

İkinci Basamak Yoğun Bakım Ünitesinde COVID-19 Tanısı ile Takip Edilen Hastalarda Mortaliteye Etki Eden Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi: Tek Merkezli Retrospektif Çalışma

Evaluation of Risk Factors Affecting Mortality in Patients with the Diagnosis of COVID-19 in the Secondary Intensive Care Unit: A Single Center Retrospective Study

Selin Erel¹, Dilek Yenigün¹, Naciye Türk Özterlemez²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Tüm dünyayı etkisi altına alan koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisinin erken dönemlerinde ikinci basamak yoğun bakım ünitelerine ait yayınlar sınırlı sayıdadır. Çalışmamızda ikinci basamak bir yoğun bakım ünitesinde yatan COVID-19 hastalarının verilerinin retrospektif olarak değerlendirilerek mortalite oranını hesaplamak ve mortaliteye etki eden faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Ocak 2020-Temmuz 2021 tarihleri arasında ikinci basamak COVID-19 yoğun bakım ünitesinde takip edilen 18 yaş ve üzeri, revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu pozitif olan hastaların dosyaları ve hastane bilgi sistemindeki kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik verileri, laboratuvar parametreleri, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) ve Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) skorları ve klinik verileri kaydedildi. Yaşayan ve ölen hastaların verileri karşılaştırıldı. Risk faktörü olan veriler için regresyon analizi yapıldı.

Bulgular: Toplam 227 hastanın arşiv kayıtları incelendi. Tüm nedenlere bağlı mortalite oranı %53,3, yoğun bakımda yatış süresinin ortancası 5 olarak bulundu. Yaşayan ve ölen hasta grupları arasında yaş ($p<0,001$), invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ($p<0,001$), yatış satürasyonu ($p=0,016$), ferritin ($p<0,001$), D-Dimer ($p<0,001$), APACHE II ($p<0,001$) ve SOFA ($p<0,001$) skorları arasında anlamlı fark görüldü.

Sonuç: COVID-19 pandemisinin başlangıcında artmış hasta ve iş yükü nedeniyle başta ikinci basamak yoğun bakımlar olmak üzere tüm yoğun bakım ünitelerinde hasta takibi zor şartlar altında yapılmıştır. Bu dönemde ikinci basamak yoğun bakım ünitelerinde mortaliteyi tahmin etmede kullanılabilir kolay ulaşılabilen biyobelirteçlerin hastaların tedavi ve sevk süreçlerinin planlanmasında rol oynayabileceğini ve imkânların daha verimli kullanılarak hasta sonuçlarına olumlu etkileri olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: COVID-19, yoğun bakım ünitesi, mortalite, risk faktörü

ABSTRACT

Objective: In the early stages of the worldwide coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, there aren't many secondary intensive care unit publications. In our study, it was aimed to calculate the mortality rate and to determine the factors affecting mortality by retrospectively evaluating the data of COVID-19 patients hospitalized in a secondary intensive care unit.

Methods: The files and records of patients aged 18 years and older who were positive for reverse transcriptase-polymerase chain reaction and followed in the secondary COVID-19 intensive care unit between January 2020 and July 2021, and their records in the hospital information system, were evaluated retrospectively. Demographic data, laboratory parameters, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) scores and clinical data of the patients were recorded. The data of living and deceased patients were compared. Regression analysis was performed for data with risk factors.

Results: Archive records of a total of 227 patients were reviewed. The all cause mortality rate was 53.3%, and the median length of stay in the intensive care unit was 5 years. There was a significant difference in age ($p<0.001$), need for invasive mechanical ventilation ($p<0.001$), hospitalization saturation ($p=0.016$), ferritin ($p<0.001$), D-Dimer ($p<0.001$), APACHE II ($p<0.001$) and SOFA ($p<0.001$) scores between the living and deceased patient groups.

Conclusion: Due to the increased number of patients and workload at the beginning of the COVID-19 pandemic, patient follow-up was carried out under difficult conditions in all intensive care units, especially in the secondary care units. In this period, we think that easily accessible biomarkers that can be used to predict mortality in secondary intensive care units may play a role in planning the treatment and referral processes of patients, and may have positive effects on patient outcomes by using the facilities more efficiently.

Keywords: COVID-19, intensive care unit, mortality, risk factor

Geliş tarihi/Received : 22.12.2022

Kabul tarihi/Accepted : 23.01.2023

Yayın tarihi : 30.01.2023

*Yazışma adresi: Selin Erel • selinerel@yahoo.com

Selin Erel  0000-0002-6040-9815 / Dilek Yenigün  0000-0001-5304-7062

Naciye Türk Özterlemez  0000-0002-7030-5411

Atf: Erel S, Yenigün D, Türk Özterlemez N. İkinci basamak yoğun bakım ünitesinde COVID-19 tanısı ile takip edilen hastalarda mortaliteye etki eden risk faktörlerinin değerlendirilmesi: Tek merkezli retrospektif çalışma. JARSS 2023;31(1):100-107.



Bu eser "Creative Commons Atıf-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

GİRİŞ

Aralık 2019'un sonlarında, koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) tüm dünyaya yayılmış ve COVID-19, Dünya Sağlık Örgütü tarafından Mart 2020'de pandemi olarak kabul edilmiştir (1,2).

Ülkelere göre değişmekle birlikte genel mortalite oranı %5,2 iken, mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ya da ileri destek tedavisi için yoğun bakıma yatan hastalarda ise mortalite %30 ile %65 arasında değişmiştir (3-6). Aralık 2022 itibarıyla dünya genelinde COVID-19 ile ilişkili yaklaşık 640 milyon vaka, 6 milyon ölüm, Türkiye genelinde ise 17.042.722 vaka ve 101.492 ölüm rapor edilmiştir (7).

Pandeminin başlarında tedavi ve bağışıklanma konusundaki eksiklikler ve salgının dünya genelinde yayılım hızının yüksek olması yoğun bakım ihtiyacını da artırmıştır. Vakaların %5'i çoklu organ yetmezlikleri nedeniyle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) takip edilmiştir (8).

Mortalite ve morbidite tahmininde kullanılacak doğru skorlama sistemleri ve belirteçler, klinisyenlerin COVID-19 salgını sırasında hastaları taramasına, etkili stratejileri hızla seçmesine, tedavi başarısını en üst düzeye çıkarmasına ve sınırlı kaynakların israfını en aza indirmesine yardımcı olmuştur. Çalışmalarda, COVID-19 hastalarında cinsiyet, yaş, sigara kullanımı ve ek hastalıklar mortalite ve morbidite üzerine etkili bulunmuştur (9-11). Mortalite tahmininde kullanılan skorların yanı sıra lökosit sayısı, protrombin zamanı, C-reaktif protein (CRP), laktat dehidrogenaz (LDH), interlökin-6 (IL-6), D-dimer, ferritin, troponin, pro-BNP seviyeleri gibi laboratuvar parametreleri ile radyolojik bulgular ve PaO₂/FiO₂ oranının da mortalitenin tahmin edilmesinde yol gösterici olabileceği düşünülmektedir (11,12).

Pandemi başında kriz yönetiminin organizasyonu sırasında en çok ikinci basamak yoğun bakımların zorlanmasına karşın, bu konudaki veriler oldukça sınırlıdır. Bu çalışmada, Türkiye'de bir ikinci basamak YBÜ'de yatan COVID-19 hastalarının verilerinin retrospektif olarak değerlendirilerek, ilk olarak mortalite ve morbidite oranlarının saptanması, ikincil olarak da bu oranları etkileyebilecek klinik ve laboratuvar parametrelerin tanımlanması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonu ve yerel etik kurul onayı (Karar tarihi: 17.06.2021, Kayıt no: 21-KAEK-159) alındıktan sonra Ocak 2020-Temmuz 2021 tarihleri arasında Turhal Devlet Hastanesi ikinci basamak COVID-19 YBÜ'de takip edilen 18 yaş üzeri, COVID-19 revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) pozitif olan hastaların kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Eksik verileri olan hastalar

ve aynı dönemde yoğun bakım yatışı yapılan ancak RT-PCR negatif olarak raporlanan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik verilerine, laboratuvar sonuçlarına elektronik tıbbi kayıt sistemi ve arşiv kayıtları taranarak ulaşıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, komorbid hastalıkları (hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, atrial fibrilasyon, serebrovasküler olay) ile, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE-II) skorları, radyoloji uzmanı tarafından raporlanan toraks bilgisayarlı tomografi (BT) verileri ve varsa pnömoninin şiddeti, laboratuvar parametreleri, YBÜ'de yatış süreleri, solunum desteği gereksinimleri ve uygulanan destek şekli (basit yüz maskesi ile oksijen desteği, yüksek akışlı nazal oksijen kanülü (HFNC), noninvaziv mekanik ventilasyon (NİMV) ve invaziv mekanik ventilasyon gereksinimleri (İMV) ve mortalite durumları kaydedildi.

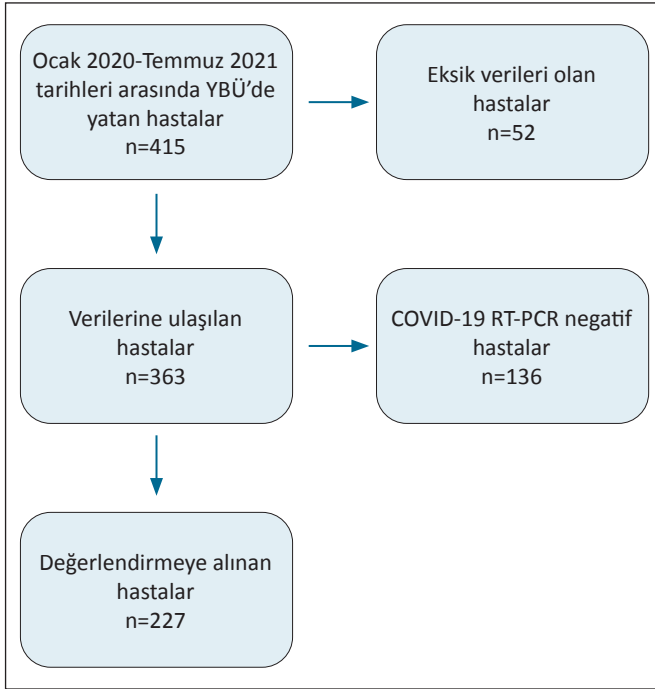
Tüm hastalarda standart medikal tedavi, o döneme ait güncel T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 pandemi kılavuzlarına uygun olarak yapıldı (13).

İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Windows için sürüm 26.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) bilgisayar paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise ortalama ± standart sapma ve ortanca ve çeyrekler aralığı (IQR) ile belirtildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel histogram ve Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan verilerde, iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Mann-Whitney U testi, normal dağılıma uyan verilerde ise bağımsız t testi kullanıldı. Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenler için yapılan karşılaştırma analizinde Pearson ki-kare testi kullanıldı. Mortalite için risk faktörlerini belirlemek amacıyla demografik değişkenler ve laboratuvar parametreleri ile lojistik regresyon modeli kuruldu. Çok değişkenli analize yaş, cinsiyet, komorbiditeler, komorbidite varlığı ve sayısı, APACHE II ve SOFA skorları, lenfosit, ferritin, CRP, prokalsitonin parametreleri dahil edildi. Regresyon analizine ait sonuçlar Odds Ratio (OR) ve %95 güven aralığı ile sunuldu. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma tarihleri arasında hastanemiz YBÜ'de yatan 363 hastanın arşiv kayıtlarına ulaşıldı ve RT-PCR'ı pozitif olan 227 (%62,5) hasta çalışmaya dahil edildi (Şekil 1). COVID-19 tanısı ile takip edilen hastaların mortalite oranı %53,3 olarak bulundu.



Şekil 1. Akış şeması.

Ölen ve sağ kalan hastaların demografik özellikleri karşılaştırıldığında ölen hastaların yaşlarının daha ileri olduğu görüldü ($p<0,001$). COVID-19 hastalarının yaş ortancası 74 olup, %51,1'i erkekti. En sık görülen komorbidite hipertansiyon (%63,4) olmak üzere, %93'ünün en az bir komorbiditesi vardı. Hastaların demografik verileri Tablo I'de gösterilmiştir. Komorbiditeler açısından karşılaştırıldığında erkek cinsiyette ortalama komorbidite sayısı 3 iken kadınlarda bu değer 2 olarak bulundu ($p=0,018$). Erkeklerin %57,6'sı kronik hipertansiyon hastası iken kadınların %42,4'ü yoğun bakım yatışı öncesi hipertansiyon tanısı almıştı ($p=0,04$). Diğer komorbiditeler açısından cinsiyetler arasında farklılık izlenmedi. Ölen ve sağ kalan grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo II'de gösterilmiştir.

Hastaların YBÜ yatış süresinin ortancası 5 gün olup, RT-PCR pozitifliğinden itibaren entübasyona kadar geçen sürenin ortancası 7 olarak tespit edildi. Yoğun bakıma yatışı olan tüm hastalara serviste basit yüz maskesi ve nazal kanül ile oksijen desteğinin sağlandığı görüldü. Hastaların 63'ü (%22) entübe olarak yoğun bakıma kabul edildi. Kalan 164 hastanın 84'ünde yoğun bakım takibi sırasında entübasyon gerçekleştirilerek İMV uygulandı. İnvaziv mekanik ventilasyon desteği alan toplam hasta sayısı 147 (%64,8) iken, entübasyon uygulanmayan ve sadece CPAP ile takip edilen hasta sayısı 43 olarak bulundu. Entübasyon öncesi CPAP uygulanan hasta sayısı ise 68'di. Ayrıca hastaların 8'inde sadece HFNC uygulanırken, 8 hastada ise hem HFNC hem de CPAP uygulandı. Otuz yedi hasta ise sadece basit yüz maskesi ve nazal kanül ile yoğun bakımda takip edildi.

Tablo I. COVID-19 Yoğun Bakım Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri

Demografik Değişkenler	
Yaş, yıl, ortanca (IQR)	74 (66-80)
Cinsiyet, erkek, n (%)	116 (51,1)
Mortalite, n (%)	121 (53,3)
Komorbidite sayısı, ortanca (IQR)	2 (1-3)
Komorbidite, n (%)	211 (93,0)
Hipertansiyon	144 (63,4)
Diabetes Mellitus	97 (42,7)
Koroner arter hastalığı	77 (33,9)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	44 (19,4)
Demans	26 (11,5)
Serebrovasküler hastalık	21 (9,3)
Aritmi	19 (8,4)
Kronik böbrek hastalığı	19 (8,4)
Mekanik ventilasyon, n (%)	
İnvaziv mekanik ventilasyon	147 (64,8)
CPAP	118 (52,0)
HFNC	20 (8,8)
APACHE II Skoru, ortanca (IQR)	24 (20-27)
SOFA skoru, ortanca (IQR)	11 (6-12)
YBÜ yatış satürasyonu, ortanca (IQR)	86 (80-91)
Tanı ve YBÜ yatışı arası gün sayısı, ortanca (IQR)	4 (1-8)
YBÜ yatış süresi, gün sayısı, ortanca (IQR)	5 (2-11)
Tanı ve entübasyon arası gün sayısı, ortanca (IQR)	7 (4-11)
Tanı ve HFNC kullanımı gün sayısı, ort±SD	8,3 ± 4,2
Tanı ve CPAP kullanımı arası gün sayısı, ort±SD	6,09 ± 4,4

IQR: Çeyrekler aralığı, APACHE: Acute physiology and chronic health evaluation II; SOFA: Sequential organ failure assessment, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, HFNC: Yüksek akışlı nazal oksijen kanülü, CPAP: Sürekli pozitif havayolu basıncı, ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon.

Ölen ve sağ kalan hastaların İMV ihtiyaçları arasında anlamlı olarak fark görüldü. Bu oran ölen hastalarda %100 ($n=121$), sağ kalan hastalarda ise %24,5 ($n=26$) olarak saptandı ($p<0,001$) (Tablo III).

Grupları laboratuvar parametrelerine göre kıyasladığımızda ölen grupta APACHE-II ($p<0,001$) ve SOFA ($p<0,001$) skorları ile ferritin ($p<0,001$) ve D-dimer ($p<0,001$) değerleri anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo IV, Şekil 2).

Ölen ve sağ kalan hastalar tek değişkenli analiz ile kıyaslandığında ölen hastalarda yaşın anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve ileri yaşın mortalite için bir risk faktörü olduğu saptandı. Yaşın her bir yıl artışı için mortalitenin %1,04 arttığı belirlendi (Tablo V). Benzer şekilde erkek cinsiyet (OR: 1,31; %95

Tablo II. Yaşayan ve Ölen Hastaların Demografik Verilerinin Karşılaştırılması

	Ölen (n=121)	Sağ Kalan (n=106)	P
Yaş, yıl, ortanca (IQR)	75 (69-81)	71 (61-78)	0,001
Erkek, n (%)	63 (54,3)	53 (45,7)	0,7
Komorbidite varlığı, n (%)	116 (95,9)	95 (89,6)	0,06
Komorbidite sayısı, ortanca (IQR)	2 (1-3)	2 (1-3)	0,81
Komorbidite, n (%)			
Hipertansiyon	79 (65,3)	65 (61,3)	0,53
Diabetes Mellitus	46 (38,0)	51 (48,1)	0,12
Koroner arter hastalığı	40 (33,1)	37 (35,2)	0,73
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	24 (20,1)	20 (17,2)	0,85
Serebrovasküler olay	15 (12,4)	6 (5,7)	0,08
Demans	15 (57,7)	11 (42,3)	0,63
Aritmi	11 (9,1)	8 (7,5)	0,67
Kronik böbrek hastalığı	9 (7,4)	10 (9,4)	0,58

IQR: Çeyrekler aralığı.

Tablo III. Yaşayan ve Ölen Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Ölen (n=121)	Sağ Kalan (n=106)	P
Yoğun bakım yatış satürasyonu, ortanca (IQR)	85 (80-90)	88 (82-92)	0,016
BT bulguları, n (%)			
Viral pnömoni	94 (77,7)	80 (75,5)	
Bakteriyel pnömoni	1 (0,8)	3 (2,8)	
Covid şüpheli	25 (20,7)	21 (19,8)	0,61
Pnömoni yok	1 (0,8)	2 (1,9)	
Pnömoni şiddeti, n (%)			
Hafif pnömoni	8 (3,5)	10 (9,4)	
Orta pnömoni	26 (21,5)	23 (21,7)	
Şiddetli pnömoni	17 (14,0)	20 (18,9)	0,56
Pnömoni şiddeti belirtilmemiş	70 (57,9)	53 (50,0)	
Tanı ve yoğun bakım yatışı arası gün sayısı, ortanca (IQR)	4 (1-8)	4 (1-8)	0,98
Mekanik ventilasyon, n (%)			
İnvaziv mekanik ventilasyon	121 (100)	26 (24,5)	<0,001
CPAP	62 (51,2)	56 (52,8)	0,81
HFNC	10 (8,3)	10 (9,4)	0,75
Tanı ve entübasyon arası gün sayısı, ortanca (IQR)	7 (4-11)	8,5 (3-10)	0,74
Tanı ve CPAP kullanımı arası gün sayısı, ort±SD	6,09 ± 4,5	6,09 ± 4,2	0,90
Tanı ve HFNC kullanımı arası gün sayısı, ort±SD	6,5 ± 2,71	10,1 ± 4,7	0,11
YBÜ yatış süresi, gün, ortanca (IQR)	8,02 (2-13)	7,8 (2-10)	0,13

IQR: Çeyrekler aralığı, BT: Bilgisayarlı tomografi, HFNC: Yüksek akışlı nazal oksijen kanülü, CPAP: Sürekli pozitif havayolu basıncı, ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi.

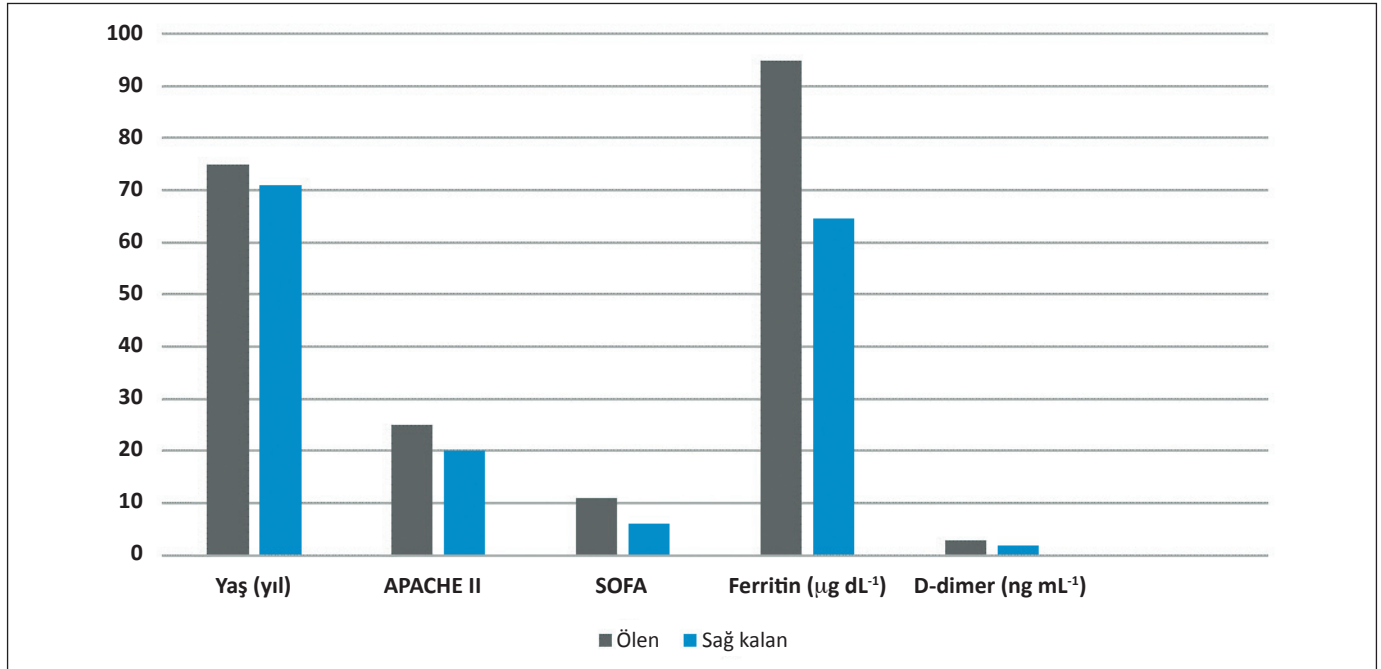
CI: 1,21-1,42; p<0,0001), APACHE-II (OR:1,31; %95 CI:1,21-1,42; p<0,0001) ve SOFA skorları (OR: 1,58; %95 CI:1,39-1,80; p<0,0001) ile ferritin (OR: 1,001, %95 CI: 1,00-1,001; p=0,001), D-dimer (OR: 1,75; %95 CI: 1,39-2,20; p<0,0001) seviyeleri ve yoğun bakım yatış satürasyonunun (OR:0,96; %95 CI:0,93-0,99; p=0,042) da mortalite için risk faktörü olduğu saptandı (Tablo IV).

Çok değişkenli analiz tablosuna yaş, cinsiyet, komorbidite, komorbidite varlığı ve sayısı, APACHE II ve SOFA skorları, CRP, ferritin, lenfosit, D-dimer, prokalsitonin ve kreatin gibi laboratuvar değerleri dahil edildi. Bu çok değişkenli analizde ise yaş (OR: 1,061; %95 CI: 0,019-1,104; p=0,004), komorbidite varlığı (OR: 5,429; %95 CI: 1,006-29,313; p=0,049), kronik böbrek hastalığı (OR: 0,241; %95 CI: 0,061-0,961; p=0,04), APACHE II (OR: 1,225; %95 CI: 1,09-1,37; p=0,001) ve SOFA

Tablo IV. Sağ Kalan ve Ölen Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması, Ortanca (IQR)

	Ölen (n=121)	Sağ Kalan (n=106)	p
Lökosit (1000 mm ³)	13,56 (13-13)	13,56 (13-13)	0,25
APACHE-II	25 (23-27)	20 (16-25)	<0,001
SOFA	11 (10-12)	6 (6-11)	<0,001
Lenfosit (mçL)	0,52 (0,39-0,63)	0,52 (0,37-0,63)	0,6
Ferritin (mL ng ⁻¹)	949 (629-1478)	647 (333-997)	<0,001
C-reaktif protein (mg L ⁻¹)	81 (12-94)	39 (11-108)	0,22
D-dimer (ng mL ⁻¹)	2,89 (2,6-3,9)	1,9 (0,9-3,2)	<0,001
Prokalsitonin (ng mL ⁻¹)	0,15 (0,07-0,57)	0,20 (0,07-0,57)	0,25
Kreatin (mg dL ⁻¹)	1,34 (0,9-1,7)	1,42 (0,9-1,7)	0,32

IQR: Çeyrekler aralığı, **APACHE**: Acute physiology and chronic health evaluation II, **SOFA**: Sequential organ failure assessment.

**Şekil 2.** Mortalite üzerine anlamlı etkisi olan değişkenler, **APACHE**: Acute physiology and chronic health evaluation, **SOFA**: Sequential organ failure assessment.

(OR: 1,372; %95 CI: 1,14-1,63; p=0,001) skorları ile kreatin değeri (OR: 0,61; %95 CI: 0,44-0,85; p=0,004) mortalite ile ilişkili bulundu (Tablo V).

TARTIŞMA

İkinci basamak YBÜ'de takip edilen COVID-19 hastalarında mortalite üzerine etkileri olan değişkenlerin araştırıldığı çalışmamızda mortalite oranı %53,3 olarak bulunmuştur. Mortalitenin erkek cinsiyet, ileri yaş, komorbidite varlığı, yatış anında düşük periferik oksijen satürasyonu, yüksek APACHE-II ve SOFA skorları, ferritin ve D-dimer değerleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Tedavideki son gelişmeler ve aşılardan bulunması COVID-19'a bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmasına karşın, çalışmanın yürütüldüğü pandeminin erken dönemlerinde, hastalık yüksek mortalite ile seyretmiştir (14). Literatürde COVID-19 yoğun bakım hastalarının mortalite oranları %10'dan %78'e kadar geniş bir aralıkta değişmektedir (15,16). Çalışmamızdaki %53,3 olarak saptanan mortalite oranı literatürdeki yüksek değerlerle örtüşmektedir. Bildirilen mortalite oranlarındaki değişkenlik ülkeler arasındaki farklı tedavi yaklaşımları, yoğun bakımlardaki yatak ve sağlık personeli sayıları, tıbbi altyapı ve takip süreleri arasındaki farklar ile açıklanabilir (17,18). Artan yoğun bakım ihtiyacı nedeniyle bu dönemde kaynakların sınırlı olduğu ikinci basamak yoğun bakımlar kapasitenin üzerinde hizmet vermek zorunda kalmıştır. Yüksek mortali-

Tablo V. Mortaliteyi Tahmin Edebilecek Değişkenlerin Olasılık Oranlarını Gösteren Tekli ve Çok Değişkenli Regresyon Analizleri

Değişkenler	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Yaş	1,04 (1,02-1,07)	<0,0001	1,061 (1,019-1,104)	0,004
Cinsiyet	1,31 (1,21-1,42)	<0,0001	0,570 (0,267-1,219)	0,147
Komorbidite varlığı	2,68 (0,90-8,0)	0,076	5,429 (1,006-29,313)	0,049
Komorbidite sayısı	1,02 (0,84-1,24)	0,78	1,131 (0,604-2,120)	0,700
Komorbiditeler				
Hipertansiyon	1,18 (0,69-2,03)	0,53	0,540 (0,191-1,526)	0,245
Diabetes Mellitus	0,66 (0,39-1,12)	0,12	0,535 (0,18-1,54)	0,247
Koroner arter hastalığı	0,90 (0,52-1,57)	0,73	0,796 (0,281-2,25)	0,667
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	1,06 (0,55-2,06)	0,85	0,874 (0,27-2,7)	0,819
Demans	1,22 (0,5-2,79)	0,63	0,981 (0,27-3,5)	0,977
Serebrovasküler hastalık	2,35 (0,88-6,31)	0,08	1,864 (0,42-8,1)	0,408
Aritmi	1,22 (0,47-3,1)	0,67	1,548 (0,258-9,279)	0,633
Kronik böbrek hastalığı	0,77 (0,30-1,97)	0,58	0,241 (0,061-0,961)	0,051
APACHE II	1,31 (1,21-1,42)	<0,0001	1,225 (1,09-1,37)	0,001
SOFA	1,58 (1,39-1,80)	<0,0001	1,372 (1,14-1,63)	0,001
Laboratuvar parametreleri				
Lenfosit	1,37 (0,43-4,4)	0,58	2,388 (0,50-11,2)	0,272
Ferritin	1,001 (1,00-1,001)	0,001	1,000 (0,99-1,00)	0,688
C-reaktif protein	1,004 (0,99-1,01)	1,17	1,001 (0,99-1,00)	0,897
D-dimer	1,75 (1,39-2,20)	<0,0001	1,071 (0,76-1,49)	0,690
Prokalsitonin	0,98 (0,84-1,14)	0,81	1,083 (0,88-1,31)	0,430
Kreatin	0,88 (0,69-1,11)	0,29	0,619 (0,44-0,85)	0,004
Yoğun Bakım Yatış satürasyonu	0,96 (0,93-0,99)	0,042		
YBÜ yatışında oksijen gereksinimi	1,04 (0,95-1,14)	0,36		
Tanı ve entübasyon arası zaman	1,03 (0,96-1,21)	0,31		
Tanı ve CPAP kullanımı arası gün sayısı	1,0 (0,92-1,08)	0,99		
Tanı ve HFNC kullanımı arası gün sayısı	0,76 (0,57-1,02)	0,07		
YBÜ yatış süresi, gün	1,04 (0,99-1,06)	0,64		

OR: Odds ratio, CI: Confidence interval, **APACHE**: Acute physiology and chronic health evaluation II, **SOFA**: Sequential organ failure assessment, **BT**: Bilgisayarlı tomografi, **HFNC**: Yüksek akışlı nazal oksijen kanülü, **CPAP**: Sürekli pozitif havayolu basıncı, **YBÜ**: Yoğun bakım ünitesi.

te oranımızın nedenlerini, pandemi başında yaşanan ve tüm ikinci basamak YBÜ'lerin çoğunun ortak problemi olan teknik altyapı ve sistemsel organizasyon eksiklikleri ve takip edilen hasta popülasyonunun ileri yaş ve komorbiditelerle sahip olması şeklinde özetleyebiliriz.

COVID-19'lu hastalarda mortalite ve morbidite üzerine etkili faktörlerin araştırıldığı çalışmamızda yaş faktörünün anlamlı olduğu, ayrıca erkek cinsiyet ve komorbid hastalıkların varlığının da yüksek mortalite oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

SARS-CoV-2 ve cinsiyet ilişkisi araştırıldığında, erkeklerin kadınlara kıyasla daha sık enfekte olduğu ve komorbiditeleri olan yaşlı erkeklerde Akut Respiratuvar Distres Sendromu gelişme olasılığının kadınlara kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (5,19). Benzer şekilde çalışmamızda da yaş ve cinsiyetin mortalite üzerinde risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Hastaların erkek olması ve yaştaki her bir yıllık artış mortalite riskini yaklaşık birer kat daha artırmıştır. COVID-19'da

cinsiyetler arasındaki mortalitedeki fark genellikle X kromozomu ile ilişkili bağışıklık fonksiyonundaki farklılıklar ve cinsiyet hormonlarının etkilerinden kaynaklanır. Kadınlar fazla sayıda X kromozomundaki genlerin aktivasyonu ile, daha düşük viral yüklerle ve daha yüksek CD4 T-hücre sayılarına neden olan, yüksek bir bağışıklığa sahiptir (20). Ayrıca cinsiyetler arasında IL-6 üretimindeki farklılıklar da gözlemlenmiştir (21). Ek olarak östrodiolün humoral ve hücre aracılı bağışıklık yanıtını uyardığı ve antikor üretimini artırdığı gösterilmiştir (22). Ayrıca kardiyovasküler sistem patolojileri başta olmak üzere komorbid hastalık varlığının da mortaliteyi artırdığı bildirilmiştir (5,23). Çalışmamızda erkek cinsiyetin mortalite üzerine risk faktörü olmasının, cinsiyetler arasındaki immunité farklılıkları ve erkek cinsiyette sahip olunan yandaş hastalık ve yatış öncesi hipertansiyon tanısının fazla olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Mortalite için risk faktörlerini belirlemek amacıyla yapılan bir araştırmada ise hasta yaşındaki her 10 yıllık artışın ölüm

riskini 1,86 oranında artırdığı, ayrıca hipertansiyon, hiperkolesterolemi, kalp hastalığı, diabetes mellitus, malignite, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı gibi yandaş patolojilerin ve hastaneye yatış öncesi kullanılmakta olan ilaçların mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (24). Çalışmamızda, komorbidite varlığının mortaliteyi 5 kat artırdığı gösterilmiştir.

Pandeminin dünyaya yayıldığı Çin'de tüm YBÜ popülasyonunda mortalite %39 iken, İMV gerektiren hastalarda bu oran %97'ye ulaşmıştır (25). Sonuçlarımız COVID-19 tanılı yoğun bakım hastalarının sağ kalımının İMV'ye ihtiyaç duyan ve komorbiditeleri olan yaşlılar için özellikle düşük olduğunu doğrulamaktadır. Cumming ve ark. 1150 hastada yaptıkları çalışmada YBÜ'ye yatış günündeki oksijen ihtiyacındaki artışı, artan mortalite ile ilişkilendirmişlerdir (11). Çalışmamızda ölen hastaların tümüne İMV uygulanmış olması ve düşük yoğun bakım yatış satürasyonu ile mortalite oranının doğru orantılı olarak bulunması Cumming ve ark. bulguları ile örtüşmektedir.

APACHE-II ve SOFA skorları, kritik hastaları değerlendirmek ve mortalite tahmini için uzun yıllardır kullanılan skorlama sistemleridir (26). Her ne kadar birkaç çalışmada COVID-19 hastalarının mortalite tahminine yönelik yeni spesifik skorlama sistemleri kullanılmışsa da hâlen kritik hastalarda uzun yıllardır uygulanan tanıdık ve mevcut skorlama sistemleri COVID-19 hastalarının değerlendirilmesinde de yaygın olarak kullanılmaktadır (27-29). Çalışmamızda literatürle uyumlu bir şekilde APACHE-II ve SOFA skorları sağ kalan hastalara göre ölen hastalarda anlamlı yüksek bulunmuş ve bu iki skorun çok değişkenli regresyon analizinde mortaliteyi tahmin etmede anlamlı olarak etkili olduğu gösterilmiştir.

Bu skorlama sistemlerine ek olarak, prognozu tahmin etmek için birçok biyobelirteç de kullanılmaktadır. COVID-19 hastalarının mortalitesi üzerine etkili biyokimyasal belirteçlerin etkisi araştırılmış; lökosit sayısı, kreatin kinaz, pro-BNP, prokalsitonin, CRP, ferritin, nötrofil sayısı ve yüzdesi, D-Dimer, LDH değerlerinin yüksekliği ile düşük lenfosit ve trombosit değerlerinin artmış mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (30). Henry ve ark. tarafından yapılan bir kohort çalışmada, ölen hastalarda, bizim çalışmamıza benzer şekilde daha yüksek ferritin seviyeleri tespit edilmiştir (30). Çin'de yapılan bir metaanalizde de ferritin düzeylerinin takip edilmesinin yüksek mortaliteye sahip olabilecek hastaların tanınmasında yararlı olabileceği vurgulanmıştır (31). Wuhan'da yapılan bir çalışmaya göre, D-dimer seviyeleri 2,0 ng mL⁻¹'den yüksek olan hastaların, 2,0 ng mL⁻¹'nin altındaki değerlere sahip hastalardan daha yüksek mortalite oranına sahip oldukları gösterilmiştir (18). Sonuçlar, COVID-19 enfeksiyonunun, fibrinojen gibi prokoagülan faktörler ve yüksek D-dimer düzeyleri ile karakterize mortaliteyi artıran bir koagülopati problemi ile

ortaya çıktığını kanıtlamaktadır (18). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde yüksek ferritin ve D-dimer seviyelerinin mortaliteyi artırdığı bulunmuştur.

Çalışmamızda değerlendirilen nötrofil, lenfosit, CRP, prokalsitonin gibi diğer laboratuvar değerlerinin ise ölen ve sağ kalan hastalar arasında benzer olduğu saptanmıştır.

Tüm biyobelirteçlerin çalışmamızın gerçekleştiği ikinci basamak sağlık merkezinde ölçülememesi nedeniyle biz elimizdeki biyobelirteçlere ait verileri değerlendirdik. Tüm biyobelirteçlerin bakılmamasına ek olarak çalışmanın diğer sınırlamaları da hasta sayısının sınırlı olduğu bir YBÜ'de yapılmış olmasıdır. Ayrıca, hasta verileri hastane bilgi sistemi ve arşiv kayıtlarından toplanmıştır.

Literatürde çalışmaların çoğunun üçüncü basamak YBÜ'lerde yapılmış olduğu, ikinci basamak yoğun bakım ünitelerine ait yeterli veri olmadığı görülmektedir. Pandeminin boyutu ve dünya genelinde pandemiye hazırlıksız yakalanmanın ve kaynakların yetersiz olması nedeniyle daha yakın takip ve ileri tedavi ihtiyacı olan hastalar gerekenden daha düşük imkânların olduğu ünitelerde tedavi edilmişlerdir. Bu durumda imkânların kısıtlı olduğu ikinci basamak YBÜ'ye ait verilerimizin özellikle kritik hasta takibi yapılması gereken benzer üniteler için yol gösterici olduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇ

Bu retrospektif değerlendirmenin sonucunda erkek cinsiyet, ileri yaş, komorbidite varlığı, yatış anında düşük periferik oksijen satürasyonu, yüksek APACHE II ve SOFA skorları, ferritin ve D-dimer değerlerinin yüksek mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Pandemi döneminde ikinci basamak YBÜ'lerde mortaliteyi tahmin etmede kullanılabilecek biyobelirteç ve risk faktörlerinin hastaların tedavi süreçlerinin planlanmasında rol oynayabileceğini düşünmekteyiz.

YAZAR KATKILARI

Çalışmanın fikri veya tasarımı: SE, NTÖ

Veri toplama: DY, NTÖ

Veri analizi ve yorumlama: SE

Makalenin taslağının hazırlanması: DY

Makalenin kritik revizyonu: NTÖ

Tüm yazarlar (SE, DY, NTÖ) sonuçları gözden geçirmiş ve makalenin son hâlini onaylamıştır.

KAYNAKLAR

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497-506.
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Eng J Med* 2020;382(18):1708-20.

3. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;180(7):934-43.
4. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020;323(18):1775-6.
5. CDC COVID-19 response team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)—United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(12):343-6.
6. Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Pomar L, Favre G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis* 2020;20(7):773.
7. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [internet]. Erişim adresi: <https://covid19.who.int/?mapFilter=deaths>. Erişim tarihi: 03/01/2023.
8. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239-42.
9. Atar F, Altınsoy S, Aydın EM, Dayanır H, Sayın MM, Ergil J. COVID-19 yoğun bakım hastalarında sigara alışkanlığının morbidite ve mortaliteye etkisi. *JARSS* 2022;30(4):258-63.
10. Shang Y, Pan C, Yang X, et al. Management of critically ill patients with COVID-19 in ICU: statement from front-line intensive care experts in Wuhan, China. *Ann Intensive Care* 2020;10(1):73.
11. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: A prospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10239):1763-70.
12. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020;39(5):405-7.
13. COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) erişkin hasta tedavisi. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66926/eriskin-hasta-tedavisi.html>. Erişim tarihi: 16/01/2023.
14. Chang R, Elhusseiny KM, Yeh YC, Sun WZ. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes—A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021;16(2):e0246318.
15. Van Aerde N, Van den Berghe G, Wilmer A, Gosselink R, Hermans G; COVID-19 Consortium. Intensive care unit acquired muscle weakness in COVID-19 patients. *Intensive Care Med* 2020;46(11):2083-5.
16. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054-62.
17. Karabiyik L. Management of Critical Care in COVID-19 Patients. *GMJ* 2020;31(2A):331-6.
18. Armstrong RA, Kane AD, Kursumovic E, Oglesby FC, Cook TM. Mortality in patients admitted to intensive care with COVID-19: An updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia* 2021;76(4):537-48.
19. Liu W, Tao ZW, Wang L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J* 2020;133(9):1032-8.
20. Conti P, Younes A. Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: Clinical response to viral infection. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020;34(2):339-43.
21. Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, Tannenbaum C, Klein SL. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol* 2020;20(7):442-7.
22. Fischer J, Jung N, Robinson N, Lehmann C. Sex differences in immune responses to infectious diseases. *Infection* 2015;43(4):399-403.
23. Özger HS, Yıldız PA, Gaygisiz Ü, et al. The factors predicting pneumonia in COVID-19 patients: Preliminary results from a university hospital in Turkey. *Turk J Med Sci* 2020;50(8):1810-6.
24. Grasselli G, Greco M, Zanella A, et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med* 2020;180(10):1345-55.
25. Wang Y, Lu X, Li Y, et al. Clinical course and outcomes of 344 intensive care patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201(11):1430-4.
26. Beigmohammadi MT, Amoozadeh L, Rezaei Motlagh F, et al. Mortality predictive value of APACHE II and SOFA scores in COVID-19 patients in the intensive care unit. *Can Respir J* 2022;2022:5129314.
27. Moisa E, Corneci D, Negutu MI, et al. Development and internal validation of a new prognostic model powered to predict 28-day all-cause mortality in ICU COVID-19 patients—The COVID-SOFA score. *J Clin Med* 2022;11(14):4160.
28. Fayed M, Patel N, Angappan S, et al. Sequential organ failure assessment (SOFA) score and mortality prediction in patients with severe respiratory distress secondary to COVID-19. *Cureus* 2022;14(7):e26911
29. Asmarawati TP, Suryantoro SD, Rosyid AN, et al. Predictive value of sequential organ failure assessment, quick sequential organ failure assessment, acute physiology and chronic health evaluation ii, and new early warning signs scores estimate mortality of COVID-19 patients requiring intensive care unit. *Indian J Crit Care Med* 2022;26(4):464-71.
30. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(7):1021-8.
31. Cheng L, Li H, Li L, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal* 2020;34(10):e23618.