



© Mehmet Süleyman Sabaz,  
© Sinan Aşar

## Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Koronavirüs Hastalığı-2019 Hastalarında Charlson Komorbidite İndeksi ve Pnömoni Şiddet İndeksinin Mortalite ile İlişkisi

### Association of Charlson Comorbidity and Pneumonia Severity Indices with Mortality in Patients with Coronavirus Disease-2019 in the Intensive Care Unit

Geliş Tarihi/Received : 15.12.2020  
Kabul Tarihi/Accepted : 11.01.2021

©Telif Hakkı 2021 Türk Yoğun Bakım Derneği  
Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Mehmet Süleyman Sabaz  
Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Sinan Aşar  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Dr. Mehmet Süleyman Sabaz (✉),  
Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta : udmss\_47@hotmail.com

Tel. : +90 506 441 57 10

ORCID ID : orcid.org/0000-0001-7034-0391

**ÖZ Amaç:** Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve tüm dünyayı etkisi altına alan koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisinde mortaliteyi etkileyen risk faktörleri henüz açıkça belirlenmemiştir. Mortalite riski yüksek olan hastaların belirlenmesinde Charlson komorbidite indeksi (CCI) ve pnömoni şiddet indeksi (PSI) değerlendirmesi klinisyenlere yardımcı olabilir. Bu çalışmanın amacı, COVID-19 enfeksiyonunda komorbidite yükünü gösteren CCI ile hastalık şiddetini gösteren PSI arasındaki ilişkinin ve mortalite ile ilişkisinin belirlenmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu araştırma, 10 Mart 2020-1 Haziran 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilen COVID-19 tanısı almış 214 hastanın elektronik medikal kayıtlardan demografik, klinik ve laboratuvar verilerine ulaşılarak değerlendirilmesi ile retrospektif kohort olarak gerçekleştirilmiştir.

**Bulgular:** Hastalar; hayatta kalan (n=109; %50,9) ve mortalite gelişenler (n=105; %49,1) olmak üzere iki gruba ayrıldı. CCI'da bir puanlık artışın mortalite olasılığını %32 artırdığı belirlendi [olasılık oranı (OR): 1.324 %95 güven aralığı (GA): 1.178-1.488]. PSI'da bir puanlık artışın mortalite olasılığını %2 artırdığı belirlendi. (OR: 1.020; %95 GA: 1.012-1.027). CCI ve PSI arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılan korelasyon analizinde CCI ile PSI arasında çift yönlü ve kuvvetli bir korelasyon olduğu belirlendi (p<0,001; r=0,667).

**Sonuç:** CCI, yaş ve komorbiditelerin toplamını özetleyen bir model olarak COVID-19 pandemisinde mortalite riski yüksek hastaların belirlenmesinde yardımcı olabilir. PSI'nın COVID-19 hastalarında mortaliteyi tahmin etmek için düşük CCI puanına sahip hastalarda faydalı olabilir fakat CCI skoru yüksek olan hastalarda güvenilir bulunmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, SARS CoV-2, yoğun bakım ünitesi, Charlson komorbidite indeksi, pnömoni şiddet indeksi, mortalite

**ABSTRACT Objective:** Risk factors affecting mortality in the coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic, which emerged in Wuhan, China and affected the whole world, are yet to be clearly determined. Assessment of Charlson comorbidity index (CCI) and pneumonia severity index (PSI) can assist clinicians in identifying patients at high risk of mortality. This study aimed to determine the relation between CCI, indicating comorbidity burden in COVID-19 infection, and PSI, indicating disease severity, and their relationship with mortality.

**Materials and Methods:** This was a retrospective cohort study conducted by accessing demographic, clinical and laboratory data from the electronic medical records of 214 patients diagnosed with COVID-19. The patients were followed up in the intensive care unit of University of Health Sciences Turkey, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital between March 10, 2020 and June 1, 2020.

**Results:** Patients were divided into two groups i.e., survivors (n=109; 50.9%) and those with mortality (n=105; 49.1%). A one point increase in CCI was determined to increase the mortality probability by 32% [odds ratio (OR): 1,324, 95% confidence interval (CI): 1,178-1,488]. On the other hand, a one-point increase in PSI increased the mortality possibility by 2% (OR: 1,020, 95% CI:

1,012-1,027). In the correlation analysis performed to determine the relationship between CCI and PSI, a bidirectional and strong correlation was found between CCI and PSI ( $p<0.001$ ,  $r=0.667$ ).

**Conclusion:** As a model for summarizing the sum of age and comorbidities, CCI can help identify patients at high mortality risk in the COVID-19 pandemic. Moreover, PSI may be useful in patients with low CCI scores for predicting mortality in COVID-19 patients; however, has not been found reliable in patients with high CCI scores.

**Keywords:** COVID-19, SARS CoV-2, intensive care unit, Charlson comorbidity index, pneumonia severity index, mortality

## Giriş

Çin'in Wuhan kentinde Aralık 2019'da yeni bir koronavirüs olan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu bir hastalık bildirilmiştir (1). koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) olarak isimlendirilen bu hastalığın Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Mart 2020'de, küresel bir pandemi haline geldiği ilan edilmiştir (2). 5 Aralık 2020 itibarıyla, dünya genelinde 200'den fazla ülke/bölge COVID-19 olguları bildirmiş, 65.257.767 doğrulanmış olgu ve 1.513.179 ölüm gerçekleşmiştir (3). Bu sayı hızla artmakta ve dünya genelinde daha fazla insanın gündelik yaşamını, mental ve fiziksel sağlığını tehdit etmesi beklenmektedir (4).

COVID-19 ile ilgili yapılan araştırmalar, 2 ila 14 gün süren bir kuluçka dönemi sonrasında hafif enfeksiyondan, akut solunum sıkıntısı sendromu, multiorgan disfonksiyon sendromu ve sonuçta mortalite gibi ciddi sonuçlara neden olan bir klinik çeşitlilik bildirmektedir (5,6). Hastalığı önlemek için aşı çalışmaları devam etmektedir. Ancak destekleyici tıbbi bakım dışında bilimsel olarak kanıtlanmış spesifik bir tedavisi henüz bulunamamıştır (7). Tanımlayıcı gözlemsel çalışmalar yoluyla, komorbidite olan hastaların COVID-19'dan daha fazla etkilendiği ve daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu iyi anlaşılmıştır (8,9), Klinik olarak daha ağır seyreden COVID-19 hastalarında kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), diyabet, hipertansiyon (HT) ve malignite gibi komorbiditelerin prevalansı daha yüksektir (9). Bununla birlikte, klinik durumu değerlendirirken tüm komorbidite bilgilerini aynı anda entegre etmek zordur. Bu nedenle, COVID-19 hastalarının yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ihtiyacı ve mortalite riskini tahmin edebilmek için komorbiditelerinin kapsamlı bir değerlendirmesine sahip olmak çok önemlidir. Charlson komorbidite indeksi (CCI), komorbid hastalıktan ölüm riskini tahmin etmek için doğrulanmış, basit ve kolayca uygulanabilen bir yöntemdir ve uzun vadeli prognoz ve sağkalımın bir prediktörü olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (10-12). COVID-19 hastaları için bağımsız mortalite risk faktörleri olan ileri yaş ve çoklu komorbidite yükünü özetleyen CCI skorundaki artış COVID-19 hastaları arasında mortalite olasılığının artışıyla öngörülebilir (12-14).

COVID-19'da klinik sonucu etkileyecek bir başka parametre hastalık şiddetidir. Toplum kökenli pnömoniler için Fine ve ark. (15,16) tarafından tanımlanan pnömoni hastalık şiddeti indeksi (PSI) pnömonide mortaliteyi tahmin etmede yaygın olarak kullanılmaktadır (17). Kolaylıkla kullanılabilen değerlendirme ölçütleri ile PSI, enfeksiyon etkeni ne olursa olsun toplum kaynaklı pnömonili hastaların prognozunu değerlendirmek için çok önemli bir faktördür (18). Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada PSI'nın COVID-19 hastalarında mortaliteyi tahmin etmek için güçlü bir araç olduğu gösterilmiştir (19). Tüm dünyayı etkilemeye devam eden bu pandemide mortalite riski yüksek olan hastaların belirlenmesinde PSI ve CCI değerlendirmesi klinisyenlere yardımcı olabilir.

Bu çalışmanın amacı, COVID-19 enfeksiyonunda komorbidite hastalık yükünü gösteren CCI ile hastalık şiddetini gösteren PSI arasındaki ilişkinin ve mortalite ile ilişkisinin belirlenmesidir.

## Gereç ve Yöntem

Retrospektif kohort şeklinde planlanan bu çalışma 10 Mart 2020 - 1 Haziran 2020 tarihleri arasında Türkiye'nin İstanbul şehrinde, üçüncü düzey bir eğitim ve araştırma hastanesinin YBÜ'sünde gerçekleştirilmiştir. Altı yüz elli iki yatak kapasiteli ve 40 farklı medikal branşta sağlık hizmeti sunan bu hastanenin YBÜ'sünde 27 hasta yatağı vardır ve yılda ortalama 1.640 adet tedavi gereken medikal, cerrahi veya travma hastası kabul etmektedir. Yoğun bakım uzmanları, yoğun bakım yan dal asistanları, anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanları ve asistanları tarafından 7 gün 24 saat ekstrakorporeal tedavilerin (ekstrakorporeal membran oksijenasyonu, hemodiyaliz, plazmaferez) uygulanabildiği, kapalı bir birim olarak yoğun bakım hizmeti veren bu merkezde hemşire-hasta oranı 1:2'dir.

## Veri Toplama

Çalışma döneminde YBÜ'ye kabul edilen COVID-19 tanılı tüm hastaların tedavisi Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan ve güncellenen rehberlere göre planlandı (20). Bu hastaların verileri klinik karar destek sistemi ve hastane veri tabanı taranarak toplandı.

Hastaların YBÜ yatışı sırasında CCI ve PSI hesaplanarak değerlendirildi. Ek olarak hastaların demografik verileri, komorbid hastalıkları, yoğun bakım skorları, klinik verileri, laboratuvar ve mekanik ventilatör parametreleri yoğun bakım yatış süreleri ve yoğun bakım sonuçları toplanarak değerlendirildi.

### Örnekleme

Çalışmanın planlandığı dönemde COVID-19 tanısı ile YBÜ'ye kabul edilen tüm hastaların çalışma örneklemini oluşturması planlandı. Çalışma döneminde hastanemize COVID-19 ön tanısı ile 25.210 adet hasta ayaktan başvuruda bulundu. COVID-19 tanısı teyit edilen 1.640 hasta hastaneye yatırıldı. COVID-19 tanılı 253 hasta YBÜ'ye kabul edildi. Dışlama kriterlerinin uygulanması sonrası YBÜ'de takip edilen 214 hasta çalışmaya dahil edildi.

Araştırmaya dahil etme kriterleri:

On sekiz yaş üzerindeki COVID-19 tanısı ile YBÜ'de takip edilen tüm hastaların çalışmaya dahil edilmesi planlandı.

Araştırmadan dışlama kriterleri:

- COVID-19 tanısı kesinleştirilemeyen hastalar (n=21)
- Birden fazla yoğun bakım yatışı olan hastalar (n=8)
- Dış merkeze sevk edilen hastalar (n=3)
- Dış merkezden gelen hastalar (n=6)
- Verileri eksik olan hastalar (n=1)

### Primer Sonuç

COVID-19 tanısı ile YBÜ'de takip edilen hastalarda CCI ile PSI arasındaki ilişkiyi ve mortaliteye etkilerini belirlemek çalışmanın primer amacı olarak belirlendi.

### Sekonder Sonuçlar

Hastaların demografik verilerini, klinik, laboratuvar ve mekanik ventilatör parametrelerini karşılaştırarak mortalite gelişimine etkilerini değerlendirmek çalışmanın sekonder amaçları olarak belirlendi.

### Etik Konular

Araştırmaya başlanmadan önce, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (karar no: 2020-12, tarih: 08.06.2020) ve kurum izni alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan (onam veremeyecek durumda olanların ise ailelerinden) bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

### İstatistiksel Analiz

Araştırmada toplanan veriler SPSS 22.00 programı ile değerlendirildi. Verilerin normal dağılımını test etmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Kategorik değişkenler frekans

(n) ve yüzde, numerik değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma veya medyan ve çeyrekler arası aralıklar olarak verildi. Numerik verilerin karşılaştırılmasında, independent samples t-testi, bu testin varsayımları sağlanmadığında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, ki-kare testinin şartları sağlanmadığında ise Fisher Exact testi kullanıldı. PSI ve CCI arasındaki ilişkiyi belirleyebilmek için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Benzer CCI değerlerindeki hastalarda PSI ile mortalite arasındaki ilişkiyi belirlemek ve mortaliteyi öngörebilecek kesme değerler saptamak amacı ile CCI çeyreklere bölünerek (0-1, 2-3, 4-5,  $\geq 6$ ) bu çeyrekler arasında kalan hastalar için alıcı işletim karakteristiği (ROC) analizi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi için  $p < 0,05$  kabul edildi.

### Bulgular

Çalışma döneminde YBÜ'ye kabul edilen 214 hasta; hayatta kalan (109; %50,9) ve mortalite gelişen (105; %49,1) hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların demografik özellikleri ve komorbiditeleri Tablo 1'de verilmiştir. Gruplar arasında cinsiyet açısından fark bulunmadı. Erkek cinsiyet oranı iki grupta da daha fazla bulundu. Hayatta kalan hastalar mortalite gelişen hastalardan daha gençti. Elli yaş altındaki hastalarda hayatta kalma oranı daha yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ). Mortalite gelişen hastalarda en az 1 komorbid hastalık görülme sıklığı daha fazla bulundu ( $p < 0,05$ ). Hayatta kalan hastaların %64,2'sinde, mortalite gelişen hastaların %83,8'inde en az bir komorbid hastalık vardı. HT iki grupta da en sık görülen komorbidite olarak bulundu, fakat gruplar arasında HT sıklığı açısından fark yoktu. CCI mortalite gelişen hastalarda [4 (2-6)], hayatta kalan hastalara [2 (1-4)] göre daha yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ). CCI parametrelerine bakıldığında mortalite gelişen hastalarda miyokard enfarktüsü (MI), KOAH ve solid tümör sıklığı hayatta kalan hastalara göre daha fazla bulundu ( $p < 0,05$ ). PSI mortalite gelişen hastalarda [163 (144-189)], hayatta kalan hastalardan [128 (95-162)] daha yüksek saptandı ( $p < 0,001$ ).

CCI değerlendirmesindeki her bir puanlık artışın mortalite olasılığını %32 [olasılık oranı (OR): 1.324; %95 güven aralığı (GA): 1.178-1.488] artırdığı, PSI değerlendirmesindeki her bir puanlık artışın mortalite olasılığını %2 (OR: 1.020; %95 GA: 1.012-1.0.27) artırdığı belirlendi (Tablo 2).

CCI ve PSI arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılan korelasyon analizinde CCI ile PSI arasında çift yönlü ve kuvvetli bir korelasyon ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,667$ ) olduğu belirlendi (Şekil 1).

Benzer CCI skorlarına sahip hastalarda PSI'nın mortalite gelişimine etkisine bakıldığında CCI skoru 0-1 olan hastalarda PSI değerinin mortaliteye etkisi için yapılan ROC analizinde PSI için kesme değeri %63,2 sensitivite ve %79,5 spesivite ile 120 bulundu [ROC eğrisinin altındaki alan (AUC): 0,715; p=0,007]. CCI skoru 2-3 olan hastalarda PSI değerinin mortaliteye etkisine bakıldığında PSI için kesme değeri %62,5

sensitivite ve %62,5 spesivite ile 149 bulundu (AUC: 0,660; p=0,042). CCI 4-5 olan hastalarda (AUC: 0,528; p=0,756) ile CCI skoru  $\geq 6$  olan hastalarda ise (AUC: 0,589; p=0,321) ROC analizi anlamlı bir sonuç vermedi (Şekil 2).

YBÜ kabulü sonrası hesaplanan ilk akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi (APACHE) II, APACHE IV, basitleştirilmiş akut fizyoloji skoru III ve sıralı organ yetmezliği değerlendirmesi skorları mortalite gelişen hastalarda daha yüksek bulundu (p<0,001). YBÜ'de uygulanan girişimlere bakıldığında santral venöz kateter, hemodiyaliz kateteri mortalite gelişen hastalarda daha sık bulundu (p<0,05). Hemodiyaliz ve mekanik ventilasyon uygulanması mortalite gelişen hastalarda daha fazlaydı (p<0,05). Hayatta kalan hastalarda sekonder enfeksiyon görülme oranı ve antibiyotik tedavisi daha fazla iken, mortalite gelişen hastalarda vazoaaktif ilaç kullanımı daha fazlaydı (p<0,05). Mekanik ventilasyon süresi ve YBÜ kalış süresi mortalite gelişen hastalarda daha düşük bulundu (Tablo 3).

Mortalite gelişen hastalarda lenfosit sayısı daha düşük ferritin, prokalsitonin (PCT), C-reaktif protein (CRP) ve

**Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve komorbiditeleri**

Parametre	Hayatta kalan hastalar (n=109; %50,9)	Mortalite gelişen hastalar (n=105; %49,1)	p değeri
<b>Yaş, yıl (ortalama <math>\pm</math> SS)</b>	57,19 $\pm$ 17,31	63,15 $\pm$ 14,87	0,008
<50	34 (31,2)	18 (17,1)	0,017
50-59	26 (23,9)	20 (19,0)	0,392
60-69	16 (14,7)	32 (30,5)	0,006
70-79	22 (20,2)	19 (18,1)	0,698
$\geq 80$	11 (10,1)	16 (15,2)	0,257
<b>Cinsiyet</b>			0,946
Erkek	69 (63,3)	66 (62,9)	-
Kadın	40 (36,7)	39 (37,1)	-
<b>CCI, medyan (IQR)</b>	2 (1-4)	4 (2-6)	<0,001
<b>PSI, medyan (IQR)</b>	128 (95-162)	163 (144-189)	<0,001
<b>Komorbidite</b>	70 (64,2)	88 (83,8)	<0,001
HT	37 (33,9)	47 (44,8)	0,105
MI	6 (5,5)	16 (15,2)	0,019
KKY	11 (10,1)	12 (11,4)	0,752
PAH	4 (3,7)	8 (7,6)	0,209
SVH	12 (11,0)	5 (4,8)	0,091
Demans	4 (3,7)	3 (2,9)	0,521
KOAH	7 (6,4)	16 (15,2)	0,037
Karaciğer hastalığı	3 (2,8)	5 (4,8)	0,493
Diyabet	34 (31,2)	39 (37,1)	0,359
Hemipleji	8 (7,3)	3 (2,9)	0,119
KBH	6 (5,5)	16 (15,2)	0,019
Solid tümör	8 (7,3)	17 (16,2)	0,044
Lösemi	0 (0)	1 (0,9)	-
Lenfoma	1 (0,9)	2 (1,9)	-

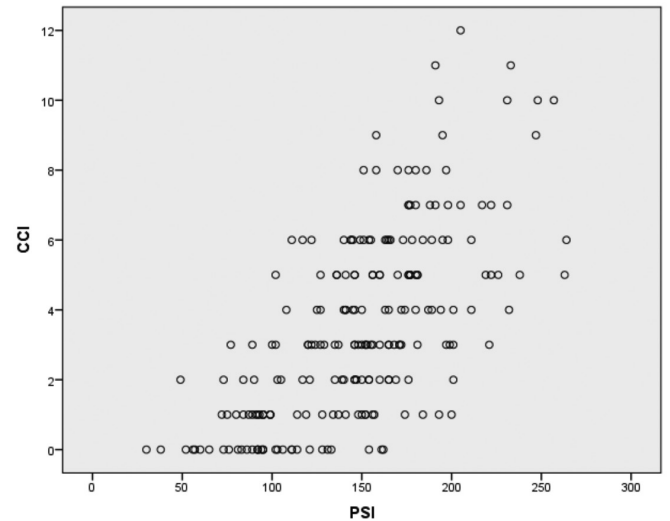
\*Aksi belirtilmedikçe sonuçlar n; % olarak verilmiştir.

SS: Standart sapma, IQR: Çeyrekler arası aralıklar, CCI: Charlson komorbidite indeksi, PSI: Pnömoni şiddet indeksi, HT: Hipertansiyon, MI: Miyokard enfarktüsü, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, PAH: Periferik arter hastalığı, SVH: Serebrovasküler hastalık, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KBH: Kronik böbrek hastalığı

**Tablo 2. Charlson komorbidite indeksi, pnömoni şiddet indeksi ve mortalite arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılan lojistik regresyon analizi sonuçları**

Parametre	OR	%95 GA	p değeri
CCI	1.324	1.178-1.488	<0,001
PSI	1.020	1.012-1.027	<0,001

CCI: Charlson komorbidite indeksi, PSI: Pnömoni şiddet indeksi, OR: Olasılık oranı, GA: Güven aralığı



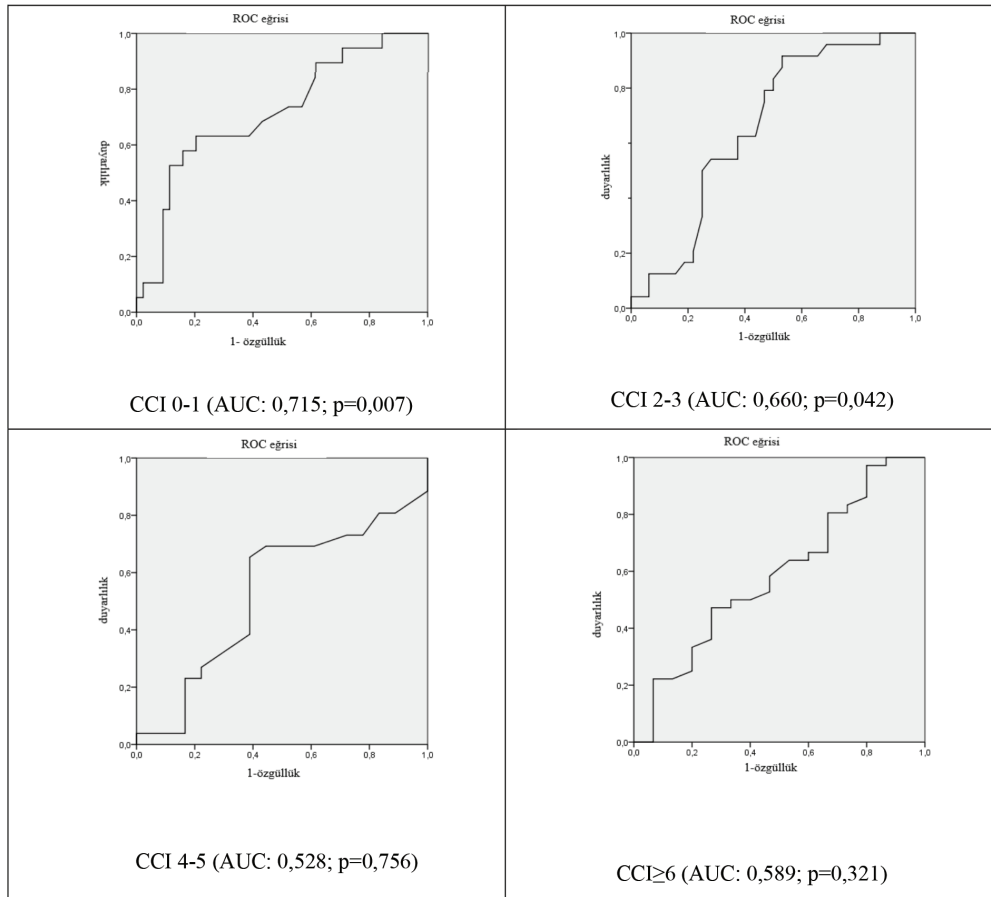
**Şekil 1.** Charlson komorbidite indeksi ve pnömoni şiddet indeksi korelasyon analizi (Spearman korelasyon analizi: p<0,001; r=0,667)  
PSI: Pnömoni şiddet indeksi, CCI: Charlson komorbidite indeksi

troponin değerleri daha yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). D-dimer ve fibrinojen değerleri iki grupta benzer bulundu. Laboratuvar parametrelerine bakıldığında ise mortalite gelişen hastalarda ph daha düşük, laktat daha yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Diğer laboratuvar parametrelerinde fark bulunamadı. Mortalite gelişen hastalarda kalbin dakika atım hızı daha yüksek, sistolik tansiyon daha düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Mekanik ventilatör parametrelerinde mortalite gelişen hastalarda  $FiO_2$  ve Pplato daha yüksek olmasına rağmen  $SpO_2$  daha düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Diğer laboratuvar parametrelerinde fark bulunamadı (Tablo 4).

## Tartışma

COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle YBÜ'de takip edilen hastalarda CCI ve PSI arasındaki ilişkinin ve mortalite üzerine etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada CCI ile PSI arasında kuvvetli korelasyon bulunduğu ve CCI

değerindeki her bir puanlık artışın mortalite olasılığını %32 artırdığı saptandı. PSI ile mortalite tahmininin düşük CCI skorlarında anlamlı olduğu fakat CCI arttıkça komorbid hastalıkların mortaliteyi etkilediği ve mortalitenin PSI ile öngörülemediği belirlendi. Bir meta-analiz çalışmasında, daha yüksek CCI'nın COVID-19 hastalarında artan mortalite ve hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu ve CCI'daki her bir puanlık artışta mortalite riskinin %16 arttığı belirlenmiştir (8). Benzer bir çalışmada yaş ve komorbid hastalık yükünü özetleyen CCI skorundaki artışın COVID-19 hastalarında mortalite risk artışını öngördüğü belirlenmiştir (21). Çalışmamızda CCI'yı oluşturan parametrelerden MI, KOAH ve malignite varlığının mortalite gelişen hastalarda daha yüksek oranlarda bulunduğu belirlendi. Mevcut pandemi sırasında, COVID-19'un ciddiyeti ve mortalitesi benzer çalışmalarda yaş, cinsiyet, kardiyovasküler hastalıklar, solunum hastalıkları ve malignensiler gibi komorbiditelerin varlığı ile ilişkili bulunmuştur (13,22,23). Komorbid



**Şekil 2.** Charlson komorbidite indeksi 4 çeyreğe bölünerek oluşturulan hasta gruplarında pnömoni şiddet indeksi ile mortalite ilişkisi için alıcı işletim karakteristiği analizi sonuçları

CCI: Charlson komorbidite indeksi, ROC: Alıcı işletim karakteristiği, AUC: ROC eğrisinin altındaki alan



**Tablo 3. Hastaların yoğun bakım skorları, uygulanan girişim ve tedaviler**

Parametre	Hayatta kalan hastalar (n=109; %50,9)	Mortalite gelişen hastalar (n=105; %49,1)	p değeri
VKI, medyan (IQR)	27,3 (24,6-29,7)	27,1 (24,2-29,4)	0,639
APACHE II, medyan (IQR)	18 (13-24)	25 (20-30)	<0,001
APACHE IV, medyan (IQR)	73 (47-105)	109 (90-132)	<0,001
SAPS III, medyan (IQR)	47 (37-58)	69 (57-81)	<0,001
SOFA, medyan (IQR)	8 (4-10)	12 (8-14)	<0,001
<b>Girişimler</b>			
Arter kateter	100 (91,7)	97 (92,4)	0,863
Santral venöz kateter	81 (74,3)	93 (88,6)	0,007
Trakeostomi	18 (16,5)	12 (11,4)	0,284
Hemodiyaliz kateteri	17 (15,6)	53 (50,5)	<0,001
Hemodiyaliz	7 (6,4)	51 (48,6)	<0,001
Mekanik entübasyon	76 (69,7)	105 (100)	<0,001
Kan ürünü	49 (45,0)	47 (44,8)	0,977
<b>Tedavi</b>			
Hidroksiklorokin	61 (56,0)	54 (51,4)	0,506
Favipiravir	78 (71,6)	77 (73,3)	0,772
Ritonavir/ Lopinavir	12 (11,0)	12 (11,4)	0,923
Tocilizumab	22 (20,2)	17 (16,2)	0,449
Steroid	29 (26,6)	20 (19,0)	0,188
Vasoaktif ajan	69 (63,3)	98 (93,3)	<0,001
Antibiyotik	107 (98,2)	93 (88,6)	0,005
<b>Sekonder enfeksiyon</b>	66 (60,6)	42 (40,0)	0,003
<b>Mekanik ventilasyon süresi, medyan (IQR)</b>	8,29 (3,71-14,73)	4,0 (1,52-11,72)	0,002
<b>YBÜ yatış süresi, medyan (IQR)</b>	9,66 (4,16-17,20)	5,08 (1,58-11,45)	<0,001

\*Aksi belirtilmedikçe sonuçlar n; % olarak verilmiştir. VKİ: Vücut kitle indeksi, APACHE II: Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme II, APACHE IV: Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme IV, SAPS III: Basitleştirilmiş akut fizyoloji skoru III, SOFA: Sepsis ilişkili organ yetmezliği değerlendirme, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, IQR: Çeyrekler arası aralıklar

**Tablo 4. Hastaların laboratuvar ve klinik parametreleri**

Parametre	Hayatta kalan hastalar Medyan (IQR)	Mortalite gelişen hastalar Medyan (IQR)	p değeri
Lenfosit sayısı	0,78 (0,55-1,14)	0,60 (0,39-0,88)	<0,001
Ferritin	350 (153-926)	763 (336-1427)	<0,001
Prokalsitonin	0,50 (0,17-2,35)	1,20 (0,37-6,87)	<0,001
CRP	130 (53-203)	159 (68-255)	0,046
Troponin	49 (14-135)	138 (30-699)	0,007
D-Dimer	1,61 (0,77-3,05)	2,23 (0,96-7,30)	0,11
Fibrinojen	499 (370-650)	443 (331-628)	0,162
pH	7,34 (7,26-7,44)	7,23 (7,13-7,39)	<0,001
pO <sub>2</sub>	65 (49-83)	66 (46-80)	0,912
pCO <sub>2</sub>	36 (30-43)	40 (29-53)	0,094
Laktat	1,3 (1,0-1,7)	1,5 (1,1-2,8)	0,012
BUN	44 (31-59)	72 (49-129)	<0,001
Glukoz	155 (116-194)	158 (118-226)	0,726
ALT	31 (16-59)	28 (18-71)	0,587
AST	44 (28-78)	60 (32-129)	0,018
Sodyum, (ortalama ± SS)	137±7	137±9	0,846
Hemoglobin, (ortalama ± SS)	10,89±2,54	10,63±	0,452
Hematokrit, (ortalama ± SS)	33,25±7,33	33,26±6,78	0,994
PLT	220 (166-287)	206 (145-316)	0,458
WBC	10,3 (7,5-15,8)	11,7 (8,1-16,7)	0,399
KTA (ortalama ± SS)	88±20	99±22	<0,001
Sistolik tansiyon (ortalama ± SS)	127±20	109±28	<0,001
SaO <sub>2</sub> (ortalama ± SS)	94±4	90±8	<0,001
Solunum sayısı	24 (20-31)	27 (20-35)	0,301
Ateş (ortalama ± SS)	37,09±1,15	36,80±1,29	0,082
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	151 (93-215)	134 (86-202)	0,511
FiO <sub>2</sub>	50 (40-60)	60 (50-80)	0,002
PEEP	8 (6-10)	9 (7-10)	0,121
TV	507 (426-576)	466 (403-560)	0,082
Ppeak	25 (20-28)	25 (21-28)	0,403
Pplato	18 (16-20)	24 (19-26)	0,023
WOB	1,31 (1,16-1,55)	1,36 (1,19-1,54)	0,402

\*Aksi belirtilmedikçe sonuçlar medyan (IQR) olarak verilmiştir.  
 CRP: C-reaktif protein, pO<sub>2</sub>: Parsiyel oksijen basıncı, pCO<sub>2</sub>: Parsiyel karbondioksit basıncı, BUN: Kan üre azotu, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, PLT: Trombosit, WBC: Beyaz kan hücresi, KTA: Kalp tepesi hızı, SaO<sub>2</sub>: Arteriyel oksijen saturasyonu, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı/inspire edilen oksijen fraksiyonu, FiO<sub>2</sub>: Inspire edilen oksijen fraksiyonu, PEEP: Ekspiryum sonu pozitif basınç, SS: Standart sapma, TV: Tidal volüm, Ppeak: İspiratuvar peak hava yolu basıncı, Pplato: Plato basıncı, WOB: Solunum işi, IQR: Çeyrekler arası aralıklar

hastalıkları olan bireylerin sıklıkla anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE)-2 reseptörünün aşırı ekspresyonuna sahip oldukları belirlenmiştir (8). SARS-CoV-2, transmembran proteaz serine 2 ile spike protein aktivasyonu sonrasında insan hücrelerinde ACE-2 reseptörüne bağlanarak solunum sistemini veya diğer organ ve sistemleri enfekte edebilir. Birden fazla komorbiditesi olan hastalarda renin-anjiyotensin sistemi (RAS) inhibitörleri kullanımına yaygın rastlanır ve bu ilaçların ACE-2 ekspresyonunu düzenlediği ve sonuç olarak SARS-CoV-2'nin hedeflenen hücrelere girişini kolaylaştırdığı düşünülmektedir (24). Ayrıca, uzun süreli kronik hastalıkları olan kişilerde non-steroid anti-enflamatuvar ilaçların (NSAİ) ve kortikosteroidin kullanımı da oldukça yaygındır ancak, NSAİ ve RAS inhibitörlerinin kullanımının akut böbrek yetmezliği üzerinde veya mortalite artışında anlamlı bir etkisi olmadığını savunan çalışmalar da bulunmaktadır (13).

Dünya çapında doğrulanmış COVID-19 olgularının ve ölümlerinin sayısı hızla artmaya devam etmektedir (3). Genel ölüm oranı SARS-CoV ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsten daha düşük olsa da, şiddetli ve kritik COVID-19 hastalarının kötü sonuç ve mortalite oranı yüksektir (25). COVID-19 pandemisinde klinisyene yol gösterecek ve enfeksiyon sonuçlarını tahmin edebilecek puanlama modellerini belirlemek önemlidir (26). PSI değerlendirmesi COVID-19 hastalarında hekime klinik sonucu öngörmeye yardımcı olabilir (19). PSI, toplumdan edinilmiş pnömoninin ciddiyetinin değerlendirilmesi için iyi bilinen bir skorlama sistemidir ve ayrıca viral pnömonilerde de etkinliği doğrulanmıştır (18). COVID-19 tanısı olan yaşlı ve genç hastaların klinik özelliklerini ve sonuçlarını karşılaştıran bir çalışmada yaşlılarda PSI puanlarının genç hastalara göre daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (27). Bizim çalışmamızda COVID-19 hastalarında PSI ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi. Ancak mortalite ile PSI arasındaki bu ilişki CCI skoru düşük olan hastalar için anlamlıydı. CCI 4 ve üzeri olan hastalarda PSI değeri için mortaliteyi öngöreceği bir eşik değeri belirlenemedi (28). CCI değeri yüksek olan hastalarda PSI skorunun mortaliteyi öngöremiyor olması bu hastalarda hastalığın şiddetinden ziyade zayıflamış immünite ve kronik hastalıklar nedeniyle azalmış organ fonksiyonlarının mortalite üzerinde etkili olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, PSI'da solunum fonksiyonu yerine altta yatan hastalıklara daha fazla ağırlık verilmiş olması, COVID-19 pnömonisinin bu skorlama sisteminde hafife alınmasına neden olmuş olabilir (29). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada akciğer bilgisayarlı

tomografisi taramasında ölçülen total enfeksiyon oranı ile PSI arasında anlamlı bir korelasyon görülmemiş olması bu düşünceyi desteklemektedir (28).

Son zamanlardaki ilerlemelere rağmen kesin tedavinin yokluğu ve geliştirilen aşuların topluma uygulanmasının uzun zaman alacağı göz önüne alındığında COVID-19'da mortalite riski yüksek olan hastaların erken tanısı için hızlı ve güvenilir biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Hastalık şiddetini belirleyebilmek için bazı biyobelirteçler önerilmiştir (30). Bu çalışmada erken dönemde COVID-19 hastalığının şiddetini yansıtabilecek laboratuvar parametrelerinden lenfosit sayısı, ferritin, CRP ve PCT değerlerinde anlamlı fark bulundu. Hematolojik parametreler arasında lenfositopeni, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan kritik hastalarda öne çıkan bir özelliktir. SARS-CoV-2 viral partiküllerinin hedefli istilası, lenfositin sitoplazmik bileşenine zarar verir ve yıkımına neden olur (31). Lenfositlerin hücre membranlarında ACE-2 reseptörü eksprese ettiklerine dair bulgular, bu hipotezi desteklemektedir (32). Ayrıca, tümör nekroz faktörü-alfa ve IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinler, lenfosit sayısının azalmasını indükleyebilir (33). COVID-19'dan ölen hastalarda, hayatta kalanlara göre önemli ölçüde daha düşük lenfosit sayısı belirlenmiştir (30). Bir çalışmada kritik hastaların %80'inden fazlasında lenfositopeni meydana geldiği belirlenmiştir (34). COVID-19 hastalarını içeren 21 çalışma üzerinde yapılan bir meta-analizde, kritik hastalığı olan ve mortalite gelişen hastalarda, hayatta kalanlara kıyasla lenfosit sayısında azalma olduğu belirlenmiştir (35). Lenfositopeni, klinikte yeni koronavirüs enfeksiyonlarının tanısında veya klinik gidişatı öngörmeye kullanılabilir.

Enflamatuvar biyobelirteçler arasında, CRP seviyeleri hastalığın erken evresinde önemli ölçüde artar ve artmış CRP seviyeleri ile hastalık şiddeti arasında pozitif bir korelasyon tanımlanmıştır (36,37). Viral enfeksiyondan beklendiği gibi, COVID-19 hastalarında dolaşımdaki PCT seviyeleri genellikle normal aralıktadır. Bununla birlikte, artan seviyeler, ağır hastalığa doğru 5 kat daha yüksek evrim riski ile ilişkilendirilmiştir (38). PCT'deki önemli artış, bakteriyel bir ko-enfeksiyonu yansıtabilir. Yapılan çalışmalarda sonuçlarımızla benzer şekilde COVID-19 hastalarında, daha şiddetli olgular, şiddetli olmayan olgulara kıyasla daha belirgin bir PCT artışı gösterdi (9,39). Retrospektif bir klinik seride, hayatta kalmayanlarda hayatta kalanlara kıyasla daha yüksek CRP ve ferritin seviyeleri saptanmıştır (40). Başka bir çalışmada mortalite gelişen hastalarda daha yüksek ferritin düzeyleri tespit etmişlerdir (35). COVID-19 salgını şiddetlendikçe, bu

hastalığın ciddi ve ölümcül formlarına doğru ilerlemesini erken tanımlayabilecek biyomarkere ihtiyacın artacağı düşünüldüğünde, klinisyenlerin düşük lenfosit sayısını, ferritin, CRP ve PCT serum seviyelerini dikkate almasında yarar vardır.

Hastaların tümüne aynı tedavi protokolünün uygulanması ve çalışmaya alınan hastaların tüm hastalık sürecini hastanemizde geçirmesi nedeniyle veri kaybı yaşanmaması gibi güçlü yönlerinin yanı sıra, bazı sınırlılıkları vardır. Birincisi, küçük bir örneklem büyüklüğüne sahip tek merkezli bir çalışmadır. Geriye dönük tasarımı nedeniyle dinamik klinik ve laboratuvar verilerinden yoksundur. Veriler elektronik sağlık kaydı veri tabanından ve klinik karar destek sisteminden toplanmıştır. Bu, manuel tıbbi kayıt incelemesiyle mümkün olan ayrıntı düzeyini engellemiştir. Hastalarımızın hepsi tek bir coğrafi bölgeden, tek bir sağlık merkezinde tedavi edilmiştir. Bu nedenle hasta popülasyonundaki çeşitliliğe rağmen sonuçlarla ilişkili faktörler başka coğrafi bölgelerde farklılık gösterebilir. Ayrıca, başvuru sırasında eşlik eden hastalıkların bildirim sırasında, hastanın farkındalık eksikliğinden ve/veya tanılabilir testlerin eksikliğinden kaynaklanabilecek komorbiditelerin eksik bildirilmesi, olumsuz sonuçla ilişki gücünün aşırı tahmin edilmesine yol açmış olabilir.

## Sonuç

COVID-19 hastalarında ileri yaş ve eş zamanlı komorbiditeler kritik COVID-19 hastalarında kötü prognoz ile ilişkilidir. Ayrıca, daha fazla sayıda komorbidite, COVID-

19'un daha yüksek hastalık şiddeti ile ilişkilidir. CCI, yaş ve komorbiditelerin toplamını özetleyen bir model olarak COVID-19 pandemisinde mortalite riski yüksek hastaların belirlenmesinde yardımcı olabilir PSI'nın COVID-19 hastalarında mortaliteyi tahmin etmek için düşük CCI puanına sahip hastalarda faydalı olabilir fakat CCI skoru yüksek olan hastalarda güvenilir bulunmamıştır. Ayrıca lenfosit sayısı düşüklüğü, CRP, ferritin ve PCT yüksekliğinin mortalite olasılığı yüksek hastaların erken belirlenmesinde klinisyenlere yol gösterebileceği düşünülmektedir.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (karar no: 2020-12, tarih: 08.06.2020) ve kurum izni alınmıştır.

**Hasta Onamı:** Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan (onam veremeyecek durumda olanların ise ailelerinden) bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.S.S., S.A., Konsept: M.S.S., S.A., Dizayn: M.S.S., S.A., Veri Toplama veya İşleme: M.S.S., S.A., Analiz veya Yorumlama: M.S.S., Literatür Arama: M.S.S., Yazan: M.S.S.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

- Del Rio C, Malani PN. COVID-19-New Insights on a Rapidly Changing Epidemic. JAMA 2020;323:1339-40.
- World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 11 March 2020.
- Dünya Sağlık Örgütü Koronavirüs hastalığı (COVID-19) pandemisi 2020. Bağlantı adresi: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Erişim tarihi: 20 Kasım 2020.
- Bedford J, Enria D, Giesecke J, Heymann DL, Ihekweazu C, Kobinger G, et al. COVID-19: towards controlling of a pandemic. Lancet 2020;395:1015-8.
- 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;323:1239-42.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CO, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020;382:1708-20.
- FitzGerald GA. Misguided drug advice for COVID-19. Science 2020;367:1434.
- Tuty Kuswardhani RA, Henrina J, Pranata R, Anthonius Lim M, Lawrensia S, Suastika K. Charlson comorbidity index and a composite of poor outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Syndr 2020;14:2103-9.
- Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. Eur Respir J 2020;55:2000547.
- Radovanovic D, Seifert B, Urban P, Eberli FR, Rickli H, Bertel O, et al. Validity of Charlson Comorbidity Index in patients hospitalised with acute coronary syndrome. Insights from the nationwide AMIS Plus registry 2002-2012. Heart 2014;100:288-94.
- Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. Am J Epidemiol 2011;173:676-82.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in



- longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
13. Imam Z, Odish F, Gill I, O'Connor D, Armstrong J, Vanood A, et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *J Intern Med* 2020;288:469-76.
  14. Austin SR, Wong YN, Uzzo RG, Beck JR, Eggleston BL. Why Summary Comorbidity Measures Such As the Charlson Comorbidity Index and Elixhauser Score Work. *Med Care* 2015;53:65-72.
  15. Fine MJ, Singer DE, Hanusa BH, Lave JR, Kapoor WN. Validation of a pneumonia prognostic index using the MedisGroups Comparative Hospital Database. *Am J Med* 1993;94:153-9.
  16. Fine MJ, Hanusa BH, Lave JR, Singer DE, Stone RA, Weissfeld LA, et al. Comparison of a disease-specific and a generic severity of illness measure for patients with community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med* 1995;10:359-68.
  17. Shah BA, Ahmed W, Dhobi GN, Shah NN, Khursheed SQ, Haq I. Validity of pneumonia severity index and CURB-65 severity scoring systems in community acquired pneumonia in an Indian setting. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2010;52:9-17.
  18. Kim MA, Park JS, Lee CW, Choi WI. Pneumonia severity index in viral community acquired pneumonia in adults. *PLoS One* 2019;14:0210102.
  19. Satici C, Demirkol MA, Sargin Altunok E, Gursoy B, Alkan M, Kamat S, et al. Performance of pneumonia severity index and CURB-65 in predicting 30-day mortality in patients with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020;98:84-9.
  20. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Rehberi. 3 Eylül 2020.
  21. Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, Ferri C, Salvetti M, Volpe M, et al. Age and Multimorbidity Predict Death Among COVID-19 Patients: Results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of Hypertension. *Hypertension* 2020;76:366-72.
  22. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21:335-7.
  23. Pranata R, Soeroto AY, Huang I, Lim MA, Santoso P, Permana H, et al. Effect of chronic obstructive pulmonary disease and smoking on the outcome of COVID-19. *Int J Tuberc Lung Dis* 2020;24:838-43.
  24. Pranata R, Permana H, Huang I, Lim MA, Soetedjo NNM, Supriyadi R, et al. The use of renin angiotensin system inhibitor on mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:983-90.
  25. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020;395:470-3.
  26. Zhou W, Qin X, Hu X, Lu Y, Pan J. Prognosis models for severe and critical COVID-19 based on the Charlson and Elixhauser comorbidity indices. *Int J Med Sci* 2020;17:2257-63.
  27. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect* 2020;80:14-8.
  28. Cheng Z, Qin L, Cao Q, Dai J, Pan A, Yang W, et al. Quantitative computed tomography of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Radiol Infect Dis* 2020;7:55-61.
  29. Fan G, Tu C, Zhou F, Liu Z, Wang Y, Song B, et al. Comparison of severity scores for COVID-19 patients with pneumonia: a retrospective study. *Eur Respir J* 2020;56:2002113.
  30. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int J Infect Dis* 2020;95:304-7.
  31. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med* 2005;202:415-24.
  32. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 2020;12:8.
  33. Liao YC, Liang WG, Chen FW, Hsu JH, Yang JJ, Chang MS. IL-19 induces production of IL-6 and TNF-alpha and results in cell apoptosis through TNF-alpha. *J Immunol* 2002;169:4288-97.
  34. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8:475-81.
  35. 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;58:1021-8.
  36. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect* 2020;50:332-4.
  37. Yang W, Cao Q, Qin L, Wang X, Cheng Z, Pan A, et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect* 2020;80:388-93.
  38. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020;505:190-1.
  39. Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J, et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol* 2020;127:104364.
  40. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62.