

## COVID 19 NEDENİYLE ÖLEN HASTALARIMIZIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

### CLINICAL CHARACTERISTICS OF OUR PATIENTS WHO DIED DUE TO COVID-19

İmren TAŞKIRAN<sup>1</sup>, Yosun ŞAN<sup>1</sup>, Melda TÜRKEN<sup>2</sup>, Gürsel ERSAN<sup>2</sup>, Şükran KÖSE<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi

<sup>2</sup>İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

#### ÖZET

**AMAÇ:** Tüm dünyanın yeni karşılaştığı ve hızla dünyayı etkisi altına alan koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), 11 Mart 2020'den itibaren Türkiye'de ilk vakanın görülmesi ile birlikte ülkemizde de hızla yayılmaya başladı ve beraberinde ölümleri de getirdi. Çalışmamızda bir yıllık süre içinde hastanemizde yatarak takip ettiğimiz ve mortal seyreden COVID-19 tanılı olguların demografik verileri, klinik ve laboratuvar değerlendirilmesi ve mortalite oranlarının irdelenmesi amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** 11.03.2020 - 31.03.2021 tarihleri arasında hastanemizde COVID-19 tanısı ile takip edilen 3650 olgunun hasta dosyaları incelendi. Mortal seyreden olgular değerlendirildi.

**BULGULAR:** Pandemi sürecinde bu dönemdeki hastanemizde COVID-19 tanısı ile servis ve yoğun bakımda takip edilen toplam 3650 hastada mortalite oranı % 11,3'tür. Çalışmaya dahil edilen 406 hastanın 255'i (%62,8) erkek ve ortalama yaş 72 (18-106) olarak saptandı. En fazla eşlik eden kronik hastalıklar 141 (%34,7) hastada hipertansiyon, ikinci sırada ise 113 (%27,8) hastada kronik böbrek hastalığıydı. Başvuru anında en sık görülen semptomun dispne (%57,6) olduğu gözlemlendi. Hastaların başvuru tetkiklerindeki ortalama d-dimer değeri 1955 ng/mL (40-25810), ortalama ferritin değeri de 450 ng/mL (9-10157) olarak hesaplandı. Hastalarımızın 237 (%94)'sinin toraks bilgisayarlı tomografi görüntüleri COVID-19 pnömonisi ile uyumlu raporlandı.

**SONUÇ:** Çalışmamızda pandemik seyir gösteren COVID-19 hastalığı nedeniyle mortal seyreden olgularımız irdelenmiş; erkek cinsiyet, ileri yaş, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı olan hastaların, COVID-19'dan ölen hastaların içinde yüksek oranda buldukları gözlemlenmiştir.

**ANAHTAR KELİMELER:** COVID-19, Komorbidite, Mortalite, SARS-Cov-2

#### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The coronavirus disease 2019 (COVID-19), which has just been encountered by the whole world and has rapidly affected the world, started to spread quickly in our country, with the first case seen in Turkey as of March 11, 2020. In our study, it was aimed to examine the demographic data, clinical and laboratory evaluation, discharge and mortality rates of the patients who died from the COVID-19 patients we followed up in our hospital for a year.

**MATERIAL AND METHODS:** The patient files of 3650 cases followed up with the diagnosis of COVID-19 in our hospital between 11.03.2020 - 31.03.2021 were examined. Mortal cases were evaluated retrospectively.

**RESULTS:** During the pandemic in this period, our hospital mortality rate is 11.3%. 255 (62,8) were male patients and the median age was 72 (18-106). The most frequent accompanying chronic diseases were hypertension in 141 (34,7) patients, followed by chronic kidney disease in 113 (27,8) patients. It was observed that the most common symptom at the time of admission was dyspnea (57,6). The median d-dimer value in the examinations of the patients was 1955 ng/mL (40-25810), and the median ferritin value was 450 ng/mL (9-10157). Thorax computed tomography images of 237 (94) patients were reported to be compatible with covid-19 pneumonia.

**CONCLUSIONS:** In our study, our cases of mortality due to COVID-19 disease with a pandemic course were evaluated. It has been observed that male, older age, patients with hypertension and chronic kidney disease have a high rate among patients who have died from COVID-19.

**KEYWORDS:** COVID-19, Comorbidity, Mortality, SARS-CoV-2

**Geliş Tarihi / Received:** 18.02.2022

**Kabul Tarihi / Accepted:** 16.06.2022

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Doç. Dr. Melda TÜRKEN

İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

**E-mail:** meldaulusoy@gmail.com

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0002-6031-6328, 0000-0001-7167-6639, 0000-0002-9536-6560, 0000-0002-1859-7066, 0000-0002-4228-1213

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu (17.05.2021/05-39).

## GİRİŞ

Aralık 2019' da Çin'in Hubei eyaletinin başkenti olan Wuhan şehri, nedeni bilinmeyen bir pnömoni salgınının merkezi haline geldi. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Çinli bilim adamlarının solunum yolu örneklerinden izole ettikleri pnömoni salgınına yol açan yeni virüse önce 2019-nCoV, sonra SARS-CoV-2 ismini verdi ve Şubat 2020'de koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) tanımlandı (1). Salgının, büyük olasılıkla canlı vahşi hayvanlar ile birlikte ticaret yapılan büyük bir deniz ürünleri pazarıyla ilişkili zoonotik bir bulaşma olayından başladığı kabul edildi ve kısa sürede etkili bir şekilde kişiden kişiye bulaşın meydana geldiği anlaşıldı (2). SARS-CoV-2 enfeksiyonunun klinik spektrumu asemptomatik enfeksiyondan, hafif üst solunum yolu hastalığı ile birlikte solunum yetmezliği, hatta ölümlü sonuçlanabilen şiddetli viral pnömoniye sebep olabilecek kadar geniştir (3).

Hastalıkla karşılaştıktan sonra yayınlanan erken vaka serilerinde ağır hastalık ve ölüm için risk faktörleri belirlenmeye çalışıldı ancak hastalığın klinik ve virolojik seyrinin ayrıntıları hakkında başlangıçta bilemediğimiz birçok şey söz konusuydu ve mortalite için risk faktörleri iyi bir şekilde özetlenmemiştir. Zaman ilerledikçe artan vaka sayıları ile birlikte yaş, cinsiyet, komorbiditeler ve COVID-19 enfeksiyonundan ölüm riski arasındaki ilişkiye ilişkin birçok çalışma ortaya konuldu ve ardından mevcut bulguları değerlendiren geriye dönük kohort çalışmalarının meta-analizleri yapılmıştır. Yapılan meta analizlerde ileri yaş ( $\geq 65$  yaş), erkek cinsiyet, hipertansiyon, kronik vasküler hastalık (KVH), diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve malignitelerin COVID-19 enfeksiyonundan daha fazla ölüm riski ile ilişkili olduğu gözlemlendi. Bu bulgular, klinisyenlerin kötü prognozu olan hastaları erken bir aşamada belirlemelerine yardımcı olmuştur (4).

Çalışmamızda bir yıllık süre içinde hastanemizde takip ettiğimiz COVID-19 hastalarından mortal seyreden olguların demografik verileri, klinik ve laboratuvar değerlendirilmesi, taburculuk ve mortalite oranlarının irdelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Çalışma Tasarımı ve Katılımcılar

11.03.2020 - 31.03.2021 tarihleri arasında hastanemizde Sağlık Bakanlığı güncel COVID-19 rehberlerine göre COVID-19 tanısı ile yatarak takip edilen hastalarda mortalite retrospektif olarak değerlendirildi.

Demografik veriler (yaş, cinsiyet) ve komorbiditeler (hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, KOAH, KVH, kronik böbrek hastalığı ve malignite) kaydedildi. Hastaların başvurusu sırasındaki semptomları (öksürük, dispne, ateş ve miyalji) kaydedildi.

Hastaların rutinde yatışlarında alınan kan tahlillerindeki biyo-belirteçlerden; beyaz kan hücre sayısı (WBC), lenfosit sayısı, trombosit sayısı, Hemoglobin miktarı, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kısmi tromboplastin zamanı (PTT), uluslararası normalleştirilmiş oran (INR), D-dimer, kreatinin ve kan üre nitrojeni (BUN), ferritin, albümin, troponin, C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin değerleri not edildi. İlk başvurudaki toraks bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri değerlendirilmesi analiz edildi.

Hastaların izleminde aldıkları tedaviler (lopina- vir/ritonavir, favipiravir, metilprednizolon , dek- sametazon ve plazma tedavisi) ile takiplerinde kan transfüzyonu yapıp yapılmadığı dökü- mante edildi.

### COVID-19 Taraması ve Teşhisi

Hastanemize başvuran hastalarda; hastane için- de gerçekleştirilen gerçek zamanlı ters trans- kriptaz - polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi kullanılarak viral RNA'nın saptanması ve dış merkezden transfer edilen hastalarda da herhangi bir dış sistemde bu sonucun belge- lendiği vakalar pozitif vaka olarak tanımlandı ve bu vakalar değerlendirmeye alındı. RT-PCR testi için endikasyon, tek bir epidemiyolojik risk faktörüne veya COVID-19'u düşündüren klinik semptomlara dayanıyordu.

### Etik Kurul

Çalışmamızın etik kurul onayı S.B.Ü. Tepecik Eği- tim ve Araştırma Hastanesi klinik araştırmalar ve etik kurul merkezinden 17/05/2021 tarih ve 2021/05-39 karar no ile alınmıştır.

## İstatistiksel Analiz

Demografik veriler için tanımlayıcı istatistik kullanıldı. Devamlı veriler normal dağılıyorsa mean  $\pm$  SD, normal dağılmıyorsa median ve çeyrekler arası oran olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi.

## BULGULAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi'nde COVID-19 ile hastanede yatarak tedavi altına alınan 3650 hasta incelendi. İzlemleri sonucunda toplam 414 (%11,3) hastanın ölümle sonuçlandığı kaydedildi. Mortal olguların 7'si 18 yaş altı olması nedeni ile ve bir hasta da acil servise arrest olarak gelip, yapılan müdahale sonucunda ölmesi nedeni ile değerlendirme dışı bırakıldı. Geriye kalan 406 ölen erişkin hasta değerlendirmeye alındı.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri **Tablo 1**'de yer almaktadır.

**Tablo 1:** COVID-19 Nedeniyle 1 Yıllık Takipte Ölen Hastaların Demografik Verileri ve Eşlik Eden Hastalıkları İle Klinik Özelliklerinin Değerlendirmesi

COVID-19 Nedeniyle 1 Yıllık Takipte Ölen Hastalar (n=406)	
Yaş (Yıl) *	72 (18-106)
Erkek (n,%)	255 (62,8)
Hastane Yatış Günü *	13 (1-142)
Yoğun Bakım Yatış Olanlar (n,%)	396 (97,5)
Yoğun Bakım Yatış Günü *	11 (1-142)
Kan Grubu (n,%)	
A Rh+	47 (36,4)
O Rh+	35 (27,1)
B Rh+	21 (16,3)
AB Rh+	15 (11,6)
A Rh-	4 (3,1)
O Rh-	3 (2,3)
B Rh-	2 (1,6)
AB Rh-	2 (1,6)
Eşlik Eden Hastalıklar (n,%)	
Hipertansiyon	141 (34,7)
Kronik Böbrek Hastalığı	113 (27,8)
Diabetes Mellitus	111 (27,3)
Kardiyovasküler Hastalıklar	73 (17,9)
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	53 (13)
Maligantite	29 (7,1)
Hiperkolesterolemi	4 (0,9)
Başvuru Semptomları (n,%)	
Dispne	234 (57,6)
Öksürük	109 (26,8)
Ateş	69 (16,9)
Miyalji	11 (2,7)

\* median (min-max)

406 hastanın 255'i (%62,8) erkek ve ortalama yaş 72 (18-106) olarak hesaplandı. Hastaların %97,5'i yoğun bakım yatışı olduğu, ortalama hastane yatış süresi 13 gün, ortalama yoğun bakım yatış süresi 11 gün saptandı. 261 hasta kronik bir hastalığa sahipti. En fazla eşlik eden kronik hastalıklar 141 (%34,7) hastada hipertansiyon, ikinci sırada ise 113 (%27,8) hastada kronik böbrek hastalığıydı. Sadece 129 hastanın kan grubu verilerine ulaşılabildi ve 51 tanesi (%39,5) A kan grubu idi. Başvuru anında en sık görülen semptomun dispne (%57,6) olduğu gözlemlendi. Hastaların başvurularındaki laboratuvar değerleri, radyolojik bulguları ve aldıkları tedavilerin değerlendirilmesi **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

**Tablo 2:** COVID-19 Nedeniyle 1 Yıllık Takipte Ölen Hastaların Başvuru Laboratuvar Değerleri, Radyolojik Bulguları ve Aldıkları Tedavilerin Değerlendirmesi

COVID-19 Nedeniyle 1 Yıllık Takipte Ölen Hastalar (n=406)	
Lökosit $\times 10^3$ / $\mu$ L *	10,25 (0,2-153)
Lenfosit $\times 10^3$ / $\mu$ L *	0,7 (0,1-11,1)
Hemoglobin gr/dL **	11,4 $\pm$ 2,4
Trombosit $\times 10^3$ / $\mu$ L *	203 (7-822)
aPTT sn *	27 (17,3-32,1)
BNR*	1,19 (0,91-6,83)
D-dimer ng/mL*	1955 (40-25810)
Ferritin ng/mL*	450 (9-10157)
AST U/L*	44 (8-10388)
ALT U/L*	26 (4-7150)
Üre mg/dL*	81,5 (2,5-393)
Kreatinin mg/dL*	1,6 (0,5-12,4)
Albumin g/L*	2,6 (1,5-4,8)
Troponin-I pg/mL*	47,4 (0,01-25000)
C-reaktif Protein ng/mL*	152,5 (1,40-767)
Prokalsitonin ng/mL*	0,6 (0,01-172)
Verilen Tedavi (n,%)	
Hidroksiklorokin	25 (6,1)
Favipiravir	172 (42,3)
Metilprednizolon	47 (11,5)
Deksametazon	140 (34,4)
Plazma Tedavisi	34 (8,3)
Kan Transfüzyonu (n,%)	33 (17,4)
Bilgisayarlı Tomografi Tutulumu (n,%)	
Uyumlu	237 (94)
Uyumlu değil	8 (3,1)
Kuşkulu	7 (2,7)

\* median (min-max)

\*\* mean  $\pm$  SD

Hastaların başvuru tetkiklerindeki ortalama d-dimer değeri 1955 ng/mL (40-25810), ortalama ferritin değeri 450 ng/mL (9-10157) olarak hesaplandı. Tedavide 172 (%42,3) hastaya favipiravir ilk gün 2x1600 mg/g sonra 2x600 mg/g oral yolla verildiği; 140 (%34,4) hastaya 6 mg/gün deksametazon tedavisi 10 gün uygulandığı belirlendi. 237 (%94) hastanın toraks BT görüntüleri COVID-19 pnömonisi ile uyumlu bilateral tutulum vardı. Tipik BT bulguları; buzlu cam opasiteleri ile multilober ve subsegmental konsolidasyon olarak raporlanmıştır.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda COVID-19 nedeniyle hastanede yatarak ölen hastalar incelenmiş, hastaların %97,5'inin yoğun bakım ihtiyacı gereken hastalar olduğu görülmüştür. İleri yaşın COVID-19 hastalarında mortalite için önemli bir faktör olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Malezya'da Sains Üniversitesinde ölen hastaların değerlendirildiği bir çalışmada ortalama yaş 68 olarak hesaplanmıştır (5). Bizim ölen hastalarımızın ortalama yaşı 72 olarak hesaplanmıştır.

Yapılan araştırmalara göre, literatürde erkeklerin kadınlardan daha yüksek mortaliteye sahip olduğu bildirilmiştir (6). Daha yüksek mortalite, erkekler arasında kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve akciğer hastalıkları gibi daha yüksek kronik komorbidite oranının yanı sıra daha yüksek sigara içme oranına bağlanmıştır (7). Bizim değerlendirdiğimiz ölen hastalarımızda %62,8'i erkekti. Sigara içme oranlarını, yeterli bilgi alınmadığından ve kayıtları eksik olduğundan değerlendiremedik.

Kronik komorbiditeleri olan hastaların ağır COVID-19 hastalığı ile ilişkili olduğu literatürde bildirilmiştir (8). Özellikle daha önceden kardiyovasküler hastalıklar ve diabetes mellitus tanısı olanların COVID-19'u daha ağır geçirdikleri ilişkilendirilmiştir (9). Bizim ölen hastalarımızda en fazla eşlik eden kronik hastalıklar hipertansiyon (%34,7), kronik böbrek hastalığı (%27,8), Diabetes mellitus (%27,3) saptandı. Ayrıca, angiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve angiotensin reseptör blokerlerinin (ARB), sitokinleri azaltarak inflamatuvar yanıtı azalttıkları için viral pnömonili hastalarda mortaliteyi ve endotrakeal entübasyonu azalttığı bildiren bazı yayınlar söz konusudur (10). Bizim ölen hastalarımızda ACE inhibitörü kullanım oranları, yeterli veriye ulaşamadığımızdan değerlendirmeye alınamadı.

KVH ve KOAH öyküsü olan COVID-19 hastalarının daha yüksek mortalite oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (11). Bizim ölen hastalarımızın sadece %17,9'unda KVH ve %13'ünde KOAH mevcuttu.

Çin'den ilk vakalar ile yapılan değerlendirmelerin birinde hastaların %70'inden fazlasının lökosit sayısının  $10 \times 10^3$  uL 'nin altında olduğu ve prokalsitonin değerlerinin de 0,25 ng/mL'nin altında olduğu belirtilmiştir (12). Bizim ölen hastalarımızda yapılan değerlendirme de ortanca lökosit değerleri 10,25 (0,2-153)  $10^3$  uL, prokalsitonin ortanca değeri de 0,6 (0,01-172) ng/mL hesaplandı.

COVID-19 mortalitesi ile ilgili yapılan başka bir çalışmada 1000 ng/mL'den büyük d-dimer'in COVID-19'un ölümcül sonucu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (13). Bizim ölen hastalarımızın değerlendirmesinde de ortanca d-dimer değeri 1955 ng/mL (40-25810) bulunmuştur.

Pandemi süreci ilerledikçe ve yapılan mortalite çalışmaları arttıkça meta analiz değerlendirmeleri de yayınlanmaya başlamıştır. Bu değerlendirmelere de bakıldığında bizim analizlerimize benzer sonuçlar vardır. Kronik komorbiditeler, komplikasyonlar ve akut böbrek hasarı, KOAH, diyabet, hipertansiyon, KVH, kanser, artmış d-dimer, erkek cinsiyet, ileri yaş ve obezite gibi demografik değişkenler mortalite açısından belirlenen klinik risk faktörleridir (14).

Bu değerlendirmenin, geriye dönük olması ve doğrulamak için yapılan çabalara rağmen verilerin erişime açık olması nedeniyle sınırlamaları vardı. Literatürdeki oranlara göre bizim değerlendirmemizde daha az sayıda hastada KVH ve KOAH bildirilmiştir. Bu durum hastaların hastalık durumunu değerlendirmek için diğer klinik ve laboratuvar verileri mevcut olmadığından da kaynaklanabilir.

Hastaneden yatarak tedavi alıp taburcu edilen hastalar değerlendirmeye henüz alınmamış ve karşılaştırma yapılamamıştır. Bir sonraki aşamada onlar da analiz edilerek karşılaştırma yapıp risk faktörlerinin de belirtildiği bir çalışma yapmak bu değerlendirmenin sonrasında daha yararlı olacaktır kanısındayız.

Çalışmamızda, pandemik seyir gösteren COVID-19 hastalığı nedeniyle mortal seyreden olgular irdelenmiştir. Erkek cinsiyet, ileri yaş, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı olan hastaların, COVID-19'dan ölen hastaların içinde yüksek oranda buldukları gözlemlenmiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Chan JWM, Ng CK, Chan YH, et al. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Thorax* 2003;58:686-89.
2. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382:1199-1207.
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
4. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, et al. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male*. 2020;23(5):1416-1424.
5. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;368:1091.
6. Albitar O, Ballouze R, Ooi JP, Sheikh Ghadzi SM. Risk factors for mortality among COVID-19 patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;166:108293.
7. Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8:20.
8. Lancet The. The gendered dimensions of COVID-19. *Lancet* 2020;395:1168.

- 9.** Zhang J jin, Dong X, Cao Y yuan, Yuan Y dong, Yang Y bin, Yan Y qin, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2020;75(7):1730-41.
- 10.** Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(5):531-38.
- 11.** Hussain A, Bhowmik B, Cristina do Vale Moreira N. COVID-19 and diabetes: knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108142.
- 12.** Aggarwal G, Cheruiyot I, Aggarwal S, Wong J, Lippi G, Lavie CJ, et al. (COVID-19) severity: a meta-analysis. *Curr Probl Cardio.* 2020;45(8):100617.
- 13.** Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;28:395(10229):1054-1062.
- 14.** Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):855.