

COVID-19 Nedeniyle Hastaneye Yatırılarak Tedavi Edilen Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Prognozla İlişkisi: Kesitsel Çalışma

The Relationship Between Demographic and Clinical Characteristics of Hospitalized COVID-19 Patients with Prognosis: Cross-Sectional Study

¹Serdanur ÖZDEMİR^a, ²Bilge YILMAZ KARA^b, ³Aziz GÜMÜŞ^b, ⁴Uğur KESİMAL^c

^aSağlık Bilimleri Üniversitesi Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ABD, Trabzon, Türkiye

^bRecep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ABD, Rize, Türkiye

^cAnkara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji ABD, Ankara, Türkiye

ÖZET Amaç: Milyonlarca ölüme neden olan koronavirüs hastalığı-2019'un [coronavirus disease-2019 (COVID-19)] kesin tedavisi henüz bilinmediğinden, mortalite açısından yüksek riskli grupların ve prognoza etki eden faktörlerin belirlenmesi önemlidir. Çalışmamızda, hastaneye yatırılarak izlenen COVID-19 olgularının demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi; prognoza ve mortaliteye etkili faktörlerin saptanması amaçlandı. **Gereç ve Yöntemler:** Pandemi servisi veya yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi almış, polimeraz zincir reaksiyonu testi pozitif hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri retrospektif olarak incelendi. Pnömoni şiddeti, yatış süresi, mortalite verileri incelendi. Mortalite ilişkili faktörler değerlendirildi. **Bulgular:** Çalışmadaki 165 hastanın yaş ortalaması 59±16 (%58 erkek) yılı. Hastaların %57'si hiç sigara içmemişken, %43'ü eski veya aktif içiciydi. En sık görülen komorbid hastalıklar hipertansiyon (%50,3) ve diyabet (%25,5). İleri yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, yüksek modifiye Charlson Komorbidite İndeksi, geliş oksijen saturasyon düşüklüğü, yüksek tomografi skoru ve uzun yatış süresinin mortaliteyi öngördüğü belirlendi. Nötrofil, nötrofil lenfosit oranı, üre, laktat dehidrogenaz, C-reaktif protein (CRP), ferritin yüksekliği ve albümin düşüklüğü ile mortalite arasında pozitif korelasyon izlendi. Nötrofil değerleri 4.000/µL ve üzerinde olması, CRP düzeyinin 50 mg/L'nin üzerinde olması ve ferritin değerinin 700 ng/mL'nin üzerinde olması mortalite riskinde sırasıyla 9 kat 5,7 kat ve 3,8 kat artışa neden olmaktadır. Takipte, tedavisine steroid eklenmek zorunda kalınan hastaların mortalitesinin daha fazla olduğu saptanmıştır. **Sonuç:** Komorbiditesi yüksek, yaşlı, erkek, başlangıçta oksijen saturasyonu düşük, tomografi skoru yüksek ve laboratuvar parametreleri bozulmuş hastalarda mortalite daha fazladır. İlk tedaviye yanıt-sızlık, takipte steroid tedavisi gereksinimi, yoğun bakım ihtiyacı ve uzun süreli yatış diğer kötü prognostik faktörlerdir.

ABSTRACT Objective: It is critical to identify factors affecting prognosis in coronavirus disease-2019 (COVID-19). In this study, we aimed to evaluate the demographic, clinical and laboratory data of hospitalized patients with COVID-19 and to determine the factors affecting the prognosis and survival. **Material and Methods:** Demographic, clinical and laboratory findings of polymerase chain reaction-positive inpatients were evaluated and recorded retrospectively. Pneumonia severity, length of hospital stay, and mortality data were analyzed. **Results:** The mean age of the 165 patients was 59±16 (58% male) years. While 57% of the patients were non-smokers, 43% were quitters or smokers. The most common comorbid diseases were hypertension(50,3%) and diabetes (25,5%). Advanced age, male gender, smoking, high modified Charlson Comorbidity Index, low oxygen saturation, high computed tomography (CT) score at admission was related to mortality. There was a positive correlation between mortality and high neutrophil counts, neutrophil lymphocyte ratio, urea, lactate dehydrogenase, C-reactive protein (CRP), ferritin and low albumin levels. When the neutrophil counts are ≥4,000/µL, there is 9-fold increase in the risk of mortality. CRP levels >50 mg/L causes a 5.7-fold, and ferritin values >700 ng/mL causes a 3.8-fold increase in the mortality risk. Mortality was higher in patients who need add-on steroid therapy during follow-up. **Conclusion:** The mortality rate is higher in patients with COVID-19 who are elderly, male and who have manycomorbidities, low oxygen saturation, high CT score and impaired laboratory parameters. Other factors associated with poor prognosis are unresponsiveness to first treatment, long-term hospitalization and the need for add-on steroids or intensive care admission.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; modifiye Charlson Komorbidite İndeksi; prognoz; mortalite

Keywords: COVID-19; modified Charlson Index; prognosis; mortality

Correspondence: Serdanur ÖZDEMİR
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları ABD, Trabzon, Türkiye
E-mail: serdanur@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Archives of Lung.

Received: 06 Apr 2022

Received in revised form: 01 Jul 2022

Accepted: 11 Aug 2022

Available online: 15 Aug 2022

2619-9459 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Ocak 2022 tarihi itibarıyla dünyada 300 milyondan fazla kişinin hastalanmasına ve yaklaşık 5,5 milyon kişinin ölümüne yol açan koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)] pandemisinin etkileri hâlen sürmektedir.¹ Yapılan çalışmalarda; ileri yaş, erkek cinsiyet, eşlik eden kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve malignitelerin mortalite riskini artırdığına dair sonuçlar elde edilmiştir.^{2,3} Tedavi için birçok antiviral ve antiinflamatuvar ilaçlar denenmiş olup, sadece kortikosteroidlerin hastanede kalış süresini, mortaliteyi ve yoğun bakım ihtiyacını olumlu etkilediği RECOVERY çalışması ile gösterilmiştir.⁴ Bunların yanı sıra antisitokin tedaviler de antiinflamatuvar amaçla kullanılmaktadır. COVID-19'un kesin tedavisi henüz mümkün olmadığı için başvuru anında hangi hastanın prognozunun daha kötü olacağı en çok araştırılan konulardan biridir. Biz de bu çalışmada, Rize ilinde, hastanemiz bünyesinde pandemi servisi ve yoğun bakım ünitelerinde yatırılarak takip edilen COVID-19 olgularının demografik, klinik, laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi ve yatış süreleri ile sağkalıma etkili faktörlerin saptanmasını amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız; tek merkezli, retrospektif, kesitsel, tanımlayıcı bir çalışmadır. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır. Çalışma için Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan onay alındı (tarih: 03.12.2020, no: 40465587-050.01.04-262). İlgili çalışmanın, Rize Eğitim Araştırma Hastanesi bünyesinde yapılması için T.C Rize Valiliği İl Sağlık Müdürlüğünden izin alınmıştır (tarih: 17.09.2020, no: 64247179-799).

Mart 2020-Şubat 2021 tarihleri arasında, pandemi servisi veya yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi almış, polimeraz zincir reaksiyonu [polymerase chain reaction (PCR)] testi pozitif olan 18 yaş üstü COVID-19 hastaları çalışmaya alındı. Hasta verilerine (demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme) dosyalar ve hastane kayıt sisteminden retrospektif olarak ulaşıldı. Yaşı 18'in altında olan hastalar, PCR testi negatif olanlar, gebeler ve dosyasında veri ek-

siği olanlar çalışmadan dışlandı. Komorbiditelerin hastalık şiddeti üzerine etkisinin değerlendirilmesi amacıyla hastaların komorbid durumlarının kantitatif olarak derecelendirilmesi için modifiye Charlson Komorbidite İndeksi (mCKİ) kullanılmıştır. İndeks; diyabet, serebrovasküler olay (SVO), kardiyovasküler hastalık, kronik karaciğer hastalığı, konnektif doku hastalıkları, malignite gibi 19 tıbbi durum içermektedir. Komorbiditeler, kliniği ağırlaştırma oranına göre 1, 2, 3 ve 6 olarak puanlandırılmış olup, toplam puan 0-37 arasında değişir. Puanlama, her hastalığın 12 aylık rölative mortalite riskine göre yapılmaktadır. CKİ, yaş faktörüne göre kolay modifiye edilebilmektedir. mCKİ'nin CKİ'den farkı, 40 yaş üzerindeki her 10 yıl için indekse 1 puan eklenmesidir.^{5,6} İndekste yer almayan hipertansiyon ve hiperlipidemi ise ayrı risk faktörleri olarak belirlenmiş ve kaydedilmiştir. Radyolojik sınıflama; toraks bilgisayarlı tomografide (BT) lezyonların yaygınlık derecesinin değerlendirilmesi amacıyla her lobun tutulum yüzdesi Francone ve ark.nın yöntemi ile ayrı ayrı hesaplanarak skorlanmıştır.⁷ Skorlama yapılırken, her lobun tutulum yüzdesinin toplamı ile bir skor elde edilmiştir. Yüzde 0 tutulum 0 puan, %5'in altında tutulum 1 puan, %5-25 2 puan, %26-50 3 puan, %51-75 4 puan ve %75 üzeri 5 puan almıştır. Tüm loblar benzer şekilde değerlendirilip, 0-25 arasında bir toplam skor elde edilmiştir. Yine klinik bulguların şiddetine göre hastalar T.C Sağlık Bakanlığı 9 Nisan 2020 COVID-19 Polikliniğinde Hasta Yönetimi Rehberi'ne göre komplike olmamış, hafif-orta ve ağır olarak sınıflandırılmıştır. Bu verilerin de hastanede yatış süresi ve mortaliteye etkileri incelenmiştir.⁸ Taburcu olan hastaların 1 ve 3. ay sağkalımları telefon ile veya sistem üzerinden öğrenilip kaydedilmiştir. Verilen ilk tedavi (favipiravir veya hidrosiklorokin) sonrası semptom ve bulgularda iyileşme olması, saturasyon düşüşü olmaması, inflamatuvar belirteçlerde gerileme tedavi başarısı olarak kabul edilirken; hipoksemide derinleşme, inflamatuvar belirteçlerde artış, yoğun bakım ihtiyacı gelişmesi ve ölüm ise tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 165 [%42'si kadın, ortalama Beden Kitle İndeksi (BKİ) 30,0±5,6 kg/m²] hastanın

yaş ortalaması 59±16 yıl idi. Hastaların %57'si (94) hiç sigara içmemişken, %38'ini oluşturan 63 kişilik bir grupsa sigarayı bırakmış hastalardan oluşmaktaydı. Hastalık şiddetine göre sınıflandırıldığında 18 (%10,9) olgu komplike olmamış, 75 (%45,5) olgu hafif-orta pnömoni ve 72 (%43,6) olgu ağır pnömoni tablosunda idi (Tablo 1).

Komorbiditeler incelendiğinde, en sık görülen komorbid hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (%50,3), diabetes mellitus (%25,5), iskemik kalp hastalığı (İKH) (%20), kronik böbrek hastalığı (KBH) (%10,9), KOAH (%9,7), hiperlipidemi (HL) (%9,7), malignite (%9,1) ve SVO (%4,2) idi. Başvuru anındaki semptomlar sıklık sırasına göre 89 (%53,9) hastada hâlsizlik ve öksürük iken, bunu 84 (%50,9) hasta ile nefes darlığı takip etmiştir. Ateş (%40,6), diyare (%9,1) ve balgam çıkarma (%5,5) da sık görülen diğer semptomlar olarak kaydedilmiştir.

Komplike olmamış (n=18) ve hafif-orta pnömoni (n=75) gruplarına kıyasla ağır pnömonili (n=72) grubun daha yaşlı, erkek cinsiyet hâkimiyetinde, mCKİ skoru daha yüksek olan hastalardan oluştuğu görüldü. Ağır pnömoni grubunda sigara öyküsünün anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlendi (Tablo 2). Semptom dağılımı incelendiğinde, ağır pnömoni hastalarının başvuru anında öksürük ve nefes darlığı şikâyetlerinin daha sık olduğu görüldü. Ağır pnömonili hasta grubunun başvuru anındaki oksijen satürasyonlarının daha düşük, toraks BT skorlarının daha yüksek olduğu ve takiplerinde yatış sürelerinin daha uzun olduğu saptandı.

TABLO 1: Olguların başvuru anındaki demografik verileri, hastalık şiddetine göre dağılımları.

Yaş (yıl; ort.±SS)	59±16
Cinsiyet	
Kadın (n/%)	69 (42)
Erkek (n/%)	96 (58)
BKİ (kg/m ²)	30,0±5,6
Sigara (paket/yıl)	11±19
Komplike olmamış olgu (n/%)	18 (%10,9)
Hafif-orta pnömoni (n/%)	75 (%45,5)
Ağır pnömoni (n/%)	72 (%43,6)

SS: Standart sapma; BKİ: Beden Kitle İndeksi.

Çalışmaya dâhil edilen 165 hastanın 25'i (%15,1) takipte hayatını kaybetmiştir. Hayatını kaybedenlerin ise 24'ü (%96) ilk 28 gün içinde, hastane yatışı sırasında hayatını kaybetmiştir. İlk 28 günlük mortalite %15 olarak bulunmuştur. İleri yaş, sigara kullanımı, başvuru anında hipoksi varlığı, toraks BT'deki skorunun ve mCKİ yüksekliğinin mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ölen hastaların ortalama hastanede yatış süresinin anlamlı olarak daha uzun olduğu bulunmuştur (p<0,001). BKİ ve ateş varlığı ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 3).

Univaryant regresyon analizinde yaş faktörünün mortalite üzerine doğrudan etkili olduğu bulunmuştur. Özellikle 65 yaş üzerinde olmanın ölüm riskini yaklaşık 6 kat artırdığı saptanmıştır. Erkek cinsiyetin mortalite açısından daha yüksek risk oluşturduğu belirlenmiştir. Sigara kullanımının miktarı (paket/yıl) arttıkça mortalite riski de anlamlı olarak artmaktadır. Başvuru anında satürasyon düşüklüğü, toraks BT skorunun yüksek olması, uzamış yatış süresi, mCKİ skorunun yüksek olması da mortalite ile doğrudan ilişkili bulunan durumlardandır. Çalışmamızda, komorbid hastalıklardan İKH (p<0,001) ve KBH (p=0,003) varlığının mortaliteyle kuvvetli, KOAH (p=0,059) ve hipertansiyon (p=0,055) tanılarının ise mortalite ile sınırdaki ilişkili olduğu görülmüştür. Diabetes mellitus, HL, SVO ve malignite varlığının mortalite ile ilişkisi gösterilememiştir. İskemik kalp hastalığının mortaliteyi yaklaşık 5 kat [Odds oranı "Odds ratio (OR): 5,231], KBH'nin de yaklaşık olarak 4 kat (OR: 4,561) artırdığı tespit edilmiştir (Tablo 4).

Hastalarımızın laboratuvar parametreleri incelendiğinde, nötrofil, nötrofil lenfosit oranı [neutrophil lymphocyte ratio (NLR)], üre, laktat dehidrogenaz (LDH), C-reaktif protein (CRP) ve ferritin yüksekliği ve albumin düşüklüğü ile mortalite arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. Nötrofil değerleri 4.000/μL ve üzerinde olduğunda mortalite riskinde yaklaşık 9 kat artış görülmektedir. NLR değerinde her bir birimlik artışın ölüm riskinde %13 artışa yol açtığı izlenmiştir. CRP'nin 50 mg/L'nin üzerinde olması mortalite riskinde yaklaşık 5,7 kat, ferritin değerinin 700 ng/mL'nin üzerinde olması ise mortalite riskinde 3,8 kat artışa neden olmaktadır (Tablo 4).

TABLO 2: Hastalık şiddeti ile demografik veriler, semptomlar ve klinik bulgular arasındaki ilişkiler.

	Komplike olmamış (n=18)	Hafif-orta pnömoni (n=75)	Ağır pnömoni (n=72)	p değeri
Yaş (yıl)	45±13	54±17	67±12	<0,001
Cinsiyet (K/E)	4/14	42/33	23/49	0,003
Sigara (paket/yıl)	0 (0-16)	0 (0-2)	15 (0-30)	<0,001
mCKİ	0,5 (0-3)	2 (0-4)	4 (2-5)	<0,001
Öksürük (%)	4 (22)	46 (61)	39 (54)	0,011
Nefes darlığı (%)	2 (11)	26 (35)	56 (78)	<0,001
Geliş %sO ₂	97 (96-98)	96 (95-97)	88 (79-93)	<0,001 [‡] &
BT skoru	1 (0-1)	3 (1-4)	11 (5-19)	<0,001 [†] &

Veriler; ortalama±SS, ortanca (çeyrekler arası aralık) ve % olarak verilmiştir. İstatistiksel yöntemler olarak ANOVA, Kruskal Wallis ve ki-kare testleri uygulanmıştır.

†: Komplike olmamış grup ile hafif-orta pnömoni grubu arasında farklılık mevcut; ‡: Komplike olmamış grup ile ağır pnömoni grubu arasında anlamlı farklılık mevcut; &: Hafif-orta pnömoni grup ile ağır pnömoni grubu arasında anlamlı farklılık mevcut; BT: Bilgisayarlı tomografi; mCKİ: modifiye Charlson Komorbidite İndeksi.

TABLO 3: Mortalite ile demografik veriler ve klinik özellikler arasındaki ilişkiler.

	Tüm hastalar (n=165)	Ölenler (n=25)	Hayatta kalanlar (n=140)	p değeri
Yaş (yıl)	59±16	72±9	56±16	<0,001
Cinsiyet (K/E)	69/96	4/21	65/65	0,004
BKİ (kg/m ²)	30,0±5,6	29,6±5,8	30,1±5,5	0,724
Sigara (pk/yıl)	11 (0-20)	25 (5-35)	0 (0-15)	<0,001
Geliş ateş (C°)	36,6	36,7	36,6	0,904
Geliş %sO ₂	95 (89-97)	80 (68-90)	96 (92-97)	<0,001
BT skoru	4 (1-10)	11 (3-20)	4 (1-7)	0,001
Yatış süresi (gün)	10 (6-15)	15 (12-23)	9 (6-13)	<0,001
mCKİ	3 (0,5-4)	5 (3-6,5)	2 (0-4)	<0,001

Veriler; ortalama±SS, ortanca (çeyrekler arası aralık) ve % olarak verilmiştir. İstatistiksel yöntemler olarak Student-t, Mann-Whitney-U ve ki-kare testleri uygulanmıştır; BKİ: Beden Kitle İndeksi; BT: Bilgisayarlı tomografi; mCKİ: modifiye Charlson Komorbidite İndeksi.

TABLO 4: Univaryant regresyon analizinde mortalite üzerine etkili olduğu saptanan klinik ve laboratuvar özellikleri.

Değişkenler	OR	%95 güven aralığı	p değeri
Yaş (yıl)	1,091	1,047-1,137	<0,001
Yaş>65	6,069	2,274-16,203	<0,001
Cinsiyet (E/K)	4,545	1,485-13,888	0,004
Sigara (pk/yıl)	1,028	1,008-1,048	0,006
Geliş %sO ₂	0,885	0,845-0,928	<0,001
BT skoru	1,119	1,056-1,186	<0,001
Yatış süresi (gün)	1,043	1,004-1,083	0,030
mCKİ	1,539	1,260-1,879	<0,001
İKH	5,231	2,102-13,014	<0,001
KBH	4,561	1,567-13,273	0,005
Nötrofil>4.000 (/µL)	9,497	2,716-33,204	<0,001
NLR	1,135	1,040-1,238	0,004
Üre (mg/dL)	1,029	1,015-1,044	<0,001
LDH (U/L)	1,007	1,004-1,010	<0,001
Albumin (g/L)	0,871	0,789-0,960	0,005
CRP (mg/L)	1,010	1,005-1,015	<0,001
CRP>50 (mg/L)	5,704	2,275-14,301	<0,001
Ferritin (ng/mL)	1,001	1,000-1,001	0,002
Ferritin>700 ng/mL	3,818	1,425-10,229	0,008

BT: Bilgisayarlı tomografi; mCKİ: modifiye Charlson Komorbidite İndeksi; İKH: İskemik kalp hastalığı; KBH: Kronik böbrek hastalığı; NLR: Nötrofil lenfosit oranı; LDH: Laktat dehidrogenaz; CRP: C-reaktif protein.

Çalışmamızda, hafif olguların tedavisinde hidroklorokin, ağır olguların tedavisinde favipiravir, tedavi başarısızlığı gelişmesi durumunda da kortikosteroidler, immün plazma, tosilizumab gibi immün modülatör ajanlar kullanılmıştır. Hidroklorokin, favipiravire göre ilk tedavi başarısında üstünlük göstermiştir [p=0,011, OR: 2,2675, %95 güven aralığı (GA): 4,2553-1,2048]. İlk tedavinin başarısız olduğu durumda, tedavisine kortikosteroid eklenen 55 hastanın 23'ü (%41), steroidsiz izlenen 14 hastanın 1'i (%7) hayatını kaybetmiştir (p=0,015). Tedavisine steroid eklenen hasta grubunda ölüm riski yaklaşık 9 kat daha fazla bulunmuştur (OR: 9,344, %95 GA: 1,140-76,558).

TARTIŞMA

Küresel ölçekte ciddi bir halk sağlığı problemi oluşturan COVID-19'un kesin tedavisi henüz mümkün olmadığı için, başvuru anından itibaren kötü prognoz açısından riskli hasta grubunun belirlenmesi, sürecin yönetiminde kritik öneme sahiptir. Çalışmamızda; ileri yaş, erkek cinsiyet, yüksek komorbidite indeksi ve toraks BT skoru, başvuru anında hipoksi varlığı ve bozulmuş laboratuvar parametreleri (nötrofil, NLR, üre, LDH, CRP ve ferritin yüksekliği ve albumin düşüklüğü) mortaliteyi öngören faktörler olarak belirlendi.

Literatür incelendiğinde; hasta sayıları, çalışma dizaynlarındaki farklılıklar ve veri eksiklikleri nedeniyle elde edilen sonuçlarla ilgili çeşitli kısıtlılıklar olmakla birlikte, pek çok prognostik faktör ve mortaliteyi etkileyen durum tanımlanmıştır.

Çin kökenli bir çalışmada, kadınların enfeksiyona yakalanma oranları daha yüksekken, hastalık tablosu ortaya çıkanlar içinde ise özellikle 50-69 yaş grubunda ağır hastalık ve mortalite oranlarının erkeklerde daha fazla olduğu saptanmıştır.⁹ On Avrupa ülkesinin verilerinin değerlendirildiği bir başka çalışmada, ileri yaş ve erkek cinsiyetin mortaliteyi artırdığı saptanmıştır. 60-69 yaşlar arasında cinsiyet farkının mortalite üzerinde etkisi belirginken, 80 yaş üzerinde cinsiyet farkının önemi azalmıştır. Kadınlarda mortalitenin düşük olmasının hormonal nedenlere ve immün yanıt farklılıklarına bağlı olabileceği düşünülmektedir.¹⁰ Çalış-

mamızdan elde edilen veriler de bu bulgularla uyumluydu.

Ölüm ile ek hastalıklar arasındaki ilişki incelendiğinde, İKH (p<0,001) ve KBH (p=0,003) varlığının mortaliteyi artırdığı tespit edilmiştir. KOAH (p=0,059) ve hipertansiyonun (p=0,055) ise mortalite ile sınırdaki ilişkili olduğu görülmüştür. Literatürdeki daha fazla hasta ile yapılan çalışmalarda da çalışmamızla benzer şekilde İKH, KBH varlığı artmış mortalite ile ilişkili bulunurken, bazı çalışmalarda diyabet, malignite ya da 3 veya üzeri komorbidite varlığında mortalitenin arttığına dair sonuçlar elde edilmiştir.¹¹⁻¹³ Böbrek fonksiyon bozukluğunun kötü prognoz ve mortalite ile birlikteliğini gösteren pek çok çalışma mevcuttur.¹⁴⁻¹⁶

Çalışmamızda, Francone ve ark.'nın COVID-19 akciğer tutulumunun derecesini belirlemek için kullandıkları yöntem ile hesaplanan toraks BT skorunun, mortalite ile sonuçlanan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (p<0,001). BT puanlamasının, hastanın riskini belirlemede ve COVID-19 pnömonisi olan hastaların kısa vadeli sonuçlarını tahmin etmede yardımcı olduğu düşünülmektedir.⁷ Hastaların başvuruda ve takip sırasında çekilen toraks BT'lerinin değerlendirildiği bir çalışmanın sonuçlarına göre COVID-19 nedeni ile ölen hastalarda, BT şiddet skorları ile inflamasyon belirteçleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiş, toraks BT görüntülemesinin hastalığın takibinde ve prognozu tahmin etmede önemli rolü olduğu bildirilmiştir.¹⁷

Çalışmamızın sonuçlarına göre nötrofil sayısının 4.000/μL'nin üzerinde olmasının ölüm riskinde 9 kattan fazla artışa yol açtığı tespit edilirken, literatürde bu bulguları destekleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Lenfosit sayısı azaldıkça ve nötrofil sayısı arttıkça mortalite riskinin ve hastalık şiddetinin arttığı bildirilmiştir.^{18,19} Lenfopeni varlığının hastalık şiddetini, miyokard hasarını, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) oluşumunu ve yoğun bakım ünitesi mortalitesini predikte ettiren en önemli risk faktörü olabileceği vurgulanmıştır.²⁰ Çalışmamızda, lenfopeni ile mortalite arasında direkt ilişki saptanmamasına rağmen NLR'nin artması ile ilişki saptanmıştır.

Akut faz reaktanları ile ölüm riski arasındaki ilişki incelendiğinde; mortalitenin CRP düzeyi 50 mg/L'nin üzerindeki olgularda 5,7 kat, ferritin düzeyi 700 ng/mL'nin üzerindeki olgularda ise 3,8 kat arttığı saptanmıştır. Bir koagülasyon ve inflamasyon belirteci olan D-dimer, Student t-testinde ölen grupta hayatta kalanlara göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,035$), ancak univaryant analizle ölüme etkisi araştırıldığında, ölüme istatistiksel anlamlı etkisi olmadığı görüldü ($p=0,789$). Literatürdeki diğer çalışmalarda D-dimer ve CRP'nin hastalık aktivitesinin izlenmesinde önemli belirteçler olabileceği sonucuna varılmıştır.^{21,22} Bir metaanalizde; yükselmiş serum CRP, prokalsitonin, D-dimer ve ferritin seviyelerinin; şiddetli hastalık, yüksek mortalite, ARDS ve yoğun bakım ihtiyacında artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur.²³ Çalışmamızda da inflamatuvar belirteçlerden; D-dimer, CRP ve ferritin seviyelerinin şiddetli hastalık, mortalite ve yoğun bakım ihtiyacı ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda hastalara verilen tedaviler de değerlendirilmiş olup, hidroklorokin ilk tedavi başarısında favipiravire üstün bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda, hidroklorokinin gastrointestinal ve kardiyak yan etkilere sahip olduğu, favipiravire üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir.²⁴ Hidroklorokin hastanede kalış süresine veya 28 günlük mortaliteye katkı sağlamadığı da gösterilmiştir.²⁵ Çalışmamızda, hidroklorokinin favipiravire üstün bulunmasının nedeninin, hafif olgularda hidroklorokin seçilmesine bağlı olabileceği, bu hastalarda herhangi bir ilaç kullanılsa da benzer sonuçlar alınabileceği sonucuna varılmıştır. Yapılan son metaanalizlerde, favipiravirin de mortalite ve mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltma konusunda hidroklorokin, klorokin, lopinavir/ritonavire üstünlüğü olmadığı bildirilmiştir.²⁶ İlk tedavi başarısızlığı sonrasında, tedavisine steroid eklenen grupta ise mortalite oranlarının belirgin şekilde arttığı izlenmiştir. Bu sonuç, COVID-19 tedavisinde kortikosteroidlerin yaygın olarak kullanılması ile sonuçlanan RECOVERY çalışmasının sonuçlarıyla uyumlu değildir.⁴ Steroid eklenen grubun klinik özellikleri detaylı incelendiğinde, bu grupta kreatinin ($p<0,001$), ferritin ($p=0,001$), CRP ($p=0,06$) ve D-dimer

($p=0,074$) değerlerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, çalışmamıza alınan hasta grubunda şiddetli hastalık tablosunda steroid verildiğini, yüksek mortalite oranlarının steroid tedavisinden ziyade şiddetli hastalığa bağlı olduğunu düşündürmüştür. Bu nedenle çalışmamızda, tedavi başarısının değerlendirilmesinde kötü prognoza sahip olacağı tahmin edilen hastalarda tedaviye kortikosteroid eklendiği için karşılaştırılacak hasta gruplarının benzer özellikte olmamasının bu sonuçlara neden olduğu düşünülmüştür. Yine aynı çalışmada, yüksek doz steroidin olumlu etki yapmak yerine zararlı olabileceği yorumu da yapılmıştır. Steroid dozu, zamanı ve çeşidinin net olmaması da bu sonuçlara katkıda bulunmuş olabilir.

Klinik ve laboratuvar olarak heterojen olan hasta gruplarının karşılaştırılmış olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Bir başka kısıtlılık ise SARS-CoV-2'de meydana gelen mutasyonların hastalık kliniğine yansımalarının çalışmamızda gözetilmemiş olmasıdır. Çalışmamız verilerinin toplandığı dönemde Alfa ve Beta tipi ile Delta varyantının hâkim olması nedeniyle virüsün uğradığı mutasyonların da tedavi yanıtı, mortalite ve hastanede kalış süresi üzerine etkili olabileceği aşikârdır.

SONUÇ

COVID-19'a yakalanmış komorbiditesi fazla, yaşlı, erkek, başlangıçta oksijen satürasyonu düşük, akciğer BT skoru yüksek ve laboratuvar parametreleri bozulmuş olan hastalarda mortalite oranı daha fazladır. Bu hastaların ilk başvuru anından itibaren daha yakın takip edilmesi gerekir. İlk tedaviye yanıtızsızlık, klinik kötüleşme nedeniyle tedaviye steroid ekleme gereksinimi, yoğun bakım ihtiyacının olması, hastanede uzun süreli yatış ve ek tedavilerin uygulanması kötü prognoz ile ilişkili diğer faktörlerdir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Serdanur Özdemir, Bilge Yılmaz Kara; **Tasarım:**

Serdanur Özdemir, Bilge Yılmaz Kara, Aziz Gümüş; **Denetleme/Danışmanlık:** Bilge Yılmaz Kara, Aziz Gümüş; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Serdanur Özdemir, Uğur Kesimal; **Analiz ve/veya Yorum:** Serdanur Özdemir, Bilge Yılmaz Kara, Aziz Gümüş, Uğur Kesimal; **Kaynak Taraması:** Serdanur Özdemir, Bilge Yılmaz Kara; **Makalenin Yazımı:** Serdanur Özdemir, Bilge Yılmaz Kara; **Eleştirel İnceleme:** Bilge Yılmaz Kara, Aziz Gümüş.

KAYNAKLAR

1. Worldometers [Internet]. [Cited: January 8, 2022]. COVID-19 coronavirus pandemic. Available from: [\[Link\]](#)
2. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male*. 2020;23(5):1416-24. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
3. Wu Z, McGoogan JM. 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):1239-42. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
4. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
5. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
6. Extermann M. Measurement and impact of comorbidity in older cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2000;35(3):181-200. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
7. Francone M, Iafate F, Masci GM, Coco S, Cilia F, Manganaro L, et al. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. *Eur Radiol*. 2020;30(12):6808-17. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
8. T.C Sağlık Bakanlığı [Internet]. © 2022 T.C. Sağlık Bakanlığı. [Erişim tarihi: 09.04.2020]. Erişkin Hasta Tedavi Rehberi. Erişim linki: [\[Link\]](#)
9. Qian J, Zhao L, Ye RZ, Li XJ, Liu YL. Age-dependent gender differences in COVID-19 in Mainland China: Comparative Study. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2488-94. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
10. Pradhan A, Olsson PE. Sex differences in severity and mortality from COVID-19: are males more vulnerable? *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):53. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
11. Singh AK, Gupta R, Misra A. Comorbidities in COVID-19: Outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):283-7. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
12. Ssentongo P, Ssentongo AE, Heilbrunn ES, Ba DM, Chinchilli VM. Association of cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with COVID-19 mortality: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(8):e0238215. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
13. Wang AL, Zhong X, Hurd YL. Comorbidity and sociodemographic determinants in COVID-19 mortality in an US urban healthcare system. *MedRxiv*. 2020 Jan 1. [\[Crossref\]](#)
14. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97(5):829-38. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
15. Shao M, Li X, Liu F, Tian T, Luo J, Yang Y. Acute kidney injury is associated with severe infection and fatality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 40 studies and 24,527 patients. *Pharmacol Res*. 2020;161:105107. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
16. Singh J, Malik P, Patel N, Pothuru S, Israni A, Chakinala RC, et al. Kidney disease and COVID-19 disease severity-systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med*. 2022;22(1):125-35. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
17. Hu Y, Zhan C, Chen C, Ai T, Xia L. Chest CT findings related to mortality of patients with COVID-19: a retrospective case-series study. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237302. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
18. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1021-8. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
19. Henry B, Cheruiyot I, Vikse J, Mutua V, Kipkorir V, Benoit J, et al. Lymphopenia and neutrophilia at admission predicts severity and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta Biomed*. 2020;91(3):e2020008. [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
20. Ziadi A, Hachimi A, Admou B, Hazime R, Brahim I, Douirek F, et al. Lymphopenia in critically ill COVID-19 patients: a predictor factor of severity and mortality. *Int J Lab Hematol*. 2021;43(1):e38-40. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
21. Valerio L, Ferrazzi P, Sacco C, Ruf W, Kucher N, Konstantinides SV, et al; Humanitas COVID-19 Task Force. Course of D-dimer and c-reactive protein levels in survivors and nonsurvivors with COVID-19 pneumonia: a retrospective analysis of 577 patients. *Thromb Haemost*. 2021;121(1):98-101. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)

22. El-Shabrawy M, Alsadik ME, El-Shafei M, Abdelmoaty AA, Alazzouni AS, Esawy MM, et al. Interleukin-6 and C-reactive protein/albumin ratio as predictors of COVID-19 severity and mortality. *Egypt J Bronchol.* 2021;15(1):1-7. [[Crossref](#)] [[PMC](#)]
23. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620937175. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. American College of Cardiology [Internet]. © 2020 American College of Cardiology Foundation. [Cited: March 29, 2020]. Ventricular Arrhythmia Risk Due to HydroxychloroquineAzithromycin Treatment For COVID-19. Available from: [[Link](#)]
25. RECOVERY [Internet]. © 2020 Nuffield Department of Population Health. [Cited: January 26, 2020]. Randomised Evaluation for COVID-19 Therapy. Available from: [[Link](#)]
26. Özlüßen B, Kozan Ş, Akcan RE, Kalender M, Yaprak D, Peltek İB, et al. Effectiveness of favipiravir in COVID-19: a live systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(12):2575-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]