

# COVID-19 Hastalığı Nedeniyle Ayaktan Takip Edilen Erişkin Hastaların 28 Gün İçinde Hastaneye Yatış İnsidansı ve Etkileyen Faktörler

## The Incidence and Factors Affecting the 28-day Hospital Admission among Adult Ambulatory COVID-19 Patients

Hüseyin Bilgin<sup>1</sup>, Ahmet Topuzoğlu<sup>2</sup>, Uluhan Sili<sup>1</sup>, Çiğdem Apaydın Kaya<sup>3</sup>, Rabia Can Sarınoğlu<sup>4</sup>, Volkan Korten<sup>1</sup>, Pınar Ay<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye; <sup>2</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye; <sup>3</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye; <sup>4</sup>Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Çalışmanın amacı, ayaktan takip edilen COVID-19 hastalarında ilk başvurunun ardından 28 günlük dönemdeki hastaneye yatış insidansının ve hastaneye yatış ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesidir.

**Yöntemler:** Retrospektif kohort olarak planlanan çalışmada, hastaların sosyodemografik özellikleri, başvuru şikayetleri, komorbidite varlığı ve viral yükü gösteren döngü eşik (cycle threshold - Ct) değerleri bağımsız değişkenler olarak, başvurudan sonraki 28 günlük hastaneye yatış ise bağımlı değişken olarak tanımlandı. Hastaneye yatışa neden olan faktörler tek ve çok değişkenli istatistiksel analizlerle incelendi. Çok değişkenli istatistiklerde Cox regresyon analizi yapıldı ve etki büyüklüğü "hazard ratio" (HR) ile ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak belirlendi.

**Bulgular:** Çalışmaya 368 hasta dahil edildi. Ortanca (25.-75. persantil) yaşı 36 (28-45) yıl olarak saptanan hastaların %46.1'i kadındı. İlk 28 günde hastaneye yatış 65 (%17.7) hastada gerçekleşti. Çok değişkenli analizde  $\leq 29$  yaş referans alındığında;  $\geq 50$  yaş [HR=4.1, %95 güven aralığı (GA)=1.7-9.6], 40-49 yaş (HR=3.0, %95 GA=1.3-6.6) ve 30-39 yaş (HR=1.6, %95 GA=0.6-3.6), başvuru anında ateş ve/veya üşüme titreme (HR=2.3, %95 GA=1.3-4.1), nefes darlığı (HR=2.0, %95 GA=1.1-3.4), yorgunluk/bitkinlik (HR=1.9, %95 GA=1.0-3.5), kusma (HR=3.0, %95 GA=1.5-5.8) ve boğaz ağrısı (HR=0.4, GA=0.2-0.8) hastaneye yatışın bağımsız belirleyicileri olarak saptandı. Hipertansiyon varlığı (HR=2.2, %95 GA=1.0-4.4) yatışı öngördüren tek komorbidite olarak belirlendi.

**Sonuç:** İleri yaş, sistemik ve alt solunum yolu enfeksiyon bulgularının varlığı ve hipertansiyon, 28 gün içinde yatış riskini artırırken, boğaz ağrısının olması yatış riskini azaltan faktör olarak belirlendi. Boğaz ağrısının yatış riskini düşürmesi, hastalığın hafif bir üst solunum yolu enfeksiyonu olarak atlatılacağı ve yatış gerektirmeyeceği şeklinde yorumlanabilir. Bu çalışmada eksik veriler nedeniyle riski artırabilecek tüm faktörler değerlendirilemedi. Yatış riskini daha doğru tahmin eden bir model oluşturabilmek için başvuru anındaki klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguların da dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

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

### ABSTRACT

**Objective:** This study aimed to determine the 28-day hospital admission incidence and risk factors related to the hospitalization of COVID-19 patients who were followed as outpatients in a university hospital.

**Methods:** A retrospective cohort study was designed in which the sociodemographic characteristics, symptoms on the first visit, presence of comorbidities, and viral load predictor cycle threshold (Ct) value were defined as independent variables and hospital admission in the first 28 days after the first visit was defined as dependent variable. Factors related to hospital admission were evaluated with univariate and multivariate analyses. Cox regression analysis was used for multivariate analyses, and the effect size was determined with a hazard ratio (HR). Statistical significance was defined as  $p < 0.05$ .

**Results:** 368 patients were included in this study. The median (25-75th percentile) age was 36 (28-45) years, and 46.1% of the patients were female. Sixty-five patients (17.7%) were hospitalized in the first 28 days. When age  $\leq 29$  referenced, age  $\geq 50$  (HR=4.1, 95% confidence interval [CI]=1.7-9.6), 40-49 (HR=3.0, 95% CI=1.3-6.6) and 30-39 (HR=1.6, 95% CI=0.6-3.6), fever or chills, (HR=2.3, 95% CI=1.3-4.1), dyspnea (HR=2.0, 95% CI=1.1-3.4), fatigue (HR=1.9, 95% CI=1.0-3.5), vomiting (HR=3.0, 95% CI=1.5-5.8), and sore throat (HR=0.4, 95% CI=0.2-0.8) were defined as independent risk factors according to multivariable analysis. Hypertension was the only comorbidity independently predicting hospital admission (HR=2.2, 95% CI=1.0-4.4).

**Conclusion:** Advanced age, systemic and lower respiratory tract infection signs, and hypertension independently increased the 28-day hospital admission. The presence of a sore throat was not a factor for hospital admission. A lower

risk of hospital admission in patients with sore throats may indicate that the patient will have a mild upper respiratory tract infection and will not progress to severe disease. Due to missing data, this study could not fully evaluate the hospital admission risk factors. Studies that include clinical, laboratory, and radiological findings are needed to generate a more accurate model predicting hospital admission risk.

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

## COVID-19 Hastalığı Nedeniyle Ayaktan Takip Edilen Erişkin Hastaların 28 Gün İçinde Hastaneye Yatış İncidansı ve Etkileyen Faktörler

Çalışmanın amacı, 18 yaş ve üzerindeki PCR pozitif COVID-19 hastalarında ilk 28 günlük dönemdeki hastaneye yatış insidansının belirlenmesi ve hastalara ait temel sosyodemografik özellikler, komorbiditeler, başvuru şikayetleri ve klinik özellikler ile hastaneye yatış arasındaki ilişkinin anlaşılmasıdır.

### Hasta Popülasyonu

Ortanca yaş 36  
%46.1 Kadın

%7.8  
Hipertansiyon

%7.3  
Kronik akciğer hastalığı

%4.3  
Diabetes mellitus

%59.5  
Yorgunluk

%57.8  
Öksürük

%54.3  
Ateş

### Yatışla İlişkili Bağımsız Risk Faktörleri

Yaş

Kusma

Dispne

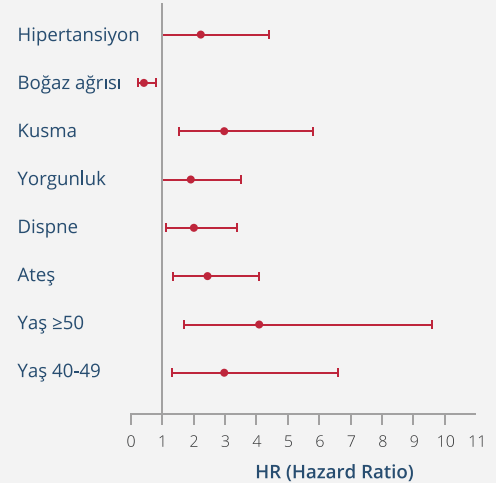
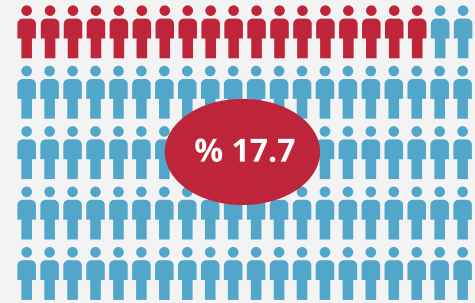
Ateş

Yorgunluk

Hipertansiyon

Boğaz ağrısı

### 28 Gün İçinde Yatış



- Yatış için risk faktörlerini belirlemek; ayaktan başlanan tedavi uygulamalarında, hastalığın yönetiminde, sağlık harcama ve iş gücü planlamasında önemlidir.
- Boğaz ağrısının yatış riskini düşürmesi, hastalığın hafif bir üst solunum yolu infeksiyonu olarak atlatılacağı ve yatış gerektirmeyeceği şeklinde yorumlanabilir.
- Bu çalışmalardan elde edilecek verilerle başvuru anında yatış riskini tahmin ettirmeye yönelik bir skorlama sistemi geliştirmek mümkün olabilir.

### Grafik Özet

## GİRİŞ

Şiddetli akut solunum yolu sendromu virüsü (SARS-CoV-2) yeni bir koronavirus türü olarak 2019 yılının sonunda Çin'de ortaya çıkan pnömoni olgu kümelenmesinde tanımlanmış ve hızla tüm dünyaya yayılarak küresel bir pandemiye neden olmuştur (1). Koronavirüsler sıklıkla üst solunum yolu infeksiyonlarına neden olmakla birlikte SARS-CoV-2'nin neden olduğu koronavirus hastalığı 2019 (COVID-19), asemptomatik infeksiyondan, şiddetli pnömoni ve solunum yetersizliği sonucu ölüme kadar geniş bir spektrumda seyredilmektedir (2,3). Hastaneye başvuran COVID-19 hastalarının büyük bir çoğunluğu hastaneye yatırılmadan ayakta izlenmekte ve kısa süre içinde iyileşmektedir (4,5). Olguların ayakta izlenebilmesi; hali hazırda çok yüklenmiş olan sağlık sisteminin gereksiz bir şekilde meşgul edilmesini önlemenin yanı sıra sağlık iş gücünün, kişisel koruyucu ekipman kullanımının ve diğer sağlık harcamalarının verimli bir şekilde kullanılması açısından son derece önemlidir. Bununla birlikte ayakta izlenen bazı COVID-19 olgularında, yatan hastalara benzer şekilde, klinik seyir zaman içinde ağırlaşabilmekte ve hastaneye yeniden başvuru, yatış ve hatta ölüm görülebilmektedir (6). Bu açıdan yüksek riskli bireylerin belirlenmesi hastalık seyrini, yoğun bakım ve hastaneye yatış riskini tahmin etmede yardımcı olabilir (7). Söz konusu hastaların klinik seyir, komplikasyon ve hastaneye başvuru insidansı ile ilgili olarak literatürde yeterli düzeyde veri bulunmadığı görülmektedir (8-15).

Çalışmamızın amacı, 18 yaş ve üzerindeki PCR pozitif COVID-19 hastalarında ilk başvurunun ardından 28 günlük dönemdeki hastaneye yatış insidansının belirlenmesi ve hastalara ait temel sosyodemografik özellikler (yaş, cinsiyet, temas öyküsü), komorbiditeler, başvuru şikayetleri ve klinik özellikler ile hastaneye yatış arasındaki ilişkinin anlaşılmasıdır.

## YÖNTEMLER

Retrospektif kohort olarak planlanan çalışmaya, 21 Mart-21 Mayıs 2020 tarihleri arasında başvurup ayakta takip kararı alınan PCR pozitif, 18 yaş ve üzerindeki hastalar dahil edildi; başvuru anında tüm hastalar semptomatiktir. COVID-19 maruziyeti sonrası tarama önerilen ve örnek alınması için başvuran asemptomatik hastalar ve başvurudan sonraki ilk 24 saat içinde yatışı yapılanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Örneklem büyüklüğü hesaplamalarında Piface programı kullanıldı (16). Çalışmanın gücü %80 (tip II hata=0.20), tip I hata 0.05 ve komorbiditesi olan ve olmayan iki grup arasındaki beklenen hastaneye yatış insidansı farkı en az %20 (%10'dan en az %30'a çıkması) ve grupların oranı 1:3 olarak kabul edildiğinde en az 200 hastaya ulaşılmaması gerektiği hesaplandı. Söz konusu tarih aralığında hastaneye başvuran ve ayakta takip kararı verilen COVID-19 hasta listesi içindeki her iki hastadan biri sistematik örnekleme yöntemiyle seçildi.

Ayaktan ve yatarak tedavi gören COVID-19 hastalarına ait temel sosyodemografik özellikler, başvuru şikayetleri, klinik özellikleri, bazı laboratuvar ve radyolojik bulguları standart bir form aracılığıyla kayıt altına alındı. Başvuru anında alınan PCR örneğinin döngü eşik (cycle threshold - Ct) değeri, virus yükünü dolaylı olarak gösteren, PCR pozitifliğini saptamak için gerekli olan floresan sinyale ulaşana kadar geçen döngü sayısı olarak tanımlandı. Döngü eşik değeri; yüksek (<20), orta (20-30) ve düşük (>30) olarak kategorize edildi. Yatan hasta kohortuna ait veriler ayrı bir çalışma yapılarak yayımlandı (17). Çalışmadaki bağımsız değişkenler, yukarıda sözü edilen standart formdaki kayıtlı verilerden elde edildi. Başvurunun ardından 28 günlük dönemdeki hastaneye yatış ve kritik hastalık gelişimi bilgilerine ise hastane kayıtları ve Halk Sağlığı Yönetim Sistemi (HSYS) yoluyla ulaşıldı. Bu çalışmada verilere kayıt sisteminden ulaşıldığı için hasta onamı alınmadı ve tüm değerlendirmeler anonim olarak yapıldı.

Çalışma, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tarafından 13 Aralık 2021 ve 142 karar numarasıyla onaylanmıştır.

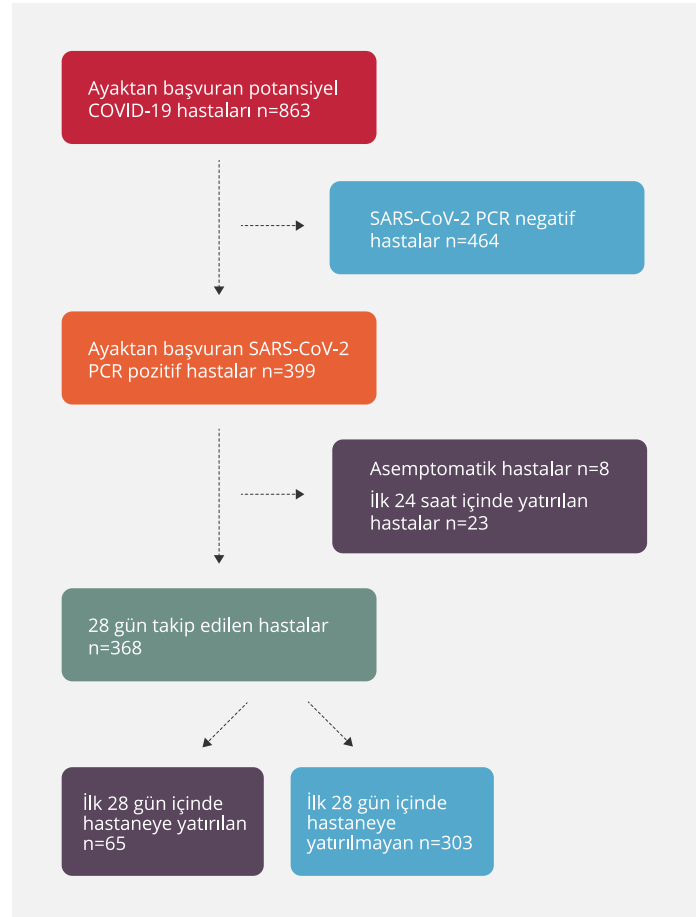
## İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde "Statistical Package for the Social Sciences" (SPSS) versiyon 23.0 programı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde, ortalama±standart sapma, ortanca, persantil ve oranlar kullanıldı. Hastaneye yatış ve kritik hastalık gelişimine neden olan faktörler tek ve çok değişkenli istatistiksel analizlerle incelendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması,  $\chi^2$  ve gerektiği durumlarda Fisher kesin testi ile yapıldı. Ölçümsel değişkenlerin iki grup için karşılaştırılmasında, veriler normal dağılıma uyduğunda Student t-testi, uymadığında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çok değişkenli analizlerde, Cox sağkalım analizi yapıldı. Cox regresyon analizine, tek değişkenli analizde öne çıkan risk faktörleri ( $p<0.1$ ) ve potansiyel karıştırıcı faktörler dahil edildi. Analizde aşamalı geriye doğru eleme yöntemi kullanıldı ve etki büyüklüğü "hazard ratio" (HR) ve %95 güven aralığı (GA) ile ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak belirlendi.

## BULGULAR

### Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya SARS-CoV-2 PCR pozitif ve semptomatik olan 368 hasta dahil edildi (Şekil 1). Hastaların ortanca (25.-75. persantil) yaşı 36 (28-45) olup 170 (%46.1)'i kadındı; 116 (%31.5)'si 29 yaş ve altında, 106 (%28.8)'si 30-39 yaş aralığında, 93 (%25.2)'ü 40-49 yaş aralığında ve 53 (%14.4)'ü 50 yaş ve üzerindedir.



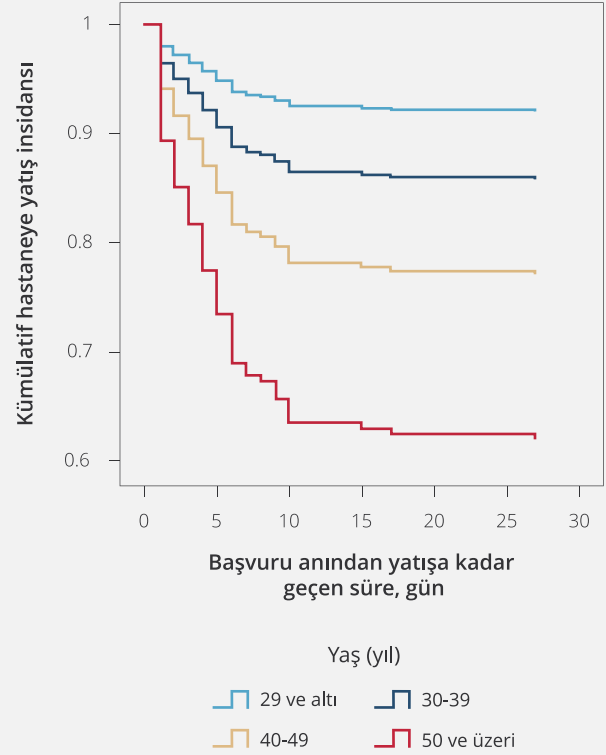
Şekil 1. Çalışmanın Akış Şeması

**Tablo 1.** Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri (n=368)

Demografik ve Klinik Özellikler	n (%)
<b>Yaş (Yıl), Ortanca (%25-75)</b>	36 (28-45)
≤29	116 (31.5)
30-39	106 (28.8)
40-49	93 (25.2)
≥50	53 (14.4)
Cinsiyet (Kadın)	170 (46.1)
Bilinen Temas Hikayesinin Olması	240 (65.2)
<b>Semptomlar</b>	
Ateş ve/veya Üşüme/Titreme	200 (54.3)
Öksürük	213 (57.8)
Nefes Darlığı	95 (25.8)
Yorgunluk/Bitkinlik	219 (59.5)
Baş Ağrısı	182 (49.4)
Myalji	164 (44.5)
Eklem Ağrısı	139 (37.7)
Bulantı	83 (22.5)
Kusma	27 (7.3)
İshal	69 (18.7)
Boğaz Ağrısı	130 (35.3)
Burun Akıntısı	56 (15.2)
Konfüzyon-İritabilite	10 (2.7)
Koku-Tat Alamama	162 (44)
Göğüs Ağrısı	62 (16.8)
<b>Komorbiditeler</b>	
Komorbidite Var	97 (26.4)
Kronik Akciğer Hastalığı	27 (7.3)
Diabetes Mellitus	16 (4.3)
Hipertansiyon	29 (7.8)
Kardiyovasküler Hastalık	8 (2.2)
Kronik Böbrek Hastalığı	1 (0.2)
Kronik Karaciğer Hastalığı	3 (0.8)
İmmün Yetmezlik	2 (0.5)
Nörolojik/Nörogelişimsel	12 (3.3)
Gebelik-Lohusalık*	3 (1.4)
Sigara Kullanmıyor**	259 (71.1)
Sigarayı Bırakmış	52 (14.2)
Sigara Kullanıyor	53 (14.5)

\*Gebelik ve lohusalık frekans ve yüzdesi kadın hastalarda verilmiştir.

\*\*Sigara kullanımı 364 hastada değerlendirilmiştir.

**Şekil 2.** Yaş Kategorilerine Göre 28 Günlük Hastaneye Yatış İnsidansı

Semptomların başlangıcından, tanı konulmasına kadar geçen ortalama (25.-75. persantil) süre 2 (1-5) gündür. İlk başvuru şikayetleri incelendiğinde hastaların 219 (%59.5)'unda yorgunluk/bitkinlik, 213 (%57.8)'ünde öksürük, 200 (%54.3)'ünde ateş ve/veya üşüme/titreme ve 182 (%49.4)'sinde baş ağrısı saptandı.

Hastaların komorbidite dağılımına bakıldığında, 97 (%26.4)'sinde en az bir eşlik eden hastalık olduğu görüldü. Hipertansiyon (%7.8) ve kronik akciğer hastalığı (%7.2) en sık rastlanan komorbiditeler arasında idi. Hastaların 259 (%71.2)'u sigara kullanmadığını, 52 (%14.3)'si sigarayı bıraktığını ve kalan 53 (%14.6)'ü ise sigara kullandığını belirtmişti (Tablo 1).

### İlk 28 Gün İçinde Hastaneye Yatış İnsidansı

Hastaların 65 (HR=17.7, %95 GA=13.7-22.3)'inin başvuru anından sonraki ilk 28 gün içinde hastaneye yatırıldığı tespit edildi. Ayaktan takip edilirken yatış kararı verilen hastaların 30 (%46.2)'ü 1-3 gün içinde, 24 (%36.9)'ü 4-7 gün içinde ve 11 (%16.9)'ü 8-28 gün içinde hastaneye yatırılmıştı (Şekil 1).

### İlk 28 Günde Hastaneye Yatış ile İlişkili Faktörler

İlk 28 gün içinde hastaneye yatışa neden olan faktörler tek değişkenli analizle değerlendirildi. Bu analizde, ≤29 yaş referans alındığında hastaneye yatış riskinin; 30-39 yaş aralığında (HR=1.8, %95 GA=0.8-4.2), 40-49 yaş aralığında (HR=3.1, %95 GA=1.4-6.9) ve ≥50 yaş kategorisinde (HR=5.9, %95 GA=2.6-12.9) artmış olduğu tespit edildi. Ateş ve/veya üşüme/titremsi olan hastalarda hastaneye yatış riski (HR=2.7, %95 GA=1.5-4.8) olmayanlara göre daha yüksekti. Boğaz ağrısı olan hastalarda ise hastaneye yatış riski (HR=0.5, %95 GA=0.3-1.0) olmayanlara göre

**Tablo 2.** 28 Gün İçinde Hastaneye Yatış ile İlişkili Faktörlerin Tek ve Çok Değişkenli Analizleri

	Tek Değişkenli		Çok Değişkenli**	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
<b>Yaş</b>				
≤29	R			
30-39	1.8 (0.8-4.2)		1.6 (0.6-3.6)	0.33
40-49	3.1 (1.4-6.9)	<0.001	3.0 (1.3-6.6)	0.01
≥50	5.9 (2.6-12.9)	<0.001	4.1 (1.7-9.6)	0.002
<b>Cinsiyet</b>				
Kadın	R			
Erkek	0.9 (0.6-1.6)	0.96		
<b>Semptomlar</b>				
Ateş ve/veya Üşüme/Titreme	2.7 (1.5-4.8)	<0.001	2.3 (1.3-4.1)	0.003
Öksürük	1.5 (0.9-2.6)	0.09		
Nefes Darlığı	2.0 (1.2-3.4)	<0.01	2.0 (1.1-3.4)	0.004
Yorgunluk/Bitkinlik	2.6 (1.4-4.8)	<0.01	1.9 (1.0-3.5)	0.049
Baş Ağrısı	1.2 (0.7-1.9)	0.49		
Myalji	0.6 (0.4-1)	0.11		
Eklem Ağrısı	0.8 (0.5-1.3)	0.48		
Bulantı	0.7 (0.4-1.2)	0.27		
Kusma	3.5 (1.8-6.6)	<0.001	3.0 (1.5-5.8)	0.001
İshal	1.4 (0.7-3)	0.24		
Boğaz Ağrısı	0.5 (0.3-1)	0.04	0.4 (0.2-0.8)	0.019
Burun Akıntısı	1.5 (0.7-3.3)	0.25		
Konfüzyon-İrritabilite	*	0.35		
Koku-Tat Alamama	0.7 (0.4-1.2)	0.34		
Göğüs Ağrısı	0.9 (0.5-1.8)	0.98		
<b>Komorbidite Sayısı</b>				
0	R			
1	1.3 (0.7-2.4)	0.28		
>1	4.3 (1.9-9.7)	<0.001		
<b>Komorbiditeler</b>				
Kronik Akciğer Hastalığı	1.0 (0.4-2.5)	0.95		
Diabetes Mellitus	2.6 (1.4-6.1)	0.02		
Hipertansiyon	3.2 (1.7-6)	<0.001	2.2, (1-4.4)	0.03
Kardiyovasküler Hastalık	3.6 (1.3-10.1)	0.01		
Kronik Böbrek Hastalığı	*	0.76		
Kronik Karaciğer Hastalığı	*	0.61		
İmmün Yetmezlik	*	0.67		
Nörolojik /Nörogelişimsel	0.6 (0.2-2.1)	0.48		
Sigara İçiyor	0.2 (0.8-0.9)	0.02	0.4 (0.1-1.3)	0.13

(Tablo 2'nin devamıdır.)

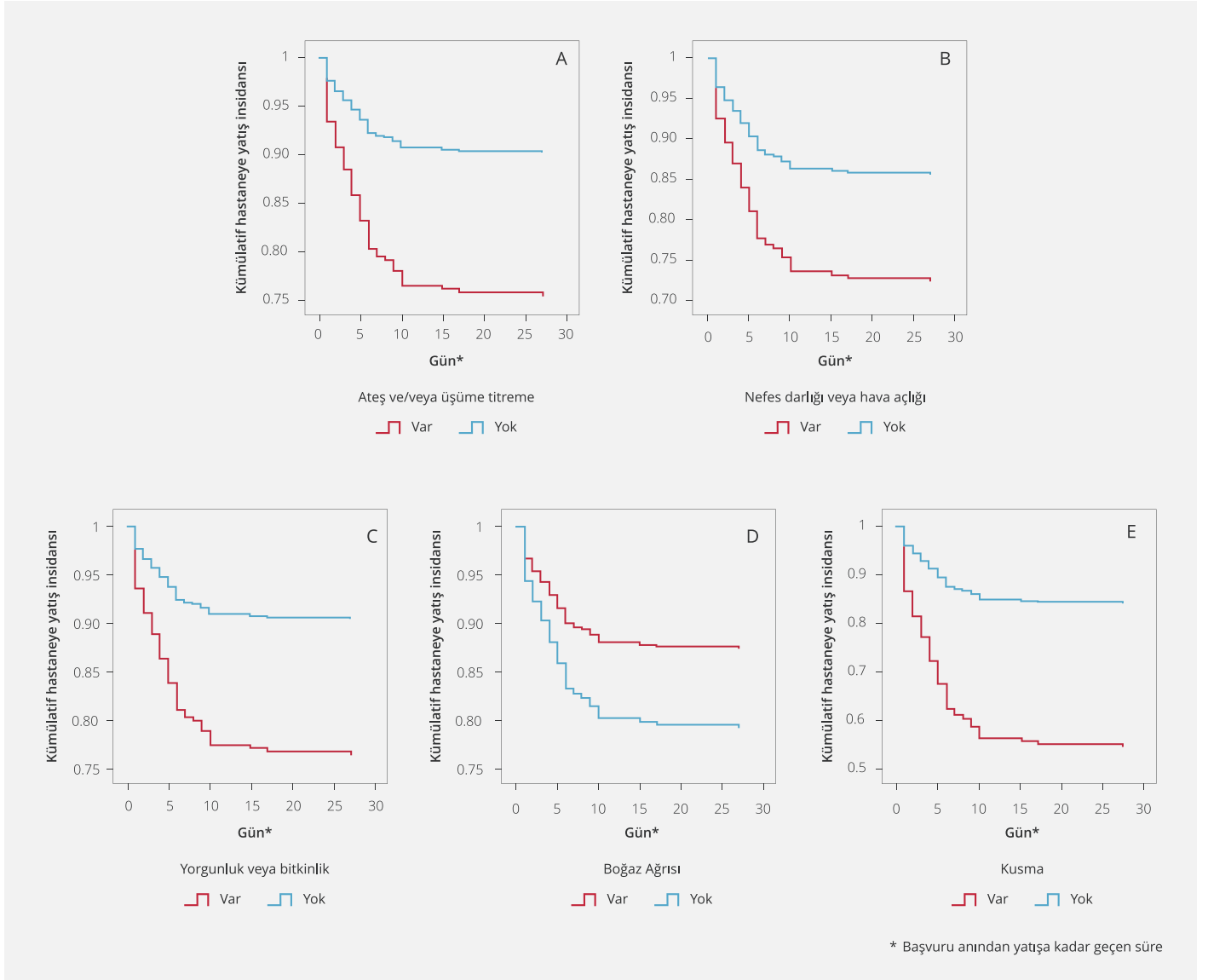
Sigarayı Bırakmış	0.8 (0.4-1.7)	0.65	0.5 (0.2-1)	0.08
Hiç Sigara İçmemiş	R			
<b>İlk Başvuru PCR Döngü Eşik (Ct) Değeri <math>\Psi</math></b>				
Yüksek Viral Yük (<20)	0.8 (0.2-3.8)	0.87		
Orta Düzey Viral Yük (20-30)	0.8 (0.4-1.5)	0.61		
Düşük Viral Yük (>30)	R			

R: Referans değişken.

 $\Psi$  324 hastada değerlendirilmiştir.

\*Belirtilen değişkenlerde olgu sayısı çok düşük olduğu için "hazard ratio" (HR) değeri verilmemiştir.

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

**Şekil 3. Semptomlara Göre 28 Günlük Hastaneye Yatış İnsidansı**

A) Ateş ve/veya Üşüme/Titreme Şikayetine Göre 28 Günlük Hastaneye Yatış İnsidansı;

B) Nefes Darlığı Şikayetine Göre 28 Günlük Hastaneye Yatış İnsidansı;

C) Yorgunluk/Bitkinlik Şikayetine Göre 28 Günlük Hastaneye Yatış İnsidansı;

D) Boğaz Ağrısı Şikayetine Göre 28 Günlük Hastaneye Yatış İnsidansı;

E) Kusma Şikayetine Göre 28 Günlük Hastaneye Yatış İnsidansı

daha düşük bulundu. Komorbiditesi olan hastalarda hastaneye yatış riski (HR=1.7, %95 GA=1.0-2.8) komorbiditesi olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksekti (p=0.02). Komorbiditeler ayrı ayrı incelendiğinde; diabetes mellitus (DM) (HR=2.6, %95 GA=1.4-6.1), hipertansiyon (HT) (HR=3.2, %95 GA=1.7-6.0) ve kardiyovasküler hastalık (HR=3.6, %95 GA=1.3-10.1) varlığının hastaneye yatış riskini artırdığı saptandı (Tablo 2).

İlk 28 gün içinde hastaneye yatışa neden olan faktörler tek değişkenli analizle değerlendirildi. Bu analizde, ≤29 yaş referans alındığında hastaneye yatış riskinin; 30-39 yaş aralığında (HR=1.8, %95 GA=0.8-4.2), 40-49 yaş aralığında (HR=3.1, %95 GA=1.4-6.9) ve ≥50 yaş kategorisinde (HR= 5.9, %95 GA=2.6-12.9) artmış olduğu tespit edildi. Ateş ve/veya üşüme/titremesi olan hastalarda hastaneye yatış riski (HR=2.7, %95 GA=1.5-4.8) olmayanlara göre daha yüksekti. Boğaz ağrısı olan hastalarda ise hastaneye yatış riski (HR=0.5, %95 GA=0.3-1.0) olmayanlara göre daha düşük bulundu. Komorbiditesi olan hastalarda hastaneye yatış riski (HR=1.7, %95 GA=1.0-2.8) komorbiditesi olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksekti (p=0.02). Komorbiditeler ayrı ayrı incelendiğinde; diabetes mellitus (DM) (HR=2.6, %95 GA=1.4-6.1), hipertansiyon (HT) (HR=3.2, %95 GA=1.7-6.0) ve kardiyovasküler hastalık (HR=3.6, %95 GA=1.3-10.1) varlığının hastaneye yatış riskini artırdığı saptandı (Tablo 2).

Çok değişkenli analize yaş, cinsiyet, ateş ve/veya üşüme/titre, öksürük, nefes darlığı, yorgunluk/bitkinlik, myalji, kusma, boğaz ağrısı, eşlik eden hastalıklardan DM, HT ve kardiyovasküler hastalık ve sigara kullanımı değişkenleri dahil edildi. Sadece 324 hastada ulaşılması nedeniyle Ct değeri çok değişkenli analize dahil edilmedi. Bu analizde ≤29 yaş referans alındığında; 40-49 yaş aralığında (HR=3.0, %95 GA=1.3-6.6) ve ≥50 yaş kategorisinde (HR=4.1, %95 GA=1.7-9.6) hastaneye yatış riski anlamlı düzeyde daha yüksekti (Şekil 2). Ateş ve/veya üşüme/titre (HR=2.3, %95 GA=1.3-4.1), nefes darlığı (HR=2.0, %95 GA=1.1-3.4) ve yorgunluk/bitkinlik (HR=1.9, %95 GA=1.0-3.5) ve kusma (HR=3.0, %95 GA=1.5-5.8) hastaneye yatış riskini artıran bağımsız risk faktörleri olarak tespit edildi (Şekil 3). Hipertansiyon tanısının hastaneye yatış riskini (HR=2.2, %95 GA=1.0-4.4) artırdığı görüldü (Şekil 4). Bunun yanında ilk başvuru sırasında boğaz ağrısı olması hastaneye yatış riskini azaltan (HR=0.4, %95 GA=0.2-0.8) bağımsız bir risk faktörü olarak saptandı (Şekil 3), (Tablo 2).

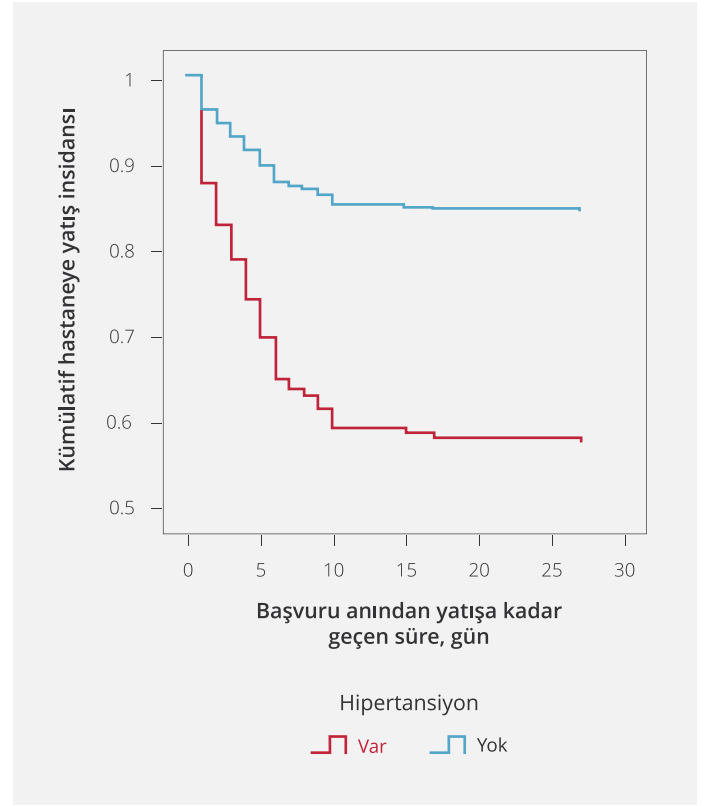
## İRDELEME

Çalışmamızda, COVID-19 tanısı ile hastaneye başvuru, ayakta takip edilen hastaların 28 günlük izlem sırasında hastaneye yatış insidansı ve yatışlarına etki eden faktörler araştırıldı. Hastaneye 28 günlük yatış insidansı %17.7 olup yatışı etkileyen bağımsız risk faktörleri başvuru anında ateş, nefes darlığı, yorgunluk/bitkinlik, kusma ve boğaz ağrısı, hipertansiyon varlığı ve ileri yaş olarak saptandı.

### Hastaneye Yatış İnsidansı

Ayaktan takip edilen hastaların hastaneye yatış insidansının %6.4 ile %54.6 arasında değiştiği tespit edildi (18-23). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada, Mart-Nisan 2020 tarihleri arasında PCR pozitif olan 220 hastadan 41 (%18.6)'inin ayakta takibe alındığı ve 4 (%9.7)'ünün ilk 14 gün içinde hastaneye yatırıldığı bildirilmiştir (24).

Pandeminin ilk dalgasında hastaneye yatış ve taburculuk için önerilerin net olmaması, ülkeler ve merkezler arasında farklı yatış endikasyonlarının olması ve salgın yükünün coğrafi bölgelere göre değişmesi yatış insidansındaki bu varyasyonun nedeni olabilir. Ancak çalışmaların örneklem özelliklerinin farklı olması nedeniyle söz konusu çalışmalar arasında karşılaştırma yapmak kolay değildir. Çalışmamıza merkezimize başvuran ve ayakta takip edilen semptomatik SARS-CoV-2 PCR pozitif hastaların



Şekil 4. Hipertansiyon Varlığına Göre 28 Günlük Hastaneye Yatış İnsidansı

dahil edildiği ve araştırmanın pandeminin ilk dalgası sırasında yapıldığı göz önünde bulundurulduğunda ve semptomatik olan hastaların çoğunun bu dönemde hastaneye başvurduğu düşünüldüğünde, elde ettiğimiz bulguların gerçek yaşam verilerini yansıtmaları olasıdır.

Sun ve arkadaşlarının (21) yaptığı çalışmada, yatış insidansı %26.1 olarak saptanmıştır; çalışmamızla karşılaştırıldığında daha yaşlı bir popülasyonda yürütülmüş olması bu çalışmada yatış insidansındaki yüksekliği açıklayabilir. Ayrıca Vila-Corcoles ve arkadaşlarının (22) ve Prieto-Alhambra ve arkadaşlarının (23) yaptıkları çalışmalarda da sırasıyla yatış insidansı %54.6 ve %43.1 bulunmuştur. Bu iki çalışmada yatış insidansının yüksek olması dahil edilme kriterleri arasında daha ağır hastaların seçilmesi ve hasta popülasyonunun görece yaşlı ve komorbidite yükü yüksek olan hastalardan oluşması ile açıklanabilir. Blair ve arkadaşlarının (19) yatış insidansını %7.6 bulması ise literatüre göre daha genç, daha az komorbiditeye sahip, ağırlıklı kadın hastaların çalışmaya dahil edilmesiyle açıklanabilir. Benzer şekilde yatış insidansının %6.4 olarak hesaplandığı başka bir çalışmada, düşük hastane yatış insidansı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kardiyovasküler ve renal komorbiditelerin araştırma popülasyonunda düşük sıklıkta görülmesi ile ilişkilendirmiştir (18).

### Hastaneye Yatış ile İlişkili Risk Faktörleri

Yapılan çalışmalarda ayakta takip edilen COVID-19 hastalarında hastaneye yatış ve mortalite ilişkili risk faktörleri arasında; ileri yaş, etnisite, oksijenasyon durumu, HT ve DM gibi komorbiditeler olduğu belirlenmiştir (25,26). İleri yaşın ayakta ve yatırılarak takip edilen COVID-19 hastalarında kritik hastalık riskini artırdığı bilinmektedir (27). Blair ve arkadaşları (19), yaştaki her bir yıllık artış ile hastaneye yatış riskinin 1.1 (%95 GA=1.0-1.1) kat arttığını göstermiştir. Öte yandan, Shah ve arkadaşları (28) ayakta izlenen hastaların yedi günlük

takibi sırasında hastaneye yatış riskini artıran faktörler arasında yaş saptayamamıştır. Benzer şekilde İspanya'da yapılan tek merkezli bir çalışmada da yaşın tek ve çok değişkenli analizlerde hastane yatışı için belirleyici bir faktör olmadığı bulunmuştur (18). Söz konusu iki çalışmada, yaşın risk faktörü olarak belirlenmemesi; örneklem sayısının küçük olmasına, çalışmaya alınan hastaların ayaktan takip kriterlerini karşılayan hastalar olmasına ve bu hastaların da göreceli olarak genç olmalarına bağlanmıştır (18).

Cox regresyon analizinde, HT yatış riskini artıran bağımsız risk faktörü olarak öne çıkmıştır. Pandeminin ilk dalgasında elde edilen verilerde de yatan hastalarda kritik hastalık gelişimi veya mortalite ile ilişkili olarak öne çıkan komorbiditeler arasında HT dikkat çekmektedir (14). Teigell ve arkadaşları (18), HT'nin hastaneye yatış için bağımsız bir risk faktörü olduğunu rapor etmiştir. Vila-Corcoles ve arkadaşlarının (22) çalışmasında, yaş ve cinsiyete göre düzeltilindiğinde ayaktan takip edilen hastalarda kritik hastalık gelişme riskinin belirleyicileri arasında kronik akciğer hastalığı ve DM yer almıştır.

Araştırmamızda başvuru anında sorgulanan 15 farklı semptomdan beşi olan; ateş ve/veya üşüme/titrete, nefes darlığı, yorgunluk/bitkinlik, kusma ve koruyucu faktör olarak öne çıkan boğaz ağrısı Cox regresyon analizinde hastaneye yatış için bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi. Başvuru anındaki bulgular ile hastaneye yatış riskini irdeleyen bir çalışma, düşük SpO<sub>2</sub> değerinin ( $\leq$  %92) yatış riskini artıran bağımsız bir faktör olduğu, buna karşılık vücut ısısı ve nabız değerinin hastaneye yatış riski ile ilişkili olmadığını göstermiştir; ancak hastalar bulantı, kusma, oral alımda güçlük ve diyare gibi nedenlerle de hastaneye yatırıldığı için SpO<sub>2</sub> düşüklüğü tek başına hastaneye yatırılmayı tahmin ettiren bir risk faktörü değildir. Ayrıca söz konusu çalışmada, tek bir SpO<sub>2</sub> değerinin de anlamlı olmadığı, günler içinde takip edilmesi gerektiği de vurgulanmıştır (19). Çalışmamızda ise yeterli veri olmadığı için SpO<sub>2</sub> değerleri analizlere dahil edilemedi.

İspanya'da yapılan retrospektif kohort çalışmada, dispne ve konfüzyonun yoğun bakım yatış veya ölüm riskini artıran bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiş, myalji ise koruyucu bir faktör olarak öne çıkmıştır (22). Buna benzer sonuçlar başka çalışmalarda da gösterilmiştir (29). Çalışmamızda, myalji varlığı tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde bir risk faktörü olarak belirlenemedi. Öte yandan myalji gibi, üst solunum yolu enfeksiyon belirtilerinden biri olan boğaz ağrısı ise hastaneye yatış için koruyucu bir faktör olarak öne çıktı. Semptom kümelerinin COVID-19 prognozuna etkisini araştıran çok merkezli bir çalışmada, altı farklı semptom kümesi incelenmiş ve myalji ile dispne/nefes darlığı gibi semptomların beraberliğinde solunum yetmezliği riskinin arttığı ancak myaljinin boğaz ağrısı, ses kısıklığı, baş ağrısı gibi üst solunum yolu enfeksiyonu semptomlarıyla kümelenmesinde solunum yetmezliği riski daha düşük izlenmiştir (30).

Çalışmamızda, başvuru şikayetleri içinde boğaz ağrısı olan hastaların hastaneye yatış riskinin neredeyse iki kat daha az olduğu görülmektedir. Bu durum üst solunum yolu enfeksiyonu benzeri şikayetleri olan hastalarda, hastalığın daha hafif seyredebileceğini ve hastaneye yatış gereksinimi riskinin daha düşük olacağını düşündürülebilir.

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

SARS-CoV-2'nin "spike"-proteinlerine karşı geliştirilen monoklonal antikor tedavileri ayaktan izlenen COVID-19 hastalarında özellikle erken dönemde uygulandığında faydalı olmuştur (31-33). Erken dönemde tanı alan hastaların hangisinin tedavilerden fayda göreceğini kestirmek zordur. Bu nedenle ayaktan başvuran hastalardaki prognostik risk faktörlerini irdeleyen çalışmalar önemlidir ve bu çalışmalara

halen ihtiyaç vardır. Çalışmamız ayaktan izlenip yatış riski olan hasta popülasyonunu belirlemesi açısından önemli olabilir. Gelecekteki araştırmaların hedefi, yüksek riskli olduğu belirlenen hastalarda erken tedavilerin gerekliliği ve faydasını deneysel çalışmalarla göstermek olmalıdır.

Çalışmamızda, hastalar ilk başvuru tarihinden itibaren 28 gün takip edilmiş olup hastaneye yatış için risk faktörleri sağkalım analizi ile belirlendi. Çalışma, pandeminin ilk dalgasında ve etkin tedavilerin uygulamaya girmesinden önce yapıldığı için hastalığın doğal seyrini yansıtmayacak veriler ortaya çıkarıldı. Örneklem, hastaneye başvurup ayaktan takip edilen hastalar arasından sistematik örnekleme yöntemiyle seçildiği için hasta grubunu temsil ederek çalışmanın iç geçerliliğini güçlendirmiştir. Diğer yanda, çalışmamızın tek merkezli olarak ve pandeminin ilk dalgasında yürütülmesi nedeniyle sonuçlarımızın, aşı ve etkin antivirallerin uygulandığı, sonraki dönemlerde ayaktan başvuran hastalara genellenebilirliği kısıtlıdır. Ayrıca çalışmamızın sonuçlarının belirtilen tarih aralıklarında dolaşımda olan COVID-19 varyantları için geçerli olduğu akılda tutulmalıdır. Radyolojik ve laboratuvar bulgularına ait verilerin yeterli olması nedeniyle analize dahil edilememeleri bir diğer kısıtlayıcı faktördür.

Sonuç olarak; ileri yaş, sistemik ve alt solunum yolu enfeksiyon bulgularının varlığı ve HT 28 gün içinde yatış riskini artıran, boğaz ağrısının olması ise yatış riskini azaltan bağımsız faktörler olarak tespit edildi. Boğaz ağrısının yatış riskini düşürmesi, hastalığın hafif bir üst solunum yolu enfeksiyonu olarak atlatılacağı ve yatış gerektirmeyeceği şeklinde yorumlanabilir. Bu çalışmada eksik veriler (radyolojik, laboratuvar ve SpO<sub>2</sub> verileri, vb.) nedeniyle riski artırabilecek tüm faktörler değerlendirilemedi. Yatış riskini daha doğru tahmin eden bir model oluşturabilmek için başvuru anındaki klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguların dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalardan elde edilecek verilerle başvuru anında yatış riskini tahmin ettirmeye yönelik bir skorlama sistemi geliştirmek mümkün olabilir.

### Hasta Onamı

Bu çalışmada verilere kayıt sisteminden ulaşıldığı için hasta onamı alınmadı ve tüm değerlendirmeler anonim olarak yapıldı.

### Etik Kurul Kararı

Çalışma, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurulu tarafından 13 Aralık 2021 ve 142 karar numarasıyla onaylanmıştır.

### Danışman Değerlendirmesi

Bağımsız dış danışman.

### Yazar Katkıları

Fikir/Kavram – H.B., P.A., A.T., U.S., V.K.; Tasarım – H.B., P.A., A.T., U.S., V.K.; Denetleme – H.B., P.A., A.T., U.S.; Kaynak ve Fon Sağlama – H.B., P.A., A.T., U.S., V.K., R.C.S., Ç.A.K.; Malzemeler/Hastalar – H.B., P.A., A.T., U.S., V.K., R.C.S., Ç.A.K.; Veri Toplama ve/veya İşleme – H.B., P.A., A.T., U.S., V.K., R.C.S., Ç.A.K.; Analiz ve/veya Yorum – H.B., P.A., A.T., U.S., V.K.; Literatür Taraması – H.B., P.A., A.T., U.S.; Makale Yazımı – H.B., P.A., A.T., U.S.; Eleştirel İnceleme – H.B., P.A., A.T., U.S., V.K., Ç.A.K.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

### Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemiştir.

### Sunulan Bilimsel Etkinlik

13-18 Aralık 2021 tarihleri arasında gerçekleştirilen 5. Uluslararası ve 23. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi'nde bildiri olarak sunulmuştur.



## KAYNAKLAR

1. COVID-19 weekly epidemiological update, November 1, 2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization. [erişim 16 Aralık 2022]. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336478/nCoV-weekly-sitre01Nov20-eng.pdf>
2. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. ISARIC4C investigators. Features of 20133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985. [[CrossRef](#)]
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20. [[CrossRef](#)]
4. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(24):759-65. [[CrossRef](#)]
5. Gomes C. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Braz J Implantol Health Sci*. [Internet]. 2020;2(3). [erişim 16 Aralık 2022]. <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/172>
6. Morciano M, Stokes J, Kontopantelis E, Hall I, Turner AJ. Excess mortality for care home residents during the first 23 weeks of the COVID-19 pandemic in England: a national cohort study. *BMC Med*. 2021;19(1):71. [[CrossRef](#)]
7. Tekin S, Demirtürk N. [COVID-19: Risk factors increasing disease and scoring]. *Klimik Derg*. 2021;34(3):150-5. Turkish. [[CrossRef](#)]
8. Bartoletti M, Giannella M, Scudeller L, et al. PREDICO study group. Development and validation of a prediction model for severe respiratory failure in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: a multicentre cohort study (PREDI-CO study). *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(11):1545-53. Erratum in: *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(6):817. [[CrossRef](#)]
9. Knight SR, Ho A, Pius R, et al. ISARIC4C investigators. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ*. 2020;370:m3339. Erratum in: *BMJ*. 2020;371:m4334. [[CrossRef](#)]
10. Ji D, Zhang D, Xu J, et al. Prediction for Progression Risk in Patients With COVID-19 Pneumonia: The CALL Score. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1393-9. [[CrossRef](#)]
11. Liang W, Liang H, Ou L, et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020;180(8):1081-9. [[CrossRef](#)]
12. Fumagalli C, Rozzini R, Vannini M, et al. Clinical risk score to predict in-hospital mortality in COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2020;10(9):e040729. [[CrossRef](#)]
13. Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, et al. COVID-19@Spain Study Group. Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(11):1525-36. [[CrossRef](#)]
14. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. Erratum in: *Lancet*. 2020;395(10229):1038. Erratum in: *Lancet*. 2020;395(10229):1038. [[CrossRef](#)]
15. 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(11):1061-9. Erratum in: *JAMA*. 2021;325(11):1113. [[CrossRef](#)]
16. Lenth RV. (2006-9). Java Applets for Power and Sample Size [Computer software]. Retrieved month, day, year from <http://www.stat.uiowa.edu/~rlenth/Power>
17. Sili U, Ay P, Topuzoglu A, et al. Factors associated with progression to critical illness in 28 days among COVID-19 patients: results from a tertiary care hospital in Istanbul, Turkey. *medRxiv* 2020.10.09.20209775. [[CrossRef](#)]
18. Teiggell Muñoz FJ, García-Guijarro E, García-Domingo P, et al. A safe protocol to identify low-risk patients with COVID-19 pneumonia for outpatient management. *Intern Emerg Med*. 2021;16(6):1663-71. [[CrossRef](#)]
19. Blair PW, Brown DM, Jang M, et al. Ambulatory COVID Study Team. The clinical course of COVID-19 in the outpatient setting: A prospective cohort study. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(2):ofab007. [[CrossRef](#)]
20. Lund LC, Hallas J, Nielsen H, et al. Post-acute effects of SARS-CoV-2 infection in individuals not requiring hospital admission: a Danish population-based cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(10):1373-82. [[CrossRef](#)]
21. Sun H, Jain A, Leone MJ, et al. CoVA: An acuity score for outpatient screening that predicts coronavirus disease 2019 prognosis. *J Infect Dis*. 2021;223(1):38-46. [[CrossRef](#)]
22. Vila-Corcoles A, Satue-Gracia E, Vila-Rovira A, de Diego-Cabanes C, Forcadell-Peris MJ, Ochoa-Gondar O. Development of a predictive prognostic rule for early assessment of COVID-19 patients in primary care settings. *Aten Primaria*. 2021;53(9):102118. [[CrossRef](#)]
23. Prieto-Alhambra D, Ballo E, Coma E, et al. Hospitalization and 30-day fatality in 121,263 COVID-19 outpatient cases. *medRxiv* 2020.05.04.20090050. [[CrossRef](#)]
24. Esme M, Koca M, Dikmeer A, et al. Older adults with coronavirus disease 2019: A nationwide study in Turkey. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021;76(3):e68-e75. [[CrossRef](#)]
25. Fried MW, Crawford JM, Mospan AR, et al. Patient characteristics and outcomes of 11 721 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) hospitalized across the United States. *Clin Infect Dis*. 2021;72(10):558-65. [[CrossRef](#)]
26. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. Hospitalization and mortality among black patients and white patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(26):2534-43. [[CrossRef](#)]
27. Cheng A, Caruso D, McDougall C. Outpatient management of COVID-19: Rapid evidence review. *Am Fam Physician*. 2020;102(8):478-86.
28. Shah R, Patel DV, Shah K, Phatak A, Nimbalkar S. Video surveillance audit of hand-washing practices in a neonatal intensive care unit. *Indian Pediatr*. 2015;52(5):409-11. [[CrossRef](#)]
29. Allenbach Y, Saadoun D, Maalouf G, et al. DIMICOVID. Development of a multivariate prediction model of intensive care unit transfer or death: A French prospective cohort study of hospitalized COVID-19 patients. *PLoS One*. 2020;15(10):e0240711. [[CrossRef](#)]
30. Sudre CH, Lee KA, Lochlainn MN, et al. Symptom clusters in COVID-19: A potential clinical prediction tool from the COVID Symptom Study app. *Sci Adv*. 2021;7(12):eabd4177. [[CrossRef](#)]
31. Chen P, Nirula A, Heller B, et al. BLAZE-1 Investigators. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(3):229-37. [[CrossRef](#)]
32. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. Trial Investigators. REGN-COV2, a Neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(3):238-51. [[CrossRef](#)]
33. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Sarkar N, et al. COVID-19 phase 3 prevention trial team. Effect of subcutaneous casirivimab and imdevimab antibody combination vs placebo on development of symptomatic COVID-19 in early asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;327(5):432-41. Erratum in: *JAMA*. 2022;327(20):2024. [[CrossRef](#)]