



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. SUAT SEREN GÖĞÜS HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**HİPERGLİSEMİNİN HASTANEDE YATIRILARAK
TAKİP EDİLEN COVID-19 PNÖMONİSİNİN
CİDDİYETİ VE PROGNOZUNA ETKİSİ**

Dr. Osman HİLMİOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR/2022



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. SUAT SEREN GöğüS HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
GöğüS HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**HİPERGLİSEMİNİN HASTANEDE YATIRILARAK
TAKİP EDİLEN COVID-19 PNÖMONİSİNİN
CİDDİYETİ VE PROGNOZUNA ETKİSİ**

Dr. Osman HİLMİOğLU

**TEZ DANIşMANI:
Prof. Dr. Semra BİLAÇEROğLU**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR/2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	3
KISALTMALAR.....	4
ÖZET.....	6
ABSTRACT.....	8
GİRİŞ VE AMAÇ.....	10
GENEL BİLGİLER.....	11
KORONAVİRUS HASTALIĞI.....	11
SARS-COV-2 PATOFİZYOLOJİSİ.....	11
COVID-19 PNÖMONİSİ.....	12
COVID-19 PNÖMONİSİNDE MORTALİTE.....	13
DİABETES MELLİTUS VE HİPERGLİSEMİ.....	13
HİPERGLİSEMİNİN COVID-19 PNÖMONİSİNE ETKİSİ.....	14
GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
BULGULAR.....	22
HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ.....	22
HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	22
HASTANE İÇİ MORTALİTEYİ ETKİLEYEBİLECEK KARIŞTIRICI PARAMETRELER.....	26
TEK DEĞİŞKENLİ ANALİZ SONUÇLARI.....	29
GENEL SAĞKALIM VERİLERİ.....	29
DEMOGRAFİK VERİLERİN HASTANE İÇİ MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	29
HİPERGLİSEMİNİN HASTANE İÇİ MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	31
KLİNİK VE RADYOLOJİK VERİLERİN HASTANE İÇİ MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	32

LABORATUVAR VERİLERİNİN HASTANE İÇİ MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	33
HİPERGLİSEMİ VE NORMOGLİSEMİNİN MORTALİTE DIŞINDAKİ SONLANIM NOKTALARINA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI.....	34
KONTROLLÜ VE KONTROLSÜZ HİPERGLİSEMİ GRUPLARININ SONLANIM NOKTALARINA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI.....	36
ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZLE DEĞERLENDİRMELER.....	38
COVID-19 PCR POZİTİF VE NEGATİF HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI.....	40
TARTIŞMA.....	44
SONUÇ.....	47
KAYNAKLAR.....	48

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlık aşaması boyunca bana her zaman destek olan ve yol gösteren, eğitimim boyunca kendisinden birçok şey öğrendiğim değerli hocam ve tez danışmanım **Prof. Dr. Semra Bilaçeroğlu**'na,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım **Doç. Dr. Onur Fevzi Erer, Doç. Dr. Melih Büyüksirin, Doç. Dr. İbrahim Onur Alıcı, Doç. Dr. Ceyda Anar, Doç. Dr. Enver Yalnız, Prof. Dr. Berna Kömürcüoğlu, Prof. Dr. Dursun Alizoroğlu, Doç. Dr. Sami Deniz, Prof. Dr. Ali Kadri Çırak, Öğr. Gör. Dr. Fevziye Tuksavul, Doç. Dr. Aydan Mertoğlu, Prof. Dr. Serir Özkan, Prof. Dr. Yelda Varol, Doç. Dr. Pınar Çimen, Doç. Dr. Gülistan Karadeniz, Doç. Dr. Gülru Polat**'a,

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım uzmanlarım, asistan arkadaşlarım ve klinik çalışanlarına en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Osman HİLMİOĞLU

İzmir/2022

KISALTMALAR

ACE-2: Anjiotensin-dönüştürü enzim 2

ADA: American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Derneği)

ALT: Alanin aminotransferaz

ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu

AST: Aspartat aminotransferaz

AUC: Area under curve (eğri altında kalan alan)

BT: Bilgisayarlı tomografi

COVID-19: Koronavirüs hastalığı 2019

CRP: C reaktif protein

D-dimer: Çapraz bağlı fibrinin en küçük yıkım (degradasyon) ürünü

DM: Diyabetes mellitus

GA: Güven aralığı

HbA1C: Son 2-3 aylık ortalama kan şekeri düzeyini gösteren glikolize hemoglobin düzeyi

HR: Hazard ratio (sağkalımı etkileyecek risk/tehlike oranı)

HT: Hipertansiyon

IL-6: İnterlökin 6

INF-G: İnterferon gamma

KAH: Koroner arter hastalığı

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LDH: Laktat dehidrogenaz

NLR: Nötrofil/lenfosit oranı

O2: Oksijen

OAD: Oral antidiyabetik

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

OR: Odds ratio (tahmini rölatif risk: olma olasılığının olmama olasılığına oranı)

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

RNA: Ribonükleik asit

ROC: Receiver operating characteristic (alıcı işletim karakteristiği)

ROS: Reaktif oksijen radikalleri

SARS: Ağır akut solunum yetmezliği sendromu

SARS-CoV-2: şiddetli akut solunumsal sendrom koronavirüsü 2

SVO: Serebrovasküler olay

VKI: Vücut kitle indeksi

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, COVID-19 pnömonisi nedeni ile hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastalarda, hipergliseminin COVID-19 pnömonisinin ciddiyeti ve prognozuna (*oksijen satürasyonu, solunum yetmezliği, hastanede yatış süresi ve hastanede mortaliteye*) etkisini araştırmak amacıyla yürütülmüştür.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif kohort tasarımında yürütülen bu çalışmada, hastanede yatan COVID-19 pnömonili hastalarda hiperglisemisi (akut/kronik hiperglisemi ve diabetes mellitus) olan ve olmayan iki grup, COVID-19 pnömonisi ciddiyeti ve prognozu (oksijen satürasyonu, solunum yetmezliği, hastanede yatış süresi, hastanede mortalite) açısından karşılaştırılmıştır. Hiperglisemi grubu, yatış süresince kan glukozu ≥ 2 kez >140 mg/dL ve/veya HbA1C: %5.7-6.4 olan hastalar (hiperglisemi alt grubu) ve HbA1C $\geq$ %6.5 olan ve/veya diabetes mellitus tanısı bulunan hastalar (diabetes mellitus alt grubu) olarak tanımlanmıştır. Hiperglisemi olmayan (normoglisemik) grup ise, kan glukozu >70 mg/dL- ≤ 140 mg/dL ve/veya HbA1C düzeyi %4.7-5.6 olan ve diyabet tanısı olmayan hastalar olarak tanımlanmıştır. Kontrollü hiperglisemi (>140 ve <180 mg/dL) ve kontrolsüz hiperglisemi (kan glukozu ≥ 180 mg/dL) alt grupları arasında ve PCR-pozitif ve negatif grupların herbirinin hiperglisemik ve normoglisemik alt grupları arasında da COVID-19 pnömonisi ciddiyeti ve prognozu açısından karşılaştırmalar yapılmıştır. Çalışmaya hastanede ≥ 24 saat yatan, yatış süresince ≥ 2 kez oksijen satürasyonu ve/veya kan gazı olan, ≥ 2 kez kan glukozu düzeyi saptanmış ve ≥ 18 yaş COVID-19 PCR-pozitif ve negatif erişkin hastalar dahil edilmiştir. Çalışma için toplanan veriler demografik ve klinik özellikler, hastanedeki yatış süresindeki hemogram, biokimya testleri, COVID-19 PCR testi, oksijen satürasyonu, kan gazları ve akciğer grafisi ve/veya toraks BT'deki radyolojik bulgulardır.

Bulgular: Çalışmaya alınan 805 hastanın (60.16 ± 14.37 yıl, %62.9 erkek) 336'sında (%41.7) normoglisemi, 469'unda (%58.3) hiperglisemi, 320'sinde (%39.8) kontrolsüz hiperglisemi, 110'ında (%13.7) kontrollü hiperglisemi ve 39'unda (%4.8) normoglisemik diabetes mellitus izlendi. Hastane içi mortaliteyi etkileyebilecek karıştırıcı faktörler, alıcı işletim karakteristiği (ROC) ile değerlendirildiğinde yaş >58 , kan LDH, d-dimer, CRP, üre, nötrofil düzeyleri veya nötrofil/lenfosit oranında artışın ve lenfosit düzeyinde azalmanın hastane içi mortalite açısından risk faktörü oldukları saptandı ($p<0.001$). Tek değişkenli analizle değerlendirmede hastane içi mortalite yaş >58 , komorbidite, KOAH, malignite veya toraks BT'de

konsolidasyon varlığı yanısıra kan üre, LDH, d-dimer, CRP, lökosit, nötrofil ve nötrofil/lenfosit oranında artış ile ilişkili bulunurken ($p<0.05$), hiperglisemik grupta (%11.3), normoglisemik gruptakine (%1.19) göre 2.5571 kat daha yüksekti (%95 GA: 1.2593-5.1923; $p=0.0094$) ancak diabetes mellituslu hastalardaki daha yüksek mortalite oranı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Hiperglisemik grupta solunum yetmezliği (%56.3 vs %14.6), <%94 oksijen satürasyonu (%85.5 vs %51.5), oksijen tedavisi verilmesi (%90 vs %53.3) veya yoğun bakıma yatış (%26.4 vs %2.7) olasılıkları daha yüksek ve hastanede yatış süresi (8 gün; 2-60 gün vs 6 gün; 2-25 gün) daha uzun saptandı ($p<0.001$). Kontrolsüz hiperglisemi alt grubunda, solunum yetmezliği (%66.6 vs %42.7) ile yoğun bakıma yatış (%35 vs %10) oranı daha yüksek ve hastanede yatış süresi (9 gün; 2-60 gün vs 8 gün; 2-48 gün) daha uzundu ($p=0.002$) ancak hastane içi mortalite, kontrollü hiperglisemidekinden anlamlı farklılık göstermedi (sırasıyla %13.75 vs %7.27; $p=0.8267$). Çok değişkenli analizde hastane içi mortaliteye anlamlı etkisi olan değişkenler, tek değişkenli analizle hastane içi mortaliteye anlamlı etkisi gösterilen tüm parametreler dahil edildiğinde yaş>58, konsolidasyon varlığı ve d-dimer>1209 mcg/L idi ama sadece birbirinden bağımsız parametreler dahil edildiğinde hiperglisemi, KOAH ve malignite olarak saptandı ($p<0.05$). Çok değişkenli analizde solunum yetmezliği üzerine etkili parametreler hiperglisemi, KOAH, konsolidasyon, d-dimer>704 mcg/L, nötrofil/lenfosit oranı>7.93, sistemik kortikosteroid ve antidiyabetik ilaç kullanımı iken ($p<0.05$), <%94 oksijen satürasyonu üzerine etkili parametreler hiperglisemi, yaş>58, VKİ≥30, d-dimer>677 mcg/L, üre>37.9 mg/dL, NLR>4.27 ve sistemik kortikosteroid kullanımı olarak kaydedildi ($p<0.05$). PCR-pozitif hiperglisemik COVID-19 hastalarında, hastane içi mortalite (%12.5 vs %1.83; $p=0.0631$), solunum yetmezliği (%60.8 vs %18.3) ve <%94 oksijen satürasyonu oranı (%89.4 vs %52.3) daha yüksek ve hastanede yatış süresi (8 gün; 2 – 60 gün vs 6.5 gün; 2 – 25 gün) daha uzun saptandı ($p<0.001$). PCR-negatif hiperglisemik COVID-19 hastalarında da, hastane içi mortalite, solunum yetmezliği, oksijen satürasyonu ve hastanede yatış süresi açısından benzer bulgular izlenmiştir.

Sonuç: Hiperglisemi, hastanede yatan COVID-19 pnömonili hastalarda daha yüksek oranda düşük oksijen satürasyonu, solunum yetmezliği ve hastane içi mortalite yanısıra daha uzun hastane yatış süresine yol açarak, hastalığın ciddiyetini artırmakta ve prognozu kötüleştirmektedir.

Anahtar kelimeler: COVID-19 pnömonisi, hiperglisemi, oksijen satürasyonu, solunum yetmezliği, hastanede yatış süresi, hastane içi mortalite

ABSTRACT

Objective: This study was carried out to study the effect of hyperglycemia on the severity and prognosis of COVID-19 pneumonia (*oxygen saturation, respiratory failure, length of hospital stay and in-hospital mortality*) in patients hospitalized for COVID-19 pneumonia.

Materials and Methods: In this study carried out in a retrospective cohort design, two groups with hyperglycemia (acute/chronic hyperglycemia and diabetes mellitus) and without hyperglycemia were compared regarding severity and prognosis of COVID-19 pneumonia (oxygen saturation, respiratory failure, length of hospital stay, in-hospital mortality) in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. The hyperglycemia group was defined as patients with blood glucose >140 mg/dL ≥ 2 times and/or HbA1C: 5.7-6.4% (hyperglycemia subgroup) and patients with HbA1C $\geq 6.5\%$ and/or diagnosis of diabetes mellitus (diabetes mellitus subgroup) during hospital stay. The group without hyperglycemia (normoglycemic) is defined as patients with blood glucose >70 mg/dL and ≤ 140 mg/dL and/or HbA1C: 4.7-5.6% and without diagnosis of diabetes mellitus. Comparisons were also performed between the subgroups of controlled hyperglycemia (blood glucose >140 and <180 mg/dL) and uncontrolled hyperglycemia (blood glucose ≥ 180 mg/dL), and between hyperglycemic and normoglycemic subgroups in each of PCR-positive and negative groups. Patients with a hospital stay of 24 hours or longer, ≥ 2 oxygen saturation levels and/or blood gases and ≥ 2 blood glucose levels during hospital stay, and ≥ 18 years-old were included in the study. Data collected for the study are demographic and clinical features, hemogram, biochemical tests, COVID-19 PCR test, oxygen saturation, blood gases and radiologic findings on chest x-ray and/or thoracic CT scan during hospital stay.

Results: Out of 805 patients (age: 60.16 ± 14.37 years, 62.9% male) included in the study, normoglycemia in 336 (41.7%), hyperglycemia in 469 (58.3%), uncontrolled hyperglycemia in 320 (39.8%), controlled hyperglycemia in 110 (13.7%), and normoglycemic diabetes mellitus in 39 (4.8%) were observed. When the confounding factors that could affect in-hospital mortality were assessed by receiver operating characteristic (ROC) age >58 , increase in blood LDH, d-dimer, CRP, urea, neutrophil levels or neutrophil/lymphocyte ratio and decrease in lymphocyte level were determined to be risk factors regarding in-hospital mortality ($p < 0.001$). In the assessment by univariate analysis, while in-hospital mortality was found to be related to age >58 , presence of comorbidity, COPD, malignancy and consolidation on thoracic CT besides increase in blood urea, LDH, d-dimer, CRP, leucocyte, neutrophil or

neutrophil/lymphocyte ratio ($p<0.05$), it was 2.5571 times higher in hyperglycemic group (11.3%) than normoglycemic group (1.19%) (95% CI: 1.2593-5.1923; $p=0.0094$); however, higher mortality rate in patients with diabetes mellitus was not found to be meaningful statistically. In hyperglycemic group, higher possibility of respiratory failure (56.3% vs 14.6%), oxygen saturation $<94\%$ (85.5% vs 51.5%), administration of oxygen treatment (90% vs 53.3%), intensive care admission (26.4% vs 2.7%) or longer hospital stay (8 days; 2-60 days vs 6 days; 2-25 days) was determined ($p<0.001$). In the uncontrolled hyperglycemia subgroup, the rate of respiratory failure (66.6 vs 42.7%) or intensive care admission (35% vs 10%) was higher and length of hospital stay longer (9 days; 2-60 days vs 8 days; 2-48 days) ($p=0.002$); however, in-hospital mortality did not show meaningful difference from that in controlled hyperglycemia (13.75% vs 7.27%; $p=0.8267$). In the multivariate analysis, the variables with meaningful effect on in-hospital mortality were age >58 , presence of consolidation and d-dimer >1209 mcg/L when all parameters with meaningful effect in univariate analysis were included but they were determined to be hyperglycemia, COPD and malignancy when only variables independent of each other were included ($p<0.05$). In multivariate analysis, while parameters effective on respiratory failure were hyperglycemia, COPD, consolidation, d-dimer >704 mcg/L, neutrophil/lymphocyte ratio >7.93 and systemic corticosteroid or antidiabetic drug use ($p<0.05$), parameters effective on oxygen saturation $<94\%$ were determined to be hyperglycemia, age >58 , body mass index ≥ 30 , d-dimer >677 mcg/L, urea >37.9 mg/dL, neutrophil/lymphocyte ratio >4.27 and systemic corticosteroid use ($p<0.05$). In hyperglycemic PCR-positive COVID-19 patients higher in-hospital mortality (12.5% vs 1.83%; $p=0.0631$), respiratory failure (60.8% vs 18.3%) or oxygen saturation $<94\%$ (89.4% vs 52.3%) and longer hospital stay (8 days; 2 – 60 days vs 6.5 days; 2 – 25 days) were determined ($p<0.001$). In hyperglycemic PCR-negative COVID-19 patients too, similar findings regarding in-hospital mortality, respiratory failure, oxygen saturation and hospital stay were determined.

Conclusion: In hospitalized patients with COVID-19 pneumonia, hyperglycemia increases the severity and worsens the prognosis of the disease by leading to higher rates of low oxygen saturation, respiratory failure and in-hospital mortality besides longer hospital stay

Key Words: COVID-19 pneumonia, hyperglycemia, oxygen saturation, respiratory failure, length of hospital stay, in-hospital mortality

GİRİŞ VE AMAÇ

Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19), 2019 yılının Aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve hızla tüm dünyaya yayılarak bir pandemi haline gelen ve şiddetli akut solunumsal sendrom koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu enfektif bir hastalıktır. Bulaşıcılığı yüksek olan bu virüsün diğer organ tutulumları yanı sıra, özellikle ciddi akciğer tutulumu yaparak solunum yetmezliği ve ölümlere neden olması, tüm dünyada karantina uygulamalarına ve aşı çalışmalarının yapılmasına yol açmıştır. Eş zamanlı olarak, pandemi hastaneleri oluşturulmuş ve solunum yetmezliği gelişen hastalar tedavi edilmeye çalışılmıştır (1,2).

Hiperglisemi ve diyabetes mellitus, kan glukoz düzeyinin normal sınırların üzerine yükselmesiyle seyreden metabolik bir bozukluktur. Yaşam değişiklikleri ve ilaç tedavileri ile kontrol altına alınabilmelerine rağmen, hiperglisemi ve diyabet kontrol edilemediği takdirde özellikle kardiyovasküler ve renal komplikasyonlarla ilerler; göz ve sinir hasarlarına neden olur. Dahası, yüksek kan glukozunun vücut savunma sistemini de bozduğu ve kan glukozu yüksek olan insanlarda enfektif hastalıkların daha ağır seyrettiği bilinmektedir (3,4).

Bu çalışma, COVID-19 pnömonisi nedeni ile hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastalarda, hipergliseminin COVID-19 pnömonisinin ciddiyeti ve prognozuna (*solunum yetmezliği, hastanede yatış süresi ve hastanede mortaliteye*) etkisini araştırmak amacıyla yürütülmüştür.

GENEL BİLGİLER

CORONAVIRUS HASTALIĞI 2019 (COVID-19)

Çin’de 2019 yılının Aralık ayında fark edilen ve insanlarda pnömoniye neden olabilen SARS-COV-2, ciddi pulmoner tutulum ve solunum yetmezliğine neden olabildiği ve hızla tüm dünyaya yayıldığı için Dünya Sağlık Örgütü, COVID-19 hastalığını, 10 Mart 2020’de uluslararası acil bir durum olarak ilan etmiştir(5,6).

Tüm dünyada hızla yayılan bu hastalık, tüm vücudu tutabilen ve hafiften ağıra değişkenlik gösteren farklı semptomlarla karakterize olmuş, hastaların çoğunluğunun üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları, halsizlik, kas ağrısı, ateş ve öksürük şikayetleri ile hastaneye başvurduğu saptanmıştır (7). Hastalarda gelişen morbidite ve mortalitenin temel nedeni pulmoner tutulum ve buna bağlı gelişen solunum yetmezliğidir. COVID-19 pnömonisine sekonder gelişen solunum yetmezliği, tüm dünyada özellikle yoğun bakım yatışlarında olmak üzere, hastane yatışlarında dramatik artışa ve binlerce ölüme neden olmuştur (8,9). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, Ağustos 2022 itibari ile yaklaşık 600 milyon kişi SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş ve yaklaşık 6.5 milyon kişi de COVID-19 hastalığı ve buna bağlı gelişen komplikasyonlar nedeni ile kaybedilmiştir (6).

Hastalığın etkin ve spesifik bir tedavisinin olmaması nedeniyle, ağır seyretmeyen hastalıkta hastalar evlerinde izole edilerek, ağır hastalığı olan ve solunum yetmezliği gelişen hastalar ise göğüs hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları vb. servislerde ve endikasyona göre yoğun bakım ünitelerinde destek tedaviler verilerek izlenmiştir (10). Geliştirilen aşılarda ve aşılamada programlarının çok sayıda ülkede etkin bir şekilde uygulanması hastalığın kontrol altına alınmasını sağlamış, bu hastalığa bağlı morbidite ve mortaliteyi önemli düzeyde azaltmıştır.

SARS-CoV-2 patofizyolojisi

SARS-CoV-2 bir RNA virusu olarak bilinmektedir ve insan hücrelerini enfekte etme yolu, anjiotensin-dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörü üzerindedir. ACE-2 reseptörünün solunum sistemi ve pankreatik adacıklar dahil vücuttaki çoğu hücrede bulunduğu

bilinmektedir. Bu yolla vücudun çoğu hücresine giren ve hızla replike olan SARS-CoV-2, ciddi inflamatuvar aktiviteyi ve immün yanıtı tetikleyerek yaygın akciğer tutulumu, akut solunum sıkıntısı sendromuna(ARDS), hiperkoagulabilite ve yaygın organ hasarına neden olabilmektedir.

SARS-CoV-2 diyabetik veya prediyabetik hastalarda hiperglisemiye kötüleştirebildiği gibi, pankreatik adacık hasarı yaparak hiperglisemiye neden olabilmektedir (11). Koronavirüslere bağlı gelişen pnömonilerde sitokin fırtınası olarak adlandırılan bir tabloda inflamatuvar hücrelerin akciğeri infiltre etmesi, yaygın akciğer hasarına yol açarken inflamatuvar hücrelerin sistemik enflamasyon yaparak karaciğer ve iskelet kaslarını da infiltre etmesi, insuline duyarlı ve ciddi glukoz alımı yapan karaciğer ve iskelet kaslarında insülin direncine ve glukoz alımının azalmasına neden olur (12).

COVID-19 pnömonisi

COVID-19 hastalığı solunum yolu ile bulaşmakta olup, tanı daha çok üst solunum yolundan alınan örneklerde bir nükleik asit testi olan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile konur (13). Aseptomatik hastalıktan ölüme kadar geniş bir yelpazede seyredebilen COVID-19 hastalığının başlıca morbidite ve mortalite nedeni, bilateral akciğer tutulumu ve buna bağlı gelişen solunum yetmezliğidir (10). Bu nedenle hastalığın yönetiminde COVID-19 pnömonisinin etkin takibinin ve tedavisinin yapılması kritik önem taşır.

COVID-19 pnömonisi bulguları akciğer tutulumuna göre hafif, orta ve ağır şiddette olabilmektedir. Bu hastalığın ağırlığı vital bulgular ve bilgisayarlı tomografideki (BT) tutulum derecesine göre belirlenir (10). Solunum sayısı $\geq 30/\text{dk}$, ağır solunum sıkıntısı (dispne, yardımcı solunum kaslarının kullanımı) ve oda havasında oksijen saturasyonu $\leq 90\%$ olan hastaların bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirilmesi önerilir. Bilateral, periferik yerleşimli, yaygın yamasal buzlu cam opasiteleri COVID-19 pnömonisinin karakteristik radyolojik bulgularıdır (10). Bilateral veya yaygın pulmoner tutulumda ağır pnömoni tablosu oluşur; solunum yetmezliği, akut solunum sıkıntısı sendromu(ARDS), sepsis, kardiyorenal disfonksiyon, septik şok ve çoklu organ yetmezliği tabloları gelişebilir. Bu ağır hastalık tablosu hastanın hastaneye, çoğunlukla yoğun bakıma yatırılarak takip ve tedavi edilmesini gerektirir.

COVID-19 pnömonisinde mortalite

COVID-19 hastalarının yaklaşık %81’inde hastalığın asemptomatik veya hafif bulgularla seyrettiği, %14’ünde ağır ve yaklaşık %5’inde kritik derecede hastalık olduğu izlenmiştir (7,14). Ölüm oranı bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte, %1,4-4,3 olarak bildirilmiştir (14,15).

COVID-19 pnömonisinde başlıca mortalite nedeni, viral yükü orantılı olarak akciğer parankiminin eksüdatif infiltratlarla dolması, buna sekonder gelişen ARDS ve oksijen tedavisine yanıt vermeyen hipoksik solunum yetmezliğidir (16).

Çin’den ve sonrasında İtalya’dan gelen ilk raporlarda, ilerlemiş yaş yüksek mortaliteye neden olan majör bir risk faktörü olarak saptanmıştır (1,17). Sonrasında, Amerika’da yapılan çalışmalarda ileri yaş (>65), obezite (vücut kitle indeksi ≥ 30), kronik böbrek ve kalp yetmezliği hastane yatışları ile ilgili bulunurken, düşük oksijen saturasyonu ($<88\%$), yüksek D-dimer (>2500 mcg/L), ferritin (>2500 ng/mL) ve CRP (>200 mg/L) değerleri, kritik hastalık ve yoğun bakım yatışları ile ilişkilendirilmiştir (18). Türkiye’de yapılan beş yoğun bakım ünitesinin birlikte yer aldığı gözlemsel bir çalışmada, komorbiditelerine göre değerlendirildiğinde hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği ve kanser tanısı bulunan hastaların mortalitesi önemli düzeyde yüksek saptanmıştır (2).

DİABETES MELLİTUS VE HİPERGLİSEMİ

Diabetes mellitus (DM), insülin salınımında ve etkinliğinde bozukluk nedeniyle ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır (19). Tablo 1’de verilen kriterlerden bir tanesinin varlığı hastanede yatmayan bir hastada, diyabet tanısının konması için yeterlidir (19).

Tablo 1- Diabetes mellitus tanısı için kriterler

Açlık plazma glukozu	≥ 126 mg/dl
Rastlantısal plazma glukozu + diyabet semptomları	≥ 200 mg/dl
Oral glukoz tolerans testi (OGTT)’nde 2. saat plazma glukozu	≥ 200 mg/dl
HbA1c	≥ 6.5

Hastanede yatan hastada hiperglisemi, plasma glukozunun 140 mg/dl üzerinde saptanması olarak tanımlanır (20,21). Bu değerin üzerinde kan glukozu olan hastaların, düzenli kan şekeri ölçümü ve diyet değişiklikleri ile takibi önerilir (22). Kontrolsüz hiperglisemi tanımı, hastanede yatan hastalarda kan glukoz düzeyinin >180mg/dl olması şeklinde tanımlanır ve kan glukozu bu değerin üzerinde seyreden, hastanede yatan hastalarda öncelikle insülin tedavisi başlanması önerilir (22).

HİPERGLİSEMİNİN COVID-19 PNÖMONİSİNE ETKİSİ

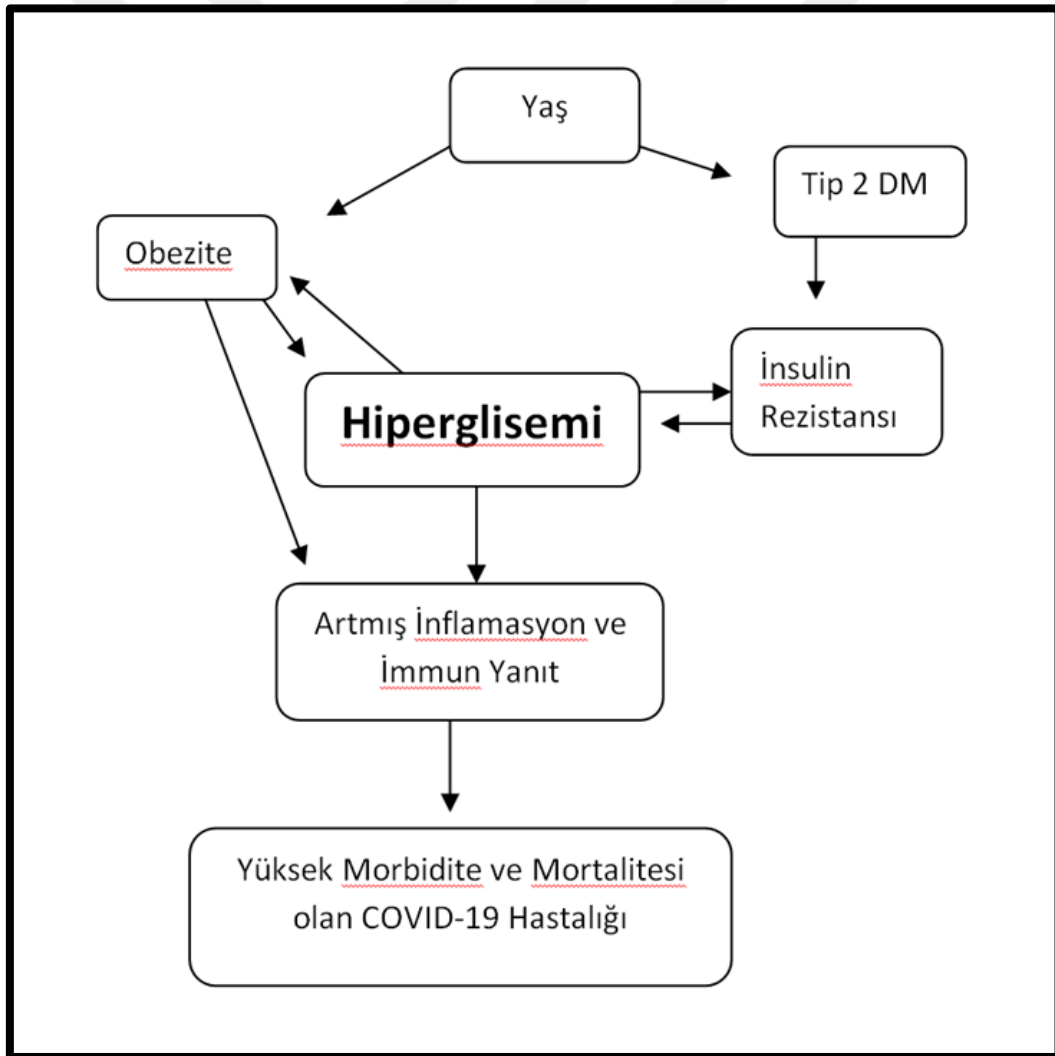
Genel olarak, hastanede yatan hastalarda hiperglisemi ve hipoglisemi gibi kan glukozu değişkenliği, negatif yan etkiler ve kötü prognostik faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, hastanede yatan hastalarda hem akut, hem de uzun dönemdeki faydaları nedeni ile kan glukozunun sıkı kontrolü önerilmiştir (20,21,23). Ağır akut solunumsal sendromda (SARS) olduğu gibi, diyabet öyküsü olan COVID-19 hastalarında morbidite ve mortalite yüksektir (7,24). Yapılan gözlemler ve çalışmalar diyabetin, ağır ve ölümcül seyreden COVID-19 hastalığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (1,6,17).

İleri yaş, hipertansiyon, obezite ve dislipidemi yanı sıra, tip 2 diyabete bağlı insülin direncinin vücuttaki kronik inflamasyon sürecine katkıda bulunduğu ve COVID-19 hastalığının prognozunu kötüleştirdiği bildirilmiştir (25) (Şekil 1). Diyabetik veya hiperglisemik hastalarda ACE-2 reseptörünün ekspresyonunun artması nedeniyle, SARS-CoV-2'nin bu hastalarda daha yaygın enfeksiyon yaptığı ve viral yükün daha fazla olduğu gösterilmiştir (26-28). Ayrıca, yüksek kan glukozunun insan monositlerinde SARS-CoV-2 replikasyonunu artırdığı gözlenmiştir (29). Hiperglisemi, oksidatif stresi ve sitokin üretimini artırarak enflamasyonu kötüleştirir ve tüm vücutta mikrovasküler endotelial hasarla birlikte tromboembolik olaylara neden olur (30,31) (Şekil 2). Bunlara ek olarak, hiperglisemi ve hiperinsulinemi, kompleman sisteminin işleyişi ile immün hücrelerin fagositoz yeteneğini bozar (32).

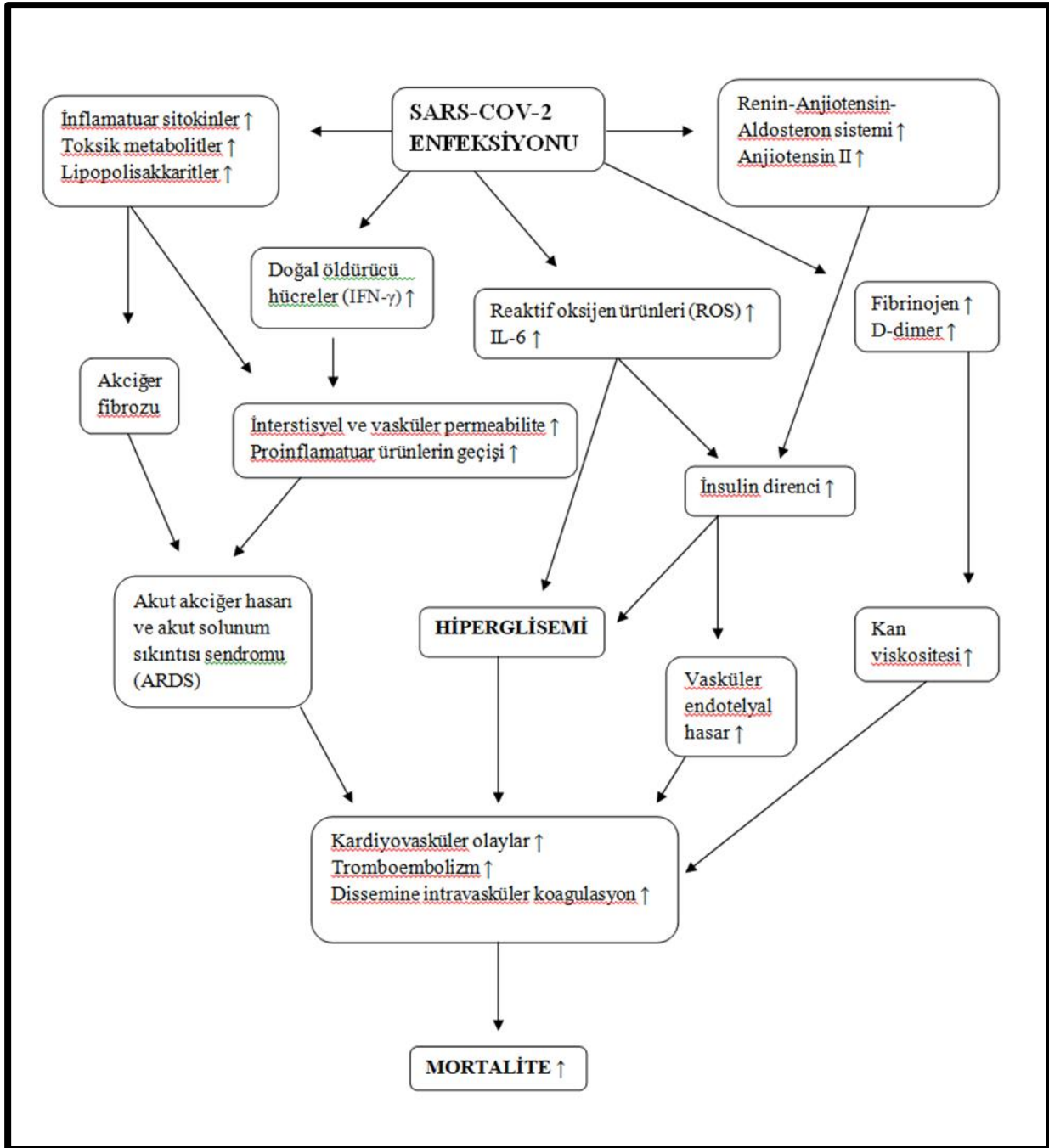
Diyabetin COVID-19 pnömonisi üzerindeki kötü prognostik etkisinin ilk fark edilmesi, bir çalışmada ağır COVID-19 pnömonisi nedeni ile hastanede yatan hastaların %11.6'sinde diyabet saptanmasıyla olmuştur (33). Bu veri daha sonra yapılan bir başka çalışmada, yoğun bakımda yatan COVID-19 hastalarının %58'inde diyabet varlığı ile desteklenmiştir (34). Çin'de 1099 hastanın dahil edildiği multisentrik bir çalışmada yoğun

bakım yatışı olan, mekanik ventilasyon tedavisi alan ve ölen hastaların %26.9'unda diyabet saptanırken, bu komplikasyonların gelişmediği hastaların ancak %6.1'inde diyabetin var olduğu izlenmiştir (7).

Yukarıda bahsedilen çalışma sonuçları yanı sıra, toplam 33 çalışmanın ve 16003 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde, diyabetin COVID-19 hastalarında mortaliteyi 1.9 kat, ARDS riski, yoğun bakım yatışı ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacını 2.75 kat artırdığı gösterilmiştir. Bu veriler ışığında, diyabeti veya diyabete yatkınlığı olan her COVID-19 hastasının, asemptomatik olup ayaktan takip edilmesine karar verilse bile, yakın takibinin ve kontrolünün gerekliliği vurgulanmıştır (35).



Şekil 1 - Hiperglisemi ve COVID-19 prognozu arasındaki ilişki (25)



Şekil 2 - Diabetes mellituslu hastalarda COVID-19 enfeksiyonuyla yoğunlaşan ve prognostik önem taşıyan klinik süreçler (31)

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, SBÜ İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi SUAM’de göğüs hastalıkları ve yoğun bakım servislerinde 10 Mart 2020 – 31 Aralık 2021 tarihleri arasında COVID-19 pnömonisi tanısı ile yatan hastaların dosya ve bilgisayar verileri taranarak retrospektif olarak, 01/03/2021 - 30/09/2022 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışma hipotezi, “*Hastanede yatırılarak tedavi edilen COVID-19 pnömonili hastalarda hiperglisemi varlığı, pnömoni ciddiyetini (oksijen satürasyonu, solunum yetmezliği ve hastanede yatış süresi) ve hastane içi mortaliteyi artırır*” şeklinde belirlenmiştir.

Çalışma için, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 12/01/2021 tarih ve ‘10’ karar numarası ile, SBÜ Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu (TUEK)’den 24.02.2021 tarih ve E-49109414-604.02 numarası ile, SBÜ Sağlık Uygulama Araştırma Merkezleri’nden 27.05.2021 tarihi ve 35452 karar numarası ile onay alınmıştır. Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle, gönüllü onam formu alınmamıştır.

Çalışma tasarımı ve tanımlamalar

Retrospektif kohort tasarımında yürütülen bu çalışmada, hastanede yatan COVID-19 pnömonili hastalarda **hiperglisemi (akut/kronik hiperglisemi ve diabetes mellitus) olan** ve **hiperglisemi olmayan iki grup**, COVID-19 pnömonisi ciddiyeti ve prognozu (oksijen satürasyonu, solunum yetmezliği, hastanede yatış süresi, hastanede mortalite) açısından karşılaştırılmıştır (Şekil 3). Bu iki ana grubun tanımlamaları aşağıdaki gibidir:

- **Hiperglisemi grubu:**

- Yatış süresince, kan glukozu ≥ 2 kez >140 mg/dL ve/veya HbA1C: %5.7-6.4 olan hastalar (hiperglisemi alt grubu),
- HbA1C $\geq$ %6.5 olan ve/veya diabetes mellitus tanısı bulunan hastalar (diabetes mellitus alt grubu)

- **Hiperglisemi olmayan (normoglisemik) grup:**

Kan glukozu >70 mg/dL - ≤ 140 mg/dL ve/veya HbA1C düzeyi %4.7-5.6 olan ve diyabet tanısı olmayan hastalar

(Hastanede yatan hastada hiperglisemi düzeyi: >140 mg/dL, kontrolsüz hiperglisemi: ≥ 180 mg/dL, hiperglisemi bulunmaması: 70-140mg/dL) (22)

Ayrıca aşağıdaki alt gruplar arasında da, COVID-19 pnömonisi ciddiyeti ve prognozu açısından karşılaştırmalar yapılmıştır (Şekil 4):

- Hiperglisemi grubu, kan glukozu ≥ 180 mg/dL olanlar (*kontrolsüz hiperglisemi*) ile >140 ve <180 mg/dL (*kontrol altında hiperglisemi*) olanlar şeklinde iki alt gruba ayrılıp, COVID-19 pnömonisi ciddiyeti ve prognozu (oksijen satürasyonu, solunum yetmezliği, hastanede yatış süresi, hastanede mortalite) açısından karşılaştırılmıştır.
- Çalışmaya alınan COVID-19 pnömonili tüm hastalar, *PCR (+) ve PCR (-) iki alt gruba* ayrılıp, her biri *hiperglisemi olan ve olmayan alt gruplara* ayrılıp, COVID-19 pnömonisi ciddiyeti ve prognozu (oksijen satürasyonu, solunum yetmezliği, hastanede yatış süresi, hastanede mortalite) açısından karşılaştırılmıştır.

Solunum yetmezliği: $PO_2 < 60$ mmHg, $PCO_2 > 50$ mmHg ve oksijen satürasyonu ≤ 90 kriterlerinden en az birinin varlığı olarak tanımlanmıştır (36,37).

Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri

COVID-19 için PCR (+) veya (-) ve COVID-19 ile uyumlu klinik ve radyolojik bulguları (akciğer grafisi/toraks BT ile) bulunan tüm hastalar içinde aşağıdaki kriterlere uyanlar çalışmaya alınmıştır:

1. 18 yaş ve üzerindeki erişkin hastalar,
2. Hastanede 24 saat veya daha fazla yatan hastalar,
3. Yatış süresince, ≥ 2 kez oksijen satürasyonu ve/veya kan gazı olan hastalar
4. Yatış süresince ≥ 2 kez kan glukozu düzeyi saptanmış hastalar

Yukarıdaki dahil edilme kriterlerine uymayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışma sonlanım noktaları

Birincil sonlanım noktaları: kanda oksijen satürasyonu düzeyi ve solunum yetmezliği

İkincil sonlanım noktaları: hastanede yatış süresi ve hastanede mortalite

Toplanacak veri içeriği

- Demografik ve klinik özellikler: Yaş, cinsiyet, solunum sayısı, kan basıncı, vücut kütle indeksi, komorbiditeler, sistemik kortikosteroid kullanımı, insulin/oral antidiabetik

kullanımı, O₂ tedavisi, solunum yetmezliği, hastanede yatış süresi (yatış-taburculuk arası süre, yatış-ölüm arası süre), hastane içi mortalite, hiperglisemi, diabetes mellitus

- Hastanedeki yatış süresindeki laboratuvar testleri: COVID-19 PCR testi, prob veya kan gazıyla kan oksijen satürasyonu, kan gazında PaO₂, PaCO₂ ve laktat, kan glukozu, HbA1C, kreatinin, üre, AST, ALT, LDH, D-dimer, CRP, lökosit, lenfosit, nötrofil
- Akciğer grafisi veya toraks BT'deki radyolojik bulgular

Verilerin istatistiksel analizi

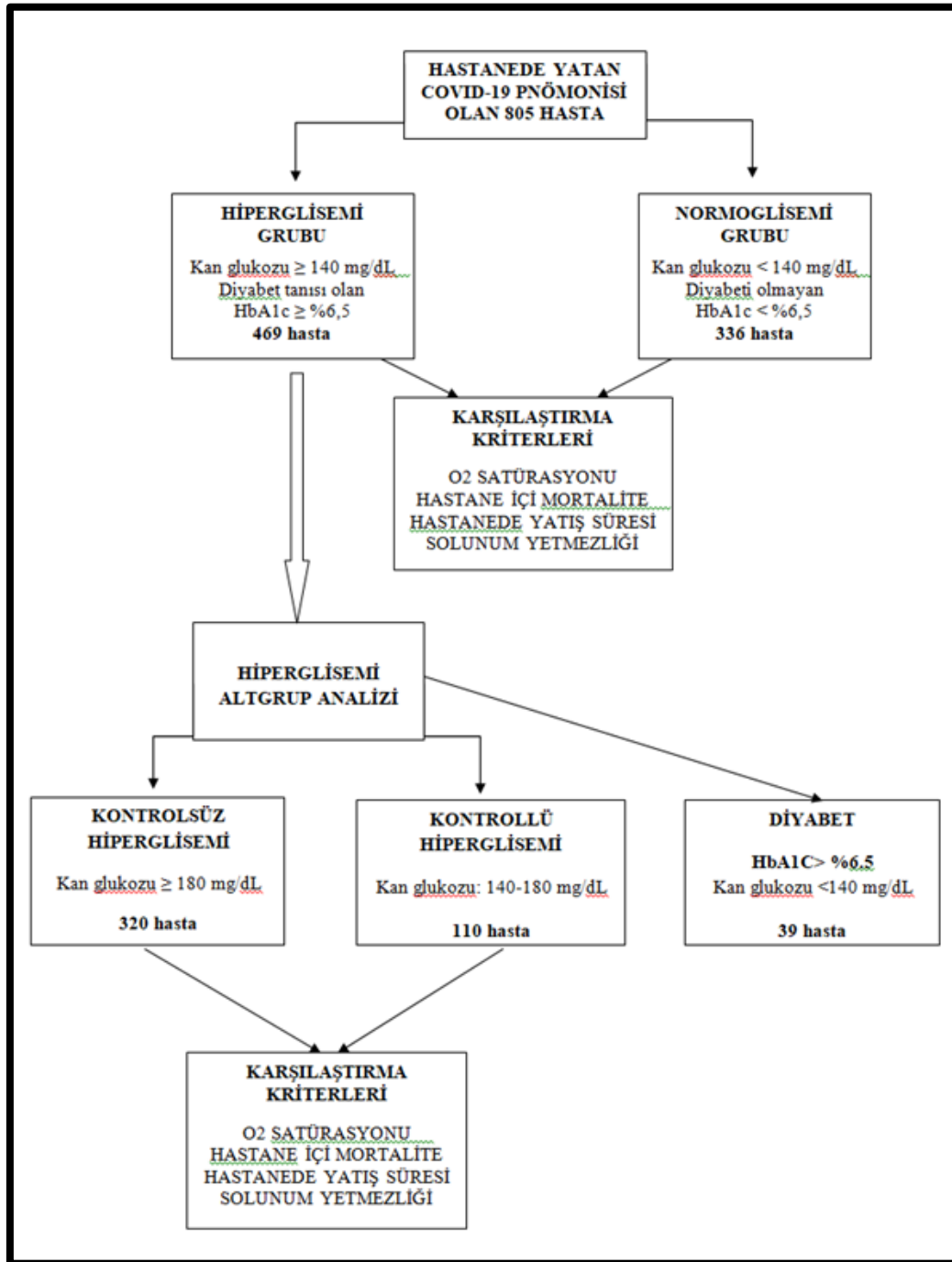
Araştırmada elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package For Social Sciences) 18.0 programında oluşturulan veri tabanına girildi ve istatistiksel analizleri aynı program ile yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama ve standard sapma, kategorik değişkenler sayı ve yüzdeler halinde sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, grafiksel araştırma, normallik testleri ve örnek çapı göz önünde bulundurularak araştırıldı. Bu değişkenlerin tüm alt gruplarında normal dağılım koşulları sağlamadığı görüldü.

Bağımsız grupların karşılaştırmaları, Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri ile yapıldı. Anlamlı farklılık olan değişkenlerde, alıcı işletim karakteristiği (receiver operating characteristics: ROC) analizi yapıldı ve Youden indeksine göre en uygun cut-off değerleri belirlendi. Bu cut-off değerlerine göre, dikotom değişkenler oluşturuldu. Kategorik bağımsız değişkenler, çapraz tablolar ile frekans ve yüzdeler halinde sunuldu, dağılımları Chi-Square testi ile karşılaştırıldı, univariate odds ratio (olma olasılığının olmama olasılığına oranı) hesaplandı. Anlamlı farklılık saptanan değişkenler, Multivariate Logistic Regression analizine bağımsız değişkenler olarak dahil edildi ve Backward Stepwise (Wald) yöntemi ile multivariate odds ratio (olma olasılığının olmama olasılığına oranı) hesaplandı.

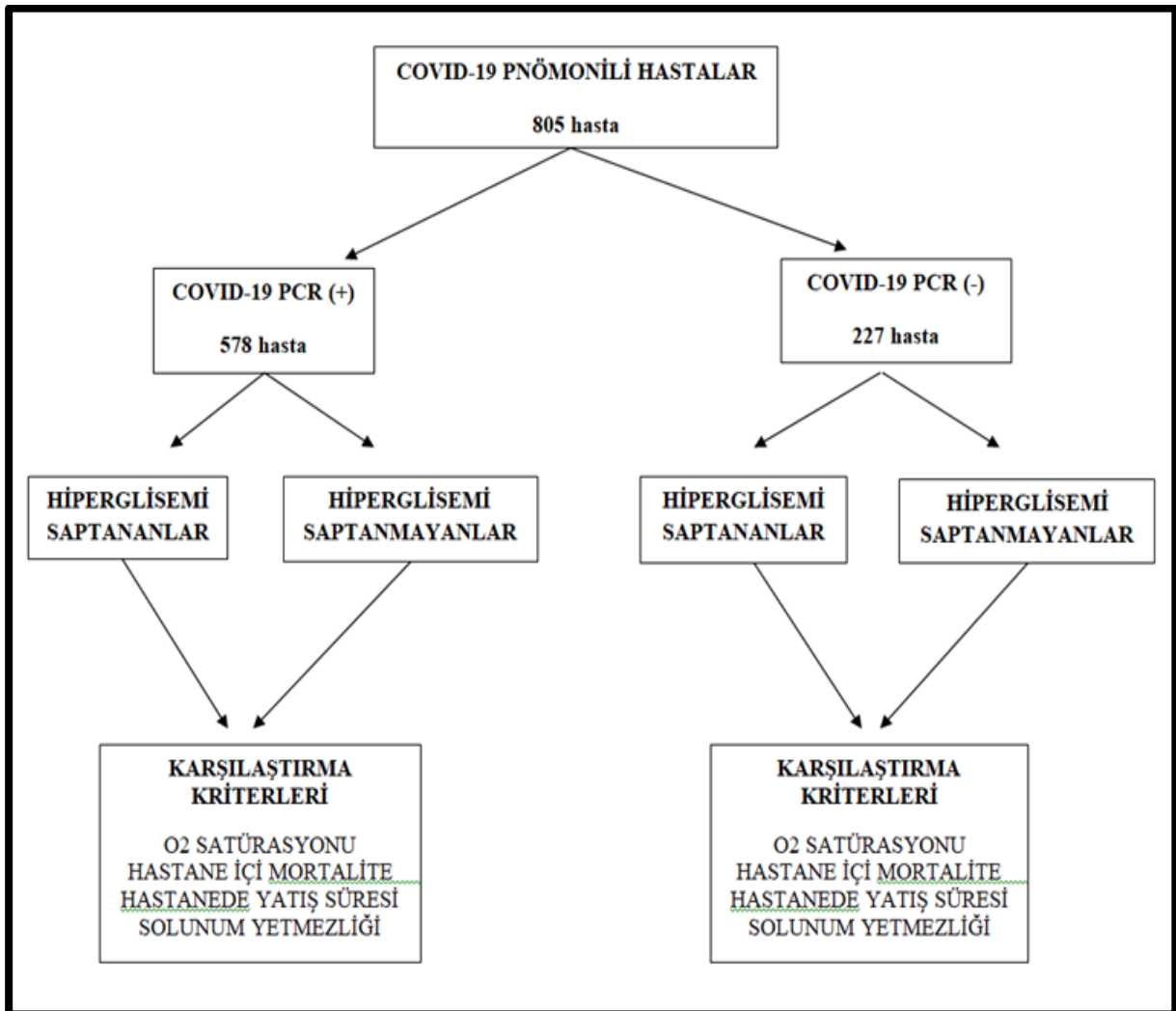
Sağkalım sürecini etkileyen sürekli değişkenlerde kesim değerini hesaplamak üzere alıcı işletim karakteristiği (ROC) analizi yapıldı ve Youden indeksine göre en uygun kesim değerleri belirlendi. Bu değere göre dikotom gruplar oluşturuldu, kategorik değişkenlere dahil edildi. Bağımsız kategorik değişkenlerin sağkalım üzerine etkisi, önce univariate sağkalım analizi Kaplan Meier, Log Rank testi ile yapıldı ve hazard ratio (sağkalımı etkileyecek risk/tehlike oranı) hesaplandı. Univariate analizde sağkalım anlamlı farklılık saptanan değişkenler, multivariate analize bağımsız değişkenler olarak alındı. Wald

değerine göre Backward Stepwise yöntemi ile Cox Regression analizi yapıldı, hazard ratio (sağkalımı etkileyecek risk/tehlike oranı) hesaplandı.

Tüm istatistiksel karşılaştırma testlerinde, birinci tip hata payı α : 0.05 olarak belirlendi ve çift kuyruklu test edildi; p değerinin 0.05'ten küçük olması durumunda gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Şekil 3 - Glisemi düzeyi ve kontrolüne göre gruplar arası karşılaştırmalar



Şekil 4 – COVID-19 PCR durumuna ve glisemi düzeyine göre gruplar arası karşılaştırmalar

BULGULAR

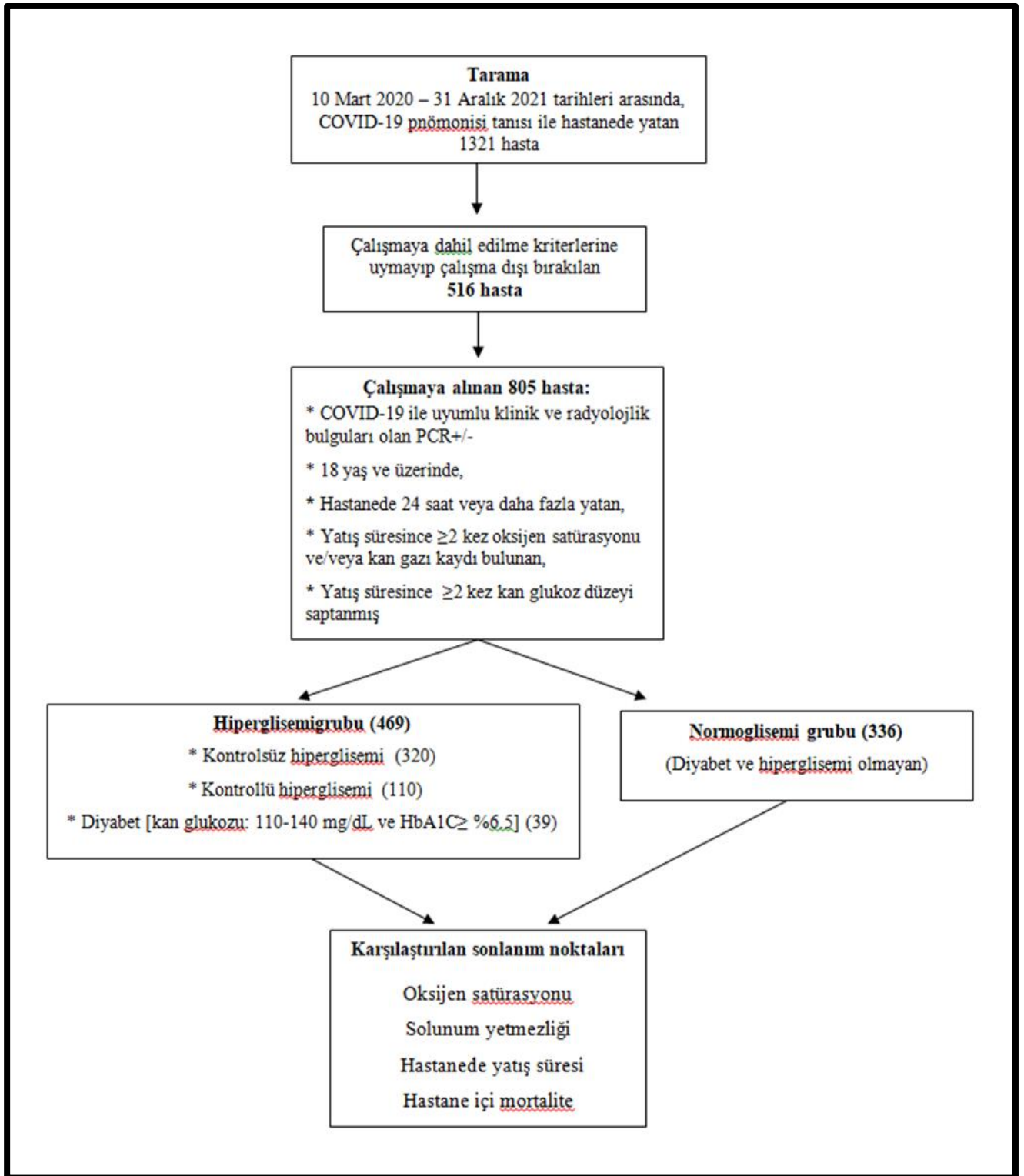
10 Mart 2020 – 31 Aralık 2021 tarihleri arasında, COVID-19 pnömonisi tanısı ile hastanede yatan 1321 hastanın dosyası taranmış, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uymayan 516 hasta çalışma dışı bırakılmış ve çalışmaya 805 hasta ile devam edilmiştir (Şekil 5).

Hastaların demografik özellikleri

Çalışmaya alınan 805 hastanın ortalama yaşı 60.16 ± 14.37 yıl olup, yaş aralığı, 19-94 yıldır. Hastaların 299'u (%37.1) kadın, 506'sı (%62.9) erkektir. Tüm olguların 578'inin (%71.8) COVID-19 PCR (+) olduğu saptanmıştır. Hastaların 565'inde (%70.2) komorbid hastalık izlenmiştir; en sık izlenen komorbiditeler hipertansiyon, diyabetes mellitus ve koroner arter hastalığıdır. Hastaların 176'sında (%21.9) vücut kitle indeksi ≥ 30 bulunmuştur. Hastaneye yatış süresinin 2 ile 120 gün arası değiştiği, ortalama hastane yatış süresinin 9 ± 8 gün olduğu saptanmıştır. Hastaların 133'ünde (%16.5) yoğun bakıma yatış ve 57'sinde (%7.1) hastane içi mortalite izlenmiştir (Tablo 2).

Hastaların klinik özellikleri

Toplam 805 hastanın 469'u (%58.3) hiperglisemi grubunda saptanmış olup, bu grupta 320 (%39.8) kontrolsüz hiperglisemi, 110 (%13.7) kontrollü hiperglisemi ve 39 (%4.8) diyabetes mellitus hastası (kan glukozu: 110-140mg/dL ve HbA1C ≥ 6.5) yer almaktadır. Normoglisemi grubunda 336 (%41.7) hasta saptanmıştır. Tüm hastaların 313'ünde (%38.9) solunum yetmezliği geliştiği ve 601'inde (%74.7) oksijen tedavisi uygulandığı saptanmıştır. Sistemik steroid tedavisi 450 (%55.9) hastaya, insülin veya oral antidiyabetik tedavisi 292 (%36.3) hastaya verilmiştir. Görüntüleme (bilgisayarlı tomografi) bulgularına göre, hastaların 634'ünde (%78.8) salt buzlu cam, 29'unda (%3.6) salt konsolidasyon ve 142'sinde (%17.6) her iki patern birlikte izlenmiştir (Tablo 3).



Şekil 5 - Çalışma akış şeması

Tablo 2 - Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri

Yaş (yıl)	Mean±sd (min-max)	60,16±14.37 (19-94)
Cinsiyet n (%)		
Kadın		299 (37.1)
Erkek		506 (62.9)
VKİ n (%)		
≥30		176 (21.9)
<30		629 (78.1)
Komorbidite n (%)		
Yok		240 (29.8)
Var		565 (70.2)
Komorbid hastalık dağılımı n (%)		
HT		400 (49.7)
DM		240 (29.8)
KAH		197 (24.5)
KOAH		118 (14.7)
MALİGNİTE		84 (10.4)
KBH		44 (5.5)
SVO		16 (2.0)
DİĞER		145 (18.0)
COVID-19 PCR testi n (%)		
Pozitif		578 (71.8)
Negatif		227 (28.2)
Hastane yatış süresi gün		
Mean±sd (min-max)		9±8 (2-120)
Hastane içi mortalite n (%)		
Yok		748 (92.9)
Var		57 (7.1)
Yoğun bakım yatışı n (%)		
Yok		672 (83.5)
Var		133 (16.5)

Tablo 3 - Çalışmaya alınan hastaların klinik özellikleri

Hiperglisemi n (%)	
Var	469 (58.3)
Yok	336 (41.7)
Glisemi düzeyleri n (%)	
≥180 mg/dL	320 (39.8)
>140 ve <180 mg/dL	110 (13.7)
≤140mg/dL	375 (46.6)
≤140mg/dL (normoglisemik)	336 (41.7)
≤140mg/dL (HbA1C ≥ %6.5)	39 (4.8)
Solunum yetmezliği n (%)	
Var	313 (38.9)
Yok	492 (61.1)
O2 Sat. n (%)	
<%94	574 (71.3)
≥%94	231 (28.7)
Oksijen tedavisi n (%)	
Var	601 (74.7)
Yok	204 (25.3)
Steroid tedavi n (%)	
Var	450 (55.9)
Yok	355 (44.1)
İnsulin/oral antidiabetik n (%)	
Var	292 (36.3)
Yok	513 (63.7)
Radyolojik bulgular n (%)	
Buzlu cam	634 (78.8)
Konsolidasyon	29 (3.6)
Buzlu cam+konsolidasyon	142 (17.6)

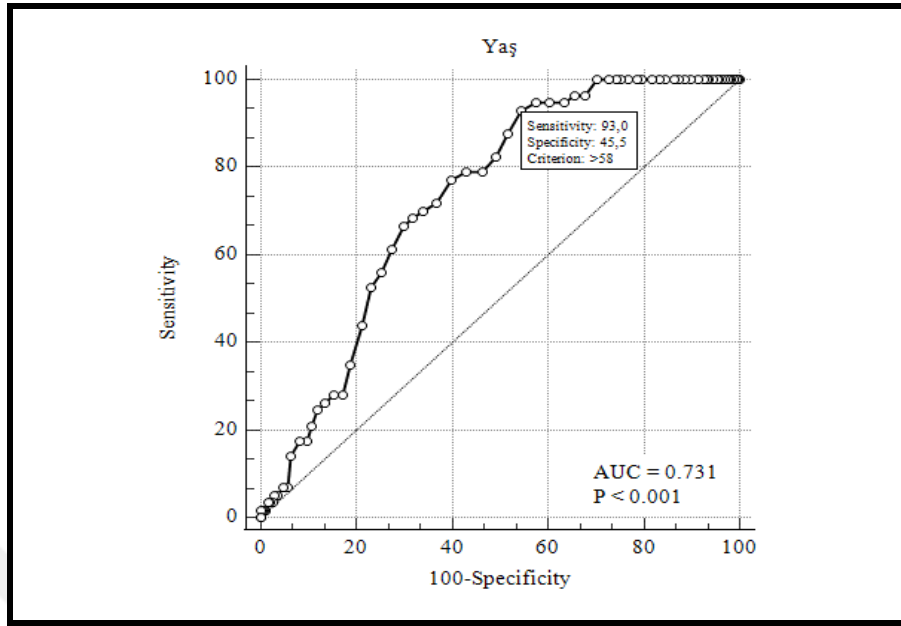
Hastane içi mortaliteyi etkileyebilecek karıştırıcı parametreler

COVID-19 pnömonisi ile yatan hastalarda sağkalımı etkileyebilecek karıştırıcı parametrelerin hangi eşik değerlerde sağkalımı etkilediğini saptamak amacıyla ROC analizi yapıldı.

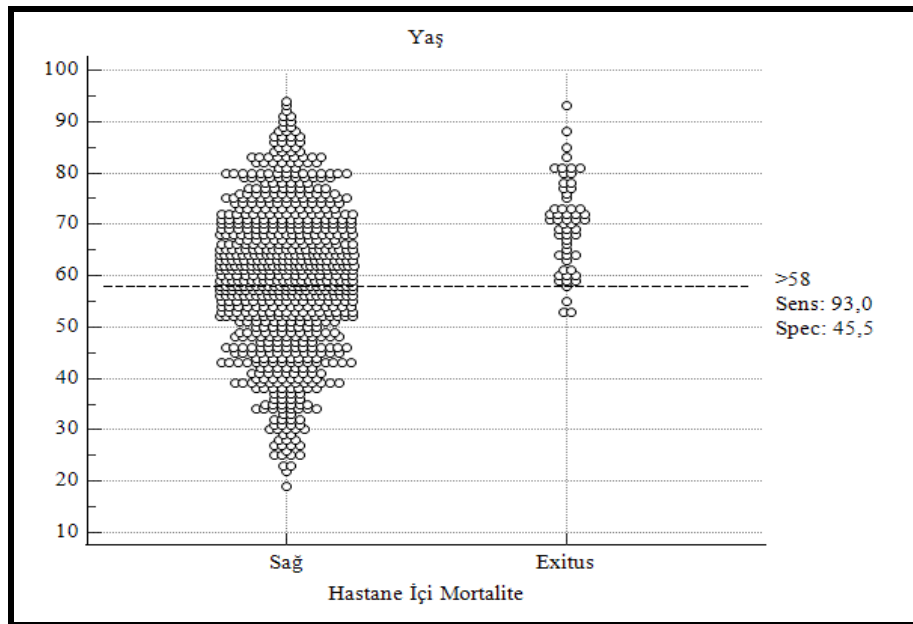
Karıştırıcı faktörler için ROC analizi ile yapılan sağkalım değerlendirmesinde, yaş için eşik değer '58' olarak ölçülmüştür. Buna göre 58 yaşından büyük olmanın, COVID-19 pnömonisi ile hastanede yatan hastalarda, artmış hastane içi mortalite için bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (AUC: 0.731, %95 GA: 0.698-0.761) ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 4, Şekil 6-7).

Tablo 4 - ROC analizi sonuçları

	AUC	P değeri	Eşik Değer	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Yaş	0,731	<0.001	>58	92,98	45,45
Üre	0,695	<0.001	>52,4	57,89	77,67
AST	0,574	0.0782	>33	45,61	69,12
ALT	0,588	0.0274	≤44	87,72	30,08
LDH	0,732	<0.001	>292	70,37	71,2
D-dimer	0,750	<0.001	>1209	72,73	71,51
CRP	0,757	<0.001	>52,7	75,44	67,91
Lökosit	0,627	0.0024	>10500	45,61	77,27
Lenfosit	0,687	<0.001	≤700	56,14	74,73
Nötrofil	0,677	<0.001	>6500	68,42	61,1
NLR	0,720	<0.001	>5,642	82,46	53,74

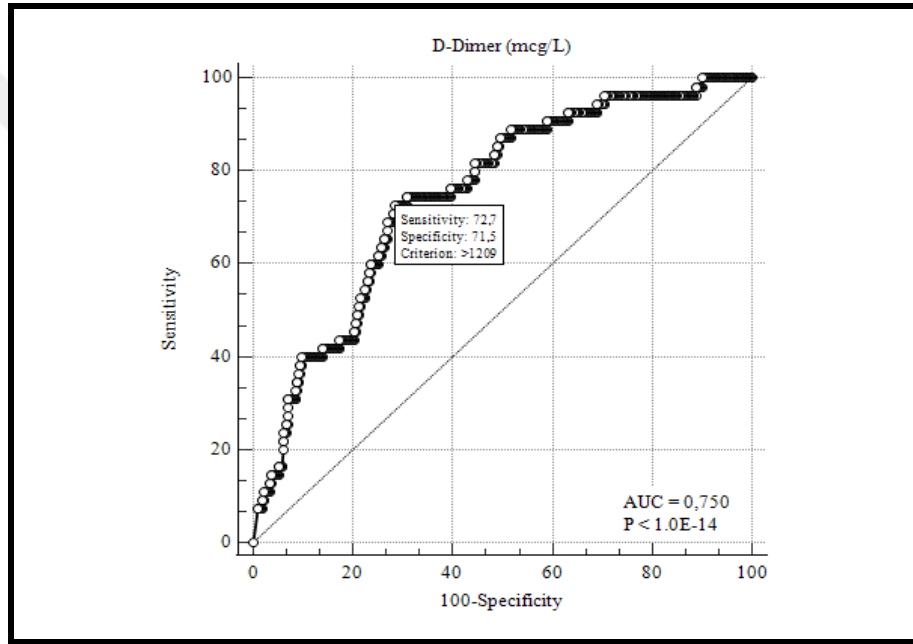


Şekil 6 - Yaş ve hastane içi mortalite ilişkisini gösteren ROC grafisi



Şekil 7 - Yaşa göre hastane içi mortalite dağılımı

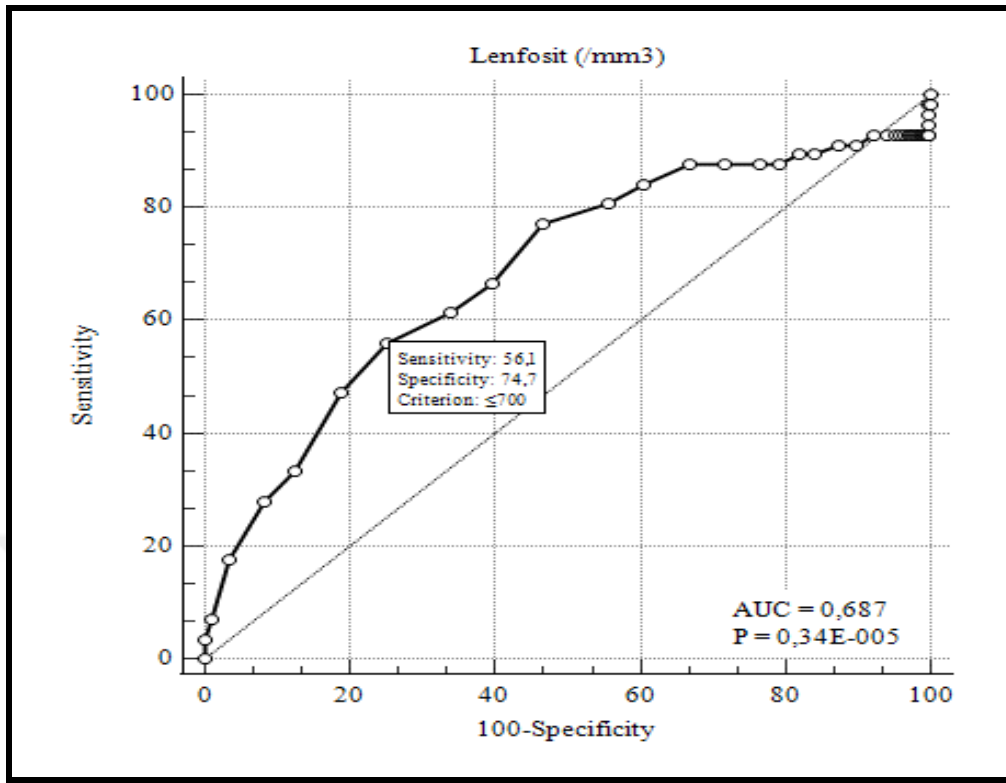
LDH için >292 u/L (AUC: 0.732, %95 GA: 0.700-0.763, $p<0.001$), D-dimer için >1209 mcg/L (AUC: 0.750, %95 GA: 0.718-0.780, $p<0.001$) (Şekil 8) ve CRP için $>52,7$ mg/dL (AUC: 0.757, %95 GA: 0.726-0.786, $p<0.001$) değerinin artmış hastane içi mortalite için risk faktörü olduğu saptanmış ve her üç karıştırıcı parametre için bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4).



Şekil 8 - D-dimer ve hastane içi mortalite ilişkisini gösteren ROC grafisi

Lenfosit parametresi için değer ≤ 700 (AUC: 0.687, %95 GA: 0.654-0.719), $p<0.001$) olarak ölçülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (Şekil 9).

Karıştırıcı olabilecek parametrelerden kan üre düzeyi, nötrofil veya nötrofil/lenfosit oranı (NLR)'de artışın da, hastane içi mortalite için istatistiksel açıdan anlamlı risk faktörleri olduğu saptanmıştır (Tablo 4).



Şekil 9 - Lenfosit sayısı ve hastane içi mortalite ilişkisini gösteren ROC grafisi

Tek değişkenli analiz sonuçları

Genel sağkalım verileri

Kaplan-Meier sağkalım analizleri ile, 805 hastada değerlendirilen parametrelerin sağkalıma olan etkisi incelendi. Hastaların 57'sinin (%7.8) hastanede yatış sırasında kaybedildiği saptandı. Mortaliteye dek hastanede yatış süresi, 2-60 (min-max) gün ve hastanedeki ortalama yaşam süresi 37.875 gün (%95 GA: 32.537-43.212) idi (Şekil 10).

Demografik verilerin hastane içi mortalite üzerine etkisinin değerlendirilmesi

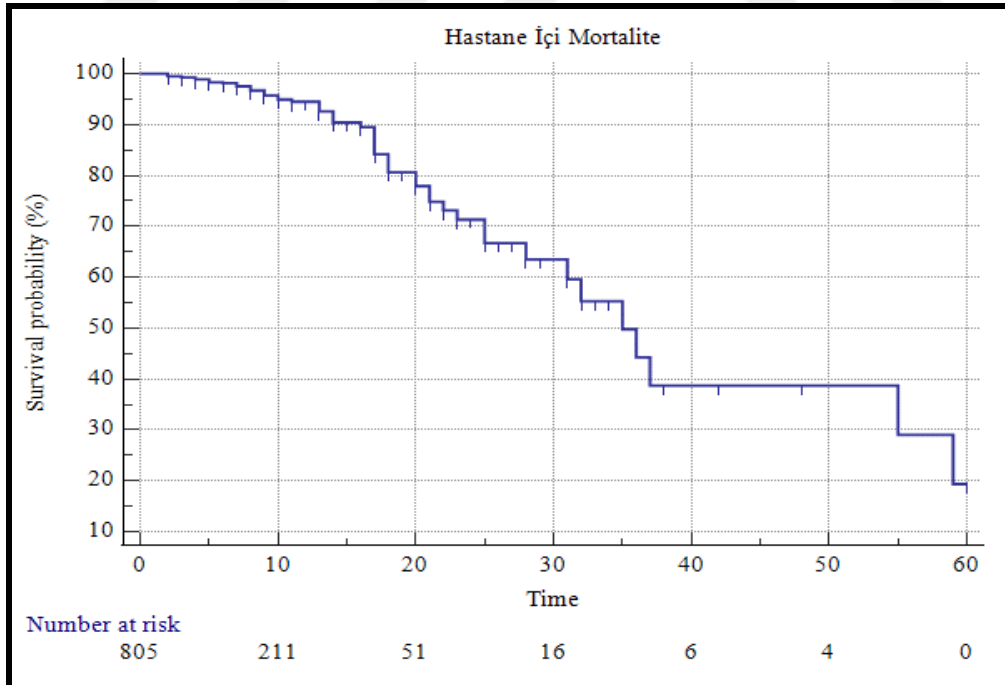
ROC analizi ile yaş için belirlenen 58 eşik değerinin üzerindeki COVID-19 pnömonili hastalarda, tek değişkenli analizle değerlendirmede 58 yaş altındakilere göre 3.2728 (%95 GA: 1.8368-5.8313) kat daha yüksek hastane içi mortalite saptanmıştır ve bu veri istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

Vücut kitle indeksi ≥ 30 olan hastalarda, <30 olanlara göre daha yüksek mortalite saptanmamıştır (HR:0.8593, %95 GA: 0.4692-1.5740, $p=0.6235$) (Tablo 5).

Komorbiditesi olan olgularda 2.5835 (%95 GA: 1.3059-5.1112, $p=0.0064$) kat, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda 2.5513 (%95 GA: 1.3342-4.7270, $p=0.0043$) kat, malignitesi olanlarda 4.2262 (%95 GA: 2.0251-8.8197, $p<0.001$) kat daha yüksek mortalite saptanmıştır (Tablo 5).

Diabetes mellitus

Diyabetes mellitusun, hastane içi mortaliteye olan etkisini araştırmak için, diyabetes mellitus tanısı olan ve olmayan hastalar, Kaplan-Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi. Diyabetes mellituslu 240 hastadan 20'sinin (%8.33) ve diyabetes mellitusu olmayan 565 hastadan 37'sinin (%6.55) öldüğü saptandı. Buna göre, diyabetes mellitusu olan hastalarda, olmayanlara göre mortalite oranı daha yüksek olmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (HR:1.06578, %95 GA: 0.6124-1.8546, $p=0.8218$) (Tablo 5).



Şekil 10 - Hastanede genel sağkalım olasılığını değerlendiren mortalite grafisi

Tablo 5 - Tek değişkenli analizle demografik verilere göre mortalite değerlendirmesi

	Hazard Ratio	Güven Aralığı (GA) %95	P değeri
Yaş (>58)	3.2728	1.8368-5.8313	<0.001
Vücut Kitle İndeksi (>30)	0.8593	0.4692-1.5740	0.6235
Komorbidite	2.5835	1.3059-5.1112	0.0064
Hipertansiyon	1.3727	0.8082-2.3316	0.2412
Diabetes Mellitus	1.0657	0.6124-1.8546	0.8218
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	2.5513	1.3342-4.7270	0.0043
Malignite	4.2262	2.0251-8.8197	<0.001

Hipergliseminin hastane içi mortalite üzerine etkisinin değerlendirilmesi

Hipergliseminin, çalışmanın sonlanım noktalarından biri olan hastane içi mortaliteye etkisini araştırmak için, hiperglisemik ve normoglisemik olan iki hasta grubu Kaplan-Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi.

Toplam 805 hasta, hiperglisemik (*yatış süresince kan glukozu ≥ 2 kez >140 mg/dL veya $HbA1C \geq \%6.5$ olan ya da diabetes mellitus tanısı olan*) ve normoglisemik (*yatış süresince kan glukozu >70 mg/dL ve ≤ 140 mg/dL*) olarak 2 gruba ayrıldı ve bu iki grup sonlanım noktası hastane içi mortalite olacak şekilde karşılaştırıldı. Hiperglisemik olan 469 hastadan 53'ünün (%11.3) öldüğü, normoglisemik olan 336 hastadan 4'ünün (%1.19) öldüğü saptandı. Buna göre, hiperglisemik hastalarda 2.5571 (%95 GA: 1.2593-5.1923) kat daha yüksek hastane içi mortalite saptandı ve bu veri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0.0094$) (Tablo 6, Şekil 11). Mortaliteye dek hastanede ortalama yatış süresi, hiperglisemisi olan hastalarda 36.973 (%95 GA: 31.678-42.267 gün ve normoglisemik hastalarda 23.758 (%95 GA: 21.944-25.571) gün saptandı (Şekil 11).

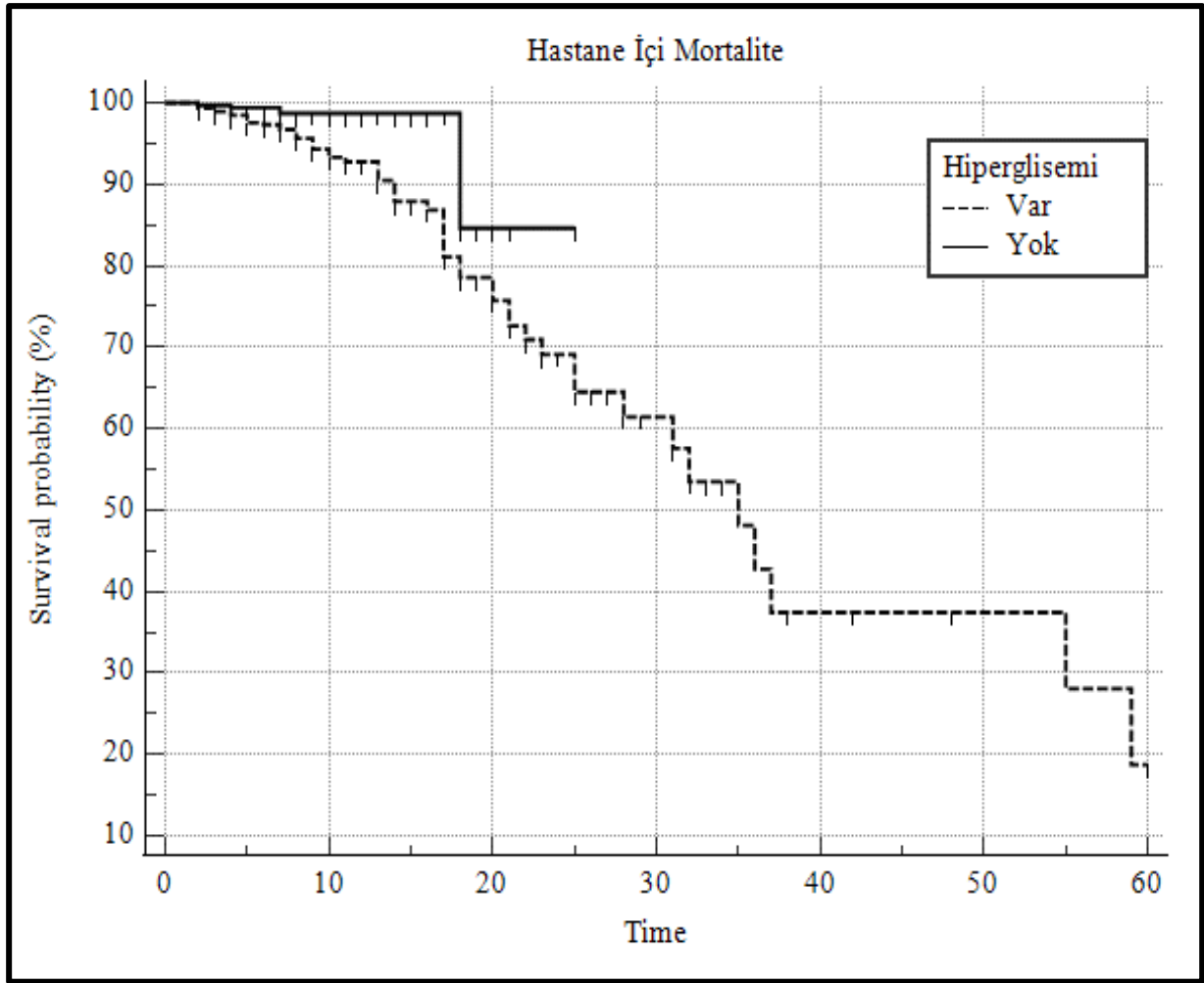
Klinik ve radyolojik verilerin hastane içi mortalite üzerine etkisinin değerlendirilmesi

Hiperglisemi ile ilişkilendirilebilecek sistemik kortikosteroid ve insulin/oral antidiyabetik kullanan hastalar, Kaplan-Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi. Sistemik steroid tedavi alan 450 hastadan 48'inin (%10.67) ve almayan 355 hastadan 9'unun (%2.54) öldüğü saptandı. Buna göre sistemik steroid tedavi alan hastalarda 1.5823 (%95 GA:0.8222-3.0450) kat daha yüksek mortalite saptandı ancak bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.1695$). İnsulin/oral antidiyabetik kullanımı olan 292 hastadan 36'sının (%12.33), kullanımı olmayan 513 hastadan 21'inin (%4.09) öldüğü saptandı. Buna göre insulin/oral antidiyabetik kullanımı olan hastalarda 1.2682 (%95 GA: 0.7269-2.2127) kat daha yüksek mortalite saptandı ancak bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.4028$) (Tablo 6).

Bilgisayarlı tomografide konsolidasyon bulunan hastalarda, bulunmayanlara göre mortalitenin 3.4682 (%95 GA: 1.0868-11.0681) kat yüksek olduğu saptanmış ve bu veri de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 6).

Tablo 6 - Tek değişkenli analizle klinik verilere göre mortalite değerlendirmesi

	Hazard Ratio	Güven Aralığı (GA) %95	P değeri
Hiperglisemi	2.5571	1.2593-5.1923	0.0094
Sistemik Steroid Kullanımı	1.5823	0.8222-3.0450	0.1695
İnsulin/Oral Antidiyabetik Kullanımı	1.2682	0.7269-2.2127	0.4028
Radyolojik Bulgularda Konsolidasyon	3.4682	1.0868-11.0681	<0.001



Şekil 11 - Hipergliseminin hastane içi mortaliteye etkisini gösteren grafi

Laboratuvar verilerinin hastane içi mortalite üzerine etkisinin değerlendirilmesi

Toplam 805 olguda ROC analizi ile saptanmış olan laboratuvar eşik değerleri, Kaplan-Meier tek değişkenli sağkalım analizinde kullanılarak, mortalite üzerine olan etkileri incelendi.

Kan üre düzeyinin >52.4 mg/dL olması 2.6726 (%95 GA: 1.5397-4.6391, $p<0.001$) kat, LDH'nin >292 U/L olması 2.4484 (%95 GA: 1.4075-4.2591, $p=0.0015$) kat, D-dimer'in >1209 mcg/L olması 2.7349 (%95 GA: 1.5651-4.7790, $p<0.001$) kat ve CRP'nin $>52,7$ mg olması 2,4347 (%95 GA: 1.4045-4.2206, $p=0.0015$) kat artmış mortalite ile ilişkili bulundu ve veriler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (Tablo 7).

Lenfosit değerinin 700 /mm³ değerinin altında olması 1.5956 (%95 GA: 0.9224-2.7603) kat artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur ancak bu değer istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir (p=0.0947). Lökosit değerinin 10500/mm³ değerin üzerinde olması 2.0753 (%95 GA: 1.1706-3.6795, p=0.0125) kat, nötrofil değerinin 6500 /mm³ değerin üzerinde olması 2.0444 (%95 GA: 1.2061-3.4652, p=0.0079) kat, nötrofil/lenfosit oranının (NLR) 5,65 değerin üzerinde olması 2.2269 (%95 GA: 1.2600-3.9356, p=0.0059) kat artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo 7 - Tek değişkenli analizle laboratuvar verilerine göre mortalite değerlendirmesi

	Hazard Ratio	Güven Aralığı (GA) %95	P değeri
Üre (>52.4 mg/dL)	2.6726	1.5397-4.6391	<0.001
LDH (>292 U/L)	2.4484	1.4075-4.2591	0.0015
D-dimer (>1209mcg/L)	2.7349	1.5651-4.7790	<0.001
CRP (>52,7 mg/L)	2.4347	1.4045-4.2206	0.0015
Lökosit (>10500 /mm ³)	2.0753	1.1706-3.6795	0.0125
Lenfosit (<700 /mm ³)	1.5956	0.9224-2.7603	0.0947
Nötrofil (>6500 /mm ³)	2.0444	1.2061-3.4652	0.0079
Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR) (>5,65)	2.2269	1.2600-3.9356	0.0059

Hiperglisemi ve normogliseminin mortalite dışındaki sonlanım noktalarına göre karşılaştırılması

Solunum yetmezliği, oksijen satürasyonu, oksijen tedavisi, yoğun bakım yatışı

Hiperglisemik ve normoglisemik hasta grupları solunum yetmezliği gelişmesi, oksijen desatürasyonu ve yoğun bakıma yatış gibi sonlanım noktalarına göre ki-kare testi ile

karşılaştırılmıştır (Tablo 8). Ayrıca hiperglisemik hastalar kendi içinde kontrollü hiperglisemi (*yatış süresince kan glukozu 140-180 mg/dL arasında*) ve kontrolsüz hiperglisemi (*yatış süresince kan glukozu ≥ 180 mg/dL*) şeklinde ikiye ayrılmış ve aynı sonlanım noktaları için ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır (Tablo 9).

Tablo 8- Normoglisemik hastalara oranla hiperglisemik hastalarda mortalite dışındaki sonlanım noktaları için hesaplanan tahmini rölatif risk (odds ratio) ve p değerleri

	Odds Ratio	Güven Aralığı %95	P değeri
Solunum yetmezliği	7.543	5.296-10.743	<0.001
O2 Sat. <%94	5.556	3.977-7.763	<0.001
O2 tedavisi	7.875	5.441-11.399	<0.001
Yoğun Bakım Yatışı	13.059	6.528-26.122	<0.001

Hiperglisemik 469 hastanın 264'ünde (%56.3), normoglisemik 336 hastanın 49'unda (%14.6) solunum yetmezliği geliştiği saptanmıştır. Buna göre hiperglisemik hastalarda solunum yetmezliği gelişme riski, normoglisemik hastalardakinin 7.543 (%95 GA: 5.296-10.743) katı saptanmış ve bu veri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 8).

Oksijen satürasyonunun <%94 oluşu, hiperglisemik 469 hastanın 401'inde (%85.5) ve normoglisemik 336 hastanın 173'ünde (%51.5) saptanmıştır. Buna göre hiperglisemik seyreden hastalarda, oksijen satürasyonunun <%94 olma riski, normoglisemik hastalardakinin 5.556 (%95 GA: 3.977-7.763) katı saptanmış olup, bu veri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 8).

Hiperglisemik 469 hastanın 422'sine (%90), normoglisemik 336 hastanın 179'una (%53.3) oksijen tedavisi verildiği saptanmıştır. Buna göre hiperglisemik seyreden hastalara oksijen tedavisi verilme olasılığı, normoglisemik hastalardakinin 7.875 (%95 GA: 5.441-11.399) katı saptanmış ve bu veri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 8).

Hiperglisemik 469 hastanın 124'ünde (%26.4), normoglisemik 336 hastanın 9'unda (%2.7) yoğun bakıma yatış olduğu izlenmiştir. Buna göre hiperglisemik seyreden hastalarda yoğun bakıma yatma olasılığı, normoglisemik hastalardakinin 13.059 (%95 GA: 6.528-26.122) katı saptanmış olup, bu veri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 8).

Hastanede yatış süresi

Hastanede yatış süresi verileri normal dağılıma uymadığı için, değerlendirme için nonparametrik Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Hastane içi mortalitesi olan 57 hasta analiz dışı bırakılmış olup toplam 748 hasta ile analiz yapılmıştır.

Toplam 748 hasta için 7 gün (min: 2 gün - max: 60 gün) olarak saptanan hastanede median yatış süresi, hiperglisemik 416 hasta için 8 gün (min: 2 gün - max: 60 gün), normoglisemik 332 hasta için 6 gün (min: 2 gün - max: 25 gün) olarak saptanmış olup sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Kontrollü ve kontrolsüz hiperglisemi gruplarının sonlanım noktalarına göre karşılaştırılması

Mortalite

Kontrollü ve kontrolsüz hiperglisemi alt grupları, Kaplan-Meier tek değişkenli analiz ile hastane içi mortalite yönünden karşılaştırıldı. Kontrolsüz hiperglisemisi bulunan 320 hastanın 44'ünde (%13.75), kontrollü hiperglisemisi bulunan 110 hastanın 8'inde (%7.27) hastane içi mortalite geliştiği saptandı. Buna göre, mortalite kontrolsüz hiperglisemi grubunda, kontrollü hiperglisemi grubuna göre oransal olarak daha yüksek saptanmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0.8267$).

Solunum yetmezliği, oksijen satürasyonu, oksijen tedavisi, yoğun bakım yatışı

Kontrolsüz hiperglisemili 320 hastanın 213'ünde (%66.6), kontrollü hiperglisemili 110 hastanın 47'sinde (%42.7) solunum yetmezliği izlenmiştir. Buna göre kontrolsüz hiperglisemisi olan hastalarda solunum yetmezliği gelişme riski, kontrollü hiperglisemisi olan hastalardakinin 2.668 (%95 GA: 1.713-4.157) katı olup, bu veri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 9).

KontROLSÜZ hiperglisemili 320 hastanın 293'ünde (%91.6) oksijen satürasyonu <%94 bulunmuştur. Bu 320 hastanın 299'una (%93.4) oksijen tedavisi verilmiştir. Kontrollü hiperglisemili 110 hastanın 94'ünde (%95.5) oksijen satürasyonu < %94 bulunmuştur. Bu 110 hastanın 98'ine (%89.1) oksijen tedavisi verilmiştir. KontROLSÜZ hiperglisemi grubunda <%94 oksijen satürasyonu ve oksijen tedavisi verilmesi açısından, kontrollü hiperglisemi grubuna göre artmış risk saptanmamıştır (sırasıyla, OR: 1.847, %95 GA: 0.954-3.576, p=0.097 ve OR:1.743, %95 GA: 0.828-3.673, p=0.204) (Tablo 9).

KontROLSÜZ hiperglisemili 320 hastanın 112'sinin (%35), kontrollü hiperglisemili 110 hastanın 11'inin (%10) yoğun bakıma yatmış olduğu saptanmıştır. Buna göre kontROLSÜZ hiperglisemili hastaların, kontrollü hiperglisemili hastalara göre yoğun bakıma yatma riski 4.846 (%95 GA: 2.495-9.413) kat olup, bu veri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001) (Tablo 9).

Tablo 9- Kontrollü hiperglisemili hastalara oranla kontROLSÜZ hiperglisemili hastalarda mortalite dışındaki sonlanım noktaları için hesaplanan tahmini rölatif risk (odds ratio) ve p değerleri

	Odds Ratio	Güven Aralığı %95	P değeri
Solunum yetmezliği	2.668	1.713-4.157	<0.001
O2 Sat. <%94	1.847	0.954-3.576	0.097
O2 tedavisi	1.743	0.828-3.673	0.204
Yoğun bakım yatışı	4.846	2.495-9.413	<0.001

Hastanede yatış süresi

Kontrollü ve kontROLSÜZ hiperglisemi alt grupları, Mann-Whitney U testi ile hastanede yatış süresi yönünden karşılaştırıldı. KontROLSÜZ hiperglisemi grubunda sağ kalan 276 hasta, kontrollü hiperglisemi grubunda sağ kalan 102 hasta, analize dahil edildi. KontROLSÜZ hiperglisemi grubunda median hastanede yatış süresi 9 gün (Min-Max: 2-60), kontrollü hiperglisemi grubunda median hastanede yatış süresi 8 gün (Min-Max: 2-48) olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p=0.002).

Çok değişkenli analizle değerlendirmeler

Çok değişkenli analiz için, 805 hastada incelenen ve tek değişkenli analizlerde anlamlı istatistiki verilere sahip olan 11 parametre (hiperglisemi, üre >52.4 mg/dL, D-dimer >1209 mcg/L, nötrofil/lenfosit oranı > 5.65, yaş >58, vücut kitle indeksi >30, KOAH, malignite, sistemik steroid kullanımı, insulin/oral antidiabetik kullanımı ve konsolidasyon varlığı) seçildi. 20 hasta veri eksikliği olması nedeni ile analiz dışı bırakıldı.

Mortalite

Toplam 785 hastanın 55'inin (%6.8) öldüğü, 730'unun (%90.7) ise sağ olduğu saptandı. Hastalar *Cox regression* analizine alınarak değerlendirildi. *Backward Stepwise* yöntemi inceleme yapıldı; 3 parametre (yaş>58, konsolidasyon, D-dimer>1209 mcg/L) sağkalım üzerine etkili olan istatistiki açıdan anlamlı değişkenler olarak kaydedildi (Tablo 10).

Tablo 10 - Çok değişkenli analizle mortalite üzerine etkili parametreler

	HAZARD RATIO	GÜVEN ARALIĞI %95	P DEĞERİ
Yaş (>58)	4.19	1.5-11.72	0.006
Konsolidasyon	3.73	2.02-6.88	<0.001
D-dimer(>1209 mcg/L)	2.11	1.15-3.87	0.016

Birbirlerinden bağımsız değişkenlerin mortalite üzerine etkisinin değerlendirilmesi

Tek değişkenli analizde mortalite üzerine anlamlı istatistiksel sonuçları olan ve birbirleri ile ilişkili olmayan üç parametre (hiperglisemi, KOAH, malignite) alınarak, mortalite üzerine etkileri için çok değişkenli analiz yapıldı. Toplam 805 hastanın *Cox regression* analizi ve *Backward Stepwise* yöntemi ile değerlendirilmesinde, üç parametre de, mortalite üzerine istatistiki olarak anlamlı etkisi olan değişkenler olarak saptandı (Tablo 11).

Tablo 11- Birbirinden bağımsız değişkenler ile yapılan çok değişkenli analiz

	HAZARD RATIO	%95 GÜVEN ARALIĞI	P değeri
Hiperglisemi	3.292	1.154-9.393	0.026
Malignite	2.528	1.423-4.491	0.002
KOAH	1.833	1.052-3.196	0.033

Solunum yetmezliği

785 hasta *logistic regression* analizine alınarak değerlendirildi. *Backward Stepwise* yöntemi ile inceleme yapıldı; 7 parametre (hiperglisemi, KOAH, konsolidasyon, D-dimer>704 mcg/L, NLR>7.93, sistemik kortikosteroid, insülin/oral antidiabetik) istatistiki olarak anlamlı bulundu ve solunum yetmezliği gelişmesi üzerine etkili olan anlamlı değişkenler olarak kaydedildi (Tablo 12).

Tablo 12 - Çok değişkenli analizle solunum yetmezliği üzerine etkili parametreler

	ODDS RATIO	GÜVEN ARALIĞI %95	P DEĞERİ
Hiperglisemi	3.099	1.911-5.026	<0.001
KOAH	2.380	1.418-3.994	0.001
Konsolidasyon	2.394	1.502-3.815	<0.001
D-dimer (>704 mcg/L)	2.100	1.442-3.058	<0.001
NLR (>7.93)	2.480	1.699-3.619	<0.001
Sistemik Kortikosteroid	4.468	2.945-6.778	<0.001
İnsülin/Oral Antidiabetik	1.805	1.170-2.784	0.008

Oksijen satürasyonu

785 hasta *logistic regression* analizine alınarak değerlendirildi. Backward Stepwise yöntemi ile inceleme yapıldı; 7 parametre (hiperglisemi, yaş>58, VKİ≥30, D-dimer>677 mcg/L, üre>37.9 mg/dL, NLR>4.27, sistemik kortikosteroid) istatistiki olarak anlamlı bulundu ve oksijen satürasyonunun <%94 olması üzerine etkili olan anlamlı değişkenler olarak kaydedildi (Tablo 13).

Tablo 13- Çok değişkenli analizle oksijen satürasyonu (<%94) üzerine etkili parametreler

	ODDS RATIO	GÜVEN ARALIĞI %95	P DEĞERİ
Hiperglisemi	2.977	2.025-4.378	<0.001
Yaş (>58)	2.150	1.448-3.192	<0.001
VKI (≥30)	1.660	1.023-2.693	0.04
D-dimer (>677 mcg/L)	1.873	1.275-2.753	0.001
Üre (>37.9 mg/dL)	1.692	1.130-2.535	0.011
NLR (>4.27)	2.728	1.816-4.098	<0.001
Sistemik kortikosteroid	1.543	1.019-2.337	0.041

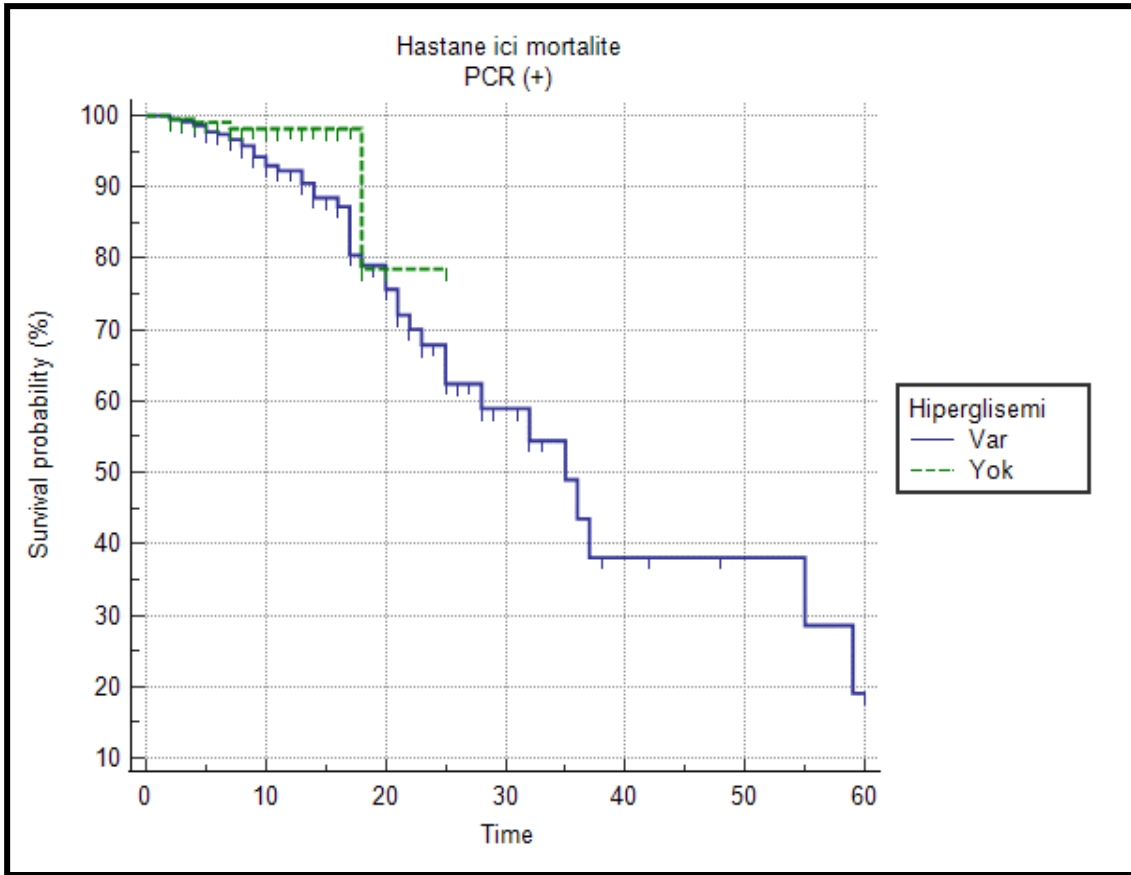
COVID-19 PCR pozitif ve negatif hastaların karşılaştırılması

Mortalite

İncelenen 805 hastanın 578'inin (%71.8) PCR pozitif olduğu saptanmış ve bu 578 hastanın 360'ında hiperglisemi görülmüştür. Hiperglisemik 360 hastanın 45'i (%12.5) eksitus

olmuştur. Hiperglisemik olmayan 218 hastanın ise 4'ünün (%1.83) eksitus olduğu saptanmıştır. Kaplan-Meier sağkalım analiziyle değerlendirildiğinde, PCR pozitif olan hiperglisemik hastalarda, normoglisemik hastalara göre 2.1185 (hazard ratio: 2.1185,%95 GA: 0.9598-4.6761) kat yüksek mortalite saptanmıştır ($p=0.0631$ (Şekil 12).

PCR negatif toplam 227 (%28.2) hastanın 109'unda hiperglisemi, 118'inde normoglisemi izlendi. Hiperglisemik 109 hastanın 8 (%7.3)'i eksitus oldu ancak hiperglisemik olmayan 118 hastadan hiçbiri (%0) eksitus olmadığı için hazard ratio hesaplanamadı.



Şekil 12 - COVID PCR (+) hastalarda hipergliseminin mortaliteye etkisini gösteren grafi

Solunum yetmezliği

COVID-19 PCR pozitif 578 hasta içinde hiperglisemi saptanan 360 hastanın 219'unda (%60.8), hiperglisemi saptanmayan 218 hastanın 40'ında (%18.3) solunum yetmezliği

geliştiği izlenmiştir. Buna göre, ki-kare testi ile değerlendirildiğinde PCR pozitif hasta grubunda hiperglisemi saptanan hastalarda, hiperglisemi saptanmayan hastalara göre solunum yetmezliği gelişme riski 6.912 (%95 GA: 4.619 - 10.342) kat artmış bulunmuştur ve bu veri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p<0.001$).

Aynı test 227 COVID-19 PCR negatif hastaya da uygulanmıştır. Hiperglisemi saptanan 109 hastanın 45'inde (%41.3), hiperglisemi saptanmayan 118 hastanın 9'unda (%7.6) solunum yetmezliği geliştiği saptanmıştır. Buna göre, PCR negatif hasta grubunda hiperglisemi saptanan hastalarda, hiperglisemi saptanmayan hastalara göre solunum yetmezliği gelişme riski 8.516 (%95 GA: 3.906 - 18.565) kat artmış bulunmuştur ve bu veri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p<0.001$).

Oksijen satürasyonu (<%94)

COVID-19 PCR pozitif 578 hasta içinde hiperglisemi saptanan 360 hastanın 322'sinde (%89.4), hiperglisemi saptanmayan 218 hastanın 114'ünde (%52.3) oksijen satürasyonunun <%94 olduğu saptanmıştır. Buna göre, ki-kare testi ile değerlendirildiğinde PCR pozitif hasta grubunda hiperglisemi saptanan hastalarda, hiperglisemi saptanmayan hastalara göre oksijen satürasyonunun <%94 olma riski 7.730 (%95 GA: 5.063 - 11.866) kat artmış bulunmuştur ve bu veri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p<0.001$).

Aynı test 227 COVID-19 PCR negatif hastaya da uygulanmıştır. Hiperglisemi saptanan 109 hastanın 79'unda (%72.5), hiperglisemi saptanmayan 118 hastanın 59'unda (%50) oksijen satürasyonunun <%94 olduğu saptanmıştır. Buna göre, PCR negatif hasta grubunda hiperglisemi saptanan hastalarda, hiperglisemi saptanmayan hastalara göre oksijen satürasyonunun <%94 olma riski 2.633 (%95 GA: 1.513 - 4.582) kat artmış bulunmuştur ve bu veri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p<0.001$).

Hastanede yatış süresi

COVID-19 pozitif ve negatif alt gruplarında hastane yatış süresi verileri normal dağılıma uymadığı için, median analiz için nonparametrik Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Ayrıca hastane içi mortalitesi olan 57 hasta analiz dışı bırakılmıştır.

COVID-19 PCR pozitif hastalar içinde, hiperglisemi saptanan 315 hastanın hastanede yatış süresi 8 gün (min - max: 2 - 60), hiperglisemi saptanmayan 214 hastanın median

hastanede yatış süresi 6.5 gün (min - max: 2 - 25) olarak saptanmış olup sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

COVID-19 PCR-negatif hastalar içinde, hiperglisemi saptanan 101 hastanın median hastanede yatış süresi 7 gün (Min - Max: 2 - 34), hiperglisemi saptanmayan 118 hastanın median hastanede yatış süresi 6 gün (Min - Max: 3 - 21) olarak saptanmış olup sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).



TARTIŞMA

Bu çalışmada COVID-19 pnömonisi nedeniyle hastanede yatan ve %41.7'sinde normoglisemi, %58.3'ünde hiperglisemi, %39.8'inde kontrolsüz hiperglisemi, %13.7'sinde kontrollü hiperglisemi ve %4.8'inde normoglisemik diyabetes mellitus saptanan toplam 805 hasta üzerinde yapılan değerlendirmeler, hipergliseminin bu hasta grubunda daha yüksek oranda düşük oksijen satürasyonu, solunum yetmezliği ve hastane içi mortalite yanısıra daha uzun hastane yatış süresine yol açarak, hastalığın ciddiyetini artırdığını ve prognozu kötüleştirdiğini göstermektedir.

Hem tek değişkenli, hem de çok değişkenli analizlerde 469 hiperglisemik COVID-19 hastasında, 336 normoglisemik hastaya göre önemli düzeyde daha yüksek oranda <%94 oksijen satürasyonu düşüklüğü (%85.5 vs %51.5) ve solunum yetmezliği (%56.3 vs %14.6) saptandı. Bu iki bulguya paralel olarak, hiperglisemik hastalarda oksijen tedavisi verilmesi (%90 vs %53.3) ve yoğun bakıma yatış oranları (%26.4 vs %2.7) da yüksek bulundu. Bu bulgular ilgili literatürdeki çalışmalar (38,39), derlemeler (31,40) ve meta-analizlerdeki (35,41) benzer bulgu ve verilerle desteklenmektedir. Hiperglisemik COVID-19 hastalarında ARDS, yoğun bakım ve mekanik ventilasyon gereksinimi 2.38-4.64 kat artmaktadır (35,41). COVID-19 enfeksiyonu, hiperglisemik hastalarda glukoz metabolizmasının daha yoğun disregulasyonu, daha şiddetli inflamasyon ve immün modülasyona yol açarak, glukotoksisite ve endotelial hasara neden olur. Ortaya çıkan glukotoksisite hem endotelial hasara, hem de interstisyel akciğer hasarı ve ARDS'ye, endotelial hasar ise venöz tromboz ve pulmoner emboliye yol açar. Akciğer parenkimindeki hasar ile birlikte tromboz ve emboliler, oksijen satürasyonunun düşmesi ve solunum yetmezliği ile kliniğe yansır. Bu fizyopatolojik süreçler sonucunda, bu hastaların oksijen, yoğun bakıma yatış ve mekanik ventilasyon gereksinimleri artar (31,40,42).

Çok değişkenli analizde, hiperglisemi yanısıra oksijen satürasyonu üzerine etkili parametreler yaş>58, VKİ≥30, d-dimer>677 mcg/L, üre>37.9 mg/dL, NLR>4.27 ve sistemik kortikosteroid kullanımı iken, solunum yetmezliği üzerine etkili parametreler KOAH, konsolidasyon, d-dimer>704 mcg/L, NLR>7.93, sistemik kortikosteroid ve antidiyabetik ilaç kullanımı olarak kaydedildi. Bu parametrelerden özellikle yaş, VKİ, d-dimer, NLR, sistemik kortikosteroid kullanımı, KOAH ve/veya konsolidasyon farklı çalışmalarda ağır COVID-19

hastalığı ile ilişkili risk faktörleri olarak belirlenmiştir (17,18,38,39). Bu risk faktörlerinden yaş, VKİ ve KOAH, COVID-19 hastalığının ciddiyetini artırabilen faktörler olarak rol oynar iken, d-dimer, NLR ve üre düzeyinde artışlar genellikle ciddi hastalığın sonucunda ortaya çıkmaktadır. Kortikosteroidlerin COVID-19'a bağlı solunum yetmezliğindeki etkileri konusunda, hala yüksek kaliteli ve direkt kanıtlar yeterli düzeyde değildir (43-46). Kortikosteroid kullanımı (özellikle uzun süreli ve yüksek dozda), hiperglisemiyi ortaya çıkararak veya artırarak COVID-19 hastalığının ağırlaşmasına (uzun hastane yatışı, solunum yetmezliği, mortalite) yol açabileceği gibi (44,45), zaten ciddi olan hastalık için tedavi amaçlı kullanılması ve bağımlı değişkenler nedeniyle düşük oksijen satürasyonu ve solunum yetmezliği için bir risk faktörü gibi görünüyordur olabilir (43-46).

Bu çalışmada, hiperglisemik COVID-19 hastalarında hastanede yatış süresi de, normoglisemik olanlara oranla daha uzun (8 gün; 2-60 gün vs 6 gün; 2-25 gün) saptandı. Hipergliseminin COVID-19 süreci ve prognozuna etkisini araştıran makalelerdeki bulgular da, hipergliseminin bu hastalarda daha uzun hastanede yatış süresi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (39,42,47). Hem sağ taburcu edilen, hem de vefat eden hiperglisemik COVID-19 hastalarında hastanede yatış süresinin daha uzun olduğunu (sırasıyla, 6.2 vs 5.0 gün ve 8.7 vs 7.9 gün) ortaya koyan ve 1122 COVID-19 hastasının yer aldığı bir çalışmada, sağ taburcu edilen ve vefat eden hiperglisemik hastaların diyabet tanılı olanlara göre daha uzun hastane yatışı olduğu izlenmiştir (sırasıyla, 6.8 vs 5.8 ve 9.2 vs 7.2 gün). Bu durum bilinmeyen veya yeni ortaya çıkan kontrolsüz akut hiperglisemide, daha önce tanı almış ve bilinen diyabete göre daha kötü prognoz ve daha uzun hastane yatışı gereksinimi ile açıklanmıştır (47).

Tek değişkenli analizle değerlendirmede hastane içi mortalite hiperglisemik grupta (%11.3), normoglisemik gruptakine (%1.19) göre 2.5571 kat daha yüksek bulundu. Yaş>58, komorbidite, KOAH, malignite veya toraks BT'de konsolidasyon varlığı yanısıra kan üre, LDH, d-dimer, CRP, lökosit, nötrofil ve nötrofil/lenfosit oranında artış da hastane içi mortalite riski açısından önemli değişkenler olarak belirlendi. Ancak çok değişkenli analize, tek değişkenli analizde anlamlı etkisi gösterilen sadece birbirinden bağımsız parametreler dahil edildiğinde, hastane içi mortaliteye anlamlı etkisi olan değişkenler hiperglisemi, KOAH ve malignite olarak saptandı; dolayısıyla, hiperglisemi mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiş oldu. Bu çalışma bulgularıyla uyumlu olarak, hiperglisemik ve diyabetli COVID-19 hastalarında mortalitenin daha 1.90-2.12 kat yüksek olduğu (%29-81 vs %6-48), birçok çalışma ve meta-analizle kanıtlanmış (35,38,39,41,47) ve hipergliseminin mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Kaplan-Meier tek değişkenli analizde diyabetes mellituslu 240 hastadaki hastane içi mortalitenin, diyabeti olmayan 565 hastadakine göre oransal olarak daha yüksek (%8.33 vs %6.55) olmasına rağmen, istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamasının nedenleri: diyabetli grupta 35 normoglisemik hastanın yer alması, diyabeti olmayan grupta 336 normoglisemik hasta yanısıra 229 hiperglisemik hastanın bulunması ve diyabeti olmayan grupta yüksek komorbidite oranıdır. Komorbidite saptanan 565 hastanın 240'ında (%42.5) diabetes mellitus ve 325'inde (%57.5) diyabet dışı komorbiditeler saptanmıştır. İlgili literatürde diyabetli olan hastalarda mortalite oranı, 1.9-2.12 kat (35,41) ve istatistiksel açıdan daha yüksek oranda (%20-81.3 vs %8-47.6) bildirilmiştir (31,38).

Kontrolsüz hiperglisemili COVID-19 hastalarında, solunum yetmezliği (%66.6 vs %42.7) ile yoğun bakıma yatış (%35 vs %10) oranları önemli düzeyde daha yüksek ve hastanede yatış süresi (9 gün; 2-60 gün vs 8 gün; 2-48 gün) önemli düzeyde daha uzun bulundu ancak hastane içi mortalite, kontrollü hiperglisemidekinden daha yüksek olmasına rağmen, istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık göstermedi (sırasıyla %13.75 vs %7.27). Çalışmamızdaki bu bulgulara paralel olarak kontrolsüz hipergliseminin, kontrollü hiperglisemi veya diyabetle karşılaştırıldığında, COVID-19 hastalarında solunum yetmezliği ve yoğun bakıma yatış riskini 2.25 kat ve mortalite riskini (%42 vs %15) 2.39 kat artırarak prognozu kötüleştirdiği ve hastanede yatışın uzamasına neden olduğunu gösteren yayın sayısı ve kalitesi, kanıta dayalı veri sağlayacak düzeydedir (31,39,42,47). Çalışmamızda, kontrolsüz hiperglisemide hastane içi mortalitenin anlamlı düzeyde yüksek bulunmamasının nedeni, kontrollü ve kontrolsüz hiperglisemi gruplarında arasında hasta sayısındaki yüksek fark sırasıyla, 110 ve 320) olabilir.

Klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları ile COVID-19 pnömonisi tanısı alan PCR-pozitif ve PCR-negatif hastaların dahil edildiği bu çalışmadaki PCR-negatif grup içinde COVID-19 dışı hasta olasılığını tamamen dışlamak mümkün olmadığı için, çalışmanın gücü ve güvenilirliğine destek olması amacıyla PCR-pozitif hastalar, sonlanım noktaları açısından ayrıca değerlendirilmiştir. PCR-pozitif hiperglisemik alt grupta, PCR-pozitif normoglisemik olana göre, hastane içi mortalite (%12.5 vs %1.83), solunum yetmezliği (%60.8 vs %18.3) ve <%94 oksijen satürasyonu oranı (%89.4 vs %52.3) önemli düzeyde daha yüksek ve hastanede yatış süresi (8 gün; 2 – 60 gün vs 6.5 gün; 2 – 25 gün) daha uzun saptandı. Bu bulgular, COVID-19 hastalarının tümünde aynı parametreler için saptananlarla uyumlu olup, çalışmanın genel bulgu ve sonuçlarını kuvvetlendirmekte ve güvenilir kılmaktadır. Ek olarak, daha düşük oran ve değerlerde olmakla birlikte, PCR-negatif hiperglisemik alt grupta da

PCR-negatif normoglisemik olana göre hastane içi mortalite, solunum yetmezliği ve <%94 oksijen satürasyonu oranı daha yüksek ve hastanede yatış süresi daha uzun izlenmiştir. PCR-negatif hastalarda, PCR-pozitif olanlara göre solunum yetmezliği, yoğun bakım gereksinimi, mortalite ve hastanede yatış süresi açısından farklılık olmadığını belirten çalışmalar (48,49) olduğu gibi, hastalık ciddiyeti ve mortalitenin daha düşük olduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur (50,51).

Bu çalışmanın zayıf noktaları, retrospektif tasarımda olması ve buna bağlı olarak da değerlendirilen bazı parametrelerin (kan şekeri, oksijen satürasyonu ve kan gazı) her hastada standart ve homojen şekilde ölçülmemiş olmasıdır. Yirmibir ayı aşan bir zaman dilimindeki 805 hastalık geniş bir hasta grubunda yapılmış olması yanısıra ROC, tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerle sonlanım noktalarına (oksijen satürasyonu, solunum yetmezliği, hastane yatış süresi ve hastane içi mortalite) göre çok sayıda parametrenin değerlendirilmiş olması da güçlü noktalarıdır.

Sonuç

Bu retrospektif kohort çalışmasının verilerine dayanarak, hipergliseminin hastanede yatan COVID-19 pnömonili hastalarda daha yüksek oranda düşük oksijen satürasyonu, solunum yetmezliği ve hastane içi mortalite yanısıra, daha uzun hastane yatış süresine yol açarak, hastalığın ciddiyetini artırdığı ve prognozunu kötüleştirdiği kanısına varılmıştır. Bu konuda yapılacak prospektif, randomize ve kontrollü çalışmalar daha ileri ve yüksek düzeyde kanıtlar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA. 2020;323(16):1574-1581. doi:10.1001/jama.2020.5394.
2. Demirel Kaya ve ark. Standart protokol ile tedavi edilen COVID-19 pnömonisi hastaları. Turk J Intensive Care 2020;18:1-13. DOI: 10.4274/tybd.galenos.2020.57441.
3. Carlino MV, Valenti N, Cesaro F, et al. Predictors of intensive care unit admission in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Monaldi Archives for Chest Disease 2020; 90:1410 doi: 10.4081/monaldi.2020.1410.
4. Smith SM, Boppana A, Traupman JA, et al. Impaired glucose metabolism in patients with diabetes, prediabetes and obesity is associated with severe Covid-19. doi: 10.1002/jmv.26227.
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. China novel coronavirus investigating and research. N Engl J Med 2020;382:727-33.
6. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Available from: <https://www.who.int>
7. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020;382:708-20.
8. Day M. Covid-19: Italy confirms 11 deaths as cases spread from north. BMJ 2020;368:m757.
9. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. JAMA 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4683.
10. COVID-19 enfeksiyonuna bağlı ağır pnömoni, ARDS, sepsis ve septik şok yönetimi. TC Sağlık Bakanlığı rehberi; Mayıs 2021.

11. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, et al. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;47(3):193-9. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4.
12. Groop LC, Bonadonna RC, DelPrato S, et al. Glucose and free fatty acid metabolism in non- insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *J Clin Invest.* 1989 Jul;84(1):205-13. doi: 10.1172/JCI114142.
13. Jadhao V, Bodhe R, Mahajan H, et al. A novel coronavirus (nCoV-2019): A pandemic severe respiratory tract infections by SARS-CoV-2 in human.. *Eurasian Journal of Medicine* 2020;1(4):122-169.
14. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-9.
15. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it “typical” ARDS? *Crit Care.* 2020 May 6;24(1):198. doi: 10.1186/s13054-020-02911-9.
16. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4): 420-422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
17. 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):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
18. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City: prospective cohort study. 2020 May. doi: 10.1136/bmj.m1966.
19. Diyabet tanı ve tedavi rehberi. Türkiye Diyabet Vakfı. 2021; p. 14.
20. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al.; American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical

Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009;32:1119–1131.

21. Bogun M, Inzucchi SE. Inpatient management of diabetes and hyperglycemia. *Clin Ther* 2013; 35:724–733.

22. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2022; 45(Suppl.1): S244–S253; doi:10.2337/dc22-S016.

23. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals [published corrections appear in *Diabetes Care* 2004;27:856 and *Diabetes Care* 2004;27:1255]. *Diabetes Care* 2004;27:553–591.

24. Yang J, Feng Y, Yuan MY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet. Med.* 2006 Jun;23(6):623-8. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x.

25. Rajpal A, Rahimi L, Ismail-Beigi F, et al. Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes*. 2020 Dec;12(12):895-908. doi: 10.1111/1753-0407.13085.

26. Roca-Ho H, Riera M, Palau V, Pascual J, et al. Characterization of ACE and ACE2 expression within different organs of the NOD mouse. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):563.

27. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, et al. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16:297-298.

28. Bindom SM, Lazartigues E. The sweeter side of ACE2: physiological evidence for a role in diabetes. *Mol Cell Endocrinol* 2009;302:193-202.

29. Codo AC, Davanzo GG, Monteiro LB, et al. Elevated glucose levels favor SARS-CoV-2 infection and monocyte response through a HIF-1 α /glycolysis-dependent axis. *Cell Metab*. 2020 Sep 1;32(3):437-446.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2020.07.007.
30. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1233-1234. doi: 10.1111/jth.14820.
31. Lim S, Bae JH, Kwon HS, et al. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nature Reviews; Endocrinology*. November 2020. doi:10.1038/s41574-020-00435-4.
32. Saiepour D, Sehlin J, Oldenberg PA. Hyperglycemia-induced protein kinase C activation inhibits phagocytosis of C3b- and immunoglobulin g-opsonized yeast particles in normal human neutrophils. *Exp Diabetes Res* 2003;4:125-132.
33. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of Lopinavir–Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
34. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle Region- Case Series. *N Engl J Med* 2020;382(21):2012-2022. doi: 10.1056/NEJMoa2004500.
35. Kumar A, Arora A, Sharma P, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID- 19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(4):535-545. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.044.
36. Roussos C, Koutsoukou A. Respiratory failure. *ERJ* 2003;22: 3s-14s.
37. Shebl E, Burns B. Respiratory Failure. *StatPearls (eBooks)* 2020, StatPearls Publishing LLC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526127/>

38. Yan Y, Yang Y, Wang F, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe COVID-19 with diabetes. *BMJ Open Diab Res Care* 2020;8:e001343. doi:10.1136/bmjdr-2020-001343
39. Wu J, Huang J, Zhu G, et al. Elevation of blood glucose level predicts worse outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMJ Open Diab Res Care* 2020;8:e001476. doi:10.1136/ bmjdr-2020-001476.
40. Li Z, Liu G, Wang L, et al. From the insight of glucose metabolism disorder: Oxygen therapy and blood glucose monitoring are crucial for quarantined COVID-19 patients. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 2020;197: 110614
41. Huang I, Lim MA, Pranata R, et al. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia- A systematic review, metaanalysis, and meta-regression. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2020;1:395-403.
42. Khunti K, Del Prato S, Mathieu C, et al. COVID-19, hyperglycemia, and new-onset diabetes. *Diabetes Care* 2021;44:2645–2655
43. MPharm ZY, MPharm YW, Colunga-Lozano LE. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2020 July 6;192:E756-67.
44. Mattos-Silvaa P, Felix NS, Silvaa PL. Pros and cons of corticosteroid therapy for COVID-19 patients. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2020;280:103492
45. Yang Z, Liu J, Zhou Y, et al. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020;81(1):e13–20.

46. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA* 2020 Oct 6; 324(13): 1–13.
47. Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2020; 14(4): 813–821.
48. Ozcan E, Yavuzer S, Borku Uysal B, et al. The relationship between positivity for COVID-19 RT-PCR and symptoms, clinical findings, and mortality in Turkey. *Expert Rev Mol Diagn* 2021;21(2):245-250.
49. Baicry F, Le Borgne P , Fabacher T, et al. Patients with initial negative RT-PCR and typical imaging of COVID-19: Clinical implications. *J Clin Med* 2020: 3014. doi:10.3390/jcm9093014
50. Gaipov A, Gusmanov A, Abbay A, et al. SARS-CoV-2 PCR-positive and PCR-negative cases of pneumonia admitted to the hospital during the peak of COVID-19 pandemic: analysis of in-hospital and post-hospital mortality. *BMC Infectious Diseases* 2021;21:458 <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06154-z>
51. Gupta-Wright A, Macleod CK, Barrett J, et al. False-negative RT-PCR for COVID-19 and a diagnostic risk score: a retrospective cohort study among patients admitted to hospital. *BMJ Open* 2021;11:e047110. doi:10.1136/bmjopen-2020-047110