T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

COVID-19 SERVİS HASTALARININ LİPİD PARAMETRELERİ İLE HASTALIK ŞİDDETİ, AKCİĞER BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ SKORLAMASI VE PROGNOZ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Damla YAĞMUR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2023

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

COVID-19 SERVİS HASTALARININ LİPİD PARAMETRELERİ İLE HASTALIK ŞİDDETİ, AKCİĞER BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ SKORLAMASI VE PROGNOZ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Damla YAĞMUR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Refik DEMİRTUNÇ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2023

TEŞEKKÜR

Sadece bir klinisyen olarak değil aynı zamanda bir akademisyen olarak yetişebilmem için Haydarpaşa Numune'ye adım attığım günden beri bilinçli bir emek veren saygıdeğer Hocam, mesleki anlamda babam, Prof. Dr. Refik DEMİRTUNÇ'a sonsuz teşekkür ederim. Sizi çok seviyorum Hocam.

Değerli hocalarım Prof. Dr. Funda Müşerref TÜRKMEN, Prof. Dr. Kadir KAYATAŞ, ve Doç. Dr. Sevil ÖZKAN'a ve uzmanlarımıza çok teşekkür ederim.

Asistanlığın ilk gününden itibaren ihtiyaç duyduğum her an yanımda olan tıbbi sekreter Zülbiye ÖZTÜRK YÜCE'ye çok teşekkür ederim.

Unutulmaz bir dört yılı acısıyla tatlısıyla birlikte yaşadığım İç Hastalıkları asistan hekimlerine, özellikle de değerli kardeşlerim Dr. Gözde AKGÜN, Dr. Emine Sena KESKİN ve Dr. Fatma Nur ÖZBEK'e çok teşekkür ederim.

Tezimin radyolojik değerlendirmeleri için anında yardımıma koşan değerli meslektaşlarım Uzman Radyolog Dr. Volga Ulaş ERCAN ve Dr. Serap YÜCEL'e çok teşekkür ederim.

Bilimsel araştırmanın teknik ve bilgi kadar sevgi ve ahlak gerektirdiğini öğrendiğim saygıdeğer Hocam Prof. Dr. Berrak YEĞEN'e sonsuz teşekkür ederim.

Canım annem Dr. Dilek YAĞMUR'a, canım babam Ercüment YAĞMUR'a, canım kardeşim Batuhan YAĞMUR'a sonsuz teşekkür ederim, her çabamda sizlerin izi olduğu için gurur duyuyorum. Sizleri çok seviyorum.

Son olarak, aynı kendim gibi yirmili ve otuzlu yaşlarını çalışarak ve okuyarak geçirmiş birine, Ulu Önder Mustafa Kemal ATATÜRK'e, evlatlarından bir gün bile vazgeçmediği için teşekkür ederim.

Dr. Damla YAĞMUR

İstanbul- 2023

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
KISALTMALAR ..... **iii**
TABLO LİSTESİ ..... **iv**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **v**
ÖZET ..... **vi**
ABSTRACT ..... **viii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. KORONAVİRÜS 3
2.2. YENİ KORONAVİRÜS SALGINI EPİDEMİYOLOJİSİ 5
2.3. LABORATUAR TESTLERİ 6
2.4. KLİNİK BULGULAR 7
2.5. GÖRÜNTÜLEME 8
2.6. KANTİTATİF (NİCEL) GÖRÜNTÜ ANALİZİ 9
2.7. HİPOKOLESTEROLEMİ 12
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER **14**
3.1. ÇALIŞMANIN POPÜLASYONU VE PROTOKOLÜ 14
3.2. LABORATUVAR TESTLERİ 16
3.3. GÖRÜNTÜLEMELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ 16
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 17
4. BULGULAR **18**
5. TARTIŞMA **30**
6. SONUÇ **36**
7. KAYNAKLAR **37**
EKLER **42**
EK-1: Akademik Kurul Kararı 42
ÖZGEÇMİŞ **43**

KISALTMALAR

Apo-A	: Apolipoprotein A
Apo-B	: Apolipoprotein B
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
COVID-19	: Koronavirüs Hastalığı 2019 (Coronavirus Disease of 2019)
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
HBV	: Hepatit B Virüsü
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein (High Density Lipoprotein)
HIV	: İnsan İmmünyetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus)
IL-6	: İnterlökin-6
IL-10	: İnterlökin-10
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)
USG	: Ultrasonografi
ROC	: Receiver Operating Characteristic (Alıcı İşlem Karakteristikleri)
SpO2	: Periferal oksijen satürasyonu
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein (Very Low Density Lipoprotein)

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. T. C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 raporlama önerileri 11
Tablo 2. Sekonder hipokolesterolemi mekanizmaları 13
Tablo 3. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri 14
Tablo 4. DSÖ serviste yatan hastalar için şiddet sınıflaması 15
Tablo 5. COVID-19 göğüs BT skoru 16
Tablo 6. Hasta grubunun çıkış şekli, statin kullanımı ve klinik duruma göre dağılımı 19
Tablo 7. Kolesterol parametrelerinin tüm gruptaki ortalama değerleri 20
Tablo 8. Yatış anındaki lipid düzeylerinin servisten çıkış şekli ile ilişkisi 23
Tablo 9. Yatış lipid düzeylerinin statin kullanımı ile ilişkisi 24
Tablo 10. Yatış lipid düzeylerinin DSÖ sınıflamasına göre klinik durumla ilişkisi 24
Tablo 11. Lipid parametrelerinin ROC eğrisi altında kalan alanları 26
Tablo 12. Hasta grubunda hipolipidemi tanımlamada olası alt sınır değerleri 26
Tablo 13. DSÖ Sınıflamasına göre klinik durumun Akciğer BT Skoru ile ilişkisi 27
Tablo 14. COVID-19 Akciğer BT Skorlamasında Gözlemciler Arası Uyum 28
Tablo 15. Sayısal parametrelerin akciğer BT skoru ile ilişkisi 29
Tablo 16. Ülkemizdeki ve çalışmamızdaki ortalama lipid düzeyleri 33

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. Koronavirüsün yapısı 3
Şekil 2. Beta koronavirüsün elektron mikroskop görünümü 4
Şekil 3. Yeni koronavirüsün filogenetik ilişkisi 5
Şekil 4. Hasta grubunun cinsiyete göre yaş dağılımı 18
Şekil 5. Yatış anındaki total kolesterol düzeyinin çıkış şekline göre dağılımı 21
Şekil 6. Yatış anındaki LDL düzeyinin çıkış şekline göre dağılımı 21
Şekil 7. Yatış anındaki trigliserid düzeyinin çıkış şekline göre dağılımı 22
Şekil 8. Yatış anındaki VLDL düzeyinin çıkış şekline göre dağılımı 22
Şekil 9. Yatış anındaki HDL düzeyinin çıkış şekline göre dağılımı 23
Şekil 10. Lipid paneli parametrelerinin ROC eğrileri 25

ÖZET

COVID-19 SERVİS HASTALARININ LİPİD PARAMETRELERİ İLE HASTALIK ŞİDDETİ, AKCİĞER BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ SKORLAMASI VE PROGNOZ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Damla YAĞMUR

Giriş ve Amaç: Kolesterol, hücre zarının ve zarflı virüslerin zarf (envelop) bölümünün önemli bir yapı taşıdır (1). HBV, HIV, Deng humması gibi viral ajanların serum lipid profilinde değişimlere neden olduğu geçmiş yıllarda gösterilmiştir (2). Serum kolesterolleri, özellikle LDL ve HDL hücre zarındaki yapısal lipidlerle dinamik bir iletişim halindedir. COVID-19 pandemisine neden olan SARS CoV-2 virüsünün de hücre içine girişinde ve hastalık oluşturmasında hücre zarı lipidlerinin etkisi olduğu bilinmektedir (3). İki yılı aşan pandemi süresince hastalığı tanımayı kolaylaştırmak amacıyla DSÖ dört gruplu bir şiddet sınıflaması önermektedir (4). Ayrıca akciğerin BT ile görüntülemesi yaygın bir uygulamadır ve sınıflandırma amacıyla farklı ölçekler geliştirilmiştir. Bunlar arasında Akciğer BT Skoru, hastalık şiddetini göstermede diğer ölçekler kadar etkin bulunmuş olup uygulaması kolaydır (5). Literatürde yoğun bakım ihtiyacı olan COVID-19 hastalarında klinik skorlamaların ve görüntüleme skorlarının önemini anlatan çalışmalar bulunmaktadır (3, 6, 7, 8, 9). Çalışmamızda servise yatış endikasyonu olan COVID-19 hastalarının yatış anındaki kolesterol düzey düşüklüğünün, hastalık şiddeti, akciğer BT tutulumu ve prognozla ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Haydarpaşa Numune SUAM İç Hastalıkları Pandemi servisinde Kasım 2021-Nisan 2022 arasında yatarak takip edilen, COVID-19 PCR testi pozitif olan, dahil edilme kriterlerine uygun olan 88 hasta kayıtlar üzerinden geriye dönük olarak taranmıştır. Hastaların demografik özellikleri, klinik özellikleri, yatış anındaki kolesterol düzeyleri, statin kullanımı ve akciğer BT görüntüleri kayıt edilmiştir. DSÖ hastalık şiddeti sınıflamasına göre orta şiddetli ve ağır şiddetli olarak hasta notları değerlendirilerek sınıflanmıştır. Hastaneden çıkış şekilleri kaydedilmiştir. Akciğer BT bulguları tek taraflı körlenmiş

en az beş yıl tecrübesi olan iki radyolog tarafından Akciğer BT Skoru 25 üzerinden puanlanmıştır. Her bir lipid parametresinin diğer değişkenlerle ilişkisi istatistiksel analiz ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Kolesterol düzeylerinin klinik durum ile ilişkisi ROC analizi ile değerlendirildiğinde hiçbir parametrenin klinik durum ile ilişkisi olmadığı görüldü. Klinik durum hafif ve şiddetli olanlarda kolesterol düzeyleri benzer olarak tespit edildi. Statin kullanan ve kullanmayanlarda kolesterol düzeyleri benzer olarak tespit edildi. Taburcu olanlar ve YBÜ'ye nakil edilenlerin kolesterol düzeyleri benzer olarak tespit edildi. Kategorik değişkenlerde Cohen's Kappa analizi ile, sürekli değişkenlerde ise ICC (Interclass Correlation Coefficient) ile değerlendiren radyologlar arası uyuma bakıldığında tek tek tüm bölgelerin ölçümlerinde orta düzeyde bir korelasyon tespit edilirken total puanlarda çok yüksek düzeyde uyum tespit edildi. Spearman korelasyon testi ile değerlendirildiğinde her iki gözlemcinin de Akciğer BT Skorunun kolesterol düzeyleri, yaş veya yatış gün sayısı ile korelasyonu yoktu. Mann-Whitney U testi ile değerlendirildiğinde Akciğer BT Skoru klinik durumu hafif ve şiddetli olanlarda benzerdi.

Sonuç: DSÖ klinik şiddet skorlamasında orta ve şiddetli olarak sınıflandırılan hasta grupları arasında yatış anındaki lipid profilinde anlamlı bir fark izlenmemiştir. Her iki radyoloğun hastaları değerlendirirken gözlemi ve Akciğer BT Skoru istatistiksel olarak anlamlı bir benzerlik göstermektedir, fakat bu değerlendirme ile lipid profilindeki herhangi bir parametre arasında bir ilişki izlenmemiştir. DSÖ sınıflamasında "kritik" olarak sınıflanan hastalarda yatış anında serum lipid profilindeki değişiklikler prognostik önem taşımaktadır. Çalışmamızda ise servis yatışı endikasyonu olan orta ve şiddetli klinikteki hastalarda bu durum izlenmemiştir. İlerleyen dönemde diğer enflamatuar durumları, beslenme ve medikasyon etkisini göz önünde bulundurarak daha geniş hasta gruplarıyla çalışmalar planlamak gereklidir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, hipolipidemi, akciğer BT, akciğer BT skoru

ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN LIPID PARAMETERS OF COVID-19 INPATIENTS WITH DISEASE SEVERITY, CHEST CT SCORE AND PROGNOSIS

Dr. Damla YAĞMUR

Introduction and Purpose: Cholesterol is an important component of the cell membrane and the viral envelope (1). Changes caused by viral agents such as HBV, HIV, and dengue in the serum lipid profile have been shown in the past years (2). Serum cholesterols, especially LDL and HDL, are in dynamic communication with structural lipids in the cell membrane. It is known that cell membrane lipids have an effect on the entry and disease formation of the SARS CoV-2 virus, which causes the COVID-19 pandemic (3). WHO recommends a four-group severity classification in order to facilitate the diagnosis of the disease during the pandemic that lasted more than two years (4). In addition, CT imaging of the lung is a common practice and different scoring systems have been developed for severity classification. Among these, the Lung CT Score was found to be as effective as other scales in showing the severity of the disease and is easy to apply (5). There are studies in the literature describing the importance of clinical scores and imaging scores in COVID-19 patients in need of intensive care (3, 6, 7, 8, 9). In our study, it was aimed to examine the relationship between low cholesterol level at the time of hospitalization, disease severity, lung CT involvement and prognosis in COVID-19 patients with an indication for hospitalization.

Materials and Methods: In our study, 88 patients who were hospitalized in Haydarpaşa Numune SUAM Internal Medicine Pandemic Service between November 2021 and April 2022, had positive COVID-19 PCR test, and met the inclusion criteria were retrospectively screened through the records. Demographic characteristics, clinical features, cholesterol levels at the time of hospitalization, statin use and lung CT images of the patients were recorded. According to the WHO disease severity classification, it was classified as moderately severe and severely

severe by evaluating patient notes. The type of discharge was recorded. Chest CT Score was evaluated out of 25 by two radiologists with at least five years of experience who were single-blinded. The relationship of each lipid parameter with other variables was evaluated by statistical analysis.

Results: When the relationship between cholesterol levels and clinical status was evaluated by ROC analysis in inpatients, no parameter was found to be associated with clinical severity. Also, cholesterol levels were found to be similar in patients with mild and severe clinical conditions. Cholesterol levels were found to be similar in statin users and non-users. Cholesterol levels of those who were discharged and those who were transferred to the ICU were found to be similar. When the agreement between radiologists was evaluated with Cohen's Kappa analysis in categorical variables and with ICC (Interclass Correlation Coefficient) in continuous variables. A moderate correlation was detected in the measurements of all individual regions, while a very high level of agreement was found in the total scores. When evaluated with the Spearman correlation test, Lung CT Score of both observers was not correlated with cholesterol levels, age, or number of hospitalization days. When evaluated with the Mann-Whitney U test, the Lung CT Score was similar in patients with mild and severe clinical status.

Conclusion: There was no significant difference in the lipid profile at the time of hospitalization between the patient groups classified as moderate and severe in the WHO clinical severity scoring. The observation of both radiologists while evaluating the patients and the Lung CT Score show a statistically significant similarity, but no correlation was observed between this evaluation and any parameter in the lipid profile. Changes in serum lipid profile at the time of hospitalization in patients classified as “critical” in the WHO classification are of prognostic importance. In our study, this situation was not observed in patients in moderate and severe clinics with indications for ward hospitalization. In the future, it is necessary to plan studies with larger patient groups, taking into account other inflammatory conditions, nutrition and medication effects.

Key Words: COVID-19, hypolipidemia, thorax CT, thorax CT score

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bulaş düzeyi yüksek olan yeni bir Koronavirüs (SARS-CoV-2) Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde tespit edildi ve Akut Solunumsal Distres Sendromu Koronavirüsü olarak isimlendirildi (10). 7 Ocak 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından hastalığın klinik bulguları tanımlandı dünyanın her yerinde izlenmeye başlandı (11). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından ülkemizdeki ilk vaka 10 Mart 2020'de duyuruldu ve pandemi önlemleri ülkemizde de uygulanmaya başlandı (12).

Kolesterol, hücre zarının ve zarflı virüslerin zarf (envelop) bölümünün önemli bir yapı taşıdır. İki seneden uzun süredir dünyada süren COVID-19 pandemisine neden olan SARS CoV-2 virüsünün hücre içine girişinde ve hastalık oluşturmasında hücre zarı lipidlerinin etkisi olduğu bilinmektedir (13). Serum kolesterolleri, özellikle LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) ve HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) hücre zarındaki yapısal lipidlerle dinamik bir iletişim halindedir (14).

Dünyanın çeşitli yerlerindeki gruplar tarafından Covid-19 hastalığı hastalık şiddetine göre sınıflandırılmış, klinikte kullanılması amacıyla Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hastalık şiddetine göre dört grupta sınıflandırılmıştır (15). Bunun yanı sıra akciğer BT'lerinin şiddete göre sınıflandırılması amacıyla farklı ölçekler geliştirilmiştir. Bu ölçeklerden Akciğer Bilgisayarlı Tomografi Skoru etkili bulunmuştur ve kullanımı kolaydır (16).

Hiperkolesterolemi, başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere insan sağlığına olan olumsuz etkileri nedeniyle son yıllarda ilgi alanına girmiştir. Buna karşın hipokolesterolemi birçok hastalık ile beraber gitmesine rağmen sınır değer belirlenmesine yönelik çalışmalar yetersizdir (1). Hipokolesteroleminin enfeksiyon (viral, bakteriyel), sepsis, tüberküloz, malignite gibi enflamatuar durumlarda sık rastlandığı bilinmektedir (2). Bu tabloya dört durumun neden olabileceği öne sürülmüştür:

A) Birçok lipoprotein bakteriyel lipopolisakkaridi bağlar ve nötralize eder. Enfeksiyonlarda toksik ve viral yapı taşlarının bağlanması ve nötralizasyonu nedeniyle fazla harcanmaya bağlı lipid seviyeleri düşer.

B) Enfeksiyonlarda ve inflamasyonda oluşan sitokinler (IL-6, IL-10, TNF-alfa) lipoprotein sentezini baskılar.

C) Kanser hastalarında LDL reseptörlerinin artması serum kolesterol düzeylerinde azalmaya neden olur.

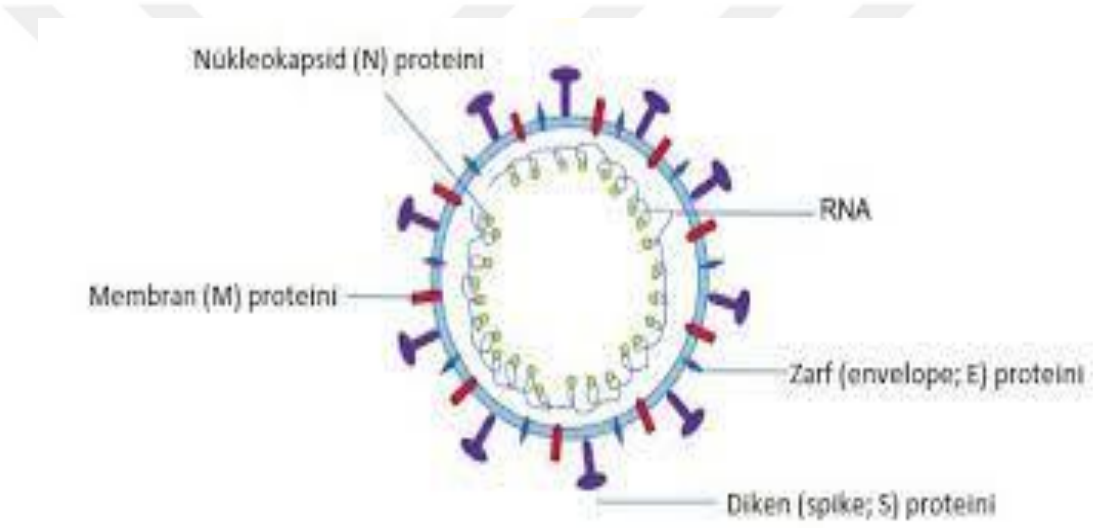
D) Anoreksiye bağlı malnütrisyon ve kaşeksi gelişir.

COVID-19 tanısıyla yatan hastaların yatış anındaki düşük kolesterol düzeyleri, hastalık şiddeti ve akciğer BT'deki tutulumun şiddeti ile değerlendirildiğinde, prognozla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (3, 6). Çalışmamızda Kasım 2021-Nisan 2022 tarihleri arasında pandemi servisinde takip ettiğimiz COVID-19 tanılı hastalarda yatış anındaki serum kolesterol düzeylerinin hastalık şiddeti, akciğer BT'sindeki tutulum şiddeti, hastane yatış süresi ve mortalite arasındaki ilişkinin saptanmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KORONAVİRÜS

Koronavirüsler ismini yüzeylerindeki çubuksu uzantılar nedeniyle elektron mikroskobunda Latincede "corona" yani "taç" şeklinde görünmelerinden alırlar. Zarflı RNA virüsleridir ve genomları tek zincirli ve pozitif polaritelidir. Pozitif polariteli olmaları sebebiyle RNA bağımlı RNA polimeraz enzimi içermezler fakat genomlarında bu enzimi kodlanmıştır (Şekil 1 ve 2) (17).

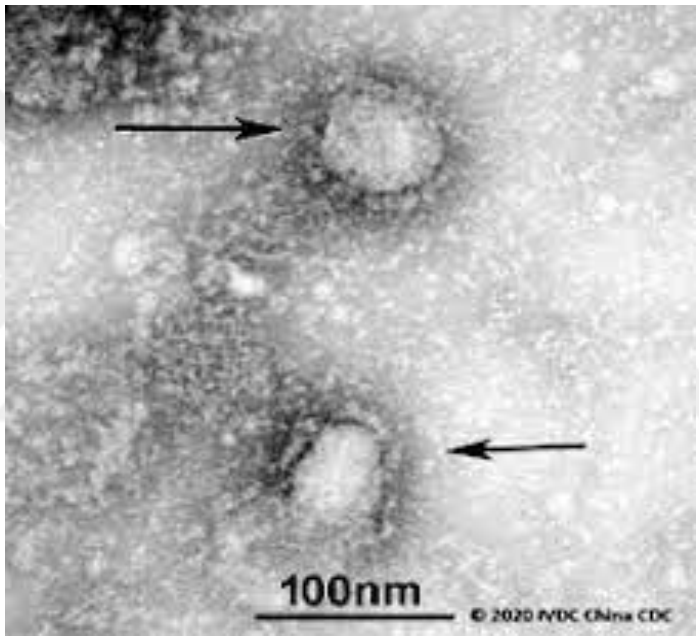


Şekil 1. Koronavirüsün yapısı

Kaynak: *Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. Advances in MERS-CoV Vaccines and Therapeutics Based on the Receptor-Binding Domain. Viruses. 2019 Jan 14;11.*

Koronavirüsler, Coronaviridae ailesi ve Orthocoronavirinae alt ailesi içinde yer alırlar. Orthocoronovirinaea alt ailesi dört cins (alfa, beta, gama ve delta Koronavirüs) olarak sınıflanır. Bu cinslerin altında da çok sayıda alt cins sınıflandırması mevcuttur. Sözkonusu alt cinsler insanlarda ve yarasa, domuz, kedi, köpek, kemirgen ve kanatlılar gibi evcil ve yabani hayvanlarda barınabilmekte ve hastalık yapabilmektedir. İnsan konakta Koronavirüs, basit soğuk algınlığı

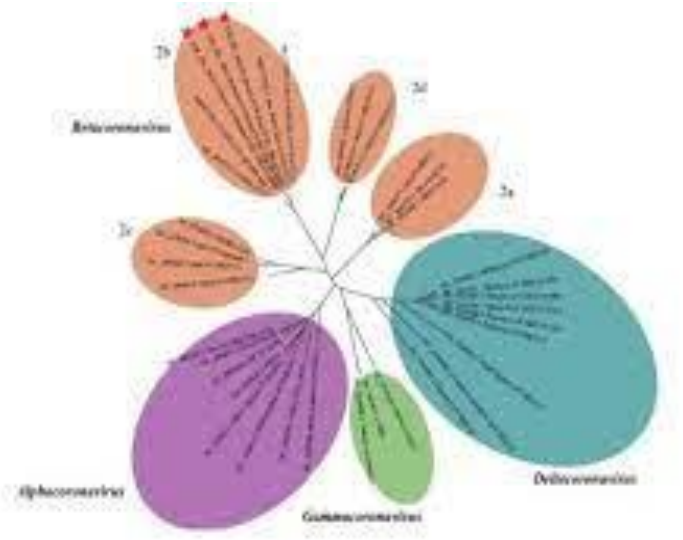
semptomlarından başlayarak ağır akut solunum sendromuna kadar çeşitli şiddette hastalık tabloları oluşturabilir. Hem insan hem de hayvan konaklarda solunumsal, enterik, hepatik, nefrotik ve nörolojik tutulumlara bağlı farklı şiddetlerde hastalık tabloları oluşturabilir. 2020 yılı Ocak ayında yeni cins Koronavirüslerin ilk tam genomu Sanger sekanslama, Illumina sekanslama ve nanopore sekanslama kombinasyonu ile bronkoalveoler lavaj sıvısı örneklerinde tespit edilmiştir ve üç farklı suş tanımlanmıştır. Bu virüs Coronavirus ailesinin tipik özelliklerine sahiptir ve Betacoronavirus 2b soyunda yer almaktadır (Şekil 2).



Şekil 2. Beta koronavirüsün elektron mikroskop görünümü

Kaynak: *https://www.gisaid.org, Erişim Tarihi: 04/03/2023*

Bu suşların ve Betacoronavirus'ların genomlarının, yarasa SARS benzeri Coronavirus izolatı Bat-SL-CoVZC45 ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (Şekil 3). COVID-19'dan sorumlu virüs, SARS-CoV ve MERS-CoV'unda içinde bulunduğu Betacoronavirus cinsi içindeki Sarbecovirus altcinsi altında yer almaktadır. Virüsün yeni isimlendirmesi SARS-CoV-2 olarak kabul edilmiştir (18).



Şekil 3. Yeni koronavirüsün filogenetik ilişkisi

Kaynak: Tan W, Zhao W, Ma X, et al. A Novel Coronavirus Genome Identified in a Cluster of Pneumonia Cases — Wuhan, China 2019−2020, Notes from the Field, China CDC Weekly.

2.2. YENİ KORONAVİRÜS SALGINI EPİDEMİYOLOJİSİ

31 Aralık 2019'da Çin'in Vuhan Şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirilmiştir.

Canlı hayvanların satıldığı Vuhan Güney Çin Deniz Ürünleri Şehir Pazarı çalışanlarında kümelenme tespit edilmiştir. Vakalarda ateş, nefes darlığı ve radyolojik olarak bilateral akciğer pnömonik infiltrasyonu ile uyumlu bulgular raporlanmıştır (5). 7 Ocak 2020'de etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir Koronavirüs olarak tanımlanmıştır. İnsandan insana bulaşma özelliği nedeniyle bu tarihten sonra hastalık sağlık çalışanlarında da görülmüş ve hızla artmıştır (20).

Özellikle ileri yaşta olan ve eşlik eden sistemik hastalığı olan bireylerde hastalık ölümlere yol açmıştır. Ocak ayında Tayland ile başlayarak Mart ayında İtalya, Güney Kore gibi ülkelerde de vakalar tespit edilmeye başlanmıştır. Ülkemizde ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020'de saptanmıştır. Devam eden süreçte Dünyada olduğu gibi ülkemizde de vaka sayılarında artış görülmüştür.

2.3. LABORATUAR TESTLERİ

Akut hastalık tablosu ile hastaneye başvuran hastalarda pandemi süresince üç farklı serolojik testin yardımı ile COVID-19'un varlığı incelenmiştir. Bu kayıtları kullanarak geriye dönük olarak inceleyebilmekte ve değerlendirebilmekteyiz. Salgın sırasında serolojik testlere erişimin olması, salgın şiddeti, atak hızı ve hastalığın diğer özellikleri ile ilgili çalışmaların devam etmesine imkan sağlamıştır (21).

Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT): Ülkemizde rutin olarak COVID-19 olguları, gerçek-zamanlı reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) gibi bir NAAT testi ile virus RNA'sının özgül dizileri saptanarak değerlendirilir. Bir veya daha fazla negatif sonuç ile COVID-19 olasılığı dışlanamaz. Enfekte bireyde hasta materyalinin çok az olduğu kalitesiz örnek, enfeksiyonun çok erken ya da geç evresinde alınan örnek, uygun bir şekilde işlenmeyen ve gönderilmeyen örnek, SARS-CoV-2 virüsünün semptomatik ve asemptomatik vakalarda dalgalı saçılım göstermesi gibi nedenler COVID-19 şüphesi yüksek olan bir hastadan negatif sonuç elde edildiğinde sonucun güvenilirliğini azaltır.

Sekanslama: Sekans verisi, virüsün kaynağını ve nasıl yayıldığını anlayabilmek için oldukça önemlidir. DSÖ, laboratuvarların elde ettikleri sekans verilerini ilgili platformlarda (GenBank, GISAID vb.) paylaşmaları gerekliliğini bildirmiştir.

Serolojik testler: COVID-19 enfeksiyonundan belirli bir süre sonra antikor cevabı (IgM, IgA ve IgG) gelişmektedir. İlk antikor yanıtı (IgM) belirtilerin başlamasından 6-10 gün sonra gelişmektedir. Serolojik cevabı belirlemek için, ELISA ya da IgM/IgG saptayan hızlı antikor testleri kullanılmaktadır.

Antikor testlerinin performansı incelenen toplumdaki seroprevalansa bağlı olarak değişebilmektedir. Özellikle seroprevalansın düşük olduğu durumlarda testlerin yalancı pozitiflik oranlarının yanıltıcı sonuçlara neden olması muhtemeldir. Çalışmaların bu özellik göz önünde bulundurularak kurgulanması önerilmektedir.

2.4. KLİNİK BULGULAR

SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan yetişkinler DSÖ tarafından klinik tablolarına göre dört gruba ayrılmıştır. Klinik tablo hastalık seyri boyunca değişebilir (21).

- Asemptomatik veya presemptomatik enfeksiyon: NAAT veya diğer virolojik testler kullanılarak SARS-CoV-2 testi pozitif çıkan ancak COVID-19 ile uyumlu semptomları olmayan hastalar bu gruptadır.

- Hafif hastalık: COVID-19'un çeşitli belirti ve semptomlarından herhangi birine sahip olan (örn. ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, mide bulantısı, kusma, ishal, tat ve koku kaybı), ancak nefes darlığı veya anormal göğüs görüntülemesi olmayan hastalardır.

- Orta derecede hastalık: Kliniğinde alt solunum yolu hastalığı bulguları olan hastalar bu sınıftadır. Nabız oksimetresi (SpO2) ile ölçülen oksijen satürasyonu %94'ün üzerindedir.

- Ağır hastalık: Oda havasında nabız oksimetresindeki oksijen satürasyonu %94'ün altında olan, PaO2/FiO2 oranı 300 mmHg'nın altında olan, solunum hızı >30 nefes/dk olan veya akciğer görüntülemesinde infiltrasyon alanı >%50 olan hastalardır.

- Kritik hastalık: Solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği tablosunda olan hastalar bu gruptadır. Bu grup hastalar için yoğun bakım takibi uygun olacaktır.

SpO2 yukarıda belirtilen hastalık kategorilerini sınıflandırmak için anahtar bir parametre olmakla birlikte, klinisyenin hastayı bütünsel bir şekilde değerlendirmesi önerilmektedir.

50 yaşın üstündeki hastaların şiddetli COVID-19'a ilerleme riski daha yüksektir. Daha yüksek şiddetli COVID-19 riski ile ilişkili durumlar arasında astım, kanser, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kronik akciğer hastalığı, diyabet, ilerlemiş veya tedavi edilmemiş HIV enfeksiyonu,

obezite, gebelik, sigara kullanımı ve immünsüpresif tedavi alıcısı olmak veya organ nakil öyküleri sayılabilir.

Hastaların ilk değerlendirmesinde klinik bulgulara ek olarak akciğer direkt grafi, kontrastsız tomografi veya ultrason ile görüntülenmesi önerilmiştir. Kardiyak fonksiyonlar elektrokardiyogram ile değerlendirilmelidir. Laboratuar testleri arasında tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve diğer metabolik profil de istenmelidir. C-reaktif protein, D-dimer ve ferritin gibi enflamatuar belirteçlerin rutin olarak ölçülmesi standart bakımda önerilmemiştir (20, 21).

2.5. GÖRÜNTÜLEME

DSÖ, semptomatik olan COVID-19 şüpheli hastalar için göğüs görüntülemesi yapılmasını virolojik testlerin mevcut olmadığı veya henüz sonuçlanmadığı durumlarda yüksek kanıt düzeyi ile önermektedir (4). Özellikle şiddetli semptom gösteren hastalarda, trombolitik tedavi veya hemodiyaliz gibi acil müdahalelere gereksinimi olanlarda ve COVİD-19'un zatürre, pulmoner arter trombozu ve tromboembolizm gibi komplikasyonlarını geliştirenlerde hastaların görüntülemeden muhtemel bir fayda göreceği düşünülmektedir. Bu hastalar dışında teşhise bakılmaksızın hastaneye yatırılması gereken hastalar, başka tesise nakli gereken hastalar, kalabalık yerlerde veya yüksek riskli kişilerle yaşayan hastalar için de görüntüleme önerilmektedir.

Görüntüleme direk grafi, ultrasonografi ve akciğer BT ile yapılabilmektedir. Üç modalite arasında göğüs BT'sini destekleyen kanıtların kesinlik düzeyi diğer modalitelere göre daha yüksektir (4). Ayrıca göğüs BT'si önceden pulmoner hastalığı olan hastalarda faydalı olabilir. Bunlara rağmen pnömoninin radyolojik belirtilerinin olmaması durumunda viral enfeksiyonun tamamen dışlanamayacağı göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca göğüs BT'nin hastalık prevalansının yüksek olduğu ortamlarda daha az tercih edilmesi önerilmektedir, çünkü bu diğer pulmoner hastalıklara sahip hasta gruplarının tetkike erişimini kısıtlamaktadır. Özellikle BT'nin dezenfeksiyonu için gereken süre de dikkate alındığında, COVID-19 nedeniyle bu kaynakların COVID-19 olmayan hastalardan daha fazla kullanılmasına ve saptırılmasına yol açabilir.

Göğüs direk grafisi daha az masraf ve daha düşük radyasyon dozları ile ilişkilidir, hastalığın ilerlemesini izlemek için sırayla tekrarlanması daha kolaydır ve mobil ekipmanla gerçekleştirilebildiği için çapraz enfeksiyonla ilişkili enfeksiyon riskini en aza indirir (23).

Akciğer ultrasonografisi düşük kesinliğe sahip kanıtlara sahiptir ancak uygun uzman tarafından uygulandığında tamamlayıcı veya alternatif bir modalite olarak yardımcı olabilir (örn. kadınlarda ve çocuklarda). Akciğer ultrasonu da mobil cihazlarla bakım noktasında yapılabilir ancak uygulayıcı tarafından daha yakın bir fiziksel muayene gerektirir. Bu nedenle uygun bulaş önlemleri alınmalıdır (24). COVID-19'un ilk teşhis tetkikinde göğüs görüntüleme kullanılsa bile, virolojik testler COVID-19 tanısını doğrulamak için düşünülmelidir.

2.6. KANTİTATİF (NİCEL) GÖRÜNTÜ ANALİZİ

Covid-19 pnömonisinin tanısında kullanılmak amacıyla pandemi süresinde beş farklı nicel görüntü analizi tekniği radyoloji birliklerince kullanıma uygun görülmüştür:

Göğüs BT Şiddet Skoru (Chest CT Severity Score, CT-SS): CT-SS, daha önceden mevcut olan başka bir yöntemin uyarlamasıdır. Akciğer görüntüsündeki buzlu cam opasitesi, interstisyel opasite ve hava hapsi SARS-CoV-1 epidemisinde kullanılmış ve klinik ve laboratuar değerleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir uyum izlenmiştir (25). Bu teknikte her iki akciğerin 18 segmenti 20 bölgeye ayrılır: sol üst lobun arka apikal segmenti apikal ve posterior segmental bölgelere ayrılırken, sol alt lobun anteromedial bazal segmenti anterior ve bazal segmental bölgelere ayrılmıştır. 20 akciğer bölgesinin tamamındaki akciğer atenüasyonları öznel olarak göğüs BT'sinde değerlendirilir ve 0, 1 veya 2 puan verilir. Parankimal opasitenin %0, %50'den az veya %50'sine eşit veya daha fazla olmasına göre 20 bölgenin her biri skorlanır. Böylece CT-SS, 20 akciğerdeki her skorun toplamı olarak tanımlanır ve 0 ila 40 puan arasında değişir.

Göğüs BT skoru (Chest CT Score): Göğüs BT skoru, akciğerin 5 lobunun her birinin parankimal tutulumu, yani opasitesi gözetilerek 0-5 arasında bir puan alır: tutulum yoksa 0 puan; <%5 tutulum 1 puan; %5-25 tutulum 2 puan; %26-50 tutulum

3 puan; %51-75 tutulum 4 puan ve >%75 tutulum 5 puan alır. Toplam BT puanı her bir lobun puanı toplanarak 0-25 arasında değişir (21).

Toplam Şiddet Skoru (Total Severity Score-TSS): Toplam şiddet skoru beş lobun her birindeki enflamatuvar anormallikleri kantitatif olarak değerlendiren bir skordur (26). Buzlu cam opasitelerinin varlığı, konsolidasyon alanlarıyla karışık olanlar dahil olmak üzere değerlendirilir ve her lob 0-4 arasında bir puan alır: %0 tutulum 0 puan, %1–25 arası tutulum 1 puan, %26–50 arası tutulum 2 puan, %51–75 arası tutulum 3 puan ve %76–100 arası tutulum 4 puan alır. Toplam BT puanı her bir lobun puani toplanarak 0-25 arasında değişir.

Modifiye edilmiş toplam şiddet puanı (Modified Total Severity Score): Modifiye edilmiş toplam şiddet puanı, bir önceki skorlamaya (TSS) benzer özellik gösterir ve tutulumun karakterini de skora ekler: TSS'deki gibi her bir lob 0-4 arası puanlanır. Ek olarak akciğer tutumu opasite ile uyumlu iste A, arnavut kaldırımı görüntüsü ile uyumlu ise B, konsolidasyonlar ile uyumlu ise C, listelenen karakterler dışında bir görünüme sahipse X olacak şekilde bir harf skoru alır (27). Puanların toplamına ek olarak baskın olan tutulum çeşidi de belirtilmiş olur.

Üç Seviyeli Göğüs Şiddet Skoru (3-Level Chest Severity Score): Pulmoner tutulumun kapsamı ve karakteri akciğer üç seviyeye ayrılarak değerlendirilir: Üst seviye karinanın üzeridir; orta seviye karinanın altından inferior pulmoner venin üst sınırına kadardır ve alt seviye inferior pulmoner venin altında kalan bölgedir (28). Her düzeyde pulmoner tutulumun kapsamı 4 puan üzerinden değerlendirilir: normal parankim görünümüyse 0 puan; %25'in altında akciğer tutulumu 1 puan; %25-49 arası tutulum 2 puan; %50-74 arası tutulum 3 puan ve %75'ten fazla tutulum 4 puan alır. Ayrıca akciğer tutulumunun baskın karakteri 1'den 4'e kadar puanlanır; normal akciğer parankimi 1 puan; en az %75 buzlu cam opasiteleri/çılgın kaldırım deseni varsa 2 puan; her birinin %75'ten az olması koşuluyla, buzlu cam opasiteleri/çılgın kaldırım deseni ve konsolidasyon kombinasyonu 3 puan; en az %75 olmak koşuluyla konsolidasyon 4 puan alır. Her iki puan seviyeler için ayrı ayrı çarpılır ve seviyelerin toplam skorları birbirine eklenir. Toplam puan 0-96 arasında değişir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı COVİD-19 Rehberinde Akciğer Tomografi bulguları ve raporlama önerilerine yer verilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. T. C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 raporlama önerileri

Sınıflandırma	**Gerekçe**	**BT Bulgusu**	**Önerilen Raporlama Şekli**
Tipik	COVID-19 pnömonisi için sıklıkla bildirilen görüntüleme bulguları	• Periferal, bilateral (multilober) BCO* (konsolidasyon ve kaldırım taşı görünümü de eşlik edebilir) • Multifokal yuvarlak BCO (konsolidasyon ve kaldırım taşı görünümü de eşlik edebilir) • Ters hale veya organize pnömoninin diğer bulguları	COVID-19 pnömonisinin sık olarak bildirilen görüntüleme bulguları mevcuttur, ama inflenza pnömonisi ve organize pnömoni benzer görünüm oluşturabilir.
Belirsiz	COVID-19 pnömonisi için spesifik olmayan görüntüleme bulguları	Tipik bulguların yokluğu ve aşağıdakilerin varlığı: • Yuvarlak veya periferik olmayan multifokal, diffüz, perihiler veya tek taraflı BCO (+/- konsolidasyon) • Yuvarlak ve periferik olmayan az sayıda küçük BCO	Bulgular COVID-19 pnömonisinde görülebilir, ama nonspesifiktir ve bir dizi enfeksiyonda ve enfeksiyon dışı hastalıkta izlenebilir.
Atipik	COVID-19 pnömonisi için nadir bildirilmiş ya da daha önce raporlanmamış bulgular	Tipik veya belirsiz bulguların yoluğu ve aşağıdakilerin varlığı: • BCO'nun olmadığı lober veya segmental konsolidasyon • Ayrık küçük nodüller (tomurcuklanmış ağaç görünümü) • Kavitasyon • İnterlobüler septal kalınlaşmanın eşlik ettiği plevral efüzyon**	Görüntüleme bulguları COVID-19 pnömonisi için atipiktir. Alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.
Negatif	Pnömoni bulguları mevcut değil	Pnömoniyi düşündürecek BT bulguları yok	Pnömoni lehine BT bulgusu yoktur (BT COVID-19 hastalığının erken aşamalarında negatif olabilir).

* BCO: Buzlu cam opasiteleri

** Buzlu cam alanlarının dışında septal kalınlaşma atipik bir özelliktir. Bunun plevral efüzyonla birlikteliği kalp yetmezliği gibi başka patolojileri öne çıkarabilir. Plevral effüzyon COVID-19 pnömonisinde ağır vakalarda görülebilen nadir bir bulgudur.

Kaynak: TC Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması: Covid-19 Enfeksiyonu, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı. Ankara, 2020.

2.7. HİPOKOLESTEROLEMİ

Hipolipidemi, hipokolesterolemi ve hipobetalipoproteinemi terimleri literatürde geçmişte azalmış plazma kolesterolünü ifade etmek amacıyla değişimli olarak kullanılmıştır. Az çalışılmış bir konu olan hipolipideminin tanımlanmasında klinik olarak anlamlı bir alt sınır değer belirlenmemiştir ve literatürde yaygın olan bir fikir birliği mevcut değildir. Enfektif hastalıklar, yanıklar ve sepsisin incelendiği dört çalışmada 120 mg/dl (3,1 mmol/l) ile 150m/dl (3,88mmol/l) (29, 30, 31, 32) arasında bir kesme değer kullanılmıştır. İntrakraniyal kanamanın incelendiği bir çalışmada 190mg/dl (4.9mmol/l) (30) kadar yüksek bir sınır kullanırken diğerleri 100mg/dl (2.59 mmol/l) (31, 32) gibi daha düşük değerler kullanılmıştır.

Genetik mutasyonların Düşük Yoğunluklu Lipoproteinlerin (LDL) yetersiz üretimine veya klirensinde artışa neden olduğu ve önemli sonuçlara neden olacak kadar düşük lipid seviyelerine yol açtığı 3 nadir birincil hipolipidemi bozukluğu vardır. Bu durumlar şunlardır: abetalipoproteinemi, hipobetalipoproteinemi ve hipoşilomikronemidir.

Tablo 2. Sekonder hipokolesterolemi mekanizmaları

Sekonder Hipokolesteroleminin Mekanizmaları
Kronik hastalıkta: - IL-6 , IL-10 ve TNF'ye kronik maruz kalma - anoreksiya nedeniyle yetersiz beslenme
Kritik hastalarda: - kolesterol öncülerinin üretiminin azalması nedeniyle hepatik sentezin aşağı regülasyonu. - sıvı resüsitasyonunun seyreltici etkileri - yanıklarda apoproteinlerin kaybı - artan kolesterol katabolizması
Kanser hastalarında: - malign hücrelerde artmış LDL reseptör aktivitesi - anoreksiya nedeniyle yetersiz beslenme - TNF'nin etkisi
Sekonder Hipokolesteroleminin Mekanizmaları
Anemide: - çoğalan eritoid hücreler tarafından artan kolesterol gereksinimleri - makrofaj koloni uyarıcı faktörün (M-CSF) yüksek serum seviyesi - hipersplenizm - LDL katabolizmasının artmasına neden olan LDL'ye karşı otoantikorlar
Tirotoksikozda: - LDL partiküllerinin artmış LDL reseptör aracılı katabolizması - Kolesterolün safra atılımında artış - trigliseridden zengin lipoproteinleri katabolize eden artmış lipoprotein lipaz - artmış LDL-reseptör aktivitesi

Kaynak: Elmehdawi, Rr. "Hypolipidemia: a word of caution." The Libyan journal of medicine vol. 3,2 84-90. 1 Jun. 2008, doi:10.4176/071221

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMANIN POPÜLASYONU VE PROTOKOLÜ

Çalışma retrospektif olarak tasarlanmıştır. Çalışmamıza COVID-19 PCR testi pozitif olan, 18 yaşından büyük, İç Hastalıkları Kliniği'nde yatarak takip edilmiş olan, dahil edilme kriterlerine uygun olan 88 hasta alınmıştır. Hastaların demografik özellikleri ve klinik özellikleri kayıt edilmiştir. Hastalık şiddeti DSÖ kriterlerine göre asemptomatik, hafif şiddetli, orta şiddetli ve ağır şiddetli olarak hastane kayıtları üzerinden değerlendirmiş olup çalışma popülasyonu sadece servis hastalarından oluştuğu için orta ve ağır şiddetli kliniğe sahip hastalardan oluşmaktadır.

Tablo 3. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri

Dahil Edilme Kriterleri	1- 18 ve üzeri yaşlarda, 2- 01.11.2021-30.04.2022 tarihleri arasında SBÜ Haydarpaşa SUAM COVID-19 PCR ile doğrulanmış COVID-19 tanısıyla yatan, 3- ilk 24 saat içinde serum kolesterol düzeyleri ölçülmüş olan hastalar dahil edilmiştir.
Dışlanma Kriterleri	1- Yatışının ilk 24 saati içinde serum kolesterol düzeyleri ölçülmemiş olan hastalar 2- Gebe hastalar, 3- Kendi isteğiyle hastaneden ayrılan hastalar 4- Kronik karaciğer hastalığı olanlar 5- Nefrotik sendromlu hastalar 6- Önceden covid geçiren hastalar 7- Kanser hastaları

Geriye dönük olarak, İç Hastalıkları Kliniği'nde COVID-19 pnömonisi tanısı ile yatan hastaların verileri Health İnformation System ve E-Nabız uygulaması kullanılarak kayıt edildi. Kayıtlar üzerinden hastaların yatış anındaki kolesterol paneli tetkikleri, akciğer BT görüntüleri ve ilk yatış anındaki klinik gözlemleri incelendi. Hastaların yatış süreleri sonundaki primer sonlanım noktaları taburculuk,

dış merkeze sevk edilme, yoğun bakıma sevk edilme ve vefat olarak kayıt edildi. Araştırmaya katılma kriterlerini karşılayan hasta grubunda vefat ile sonlanan yatış izlenmedi.

Hasta grubunda son başvuru anındaki en az 10 saatlik açlık sonrası bakılan açlık total kolesterol (referans aralığı <200 mg/dL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL; referans aralığı: 30-65 mg/dL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL; <130 mg/dL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL; referans aralığı: <30 mg/dL), trigliserid (referans aralığı: <200 mg/dL), içeren laboratuvar tetkikleri hastane bilgisayar veri sisteminde kontrol edilerek kayıt altına alındı. Aynı şekilde hasta grubunun yatış sırasında kayıt altına alınan günlük gözlem notlarındaki vital bulguları ve muayene bulguları değerlendirilerek DSÖ klinik şiddet skalasına göre hafif şiddetli veya orta şiddetli olarak skorlandı. DSÖ klinik şiddet skorlamasına göre asemptomatik olan hastalar ayaktan takip edildiği ve ağır şiddetli olarak sınıflanan hastalar yoğun bakımda takip edildiği için incelenen hasta grubu iki gruba ayrıldı (Tablo 4).

Tablo 4. DSÖ serviste yatan hastalar için şiddet sınıflaması

Orta Şiddetli Hastalık	● Ateş ● Öksürük ● Nefes darlığı ● Balgam ● İshal ● Miyalji ● Tat ve koku kaybı gelişmesi ● Akciğer görüntülemesinde < %50 tutulum
Şiddetli Hastalık	● 30'un üzerinde solunum sayısı ● Oda havasında SPo2 < 92 ● PaO2/FiO2 < 300 mmHg ● Akciğer görüntülemesinde %50 den fazla tutulum

Kaynak: Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection. NIH Treatment Guidelines. Last Updated: March 6th, 2023.

3.2. LABORATUVAR TESTLERİ

Kan total kolesterol, HDL, VLDL, trigliserid düzeyleri Roche Cobas E 601 cihazı ile çalışılmıştır. LDL düzeyi cihaz tarafından diğer kan yağlarının ölçümleri kullanılarak otomatize şekilde hesaplanmıştır.

3.3. GÖRÜNTÜLEMELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların yatış anındaki bilgisayarlı tomografi kayıtları E-Nabız ve PACS sistemleri üzerinden indirilerek isimleri ve demografik özellikleri silinmiştir. Hasta grubunun yatış anındaki göğüs BT'leri en az 5 yıllık tecrübesi olan ve hastaların klinik tablolarına tek taraflı körlenmiş olan iki bağımsız radyolog tarafından değerlendirildi ve Akciğer Bilgisayarlı Tomografi Skoru ile puanlandı. Akciğerin 5 lobunun her birinin parankimal tutulumu, yani opasitesi gözetilerek 0-5 arasında bir puan verildi: tutulum yoksa 0 puan; <%5 tutulum 1 puan; %5-25 tutulum 2 puan; %26-50 tutulum 3 puan; %51-75 tutulum 4 puan ve >%75 tutulum 5 puan verildi. Toplam BT puanı her bir lobun puanı toplanarak 0-25 arasında değişecek şekilde kayıt altına alındı (16).

Tablo 5. COVID-19 göğüs BT skoru

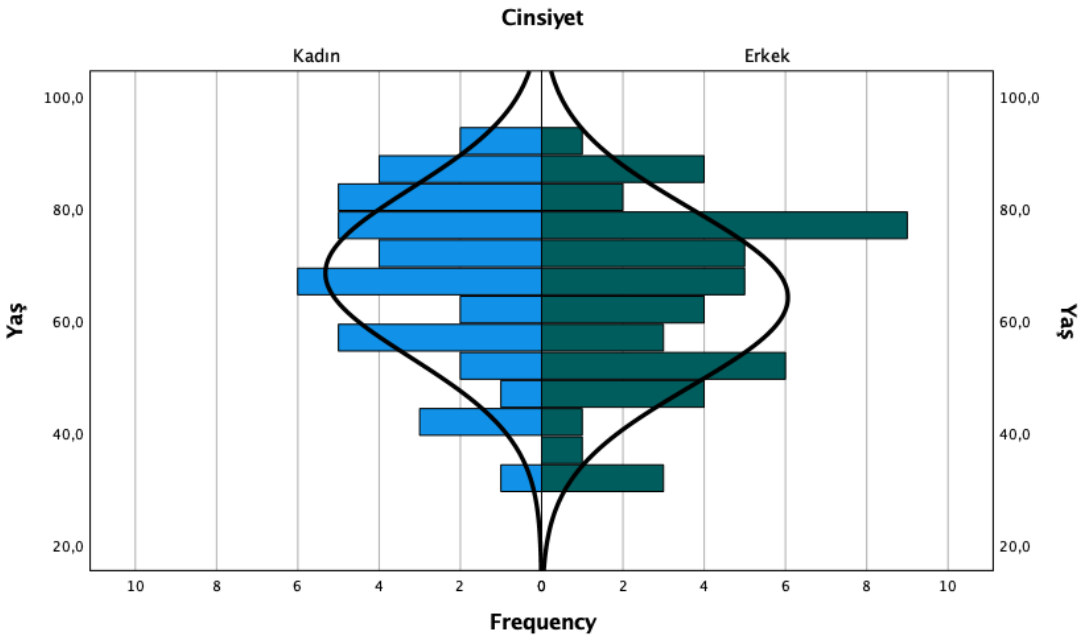
Tutulum oranı	Puan
Tutulum yok	0 puan
<%5	1 puan
%5-25	2 puan
%26-50	3 puan
%51-75	4 puan
>%75	5 puan

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS 23.0 for Windows programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normallik analizi Kolmogorov Smirnov testi ve beraberinde tanımlayıcı istatistiklerden skewness ve kurtosis ile değerlendirildi. Tüm verilerde en az bir grupta veriler normal dağılmadığından tüm testler non-parametrik yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenlerin fark analizi Mann Whitney-U testi ile yapıldı. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyon veriler normal dağılmadığından Spearman Rho korelasyonu ile değerlendirildi. Gözlemciler arası uyum kategorik değişkenlerde Cohen's Kappa analizi ile, sürekli değişkenlerde ICC (Interclass Correlation Coefficient) kullanıldı; 0 zayıf, 0-0.20 önemsiz, 0.21-0.40 düşük, 0.41-0.60 orta, 0.61-0.80 önemli, 0.81-1.00 çok yüksek. Dikotom sonuçlu verileri etkileyen testlerde sürekli değişkenlerin patoloji için öngörü analizi ve eşik değer belirlenmesi ROC analizi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 88 hasta dahil edildi. Hastaların tamamı ilk yatış kolesterol paneli ve akciğer BT'si hastanemiz Health Information Systems sistemi veya e-Nabız'da kayıtlı olan servis hastalarından seçildi. Kasım 2021-Nisan 2022 arasındaki 6 aylık dönemde servise yatış endikasyonu olan COVID-PCR pozitif hastalar arasından dışlama kriterlerine uyanlar çıkarıldığında kalan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların 40'ı (%45.5) kadın, 48'i (%54.5) erkektir. Dahil edilen hastaların yaş ortalaması 66,1±15,5 yıldır. Dahiliye servisindeki ortalama yatış süreleri 9±4 gündür. Hastaların 78'i (%88.6) taburculuk ile servisten ayrılmıştır. 10 hasta (%11.4) servisten hastane içinde veya dışında yoğun bakım sevki ile ayrılmıştır. Çalışmamızın dahil etme ve dışlama kriterlerine uygun olan hiçbir hastanın servis yatışı vefat ile sonlanmamıştır.



Şekil 4. Hasta grubunun cinsiyete göre yaş dağılımı

Ayrıca hastanemizde veya dış merkezde yoğun bakım ünitesine sevk edilerek servisten çıkışı gerçekleşen 10 hastanın (%11.3) da yoğun bakım ünitesi yatışları

sırasında vefatı gerçekleşmemiştir. Hastaların yoğun bakım endikasyonu kalktıktan sonra hastanemizde veya dış merkezlerde tekrardan pandemi servislerine sevk edilip daha sonra taburcu edildiğine dair bilgiye e-Nabızdan ulaşılmıştır. Servisimize geri nakil edilen hastaların yoğun bakım öncesindeki yatışı araştırmamız için kullanılmış olup yoğun bakımdan geri nakil alındıktan sonraki yatış süreleri değerlendirilmemiştir.

Hastaların klinik durumu DSÖ sınıflandırması kullanılarak değerlendirilmiştir. Başvuru anındaki hastalık klinik şiddeti DSÖ'ye göre sınıflandırıldığında 68'i (%77.3) orta şiddetli klinik, 20'si (%22.7)'si ise şiddetli klinik sınıflamasına girmiştir.

Orta şiddette hastalık kliniği, alt solunum yolu hastalığı bulguları olan hastaları kapsamaktadır. Bu hastaların nabız oksimetresi ile ölçülen SpO2 değeri %94'ün üzerindedir. Şiddetli hastalık tablosunda ise oda havasında SpO2'nin %94'ün altında olması, PaO2/FiO2 oranının 300 mmHg'nın altında olması, solunum hızının >30 nefes/dk olması veya akciğer görüntülemesinde infiltrasyon alanı %50'den büyük olması gözetilmiştir. Asemptomatik olarak sınıflanan ve hafif şiddette kliniği olan hastalar hastanede yatarak takip edilmediği için serviste bu sınıflamalara giren hasta yatışı bulunmamaktadır. Kritik olarak sınıflanan hastaların bu tablo ile ilk başvuru anında yatış yeri yoğun bakım olduğu için bu hastalar da hasta grubumuzda yer almamaktadır.

Tablo 6. Hasta grubunun çıkış şekli, statin kullanımı ve klinik duruma göre dağılımı

		ortalama±SS / median (min-max) / n(%)
Yaş		66,1±15,5 / 68 (32-93) yıl
Yatış gün sayısı		9±4 / 9 (1-20) gün
Çıkış şekli	Taburculuk	78 (%88.6)
	Yoğun Bakıma Sevk	10 (%11,3)
Statin kullanımı	Kullanmıyor	80 (%90,9)
	Kullanıyor	8 (%9,1)
Klinik durum	Orta Şiddetli	68 (%77,3)
	Şiddetli	20 (%22,7)

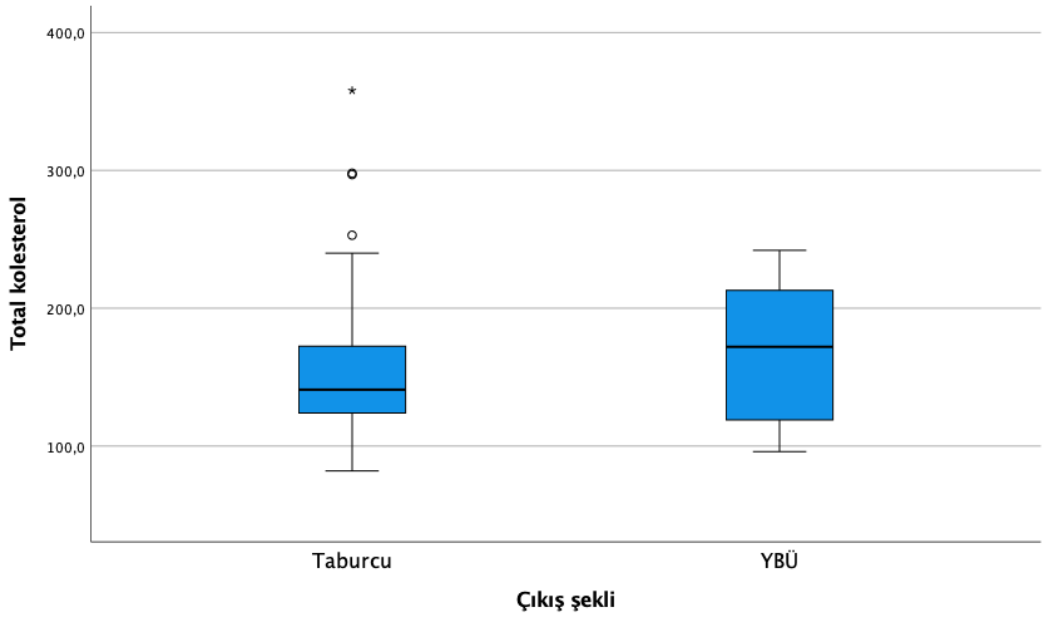
Hastaların 8'i (%9.1) yatış anında halihazırda statin kullanmaktaydı. Çalışmamızda endikasyonu yatış sırasında belirlenen ve taburculukta statin başlanan hastalar statin kullanmayan hastalar olarak sınıflandırılmıştır.

Tüm hasta grubunda kolesterol parametrelerinin ortalama düzeyleri hesaplandı. Bu düzeyler total kolesterol için 153,9±48,8 mg/dL, LDL için 88,6±39,8 mg/dL, HDL için 37,7±13,9 mg/dL, VLDL için 25,5±12,2 mg/dL ve trigliserid için 140±102,9 olarak izlenmiştir.

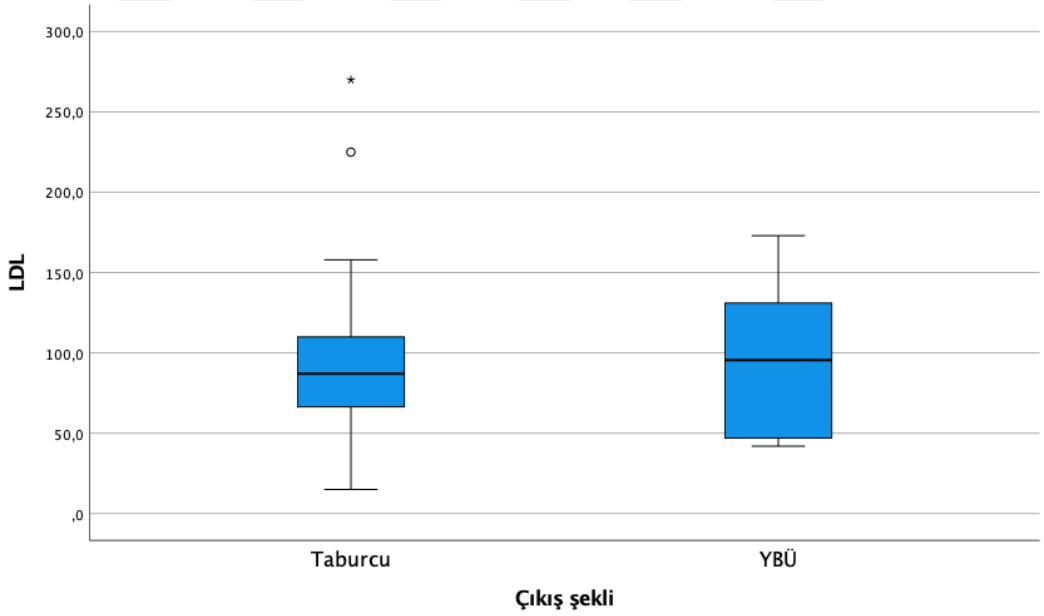
Tablo 7. Kolesterol parametrelerinin tüm gruptaki ortalama değerleri

Kolesterol Parametreleri	**Tüm grupta ortalama±SS / median (min-max) / n(%)**
Total kolesterol (mg/dL)	153,9±48,8 / 141 (82-358)
LDL (mg/dL)	88,6±39,8 / 84 (15-270)
HDL (mg/dL)	37,7±13,9 / 35 (10-74)
VLDL (mg/dL)	25,5±12,2 / 23,5 (8-55)
Trigliserid (mg/dL)	140±102,9 / 116,5 (39-853)

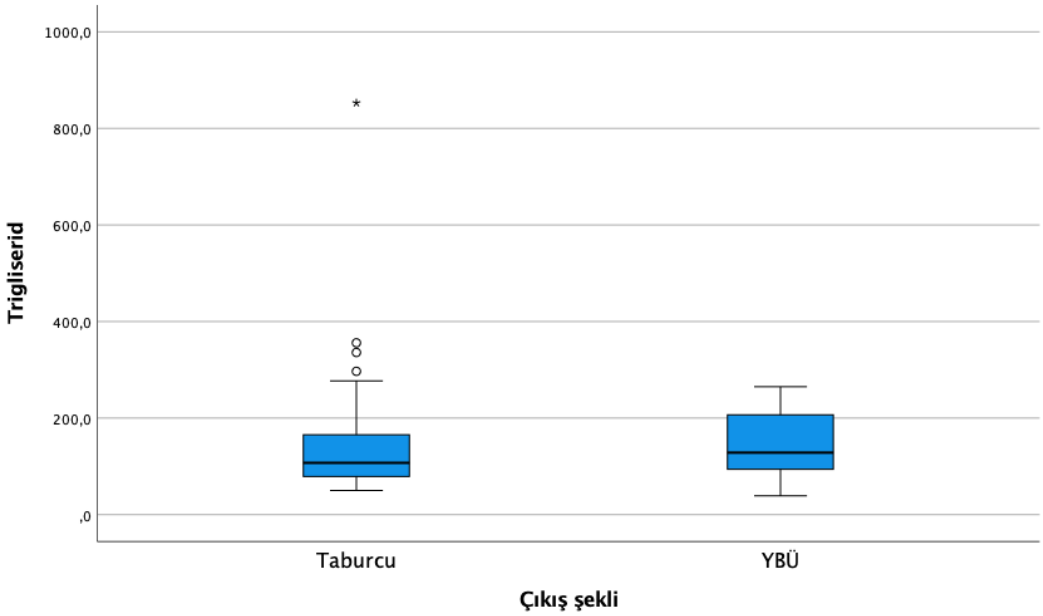
Hastaların lipid parametrelerinin (LDL, HDL, VLDL, total kolesterol, trigliserid) servisten çıkış şekli ile arasındaki ilişki incelenmiştir. Hiçbir parametrede yatış anındaki kolesterol düzeyi ile çıkış şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir.



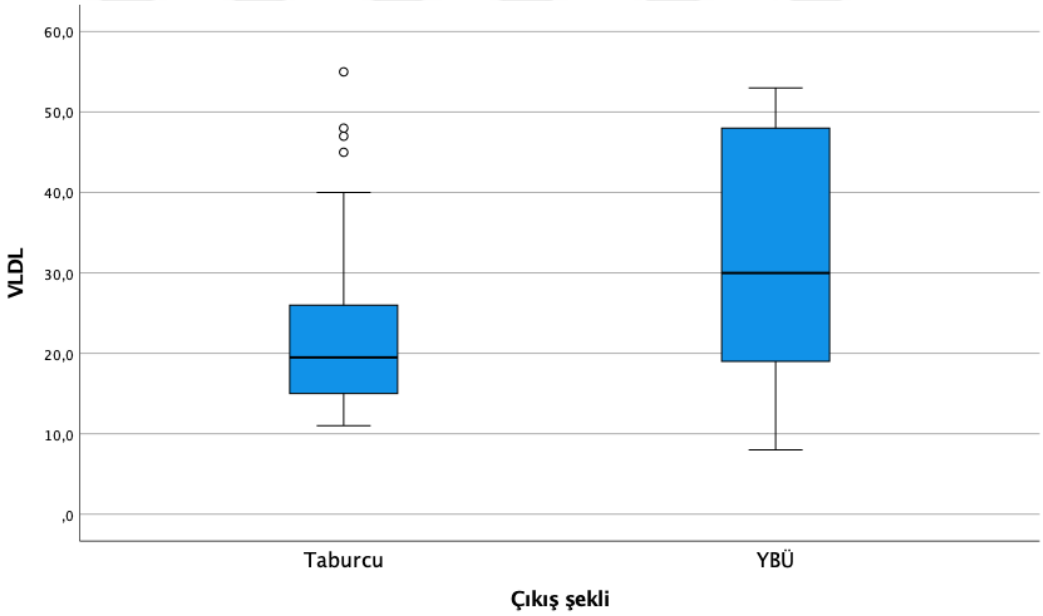
Şekil 5. Yatış anındaki total kolesterol düzeyinin çıkış şekline göre dağılımı



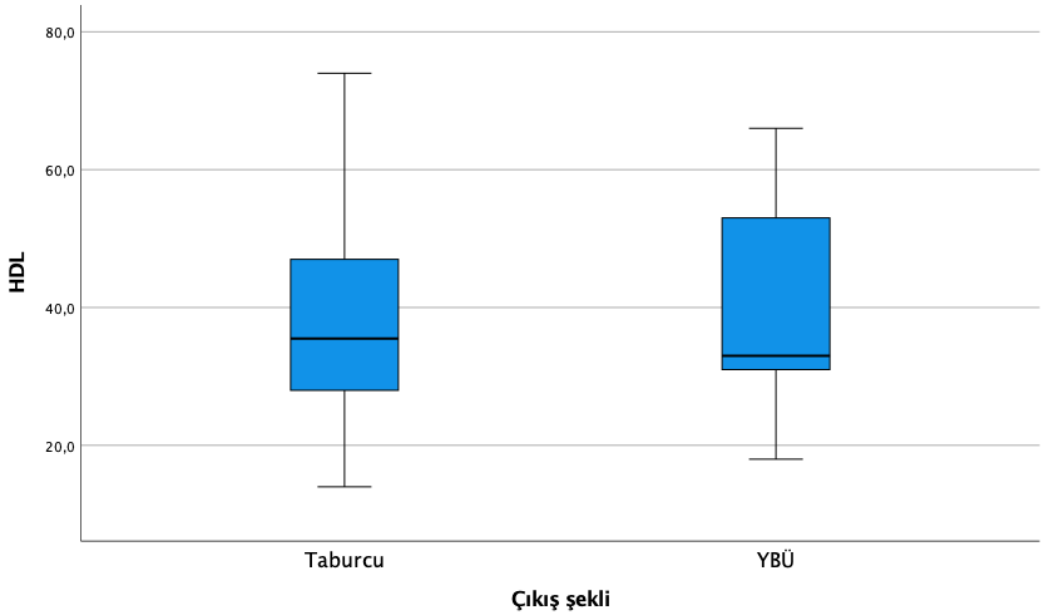
Şekil 6. Yatış anındaki LDL düzeyinin çıkış şekline göre dağılımı



Şekil 7. Yatış anındaki trigliserid düzeyinin çıkış şekline göre dağılımı



Şekil 8. Yatış anındaki VLDL düzeyinin çıkış şekline göre dağılımı



Şekil 9. Yatış anındaki HDL düzeyinin çıkış şekline göre dağılımı

Tablo 8. Yatış anındaki lipid düzeylerinin servisten çıkış şekli ile ilişkisi

	Çıkış şekli		**p**
	Taburcu	**YBÜ Sevk**	
	ortalama±SS / median (min-max) / n(%)		
Total kolesterol (mg/dL)	154,3±49,9 / 141 (82-358)	170,5±69,7 / 168,5 (103-242)	0,816
LDL(mg/dL)	89,3±40 / 87 (15-270)	98,3±64,4 / 89 (42-173)	0,915
HDL(mg/dL)	37,8±13,5 / 35,5 (14-74)	45,8±16,8 / 43 (31-66)	0,311
VLDL(mg/dL)	24±11,9 / 19,5 (11-55)	22±19,8 / 22 (8-36)	0,678
Trigliserid (mg/dL)	139,5±110,2 / 107,5 (50-853)	132,3±75,5 / 141,5 (39-207)	0,907
*Mann Whitney-U test			

Yatış öncesi statin kullanan ve kullanmayan hastalar arasında lipid panelinin hiçbir parametresinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Tablo 9. Yatış lipid düzeylerinin statin kullanımı ile ilişkisi

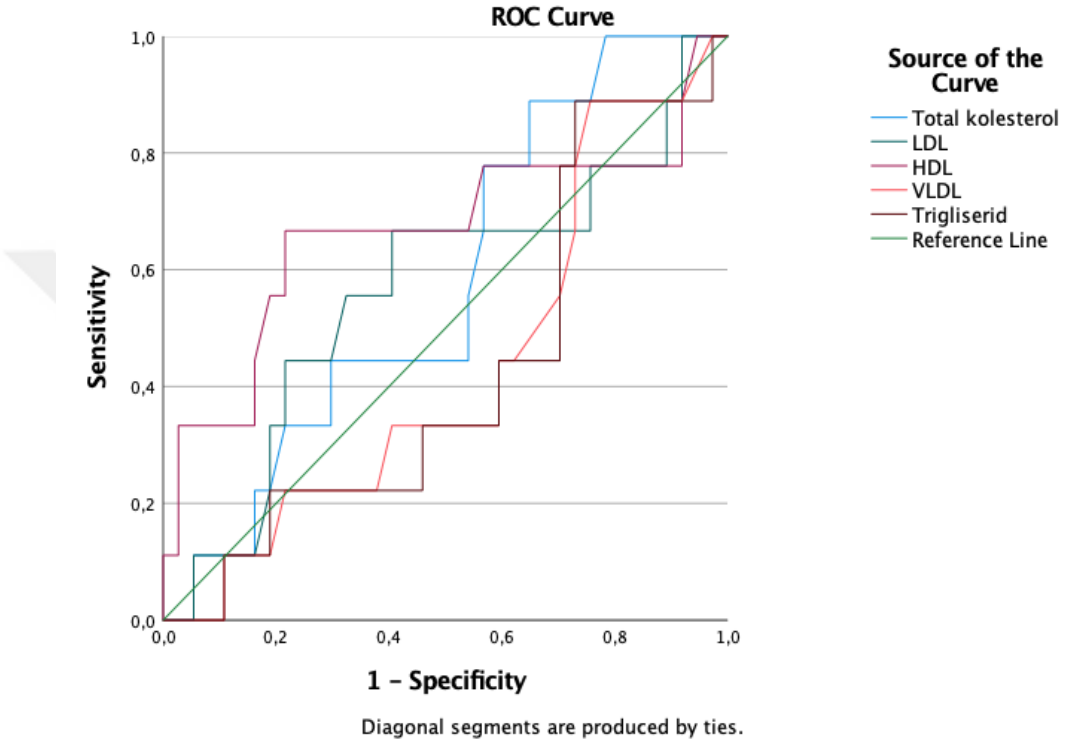
	Statin		**p**
	Yok	**Var**	
	ortalama±SS / median (min-max) / n(%)		
Total kolesterol (mg/dL)	156±50,2 / 142 (82-358)	133±26,4 / 129 (89-172)	0,228
LDL (mg/dL)	89,7±40,9 / 87 (15-270)	77,8±27 / 78 (39-121)	0,523
HDL (mg/dL)	38,4±13,9 / 35,5 (14-74)	30,6±12,6 / 33 (10-49)	0,228
VLDL (mg/dL)	25,6±12,5 / 23 (8-55)	24,5±10,6 / 24 (12-38)	0,925
Trigliserid (mg/dL)	143,9±106,3 / 116,5 (39-853)	100,9±47,5 / 98,5 (57-195)	0,184
*Mann Whitney-U test			

Lipid paneli parametrelerinin yatış anındaki klinik sınıflamayla arasındaki ilişki incelenmiştir. Orta şiddette klinikle prezente eden hastalarla şiddetli klinikle prezente eden hastalar arasında hiçbir lipid parametresinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

Tablo 10. Yatış lipid düzeylerinin DSÖ sınıflamasına göre klinik durumla ilişkisi

	Klinik durum		**p**
	Hafif	**Şiddetli**	
	ortalama±SS / median (min-max) / n(%)		
Total kolesterol (mg/dL)	153±51,6 / 141 (82-358)	157,2±39,2 / 143 (117-242)	0,423
LDL (mg/dL)	88,8±41,6 / 84 (15-270)	88±34,2 / 84 (44-173)	0,964
HDL (mg/dL)	35,6±12,2 / 34 (10-70)	44,8±17,3 / 44,5 (16-74)	0,038
VLDL (mg/dL)	26±12,5 / 24 (8-55)	23,3±11,3 / 19 (11-47)	0,549
Trigliserid (mg/dL)	140,5±111,8 / 117,5 (39-853)	138,5±66,3 / 107,5 (53-297)	0,598
*Mann Whitney-U test			

Yatış trigliserid düzeylerinin ortalaması ağır şiddetli kliniği olan hastalarda (138,5±66,3 / 107,5 mg/dL) orta şiddetli kliniği olan hastalara göre (140,5±111,8 / 117,5 mg/dL) düşük olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.



Şekil 10. Lipid paneli parametrelerinin ROC eğrileri

Literatürde hipolipideminin tanımlanmasında hiçbir lipid parametresi için belirtilmiş kılavuzlarca onaylanmış mevcut bir alt sınır değer bulunmamaktadır. Yatış lipid parametrelerinin klinik durum ile ilişkisi ROC analizi ile değerlendirildiğinde çalışmamıza dahil edilen hasta grubunda hiçbir parametre için klinik durum ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir. Aşağıdaki tabloda kolesterol parametrelerinin ROC eğrisinde eğri altında kalan alanları ve anlamlılık düzeyleri gösterilmiştir.

Tablo 11. Lipid parametrelerinin ROC eğrisi altında kalan alanları

Eğrinin Altında Kalan Alan					
Sonuçlar Değişken(ler)	**Alan**	**Standart Sapma[a]**	**p[b]**	**%95 Güven Aralığı**	
				Alt Sınır	**Üst Sınır**
Total kolesterol (mg/dL)	,578	,097	,472	,389	,768
LDL (mg/dL)	,565	,115	,552	,340	,789
HDL (mg/dL)	,665	,122	,128	,425	,905
VLDL (mg/dL)	,434	,103	,542	,233	,635
Trigliserid (mg/dL)	,426	,103	,498	,225	,628
Test sonuç değişken(ler)i: Total kolesterol, LDL, HDL, VLDL'de pozitif grup ve negatif grup arasında en azından 1 eşitlik mevcuttur. İstatistiksel analiz taraflı olabilir.					
a. Parametrik olmayan varsayım altında					
b. Sıfır (null) hipotezi: gerçek alan = 0.5					

Kliniğin şiddetli olması öngörüsünde bir alt sınır değer belirlenmek istenildiğinde en iyi alt sınır değerleri, duyarlılık ve özgüllük düzeyleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir. Bir önceki tabloda (Tablo 11) hiçbir parametrenin p değeri 0.05'in altında kalmadığı için bu hesaplamayı yapmanın teknik olarak hatalı olduğunun altı çizilmelidir.

Tablo 12. Hasta grubunda hipolipidemi tanımlamada olası alt sınır değerleri

	En iyi Cut-off değeri	**Cut-off noktasında**	
		Duyarlılık	**Özgüllük**
Total kolesterol	116,0	100,0%	21,6%
LDL	85,5	66,7%	59,5%
HDL	46,5	66,7%	78,4%
VLDL	15,5	88,9%	24,3%
Trigliserid	81,0	88,9%	27,0%

Hastaların akciğer tomografileri Göğüs BT Skoru ile en az beş yıl tecrübesi olan iki ayrı radyolog gözlemci araştırmacı tarafından incelenmiştir. Radyolog gözlemciler hastaların tomografilerini skorlarken demografik ve klinik özelliklerine tek taraflı olarak körlenmiştir. Akciğerin her bir lobu (sağ üst, sağ orta, sağ alt, sol üst, sol alt) semikuantitatif bir metod ile tutulum yüzdesine göre puanlanmıştır. %0 tutulum 0 puan, <%5 tutulum 1 puan, %5-25 tutulum 2 puan, %26-50 tutulum 3 puan, %51-75 tutulum 4 puan, >%75 tutulum ise 5 puan olarak değerlendirilmiştir. Sonrasında tüm lobların puanları toplanarak Göğüs BT Skoru hesaplanmıştır. İki gözlemci arası uyum her beş bölge için ayrı ayrı incelendiğinde orta düzeyde bir korelasyon tespit edilmiştir. Toplam Göğüs BT Skoru değerlendirmesinde ise çok yüksek düzeyde uyum tespit edilmiştir (Tablo 14).

Göğüs BT Skorunun prognostik değeriyle ilgili kılavuzlarda henüz mevcut bir sınır değer bulunmamakla birlikte hastalık prognozunu belirlemede kullanılabilecek bir araç olarak önerilmektedir. Deneyimli ve hastaların kliniğine körlenmiş her iki radyoloğun değerlendirmesinde de Göğüs BT Skorları ile DSÖ'ye göre hastalığın klinik şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir.

Tablo 13. DSÖ Sınıflamasına göre klinik durumun Akciğer BT Skoru ile ilişkisi

	Klinik durum		**p**
	Hafif	**Şiddetli**	
	ortalama±SS / median (min-max)		
Sağ total (U1)	4,2±3,4 / 5 (0-12)	5,8±4,4 / 6 (0-14)	0,136
Sağ total (S1)	4,5±4,1 / 4 (0-15)	5,7±5 / 4 (0-15)	0,362
Sol total (U1)	3,2±2,3 / 3 (0-8)	4,1±2,8 / 4 (0-10)	0,224
Sol total (S1)	3,5±2,9 / 3,5 (0-10)	3,8±3,3 / 2,5 (0-10)	0,865
ACBTS total (U)	7,4±5,3 / 7 (0-20)	9,9±6,8 / 9 (0-24)	0,154
ACBTS total (S)	8±6,5 / 6 (0-25)	9,5±7,9 / 9 (0-25)	0,518
*Mann Whitney-U test			

Tablo 14. COVID-19 Akciğer BT Skorlamasında Gözlemciler Arası Uyum

		U1	S1	Gözlemciler arası uyum
		ortalama±SS / median (min-max) / n(%)		
Sağ üst	0%	28 (%32,6)	28 (%32,6)	0,496*
	<5%	14 (%16,3)	21 (%24,4)	
	5-25%	31 (%36)	20 (%23,3)	
	26-50%	6 (%7)	5 (%5,8)	
	51-75%	6 (%7)	6 (%7)	
	>75%	1 (%1,2)	6 (%7)	
Sağ orta	0%	35 (%40,7)	34 (%39,5)	0,413*
	<5%	11 (%12,8)	24 (%27,9)	
	5-25%	26 (%30,2)	11 (%12,8)	
	26-50%	8 (%9,3)	8 (%9,3)	
	51-75%	4 (%4,7)	2 (%2,3)	
	>75%	2 (%2,3)	7 (%8,1)	
Sağ alt	0%	26 (%30,2)	24 (%27,9)	0,522*
	<5%	7 (%8,1)	17 (%19,8)	
	5-25%	29 (%33,7)	18 (%20,9)	
	26-50%	11 (%12,8)	9 (%10,5)	
	51-75%	9 (%10,5)	5 (%5,8)	
	>75%	4 (%4,7)	13 (%15,1)	
Sağ total		4,5±3,7 / 5 (0-14)	4,7±4,3 / 4 (0-15)	0,924**
Sol üst	0%	25 (%29,1)	25 (%29,1)	0,522*
	<5%	14 (%16,3)	23 (%26,7)	
	5-25%	27 (%31,4)	19 (%22,1)	
	26-50%	14 (%16,3)	8 (%9,3)	
	51-75%	4 (%4,7)	4 (%4,7)	
	>75%	2 (%2,3)	7 (%8,1)	
Sol alt	0%	25 (%29,1)	20 (%23,3)	0,363*
	<5%	6 (%7)	17 (%19,8)	
	5-25%	30 (%34,9)	21 (%24,4)	
	26-50%	15 (%17,4)	9 (%10,5)	
	51-75%	8 (%9,3)	9 (%10,5)	
	>75%	2 (%2,3)	10 (%11,6)	
Sol total		3,4±2,5 / 4 (0-10)	3,6±3 / 3 (0-10)	0,858**
Toplam AC Skoru		7,9±5,7 / 8 (0-24)	8,3±6,8 / 6 (0-25)	0,908**

*Cohen's Kappa, **Interclass correlation

Son olarak, çalışmamızda incelemeye aldığımız iki ayrı olası prognostik gereç olan yatış anındaki hipolipidemi tablosunun Göğüs BT Skoru ile ilişkisi incelenmiştir. Ayrıca Göğüs BT Skorunun hasta yaşı ve yatış süresi ile olan ilişkisi de incelenmiştir. Hastaların Göğüs BT Skorunun yatış süresiyle ve hasta yaşıyla arasında istatistiksel olarak anlamli bir ilişki izlenmemiştir. Ayrıca lipid panelindeki herhangi bir parametre ile Göğüs BT Skoru arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir.

Tablo 15. Sayısal parametrelerin akciğer BT skoru ile ilişkisi

	ACBTS Total (U)		**ACBTS (S)**	
	r	**p**	**r**	**p**
Yaş	-0,124	0,256	-0,125	0,250
Yatış gün sayısı	0,103	0,359	0,047	0,674
Total kolesterol	-0,014	0,896	0,058	0,598
LDL	-0,055	0,619	0,049	0,654
HDL	-0,112	0,304	-0,094	0,388
VLDL	-0,016	0,919	-0,069	0,653
Trigliserid	0,094	0,388	0,089	0,418
Spearman's rho				

5. TARTIŞMA

Hipolipidemi, hipokolesterolemi ve hipobetalipoproteinemi terimleri literatürde azalmış plazma kolesterolünü ifade etmek amacıyla değişimli olarak kullanılmıştır. Az çalışılmış bir konu olan hipolipideminin tanımlanmasında klinik olarak anlamlı bir alt sınır değer belirlenmemiştir ve literatürde yaygın olan bir fikir birliği mevcut değildir. Enfektif hastalıklar, yanıklar ve sepsisin incelendiği dört çalışmada total kolesterol için 120 mg/dl (3,1 mmol/l) ile 150m/dl (3,88mmol/l) arasında alt sınır değerler kullanılmıştır (29, 30, 31, 32). İntrakraniyal kanamanın incelendiği bir çalışmada yine total kolesterol için 190mg/dl (4.9mmol/l) kadar yüksek bir alt sınır değer kullanırken diğer çalışmalarda 100mg/dl (2.59 mmol/l) gibi daha düşük değerler kullanıldığı da görülmüştür (36, 37, 38).

Birçok kritik hastalıkta serum total kolesterol düzeyinin önemli ölçüde düşük olduğu bulunmuştur (36). Hipolipidemi viral enfeksiyonlarda enflamasyona konağın bir yanıtı olarak görülebileceği gibi sepsis, yanık ve travma tablolarına da eşlik edebilir (37, 38). Şiddetli sepsis veya septik şok sırasında enflamatuar yanıt düzeldiğinde, toplam kolesterol, HDL, LDL ve Apo-A ve Apo-B seviyelerinde de artış izlenmektedir, bu da lipid profilindeki değişiklikler ile enflamasyon arasında doğrudan bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (37). Şiddetli yanıklar ve travmaya bağlı ortaya çıkan patofizyolojik yanıtta, kolesterol dağılımındaki değişiklik aynı glukozun kullanımındaki gibi dikkat çekmektedir (38).

Kandaki total kolesterol ve LDL düzeylerinin düşmesi, vasküler geçirgenliğin artmasının bir sonucu olan aşırı vasküler kaçağın neden olduğu hipovolemik şok riski ile de ilişkili olduğu saptanmıştır (35). Artmış vasküler kaçak lipoproteinlerin dağılım dinamiklerini de etkileyecektir. Endoteldeki permeabilite artışının kolesterol moleküllerinin sızmasına neden olabileceği, böylece de bu makromoleküllerin kan düzeylerini önemli ölçüde azaltabileceği bilinmektedir (39). Ek olarak, LDL seviyelerindeki azalma viral enfeksiyonu destekleyerek hastalık patofizyolojisine katkıda bulunmaktadır. Hücre zarındaki LDL reseptör molekülü ile etkileşimi olan virüsler için yüksek LDL düzeyleri, LDL'nin bu reseptörler için virüslerle rekabet edebileceği, yani virüsün hücre içi erişimini zorlaştırdığı bulunmuştur. Düşük LDL

düzeylerinin izlendiği durumda ise hücre bağlanması için virüs partikülleri ile rekabet azalacaktır (40, 41). Ayrıca, hipokolesterolemik hastaların kan hücrelerinin sayımında lenfosit, total T hücre, CD4+ ve CD8+'lerin daha az sayıda olduğu gözlenmiştir ve de bununla bağlantılı olarak önemli ölçüde daha az sitokin salınımı (örneğin, IL-2) olduğu görülmüştür (42).

Lipid profili üzerinde viral enfeksiyon tablolarının etkisi daha önce HIV, HBV ve Deng Humması hasta gruplarında incelenmiştir (43, 44, 45). Bu üç patojenin oluşturduğu hastalık tablosunda karaciğer tutulumunun da söz konusu olması, özellikle de HIV ile enfekte hastalarda lipidlerin redistribüsyonunun izlenmesi bu konuyu ön plana çıkarmıştır. COVID-19 pnömonisinin tipik özellikleri arasında karaciğer tutulumu izlenmemekle birlikte kritik hastalık tablosunda diğer organ hasarları ve bununla uyumlu olarak karaciğer enzim yüksekliği izlenebilmektedir.

2020 senesinden beri pandemiyle birlikte COVID-19 enfeksiyonunun oluşturduğu enflamatuar yanıt ve prognostik ipuçlarının araştırılması önem kazanmıştır. Wei ve arkadaşları 2020 senesinde gerçekleştirdiği bir retrospektif kohort çalışmasında hafif klinikle seyredenler de dahil olmak üzere Covid-19 vakalarında özellikle total kolesterol ve LDL-c düzeylerinin kontrollere göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Benzer biçimde kandaki CRP ve IL-6 düzeylerinin total kolesterol ve LDL-c düzeyleriyle ters yönde bir ilişkide olduğu saptanmıştır. Çalışmada kontrol grubu olarak COVID-19 olmayan yaş ve cinsiyet uyumlu hastalara yer verilmiştir. Hastaların halihazırda enflamatuar bir hastalık tablosu olup olmaması vaka-kontrol uyumunda gözetilmemiştir (3).

2021'de Li ve arkadaşları özellikle şiddetli ve kritik klinikle başvuran COVID-19 pnömonisi ile takip edilen hastaların taburculuktan 3-6 ay sonraki kan kolesterolü ve karaciğer fonksiyon testlerini değerlendirdikleri bir çalışmada taburculuk sonrası kontrol kan biyokimyasındaki LDL-k ve HDL-k düzeylerinin yatış anındakilere göre belirgin olarak daha yüksek olduğunu izlemişlerdir (43). Bu çalışmada da hastaların kontrol akciğer BT'leri değerlendirilmiş fakat sayısal bir skorlama ile aradaki fark incelenmemiştir. Aynı yılda Aparisi ve arkadaşları yatış anındaki düşük LDL-k düzeylerinin hastaların 30 günlük mortalitesiyle istatistiksel

olarak anlamlı bir ilişkisi olduğunu göstermiştir (46). Henry ve arkadaşları, kritik hastalığın bir bulgusu olan son organ hasarını akut böbrek yetmezliği tablosundaki kritik hastalık kliniği olan COVID-19 hastalarında gözlemlemişlerdir. Bu hastalardaki proenflamatuar belirteçler olan apolipoprotein-a/apolipoprotein-b oranının LDL-c düzeylerindeki düşüşle uyumlu olduğunu ve bu enflamatuar tablonun fibrinolize engel olarak trombotik trombositopenik bir akut böbrek yetmezliğine neden olabileceğini öne sürmüşlerdir (47).

Akut faz reaktanlarının lipid parametreleriyle ilişkisi de COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda incelenmiştir. 2022'de Almas ve arkadaşları 1067 hastanın dosyalarından yaptıkları incelemede HDL, LDL, total kolesterol ve trigliserid düzeylerinin her birinin hastalık şiddetiyle uyumlu olarak kademeli olarak azaldığını ve bu durumun akut faz reaktanlarının düzeyindeki artışla uyumlu olduğunu göstermiştir (8). Son olarak 2023 yılında Parra ve arkadaşları yatış anındaki düşük HDL düzeyinin hastalığın klinik şiddeti ve mortalite riski açısından prognostik değere sahip olduğunu göstermiştir (9).

Çalışmamızda geriye dönük incelenen hasta dosyaları sadece dahiliye yataklı servisinde takip edilen hastalardan oluşmaktadır. Acil servise veya COVID-19 polikliniğine yapılan başvurudan sonra klinik durumu orta derecede veya şiddetli olarak değerlendirilen hastalar için servis yatışı söz konusu olmuştur. Kritik hastalık sınıflandırmasına giren kişilerse başvuru anında sepsis, organ yetmezliği ve solunum yetmezliği tablosu gösterdikleri için yoğun bakım takibine alınmışlardır ve servis takibindeki hastalara dahil olmamışlardır (22). Bu nedenle incelediğimiz hasta grubuna en şiddetli enflamatuar tablo ile seyreden hastalar ve en hafif hastalık tablosunda olanlar dahil edilmemiştir.

Çalışmaya alınacak vakaları değerlendirirken dışlama kriterlerimiz arasında hastada eş zamanlı kronik karaciğer hastalığı, nefrotik sendrom ve kanser öyküsü olması mevcuttu. Bu tutumda yapım azlığı, malnütrisyon ve aşırı kayıp nedenleriyle oluşabilecek hipolipidemi durumunun oluşturacağı olası bir yanlış pozitifliği dışlamak amaçlanmıştır. 50 yaşın üstündeki hastaların şiddetli COVID-19'a ilerleme riski daha yüksektir. Bunun sebebi olarak bu hastalarda eş zamanlı astım, kanser, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kronik

akciğer hastalığı, diyabet ve obezite gibi kronik hastalık tablolarının sıklığının yaşla beraber artması gösterilebilir. Eşlik eden diğer enflamatuar durumlar dışlandığında toplam 6 aylık bir sürede pandemi servisinde yatışı olan hastaların sadece %12'si çalışmaya katılmaya uygun bulunmuştur.

Kayıkçıoğlu ve arkadaşlarının 2018 yılında gerçekleştirdiği Türkiye'de dislipidemi prevalansı ile ilgili meta analiz, toplumdaki ortalama lipid parametresi değerleri için güçlü bir kaynaktır (48). Sözkonusu çalışmada 15 senelik bir dönemde gerçekleştirilen geniş kapsamlı klinik çalışmalar incelenerek kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik bir prevalans hesabı hedeflenmiştir. Bu nedenle lipid parametrelerinin dislipidemi tanımlaması için sınır değerleri incelenmiştir. Bu değerler HDL için alt sınır, diğer parametreler içinse üst sınır olacaktır. Yine de bu çalışmadaki ortalama lipid değerleri ülkemizdeki erişkin toplumu yansıtmada faydalı bir kaynaktır. Bu çalışmadaki ortalama LDL ve total kolesterol değerlerini çalışmamızdaki değerlerle karşılaştırdığımızda belirgin bir düşüş izlenmektedir.

Tablo 16. Ülkemizdeki ve çalışmamızdaki ortalama lipid düzeyleri

Lipid Düzeyleri	Türkiye Toplumundaki Ortalama Değerler (Kayıkçıoğlu ve ark.)	Çalışmamızdaki ortalama±SS/median (min-max) / n(%)
Total Kolesterol (mg/dL)	n=32,650 185.6 (%95 GA=179.4-191.9)	n=88 153,9 ±48,8/141 (82-358)
LDL (mg/dL)	n=28,216 113.0 (%95 GA=109.5-116.6)	n=88 88,6 ±39,8 / 84 (15-270)
HDL (mg/dL)	n=59.002 47.7 (%95 GA=46.6-48.9)	n=88 37,7 ±13,9/35 (10-74)
Trigliserid (mg/dL)	n=59.133 144.3 (%95 GA=134.6-154.0)	n=88 140 ±102,9/116,5 (39-853)

Kaynak: Kayıkçıoğlu M ve ark. Türkiye'de dislipidemi sıklığı ve lipit verileri: Kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme ve meta-analizi. Turk Kardiyol Dern Ars. 2018 Oct;46(7):556-574.

Hiperlipidemi iyi tanımlanmış bir klinik durumdur ve çok çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur. Buna karşın hipolipideminin tanımlanması ile alakalı literatürde hala boşluklar mevcuttur. Bu çalışmada yatış anındaki lipid parametrelerinin ne klinik durum ne de sayısal parametreler ile arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki izlemediğimiz için çalışmamızda gerçekleştirilen ROC analizi bir sınır değer belirlemek için uygun değildi. İlerleyen zamanlarda hipolipideminin sınır değerlerle tanımlanmasına yönelik çabalar COVID-19 ve diğer enflamatuar durumların prognozunu değerlendirmek açısından değerli olacaktır.

DSÖ SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan semptomatik yetişkinleri klinik tablolarına göre dört gruba ayırmıştır (22). Servis yatışı ile takip edilmesi gruplarsa orta dereceli ve ağır hastalık kliniği ile prezente eden hastalardır. Bu iki grup hastanın arasındaki fark, SpO2 düzeyi (%94'ün altında veya üstünde olması) ve akciğer görüntülemesindeki infiltrasyon alanının %50'den az veya çok olmasıdır. DSÖ tarafından akut faz reaktanlarının rutin olarak ölçülmesi önerilmez, yani genel durumu yatış gerektiren bir hastanın klinisyen tarafından öncelikli olarak nefes darlığı olup olmaması, SpO2 düzeyi ve akciğer görüntülemesi belirleyici olmaktadır. Çalışmamızda BT bulguları iki ayrı en az beş senelik tecrübesi olan radyolog tarafından incelenmiş, radyologların bulguları arasında uyum izlenmiş, fakat radyolojik sınıflama ve geriye dönük hasta dosyaları üzerinden tekrarlanan klinik skorlama arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir. Bu durum hastaların klinik durumunu sınıflandırırken başka parametreleri de dikkate almanın önemine işaret etmektedir.

Çalışmamızda kullandığımız Göğüs BT skoru (Chest CT Score), akciğerin 5 lobunun tek tek parankimal tutulum, yani opasite gözetilerek 0-5 arasında puanlanmasıyla gerçekleşir: tutulum yoksa 0 puan; <%5 tutulum 1 puan; %5-25 tutulum 2 puan; %26-50 tutulum 3 puan; %51-75 tutulum 4 puan ve >%75 tutulum her bir lob için 5 puan alır. Toplam BT puanı her bir lobun puanı toplanarak 0-25 arasında değişir (16). Skorlamanın ilk tanımlandığı 2020 Haziran'da toplam skorun 18'in üstünde olmasının ilerleyen 7 günde hastalığın şiddetlenecek olmasına dair prognostik bir değeri olduğu belirtilmiştir. Lipid parametrelerinin olası prognostik değeri ile yüksek bir göğüs BT skorunun olası prognostik değeri arasındaki ilişkiyi incelediğimizde düşük puanlı hastalarla yüksek puanlı hastalar arasında istatistiksel

olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Hastalığın en şiddetli izlendiği kronik hasta grubunun çalışmamızda yer almıyor olması önceki literatür bilgisi ile aradaki farka neden olabilecek faktörler arasındadır. Çalışmamızdaki hasta grubunda hiçbir hastalık seyri vefat ile sonuçlanmamıştır ve kliniği kritik tabloyla uyumlu olarak değişen hastalar yoğun bakıma sevk edilerek takipten çıkmıştır. İlerleyen çalışmalarda görüntüleme bulgularının prognostik değeri kritik hasta grubunda da değerlendirilmelidir.

6. SONUÇ

COVID-19 pnömonisi tanısı ile serviste yatarak takip edilen hastaların hastane sistemi üzerinden kayıtlarını inceleyerek gerçekleştirdiğimiz kesitsel çalışmada serum lipid parametrelerinin (LDL, HDL, VLDL, total kolesterol, trigliserid) hastalık şiddeti ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi. Lipid parametrelerinin hastalık şiddeti ile ilişkisinin gösterildiği diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamıza kritik tabloda olan ve yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar dahil edilmemiştir. Orta ve yüksek şiddette kliniği olan ve servis takibi uygun olan hastalarda ise prognostik öneme sahip bir sınır değer hiçbir lipid parametresi için izlenmemiştir.

İki ayrı en az beş yıl tecrübeli radyolog tarafından gerçekleştirilen Göğüs BT Skorlaması sonuçları her iki gözlemci arasında uyumlu bulunmuştur. Bu bulgu, maliyetsiz ve pratik bir değerlendirme olan Göğüs BT Skorunun önceki çalışmalarla kanıtlanan hassasiyetini destekler niteliktedir. Çalışmamızda servis hastalarında Göğüs BT skoru ve yatış anındaki lipid parametreleri arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir. Akut faz reaktanları ve klinik durumla Göğüs BT Skoru arasındaki ilişkinin daha detaylı incelenmesi için ileride yeni çalışmalar tasarlanması gereklidir. Ayrıca benzer ilişki diğer radyolojik skorlama teknikleri için de planlanabilir.

Yaklaşık yarım asır önce tanımlanmış olan hipolipidemi, takip eden dönemde az çalışılmıştır. Hipolipideminin prognostik önemini incelerken diğer faktörlerin varlığını göz ardı etmemek önem taşımaktadır. Çalışmamızda bu nedenle servis yatışı olan çoğu hasta dışlama kriterlerine takılarak çalışmamız dışında kalmıştır. Nutrisyonel durum, inflamatuar hastalık varlığı ve lipid düşürücü ilaçların kullanımı ilerleyen dönemlerde planlanan çalışmalar için de önem arz etmektedir. Ayrıca sınır değer belirleme çalışmaları planlanırken farklı hasta grupları için sınır değerlerin değişken olabileceği unutulmamalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Kruger PS. Forget glucose: what about lipids in critical illness? Crit Care Resusc. 2009 Dec;11(4):305-9. PMID: 20001883

2. Elmehdawi, Rr. "Hypolipidemia: a word of caution." The Libyan journal of medicine vol. 3,2 84-90. 1 Jun. 2008, doi:10.4176/071221

3. Wei X, Zeng W, Su J, Wan H, Yu X, Cao X, Tan W, Wang H. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. J Clin Lipidol. 2020 May-Jun;14(3):297- 304. doi: 10.1016/j.jacl.2020.04.008. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32430154; PMCID: PMC7192140.

4. WHO guidelines on the use of chest imaging in COVID-19 [Internet]. Washington (DC): World Health Organization; 2022. PMID: 36441852. Erişim Tarihi: 02/04/2023.

5. Gross A, Heine G, Schwarz M, Thiemig D, Gläser S, Albrecht T. Structured reporting of chest CT provides high sensitivity and specificity for early diagnosis of COVID-19 in a clinical routine setting. Br J Radiol. 2021;94(1117):20200574. doi:10.1259/bjr.20200574.

6. Zhao M, Luo Z, He H, Shen B, Liang J, Zhang J, Ye J, Xu Y, Wang Z, Ye D, Wang M, Wan J. Decreased Low-Density Lipoprotein Cholesterol Level Indicates Poor Prognosis of Severe and Critical COVID-19 Patients: A Retrospective, Single-Center Study. Front Med (Lausanne). 2021 May 26;8:585851. doi: 10.3389/fmed.2021.585851. PMID: 34124081; PMCID:

7. Henry BM, Szergyuk I, de Oliveira MHS, Abosamak MF, Benoit SW, Benoit JL, Lippi G. Alterations in the lipid profile associate with a dysregulated inflammatory, prothrombotic, anti-fibrinolytic state and development of severe acute kidney injury in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A study from Cincinnati, USA. Diabetes Metab Syndr. 2021 May-Jun;15(3):863-868. doi: 10.1016/j.dsx.2021.04.011. Epub 2021 Apr 14. PMID: 33878674; PMCID: PMC8045427.

8. Almas T, Malik J, Alsubai AK, Ehtesham M, Laique T, Ishaq U, Mehmood A, Jawad Zaidi SM, Hadeed S, Huang H, Oruk M. Effect of COVID-19 on lipid profile parameters and its correlation with acute phase reactants: A single-center retrospective analysis. Ann Med Surg (Lond). 2022 Jun;78:103856. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103856. Epub 2022 May 26. PMID: 35637852; PMCID: PMC9134795.

9. Parra S, Saballs M, DiNubile M, Feliu M, Iftimie S, Revuelta L, Pavón R, Àvila A, Levinson S, Castro A. Low HDL-c levels at admission are associated with greater severity and worse clinical outcomes in patients with COVID-19 disease. Atheroscler Plus. 2023 Jun;52:1-8. doi: 10.1016/j.athplu.2023.01.002. Epub 2023 Mar 6. PMID: 36910513; PMCID: PMC9988188.

10. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus

Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020 Feb 20;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31978945; PMCID: PMC7092803.

11. Muccari, R., Chow, D. ve Murphy, J. (2020). Coronavirus timeline: Tracking the critical moments of COVID-19. https://www.nbcnews.com/health/health-news/coronavirus-timeline-tracking-critical-moments-covid-19-n1154341 (Erişim Tarihi: 11 Mayıs 2020).

12. Hasöksüz M, Kiliç S, Saraç F. Coronaviruses and SARS-COV-2. Turk J Med Sci. 2020 Apr 21;50(SI-1):549-556. doi: 10.3906/sag-2004-127. PMID: 32293832; PMCID: PMC7195990.

13. Song J, Ping LY, Duong DM, Gao XY, He CY, Wei L, et al. Native low density lipoprotein promotes lipid raft formation in macrophages. Mol Med Rep. (2016) 13:2087. 10.3892/MMR.2016.4781

14. Sun X, Whittaker GR. Role for influenza virus envelope cholesterol in virus entry and infection. J Virol. (2003) 77:12543. 10.1128/JVI.77.23.12543-12551.2003).

15. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/. Erisim tarihi 02/04/2022].)

16. Francone M, Iafrate F, Masci GM, Coco S, Cilia F, Manganaro L et al (2020) Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. Eur Radiol 30(12):6808–6817

17. Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. Advances in MERS-CoV Vaccines and Therapeutics Based on the Receptor-Binding Domain. Viruses. 2019 Jan 14;11(1).

18. Tan W, Zhao W, Ma X, et al. A Novel Coronavirus Genome Identified in a Cluster of Pneumonia Cases — Wuhan, China 2019−2020, Notes from the Field, China CDC Weekly

19. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. J Med Virol. 2020 Apr;92(4):401-402. doi: 10.1002/jmv.25678. Epub 2020 Feb 12. PMID: 31950516; PMCID: PMC7166628.

20. Tan W, Zhao X, Ma X, Wang W, Niu P, Xu W, Gao GF, Wu G. A Novel Coronavirus Genome Identified in a Cluster of Pneumonia Cases - Wuhan, China 2019-2020. China CDC Wkly. 2020 Jan 24;2(4):61-62. PMID: 34594763; PMCID: PMC8393069.

21. TC Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması: Covid-19 Enfeksiyonu, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı. Ankara, 2020. Erişim Tarihi: 01/04/2023.

22. Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection. NIH Treatment Guidelines. Last Updated: March 6th, 2023. Erişim Tarihi: 01/04/2023.

23. COVID 19: Performing portable chest X-ray in ‘at risk’ patients in ED or wards – Standard operating procedure – check list published by the British Society of Thoracic Imaging – Action cards [video]. London: British Society of Thoracic Imaging; 15 March 2020.

24. Colombi D, Petrini M, Maffi G, Villani GD, Bodini FC, Morelli N et al. Comparison of admission chest computed tomography and lung ultrasound performance for diagnosis of COVID-19 pneumonia in populations with different disease prevalence. Eur J Radiol. 2020;133:109344. doi:10.1016/j.ejrad.2020.109344.

25. Yang R, Li X, Liu H, Zhen Y, Zhang X, Xiong Q et al (2020) Chest CT severity score: an imaging tool for assessing severe COVID-19. Radiol Cardiothorac Imaging 2(2):e200047

26. Li K, Fang Y, Li W et al (2020) CT image visual quantitative evaluation and clinical classifcation of coronavirus disease (COVID19). Eur Radiol 30(8):4407–4416

27. Wasilewski PG, Mruk B, Mazur S, Półtorak-Szymczak G, Sklinda K, Walecki J (2020) COVID-19 severity scoring systems in radiological imaging–a review. Pol J Radiol 85:e361

28. Salaf F, Carotti M, Tardella M et al (2020) The role of a chest computed tomography severity score in coronavirus disease 2019 pneumonia. Medicine (Baltimore) 99(42):e22433

29. Richardson JP, Hricz L. Risk factors for the development of bacteremia in nursing home patients. Arch Fam Med. 1995;4(9):785–9.

30. Glueck CJ, Kelley W, Gupta A, Fontaine RN, Wang P, Gartside PS. Prospective 10-year evaluation of hypobetalipoproteinemia in a cohort of 772 firefighters and cross-sectional evaluation of hypocholesterolemia in 1,479 men in the National Health and Nutrition Examination Survey I. Metabolism. 1997;46(6):625–33.

31. Shor-Posner G, Basit A, Lu Y, Cabrejos C, Chang J, Fletcher M, Mantero-Atienza E, Baum MK. Hypocholesterolemia is associated with immune dysfunction in early human immunodeficiency virus-1 infection. Am J Med. 1993;94(5):515–9.

32. Oster P, Muchowski H, Heuck CC, Schlierf G. The prognostic significance of hypocholesterolemia in hospitalized patients. Klin Wochenschr. 1981;59(15):857–60. 3.

33. Ruíz-Sandoval JL, Cantú C, Barinagarrementeria F. Intracerebral hemorrhage in young people: analysis of risk factors, location, causes, and prognosis. Stroke. 1999;30(3):537–41.

34. D'Arienzo A, Manguso F, Scaglione G, Vicinanza G, Bennato R, Mazzacca G. Prognostic value of progressive decrease in serum cholesterol in predicting survival in Child-Pugh C viral cirrhosis. Scand J Gastroenterol. 1998;33(11):1213–8.

35. Leardi S, Altilia F, Delmonaco S, Cianca G, Pietroletti R, Simi M. Blood levels of cholesterol and postoperative septic complications. Ann Ital Chir. 2000;71(2):233–7.

36. Green P, Theilla M, Singer P. Lipid metabolism in critical illness. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2016;19(2):111-115. 10. 1097/MCO.0000000000000253

37. Bermudes ACG, de Carvalho WB, Zamberlan P, Muramoto G, Maranhão RC, Delgado AF. Changes in lipid metabolism in pediatric patients with severe sepsis and septic shock. Nutrition. 2018;47: 104-109. 10.1016/J.NUT.2017.09.015.

38. Clayton RP, Herndon DN, Abate N, Porter C. The effect of burn trauma on lipid and glucose metabolism: implications for insulin sensitivity. J Burn Care Res. 2018;39(5):713-723. 10.1093/jbcr/ irx047

39. Rothwell C, Lebreton A, Young Ng C, et al. Cholesterol biosynthesis modulation regulates dengue viral replication. Virology. 2009;389(1- 2):8-19. 10.1016/j.virol.2009.03.025

40. Li Y, Kakinami C, Li Q, Yang B, Li H. Human apolipoprotein A-I is associated with dengue virus and enhances virus infection through SR-BI. Qiu J, ed. PLoS ONE. 2013;8(7):e70390. 10.1371/journal.pone.0070390

41. Reyes-del Valle J, Salas-Benito J, Soto-Acosta R, del Angel RM. Dengue virus cellular receptors and tropism. Curr Trop Med Reports. 2014;1(1):36-43. 10.1007/s40475-013-0002-7

42. Muldoon MF, Marsland A, Flory JD, Rabin BS, Whiteside TL, Manuck SB. Immune system differences in men with hypo- or hypercholesterolemia. Clin Immunol Immunopathol. 1997;84(2):145-149.

43. Lima WG, Souza NA, Fernandes SOA, Cardoso VN, Godói IP. Serum lipid profile as a predictor of dengue severity: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol. 2019 Sep;29(5):e2056. doi: 10.1002/rmv.2056. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31172625

44. Cao WJ, Wang TT, Gao YF, Wang YQ, Bao T, Zou GZ. Serum Lipid Metabolic Derangement is Associated with Disease Progression During Chronic HBV Infection. Clin Lab. 2019 Dec 1;65(12). doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.190525. PMID: 31850701.

45. Rose H, Hoy J, Woolley I, Tchoua U, Bukrinsky M, Dart A, Sviridov D. HIV infection and high density lipoprotein metabolism. Atherosclerosis. 2008 Jul;199(1):79-86. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.10.018. Epub 2007 Dec 4. PMID: 18054941; PMCID: PMC2518204.

46. Li G, Du L, Cao X, Wei X, Jiang Y, Lin Y, Nguyen V, Tan W, Wang H. Follow-up study on serum cholesterol profiles and potential sequelae in recovered COVID-19 patients. BMC Infect Dis. 2021 Mar 24;21(1):299. doi: 10.1186/s12879-021-05984-1. PMID: 33761881; PMCID: PMC7989719.

47. Aparisi Á, Iglesias-Echeverría C, Ybarra-Falcón C, Cusácovich I, Uribarri A, García-Gómez M, Ladrón R, Fuertes R, Candela J, Tobar J, Hinojosa W, Dueñas C, González R, Nogales L, Calvo D, Carrasco-Moraleja M, San Román JA, Amat-Santos IJ, Andaluz-Ojeda D. Low-

density lipoprotein cholesterol levels are associated with poor clinical outcomes in COVID-19. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021 Aug 26;31(9):2619-2627. doi: 10.1016/j.numecd.2021.06.016. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34353699; PMCID: PMC8259049.

48. Kayıkçıoğlu M, Tokgözoğlu L, Kılıçkap M, Göksülük H, Karaaslan D, Özer N, Abacı A, Yılmaz MB, Barçın C, Ateş K, Bayram F, Şahin M, Ural D. Türkiye'de dislipidemi sıklığı ve lipit verileri: Kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme ve meta-analizi [Data on prevalence of dyslipidemia and lipid values in Turkey: Systematic review and meta-analysis of epidemiological studies on cardiovascular risk factors]. Turk Kardiyol Dern Ars. 2018 Oct;46(7):556-574. Turkish. doi: 10.5543/tkda.2018.23450. PMID: 30391985.