



COVID-19 Hastalarının Prognozunu Etkileyen Faktörler: Tek Merkez Deneyimi Factors Affecting the Prognosis of COVID-19 Patients: Single-Center Experience

Yekta Özkılıç¹, Esmâ Eren Eryılmaz², Zeynep Türe Yüce³, İlhami Çelik²

¹ Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Uşak, Türkiye

² Kayseri Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Kayseri, Türkiye

³ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Kayseri, Türkiye

ÖZET

Amaç: COVID-19 pandemisi tüm dünyada milyonlarca insanı etkiledi. Bu çalışmada, merkezimizde takip edilen COVID-19 tanılı hastaların klinik özellikleri ve tedavileri ele alınarak prognozu etkileyen faktörlerin tanımlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma retrospektif gözlemsel bir kohort çalışma olarak yapıldı. Eylül 2020 - Şubat 2021 tarihleri arasında COVID-19 tanısı konmuş hastanemizde yatarak takip ve tedavi edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar ve radyolojik bulguları ile aldıkları tedaviler kaydedildi. Hastaların klinik ağırlıkları ve 28. gün mortalite gelişimi kayıt altına alındı. Hafif-orta ve şiddetli-kritik seyir gösteren hastalar ile ölen ve sağ kalan hastalar arasında demografik veriler, altta yatan hastalıklar, laboratuvar bulguları, akciğer tutulum yüzdeleri ve tedaviler karşılaştırıldı. Bu parametrelerden hastalık seyri ve mortalite açısından yüksek risk faktörü olanlar belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya 500 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 63.01 ± 14.25 yıl olup çoğunluğunu %63.8 (n=319) erkekler oluşturmaktaydı. En sık saptanan semptom nefes darlığı %68.2 (n=341), en sık altta yatan hastalık diabetes mellitus %43.6 (n=218) idi. İleri yaş mortaliteyi arttırıcı risk faktörü olarak bulundu (OR: 1.048, %95 CI, 1.026-1.070, $p < 0.001$). Akciğer tutulum derecesi ortanca %40 (10-90) olan hastalar, %30 (5-90) olanlara göre mortalite açısından artmış riske sahipti (OR: 1.036, %95 CI, 1.024-1.049, $p < 0.001$). Kortikosteroid tedavisi mortaliteyi azaltıcı faktör olarak saptandı (OR: 0.484, %95 CI, 0.270-0.870, $p = 0.015$).

Sonuç: İleri yaş ve akciğer tutulum oranı yüksekliği mortalite artışı ile ilişkilidir. Antiviral tedaviler ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, kortikosteroid tedavisinin mortaliteyi azaltıcı etkisi olduğu gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, klinik seyir, mortalite, SARS-CoV-2

ABSTRACT

Aim: The global impact of the COVID-19 pandemic on a large population has been significant. This study seeks to analyze the prognosis of patients diagnosed with COVID-19 by examining their clinical features and the treatments they received while under observation at our facility.

Materials and Methods: The research was carried out as a retrospective observational cohort study. Data on demographic and clinical characteristics, laboratory and radiological findings, as well as treatments of patients diagnosed with COVID-19 and hospitalized in our facility between September 2020 and February 2021 were collected. The study recorded the clinical severity of the patients and the occurrence of mortality by the 28th day. A comparison was made between demographic information, underlying health conditions, laboratory results, lung involvement rates, and treatments among patients with mild-moderate and severe-critical conditions, as well as between patients who survived and those who did not. Based on these parameters, individuals with high-risk factors for disease progression and mortality were identified.

Results: The study included 500 patients, with a mean age of 63.01 ± 14.25 years, predominantly male (63.8%) (n=319). Shortness of breath was the most common symptom (68.2%) (n=341), and diabetes mellitus was the most prevalent underlying disease (43.6%) (n=218). Advanced age was identified as a risk factor for increased mortality (OR: 1.048, 95% CI, 1.026-1.070, $p < 0.001$). Patients with a median pulmonary involvement of 40% (10-90) had a higher mortality risk compared to those with 30% (5-90) (OR: 1.036, 95% CI, 1.024-1.049, $p < 0.001$). Additionally, corticosteroid treatment was associated with reduced mortality (OR: 0.484, 95% CI, 0.270-0.870, $p = 0.015$).

Conclusion: Enhanced mortality rates are linked to advanced age and a high degree of lung involvement. Although no significant correlation was identified between antiviral therapies and mortality, the administration of corticosteroids was found to decrease mortality rates.

Keywords: COVID-19, clinical course, mortality, SARS-CoV-2

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Yekta Özkılıç, Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Uşak, Türkiye **Email:** gulunaykt.57@gmail.com,
Cite this article as: Özkılıç Y, Eren Eryılmaz E, Türe Yüce Z, Çelik İ. Factors Affecting the Prognosis of COVID-19 Patients: Single-Center Experience. JAMER 2024;9(2):71-79.

Geliş Tarihi: 29.02.2024
Kabul Tarihi: 05.08.2024
Online Yayın: 15.08.2024

GİRİŞ

COVID-19 pnömonisi, asemptomatik seyir ile solunum yetmezliği arasında farklı klinik tablolar şeklinde seyredabilen, ölümlü sonuçlanabilen bir klinik durumdur. COVID-19 hastalarında şiddetli klinik seyir ve olumsuz sonuçları öngören konak faktörleri arasında erkek cinsiyet, ileri yaş ve önceden var olan komorbiditeler yer almaktadır (1).

Kritik seyir gösteren COVID-19 hastalarında ortaya çıkabilen sitokin fırtınası benzeri sendrom ile hiperinflamasyon durumu, hastada saptanan bazı klinik bulguların yanında inflamasyonun hassas göstergeleri olan akut faz reaktanları gibi biyokimyasal belirteçlerin artışı ile saptanabilmekte ve hastalık seyri takip edilebilmektedir (2).

COVID-19 ile etkin şekilde mücadele edebilmek için, Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) veya çoklu organ yetmezliği gelişmesi açısından yüksek riskli hastaların belirlenmesinde yol gösterecek belirteçlerin tanımlanması önem arz etmektedir. Hastalık ve komplikasyonlarının erken tanımlanması, kötü prognoz ve mortaliteyi artıran göstergelerin belirlenmesi; gecikmeden tedaviye başlanması ve tedaviye yanıtın yakından takibinde büyük önem taşımaktadır (1-4).

Bu çalışmada COVID-19 pnömonisi ile yatırılarak takip edilen hastalarda kötü prognoz ve yüksek mortalite ile ilişkili laboratuvar ve klinik parametreler araştırılarak, ağır-kritik hastalık seyri açısından yüksek riskli hastaların belirlenmesi ve erken bir şekilde en etkin tedaviye ulaşımının sağlanması ile prognozu etkileyen faktörlerin tanımlanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma tek merkezli, retrospektif gözlemsel bir kohort çalışma olarak 1 Eylül 2020 ile 1 Şubat 2021 tarihleri arasında COVID-19 tanısı ile Kayseri Şehir Hastanesi'nde yatarak takip ve tedavi edilen hastalarda yürütüldü. Çalışma Kayseri Şehir Eğitim Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 01.09.2022, Protokol no: 355).

Çalışmaya pandemi servis ve yoğun bakım ünitelerinde yatarak takip edilen toplam 500 hasta dahil edildi. En az bir nazo-orofarengal örnekte PCR test sonucu pozitif olan hastalar yatış tarihine göre çalışmaya alınarak; 250 servis, 250 yoğun bakım hasta sayısına ulaşıldığında tarama durduruldu. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından temin edilen COVID-19 PCR testleri, yetkili PCR laboratuvarınca DS Coronex (Gensutek, Türkiye), Biospeedy (Bioeksen, Türkiye) ve Diagnostix (RTA, Türkiye) kitleri kullanılarak Rotor Gene Q (Qiagen, Almanya) cihazında gerçek zamanlı (real-time), ters transkripsiyonlu polimeraz zincir tepkimesi (reverse transcriptase PCR/RT-PCR) ile çalışıldı.

Tekrarlayan hastane yatışları bulunan hastalarda yalnızca ilk yatış anındaki takip ve tedavileri değerlendirmeye alındı.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- En az bir nazo-orofarengal sürüntü örneğinde RT-PCR test sonucunun pozitif olması
- Pandemi servis ve yoğun bakım biriminde yatırılarak takip ve tedavi edilen hastalar
- 18 yaş ve üstü hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Ayaktan takip ve tedavi edilen hastalar
- 18 yaş altı olanlar
- Hastanede 48 saatten az süren yatış süresi
- Toraks bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları COVID-19 ile uyumlu ancak SARS-CoV-2 PCR test sonucu negatif olan hastalar

Hasta bilgilerine hastaların dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemi kayıtlarından ulaşıldı. Var olan sağlık kayıtları yukarıda belirtildiği şekilde dahil edilme ve dışlama kriterleri açısından tarandı. Hastalık teşhisi için U07.3 kodu kullanıldı.

Tüm hastaların demografik verileri (cinsiyet, yaş), altta yatan hastalıkları, başvuru anında mevcut olan belirtileri ve laboratuvar değerleri, tedavi süresince aldıkları ilaçlar ve toraks BT bulguları kaydedildi. Hastalar, hafif-orta ve şiddetli-kritik seyirli hastalık olarak iki gruba ayrıldı. Hafif-orta seyirli hastalık grubuna üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları mevcut olan veya akciğer parankiminde infiltrasyon olduğu halde oda havasında pulse oksimetri ile ölçülen periferik arteriyel oksijen saturasyonu (SpO₂) > %94 olan hastalar dahil edildi. Şiddetli-kritik seyirli hastalık grubuna ise SpO₂ < %94 olan ve oksijen desteği gereksinimi gösteren, solunum sayısı 30/dk üzerinde olan, akciğer tomografisinde parankimde %50'den fazla tutulum saptanan, solunum yetmezliği, çoklu organ yetmezliği, septik şok olan hastalar dahil edildi.

Hastalar takip ve tedavi süreçleri boyunca dahil olduğu en yüksek kategoriye göre gruplandırıldı. Akciğer parankim tutulumunun derecesi belirlenirken görsel nicelik sınıflandırılması kullanılarak tutulum yüzde olarak kaydedildi. Hafif-orta ve şiddetli-kritik hastalık sınıfına ait olan hastalar karşılaştırıldı. Yirmisekizinci gün mortalitesi görülen ve görülmeyen hastalar karşılaştırılıp çok değişkenli analiz yapılarak risk faktörleri belirlendi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY: USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiş olup, karşılaştırmalar için Ki-kare veya Fisher's Exact Test

analizi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğinin tespiti için Shapiro-Wilks testi ve histogram analizleri yapıldı. Parametrik veriler; ortalama±standart sapma şeklinde gösterilirken, gruplar arası anlamlılıklar Student t testi kullanılarak belirlendi. Parametrik olmayan veriler ise; ortanca (min-maks) şeklinde gösterilirken, gruplar arası anlamlılıklar Mann Whitney U testi kullanılarak belirlendi. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. p değeri $\leq 0,05$ olan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 500 hasta alındı. Hastaların demografik verileri, başvuru anındaki semptomları, altta yatan hastalıkları, aldıkları antiviral-antiinflamatuvar tedaviler, yaş aralıkları ve laboratuvar değerleri incelendi. Hastaların yaş ortalaması $63,01 \pm 14,25$ olarak bulundu. Hastaların 319 (%63,8)'i erkek, 181 (%36,2)'i ise kadındı. Hastaların 250'si servis, 250'si yoğun bakım ünitesinde takip edildi. Hastanede kalış süresi ortalama değeri $10,74 \pm 5,55$ gün idi.

Hastaların 354'ünde (%70,8) altta yatan hastalık sayısı en az bir iken, %43,8'ünde (219/500) iki ya da daha fazla alt hastalık mevcuttu. Eşlik eden alt hastalıklar sıklık sırasına göre; Diyabetes Mellitus (DM) %43,6 (218/500), hipertansiyon (HT) %29,4 (147/500), koroner arter hastalığı (KAH) %17,4 (87/500), kronik akciğer hastalığı %13,2 (66/500) ve kronik böbrek hastalığı (KBH) %6,6 (33/500) olarak saptandı.

Hastaların başvuru semptomları ise sıklık sırasına göre; nefes darlığı %68,2 (341/500), myalji %51,2 (256/500), öksürük %35 (175/500) ve ateş %8,8 (44/500) olarak belirlendi. Başvuru anında asemptomatik hastaların oranı ise %6,4 (n=32) idi.

Hastaların yatış süreleri boyunca aldıkları tedavilere bakıldığında; %92,4'ü favipiravir, %1,6'sı remdesivir, %1'i hidrosiklorokin ile tedavi edilmişti. Hastaların %5,2'si ise hiçbir antiviral tedavi almamıştı. Antiinflamatuvar tedavi olarak; hastaların %59,8'ine (299/500) kortikosteroid verilmişti. Bu hastaların arasında ise %37'sine (185/500) deksametazon, %26'sına (130/500) metilprednizolon tedavisi uygulanmıştı. Tosilizumab hastaların %11,4'üne (57/500) verilmişti. Tosilizumab alan hastaların %96,4'ü (55/57) ağır-kritik klinik seyir gösteren hasta grubuna aitti. Hastaların 77'si (%15,4) hafif-orta hastalık grubunda yer alırken, 423'ü (%84,6) şiddetli- kritik klinik bulgulara sahipti. Hastaların 125 (%25)'i kaybedilirken, 375 (%75) hasta şifa ile taburcu edildi. Hafif-orta ve şiddetli-kritik seyirli gruptaki hastaların demografik verileri, altta yatan hastalıkları, aldıkları tedaviler ve mortalitenin karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hafif-orta seyirli grubun yaş ortalaması $57,74 \pm 14,71$ iken şiddetli- kritik seyirli grupta yaş ortalaması $63,97 \pm 13,97$ idi ($p=0.001$). Bilinen bir alt hastalık bulunan hasta oranı; hafif-orta seyirli grupta %50,6 (39/77) iken, şiddetli-kritik seyirli grupta %74,5 (315/423) idi ($p < 0,001$). Altta yatan hastalık sayısı ise hafif-orta seyirli grupta hastaların %23,4'ünde, şiddetli-kritik seyirli hastaların %47,5'inde iki ya da daha fazla sayıda idi ($p < 0,001$).

Hafif-orta seyirli hastaların %7,8'ine (6/77) şiddetli-kritik seyirli hastaların ise %69,3'üne (293/423) kortikosteroid

Tablo 1. Hafif-orta ve şiddetli-kritik seyirli hastaların demografik verileri, altta yatan hastalıkları, tedaviler ve mortalitenin karşılaştırılması

	Hafif-Orta n=77 (%)	Şiddetli-Kritik n=423 (%)	p
Yaş, ortalama (\pm SD)	57.74 \pm 14.71	63.97 \pm 13.97	0.001
Altta yatan hastalık varlığı	39 (50.6)	315 (74.5)	<0.001
İki veya daha fazla altta yatan hastalık varlığı	18 (23.4)	201 (47.5)	<0.001
Altta yatan hastalıklar			
Diabetes mellitus	22 (28.6)	196 (46.3)	0.004
Hipertansiyon	13 (16.9)	134 (31.7)	0.009
Kronik akciğer hastalığı	5 (6.5)	61 (14.4)	0.088
Kardiyovasküler hastalık	11 (14.3)	76 (18.0)	0.433
Kronik böbrek hastalığı	5 (6.5)	28 (6.6)	1.000
Malignite	0 (0.0)	14 (3.3)	0.105
Akciğer Tutulum Derecesi (ortanca, min-maksimum)	10 (5-40)	40 (20-90)	<0.001
Antiviral Tedavi			
Hidrosiklorokin	1 (1.3)	3 (0.7)	0.593
Favipiravir	72 (93.5)	390 (92.2)	0.690
Remdesivir	3 (3.9)	5 (1.2)	0.081
Anti-inflamatuvar Tedavi			
Kortikosteroid	6 (7.8)	293 (69.3)	<0.001
Deksametazon	4 (5.2)	181 (42.8)	<0.001
Metilprednizolon	2 (2.6)	128 (30.3)	<0.001
Tosilizumab	2 (2.6)	55 (13.0)	0.008
Yoğun Bakım ünitesinde Yatış	0 (0.0)	250 (59.1)	<0.001
Mortalite	3 (3.9)	122 (28.8)	<0.001

Tablo 2. Şiddetli-kritik seyirli hastaların cinsiyet ve yaşa göre sınıflandırılması ve karşılaştırılması

Hasta Sayısı		Şiddetli-Kritik Hastalar		
		n	%	p
18-49 yaş	Kadın, n=31	18	58.1	0.002
	Erkek, n=55	48	87.3	
50-64 yaş	Kadın, n=60	41	68.3	0.003
	Erkek, n=111	97	87.4	
65-79 yaş	Kadın, n=66	56	84.8	<0.001
	Erkek, n=113	105	92.9	
80 yaş ve üstü	Kadın, n=24	20	83.3	<0.001
	Erkek, n=40	38	95.0	
Toplam	Kadın, n=181	135	74.6	<0.001
	Erkek, n=319	288	90.3	

tedavisi verilmişti (<0,001). Deksametazon hafif-orta seyirli grupta hastaların %5,2'sine (4/77), şiddetli-kritik seyirli grupta ise hastaların %42,8'ine (181/423) (<0,001); metilprednizolon hafif-orta seyirli hastaların %2,6'sına (2/77), şiddetli-kritik seyirli hastaların %30,3'üne (128/423) verilmişti (<0,001). Tosilizumab alan hastalara bakıldığında ise, hafif-orta seyirli hastaların %2,6'sı (2/77), şiddetli-kritik seyirli hastaların %13,0 (55/423)'ü almıştı (p=0,008). Şiddetli-kritik seyirle takip edilen hastaların %59,1'i (250/423) yoğun bakım ünitesinde takip edilmişti. Şiddetli-kritik seyirli hasta grubunda (%28,8) yirmisekiz günlük mortalite oranları hafif-orta seyirli gruba (%3,9) göre anlamlı oranda yüksek (p<0,001) bulundu.

Şiddetli-kritik seyir açısından yaş aralıklarına göre inceleme yapıldığında tüm yaş gruplarında erkek cinsiyet

kadınlara göre daha fazla oranda bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). Yaş aralıkları açısından (18-49, 50-64, 65-79 ve ≥80 yaş) değerlendirme yapıldığında ise yaş ilerledikçe şiddetli-kritik seyirli hasta oranının arttığı görüldü (Tablo 2).

Hastaların laboratuvar değerlerine bakıldığında; beyaz küre sayısı hafif-orta gruptaki hastalarda ortalama 5,90 (1,20-16,80)/ μ L, şiddetli-kritik seyirli hastalarda 7,50 (1,08-28,60) / μ L idi. Hafif-orta seyirli hastalarda şiddetli-kritik seyreden gruba göre beyaz küre sayısı daha düşük idi (p<0,001). Lenfosit sayısı hafif-orta seyredenlerde ortalama 0,56 (0,13-1,90) / μ L, şiddetli-kritik seyirli hastalarda 0,46 (0,01-1,98) idi. Şiddetli-kritik seyreden hastaların lenfosit sayısı daha düşük bulundu (p=0,038). Nötrofil/Lenfosit oranı hafif-orta seyirli grupta 10,96 (0,79-57,57), şiddetli-kritik seyreden

Tablo 3. Hafif-orta ve şiddetli-kritik seyirli hastalarda başvuru laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Laboratuvar Değerleri-ortanca (min-maksimum)	Hafif- Orta	Şiddetli- Kritik	p
Beyaz küre sayısı $\times 10^3/\mu$ L	5.90 (1.20-16.80)	7.50 (1.08-28.60)	<0.001
Lenfosit $\times 10^3/\mu$ L	0.56 (0.13-1.90)	0.46 (0.01-1.98)	0.038
Nötrofil/lenfosit oranı	10.96 (0.79-57.57)	20.92 (1.25-169.00)	<0.001
Kreatinin, mg/dL	0.70 (0.30-7.50)	0.90 (0.20-11.00)	<0.001
Aspartat aminotransferaz, U/L	23 (11-150)	33 (7-823)	<0.001
Alanin aminotransferaz, U/L	19 (7-142)	25 (3-404)	0.004
Laktat dehidrogenaz, U/L	228 (130-492)	345 (131-1572)	<0.001
C-reaktif protein, mg/L	7.50 (5.00-410.00)	71.00 (5.00-395.00)	<0.001
Ferritin, μ g/L	159 (4-3624)	540 (13-7923)	<0.001
D- dimer, μ g/L	248 (106-4198)	720 (87-9610)	<0.001
Fibrinojen, mg/dL	3940 (99-7970)	5580 (10-51800)	<0.001
Prokalsitonin, μ L	0.07 (0.02-1.30)	0.14 (0.01-45.90)	<0.001

hastalarda ise 20,92 (1,25-169,00) idi ($p<0,001$). AST değeri hafif-orta seyirli hastalarda ortalama 23 (11-150) U/L, şiddetli-kritik seyredenlerde 33 (7-823) U/L bulunmuş olup ağır-kritik seyirli grupta anlamlı olarak daha yüksek idi ($p<0,001$). Hafif-orta seyirli hastaların ALT değeri 19 (7-142) U/L, şiddetli-kritik seyredenlerde 25 (3-404) U/L olup aralarındaki fark anlamlı idi ($p=0,004$). Hafif-orta seyirli hastalarda LDH 228 (130-492) U/L, şiddetli-kritik seyirli hastalarda 345 (131-1572) U/L olup şiddetli-kritik seyreden grupta daha yüksek idi ($p<0,001$). Başvuru sırasında CRP değeri de hafif-orta seyirli hastalarda ortalama 7,50 (5,00-410,00) mg/L bulunmuş iken şiddetli-kritik seyredenlerde 71,00 (5,00-395,00) mg/L ($p<0,001$); D-Dimer hafif-orta seyirli hastalarda 248 (106-4198) µg/L, şiddetli-kritik seyirli hastalarda 720 (87-9610) µg/L ($p<0,001$); fibrinojen hafif-orta seyirli hastalarda 3940 (99-7970) mg/dL, şiddetli-kritik seyredenlerde 5580 (10-51800) mg/dL ($p<0,001$) olup şiddetli-kritik seyreden hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek olarak bulundular (Tablo 3).

Sağ kalım ve ölümlerle sonuçlanan hastaların demografik verileri, altta yatan hastalık, akciğer tutulum derecesi ve

tedavilerinin karşılaştırılması Tablo 4'te gösterilmiştir. Buna göre ölen hastaların yaş ortalaması $69,84 \pm 11,88$ iken sağ kalan hastalarda yaş ortalaması $60,74 \pm 14,27$ olarak bulundu. Çok değişkenli analizde ileri yaş mortaliteyi artırıcı bir risk faktörü olarak bulundu (OR:1,048, %95 CI, 1,026-1,070, $p<0,001$).

Altta yatan hastalıklar incelendiğinde sağ kalan hastaların %65,8'inde (247/375) alt hastalık mevcut iken ölenlerin %85,6'sında (107/125) alt hastalık vardı ($p<0,001$). Sağ kalanların %39,7'sinde (149/375) iki ve daha fazla alt hastalık saptanmışken bu oran ölenlerde %56,0 (70/125) idi ($p=0,004$). DM varlığı sağ kalan hastalarda %38,9 (146/375) iken ölenlerde %57,6 (72/125) olarak bulundu. KBH sağ kalan hastaların %4,8 (18/375)'inde, ölen hastaların %12,0 (15/125)'inde saptandı. DM ve KBH varlığı ölen hastalarda daha yüksek oranda bulundu (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,005$).

Akciğer parankim tutulum derecesi sağ kalanlarda ortalama %30 (5-90) olarak bulunmuş iken ölen hastalarda %40 (10-90) idi. Ölenlerde akciğer tutulum derecesi daha yüksek idi ($p<0,001$). Akciğer tutulum derecesinin fazlalığı mortalite

Tablo 4. Sağ kalan ve ölen hastalarda demografik verilerin, altta yatan hastalıkların, akciğer tutulum derecesinin ve aldıkları tedavilerin karşılaştırılması.

	Sağ Kalanlar n=375	Ölenler n=125	p	Çok Değişkenli Analiz OR (95% CI), p
Yaş, Ortalama (± SD)	60.74±14.27	69.84±11.88	<0.001	1.048 (1.026-1.070), <0.001
Altta Yatan Hastalık Varlığı	247 (65.8)	107 (85.6)	<0.001	1.006 (0.486- 1.083), 0.987
İki veya daha fazla altta yatan hastalık varlığı	149 (39.7)	70 (56.0)	0.004	0.907 (0.527- 1.561), 0.726
Altta yatan hastalıklar				
Diabetes mellitus	146 (38.9)	72 (57.6)	0.001	1.055 (0.607- 1.834), 0.849
Hipertansiyon	107 (28.5)	40 (32.0)	0.461	
Kronik akciğer hastalığı	47 (12.5)	19 (15.2)	0.448	
Kardiyovasküler hastalık	61 (16.3)	26 (20.8)	0.247	
Kronik böbrek hastalığı	18 (4.8)	15 (12.0)	0.005	
Malignite	12 (3.2)	2 (1.6)	0.348	
Akciğer Tutulum Derecesi (ortalama, minimum- maksimum)	30 (5-90)	40 (10-90)	<0.001	1.036 (1.024- 1.049), <0.001
Antiviral Tedavi				
Hidroksiklorokin	3 (0.8)	1 (0.8)	1.000	
Favipiravir	348 (92.8)	114 (91.2)	0.559	
Remdesivir	6(1.6)	2(1.6)	1.000	
Anti-inflamatuar Tedavi				
Kortikosteroid	236 (63.4)	63 (49.2)	0.005	0.484 (0.270- 0.870), 0.015
Deksametazon	150 (40.3)	35 (27.3)	0.009	0.799 (0.434- 1.471), 0.472
Metilprednizolon	97 (26.1)	33 (25.8)	0.948	
Tosilizumab	50 (13.3)	7 (5.6)	0.018	0.664 (0.269- 1.639), 0.374
Hafif-Orta	2 (%2.7)	-		
Şiddetli-Kritik	48 (%16.1)	7 (%5.6)	0.003	

artışı açısından risk faktörü olarak bulundu (OR:1.036, %95 CI, 1.024- 1.049, p<0.001).

Hastaların aldıkları antiviral tedavilerin mortaliteye etkisi gözlenmedi. Anti-inflamatuvar tedaviler değerlendirildiğinde sağ kalanların %63.4'ü (236/375), ölen hastaların %49.2'si (63/125) kortikosteroid tedavisi almıştı (p=0.005). Kortikosteroid tedavisi almış olmak mortaliteyi azaltıcı risk faktörü olarak bulundu (OR:0.484, %95 CI, 0.270-0.870, p=0.015). Dekametazon sağ kalan hastalarda %40.3 (150/375), ölen hastalarda %27.3 (35/125) hastada kullanılmış iken (p=0.009); sağ kalan hastaların % 26.1 (97/375)'i, ölen hastaların %25.8 (33/125)'i metilprednizolon almıştı (p=0.948). Tosilizumab tedavisi ise sağ kalan hastaların %13.3 (50/375) ve ölen hastaların %5.6'sına (7/125) verilmişti (p=0.018). Şiddetli-kritik seyirli hasta grubunda sağ kalan hastaların %16.1'i tosilizumab almışken, ölenlerin %5.6'sı almıştı (p=0.003).

Ölen hastaların yaş aralığı ve cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde ölen hastalarda 65-79 yaş aralığında erkeklerde kadınlara göre mortalite oranı daha yüksek görüldü (p=0.003). Cinsiyetten bağımsız yaş aralıkları olarak (18-49, 50-64, 65-79 ve 80 yaş ve üstü) değerlendirme yapıldığında ise yaş ilerledikçe mortalite oranlarının da arttığı görüldü. Hastalarda mortalite oranı 18-49 yaş grubunda %4.6; 50-64 yaş grubunda %21.6; 65-79 yaş grubunda %31.8; 80 yaş ve üzeri hastalarda %42,1 oranında bulundu. Sağ kalan ve ölenlerde başvuru anındaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 5'te gösterilmiştir.

Beyaz küre sayısı ortancası sağ kalanlarda 6.90 (1.08-26.4) / μ L, ölenlerde 8.50 (2.00-28.6) / μ L idi. (p<0.001). Lenfosit sayısı ortanca değeri sağ kalan ve ölen hastalarda

sırası ile 0.52 (0.01-1.98) / μ L ve 0.38 (0.01-1.13) / μ L olarak saptandı (p=0.001). Nötrofil/Lenfosit oranı sağ kalanlarda 16.67 (0.79-149.00) iken ölenlerde 30.90 (3.00- 169.00) idi (p<0.001). Sağ kalanlarda kreatinin değeri 0.81 (0.20-11.00) mg/dl iken ölenlerde 1.10 (0.30-7.50) mg/dl olup, ölen hastalarda daha yüksek bulundu (p<0.001). Sağ kalanlarda AST ortanca 29 (7-284) U/L, ölenlerde 37 (11-823) U/L olup ölenlerde daha yüksek idi (p<0.001). ALT ortanca değeri sağ kalanlarda 22 (3-404) U/L, ölenlerde 25 (5-284) U/L olup aralarında anlamlı fark saptanmadı (p=0.214). Sağ kalanlarda LDH değeri 309 (130-849) U/L, ölenlerde 441 (168-1572) U/L olup ölen hastalarda daha yüksek idi (p<0.001). CRP sağ kalanlarda ortanca 45 (5-410) mg/L iken ölenlerde 103 (5-393) mg/L (p<0.001); ferritin ortancası sağ kalanlarda 361 (4-4316) μ g/L, ölenlerde 740 (13-7923) μ g/L (p<0.001); D-Dimer ortanca sağ kalanlarda 487 (87-9000) μ g/L, ölenlerde 1453 (143-9610) μ g/L (p<0.001); fibrinojen sağ kalanlarda 4990 (10-5180) mg/dL, ölenlerde 5980 (10-9920) mg/dL (p<0.001) olup ölen hastalarda daha yüksek olarak bulundular.

TARTIŞMA

COVID-19 salgını tüm dünyaya hızlı bir şekilde yayılarak önemli sağlık problemlerine yol açmıştır. Birçok önlem alınmaya çalışılmasına karşın milyonlarca insanda yüksek morbidite ve mortalite oranıyla sonuçlanmıştır. Bu durum en başta sağlık sistemi olmak üzere birçok alanda olumsuz sonuçlara yol açmıştır. COVID-19 tedavisinde bir takım gelişmeler sağlanmakla beraber halen kesin tedavisi bulunmamakta olup, hastalığın ciddi seyredebileceği hastaları öngörebilmek açısından hastaların klinik gidişinin iyi izlenmesine ve olumsuz seyri işaret edecek bazı parametrelerin bilinmesine ihtiyaç vardır. Bu şekilde

Tablo 5. Sağ kalan ve ölen hastalarda başvuru laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

Laboratuvar Değerleri- ortanca (min-maksimum)	Sağ Kalanlar	Ölenler	p
Beyaz küre sayısı $\times 10^9/\mu$ L	6.9 (1.08-26.4)	8.5 (2.0-28.6)	<0.001
Lenfosit $\times 10^9/\mu$ L	0.52 (0.01-1.98)	0.38 (0.01-1.13)	0.001
Nötrofil/Lenfosit oranı	16.67 (0.79-149.00)	30.90 (3.00-169.00)	<0.001
Kreatinin, mg/dL	0.81 (0.20-11.00)	1.10 (0.30-7.50)	<0.001
Aspartat aminotransferaz, U/L	29 (7-284)	37 (11-823)	<0.001
Alanin aminotransferaz, U/L	22 (3-404)	25 (5-284)	0.214
Laktat dehidrogenaz, U/L	309 (130-849)	441 (168-1572)	<0.001
C-reaktif protein, mg/L	45 (5-410)	103 (5-393)	<0.001
Ferritin, μ g/L	361 (4-4316)	740 (13-7923)	<0.001
D- dimer, μ g/L	487 (87-9000)	1453 (143-9610)	<0.001
Fibrinojen, mg/dL	4990 (10-5180)	5980 (10-9920)	<0.001
Prokalsitonin, μ L	0.10 (0.01-45.9)	0.23 (0.02-33.0)	<0.001

hastalığın kötü seyretmesi açısından yüksek risk altında olan hastaların önceden tahmin edilebilmesi tedavide kullanılacak tüm ilaçların gecikmeden uygun zamanda kullanılmasını sağlayacak ve sonuçta morbidite ve mortalitenin azalmasına çok büyük katkı sağlayacaktır(1,2).

COVID-19'da hastalığın şiddetli seyretmesi açısından yüksek riskli hastaları erken tanıyabilmek için farklı epidemiyolojik ve klinik özellikler incelenmiştir. Yapılan birçok çalışmada yaş ilerledikçe hastalığın şiddetli seyretme riskinin ve buna bağlı olarak da mortalite oranının arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda yatarak takip edilen tüm hastaların yaş ortalaması 63.01±14.25 yıl olarak bulundu. Şiddetli-kritik grupta bulunan hastaların yaş ortalaması (63.97±13.97 yıl) hafif-orta gruptaki hastalara (57.74±14.71 yıl) göre daha yüksekti (p=0.001). Mortalite oranının da yaş ilerledikçe arttığı görüldü. Karla ve arkadaşlarının (5) 70 çalışmayı kapsayan meta analizinde, hastaneye yatış riski açısından her yaş için %3.4, hastane içi mortalite açısından ise yaş başına %5.7 artış saptandığı belirtilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nden bildirilen bir çalışmada ise yatırılarak takip edilen 508 hastanın %20'si 20-44 yaş, %18'i 45-54 yaş, %17'si 55-64 yaş, %36'sı 65-84 yaş ve %9'unun 85 yaş ve üzeri olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada yoğun bakım ünitesinde takip edilme oranının da yaş arttıkça arttığı görülmüştür (20-44 yaş aralığında %2-4 iken 75-84 yaş aralığında %11-31). Vaka-ölüm yüzdelerinin de yaşla birlikte artış gösterdiği, en yüksek yüzde 85 yaş ve üzeri hastalarda (%10-%27) bulunurken, 20-54 yaş aralığında bu oranın %1'in altına düştüğü belirtilmiştir (6). Literatürde 423.117 hastayı içeren 42 çalışmanın metaanalizinde, ileri yaş yine mortaliteyi artıran risk faktörü olarak bildirilmiştir (7). Birleşik Krallık'tan bildirilen 17.278.392 hasta içeren bir metaanalizde 80 yaş ve üzeri bireylerde ölüm riski, 50-59 yaş aralığındaki bireylere göre 20 kat artmış olarak bildirilmiştir (8). Amerika Birleşik Devletleri'nde de 12 Şubat ve 16 Mart 2020 arasında COVID-19 tanısı konan 2449 hasta incelenmiş; Çin'den gelen bulgulara benzer şekilde, meydana gelen ölümlerin %80'i 65 yaş ve üzeri hastalarda bildirilmiştir (6). İleri yaş gurubunda hastalığın daha şiddetli ve ölümcül seyretme olasılığındaki artış, altta yatan hastalık oranının da daha fazla oranda olmasına bağlı olabilir. Ayrıca yaşlanma CD4+ T ve CD8+ T hücrelerinin sayısını, B hücrelerinin fonksiyonlarını etkilemekte ve enfeksiyonlara karşı verilen bağışıklık yanıtının daha düşük olmasına yol açmaktadır (9). İleri yaş gurubundaki hastaların mümkünse yatırılarak takip ve tedavi edilmesi, takip için kullanılan parametrelerin daha sık aralıklarla izlenmesi; hastalığın ağır seyretme riskinin ve dolayısıyla mortalite oranının azalmasına neden olabilir. Ayrıca bu durum ileri yaş gruplarında aşılamanın önemini daha da ön plana çıkarmaktadır.

COVID-19'da hastaların akciğer parankim tutulum dereceleri, takiplerde gelişebilecek hastanın oksijen ihtiyacını ve hastalık prognozunu belirleyen önemli bir

faktördür. Bu çalışmada toraks BT tutulum yüzdesinin yüksek olması mortaliteyi artırıcı risk faktörü olarak saptandı (OR:1.036, %95 CI, 1.024-1.049, p<0.001). Li ve arkadaşlarının (10) 93 hasta içeren retrospektif çalışmasında her akciğer üç bölgeye ayrılarak [üst (karina üstü), orta (karina-alt pulmoner vene kadar), alt (alt pulmoner venin altı)] tutulum yüzdelerine göre puanlama yapmışlardır. Sağ kalan ve ölenlerde ilk beş gün için toraks BT skorlarında farklılık saptanmazken, beşinci günden sonraki toraks BT'lerde ölenlerin skoru daha yüksek olarak bulunmuştu. Seri toraks BT skorları hastalığın seyri esnasında nötrofil/lenfosit oranı, LDH düzeyleri, D-dimer ile pozitif korelasyon gösterirken; lenfosit sayısı ve yüzdesi ile negatif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Ruch ve arkadaşları (4) 572 hasta içeren retrospektif çalışmalarında toraks BT'de görsel nicelik kullanarak yüzdelerine göre akciğer tutulum derecelerini belirlemişlerdir. Akciğer tutulumu >%50 olan hastalarda <%25 olanlara kıyasla nötrofil ve CRP sayısını daha yüksek, lenfosit sayısını ise daha düşük olarak bulmuşlardır. Toraks BT tutulum yüzdesinin yüksek olmasının hastalığın ağır seyretmesinde risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda toraks BT tutulumu >%50 olan hastalara daha fazla oranda pulmoner emboli teşhisi konduğunu bildirmişlerdir. Toraks BT tutulumu COVID-19 hastalarında ilk tanı anında yardımcı olmakla beraber, prognostik faktör olarak hasta takiplerinde de kullanılabilir. Tutulum yüzdelerinin artışı hastanın takiplerinde oksijen ihtiyacının artabileceği, komplikasyon gelişebileceği (pnömotoraks, pulmoner emboli), hastalığın ağır seyredebileceği açısından uyarıcı olarak kabul edilebilir.

COVID-19'da tedavi aşamasında bir takım antiviral ilaçların yanında konakta oluşan aşırı ve uygunsuz hiperinflatuar cevabı baskılamak amacıyla antiinflamatuvar tedaviler kullanılmıştır. Bu çalışmada hastaların %59.8'ine kortikosteroid tedavisi verildiği saptandı. Hastaların %11.4'ü ise tosilizumab almıştı. Kortikosteroid tedavisi almış olmak mortaliteyi azaltıcı risk faktörü olarak saptandı. (OR:0.484, %95 CI, 0.270-0.870, p=0.015). Tosilizumab sağ kalan hastalarda ölenlere kıyasla (%13.3'e karşı %5.6) daha fazla oranda kullanılmıştı (p=0.018). Şiddetli-kritik seyreden hastalar içinde de sağ kalan hastalarda ölenlere göre (%16.1'e karşı %5.6) tosilizumab yine daha fazla oranda kullanılmıştı (p=0.003). Tosilizumab kullanımı mortaliteyi azaltmış iken istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Brezilya'da 41 yoğun bakım ünitesinde takip edilen 299 hastayı içeren, COVID-19 ile ilişkili ARDS gelişen hastalarda intravenöz deksametazonun, ventilatörsüz takip edilen gün sayısını artırıp artırmadığını belirlemek için bir çalışma planlanmıştır. İntravenöz deksametazon artı standart bakım kolunda ventilatörsüz gün (6.6 gün) sayısında, standart bakım koluna (4 gün) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu bildirmişlerdir (OR:2.26;

%95 CI, 0.2-4.38; p=0.040). Ancak 28 günlük mortalite açısından anlamlı bir fark bildirilmemiştir (11). Kritik seyirli 1703 hasta içeren bir meta-analizde ise; 678 hasta hidrokortizon, deksametazon veya metilprednizolon almışken 1025 hasta standart bakım veya plasebo almıştı. Kortikosteroid kolunda 222 (%32.7) hastada ölüm meydana gelmişken standart bakım kolunda 425 (%41.4) ölüm meydana gelmişti. Bu çalışmada sistemik kortikosteroid uygulamasının 28 günlük tüm nedenlere bağlı mortalitede azalmaya ilişkili olduğu bildirilmiştir (12). SARS-CoV-2 ile ilişkili ARDS gelişiminin nedenlerine bakıldığında, abartılı konak inflamatuvar yanıtının etkili olduğuna işaret eden çok sayıda kanıt vardır. COVID-19 seyrinde ilk aşama olan “viremik faz”dan sonra; hastaların bir kısmında monositler, nötrofiller, makrofajlar, akciğer endotel ve epitel hücrelerinden büyük miktarda inflamatuvar sitokinler üretilmeye başlar (örn., IL-6, IL-18, TNF- α , GM-CSF). İn vitro ve in vivo çalışmalarda, glukokortikoidlerin IL-1 β , TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri inhibe ettiği gösterilmiştir (13).

Randomize, kontrollü, açık etiketli RECOVERY çalışmasında 1964 hasta tosilizumab ve 2049 hasta standart bakım koluna alınmış olup tosilizumab dozu vücut ağırlığına göre belirlenmiştir (ağırlık >90 kg ise 800 mg; ağırlık >65 ve \leq 90 kg ise 600 mg; ağırlık >40 ve \leq 65 kg ise 400 mg ve ağırlık \leq 40 kg ise 8 mg/kg). Takip eden klinisyenin görüşüne göre cevap alınamadıysa 12-24 saat sonra ikinci bir doz uygulanabildiği bildirilmiştir. Tosilizumab kolunda 1964 hastadan 1647’si (%84) ve standart bakım kolunda 2049 hastadan 77’si (%4) en az bir doz tosilizumab (veya başka bir IL-6 antagonisti olan sarilumab) almıştı (14).

Tosilizumab, standart bakım koluyla karşılaştırıldığında 28 günlük mortalitede önemli bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (OR:0.85, %95 CI, 0.76–0.94, p=0.0028). Aynı zamanda 28 gün içinde hastaneden taburcu olma olasılığının da daha yüksek olmasıyla ilişkilendirilmiştir (%57’ye karşı %50; OR:1.22, 1.12–1.33, p<0.0001). Tosilizumabın yararının, oksijen tedavisi ihtiyacı gelişen COVID-19 hastaları için artık standart bakım olan sistemik bir kortikosteroid ile tedavi görenler arasında açıkça görüldüğünü bildirmişlerdir. Hipoksi gelişen ve sistemik inflamasyon bulguları olan COVID-19 hastalarında, sistemik bir kortikosteroid artı tosilizumab kombinasyonu uygulamasının; takiplerinde oksijen tedavisi gerektiren hastalarda mortaliteyi yaklaşık üçte bir oranında ve invaziv mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda neredeyse yarıya kadar azaltmasının bekleneceği gösterilmiştir (14).

On üç çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde 2120 hastanın %31.8’i tosilizumab alırken %68.2’sinin almadığı belirtilmişti. Mortalite riskinin tosilizumab alan hastalarda almayanlara göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (OR = 0.42, 95% CI, 0.26-0.69, p = 0.0005). Meta-analize dahil edilen çalışmalardan Somers ve arkadaşları (15) 24

saatten daha uzun mekanik ventilasyon desteği uygulanan hastalarda, tosilizumab tedavisinin yararının düşük olarak sonuçlanabileceğini belirtmişlerdir. Türkiye’den bildirilen düşük (<200 mg) ve yüksek doz (\geq 200 mg) tosilizumab’ın etkilerini karşılaştıran bir çalışmaya 160 hasta dahil edilmiştir. Kırk hasta kontrol grubunda bulunurken, yetmiş hastanın düşük doz tosilizumab, 50 hastanın ise yüksek doz tosilizumab aldığı bildirilmiştir. Mortalite oranının düşük doz tosilizumab alan hastalarda yüksek doz alan hastalara kıyasla daha az olduğunu bildirmişlerdir (%12.9’a karşı %30, p=0.008). İkincil enfeksiyon oranını da yüksek doz tosilizumab alanlarda, düşük doz alanlara ve kontrol grubuna göre daha yüksek oranda saptamışlardır (16). Bu nedenle, solunum fonksiyonlarında kötüleşme olan, ARDS gelişen, takiplerinde CRP değerinde artış görülen hastalarda (hiperenflamatuvar yanıt gelişen) hastalığın ağır seyretmesini önlemek açısından glukokortikoidler ve tosilizumab kullanılabilir. Hastaların semptom başlangıç zamanını ayrıntılı sorgulamak ve takiplerde biyobelirteçlerini dikkatli izlemek, hiperenflamatuvar fazı doğru saptayabilmek ve gerekli zamanda antiinflamatuvar kullanımı açısından önem arz etmektedir.

Sonuç

Çalışmamızda COVID-19 tanısıyla takipli hastalarda prognostik olarak kullanılacak laboratuvar değerleri; şiddetli-kritik hastalık ve mortalite gelişimi açısından etkili olan faktörler incelendi. Şiddetli-kritik seyirli COVID-19 hastalarında, hafif-orta seyirli hastalara göre, alt hastalık sayısı daha fazla, akciğer tutulum yüzdesi, yaş ortalaması ve akut faz reaktanları daha yüksektir. Antiviral tedaviler ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, kortikosteroid tedavisinin mortaliteyi azaltıcı etkisi olduğu gözlemlendi.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, Kayseri Şehir Eğitim Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. (01.09.2022/ 355)

Çıkar Çatışması: Bu çalışmada yazarlar çıkar çatışması bildirmemektedir.

Finansal Kaynak: Bu çalışma ile ilgili herhangi bir finansal kaynaktan yararlanılmamıştır.

Yazar Katkıları: Konsept – Y.Ö.; Tasarım - Y.Ö.; Denetleme – E.E.E., Z.T.Y., İ.Ç.; Veri Toplanması ve/veya İşleme – Y.Ö.; Analiz ve/veya Yorum – Y.Ö., E.E.E.; Literatür Taraması – Y.Ö., İ.Ç.; Makale Yazımı – Y.Ö., E.E.E., Z.T.Y.

KAYNAKLAR

1. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO clinical characterisation protocol: Prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985.
2. Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, et al. COVID-19: immunopathogenesis and immunotherapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020 Jul 25;5(1):128.
3. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 27:ciaa478.
4. Ruch Y, Kaeuffer C, Ohana M, Labani A, Fabacher T, Bilbault P, et al. CT lung lesions as predictors of early death or ICU admission in COVID-19 patients. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020 Oct 1;26(10):1417.e5-1417.e8.
5. Starke KR, Reissig D, Petereit-Haack G, Schmauder S, Nienhaus A, Seidler A. The isolated effect of age on the risk of COVID-19 severe outcomes: A systematic review with meta-analysis. *BMJ Global Health*. 2021 Dec 1;6(12):e006434.
6. CDC COVID-19 Response team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) - United States, february 12-March 16, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020 Mar 27;69(12):343-346.
7. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infectious Diseases*. 2021 Aug 21;21(1):855.
8. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020 Aug 20;584(7821):430-436.
9. Goronzy JJ, Weyand CM. Successful and maladaptive T cell aging. *Immunity*. 2017 Mar 21;46(3):364-378.
10. Li L, Yang L, Gui S, Pan F, Ye T, Liang B, et al. Association of clinical and radiographic findings with the outcomes of 93 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Theranostics*. 2020 May 15;10(14):6113.
11. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al; Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1307-1316.
12. Sterne JA, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta-analysis. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1330-1341.
13. Brattsand R, Linden M. Cytokine modulation by glucocorticoids: mechanisms and actions in cellular studies. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 1996;10 (Sup2):81-90.
14. Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, Brightling CE, Sarkar R, Thomas K, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial RECOVERY Collaborative Group. *medRxiv* 2021;02(11):21249258.
15. Sarfraz A, Sarfraz Z, Sarfraz M, Aftab H, Pervaiz Z. Tocilizumab and COVID-19: A meta-analysis of 2120 patients with severe disease and implications for clinical trial methodologies. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2021 Jun 28;51(3):890-897.
16. Celik I, Eryilmaz Eren E, Kilinc-oker A, Eren D, Yildiz M, Kanat A, et al. Low-dose tocilizumab is associated with improved outcome and a low risk of secondary infection in severe COVID-19 pneumonia. *International Journal of Clinical Practice*. 2021 Dec;75(12):e14997.