity analysis. *J Med Virol.* 09 Haziran 2020;10.1002/jmv.26041.
25. Ali ST, Wang L, Lau EHY, Xu XK, Du Z, Wu Y, vd. Serial interval of SARS-CoV-2 was shortened over time by nonpharmaceutical interventions. *Science.* 28 Ağustos 2020;369(6507):1106-9.
 26. Griffin J, Casey M, Collins Á, Hunt K, McEvoy D, Byrne A, vd. Rapid review of available evidence on the serial interval and generation time of COVID-19. *BMJ Open.* 23 Kasım 2020;10(11):e040263.
 27. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, vd. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses.* 27 Mart 2020;12(4):372.
 28. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, vd. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 17 Mart 2020;NEJMc2004973.
 29. Lu L, Liu X, Jin R, Guan R, Lin R, Qu Z. Potential Roles of the Renin-Angiotensin System in the Pathogenesis and Treatment of COVID-19. *Biomed Res Int.* 05 Kasım 2020;2020:7520746.
 30. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 25 Ağustos 2020;324(8):782-93.
 31. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 27 Mart 2020;367(6485):1444-8.
 32. Sheervalilou R, Shirvaliloo M, Dadashzadeh N, Shirvalilou S, Shahraki O, Pilehvar-Soltanahmadi Y, vd. COVID-19 under spotlight: A close look at the origin, transmission, diagnosis, and treatment of the 2019-nCoV disease. *Journal of Cellular Physiology.* 2020;235(12):8873-924.
 33. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, vd. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2020;15(3):359-86.
 34. Hojyo S, Uchida M, Tanaka K, Hasebe R, Tanaka Y, Murakami M, vd. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflamm Regen.* 01 Ekim 2020;40:37.
 35. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med.* 03 Haziran 2020;M20-3012.
 36. Coronavirus [Internet]. [a.yer 12 Temmuz 2022]. Erişim adresi: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>

37. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – Symptoms [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [a.yer 12 Temmuz 2022]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
38. Pormohammad A, Ghorbani S, Baradaran B, Khatami A, J. Turner R, Mansournia MA, vd. Clinical characteristics, laboratory findings, radiographic signs and outcomes of 61,742 patients with confirmed COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog.* Ekim 2020;147:104390.
39. Li L, Huang T, Wang Y, Wang Z, Liang Y, Huang T, vd. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 23 Mart 2020;10.1002/jmv.25757.
40. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, vd. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(8):2251-61.
41. Scientific Evidence for Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19 | CDC [Internet]. [a.yer 15 Temmuz 2022]. Erişim adresi: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/underlying-evidence-table.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fhcp%2Fclinical-care%2Funderlying-evidence-table.html#anchor_1616780486662
42. Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı [Internet]. [a.yer 31 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66337/genel-bilgiler-epidemiyoloji-ve-tani.html>
43. Surkova E, Nikolayevskyy V, Drobniewski F. False-positive COVID-19 results: hidden problems and costs. *Lancet Respir Med.* Aralık 2020;8(12):1167-8.
44. Long DR, Gombar S, Hogan CA, Greninger AL, O'Reilly-Shah V, Bryson-Cahn C, vd. Occurrence and Timing of Subsequent Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Reverse-transcription Polymerase Chain Reaction Positivity Among Initially Negative Patients. *Clin Infect Dis.* 01 Ocak 2021;72(2):323-6.
45. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, vd. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* Mayıs 2020;581(7809):465-9.
46. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, vd. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev.* 25 Haziran 2020;6:CD013652.

47. Ibarondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, Elliott J, Hofmann C, Hausner MA, vd. Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. *N Engl J Med*. 10 Eylül 2020;383(11):1085-7.
48. CDC. Labs [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [a.yer 31 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>
49. Isho B, Abe KT, Zuo M, Jamal AJ, Rathod B, Wang JH, vd. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. *Sci Immunol*. 08 Ekim 2020;5(52):eabe5511.
50. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection [Internet]. [a.yer 31 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays>
51. Kooraki S, Hosseiny M, Myers L, Gholamrezanezhad A. Coronavirus (COVID-19) Outbreak: What the Department of Radiology Should Know. *J Am Coll Radiol*. Nisan 2020;17(4):447-51.
52. Martínez Chamorro E, Díez Tascón A, Ibáñez Sanz L, Ossaba Vélez S, Borruel Nacenta S. Diagnóstico radiológico del paciente con COVID-19. *Radiologia*. 2021;63(1):56-73.
53. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, vd. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *J Thorac Imaging*. 28 Nisan 2020;10.1097/RTI.0000000000000524.
54. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology*. 12 Şubat 2020;200343.
55. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, vd. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 19 Şubat 2020;200432.
56. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, vd. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 26 Şubat 2020;200642.
57. The role of CT in patients suspected with COVID-19 infection: 12 March 2020 | The Royal College of Radiologists [Internet]. [a.yer 31 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://www.rcr.ac.uk/posts/role-ct-patients-suspected-covid-19-infection-12-march-2020>
58. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection [Internet]. [a.yer 17 Ağustos 2022]. Erişim adresi: <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR->

Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection

59. Testa A, Soldati G, Copetti R, Giannuzzi R, Portale G, Gentiloni-Silveri N. Early recognition of the 2009 pandemic influenza A (H1N1) pneumonia by chest ultrasound. *Crit Care*. 2012;16(1):R30.
60. Peng QY, Wang XT, Zhang LN. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):849-50.
61. Erişkin Hasta Tedavisi [İnternet]. [a.yer 31 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66926/eriskin-hasta-tedavisi.html>
62. CDC. COVID-19 and Your Health [İnternet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [a.yer 09 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>
63. Information on COVID-19 Treatment, Prevention and Research [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [a.yer 31 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
64. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, vd. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 22 Ağustos 2005;2:69.
65. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *Lancet Infect Dis*. Kasım 2003;3(11):722-7.
66. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, vd. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 18 Mart 2020;6(1):1-4.
67. Abd-Elsalam S, Esmail ES, Khalaf M, Abdo EF, Medhat MA, Abd El Ghafar MS, vd. ~~RETRACTED: Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study~~. *Am J Trop Med Hyg*. Ekim 2020;103(4):1635-9.
68. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, vd. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 18 Haziran 2020;382(25):2411-8.
69. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, vd. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 23 Temmuz 2020;NEJMoa2019014.
70. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, vd. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 07 Mayıs 2020;382(19):1787-99.

71. Sahin G, Akbal-Dagistan O, Culha M, Erturk A, Basarir NS, Sancar S, vd. Antivirals and the Potential Benefits of Orally Inhaled Drug Administration in COVID-19 Treatment. *J Pharm Sci.* Ekim 2022;111(10):2652-61.
72. Mann R, Perisetti A, Gajendran M, Gandhi Z, Umapathy C, Goyal H. Clinical Characteristics, Diagnosis, and Treatment of Major Coronavirus Outbreaks. *Front Med (Lausanne).* 13 Kasım 2020;7:581521.
73. Hall MD, Anderson JM, Anderson A, Baker D, Bradner J, Brimacombe KR, vd. Report of the National Institutes of Health SARS-CoV-2 Antiviral Therapeutics Summit. *Journal of Infectious Diseases.* 15 Temmuz 2021;224:S1-21.
74. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, vd. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing).* Ekim 2020;6(10):1192-8.
75. Rattanaumpawan P, Jirajariyavej S, Lerdlamyong K, Palavutitotai N, Saiyarin J. Real-world Experience with Favipiravir for Treatment of COVID-19 in Thailand: Results from a Multicenter Observational Study [Internet]. *medRxiv*; 2020 [a.yer 02 Ekim 2022]. s. 2020.06.24.20133249. Erişim adresi: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.24.20133249v3>
76. Özlüßen B, Kozan Ş, Akcan RE, Kalender M, Yaprak D, Peltek İB, vd. Effectiveness of favipiravir in COVID-19: a live systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(12):2575-83.
77. Wu Z, Han Z, Liu B, Shen N. Remdesivir in treating hospitalized patients with COVID-19: A renewed review of clinical trials. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2022 [a.yer 31 Ekim 2022];13. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.971890>
78. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, vd. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med.* 08 Ekim 2020;NEJMoa2007764.
79. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* Temmuz 2020;81(1):e13-20.
80. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, vd. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 25 Şubat 2021;384(8):693-704.
81. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharmacol.* 15 Aralık 2020;889:173644.
82. Mucha SR, Quraisy N. Convalescent plasma for COVID-19: Promising, not proven. *Cleve Clin J Med.* 02 Kasım 2020;87(11):664-70.

83. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, vd. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. 29 Mayıs 2021;397(10289):2049-59.
84. Wei Q, Lin H, Wei RG, Chen N, He F, Zou DH, vd. Tocilizumab treatment for COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 18 Mayıs 2021;10:71.
85. Haibel H, Poddubnyy D, Angermair S, Allers K, Vahldiek JL, Schumann M, vd. Successful treatment of severe COVID-19 pneumonia, a case series with simultaneous interleukin-1 and interleukin-6 blockade with 1-month follow-up. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 04 Eylül 2022;14:1759720X221116405.
86. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy - Tang - 2020 - *Journal of Thrombosis and Haemostasis - Wiley Online Library* [İnternet]. [a.yer 02 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.14817>
87. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 26 Mayıs 2020;10.1097/CCM.0000000000004458.
88. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome - Ranucci - 2020 - *Journal of Thrombosis and Haemostasis - Wiley Online Library* [İnternet]. [a.yer 02 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.14854>
89. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 - Thachil - 2020 - *Journal of Thrombosis and Haemostasis - Wiley Online Library* [İnternet]. [a.yer 02 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.14810>
90. Yang M, Shi L, Chen H, Wang X, Jiao J, Liu M, vd. Comparison of COVID-19 Vaccine Policies in Italy, India, and South Africa. *Vaccines (Basel)*. 18 Eylül 2022;10(9):1554.
91. Han X, Xu P, Ye Q. Analysis of COVID-19 vaccines: Types, thoughts, and application. *J Clin Lab Anal*. 15 Ağustos 2021;35(9):e23937.
92. Khandker SS, Godman B, Jawad MdI, Meghla BA, Tisha TA, Khondoker MU, vd. A Systematic Review on COVID-19 Vaccine Strategies, Their Effectiveness, and Issues. *Vaccines (Basel)*. 24 Kasım 2021;9(12):1387.
93. Pavel STI, Yetiskin H, Uygut MA, Aslan AF, Aydın G, İnan Ö, vd. Development of an Inactivated Vaccine against SARS CoV-2. *Vaccines (Basel)*. 02 Kasım 2021;9(11):1266.
94. Hogan MJ, Pardi N. mRNA Vaccines in the COVID-19 Pandemic and Beyond. *Annual Review of Medicine*. 2022;73(1):17-39.

95. covid-19mrnaasisibnt162b2uygulamakurallarikitapcikpdf.pdf [İnternet]. [a.yer 14 Aralık 2022]. Erişim adresi: https://covid19asi.saglik.gov.tr/Eklenti/40481/0/covid-19mrnaasisibnt162b2uygulamakurallarikitapcikpdf.pdf?_tag1=B347DC836E3A35A539CBAB6C69257C628F05B52A
96. Zhang Z, Shen Q, Chang H. Vaccines for COVID-19: A Systematic Review of Immunogenicity, Current Development, and Future Prospects. *Front Immunol.* 27 Nisan 2022;13:843928.
97. Advice for the public on COVID-19 – World Health Organization [İnternet]. [a.yer 09 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>
98. Khanna RC, Cicinelli MV, Gilbert SS, Honavar SG, Murthy GVS. COVID-19 pandemic: Lessons learned and future directions. *Indian J Ophthalmol.* Mayıs 2020;68(5):703-10.
99. Temaslı Takibi, Salgın Yönetimi, Evde Hasta İzlemi ve Filyasyon [İnternet]. [a.yer 09 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66339/temasli-takibi-salgin-yonetimi-evde-hasta-izlemi-ve-filyasyon.html>
100. 1959641.pdf [İnternet]. [a.yer 26 Aralık 2022]. Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/1959641>
101. Ammar A, Brach M, Trabelsi K, Chtourou H, Boukhris O, Masmoudi L, vd. Effects of COVID-19 Home Confinement on Eating Behaviour and Physical Activity: Results of the ECLB-COVID19 International Online Survey. *Nutrients.* 28 Mayıs 2020;12(6):1583.
102. Simpson RJ, Katsanis E. The immunological case for staying active during the COVID-19 pandemic. *Brain, Behavior, and Immunity.* 01 Temmuz 2020;87:6-7.
103. Varol G, Tokuç B. Halk Sağlığı Boyutuyla Türkiye’de Covid-19 Pandemisinin Değerlendirmesi. *Namık Kemal Tıp Dergisi* [İnternet]. 06 Kasım 2020 [a.yer 16 Ekim 2022]; Erişim adresi: http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_43279/nkmj-8-579-En.pdf
104. Korona Postası [İnternet]. Yeni Koronavirüs Hastalığı 2019. [a.yer 16 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://korona.hasuder.org.tr/korona-postasi/>
105. 81 İl Valiliğine Kademeli Normalleşme Tedbirleri Genelgesi Gönderildi [İnternet]. [a.yer 26 Aralık 2022]. Erişim adresi: <https://www.icisleri.gov.tr/81-il-valiligine-kademeli-normallesme-tedbirleri-genelgesi-gonderildi>
106. Real JT, Ascaso JF. Metabolismo lipídico y clasificación de las hiperlipemias. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis.* 01 Mayıs 2021;33:3-9.

107. Yao YS, Li TD, Zeng ZH. Mechanisms underlying direct actions of hyperlipidemia on myocardium: an updated review. *Lipids Health Dis.* 08 Şubat 2020;19:23.
108. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 17 Aralık 2002;106(25):3143-421.
109. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, vd. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 16 Ağustos 2019;5(1):1-18.
110. 20211026164301-2021tbl_kilavuzb66456ad2f.pdf [İnternet]. [a.yer 31 Ekim 2022]. Erişim adresi:
https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20211026164301-2021tbl_kilavuzb66456ad2f.pdf
111. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, vd. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 01 Temmuz 2014;63(25 Pt B):2889-934.
112. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, vd. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal* [İnternet]. 14 Ekim 2016 [a.yer 18 Ekim 2022];37(39). Erişim adresi:
<https://orbi.uliege.be/handle/2268/205760>
113. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, vd. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocrine Practice.* 01 Nisan 2017;23:1-87.
114. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 01 Ağustos 1992;56(2):320-8.
115. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ.* 22 Şubat 2011;342:d636.
116. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med.* Ekim 2003;37(4):283-90.

117. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, vd. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 07 Kasım 2002;347(19):1483-92.
118. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, vd. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular riskThe Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 01 Ocak 2020;41(1):111-88.
119. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 11 Ağustos 2012;380(9841):581-90.
120. Sando KR, Knight M. Nonstatin Therapies for Management of Dyslipidemia: A Review. *Clinical Therapeutics*. 01 Ekim 2015;37(10):2153-79.
121. Rağbetli C. Hiperlipidemia. *Van Medical Journal*. 2009;16(1):43-7.
122. Kim NH, Kim SG. Fibrates Revisited: Potential Role in Cardiovascular Risk Reduction. *Diabetes Metab J*. Nisan 2020;44(2):213-21.
123. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish Consumption, Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids, and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 19 Kasım 2002;106(21):2747-57.
124. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice | European Heart Journal | Oxford Academic [İnternet]. [a.yer 01 Kasım 2022]. Erişim adresi: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/34/3227/6358713?login=false>
125. Sedentary Behaviour Research Network. Letter to the editor: standardized use of the terms “sedentary” and “sedentary behaviours”. *Appl Physiol Nutr Metab*. Haziran 2012;37(3):540-2.
126. Park JH, Moon JH, Kim HJ, Kong MH, Oh YH. Sedentary Lifestyle: Overview of Updated Evidence of Potential Health Risks. *Korean J Fam Med*. Kasım 2020;41(6):365-73.
127. Ülkemizde Durum [İnternet]. [a.yer 01 Kasım 2022]. Erişim adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/fiziksel-aktivite/ulkemizde-durum.html>
128. WHO Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [a.yer 01 Kasım 2022]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK566045/>
129. Karabulut A, ŞahiN M. The effect of the COVID-19 pandemic on the increase of hyperlipidemia and metabolic syndrome in the Turkish population: a

- retrospective study. *Journal of Health Sciences and Medicine*. 15 Mart 2022;5(2):607-13.
130. Thongtang N, Sukmawan R, Llanes EJB, Lee ZV. Dyslipidemia management for primary prevention of cardiovascular events: Best in-clinic practices. *Prev Med Rep*. 05 Mayıs 2022;27:101819.
131. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study - *The Lancet* [İnternet]. [a.yer 15 Kasım 2022]. Erişim adresi: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(04\)17018-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(04)17018-9/fulltext)
132. Berberich AJ, Hegele RA. A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocr Rev*. 22 Ekim 2021;43(4):611-53.
133. López-González AA, Altisench Jané B, Masmiquel Comas L, Arroyo Bote S, González San Miguel HM, Ramírez Manent JI. Impact of COVID-19 Lockdown on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance in Adults: A before and after Pandemic Lockdown Longitudinal Study. *Nutrients*. 07 Temmuz 2022;14(14):2795.
134. Xu W, Li Y, Yan Y, Zhang L, Zhang J, Yang C. Effects of coronavirus disease 2019 lockdown on metabolic syndrome and its components among Chinese employees: A retrospective cohort study. *Front Public Health*. 05 Ağustos 2022;10:885013.
135. Sö E, Avc E, Üstüner F, Ar E. Serum Aterojenite İndeksi Olarak (TG/HDL-K) Oranının Değerlendirilmesi. 2006;8.
136. Marcos-Pardo PJ, Abelleira-Lamela T, González-Gálvez N, Esparza-Ros F, Espeso-García A, Vaquero-Cristóbal R. Impact of COVID-19 lockdown on health parameters and muscle strength of older women: A longitudinal study. *Exp Gerontol*. Temmuz 2022;164:111814.
137. Borghi C, Bragagni A. "Use of lipid-lowering therapy: the guidelines, the drugs or the patient?" *Eur Heart J Suppl*. Kasım 2022;24(Suppl I):I29-33.
138. Ramírez Manent JI, Altisench Jané B, Sanchís Cortés P, Busquets-Cortés C, Arroyo Bote S, Masmiquel Comas L, vd. Impact of COVID-19 Lockdown on Anthropometric Variables, Blood Pressure, and Glucose and Lipid Profile in Healthy Adults: A before and after Pandemic Lockdown Longitudinal Study. *Nutrients*. 15 Mart 2022;14(6):1237.
139. Degoricija V, Klobučar I, Potočnjak I, Dokoza Terešak S, Vidović L, Pregartner G, vd. Cholesterol Content of Very-Low-Density Lipoproteins Is Associated with 1-Year Mortality in Acute Heart Failure Patients. *Biomolecules*. 21 Ekim 2022;12(10):1542.

140. Jabbar HK, Hassan MK, Al-Naama LM. Lipids profile in children and adolescents with β -thalassemia major. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* [Internet]. 07 Kasım 2022 [a.yer 18 Kasım 2022]; Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137922014535>
141. Alyahya MS, Okour NS, Khader Y, Al-sheyab N. Retrospective study on the impact of COVID-19 lockdown on patients with type 2 diabetes in Northern Jordan. *BMJ Open*. 08 Kasım 2022;12(11):e065148.
142. Woo S, Yang H, Kim Y, Lim H, Song HJ, Park KH. Sedentary Time and Fast-Food Consumption Associated With Weight Gain During COVID-19 Lockdown in Children and Adolescents With Overweight or Obesity. *J Korean Med Sci*. 23 Mart 2022;37(12):e103.
143. Tremblay MS, Colley RC, Saunders TJ, Healy GN, Owen N. Physiological and health implications of a sedentary lifestyle. *Appl Physiol Nutr Metab*. Aralık 2010;35(6):725-40.
144. Sulague RM, Suan NNM, Mendoza MF, Lavie CJ. The associations between exercise and lipid biomarkers. *Progress in Cardiovascular Diseases* [Internet]. 16 Kasım 2022 [a.yer 20 Kasım 2022]; Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033062022001165>
145. Mendoza MF, Lavie CJ. Clinical associations between exercise and lipoproteins. *Curr Opin Lipidol*. 01 Aralık 2022;33(6):364-73.
146. Liang Z de, Zhang M, Wang C zhi, Yuan Y, Liang J hong. Association between sedentary behavior, physical activity, and cardiovascular disease-related outcomes in adults—A meta-analysis and systematic review. *Front Public Health*. 19 Ekim 2022;10:1018460.
147. Teliş A, Dougan MM, Pignotti GAP. Impact of COVID-19 on health risk behaviors in northern California: A cross-sectional survey. *Preventive Medicine Reports*. 01 Aralık 2022;30:102051.
148. Barbouzas AE, Malli F, Daniil Z, Gourgoulialis K. Long-Term Impact of COVID-19 Pandemic in Sleep Quality and Lifestyle in Young Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 28 Eylül 2022;19(19):12333.
149. Watson A, Haraldsdottir K, Biese K, Schwarz A, Hetzel S, Reardon C, vd. Impact of COVID-19 on the physical activity, quality of life and mental health of adolescent athletes: a 2-year evaluation of over 17 000 athletes. *Br J Sports Med* [Internet]. 24 Kasım 2022 [a.yer 25 Kasım 2022]; Erişim adresi: <https://bjsm.bmj.com/content/early/2022/11/23/bjsports-2022-105812>
150. Maruo Y, Irie Y, Obata Y, Takayama K, Yamaguchi H, Kosugi M, vd. Medium-term Influence of the Coronavirus Disease 2019 Pandemic on Patients with Diabetes: A Single-center Cross-sectional Study. *Intern Med*. 01 Şubat 2022;61(3):303-11.

151. Al-Daghri NM, Wani K, Khattak MNK, Alnaami AM, Amer OE, Aljohani NJ, vd. Cardiometabolic Effects of a 12-Month, COVID-19 Lockdown-Interrupted Lifestyle Education Program for Arab Adolescents. *Front Pediatr.* 09 Haziran 2022;10:887138.

9. EKLER

EK-1: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Bilimsel Araştırma Başvurusu İzni

4.01.2023 15:37 Posta - Saniye Albayram - Outlook

<https://outlook.lve.com/mal/0/nbox/d/AQMkADAwATYwMAItYTVYgAtMWI0YS0wMAItMDAKAEYAAAN28%2FbMb5NIT4%2BnUoI5uRxNBwC2...> 1/1

Fwd: Bilimsel Araştırma Başvurusu

Duygu Ayhan Başer <dr.duyguayhan@gmail.com>

4.01.2023 Çar 11:23

Kime:

saniyealbayram@hotmail.com <saniyealbayram@hotmail.com>

Doç. Dr. Duygu AYHAN BAŞER

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği A.D.

Duygu AYHAN BAŞER, Assoc. Prof.

Hacettepe University School of Medicine, Department of Family Medicine

----- Forwarded message -----Gönderen: **Bilimsel Araştırma Başvurusu**
<portal@saglik.gov.tr>Date: 16 Kas 2021 Sal, 22:16Subject: Bilimsel Araştırma BaşvurusuTo: <dr.duyguayhan@gmail.com>

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 : DUYGU AYHAN BAŞER-2021-11-16T12_17_13Başvuru 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 (ekleride dahil olmak üzere) gizlidir. T.C. Sağlık Bakanlığı onayı olmaksızın içeriği kopyalanamaz, üçüncü kişilere açıklanamaz veya iletilemez. Bu mesajın gönderilmek istendiği kişiye 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.