TÜRKİYE CUMHURİYETİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

# YENİ CORONAVİRUS 2019 HASTALIĞI NEDENİYLE AYAKTAN TAKİP EDİLEN ERİŞKİN HASTALARININ 28 GÜN İÇİNDE HASTANEYE YATIŞ İNSİDANSI VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Dr HÜSEYİN BİLGİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HALK SAĞLIĞI ANA BİLİM DALI

I. DANIŞMAN

Prof Dr PINAR AY

II. DANIŞMAN

Prof Dr ULUHAN SİLİ

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

# YENİ CORONAVİRUS 2019 HASTALIĞI NEDENİYLE AYAKTAN TAKİP EDİLEN ERİŞKİN HASTALARININ 28 GÜN İÇİNDE HASTANEYE YATIŞ İNSİDANSI VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Dr HÜSEYİN BİLGİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HALK SAĞLIĞI ANA BİLİM DALI

I. DANIŞMAN

Prof Dr PINAR AY

II. DANIŞMAN

Prof Dr ULUHAN SİLİ

**BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmemiş bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr Hüseyin Bilgin

**TEŞEKKÜR**

Yüksek lisans öğretimim süresi boyunca desteğini ve güvenini her zaman hissettiren değerli Halk Sağlığı Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Dilşad SAVE'ye, kendileriyle karşılaştığım ve kendilerini tanıdığım için çok şanslı olduğum değerli danışmanlarım Prof. Dr. Pınar AY'a, ve Prof Dr Uluhan SİLİ'ye teşekkür ederim. Tez sorusu ve yöntemin oluşturulmasında ve ayrıca verilerin toplanmasında büyük emeği geçen Prof Dr Ahmet TOPUZOĞLU'na ve Halk Sağlığı Anabilim Dalı asistan hekimlerine teşekkür ederim.

Yüksek lisans ve doktora yapma konusunda beni teşvik eden ve destekleyen Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Volkan KORTEN'e, bölümün diğer öğretim üyelerine ve tez verilerinin tamamlanmasında katkısı olan Aile Hekimliği Anabilim Dalı'ndan Prof Dr Çiğdem APAYDIN KAYA'ya teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim süresince bana güç veren ve destek olan sevgili eşim Dr Beyza ÖREN BİLGİN'e ve ailemizin 6 ve 2 yıllık üyeleri, oğlum Ali Mert ve kızım Tomris'e sonsuz sevgilerimi yolluyor ve teşekkür ediyorum.

## İÇİNDEKİLER


TEŞEKKÜR ..... i
İÇİNDEKİLER ..... ii
KISALTMALAR ve SEMBOLLER ..... iv
ŞEKİL LİSTESİ ..... v
TABLO LİSTESİ ..... v
1. ÖZET ..... 1
2. SUMMARY ..... 2
3. GİRİŞ ve AMAÇ ..... 3
3.1 Araştırmanın Gerekçesi ..... 3
3.2 Çalışmanın Amacı ..... 4
3.3 Çalışmanın Ana Hipotezi ..... 4
4. GENEL BİLGİLER ..... 5
4.1 COVID-19 Epidemiyolojisi ..... 5
4.2 MÜPEAH'de COVID-19 Hastalarının Ayaktan Takibi ile İlgili İşleyiş ..... 6
4.3 COVID-19 Hastalarında Kritik Hastalık ve Ölüm ile İlişkili Risk Faktörleri ..... 8
4.4 Ayaktan Takip Edilen COVID-19 Hastaları ile İlgili Türkiye'de Yapılan Çalışmalar ..... 11
5. GEREÇ ve YÖNTEM ..... 13
5.1 Araştırmanın Türü ..... 13
5.2 Araştırmanın Yeri ve Zamanı ..... 13
5.3 Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri ..... 13
5.4 Araştırmanın Örneklemi ..... 13
5.5 Veri Toplama Araçları ve Yöntemi ..... 14
5.6 Verilerin Toplanması Süreci ..... 14
5.6.1 Bağımlı Değişkenler (Çıktılar) ..... 14
5.6.2 Bağımsız Değişkenler (Maruziyetler/Nedenler) ..... 14
5.7 İstatistik Analizleri ..... 16
5.8 İzinler ve Etik ..... 16
6. BULGULAR ..... 17
6.1 Hastaların Genel Özellikleri ..... 17

6.2 Görüntüleme, Mikrobiyolojik ve Biyokimyasal Bulgular .....21
6.3 İlk 28 Gün İçinde Hastaneye Yatış İnsidansı .....21
6.4 İlk 28 Günde Hastaneye Yatış ile İlişkili Faktörler, Tek Değişkenli Analizler .....24
6.5 İlk 28 Günde Yatış ile İlişkili Faktörler, Çok Değişkenli Analiz .....29
7. TARTIŞMA ve SONUÇ .....35
7.1 28 Günlük Hastaneye Yatış İnsidansının Değerlendirilmesi .....35
7.2 Hastaneye Yatış ile İlişkili Risk Faktörleri .....39
7.3 Ayaktan İzlenen Hastaların Tedavi Kararı Açısından Bu Çalışma Katkı Sağlayabilir mi? .....48
7.4 Çalışmanın Güçlü Yanları .....50
7.5 Çalışmanın Sınırlılıkları .....50
8. SONUÇ .....51
9. KAYNAKLAR .....52

# KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ

SARS-CoV-2: Ciddi Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2

COVID-19: Yeni Coronavirus 2019 Hastalığı

MÜPEAH: Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

HSYS: Halk Sağlığı Yönetim Sistemi

HT: Hipertansiyon

DM: Diabetes Mellitus

Ct: cycle treshold

BT: Bilgisayarlı tomografi

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Asetil aminotransferaz

CRP: C reaktif protein

HR: Hazard ratio

GA: Güven aralığı

$SpO_2$: Oksijen satürasyonu

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

# ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Çalışmanın akış şeması ..... 17
Şekil 2: Başvurudan sonra 28 gün içinde hastaneye yatış insidansı ..... 22
Şekil-3: Yaş kategorilerine göre 28 günlük hastaneye yatış insidansı ..... 30
Şekil 4: Semptomlara göre 28 günlük hastaneye yatış insidansı ..... 31
Şekil 5: Hipertansiyon varlığına göre 28 günlük hastaneye yatış insidansı ..... 32

# TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Hastaların (n=368) demografik ve klinik özellikleri .....19

Tablo 2: Hastaların başvuru anındaki fizik muayene, görüntüleme ve laboratuvar bulguları .....20

Tablo-3: Başvurudan hastaneye yatışa kadar geçen süre .....22

Tablo-4: Yatırılan hastaların hastaneye yatış endikasyonları ve başvurudan yatışa kadar geçen süre .....23

Tablo-5: 28 gün içinde hastaneye yatış ile ilişkili faktörler, tek değişkenli analizler .....25

Tablo-6 :28 gün içinde yatışa etki eden başvuru görüntüleme, vital bulgular ve laboratuvar parametreleri, tek değişkenli analizler .....28

Tablo-7: 28 gün içinde hastaneye yatış ile ilişkili faktörler, tek ve çok değişkenli analizler .....33

# 1. ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı; İstanbul'da yer alan bir üniversite hastanesine 21 Mart – 21 Mayıs 2020 tarihleri arasında başvurup, ayaktan takip kararı verilen PCR pozitif COVID-19 hastalarında, ilk başvurunun ardından 28 günlük dönemdeki hastaneye yatış insidansının ve yatışı etkileyen faktörlerin belirlenmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Retrospektif kohort olarak planlanan çalışmada hastaların sosyodemografik özellikleri, başvuru şikayetleri, sigara içme durumu, komorbiditelerin varlığı ve viral yükü gösteren döngü eşiği değeri (cycle treshold, Ct) bağımsız değişkenler, başvurudan sonraki 28 günlük hastaneye yatış bağımlı değişken olarak tanımlanmıştır. Hastaneye yatışa neden olan faktörler tek ve çok değişkenli istatistiksel analizlerle incelenmiştir. Çok değişkenli istatistiklerde Cox regresyon analizi yapılmış ve etki büyüklüğü hazard ratio (HR) ile ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak belirlenmiştir.

**Bulgular ve Sonuç:** Çalışmaya 368 hasta dahil edildi. Ortanca (25.-75. persantil) yaşı 36 (28-45) yıl olarak saptanan hastaların 46,1'i kadındı. İlk 28 günde hastaneye yatış 65 hastada (%17,7) gerçekleşti. Çok değişkenli analizde ≤29 yaş referans alındığında (HR, %95 GA) ≥50 yaş (HR: 4,1, 1,7-9,6), 40-49 yaş (HR: 3,0, 1,3-6,6) ve 30-39 yaş (HR: 1,6, 0,6-3,6), başvuru anında ateş ve/veya üşüme titreme (HR: 2,3, 1,3-4,1), nefes darlığı (HR: 2,0, 1,1-3,4), yorgunluk/bitkinlik (HR: 1,9, 1,0-3,5), kusma (HR: 3,0, 1,5-5,8) ve boğaz ağrısı (HR: 0,4, 0,2-0,8) hastaneye yatışın bağımsız belirleyicileri olarak saptandı. Hipertansiyon varlığı (HR: 2,2, 1,0-4,<4) yatışı öngördüren tek komorbidite olarak belirlendi. Bu çalışmada eksik veriler nedeniyle riski artırabilecek tüm faktörler değerlendirilememiştir. Yatış riskini daha doğru tahmin eden bir model oluşturabilmek için başvuru anındaki klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguların da dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, SARS-CoV-2, ayaktan hasta takibi, hastaneye yatış insidansı

## 2. SUMMARY

**Objective:** The main objective of this study is to determine the hospital admission incidence and risk factors related with admission of COVID-19 patients who are monitored as outpatients in a university hospital in Istanbul, between 21 March – 21 May 2020.

**Materials and Methods:** A retrospective cohort study is designed in which the sociodemographic characteristics, symptoms on first visit, smoking status, presence of comorbidities and viral load predictor cycle treshold value defined as independent variables, whereas the hospital admission in the first 28 days after first visit was defined as dependent variable. Factors related to hospital admission are evaluated with univariate and multivariate analyses. For multivariate analyeses Cox regression analysis was used and the effect size was determined with hazard ratio (HR). Statistical significance was defined as $p<0,05$.

**Results and Conclusions:** We included 368 patients to the study. Median (25-75th percentile) age was 36 (28-45) years and 46,1% of patients were female. The 28-day hospital admission occured in 65 patients (17,7%). Multivariable analysis defined, when age ≤29 referenced (HR, 95% CI), age ≥50 (HR: 4,1, 1,7-9,6), 40-49 (HR: 3,0, 1,3-6,6) and 30-39 (HR: 1,6, 0,6-3,6), fever or chills, (HR: 2,3, 1,3-4,1), dyspnea (HR: 2,0, 1,1-3,4), fatigue (HR: 1,9, 1,0-3,5), vomiting (HR: 3,0, 1,5-5,8), and sore throat (HR: 0,4, 0,2-0,8) as independent risk factors. This study, due to missing data, could not fully evaluate the hospital admission risk factors. To generate a more accurate model that predicts the hospital admission risk, studies that include clinical, laboratory and radiological findings are needed.



**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, outpatient, hospital admission incidence

# 3. GİRİŞ ve AMAÇ

2019 yılının sonunda yeni bir koronavirüs türü Çin'de ortaya çıkan pnömoni olgu kümelenmesinde tanımlanmış, hızla tüm dünyaya yayılarak küresel bir pandemiye neden olmuştur (World Health Organization 2020b). Ciddi Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) şeklinde adlandırılmış ve neden olduğu klinik tabloya da Yeni Coronavirus 2019 Hastalığı (COVID-19) adı verilmiştir. Coronavirus enfeksiyonları sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonuna neden olsa da COVID-19; asemptomatik enfeksiyondan şiddetli pnömoni ve ölüme kadar geniş bir spektrumda seyredebilmektedir (A. B. Docherty et al. 2020; Guan et al. 2020).

## 3.1. Araştırmanın Gerekçesi

Hastaneye başvuran COVID-19 hastalarının büyük bir çoğunluğu, hem dünyada hem de ülkemizde hastaneye yatırılmadan ayaktan izlenmekte ve kısa süre içinde iyileşmektedir (Stokes et al. 2020a; Gomes 2020).
Olguların ayaktan izlenebilmesi; hali hazırda çok yüklenmiş olan sağlık sisteminin gereksiz meşgul edilmemesi ve sağlık iş gücü, kişisel koruyucu ekipman ve sağlık harcamalarının verimli bir şekilde kullanılması açısından önemlidir.

Ancak ayaktan izlenen bazı olgularda, klinik seyir zaman içinde ağırlaşabilmekte ve hastaneye yeniden başvuru, yatış ve hatta ölüm görülebilmektedir (Morciano et al. 2021a). Buna rağmen ayaktan izlenen olgularda; klinik seyir, komplikasyon ve hastaneye başvuru oranları ile ilgili literatürde yeterli düzeyde veri bulunmadığı görülmektedir (Bartoletti et al. 2020; Knight et al. 2020; Ji et al. 2020; Liang et al. 2020a; Fumagalli et al. 2020; Berenguer et al. 2020; Zhou et al. 2020; D. Wang et al. 2020). Araştırmaların çoğu yatan olgular üzerinde yoğunlaşmıştır; ayaktan izlenen COVID-19 hastaları ile ilgili klinik seyir, hastaneye yatışı gerektiren durum ve sağkalım ile ilgili veriler sınırlıdır. Oysa hastaların sosyodemografik

özellikleri ile ilk başvuru anındaki şikayetleri, komorbiditeleri, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularının, prognozu aydınlatmaya yönelik bilgiler sağlayacağı düşünülmektedir.

Hafif seyrettiği için ayaktan takip edilen bu olguların, hangi özellikte olanlarının zaman içinde ağırlaşacağı ve yeniden hastaneye yatışının gerekeceğini önceden tahmin edebilmek, sağlık hizmetlerinin etkin şekilde planlanması açısından önemlidir. Bu çalışmadan çıkacak bilgilerin, gelecekte yaşanması muhtemel pandemi ve epidemilerin yönetimine katkı sağlaması beklenmektedir.

### 3.2. Çalışmanın Amacı

Bu çalışmanın amacı; bir üçüncü basamak üniversite hastanesi olan Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesine (MÜPEAH) 21 Mart – 21 Mayıs 2020 tarihleri arasından başvurup, ayaktan takip kararı verilen 18 yaş ve üzerindeki PCR pozitif COVID-19 hastalarında;

1. İlk başvurunun ardından 28 günlük dönemdeki hastaneye yatış insidansının belirlenmesi,
2. Hastalara ait temel sosyodemografik özellikler (yaş, cinsiyet, temas öyküsü), komorbiditeler, başvuru şikayetleri, klinik özellikler ve radyolojik bulgular ile hastaneye yatış arasındaki ilişkinin aydınlatılmasıdır.

### 3.3. Çalışmanın Ana Hipotezi (H1)

H1: MÜPEAH'ye başvurup ayaktan takip edilen PCR pozitif COVID-19 hastalarının, 28 günlük dönemde hastaneye yatış insidansı, komorbiditesi olan hastalarda olmayanlara göre farklıdır.

# 4. GENEL BİLGİLER

## 4.1. COVID-19 Epidemiyolojisi

Aralık 2019'dan bu yana tüm dünyayı etkisi altında alan, COVID-19 veya diğer bir ismiyle SARS-CoV-2 enfeksiyonu pandemisi, Haziran 2022'ye kadar tüm dünyada toplam 528 713 912 enfeksiyon ve 6 290 142 ölüme neden olmuştur. Türkiye'de ilk COVID-19 olgusu 11 Mart 2020'de tanı almıştır. Haziran 2022 tarihine kadar ülkemizde toplam 15 073 722 olgu kaydedilmiştir (World Health Organization 2020a). Türkiye'deki en büyük metropollerden biri olan İstanbul, özellikle ilk dalga sırasında pandeminin merkezi olmuştur (Karacan et al. 2020).

Pandeminin ilk yılında hastalığın patofizyolojik özellikleri, bulaş yolları ve SARS-CoV-2 enfeksiyonunun doğal seyri hakkında bildiklerimiz çok hızlı bir şekilde artmıştır (Wiersinga et al. 2020; Meyerowitz et al. 2021). Hastanede yatan hastaların tedavisi hakkında hızla deneyim kazanılmıştır. Ayrıca etkin aşılar geliştirilip Avrupa, Kuzey Amerika ve ülkemizde yaygın kullanımı sağlanmıştır (Jeyanathan et al. 2020; Berlin, Gulick, and Martinez 2020).

COVID 19'un ilk fazı, SARS-CoV-2 virüsünün üst solunum yolu mukozası ile karşılaşmasıyla başlar. Bunu takiben kişi asemptomatik olarak enfeksiyonu atlatabilse de, çoğu hastada semptomatik enfeksiyon ve bunların bir kısmında da ciddi hastalık gelişebilir (Gold et al. 2020). Yapılan uluslararası çalışmalarda, COVID-19 tanısı alan hastaların %85'inin hastalığı hafif geçirdiği, %14'ünde hastaneye yatış gerektiren ciddi hastalık geliştiği, %5'inin ise yoğun bakım yatışının gerektiği gösterilmiştir (Liang et al. 2020b; Wynants et al. 2020) .

COVID-19 prognozunu tahmin etmeye yönelik risk faktörlerinin büyük bir bölümü tanımlanmıştır. Bunlardan en belirgin olanı ileri yaş ve komorbidite varlığıdır (A. Docherty et al. 2020). Özellikle yaşlı bakım merkezlerindeki

hastalarda ciddi morbidite ve mortalite gelişmesi bunun göstergelerindendir (Morciano et al. 2021b). MÜPEAH'da yatarak izlenen COVID-19 hastalarında yapılan bir çalışmada da 28 günlük kritik hastalık gelişme (mekanik ventilatöre bağlanma veya ölüm) riskinin yaş ve komorbidite sayısı ile arttığı gösterilmiştir (Sili et al. 2020). Ancak bu çalışmalara rağmen hangi özelliklerin hastaneye yatış ve ölüm riskini tahmin ettirebileceğine yönelik veriler halen net değildir. Servise veya yoğun bakıma yatırılan hastalarda prognozu tahmin ettiren risk faktörleri birçok çalışmada belirlenmişken, ayaktan takip edilen hastalarda bu bilgiler sınırlı düzeydedir (Cheng, Caruso, and McDougall 2020; Teigell Muñoz et al. 2021; Prieto-Alhambra et al. 2020).

COVID-19 hastalarının büyük çoğunluğu ayaktan takip edilmektedir. Bu nedenle ilk başvuruda yatışı yapılmayarak, ayaktan takip kararı alınan hastaların prognostik özelliklerini ve izlem sırasında ortaya çıkan komplikasyonlarını belirlemek halk sağlığı açısından önemlidir. Hastanın ilk başvuru anında, triyajda alınacak olan kararlara bilimsel kanıtlar oluşturmak amacıyla, ayaktan takip edilen hastalarda hastaneye yatış ve kritik hastalık gelişimini öngörmeye yönelik prognostik çalışmalara halen ihtiyaç vardır. Ayrıca hastane yatışlarının öngörülebilmesi, maliyetlerin azaltılması açısından da önemlidir.

### 4.2. MÜPEAH'de COVID-19 Hastalarının Ayaktan Takibi ile İlgili İşleyiş

COVID-19 olgularındaki hızlı artışa karşı önlem almak ve viral bulaşın yayılmasını kısıtlamak amacıyla, dünyada ve Türkiye'de birçok hastanede sistem değişikliğine gidilmiştir (Urbach and Martin 2020; Gagliano et al. 2020). Özellikle İstanbul, pandeminin ilk dalgasında olguların en yoğun olduğu ve devamında da olgu sayılarının hızla arttığı bir merkez haline gelmiştir. Hastanemizin bulunduğu bölgede de olgu insidansı dramatik bir şekilde eksponansiyel olarak artmıştır (Bilgin, Topuzoğlu, and Korten 2021). Hastanemizde COVID-19 dışındaki hastalıklara yönelik ayaktan bakım veren polikliniklerin işleyişi geçici olarak

durdurulmuş veya yavaşlatılmış, elektif ameliyatlar ertelenmiş ve yatan hasta birimlerindeki hasta sayıları seyreltilmiştir. COVID-19 şüphesi olan olguları değerlendirmek amacıyla yeni poliklinik ile triyaj alanları ve COVID-19 şüphesi veya tanısı olan olgulara bakım vermek amacıyla yeni servisler oluşturulmuştur. Bu yeni oluşturulan hasta bakım alanlarında, hastanedeki diğer bölümlerden hemşire ve doktorlar çalışmaya başlamıştır. Pandeminin ilk dalgası boyunca, ayaktan hasta karşılayan alanlarda daha önce bu konuda deneyimi olmayan hekimler ve hemşireler çalışmıştır.

Olguların daha nadir görüldüğü ilk haftalarda COVID-19 saptanan veya şüphesi olan hastalar, hastanede yatırılmıştır. Ancak vaka sayılarındaki hızlı artış bir süre sonra olguların tümünün yatırılmasını imkânsız hale getirmiştir. Bu nedenle ayaktan başvuran ancak hastaneye o anda yatışı gerekmeyen hastalarda, ayaktan takip kararı verilmiştir.

Ülkemizde ilk olgunun ortaya çıkmasının ardından pandemi yönetimi için bir bilim kurulu oluşturulmuş ve bu kurulun oluşturduğu rehberler doğrultusunda; hastaneye başvuru anında oksijen ihtiyacı olan, solunum sıkıntısı/yetmezliği veya hemodinamik instabilitesi olan hastalar yoğun bakım ünitelerine yatırılmıştır (TC Sağlık Bakanlığı 2019). Ancak hastaların büyük çoğunluğu ilk başvuru anında bu özellikleri göstermemektedirler. Hastalığın bifazik paterni nedeniyle, hastalar ilk başta genellikle hafif semptomlarla başvurmakta, solunum yetmezliği, yoğun bakıma yatış, mekanik ventilatör ihtiyacı daha sonraki evrede gerçekleşmektedir. Bu durum, triyajda verilen kararları zorlaştırmaktadır. Bu nedenle hastalığın prognozunu öngörmeye yönelik çalışmalar yapılmıştır, ancak bunlar içinde prospektif olarak tasarlananlar sayıca sınırlıdır (Zhou et al. 2020; Prieto-Alhambra et al. 2020; Tenforde et al. 2020; Grasselli et al. 2020).

### 4.3. COVID-19 Hastalarında Kritik Hastalık ve Ölüm ile İlişkili Risk Faktörleri

COVID-19 hastalarındaki kritik hastalık ve ölüm için risk faktörlerini inceleyen çalışmalar, daha çok yatan hastalar üzerinde yapılmıştır. Çalışmaların çoğunda altta yatan komorbiditelerin kritik hastalık (invazif mekanik ventilator ihtiyacı veya yoğun bakım yatışı) ve/veya ölüm için bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir (A. B. Docherty et al. 2020; Stokes et al. 2020a; Richardson et al. 2020a; Rosenthal et al. 2020). Bunun yanında ileri yaş da hastalığın prognozunu olumsuz etkileyen faktörler arasındadır (Williamson et al. 2020). Kritik hastalık ve ölüm gelişimi açısından risk oluşturan faktörler aşağıda özetlenmiştir:

**Komorbidite ve ileri yaş:** Altta yatan hastalığın ciddiyeti ve sayısı arttıkça COVID-19 prognozunun kötüleştiği birçok çalışmada gösterilmiştir (A. B. Docherty et al. 2020; Rosenthal et al. 2020; Williamson et al. 2020; Stokes et al. 2020b; Garg et al. 2020). Hastaneye yatırılan hastaların çoğunun kronik hastalıklarının olduğu ve yatırılmayanlara göre daha yaşlı oldukları görülmüştür. Özellikle altta yatan pulmoner ve kardiyovasküler hastalıkları olan hastaların hastaneye yatış riskinin arttığı belirlenmiştir (Reilev et al. 2020). Ancak komorbiditesi olan her hastada ciddi hastalık veya kötü prognoz riskinin aynı olmadığı izlenmiştir. Örnek olarak altta yatan kanseri olan hastalarda malignite tipi ve kemoterapi kullanımı ile kötü prognoz riskinin ilişkili olduğu gösterilmiştir (Williamson et al. 2020; Mehta et al. 2020). Ayrıca daha yaşlı ve kontrolsüz komorbiditesi olan hastalarda, hastaneye yatış ve ölüm riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür (Wynants et al. 2020; Lombardi et al. 2021). COVID-19'un özellikle yaşlı bakım evlerindeki hastalarda daha kötü prognoz ile seyrettiği bildirilmiştir. Yaşlı bakım merkezlerindeki hastalarda ileri yaş ve birden fazla komorbidite olmasını, enfeksiyon yükü ve ciddiyetini arttırdığı görülmüştür (Fisman et al. 2020). Ancak altta yatan hastalığı olmayan ve genç hastalarda da ciddi SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve ölüm bildirilmiştir (P. Wang et al. 2020).

**Dispne:** Literatürdeki veriler, tüm COVID-19 hastalarının özelliklerini tam anlamıyla yansıtmadığı için COVID-19 hastalarının ne kadarında dispne geliştiği hakkında net bir veri yoktur. Hastaneye yatırılan hastaların %19'unda dispne geliştiği, Çin'de 1000 hastayı içeren bir çalışmada gösterilmiştir (Guan et al. 2020; Huang et al. 2020). Başka bir çalışmada ise ABD'de hastaneye yatırılan hastaların %43'ünde dispne geliştiği belirtilmiştir. Dispnenin, hastalığın başlangıcından sonraki birkaç gün içinde geliştiği görülmüştür. Ayaktan takip edilen hastalarda, yoğun bakıma yatış veya ölüm riskinin, hastalığın başlangıcında dispnesi olan hastalarda arttığı kohort çalışmalarında gösterilmiştir (Cheng, Caruso, and McDougall 2020; Lund et al. 2021).

Danimarka'da sağlık kayıtları üzerinden yapılan toplum tabanlı bir çalışmada, ayaktan takip edilen 10 498 CoV-2 PCR pozitif ve negatif hastada ilk 2 hafta içinde gelişen komplikasyonlar (hastaneye yatış, aile hekimi veya acil servis başvurusu gibi) incelenmiştir. Çalışmaya alınan hastaların %85,6'sında hastaneye yatış gerektirmediği ve bu hastaların ayaktan takip edildiği belirlenmiştir. Semptomlar incelendiğinde ise, dispne ve yorgunluk şikayetleri devam eden hastaların, hastaneye yatış riskinin arttığı görülmüştür. İlk planda SARS-CoV-2'nin gecikmiş ciddi akut komplikasyon riskinde; SARS-CoV-2 PCR pozitif hastalarda negatiflere göre önemli bir artış olmadığı görülmüş, ancak venöz tromboemboli riskinde 1,77 kat artış saptanmıştır. Dispne nedenli hastaneye başvuruların PCR pozitif SARS-CoV-2 grubunda, negatiflere göre 2 kat daha yüksek olduğu ve yine bu grupta 2 – 14 hafta içinde kısa etkili beta-2 agonist tedavisine başlama oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca SARS-CoV-2 PCR pozitif hastaların negatiflere göre tanı sonrasında aile hekimlerini daha sık ziyaret ettikleri gözlemlenmiş ve bu durumun enfeksiyon sonrası devam eden, gerilemeyen semptomlara bağlı olabileceği öne sürülmüştür (Lund et al. 2021).

**Oksijenasyon:** Hastanede yatan COVID-19 hastalarında oksijenasyon durumunun yoğun bakım yatışı ve mekanik ventilatör ihtiyacı gelişme riskiyle ilişkili olduğu bilinmektedir (Zhou et al. 2020). Ayaktan takip edilen hastalarda da

başvuru anındaki oksijenasyon durumu ve evde oksijen satürasyonu takip sonuçlarının hastaneye yatışa ve kritik hastalık gelişimine etkisini irdeleyen çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda ayaktan takip sırasında, satürasyon değerlerindeki düşüşün, bir başka deyişle oksijenasyonda bozulmanın, hastaneye yatış riskini artıran bir faktör olduğu ileri sürülmüştür (Knight et al. 2020; Blair et al. 2021; Akhavan et al. 2020).

**Sosyoekonomik faktörler ve cinsiyet:** Bazı demografik faktörler de ciddi COVID-19 hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan kohort çalışmalarında, erkek hastalarda kritik hastalık gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (Kragholm et al. 2021; Richardson et al. 2020b; T. Chen et al. 2020; Petrilli et al. 2020). Ayrıca hastaların etnik özelliklerinin, sağlığın sosyal belirleyicilerinin etkisi nedeni ile, kritik hastalık ve ölüm ile ilişkili çıktığı da bilinmektedir. Sosyoekonomik faktörler ve komorbiditeler birlikte değerlendirildiğinde Afrikan-Amerikan veya Hispanik etnisitenin COVID-19 ile ilişkili kritik hastalıkta bağımsız bir risk faktörü olmadığı görülmüştür (Muñoz-Price et al. 2020; Kabarriti et al. 2020).

**Obezite:** Yatan hastalarda yapılan çalışmalarda, obezitenin (vücut kitle indeksi ≥30 kg/m2) COVID-19 hastalarındaki mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir (A. B. Docherty et al. 2020; Knight et al. 2020; A. Docherty et al. 2020). ABD'de yatırılarak takip edilen COVID-19 hastalarında morbid obezitenin mekanik ventilasyon ihtiyacı ve/veya ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur (Cunningham et al. 2021)**.**

**Laboratuvar bulguları:** Bazı laboratuvar parametrelerinin COVID-19'da kritik hastalık gelişmesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bunların arasında; lenfopeni (<800 / $mm^3$), laktat dehidrogenez (LDH) artışı (>245 IU), ferritin artışı (>500 mcg/L), troponin artışı (normal sınırın 2 kat üzerine çıkması), C-reaktif protein (>100 mg/L) ve D-dimer (>1000 ng/mL) en bilinenleridir (Guan et al. 2020; Zhou et al. 2020; Huang et al. 2020). Progresif olarak lenfosit sayısında düşüş ve D-dimer artışı mortalite riskini artıran önemli laboratuvar parametreleri olarak öne çıkmıştır (D. Wang et al. 2020). Bunun dışında trombositopeni ve artmış karaciğer

enzimleri de kritik hastalık gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Liao et al. 2020; S. Shi et al. 2020; Del Valle et al. 2020).

### 4.4. Ayaktan Takip Edilen COVID-19 Hastaları ile İlgili Türkiye'de Yapılan Çalışmalar

Çağ ve ark.'nın tek merkezli yaptıkları bir çalışmada, ayaktan takip edilen 1700 hastanın 314'ünün (%18,5) SARS-CoV-2 PCR pozitif bulunduğu ve 23'ünün daha sonra hastaneye yatırıldığı bildirilmiştir. Ancak çalışmada hastaneye yatışa neden olan özellikler incelenmemiştir (Cag et al. 2021). Esme ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada ise 60 yaş ve üzeri tüm Türkiye'deki PCR pozitif hastalar, 11 Mart – 27 Mayıs 2020 tarihleri arasında HSYS verileri kullanılarak değerlendirilmiş, 24 510 hastanın 7 568'inin (%30,9) ayaktan takip edildiği belirlenmiştir. Ayaktan takip edilen hastaların %6'sında ölüm gelişmiş, yatırılarak takip edilen hastalarda ise ölüm oranı %18,5 olarak kayıt edilmiştir. Çalışmada ayaktan takip edilen hastalar hakkında klinik bilgi verilmemiştir (Esme et al. 2020). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada ise Mart – Nisan 2020 tarihleri arasındaki PCR pozitif 220 hastadan 41'inin (%18,6) ayaktan takibe alındığı bildirilmiş ve hastaların özellikleri özetlenmiştir. Hastaların önemli bir bölümünü sağlık çalışanlarının (%70,7) oluşturduğu, ortanca yaşın 36 (25-75. persantil: 25,5-41,5) olduğu saptanmıştır. Hastaların %34,1'i başvuru anında asemptomatik bulunmuş, ancak 7 hasta 14 gün içinde semptomatik hale gelmiştir. En sık görülen semptomlar; öksürük (%39), myalji/artralji (%36,6) ve tat/koku kaybıdır (%29,3). Ayaktan takip edilen hastaların 4'ü (%9,7) ilk 14 gün içinde hastaneye yatırılmış ve iyileşerek taburcu edilmiştir. Akciğer tomografisinde iki hastada (%4,9) buzlu cam dansiteleri saptanmış, geri kalan hastalarda başvuru anındaki tomografi bulguları normal olarak tespit edilmiştir (Ayaz et al. 2020). Korkmaz ve ark. ise çocuk hastalar ile yaptıkları tek merkezli çalışmada, acil servise başvuran 367 COVID-19 şüpheli hastadan 79'unda PCR

pozitifliği saptamışlardır. Hastaların 44'ü (%54) yatırılarak takip edilmiş, 37'si ise ayaktan takip edilmiştir (Korkmaz et al. 2020).

# 5. GEREÇ ve YÖNTEM

## 5.1. Araştırmanın Türü

Araştırma, retrospektif kohort olarak planlanmıştır.

## 5.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

MÜPEAH'ye 21.03.2020-21.05.2020 tarihleri arasında başvurup, ayaktan takip kararı alınan PCR pozitif COVID-19 hastaları çalışmaya dahil edilmiştir.

## 5.3. Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya 18 yaş ve üzerindeki SARS-CoV-2 PCR pozitif ve başvuru anında semptomatik olan hastalar dahil edilmiştir. COVID-19 teması sonrası tarama önerilen ve örnek alınması için başvuran asemptomatik hastalar çalışmaya alınmamıştır. Hastaneye başvurudan sonraki ilk 24 saat içinde yatışı yapılan hastalar, çalışmaya dahil edilmemiştir.

## 5.4. Araştırmanın Örneklemi

Örneklem büyüklüğü hesaplamalarında piface programı kullanılmıştır (Lenth 2006). Çalışmanın gücü %80 (tip II hata=0,20), tip I hata 0,05 ve komorbiditesi olan ve olmayan iki grup arasındaki beklenen hastaneye yatış insidansı farkı en az %20 (%10'dan en az %30'a çıkması) ve grupların oranı 1:3 olarak kabul edildiğinde en az 200 hastaya ulaşılması gerektiği hesaplanmıştır. Bu sayıya ulaşılması amacıyla, 21.03.2020-21.05.2020 tarihleri arasında hastaneye başvuran ve ayaktan takip kararı alınan her iki hastadan biri örneğe seçilmiştir.

### 5.5. Veri Toplama Araçları ve Yöntemi

Salgının başlaması ile MÜPEAH'ye başvurup ayaktan ve yatarak tedavi gören COVID-19 hastalarına ait temel sosyodemografik özellikler, başvuru şikayetleri, klinik özellikler, bazı laboratuvar ve radyolojik bulgular standart bir form aracılığıyla kayıt altına alınmıştır. Çalışmadaki bağımsız değişkenler, bu forma kayıtlı verilerden elde edilmiştir. Başvurunun ardından 28 günlük dönemdeki hastaneye yatış ve kritik hastalık gelişimi bilgisine ise telefon görüşmeleri ve Halk Sağlığı Yönetim Sistemi (HSYS) yoluyla ulaşılmıştır. Bu çalışmada verilere kayıt sisteminden ulaşılacağı için hasta onamı alınmamıştır. Tüm değerlendirmeler anonim olarak yapılmıştır.

### 5.6. Verilerin Toplanması Süreci

Araştırma retrospektif kohort olarak yürütülmüştür. Araştırmada kullanılan değişkenler ve tanımları aşağıda özetlenmiştir.

#### 5.6.1. Bağımlı Değişkenler (Çıktılar)

Araştırmanın bağımlı değişkeni hastaneye ilk başvurunun ardından 28 gün içinde hastaneye yatış olarak belirlenmiştir. İlk başvurunun ardından 28 gün içinde herhangi bir nedenle hastaneye yatış verisine, hastalarla yapılan telefon görüşmeleri ve HSYS kullanılarak ulaşılmıştır.

#### 5.6.2. Bağımsız Değişkenler (Maruziyetler/Nedenler)

Bu değişkenlere ait veriler, söz konusu dönemde bir form yoluyla toplanıp kaydedilmiştir. Ayrıca HSYS ve telefon görüşmeleri ile eksik veriler tamamlanmıştır.

- Cinsiyet: Kadın ve erkek olmak üzere iki grupta sorgulanmıştır.

- Yaş: Yıl olarak sorgulanmıştır. Analizlerde, 18-39, 40-59, 60-79, ≥80 yıl şeklinde kategorize edilmiştir.
- Komorbiditeler: Hipertansiyon (HT), kardiyovasküler hastalık (HT dışı; koroner arter hastalığı /serebrovasküler olay /periferik venöz hastalık), kronik akciğer hastalığı (kronik obstruktif akciğer hastalığı/astım/amfizem), Diabetes Mellitus (DM), kronik böbrek hastalığı, immün yetmezlikler, nörolojik hastalıklar sorgulanmıştır.
- İlk başvuru anındaki semptomlar: Hastaların ilk başvuruları sırasındaki şikayetleri sorgulanmıştır. Ateş ve/veya üşüme/titreme, öksürük, nefes darlığı, yorgunluk/bitkinlik, baş ağrısı, kas ağrısı, eklem ağrısı, bulantı, kusma, ishal, boğaz ağrısı, burun akıntısı, konfüzyon/iritabilite, koku ve/veya tat alamama semptomları var/yok şeklinde değerlendirilmiştir.
- Sigara kullanımı: Halen içiyor, bırakmış veya hiç içmemiş şeklinde üç kategoride sorgulanmıştır.
- Başvuru anında alınan pozitif PCR örneğinin cycle treshold (Ct) değeri: Virüs yükünü dolaylı olarak gösteren Ct değeri, PCR pozitifliğini saptamak için gerekli olan floresan sinyale ulaşana kadar geçen döngü sayısı olarak tanımlanmıştır. Hedef nükleik yükü ile Ct değeri ters orantılıdır (Örnekteki nükleik asit yükü arttıkça Ct değeri düşer). Ct değeri yüksek (<20), orta (20-30) ve düşük (>30) olarak kategorize edilmiştir.
- Başvuru anında (varsa) bilgisayarlı tomografi sonucu: Hastaların ilk başvuru anında çekilen toraks bilgisayarlı tomografilerinde tutulum olup olmadığı (buzlu cam, infiltrasyon, yamasal konsolidasyon, interstisyal tutulum veya nodül varlığı) kaydedilmiştir.

## 5.7. İstatistik Analizleri

Çalışmada hastaneye yatış ve kritik hastalık gelişimine neden olan faktörler tek ve çok değişkenli istatistiksel analizlerle incelenmiştir. Verilerin analizinde; tanımlayıcı istatistiklerde ortalama±sd, ortanca, persantil ve oranlar kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında, ki-kare ve gereğinde Fisher testleri yapılmıştır. Ölçümsel değişkenlerin iki grup için karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uyduğunda student t-testi, uymadığında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Çok değişkenli analizlerde Cox sağkalım analizi yapılmıştır. Cox regresyon analizine, tek değişkenli analizde öne çıkan potansiyel risk faktörleri ($p<0,1$) ve karıştırıcı faktörler dahil edilmiştir. Analizde stepwise backward elimination yöntemi kullanılmış ve etki büyüklüğü hazard ratio (HR) ve %95 güven aralığı (GA) ile ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlenmiştir. İstatistik analizlerinde IBM SPSS Statistics for Windows, version 23.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) kullanılmıştır.

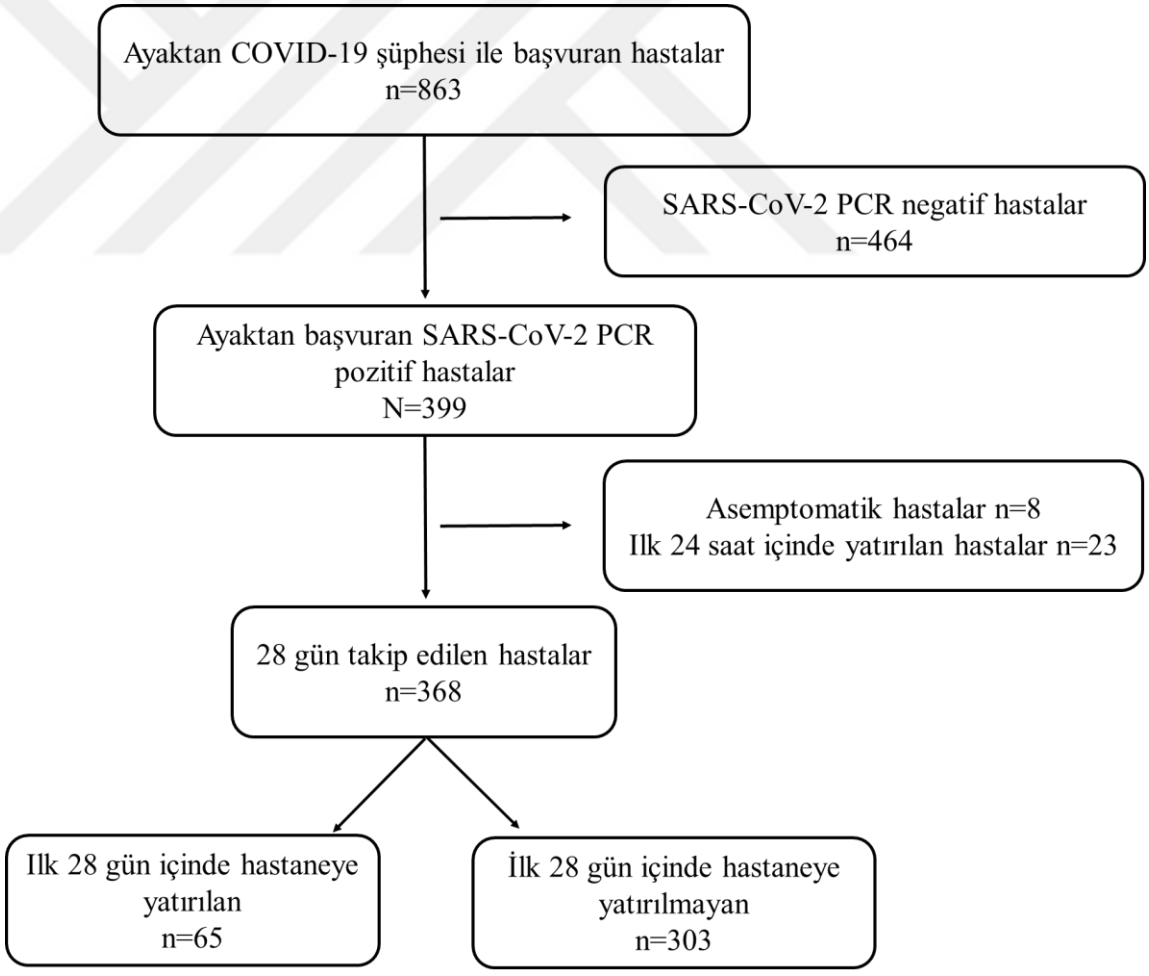
## 5.8. İzinler ve Etik

Araştırmanın etik kurul onayı, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'den, kurum izni ise Sağlık Bakanlığı Covid Araştırmaları Kurulundan alınmıştır.

# 6. BULGULAR

## 6.1. Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya SARS-CoV-2 PCR pozitif ve semptomatik olan 368 hasta dahil edilmiştir (Şekil-1). Hastaların ortanca (25. – 75. persantil) yaşı 36 (28-45) idi. Hastaların 116'sı (%31,5) 29 yaş ve altı, 106'sı (%28,8) 30-39 yaş, 93'ü (%25,2) 40-49 yaş aralığı ve 53'ü (%14,4) ise 50 yaş ve üzerinde olduğu saptanmıştır. Hastaların 170'i (%46,1) kadın idi.




Şekil-1: Çalışmanın akış şeması

Hastaların 6'sında (%1,6) COVID-19 tanısından önceki 14 gün içinde yurt dışı seyahat öyküsü mevcuttu. Hastaların 128'inde (%34,8) son 14 gün içinde olası veya kesin COVID-19 olguları ile temas öyküsü pozitifti. Olguların 54'ü (%14,7) sağlık kuruluşunda, 116'sı (%31,5) hane içinde ve 64'ü (%17,4) ise iş yerinde COVID-19 teması tarifliyorlardı. Semptomların başlangıcından, tanı konulmasına kadar geçen ortanca (25. – 75. persantil) süre 2 (1-5) gündü. Hastaların ilk başvurularındaki ana şikayetlerine baktığımızda; yorgunluk/bitkinlik 219 (%59,5), öksürük 213 (%57,8), ateş ve/veya üşüme/titreme 200 (%54,3), baş ağrısı 182 (%49,4), kas ağrısı 164 (%44,5), koku veya tat alamama 162 (%44), eklem ağrısı 139 (%37,7), boğaz ağrısı 130 (%35,3), nefes darlığı 95 (%25,8), bulantı 83 (%22,5), ishal 69 (%18,7), burun akıntısı 56 (%15,2), göğüs ağrısı 62 (%16,8), kusma 27 (%7,8), ve irritabilite veya konfüzyon 10 (%3,7) katılımcıda rapor edilmişti.

Hastaların komorbidite dağılımına bakıldığında, 97'sinde (%26,4) en az bir eşlik eden hastalık olduğu görüldü. Komorbiditesi olan hastalar içinde birden fazla komorbiditesi olan hasta sayısı 14 (%14,4) idi. Hastaların 27'sinde (%7,3) kronik akciğer hastalığı, 16'sında (%4,3) DM, 29'unda (%7,8) HT, 8'inde kardiyovasküler hastalık (%2,2) mevcuttu. Kadın hastaların 3'ünde (%1,4) tanı anında gebelik veya lohusalık durumu mevcuttu. Hastaların 259'u (%71,2) sigara kullanmadıklarını, 52'si (%14,3) sigarayı bıraktıklarını ve kalan 53'ü ise (%14,6) sigara kullandıklarını belirtmişlerdir (Tablo-1).

Tablo-1: Hastaların **(n=368)** demografik ve klinik özellikleri

| **Demografik ve klinik özellikler** | **n, (%)** |
|---|---|
| Yaş, ortanca, (25-75%) | 36 (28-45) |
| =<29 | 116 (31.5) |
| 30-39 | 106 (28.8) |
| 40-49 | 93 (25.2) |
| =>50 | 53 (14.4) |
| Cinsiyet, kadın | 170 (46.1) |
| Bilinen temas hikayesinin olması | 240 (65.2) |
| **Semptomlar** | |
| Ateş ve/veya üşüme/titreme | 200 (54.3) |
| Öksürük | 213 (57.8) |
| Nefes darlığı | 95 (25.8) |
| Yorgunluk/bitkinlik | 219 (59.5) |
| Baş ağrısı | 182 (49.4) |
| Kas ağrısı | 164 (44.5) |
| Eklem ağrısı | 139 (37.7) |
| Bulantı | 83 (22.5) |
| Kusma | 27 (7.3) |
| İshal | 69 (18.7) |
| Boğaz ağrısı | 130 (35.3) |
| Burun akıntısı | 56 (15.2) |
| Konfüzyon-iritabilite | 10 (2.7) |
| Koku-tat alamama | 162 (44) |
| Göğüs ağrısı | 62 (16.8) |
| **Komorbiditeler** | |
| Komorbidite var | 97 (26.4) |
| Kronik akciğer hastalığı | 27 (7.3) |
| DM | 16 (4.3) |
| HT | 29 (7.8) |
| Kardiyovasküler hastalık | 8 (2.2) |
| Kronik böbrek hastalığı | 1 (0.2) |
| Kronik karaciğer hastalığı | 3 (0.8) |
| İmmünyetmezlik | 2 (0.5) |
| Nörolojik/nörogelişimsel | 12 (3.3) |
| Gebelik-lohusalık* | 3 (1.4) |
| Sigara kullanmıyor** | 259 (71.1) |
| Sigarayı bırakmış | 52 (14.2) |
| Sigara kullanıyor | 53 (14.5) |

* Gebelik ve lohusalık frekans ve yüzdesi kadın hastalarda verilmiştir. ** Sigara kullanımı 364 hastada değerlendirilmiştir. DM: Diyabetes Mellitus, HT: hipertansiyon

Tanı anında yaşamsal bulgu verilerine ulaşılabilen hastalar değerlendirildiğinde; vücut sıcaklığı kaydedilen 307 hastanın 68'inin (%22,1) vücut sıcaklığı ≥38 $^0$C idi. Sistolik kan basıncı 238 hastanın, 21'inde (%8,8) ≤ 90 mm/Hg idi. Nabız ölçümü kaydedilen 238 hastanın, 175'inde (%73,5) >90 /dk idi. Dakika solunum sayısı sadece 33 hastada kaydedilmişti ve 4'ünde ≥22 /dk idi (Tablo-2).

Tablo-2: Hastaların başvuru anındaki fizik muayene, görüntüleme ve laboratuvar bulguları

| Başvuru anındaki özellikler | Verisi olan hasta sayısı | n, (%) |
|---|---|---|
| **Fizik muayene bulguları** | | |
| Vücut sıcaklığı (>=38) | 307 | 68 (22.1) |
| Sistolik kan basıncı (<=100 mmHg) | 237 | 21 (8.8) |
| Nabız (>90 / dk) | 238 | 175 (73.5) |
| Solunum sayısı (>=22 / dk) | 33 | 4 (12.1) |
| **Görüntüleme bulguları** | | |
| Başvuru anında BT çekilen | 368 | 317 (86.1) |
| Başvuru anında akciğer bilgisayarlı tomografide tutulum olanlar | 317 | 196 (61.8)* |
| **Laboratuvar bulguları** | n | Ortanca (%25-75) |
| Cycle treshold değeri, ortanca (25-75%) | 324 | 27.3 (24-30.9) |
| Yüksek (<20), n (%) | 13 | 13 (4) |
| Orta (20-30) , n (%) | 214 | 214 (66) |
| Düşük (>30) , n (%) | 97 | 97 (29.9) |
| Beyaz küre / mm3 | *35* | 6.1 (4.3-7.7) |
| Nötrofil / mm3 | 35 | 3.7 (2.7-5) |
| Lenfosit / mm3 | 35 | 1.4 (0.9-2.1) |
| Hemoglobin / mm3 | 35 | 13.4 (12.7-14.2) |
| Platelet / mm3 | 35 | 184 (156-233) |
| Prokalsitonin µg/L | *23* | 0.05 (0.03-0.08) |
| Ferritin µg/L | *18* | 47.15 (17.1-106.6) |
| LDH U/L | *27* | 217 (174-253) |
| CRP mg/dL | *28* | 6.25 (3.53-29.5) |
| Kreatinin mg/dL | *32* | 0.77 (0.645-0.84) |
| ALT U/L | *32* | 21.5 (14.5-26.5) |
| AST U/L | *32* | 24.5 (19-33) |
| d-dimer mg/L | *24* | 0.33 (0.27-0.52) |

* Bilgisayarlı tomografi çekilen hastaların içinde tutulum olanları yüzdesi belirtilmiştir.

### 6.2. Görüntüleme, Mikrobiyolojik ve Biyokimyasal Bulgular

Tanı anında hastaların 317'sine (%86,1) toraks bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesi yapılmıştı. Görüntüleme yapılan hastaların 196'sında (%61,8) tomografide akciğer tutulumu (buzlu cam, infiltrasyon, yamasal konsolidasyon, interstisyal tutulum veya nodül varlığı) mevcuttu (Tablo-2).

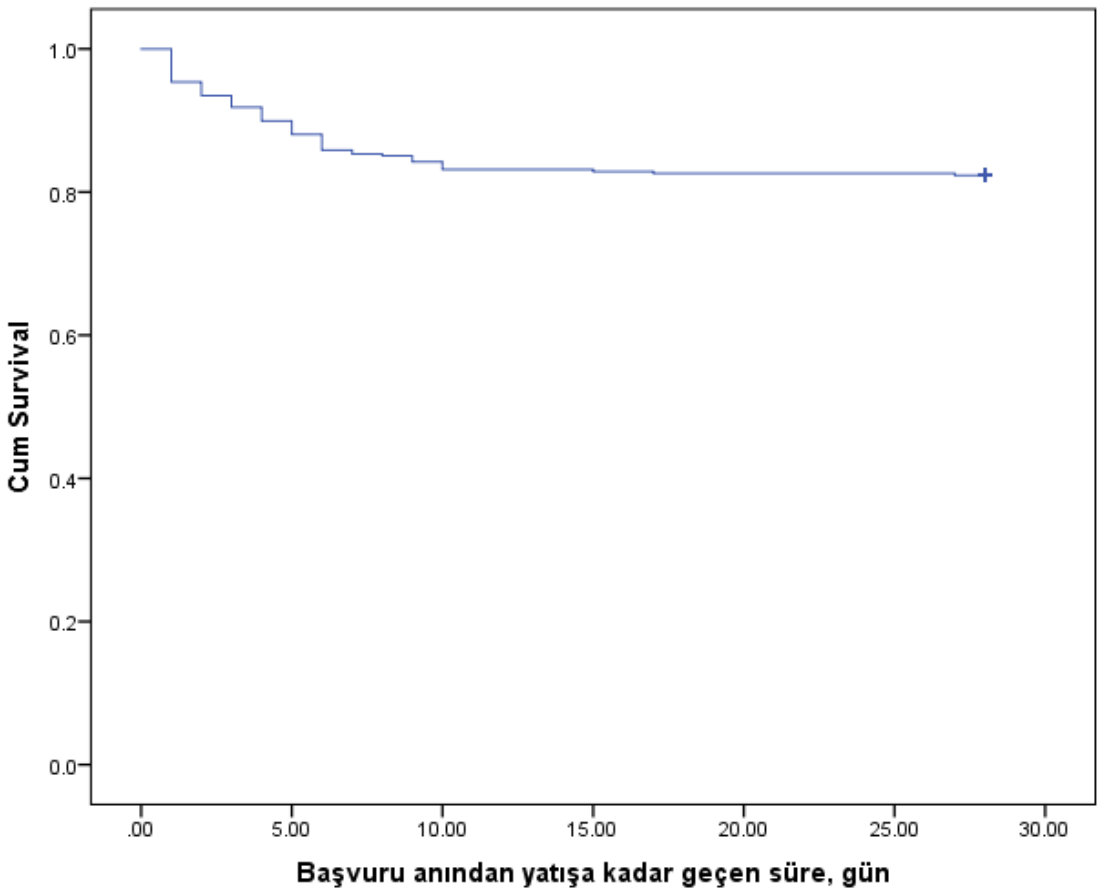
Başvuru anında SARS-CoV-2 PCR testinin viral yükü tahmin ettiren cycle treshold (Ct) değerine 324 hastada (%88) ulaşılabildi. Bu hastaların 13'ünde (%4) yüksek viral yük (Ct <20), 214'ünde (%66) orta yüksek viral yük (Ct 20-30) ve 97'sinde (%29,9) düşük viral yük (Ct >30) saptandı.

Çalışmaya alınan hastaların 35'inde kan sayımı, 32'sinde biyokimyasal ölçümler (ALT, AST ve kreatinin) 28'inde CRP, 23'ünde ise prokalsitonin ölçümleri yapılmıştı. Ortanca (25. – 75. Persantil) beyaz küre sayısı 6,1 x 103/mm3 (4,3-7,7), nötrofil 3,7 x 103/mm3 (2,7-7,5), lenfosit 1,4 x 103/mm3 (0,9-2,1) hemoglobin 13,4 mg/dL (12,7-14,2) ve trombosit sayısı 184 x 103/mm3 (156-233) idi. Hastaların ortanca CRP değeri 6,25 mg/dL (3,5-29,5), prokalsitonin değeri ise 0,05 µg/dL (0,03-0,08) idi. Ortanca kreatinin değeri 0,7 mg/dL (0,6-0,8), ALT U/L 21,5 (14,5-26,5) ve AST 24,5 U/L (19-33) idi (Tablo-2).

### 6.3. İlk 28 Gün İçinde Hastaneye Yatış İnsidansı

Hastaların 65'i (%17,7, %95 GA: %13,7-22,3) başvuru anından sonraki ilk 28 gün içinde hastaneye yatırılmıştır. Bu hastalarda semptomlarının başlangıcından hastaneye başvuruna kadar geçen ortanca süre 2 (25-75. persantil:1-5) gündü. İlk 28 gün içindeki hastaneye yatış insidansı Şekil-2'de gösterilmiştir (Şekil-2). Ayaktan takip edilerek, daha sonra yatış kararı verilen hastaların 30'u (%46,2) 1-3 gün içinde, 24'ü (%36,9) 4-7 gün içinde ve 11'i (%16,9) 8-28 gün içinde

hastaneye yatmışlardı. Başvurudan yatışa kadar geçen ortanca gün 6 (25-75. persantil: 5-10,5) idi (Tablo-3).




| | N | n, (%) |
|---|---|---|
| İlk 28 gün içinde hastaneye yatış | 368 | 65 (17.7) |

Şekil-2: Başvurudan sonra 28 gün içinde hastaneye yatış insidansı

Tablo-3: Başvurudan hastaneye yatışa kadar geçen süre

| **Başvurudan hastaneye yatışa kadar geçen süre** | **n=65, n (%)** |
|---|---|
| 1-3 gün | 30 (46.2) |
| 4-7 gün | 24 (36.9) |
| 8-28 gün | 11 (16.9) |

Hastaneye yatırılan 65 hastanın yatış endikasyonları arasında; 33'ünde (%50,7) yeni gelişen nefes darlığı olması, 32'sinde (%49,2) başvuru anındaki şikayetlerin gerilememesi veya kötüleşmesi, 25'inde (%38,4) ise ikinci başvuru anında çekilen tomografide tutulumun olması, 11'inde (%16,9) ise yeni gelişen oksijen ihtiyacı olması yer almaktaydı. Nefes darlığı ve hipoksi gelişen hastalar başvurudan sonra, sırasıyla, ortanca 5 (25-75. persantil:1-6,5) ve 3 (25-75. persantil:1-6) gün sonra hastaneye yatırılmışlardı. Trombotik komplikasyon gelişen hastalarda ise bu süre 6 (25-75. persantil:2-6) gün idi (Tablo-4).

Tablo-4: Yatırılan hastaların hastaneye yatış endikasyonları ve başvurudan yatışa kadar geçen süre

| **Hastaneye yatış kararı** | **n=65, n (%)** | **Başvurudan yatışa kadar geçen süre, ortanca (25-75)** |
|---|---|---|
| İleri yaş | 5 (7.6) | 2 (1-5.5) |
| Komorbidite | 15 (23) | 3 (1-5) |
| Dispne gelişmesi | 33 (50.7) | 5 (1-6.5) |
| Hipoksi (satürasyon <%94) saptanması | 11 (16.9) | 3 (1-6) |
| BT'de tutulum* | 25 (38.4) | 2 (1-5.5) |
| Oral alımda azalma | 3 (4.6) | 4 (4-5.5) |
| Başvuru şikayetlerinin gerilememesi | 32 (49.2) | 4 (2-6) |
| Trombotik komplikasyon şüphesi (Pulmoner emboli gibi) | 7 (10.7) | 6 (2-6) |
| Ateşin düşmemesi veya tekrar etmesi | 8 (12.3) | 2.5 (1-6) |
| Bilinmiyor/belirtilmemiş | 11 (16.9) | 4 (1-9) |

* Bilgisayarlı tomografide: Buzlu cam, infiltrasyon, yamasal konsolidasyon, interstisyal tutulum veya nodül varlığı

### 6.4. İlk 28 Günde Hastaneye Yatış ile İlişkili Faktörler, Tek Değişkenli Analizler

Katılımcılardan ilk 28 gün içinde hastaneye yatırılanlar ile yatırılmayanlar tek değişkenli analizler kullanılarak karşılaştırıldı. Bu analizlerde ≤29 yaş referans alındığında, hastaneye yatış riski (HR, %95 GA) 30-39 yaş aralığında (1,8, %95 GA: 0,8-4,2), 40-49 yaş aralığında (3,1, %95 GA:1,4-6,9) ve ≥50 yaş kategorisinde (5,9, %95 GA: 2,6-12,9) olarak bulundu. Hastaneye yatış riskinin, kadın ve erkek açısından benzer olduğu tespit edildi (p>0,05). Ateş ve/veya üşüme/titremesi olan hastalarda hastaneye yatış riski (2,7, %95 GA:1,5-4,8) olmayanlara göre daha yüksekti. Öksürük (1,5, %95 GA: 0,9-2,6), nefes darlığı (2,0, %95 GA:1,2-3,4), yorgunluk/bitkinlik (2,6, %95 GA:1,4-4,8), kusma (3,5, %95 GA:1,8-6,6) varlığı hastaneye yatış riskini artıran semptomlar arasındaydı. Boğaz ağrısı olan hastalarda ise hastaneye yatış riski (0,5, %95 GA:0,3-1,0) olmayanlara göre daha düşük bulundu. Komorbiditesi olan hastalarda hastaneye yatış riski (1,7, %95 GA:1,0-2,8) komorbiditesi olmayanlara göre anlamlı olarak yüksekti (p=0,02). Komorbiditeler ayrı ayrı incelendiğinde, DM (2,6, %95 GA:1,4-6,1), HT (3,2, %95 GA: 1,7-6,0) ve kardiyovasküler hastalık (3,6, %95 GA: 1,3-10,1) varlığının hastaneye yatış riskini artırdığı saptandı (Tablo-5).

Tablo-5: 28 gün içinde hastaneye yatış ile ilişkili faktörler, tek değişkenli analizler

| | **Yatırılan (n=65), n (%)** | **Yatırılmayan (n=303)** | **p değeri** |
|---|---|---|---|
| Yaş | | | |
| ≤29 | 9 (7.7) | 107 (92.2) | <0.001 |
| 30-39 | 15 (14.1) | 91 (85.8) | |
| 40-49 | 21 (22.5) | 72 (77.4) | |
| ≥50 | 20 (37.7) | 33 (62.3) | |
| Cinsiyet, kadın | 30 (17.6) | 140 (82.4) | 0.54 |
| Cinsiyet, erkek | 35 (17.6) | 163 (82.3) | |
| Semptomlar | | | |
| Ateş ve/veya üşüme/titreme | 49 (24.5) | 151 (75.5) | <0.01 |
| yok | 16 (9.5) | 152 (92.5) | |
| Öksürük var | 44 (20.6) | 169 (79.4) | 0.07 |
| yok | 21 (13.5) | 134 (86.5) | |
| Nefes darlığı var | 26 (27.3) | 69 (72.7) | <0.01 |
| Yok | 39 (14.2) | 234 (85.8) | |
| Yorgunluk/bitkinlik var | 51 (23.2) | 168 (76.8) | <0.01 |
| yok | 14 (9.3) | 135 (90.7) | |
| Baş ağrısı var | 35 (19.2) | 147 (80.8) | 0.43 |
| yok | 30 (16.1) | 156 (83.9) | |
| Kas ağrısı var | 35 (21.3) | 129 (78.7) | 0.11 |
| yok | 30 (14.7) | 174 (85.3) | |
| Eklem ağrısı var | 27 (19.4) | 112 (80.6) | 0.49 |
| yok | 38 (16.5) | 191 (83.5) | |
| Bulantı var | 18 (21.6) | 65 (78.7) | 0.27 |
| yok | 47 (16.4) | 238 (83.6) | |
| Kusma var | 12 (44.4) | 15 (55.6) | <0.01 |
| yok | 53 (15.5) | 288 (84.5) | |
| İshal var | 9 (13) | 60 (87) | 0.29 |
| yok | 56 (18.7) | 243 (81.3) | |
| Boğaz ağrısı var | 16 (12.3) | 114 (87.7) | 0.04 |
| yok | 49 (20.5) | 189 (79.5) | |
| Burun akıntısı var | 7 (12.5) | 49 (87.5) | 0.27 |
| yok | 58 (18.5) | 254 (81.4) | |
| Konfüzyon/iritabilite var | 0 (0) | 10 (100) | 0.13 |
| yok | 65 (18.1) | 293 (81.9) | |

Tablo-5: 28 gün içinde hastaneye yatış ile ilişkili faktörler, tek değişkenli analizler (devam)

| | **Yatırılan (n=65), n (%)** | **Yatırılmayan (n=303)** | **p değeri** |
|---|---|---|---|
| Koku-tat alamama var | 32 (19.7) | 130 (80.3) | 0.34 |
| yok | 33 (16) | 173 (84) | |
| Göğüs ağrısı var | 11 (17.7) | 51 (82.3) | 0.98 |
| Yok | 54 (17.6) | 252 (82.4) | |
| Komorbidite var | 22 (30.5) | 50 (69.5) | 0.02 |
| Komorbite yok | 43 (14.5) | 253 (85.5) | |
| Komorbidite sayısı | | | |
| 1 | 17 (20.2) | 67 (79.8) | 0.04 |
| 2 | 5 (45.5) | 6 (54.5) | |
| =>3 | 2 (66.7) | 1 (33.7) | |
| Kronik akciğer hastalığı | 5 (18.5) | 22 (81.5) | 0.90 |
| Yok | 60 (17.6) | 281 (82.4) | |
| Diyabetes Mellitus | 6 (37.5) | 10 (62.5) | 0.03 |
| Yok | 59 (16.7) | 293 (83.3) | |
| Hipertansiyon | 12 (41.3) | 17 (58.7) | <0.01 |
| Yok | 53 (15.6) | 286 (84.4) | |
| Kardiyovasküler hastalık | 4 (50) | 4 (50) | 0.01 |
| Yok | 61 (16.9) | 299 (83.1) | |
| Kronik böbrek hastalığı | 0 (0) | 1 (100) | 0.82 |
| Yok | 65 (17.3) | 302 (82.3) | |
| Kronik karaciğer hastalığı | 0 (0) | 3 (100) | 0.55 |
| Yok | 65 (17.7) | 300 (82.2) | |
| İmmünyetmezlik | 0 (0) | 2 (100) | 0.51 |
| Yok | 65 (17.8) | 301 (82.2) | |
| Nörolojik | 3 (25) | 9 (75) | 0.49 |
| Yok | 62 (17.4) | 294 (82.6) | |
| Sigara içiyor | 3 (5.6) | 50 (94.4) | 0.02 |
| Sigara bırakmış | 9 (17.3) | 43 (82.7) | |
| Sigara hiç içmemiş | 52 (20) | 207 (79.9) | |

Başvuru anında tomografi çekilen 317 hastada, tomografide akciğer tutulumu olması, hastaneye yatış ile ilişkili bulundu (4,1, %95 GA:1,8-9,0). İlk başvuru anında alınan PCR testinin Ct değerleri yatırılan ve yatırılmayan hastalar arasında karşılaştırıldığında (324 hasta); düşük, orta ve yüksek düzey viral yük ile yatış arasında bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$)

Toplam 307 hastada başvuru anında vücut sıcaklığı değerlendirildi ve ≥38 $^{0}$C ölçülen ateşi olan hastalarda hastaneye yatış riski ateşi olmayanlara göre artmış olarak bulundu (1,8, %95 GA: 1,0-3,2). Başvuru anında, sistolik kan basıncının ≤100 mm/Hg olması, nabız >90/dk olması ve solunum sayısının ≥22/dk olması hastaneye yatış riski açısından anlamlı bulunmamıştır (tümü için $p>0,05$) (Tablo-6).

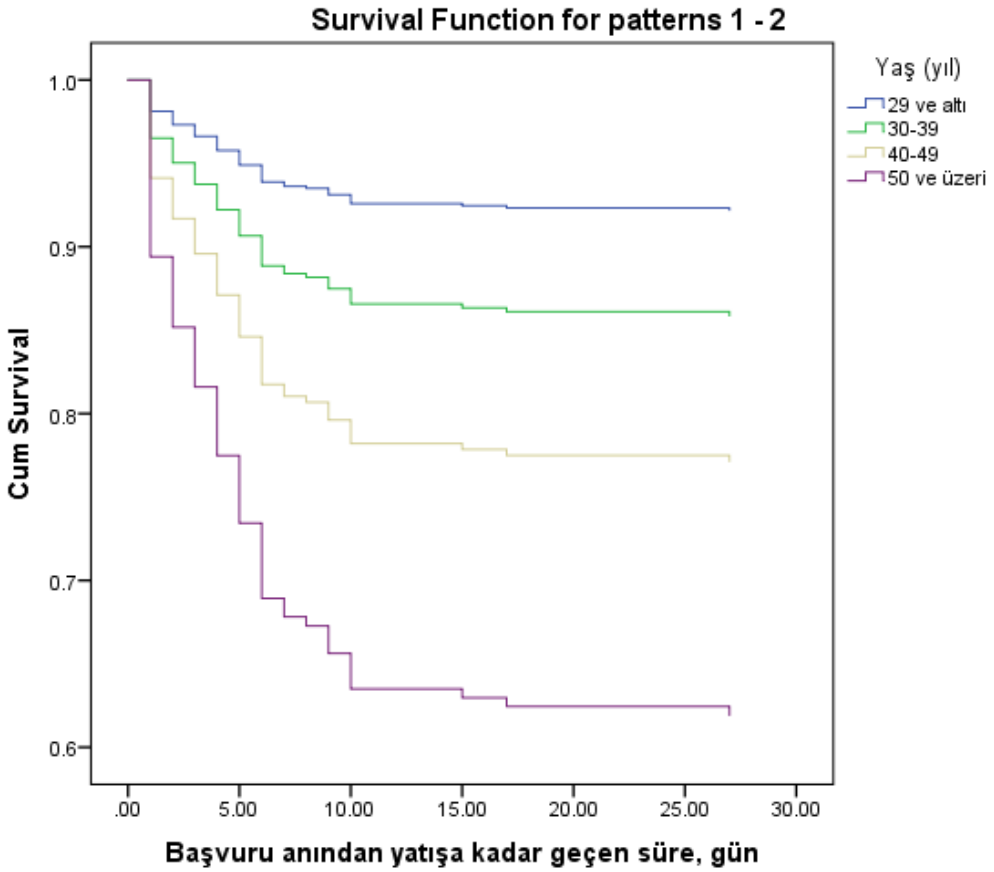
Tablo-6 :28 gün içinde yatışa etki eden başvuru görüntüleme, vital bulgular ve laboratuvar parametreleri, tek değişkenli analizler

| | **Yatırılan (n=65), n (%)** | **Yatırılmayan (n=303) n (%)** | **p değeri** |
|---|---|---|---|
| Başvuru anında tomografi | | | |
| Çekildi | 61 (19.2) | 256 (80.8) | 0.05 |
| Çekilmedi | 4 (7.8) | 47 (92.2) | |
| Başvuru anında akciğer bilgisayarlı tomografi * | | | <0.01 |
| Anormal | 53 (27) | 143 (73) | |
| Normal | 8 (6.6) | 113 (93.4) | |
| Başvuru anındaki vital bulgular | | | |
| Vücut sıcaklığı (≥38 ºC) ɣ | 38 (15.8) | 201 (84.1) | 0.02 |
| Vücut sıcaklığı (<38 ºC) | 20 (29.4) | 48 (70.6) | |
| Sistolik kan basıncı (≤100 mmHg) ß | 4 (19) | 17 (81) | 0.77 |
| Sistolik kan basıncı (>100 mmHg) | 37 (17.1) | 179 (82.9) | |
| Nabız (>90 / dk) α | 8 (12.6) | 141 (80.6) | 0.25 |
| Nabız (≤90 / dk) | 34 (19.4) | 55 (87.3) | |
| Solunum sayısı (<22) χ | 15 (51.7) | 14 (48.3) | 0.60 |
| Solunum sayısı (≥22) | 3 (75) | 1 (25) | |
| İlk başvuru anındaki PCR Ct değeri ψ | | | |
| Yüksek viral yük(<20) | 2 (15.3) | 11 (84.6) | 0.60 |
| Orta düzey viral yük (20-30) | 32 (14.9) | 182 (85) | |
| Düşük viral yük (>30) | 17 (17.5) | 80 (82.5) | |
| Laboratuvar bulguları φ | | | |
| Lenfosit ≤1000 / mm3 | 10 (83.3) | 2 (16.7) | 0.07 |
| Lenfosit >1000 / mm3 | 11 (47.8) | 12 (52.2) | |
| CRP <10 | 7 (38.8) | 11 (61.1) | 0.01 |
| CRP ≥10 | 9 (90) | 1 (10) | |
| LDH ≥ 250 | 14 (70) | 2 (28.6) | 0.66 |
| LDH <250 | 5 (71.4) | 6 (30) | |
| d-dimer ≥0.5 | 5 (83.3) | 1 (16.7) | 0.43 |
| d-dimer <0.5 | 12 (66.7) | 6 (33.3) | |

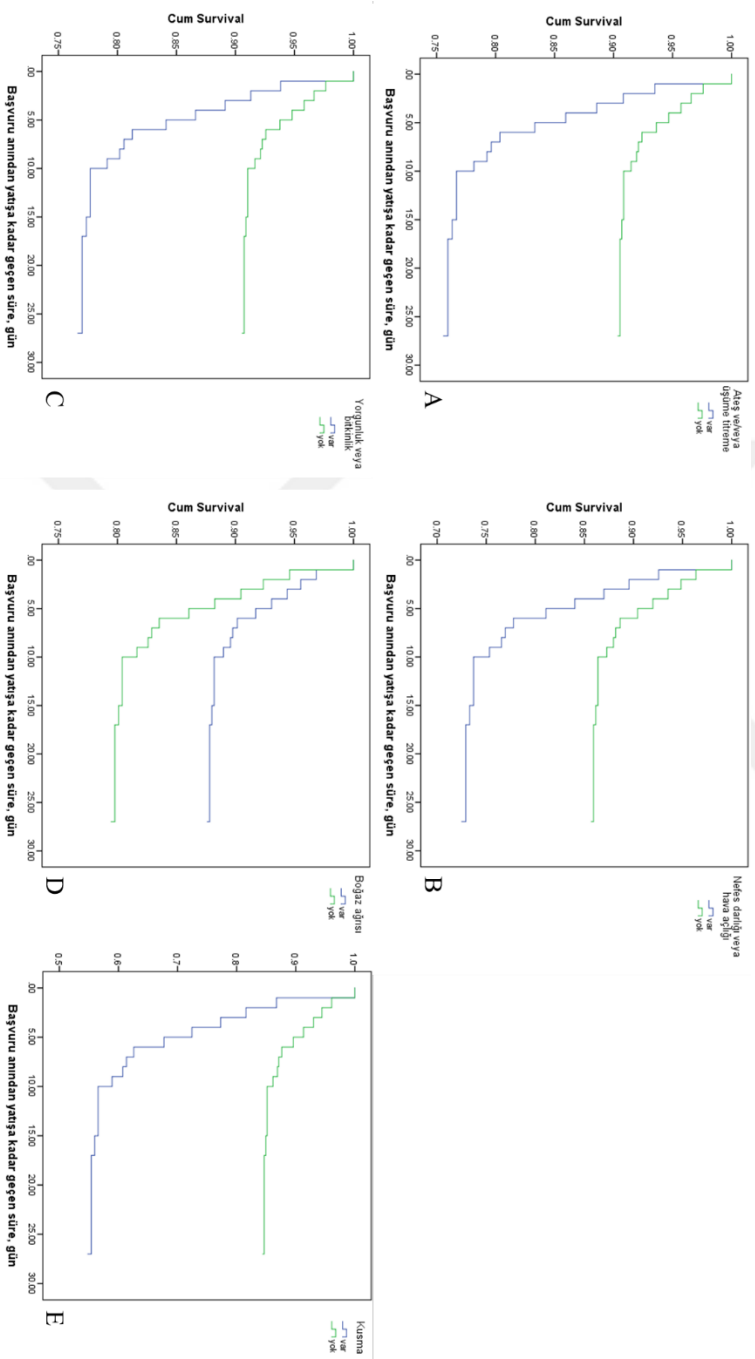
* Tomografi çekilen 317 hastada değerlendirilmiştir. ɣ 307 hastada değerlendirilmiştir. ß 237 hastada değerlendirilmiştir. α 238 hastada değerlendirilmiştir. χ 33 hastada değerlendirilmiştir. ψ 324 hastada değerlendirilmiştir. φ 35 hastada değerlendirilmiştir.

### 6.5. İlk 28 Günde Yatış ile İlişkili Faktörler, Çok Değişkenli Analiz

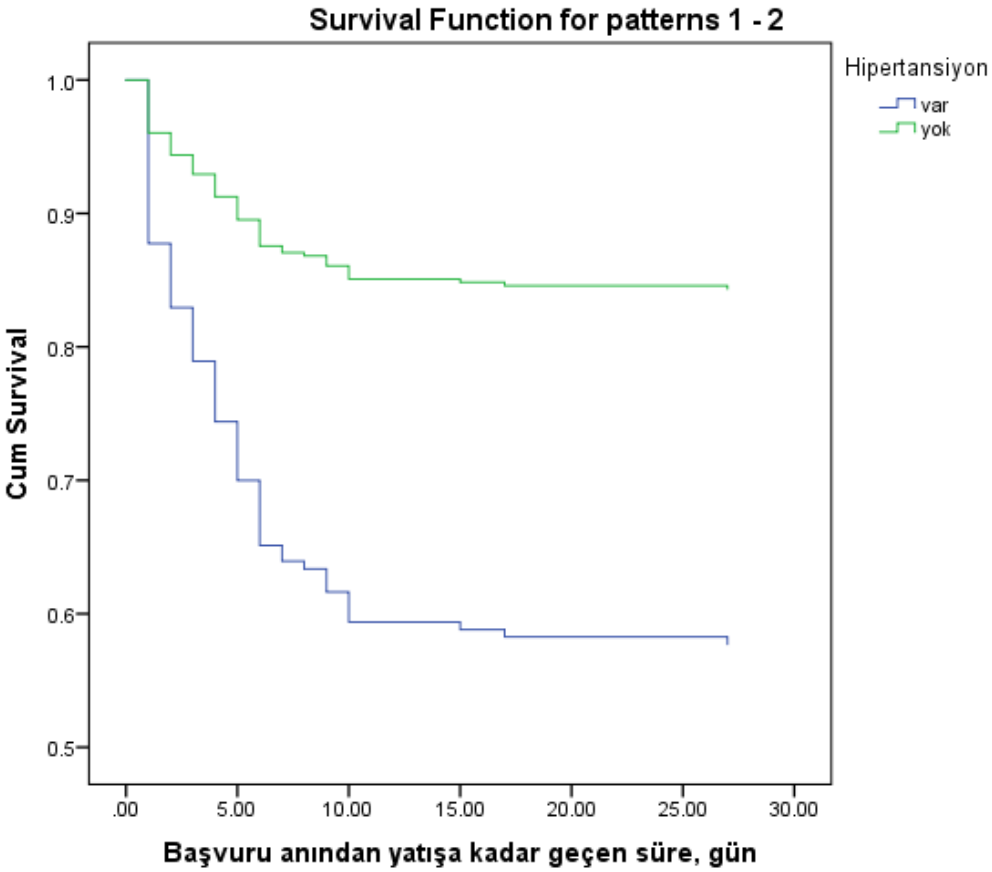
Ayaktan başvuran ve ayaktan takip kararı verilen hastalarda ilk 28 gün içinde hastaneye yatışı etkileyen faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Analize yaş (<29, 30-39, 40-49 ve ≥ 50), cinsiyet, semptomlardan; ateş ve/veya üşüme/titreme, öksürük, nefes darlığı, yorgunluk/bitkinlik, kas ağrısı, kusma, boğaz ağrısı, eşlik eden hastalıklardan DM, HT ve kardiyovasküler hastalık ve sigara kullanımı dahil edilmiştir. Analizde ≤29 yaş referans alındığında, 40-49 yaş aralığında (HR: 3,0, %95 GA:1,3-6,6) ve ≥50 yaş kategorisinde (HR: 4,1 %95 GA:1,7-9,6) hastaneye yatış riski anlamlı olarak daha yüksekti (Şekil-3). Ateş ve/veya üşüme/titreme, hastalarda yatış riskini (HR: 2,3, %95 GA: 1,3-4,1) artıran bağımsız risk faktörüydü. Nefes darlığı (HR: 2,0 %95 GA: 1,1-3,4) ve yorgunluk/bitkinlik (HR: 1,9, %95 GA: 1,0-3,5) hastaneye yatış riskini artıran bağımsız risk faktörleriydi (her ikisi için: p<0,01) (Şekil-4). Eşlik eden hastalıklar arasında ise HT tanısının hastaneye yatış riskini (HR: 2,2 %95 GA:1,0-4,4) artırdığı görüldü (Şekil-5). Bunun yanında ilk başvuru sırasında boğaz ağrısı olması hastaneye yatış riskini azaltan (HR: 0,4, %95 GA: 0,2-0,8) bir faktör olarak saptandı (Şekil-4), (Tablo-7).




Şekil-3: Yaş kategorilerine göre 28 günlük hastaneye yatış insidansı




Şekil-4: Semptomlara göre 28 günlük hastaneye yatış insidansı: A. Ateş ve/veya üşüme/titreme şikayetine göre 28 günlük hastaneye yatış insidansı; B. Nefes darlığı şikayetine göre 28 günlük hastaneye yatış insidansı; C. Yorgunluk/bitkinlik şikayetine göre 28 günlük hastaneye yatış insidansı; D. Boğaz ağrısı şikayetine göre 28 günlük hastaneye yatış insidansı; E: Kusma şikayetine göre 28 günlük hastaneye yatış insidansı




Şekil-5: Hipertansiyon varlığına göre 28 günlük hastaneye yatış insidansı

Tablo-7: 28 gün içinde hastaneye yatış ile ilişkili faktörler, tek ve çok değişkenli analizler

| | Tek değişkenli analiz | p | Çok değişkenli analiz |
|---|---|---|---|
| | HR, %95-GA | | HR, %95-GA |
| Yaş | | | |
| ≤29 | R | | |
| 30-39 | 1.8 (0.8-4.2) | <0.01 | 1.6 (0.6-3.6) |
| 40-49 | 3.1 (1.4-6.9) | | 3.0 (1.3-6.6) |
| ≥50 | 5.9 (2.6-12.9) | | 4.1 (1.7-9.6) |
| Cinsiyet, kadın | R | | |
| Cinsiyet, erkek | 0.9 (0.6-1.6) | 0.96 | |
| Semptomlar | | | |
| Ateş ve/veya üşüme/titreme | 2.7 (1.5-4.8) | <0.01 | 2.3 (1.3-4.1) |
| yok | R | | |
| Öksürük var | 1.5 (0.9-2.6) | 0.09 | |
| yok | R | | |
| Nefes darlığı var | 2.0 (1.2-34) | <0.01 | 2.0 (1.1-3.4) |
| Yok | R | | |
| Yorgunluk/bitkinlik var | 2.6 (1.4-4.8) | <0.01 | 1.9 (1.0-3.5) |
| yok | R | | |
| Baş ağrısı var | 1.2 (0.7-1.9) | 0.49 | |
| yok | R | | |
| Kas ağrısı var | 0.6 (0.4-1.0) | 0.11 | |
| yok | R | | |
| Eklem ağrısı var | 0.8 (0.5-1.3) | 0.48 | |
| yok | R | | |
| Bulantı var | 0.7 (0.4-1.2) | 0.27 | |
| yok | R | | |
| Kusma var | 3.5 (1.8-6.6) | <0.01 | 3.0 (1.5-5.8) |
| yok | R | | |
| İshal var | 1.4 (0.7-3.0) | 0.24 | |
| yok | R | | |
| Boğaz ağrısı var | 0.5 (0.3-1.0) | 0.04 | 0.4 (0.2-0.8) |
| yok | R | | |
| Burun akıntısı var | 1.5 (0.7-3.3) | 0.25 | |
| yok | R | | |

Tablo-7: 28 gün içinde hastaneye yatış ile ilişkili faktörler, tek ve çok değişkenli analizler (devam)

| | Tek değişkenli analiz | p | Çok değişkenli analiz |
|---|---|---|---|
| Konfüzyon-iritabilite var | * | 0.35 | |
| yok | | | |
| Koku-tat alamama var | 0.7 (0.4-1.2) | 0.34 | |
| yok | R | | |
| Göğüs ağrısı var | 0.9 (0.5-1.8) | 0.98 | |
| Yok | R | | |
| Komorbidite var | 1.7 (1.0-2.8) | 0.03 | |
| Komorbite yok | R | | |
| Komorbidite sayısı | | | |
| 1 | R | | |
| 2 | 1.3 (0.7-2.4) | 0.08 | |
| ≥3 | 4.3 (1.9-9.7) | 0.03 | |
| Kronik akciğer hastalığı | 1.0 (0.4-2.5) | 0.95 | |
| Yok | R | | |
| Diyabetes Mellitus | 2.6 (1.4-6.1) | 0.02 | |
| Yok | R | | |
| Hipertansiyon | 3.2 (1.7-6.0) | <0.01 | 2.2, 1.0-4.4 |
| Yok | R | | |
| Kardiyovasküler hastalık | 3.6 (1.3-10.1) | 0.01 | |
| Yok | R | | |
| Kronik böbrek hastalığı | * | 0.76 | |
| Yok | | | |
| Kronik karaciğer hastalığı | * | 0.61 | |
| Yok | | | |
| İmmünyetmezlik | * | 0.67 | |
| Yok | | | |
| Nörolojik | 0.6 (0.2-2.1) | 0.48 | |
| Yok | R | | |
| Sigara içiyor | 0.2 (0.8-0.9) | 0.02 | |
| Sigara bırakmış | 0.8 (0.4-1.7) | | |
| Sigara hiç içmemiş | R | | |

* Belirtilen değişkenlerde olgu sayısı çok düşük olduğu için Hazard Ratio değeri verilmemiştir.

Çok değişkenli modele; yaş, cinsiyet, ateş ve/veya üşüme/titreme, öksürük, nefes darlığı, yorgunluk/bitkinlik, kusma, boğaz ağrısı, Diyabetes Mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve sigara içme durumu alınmıştır.

# 7. TARTIŞMA ve SONUÇ

## 7.1. 28 Günlük Hastaneye Yatış İnsidansının Değerlendirilmesi

Bu çalışmada, COVID-19 tanısı ile hastaneye başvurup, ayaktan takip edilen hastaların 28 günlük izlem sırasında hastaneye yatış insidansı ve yatışa etki eden faktörler araştırılmıştır. Çalışmada ayaktan takip edilen hastaların 28 gün içinde hastaneye yatış insidansı %17,7 (%95 GA: %13,7-22,3) olarak bulunmuştur.

Corcoles ve ark. tarafından İspanya'da yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmaya, 1 Mart-30 Haziran 2020 tarihleri arasında 282 SARS-CoV-2 PCR pozitif hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmada, ayaktan başvuru sonrasında ilk 30 gün içinde 154 hasta (%54,6) hastaneye yatırılmıştır. Çalışmada yaş ortalaması 65,9±12,1 olup, bizim çalışmamızdan belirgin olarak yüksektir. Ayrıca çalışma grubunun komorbidite yükü de çalışmamızla karşılaştırınca oldukça fazladır. Corcoles ve ark. yaptığı çalışmada hastaların %42,6'sında HT, %25,5'inde kardiyovasküler hastalık, %19,1'inde DM ve %17,4'ünde pulmoner komorbidite varken bizim çalışmamızda bu oranlar sırasıyla %7,8, %2,2, %4,3 ve %7,3 idi. Bu çalışmada hastaneye yatış insidansının, bizim çalışmamızın hastaneye yatış insidansına göre daha yüksek oluşu, çalışma popülasyonunun görece daha yaşlı ve komorbidite yükünün fazla olması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür (Vila-Corcoles et al. 2021).

İspanya'da yapılan çok merkezli başka bir çalışmada ise toplam SARS-CoV-2 PCR pozitif veya PCR negatif (klinik olarak COVID-19 tanısı alan) 95 476 hastanın, tanıdan sonraki ilk bir ay içinde hastaneye yatış insidansı %14,6 olarak hesaplanmıştır. Hastaneye yatırılan hastaların 30'unun yoğun bakım ünitesine yatırılması gerekmiştir. Bu çalışmada, SARS-CoV-2 PCR pozitif hastalardaki hastaneye yatış insidansı, %43,1 olarak bulunmuştur Çalışmaya dahil edilmesi planlanan 118 150 hastanın %40'ından azına PCR testi yapıldığı ve test

yapılanların daha ağır hastalar olduğu belirtilmiştir (Prieto-Alhambra et al. 2020). SARS-CoV-2 PCR testi yapılması için daha ağır hastaların seçilmesi, bu hastaların ayaktan takipleri sırasında gelişecek komplikasyon ve hastaneye yatış riskini artırmış olabilir. Bu nedenle sözü edilen çalışmadaki hastaneye yatış insidansının bizim çalışmamızdan daha yüksek olması beklenen bir durum olarak yorumlanabilir. Çalışmamızda, ayaktan başvuran semptomatik tüm hastalara PCR testi yapılıp sadece pozitif olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Salgının başlarında DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) olgu tanımı ve test yapılması gereken durumlar hakkında önerilerini sunmuş olsa da ülkeler arası test uygulama endikasyonlarında farklılıklar mevcuttur (Cohen and Kupferschmidt 2020).

Danimarka'da yapılan toplum tabanlı bir çalışmada ise 27 Şubat – 31 Mayıs 2020 tarihleri arasında SARS-CoV-2 testi pozitif olan 10 498 hastanın özellikleri analiz edilmiştir. Pozitif test tarihinden itibaren iki hafta içinde takip edilen hastaların 1310'u (%12,4) hastaneye yatırılmıştır (Lund et al. 2021). Bu çalışma, literatürdeki COVID-19 hastalarında yapılan toplum tabanlı en kapsamlı çalışmalardan biridir. Hastaların %60,9'u kadın ve yaş dağılımı ortanca (25-75 persantil) 43 (30-56) yıl şeklindedir. En sık görülen komorbidite HT (%23,7) iken diğer eşlik eden hastalıkların, örneğin DM'nin (%5,9), görülme sıklığı düşüktür. Hastaların tekrar başvuru ve yatış sebeplerinden en sık olanı dispnedir. Bu çalışma örneklemin özellikleri ve yatış insidansı açısından çalışmamız ile benzerlik göstermektedir.

ABD'de yapılan tek merkezli prospektif bir çalışmada, 7 Mart – 2 Mayıs 2020 arasında ayaktan takip edilen 2205 hastanın ilk 7 gün içinde hastaneye yatış insidansı %26,1 olarak bulunmuştur Bu çalışmadaki hastaneye yatış insidansı çalışmamızın sonuçlarına oldukça yakındır. Bu çalışmada ayaktan başvuran tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Yaş ortalamasının 53 (±19,2), ve katılımcıların %49'unun kadın olduğu saptanmıştır. Çalışmamızla karşılaştırıldığında daha yaşlı

bir popülasyonda yürütülmüş olması açısından farklılık göstermektedir ancak ilk hafta içinde yatış insidansı benzer seyretmiştir (Sun et al. 2021a).

Yine ABD'de yapılan prospektif bir başka çalışmada, 21 Nisan – 23 Haziran 2020 arasında ayaktan tedavi alan COVID-19 hastalarında ilk 28 gün içinde hastaneye yatış insidansı %7,6 olarak bulunmuştur (Blair et al. 2021). Blair ve ark. tarafından yürütülen bu çalışmada 40 yaş üzeri hastalar çalışmaya dahil edilmiştir (ortanca yaş ve 25-75. Persantil = 56,0 ve 50-63). Hastaların hastaneye yatış nedenleri incelendiğinde en sık nedenin hipoksi (Spo2<%93) olduğu, diğer nedenler arasında ishal, ateş ve göğüs ağrısı olduğu görülmüştür. Ancak bu çalışmaya evde satürasyon takibi yapılan hastaların da dahil edildiği unutulmamalıdır. Çalışmayı reddeden, ulaşılamayan ve hastaneye yatırılmış olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Blair ve ark.'nın çalıştığı grubun, literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında daha genç, daha az komorbiditeye sahip ve kadın ağırlıklı olması, hastaneye yatış insidansının düşüklüğünü açıklayabilir. Ayrıca bu çalışmaya hastaların semptom başlangıcından ortanca 5 (3-10) gün sonra alındıkları belirtilmiştir. Başka bir deyişle, hastaların %25'inin semptomlarının 10. günü ve sonrasında, COVID-19'a bağlı kötüleşmenin en sık yaşandığı ilk 7 günü atlatmış olarak araştırmaya dahil edildikleri saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise semptomlardan hastaneye başvuruya kadar geçen sürenin ortanca 2 (1-5) gün olduğu görülmektedir. Blair ve ark.'ın yürüttüğü çalışmada, ortanca yaş bizim çalışmamıza göre daha yüksek olmasına rağmen yatış insidansının düşüklüğü hastaların çalışmaya daha geç alınması ile açıklanabilir (Blair et al. 2021).

Londra'da acil servise başvurup ayaktan takip edilmek üzere taburcu edilen 20 hastanın 6'sı hastaneye 7 gün içinde yeniden başvurmuş ve 3'ü (%15) hastaneye yatırılmıştır (Kyriakides et al. 2021).

New York Üniversitesi'nde Mart – Nisan 2020 tarihleri arasında yapılan prospektif bir çalışmada, acil servise başvuran ve çalışmaya alınan 684 hastanın

165'i (%24) hastaneye yatırılmıştır. Acil servisten taburcu edilen ve ayaktan takip edilmeye başlanan 519 hastanın 50'si (%9,6) 10 gün içinde acil servise tekrar başvurmuş ve hastaneye yatırılmıştır (Akhavan et al. 2020).

İspanya'da 314 hastalık bir prospektif kohortta, acil servise başvurularından sonra taburcu edilip ayaktan takip edilme kararı verilen COVID-19 ön tanısı olan, PCR ile doğrulanmış veya doğrulanmamış, hastaların hastaneye yeniden başvuruları, hastane yatışı ve buna etki eden risk faktörleri incelenmiştir. Bu çalışmada acil servise başvuran ve COVID-19 tanısı konulan hastalarda merkezin oluşturduğu taburculuk kararı verilen hastalar seçilip ayaktan izlenmeye başlanmış ve hastalar 7 gün boyunca izlenmiştir. Çalışmada başvuru sonrası ilk 7 gün içindeki hastaneye yatış insidansı %6,4 olarak hesaplanmıştır. Çalışmadaki hastaların %34'ü ≥ 50 yaş kategorisindedir ve %52'i kadındır. Hastaların %29,9'unda en az bir komorbidite mevcuttur. Bu özellikler açısından çalışmamıza benzerlik göstermektedir. Toplam 314 hastanın 20'si, kötüleşen nefes darlığı ve hipoksemi saptanması nedeniyle, hastaneye yatırılmıştır. Benzer bir şekilde çalışmamızda da ayaktan takip edilen hastaların %50,7'sinin dispne ve %16,9'unun hipoksemi nedeni ile yatırıldığı görülmektedir Araştırmacılar çalışmadaki düşük hastane yatış insidansını, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kardiyovasküler, renal komorbiditelerin araştırma popülasyonunda düşük sıklıkta görülmesi ile ilişkilendirmişlerdir. Ayrıca oluşturdukları protokol sayesinde gereksiz hastane yatışlarını önlemeyi amaçladıkları görülmektedir (Teigell Muñoz et al. 2021). Çalışmamızda ise ayaktan takip edilen hastaların hastaneye yatışına karar verirken oluşturulmuş resmi bir protokol yoktur. Birçok merkezde olduğu gibi yatış kararını triyaj bölgesindeki klinisyenin kendi deneyimine dayanarak verdiği de unutulmamalıdır.

Literatürü gözden geçirdiğimizde, ayaktan takip edilen hastaların hastaneye yatış insidansının %6,4 ile %54,6 arasında değişiklik gösterdiği izlenmektedir. Pandeminin ilk dalgasında hastaneye yatış ve taburculuk için önerilerin net olmaması, ülkeler ve merkezler arasında farklı yatış endikasyonlarının olması,

salgın yükünün coğrafyalar arasındaki farklılıkları ile yatış insidansındaki bu varyasyon açıklanabilir. Ayrıca çalışmalara dahil edilen hastaların özellikleri de farklılık göstermektedir. Örnek olarak Alhambra ve ark. çalışmalarına SARS-CoV-2 PCR pozitif ve PCR negatif hastaları dahil ederken, Corcoles ve ark. ise sadece 50 yaşın üzerindeki hastaları değerlendirmişlerdir (Prieto-Alhambra et al. 2020; Vila-Corcoles et al. 2021). Çalışmamızdaki 28 gün içinde hastaneye yatış insidansının, (%17,5 %95 GA: %13,7-22,3) literatürdeki diğer çalışmalara göre alt sınıra yakın olduğu görünmektedir. Yatış insidansının, özellikle ABD'de ve Danimarka'da yapılan çalışmalar ile benzer olduğu, ancak İspanya'da yapılan çalışmalardan daha düşük olduğu söylenebilir. Çalışmamıza merkezimize başvuran ve ayaktan takip edilen semptomatik SARS-CoV-2 PCR pozitif hastaların dahil edildiği ve araştırmanın pandeminin ilk dalgası sırasında yapıldığı için semptomatik olan hastaların çoğunun bu dönemde hastaneye başvurduğu düşünüldüğünde, elde ettiğimiz sonuçlarının gerçek yaşam verilerini yansıtması olasıdır.

## 7.2. Hastaneye Yatış ile İlişkili Risk Faktörleri

Ayaktan takip edilen COVID-19 hastalarında hastaneye yatış ve mortalite ilişkili risk faktörleri arasında, ileri yaş, etnisite, oksijenasyon durumu, HT ve DM gibi komorbiditeler olduğu belirlenmiştir (Fried et al. 2021; Price-Haywood et al. 2020).

### Yaş

Çalışmamızdaki hastaların yaş dağılımı incelendiğinde, katılımcıların ortanca (25-75. Persantil) yaşı 36 (28-45), 29 yaş ve altı %31,5, 30-39 yaş arası %28,8, 40-49 yaş arası %25,2 ve 50 yaş ve üzeri %14,4 olduğu görüldü. Çok değişkenli analizde 29 yaş ve altı referans alındığında, 40-49 yaş kategorisinde hastaneye yatış riski 3,0, 50 yaş ve üzerinde ise 4,1 kat fazla idi. İleri yaşın ayaktan ve yatırılarak takip

edilen COVID-19 hastalarında kritik hastalık riskini arttırdığı bilinmektedir (Cheng, Caruso, and McDougall 2020). Blair ve ark. yaştaki her bir yıllık artış ile hastaneye yatış riskinin arttığını (OR: 1,1 %95 GA: 1,0-1,1) göstermişlerdir (Blair et al. 2021). Alhambra ve ark. yaptığı çalışmada, ayaktan takip edilen hastaların bir ay içindeki hastaneye yatış riskinin, 75-84 yaş grubunda belirgin olarak yüksek olduğu (%40,2) ve >85 yaş grubu dışında her 10 yıllık yaş artışı ile hastaneye yatış riskinin doğrusal olarak arttığı görülmüştür. İspanya'da yapılan bir çalışmada çok değişkenli analizde yaşın (OR: 1,04) hastaneye yatış için bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür. Akhavan ve ark. yaptığı tek merkezli prospektif bir çalışmada, hastaneye 10 gün içinde yatırılan hastaların ortanca yaşının (58, 25-75. persantil: 47-66) yatırılmayan hastalara göre (47, 25-75. persantil: 37-57) anlamlı olarak yüksek olduğu ($p<0,01$) gösterilmiştir. Öte yandan Shah ve ark. tarafından ABD'de yapılan prospektif çalışmada acil servisten taburcu edildikten sonraki 7 günlük takip sırasında hastaneye yatış riskini artıran faktörler arasında, yaş (OR: 1,0 %95 GA:0,99-1,08) saptanamamıştır. Benzer bir şekilde İspanya'da yapılan tek merkezli bir çalışmada da yaşın (OR: 1,10 %95 GA: 0,96-1,0) tek ve çok değişkenli analizlerde hastane yatışı için belirleyici bir faktör olmadığı bulunmuştur (Teigell Muñoz et al. 2021). Bu iki araştırmada, yaşın risk faktörü olarak belirlenmemesi, örneklem sayısının küçük olması (Shah et al. 2015), çalışmaya alınan hastaların ayaktan takip kriterlerini karşılayan hastalar olması ve bu hastaların da göreceli olarak genç olmalarına (Teigell Muñoz et al. 2021) bağlanmıştır. Görüldüğü gibi literatürdeki çalışmaların çoğunluğunda, ayaktan takip edilen hastalarda yaşın ilerlemesi, çalışmamızda olduğu gibi hastaneye yatışı riskini artıran bir faktör olduğu gösterilmiştir.

**Cinsiyet**

Çalışmamızda Cox regresyon modeli yaş ve cinsiyet açısından düzetilerek yapılmış ve cinsiyet ile hastane yatış arasında bir ilişki saptanmamıştır. Alhambra ve ark., hastaneye yatış (erkek: %19,4 kadın: %10, $p<0,01$) ve 30 günlük ölüm

riskinin (erkek: %4,1 kadın: %3,1, p<0,01) erkeklerde daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (Prieto-Alhambra et al. 2020). Bunun dışında ayaktan izlenen hastalarda cinsiyet ile hastaneye yatış riski veya kritik hastalık gelişimi ile ilişki saptanmamıştır (Blair et al. 2021; Vila-Corcoles et al. 2021; Sun et al. 2021a; Teigell Muñoz et al. 2021). Ayaktan hastalarda yapılan çalışmaların çoğunda bizim araştırmamızda olduğu gibi cinsiyetin hastaneye yatış veya kritik hastalık ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir.

**Komorbiditeler**

Çalışmamızda tek değişkenli analizde en az bir komorbidite varlığının, hastaneye yatış riskini arttırdığı (OR: 1,7 %95 GA: 1,0-2,8) görülmektedir. Cox regresyon analizine komorbiditelerden tek değişkenli analizde p<0.1 olan DM, HT, kardiyovasküler hastalık varlığı alınmıştır. Cox regresyon analizinde ise sadece HT (OR: 2,2, %95 GA: 1,0-4,4) yatışı artıran bağımsız risk faktörü olarak öne çıkmıştır. Pandeminin ilk dalgasında elde edilen verilerde de yatan hastalarda kritik hastalık gelişimi veya mortalite ile ilişkili olarak öne çıkan komorbiditeler arasında HT dikkat çekmektedir (Zhou et al. 2020).

Alhambra ve ark.'nın İspanya'da yaptığı toplum tabanlı prospektif kohort çalışmada, ayaktan izlenen SARS-CoV-2 PCR pozitif ve PCR negatif ancak klinik olarak tanı konulmuş COVID-19 hastaları, 30 gün içinde hastaneye yatış ve tüm nedenlere bağlı ölüm açısından takip edilmiştir. Hastaların çoğunun orta yaşlı kadınlardan oluştuğu ve olguların %8,9'unun bakım evinde kaldığı görülmüştür. Eşlik eden hastalıkların en sık HT ve obezite olduğu izlenmiştir. Ancak bu çalışmada eşlik eden hastalıkların ölüme veya hastaneye yatışa etkisi incelenmemiştir. Çalışmada ileri yaş ve erkek olmanın yatış ve mortalite riskini arttırdığı görülmüştür (Prieto-Alhambra et al. 2020). Erkek ve ileri yaş hastalarda eşlik eden hastalıkların daha sık görülmesinin bu sonucu açıklayabileceği düşünülebilir.

İspanya'da yapılan diğer bir çalışmada, yaş ve cinsiyete göre düzeltildiğinde ayaktan takip edilen hastalarda kritik hastalık gelişme riskinin belirleyicileri arasında kronik akciğer hastalığı (OR: 2,20) ve DM (OR: 1,89) yer almıştır. Çok değişkenli lojistik regresyon sonucunda ise dispne, konfüzyon, myalji semptomlarının ve yaşın bağımsız risk faktörleri olduğu görülmüştür (Vila-Corcoles et al. 2021).

Teigell ve ark'ın İspanya'da yaptığı çalışmada ise HT tanısının (OR: 4,99 %95 GA: 1,54-16,02) hastaneye yatış için bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür (Teigell Muñoz et al. 2021). ABD'de yapılan bir çalışmada da komorbiditelerin (HT, DM, malignite ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve astım) ayaktan takip sırasında hastaneye yatış ile ilişkisi bulunamamıştır. Bu bulguyu çalışmaya alınma kriterlerine bağlı olarak, daha çok genç yaş ve kadın cinsiyet ağırlıklı hastaların oluşturmasına bağlamışlardır (Blair et al. 2021). Danimarka'da yapılan toplum tabanlı bir çalışmada da hastaneye yatırılan hastalardaki komorbidite yükünün daha yüksek olduğuna dikkat çekilmiştir. Ayaktan takip edilen ve takip sonrası yatırılan hastalarda sırasıyla, DM %5,9 ve %17,6, HT %23,7 ve %57,5, ve kardiyovasküler hastalıklar %9,3 ve %32,6 oranında görülmüştür. Ancak bu çalışmada hastaneye yatan ve yatmayanlar arasında tek değişkenli veya çok değişkenli analiz yapılarak komorbiditelerin rolü analiz edilmemiştir (Lund et al. 2021).

ABD'de ayaktan başvuran hastalarda kritik hastalık gelişimi ve hastaneye yatış riskini belirlemek için yapılan bir skorlama sistemi geliştirme çalışmasında malignite, pankreatit ve nörolojik hastalık öyküsü (iskemik inme, intrakraniyel kanama, amyotropik lateral skleroz gibi) gibi komorbiditeler tahmin modellerinde öne çıkarken; DM ve HT ilişkili faktörler arasına girmemiştir (Sun et al. 2021). Yazarlar bu bulguyu HT ve DM'nin ileri yaş, vücut kitle indeksi ve diğer komorbiditeler ile yüksek korelasyonuna ve bu faktörlerin tahmin modelinde

seçilmesi ile açıklamışlardır. Bazı çalışmalar bizim çalışmamıza benzer şekilde komorbiditelerin belirleyici olduklarını bulurken bazı çalışmalar ise farklı sonuçlar öne sürmüşlerdir. Sonuçlardaki bu farklılık, ayaktan takip edilen COVID-19 hasta profillerinin coğrafi olarak farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir.

**Semptom ve Bulgular**

Araştırmamızda başvuru anında sorgulanan 15 farklı semptomdan beşi Cox regresyon analizinde hastaneye yatış için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir. Bunlar ateş ve/veya üşüme/titreme (OR: 2,3 %95 GA: 1,3-4,1), nefes darlığı (OR: 2,0 %95 GA: 1,1-3,4), yorgunluk/bitkinlik (OR: 1,9 %95 GA: 1,0-3,5), kusma (OR: 3,0 %95 GA: 1,5-5,8) ve koruyucu faktör olarak öne çıkan boğaz ağrısı (OR: 0,4 %95 GA: 0,2-0,8) varlığıdır. Semptom ve bulguların irdelendiği çalışmalar aşağıda tartışılmıştır.

Blair ve ark. Johns Hopkins Hastanelerine başvuran ve ayaktan takip edilen COVID-19 hastalarını 0, 3, 7, 14 ve 21. günlerde, parmak saturasyon probu ile oksijen satürasyonlarını ($SpO_2$), vital bulgularını ve şikayetlerini video telekonferans yöntemi ile uzaktan kaydetmişler ve hastaneye başvurularını izlemişlerdir. Çalışmadaki 118 hastadan takip sırasında hastaneye yatırılan 9'unun ilk semptomun başlangıcından sonra ortanca (25-75 persantil) 11 (9-12) gün içinde hastaneye yatırıldığı belirlenmiştir. Ayaktan takip sırasında $SpO_2$ değerindeki düşüşün, yatış riskini %30 arttırdığı (OR: 1,7 %95 GA: 1,1-2,3) ve başvuru sırasındaki düşük $SpO_2$ değerinin de ($\leq$ %92) yatış riskini artıran bağımsız bir faktör (OR: 1,76 %95 GA: 1,2-2,4) olduğu görülmüştür. Buna karşılık vücut ısısı ve nabız değerinin hastaneye yatış riski ile ilişkili olmadığı izlenmiştir. Bu çalışma sonucuna göre, solunum problemi, nefes darlığı veya takipnesi ön planda olan hastaların ayaktan izlem sırasında $SpO_2$ takibinin yapılmasının önemli olacağı sonucuna varılabilir. Ancak hastalar bulantı, kusma, oral alımda güçlük ve diyare gibi nedenlerle de hastaneye yatırıldığı için $SpO_2$ düşüklüğü tek başına hastaneye

yatırılmayı tahmin ettiren bir risk faktörü değildir. Ayrıca tek bir $SpO_2$ değerinin de anlamlı olmadığı, günler içinde takip edilmesi gerektiği de vurgulanmıştır (Blair et al. 2021).

Çalışmamızda ilk başvuru anındaki $SpO_2$ değeri tüm hastalardan ölçülemediği için çok değişkenli analizlere dahil edilmemiştir. Bu nedenle hipokseminin kohortumuzdaki yatış riskine etkisi hakkında yorum yapılamamaktadır. Ancak çalışmamızda da başlangıçta nefes darlığı şikâyeti olan hastaların hastaneye yatış riski iki kat daha fazla olarak bulunmuştur.

Sun ve ark. triyajda çalışan sağlık personeline yardımcı olması ve hastaların ayaktan takip planlarının oluşturulması amacıyla ayaktan başvuran hastalarda tarama skorlama sistemi geliştirmişlerdir. Bu otomatik skorlama sistemi ile elektronik bilgi sistemi üzerinden başvuru sırasında var olan sınırlı bilgiler ile hastalarda 7 gün içindeki sonlanım noktalarının (hastaneye yatış, yoğun bakım veya mekanik ventilatör ihtiyacı) gelişimi tahmin edilmeye çalışılmıştır. Bu doğrultuda bir model geliştirilmiş ve bu model prospektif bir validasyon kohortunda test edilmiştir. Bu çalışmaya dahil edilen 2205 kişinin 575'i (%6,8) takip sırasında hastaneye yatırılmış, 139'u (%6,3) yoğun bakım ünitesine yatırılmıştır. Bu çalışmada da SpO2 değeri, diyastolik kan basıncı, solunum sayısı, vücut kitle indeksi ve görüntüleme bulgularının ayaktan takip edilen hastalardaki hastaneye yatış, yoğun bakım yatışı ve ölüm gibi sonuçları tahmin ettiren faktörler olduğu görülmüştür (Sun et al. 2021b). Çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarından birisi de hastaların önemli bir kısmında SpO2 ölçülememiş olmasıdır.

İspanya'da yapılan başka bir toplum bazlı retrospektif kohort çalışmada, başvuru anındaki komorbidite ve semptomların ayaktan takip edilen hastalardaki kritik sonlanım noktalarına (yoğun bakım yatışı veya ölüm) etkisi araştırılmıştır. Toplam 282 hastanın dahil edildiği bu çalışmada, 154 (%54,6) hasta hastaneye yatırılmış ve bunların 30'unun yoğun bakım yatışı ihtiyacı olmuştur. Tek değişkenli analizde

semptomlardan dispne ve konfüzyon kritik sonuç gelişme riskini artırırken; myalji, baş ağrısı ve anosmi ise koruyucu faktörler olarak bulunmuştur. Çok değişkenli analizde ise yaş (OR: 1,04), dispne (OR: 5,41) ve konfüzyon (OR: 5,33) yüksek yoğun bakım yatış veya ölüm riski ile, myalji ise (OR: 0,30) düşük risk ile ilişkili bağımsız faktörler olarak saptanmıştır. Araştırmacılar toplum kaynaklı pnömoni hastalarında hali hazırda kullanılan mortalite ve hastaneye yatışı tahmin eden CURB-65 benzeri skorlamalarda da takipne ve konfüzyon yer aldığını belirtmişlerdir. Bu nedenle araştırmacılar dispne ve konfüzyonun riski artıran faktörler olarak çıkmasının sürpriz bir bulgu olmadığını ancak beklenmedik bir şekilde myaljinin yoğun bakıma yatış veya ölüm riskini düşüren bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya çıkarmışlardır (Vila-Corcoles et al. 2021). Buna benzer sonuçlar başka çalışmalarda da gösterilmiştir (Allenbach et al. 2020). Çalışmamızda, myalji varlığı tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde bir risk faktörü olarak belirlenememiştir. Öte yandan myalji gibi, üst solunum yolu enfeksiyon belirtilerinden biri olan boğaz ağrısı ise yukarıda bahsedilen çalışmalarla benzer olarak hastaneye yatış için koruyucu bir faktör olarak öne çıkmıştır. Corcoles ve ark.'nın çalışma sonuçlarına benzer olarak çalışmamızda nefes darlığı olan hastalarda 28 gün içinde hastaneye yatış riskinin arttığı görülmüştür. Ancak konfüzyon tüm hastaların %2,7'sinde saptanmıştır ve yatış riskini etkileyen bir faktör olarak tek veya çok değişkenli analizde öne çıkmamıştır. Bunun nedeni başvuru anında konfüzyonu olan hastaların ayaktan takip edilmeden hastaneye yatırılmış olması olabilir.

Teigell ve ark.'nın Madrid, İspanya'da yaptıkları tek merkezli bir kohort çalışmasında, acil servis başvurusu sırasında 38ºC üstü vücut sıcaklığı (OR: 9,03) çok değişkenli analizde hastaneye yatış riskini artıran bağımsız faktör olarak belirlenmiştir. Hastaların semptomlarından acil servise başvuruna kadar geçen süreye göre yapılan karşılaştırmada, hastalığın 10. gününden sonra başvuran hastalarda tek değişkenli analizde hastaneye yatış riskinin 0,9 kat daha düşük olduğu görülmüştür ancak çok değişkenli analizde anlamlı fark saptanmamıştır.

Bu çalışmada COVID-19 şüpheli SARS-CoV-2 PCR negatif hastalar ve SARS-CoV-2 PCR pozitif hastalar beraber analiz edilmiştir. Hastaneye yatırılan hastalarda PCR pozitiflik oranı daha yüksek bulunmuştur ancak çok değişkenli analizde anlamlı fark görülmemiştir (Teigell Muñoz et al. 2021). Benzer şekilde çalışmamızda da başvuru anında ateş ve/veya üşüme/titreme şikayeti olan hastalarda hastaneye yatış riski 2.3 kat daha yüksek bulunmuştur. Teigel ve ark. başvuru anında acil serviste ölçülen ateşi bağımsız risk faktörü olarak belirlemişlerdir ancak çalışmamızda ölçülen ateş verisine tüm hastalarda ulaşılamamıştır. Bunun yerine başvuru anındaki sorgulamada ateş ve/veya üşüme/titreme varlığı analize dahil edilmiştir.

Araştırmamızda şikayetler içinde boğaz ağrısının, hastaneye yatış riskini düşüren (HR: 0,4 %95 GA: 0,2-0,8) bağımsız bir faktör olduğu görülmektedir. Boğaz ağrısı veya diğer üst solunum yolu enfeksiyonu bulgular ile (myalji, burun akıntısı, ses kısıklığı gibi) hastaneye yatış riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar irdelenmiştir.

Fransa'da yapılan tek merkezli kohort çalışmasına hastaneye yatırılan 150 hasta dahil edilmiş ve myaljisi olan hastalarda kritik hastalık gelişme (yoğun bakıma yatış veya ölüm) riskinin daha düşük olduğu görülmüştür (Allenbach et al. 2020).

Semptom kümelerinin COVID-19 prognozuna etkisini araştıran çok merkezli bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada Sudre ve ark. altı farklı semptom kümesi incelemiş; myalji ile dispne/nefes darlığı gibi semptomların beraberliğinde solunum yetmezliği riskinin arttığını ancak myaljinin boğaz ağrısı, ses kısıklığı, baş ağrısı gibi üst solunum yolu enfeksiyon semptomlarıyla kümelenmesinde solunum yetmezliği riski daha düşük izlenmiştir. Bunun yanında gastrointestinal sistem yakınmaları (ishal ve iştahsızlık) semptom kümelenmesinde de solunum yetmezliği riskinin göreceli olarak daha düşük olduğu ancak hastaneye yatış riskinin bu grupta arttığı görülmüştür (Sudre et al. 2021).

Corcoles ve ark., başvuru anında myalji olması (OR: 0,7) ve anosmi/aguzi/rinore semptomlarının birlikte olmasının (OR: 0,36) ayaktan takip edilen hastalarda yoğun bakım yatışı veya ölüm riskini düşürdüğünü göstermişlerdir. Aynı çalışmada boğaz ağrısı varlığının kritik hastalık riski ile ilişkili olmadığı rapor edilmiştir (Vila-Corcoles et al. 2021).

Güney Kore'de yapılan bir çalışmada başvuru sırasında boğaz ağrısı şikayetinin varlığının daha sonra gelişen mekanik ventilasyon ve ileri oksijenasyon gereksinimi riskini arttırdığı tek değişkenli analizlerde gösterilmiştir (Jang et al. 2021).

Araştırmamızda da benzer şekilde şikayetleri içinde boğaz ağrısı olan hastaların hastaneye yatış riskinin neredeyse iki kat daha az olduğu görülmektedir. Bu da influenza benzeri veya üst solunum yolu enfeksiyonu düşündüren şikayetleri olan hastaların daha hafif seyredebileceği, takip sırasında solunum sıkıntısı, oksijen ihtiyacı veya başka bir komplikasyon ile hastaneye yatış gereksinimi riskinin daha düşük olduğunu düşündürebilir.

**Laboratuvar değerleri**

Çalışmamızda da laboratuvar verilerinin ayaktan başvuran hastalarda yüksek oranda eksik olması nedeni ile (368 hastanın sadece 35'inde kan sayımı yapılabilmiştir) çok değişkenli analize dahil edilememiştir, tek değişkenli analizde ise lenfopeni (<1000 /$mm^3$) ve CRP yüksekliğinin (>10 mg/dL) hastaneye yatış riskini artıran anlamlı faktörler olduğu bulunmuştur.

Literatürde yatan hastalarda laboratuvar verileri de dahil edilerek yapılan bazı çalışmalarda lenfopeni, LDH yüksekliği ve CRP yüksekliğinin kritik hastalık gelişmesi ile ilişkili olduğu görülmüştür (Yan et al. 2020; Y. Shi et al. 2020; S.

Wang et al. 2020). Bizim çalışmamıza benzer olarak Sun ve ark.'nın ayaktan izlenen hastalarda yaptığı çalışmada, laboratuvar verilerinin birçoğu eksik olduğundan hastaneye yatış veya kritik hastalık gelişmesini tahmin eden skorlama sistemine dahil edilememiştir. Buna karşılık Teigell ve ark.'nın Madrid, İspanya'da yaptıkları tek merkezli bir kohort çalışmasında lökopeni (beyaz küre sayısı <4000 mm3) (OR: 4,92), ve artmış LDH (>250 U/L) (OR: 6,62) çok değişkenli analizde hastaneye yatış riskini artıran bağımsız faktörler olarak belirlenmiştir (Teigell Muñoz et al. 2021).

Bizim çalışmamızda ve literatürdeki diğer çalışmalarda laboratuvar verilerine ulaşılamamasının nedeni ayaktan başvuran hastada, klinisyenin laboratuvar verilerini görmeye gerek duymaması olabilir. Öte yandan ayaktan başvuran hastalarda hızlı karar verilmesi gereksinimi, zaman kısıtlılığı ve tüm sağlık merkezlerinde laboratuvar olanaklarının var olmaması gibi faktörler de laboratuvar verilerinin önemini arka plana atmaktadır.

### 7.3. Ayaktan İzlenen Hastaların Tedavi Kararı Açısından Bu Çalışma Katkı Sağlayabilir mi?

SARS-CoV-2 hakkındaki bilgi ve deneyimimiz her geçen gün artmaktadır. Pandeminin ilk dalgasından sonra araştırmacılar, virüse karşı etkin ilaç arayışına girmişlerdir. İlk planda Remdesevir yoğun bakıma yatış ve solunum yetmezliği riskini az da olsa önleyebilen bir antiviral olarak geliştirilmiş ve kullanılmaya başlanmıştır. Ancak bu tedavinin erken safhada başlanmasının yararlı olduğu gösterilmiştir. Daha sonra virüsün spike-proteinlerine karşı geliştirilen monoklonal antikor tedavileri çalışılmaya başlanmıştır. Bu tip tedaviler, ayaktan izlenen COVID-19 hastalarında faydalı olmuştur. Hastalığın ilk 7-10 gününde olan ve ağır hastalık geçirme riski olanlarda SARS-CoV-2 özgü monoklonal antikorların kullanımının ölüm ve hastane yatışını %70-85 azalttığı görülmüştür (P. Chen et al. 2021; Weinreich et al. 2021; O'Brien et al. 2022). Ayrıca virüsün konak hücresine girmesini engelleyen, spike proteinlere bağlanan yeni ajanların

da hastalığı hafif geçiren bireylerde acil servis başvurusunu, hastaneye yatış ve ölüm riskini düşürdüğü rapor edilmiştir (Rothenberger et al. 2021). Monoklonal antikor ve hücre içi girişi engelleyen ilaçların hastaneye yatırılan ve ciddi enfeksiyonu olan hasta popülasyonunda etkisiz olduğu gösterildiği için bu hasta profilinde kullanımı önerilmemiştir. Ayaktan takip edilen, hastalığın erken safhasında hafif hastalık geçiren bireyleri saptamak, araştırma veya sürveyans programları dışında çok zordur. Bu nedenle ayaktan başlanan monoklonal antikor veya hücre içi girişi engelleyen tedavilerin kimlerde kullanılması gerektiği de hala net değildir. Diğer bir deyişle, ciddi COVID-19 geçirme olasılığı olan hastalar, erken dönemde tanı alamamaktadır. Erken dönemde tanı alan hastaların hangisinin tedavilerden fayda göreceğini kestirmek zordur. National Institutes of Health (NIH) ve Centers for Disease Control (CDC) monoklonal antikor tedavilerinde ciddi hastalık riski yüksek olan ve erken semptomatik dönemdeki hastalarda kullanımına öncelik verilmesini önermiştir ("COVID 19 Treatment Guidelines" 2022). Bu tedavilere ulaşımın kısıtlı olduğu durumlarda ciddi hastalık geliştirme için yüksek risk barındırması ve aşılanma durumlarına bakılarak hastaların triyaj değerlendirmesinin önemli olduğu anlaşılmaktadır. Özellikle COVID-19 aşılarını tamamlamış, iki doz mRNA aşısı ve hatırlatma dozu yapılmış yüksek riskli hastalarda monoklonal antikor tedavisi ile hastaneye yatış riskinin anlamlı olarak düştüğü görülmüştür (Bierle et al. 2022). Özellikle ciddi hastalık için risk faktörü olan hastaların ayaktan erken dönemde başlanan tedavilerden fayda görmesi olasıdır (Gupta et al. 2021; Dougan et al. 2021). Bu nedenle ayaktan başvuran hastalardaki prognostik risk faktörlerini irdeleyen prospektif çalışmalar önemlidir ve bu çalışmalara halen ihtiyaç vardır. Çalışmamız ise ayaktan izlenip yatış riski olan hasta popülasyonunu belirlemesi açısından önemlidir. Gelecekteki araştırmaların hedefi yüksek riskli olduğu belirlenen hastalarda erken tedavilerin gerekliliği ve faydasını deneysel çalışmalarla göstermek olmalıdır.

### 7.4. Çalışmanın Güçlü Yanları

Çalışmamızda hastalar ilk başvuru anından itibaren 28 gün takip edilmiş ve hastaneye yatış için risk faktörleri sağkalım analizi ile belirlenmiştir. Hastaneye yatış bilgisi telefon görüşmeleri ve elektronik bilgi sistemleri (HSYS) ile toplanmıştır. Eksik veriler çoklu kanallar kullanılarak (telefon, e-nabız ve HSYS) tamamlanmaya çalışılmıştır. Çalışma, etkin tedavilerin uygulamaya girmesinden önce (pandeminin ilk dalgası sırasında) yapıldığı için hastalığın doğal seyrini yansıtacak veriler ortaya çıkarılmıştır.

### 7.5. Çalışmanın Sınırlılıkları

Çalışmamız tek merkezli ve pandeminin ilk dalgasında (Mart – Mayıs 2020) yürütüldüğü için sonuçların, aşı ve etkin antivirallerin uygulandığı, sonraki dönemlerde ayaktan başvuran hastalara genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Tüm hastaların başvuru anındaki vital bulgularının, özellikle solunum sayısı ve parmak satürasyon değeri, kaydedilememiştir. Hastaların basit biyokimya ve kan sayımı gibi laboratuvar değerleri de eksiktir, ancak hastalar ayaktan başvurdukları için çoğu hastada bu değerlerin istenmemesi rutin bir uygulama olarak düşünülebilir.

# 8. SONUÇ

İleri yaş, sistemik ve alt solunum yolu enfeksiyon bulgularının varlığı ve hipertansiyon, 28 gün içinde yatış riskini artırırken; boğaz ağrısının olması yatış riskini azaltan faktörler olarak belirlenmiştir. Boğaz ağrısının yatış riskini düşürmesi, hastalığın hafif bir üst solunum yolu enfeksiyonu olarak atlatılacağı ve yatış gerektirmeyeceği şeklinde yorumlanabilir. Bu çalışmada eksik veriler nedeniyle riski artırabilecek tüm faktörler değerlendirilememiştir; yatış riskini daha doğru tahmin eden bir model oluşturabilmek için başvuru anındaki klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguların da dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalardan elde edilecek verilerle başvuru anında yatış riskini tahmin ettirmeye yönelik bir skorlama sistemi geliştirmek mümkün olabilir.

# 9. KAYNAKLAR


Akhavan, Arvin R., Joseph P. Habboushe, Rajneesh Gulati, Oluchi Iheagwara, Joanna Watterson, Shawn Thomas, Jordan L. Swartz, Christian A. Koziatek, and David C. Lee. 2020. "Risk Stratification of Covid-19 Patients Using Ambulatory Oxygen Saturation in the Emergency Department." *Western Journal of Emergency Medicine* 21 (6): 5.

Allenbach, Yves, David Saadoun, Georgina Maalouf, Matheus Vieira, Alexandra Hellio, Jacques Boddaert, Hélène Gros, Joe Elie Salem, Matthieu Resche Rigon, and Cherifa Menyssa. 2020. "Development of a Multivariate Prediction Model of Intensive Care Unit Transfer or Death: A French Prospective Cohort Study of Hospitalized COVID-19 Patients." *PloS One* 15 (10): e0240711.

"Anti-Sars-Cov-2-Antibody-Products." 2022. Https://Www.Covid19treatmentguidelines.Nih.Gov/Therapies/Anti-Sars-Cov-2-Antibody-Products/Anti-Sars-Cov-2-Monoclonal-Antibodies. April 12, 2022. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/anti-sars-cov-2-antibody-products/anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies.

Ayaz, Caglayan Merve, Gulcin Telli Dizman, Gokhan Metan, Alpaslan Alp, and Serhat Unal. 2020. "Out-Patient Management of Patients with COVID-19 on Home Isolation." *Infez Med*, 351–56.

Bartoletti, Michele, Maddalena Giannella, Luigia Scudeller, Sara Tedeschi, Matteo Rinaldi, Linda Bussini, Giacomo Fornaro, Renato Pascale, Livia Pancaldi, and Zeno Pasquini. 2020. "Development and Validation of a Prediction Model for Severe Respiratory Failure in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Multicentre Cohort Study (PREDI-CO Study)." *Clinical Microbiology and Infection* 26 (11): 1545–53.

Berenguer, Juan, Pablo Ryan, Jesús Rodríguez-Baño, Inmaculada Jarrín, Jordi Carratalà, Jerónimo Pachón, María Yllescas, José Ramón Arriba, Esther Aznar Muñoz, and Pedro Gil Divasson. 2020. "Characteristics and Predictors of Death among 4035 Consecutively Hospitalized Patients with COVID-19 in Spain." *Clinical Microbiology and Infection* 26 (11): 1525–36.

Berlin, David A., Roy M. Gulick, and Fernando J. Martinez. 2020. "Severe Covid-19." *New England Journal of Medicine* 383 (25): 2451–60.

Bierle, Dennis M., Ravindra Ganesh, Sidna Tulledge-Scheitel, Sara N. Hanson, Lori L. Arndt, Caroline G. Wilker, and Raymund R. Razonable. 2022. "Monoclonal Antibody Treatment of Breakthrough COVID-19 in Fully Vaccinated Individuals with High-Risk Comorbidities." *The Journal of Infectious Diseases* 225 (4): 598–602.

Bilgin, Hüseyin, Ahmet Topuzoğlu, and Volkan Korten. 2021. "Transmission of SARS-CoV-2 in Different Districts of a County in Istanbul, March to September 2020." *Asia Pacific Journal of Public Health*, 10105395211009008.

Blair, Paul W., Diane M. Brown, Minyoung Jang, Annukka AR Antar, Jeanne C. Keruly, Vismaya S. Bachu, Jennifer L. Townsend, Jeffrey A. Tornheim, Sara C. Keller, and Lauren Sauer. 2021. "The Clinical Course of COVID-19 in the Outpatient Setting: A Prospective Cohort Study." In *Open Forum Infectious Diseases*, 8:ofab007. Oxford University Press US.

Cag, Yasemin, Sacit Icten, Burcu Isik-Goren, Naciye Betul Baysal, Begum Bektas, Ece Selvi, Pinar Ergen, Ozlem Aydin, Ayse Canan Ucisik, and Fatma Yilmaz-Karadag. 2021. "A Novel

Approach to Managing COVID-19 Patients; Results of Lopinavir plus Doxycycline Cohort." *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 40 (2): 407–11.
Chen, Peter, Ajay Nirula, Barry Heller, Robert L. Gottlieb, Joseph Boscia, Jason Morris, Gregory Huhn, Jose Cardona, Bharat Mocherla, and Valentina Stosor. 2021. "SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19." *New England Journal of Medicine* 384 (3): 229–37.
Chen, Tao, D. I. Wu, Huilong Chen, Weiming Yan, Danlei Yang, Guang Chen, Ke Ma, Dong Xu, Haijing Yu, and Hongwu Wang. 2020. "Clinical Characteristics of 113 Deceased Patients with Coronavirus Disease 2019: Retrospective Study." *Bmj* 368.
Cheng, Anthony, Dominic Caruso, and Craig McDougall. 2020. "Outpatient Management of COVID-19: Rapid Evidence Review." *American Family Physician* 102 (8): 478–86.
Cohen, Jon, and Kai Kupferschmidt. 2020. *Countries Test Tactics in 'War'against COVID-19*. American Association for the Advancement of Science.
"COVID 19 Treatment Guidelines." 2022. Https://Www.Covid19treatmentguidelines.Nih.Gov/Overview/Prioritization-of-Therapeutics/. April 12, 2022. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/prioritization-of-therapeutics/.
Cunningham, Jonathan W., Muthiah Vaduganathan, Brian L. Claggett, Karola S. Jering, Ankeet S. Bhatt, Ning Rosenthal, and Scott D. Solomon. 2021. "Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized with COVID-19." *JAMA Internal Medicine* 181 (3): 379–81.
Del Valle, Diane Marie, Seunghee Kim-Schulze, Hsin-Hui Huang, Noam D. Beckmann, Sharon Nirenberg, Bo Wang, Yonit Lavin, Talia H. Swartz, Deepu Madduri, and Aryeh Stock. 2020. "An Inflammatory Cytokine Signature Predicts COVID-19 Severity and Survival." *Nature Medicine* 26 (10): 1636–43.
Docherty, A., E. Harrison, C. Green, H. Hardwick, Riinu Pius, Lisa Norman, K. Holden, J. Read, Frank Dondelinger, and Gail Carson. 2020. "Features of 16,749 Hospitalised UK Patients with COVID-19 Using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol."
Docherty, Annemarie B., Ewen M. Harrison, Christopher A. Green, Hayley E. Hardwick, Riinu Pius, Lisa Norman, Karl A. Holden, Jonathan M. Read, Frank Dondelinger, and Gail Carson. 2020. "Features of 20 133 UK Patients in Hospital with Covid-19 Using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective Observational Cohort Study." *Bmj* 369.
Dougan, Michael, Ajay Nirula, Masoud Azizad, Bharat Mocherla, Robert L. Gottlieb, Peter Chen, Corey Hebert, Russell Perry, Joseph Boscia, and Barry Heller. 2021. "Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19." *New England Journal of Medicine* 385 (15): 1382–92.
Esme, Mert, Meltem Koca, Ayse Dikmeer, Cafer Balci, Naim Ata, Burcu Balam Dogu, Mustafa Cankurtaran, Meltem Yilmaz, Osman Celik, and Gulnihal Gokce Unal. 2020. "Older Adults With Coronavirus Disease 2019: A Nationwide Study in Turkey." *The Journals of Gerontology: Series A* 76 (3): 68–75.
Fisman, David N., Isaac Bogoch, Lauren Lapointe-Shaw, Janine McCready, and Ashleigh R. Tuite. 2020. "Risk Factors Associated with Mortality among Residents with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Long-Term Care Facilities in Ontario, Canada." *JAMA Network Open* 3 (7): e2015957–e2015957.

Fried, Michael W., Julie M. Crawford, Andrea R. Mospan, Stephanie E. Watkins, Breda Munoz, Richard C. Zink, Sherry Elliott, Kyle Burleson, Charles Landis, and K. Rajender Reddy. 2021. "Patient Characteristics and Outcomes of 11 721 Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Hospitalized across the United States." *Clinical Infectious Diseases* 72 (10): e558–65.

Fumagalli, Carlo, Renzo Rozzini, Matteo Vannini, Flaminia Coccia, Giulia Cesaroni, Francesca Mazzeo, Maria Cola, Alessandro Bartoloni, Paolo Fontanari, and Federico Lavorini. 2020. "Clinical Risk Score to Predict In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study." *BMJ Open* 10 (9): e040729.

Gagliano, Annalisa, Pier Giorgio Villani, Anna Manelli, Stefano Paglia, Pietro AG Bisagni, Gabriele M. Perotti, Enrico Storti, and Massimo Lombardo. 2020. "COVID-19 Epidemic in the Middle Province of Northern Italy: Impact, Logistics, and Strategy in the First Line Hospital." *Disaster Medicine and Public Health Preparedness* 14 (3): 372–76.

Garg, Shikha, Lindsay Kim, Michael Whitaker, Alissa O'Halloran, Charisse Cummings, Rachel Holstein, Mila Prill, Shua J. Chai, Pam D. Kirley, and Nisha B. Alden. 2020. "Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019—COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020." *Morbidity and Mortality Weekly Report* 69 (15): 458.

Gold, Jeremy AW, Lauren M. Rossen, Farida B. Ahmad, Paul Sutton, Zeyu Li, Phillip P. Salvatore, Jayme P. Coyle, Jennifer DeCuir, Brittney N. Baack, and Tonji M. Durant. 2020. "Race, Ethnicity, and Age Trends in Persons Who Died from COVID-19—United States, May–August 2020." *Morbidity and Mortality Weekly Report* 69 (42): 1517.

Gomes, Carlos. 2020. "Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)." *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences* 2 (3).

Grasselli, Giacomo, Alberto Zangrillo, Alberto Zanella, Massimo Antonelli, Luca Cabrini, Antonio Castelli, Danilo Cereda, Antonio Coluccello, Giuseppe Foti, and Roberto Fumagalli. 2020. "Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy." *Jama* 323 (16): 1574–81.

Guan, Wei-jie, Zheng-yi Ni, Yu Hu, Wen-hua Liang, Chun-quan Ou, Jian-xing He, Lei Liu, Hong Shan, Chun-liang Lei, and David SC Hui. 2020. "Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China." *New England Journal of Medicine* 382 (18): 1708–20.

Gupta, Anil, Yaneicy Gonzalez-Rojas, Erick Juarez, Manuel Crespo Casal, Jaynier Moya, Diego R. Falci, Elias Sarkis, Joel Solis, Hanzhe Zheng, and Nicola Scott. 2021. "Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab." *New England Journal of Medicine* 385 (21): 1941–50.

Huang, Chaolin, Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren, Jianping Zhao, Yi Hu, Li Zhang, Guohui Fan, Jiuyang Xu, and Xiaoying Gu. 2020. "Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China." *The Lancet* 395 (10223): 497–506.

Jang, Su Yeon, Jeong-Yeon Seon, Baik-Lin Eun, Seong-Beom Koh, Jin-Hong Yoo, Woo Yong Lee, Ho-Kee Yum, Seok-Jun Yoon, In-Hwan Oh, and Sang-Cheol Bae. 2021. "Risk Factors of Outcomes of COVID-19 Patients in Korea: Focus on Early Symptoms." *Journal of Korean Medical Science* 36 (18).

Jeyanathan, Mangalakumari, Sam Afkhami, Fiona Smaill, Matthew S. Miller, Brian D. Lichty, and Zhou Xing. 2020. "Immunological Considerations for COVID-19 Vaccine Strategies." *Nature Reviews Immunology* 20 (10): 615–32.

Ji, Dong, Dawei Zhang, Jing Xu, Zhu Chen, Tieniu Yang, Peng Zhao, Guofeng Chen, Gregory Cheng, Yudong Wang, and Jingfeng Bi. 2020. “Prediction for Progression Risk in Patients with COVID-19 Pneumonia: The CALL Score.” *Clinical Infectious Diseases* 71 (6): 1393–99.

Kabarriti, Rafi, N. Patrik Brodin, Maxim I. Maron, Chandan Guha, Shalom Kalnicki, Madhur K. Garg, and Andrew D. Racine. 2020. “Association of Race and Ethnicity with Comorbidities and Survival among Patients with COVID-19 at an Urban Medical Center in New York.” *JAMA Network Open* 3 (9): e2019795–e2019795.

Karacan, İlker, Tugba Kizilboga Akgun, N. Bugra Agaoglu, Arzu Irvem, Gizem Alkurt, Jale Yildiz, Betsi Kose, A. Serra Ozel, L. Nilsun Altunal, and Nisan Denizce Can. 2020. “The Origin of SARS-CoV-2 in Istanbul: Sequencing Findings from the Epicenter of the Pandemic in Turkey.” *Northern Clinics of Istanbul* 7 (3): 203.

Knight, Stephen R, Antonia Ho, Riinu Pius, Iain Buchan, Gail Carson, Thomas M Drake, Jake Dunning, et al. 2020. “Risk Stratification of Patients Admitted to Hospital with Covid-19 Using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Development and Validation of the 4C Mortality Score.” Edited by J Kenneth Baillie, Malcolm G Semple, Peter JM Openshaw, Gail Carson, Beatrice Alex, Benjamin Bach, Wendy S Barclay, et al. *BMJ* 370. https://doi.org/10.1136/bmj.m3339.

Korkmaz, Muhammet Furkan, Esra Türe, Bayram Ali Dorum, and Zeliha Banu Kılıç. 2020. “The Epidemiological and Clinical Characteristics of 81 Children with COVID-19 in a Pandemic Hospital in Turkey: An Observational Cohort Study.” *Journal of Korean Medical Science* 35 (25): 1–11.

Kragholm, Kristian, Mikkel Porsborg Andersen, Thomas A. Gerds, Jawad H. Butt, Lauge Østergaard, Christoffer Polcwiartek, Matthew Phelps, Charlotte Andersson, Gunnar H. Gislason, and Christian Torp-Pedersen. 2021. “Association between Male Sex and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19)—a Danish Nationwide, Register-Based Study.” *Clinical Infectious Diseases* 73 (11): e4025–30.

Kyriakides, Jonathon, Aria Khani, Reginald Coleman, and Charlotte Kelly. 2021. “Analysis of an Ambulatory Care Pathway for Patients With COVID-19 Utilising Remote Pulse Oximetry at a London District General Hospital.” *Cureus* 13 (1).

Lenth, Russel V. 2006. “Java Applets for Power and Sample Size [Computer Software].” *Http://Www. Stat. Uiowa. Edu/~ Rlenth/Power*.

Liang, Wenhua, Hengrui Liang, Limin Ou, Binfeng Chen, Ailan Chen, Caichen Li, Yimin Li, Weijie Guan, Ling Sang, and Jiatao Lu. 2020a. “Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients with COVID-19.” *JAMA Internal Medicine* 180 (8): 1081–89.

———. 2020b. “Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients with COVID-19.” *JAMA Internal Medicine* 180 (8): 1081–89.

Liao, Danying, Fen Zhou, Lili Luo, Min Xu, Hongbo Wang, Jiahong Xia, Yong Gao, Liqiong Cai, Zhihui Wang, and Ping Yin. 2020. “Haematological Characteristics and Risk Factors in the Classification and Prognosis Evaluation of COVID-19: A Retrospective Cohort Study.” *The Lancet Haematology* 7 (9): e671–78.

Lombardi, Yannis, Loris Azoyan, Piotr Szychowiak, Ali Bellamine, Guillaume Lemaitre, Mélodie Bernaux, Christel Daniel, Judith Leblanc, Quentin Riller, and Olivier Steichen. 2021. “External Validation of Prognostic Scores for COVID-19: A Multicenter Cohort Study of

Patients Hospitalized in Greater Paris University Hospitals." *Intensive Care Medicine* 47 (12): 1426–39.

Lund, Lars Christian, Jesper Hallas, Henrik Nielsen, Anders Koch, Stine Hasling Mogensen, Nikolai Constantin Brun, Christian Fynbo Christiansen, Reimar Wernich Thomsen, and Anton Pottegård. 2021. "Post-Acute Effects of SARS-CoV-2 Infection in Individuals Not Requiring Hospital Admission: A Danish Population-Based Cohort Study." *The Lancet Infectious Diseases* 21 (10): 1373–82.

Mehta, Vikas, Sanjay Goel, Rafi Kabarriti, Daniel Cole, Mendel Goldfinger, Ana Acuna-Villaorduna, Kith Pradhan, Raja Thota, Stan Reissman, and Joseph A. Sparano. 2020. "Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System." *Cancer Discovery* 10 (7): 935–41.

Meyerowitz, Eric A., Aaron Richterman, Rajesh T. Gandhi, and Paul E. Sax. 2021. "Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors." *Annals of Internal Medicine* 174 (1): 69–79.

Morciano, Marcello, Jonathan Stokes, Evangelos Kontopantelis, Ian Hall, and Alex J. Turner. 2021a. "Excess Mortality for Care Home Residents during the First 23 Weeks of the COVID-19 Pandemic in England: A National Cohort Study." *BMC Medicine* 19 (1): 1–11.

———. 2021b. "Excess Mortality for Care Home Residents during the First 23 Weeks of the COVID-19 Pandemic in England: A National Cohort Study." *BMC Medicine* 19 (1): 1–11.

Muñoz-Price, L. Silvia, Ann B. Nattinger, Frida Rivera, Ryan Hanson, Cameron G. Gmehlin, Adriana Perez, Siddhartha Singh, Blake W. Buchan, Nathan A. Ledeboer, and Liliana E. Pezzin. 2020. "Racial Disparities in Incidence and Outcomes among Patients with COVID-19." *JAMA Network Open* 3 (9): e2021892–e2021892.

O'Brien, Meagan P., Eduardo Forleo-Neto, Neena Sarkar, Flonza Isa, Peijie Hou, Kuo-Chen Chan, Bret J. Musser, Katharine J. Bar, Ruanne V. Barnabas, and Dan H. Barouch. 2022. "Effect of Subcutaneous Casirivimab and Imdevimab Antibody Combination vs Placebo on Development of Symptomatic COVID-19 in Early Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Randomized Clinical Trial." *JAMA*.

Petrilli, Christopher M., Simon A. Jones, Jie Yang, Harish Rajagopalan, Luke O'Donnell, Yelena Chernyak, Katie A. Tobin, Robert J. Cerfolio, Fritz Francois, and Leora I. Horwitz. 2020. "Factors Associated with Hospital Admission and Critical Illness among 5279 People with Coronavirus Disease 2019 in New York City: Prospective Cohort Study." *Bmj* 369.

Price-Haywood, Eboni G., Jeffrey Burton, Daniel Fort, and Leonardo Seoane. 2020. "Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19." *New England Journal of Medicine* 382 (26): 2534–43.

Prieto-Alhambra, Daniel, Elisabet Ballo, Ermengol Coma, Nuria Mora, Maria Aragon, Albert Prats-Uribe, Francesc Fina, Mencia Benitez, Carolina Guiriguet, and Mireia Fabregas. 2020. "Hospitalization and 30-Day Fatality in 121,263 COVID-19 Outpatient Cases." *MedRxiv*, 1–19.

Reilev, Mette, Kasper Bruun Kristensen, Anton Pottegård, Lars Christian Lund, Jesper Hallas, Martin Thomsen Ernst, Christian Fynbo Christiansen, Henrik Toft Sørensen, Nanna Borup Johansen, and Nikolai Constantin Brun. 2020. "Characteristics and Predictors of Hospitalization and Death in the First 11 122 Cases with a Positive RT-PCR Test for SARS-CoV-2 in Denmark: A Nationwide Cohort." *International Journal of Epidemiology* 49 (5): 1468–81.

Richardson, Safiya, Jamie S. Hirsch, Mangala Narasimhan, James M. Crawford, Thomas McGinn, Karina W. Davidson, Douglas P. Barnaby, Lance B. Becker, John D. Chelico, and Stuart L. Cohen. 2020a. “Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area.” *Jama* 323 (20): 2052–59.

———. 2020b. “Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area.” *Jama* 323 (20): 2052–59.

Rosenthal, Ning, Zhun Cao, Jake Gundrum, Jim Sianis, and Stella Safo. 2020. “Risk Factors Associated with In-Hospital Mortality in a US National Sample of Patients with COVID-19.” *JAMA Network Open* 3 (12): e2029058–e2029058.

Rothenberger, Sylvia, Daniel L. Hurdiss, Marcel Walser, Francesca Malvezzi, Jennifer Mayor, Sarah Ryter, Hector Moreno, Nicole Liechti, Andreas Bosshart, and Chloe Iss. 2021. “Ensovibep, a Novel Trispecific DARPin Candidate That Protects against SARS-CoV-2 Variants.” *BioRxiv*.

Shah, Rutvi, Dipen V. Patel, Kushal Shah, Ajay Phatak, and Somashekhar Nimbalkar. 2015. “Video Surveillance Audit of Hand-Washing Practices in a Neonatal Intensive Care Unit.” *Indian Pediatrics* 52 (5): 409–11.

Shi, Shaobo, Mu Qin, Bo Shen, Yuli Cai, Tao Liu, Fan Yang, Wei Gong, Xu Liu, Jinjun Liang, and Qinyan Zhao. 2020. “Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China.” *JAMA Cardiology* 5 (7): 802–10.

Shi, Yu, Xia Yu, Hong Zhao, Hao Wang, Ruihong Zhao, and Jifang Sheng. 2020. “Host Susceptibility to Severe COVID-19 and Establishment of a Host Risk Score: Findings of 487 Cases Outside Wuhan.” *Critical Care* 24 (1): 1–4.

Sili, Uluhan, Pinar Ay, Ahmet Topuzoglu, Huseyin Bilgin, Elif Tukenmez Tigen, Buket Erturk Sengel, Dilek Yagci Caglayik, et al. 2020. “Factors Associated with Progression to Critical Illness in 28 Days among COVID-19 Patients: Results from a Tertiary Care Hospital in Istanbul, Turkey.” *MedRxiv*. https://doi.org/10.1101/2020.10.09.20209775.

Stokes, Erin K., Laura D. Zambrano, Kayla N. Anderson, Ellyn P. Marder, Kala M. Raz, Suad El Burai Felix, Yunfeng Tie, and Kathleen E. Fullerton. 2020a. “Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance, United States, January 22–May 30, 2020.” *Morbidity and Mortality Weekly Report* 69 (24): 759.

———. 2020b. “Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance—United States, January 22–May 30, 2020.” *Morbidity and Mortality Weekly Report* 69 (24): 759.

Sudre, Carole H., Karla A. Lee, Mary Ni Lochlainn, Thomas Varsavsky, Benjamin Murray, Mark S. Graham, Cristina Menni, Marc Modat, Ruth CE Bowyer, and Long H. Nguyen. 2021. “Symptom Clusters in COVID-19: A Potential Clinical Prediction Tool from the COVID Symptom Study App.” *Science Advances* 7 (12): eabd4177.

Sun, Haoqi, Aayushee Jain, Michael J. Leone, Haitham S. Alabsi, Laura N. Brenner, Elissa Ye, Wendong Ge, Yu-Ping Shao, Christine L. Boutros, and Ruopeng Wang. 2021a. “CoVA: An Acuity Score for Outpatient Screening That Predicts Coronavirus Disease 2019 Prognosis.” *The Journal of Infectious Diseases* 223 (1): 38–46.

———. 2021b. “CoVA: An Acuity Score for Outpatient Screening That Predicts Coronavirus Disease 2019 Prognosis.” *The Journal of Infectious Diseases* 223 (1): 38–46.

TC Sağlık Bakanlığı. 2019. “COVID-19 Rehberi, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı.” https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66337/genel-bilgiler-epidemiyoloji-ve-tani.html.

Teigell Muñoz, Francisco Javier, Elena García-Guijarro, Paula García-Domingo, Guadalupe Pérez-Nieto, Fernando Roque Rojas, María García-Peña, María Antonia Nieto Gallo, José Antonio Melero Bermejo, María Teresa de Guzman García-Monge, and Juan José Granizo. 2021. "A Safe Protocol to Identify Low-Risk Patients with COVID-19 Pneumonia for Outpatient Management." *Internal and Emergency Medicine* 16 (6): 1663–71.

Tenforde, Mark W., Sara S. Kim, Christopher J. Lindsell, Erica Billig Rose, Nathan I. Shapiro, D. Clark Files, Kevin W. Gibbs, Heidi L. Erickson, Jay S. Steingrub, and Howard A. Smithline. 2020. "Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network—United States, March–June 2020." *Morbidity and Mortality Weekly Report* 69 (30): 993.

Urbach, David R., and Danielle Martin. 2020. "Confronting the COVID-19 Surgery Crisis: Time for Transformational Change." *CMAJ* 192 (21): E585–86.

Vila-Corcoles, Angel, Eva Satue-Gracia, Angel Vila-Rovira, Cinta de Diego-Cabanes, Maria Jose Forcadell-Peris, and Olga Ochoa-Gondar. 2021. "Development of a Predictive Prognostic Rule for Early Assessment of COVID-19 Patients in Primary Care Settings." *Atención Primaria* 53 (9): 102118.

Wang, Dawei, Bo Hu, Chang Hu, Fangfang Zhu, Xing Liu, Jing Zhang, Binbin Wang, Hui Xiang, Zhenshun Cheng, and Yong Xiong. 2020. "Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China." *Jama* 323 (11): 1061–69.

Wang, Peng, Jing Sha, Mei Meng, Cuiyan Wang, Qingchun Yao, Zhongfa Zhang, Wenqing Sun, Xingguang Wang, Guoqiang Qie, and Xue Bai. 2020. "Risk Factors for Severe COVID-19 in Middle-Aged Patients without Comorbidities: A Multicentre Retrospective Study." *Journal of Translational Medicine* 18 (1): 1–12.

Wang, Shuo, Yunfei Zha, Weimin Li, Qingxia Wu, Xiaohu Li, Meng Niu, Meiyun Wang, Xiaoming Qiu, Hongjun Li, and He Yu. 2020. "A Fully Automatic Deep Learning System for COVID-19 Diagnostic and Prognostic Analysis." *European Respiratory Journal* 56 (2).

Weinreich, David M., Sumathi Sivapalasingam, Thomas Norton, Shazia Ali, Haitao Gao, Rafia Bhore, Bret J. Musser, Yuhwen Soo, Diana Rofail, and Joseph Im. 2021. "REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19." *New England Journal of Medicine* 384 (3): 238–51.

Wiersinga, W. Joost, Andrew Rhodes, Allen C. Cheng, Sharon J. Peacock, and Hallie C. Prescott. 2020. "Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review." *Jama* 324 (8): 782–93.

Williamson, Elizabeth J., Alex J. Walker, Krishnan Bhaskaran, Seb Bacon, Chris Bates, Caroline E. Morton, Helen J. Curtis, Amir Mehrkar, David Evans, and Peter Inglesby. 2020. "Factors Associated with COVID-19-Related Death Using OpenSAFELY." *Nature* 584 (7821): 430–36.

World Health Organization. 2020a. "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Situation Report, 73."

———. 2020b. "COVID-19 Weekly Epidemiological Update."

Wynants, Laure, Ben Van Calster, Gary S. Collins, Richard D. Riley, Georg Heinze, Ewoud Schuit, Marc MJ Bonten, Darren L. Dahly, Johanna A. Damen, and Thomas PA Debray. 2020. "Prediction Models for Diagnosis and Prognosis of Covid-19: Systematic Review and Critical Appraisal." *Bmj* 369.

Yan, Li, H. Zhang, Jorge Goncalves, Yang Xiao, Maolin Wang, Yuqi Guo, Chuan Sun, Xiuchuan Tang, Liang Jin, and Mingyang Zhang. 2020. “A Machine Learning-Based Model for Survival Prediction in Patients with Severe COVID-19 Infection.”

Zhou, Fei, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang, Yeming Wang, Bin Song, and Xiaoying Gu. 2020. “Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study.” *The Lancet* 395 (10229): 1054–62.