**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**
**ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**ACİL TIP KLİNİĞİ**

# COVİD PNÖMONİSİNDE LİZOFOSFATİDİLKOLİN DÜZEYİNİN MORTALİTE VE MORBİDİTE ÜZERİNE ETKİSİ

**Dr. Selen DEHMEN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2023**

**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**
**ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**ACİL TIP KLİNİĞİ**

# COVİD PNÖMONİSİNDE LİZOFOSFATİDİLKOLİN DÜZEYİNİN MORTALİTE VE MORBİDİTE ÜZERİNE ETKİSİ

**Dr. Selen DEHMEN**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ertuğrul ALTINBİLEK**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2023**

# TEŞEKKÜR

Hamidiye Etfal ailesi olarak bana kucak açan her zaman destekleyen, sıkıldığımda, üzüldüğümde, kızdığımda yanımda olan ve beni dinleyen yufka yürekli, iyi bir hoca olmakla beraber iyi bir abi olan çok sevdiğim ve de çok saygı duyduğum Doç. Dr. Ertuğrul ALTINBİLEK'e;

Acil tıp asistanı olarak gözümü açtığım üstümde çok emekleri olan, çok şey öğrendiğim, baba evi olarak gördüğüm İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin güzel hocaları Prof. Dr. Özgür KARCIOĞLU, Doç. Dr. Özlem DİKME, Doç. Dr. Özgür DİKME'ye;

Bu zorlu tez hazırlama yolunda her daim yanımda olan, sorularımı ve de sorunlarımı sabırla dinleyen ve cevap veren hem kişiliğine hem doktorluğuna çok saygı duyduğum Uzm. Dr. Adem MELEKOĞLU'na;

Birlikte çalışırken bana bilgi ve deneyimlerini aktaran yolumun kesiştiği tüm uzman abi ve ablalarıma, özellikle tez konusu bulurken çok darladığım çok sevgili Dr. Öğr. Üyesi Talat YURTTAŞ'a;

Eğitim hayatım boyunca ben okuyayım diye hiçbir zorluktan kaçınmayan, üniversitede, mecburi hizmette şehir şehir benimle gelen her koşulda arkamda dağ gibi duran benim vefakar canım annem Sencan DEHMEN'e;

Beni dünyanın güzel bir olabileceğine inandıran, iyi bir insan olmanın neden önemli olduğunu anlatan, vicdan ve iyi niyetin olmazsa olmaz olması gerektiğini gösteren, doğayı insanı ve hayatı sevmenin kıymetini anlatan canım dedem Mikdat DEHMEN ve halam Beyhan DEHMEN'e;

Minicik yüreğiyle beni hayata bağlayan, varoluş sebebim en büyük umudum, asistanlığın zorlu sürecinde yanında olamadığım zamanlarda beni anlayışla karşılayan güzel kızım Mina Derin'ime;

Son olarak yanımda olan tüm aile fertlerine, ailem gibi olan dostlarıma;

Kucak dolusu teşekkürler ediyorum.

Dr. Selen DEHMEN

# İÇİNDEKİLER

**TEŞEKKÜR** ..... **i**

**TABLOLAR DİZİNİ** ..... **iii**

**ŞEKİLLER DİZİNİ** ..... **v**

**SİMGELER VE KISALTMALAR** ..... **vi**

**ÖZET** ..... **viii**

**ABSTRACT** ..... **x**

**1. GİRİŞ VE AMAÇ** ..... **1**

**2. GENEL BİLGİLER** ..... **3**

**3. MATERYAL METOD** ..... **22**

**4. BULGULAR** ..... **24**

**5. TARTIŞMA** ..... **48**

**6. SONUÇLAR** ..... **52**

**7. KAYNAKLAR** ..... **53**

**8. ÖZGEÇMİŞ** ..... **63**

**9. EKLER** ..... **64**

# TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hastaların yaş, cinsiyet, kronik hastalıklarına göre dağılımı

Tablo 2. Hastaların aşılanma, hastalık şiddeti, semptomlar, yatış durumu ve süresine göre dağılımı

Tablo 3. Hastaların 1. Ve 5. Günlerdeki Lizofosfatidilkolin düzeyine göre dağılımı

Tablo4. Taburcu olan ve eksitus olan grupların yaş cinsiyet kronik hastalık ve aşılanma özelliklerine göre dağılımı

Tablo 5. Taburcu ve eksitus olan grupların bt tutulumu, hastalık şiddeti, semptomlar, yatış durumu ve süresine göre dağılımı

Tablo 6. Taburcu ve eksitus olaan grupların geliş vital ve biyokimyasal parametrelere göre dağılımı

Tablo 7. Taburcu ve eksitus olan grupların 1. Ve 5. Gün Lizofsfatidilkolin düzeyine göre dağılımı

Tablo 8. Taburcu ve eksitus olan grupların lizofosfatidilkolin cutt off değerine göre dağılımı

Tablo 9. Taburcu ve eksitus olan grupların Lizofasfatidil cutt off değerinin yaş, cinsiyet, kronik hastalık ve aşılanma durumuna göre dağılımı

Tablo 10. Hastaların Lizofosfatidilkolin düzeyinin vital bulgular ve biyokimyasal parametrelere göre dağılımı

Tablo 11. Hastaların Lizofosfatidilkolin düzeyinin bt tutulumu, hastalık şiddeti, semptomlar, yatış durumu ve süresine göre dağılımı

Tablo 12. Hastaların 5. Gün Lizofosfatidilkolin düzeyinin aşılanma, hastalık şiddeti, semptomlar, yatış durumu ve süresine göre dağılımı

Tablo 13. Hastaların 5. Gün Lizofosfatidilkolin düzeyinin vital bulgular ve biyokimyasal parametrelere göre dağılımı

Tablo 14. Hastaların 5. Gün Lizofosfatidilkolin düzeyinin bt tutulumu, hastalık şiddeti, semptomlar, yatış durumu ve süresine göre dağılımı

Tablo 15. Hastaların 5. Gün Lizofosfatidilkolin düzeyinin taburcu ve eksitus olanlarda cutt off değerine göre dağılımı

# ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. SARSCOV-2 Virüsünün şematik yapısı

Şekil 2. Nidovirales Takımının Taksonomisi

Şekil 3. Solunumsal Etkilerin Patofizyolojisi

Şekil 4. Lizofosfatidilkolin Sentezi

Şekil 5. Lizofosfatidilkolin ve Hücre İçi Sinyal Yolakları

Şekil 6. Buzlu Cam Opasite ve Retikülonodüler Görünüm

Şekil 7. Buzlu Cam Görünümü

Şekil 8. Ultrasonun Bt Karşılığı Görüntüleri

Şekil 9. CO-RADS ve PCR Arasındaki İlişki

Şekil 10. Taburcu ve Eksitus Olan Hastaların Kronik Hastalık Yüzdeleri

Şekil 11. Taburcu ve Eksitus Olan Hastaların Bt Tutulumuna Göre Yüzdeleri

Şekil 12. Taburcu ve Eksitus Olan Hastaların Semptom Yüzdelerine Göre Dağılımı

Şekil 13. Taburcu ve Eksitus Olan Hastaların Başvuru Anındaki Hastalık Şiddeti-Acil Servis Sonlanımı Ve Mekanik Ventilatör – High Flow Nazal Oksijen İhtiyaçlarına Göre Dağılım Yüzdeleri

Şekil 14. Taburcu ve Eksitus Olan Hastaların Acil Servise Başvuru Anındaki Solunum Sayısı , Pao2/ fio2 Oranı, Ferritin ve D-dimer Değerlerine Göre Yüzdesi

Şekil 15. Taburcu ve Eksitus Olan Hatalarda 1. Ve 5. Gün Lizofosfatidilkolin Düzeylerine Göre Dağılımı

Şekil 16. Acile Başvuru Anındaki Bt Tutululumunun 1. Gün Lizofosfatidilkolin Düzeyine göre Yüzdesi

Şekil 17. 1. Gün Lizofosfatidilkolin Düzeyine Göre Yüksek Akımlı Nazal Oksijen İhtiyacı, Mekanik Ventilatör İhtiyacı, İshal Şikayeti ve Klinik Sonlanımına Göre Dağılımı

# SİMGELER VE KISALTMALAR

SARS-COV-2: Koranavirüs 2

GKS: Glasgow Koma Skalası

ALT: Alanin AminoTransferaz

AST: Aspartat AminoTransferaz

NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı

CRP: C Reaktif Protein

sPESI : Simplified Pulmonary Embolism Severity Index

LPC: Lizofosfatidilkolin

NCBI : National Center forBiotechnology Information

ACE 2: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim 2

ARDS : Akut Respratuar Distress Sendromu

LCAT: Lesitin KolesterOl Asil Transferaz

LPC:Lizofosfatidilkolin

LDL: Low Density Lipoprotein

Lp-pla2 : Lipoprotein İlşkili Fosfolipaz A2

PKC:Protein Kinaz C

PCR : Polymerase Chain Reaction

HT: Hipertansiyon

KAH: Koroner Arter Hastalığı

DM: Diyabetes Mellitus

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

KKY: Konjestive Kalp Yetmezliği

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

SVO: Serebro Vasküler Olay

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

TKP: Toplum Kökenli Pnömoni

PSI : Pnömoni Severity Index

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DİC: Dissemine İntravasküler Koagülasyon

DVT: Derin Ven Trombozu

# ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: COVID-19; Koronavirüs hastalığı 2019; insanları etkileyen, şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu bulaşıcı bir solunum yolu hastalığıdır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 30 Ocak 2020'de Çin'in Hubei eyaletinde bulunan bir şehir olan Wuhan 'da yeni koronavirüs salgını nedeniyle küresel bir acil durum ilan etti. 24 Şubat 2020'de küresel olarak yayılma ve bir pandemik salgına neden olma potansiyeline sahip olduğunu kabul etti. COVİD-19 ülkemizde de ilk vakanın görüldüğü 11 Mart 2020 tarihinde WHO tarafından pandemi ilan edilmiştir. 11 Mart 2020'de COVID-19'u bir pandemi ilan etti. Çalışmamızda pandemi hastanesi olarak hizmet veren üçüncü basamak bir Eğitim Araştırma Hastanesi acil servisine başvuran ve hastanemize yatışı sağlanan hastalarda 1. ve 5. Günlerde alınan serum Lizofosfatidilkolin (LPC) düzeyinin mortalite ve morbiditeyi öngörmedeki ilişkisinin araştırması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik araştırmalar etik kurul onayı ile Acil Tıp Kliniği'ne başvuran PCR pozitif olan, covid ile uyumlu toraks BT bulguları olan ve hastaneye yatırılarak tedavi olan 44 hastayı içermektedir. Prospektif olan çalışmamızda hastaların demografik bulguları, vital parametreleri, laboratuvar sonuçları hastaların elektronik dosyalarına kaydedildi. 1. ve 5. günde alınan kan örneklerin uygun şartlarda saklandı ve daha sonra serum LPC düzeyleri çalışıldı.

BULGULAR: Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması 73,9±13,6 iken, erkek cinsiyet % 56'sını oluşturuyordu. En sık eşlik eden kronik hastalıkları % 72,7 ile HT ,%43.2 ile DM iken en az ise %6.8 ile SVO idi. En sık başvuru bulguları hastalığın kardinal semptomları ile uyumlu olarak sırasıyla halsizlik ve yaygın vücut ağrısı, öksürük, dispne idi. Acil servis sonrası %77.3 si servise yatarken % 22.7 si yoğun bakım ünitesine yatırıldı.%79.5 i taburcu oldu ancak %20.5 i hayatını kaybetti. Hayatını kaybeden hastaların Solunum sayısı, Ferritin, D-Dimer değeri taburcu olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek ve $PaO_2/FiO_2$ değeri taburcu olan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.05$) ayrıca ilk BT de yüksek bulgu oranı taburcu olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$).

Eksitus olan grupta 1.gün LPC düzeyi taburcu olan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.05$). Eksitus olan taburcu olan hastaların ayrımında 1.gün LPC 10000 cut off değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.830(0.683-0.977)] etkinliği gözlenmiştir. Duyarlılık % 88.9 pozitif kestirim % 50.0, özgüllük % 77.1, negatif kestirim % 96.4 saptandı.

SONUÇ**:** 1.Gün LPC düzeyinin mortalite açısından yüksek duyarlılık ,orta düzeyde özgüllük ve ileri düzeyde negatif prediktif değeriyle Covid pnömonisi nedeniyle acil servise başvuran hastalarda prognoz tayini açısından değerli bir biyobelirteç olabileceğini saptadık. 5. Gün LPC değerleri için anlamlı bir fark saptanmamıştır.

# ABSTRACT

INTRODUCTION & AIM: COVID-19; coronavirus disease 2019; It is a contagious respiratory disease that affects humans, caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The World Health Organization (WHO) declared a global emergency on January 30, 2020 due to the novel coronavirus outbreak in Wuhan, a city located in the Hubei province of China. On February 24, 2020, he acknowledged that it has the potential to spread globally and cause a pandemic outbreak. Declared COVID-19 a pandemic on March 11, 2020 [1]. In our study, it was aimed to investigate the relationship of serum LPC level taken on days 1 and 5 in predicting mortality and morbidity in patients admitted to the emergency department of a tertiary education and research hospital serving as a pandemic hospital**.**

MATERIAL & METHOD: Health Sciences University Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital clinical trials include 44 patients who applied to the Emergency Medicine Clinic with the approval of the ethics committee, with CT involvement compatible with Covid and who needed inpatient treatment. Demographic findings, vital parameters and laboratory results of our patients were recorded in the electronic files of the patients in our prospective study. After the samples taken on the 1st and 5th days were stored under appropriate conditions, serum LPC levels were studied.

FINDINGS:While the mean age of the patients included in our study was 73, male gender comprised 56%. The most common accompanying chronic diseases were HT with 72.7%, DM with 43.2%, and the least with CVO with 6.8%. The most common presentation findings were fatigue and generalized body pain, cough, and dyspnea, respectively, consistent with the cardinal symptoms of the disease. After the emergency service, 77.3% were admitted to the service, while 22.7% were admitted to the intensive care unit. 79.5% were discharged, but 20.5% died. Respiratory rate, Ferritin, D-Dimer values of the patients who died were significantly ($p < 0.05$) higher than the discharged group, and $PaO_2/FiO_2$ values were significantly lower ($p < 0.05$) than the discharged group, and the high rate of findings on the first CT was found in the discharged patients. was significantly ($p < 0.05$) higher than the group.

Lysophosphadityl Level on the 1st day was significantly lower ($p < 0.05$) in the discharged group than in the discharged group. A significant [Area under the curve 0.830 (0.683-0.977)] efficacy of the 1st day Lysophosphaditil 10000 cut-off value was observed in the differentiation of patients who were discharged from the dead. Sensitivity was 88.9%, positive prediction was 50.0%, specificity was 77.1%, negative prediction was 96.4%.

DISCUSSION: We found that Day 1 LPC level, with its high sensitivity, moderate specificity and advanced negative predictive value for mortality, can be a valuable biomarker in terms of prognosis in patients admitted to the emergency department due to Covid pneumonia**.**

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

COVID-19; Koronavirüs hastalığı 2019; insanları etkileyen, şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu bulaşıcı bir solunum yolu hastalığıdır. İlk olarak 2019 yılında Çin'in Wuhan şehrinde keşfedilmiş hastalık, keşfinden bu yana dünya çapında yayılarak 2019 yılından itibaren koronavirüs pandemisine yol açmıştır [1]. Dünya geneline yayılan 2019 koronavirüs salgınının ülkemizdeki ilk vakası Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından 10 Mart 2020'de açıklandı. Ülkedeki virüse bağlı ilk ölüm ise 15 Mart 2020'de gerçekleşti. Sağlık Bakanlığı 1 Nisan 2020'de koronavirüs vakalarının tüm Türkiye'ye yayıldığını açıkladı. Nisan ayında paylaşılan verilere göre 28 bin vaka ile İstanbul en çok vakanın olduğu şehir olarak gösterilmiştir. Kasım 2022 itibariyle Türkiye'de koronavirüs ile enfekte olmuş toplam 101.492 kişinin hayatını kaybettiği, toplam vaka sayısının ise 17.042.722olduğu açıklandı [2]. Hastanemiz de bu kapsamda pandemi hastanesi ilan edildi ve acil servisimize COVID-19 vakaları başvurmaya başladı. Bu vakaların ilk başvurularında acil serviste olası vaka tanımına uyan vakalar tespit edilerek rutin laboratuvar tetkikleri istenmektedir. Öksürük ve nefes darlığı şikayeti olan olgulardan tomografi istemi yapılmaktadır.

Tetkik sonuçları, klinik ve tomografi bulgularına göre hastalara yatış planlanmaktadır. Hastaların GKS, solunum sayısı, nabız, yaş ve laboratuvar bulguları (NLR, CRP, BUN, AST,ALT ve kan gazı değerleri) yatış endikasyonu konulabilmesinde yardımcı olmaktadır.

Pnömoni olgularında, tüm invaziv işlemler ve gelişmiş laboratuvar desteğine karşın, olguların yaklaşık yarısında etken saptanamamakta, bu mümkün olsa bile zaman gerektirmektedir. Çoğu toplum kökenli pnömonide yatış yapılmadan ampirik antibiyotik tedavisi ile taburcu edilmektedir. Pnömonili bir hastada doğru ampirik antibiyotiğin seçimi ve hastanın hastaneye yatırılma gerekliliği kararının verilmesi için olgular gruplara ayrılarak değerlendirilmektedir. Hastaneye yatırılmanın zorunlu olup olmadığı kararını verirken, hekime yardımcı olması için bazı objektif ölçütler tanımlanmıştır. Son yıllarda güncellenen birçok tedavi rehberi, bu konuda CURB-65 ve sPESI (Simplified Pulmonary Embolism Severity Index) indekslerini önermektedir [3]. Ancak bu indeksler karmaşıktır ve sıklıkla takip edilmezler. Bu

nedenle, hasta klinik sonlanım tahminlerini iyileştiren biyobelirteçlerin kullanım gereği ortaya çıkıyor.

Lizofosfatidilkolin (LPC)**;**

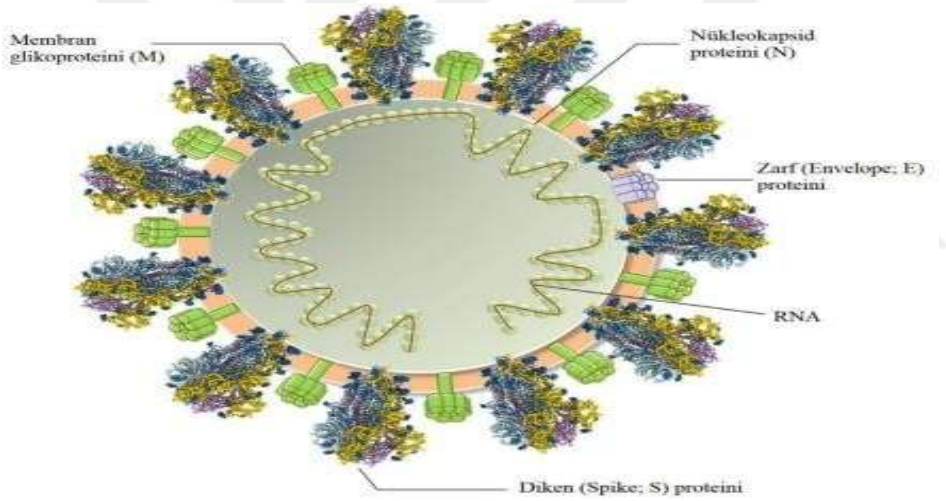
LPC inflamasyon ve ateroskleroz gelişimi bağlamında yoğun olarak araştırılan bir grup biyoaktif lipiddir. Fizyolojik koşullar sırasında plazmada bulunurken, konsantrasyonları belirli inflamatuar durumlarda önemli ölçüde artabilir. LPC, yaygın olarak güçlü proinflamatuar ve zararlı aracılar olarak kabul edilir, ancak giderek artan sayıda daha yakın tarihli çalışma, çeşitli patolojik koşullar altında çoklu faydalı özellikler göstermektedir [4]. Plazmada en bol bulunan lizofosfolipid olduğu için fizyolojik fonksiyonlarını anlamak ve araştırmalarıyla ilgili uyumsuz literatüre ışık tutmak son derece önemlidir. Çalışmamızda amaç Sars COV-2 pnömonisi hastalarında serum LPC konsantrasyonlarının prognostik değerini ve mortaliteyi öngörmedeki durumunu değerlendirmek amaçlanmıştır.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1 COVİD 19

### 2.1.1 TANIM

İnsan Covid 19 ile geçmiş yıllarda ilk olarak Tyrell ve Bynoe ile birlikte 1965 tarihinde nazokomiyal enfeksiyonu olan erkek çocuğun nazal mukozasında saptanmıştır [5]. Virüs incelendiğinde çevresinde sivri (S) glikoproteinleri izlenmiş ve taç adı verilen güneşi saran hava katmanına anımsattığından dolayı Koronavirüs olarak adlandırılmıştır (Şekil1). Koronavirüsün zarf proteinlerinin iki temel parçadan oluştuğu ve bunların S glikoprotin ve M transmembranglikoprotein olduğu görülmüş S glikoproteinin görevinin reseptöre bağlanma ve füzyonu sağlamayken M glikoproteinin görevinin ise zarf ve virion oluşumu olduğu anlaşılmıştır [6, 7]




**Şekil 1:** SARS-CoV-2 virüsünün şematik yapısı [8]

Koronavirüslerin alt grupları Alfa, Beta, Gama ve Delta olarak sınıflandırılmıştır. Memeli hayvanlarda bulunan sınıf Alfa ve Beta, kuş ve domuzlarda bulunan Gama ve Delta sınıfı olduğu izlenmiştir. Sars cov2 RNA'sının yarasalardaki Koronavirüse RaTG13'e yüzde yüze yakın aynı dizide olduğu tespit edilmiştir.

Klinik olarak ağır seyreden hastalarda Beta koronavirüs saptanırken, hafif hatta asemptomatik seyreden hastalarda Alfa koronavirüs gösterilmiştir [9, 10].

Virüs genomunun konakçı hücrelerle ilişkisinin tespiti için sars cov2 proteinlerinin amino asit dizisi ve yapısı incelenmiş sonuçlar NCBI (National Center for Biotechnology Information)'da muhafaza edilmiştir [11, 12].

### 2.1.2. Epidemiyoloji

2019'un sonlarında Çin'in Wuhan kentinde başlayan ve epidemiye sonrasında pandemiye neden oldu. Dünya Sağlık Örgütü 30 ocak 2020 'de yüksek acil durum 11 mart 2020 de ise pandemi olarak ilan etti [13].Türkiye'de ise ilk Koronavirüs tanısı 11 Martta konuldu. Ülkemizde 13 Kasım 2022 itibariyle 17.005.537 kişi hastalığa yakalandı ve 101.400 kişi hastalık nedeniyle vefat etti [2].

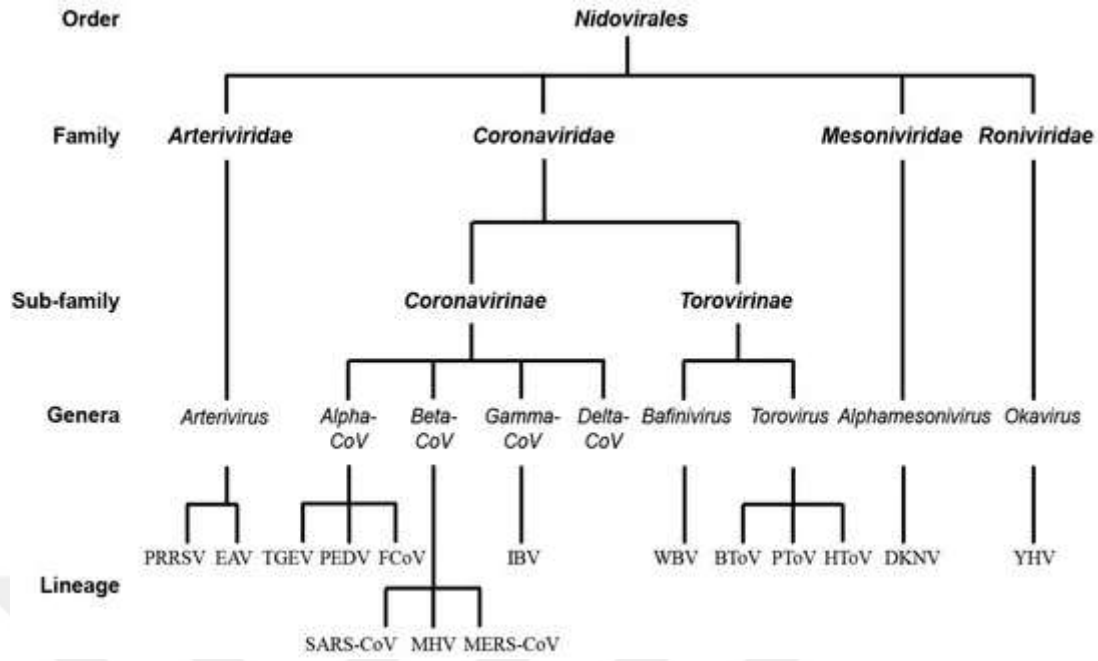
2020'nin başlarında Wuhan 'da yapılan epidemiyolojik çalışmalar canlı hayvan satan bir deniz ürünleri pazarında çoğu hastanın çalıştığını veya burayı ziyaret ettiğini göstermiş ve bunun başlangıç ile bir ilişkisinin olduğunu saptamıştır. Ancak zamanla ana bulaş insan insana yayılma şeklinde olmuştur [14].

MERS-COV ile mortalite oranları karşılaştırıldığında SARS-COV1'in daha düşük oranlara sahip olduğu MERS-COV' da %40 ları bulan oranlara karşılık Covid 19'da % 3 lerde kaldığı düşünülüyor [15]. Ancak Covid 19 da bulaş daha fazla olduğundan daha fazla ölüme neden olmuştur [16].

### 2.1.3. Taksonomisi

Coronaviridae ailesi hayvan ve insanda hastalığa neden olabilen virüslerdir. SARS-Cov-2 Coronaviridae ailesinin Beta alt sınıfının sarbechovirus alt grubunda bulunur [17]. Şekli sferik veya pleomorfik olabilir. Büyüklüğü 140 nm'yi geçmez [18].

RNA virüsleri içinde yer alan Coronaviridae ailesi zarflı, pozitif polariteli olup 30 kilobaz büyüklüğü ile en büyük genomu olan virüslerdir [19]. Büyüklüğü sayesinde replikasyon için konakçı hücreye gereksinimini azaltır. Genellikle solunum ve sindirim sisteminde epitel hücre stoplazmasında replike olurlar [17].



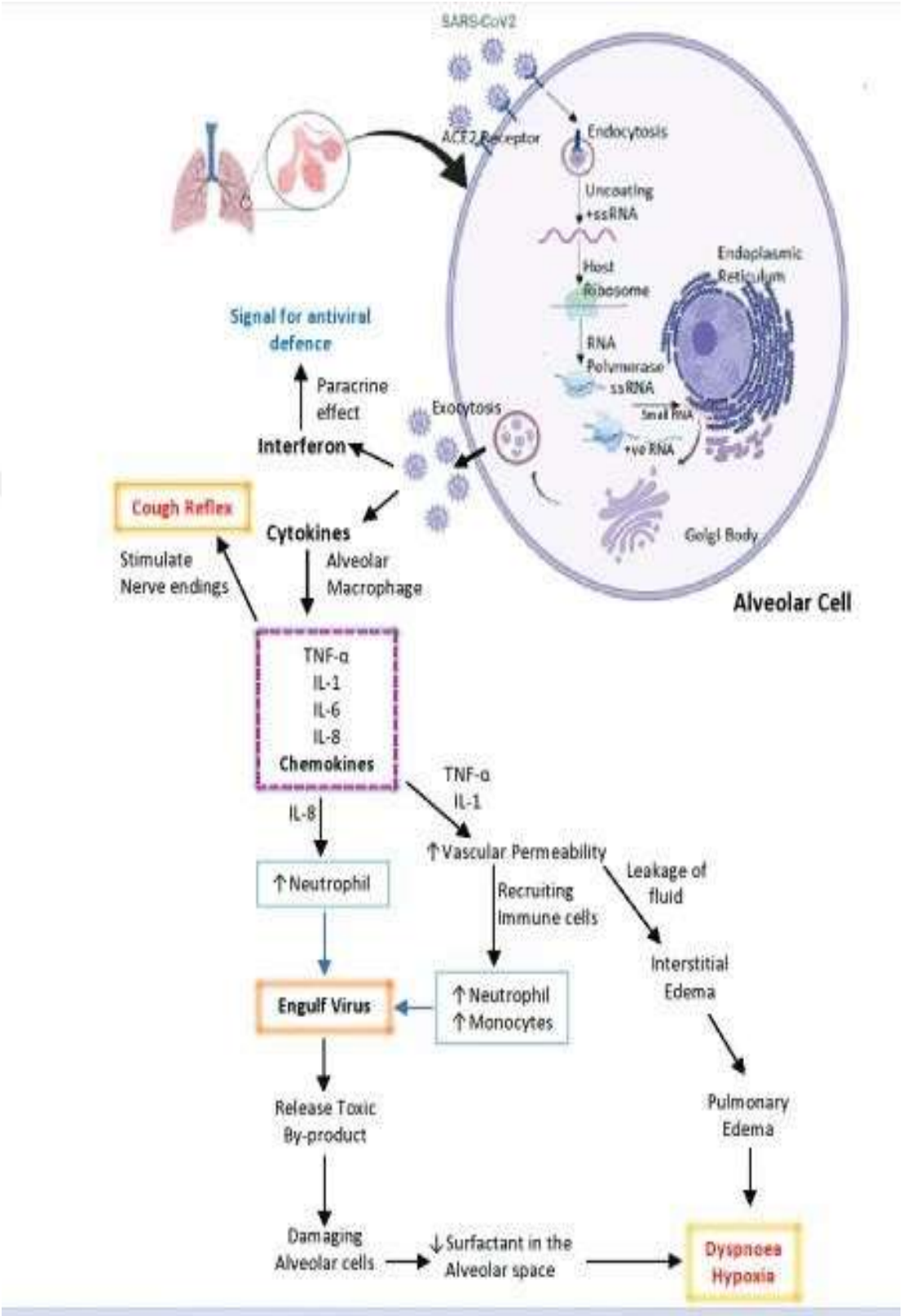

**Şekil 2:** Nidovirales takımının taksonomisi [20]

### 2.1.4. Covid-19 Patogenezi

SARS-Cov-2'nin konakçı hücreye yerleşmek için birden fazla yöntem kullandığı bunların içinde en önemlisinin ACE-2 reseptör yoluyla olduğu anlaşılmıştır. Bu reseptör virüsün hücreye füzyonunu sağlamaktadır [21].

Füzyondan sorumlu diğer reseptörler ise DC-SIGN (CD209), Ezrin, CD147, DPP4 ve L-SIGN (CD209L)'dir [12, 22]. Zarf proteinlerinden S glikoprotein ACE 2 reseptörüne tutunması sonrası viral genom sitoplazma içine girer sonrasında sırasıyla translasyon, replikasyon ve ekzositoz basamakları ile hücreden atılır [23].

SARS-Cov-2 ACE 2 reseptörlerinin görece fazla bulunduğu tip 2 pnömositler ve bağırsak epitel hücreleri üzerinden etki eder. Diğer bulunduğu dokular ise kalp, yağ, tiroid ve renal dokulardır. Bölgesel ACE 2 reseptörleri ile etkileşimi bu dokulardaki patogenezi açıklar [24]. Ön planda ve sıklıkla üst solunum yolu semptomları izlenir [25].




**Şekil 3:** Solunumsal Etkilerin Patofizyolojisi [26]

### 2.1.5. Covid-19 Klinik Seyir

Bulaşın kişiden kişiye olduğu 2020 ocak ayında doğrulandı [27]. Bulaş küçük damlacıklarla , aerosollerle ve yakın temas ile olduğu anlaşıldı [28, 29]. İnkübasyon süresi genellikle 5 günden az olarak saptansa da bazı vakalarda 2 haftaya kadar uzadığı gösterildi [9]. Sık görülen semptomlar ateş, halsizlik, burun tıkanıklığı, öksürük nefes darlığı olup yaklaşık bir hafta sürmektedir [24]. Diğer yakınmalar ise koku alamama, baş ve boğaz ağrısı, yaygın kas ağrıları, halsizlik güçsüzlük ve diyaredir [10].

Radyolojik olarak bilateral çoğunlukla periferik konsolide alanların eşlik ettiği buzlu cam ve interlobüler tutulumlar hastalığın şiddetine göre hipoksemi ile 1 haftadan 3 haftaya kadar izlenebilir. Hastalığın progrese olması durumunda akut solunum yetmezliği multiple organ disfonksiyonuna ilerleyerek hastanın ölümüyle sonuçlanabilir. Sitokin fırtınası olarak bilinen immun yanıtın aşırı uyarılması durumunun yüksek mortaliteyle ilişkili olduğu bilinmektedir [30].

Koronavirüs enfeksiyonunun klinik yansıması asemptomatikten ARDS'ye (Akut Respratuar Distress Sendromu) kadar uzanır. İleri yaş hastalarda daha mortal seyirlidir. Mortalite oranının Çin'de özellikle 80 yaş ve üzeri hastalarda 2 kat fazla olduğunu İtalya'da ise %80 den fazlasının 70 yaş ve üzeri olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır [31, 32].

Atipik yakınmalar arasında en sık görülenlerden biri koku ve tat duyusundaki bozulmadır [33]. İtalya'da 202 hastanın dahil olduğu bir çalışmada %60'ın üstünde koku ve tat duyusunda bozulma olduğu 67 hastanın başvurudaki tek yakınmasının koku ve tat duyusu bozukluğu olduğu gösterilmiştir [34].

Diyare, bulantı, kusma gibi yakınmalar diğer sık görülen atipik yakınmalardır [35, 36]. Yaklaşık 60 hasta üzerinde Hong Kong'da yapılan bir araştırmada ortalama %25 inde mide bağırsak semptomları saptanmış ve bu hastaların gaita testleri yapıldığında yaklaşık %15 inde Covid RNA izlenmiştir [37]. Hastalığın seyrine etki eden önemli faktörler incelendiğinde kronik hastalığı olanlarda özellikle hipertansiyon ve diyabet hastalıkları olanlarda mortalite oranlarının arttığı gösterilmiştir [38, 39].

Hafif / orta klinik ile seyreden koronavirüs enfeksiyonu;

- Boğaz ağrısı, kas ve eklem ağrılar ateş olup hipoksik olmayan hastalar
- Akciğer görüntülemesinde (grafi, tomografi) hafif orta tutulum olan hastalar

Ağır klinik ile seyreden koronavirüs enfeksiyonu;

- Boğaz ağrısı, kas ve eklem ağrılar ateş olup hipoksik ve takipneik hastalar
- Akciğer görüntülemesinde (grafi, tomografi) yaygın tutulum olan hastalar

COVID-19 Salgın Yönetimi ve Çalışma Rehberinde yoğun bakım yatış endikasyonları şu şekilde belirtilmiştir;

- Dispneik ve takipneik hastalar (Solunum sayısı≥ 30/dk)
- PaO2/FiO2 < 300 olan
- Takiplerinde oksijen gereksinimi artan
- 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen SpO2 < %90 veya PaO2 < 70 mmHg olan
- Hipotansiyon (sistolik kan basıncı< 90 mmHg ve olağan SKB dan 40 mmHg'dan fazla düşüş ve ortalama arter basıncı< 65 mmHg,
- Taşikardi > 100/ dk
- Akut böbrek hasarı, akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi ve immünsüpresyonu olan hastalar
- Troponin yüksekliği ve aritmi
- Laktat > 2 mmol
- Kapiller geri dönüş bozukluğu ve cutis marmaratus gibi cilt bozukluklarının varlığı [2]

### 2.1.6. Covid-19 Laboratuvar Bulguları ve Biyokimyasal Belirteçler

#### 2.1.6.1. NLR (Neutrophil-lymphocyte ratio)

Koronavirüs teşhisi ile hastanede yatırılarak tedavi edilen hastalarda bazı biyokimyasal değerler ile hastanede kalış zamanı ölüm oranı arasında bağlantı olduğu gösterilen araştırmalar yapılmıştır. Bunlardan birisi de lenfosit sayısıdır.

Araştırmalarda nötrofil sayısından ilişkisiz olarak lenfosit sayısında düşüş gösterilmiştir [40].Bu düşüşün hastalığın seyriyle ilişkili olduğu izlenmiştir [41, 42]. Ayrıca klinik ağırlaştıkça lenfosit sayısı giderek düşmüştür[38].

Koronavirüs ile enfekte kişilerde nötrofil sayısının artışı lenfosit sayısının düşüşü ile nötrofil lenfosit oranının (neutrophil-lymphocyte ratio-NLR) geçerli bir faktör olmasını sağlamıştır [43].
Mortal seyreden hastalarda NLR düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır [44].

#### 2.1.6.2. D-Dimer

Fibrin yıkımı sonucu oluşur [45]. Yüksekliği kanser, emboli, travma ve sepsis gibi durumlarda da görülür. Koronavirüs enfeksiyonu sonrası yapılan çalışmalarda ağır klinik ve mortal seyreden hastalarda D-Dimer anlamlı yüksek saptanmıştır [46, 47].

5000'in üzerinde hastayı içeren bir meta analizde yüksek değerlerin mortalite ile orantılı olduğu ancak yoğun bakım gereksiniminden bağımsız olduğu gösterilmiştir [48].

#### 2.1.6.3. Ferritin

Bir akut faz reaktanı olan ferritin hastalığın seyri ile ters orantılı olup ferritin düzeyi arttıkça klinik mortal seyretmektedir [41].

New Orleans'da Covid nedeniyle eksitus olan 12 hasta üstünde yapılan bir çalışmada ferritin düzeyinin anlamlı yüksek olduğu görülmüştür [49].

Ağır klinik ile seyreden yaklaşık 70 hastada yapılan başka bir araştırma ile de ferritin düzeyinin hastalığın devamında mortal seyredip seyretmeyeceği hakkında öngörüde bulunmamızı sağladığı desteklenmiştir [50].

#### 2.1.6.4. Laktat

Hipoksi durumunda artan önemli parametrelerden biri olan laktat Koronavirüs enfeksiyonunda gelişen hipoksi, ARDS, solunum yetmezliği durumunda laktatın yükseldiği ve bu yüksekliğin hastalığın mortal seyriyle korelasyon gösterdiği anlaşılmıştır.

Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan Covid 19 rehberinde de laktatın hastalığın nasıl ilerleyeceğini öngörmesi açısından önemli bir parametre olduğuna değinilmiştir [2].

#### 2.1.6.5. Troponin

COVID-19'da kardiyovasküler tutulumun kesin mekanizması
henüz tam olarak anlaşılamamıştır, ancak yüksek troponin değerleri yaygın olarak görülmektedir. Wang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, hastaların
%7,2'sinde ya yüksek troponin seviyeleri ya da kalp hasarını düşündüren yeni elektrokardiyografi veya ekokardiyografi anormallikleri olduğu görüldü [38]. Miyokard hasarı ile Covid 19'un tetiklediği enflamatuar hiperaktivite arasında önemli bir korelasyon vardır. Yani enflamasyonu gösteren crp, ferritin, lökosit ve ıl 6 artışı ile korelasyon gösterir [51].Ayrıca Covid 19 miyokardite neden olur karşımıza yüksek troponin seviyelerinin gelmesine neden olur ve bu durum hastanın mortalitesinin artmasında bağımsız bir risk faktörüdür [52].

#### 2.1.6.6. Lizofosfatidilkolin

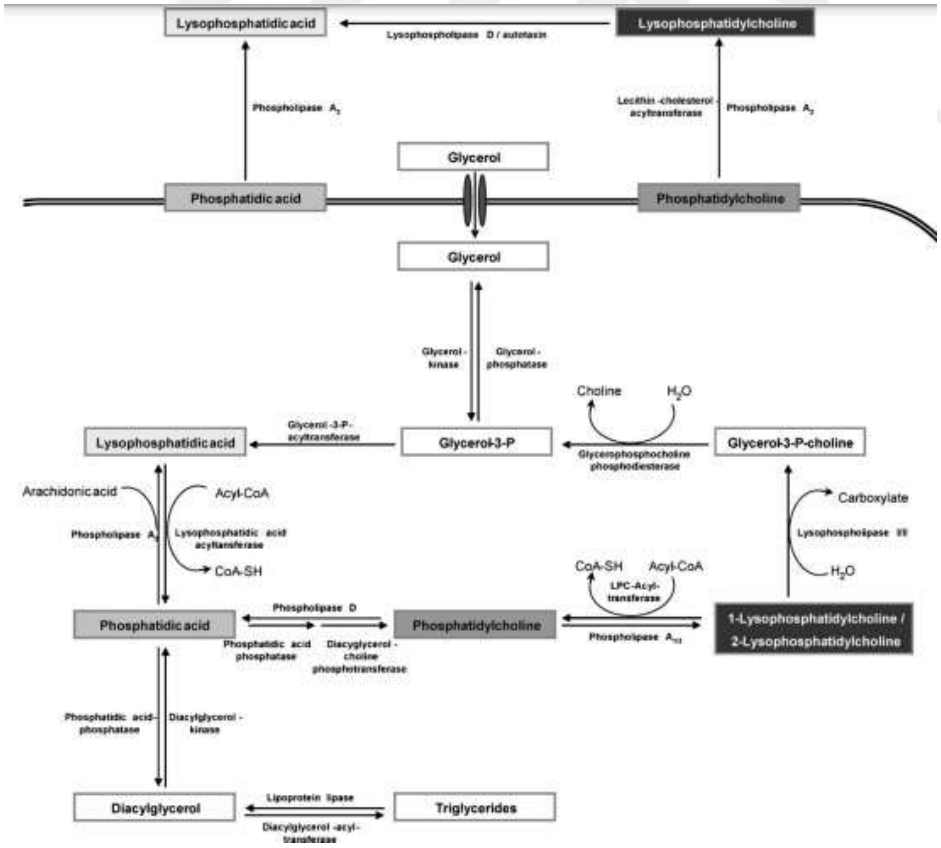
Fosfatidilkolin'in hidrolizi sonucu meydan gelen lipittir. Hidroliz genellikle fosfolipaz A2'nin enzimatik etkisinin sonucudur [53]. Diğer özelliklerin yanı sıra, erken ateroskleroz sırasında endotel hücrelerini aktive eder ve apoptotik hücreler tarafından salındığında fagosit alımını uyarır [54] Legionella pneumophila gibi bakteriler , sitokrom C salınımı yoluyla konak hücre

(makrofaj) apoptozisine neden olmak için fosfolipaz A2 son ürünlerini (yağ asitleri ve lizofosfolipidler ) kullanır [55].

Fosfatdilkolinin fosfolipaz A2 enzimi veya lesitin kolesteril asil transferaz (LCAT) enzimi ile sn-2 pozisyonunda hidrolize olmasıyla da oluşan lipittir. Gastrointestinal sistemde pankreatik fosfolipaz A2 ile kanda LDL' nin LCAT enzimi ile yıkılmasıyla hücre içinde ise lizozomal fosfolipaz A2 ile oluşur. LPC oksidasyona uğrayan düşük yoğunluklu LDL'nin ana bileşenidir [56].

LPC, dokular arasında yağ asitleri, fosfatidilgliserol ve kolin gibi gliserofosfolipid bileşenlerini taşır. LPC, spesifik G proteinine bağlı sinyal reseptörleri için bir liganddır ve birkaç ikinci haberciyi etkinleştirir [57].

LPC çok çeşitli doku ve hücre tiplerinde bulunmuştur. Damar gelişimi, üreme dahil olmak üzere birçok fizyolojik ve miyelinasyon, nöronal hastalıklar ve kanser gibi patofizyolojik süreçlerde önemli roller üstlenir [58]. Proliferasyon, yara iyileşmesi, düz kas kasılması ve tümör hücresi invazyonu dahil olmak üzere çok çeşitli hücresel aktivitelerde görev alır [59].




**Şekil 4:** LPC Sentezi [60]

Lp-PLA2(lipoprotein ilşkili fosfolipaz A2) bir oksitlenmiş fosfolipidlerin sn-2 yağ asitlerini spesifik olarak hidrolize eden (özellikle LDL) kalsiyum bağımlı olmayan bir serin lipazdır..Lp-PLA2 'nin proaterojenik rolü şu şekilde açıklanabilir; iki önemli proinflamatuar lipitler olan , LDL oksidasyonu sırasında üretilen LPC ve oksitlenmiş esterlenmemiş yağ asitleri (oxNEFA'lar) üretebilmesi sayesindedir. Bu proinflamatuar lipidlerin, özellikle LPC'nin aterosklerotik plak gelişimine öncülük ettiğiyle ilgili kanıtlar vardır. Lp-PLA2 inhibitörleri iki proinflamatuar ( LPC ve oksnefalar) oluşumunu azaltması beklenebilir Darapladip tedavisi ile arteryal LPC düzeyindeki düşüş koroner proinflomatuar genlerde belirgin bir azalma ile ilişkili olarak gösterildi [61].

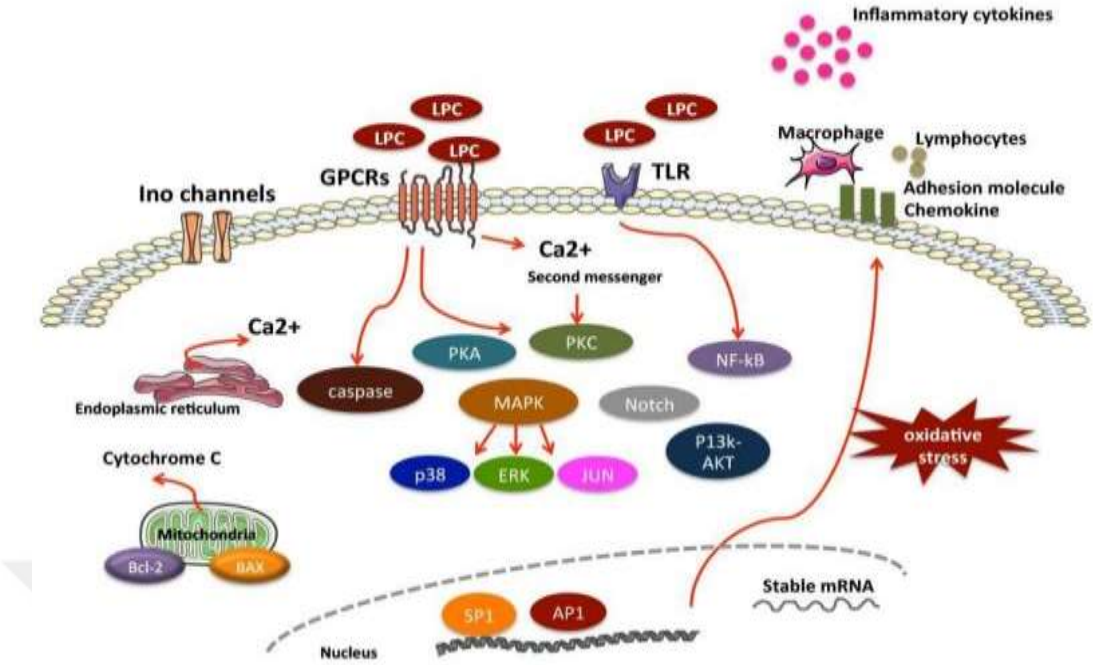
LDL kaynaklı LPC monosit ve T lenfositler için kemokin görevi görür. Bu hücrelerin kemotaksisi ile aterosklerozda rol oynar [62].

LPC endotel ve düz kas hücrelerinde düşük konsantrasyonlarda proliferasyonu ,yüksek konsantrasyonlarda apoptozu uyardığı gösterilmiştir [62].

LPC G proteine bağlı reseptör ve Toll-like reseptörlere bağlanır. Bu sayede hücre içi ve dışı biyolojik olaylarda rol oynar. Lenfositlerin ve makrofajların migrasyonunu ve sentezini indükler. Bunun yanında oksidatif stresi arttırarak hücreyi apoptoza götürür, bunun bir sonucu olarak enflamasyonu agrege eder ve hastalıklara zemin hazırlar. İnsülin direnci gelişmesine neden olabilir. LPC nin proenflamatuar bir sitokin olması nedeniyle tümörlerin invazyonunda, metastazında ve prognozunda önemli bir rol oynadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. LPC ve lipit metabolizmasını hedeflemek potansiyel bir terapötik yöntem olabileceği düşünülmektedir [63].

LPC Toll-İlke reseptörler üstünden MAPKİNAZ p38,JUN,NF-KB gibi sinyal yolaklarını tetikleyerek inflamatuar ve enfektif hastalıkların regülasyonunda rol oynar [64].

LPC'nin makrofajlar ve lenfositler üzerine etkisi G2A reseptörü ile olur. G2A, bir G-protein bağlı bir reseptördür. LPC bu reseptöre bağlanması sonucu kalsiyum salınır, immün hücrelerde kemotaksi, ERK protein kinaz aktivasyonu sağlanır [65].




**Şekil 5:** LPC ve Hücre İçi Sinyal Yolakları [64]

Tüm bu hücre içi ve hücre dışı görevlerinin yanında Lizofosfatidilkolinin IL-1β, IL-8, IFN-γ, IL-6 ve IL-5 gibi inflamatuar faktörlerin salınımını arttırır [66].

LPC'nin protein kinaz C (PKC) aktivasyonu üzerindeki etkisi konsantrasyon durumuna göre değişkenlik göstermektedir. LPC'nin PKC'yi düşük (20 uM'den az) konsantrasyonlarda aktive ettiği ve yüksek (30 uM'den fazla) konsantrasyonlarda PKC'yi inhibe ettiği gösterilmiştir. Dokularda LPC seviyesinin yükselmesinin çeşitli fizyolojik sonuçları vardır. Bunlar; hücre proliferasyonunu arttırma ve hatta uyarma, lenfoid hücrelerin adezyonunu ve farklılaşmasını uyarma, makrofajlar üzerinde mitojenik etkiye sahip olma, insan T-lenfositlerini aktive etme, monosit kemotaksisini başlatma şeklinde sıralanabilir. Kolinerjik stimülasyona karşı miyokard duyarlılığını azaltır, arteriyel düz kasın kontraktilitesini bozar ve trombosit agregasyonunu modüle eder [67].

Deney hayvanlarında sepsis üzerine yapılan başka bir deneyde LPC'nin nötrofillerde hidrojen peroksit ($H_2O_2$) üretiminin arttırarak sepsiste mortaliteyi azalttığı gösterilmiş [68].

Astımlı hastalarda intraalveoler sıvılar incelenmiş ve LPC dikkat çekici bir şekilde yüksek bulunmuştur. Bu bulgular LPC nin proinflamatuar fonsiyonuna işaret ettiği sonucu çıkarılmıştır [69].

LPC nin gastrointestinal etkisi özellikle şu şekildedir; mide mukozasının hidrofobik tabakasına zarar vererek midede enflamasyonu uyarır ve zamanla ilerleyen enflamasyon geri döndürülemez hasara (injury) neden olur [70].

Yapılan başka bir çalışmada aort diseksiyonu tanısı alan hastalarda LPC değerlendirilmiştir. LPC nin akut aort diseksiyonundan hipertansiyon ve cinsiyetten bağımsız olarak düşük saptanmıştır. Tanıda potansiyel bir biomarker olabileceğinden bahsedilmiştir [71]

Sıçanlar üstünde yapılan bir deneyde grade 3 diyabetik renal hastalığında lizofosfatidilkolin düzeyi değişimi incelenmiş. Hızlı kötüleşen hastalarda idrar LPC artışı belirlenmiş. İdrar LPC seviyelerindeki artış, 2,5 yıl sonra tahmini glomerüler filtrasyon oranındaki düşüşle ilişkilendirilmiş [72].

### 2.1.7. Covid-19 Görüntüleme Yöntemleri

#### 2.1.7.1 Akciğer Grafisi

Akciğer grafisi hala şüpheli hastalarda pnömoni saptamak amacıyla faydalı bir görüntüleme yöntemidir. Bilgisayarlı Tomografi den daha kısa sürmesi, daha az ekipman temizliği gerektirmesi ve çalışanların daha kısa süreli maruziyeti ile bulaşın azaltılması gibi avantajları bulunmaktadır [73].

Yatarak tedavi gören 234 hasta üstünde yapılan bir çalışmada akciğer tutulumunun boyutunu ölçmek adına RALE (Radiographic Assessment of Lung Edema) skoru kullanılmış.0 ile 48 puan arasında puan verilmiş. Patolojik bulgunun artışı ile puan artışı sağlanmış. Sadece 13 hastanın 0 puan alarak tamamen normal grafilere sahip olduğu görülmüş. En sık görülen radyolojik bulgu retikülonodüler opasiteler 2. en sık ise buzlu cam opasiteleri olarak izlenmiş [74].



**Şekil 6:** Buzlu Cam Opasite ve Retikülonodüler Görünüm [74]

### 2.1.7.2. Bilgisayarlı Tomografi

Kontrastsız yüksek çözünürlüklü ince kesit çekim önerilmektedir. Düşük çözünürlüklü çekimler hasta takibinde kullanılmalı, buzlu cam opasiteleri görülemeyebileceği unutulmamalıdır. Özellikle hastalığın erken evrelerinde tamamen normal olabileceği gibi asemptomatik kişilerde patolojik görünümler olabilir [75]. Tanıda duyarlılığı %98 lere vardığından hem tanı hem takip amaçlı kullanılabilir [76].

Genellikle periferik, subplevral ,posterior ve bilateral akciğer tutulumu sık görülür. Altta yatan vasküler ve bronşiyal yapının korunduğu bulanık opasiteler olarak tanımlanan buzlu cam opasiteleri pulmoner interstisyel alanlarda kalınlaşmayla giden retiküler opasiteler ve eşlik eden konsalidasyonlar şeklinde karşımıza çıkar [77]. Plevral effüzyon nadir görülür ve görülmesi kötü prognoz ile ilişkili olarak düşünülmüştür [75].

Subsegmental damarlarda 3 mm'nin üzerindeki çap artışı olarak bilinen pulmoner vasküler genişleme Covid 19 pnömonisinde diğer pnömonilere oranla daha sık görülmesi hastalığın tanınmasında önemli bir yer almasını sağlamıştır [78].

Hastanın genel durumunda bir bozulma olması durumunda, pulmoner emboli veya üstüne eklenen bakteriyel pnömoni veya miyokard hasarına sekonder kalp yetmezliğini değerlendirmek için BT görüntüleme önerilmektedir [2].



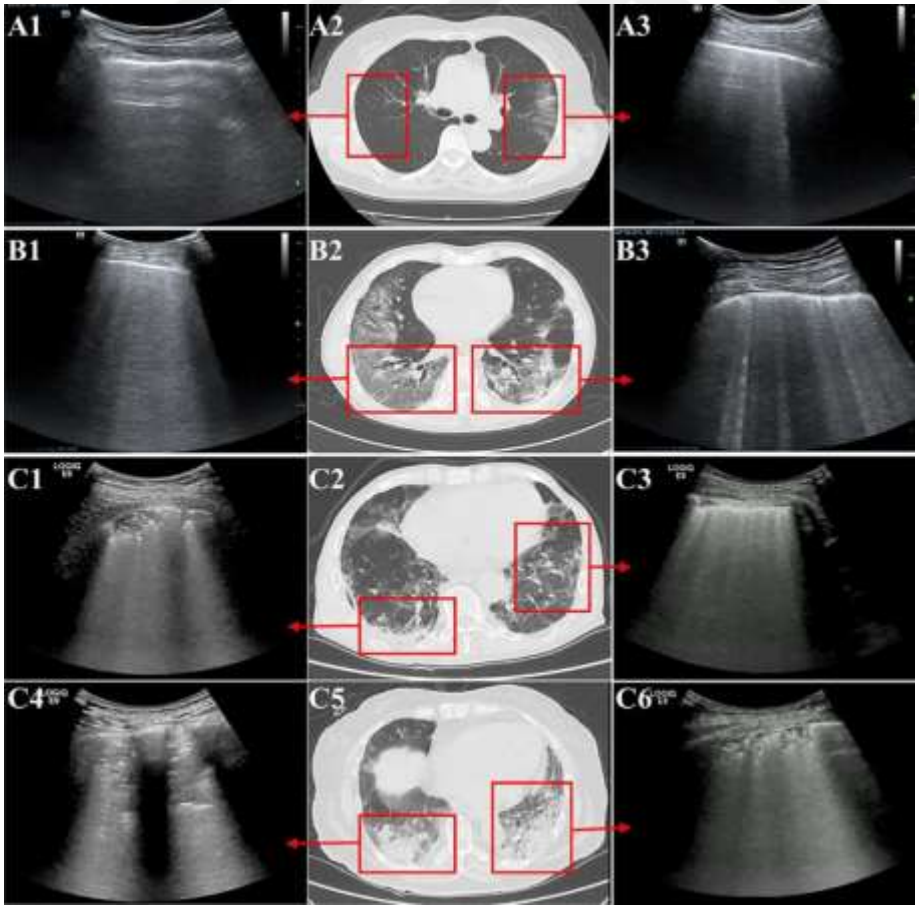
**Şekil 7:** Buzlu Cam Görünümü [79]

Akciğer tutulum bulguları CO-RADS kategorizasyonu ile CO-RADS 1-5 arasında değerlendirildi.CO-RADS 1-2 hafif tutulum, 3 orta tutulum ve 4-5 ağır tutulum olarak değerlendirildi [80]

Hastalara iyileştikten 1 yıl sonra kontrol amaçlı yapılan tomografi görüntülemelerini inceleyen bir meta-analizde hastalığı ağır şiddette geçiren hastalarda anormal bulgular daha sık izlenmiş, bu fibrotik değişikliklerin solunum fonksiyon testlerinde de bozulmalara neden olduğu gösterilmiş [81].

### 2.1.7.3. Ultrasonografi

COVID-19 hastalarının değerlendirilmesinde kullanılan başka bir araçtır. Prospektif bir kohort çalışması, tanı için %94,4' lük bir duyarlılığa sahip olduğunu ve PCR ‘de yanlış negatif vakaları belirleyebildiğini buldu [82]. Yapılan bir meta-analiz, orta düzeyde yüksek duyarlılıkta (%86,4) ancak düşük özgüllükte (%54,6) olduğunu gösterdi [83]. Anormal plevral kalınlaşma ve kayma, B-çizgileri sayısında artma ve en sık posterior akciğeri tutan küçük yamalı konsolidasyon alanları görülür [84].

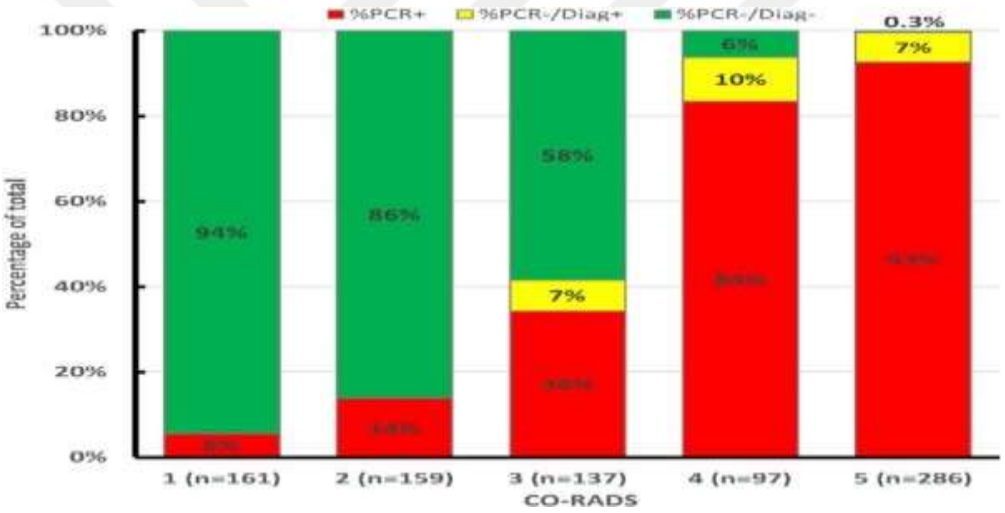



Şekil 8: Ultrasonun BT Karşılığı Görüntüleri [85]

### 2.1.8. PCR (Polymerase Chain Reaction)

Covid 19 tanısında altın standart olarak görülen PCR hastalığın tanısını koymada ortalama güvenilirlik düzeyi %70'tir. Ağız ve burun mukozasından alınan örnekler laboratuvar ortamında Gerçek Zamanlı Polimerase Zincir Reaksiyonu (RT-PCR: Real Time Polimeras Chain Reaction) denilen özel yöntemi ile çalışılır [86].

Testin zamanlaması güvenilir sonuç açısından en önemli etkendir. En yüksek hassasiyet semptom başlangıcından 2-3 gün sonra iken en düşük hassasiyet maruziyetten hemen sonradır [87]. 10 kişiden 3 'ünde yanlış negatif sonuç alınabileceği gösterilmiş [88].Bu nedenle PCR negatif olmasına rağmen semptom gösteren hastalara tekrarlayan testler önerilmiş. Tekrar test alma süresinin 6 günü geçmemesi üzerinde durulmuş [89].




**Şekil 9:** CO-RADS ve PCR Arasındaki İlişki [90]

### 2.2. Tedavi

Hastanın genel durumu, semptomatik tedavi ihtiyacı , ağır hastalık kliniği gelişimi için risk faktörlerinin varlığı gibi durumlarda hastaların yaklaşık %20 sinde hastaneye yatırılarak tedavi gereksinimi ortaya çıkar [91].

Kesin ve kanıtlanmış bir tedavisi henüz bulunamamıştır. Remdesivir, klorokin, tokilizumab, hidroksiklorokin, umifenovir, lopinavir, oseltamivir ve favipiravir gibi antiviral ajanlar ve çinko, vitamin D, azitromisin, askorbik asit, nitrik oksit, kortikosteroidler, IL-6 antagonistleri gibi birçok molekül denenmiştir [92].

Eşlik eden bakteriyel enfeksiyon % 5'i geçmediğinden Covid 19 hastalarının tedavisine rutin olarak antibiyotik eklenmesi önerilmez. En yaygın olarak Streptococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae ve Haemophilus influenzae'yı içerir, ancak pulmoner aspergilloz ve mukormikoz gibi diğer enfeksiyonlar da ortaya çıkabilir [93]. CRP yüksekliği özellikle 2. haftada gelişen hiperinflamatuar yanıt olan Makrofaj Aktivasyon Sendromuna bağlı olabileceği ve tek başına antibiyotik başlama endikasyonu oluşturmayacağı unutulamamalıdır [2].

İlaç İncelemesi;

1. Molnupiravir**:** RdRp enzimi üzerinden etki eden geniş spektrumlu oral antiviral ajandır. Alfa virüsler için geliştirilmiştir. Yapılan bir meta analizde hafif Covid 19 hastalarından hastaneye yatış ve mortalitede azalmada etkili olduğu gösterilmiştir [94]. Başka bir çalışmada hafif ve orta klinikle seyreden Covid 19 hastalarında ve aşısız riskli hasta gruplarında erken başlanılan molnupiravir tedavisinin morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiş [95].

2. Remdesivir: SARS-CoV-2'ye karşı in vitro geliştirilen geniş spektrumlu bir antiviral ajandır [96]. 12 yaşın üstünde ve 40 kilogramdan ağır yatarak tedavi gereksinimi olan covid 19 hastalarında kullanılmak üzere FDA' den onay almıştır. Ancak; 40 ülkede yaklaşık 7000 hasta üstünde yapılan DSÖ SOLIDARITY çalışmasında mortaliteye etkisinin çok az olduğu anlaşılmıştır [97].

3. Hidroksiklorokin: Pandeminin ilk zamanlarında antiviral tedavi olarak kullanıldı. Ancak hastanede yatan hastalar üzerinde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada plaseboya kıyasla klinik durumu veya genel mortaliteyi iyileştirmediği saptandı [98].

4. Favipiravir: RNA virüsü olan influenzaya karşı geliştirilmiş bir antiviral ilaçtır [99]. Türkiye'de yapılan bir çalışmada Favipiravir'in orta ila şiddetli COVID-19 hastalarının tedavisi için ölüm ve mekanik ventilasyon gerekliliği üzerindeki etkinliği için 2021 yılında 5 ay süresince literatür incelemesi ve meta-analiz

gerçekleştirilmiş ve bu ilacın etkisinin standart bakımdan farksız olduğu ek yan etkilerinden dolayı kullanılmaması gerektiği bildirildi [100].

5. İvermektin: İn vitro SARS-CoV-2 replikasyonunun inhibisyonunu sağladığından FDA onaylı bir anti-paraziter ilaçtır [101].Yaklaşık 500 hafif klinik Covid 19 hastasında yapılan bir çalışmada plaseboya üstünlüğü gösterilememiş ve bu çalışmadan yola çıkılarak artık kullanılması önerilmemektedir [102].

6. Kotikosteroidler: Hastanede yatan hastaları içeren Randomize Covid-19 Tedavisi Değerlendirmesi (RECOVERY) çalışması, deksametazon kullanımının hipoksik hastalarda 28 günlük mortaliteyi azalttığını ancak herhangi bir solunum desteği almayan hastalarda bu sonucu vermediğini göstermiştir. Hastanede yatan hipoksik covid 19 hastalarına başlanılması önerilmiştir [103].

7. Tosilizumab: Anti-interlökin-6 reseptörü alfa reseptörü monoklonal antikorudur. 294'ü tosilizumab ve 144'ü plasebo almak üzere randomize edilmiş, ciddi COVID-19 pnömonisi olan hastanede yatan 438 hastayı içeren bir çalışmada tosilizumabın klinik durumda anlamlı bir iyileşmeye dönüşmediğini veya 28 günlük mortaliteyi düşürmediğini gösterdi [104]. Yaklaşık 250 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada şiddetli COVID-19'lu hastalarında tocilizumab kullanımının entübasyonu veya ölüm oranını önlemede etkili olmadığı gösterildi [105].

**JAK KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ:**

1. Barisitinib: Romatoid artritli hastalarda kullanılan JAK 1 ve JAK 2'nin oral selektif bir inhibitörüdür. İn vitro SARS-CoV-2 endositozu üzerindeki inhibitör etkisi ve sinyal yolakları üzerinden hiperenflamasyonu engellemesi ile etki yapar [106, 107]. Özellikle yüksek akışlı oksijen desteği veya noninvaziv ventilasyon ihtiyacı olan COVID-19 nedeniyle hastanede yatan hastalarda klinik iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiş ve FDA tarafından remdesivir ile kullanımı onaylanmıştır [104].

2.Ruksolitinib: Myeloproliferatif hastalıklarda kullanılan JAK 1 ve JAK 2'nin oral selektif bir inhibitörüdür. Sitokinlerin hücre içi sinyal yolu üzerinden inhibe etmesi onu COVID-19'a karşı potansiyel bir tedavi haline getirdiği düşünülse de yeterince çalışma olmadığından rutin kullanımı önerilmemektedir [108].

3.Tofasitinib**:** Romatoid artrit, ülseratif kolit ve psöriyatik artritli hastalarda kullanılan JAK 1 ve JAK 2'nin oral selektif bir inhibitörüdür. Enflamatuar kaskadı inhibe eder. Şiddetli COVID-19'lu hastalarda viral inflamasyon aracılı akciğer hasarını iyileştirebileceği varsayılmıştır. Ancak yeterince çalışma olmadığından rutin kullanımı önerilmemektedir [109].

**2.3. Aşı**

Pfizer/BioNTech (BNT162b2): %95 civarında koruyuculuğu olan mRNA aşısıdır. Spike proteinini kodlayan mRNA'dan oluşur. Hücreye verilen mRNA, spike proteinleri sentezlenmesini sağlar. Vücuda aşı olarak viral protein vermek yerine söz konusu proteini sentezleyecek genetik materyal verilmektedir. Sentezlenen spike proteini hücre dışına çıkarak hem humoral (antikor), hem de hücresel ( T hücre) immüniteyi uyararak istenen bağışıklığı oluşturur.3 hafta ara ile 2 doz şeklinde yapılır. Anaflaksi ve özellikle genç yaştaki kişilerde miyokardit perikardit gelişimine neden olabilmektedir [110].Varyantlar üzerine etkisini araştıran bir çalışmada alfa varyantına yaklaşık %95 delta varyantına ise yaklaşık %90 etkinliği olduğu gösterilmiştir [111].

Moderna (mRNA-1273): 4 hafta ara ile 2 doz şeklinde uygulanan ve koruyuculuğu yaklaşık %95 olan mRNA aşısıdır. Diğer mRNA aşısı olan biontech ile benzer şekilde anaflaksi ,perikardit, miyokardit yan etkileri görülebilmektedir [110].

Janssen/Johnson & Johnson (Ad26.COV2.S)**:** Nonreplikatif adenovirüs 26'nın kullanılarak bağışıklık hedefi amaçlanan viral proteini eksprese edecek şekilde tasarlanmış tek doz uygulanan koruyuculuğu en fazla %85 lere ulaşan bir vektör aşısıdır. En sık yan etkisi Guillian Barre Sendromu gelişmesidir [110].

AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV19/AZD1222):Nonreplikatif şempanze adenovirüsünün kullanıldığı 4-12 hafta ara ile 2 doz şeklinde uygulanan ve yaklaşık %70 koruyuculuğu olan bir vektör aşısıdır. Yan etkileri Guillian Barre Sendromu , serebral ven trombozu ve splenik ven trombozu gibi trombotik komplikasyonlardır [110]. Varyantlar üzerinde yapılan bir çalışmada alfa varyantı olan kişilerde %74,5, delta varyantı olan kişilerde ise %67.0 olarak saptanmıştır [111].

# 3.MATERYAL METOD

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanemiz acil servisine başvuran COVID-19 olası vaka ve kesin tanımına uyan servis veya yoğun bakım yatışı yapılan olguları içermektedir. Çalışmamız; 19/04/2022 tarih 3519 Sayı numaralı etik kurul onayı ile tek merkezli, prospektif olarak tasarlandı. 18 yaşından büyük dışlama kriterleri ekarte edilen 44 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya Alınmama Kriterleri;

1. 18 yaş altı hastalar
2. Olası ve kesin vaka tanımına uymayan hastalar
3. Çalışmaya onay vermeyen hastalar
4. Dış merkeze sevki yapılan hastalar
5. Hastane yatışı yapılmayan vakalar

Çalışmaya dahil edilen hastaların onamı alındıktan sonra 1. ve 5. günlerde LPC kiti ile çalışılmak üzere kan örnekleri toplandı uygun koşullarda çalışmaya katılan tüm olgulardan jelli vakumlu tüplere (BD, Plymouth, İngiltere) venöz kan örnekleri alındı. Örnekler 2 saat oda sıcaklığında bekletildikten sonra soğutmalı santrifüjde +4°C'de 1000 x g'de 20 dakika süresince santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar ependorf tüplerine alınarak çalışılacak güne kadar -80°C'de saklandı. Testin çalışma gününden önce sırayla 12 saat -20°C'de, 12 saat +4°C'de bekletildi. Test çalışma gününde serumlar oda sıcaklığında bekletilerek çözüldü ve vortekslenerek homojenize edilip ELİSA (Lisofosfatidilkolin analizi ELK marka General LPC (Lysophosphaylcholine) ELISA kiti (Wuhan East Lake) (Katalog no:ELK8145) kullanılarak yapıldı. Yıkamalar DAW 50 Biotek marka yıkayıcısında ; okumalar DAR800 TS reader Biotek marka okuyucusunda yapıldı. Kit ölçüm aralığı 31,5-20000 ng/ml, sensitivitesi 92,4 ng/ml'dir. Yöntem içi varyasyon katsayısı < %8 ve yöntemler arası varyasyon katsayısı < %10) çalışmasında kullanıldı.

İstatistiksel yöntem: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır.

Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney-u test kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde wilcoxon testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Etki düzey ve cut off değeri ROC eğrisi ile araştırıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

# 4. BULGULAR

Çalışmamıza 44 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 73.9±13,6 iken, erkek cinsiyet %56 sını oluşturuyordu. Hastaların en sık eşlik eden kronik hastalıkları %72,7 ile HT ,%43,2 ile DM iken en az ise %6,8 ile SVO idi. (Tablo1)

**Tablo-1:** Hastaların Demografik Özellikleri

| | | Min-Mak | Medyan | Ort.±ss/n-% | |
|---|---|---|---|---|---|
| Yaş | | 34.0 - 97.0 | 74.5 | 73.9 ± 13.6 | |
| Cinsiyet | Kadın | | | 19 | 43.2% |
| | Erkek | | | 25 | 56.8% |
| HT | (-) | | | 12 | 27.3% |
| | (+) | | | 32 | 72.7% |
| KAH | (-) | | | 26 | 59.1% |
| | (+) | | | 18 | 40.9% |
| DM | (-) | | | 25 | 56.8% |
| | (+) | | | 19 | 43.2% |
| KOAH | (-) | | | 36 | 81.8% |
| | (+) | | | 8 | 18.2% |
| KBY | (-) | | | 37 | 84.1% |
| | (+) | | | 7 | 15.9% |
| KKY | (-) | | | 35 | 79.5% |
| | (+) | | | 9 | 20.5% |
| Alhzeimer | (-) | | | 32 | 72.7% |
| | (+) | | | 12 | 27.3% |
| SVO | (-) | | | 41 | 93.2% |
| | (+) | | | 3 | 6.8% |
| Malignite | (-) | | | 37 | 84.1% |
| | (+) | | | 7 | 15.9% |

Hastaların aşı durumları açısından değerlendirdiğimizde %38,6 sının hiç aşı olmadığını %40,9 ile en fazla inaktif Covid-19 (Sinovac) aşısının tercih edildiğini her iki aşıyı da yaptıranların sadece %6,8 olduğunu gördük. Aşı olmayanların %66,7 sinin hayatını kaybettiği ancak mRNA aşısı (Pfizer BioNTech) ile aşılananlarda hiç ölüm olmadığı görüldü.(Tablo 4)

Acil servise başvuru anında klinik durum değerlendirilmesinde hafif klinik ile başvuranların oranı %56,8 iken ağır klinik ile başvuranlar %43,2 olarak saptadık. En sık başvuru şikâyeti ise %90 ın üstünde oranlarla genel durum bozukluğu öksürük halsizlik ve vücut ağrısı oldu. Hastalarımızın % 22,7 sinin mekanik ventilatör ihtiyacı olurken % 34,1 yüksek akımlı nazal oksijen uygulandığı görüldü. Acil servis sonlanımı açısından %77,3 ü servise yatarken %22,7 sinin yoğun bakım takibi ihtiyacı olmuş. Hastalar ortalama 11 gün hastanede takip edilmişler ve %79,5 i taburcu edilirken %20,5 hayatını kaybetmiş.(Tablo 2)

**Tablo 2:** Hastaların aşılanma durumları, klinik özellikleri ve sonlanımları

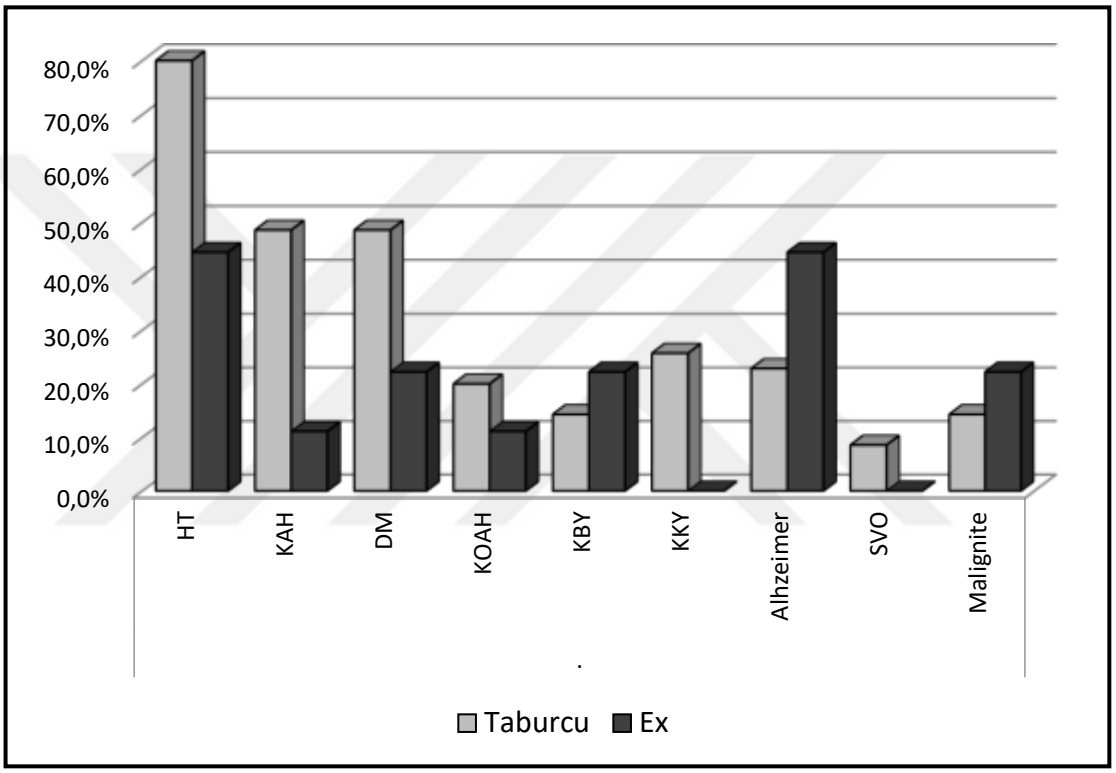
| | | Min-Mak | Medyan | Ort.±ss/n-% | |
|---|---|---|---|---|---|
| *Aşı Durumu* | | | | | |
| Aşı Yapılmamış | | | | 17 | 38.6% |
| Biontech | | | | 6 | 13.6% |
| Sinovac | | | | 18 | 40.9% |
| Biontech+Sinovac | | | | 3 | 6.8% |
| *Hastalık Şiddeti* | | | | | |
| Ağır Klinik Hasta | | | | 19 | 43.2% |
| Hafif Klinik Hasta | | | | 25 | 56.8% |
| *İlk BT Bulguları* | | | | | |
| Yaygın Tutulum | | | | 13 | 29.5% |
| Orta Tutulum | | | | 25 | 56.8% |
| Hafif Tutulum | | | | 6 | 13.6% |
| Ateş | (-) | | | 16 | 36.4% |
| | (+) | | | 28 | 63.6% |
| Dispne | (-) | | | 6 | 13.6% |
| | (+) | | | 38 | 86.4% |
| Öksürük | (-) | | | 3 | 6.8% |
| | (+) | | | 41 | 93.2% |
| Balgam | (-) | | | 8 | 18.2% |
| | (+) | | | 36 | 81.8% |
| İshal | (-) | | | 39 | 88.6% |
| | (+) | | | 5 | 11.4% |
| Halsizlik-Miyalji | (-) | | | 3 | 6.8% |
| | (+) | | | 41 | 93.2% |
| Koku-Tat Kaybı | (-) | | | 30 | 68.2% |
| | (+) | | | 14 | 31.8% |
| Boğaz-Baş Ağrısı | (-) | | | 12 | 27.3% |
| | (+) | | | 32 | 72.7% |
| Genel Durum Bozukluğu | (-) | | | 2 | 4.5% |
| | (+) | | | 42 | 95.5% |
| Mekanik Ventilatör | (+) | | | 10 | 22.7% |
| | (-) | | | 34 | 77.3% |
| Yüksek Akım $O_2$ | (+) | | | 15 | 34.1% |
| | (-) | | | 29 | 65.9% |
| ***Acil Servis Sonlanımı*** | | | | | |
| Servise Yatış | | | | 34 | 77.3% |
| YBÜ Yatış | | | | 10 | 22.7% |
| Klinik Sonlanım | Taburcu | | | 35 | 79.5% |
| | Exitus | | | 9 | 20.5% |
| Yatış Süresi (Gün) | | 5.0 - 44.0 | 11.0 | 13.0 ± 7.2 | |

Hastaların LPC düzeyi değerlendirildiğinde ; acil servise başvuru anında yani 1. gün hastaların % 63,6 sının LPC düzeyi 10.000'nin üstündeyken 5. gün %43,2 sinin 10.000'nin üstünde olduğu görüldü.(Tablo 3)

**Tablo 3:** Hastaların LPC düzeyleri ve laboratuvar bulguları

| | | Min-Mak | Medyan | Ort.±ss/n-% |
|---|---|---|---|---|
| *Lizofosfaditilkolin Düzeyi* | | | | |
| 1. Gün ($x10^3$) | | 5.4 - 70.0 | 13.8 | 22.2 ± 20.2 |
| Lizofosfaditilkolin | < 10000 | | | 16 36.4% |
| Düzeyi 1. Gün | > 10000 | | | 28 63.6% |
| 5. Gün ($x10^3$) | | 1.2 - 31.0 | 8.6 | 10.7 ± 6.9 |
| Lizofosfaditilkolin | < 10000 | | | 25 56.8% |
| Düzeyi 5. Gün | > 10000 | | | 19 43.2% |
| Geliş $SpO_2$ | | 75.0 - 96.0 | 90.0 | 88.2 ± 6.4 |
| Nabız/dk | | 60.0 - 160.0 | 90.0 | 93.1 ± 20.4 |
| Ateş $C^0$ | | 36.0 - 39.7 | 37.0 | 37.1 ± 1.0 |
| Solunum Sayısı/dk | | 14.0 - 35.0 | 20.0 | 21.0 ± 5.4 |
| Crp | | 9.0 - 668.0 | 120.5 | 141.7 ± 121.6 |
| Ferritin | | 30.0 - 6714.0 | 430.0 | 610.1 ± 1009.1 |
| Laktat | | 0.8 - 9.1 | 2.0 | 2.5 ± 1.6 |
| $PaO_2/FiO_2$ | | 100.0 - 460.0 | 290.0 | 282.6 ± 94.3 |
| NLR | | 0.5 - 32.0 | 7.0 | 8.9 ± 6.3 |
| D-dimer | | 200.0 - 19200 | 974.0 | 2384.7 ± 3602.9 |
| Troponin | | 3.5 - 178.0 | 19.5 | 34.6 ± 36.9 |

Eksitus olan ve taburcu olan gruplar arasında hastaların yaşı, cinsiyet dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir($p > 0.05$). Eksitus olan grupta HT, KAH oranı taburcu olan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü($p < 0.05$). Eksitus olan ve taburcu olan gruplar arasında DM, KOAH, KBY, KKY, Alzheimer, SVO, malignite oranı anlamlı farklılık göstermemiştir($p > 0.05$). Eksitus olan ve taburcu olan gruplar arasında aşı olma oranı anlamlı farklılık göstermemiştir($p > 0.05$). (Tablo 4)




**Şekil 10:** Taburcu ve Eksitus Olan Hastaların Kronik Hastalık Yüzdeleri

**Tablo 4:** Hastaların klinik sonlanımlara göre demografik bulgularının ve aşılanma durumlarının değerlendirilmesi

| | | Taburcu | | | Eksitus | | | p | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Ort.±ss/n-% | | Medyan | Ort.±ss/n-% | | Medyan | | |
| Yaş | | 72.8 ± 11.3 | | 73.0 | 78.2 ± 20.4 | | 83.0 | 0.463 | t |
| Cinsiyet | Kadın | 15 | 42.9% | | 4 | 44.4% | | 0.932 | X² |
| | Erkek | 20 | 57.1% | | 5 | 55.6% | | | |
| HT | (-) | 7 | 20.0% | | 5 | 55.6% | | *0.033* | X² |
| | (+) | 28 | 80.0% | | 4 | 44.4% | | | |
| KAH | (-) | 18 | 51.4% | | 8 | 88.9% | | *0.041* | X² |
| | (+) | 17 | 48.6% | | 1 | 11.1% | | | |
| DM | (-) | 18 | 51.4% | | 7 | 77.8% | | 0.155 | X² |
| | (+) | 17 | 48.6% | | 2 | 22.2% | | | |
| KOAH | (-) | 28 | 80.0% | | 8 | 88.9% | | 1.000 | X² |
| | (+) | 7 | 20.0% | | 1 | 11.1% | | | |
| KBY | (-) | 30 | 85.7% | | 7 | 77.8% | | 0.619 | X² |
| | (+) | 5 | 14.3% | | 2 | 22.2% | | | |
| KKY | (-) | 26 | 74.3% | | 9 | 100.0% | | 0.167 | X² |
| | (+) | 9 | 25.7% | | 0 | 0.0% | | | |
| Alhzeimer | (-) | 27 | 77.1% | | 5 | 55.6% | | 0.195 | X² |
| | (+) | 8 | 22.9% | | 4 | 44.4% | | | |
| SVO | (-) | 32 | 91.4% | | 9 | 100.0% | | 1.000 | X² |
| | (+) | 3 | 8.6% | | 0 | 0.0% | | | |
| Malignite | (-) | 30 | 85.7% | | 7 | 77.8% | | 0.619 | X² |
| | (+) | 5 | 14.3% | | 2 | 22.2% | | | |
| ***Aşı Durumu*** | | | | | | | | | |
| Aşı Yapılmamış | | 11 | 31.4% | | 6 | 66.7% | | | |
| Biontech | | 6 | 17.1% | | 0 | 0.0% | | 0.053 | X² |
| Sinovac | | 16 | 45.7% | | 2 | 22.2% | | | |
| Biontech+Sinovac | | 2 | 5.7% | | 1 | 11.1% | | | |

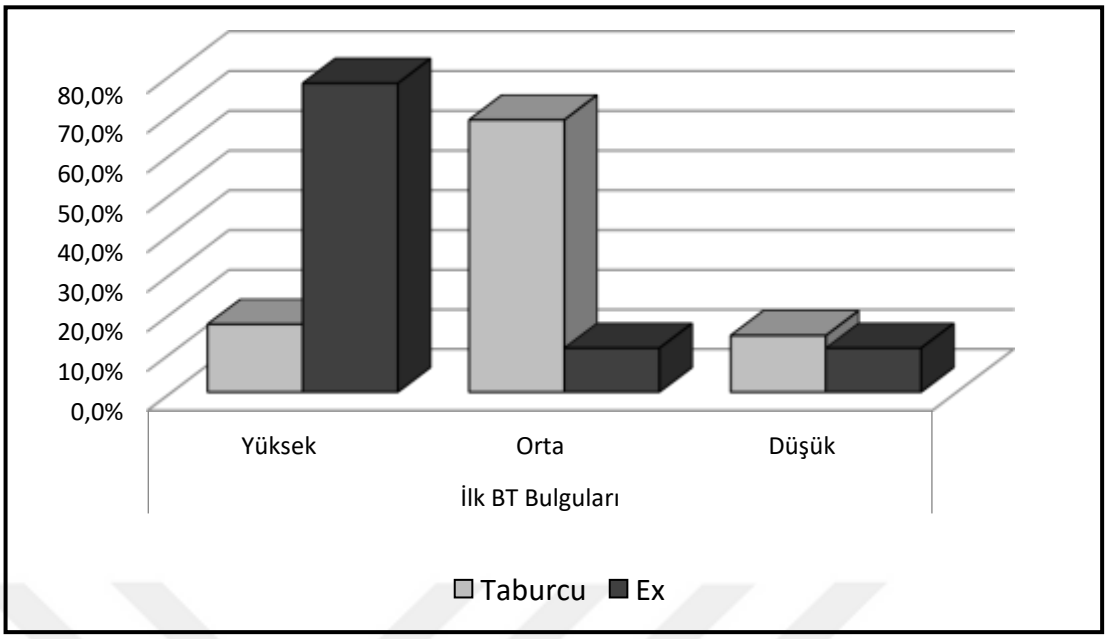
[t] Bağımsız örneklem t test / [X²] Ki-kare test

Eksitus olan grupta ilk BT de yüksek bulgu oranı taburcu olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti($p < 0.05$). Eksitus olan grupta ateş oranı taburcu olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti($p < 0.05$). Eksitus olan ve taburcu olan gruplar arasında dispne, öksürük, balgam, ishal, halsizlik-miyalji, koku tat kaybı, boğaz-baş ağrısı, genel durum bozukluğu oranı anlamlı farklılık göstermemiştir($p > 0.05$). Eksitus olan grupta Mekanik Ventilatör, Yüksek Akım $O_2$ kullanım oranı taburcu olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti($p < 0.05$). Eksitus olan grupta ağır hastalık şiddeti oranı taburcu olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti($p < 0.05$). Eksitus olan grupta YBÜ( Yoğun Bakım Ünitesi) yatış oranı taburcu olan gruptan anlamlıolarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Eksitus olan ve taburcu olan gruplar arasında yatış süresi anlamlı farklılık göstermemiştir($p > 0.05$). (Tablo 5)

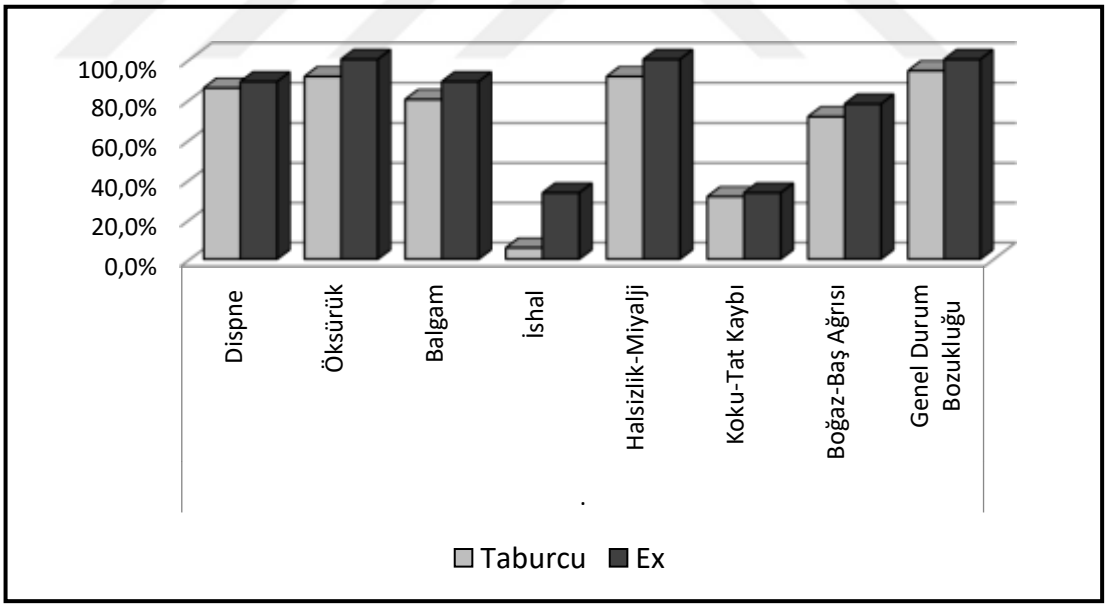
Tablo 5.Hastaların klinik sonlanımlarına göre BT bulgularının ve semptomlarının değerlendirilmesi

| | | Taburcu | | | Eksitus | | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Ort.±ss/n-% | | Medyan | Ort.±ss/n-% | | Medyan | |
| ***İlk BT Bulguları*** | | | | | | | | |
| Yaygın Tutulum | | 6 | 17.1% | | 7 | 77.8% | | |
| Orta Tutulum | | 24 | 68.6% | | 1 | 11.1% | | *0.000* $X^2$ |
| Hafif Tutulum | | 5 | 14.3% | | 1 | 11.1% | | |
| Ateş | (-) | 16 | 45.7% | | 0 | 0.0% | | *0.011* $X^2$ |
| | (+) | 19 | 54.3% | | 9 | 100.0% | | |
| Dispne | (-) | 5 | 14.3% | | 1 | 11.1% | | 1.000 $X^2$ |
| | (+) | 30 | 85.7% | | 8 | 88.9% | | |
| Öksürük | (-) | 3 | 8.6% | | 0 | 0.0% | | 1.000 $X^2$ |
| | (+) | 32 | 91.4% | | 9 | 100.0% | | |
| Balgam | (-) | 7 | 20.0% | | 1 | 11.1% | | 1.000 $X^2$ |
| | (+) | 28 | 80.0% | | 8 | 88.9% | | |
| İshal | (-) | 33 | 94.3% | | 6 | 66.7% | | 0.050 $X^2$ |
| | (+) | 2 | 5.7% | | 3 | 33.3% | | |
| Halsizlik-Miyalji | (-) | 3 | 8.6% | | 0 | 0.0% | | 1.000 $X^2$ |
| | (+) | 32 | 91.4% | | 9 | 100.0% | | |
| Koku-Tat Kaybı | (-) | 24 | 68.6% | | 6 | 66.7% | | 0.913 $X^2$ |
| | (+) | 11 | 31.4% | | 3 | 33.3% | | |
| Boğaz-Baş Ağrısı | (-) | 10 | 28.6% | | 2 | 22.2% | | 0.703 $X^2$ |
| | (+) | 25 | 71.4% | | 7 | 77.8% | | |
| Genel Durum Bozukluğu | (-) | 2 | 5.7% | | 0 | 0.0% | | 1.000 $X^2$ |
| | (+) | 33 | 94.3% | | 9 | 100.0% | | |
| Mekanik Ventilatör | (+) | 1 | 2.9% | | 9 | 100.0% | | *0.000* $X^2$ |
| | (-) | 34 | 97.1% | | 0 | 0.0% | | |
| Yüksek Akım $O_2$ | (+) | 7 | 20.0% | | 8 | 88.9% | | *0.000* $X^2$ |
| | (-) | 28 | 80.0% | | 1 | 11.1% | | |
| *Hastalık Şiddeti* | | | | | | | | |
| Ağır Klinik Hasta | | 12 | 34.3% | | 7 | 77.8% | | *0.019* $X^2$ |
| Hafif Klinik Hasta | | 23 | 65.7% | | 2 | 22.2% | | |
| *Acil Servis Sonlanımı* | | | | | | | | |
| Servise Yatış | | 30 | 85.7% | | 4 | 44.4% | | *0.008* $X^2$ |
| YBÜ Yatış | | 5 | 14.3% | | 5 | 55.6% | | |
| Yatış Süresi (Gün) | | 12.5 ± 7.4 | | 11.0 | 14.8 ± 6.6 | | 13.0 | 0.243 $^m$ |

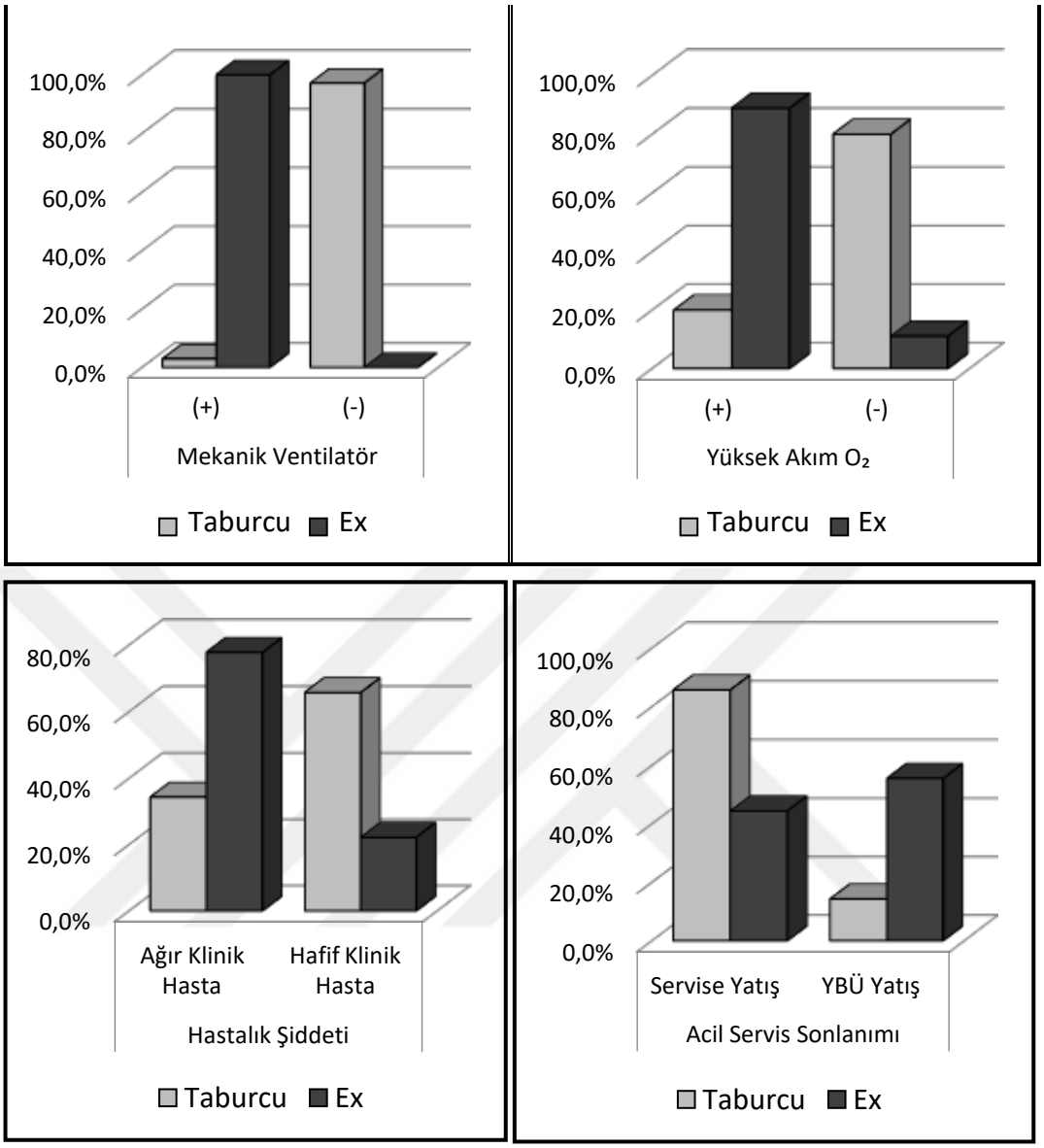
$^m$ Mann-whitney u test / $X^2$ Ki-kare test




**Şekil 11:** Taburcu ve Eksitus Olan Hastaların Bt Tutulumuna Göre Yüzdeleri




**Şekil 12:** Taburcu ve Eksitus Olan Hastaların Semptom Yüzdelerine Göre Dağılımı



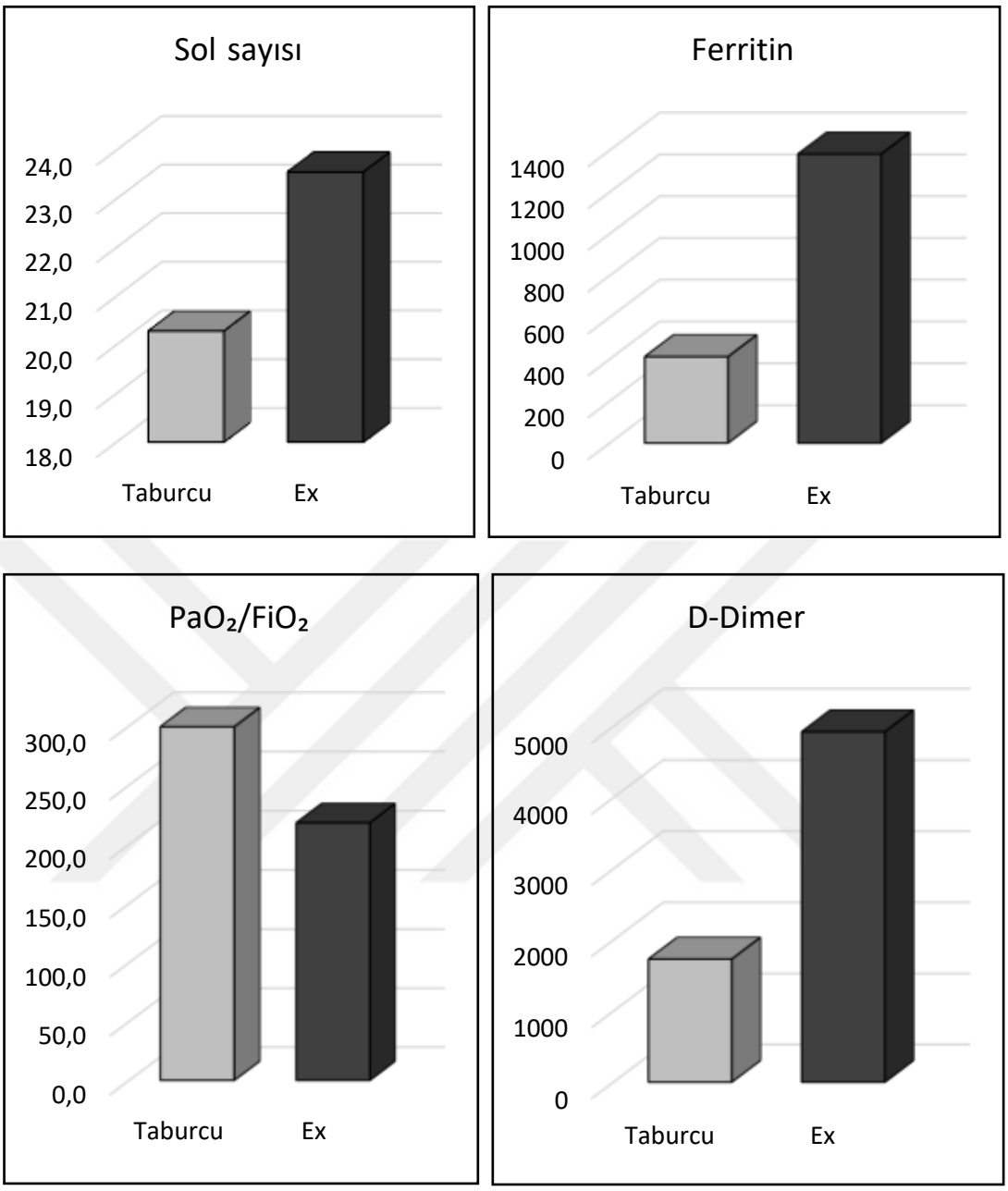

**Şekil 13:** Taburcu ve Eksitus Olan Hastaların Başvuru Anındaki Hastalık Şiddeti- Acil Servis Sonlanımı Ve Mekanik Ventilatör – High Flow Nazal Oksijen İhtiyaçlarına Göre Dağılım Yüzdeleri

Eksitus olan ve taburcu olan gruplar arasında Geliş $SO_2$, nabız, ateş, crp, laktat, NLR, troponin değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Eksitus olan grupta Solunum sayısı, Ferritin, D-Dimer değeri taburcu olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Eksitus olan grupta $PaO_2/FiO_2$ değeri taburcu olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 6)

**Tablo 6.** Hastaların klinik sonlanımlarına göre laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

| | Taburcu | | Eksitus | | p | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ort.±ss | Medyan | Ort.±ss | Medyan | | |
| Geliş $SO_2$ | 88.9 ± 6.1 | 90.0 | 85.6 ± 7.3 | 85.0 | 0.231 | m |
| Nabız | 90.9 ± 19.3 | 90.0 | 101.4 ± 23.4 | 105.0 | 0.170 | t |
| Ateş | 37.1 ± 1.0 | 37.0 | 36.9 ± 0.7 | 37.0 | 0.658 | m |
| Sol sayısı | 20.3 ± 5.5 | 20.0 | 23.6 ± 4.2 | 25.0 | ***0.031*** | m |
| Crp | 140.0 ± 127.1 | 123.0 | 148.2 ± 103.2 | 110.0 | 0.727 | m |
| Ferritin | 412 ± 288 | 339 | 1382 ± 2068 | 477.0 | ***0.043*** | m |
| Laktat | 2.5 ± 1.7 | 2.0 | 2.1 ± 1.0 | 2.2 | 0.705 | m |
| $PaO_2/FiO_2$ | 299.1 ± 88.7 | 297.0 | 218.1 ± 92.4 | 200.0 | ***0.020*** | t |
| NLR | 7.7 ± 4.5 | 7.0 | 13.2 ± 10.1 | 7.0 | 0.231 | m |
| D-Dimer | 1732 ± 2225 | 694 | 4925 ± 6293 | 2375 | ***0.022*** | m |
| Troponin | 35.0 ± 40.4 | 18.0 | 33.2 ± 19.9 | 26.0 | 0.344 | m |

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test




**Şekil 14:** Taburcu ve Eksitus Olan Hastaların Acil Servise Başvuru Anındaki Solunum Sayısı, Pao2/ fio2 Oranı, Ferritin ve D-dimer Değerlerine Göre Yüzdesi

Eksitus olan grupta 1.gün Lizofosfaditilkolin düzeyi taburcu olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Eksitus olan ve taburcu olan gruplar arasında 5.gün Lizofosfaditilkolin düzeyi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Taburcu olan grupta 5.gün Lizofosfaditilkolin düzeyi 1.güne göre anlamlı ($p <0.05$) düşüş göstermiştir. Eksitus olan grupta 5.gün Lizofosfaditilkolin düzeyi 1.güne göre anlamlı

(p >0.05) değişim göstermemiştir. Taburcu olan grupta 5.gün Lizofosfaditilkolin düzeyi düşüşü Eksitus olan gruptan anlamlı (p < 0.05) olarak daha yüksekti. (Tablo 7)

**Tablo 7.** Hastaların klinik sonlanımlarına göre Lizofosfaditilkolin düzeyinin değerlendirilmesi

| | Taburcu | | Eksitus | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | Ort.±ss | Medyan | Ort.±ss | Medyan | |
| *Lizofosfaditilkolin Düzeyi* (x10³) | | | | | |
| 1. Gün | 25.2 ± 21.2 | 16.5 | 10.6 ± 9.4 | 7.7 | ***0.005*** [m] |
| 5. Gün | 11.4 ± 7.4 | 9.6 | 8.1 ± 4.0 | 7.0 | 0.367 [m] |
| 1/5. Gün Değişim | -13.8 ± 18.1 | -6.3 | -2.5 ± 10.4 | 0.5 | ***0.006*** [m] |
| Grup İçi Değişim p | *0.000* [W] | | 0.953 [W] | | |

[m] Mann-whitney u test / [W] Wilcoxon test




**Şekil 15:** Taburcu ve Eksitus Olan Hatalarda 1. Ve 5. Gün Lizofosfatidilkolin Düzeylerine Göre Dağılımı

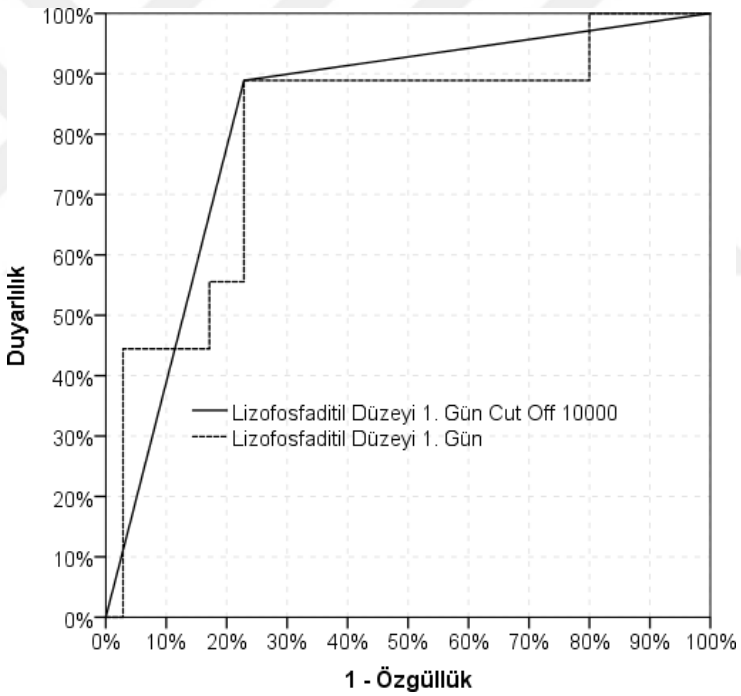
Eksitus olan taburcu olan hastaların ayrımında 1.gün Lizofosfaditil Düzeyinin anlamlı [Eğri altı alan 0.803(0.632-0.974)] etkinliği gözlenmiştir. Eksitus olan taburcu olan hastaların ayrımında 1.gün Lizofosfaditil 10000 cut off değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.830(0.683-0.977)] etkinliği gözlenmiştir. Duyarlılık % 88.9 pozitif kestirim % 50.0, özgüllük % 77.1, negatif kestirim % 96.4 dü. (Tablo 8)

**Tablo 8:** 1. Gün Lizofosfotidilkolin düzeyinin ROC analizi

| | Eğri Altı Alan | % 95 Güven Aralığı | p |
|---|---|---|---|
| Lizofosfaditil Düzeyi 1.Gün | 0.803 | 0.632 - 0.974 | ***0.005*** |
| 1.Gün Cut Off 10000 | 0.830 | 0.683 - 0.977 | ***0.002*** |

| | EX (-) | EX (+) | | % |
|---|---|---|---|---|
| Lizofosfaditil > 10000 | 27 | 1 | Duyarlılık | 88.9% |
| Düzeyi 1.Gün < 10000 | 8 | 8 | Pozitif Kestirim Oranı | 50.0% |
| | | | Özgüllük | 77.1% |
| | | | Negatif Kestirim Oranı | 96.4% |

ROC Eğrisi




1. Gün Lizofosfaditil < 10000 ve > 10000 olan gruplar arasında hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir. 1. Gün Lizofosfaditil < 10000 ve > 10000 olan gruplar arasında HT, DM, KOAH, KKY, Alzheimer, SVO, malignite oranı anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir. 1. Gün Lizofosfaditil < 10000 olan grupta KAH oranı 1. Gün Lizofosfaditil > 10000 olan gruptan anlamlı (p <0.05) olarak daha düşüktü. 1. Gün Lizofosfaditil < 10000 olan

grupta KBY oranı 1. Gün Lizofosfaditil > 10000 olan gruptan anlamlı (p <0.05) olarak daha yüksekti. 1.Gün Lizofosfaditil < 10000 ve > 10000 olan gruplar arasında aşı oranı anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 9)

**Tablo 9:** 1. Gün Lizofosfotidilkolin düzeyinin demografik özellikler ve aşılanma durumu açısından değerlendirilmesi

| | | 1. Gün Lizofosfaditil < 10000 | | | 1. Gün Lizofosfaditil > 10000 | | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Ort.±ss/n-% | | Medyan | Ort.±ss/n-% | | Medyan | |
| Yaş | | 76.2 ± 16.0 | | 76.0 | 72.6 ± 12.1 | | 73.5 | 0.410 [t] |
| Cinsiyet | Kadın | 8 | 50.0% | | 11 | 39.3% | | 0.490 [X²] |
| | Erkek | 8 | 50.0% | | 17 | 60.7% | | |
| HT | 1.gün | 5 | 31.3% | | 7 | 25.0% | | 0.654 [X²] |
| | (+) | 11 | 68.8% | | 21 | 75.0% | | |
| KAH | (-) | 13 | 81.3% | | 13 | 46.4% | | ***0.024*** [X²] |
| | (+) | 3 | 18.8% | | 15 | 53.6% | | |
| DM | (-) | 10 | 62.5% | | 15 | 53.6% | | 0.565 [X²] |
| | (+) | 6 | 37.5% | | 13 | 46.4% | | |
| KOAH | (-) | 15 | 93.8% | | 21 | 75.0% | | 0.121 [X²] |
| | (+) | 1 | 6.3% | | 7 | 25.0% | | |
| KBY | (-) | 11 | 68.8% | | 26 | 92.9% | | ***0.035*** [X²] |
| | (+) | 5 | 31.3% | | 2 | 7.1% | | |
| KKY | (-) | 14 | 87.5% | | 21 | 75.0% | | 0.323 [X²] |
| | (+) | 2 | 12.5% | | 7 | 25.0% | | |
| Alhzeimer | (-) | 13 | 81.3% | | 19 | 67.9% | | 0.337 [X²] |
| | (+) | 3 | 18.8% | | 9 | 32.1% | | |
| SVO | (-) | 15 | 93.8% | | 26 | 92.9% | | 1.000 [X²] |
| | (+) | 1 | 6.3% | | 2 | 7.1% | | |
| Malignite | (-) | 13 | 81.3% | | 24 | 85.7% | | 0.697 [X²] |
| | (+) | 3 | 18.8% | | 4 | 14.3% | | |
| ***Aşı Durumu*** | | | | | | | | |
| Aşısız | | 6 | 37.5% | | 11 | 39.3% | | 0.907 [X²] |
| Biontech | | 1 | 6.3% | | 5 | 17.9% | | |
| Sinovac | | 8 | 50.0% | | 10 | 35.7% | | |
| Biontech+Sinovac | | 1 | 6.3% | | 2 | 7.1% | | |

[t] Bağımsız örneklem t test / [X²] Ki-kare test

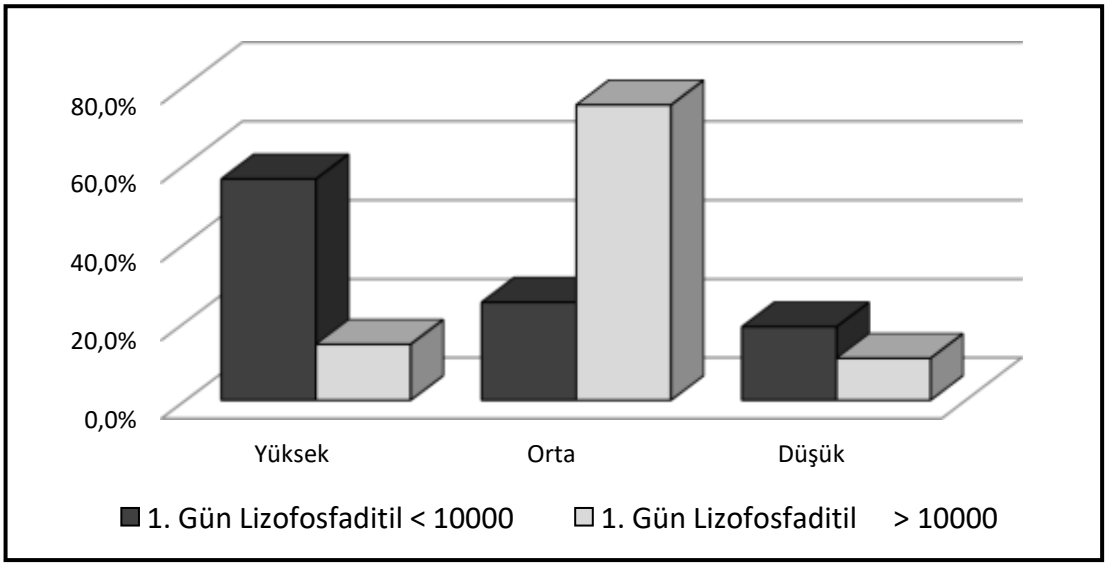
1. Gün Lizofosfaditil < 10000 ve > 10000 olan gruplar arasında Geliş $SO_2$, nabız, ateş, sol sayısı, crp, laktat, $PaO_2/FiO_2$, NLR, D-Dimer, Troponin değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. 1. Gün Lizofosfaditil < 10000 olan grupta Ferritin değeri 1. Gün Lizofosfaditil > 10000 olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 10)

**Tablo 10:** 1. Gün Lizofosfotidilkolin düzeyinin klinik bulgular açısından değerlendirilmesi

| | 1. Gün Lizofosfaditil < 10000 | | 1. Gün Lizofosfaditil > 10000 | | p | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ort.±ss | Medyan | Ort.±ss | Medyan | | |
| Geliş $SO_2$ | 85.6 ± 7.3 | 86.5 | 89.7 ± 5.5 | 91.0 | 0.068 | m |
| Nabız | 95.5 ± 21.7 | 94.0 | 91.7 ± 19.8 | 90.0 | 0.559 | t |
| Ateş | 37.0 ± 0.7 | 37.0 | 37.2 ± 1.1 | 37.0 | 0.766 | m |
| Sol sayısı | 22.7 ± 5.3 | 22.5 | 20.0 ± 5.2 | 20.0 | 0.055 | m |
| Crp | 158.3 ± 113.5 | 146.5 | 132.2 ± 127.0 | 116.0 | 0.457 | m |
| Ferritin | 1026 ± 1582 | 489 | 372 ± 263 | 295.0 | ***0.018*** | m |
| Laktat | 2.7 ± 2.0 | 2.4 | 2.3 ± 1.3 | 2.0 | 0.494 | m |
| $PaO_2/FiO_2$ | 258.3 ± 100.6 | 250.0 | 296.4 ± 89.4 | 303.5 | 0.201 | t |
| NLR | 10.1 ± 7.6 | 7.5 | 8.1 ± 5.5 | 7.0 | 0.448 | m |
| D-Dimer | 3945 ± 5185 | 2170 | 1493 ± 1863 | 891 | 0.077 | m |
| Troponin | 39.5 ± 37.7 | 26.5 | 31.9 ± 36.9 | 17.5 | 0.283 | m |

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test

1.gün Lizofosfaditil < 10000 olan grupta İlk BT bulguları yüksek olan hasta oranı 1. Gün Lizofosfaditil > 10000 olan gruptan anlamlı (p <0.05) olarak daha yüksekti. 1. Gün Lizofosfaditil < 10000 ve > 10000 olan gruplar arasında ateş, dispne, öksürük, balgam, halsizlik-miyalji, koku-tat kaybı, boğaz-baş ağrısı, genel durum bozukluğu oranı anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir. 1.gün Lizofosfaditil < 10000 olan grupta İshal oranı 1. Gün Lizofosfaditil > 10000 olan gruptan anlamlı (p <0.05) olarak daha yüksekti. Lizofosfaditil < 10000 olan grupta Mekanik Ventilatör kullanım oranı 1. Gün Lizofosfaditil > 10000 olan gruptan anlamlı (p <0.05) olarak daha yüksekti. 1.gün Lizofosfaditil < 10000 olan grupta Yüksek Akım $O_2$ kullanım oranı 1. Gün Lizofosfaditil > 10000 olan gruptan anlamlı (p <0.05) olarak daha yüksekti. 1. Gün Lizofosfaditil < 10000 ve > 10000 olan gruplar arasında *Hastalık Şiddeti* anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir. 1. Gün Lizofosfaditil < 10000 ve > 10000 olan gruplar arasında *acil serviste sonlanım* dağılımı anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir. 1. Gün Lizofosfaditil < 10000 olan grupta Eksitus oranı 1. Gün Lizofosfaditil > 10000 olan gruptan anlamlı (p <0.05) olarak daha yüksekti. 1. Gün Lizofosfaditil < 10000 olan grupta yatış süresi 1. Gün Lizofosfaditil > 10000 olan gruptan anlamlı (p <0.05) olarak daha yüksekti. (Tablo 11)

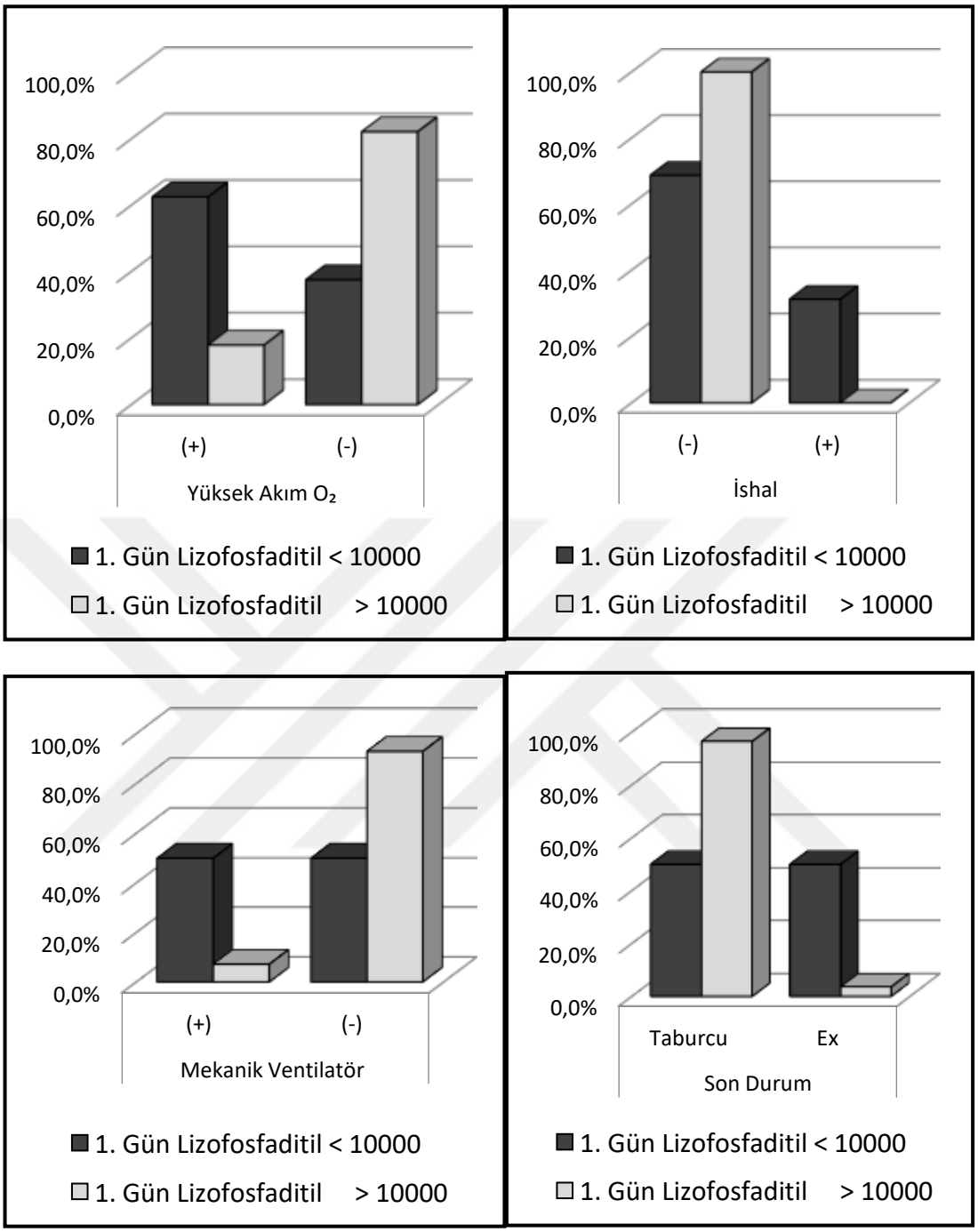



**Şekil 16:** Acile Başvuru Anındaki Bt Tutululumunun 1. Gün Lizofosfatidilkolin Düzeyine göre Yüzdesi

**Tablo 11:** 1. Gün Lizofosfotidilkolin düzeyinin BT bulguları, semptomlar ve klinik sonlaım açısından değerlendirilmesi

| | | 1. Gün Lizofosfaditil < 10000 | | | 1. Gün Lizofosfaditil > 10000 | | | p | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Ort.±ss/n-% | | Medyan | Ort.±ss/n-% | | Medyan | | |
| ***İlk BT Bulguları*** | | | | | | | | | |
| Yaygın Tutulum | | 9 | 56.3% | | 4 | 14.3% | | *0.003* | $X^2$ |
| Orta Tutulum | | 4 | 25.0% | | 21 | 75.0% | | | |
| Hafif Tutulum | | 3 | 18.8% | | 3 | 10.7% | | | |
| Ateş | (-) | 5 | 31.3% | | 11 | 39.3% | | 0.594 | $X^2$ |
| | (+) | 11 | 68.8% | | 17 | 60.7% | | | |
| Dispne | (-) | 3 | 18.8% | | 3 | 10.7% | | 0.455 | $X^2$ |
| | (+) | 13 | 81.3% | | 25 | 89.3% | | | |
| Öksürük | (-) | 0 | 0.0% | | 3 | 10.7% | | 0.290 | $X^2$ |
| | (+) | 16 | 100.0% | | 25 | 89.3% | | | |
| Balgam | (-) | 3 | 18.8% | | 5 | 17.9% | | 0.941 | $X^2$ |
| | (+) | 13 | 81.3% | | 23 | 82.1% | | | |
| İshal | (-) | 11 | 68.8% | | 28 | 100.0% | | *0.004* | $X^2$ |
| | (+) | 5 | 31.3% | | 0 | 0.0% | | | |
| Halsizlik-Miyalji | (-) | 0 | 0.0% | | 3 | 10.7% | | 0.290 | $X^2$ |
| | (+) | 16 | 100.0% | | 25 | 89.3% | | | |
| Koku-Tat Kaybı | (-) | 10 | 62.5% | | 20 | 71.4% | | 0.541 | $X^2$ |
| | (+) | 6 | 37.5% | | 8 | 28.6% | | | |
| Boğaz-Baş Ağrısı | (-) | 3 | 18.8% | | 9 | 32.1% | | 0.337 | $X^2$ |
| | (+) | 13 | 81.3% | | 19 | 67.9% | | | |
| Genel Durum Bozukluğu | (-) | 0 | 0.0% | | 2 | 7.1% | | 0.526 | $X^2$ |
| | (+) | 16 | 100.0% | | 26 | 92.9% | | | |
| Mekanik Ventilatör | (+) | 8 | 50.0% | | 2 | 7.1% | | *0.001* | $X^2$ |
| | (-) | 8 | 50.0% | | 26 | 92.9% | | | |
| Yüksek Akım $O_2$ | (+) | 10 | 62.5% | | 5 | 17.9% | | *0.003* | $X^2$ |
| | (-) | 6 | 37.5% | | 23 | 82.1% | | | |
| *Hastalık Şiddeti* | | | | | | | | | |
| Ağır Klinik Hasta | | 8 | 50.0% | | 11 | 39.3% | | 0.490 | $X^2$ |
| Hafif Klinik Hasta | | 8 | 50.0% | | 17 | 60.7% | | | |
| *Acil Servis Sonlanımı* | | | | | | | | | |
| Servise Yatış | | 10 | 62.5% | | 24 | 85.7% | | 0.077 | $X^2$ |
| YBÜ Yatış | | 6 | 37.5% | | 4 | 14.3% | | | |
| Son Durum | Taburcu | 8 | 50.0% | | 27 | 96.4% | | *0.001* | $X^2$ |
| | Ex | 8 | 50.0% | | 1 | 3.6% | | | |
| Yatış Süresi (Gün) | | 14.9 ± 6.0 | | 15.0 | 11.9 ± 7.7 | | 9.5 | ***0.040*** | m |

m Mann-whitney u test / $X^2$ Ki-kare test




**Şekil 17:** 1. Gün Lizofosfatidilkolin Düzeyine Göre Yüksek Akımlı Nazal Oksijen İhtiyacı, Mekanik Ventilatör İhtiyacı, İshal Şikayeti ve Klinik Sonlanımına Göre Dağılımı

5. Gün Lizofosfaditil < 10000 ve > 10000 olan gruplar arasında hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir. 5. Gün Lizofosfaditil < 10000 ve > 10000 olan gruplar arasında HT, DM, KOAH, KAH, KBY, KKY, Alzheimer, SVO, malignite oranı anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir. 5.Gün Lizofosfaditil < 10000 ve > 10000 olan gruplar arasında aşı oranı anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 12)

**Tablo 12:** 5. Gün Lizofosfotidilkolin düzeyinin demografik özellikler ve aşılanma durumu açısından değerlendirilmesi

| | | 5. Gün Lizofosfaditil < 10000 | | | 5. Gün Lizofosfaditil > 10000 | | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Ort.±ss/n-% | | Medyan | Ort.±ss/n-% | | Medyan | |
| Yaş | | 72.2 ± 12.7 | | 73.0 | 76.3 ± 14.6 | | 78.0 | 0.326 [t] |
| Cinsiyet | Kadın | 12 | 48.0% | | 7 | 36.8% | | 0.459 [X²] |
| | Erkek | 13 | 52.0% | | 12 | 63.2% | | |
| HT | (-) | 5 | 20.0% | | 7 | 36.8% | | 0.214 [X²] |
| | (+) | 20 | 80.0% | | 12 | 63.2% | | |
| KAH | (-) | 14 | 56.0% | | 12 | 63.2% | | 0.632 [X²] |
| | (+) | 11 | 44.0% | | 7 | 36.8% | | |
| DM | (-) | 15 | 60.0% | | 10 | 52.6% | | 0.625 [X²] |
| | (+) | 10 | 40.0% | | 9 | 47.4% | | |
| KOAH | (-) | 22 | 88.0% | | 14 | 73.7% | | 0.223 [X²] |
| | (+) | 3 | 12.0% | | 5 | 26.3% | | |
| KBY | (-) | 22 | 88.0% | | 15 | 78.9% | | 0.416 [X²] |
| | (+) | 3 | 12.0% | | 4 | 21.1% | | |
| KKY | (-) | 21 | 84.0% | | 14 | 73.7% | | 0.401 [X²] |
| | (+) | 4 | 16.0% | | 5 | 26.3% | | |
| Alzheimer | (-) | 21 | 84.0% | | 11 | 57.9% | | 0.054 [X²] |
| | (+) | 4 | 16.0% | | 8 | 42.1% | | |
| SVO | (-) | 23 | 92.0% | | 18 | 94.7% | | 1.000 [X²] |
| | (+) | 2 | 8.0% | | 1 | 5.3% | | |
| Malignite | (-) | 21 | 84.0% | | 16 | 84.2% | | 0.985 [X²] |
| | (+) | 4 | 16.0% | | 3 | 15.8% | | |
| *Aşı Durumu* | | | | | | | | |
| Aşısız | | 9 | 36.0% | | 8 | 42.1% | | 0.680 [X²] |
| Biontech | | 4 | 16.0% | | 2 | 10.5% | | |
| Sinovac | | 10 | 40.0% | | 8 | 42.1% | | |
| Biontech+Sinovac | | 2 | 8.0% | | 1 | 5.3% | | |

[t] Bağımsız örneklem t test / [X²] Ki-kare test

5. Gün Lizofosfaditil < 10000 ve > 10000 olan gruplar arasında Geliş $SO_2$, nabız, ateş, sol sayısı, crp, Ferritin, laktat, $PaO_2/FiO_2$, NLR, D-Dimer, Troponin değeri anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 13)

**Tablo 13:** 5. Gün Lizofosfotidilkolin düzeyinin laboratuvar bulguları, açısından değerlendirilmesi

| | 5. Gün Lizofosfaditil < 10000 | | 5. Gün Lizofosfaditil > 10000 | | p | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ort.±ss | Medyan | Ort.±ss | Medyan | | |
| Geliş $SO_2$ | 87.2 ± 7.0 | 89.0 | 89.5 ± 5.5 | 91.0 | 0.295 | m |
| Nabız | 97.8 ± 21.7 | 92.0 | 86.9 ± 17.1 | 90.0 | 0.078 | t |
| Ateş | 37.1 ± 1.0 | 37.0 | 37.1 ± 0.9 | 37.1 | 0.764 | m |
| Sol sayısı | 20.5 ± 5.1 | 20.0 | 21.6 ± 5.8 | 20.0 | 0.632 | m |
| Crp | 156.8 ± 143.5 | 118.0 | 121.7 ± 84.3 | 123.0 | 0.687 | m |
| Ferritin | 727 ± 1285 | 437 | 456 ± 434 | 330.0 | 0.434 | m |
| Laktat | 2.4 ± 1.2 | 2.3 | 2.5 ± 2.0 | 1.9 | 0.331 | m |
| $PaO_2/FiO_2$ | 286.2 ± 100.6 | 290.0 | 277.8 ± 87.9 | 280.0 | 0.773 | t |
| NLR | 10.4 ± 7.4 | 8.0 | 6.8 ± 4.0 | 7.0 | 0.094 | m |
| D-dimer | 2883 ± 4200 | 1041 | 1729 ± 2586 | 944 | 0.420 | m |
| Troponin | 28.7 ± 31.1 | 17.0 | 42.5 ± 43.1 | 26.0 | 0.255 | m |

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test

5.gün Lizofosfaditil < 10000 ve > 10000 olan gruplar arasında *İlk BT Bulguları* anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir. 5.gün Lizofosfaditil < 10000 ve > 10000 olan gruplar arasında ateş, dispne, öksürük, balgam, halsizlik-miyalji, koku-tat kaybı, İshal ,boğaz-baş ağrısı, genel durum bozukluğu oranı anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir. 5.gün Lizofosfaditil < 10000 ve > 10000 olan gruplar arasında ateş, dispne, öksürük, balgam, halsizlik-miyalji, koku-tat kaybı, İshal ,boğaz-baş ağrısı, genel durum bozukluğu oranı anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir. 5.gün Lizofosfaditil < 10000 ve > 10000 olan gruplar arasında Mekanik Ventilatör kullanım oranı anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir. 5.gün Lizofosfaditil < 10000 ve >

10000 olan gruplar arasında Yüksek Akım $O_2$ kullanım oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 14)

5.gün Lizofosfaditil < 10000 ve > 10000 olan gruplar arasında ***Hastalık Şiddeti*** anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. 5.gün Lizofosfaditil < 10000 ve > 10000 olan gruplar arasında ***acil serviste sonlanım*** dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. 5.gün Lizofosfaditil < 10000 ve > 10000 olan gruplar arasında Eksitus oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. 5.gün Lizofosfaditil < 10000 ve > 10000 olan gruplar arasında yatış süresi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 14)

**Tablo 14:** 5. Gün Lizofosfotidilkolin düzeyinin BT bulguları, semptomlar ve klinik sonlaım açısından değerlendirilmesi

| | | 5. Gün Lizofosfaditil < 10000 | | | **5.** Gün Lizofosfaditil > 10000 | | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Ort.±ss/n-% | | Medyan | Ort.±ss/n-% | | Medyan | |
| ***İlk BT Bulguları*** | | | | | | | | |
| Yaygın Tutulum | | 8 | 32.0% | | 5 | 26.3% | | 0.888 $X^2$ |
| Orta Tutulum | | 14 | 56.0% | | 11 | 57.9% | | |
| Hafif Tutulum | | 3 | 12.0% | | 3 | 15.8% | | |
| Ateş | (-) | 9 | 36.0% | | 7 | 36.8% | | 0.954 $X^2$ |
| | (+) | 16 | 64.0% | | 12 | 63.2% | | |
| Dispne | (-) | 5 | 20.0% | | 1 | 5.3% | | 0.158 $X^2$ |
| | (+) | 20 | 80.0% | | 18 | 94.7% | | |
| Öksürük | (-) | 1 | 4.0% | | 2 | 10.5% | | 0.570 $X^2$ |
| | (+) | 24 | 96.0% | | 17 | 89.5% | | |
| Balgam | (-) | 3 | 12.0% | | 5 | 26.3% | | 0.223 $X^2$ |
| | (+) | 22 | 88.0% | | 14 | 73.7% | | |
| İshal | (-) | 22 | 88.0% | | 17 | 89.5% | | 0.879 $X^2$ |
| | (+) | 3 | 12.0% | | 2 | 10.5% | | |
| Halsizlik-Miyalji | (-) | 0 | 0.0% | | 3 | 15.8% | | 0.073 $X^2$ |
| | (+) | 25 | 100.0% | | 16 | 84.2% | | |
| Koku-Tat Kaybı | (-) | 17 | 68.0% | | 13 | 68.4% | | 0.976 $X^2$ |
| | (+) | 8 | 32.0% | | 6 | 31.6% | | |
| Boğaz-Baş Ağrısı | (-) | 5 | 20.0% | | 7 | 36.8% | | 0.214 $X^2$ |
| | (+) | 20 | 80.0% | | 12 | 63.2% | | |
| Genel Bozukluğu | (-) | 1 | 4.0% | | 1 | 5.3% | | 1.000 $X^2$ |
| | (+) | 24 | 96.0% | | 18 | 94.7% | | |
| Mekanik Ventılatör | (+) | 6 | 24.0% | | 4 | 21.1% | | 0.817 $X^2$ |
| Yüksek Akım O2 | (-) | 19 | 76.0% | | 15 | 78.9% | | 0.343 $X^2$ |
| | (+) | 10 | 40.0% | | 5 | 26.3% | | |
| *Hastalık Şiddeti* | (-) | 15 | 60.0% | | 14 | 73.7% | | |
| Ağır Klinik Hasta | | 10 | 40.0% | | 9 | 47.4% | | 0.625 $X^2$ |
| Hafif Klinik Hasta | | 15 | 60.0% | | 10 | 52.6% | | |
| *Acil Servis Sonlanımı* | | | | | | | | |
| Servise Yatış | | 19 | 76.0% | | 15 | 78.9% | | 0.817 $X^2$ |
| YBÜ Yatış | | 6 | 24.0% | | 4 | 21.1% | | |
| Son Durum | Taburcu | 19 | 76.0% | | 16 | 84.2% | | 0.504 $X^2$ |
| | Ex | 6 | 24.0% | | 3 | 15.8% | | |
| Yatış Süresi (Gün) | | 12.2 ± 5.9 | | 11.0 | 14.1 ± 8.6 | | 11.0 | 0.447 $^m$ |

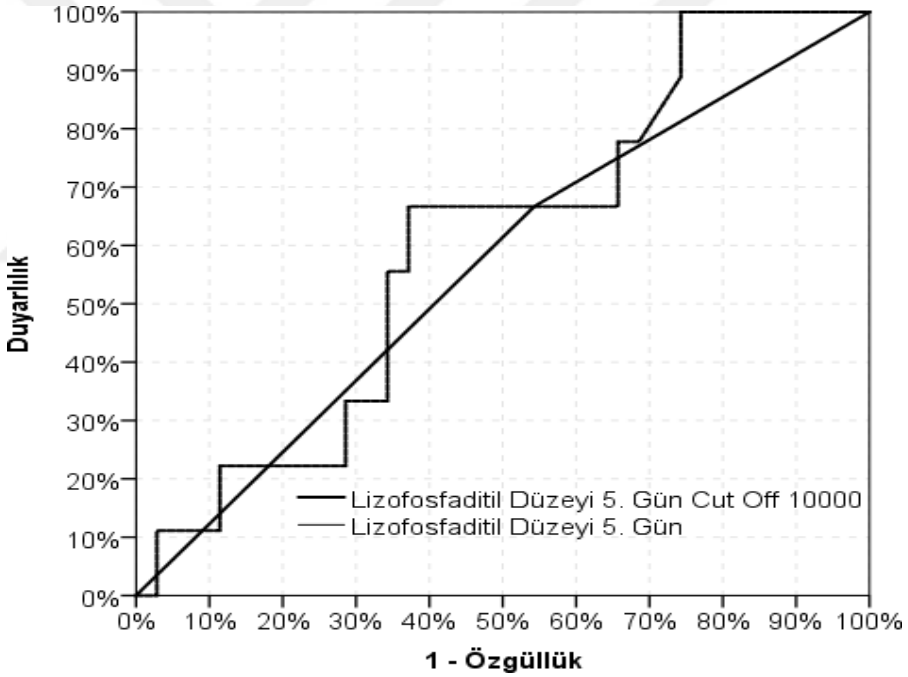
$^m$ Mann-whitney u test / $X^2$ Ki-kare test

**Tablo 15:** 5. Gün Lizofosfotidilkolin düzeyinin ROC analizi

| | Eğri Altı Alan | % 95 Güven Aralığı | p |
|---|---|---|---|
| Lizofosfaditil Düzeyi 5.Gün | 0.600 | 0.407 - 0.793 | 0.359 |
| 5.Gün Cut Off 10000 | 0.562 | 0.353 - 0.771 | 0.570 |

| | | EX (-) | EX (+) | | % |
|---|---|---|---|---|---|
| Lizofosfaditil Düzeyi 5.Gün | > 10000 | 16 | 3 | Duyarlılık | 66.7% |
| | < 10000 | 19 | 6 | Pozitif Kestirim Oranı | 24.0.% |
| | | | | Özgüllük | 45.7% |
| | | | | Negatif Kestirim Oranı | 84.2% |

ROC Eğrisi



# 5.TARTIŞMA

2019 da Çin'de başlayıp tüm dünyaya yayılan Covid- 19 pandemisi nedeniyle milyonlarca insan hayatını kaybetti [112]. Prognozu ön görmek amacıyla birçok biyomarker araştırıldı. Biz de bu çalışmamızda Covid Pnömonisinde prognoz tayini için hastalarımızın serum LPC düzeylerini inceledik ve mortalite açısından prediktif olduğunu saptadık.

Yapılan çalışmalar erkek cinsiyetin ve 50 yaş üstü olmanın mortaliteyi arttırdığını göstermiş [113]. Bizim çalışmamızda da hayatlarını kaybeden hastaların çoğunlukla ileri yaş ve erkek cinsiyet olduğu saptandı.

Yapılan çalışmalar Covid pnömonisinde görülen en yaygın semptomların öksürük (%60-86), nefes darlığı (%53-80) ve tat veya koku alma bozukluğunda değişiklik (%64-80) olduğunu göstermektedir. Hastaların %20-99'unun hastalık seyri sırasında yüksek ateş şikâyeti olduğunu göstermektedir [114-116]. Çin'de 140 hasta üstünde yapılan bir çalışmada hastaların hastaneye başvuru şikayetleri incelenmiş. Sonuçlara bakıldığında en fazla karşılaşılan semptomun %91,7 ile ateş, %75 ile öksürük olduğu saptanmış [117]. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak öksürük, halsizlik, kırgınlık, nefes darlığı, ateş gibi sık görülen semptomlarla başvurdular.

Çalışmamızda hastalarımız ileri yaş grubunda olup hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı en sık kronik hastalıklar olarak görüldü. Bu sonuç Çin'de hastanede yatan 191 hasta üstünde yapılan retrospektif çalışma ile uyumlu görüldü [118].

Hastalarımızı taburcu ve eksitus olarak 2 grupta inceledik.2 grup arasında yaş, cinsiyet, acile başvuru semptomları(ateş dışında) ,kronik hastalık ( hipertansiyon ve koroner arter hastalığı dışında) aşı durumu açısından istatistiksel olarak fark olmadığını gördük. Üstelik taburcu olan grupta HT ve KAH eksitus olan gruba kıyasla daha fazla ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu literatür ile çelişti. Çünkü Çin'de COVID-19 hastalarında kötü klinik sonuçlarla ilişkili parametreleri belirlemek amacıyla yapılan bir metaanalizde HT ve KAH mortalite ile yüksek oranda ilişkili bulunmuş [119]. Bunun sebebini hastaların almış oldukları tedavilerdeki farklılıklar, BT tutulumunun daha ılımlı ve hastaların aşılı olması ile ilişkili olduğunu düşündük.

56 toplum kökenli pnömoni (TKP) hastasında serum lizofosfatidilkolin (LPC) konsantrasyonlarının prognostik değerini değerlendirilmiş. 1 ve 7. günlerinde ortalama LPC konsantrasyonları, hayatta kalmayanlarda anlamlı olarak daha düşük saptanmış. 1. gün LPC cut-off seviyeleri <29.6μmol/L, mekanik ventilasyon ihtiyacı, vazopresörler, yoğun bakım ünitesine yatış ve mortalite ile ilişkili saptanmış. Bu çalışmada, acil servise başvuran TKP hastalarında serum LPC düzeylerinin PCT gibi önceden doğrulanmış biyobelirteçlerle ve CURB-65 veya PSI skorları gibi puanlama sistemlerinden daha yüksek prediktif olduğu saptanmış [120].Bizim çalışmamız da benzer şekilde 1 ve 5. Günlerde LPC değeri çalıştık ve 1. Gün LPC değerinin 10000 cut off değerinin altında kalanlarda mortalite oranının ,mekanik ventilasyon ihtiyacının ve yüksek akımlı oksijen ihtiyacının daha fazla olduğu saptadık..

105 sepsis hastasında yapılan bir çalışmada serum LPC konsantrasyonu, sepsisin ciddiyeti ile azalma eğiliminde olduğu özellikle septisemi mevcut olduğunda, 1. gün serum LPC konsantrasyonu dikkat çekici bir şekilde düşük olduğu saptanmış [121]. Bizim çalışmamızda da 1.gün LPC düzeyi düşük olan hastalar daha mortal seyretmiştir.

3. basamak bir hastanenin yoğun bakım ünitesinde sepsis ve/ veya septik şok nedeniyle takip edilen 74 hastada yapılan bir çalışmada 1 ve 7. Günlerde bakılan LPC seviyesi prokalsitonin, crp ve wbc sayıları ile kaşılaştırılmış.7. gün konsantrasyonları hayatta kalanlarda yüksek bulunmuş. 7. günde giderek azalan LPC ve beraberinde başlangıç değerinin 1.5 katı prokalsitonin değerleri 28 günlük mortaliteyi ön görmede faydalı gösterilmiş . Bu çalışmada hastaların aldıkları tedaviyle birlikte LPC düzeyleri değerlendirilmiş ve uygun antibiyotik alan hastalarda artarken uygun olmayan antibiyotik alan hastalarda artmamıştır [122]. Bizim çalışmamızda biyokimyasal parametrelerden Ferritin yüksekliği LPC düşüklüğüyle ile birlikte mortalite açısından anlamlı olabileceği saptanmıştır. Ferritin için yapılan bir meta analizde kronik hastalıkları olan ve hastalığı şiddetli geçirenlerde yüksek bulunmuş ve yoğun bakım ihtiyacı ile korele olduğu gösterilmiş [123]. Çalışmamızda Ferritinin LPC ile negatif korele olabileceğini ancak po2/fio2 , d-dimer, troponin, laktat, crp gibi hematolojik parametrelerin covid prognoz tayininde LPC'ye kıyasla mortalite açısından prediktivitesinin düşük olduğunu saptadık.

Bu prediktiviteyle uyumlu olarak LPC düşük olanlarda yüksek akımlı nazal oksijen ve mekanik ventilatör ihtiyacı LPC düzeyi yüksek olanlara kıyasla daha fazla olduğunu gözlemledik. Kötü prognozda rol oynayan en önemli neden enfeksiyonun neden olduğu abartılı, kontrolsüz ve şiddetli enflamatuvar yanıttır. Bu yanıt laboratuvar testlerinde karşımıza birçok parametrede olağan dışı değerler görmemize neden olur. Birçok çalışmada lenfopeni kötü gidiş ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle hastalığın takibinde lenfosit düzeylerinin izlenmesi önerilir. Nötrofil/lenfosit oranı ciddi hastalıkta artar ve kötü prognostik belirteç olarak kullanılabilir. Lenfopeni ve artmış nötrofil/lenfosit oranı ağır hastalık ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur [124].Diğer parametreler ise C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), Ferritin, interlökin-6 (IL-6),interlökin-10 (IL-10), tümör nekrosis faktör alfa (TNF-α) ve prokalsitonin (PCT) düzeylerinin yüksekliğidir [125].D-dimer P.emboli, DİC, DVT gibi klinik durumlarda başvurduğumuz bir testken covid 19 enfeksiyonu sırasında da yüksekliği saptanmış [126]. Yüksek d-dimer ve düşük po2/fio2 oranının mortaliteyi arttırmaktadır [127]. Çalışmamızda bu 2 grup arasında hematolojik parametreler açısından ferritin ve d-dimer düzeyi po2/fio2 oranı, eksitus olan grupta aleyhine istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Literatürle uyumlu saptadık.

2019 da yapılan bir meta analizde hastanede kalış süreleri incelenmiş ve sağlıklı taburcu edilen hastaların eksitus olan gruba göre daha uzun süre hastanede kaldıkları saptanmış [127]. Eksitus olan grupta acil servise başvuru anındaki klinik durumunun ağır olması nedeniyle bu hasta grubunda yoğun bakım ünitelerine yatışı daha fazla olup, taburcu olan gruptan anlamlı olarak farklılık göstermektedir. Bu klinik uyumlulukla ilişkili olup beklediğimiz sonuçtur. Hastalarımızın yatış süreleri eksitus olan grupta fazla olup ancak iki grup arasında fark göstermemiştir. LPC düzeyi düşük olan hasta grubumuzun yatış süresi daha uzun olup istatistiksel olarak anlamlıdır. LPC düzeyi düşük olan hastaların bakım süreleri uzamakta ve mortalite oranları artmaktadır. Çalışmamızdaki bu sonucun sebebi olarak hasta grubunun ileri yaş olması nedeniyle takip ve tedavi sürelerinin uzun olduğu düşünüldü.

Hasta gruplarımızı LPC düzeyleri açısından değerlendirdik. LPC'nin artan seviyeleri arteryal aterosklerozda artış, serebral iskemi ve inflamatuar hücre aktivasyon ile ilişkili olarak gösterilmiş [128].

Çalışmamızda Eksitus olan grupta 1. Ve 5. Günde LPC düzeylerinin taburcu olan gruptan daha düşük olduğunu saptadık. Çalışmamızda LPC düzeyinin düşük olan grupta mortalitenin yüksek olmasını enflamatuar yanıtın yeterince oluşturulamamasıyla ilintili olduğu düşündük

Eksitus olan grup ile taburcu olan grup arasında LPC cut off değerini <10.000 olarak saptandı. Cut off un üzerinde ve altında olan hasta gruplarını değerlendirdik. Bu 2 grup arasında yaş, cinsiyet, aşı durumu, kronik hastalık açısından anlamlı fark saptamadık. Enfeksiyon dışında LPC düzeyi düşüklüğüne neden olan kronik hastalıkların gruplar arasında farklılık göstermemesi Covid pnömonisi şiddetinin LPC düzeyi ile ilişkili olduğunu düşündük. Çünkü hastalarımızın BT tutulumu yüksek olanlarda 1. Gün LPC düzeyi daha düşüktü.

LPC düzeyinin cut offun altında olduğu hastalarda acil servise başvuru anındaki klinik şiddette fark saptamadık. Bu durumu hastalarımızın ileri yaş, geçirilmiş svo alhzeimer gibi GKS skorunu ve klinik şiddetini etkileyecek kronik rahatsızlıklarına bağlı olarak subjektif değerlendirmeler neticesinde farklılık göstermediği düşünüldü.

LPC düzeyi cutt offun altında olup servis yatışı olan 10 hastanın servis takiplerinde 4'ünde mortalite geliştiği görüldü. Bunun sonucunda LPC düzeyi düşük olan hastaların takip ve tedavisinin daha agresif olması ve yoğun bakım şartlarında yapılması gerektiği düşünülmüştür.

Taburcu olan ve eksitus olan gruplar arasında 1. Ve 5. gün LPC düzeyleri incelendi. Eksitus olan grupta LPC düzeyi 1. günde tüm hasta grupları ortalamasının altında olup 5. günde daha da azalmıştır. Ancak taburcu olan grupta 1. Ve 5. gün LPC düzeyleri arasında düşüş olmasına rağmen genel ortalama değerinin altına inmemiştir. LPC düzeyi cutt offun altında olan hasta grubunda %50 olan mortalite oranı cutt offun üzerinde olan hasta grubunda %3.5 olarak saptanmıştır. Tüm bu sonuçlar bize LPC düzeylerinin yüksek duyarlılık ve negatif prediktif değerine sahip olduğunu göstermiştir.

# 6. SONUÇLAR

Covid-19'a bağlı klinik ve prognoz tayini için bir çok biyomarker araştırılmaktadır. Yapmış olduğumuz çalışmada acil servise başvuran BT tutulumu hastaların başvuru anında ki ve yatışlarının 5. Günündeki serum LPC düzeylerini inceledik.1.Gün LPC düzeyinin mortalite açısından yüksek duyarlılık ,orta düzeyde özgüllük ve ileri düzeyde negatif prediktif değeriyle Covid pnömonisi nedeniyle acil servise başvuran hastalarda prognoz tayini açısından değerli bir biyobelirteç olabileceğini saptadık. Çalışmamız prospektif pilot çalışma olup testin güvenilirliği ve klinik önemi açısından hasta sayısının daha fazla olduğu klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. 5. Gün LPC değerleri için anlamlı bir fark saptanmamıştır.

# 7. KAYNAKLAR


1. Ghebreyesus, T., *World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-25 May 2020*.
2. Bakanliği, T.S., *COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Rehberi*. Erişim: https://covid19bilgi. saglik. gov. tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi. pdf (Erişim Tarihi: 16.07. 2020), 2020.
3. Nair, G.B. and M.S. Niederman, *Updates on community acquired pneumonia management in the ICU*. Pharmacol Ther, 2021. **217**: p. 107663.
4. Matsumoto, T., T. Kobayashi, and K. Kamata, *Role of lysophosphatidylcholine (LPC) in atherosclerosis*. Current medicinal chemistry, 2007. **14**(30): p. 3209-3220.
5. Singhal, T., *A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19)*. Indian J Pediatr, 2020. **87**(4): p. 281-286.
6. Jacofsky, D., E.M. Jacofsky, and M. Jacofsky, *Understanding Antibody Testing for COVID-19*. J Arthroplasty, 2020. **35**(7S): p. S74-S81.
7. Ujike, M. and F. Taguchi, *Incorporation of spike and membrane glycoproteins into coronavirus virions*. Viruses, 2015. **7**(4): p. 1700-25.
8. Kumar, S., et al., *Morphology, genome organization, replication, and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*, in *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. 2020, Springer. p. 23-31.
9. Velavan, T.P. and C.G. Meyer, *The COVID-19 epidemic*. Trop Med Int Health, 2020. **25**(3): p. 278-280.
10. Li, H., et al., *Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives*. Int J Antimicrob Agents, 2020. **55**(5): p. 105951.
11. Song, W., et al., *Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2*. PLoS Pathog, 2018. **14**(8): p. e1007236.
12. Millet, J.K., et al., *Ezrin interacts with the SARS coronavirus Spike protein and restrains infection at the entry stage*. PLoS One, 2012. **7**(11): p. e49566.
13. Pamuk, S., A. Özkan, and B. Polat, *Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and management of COVID-19*. The Turkish Journal of Ear Nose and Throat, 2020. **30**(1): p. 1-9.
14. Organization, W.H., *Novel coronavirus situation report-2. January 22, 2020*. 2020.
15. Chen, J., *Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV—a quick overview and comparison with other emerging viruses*. Microbes and infection, 2020. **22**(2): p. 69-71.

16. Mahase, E., *Coronavirus covid-19 has killed more people than SARS and MERS combined, despite lower case fatality rate.* BMJ, 2020. **368**: p. m641.
17. Memikoğlu, O. and V. Genç, *COVİD-19.* E-Kitap, Ankara Üniversitesi Basımevi: Ankara, 2020. **13**.
18. Zhu, N., et al., *A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019.* N Engl J Med, 2020. **382**(8): p. 727-733.
19. Sönmezer, M.Ç. and A. Ġnkaya, *COVID-19: Viroloji, patogenez, klinik özellikler ve tedavi.* COVID-19 Pandemisi ve Romatolojik Hastalıklar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, 2020: p. 1-8.
20. Zhao, X., et al., *2020 update on human coronaviruses: One health, one world.* Med Nov Technol Devices, 2020. **8**: p. 100043.
21. Hoffmann, M., et al., *SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.* Cell, 2020. **181**(2): p. 271-280 e8.
22. Jeffers, S.A., et al., *CD209L (L-SIGN) is a receptor for severe acute respiratory syndrome coronavirus.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. **101**(44): p. 15748-53.
23. Chen, Y.L., *Q., Guo, D.(2020) Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, parthenogenesis.* Journal of Virology. **92**: p. 418423.
24. Hamming, I., et al., *Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis.* J Pathol, 2004. **203**(2): p. 631-7.
25. Sungnak, W., et al., *HCA Lung Biological Network.* SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nat. Med, 2020. **26**: p. 681-687.
26. Rahman, S., et al., *Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence.* Expert Rev Clin Pharmacol, 2021. **14**(5): p. 601-621.
*27.* Wang, R., et al., *Emergence of SARS-like coronavirus poses new challenge in China.* J Infect, 2020. **80**(3): p. 350-371.
28. He, D., et al., *The relative transmissibility of asymptomatic COVID-19 infections among close contacts.* Int J Infect Dis, 2020. **94**: p. 145-147.
29. Wu, J.T., K. Leung, and G.M. Leung, *Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study.* Lancet, 2020. **395**(10225): p. 689-697.

30. Ye, Q., B. Wang, and J. Mao, *The pathogenesis and treatment of the `Cytokine Storm' in COVID-19.* J Infect, 2020. **80**(6): p. 607-613.
31. Wu, Z. and J.M. McGoogan, *Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention.* JAMA, 2020. **323**(13): p. 1239-1242.
32. COVID, G.d.L.B., *19. Il Medico di Medicina Generale e la pandemia di COVID-19: alcuni aspetti di etica e di organizzazione. Versione del 25 maggio 2020*. 2020, Roma: Istituto Superiore di Sanità.
33. Kang, Y.J., *Mortality Rate of Infection With COVID-19 in Korea From the Perspective of Underlying Disease.* Disaster Med Public Health Prep, 2020. **14**(3): p. 384-386.
34. Giacomelli, A., et al., *Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study*. Clin Infect Dis, 2020. **71**(15): p. 889-890.
35. Spinato, G., et al., *Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection.* JAMA, 2020. **323**(20): p. 2089-2090.
36. Goyal, P., et al., *Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City*. N Engl J Med, 2020. **382**(24): p. 2372-2374.
37. Cheung, K.S., et al., *Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis.* Gastroenterology, 2020. **159**(1): p. 81-95.
38. Wang, D., et al., *Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China.* JAMA, 2020. **323**(11): p. 1061-1069.
39. Guan, W.J., et al., *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.* N Engl J Med, 2020. **382**(18): p. 1708-1720.
40. Chen, N., et al., *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study*. Lancet, 2020. **395**(10223): p. 507-513.
41. Huang, I. and R. Pranata, *Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis.* J Intensive Care, 2020. **8**: p. 36.
42. Gomes, C., *Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19).* Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, 2020. **2**(3).

43. Wang, Y., et al., *Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in acute respiratory distress syndrome patients: a retrospective study.* J Thorac Dis, 2018. **10**(1): p. 273-282.
44. Tatum, D., et al., *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Outcomes in Louisiana COVID-19 Patients.* Shock, 2020. **54**(5): p. 652-658.
45. Kearon, C., et al., *An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial.* Ann Intern Med, 2006. **144**(11): p. 812-21.
46. Tang, N., et al., *Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia.* J Thromb Haemost, 2020. **18**(4): p. 844-847.
47. Huang, C., et al., *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.* Lancet, 2020. **395**(10223): p. 497-506.
48. Huang, I., et al., *C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis.* Ther Adv Respir Dis, 2020. **14**: p. 1753466620937175.
49. Fox, S.E., et al., *Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans.* Lancet Respir Med, 2020. **8**(7): p. 681-686.
50. Liu, T., et al., *The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019.* EMBO Mol Med, 2020. **12**(7): p. e12421.
51. Wu, Z. and J.M. McGoogan, *Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention.* JAMA, 2020. **323**(13): p. 1239-1242.
52. Shi, S., et al., *Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China.* JAMA Cardiol, 2020. **5**(7): p. 802-810.
53. Knuplez, E. and G. Marsche, *An Updated Review of Pro- and Anti-Inflammatory Properties of Plasma Lysophosphatidylcholines in the Vascular System.* Int J Mol Sci, 2020. **21**(12).
54. Lauber, K., et al., *Apoptotic cells induce migration of phagocytes via caspase-3-mediated release of a lipid attraction signal.* Cell, 2003. **113**(6): p. 717-30.
55. Li, X., et al., *IL-35 (Interleukin-35) Suppresses Endothelial Cell Activation by Inhibiting Mitochondrial Reactive Oxygen Species-Mediated Site-Specific Acetylation of H3K14 (Histone 3 Lysine 14).* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018. **38**(3): p. 599-609.

56. Hiraoka, M., A. Abe, and J.A. Shayman, *Cloning and characterization of a lysosomal phospholipase A2, 1-O-acylceramide synthase.* J Biol Chem, 2002. **277**(12): p. 10090-9.
57. Schmitz, G. and K. Ruebsaamen, *Metabolism and atherogenic disease association of lysophosphatidylcholine.* Atherosclerosis, 2010. **208**(1): p. 10-8.
58. Birgbauer, E. and J. Chun, *New developments in the biological functions of lysophospholipids.* Cell Mol Life Sci, 2006. **63**(23): p. 2695-701.
59. Fukushima, N., et al., *Lysophospholipid receptors.* Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2001. **41**: p. 507-34.
60. Vance, D.E. and J.E. Vance, *Phospholipid biosynthesis in eukaryotes*, in *Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes*. 2008, Elsevier. p. 213-244.
61. Wilensky, R.L., et al., *Inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2 reduces complex coronary atherosclerotic plaque development.* Nat Med, 2008. **14**(10): p. 1059-66.
62. Quinn, M.T., S. Parthasarathy, and D. Steinberg, *Lysophosphatidylcholine: a chemotactic factor for human monocytes and its potential role in atherogenesis.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1988. **85**(8): p. 2805-9.
63. Liu, P., et al., *The mechanisms of lysophosphatidylcholine in the development of diseases.* Life Sci, 2020. **247**: p. 117443.
64. Ivarie, R. and J.A. Morris, *Activation of a nonexpressed hypoxanthine phosphoribosyltransferase allele in mutant H23 HeLa cells by agents that inhibit DNA methylation.* Mol Cell Biol, 1986. **6**(1): p. 97-104.
65. Kabarowski, J.H., et al., *Lysophosphatidylcholine as a ligand for the immunoregulatory receptor G2A.* Science, 2001. **293**(5530): p. 702-5.
66. Bach, G., et al., *Single lysophosphatidylcholine components exhibit adjuvant activities in vitro and in vivo.* Clin Vaccine Immunol, 2010. **17**(3): p. 429-38.
67. Prokazova, N.V., N.D. Zvezdina, and A.A. Korotaeva, *Effect of lysophosphatidylcholine on transmembrane signal transduction.* Biochemistry (Mosc), 1998. **63**(1): p. 31-7.
*68.* Yan, J.J., et al., *Therapeutic effects of lysophosphatidylcholine in experimental sepsis.* Nat Med, 2004. **10**(2): p. 161-7.
69. Yoder, M., et al., *Bioactive lysophosphatidylcholine 16:0 and 18:0 are elevated in lungs of asthmatic subjects.* Allergy Asthma Immunol Res, 2014. **6**(1): p. 61-5.

70. Dial, E.J., et al., *A direct role for secretory phospholipase A2 and lysophosphatidylcholine in the mediation of LPS-induced gastric injury.* Shock, 2010. **33**(6): p. 634-8.
71. Zhou, X., et al., *Identification of Lysophosphatidylcholines and Sphingolipids as Potential Biomarkers for Acute Aortic Dissection via Serum Metabolomics.* Eur J Vasc Endovasc Surg, 2019. **57**(3): p. 434-441.
72. Yoshioka, K., et al., *Lysophosphatidylcholine mediates fast decline in kidney function in diabetic kidney disease.* Kidney Int, 2022. **101**(3): p. 510-526.
73. Litmanovich, D.E., et al., *Review of Chest Radiograph Findings of COVID-19 Pneumonia and Suggested Reporting Language.* J Thorac Imaging, 2020. **35**(6): p. 354-360.
74. Cozzi, D., et al., *Chest X-ray in new Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection: findings and correlation with clinical outcome.* Radiol Med, 2020. **125**(8): p. 730-737.
75. Ufuk, F. and R. Savaş, *Chest CT features of the novel coronavirus disease (COVID-19).* Turkish journal of medical sciences, 2020. **50**(4): p. 664-678.
76. Jin, Y.H., et al., *A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version).* Mil Med Res, 2020. **7**(1): p. 4.
77. Bernheim, A., et al., *Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection.* Radiology, 2020. **295**(3): p. 200463.
78. Bai, H.X., et al., *Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from non-COVID-19 viral pneumonia at chest CT.* Radiology, 2020. **296**(2): p. E46-E54.
79. Fields, B.K.K., et al., *Imaging of COVID-19: CT, MRI, and PET.* Semin Nucl Med, 2021. **51**(4): p. 312-320.
80. Simpson, S., et al., *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 - Secondary Publication.* J Thorac Imaging, 2020. **35**(4): p. 219-227.
81. Watanabe, A., et al., *One-year follow-up CT findings in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis.* Respirology, 2022. **27**(8): p. 605-616.
82. Pivetta, E., et al., *Lung Ultrasonography for the Diagnosis of SARS-CoV-2 Pneumonia in the Emergency Department.* Ann Emerg Med, 2021. **77**(4): p. 385-394.
83. Islam, N., et al., *Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19.* Cochrane Database Syst Rev, 2021. **3**(3): p. CD013639.

84. Soldati, G., et al., *Is There a Role for Lung Ultrasound During the COVID-19 Pandemic?* J Ultrasound Med, 2020. **39**(7): p. 1459-1462.
85. Ji, L., et al., *Prognostic value of bedside lung ultrasound score in patients with COVID-19.* Crit Care, 2020. **24**(1): p. 700.
86. Corman, V.M., et al., *Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR.* Euro Surveill, 2020. **25**(3).
87. Kucirka, L.M., et al., *Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure.* Ann Intern Med, 2020. **173**(4): p. 262-267.
88. Che, Y., et al., *Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of an Inactivated Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Vaccine in Healthy Adults.* Clin Infect Dis, 2021. **73**(11): p. e3949-e3955.
89. Godbout, E.J., et al., *Severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2) seroprevalence among healthcare workers in a low prevalence region.* Infect Control Hosp Epidemiol, 2022. **43**(1): p. 120-122.
90. Prokop, M., et al., *CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19-Definition and Evaluation.* Radiology, 2020. **296**(2): p. E97-E104.
91. Hamid, S., M.Y. Mir, and G.K. Rohela, *Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics).* New Microbes New Infect, 2020. **35**: p. 100679.
92. He, X., et al., *Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19.* Nat Med, 2020. **26**(5): p. 672-675.
93. Zhou, P., et al., *Bacterial and fungal infections in COVID-19 patients: A matter of concern.* Infect Control Hosp Epidemiol, 2020. **41**(9): p. 1124-1125.
*94.* Singh, A.K., et al., *Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature.* Diabetes Metab Syndr, 2021. **15**(6): p. 102329.
95. Jayk Bernal, A., et al., *Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients.* N Engl J Med, 2022. **386**(6): p. 509-520.
96. Wang, M., et al., *Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro.* Cell Res, 2020. **30**(3): p. 269-271.
97. Zhang, R. and E. Mylonakis, *In inpatients with COVID-19, none of remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir, or interferon beta-1a differed from standard care for in-hospital mortality.* Ann Intern Med, 2021. **174**(2): p. JC17.

98. Group, R.C., et al., *Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19.* N Engl J Med, 2020. **383**(21): p. 2030-2040.
99. Furuta, Y., et al., *T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections.* Antiviral Res, 2009. **82**(3): p. 95-102.
*100.* Ozlusen, B., et al., *Effectiveness of favipiravir in COVID-19: a live systematic review.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2021. **40**(12): p. 2575-2583.
101. Caly, L., et al., *The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro.* Antiviral Res, 2020. **178**: p. 104787.
102. Lopez-Medina, E., et al., *Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial.* JAMA, 2021. **325**(14): p. 1426-1435.
103. Group, R.C., et al., *Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19.* N Engl J Med, 2021. **384**(8): p. 693-704.
*104.* Kalil, A.C., et al., *Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19.* N Engl J Med, 2021. **384**(9): p. 795-807.
105. Investigators, R.-C., et al., *Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19.* N Engl J Med, 2021. **384**(16): p. 1491-1502.
106. Richardson, P., et al., *Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease.* Lancet, 2020. **395**(10223): p. e30-e31.
*107.* Stebbing, J., et al., *COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments.* Lancet Infect Dis, 2020. **20**(4): p. 400-402.
108. Cao, Y., et al., *Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial.* J Allergy Clin Immunol, 2020. **146**(1): p. 137-146 e3.
109. Guimaraes, P.O., et al., *Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia.* N Engl J Med, 2021. **385**(5): p. 406-415.
110. Connors, M., et al., *SARS-CoV-2 Vaccines: Much Accomplished, Much to Learn.* Ann Intern Med, 2021. **174**(5): p. 687-690.
111. Lopez Bernal, J., et al., *Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant.* N Engl J Med, 2021. **385**(7): p. 585-594.
112. Chavez-MacGregor, M., et al., *Evaluation of COVID-19 mortality and adverse outcomes in US patients with or without cancer.* JAMA oncology, 2022. **8**(1): p. 69-78.

113. Biswas, M., et al., *Association of Sex, Age, and Comorbidities with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Intervirology, 2020: p. 1-12.
114. Chavez, S., et al., *Coronavirus Disease (COVID-19): A primer for emergency physicians.* Am J Emerg Med, 2021. **44**: p. 220-229.
115. Carpenter, C.R., et al., *Diagnosing COVID-19 in the Emergency Department: A Scoping Review of Clinical Examinations, Laboratory Tests, Imaging Accuracy, and Biases.* Acad Emerg Med, 2020. **27**(8): p. 653-670.
116. Zhou, F., et al., *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.* Lancet, 2020. **395**(10229): p. 1054-1062.
117. Zhang, J.J., et al., *Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China.* Allergy, 2020. **75**(7): p. 1730-1741.
118. Zhou, F., et al., *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.* The lancet, 2020. **395**(10229): p. 1054-1062.
119. Mudatsir, M., et al., *Predictors of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis.* F1000Res, 2020. **9**: p. 1107.
120. Cho, W.H., et al., *Lysophosphatidylcholine as a prognostic marker in community-acquired pneumonia requiring hospitalization: a pilot study.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2015. **34**(2): p. 309-15.
121. Cho, W.H., et al., *Clinical significance of enzymatic lysophosphatidylcholine (LPC) assay data in patients with sepsis.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2012. **31**(8): p. 1805-10.
122. Park, D.W., et al., *Impact of serial measurements of lysophosphatidylcholine on 28-day mortality prediction in patients admitted to the intensive care unit with severe sepsis or septic shock.* J Crit Care, 2014. **29**(5): p. 882 e5-11.
123. Cheng, L., et al., *Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis.* J Clin Lab Anal, 2020. **34**(10): p. e23618.
124. Moradi, E.V., et al., *Increased age, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and white blood cells count are associated with higher COVID-19 mortality.* The American journal of emergency medicine, 2021. **40**: p. 11-14.
125. Khinda, J., et al., *Association between markers of immune response at hospital admission and COVID-19 disease severity and mortality: A meta-analysis and meta-regression.* J Med Virol, 2021. **93**(2): p. 1078-1098.

126. Halaby, R., et al., *D-Dimer elevation and adverse outcomes.* J Thromb Thrombolysis, 2015. **39**(1): p. 55-9.

*127.* Velavan, T.P. and C.G. Meyer, *Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers.* Int J Infect Dis, 2020. **95**: p. 304-307.

128. Jickling, G.C. and J. Montaner, *Lysophosphatidylcholine to stratify risk of ischemic stroke in TIA.* Neurology, 2015. **84**(1): p. 17-8.