

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİ COVID-19 KLİNİĞİNDE
YATAN ERİŞKİN HASTALARIN KOMORBİD
DURUMLARININ VE KOMPLİKASYONLARININ
HASTANE MALİYETİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Cüneyt ÇAM

Halk Sağlığı Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2022

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİ COVID-19 KLİNİĞİNDE
YATAN ERİŞKİN HASTALARIN KOMORBİD
DURUMLARININ VE KOMPLİKASYONLARININ
HASTANE MALİYETİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Cüneyt ÇAM

Halk Sağlığı Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Muhammed Fatih ÖNSÜZ

ESKİŞEHİR
2022

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Cüneyt ÇAM'a ait " Bir Üniversite Hastanesi COVID-19 Kliniğinde Yatan Erişkin Hastaların Komorbid Durumlarının ve Komplikasyonlarının Hastane Maliyeti Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi " adlı çalışma jürimiz tarafından Halk Sağlığı Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 06.09.2022

Jüri Başkanı Doç. Dr. Muhammed Fatih ÖNSÜZ
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Selma METİNTAŞ
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Mehmet Enes GÖKLER
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulunun
.....Tarih ve.....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR
Dekan V.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, konu seçiminden araştırmanın yürütülmesine dek beni sınırlandırmayıp özgür bırakan, olumlu yaklaşımlarıyla beni cesaretlendiren, bilimsel katkı, bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren değerli tez danışmanım Doç. Dr. M. Fatih ÖNSÜZ'e, tıpta uzmanlık eğitimim süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen, kendilerini tanıtmaktan onur duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Selma METİNTAŞ'a, Prof. Dr. Alaettin ÜNSAL'a, Prof. Dr. Didem ARSLANTAŞ'a ve Prof. Dr. Burhanettin IŞIKLI'ya teşekkür ederim. Hayatımın her anında maddi ve manevi olarak varlıklarını yanımda hissettiğim, aldığım kararları destekleyen ve bana moral veren aileme sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım. Bu süreçte yanımda olan hayat arkadaşım, pek kıymetli eşim Zeynep ERYILMAZ ÇAM'a teşekkür ederim.

ÖZET

Çam, C. Bir Üniversite Hastanesi COVID-19 Kliniğinde Yatan Erişkin Hastaların Komorbid Durumlarının ve Komplikasyonlarının Hastane Maliyeti Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2022. Sağlık hizmetlerinde kaynakların hazırlanmasına ve tahsisine yardımcı olabilmesi açısından hastanede yatışı yapılarak takip edilen COVID-19 hastalarının sağlık bakım maliyetlerinin belirleyicilerinin tahmin edilmesi önemlidir. Bu boşluğu doldurmada yardımcı olabileceği düşünülerek bir üniversite hastanesi COVID-19 kliniğinde yatan erişkin hastaların komorbid durumlarının ve komplikasyonlarının hastane maliyeti üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışma, üçüncü basamak bir hastanede yürütülen tek merkezli, retrospektif maliyet araştırmasıdır. Çalışma grubu, 15 Mart 2020-15 Eylül 2020 tarihleri arasında ESOGÜ Sağlık, Uygulama ve Araştırma Hastanesi'ne yatışı yapılarak en az 1 gün takip edilen, PCR test sonucu ile SARS-CoV-2 pozitif oldukları doğrulanmış 18 yaş ve üzeri 250 hastadan oluştu. Hastaların komorbidite skoru Yaşa Göre Düzeltilmiş Charlson Komorbidite İndeksi (ACCI) ile hesaplandı. Hastanede kalış süresi ile ilişkili faktörleri belirlemek için Cox orantılı tehlike modeli kullanıldı. Maliyet verilerinin analizinde genelleştirilmiş doğrusal model (GLM) uygulandı. Sağkalım analizine göre çalışma grubunun ortanca (%95 GA) kalış süresi 7 (6.5-7.5) gündü. Çok değişkenli Cox orantılı tehlike modelinde invaziv mekanik ventilasyon (İMV) gereksinimi ve ACCI skoru kalış süresini etkileyen önemli özelliklerdi. Çalışmada, hasta başı ortalama maliyet $6,554.54 \pm 17,244.58$ SAGP\$ idi. Çok değişkenli GLM'de ACCI skoru, oksijen desteği, akut böbrek hasarı, İMV gereksinimi ve kalış süresi daha yüksek maliyetlerle ilişkiliydi. Çalışmadaki tahminler, COVID-19'da hastane hazırlık ve değerlendirme kontrol listesi için faydalı olabilir. Elde edilen veriler; COVID-19'u önleme ve tedavi çabalarının potansiyel etkilerini değerlendirmek için maliyet etkinliği modellerine girdi olarak faydalı olabilir, COVID-19 ile ilgili halk sağlığı müdahalelerinin maliyet etkililik analizi için kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Kalış Süresi, Maliyet.

ABSTRACT

Çam, C. Impact of Comorbid Conditions and Complications on Hospital Cost of Hospitalized Adult Patients in a University Hospital COVID-19 Clinic. Eskişehir Osmangazi University School of Medicine Public Health Department Medical Speciality Thesis, Eskişehir, 2022. It is important to estimate the determinants of healthcare costs for hospitalized COVID-19 patients in order to assist in the preparation and allocation of resources in healthcare. It was aimed to evaluate the influences of comorbid conditions and complications of adult patients hospitalized in a university hospital COVID-19 clinic on the hospital cost, considering that it could help fill this gap. The study is a single-center, retrospective cost study conducted in a tertiary hospital. The study group consisted of 250 patients aged 18 years and over, who were hospitalized in ESOGÜ Health, Practice and Research Hospital between March 15, 2020 and September 15, 2020, followed up for at least 1 day, and confirmed to be SARS-CoV-2 positive by PCR test. The comorbidity score of the patients was calculated with the Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index (ACCI). The Cox proportional hazards (PH) model was used to identify factors associated with length of hospital stay. Generalized linear model (GLM) was applied in the analysis of cost data. According to the survival analysis, the median (95% CI) length of stay of the study group was 7 (6.5-7.5) days. In the multivariate Cox PH model, the need for invasive mechanical ventilation (IMV) and the ACCI score were important factors affecting the length of stay. In the study, the mean cost per patient was 6,554.54 ± 17,244.58 PPP\$. In the multivariate model, ACCI score, oxygen support, acute kidney injury, IMV requirement, and length of stay were associated with higher costs. The estimates in the study may be useful for the hospital preparedness and assessment checklist in COVID-19. The data obtained; it can be useful as input to cost-effectiveness models to assess the potential impacts of COVID-19 prevention and treatment efforts, and can be used for cost-effectiveness analysis of public health interventions related to COVID-19.

Key Words: COVID-19, Length of Stay, Cost.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Tarihçe	5
2.2. COVID-19 Etiyoloji	7
2.3. COVID-19 Patogenez	11
2.4. COVID-19 Epidemiyolojisi	13
2.5. COVID-19 Klinik Özellikler	18
2.6. COVID-19 Tedavisi	21
2.7. Komplikasyonlar	23
2.8. Komorbiditeler	26
2.9. Korunma ve Kontrol	28
2.10. Sağlık, Ekonomi, Sağlık Ekonomisi ve Temel Kavramlar	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1. Çalışmanın Tipi	44
3.2. Çalışma İzinleri	44
3.3. Araştırma Evreni	44
3.4. Hasta Seçimi	44
3.5. Veri Toplama	46
3.6. Tanımlar	46
3.7. İstatistiksel Analiz	52
4. BULGULAR	56

	Sayfa
4.1. Çalışma Grubu Tanımlayıcı Özellikler	56
4.2. Sağkalım Analizi	62
4.3. Maliyet Analizi	72
5. TARTIŞMA	85
5.1. Kısıtlılıklar ve Güçlü Yönler	92
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	95
KAYNAKLAR	99



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACCI	Yaşa Göre Düzeltilmiş Charlson Komorbidite İndeksi (Age-adjusted Charlson Comorbidity Index)
ACE2	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim 2 (Angiotensin Converting Enzyme 2)
AIDS	Edinsel Bağışıklık Yetmezliği Sendromu (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
CDC	Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention)
CoVs	Koronavirüsler (<i>Coronaviruses</i>)
COVID-19	Koronavirüs Hastalığı 2019 (Coronavirus Disease 2019)
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ESOGÜ	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
GA	Güven Aralığı
GLM	Genelleştirilmiş Doğrusal Model (Generalized Linear Model)
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (Human Immunodeficiency Virus)
HR	Hazard Ratio
HVYS	Hastane Veri Yönetim Sistemi
ICD-10	Uluslararası Hastalık Sınıflandırması, versiyon 10 (International Classification of Diseases, tenth edition)
ICTV	Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi (International Committee on Taxonomy of Viruses)
KKE	Kişisel Koruyucu Ekipman
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalıkları

MERS	Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome)
n	Sayı
NIH	Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health)
OECD	Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü (Organisation for Economic Co-operation and Development)
PH	Orantılı Tehlikeler (Proportional Hazards)
PHEIC	Uluslararası Önemi Haiz Halk Sağlığı Acil Durumu (Public Health Emergency of International Concern)
RaTG13	<i>Rhinolophus affinis</i>
RT-PCR	Revers Transkriptaz-Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SAGP	Satın Alma Gücü Paritesi (Purchasing Power Parity, PPP)
SARS	Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome)
SD	Standart Sapma (Standard Deviation)
SE	Standart Hata (Standard Error)
SGK	Sosyal Güvenlik Kurumu
SUT	Sağlık Uygulama Tebliği
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TMPRSS2	Transmembran Proteaz Serin 2
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
VOCs	Endişe Verici Varyantlar (Variants of Concern)
VOIs	Dikkate Alınması Gereken Varyantlar (Variants of Interest)

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Koronavirüslerin şematik yapısı	5
2.2. SARS-CoV-2 Varyantları	9
2.3. Damlacık iletimi ve aerosol iletimi	10
2.4. SARS-CoV-2'nin konakçı hücreyi enfekte etmesi	11
2.5. COVID-19'un hastalık şiddeti, morbidite ve mortalitesi için koruyucu ve risk faktörleri	16
2.6. COVID-19 ile ilişkili organ tutulumları	24
2.7. Maliyetlerin sınıflandırılması	40
2.8. Maliyet analizinde bakış açıları	42
3.1. Çalışma kohortu akış şeması	45
4.1. Hastaneye COVID-19 nedeniyle yatan hastaların yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı	56
4.2. Hastaneye COVID-19 nedeniyle yatan hastaların komorbid durumlarının dağılımları	62
4.3. Kaplan-Meier eğrisine göre COVID-19 hastalarında birikimli hastane yatış olasılığı	62
4.4. COVID-19 hastalarının yaş gruplarına göre sağkalım eğrisi	63
4.5. COVID-19 hastalarının ACCI skorlarına göre sağkalım eğrisi	64
4.6. COVID-19 hastalarının komorbidite sayılarına göre sağkalım eğrisi	65
4.7. SGK'ya fatura edilen toplam tutardaki maliyet bileşenlerinin dağılımı	74

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. İnsanda enfeksiyon etkeni olduğu bilinen koronavirüsler	7
2.2. COVID-19 toraks BT bulguları ve raporlama önerileri	20
2.3. Erişkinlerde COVID-19 klinik spektruma göre antiviral tedavi önerileri	22
2.4. Ekonomik değerlendirme teknikleri seçiminde izlenecek yollar	38
3.1. SARS-CoV-2 enfeksiyonlu hastaların klinik spektrumu	47
3.2. Charlson komorbiditeleri için ICD-10 tanı kodları	49
3.3. Charlson Komorbidite İndeksi'ni değerlendirirken yararlanılan kurallar	50
3.4. Maliyet grupları	51
4.1. Hastaneye COVID-19 nedeniyle yatan hastaların sosyodemografik özellikleri ve sigara içme durumu	56
4.2. Hastaneye COVID-19 nedeniyle yatan hastaların başvuru anında hastalık semptom ve bulguları	57
4.3. Hastaneye COVID-19 nedeniyle yatan hastaların başvuru anında radyolojik BT bulguları	57
4.4. Hastaneye COVID-19 nedeniyle yatan hastaların başvuru anındaki klinik spektrumları	58
4.5. Hastaneye COVID-19 nedeniyle yatan hastalarda görülen komplikasyonlar ve klinik sonuçlar	58
4.6. Hastaneye COVID-19 nedeniyle yatan hastalarda Charlson komorbidite indeksine göre komorbiditelerin sıklığı	59
4.7. Hastaneye COVID-19 nedeniyle yatan hastaların ACCI'den aldıkları toplam skora göre dağılımı	60
4.8. Hastaların ACCI'ye göre ait oldukları grupların dağılımı	60
4.9. Hastaneye COVID-19 nedeniyle yatan hastaların komorbidite sayılarına göre dağılımı	61

	Sayfa
4.10. Hastaneye COVID-19 nedeniyle yatan hastaların komorbidite sayılarına göre sınıflaması	61
4.11. Hastaların kalış süresine (gün) göre sosyodemografik özellikler ve sigara içme durumlarının karşılaştırması	65
4.12. Hastaların kalış süresine (gün) göre başvuru anındaki hastalık semptom ve bulgularının karşılaştırması	66
4.13. Hastaların kalış süresine (gün) göre başvuru anındaki radyolojik BT bulgularının karşılaştırması	67
4.14. Hastaların kalış süresine (gün) göre başvuru anındaki klinik spektrumlarının karşılaştırması	67
4.15. Hastaların kalış süresine (gün) göre komplikasyonlar ve klinik sonuçlarının karşılaştırması	68
4.16. Hastaların kalış süresine (gün) göre ACCI skorları, komorbidite sayıları ve komorbid durumlarının karşılaştırması	69
4.17. COVID-19 hastalarında hastaneden taburcu olmayla ilişkili potansiyel risk faktörlerini gösteren tek değişkenli Cox orantılı tehlike modeli	70
4.18. COVID-19 hastalarında hastaneden taburcu olmayla ilişkili potansiyel risk faktörlerini gösteren çok değişkenli Cox orantılı tehlike modeli	72
4.19. Hasta başı servis maliyeti ve maliyet bileşenleri	73
4.20. Hasta başı yoğun bakım maliyetleri ve maliyet bileşenleri	73
4.21. Hasta başı toplam (servis ve yoğun bakım) maliyetler ve maliyet bileşenleri	75
4.22. Hastaların sosyodemografik özellikler ve sigara içme durumlarına göre toplam maliyetlerinin karşılaştırması	75
4.23. Hastaların başvuru anındaki hastalık semptom ve bulgularına göre toplam maliyetlerinin karşılaştırması	76
4.24. Hastaların başvuru anındaki klinik spektrumlarına göre toplam maliyetlerinin karşılaştırması	78

	Sayfa
4.25. Hastaların komplikasyonlar ve klinik sonuçlara göre toplam maliyetlerinin karşılaştırması	78
4.26. Hastaların ACCI komorbidite skorları, komorbidite sayıları ve komorbid durumlara göre toplam maliyetlerinin karşılaştırması	79
4.27. Direkt tıbbi maliyetlerin ACCI skoru ile ilişkisi	82
4.28. Direkt tıbbi maliyetlerin komorbidite sayısı ile ilişkisi	82
4.29. Direkt tıbbi maliyetlerin komplikasyon sayısı ile ilişkisi	83
4.30. Yatarak tedavi gören COVID-19 hastalarının GLM regresyon sonuçları	84

1. GİRİŞ

Koronavirüsler (*Coronaviruses*, CoVs), soğuk algınlığı gibi toplumda yaygın görülen, kendi kendini sınırlayan hafif enfeksiyon tablolarından, Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) ve Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) gibi daha şiddetli klinik tablolara neden olabilen bir RNA (Ribonükleik Asit) virüs ailesidir. Bu ailede yer alan SARS-CoV, 2003 yılında daha önceden bilinmeyen bir virüs olarak ortaya çıkmış olup yüzlerce insanın hayatını kaybetmesine neden olmuştur. Daha sonra, 2012 yılına kadar insan ya da hayvanlarda varlığı gösterilmemiş olan MERS-CoV, ilk defa insanlarda tanımlanmıştır. Son olarak, 31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını bildirmiştir. Pnömoni etkeninin daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs (2019-nCoV) olduğu 9 Ocak 2020 tarihinde duyurulmuştur. Virüs, SARS CoV'a benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak adlandırılmış olup, yeni koronavirüsün neden olduğu hastalığın adı COVID-19 olarak kabul edilmiştir (1-4).

COVID-19'un başlangıçta sporadik bir salgından, bölge sınırlı bir salgına ve sonrasında bir pandemiye doğru hızla genişlemesiyle birlikte, 30 Ocak 2020'de Uluslararası Önemi Haiz Halk Sağlığı Acil Durumu (PHEIC) kriterlerini karşıladığı duyurulmuştur (5). Ardından, DSÖ tarafından 11 Mart 2020'de pandemi ilan edilmiştir (6). Salgın, başlangıçta bölgesel endişe kaynağı iken dünya çapında bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Bu süreç içerisinde ülkeler virüsün yayılmasını önlemek için insan hareketliliğine sıkı kısıtlamalar getirmiş, birçoğu sınırlarını kapatmış, uluslararası uçuşlar durma noktasına gelmiştir. Uzun süren kapanma ve karantina süreleri bireysel ve toplumsal stres kaynağına dönüşmüştür. Bu önlemlerle birlikte üretim ve tüketim dengesi bozulmuş, işletmeler kapanmış, ticaret ve nakliye kesintiye uğramış, işsizlik artmış, çoğu ülkenin ekonomisinde daralma gerçekleşmiştir (7). Pandeminin, küresel ticaret ve tedarik zincirlerinin parçalanması yoluyla ekonomide kalıcı izler bıraktığı; daha düşük yatırım, kaybedilen iş ve azalan eğitim faaliyetleri nedeniyle insan sermayesinin hızlı erozyonuna neden

olduğu; uzun yıllar sürebilecek ekonomik durgunlukları tetiklediği anlaşılmıştır (8-10).

Pandeminin dünyada yarattığı ilk şok, sağlık sistemleri üzerinde baskıya neden olmuş; sınırlı sağlık hizmet kapasitesine sahip olan ülkelerde ciddi sağlık sorunları yaşanmıştır. Gelişmiş ülkelerde bile sağlık tesisleri, rutin sağlık hizmeti sunumunu sürdürme ve COVID-19 hastaları için gereken bakımı dengelemekte zorlanmıştır (11, 12). Ayrıca COVID-19 pandemisi nedeniyle bazı hastalar, sağlık ihtiyaçlarını geciktirmek veya mevcut tedavilerini terk etmek zorunda kalmışlardır. Örneğin, 2020 yılında COVID-19 pandemisinin en yoğun 12 haftasında küresel olarak yaklaşık 28 milyon elektif cerrahi prosedürün/operasyonun iptal edildiği veya ertelendiği tahmin edilmektedir (13). Sağlık profesyonelleri tarafından, gecikmiş sağlık ihtiyacının gelecekte daha yüksek hastaneye yatış oranlarına ve daha karmaşık hastane bakımına ihtiyaç duyulmasına neden olabileceği belirtilmiştir (11).

Salgın boyunca morbidite ve mortaliteyi azaltmak için bir çok çaba sarf edilmiş ancak COVID-19 için spesifik ve etkili bir tedavi geliştirilememiştir. COVID-19 aşılarının geliştirilmesi ve uygunluklarının sağlık otoritelerince kabul görmesiyle sürekli olarak kontrol edilen dinamik bir süreç yaşanmaktadır. Aşılama, hastalığı kesin olarak önlemese de aşılama sayesinde hastaneye yatış; morbidite ve mortalite azaltılabilmektedir (14). COVID-19 tüm bu çabalara rağmen 2021'in sonuna gelindiğinde, 287 milyondan fazla vaka ve yaklaşık 5.5 milyon ölümle dünyayı etkilemiştir (15).

Pandemi mücadelesi hala devam etmektedir. Bu ve gelecekteki pandemiye veya pandemilere yanıt vermede, sağlık sisteminin esnekliğini güçlendirmenin önemli olduğu görülmüştür. Mevcut COVID-19 pandemisi, kamu sağlık sistemlerindeki bazı zayıflıkları ve bulaşıcı hastalık salgınlarıyla başa çıkmak için hazırlıkların eksik olduğunu ortaya çıkarmıştır (16). Bu bakımdan politika yapıcılar ve karar vericiler tarafından sağlık sistemlerinin pandemide nasıl etkilendiğinin anlaşılması gerekmektedir. Örneğin, bir hastalık için hastanede kalış süresi, sağlık hizmetlerinin lojistik planlaması için hayati bir tahmindir (17). Azalan kalış süresi ile birlikte nozokomiyal enfeksiyon

riskinin düştüğü, hastaları tedavide mali yükün azaldığı, hastanelerin daha yüksek yatak devir hızına sahip olduğu belirtilmektedir (18, 19). COVID-19'un tüm dünyayı etkisi altına almasıyla birlikte, giderek daha fazla ülke ve bölge, salgının sağlık kaynaklarına büyük bir yük getirdiği endişesini dile getirmiştir. COVID-19 pandemisi ile ilişkili artan hastaneye yatışlar, çoğu ülkenin sağlık sisteminin direncini fazlasıyla zorlamıştır (20, 21). Örneğin, Hindistan'da Nisan 2020 ile Mart 2021 tarihleri arasında tespit edilen 14.1 milyon COVID-19 vakasından 2.2 milyonunun (%15.6) hastanede yatarak tedavi gördüğü (Yoğun bakım desteği dahil) tahmin edilmiştir (22). Hastanelerin özellikle yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edilen ve invaziv mekanik ventilasyona (İMV) ihtiyaç duyan hastalar nedeniyle önemli hastane kaynak kullanımına ve maliyetlerine maruz kaldığı belirtilmiştir (23). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) Nisan 2020 ile Aralık 2020 tarihleri arasında Medicare FFS (Fee-For-Service, Hizmet Başına Ödeme) kapsamında olan 65 yaş ve üzeri yaklaşık 1.2 milyon COVID-19 vakasının toplam maliyetinin 6.3 milyar dolar (maliyetin %92.6'sı yatışlar nedeniyle) olduğu, %23.0'ının yatarak tedavi gördüğü, ortalama yatış maliyetinin ventilatör desteği alanlarda 49,441.00 dolar ve ortalama kalış süresinin 17.1 gün olduğu (yatan hasta ortalama maliyeti 21,752.00 dolar, ortalama kalış süresi 9.2 gün idi) rapor edilmiştir (24). Komorbid durumların, yoğun bakım başvurusu olan COVID-19'lularda daha yaygın olduğu belirtilmiştir (25). Hastanede yatışı sırasında komplikasyon gelişen hastaların, komplikasyon gelişmeyenlere göre daha uzun kalış süresine sahip olduğu gösterilmiştir (26). Bu süreçte sağlık hizmeti kaynak kullanımı ile pandeminin yarattığı maliyetleri anlamak önemli hale gelmiştir. COVID-19 hastalarının kalış süresini etkileyen faktörlerin tespiti, politika yapıcıların hastalık için sağlık hizmetleri lojistiğini planlamasına, daha sağlam sağlık iş gücünün oluşturulmasına ve sürdürülmesine, sınırlı tıbbi kaynakların uygun şekilde tahsis edilmesine katkıda bulunabilir. Salgının başlangıcından bu yana birçok çalışma COVID-19'un epidemiyolojik ve klinik özelliklerini, mortalite risk faktörlerini, biyolojik ve moleküler mekanizmalarının yanı sıra önleme ve kontrol yönetimini bildirmiştir (27-29). Ancak, hastanede yatan COVID-19 hastaları arasında hastane kaynak kullanımıyla ilişkili direkt sağlık

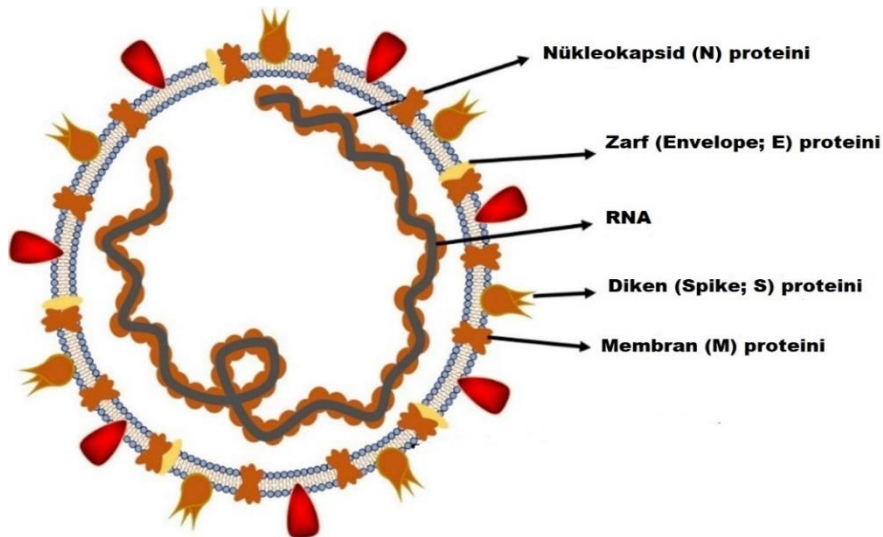
bakım maliyetleri yeterince vurgulanmamaktadır. COVID-19 olan hastalar için yatarak tedavi masraflarına ilişkin bilgiler sınırlıdır.

COVID-19'un ekonomik yükünü tam olarak anlamada ve COVID-19 önleme ve tedavi stratejilerine gelecekteki yatırımları planlamada, politika yapıcılara ve karar vericilere yardımcı olmak için hastanede yatan COVID-19 hastalarının sağlık bakım maliyetlerini açıklayan spesifik verilere ihtiyaç vardır. Sağlık kaynaklarının hazırlanmasına ve tahsisine yardımcı olabilmesi açısından hastanede yatışı yapılarak takip edilen COVID-19 hastalarının sağlık bakım maliyetleri belirleyicilerinin tahmin edilmesi önemlidir. Bu boşluğu doldurmada yardımcı olabileceği düşünülerek bir üniversite hastanesi COVID-19 kliniğinde yatan erişkin hastaların komorbid durumlarının ve komplikasyonlarının hastane maliyeti üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Koronavirüslerin milyonlarca yıldır var oldukları düşünölmekle birlikte, yapılan moleköler analizlerde ortak atalarının on bin yıl önce ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (30). Koronavirüslerin tanımlanması ise yakın zamanda mümkün olmuştur. İlk olarak 1930'lı yıllarda Koronavirüslerin tavuklarda enfeksiyöz bronşit yaptığı keşfedilmiş, sonrasında domuzlarda gastorenterit, farelerde ağır hepatit ve nörolojik hastalıklara neden oldukları gözlemlenmiştir (31). İnsanlarda enfeksiyona sebep olabildikleri ise, 1960'lı yıllarda gösterilebilmiştir. İnsan koronavirüsleri ilk olarak Tyrell ve Bynoe tarafından insan embriyonik trakeal organ kültürlerinde üretilerek tanımlanmış, insan gönüllölere intranazal yolla verildiğinde soğuk algınlığı benzeri semptomlar ortaya çıkardığı gösterilmiştir (32, 33). Daha sonra yapılan araştırmalarda, Hamre ve Procknow (1966) soğuk algınlığı benzeri semptomlarla başvuran hastalardan elde ettikleri doku kültürlerinde virüsü üreterek izole etmişlerdir (34, 35). Bu virüse, yüzeyinde bulunan çubuksu çıkıntılar taç görünümüne benzediğinden Koronavirüs (Taçlı virüs) ismi verilmiştir (36). Koronavirüslerin şematik yapısı Şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Koronavirüslerin şematik yapısı.*

*Kaynak no (37)'dan uyarlanmıştır.

Yakın zamana kadar insanlarda sadece hafif solunum yolu hastalıklarına neden olduğu belirtilen insan koronavirüslerine pek ilgi olmamıştır. Koronavirüs hakkındaki çalışmalar, 2000'li yıllara kadar büyük ölçüde hayvancılık endüstrisine yönelik olmuş ve daha çok hayvanlarda yol açtıkları enfeksiyonlar üzerinde gerçekleştirilmiştir. 2002 yılından önce sadece iki insan koronavirüsü (HCoV-229E ve HCoV-OC43) tanımlanabilmiştir. Ağır solunum yolu enfeksiyonu ile seyreden SARS salgınının 2003 yılında ortaya çıkması ile koronavirüsler hakkındaki algı tamamen değişmiştir. SARS salgını sonrası hem insan hem de hayvanlarda yapılan çalışmalarla birçok yeni koronavirüs türü keşfedilmiştir (38).

SARS-CoV, 21. yüzyılın ilk uluslararası acil sağlık durumu olarak 2002 yılının Kasım ayında Çin'in Guangdong eyaletinde ortaya çıkmış ve kısa sürede Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika'da toplam 29 ülkede görülmüştür. Ağır akut solunum sendromuna neden olabilen bu virüs nedeniyle 2003 Temmuz ayına kadar dünya genelinde 8096 vaka ve 774 ölüm rapor edilmiş, vaka ölüm hızı %9.6 olarak bulunmuştur (39). SARS-CoV'un bazı yarası koronavirüsleri ile önemli derecede filogenetik benzerlik göstermesi nedeniyle yeni bir beta koronavirüs türü olduğu anlaşılmıştır (40). SARS salgınına neden olan ve muhtemelen doğal rezervuarı yarasalar olan SARS-CoV, bir hayvan rezervuarından [ara konak (misk kedisi, çiftlikte yetiştirilen vahşi bir hayvan)] insanlara sıçramış ve ardından insanlar arasında yayılmıştır (41).

SARS salgınından sonra 2012 yılının Eylül ayında, Suudi Arabistan'ın Cidde şehrinde pnömoni ve akut böbrek hasarı (ABH) tanısı alan bir hastada yeni tip bir koronavirüs saptandığı raporlanmıştır. Günümüzdeki ismiyle MERS-CoV, Arap Yarımadası başta olmak üzere Kuzey Afrika, Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika'yı kapsayan geniş bir coğrafyaya yayılmıştır (42). MERS-CoV, 2012 yılından beri 27 ülkede tespit edilmiştir; Eylül 2019'un sonunda küresel olarak 851 ilişkili ölüm (vaka-ölüm hızı: %34.4) dahil olmak üzere laboratuvarca doğrulanmış toplam 2468 MERS vakası rapor edilmiştir. Ciddi hastalığa neden olabilen virüsün kökeni tam olarak anlaşılamamıştır ancak farklı virüs genomlarının analizine göre yarasalardan kaynaklanmış olabileceğine ve daha sonra bir noktada develere bulaştığına inanılmaktadır

(43). Serolojik çalışmalarda, Orta Doğu'daki tek hörgüçlü develerde MERS-CoV antikorları tanımlanmıştır (44).

2.2. COVID-19 Etiyoloji

Koronavirüsler; insan ve hayvanlarda hastalık oluşturabilen 65-125 nm çapında zarflı, tek zincirli, pozitif polariteli bir RNA virüs ailesidir ve RNA virüsleri içerisinde şimdiye kadar saptanan en büyük (yaklaşık 26 ile 32 kb(kilobaz) uzunluğunda) genom yapısına sahip virüslerdir. RNA genomunun büyük olması, virüsün replikasyonu sırasında konak hücreye daha az bağımlı olmasına yol açmaktadır (37, 45). Koronavirüsler; *Nidovirales* takımı, *Coronaviridae* ailesi, *Coronavirinae* alt ailesinde yer alır. Bu alt aile içerisinde, alfa koronavirüs (alfaCoV), beta koronavirüs (betaCoV), deltakoronavirüs (deltaCoV) ve gamakoronavirüs (gamaCoV) olmak üzere dört cins bulunmaktadır. Bunların içerisinde de alfaCoV ve betaCoV'un insanları enfekte ettiği bilinmektedir (46). Bugüne kadar insanları enfekte edebilen yedi insan koronavirüsü (HCoV) tanımlanmıştır. Günümüzde insanda enfeksiyon etkeni olduğu bilinen koronavirüsler Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. İnsanda enfeksiyon etkeni olduğu bilinen koronavirüsler.

Alfa koronavirüs	Beta koronavirüs
HCoV-229E	HCoV-HKU1
HCoV-NL63	HCoV-OC43
	SARS-CoV
	MERS-CoV
	SARS-CoV-2 veya Yeni Koronavirüs (2019-nCoV)

HCoV-229E ve HCoV-NL63 (alfaCoVler) ile HCoV-HKU1 ve HCoV-OC43 (betaCoVler) yaygın insan koronavirüsleridir. Çoğu insan, hayatlarının bir döneminde bu virüslerden bir veya daha fazlası ile enfekte olmaktadır. HCoV-229E ve HCoV-NL63 ile HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1'in insanlarda her yıl solunum yolu enfeksiyonlarının %15-30'una neden olduğu bilinmektedir. Bu virüsler genellikle soğuk algınlığına ve kendi kendini sınırlayan üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur ancak yenidoğanlarda, çocuklarda, bağışıklığı baskınlanmış bireylerde, yaşlılarda ve komorbiditeleri olanlarda

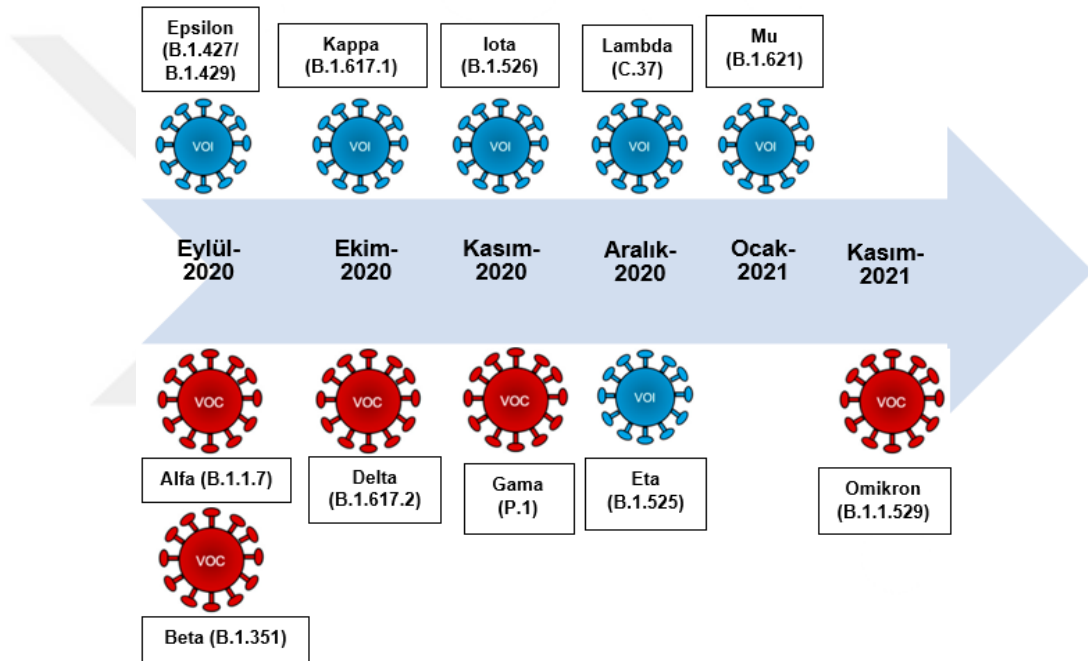
daha şiddetli hastalığa neden olabilmektedir. Bu virüslere bağlı olarak alt solunum yolu enfeksiyonları ortaya çıkabilir (45, 46). Bu HCoV enfeksiyonları her zaman solunum yolu ile sınırlı değildir. Solunum yolu hastalıklarının yanı sıra enterik ve nörolojik hastalıklara da neden olabilir. Bazı koşullar altında merkezi sinir sistemini enfekte edebilir. Hücre kültürü ve hayvan modellerinden elde edilen kanıtlarla bunların nörotropik ve nöroinvaziv potansiyelleri vurgulanmaktadır. İnsan merkezi sinir sisteminde HCoV RNA'nın tespiti, bu solunum yolu patojenlerinin insanlarda da doğal olarak nöroinvaziv olduğunu ve insan merkezi sinir sisteminde de enfeksiyon oluşturabileceklerini düşündürmektedir (47). Diğer insan koronavirüsleri SARS-CoV ve MERS-CoV, alt solunum yollarını enfekte ederek daha şiddetli klinik tablolar oluşturabilmektedir. Bu virüslerin daha öldürücü olduğu ve değişken klinik şiddette solunum ve solunum dışı belirtilerle kendini gösterdiği bilinmektedir.

Filogenetik analizlerde SARS-CoV ile benzerlik göstermesi nedeniyle Wuhan'da COVID-19 salgınına sebep olan yeni betakoronavirüs türü, Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi (ICTV) tarafından SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır (2, 48, 49). Günümüzde SARS-CoV-2'nin kökeni bilinmemekle birlikte, zoonotik bulaşmadan kaynaklandığı yaygın olarak kabul edilmektedir. Genomik analizler, SARS-CoV-2'nin yarasalarda bulunan bir türden evrimleşmiş olabileceğini göstermektedir. Genomik karşılaştırma, yarasa koronavirüsü olan betaCoV RaTG13 (*Rhinolophus affinis*) ile SARS-CoV-2 arasında yüksek homoloji (%96) ortaya çıkarmıştır (48). SARS ve MERS'e benzer şekilde SARS-CoV-2'nin yarasalardan ara konaklara (pangolinler ve vizonlar gibi) ve ardından insanlara bulaştığı varsayılmıştır (50).

2.2.1. SARS-CoV-2 Varyantları

Pandemi sürecinde bazıları aktif dolaşım ve iletim dinamikleri gösteren birkaç SARS-CoV-2 varyantı ortaya çıkmıştır. Birden fazla varyantın ortaya çıkmasıyla birlikte DSÖ ve CDC (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri), SARS-CoV-2'nin ortaya çıkan varyantlarını endişe verici varyantlar (Variants of Concern; VOCs) ve dikkate alınması gereken varyantlar (Variants of

Interest; VOIs) olarak iki temel başlık altında sınıflandırmıştır (51, 52). Küresel halk sağlığı üzerindeki etkileri göz önüne alındığında daha kolay yayıldığı, daha ciddi hastalığa neden olduğu, tedaviyi veya aşının etkinliğini etkilediği bilinen bir varyant tespit edilirse endişe verici varyant (VOC) olarak belirlenir. DSÖ'nün Haziran 2022 itibarıyla son epidemiyolojik güncellemesine göre pandeminin başlangıcından bu yana beş SARS-CoV-2 VOC ((Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Delta (B.1.617.2), Gama (P.1) ve Omikron (B.1.1.529) varyantı)) tespit edilmiştir (53). SARS-CoV-2 varyantlarının ortaya çıkışını özetleyen zaman çizelgesi Şekil 2.2'de verilmiştir (54).



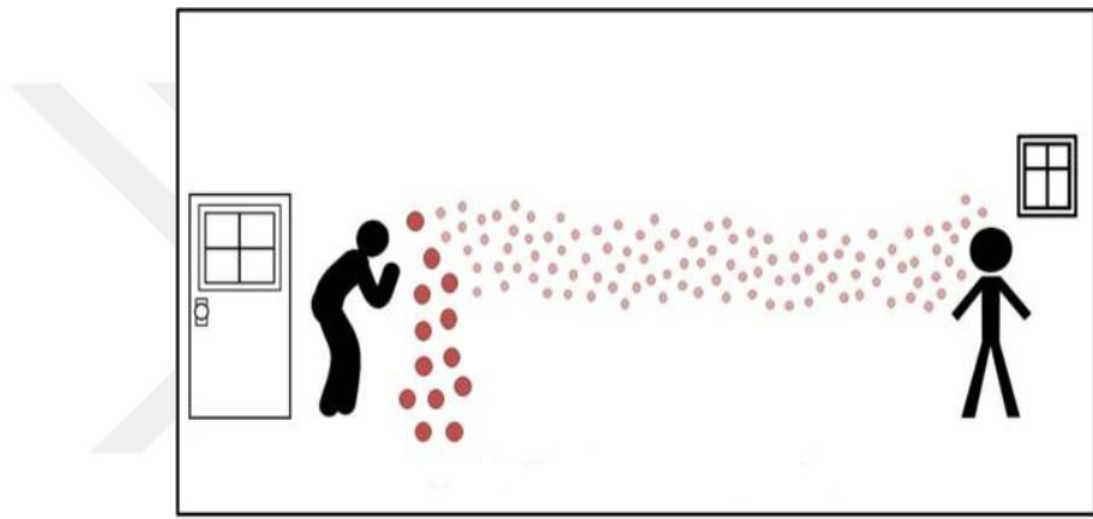
Şekil 2.2. SARS-CoV-2 Varyantları.*

VOC: endişe verici varyantlar. VOI: dikkate alınması gereken varyantlar. *Kaynak no (54)'ten uyarlanmıştır.

2.2.2. SARS-CoV-2'nin Bulaşma Yolları

SARS-CoV-2'nin bulaşması esas olarak virüsü taşıyan semptomatik bireylerin öksürme, hapşıрма ya da konuşma sırasında ürettiği solunum damlacıklarının solunmasıyla gerçekleşmektedir. Damlacıkla yayılım, genellikle aralarındaki mesafe iki metreden az olan bireyler arasındadır (55).

Bulaşın presemptomatik ve asemptomatik bireylerden de kaynaklandığı gösterilmiştir (56). Virüs ayrıca kötü havalandırılan, kalabalık ve insanların uzun zaman geçirme eğiliminde olduğu iç mekanlarda daha fazla yayılabilir. Bunun nedeni de daha küçük olan aerosol partiküllerinin havada asılı kalabilmesi veya konuşma mesafesinden daha uzağa gidebilmesidir (uzun mesafeli aerosol veya uzun mesafeli hava yoluyla bulaşma olarak ifade edilir, iç mekanlarda havada metrelerce mesafe kat edebilir). Damlacık iletimi ve aerosol iletimi Şekil 2.3'te gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Damlacık iletimi ve aerosol iletimi.*

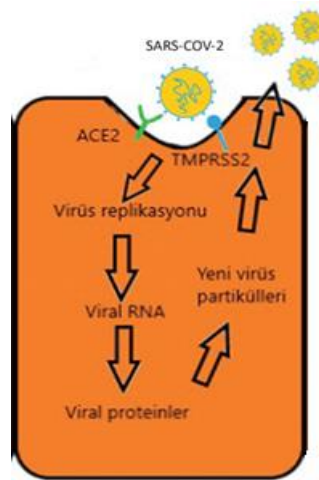
*Kaynak no (57)'den yararlanılmıştır.

İnsanlar; virüs bulaşmış yüzeylere veya nesnelere dokunduktan sonra gözlerine, burunlarına veya ağızlarına dokunduklarında da enfekte olabilirler. Virüsün nesneler ve yüzeyler üzerindeki canlılık süresini değerlendiren bir çalışmada SARS-CoV-2'nin plastik ve paslanmaz çelik üzerinde 2-3 güne kadar, karton/mukavva üzerinde 1 güne kadar, bakırda ise 4 saate kadar bulunabileceği gösterilmiştir (58). Başka bir çalışmada, yoğun bakım ünitelerinde genel servislere göre çevresel kontaminasyonun daha yüksek olduğu ve SARS-CoV-2'nin zeminlerde, bilgisayar farelerinde, çöp kutularında ve hasta yatağı korkuluklarında bulunabileceği tespit edilmiştir (59).

Bazı çalışmalardan elde edilen verilerde, SARS-CoV-2 ile enfekte bireylerin dışkılarında canlı virüs bulunduğu ve fekal-oral bulaşmanın olası olabileceği bildirilmiştir. SARS-CoV-2'nin fekal-oral bulaşma olasılığının - özellikle sanitasyonun yetersiz olduğu yerlerde- olumsuz etkilerinin olabileceği belirtilmiştir (60).

2.3. COVID-19 Patogenez

Yapısal ve filogenetik olarak SARS-CoV-2, SARS-CoV ve MERS-CoV'a benzer ve dört ana yapısal proteinden oluşur: Diken (Spike, (S)), membran (M), zarf (Envelop, (E)) ve nükleokapsid (N) proteini (61). Koronavirüslerin ve konak tropizminin çeşitliliğini belirleyen Spike glikoproteini, viral yüzeyden çıkan transmembran trimerik glikoproteinden yapılı olup iki fonksiyonel alt birimden oluşmaktadır. S1 alt birimi konak hücre reseptörüne bağlanırken S2 alt birimi viral ve selüler membranların füzyonundan sorumludur (61, 62). Anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2), SARS-CoV için fonksiyonel reseptör olarak tanımlanmıştır. SARS-CoV-2, SARS-CoV-2 spike veya S proteinini (S1) tip II alveolar epitel hücreleri gibi solunum epitelindeki ACE2 reseptörlerine bağlar. Daha sonra S2 proteini, konak hücrenin yüzeyindeki transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) tarafından ayrılır ve aktive edilir. Böylece konak hücre ile virüs membranlarının füzyonu gerçekleşir ve viral RNA genomu konak hücrenin sitoplazması içine girer (Şekil 2.4) (63).



Şekil 2.4. SARS-CoV-2'nin konakçı hücreyi enfekte etmesi.*

*Kaynak no (64)'ten yararlanılmıştır.

Virüsün akciğer hücrelerinde aktif replikasyonu ve salınımı; ateş, miyalji, baş ağrısı ve solunum semptomları gibi spesifik olmayan semptomlara yol açar (65). ACE 2 reseptörlerinin farklı dokulardaki dağılımı, enfeksiyon bölgelerini ve hasta semptomlarını açıklayabilir. ACE2 reseptörleri akciğerlerdeki solunum epitelinin yanı sıra üst özofagusta, ileumda enterositlerde, kalpte miyokardiyal hücrelerde, böbreğin proksimal tübül hücrelerinde ve mesanenin ürotelyal hücrelerinde de eksprese edilir (66). Bu durum, gastrointestinal semptomları ve kardiyovasküler komplikasyonları açıklayabilir.

Viral girişten sonra ilk inflamatuvar yanıt T hücrelerini enfeksiyon bölgesine çeker, burada virüs yayılmadan önce enfekte olmuş hücreler elimine edilir ve çoğu insanda iyileşme sağlanır. Şiddetli hastalık gelişen hastalarda ise SARS-CoV-2, anormal bir konakçı bağışıklık tepkisi ortaya çıkarır (67). Örneğin, COVID-19'dan ölen hastaların akciğer dokularının postmortem histolojisinde; iki taraflı yaygın alveolar hasar, hiyalin membran oluşumu, interstisyel mononükleer inflamatuvar infiltratlar görülmüştür. Ayrıca viral hücresel değişikliklere işaret eden, alveoler boşluklarda belirgin nükleoller ile karakterize, atipik genişlemiş pnömositlere sahip çok çekirdekli sinsityal hücreler izlenebilmektedir. Bu bulgular, SARS ve MERS enfeksiyonunda görülen bulgularla benzemektedir (68, 69) ancak SARS ve MERS olgularından farklı olarak COVID-19 olgularında masif mukus sekresyonları izlenmiştir. COVID-19'un ayırt edici bir özelliği, genç erişkinlerde bile COVID-19'un ciddiyetini açıklayabilen, solunum yollarında fibröz eksudalı mukus tıkaçlarının varlığıdır (70). Bu, potansiyel olarak akciğerlerde biriken proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretiminden kaynaklanır; sonunda akciğer parankimine zarar verir (67). Sitokinler normalde immünite, inflamasyon ve hematopoezde aracılık eder ve bunları düzenler; bununla birlikte bazı hastalarda immün yanıtın daha da artması ve diğer organlarda sitokinlerin birikmesi, geniş doku hasarına veya bir sitokin salınım sendromuna (sitokin fırtınası) neden olabilir. Bu da kapiller zayıflık, trombüs oluşumu ve organ işlev bozukluğu ile sonuçlanabilir (67, 71).

SARS-CoV-2'nin başlıca hedefi solunum sistemi olsa da, gastrointestinal, hepatobiliyer, kardiyovasküler, renal ve merkezi sinir sistemi

gibi diğer ana organ ve sistemlerini de etkileyebilir. SARS-CoV-2'nin neden olduğu organ işlev bozukluğu; genel olarak direkt viral toksisite, vaskülit/tromboz/tromboinflamasyonun neden olduğu iskemik hasara sekonder anormallikler, immün disregülasyon ve renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) disregülasyonu mekanizmalardan biri veya bunların bir kombinasyonu ile açıklanabilir (72).

2.4. COVID-19 Epidemiyolojisi

DSÖ Çin Ülke Ofisi, 31 Aralık 2019 tarihinde Çin'in Hubei Eyaleti Wuhan Şehri'nde tespit edilen bir dizi etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları hakkında bilgilendirilmiştir. Sonrasında bu vakalardan alınan bronkoalveolar lavaj sıvısı örneklerinde yeni bir koronavirüsün tespit edildiği, 9 Ocak 2020 tarihinde duyurulmuştur (3). ICTV'nin Koronavirüs Çalışma Grubu (CSG) tarafından, 2002'den beri şiddetli solunum yolu hastalıkları ile ilişkilendirilen üçüncü beta CoV ve insanlarda hastalığa neden olan yedinci CoV, SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır (2). DSÖ, SARS-CoV-2'nin neden olduğu hastalığın COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) olarak adlandırıldığını 11 Şubat 2020'de ilan etmiştir (1).

İlk vakalar, canlı hayvanların da satıldığı Huanan Deniz Ürünleri pazarıyla ilişkilendirilmiştir (73). Deniz ürünleri pazarı, hayvanlardan insanlara bulaşan zoonotik bir enfeksiyon kaynağı olarak görülmesi üzerine dezenfekte edilerek kapatılmıştır. Bu müdahaleye rağmen, rapor edilen enfekte kişilerin sayısı hızla artmaya devam etmiştir. Daha sonra tespit edilen ilk vaka grubu, Huanan Deniz Ürünleri pazarı ile hiçbir ilişki göstermemiş ve insandan insana ilk bulaşma doğrulanmıştır ayrıca bazı sağlık çalışanlarında hastane enfeksiyonları da bildirilmiştir (74, 75). COVID-19 başlangıçtaki ilk sporadik salgından bölge sınırlı bir salgına ve sonrasında bir pandemiye hızla genişlemiştir. 30 Ocak 2020'de salgının PHEIC kriterlerini karşıladığı kabul edilmiştir (5). Pek çok ülkede COVID-19 vakalarının görülmesi ve virüsün hızla yayılmasıyla birlikte DSÖ tarafından 11 Mart 2020'de pandemi ilan edilmiştir (6).

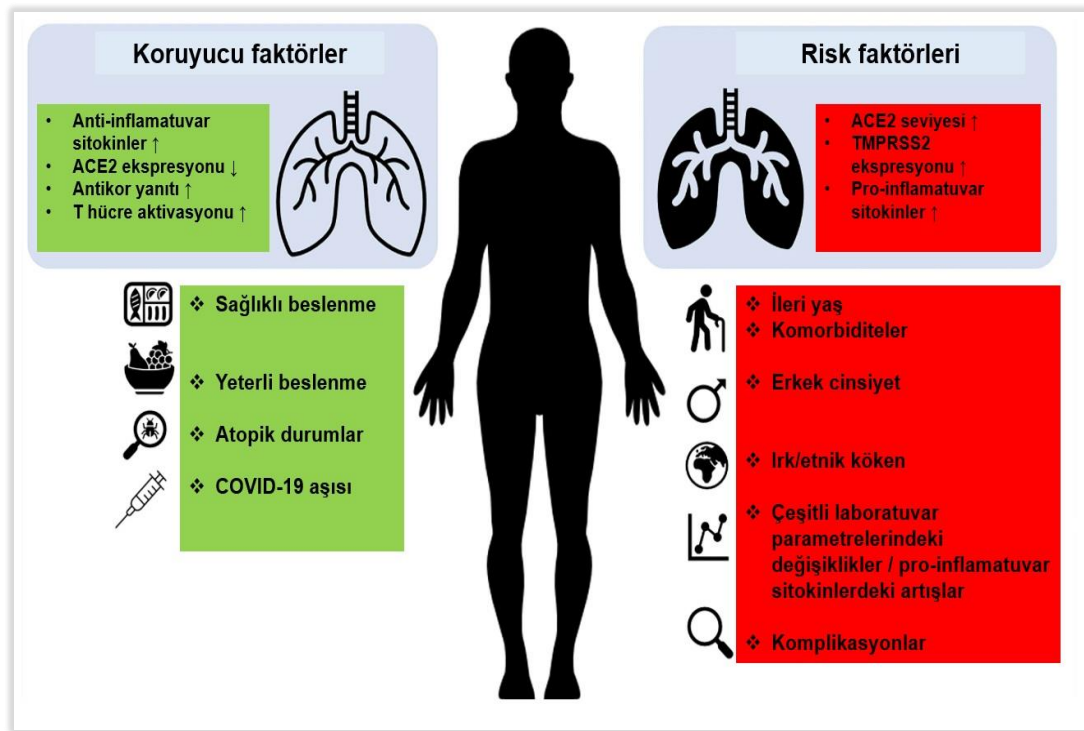
DSÖ'ye göre viral salgınların ortaya çıkması ciddi bir halk sağlığı riskini teşkil etmektedir. Son yirmi yıla bakıldığında 2002'den 2003'e kadar SARS-CoV, 2009'da Influenza A H1N1 ve 2012'de MERS-CoV gibi virüslerin neden olduğu çeşitli salgınlar gerçekleşmiştir. Bu salgınların küresel sağlık üzerinde önemli etkilerinin olduğu belirtilmiştir. DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edilen COVID-19 salgını, Temmuz 2022 itibarıyla dünya çapında 560 milyondan fazla vakaya ve 6 milyondan fazla ölüme neden olmuştur (15).

COVID-19 salgını ve etkileri tüm dünyada devam etmektedir. Salgının başlangıcından bu yana SARS-CoV-2'de çok sayıda mutasyon gelişmiştir. Oluşan mutasyonlar nedeniyle yeni varyantlar (VOCs, VOIs) ortaya çıkmıştır. DSÖ tarafından yapılan son epidemiyolojik güncellemeyle Haziran 2022 itibarıyla dünya çapında 200'den fazla ülkenin SARS-CoV-2 varyantlarını bildirdiği duyurulmuştur (53). Bilinen VOC'lar arasında Omikron varyantı, ilk olarak Güney Afrika ve Botsvana'da tanımlanmış ve 24 Kasım 2021'de DSÖ'ye yeni bir varyant olarak bildirilmiştir. B.1.1.529 olarak da bilinen bu yeni varyant hızla yayılmış ve 26 Kasım 2021'de DSÖ tarafından endişe verici varyant olarak sınıflandırılmıştır (76, 77). Omikron varyantı, şimdiye kadar en çok mutasyona uğramış SARS-CoV-2 varyantıdır; yüksek bulaşıcılığı ve bağışıklıktan kaçınma yeteneği küresel endişeleri artırmıştır (78). Hastalığın bulaşıcılığını veya bulaşabilirliğini tanımlamak için kullanılan önemli bir epidemiyolojik parametre olan temel üreme sayısı (R_0) değeri ile ilgili olarak yapılan sistematik inceleme ve meta-analizlerde, Omikron varyantının ortalama R_0 değeri 9.5 olarak hesaplanmış; SARS-CoV-2'nin orijinal soyunun R_0 değeri (2.5) ve Delta varyantının ortalama R_0 değerinden (5.9) daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (79, 80).

Son epidemiyolojik verilere göre (20.07.2022) en fazla sayıda vaka ve ölüm ABD'den bildirilmiştir, onu Hindistan ve Brezilya izlemiştir (15). CDC verilerine göre COVID-19'un, 2020'de yaklaşık 351.000 ölümlle kalp hastalığı ve kanserden sonra ABD'de önde gelen üçüncü ölüm nedeni olduğu belirtilmiştir (81). DSÖ'nün COVID-19 için global vaka ölüm hızına (CFR) ilişkin mevcut tahmini %1.15'tir (15). Bununla birlikte vaka ölüm hızı yaş, altta yatan

komorbiditeler ve hastalığın ciddiyeti gibi faktörlerden etkilenir ve ülkeler arasında da önemli ölçüde farklılıklar gösterir.

Hastalığı geçirmemiş olan herkes hastalığa karşı duyarlıdır, her yaştan birey COVID-19 hastalığına yakalanma riski altındadır. Halihazırda ileri yaş, erkek cinsiyet, önceden var olan komorbiditeler ve ırk/etnik farklılıklar dahil olmak üzere, yetişkinlerde COVID-19 morbidite ve mortalitesini arttırmada potansiyel bir etkiye sahip olan bir dizi risk faktörü tanımlanmıştır. Bu faktörlere ek olarak laboratuvar parametreleri ve pro-inflamatuvar sitokinlerdeki değişiklikler ve olası komplikasyonlar, COVID-19'un ciddi veya kritik bir aşamaya ilerlediğini gösterebilir. Buna karşılık sağlıklı bir diyet, yeterli ve dengeli beslenme, atopik koşullar (alerjik rinit varlığı ve/veya egzama ve/veya gıda alerjisi gibi) ve COVID-19 aşısı; SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı koruyucu faktörler olarak rol oynayabilir (82). COVID-19'un hastalık şiddeti, morbidite ve mortalitesi için koruyucu ve risk faktörleri Şekil 2.5'te gösterilmiştir.



Şekil 2.5. COVID-19'un hastalık şiddeti, morbidite ve mortalitesi için koruyucu ve risk faktörleri.*

(ACE2: Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2.

TMPRSS2: Transmembran proteaz serin 2.)

*Kaynak no (82)'den uyarlanmıştır.

COVID-19 hastalığında klinik semptomların ortaya çıkmasında yaş en güçlü parametredir, 20 yaşın altındakilerde klinik semptom görülme olasılığı %20'lerde iken yetişkin yaş gruplarında yaklaşık %70'lerdedir (83). Yapılan çalışmalarda, ağır ve kritik hastalığa ilerleyen veya ölümlle sonuçlanan COVID-19 hastalarının oranı, özellikle ≥ 50 yaştan sonra artan yaşla birlikte yükselmektedir (84-87). Ayrıca, artan yaşla birlikte komorbidite sayılarının da istikrarlı bir şekilde arttığı ve bu durumun yaşlılarda daha yüksek morbidite ve mortaliteye neden olabilecek faktörlerin başında geldiği de belirtilmiştir. CDC'ye göre, ABD'de tüm vakaların %31'ini ≥ 65 yaş grubu oluştururken; hastaneye yatışların %45'ini yine bu yaş grubundakiler oluşturmaktadır. ABD'de yoğun bakım ünitesine başvuranların %53'ü ve ölümlerin %80'i, ≥ 85 yaş grubundakilerdir (88). Çin'deki 79.394 COVID-19

hastasından elde edilen verilere göre ≥ 60 yaşındaki hastalar için ölüm oranı, 30-59 yaşındaki hastalardan yaklaşık 5.1 kat daha yüksek bulunmuştur (89). Türkiye’de Sağlık Bakanlığı tarafından en son yayınlanan 25.10.2020 tarihli verilerde ölenlerin %73’ünü ≥ 65 yaş grubundakiler oluşturmaktadır (90). COVID-19’da cinsiyete ilişkin veriler, erkekler ile kadınların benzer hastalık insidansına sahip olduğunu gösterirken erkek hastaların kadın hastalara kıyasla COVID-19’a bağlı ciddi hastalık geçirme ve artmış mortalite riski altında olduğunu belirtmektedir (91, 92). İtalya’da ülke çapında yürütülen COVID-19 sürveyans çalışmasında ölenlerin %80’inin erkek olduğu rapor edilmiştir (93). Solunum yolu enfeksiyon hastalıklarında dezavantajlı sosyoekonomik seviyede olan bireylerde hastaneye yatış riskinin arttığı bildirilmiştir (94). COVID-19 hastalık yükü yoksulluğun yüksek olduğu bölgelerde daha fazla bulunmuştur (95). Örneğin, COVID-19 ile ilgili enfeksiyon şiddeti ve ölüm oranı farklı ırksal/etnik gruplar arasında farklılık göstermektedir (96). ABD ve Birleşik Krallık’ta yapılan 50 çalışmayı içeren bir meta-analizin sonuçları; Siyah, Hispanik ve Asyalı etnik azınlık gruplarındaki kişilerin COVID-19 enfeksiyonuna yakalanma ve COVID-19 nedeniyle ölme riskinin yüksek olduğunu raporlamıştır (97). ABD’deki ırksal/etnik azınlıklar daha genç yaşlarda COVID-19 pandemisinden orantısız şekilde etkilenmişlerdir (95).

Mevcut haliyle COVID-19’un ağır/kritik hastalığa ve ölüme neden olabildiği görülmüştür ancak tüm dünyada COVID-19 pandemisinin gerçek boyutu tüm yönleriyle hâlâ net değildir. COVID-19 hakkında birçok belirsizlik bulunmaktadır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde hâlâ pandeminin boyutu, hastaların klinik spektrumu, semptomatik vakaların yaygınlığı, gerçek ölüm oranları gibi veriler net değildir. Örneğin, gelişmekte olan birçok ülkenin çeşitli sebeplerle COVID-19 verilerini standartlara uygun tutamaması ve/veya ülkelerin kendisinden kaynaklanan yanlış, eksik/hatalı bildirimleri nedeniyle negatif vaka ve/veya ölüm oranları ile karşılaşılması da son derece olasıdır. Her yaştan birey COVID-19 hastalığına yakalanma riski altında olsa da tüm bu durumlar göz önünde bulundurulduğunda şimdiye kadar yapılan epidemiyolojik çalışmalarda özellikle yaşlılık, erkek cinsiyet ve komorbiditeler COVID-19’un ağır seyretmesinde etkili faktörler olarak gözükmektedir.

2.5. COVID-19 Klinik Özellikler

2.5.1. Genel Klinik Belirti ve Bulgular

Çin Halk Cumhuriyeti Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından Nisan 2020'de yürürlüğe giren Yeni Koronavirüs Pnömonisi Tanı ve Tedavi Protokolü'ne (versiyon 7) göre, kuluçka süresi genellikle 3-7 (1-14) gündür (98). Bir meta-analiz çalışmasında ortalama kuluçka süresi 5.8 gün olarak bulunmuştur. Ortanca kuluçka süresi 4.8 gündür (99). Kuluçka süresinin yeni varyantlar ile birlikte kısaldığı belirtilmiştir (100, 101). COVID-19'da ana belirtiler ateş, halsizlik ve kuru öksürüktür (98). 215 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde COVID-19'un en yaygın klinik belirtileri ateş, öksürük, halsizlik ve nefes darlığıdır (sırasıyla %76.2, %60.4, %33.6 ve %26.2) (102). Diğer belirtiler burun tıkanıklığı, burun akıntısı, boğaz ağrısı, kas ağrısı, eklem ağrısı, baş ağrısı, hemoptizi, bulantı, kusma ve ishaldir (98, 102).

Yeni varyantlarla birlikte enfekte bireylerde semptomlar ve klinik seyir değişkenlik gösterebilmektedir. İngiltere'de 1 Mayıs 2020 ile 31 Mart 2022 dönemi boyunca farklı varyantlarla ilişkili değişen semptom profillerinin incelendiği çalışmada, Omikron varyantı olanlarda önceki varyantlara kıyasla koku ve tat duyusu kaybının daha az ancak soğuk algınlığı ve grip benzeri semptomların daha fazla raporlandığı gösterilmiştir (103). Aşılarla birlikte görülen semptomların azalabildiği, hastanın asemptomatik hale gelebildiği de belirtilmektedir (104).

Bazı hastalarda klinik durum şiddetlidir; dispne ve/veya hipoksemi gelişir ve akut solunum sıkıntısı sendromu, septik şok, refrakter metabolik asidoz, koagülopati, çoklu organ yetmezliği vb. görülebilir. Kritik hastalarda ateş, orta veya düşük şiddettedir hatta hiç ateş olmayabilir. Çoğu hastada prognoz iyidir ancak yaşlılarda ve kronik hastalığı olanlarda prognoz daha kötüdür. COVID-19'lu hamile kadınların klinik seyri, aynı yaştaki hamile olmayan hastalarinkine benzerdir. Çocuklardaki semptomlar yetişkinlere nispeten daha hafiftir. Bazı yenidoğan ve çocuklarda kusma ve ishal gibi atipik semptomlar olabilir veya yalnızca letarji ve nefes darlığı görülebilir (98) .

2.5.2. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları

Hastalığın erken evrelerinde periferik kanda lökosit sayısı normal veya azalmıştır, lenfosit sayısı azalmıştır. Bazı hastalarda karaciğer enzimleri, laktat dehidrojenaz (LDH), kreatin kinaz ve myoglobin yükselmiştir. Kritik hastalarda yüksek troponin seviyeleri de görülebilir. Çoğu hastada yüksek C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) değerleri vardır, prokalsitonin seviyesi ise genellikle normal sınırlardadır. Ağır hastalarda D-dimer artmış, periferik kanda lenfosit sayısı progresif olarak azalmıştır (98). Ağır ve kritik hastalarda sıklıkla yüksek serum IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1 ve TNF- α plazma seviyeleri görülmüştür (85).

Hastalığın erken evrelerinde akciğerde özellikle periferik zonlarda çok sayıda yamalı opasiteler ve interstisyel değişiklikler gözlenir. Daha sonrasında her iki akciğerde buzlu cam görünümü ve yaygın infiltratlar gelişir. Ağır hastalarda konsolidasyon görülebilir ancak plevral efüzyon nadirdir (98). Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulu tarafından pandemi döneminde hasta triyajının objektif yönetilmesi amacıyla radyolojik raporlama ile ilgili önerileri içeren bir tablo oluşturulmuştur (Tablo 2.2) (4, 105).

Tablo 2.2. COVID-19 toraks BT bulguları ve raporlama önerileri*.

Sınıflandırma	Gerekçe	BT Bulgusu	Önerilen raporlama şekli
Tipik görünüm	COVID-19 pnömonisi için sıklıkla bildirilen görüntüleme bulguları	•Periferal, bilateral (multilober) BCO^a (konsolidasyon ve kaldırım taşı görünümü de eşlik edebilir) •Multifokal yuvarlak BCO (konsolidasyon ve kaldırım taşı görünümü de eşlik edebilir) •Ters hale veya organize pnömoninin diğer bulguları	COVID-19 pnömonisinin sık olarak bildirilen görüntüleme bulguları mevcuttur ama influenza pnömonisi ve organize pnömoni benzer görünüm oluşturabilir.
Belirsiz görünüm	COVID-19 pnömonisi için spesifik olmayan görüntüleme bulguları	Tipik bulguların yokluğu ve aşağıdakilerin varlığı: •Yuvarlak veya periferik olmayan multifokal, diffüz, perihiler veya tek taraflı BCO (+/- konsolidasyon) •Yuvarlak ve periferik olmayan az sayıda küçük BCO	Bulgular COVID-19 pnömonisinde görülebilir ama nonspesifiktir ve bir dizi enfeksiyonda ve enfeksiyon dışı hastalıkta izlenebilir.
Atipik görünüm	COVID-19 pnömonisi için nadir bildirilmiş ya da daha önce raporlanmamış bulgular	Tipik veya belirsiz bulguların yoluğu ve aşağıdakilerin varlığı: •BCO'nun olmadığı lobar veya segmental konsolidasyon •Ayrık küçük nodüller (tomurcuklanmış ağaç görünümü) •Kavitasyon •İnterlobüler septal kalınlaşmanın eşlik ettiği plevral efüzyon^b	Görüntüleme bulguları COVID-19 pnömonisi için atipiktir. Alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.
Negatif	Pnömoni bulguları mevcut değil	•Pnömoniyi düşündürecek BT bulguları yok	Pnömoni lehine BT bulgusu yoktur (BT COVID-19 hastalığının erken aşamalarında negatif olabilir).

^aBCO: Buzlu cam opasiteleri

^bBuzlu cam alanlarının dışında septal kalınlaşma atipik bir özelliktir. Bunun plevral efüzyonla birlikteliği kalp yetmezliği gibi başka patolojileri öne çıkarabilir. Plevral efüzyon COVID-19 pnömonisinde ağır vakalarda görülebilen nadir bir bulgudur.

*Kaynak no (4, 105)'den yararlanılmıştır.

2.6. COVID-19 Tedavisi

Çoğu COVID-19 hastasının prognozu iyidir, önemli bir bölümü tedavi gerektirmeden hafif düzeyde hastalık tablosuyla evde istirahatle iyileşir. Çoğu zaman semptomları hafifletmek için basit analjezikler ya da antipiretiklerin kullanılması yeterlidir. Sağlık tesislerine aşırı yüklenmemek için hafif COVID-19 vakalarında genellikle ayakta tedavi protokolü uygulanır ve hastalar evlerinde kendilerini izole ederler (106). Hasta yönetimi esas olarak destekleyici ve semptomatik tedaviye ve solunum yetmezliğini önlemeye dayanır (107).

Hastaların tedavisi hakkında her geçen gün yeni bilgiler ortaya çıkmaktadır. Yeterli bilimsel kanıt olmasa da birçok ülkede çeşitli tıbbi ajanlar COVID-19 tedavisinde denenmektedir. Antiviral, antiretroviral, antimalaryal, antiinflamatuvar, kortikosteroid, immünomodülatör ve immünoglobulin tedavileri dahil olmak üzere hastalığı farklı aşamalarda tedavi etmek için kullanılan çok çeşitli terapötik stratejiler vardır (108). Virüsün kendisini veya konak hücrelerinde çoğalmasını inhibe etmek amacıyla çalışılmış veya çalışması devam eden çok sayıda ilaç bulunmaktadır (109). SARS-CoV-2, 2020 yılının başlarında tanımlanmasına rağmen COVID-19 için güvenilirliği ve etkinliği kesin olarak kanıtlanmış bir antiviral tedavi henüz bulunmamaktadır (110). COVID-19 tedavisinde ilk 7-10 günde virüsün kendisi veya konak hücredeki çoğalma süreçlerini hedefleyen ajanlar kullanılmaktadır. İlk 7-10 günden sonrasında ise virüse karşı konağın verdiği dengesiz bağışık yanıt, hiperinflamasyon süreci ve koagülasyon sistemleri hedef alınmaktadır (109). Antiviral tedavilerin COVID-19'un erken döneminde ve hastalığın hafif-orta semptomlarla seyrettiği dönemde etkili olması beklenmektedir (109, 110). Erişkinlerde COVID-19 klinik spektruma göre antiviral tedavi önerileri Tablo 2.3'de verilmiştir.

Tablo 2.3. Erişkinlerde COVID-19 klinik spektruma göre antiviral tedavi önerileri**.

Antiviral tedavi önerileri	Klinik spektrum			
	Hafif/ Ayaktan	Orta/ Ayaktan veya hastanede	Ağır/ Hastanede	Kritik/ Yoğun bakımda
Konvalesan plazma	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez
Monoklonal antikorlar*	Önerilir ^a	Önerilir ^a	Önerilir ^b	Önerilmez
Favipiravir	Önerilmez ^c	Önerilmez ^c	Önerilmez	Önerilmez
Remdesivir	Önerilir ^{d,e,f}	Önerilir ^{e,f}	Önerilmez ^c	Önerilmez
Molnupiravir	Önerilir ^g	Önerilir ^g	Önerilmez	Önerilmez
Pakslovid	Önerilir ^g	Önerilir ^g	Öneri yok	Öneri yok

a:Ağır hastalık açısından risk faktörü bulunan ve semptom süresi 10 günden kısa olan hastalara önerilir.

b:Bağışıklığı baskılanmış hastalarda semptom süresine bakılmaksızın, bağışıklığı baskılanmamışlarda semptomların ilk 10 gününde kullanılabilir (Anti SARS-CoV-2 antikorları negatif olanlarda önerilir).

c:Sadece farklı doz seçeneklerini de içeren, iyi tasarlanmış klinik araştırmalarda kullanılabilir. Gebelerde kullanılmaz.

d:İntravenöz yoldan verildiği için hastanede yatan hafif seyirli hastalarda kullanılabilir.

e:Gebelerde kullanımı konusunda yeterli veri yoktur, beklenen yararı fazla ise hekim kararı ile kullanılabilir.

f:Ağır hastalık açısından risk faktörü olan ve semptom süresi 7 günden kısa olan hastalarda kullanılabilir.

g:Ağır hastalık açısından risk faktörü olan ve semptom süresi 5 günden kısa olan hastalara önerilir. Gebe ve emzirenlerde kullanılmamalıdır.

(Not: Ağır COVID-19 açısından risk yaratan durumlar ve hastalıklar şunlardır: Yaşlılık (≥65 yaş), gebelik, bağışıklığı baskılayan hastalık varlığı ve/veya ilaç kullanımı, diabetes mellitus, obezite (VKİ>30kg/m²), kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, hipertansiyon, kardiovasküler hastalıklar (konjenital kalp hastalıkları, kalp kapak hastalıkları dahil), kronik akciğer hastalıkları (KOA, orta-ağır şiddetli astım, kistik fibroz, interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyon gibi), orak hücreli anemi, nörolojik gelişimsel hastalıklar (serebral palsy gibi), Down sendromu, diğer tıbbi kompleks durumlar (genetik veya metabolik sendromlar veya ağır konjenital anomaliler), medikal destek alanlar (trakeostomi, gastrostomi, solunum desteği gibi)). *SARS-CoV-2'ye özgü monoklonal antikorlar. **Kaynak no (109)'dan yararlanılmıştır.

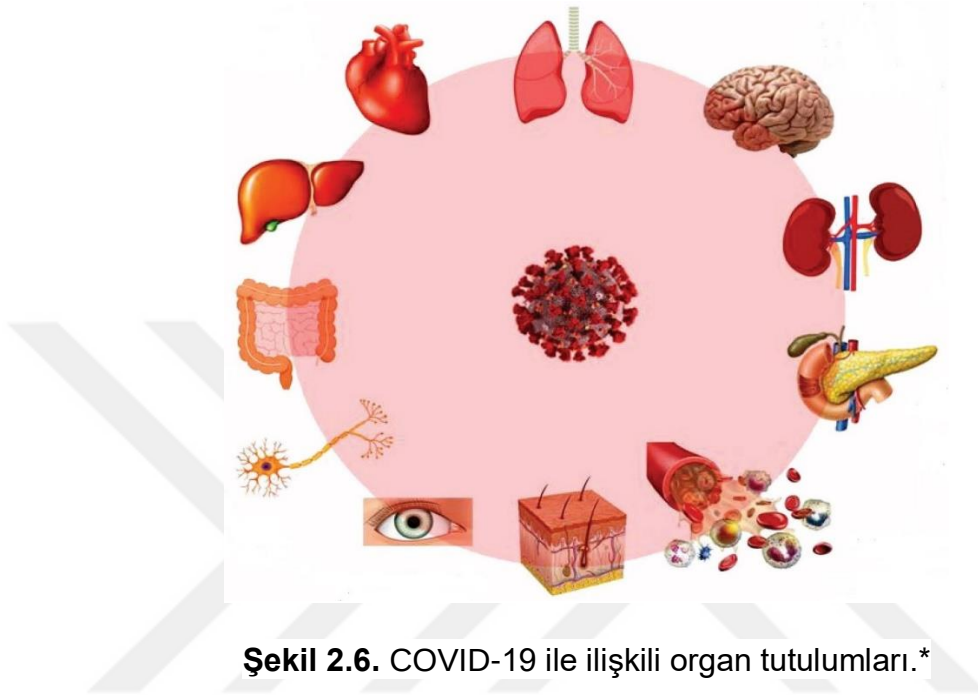
2.7. Komplikasyonlar

COVID-19, pandeminin başlangıcında sadece solunum sistemini ilgilendiren bir hastalık olarak görülse de ilerleyen süreçte artan kanıtlarla birlikte böyle olmadığı anlaşılmıştır. COVID-19, vücuttaki birçok sistemi etkileyebilen bir hastalıktır ve klinik komplikasyonlar görülebilmektedir (Şekil 2.6) (111, 112). COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların solunum ve solunum dışı komplikasyonlar açısından risk altında olduğu bildirilmektedir.

Brileşik Krallık'ta çok merkezli prospektif bir kohort çalışmasında COVID-19 tedavisi için hastaneye başvuran hastaların %49.7'sinde en az bir komplikasyon geliştiği rapor edilmiştir. Renal (%24.3), kompleks solunum (bakteriyel pnömoni, ARDS, ampiyem, pnömotoraks ve plevral efüzyon gibi) (%18.4) ve sistemik (%16.3) komplikasyonlar en sık görülenlerdir. Kardiyovasküler (%12.3), gastrointestinal (%10.8) ve nörolojik (%4.3) komplikasyonlar da bildirilmiştir (113). Bir meta-analizde en sık görülen komplikasyonların akut respiratuar distres sendromu (ARDS) (%33.1), aritmi (%16.6), akut kardiyak hasarı (%15.6), kalp yetmezliği (%11.5) ve akut böbrek hasarı (ABH) (%9.9) olduğu belirtilmiştir. Çoğu Çin ve diğer Asya ülkelerinden 44 çalışmayı içeren bir başka meta-analizde en sık görülen komplikasyonların akut kardiyak hasar (%15.0), venöz tromboembolizm (%15.0), ARDS (%14.0) ve ABH (%6.0) olduğu rapor edilmiştir (114).

COVID-19'un olası komplikasyonlarını anlamak, sağlık bakım sistemlerinde hasta yönetimi için önemlidir. COVID-19 pandemisinde hastanede yatan hastalarda görülen hastane içi komplikasyonların sağlık hizmeti kullanımında kısa vadeli etkilerinin yanında uzun vadeli sonuçlarının olması muhtemeldir. Hastane içi komplikasyon oranları hakkında elde edilen bilgi; COVID-19 hastalarının tedavisi, tedavi sonrası/post-covid normal aktivitenin yeniden başlatılması ve aşılama için önemlidir. Sağlık sistemleri için bu veriler, acil hazırlık tedbirlerinin (kaynakların, ekipmanın ve personelin tahsisi) alınması ve ek morbiditeye maruz kalabilecek bir nüfusa sağlık hizmeti sunumunun uzun vadeli planlaması için hayati öneme sahip olabilir (113).

Bu bakımdan, COVID-19 komplikasyonları önümüzdeki yıllarda sağlık ve sosyal bakım üzerinde önemli bir yük oluşturabilir. Hastaların var olan komorbiditeleri yanında komplikasyonların da incelenmesi önem arz etmektedir.



Şekil 2.6. COVID-19 ile ilişkili organ tutulumları.*

*Kaynak no (112)'den yararlanılmıştır.

Respiratuar Komplikasyonlar

Hastanede yatan COVID-19 hastalarının majör morbidite ve mortalitesi, ARDS'ye yol açan akut viral pnömoniye bağlanmaktadır (115). Ölümün önde gelen nedeni ARDS'den kaynaklanan solunum yetmezliğidir (116). Hastanede yatan COVID-19 hastalarının yaklaşık %20'sinde akut solunum yetmezliği geliştiği, yüksek akımlı nazal kanül oksijen tedavisinden invaziv mekanik ventilasyonla oksijen tedavisine kadar ihtiyaç duyulduğu rapor edilmiştir (117). Plevral efüzyon, bildirilen vaka serileri ve meta-analizlere dayanarak %2-11 arasında değişmiştir (118). Pnömotoraks, COVID-19'da nadir görülen bir olay gibi görünmektedir. Hastanede yatan COVID-19 hastalarının yaklaşık %1'inde ventile edilip edilmediğine bakılmaksızın pnömotoraks bildirilmiştir (119).

Renal Komplikasyonlar

SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda böbrekler, akciğer dışında en sık etkilenen organlardan biridir. Mevcut veriler, ABH'nin COVID-19'lu hastalar arasında yaygın bir komplikasyon olarak rapor edildiğini göstermektedir (120). ABH genellikle COVID-19'un sonraki aşamalarında (yani kritik durumdaki hastalarda) gelişir ve çoklu organ disfonksiyonunun erken bir işareti olarak bilinir. ABH, virüsün doğrudan etkileriyle veya virüsle ilişkili diğer komplikasyonlarla (hipoksi ve şok gibi) ilişkili olabilir. Ayrıca, kronik böbrek hastalığı öyküsü olan COVID-19 hastalarında ABH gelişme olasılığı da daha yüksektir (121). ABH, COVID-19 hastalarında hastalık şiddetinin bir belirtici ve sağkalım için olumsuz bir prognostik faktör olarak da kabul edilir (29, 122).

Kardiyovasküler Komplikasyonlar

COVID-19'un vasküler inflamasyon, miyokardit ve kardiyak aritmileri indükleyebilen yüksek bir inflamatuvar yük ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Miyokardın inflamasyonu; miyokardit, kalp yetmezliği, aritmiler, akut koroner sendrom ve ani ölümle sonuçlanabilmektedir (123, 124). Kardiyovasküler komplikasyonlar arasında aritmiler, miyokardiyal hasar, akut koroner sendrom ve kalp yetmezliği yer almaktadır. Hastanede yatan hastaların %14.1'inde kardiyovasküler komplikasyonlar bildirilmiştir (125). Bir Cochrane incelemesi, en yaygın kardiyovasküler komplikasyonların aritmiler (%9.3), trombotik olaylar (%7.4) ve kalp yetmezliği (%6.8) olduğunu göstermiştir (126). COVID-19'da kardiyovasküler komplikasyonları değerlendiren bir meta-analizde, COVID-19'un en yaygın kardiyovasküler komplikasyonlarının kalp yetmezliği (%17.6), miyokard hasarı (%16.3) ve kardiyak aritmiler (%9.3) olduğu belirtilmiştir (127). Hastanede yatan COVID-19 hastalarında miyokard hasarını inceleyen bir meta-analizde, ABD'deki COVID-19 hastalarında miyokard hasarının (%9-52) Çin'e (%7-28) göre yaygın olduğu rapor edilmiştir (128).

Nörolojik Komplikasyonlar

Öncelikle solunum sistemini etkileyen bir virüs olarak düşünülse de giderek artan sayıda çalışma SARS-CoV-2'nin önemli nörolojik sonuçlarını vurgulamaktadır. Nörolojik komplikasyonların, bilinen komorbiditeler olsun

veya olmasının tüm hastalık şiddetlerinde (asemptomatik hastalar dahil) ortaya çıkabileceği belirtilmiştir (129). COVID-19 hastalarında bilinç bozukluğu, ataksi, inme, akut serebrovasküler hastalık, status epileptikus, ensefalopati, ensefalit ve meningoensefalit, periferik nöropatiler, serebral venöz sinüs trombozu, miyopati ve Guillain-Barre sendromu gibi nörolojik komplikasyonlar olabileceği belirtilmektedir (130, 131).

Gastrointestinal Komplikasyonlar

COVID-19'un gastrointestinal kanama da dahil olmak üzere çeşitli semptomlarla gastrointestinal sistemi etkilediği bildirilmiştir (132). Bazı hastalarda sadece gastrointestinal semptomlar gelişebilmektedir. Özellikle ağır COVID-19 hastalarında hastalığın ilerlemesi ile birlikte gastrointestinal semptomların arttığı gözlemlenmiştir. Kritik durumdaki hastalarda gastrointestinal komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bir çalışmada COVID-19'lu hastaların özellikle transaminit, şiddetli ileus ve mezenterik iskemi olmak üzere gastrointestinal komplikasyon geliştirme olasılığının COVID-19 olmayanlara kıyasla daha yüksek olduğu belirtilmiştir (133). Bir meta-analizde COVID-19'lu hastaların %2'lik bir gastrointestinal kanama riski taşıdığı raporlanmıştır (132). Bir vaka serisinde hastaların %17'sinde hafif pankreas hasarı (yüksek serum amilaz veya lipaz seviyeleri olarak tanımlanır) bildirilmiştir. Bunun doğrudan viral etkiyle mi, yoksa bazı hastalarda meydana gelen zararlı bağışıklık tepkisinden mi kaynaklandığı bilinmemektedir (134).

2.8. Komorbiditeler

SARS-CoV-2 her yaş grubundan insanı enfekte edebilmektedir ancak mevcut bilgilerle yaşlılarda (özellikle bakım evlerinde kalanlarda), altta yatan sağlık sorunları veya eşlik eden hastalıkları olanlarda COVID-19'un daha hızlı ve şiddetli bir şekilde ilerlediği bilinmektedir (135). Yatarak tedavi gören COVID-19 hastalarının hastanede kalış sürelerinin ve klinik sonuçlarının, hastaların altta yatan kronik hastalıkları ve yaşı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (136).

Hastalar ne kadar yaşlıysa, COVID-19 hastalığına yenik düşme olasılıklarının da o kadar yüksek olduğu belirtilmektedir (137). Ayrıca, altta yatan kronik hastalıkları olan kişilerin COVID-19'a yakalanma olasılığının da daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Kardiyovasküler hastalık, kronik akciğer hastalığı, kanser, obezite, diyabet veya nörolojik hastalık öyküsü olan COVID-19'lu bireylerde hastalığın kötü prognoza sahip olduğu ve pnömoni veya ARDS gelişme olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmektedir (138). Birkaç sistematik inceleme ve meta-analizde COVID-19'a daha sık eşlik eden hastalıkların hipertansiyon (HT) (%17.4-27.4), diyabet (%9.7-17.4) ve kardiyovasküler hastalık (KVH) (%8.4-8.9) olduğu raporlanmıştır. Bu komorbiditelerin hastalığın progresyonu için risk faktörleri olabileceği ve ağır COVID-19 hastalarında daha sık görüldüğü belirtilmiştir (139-143). Dünya çapında büyük merkez üslerinden toplam 27 araştırmanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların %57.7'sinde bir veya daha fazla komorbid durum tespit edilmiş olup, ülkelere özgü başlıca komorbiditeler Çin'de HT (%39,5), Güney Kore'de KVH (%25,6), İtalya'da HT (%35,9), ABD'de HT (%38,9), Birleşik Krallık'ta HT (%27,8) ve İran'da diyabet (%35,0) olarak rapor edilmiştir. Ayrıca, ölen vakaların %84,1'inde bir veya daha fazla komorbidite olduğu belirtilmiştir (143).

Hipertansiyon ve diyabet gibi altta yatan hastalıkları olan yaşlı yetişkinlerde hastalık daha kötü prognoz göstermiştir. Diyabetli hastalarda morbidite ve mortalite oranları artmış, diyabetik olma daha fazla hastaneye yatış ve YBÜ'ye kabul ile ilişkilendirilmiştir (144). Ağırlıklı olarak geriatric hastalar olmak üzere yüksek tansiyonlu COVID-19 hastalarında mortalite riskinin 2.5 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir (145).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) veya herhangi bir solunum yolu hastalığı olan kişilerde de COVID-19'dan kaynaklanan ciddi hastalık riski daha yüksek bulunmuştur. Bir meta-analize göre KOAH'lı hastalarda şiddetli COVID-19 riskinin KOAH'ı olmayan hastalara göre 4 kat daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (146). Bir başka meta-analizde de benzer şekilde KOAH'lı COVID-19 hastalarının KOAH'ı olmayan COVID-19 hastalarına göre 5.9 kat daha kötü progresyon riskine sahip olduğu bulunmuştur (140). Orta ile şiddetli

astımı olan hastaların dezavantajlı olduğu; SARS-CoV-2'nin esas olarak solunum yollarını etkilemesi nedeniyle bu hastalarda artan astım ataklarına, pnömoniye ve akut solunum sıkıntısına yol açabildiği belirtilmiştir (135).

Özetle, COVID-19 enfeksiyonu; komorbiditesi olan bir kişiyle karşılaştığında oldukça zararlı hale gelmektedir. COVID-19 hastalarının çoğu önceden var olan komorbid durumlar nedeniyle ölmektedir bu nedenle tüm hastaların hastaneye yatışı sırasında doğru değerlendirilmesi gereklidir. Komorbiditesi olan ve olmayan hastalar iki gruba ayrılmalı ve bu hastalar için farklı kılavuzlar tasarlanmalıdır. COVID-19 tedavisi sırasında altta yatan hastalıkların tedavisi kesintisiz devam etmelidir. Bu sebeple, COVID-19'da komorbitenin uygun tıbbi bir bakımla yönetilebilmesi de hastaların hayatta kalabilmeleri için zorunlu bir adım gibi gözükmemektedir. (147, 148).

2.9. Korunma ve Kontrol

COVID-19 hastalığıyla ilgili bilimsel çalışmalar/kanıta dayalı bilgiler arttıkça hastalığın tedavisi, salgının yönetimi ve hastalıktan korunmayla ilgili öneriler de güncellenmektedir. Ancak henüz, COVID-19'un tedavisi için spesifik olan etkili bir ilaç geliştirilememiştir. COVID-19'a yönelik aşı çalışmaları ve aşılardan etkinliği konusundaki araştırmalar devam etmekte olup tüm dünyada aşılama çalışmalarının başlatıldığı dinamik bir pandemi süreci yaşanmaktadır. Temel ilke; bulaşıcı hastalıkların neden olduğu diğer salgınlarda olduğu gibi COVID-19 pandemisinde de enfeksiyon kaynağı, bulaş yolu ve duyarlı kişiden oluşan enfeksiyon zincirinin bir yerden kırılmasıdır (149).

Enfeksiyon Kaynağı

COVID-19'da enfeksiyon kaynağına yönelik önlemler olarak test kapasitesinin artırılması, sörveyans, filyasyon ve temaslı takibi, vakaların izolasyonu ve tedavisi ile sağlık eğitimi çalışmaları yer almaktadır (150). DSÖ, Çin'de COVID-19 ile ilgili alınan önlemlerin aktif, kapsamlı ve hızlı vaka tespiti, acil vaka izolasyonu, titiz bir şekilde temaslıların izlenmesini ve karantinaya alınmasını önermiştir (151). Özellikle spesifik ve etkili bir tedavi veya aşının olmadığı durumlarda, pandemi sürecince uygun ve etkili bir temaslı izlemi ve

vaka izolasyon politikasının benimsenmesi gerektiği belirtilmiştir (152). DSÖ yönergelerinin önerdiği gibi çoğu ülke mevcut sürveyans sistemi altyapısını COVID-19 vakaları hakkında bilgi toplamak için uyarlamıştır (153). Halk sağlığı ve sağlık sektörleri arasında olguya dayalı verilerin zamanında paylaşımı, salgınların erken tespiti, epidemiyolojik eğilimlerdeki değişikliklerin belirlenmesi ve sağlık hizmetlerinin planlanması için anahtardır (154). Bu durum, yenilikçi dijital teknolojinin kullanımıyla kolaylaştırılmıştır. Örneğin Çin, sağlık hizmeti sağlayıcıları tarafından doğrulanmış ve şüphelenilen COVID-19 vakalarının gerçek zamanlı olarak bildirilmesine olanak tanıyan web tabanlı bir bulaşıcı hastalık raporlama sistemi başlatmıştır. Büyük veri (big data) analizinin yaygın kullanımı ile nükleik asit taramaları gerçekleştirmiş, toplumda gizli olan enfeksiyon kaynağını hızla tespit etmiştir. Ayrıca, yakın temasları ve risk gruplarını hızlı bir şekilde tanımlayarak kesin önleme ve kontrol önlemlerinin uygulanmasına yardımcı olmuştur (155). Sıfır COVID stratejisini benimseyen Çin, ortaya çıkan bir salgına katı ve hızlı yanıtın virüsün yayılmasını durdurabileceğini göstermiştir (155, 156).

Bulaş Yolu

COVID-19 enfeksiyonunun bulaş yolları değerlendirildiğinde mesafe, kişisel koruyucu ekipman kullanımı, el hijyeni, solunum hijyeni, çevresel temizlik, kapalı ortamların sık havalandırılması, iç ortam hava kalitesinin iyileştirilmesi ve sağlık eğitimi bulaşma yoluna yönelik önlemler olarak gösterilmektedir (150). Sosyal mesafenin olmadığı, insanların uzun süre birbirlerine yakın olduğu herhangi bir durum bulaşma riskini artırır. Havalandırmanın yetersiz olduğu iç mekanlar, dış ortamlara göre daha risklidir. Özellikle, ağızdan daha fazla partikülün atıldığı şarkı söylemek ve egzersiz yapmak iç ortamlarda bulaşma riskini arttıran aktivitelerdendir. Kalabalık yerler (özellikle insanların birbirine çok yakın sohbet ettiği yerler), yakın temas ve yetersiz havalandırmaya sahip kapalı alanlar SARS-CoV-2 bulaşma riskini arttıran durumlardır. Ayrıca, hastaların COVID-19 tedavisi gördüğü sağlık tesislerinde aerosol üreten prosedürler (endotrakeal entübasyon ve ekstübasyon, yüksek frekanslı ossilatuar ventilasyon, kardiyopulmoner resüsitasyon, bronkoskopi ve bronkoalveolar lavaj, laringoskopi, pozitif

basıncılı ventilasyon (BIPAP, CPAP), nazofaringeal aspirasyon ve skopi, balgam indüksiyonu vb.) adı verilen tıbbi prosedürler sırasında da artan bulaş riski vardır. Bu prosedürler neticesinde, havada daha uzun süre asılı kalabilen ve konuşma mesafelerinin (tipik olarak 1 metre) ötesine yayılabilen çok küçük damlacıklar üretilir. Bu nedenle, bu prosedürleri uygulayan veya bu prosedürlerin gerçekleştirildiği ortamlarda bulunan sağlık çalışanları, uygun KKE'leri kullanmalıdır. Bu işlemlerin yapıldığı alanlarda ziyaretçilere izin verilmemelidir. Virüsün yayılmasını ve hangi durumların en riskli olduğunu daha iyi anlamak için araştırmalar devam etmektedir. Ayrıca, ortaya çıkan virüs varyantlarını ve bazılarının neden daha bulaşıcı olduğunu araştıran çalışmalar da sürmektedir. Özetle, maske kullanma, başkalarıyla uzun süreli yakın temastan kaçınma, kalabalık ve havalandırması yetersiz iç ortamlarda bulunmama, açık havada daha fazla zaman geçirme, özellikle sağlık tesislerinde ve halka açık alanlarda yüzeylere dokunmaktan kaçınma, elleri sık sık sabun ve su veya alkol bazlı el dezenfektanı ile temizleme, COVID-19 salgını sırasında yapılabilecek ve riskleri azaltılabilecek bulaşma yoluna yönelik temel önlemlerdir (157).

Duyarlı Kişi (Konakçı)

Toplumda her yaştan birey COVID-19 hastalığına yakalanma riski altındadır. COVID-19 açısından değerlendirildiğinde aşılama, etkenle karşılaşma olasılığının azaltılması, karantina ve sağlık eğitimini de içeren sağlığın korunması ve geliştirilmesi duyarlı bireylere yönelik önlemlerdir (150). Her yaşta yaşamı tehdit eden enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde güvenli, etkili ve ucuz yol olan aşılama halk sağlığının korunmasında çok büyük bir rol oynamaktadır. Aşılamanın sağlayacağı koruma yüksek ve yeterli nüfus kapsamına bağlı olsa da COVID-19 aşılarının uygulanmaya başlanması normal hayata dönüş için potansiyel bir umut olmuştur. Mevcut durumda lisanslı aşılar bulaşmayı tam olarak önlemese de ciddi enfeksiyon riskini ve ölümleri azalttığı için iyi çalışıyor gibi görünmektedir (54, 158). Bunun yanı sıra, salgının başından itibaren uygulanan karantina önlemlerinin de hem vaka hem ölüm sayılarının azaltılmasında oldukça başarılı sonuçlar verdiği bildirilmiştir (159). Çok eleştirilmesine rağmen özellikle Çin'de uygulanan karantina ile ağır

kurallar, salgının başladığı Hubei eyaleti dışındaki bölgelerde vaka ve ölüm sayılarının önemli ölçüde düşürülmesine yardımcı olmuştur (156). Karantina dahil non-farmakolojik müdahalelere %50 uyulmasının toplam vakaları, hastaneye yatışları, yoğun bakım gereksinimlerini ve ölümleri neredeyse %90 oranında azaltabileceği gösterilmiştir (160). Karantina oranındaki değişimin etkisini açıklayan bir modelde, temel karantina seviyesinden %50 artışın enfekte vaka sayısında %84 azalma sağlayabileceği belirtilmiştir (161).

Genel olarak hastalık salgınları ve sağlıkla ilgili acil durumlar sırasında hastalık önleme faaliyetlerinin önemli bir bileşeni de sağlık eğitimidir. Sağlık eğitimi; bireylerin veya grupların sağlığı geliştirmeye, sürdürmeye veya iyileştirmeye yardımcı olacak şekilde davranmayı öğrendiği bir süreç olarak açıklanır (162). Bir halk sağlığı acil durumu sırasında sağlık eğitimi uygulaması genellikle ihmal edilmiş veya hazırlıksız olsa da özellikle spesifik ilaç tedavileri ve aşılardan yoksununda aktif bir müdahalede kilit bir rol oynar (163, 164). Burada kilit rol esas olarak davranış değişikliğidir. Hem bireysel davranışlarda hem toplumsal davranışta değişiklik oluşturulabilmesi de bulaşıcı hastalıklardan korunmak için alınacak önlemlerin geçerliliği ve sürdürülebilirliği açısından çok önemlidir. Bulaşıcı hastalıklar ve gerçekleşen salgınlarda bu kadar önemli rol oynayan davranış değişikliğini oluşturmada ana etmen sağlık eğitimidir (165). Salgın başladığı andan itibaren DSÖ yönergelerine uygun olarak ellerin sabunla yıkanması veya alkol bazlı dezenfektan kullanılması, kirli ellerle yüze ve gözlere temas edilmemesi ve yüzeylerin dezenfeksiyonu, fiziksel temasın sınırlandırılması ve sosyal mesafenin uygulanması, halka açık yerlerde maske kullanımı gibi önlemlere uyulması istenmiştir. El hijyeni sıklığının toplumda akut solunum yolu enfeksiyonlarının azaltılmasına etkisinin incelendiği bir meta-analizde, tek seferlik el hijyeni uygulamasının günlük enfeksiyon riskinde %3'ün üzerinde bir azalma ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (166). Bir başka meta-analizde, hem sağlık hizmetlerinde hem de toplum ortamlarında bir metrelik fiziksel mesafe ile enfeksiyon riskinde %82'lik bir azalma olduğu, üç metreye kadar her ek bir metrelik mesafenin nispi korumayı iki katından fazla arttırdığı rapor edilmiştir. Tıbbi maske (cerrahi, tek kullanımlık) takmayan grupta virüse yakalanma olasılığının %17,4 olduğu, tıbbi

maske takan grupta ise %3,1 olduğunu belirtilmiştir (167). Bu bakımdan, bireylerin kişisel koruyucu davranışları gerekli ve yeterli şekilde uygulayabilmesi COVID-19 hastalığından korunmada oldukça önem arz etmektedir. Yaşadığımız pandemide halkın, sağlık kurallarına riayet ederek yani maske takarak, el hijyenini sağlayarak, sosyal mesafe kurallarına uyarak COVID-19'un bulaşmasını engelleyecek adımlar atması umulmaktadır (168). Sağlık eğitimi, bireylerin ve toplumun bu davranışlara uyumunda bir gereklilik olarak ön plana çıkmaktadır. Sağlık eğitiminin etkisini inceleyen bir çalışmada sağlık eğitimiyle ilgili videolara maruz kalanların maske takma, ateş ölçümü, dezenfeksiyon ve karantina dahil sağlıkla ilgili davranışları benimseme olasılıklarının arttığı rapor edilmiştir. Ayrıca, sağlık eğitiminin insanların ruhsal sağlığını korumalarına yardımcı olduğu belirtilmiştir (169).

2.10. Sağlık, Ekonomi, Sağlık Ekonomisi ve Temel Kavramlar

2.10.1. Sağlık

Sağlık hayatın kaynağı ve her bireyin en önemli temel ihtiyacıdır. Kimileri için zaman zaman diğer istek ve ihtiyaçların karşılanması uğruna sağlıktan ödün verilse de sağlık olmadan diğer mal ve hizmetlerin birey için bir anlamı yoktur (170).

Sağlık kavramı yaygın olarak kullanılmasına rağmen önceleri sadece hastalık, sakatlık ve ölüm kavramlarının ötesine geçemeyen dar bir yaklaşımla ele alınmıştır. Sağlık, hastalık tarafından bozulabilecek işlevsel normal bir durum olarak görülmüştür. Herbert Spencer sağlığı, bir organizmanın çevreye mükemmel ve sürekli uyumu şeklinde tanımlamıştır. Bu tanıma göre kusurlu uyum, sağlıksızlığa veya hastalığa neden olmaktadır. Dolayısıyla bu kavramsal yaklaşım, aynı zamanda tatmin edici bir hastalık tablosuna da bağlıdır. Hastalık varlığı veya yokluğu, sağlığın yokluğunu veya varlığını belirlemektedir (171). Vücudun işlevlerini yerine getirebilme kabiliyetine odaklanan başka bir sağlık tanımında sağlık kavramı, anatomik bütünlük ile karakterize edilen bir durum; kişisel olarak değer verilen aile, iş ve topluluk rollerini yerine getirme yeteneği; fiziksel, biyolojik ve sosyal stresle başa çıkma becerisi olarak ifade edilmiştir (172). Yaygın olarak kullanılan en genel tanım

ise DSÖ tarafından yapılmıştır. Sağlığın tanımıyla ilgili olarak DSÖ, “Sadece hastalık veya sakatlığın olmayışı değil; tam bir fiziksel, zihinsel ve sosyal yönden iyilik halidir.” şeklinde öneride bulunmuştur (173). Bu tanım birçok durumu içermesi nedeniyle geniş kesimlerce kabul görmüştür. Biyomedikal perspektiften bakarak sadece vücudun fiziksel işlevlerini yerine getirebilme kabiliyetine odaklanmamış, bireyin sağlıklı olmasını yaşam koşulları ve yaşam standardı ile ilişkilendirerek çevresel ve sosyal faktörlerin sağlığın kaybedilmesinde önemli bir etken olduğunu vurgulamıştır (174). İyilik hali yalnızca fiziksel anlamda ifade edilmemiştir.

Sağlığın ve sağlıkla ilgili konuların günümüzde hem ulusal hem de uluslararası düzeyde giderek önem kazandığı görülmektedir. Dünyanın geçirdiği demografik ve epidemiyolojik dönüşüm sağlık hizmetlerine olan ihtiyacın şeklini, büyüklüğünü ve kaynak dağılımını etkilemektedir. Nüfusun yaş kompozisyonunun değişmesi, hastalıkların yaygınlığında ortaya çıkan değişiklikler sağlık hizmetlerine olan ihtiyacı etkilemektedir. Geçtiğimiz on yıllar boyunca, yeni teknolojilerin tanıtılmasıyla tedavi sağlama yetenekleri de katlanarak artarken aynı zamanda sağlık hizmetlerine olan talep de artmıştır. Doğal bir sonuç olarak sağlık hizmetleri maliyetleri de artmaktadır, bu da sınırlı sağlık hizmeti kaynaklarını önemli ölçüde zorlamaktadır (175). Bireylerin artan kaliteli ve sağlıklı yaşama istekleri de sağlık hizmetlerine olan talebi etkileyebilmektedir. Özetle bu gelişmeler, sağlık hizmetlerine olan talebin/ihtiyacın değişmesine ve dolayısıyla harcama, finansman, maliyet gibi konuların ön plana çıkmasına neden olmaktadır.

2.10.2. Ekonomi

Ekonomi; insanların sınırsız olan ihtiyaçlarını karşılamak için gerekli olan mal ve hizmetlerin üretiminde kullanılan ve dünyada kıt olarak bulunan emek, sermaye, doğal kaynak gibi üretim faktörlerinin çeşitli seçenekler arasında nasıl kullanılacağına ilişkin insan davranışlarını inceleyen bir bilimdir. Dünyada en gelişmiş ülkeler de dahil olmak üzere hiçbir ülkenin kaynakları, toplumdaki tüm bireylere ihtiyaçları olan tüm mal ve hizmetleri sağlamakta yeterli değildir. İnsanoğlunun çok çeşitli hatta sınırsız denilebilecek ihtiyaçları

karşısında sunulan mal ve hizmetler de daima kıttır. Ekonomi bilimi; sınırlı kaynaklarla, sınırsız ihtiyaçlarını karşılama gereksinimiyle karşı karşıya olan bireyin ya da toplumun tatmin düzeyini en yükseğe çıkarabilmenin yollarını aramaktadır.

Ekonomi biliminde rol oynayan önemli üç gerçek vardır: İlki, sınırsız insan ihtiyaçları ile karşılaştırıldığı zaman mevcut kaynakların daima kısıtlı olduğudur. İsteklerimizin sonsuz olabilmesi nedeniyle istediğimiz her şeyi yapmamız mümkün değildir. Ayrıca, tercih ve zevklerimiz zaman içerisinde değişebilir, ihtiyaç olarak algılamadıklarımız bir süre sonra yeni ihtiyaçlarımız olabilir hatta mevcut isteklerimiz ve ihtiyaçlarımız karşılandıkça daha yeni istek ve ihtiyaçlarımız doğabilir. Sağlıkla ilgili örnek verilecek olursa, gelişen tıp bilimi ve sağlık teknolojisi sayesinde önceden ölümü bekleyen bazı kanser hastalarının artık tedavilerinin gerçekleştirilebilmesi nedeniyle bu konuda harcamaya yapma arzuları oluşabilir. İkincisi, her kaynağın aslında alternatif kullanım alanlarına sahip olduğudur. Ekonomide alternatif maliyet olarak bilinen bu duruma, eğitim veya ulaştırma amaçları için harcanabilecek kaynakların sağlık hizmeti için kullanılabileceği örneği verilebilir. Üçüncüsü de, her insan farklı istek ve ihtiyaçlara sahiptir ve her insanın kendi isteği, diğer başkalarının isteğinden daima daha önemlidir. Kimisi için sağlık en önemli ihtiyaçken kimisi için diğer istek ve ihtiyaçların karşılanması uğruna sağlıktan ödün verilebilir (176).

2.10.3. Sağlık Ekonomisi

En genel yaklaşımla sağlık ekonomisi; bir disiplin olarak ekonominin teori, araç ve kavramlarının sağlık ve sağlık hizmetleri konularına uygulanması olarak tanımlanır (177). Bir bilim olarak ekonomi, kısıtlı kaynakların tahsisi ile ilgili olduğundan; sağlık ekonomisi, sağlığı iyileştirmek için kısıtlı kaynakların tahsisi ile ilgili konularla ilgilenir. Bu durum, hem ekonomi içinde sağlık sistemine kaynak tahsisini hem de sağlık sistemi içinde farklı bireylere ve faaliyetlere kaynak tahsisini içermektedir.

Sağlık ekonomisinin ayrı bir disiplin olarak gelişmesi, genel olarak sağlığın bir kavram olarak kendine özgü özellikleri ve sağlık hizmeti sunanlarla

hizmeti alanların davranışlarının diğer sektörlerde görülmeyen özelliklerinden ileri gelmektedir. Bu konuda, sağlık hizmeti sunanlarla sağlık hizmeti alanların davranışlarının diğer sektörlerde görülmeyen ve bazı tartışmalara neden olan özelliklerinden bahsedilmektedir. Örneğin, sağlık hizmetinin mutlaka karşılanması gereken sosyal bir hizmet olduğu ve ekonomik kural ve ilkelerin sağlık sektörü için geçerli olamayacağı yönündedir. Bu tartışmalarda acil sağlık hizmetleri, sakatlık ve ölüm gibi etik bazı gerçekler üzerinde durulmaktadır. Ancak, genel itibariyle sağlık hizmetlerinin çoğu acil olmadığı gibi ölümle sonuçlanmadığı hatta sağlıklı olma yönünde bazı davranışların bireylerin kendi tercihlerine bağlı olduğu gerçeği göz önünde bulundurulduğunda bu tartışmaların gereksiz olduğu sonucuna varılmaktadır. Sağlıkta da ekonomik kural ve ilkelerin uygulanabileceği ve sağlık hizmetlerinde yaşanan önemli problemlere ekonomi biliminin yardımcı olabileceği belirtilmiştir (176).

- Sağlık hizmetleri, çevre sağlığı hizmetlerinden tedavi hizmetlerine kadar oldukça geniş bir alanda yürütüldüğünden sağlık alanına ayrılan kaynakların kıtlığı söz konusudur (174). Diğer sektörlerde olduğu gibi sağlıkta da sağlık hizmeti üretimi için kıt olan kaynaklar kullanılmaktadır. Emek olarak sağlık işgücü (hekim, hemşire, eczacı, sağlık yöneticisi vb.), doğal kaynaklar, sermaye ve girişimci sağlık hizmetleri üretimi için gerekli olduğu kadar kıt olan üretim faktörleridir.
- Sağlıkta da üretim ve dağıtım vardır. Sağlık alanında birbirinden çok farklı bireylerin, çok farklı türde sağlık hizmeti ihtiyaçlarını/taleplerini karşılamak için sağlık hizmetleri üretimi yapılmaktadır. Verilen poliklinik hizmetleri, yapılan ameliyatlar ve yataklı tedavi hizmeti türleri, kullanılan ve üretilen ilaçların hepsi birer sağlık hizmeti üretimidir. Bunun yanında sağlık hizmetlerinin dağıtımı, üretilen sağlık hizmetlerinden kimlerin yararlanacağı ve/veya yararlanması gerektiğinin belirlenmesi de oldukça önemlidir (örneğin, sağlık işgücü ve verilecek sağlık hizmetleri ülke genelinde eşit ve adil dağılıyor mu?). Belki de bu kararlar bazı etik yönleri de içerdiğinden, diğer sektörlerde olduğundan çok daha fazla önemlidir.

- Sağlıkta rasyonel olunabilir mi? Sağlıkta da kıt olan kaynaklar dolayısıyla, kaynakların hangi nüfus grupları, hangi hastalıklar ve hangi müdahaleler için tahsis edileceği konularında rasyonel kararlar verilmesinin önemi vardır. Örneğin karar vericiler “hastane yöneticileri her yeni teknolojiyi satın almalı mı?”, “bireyler yıllık sağlık kontrolü talebinde bulunmaları için teşvik edilmeli mi?” ve “yeni ve pahalı bir ilaç ödeme listesine alınsın mı?” gibi soruları cevaplamak durumunda kalabilirler (178).
- Fiyat sağlık hizmeti kullanımını etkiler mi? Sağlık hizmetleri talebi; fiyat, gelir düzeyi, tercihler, finansman yöntemi, sağlık kurumlarının fiziki imkânları ve sağlık personelinin tutum ve davranışları gibi birçok faktör tarafından belirlenmektedir (179). Yapılan çalışmalarda fiyatın sağlık hizmetlerinin kullanımında oldukça önemli bir faktör olduğu görülmüştür (180, 181). Ayrıca sağlık hizmetinin fiyatı, sadece kullanım sırasında verilen ücret olmayıp aynı zamanda seyahat ve bekleme zamanı masraflarını da içermektedir. Çoğu kişisel tercihe dayalı ve acil olmayan sağlık hizmetlerinin fiyata duyarlı oldukları gösterilmiştir. Yine, yeterli geliri olmadığı için ihtiyaç duyduğu sağlık hizmetini alamayan ve bakımı geciktiren kişilere ait pek çok örnek vardır (176). Yüksek gelirli bireylerin düşük gelirli bireylerden beş kat daha fazla fiyata duyarlı olduğu yaşlı bireylerin genç bireylere göre fiyata daha az duyarlı olduğu belirtilmiştir (180). Sağlık hizmetlerine ulaşımında fiyatın kullanılıp kullanılamayacağı tartışmalı olsa da fiyatın sağlık hizmeti kullanımını etkileyebildiği gösterilmiştir.

Ekonomi ve sağlık kavramları bir araya getirilmesi güç kavramlar olarak görülse de sonuç olarak ekonomi kural ve ilkeleri sağlık alanı için de geçerlidir. Sağlık ekonomisi bu nedenlerle ayrı bir disiplin olarak gelişmiştir. Sağlık ekonomisi artık kamu politikası belgelerinde, tıbbi literatürde, yazılı ve görsel basında yaygın olarak kullanılan bir terimdir. Sağlıkta ekonomik soru ve sorunlar giderek daha fazla ele alınmaktadır. Dikkatler “sağlık hizmetlerine ne kadar harcama yapmalıyız, verimli bir şekilde harcamayı nasıl sağlarız?” gibi

sorulara yönelmektedir. Bu durum, sağlık hizmetlerinde oldukça dramatik bir değişimin en görünür işaretlerinden biridir (175).

2.10.4. Sağlıkta Ekonomik Değerlendirme

Sağlık ve sağlık hizmetlerinin değerlendirilmesinde ekonominin önemli bir rolü olduğu iyi bilinmektedir. Sınırlı kaynakları en verimli ve adil bir şekilde kullanabilmek, alternatifler arasından amaca en uygun olanı seçebilmek ve bilgiye dayalı kararlar almak için ekonomik değerlendirme yöntemlerinden yararlanılmaktadır (178). Dünyada mevcut olan bütün sağlık sistemlerinde sağlık hizmetlerine ayrılan kaynakların alternatif kullanım alanları hakkında karar vermek; sağlık profesyonelleri, politika yapıcılar ve karar vericiler için önemli bir sorundur. Kritik ve önemli kararlar alınırken pek çok faktör göz önünde bulundurulması gerektiğinden ekonomik değerlendirme yöntemleri farklı seçeneklerin birbirleriyle ilişkili verimliliğini/etkinliğini belirleyerek karar vericilere yardımcı olabilmektedir. Ekonomik değerlendirme yöntemleri karar alma sürecinde son derece önemli olmasına rağmen bunların süreç içerisinde sadece yol gösterici olarak rol oynadığı ve esas seçimin değerlendirme yapan kişiye ait olduğu da belirtilmektedir (176).

Değerlendirme yaparken sorulması gereken iki temel soru vardır: İki veya daha fazla alternatif arasında karşılaştırma yapılmakta mıdır? Her alternatifin hem maliyetleri (girdiler) hem de sonuçları (çıktılar) göz önünde bulundurulmakta mıdır? (Tablo 2.4) (176, 178).

Tablo 2.4. Ekonomik değerlendirme teknikleri seçiminde izlenecek yollar*

		Soru 1. Alternatiflerin hem sonuçları (çıktılar) hem de maliyetleri (girdiler) incelenmiş mi?		
		Hayır		Evet
Soru 2. İki ya da daha fazla alternatif arasında kıyaslama yapılmış mı?	Hayır	Kısmi Değerlendirme		Kısmi Değerlendirme
		1A	1B	2
		Yalnız sonuçlar incelenmiş (Çıktı tanımı)	Yalnız maliyetler incelenmiş (Maliyet tanımı)	Maliyet ve Çıktı tanımı
	Evet	Kısmi Değerlendirme		Tam Değerlendirme
		3A	3B	4
		Etkililik ya da verimlilik değerlendirmesi	Maliyet analizi	Maliyet minimizasyonu Maliyet-fayda analizi Maliyet-yararlanım analizi Maliyet-etkililik analizi

*Kaynak no (176, 178)'den yararlanılmıştır.

Her iki soruya hayır cevabı veriliyorsa tek bir hizmet değerlendirmeye konu olmaktadır ve seçeneklerin kıyaslanması söz konusu değildir. Soru 1'e "evet" cevabı veriliyorsa tek bir hizmetin maliyet ve sonuçları değerlendirilmektedir. Sadece soru 2'ye "evet" cevabı verilebiliyorsa iki veya daha fazla seçenek kıyaslanabilmektedir ancak bunların maliyet ve sonuçları aynı anda kıyaslanamamaktadır. Her iki soruya da "evet" cevabı verilebiliyorsa tam kapsamlı analiz yapılması mümkün olmaktadır. Kısmi değerlendirmeleri gösteren çıktı ve maliyet tanımı, etkililik ve verimlilik değerlendirmesi ve maliyet analizine yönelik çalışmaların önemli olmadığı gibi bir değerlendirmeye gitmek doğru değildir. Bu türden çalışmaların yapılması sağlık hizmeti ve programlarının maliyetleri ve sonuçları hakkında bize son derece önemli bilgiler sunabilmektedir. Sonuç olarak kısmi değerlendirmeye yönelik çalışmalar bize farklı programların verimlilikleri hakkında bilgi veremezler. Bunun için tam ekonomik değerlendirme çalışmalarının yapılması gereklidir (176).

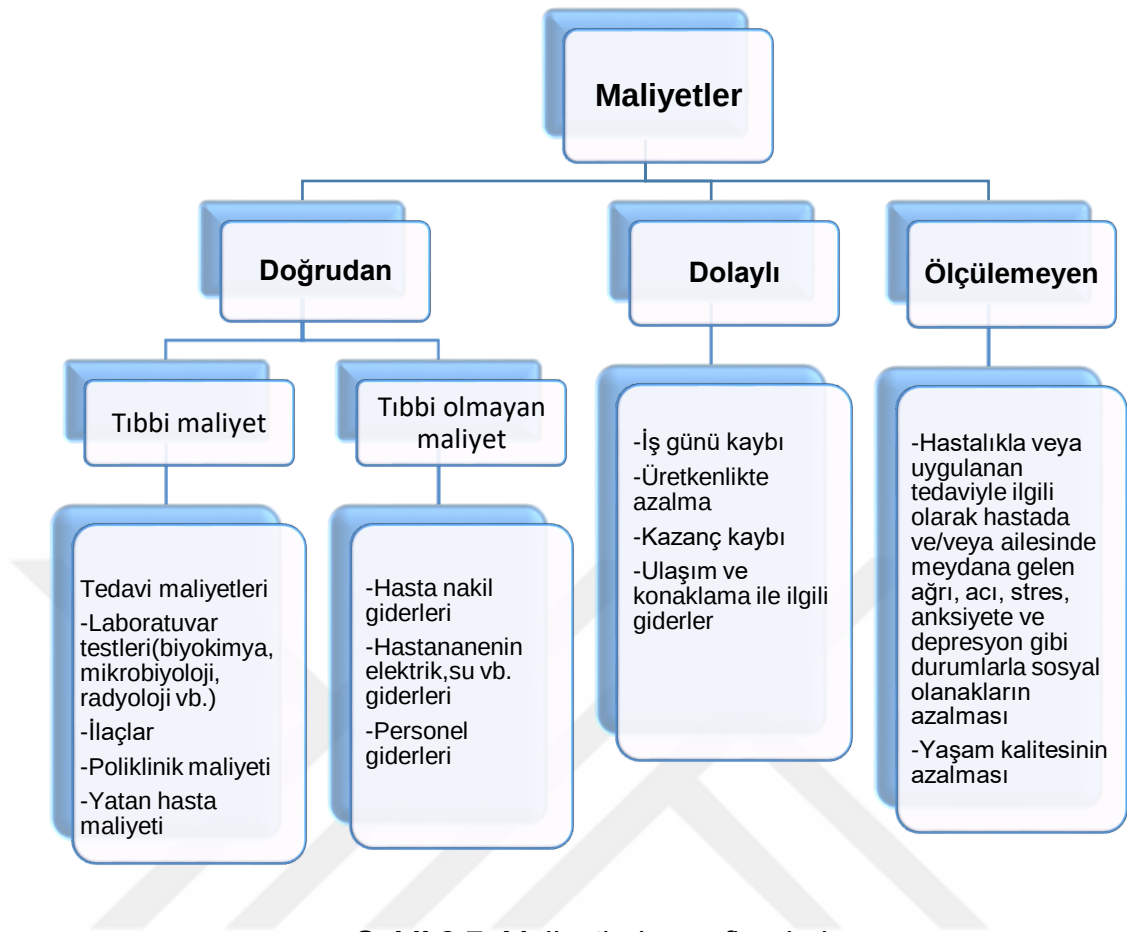
2.10.5. Hastalık Maliyet Analizi

Hastalık maliyet analizi, bir hastalığın toplum üzerinde toplam maliyetinin tahmin edilmesine yönelik analiz yöntemidir ve hastalık maliyeti (Cost of Illness, COI) olarak da adlandırılmaktadır. Hastalık maliyeti, bir sağlık

sorunu sonucunda harcanan veya vazgeçilen kaynakların değeri olarak tanımlanır. Hastalık maliyeti, sağlık alanında kullanılan ilk ekonomik değerlendirme tekniğidir. Hastalık maliyet analizleri, sağlık sorunlarının genel nüfus üzerindeki ekonomik yükünü değerlendiren tanımlayıcı analizlerdir (182). Mevcut hastalık maliyet analizi çalışmalarının çerçevesi, 1900'lerin ortalarında Fein, Mushkin ve Collings, Weibrod, Rice ve Cooper'ın çalışmalarından kaynaklanmaktadır (183-186). Rice, tüm maliyet analizi çalışmaları için standart haline gelen şeyi yani hastalık maliyetini “doğrudan maliyetler” ve “dolaylı maliyetler” olmak üzere iki kategoride ele almayı belirlemiştir. Günümüzde üçüncü bir kategori olarak hastalığın psikososyal maliyeti ve/veya yaşam kalitesi üzerindeki etkisinden de sıklıkla bahsedilir. Ancak, bu tür maliyet ölçümünün karmaşıklığı nedeniyle maliyet analizi çalışmalarında nadiren ölçülmektedir (187).

Maliyet Kavramı

Maliyetlerin belirlenmesi ve hesaplanması ekonomik değerlendirmenin en temel ve genel kısmıdır. Doğası gereği maliyetlerin ortaya çıkışı, tayini ve parasal olarak ifade edilmesi çoğunlukla açık ve net bir süreçtir. Sağlıkta ortaya çıkan maliyetler doğrudan (direct), dolaylı (indirect) ve ölçülemeyen (intangible) olmak üzere genellikle üç başlık altında incelenir (Şekil 2.7) (178, 188, 189).



Şekil 2.7. Maliyetlerin sınıflandırılması.*

*Kaynak no (190)'den yararlanılmıştır.

Doğrudan maliyetler, tıbbi bakımla ilgili maliyetler ve tıbbi bakımla ilgili olmayan maliyetleri içermektedir ve piyasa fiyatları üzerinden hesaplanabilir. Tıbbi bakımla ilgili maliyetlere ilaçlar, tanı-laboratuvar hizmetleri, konsültasyonlar, poliklinik başvuruları, hastaneye yatışlar ve prosedürler gibi hastalığın teşhis, tedavi ve yönetimi ile ilgili olanlar örnek olarak verilebilir. Tıbbi bakımla ilgili olmayan maliyetler ise hasta nakil giderleri, hastane giderleri (bina, ekipman, elektrik, su vb. gibi hastanenin işleyişi ile ilgili sabit giderler) ve personel giderlerini içermektedir.

Dolaylı maliyetler tıbbi bakımın sunulması ile doğrudan ilgisi olmayan maliyetlerdir. Dolaylı maliyetler, morbidite ve mortalite ile ilgili verimlilik kayıplarını içerir (191). Sağlık sorunu nedeni ile hastanın ve/veya bakımını üstlenen kişilerin işgücü kaybı, üretkenlikte azalma, bireyin sağlık durumunda

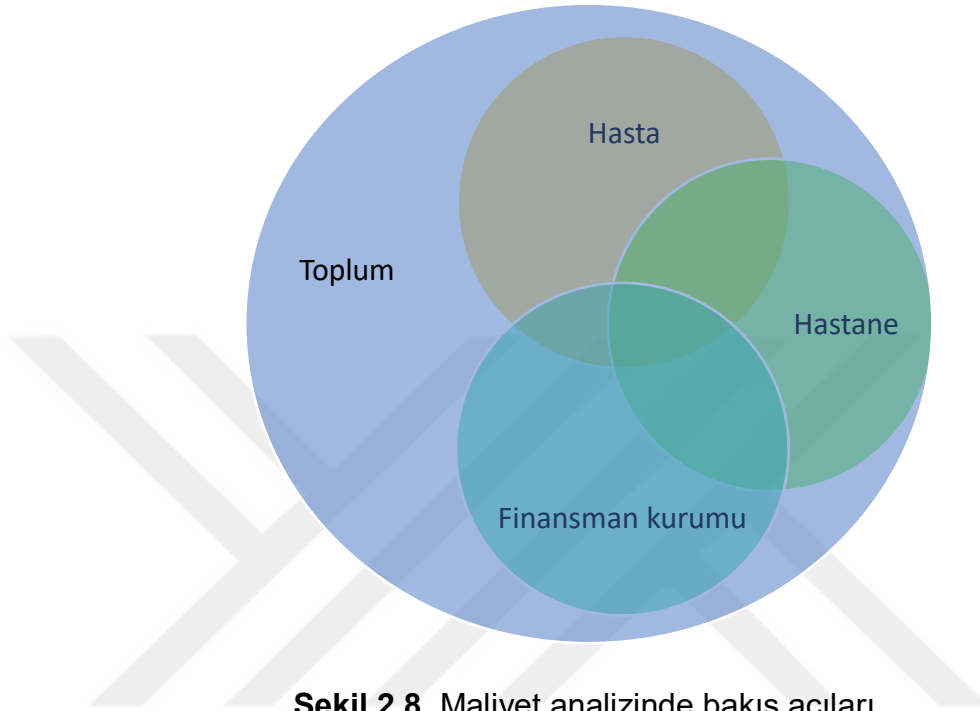
değişme gibi nedenlerle oluşan maliyetlerdir. Bu maliyetlerin belirlenmesi doğrudan maliyetlere göre daha zordur çünkü genellikle piyasa fiyatları mevcut değildir (192).

Ölçülemeyen (intangible) maliyetler; uygulanan tedavi ya da hastalık nedeniyle oluşan sosyal, duygusal ve insani maliyetlerdir. Ölçülmeleri çok zordur. Bir kişinin mükemmel sağlıkta olmadığı gerçeğine bir maliyet girmeye çalışan daha kavramsal bir maliyet bileşenidir (193). Maddi olmayan maliyetlerin parasal olarak değerlendirilmesi tartışmalıdır. Tanım olarak bu maliyetler, somut kaynakların mevcudiyetindeki azalmaları temsil etmezler (182). Hasta olmakla veya sevilen birinin hasta olduğunu görmekle ilgili acı, keder ve stresle ilgilidirler. Ölçülemeyen maliyetlere sakatlık/sakatlıklar dolayısıyla mobilitenin kısıtlanma sonucu serbest zaman etkinliklerinin azalması; depresyon, anksiyete, stres ve ağrı gibi nedenlerle sosyal olanakların kaybedilmesi, yaşam kalitesinin azalması örnek olarak verilebilir (190).

Bakış Açısı (Perspektif)

Hastalık maliyeti çalışmalarında farklı maliyet sınıflarına ek olarak dikkate alınan bir diğer önemli husus da bakış açısıdır. Seçilen perspektife bağlı olarak maliyet tahmini de değişmektedir (187). Ekonomik değerlendirmeler için yaygın olarak kullanılan bakış açıları sağlık hizmeti sunanların, hastaların, finansman kurumunun ve toplumun bakış açısıdır (Şekil 2.8). Örneğin, toplum bakış açısı maliyet ve sonuçların tüm bakış açılarını kapsamaktadır; toplumdaki bütün hastaların tüm fayda ve maliyetlerini hesaba katmaktadır; cepten harcamalar, kaybedilen zaman ve hasta refakatçilerinin maliyetini de hesaplamaktadır. Hasta bakış açısı ise sadece hastadan kaynaklanan (örneğin, cepten yapılan masraflar) maliyetleri kapsamaktadır. Genel olarak ekonomik değerlendirme çalışmalarında toplumsal bakış açısı tercih edilmektedir (194). Toplumsal bakış açısı, hastalık maliyeti çalışmalarındaki en kapsamlı yaklaşımdır; daha dar bir bakış açısıyla ele alındığında ortaya çıkabilecek maliyetin olduğundan az tahmin edilmesini önlemektedir (187). Her ne kadar toplum bakış açısına göre yapıldığı ifade

edilse de birçok ekonomik değerlendirmede hastane bakış açısı da kullanılmaktadır. Hastane bakış açısına göre dolaylı maliyetler ve tıbbi olmayan doğrudan maliyetler göz ardı edilmektedir (194).



COVID-19 pandemisinin sağlık sistemlerine getirebileceği yüksek maliyet yükü büyük bir endişe kaynağı olmuştur. Pandemide, çalışmalardan ve modellerden elde edilen sonuçlara dayanarak önemli sayıda COVID-19 hastasının hastaneye yatırılması gerektiği öngörülmüştür. Tahminlere göre dünya nüfusunun %20-60'ının nihayetinde COVID-19'a yakalanabileceği ve enfekte olan kişilerin %15'inin de hastaneye kaldırılması gerekeceği belirtilmiştir (195). Bu bakımdan, hastane perspektifinden ekonomik bir değerlendirme yapılmasıyla COVID-19 salgınının sağlık sistemi üzerindeki ekonomik etkisinin önemli bir bölümünün değerlendirilebileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak COVID-19 hastalarının hastane maliyetlerini anlamak, pandeminin sağlık hizmetleri üzerindeki ekonomik etkisini değerlendirmede önemli bir aşamadır. Ayrıca, gelecekteki risklere karşı hazırlık ve müdahale planlaması için bilgiler sağlaması ve küresel acil sağlık

durumlarının ekonomik değerlendirmesine yönelik bilgileri geliştirmesi açısından da önemli hale gelmiştir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tipi

Çalışma, üçüncü basamak bir hastanede (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGÜ) Sağlık, Uygulama ve Araştırma Hastanesi) yürütülen tek merkezli, retrospektif maliyet araştırmasıdır. Veriler, Hastane Veri Yönetim Sistemi [HVYS (finansal kayıtlar ve klinik hasta dosyaları dahil)] aracılığıyla elde edildi.

3.2. Çalışma İzinleri

Çalışmanın yapılabilmesi için T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü bünyesinde toplanan COVID-19 Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonunun 09.07.2020 tarihli yazılı izni ve ESOĞÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 28.07.2020 tarihli ve E-25403353-050.99-87292 sayılı kararı ile etik onay alındı. Çalışmanın gerçekleştirilebilmesi için ESOĞÜ Sağlık, Uygulama ve Araştırma Hastanesi Başhekimliği'nden yazılı izin alındı. Çalışma, Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütüldü. Çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle bilgilendirilmiş onam gerekliliğinden feragat edildi.

3.3. Araştırma Evreni

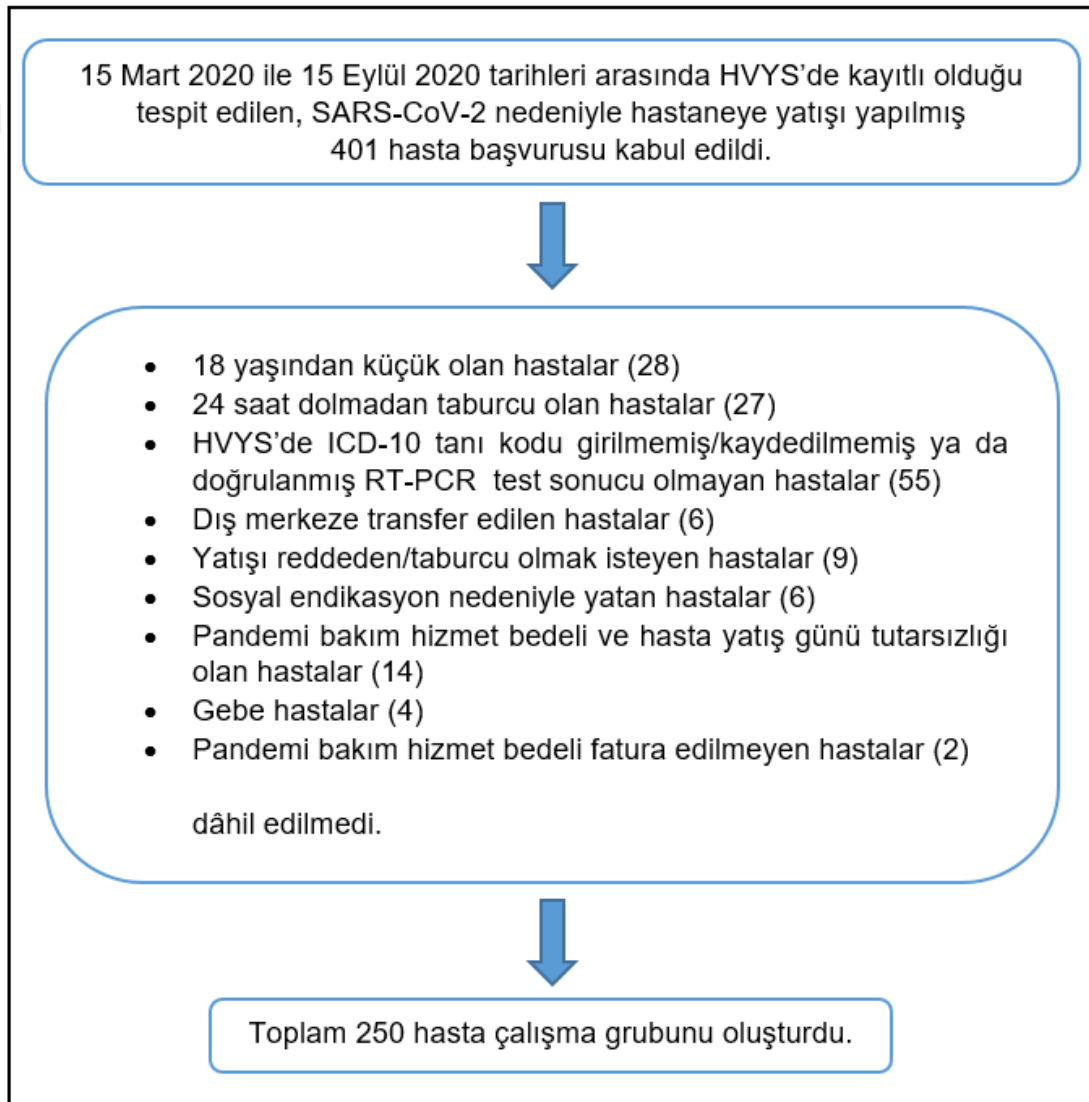
Araştırmanın evreni, HVYS'ye göre 15 Mart 2020 ile 15 Eylül 2020 tarihleri arasında COVID-19 Klinik başvurusu olan SARS-CoV-2'li hastalardan oluşmaktadır. Çalışmada analizlerin zaman ufku, COVID-19 Kliniğine kabulden klinik sonuca kadardır. Bu nedenle, çalışma bitiş tarihi 17 Şubat 2021 olarak belirlenmiştir. Çalışmada, 15 Mart 2020 ile 17 Şubat 2021 tarihleri arasında son durumu şifayla taburcu ya da ölüm olan hastalar, retrospektif olarak incelenmiştir. Araştırmaya dahil edilme kriterlerini karşılamayanlar, hariç tutulmuştur.

3.4. Hasta Seçimi

Çalışma grubu, 15 Mart 2020 ile 15 Eylül 2020 tarihleri arasında ESOĞÜ Sağlık, Uygulama ve Araştırma Hastanesine yatışı yapılarak en az 1 gün süreyle takip edilen gerçek zamanlı revers transkriptaz-polimeraz zincir

reaksiyonu (RT-PCR) test sonucu ile SARS-CoV-2 pozitif oldukları doğrulanmış 18 yaş ve üzeri hastalardan oluşmaktadır.

HVYS’de; ICD-10 (International Classification of Diseases, tenth edition) tanı kodu (U07.3) olmayanlar ya da kaydedilmeyenler, doğrulanmış RT-PCR test sonucu olmayanlar, başka bir sağlık kurumuna transfer edilenler, gebe olanlar dâhil edilmemiştir. Çalışma kohortu akış şeması Şekil 3.1’de gösterilmektedir.



Şekil 3.1. Çalışma kohortu akış şeması.

3.5. Veri Toplama

Çalışma grubuna dahil edilen hastaların HVYS'deki elektronik tıbbi kayıtlarına ulaşıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, sigara kullanma durumu, komorbiditeleri, hastalık semptom ve bulguları, vücut sıcaklığı (°C), oksijen satürasyonu (SpO₂), radyolojik BT (Bilgisayarlı Tomografi) bulguları, oksijen desteği gereksinimi, komplikasyonları (mekanik ventilasyon gerektiren akut solunum yetmezliği ve ABH), yoğun bakım başvurusu, hastaneye yatış ve çıkış (taburculuk, hastane içi ölüm) tarihleri, hastane kalış süreleri (günler) ve fatura tutarları ile ilgili bilgileri elde edildi.

3.6. Tanımlar

3.6.1. Semptom ve Bulgular

Hastaların başvuru anında COVID-19 ile ilişkili semptom ve bulgular arasında rapor edilen ateş, öksürük, balgam, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı, nefes darlığı, miyalji, artralji, halsizlik, yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, koku/tat kaybı başta olmak üzere ilgili veriler toplandı. Bireylerin raporlanan vücut sıcaklıkları timpanik membran termometre kullanılarak ölçülmüştü. Çalışmada ateş, ≥ 37.3 °C timpanik sıcaklık olarak tanımlandı. Rapor edilen oksijen satürasyonları, oda havasında parmak ucuna yerleştirilen pulse oksimetre ile ölçülmüştü. Oksijen satürasyonu SpO₂ ≥ 94 ve < 94 şeklinde kategorize edildi. Başvuru anında toraks BT bulguları tipik, belirsiz, atipik ve negatif olarak dört kategoride raporlanan hastaların verileri elde edildi (4, 105).

3.6.2. Klinik Spektrum

SARS-CoV-2 enfeksiyonlu hastalar çeşitli klinik belirtiler yaşayabilirler. Genel olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonlu yetişkin bireyler, asemptomatik veya presemptomatik enfeksiyondan kritik hastalığa kadar çeşitli kategorilerde gruplandırılabilir. Bununla birlikte, her kategori için klinik kılavuzlar ve klinik araştırmalar örtüşebilir veya farklılık gösterebilir. Çalışmada, T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberleri ile ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH)'nin COVID-19 tedavi rehberlerinden yararlanıldı (4, 196). Hastalar, hastalığın

ciddiyetini değerlendirmek için başvuru anında sınıflandırıldı. SARS-CoV-2'li hastaların klinik spektrumu Tablo 3.1'de özetlendi.

Tablo 3.1. SARS-CoV-2 enfeksiyonlu hastaların klinik spektrumu.

Klinik Spektrum	
Aseptomatik veya Preseptomatik Hastalık	Virolojik bir test (yani bir nükleik asit amplifikasyon testi [NAAT] veya bir antijen testi) kullanarak SARS-CoV-2 testi pozitif çıkan ancak, COVID-19 ile uyumlu hiçbir semptomu olmayanlar
Hafif Hastalık	COVID-19'un çeşitli belirti ve bulgularından herhangi birine (örn. ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, mide bulantısı, kusma, ishal, tat ve koku kaybı) sahip olan ancak, nefes darlığı, dispne veya anormal göğüs görüntülemesi olmayanlar.
Orta Hastalık	Klinik değerlendirme veya görüntüleme sırasında alt solunum yolu enfeksiyonuna ilişkin belirti ve bulgular olması ancak oda havasında oksijen satürasyonu (SpO ₂) $\geq$ 94 olanlar.
Ağır Hastalık	Oda havasında oksijen satürasyonu (SpO ₂) $<$ 94, arteriyel kısmi oksijen basıncının solunan oksijen fraksiyonuna oranı (PaO ₂ /FiO ₂) $<$ 300 mmHg, solunum hızı $>$ 30 nefes/dakika veya akciğer infiltratları $>$ 50 olanlar.
Kritik Hastalık	Solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği olanlar

3.6.3. Komorbiditeler

Hastaların COVID-19 nedeniyle hastaneye kabullerinden önceki komorbiditeleri hastane veritabanında kayıtlı olan epikrizleri ve özgeçmişleri de incelenerek ICD-10 tanı kodlarına dayalı olarak elektronik sağlık kayıtlarından elde edildi. Komorbid durumlar, Quan ve ark.ları tarafından sağlanan ICD-10 tanı kodlama algoritmasından yararlanılarak elde edildi (197). Charlson komorbiditeleri için ICD-10 tanı kodları Tablo 3.2'de verildi. Her bir hastanın komorbidite skoru "Yaşa Göre Düzeltilmiş Charlson Komorbidite İndeksi (ACCI)" ile hesaplandı. Komorbidite skorları, hastaların yaşı dahil (40 yaşından sonraki her on yıl için toplam skora 1 puan eklenir; 50-59 yaş arası için 1 puan, 60-69 yaş arası için 2 puan vb. gibi) 1'den 6'ya kadar ağırlıklandırılmış 17 komorbid durum kullanılarak hesaplandı (198, 199). Miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, periferik damar hastalığı,

serebrovasküler hastalık (hemipleji hariç), demans, kronik akciğer hastalığı, bağı dokusu hastalığı, peptik ülser, karaciğer hastalığı (hafif derece), diyabet (komplikasyonsuz) durumlarına 1 puan; hemipleji, renal hastalık (orta veya ağır derece), diyabet (uç organ hasarının eşlik ettiği) nonmetastatik solid tümör, lösemi, lenfoma, multipl miyelom durumlarına 2 puan; karaciğer hastalığı (orta veya ağır derece) durumlarına 3 puan; metastatik solid tümör ve AIDS durumlarına 6 puan verilir. Toplam kombine puan (komorbidite + yaş), mortalite için bir prognostik olarak dört kategoride sınıflandırılabilir: 0, 1-2 (hafif), 3-4 (orta), ≥ 5 (şiddetli). Toplam skorun 0 olması komorbidite olmadığını gösterirken daha yüksek değerler komorbid hastalıkların artan yükünü temsil eder. Çalışmada ayrıca ACCI'da yer almayan diğer komorbid durumlar da (hipertansiyon ve hiperlipidemi) kaydedildi.

Tablo 3.2. Charlson komorbiditeleri için ICD-10 tanı kodları.

Komorbid Durumlar	ICD-10 Tanı Kodları	Puan
Miyokard enfarktüsü ^a	I21.x, I22.x, I25.2	1
Konjestif kalp yetmezliği	I09.9, I11.0, I13.0, I13.2, I25.5, I42.0, I42.5–I42.9, I43.x, I50.x, P29.0	1
Periferik vasküler hastalık	I70.x, I71.x, I73.1, I73.8, I73.9, I77.1, I79.0, I79.2, K55.1, K55.8, K55.9, Z95.8, Z95.9	1
Serebrovasküler hastalık (hemipleji hariç)	G45.x, G46.x, H34.0, I60.x–I69.x	1
Demans	F00.x-F03.x, F05.1, G30.x, G31.1	1
Kronik akciğer hastalığı	I27.8, I27.9, J40.x-J47.x, J60.x-J67.x, J68.4, J70.1, J70.3	1
Bağ dokusu hastalığı	M05.x, M06.x, M31.5, M32.x-M34.x, M35.1, M35.3, M36.0	1
Peptik ülser	K25.x-K28.x	1
Karaciğer hastalığı (hafif derece)	B18.x, K70.0-K70.3, K70.9, K71.3-K71.5, K71.7, K73.x, K74.x, K76.0, K76.2-K76.4, K76.8, K76.9, Z94.4	1
Diyabet (komplikasyonsuz)	E10.0, E10.1, E10.6, E10.8, E10.9, E11.0, E11.1, E11.6, E11.8, E11.9, E12.0, E12.1, E12.6, E12.8, E12.9, E13.0, E13.1, E13.6, E13.8, E13.9, E14.0, E14.1, E14.6, E14.8, E14.9	1
Hemipleji	G04.1, G11.4, G80.1, G80.2, G81.x, G82.x, G83.0-G83.4, G83.9	2
Renal hastalık (orta veya ağır derecede)	I12.0, I13.1, N03.2-N03.7, N05.2-N05.7, N18.x, N19.x, N25.0, Z49.0-Z49.2, Z94.0, Z99.2	2
Diyabet (uç organ hasarının eşlik ettiği)	E10.2-E10.5, E10.7, E11.2-E11.5, E11.7, E12.2-E12.5, E12.7, E13.2-E13.5, E13.7, E14.2-E14.5, E14.7	2
Nonmetastatik solid tümör (lösemi, lenfoma dahil) ^b	C00.x-C26.x, C30.x-C34.x, C37.x-C41.x, C43.x, C45.x-C58.x, C60.x-C76.x, C81.x-C85.x, C88.x, C90.x-C97.x	2
Karaciğer hastalığı (orta veya ağır derecede)	I85.0, I85.9, I86.4, I98.2, K70.4, K71.1, K72.1, K72.9, K76.5-K76.7,	3
Metastatik solid tümör	C77.x-C80.x	6
HIV/AIDS	B20.x-B22.x, B24.x	6

a: Koroner arter baypas grefti, perkütan transluminal koroner anjiyoplasti ve/veya stent dahildir (200).

b: Non-melanom cilt kanserleri veya *in situ* servikal karsinom dahil değildir.

Charlson Komorbidite İndeksi'ni değerlendirirken yararlanılan kurallar Tablo 3.3'te verildi.

Tablo 3.3. Charlson Komorbidite İndeksi'ni değerlendirirken yararlanılan kurallar.

Komorbid Durumlar	Tanımlar
Miyokard enfarktüsü	Tıbbi olarak belgelenmiş (Elektrokardiyografi ve/veya enzim değişikliği) miyokardiyal enfarktüs öyküsü
Konjestif kalp yetmezliği	Spesifik tedaviye yanıt veren semptomatik KKY
Periferik vasküler hastalık	Aralıklı kladikasyo, yetmezlik için periferik arteriyel bypass, gangren, akut arteriyel yetmezlik, tedavi edilmemiş torasik ya da abdominal anevrizma (≥ 6 cm)
Serebrovasküler hastalık (hemipleji hariç)	GİA öyküsü veya sekelsiz ya da minör sekelleri olan SVO
Demans	Kronik bilişsel eksiklik
Kronik akciğer hastalığı	Kronik solunum yolu rahatsızlıklarına bağlı semptomatik dispne (astım dahil)
Bağ dokusu hastalığı-romatizmal hastalık	SLE, Polimiyozit, Miks bağ dokusu hastalığı, polimiyalji romatika, orta ya da şiddetli RA
Peptik ülser	Ülser kanaması dahil ülser tedavisi gereksinimi olan hastalar
Karaciğer hastalığı (hafif derece)	PHT'siz siroz ya da kronik hepatitler
Diyabet (komplikasyonsuz)	Hafif: Tek başına diyet yetersiz, oral antidiyabetik ya da insülin ile tedavi edilir. Orta: Ketoasidoz, hiperosmolar koma ve/veya juvenil başlangıçlı diyabet nedeniyle hastaneye yatış öyküsü
Hemipleji (ya da parapleji)	Serebrovasküler olay veya diğer durumların bir sonucu olarak ortaya çıkan hemipleji veya parapleji
Renal hastalık (orta / ağır derece)	Orta: Kreatinin >3 mg/dl ($265 \mu\text{mol/l}$). Ağır: Diyaliz, transplantasyon, üremik sendrom.
Diyabet (uç organ hasarının eşlik ettiği)	Ağır: Retinopati, nöropati veya nefropati ile
Nonmetastatik solid tümör	Metastazı olmayan, ancak başlangıçtan itibaren son 5 yılda tedavi edilmiş solid tümörler
Lösemi	AML, KML, ALL, KLL ve PV
Lenfoma, Multipl miyelom...	Hodgkin, Non-Hodgkin lenfoma (NHL), Lenfoma, Waldenström Makroglobulinemisi, Multipl miyelom
Karaciğer hastalığı (orta / ağır derece)	PHT'li siroz ve/veya varis kanamalı
Metastatik solid tümör	Metastatik solid tümörler
AIDS	AIDS ve AIDS ile ilgili kompleks

KKY: konjestif kalp yetmezliği, GİA: geçici iskemik atak, SVO: serebrovasküler olay, SLE: sistemik lupus eritematozus, RA: romatoid artrit, PHT: portal hipertansiyon, KML: kronik miyeloid lösemi, KLL: kronik lenfoid lösemi, AML: akut miyeloid lösemi, ALL: akut lenfoblastik lösemi, PV: polisitemia vera.

3.6.4. Komplikasyonlar

Komplikasyonlar ile ilgili veriler, HVYS'ye girilen ICD-10 tanı kodları ve epikrizlerden elde edildi. Çalışmada, COVID-19'un yaygın komplikasyonlarından (elektronik sağlık kaydında klinisyenler tarafından belgelenenler/raporlananlar) olan ABH ve invaziv mekanik ventilasyon gerektiren akut solunum yetmezliği verileri elde edildi (117, 201-203).

3.6.5. Maliyetler

Maliyet çalışması hastane perspektifinden yapıldı. Çalışmada analiz edilen tüm maliyetler, Sosyal Güvenlik Kurumuna (SGK) faturalandırmak üzere HVYS'ye girilen tutarları ifade etmektedir. HVYS'deki fatura tutarlarını oluşturan birim maliyetler, SGK Sağlık Uygulama Tebliği'ne (SUT) uygun olarak düzenlenmişti (204, 205). Hastaneye yatış sırasında doğrudan maliyetler (tanı ve laboratuvar testleri, tedavi ve hastane kalış süresi gibi sağlık hizmeti kaynaklarının kullanımı ile ilgili olanlar) analiz edildi. Yatan hastaların başvuru maliyetleri hesaplanırken doğrudan maliyet; hizmet maliyeti, ilaç maliyeti, tıbbi sarf/malzeme maliyeti ve toplam maliyet olmak üzere dört grupta ele alındı (Tablo 3.4).

Tablo 3.4. Maliyet grupları.

Maliyet Grupları	Açıklamalar
Hizmet maliyeti*	Yatak, refakatçi, görüntüleme, laboratuvar (COVID-19 PCR tanı testi dahil), konsültasyon, poliklinik, hastabaşı vizit, im/iv enjeksiyon, pansuman, damar yolu açılması, kateterizasyon, nazogastrik-mesane sonda uygulamaları, monitorizasyon, ekg çekimi, kardiyopulmoner resüsitasyon, oksijen inhalasyon tedavi seansları, ventilatör uygulaması, aspirasyon işlemleri vb. gibi bakım ve hizmet ücretleri ile pandemi bakım hizmeti.
İlaç maliyeti	Hastaya verilen ilaç ve serum ücretleri.
Tıbbi sarf / malzeme maliyeti	Eldiven, intraket, enjektörler, infüzyon pompa setleri, maske, inhalasyon tedavi çemberi, entübasyon tüpü, ventilatör filtresi, hasta bezi vb. genel sarf malzeme ücretleri.
Toplam maliyet	Hizmet maliyeti, ilaç maliyeti ve tıbbi sarf/malzeme maliyetinin toplamı.

*Çalışmada, paket ücreti ayrıca bir kategori olarak değerlendirilmemiş olup hizmet maliyeti içerisinde değerlendirildi.

Hastaların veya ailelerinin çalışamaması nedeniyle kaybedilen iş günleri, üretkenlik kayıpları gibi maliyetleri içeren dolaylı maliyetler veya hastaların nakilleri, hastanenin işleyişi ile ilgili sabit maliyetler (örn. bina, ekipman, maaş vs.) dikkate alınmadı.

SGK, geri ödeme sistemi kapsamında bazı sağlık hizmetlerinde “tanıya dayalı (paket) işlem üzerinden ödeme” yöntemini kullanmaktadır. Bu ödeme planında sağlık giderleri paketler halinde faturalandırılır. Bu ödeme kapsamında sayılan durumlarda yatak ücreti, refakatçi ücreti, muayeneler, konsültasyonlar, ameliyatlara ve girişimler, bazı ilaçlar, kan ürünleri, sarf malzemeleri, laboratuvar ve radyoloji tetkikleri, patoloji ve anestezi işlemleri ayrıca faturalandırılmaz. Çalışmada, paket ücreti ayrıca bir kategori olarak değerlendirilmemiş olup hizmet maliyeti içerisinde değerlendirildi (Bu tür ödemeler karşılığında alınan hizmetlere dahil edilen sağlık kaynaklarının kullanımı tüm hastalar için standart olmayabilir). SUT’da değişiklik yapılmasına dair tebliğ ile birlikte 1 Nisan 2020 tarihinden geçerli olmak üzere PCR pozitif yatan hastalar için “pandemi bakım hizmeti” adı altında SGK tarafından hastanelere ödeme yapılmaya başlandı (205). HVYS incelendiğinde “pandemi bakım hizmeti” ücretinin hizmet maliyeti içerisinde yer aldığı görüldü.

Tüm maliyetler, Türk Lirası (TL) olarak hesaplandı ve karşılaştırmalara yardımcı olması için Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD) oranları kullanılarak 2020 Satın Alma Gücü Paritelerine (SAGP\$) dönüştürüldü (1 ABD Doları alım gücü = 2.19 TL) (206).

3.6.6. Diğer Tanımlar

Karşılaştırma yapabilmek açısından yaş grupları <50 ve ≥50 yaş; sigara içme durumu hiç içmemiş, bırakmış, içiyor; klinik spektrum ‘orta ve altı’, ağır ve üstü’ olarak kategorize edildi.

3.7. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS v. 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) paket programı kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için $p < 0.05$ kabul edildi.

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı (n), yüzde (%); sürekli değişkenler için ortalama (ort.), standart sapma (SD), ortanca ve 1.ve 3. çeyreklikler (Q1-Q3) ile verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu test etmede görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk testleri) uygulandı.

3.7.1. Maliyet Analizi

Yapılan normallik analizleri sonucu verilerin normal dağılmadığı saptandı. Veriler normal dağılıma uymadığından grupların karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. Maliyet grupları ve ACCI arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi.

Çoklu analizlerde, maliyet verilerini analiz etmek için gamma dağılımı ve log bağlantı fonksiyonuna sahip genelleştirilmiş doğrusal model (GLM) uygulandı. Çünkü, tıbbi maliyet verileri genellikle sağa çarpıktır ve birkaç kişi yüksek maliyetlere maruz kalırken çoğunluğun maliyeti düşüktür veya bazen yoktur (207). Hastaların küçük bir yüzdesinin diğer hastalara kıyasla son derece yüksek maliyetlere maruz kalması yaygındır, bu da masrafların oldukça pozitif (sağa) çarpık bir dağılımına neden olur. Homoskedastisite varsayımı (eş varyanslılık) sıklıkla ihlal edilir. Çünkü harcama verileri, ortalama harcama arttıkça artan değişkenlik gösterir (208). Çalışmada, maliyetlerin dağılımı oldukça sağa çarpıktı; eş varyanslılık ve hata terimlerinin (artıkların) normal dağılması gibi yaygın/bilinen doğrusal regresyon varsayımları ihlal edilmekteydi. Bu soruna çözüm olarak (geleneksel yaklaşım), model varsayımlarını sağlamak için bağımlı değişkene bir log dönüşümü uygulanabilir. Ancak, böyle bir yaklaşım model varsayımlarını sağlamak için yeterli olmayabilir. Dönüşüm, regresyon katsayılarının yorumlanmasında zorluklara neden olabilir. Log dönüştürülmüş veriler, geometrik ortalama maliyetlerin bir analizini sağlar. Log-dönüştürülmüş model, aritmetik ortalamalar yerine geometrik ortalamalarla sonuçlandığından log ölçeği tahminleri, açıklayıcı bir değişkenin aritmetik ortalama üzerindeki etkisinin yanlı tahminini sağlayabilir (209). Daha yeni bir yaklaşım, genelleştirilmiş doğrusal modeller (GLM) kullanmaktır (210-217). Maliyet verilerinin regresyon

analizleri için GLM'ler ise verilerin normal olmayan dağılımına izin vererek ortalama maliyetlerin analizi için uygun ve esnek yöntemler sunmaktadır (218, 219). Sıradan en küçük kareler regresyonunda veri dönüşümünün kullanılmasından farklı olarak genelleştirilmiş doğrusal modeller ortalama maliyet hakkında doğrudan çıkarımlarda bulunur (218). Bu nedenlerle, maliyetleri modellemek için log bağlantılı bir gamma modeli seçildi. Sağlık bakım maliyetlerinin belirleyicileri, maliyet verilerinin analizi için uygun olduğu bulunan gamma dağılımı ve log bağlantı fonksiyonu ile GLM kullanılarak analiz edildi (219, 220). Düzeltilmiş odds oranları (OR) ve %95 güven aralıkları (GA) bu modele göre hesaplandı.

3.7.2. Kaplan-Meier Sağkalım Analizi ve Cox Regresyon Analizi

Sağkalım analizi, ilgilenilen herhangi bir olay gerçekleşene kadar geçen zaman içindeki verileri analiz etmek için kullanılır. Bu zaman, sağkalım süresi olarak bilinir. Olay iyileşme, nüks ya da ölüm olabilir.

Çalışmada ilgilenilen olay 'taburculuk' durumuydu. Eğer ilgilenilen olay meydana gelmezse yani hasta ölürse gözlemler sansürlenir. 'Taburcu olma' (1 rakamı taburculuğu temsil etmektedir) bir olay olarak, 'ölüm' (0 rakamı ile temsil edilmektedir) ise sansür olarak kabul edildi. Sağkalım süresi hastane kalış süresi (gün) idi. Sağkalım hızı kümülatif hastane yatış olasılığıydı. Sağkalım eğrileri, iki veya daha fazla grup arasında sağkalım olasılığını karşılaştırmak için Kaplan-Meier sağkalım eğrisi kullanılarak çizildi. Ortanca [%95 Güven Aralığı (GA)] sağkalım süreleri, log-rank testi kullanılarak gruplar arasında karşılaştırıldı. Hastaneden taburcu olmayla ilişkili potansiyel risk faktörlerini belirlemek için tek değişkenli Cox orantılı tehlikeler modeli (Cox PH modeli) kullanıldı. Daha sonra çok faktörlü analiz için çok değişkenli Cox PH modeli kullanıldı (221, 222). Sonuçlar tehlike oranı (HR-Hazard Ratio) [%95 Güven aralığı (GA)] olarak ifade edildi. Cox PH model varsayımı, tüm açıklayıcı değişkenler için log(-log) yaşam eğrileri yöntemi kullanılarak (elde edilen paralel eğriler orantılı tehlikeler varsayımının sağlandığını gösterir) kontrol edildi (223). Burada sadece tek değişkenli modelde kalış süresi ile ilişkili olan önemli ($p < 0.05$) faktörler dikkate alındı (ACCI ile potansiyel etkileşimi

nedeniyle yaş, çok değişkenli analizden çıkarıldı. Başvuru anındaki semptom ve bulgular yerine sadece klinik spektrum çok değişkenli analize dahil edildi).

Cox PH regresyon modeli şu şekilde yazılabilir: $h(t|x) = h_0(t)\exp(\sum_{i=1}^p \beta_i x_i)$. Modelde, $h_0(t)$ temel tehlike fonksiyonuydu; “ x_i ”ler açıklayıcı değişkenlerdi; “ β_i ”ler de bu yordayıcıların genel tehlike üzerindeki etkisini ifade eden regresyon katsayılarıydı. Modelde, hasta tarafından belirli bir koşulun sağlanması durumunda $HR>1$ olması, hastanın hastaneden taburcu olma olasılığının arttığını; $HR<1$ olması ise taburcu olma olasılığının azaldığını (bu durum aslında daha uzun bir hastane kalış süresi anlamına gelir, uzun süreli hastanede yatış riskinin/tedaviye devam etme riskinin arttığını gösterir) göstermektedir.

4. BULGULAR

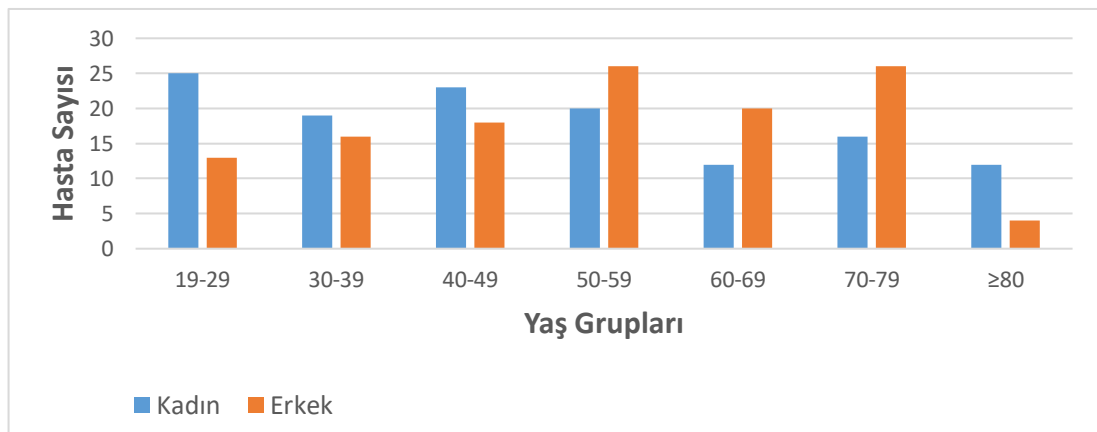
4.1. Çalışma Grubu Tanımlayıcı Özellikler

Çalışma grubu; 127'si (%50.8) kadın, 123'ü (%49.2) erkek olmak üzere 250 kişiden oluştu. Yatan hastaların yaşları 19-99 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $\pm$ SD 52.3 $\pm$ 18.9 yıl idi. Hastaların sosyodemografik özellikler ve sigara içme durumu Tablo 4.1'de verildi.

Tablo 4.1. Hastaneye COVID-19 nedeniyle yatan hastaların sosyodemografik özellikleri ve sigara içme durumu.

Sosyodemografik Özellikler ve Sigara İçme Durumu		n	%
Yaş	<50	114	45.6
	$\geq$ 50	136	54.4
Cinsiyet	Kadın	127	50.8
	Erkek	123	49.2
Sigara	Hiç içmemiş	155	62.0
	Bırakmış	56	22.4
	İçiyor	39	15.6
Toplam		250	100.0

COVID-19 nedeniyle yatan hastalarda 50-59 yaş grubu en geniş yaş grubunu oluştururken bunu 70-79 yaş grubu izledi. Yatan hastaların yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı Şekil 4.1'de verildi.



Şekil 4.1. Hastaneye COVID-19 nedeniyle yatan hastaların yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı.

Başvuru anında hastaların %54.8'i öksürük, %33.6'sı miyalji/artralji, %30.0'ı da halsizlik/yorgunluk semptomları olduğunu bildirdi. COVID-19 nedeniyle yatan hastaların başvuru anında hastalık semptom ve bulguları Tablo 4.2'de verildi.

Tablo 4.2. Hastaneye COVID-19 nedeniyle yatan hastaların başvuru anında hastalık semptom ve bulguları.

Başvuru Anında Hastalık Semptom ve Bulguları	n	%
Ateş ^a	47	18.8
Öksürük	137	54.8
Balgam	36	14.4
Burun akıntısı / tıkanıklığı	13	5.2
Boğaz ağrısı	59	23.6
Nefes darlığı	42	16.8
Miyalji / artralji	84	33.6
Halsizlik / yorgunluk	75	30.0
Baş ağrısı	48	19.2
Bulantı / kusma	14	5.6
Karın ağrısı / ishal	18	7.2
Koku / tat kaybı	17	6.8
Oksijen saturasyonu ^b (SpO ₂)	45	18.0

a: ≥ 37.3 °C timpanik sıcaklığı olanlar. b: SpO₂ < 94 olanlar.

Başvuru anında hastaların %47.6'sının radyolojik BT bulguları "tipik" olarak rapor edilmişti. Çalışma grubunun başvuru anındaki radyolojik BT bulguları Tablo 4.3'te verildi.

Tablo 4.3. Hastaneye COVID-19 nedeniyle yatan hastaların başvuru anında radyolojik BT bulguları.

Başvuru Anında Radyolojik BT Bulguları	n	%
Bilinmeyen*	15	6.0
Negatif	77	30.8
Atipik	10	4.0
Belirsiz	29	11.6
Tipik	119	47.6
Toplam	250	100.0

*15 hastanın başvuru anında BT'si yoktu (Yatış süreci içerisinde BT'si mevcut olanlar da bu grubun içerisinde değerlendirilmiştir).

Başvuru anında hastaların %54.8'inin klinik spektrumu orta idi. Çalışma grubunun başvuru anındaki klinik spektrumları Tablo 4.4'te verildi.

Tablo 4.4. Hastaneye COVID-19 nedeniyle yatan hastaların başvuru anındaki klinik spektrumları.

Klinik Spektrumlar	n	%
Aseptomatik / preseptomatik	15	6.0
Hafif	77	30.8
Orta	137	54.8
Ağır	17	6.8
Kritik	4	1.6
Toplam	250	100.0

Hastaların %28.8'i yatış süresi içerisinde oksijen desteği alırken %12.8'inin İMV ihtiyacı oldu. Hastaların %12.4'ü hastane içi ölüm olarak raporlandı. Hastaneye COVID-19 nedeniyle yatan hastalarda görülen komplikasyonlar ve klinik sonuçlar Tablo 4.5'te verildi.

Tablo 4.5. Hastaneye COVID-19 nedeniyle yatan hastalarda görülen komplikasyonlar ve klinik sonuçlar.

Komplikasyonlar ve Klinik Sonuçlar		n	%
Oksijen desteği ^a	Yok	178	71.2
	Var	72	28.8
Yoğun bakım başvurusu	Yok	213	85.2
	Var	37	14.8
Akut böbrek hasarı	Yok	212	84.8
	Var	38	15.2
İMV ihtiyacı	Yok	218	87.2
	Var	32	12.8
Sağkalım	Şifa ile taburcu	219	87.6
	Hastane içi ölüm	31	12.4
Toplam		250	100.0

a: Yüz maskesi, nazal kanül, yüksek akımlı nazal kanül, non-invaziv mekanik ventilasyon, invaziv mekanik ventilasyon. **İMV:** İnvaziv mekanik ventilasyon.

Charlson komorbidite indeksine göre saptanan en sık komorbid durumlar diyabet (komplike ve komplike olmayan), kronik akciğer

hastalığı ve miyokard enfarktüsü idi. Hastaneye COVID-19 nedeniyle yatan hastalarda Charlson komorbidite indeksine göre komorbiditelerin sıklığı Tablo 4.6'da verildi.

Tablo 4.6. Hastaneye COVID-19 nedeniyle yatan hastalarda Charlson komorbidite indeksine göre komorbiditelerin sıklığı.

Komorbiditeler	n	%
Miyokard enfarktüsü ^a	32	12.8
Konjestif kalp yetmezliği	10	4.0
Periferik damar hastalığı	13	5.2
Serebrovasküler hastalık (hemipleji hariç)	20	8.0
Demans	11	4.4
Kronik akciğer hastalığı	34	13.6
Bağ dokusu hastalığı	1	0.4
Peptik ülser	1	0.4
Karaciğer hastalığı (hafif derece)	6	2.4
Diyabet (komplikasyonsuz)	49	19.6
Hemipleji	2	0.8
Renal hastalık (orta veya ağır derece)	13	5.2
Diyabet (uç organ hasarının eşlik ettiği)	5	2.0
Nonmetastatik solid tümör ^b	10	4.0
Karaciğer hastalığı (orta veya ağır derece)	2	0.8
Metastatik solid tümör	6	2.4
AIDS	0	0.0

a: Koroner arter bypass grefti, perkütan transluminal koroner anjiyoplasti ve/veya stent dahildir.

b: Lösemi, lenfoma, multipl miyelom dahildir. Non-melanom cilt kanserleri veya *in situ* servikal karsinom dahil değildir.

Hastaların ACCI'dan aldığı toplam skorlar 0-14 arasında değişmekte olup ortanca (Q1-Q3) skor 1 (0-4) idi. Hastaneye COVID-19 nedeniyle yatan hastaların ACCI'den aldıkları toplam skorlara göre dağılımı Tablo 4.7'de verildi.

Tablo 4.7. Hastaneye COVID-19 nedeniyle yatan hastaların ACCI'den aldıkları toplam skorlara göre dağılımı.

ACCI Toplam Skor	n	%
0	95	38.0
1	37	14.8
2	26	10.4
3	18	7.2
4	23	9.2
5	20	8.0
6	10	4.0
7	4	1.6
8	8	3.2
9	4	1.6
10	1	0.4
11	2	0.8
12	1	0.4
14	1	0.4
Toplam	250	100.0

Hastalar ACCI'den aldıkları toplam puanlara göre 0, 1-2 (hafif), 3-4 (orta), ≥ 5 (şiddetli) olmak üzere dört kategoride sınıflandırılmıştır. COVID-19 nedeniyle yatan hastaların ACCI'ye göre ait oldukları grupların dağılımı Tablo 4.8'de verildi.

Tablo 4.8. Hastaneye COVID-19 nedeniyle yatan hastaların ACCI'ye göre ait oldukları grupların dağılımı.

ACCI Grupları	n	%
ACCI 0	95	38.0
ACCI 1-2 (hafif)	63	25.2
ACCI 3-4 (orta)	41	16.4
ACCI ≥ 5 (şiddetli)	51	20.4
Toplam	250	100.0

Komorbidite, komorbidite sayısına göre de değerlendirilmiştir. ACCI'de yer almayan diğer komorbid durumlar hipertansiyon ve hiperlipidemidir. Hipertansiyon ve hiperlipidemi dahil edildiğinde hastaların %53.6'sının en az bir komorbiditesi bulunmaktadır. Hastaların komorbidite sayıları 0-8 arasında değişmekte olup ortanca (Q1-Q3) 1 (0-2) idi. COVID-19 nedeniyle yatan

hastaların komorbidite sayılarına göre dağılımı ve sınıflaması sırasıyla Tablo 4.9 ve Tablo 4.10'da verildi.

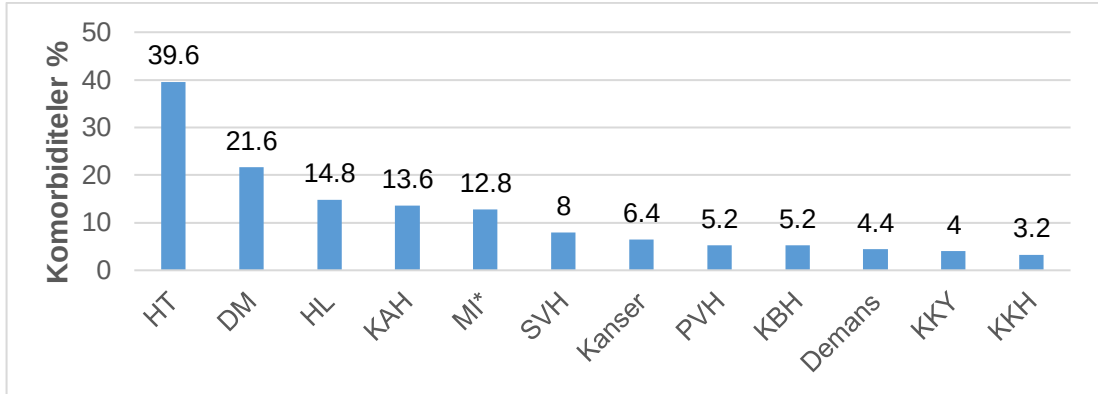
Tablo 4.9. Hastaneye COVID-19 nedeniyle yatan hastaların komorbidite sayılarına göre dağılımı.

Komorbidite Sayısı	n	%
0	116	46.4
1	38	15.2
2	39	15.6
3	28	11.2
4	10	4.0
5	11	4.4
6	3	1.2
7	2	0.8
8	3	1.2
Toplam	250	100.0

Tablo 4.10. Hastaneye COVID-19 nedeniyle yatan hastaların komorbidite sayılarına göre sınıflaması.

Komorbidite Sayısı	n	%
0	116	46.4
1	38	15.2
≥2	96	38.4
Toplam	250	100.0

Hastanede yatan COVID-19 hasta grubunda, HT (%39.6) ve DM (%21.6) en sık saptanan komorbid durumlardı. Hastaneye COVID-19 nedeniyle yatan hastaların komorbid durumlarının dağılımları Şekil 4.2'de verildi.

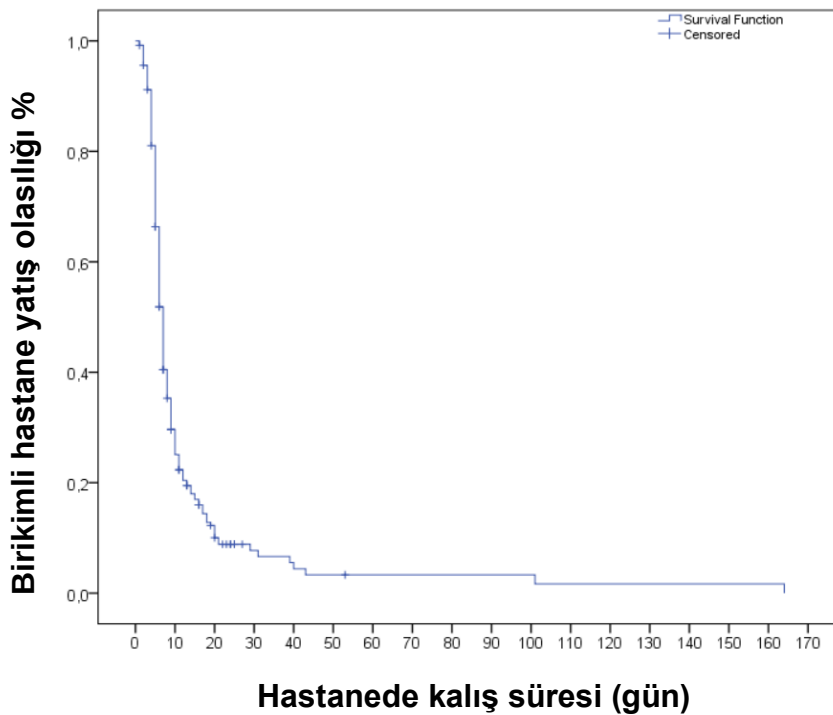


Şekil 4.2. Hastaneye COVID-19 nedeniyle yatan hastaların komorbid durumlarının dağılımları.

(HT:Hipertansiyon, DM:Diabetes Mellitus, HL:Hiperlipidemi, KAH:Kronik Akciğer Hastalığı, MI:Miyokard Enfarktüsü, SVH:Serebrovasküler Hastalık, PVH:Periferik Vasküler Hastalık, KBH:Kronik Böbrek Hastalığı, KKY:Konjestif Kalp Yetmezliği, KKH:Kronik Karaciğer Hastalığı)

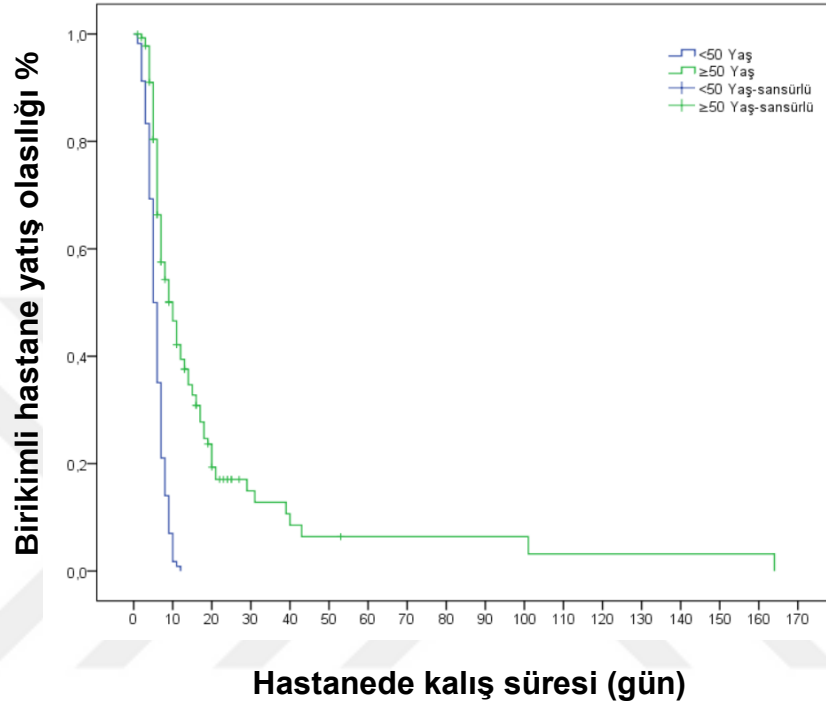
4.2. Sağkalım Analizi

Sağkalım analizine göre çalışma grubunun ortalama (%95 GA) kalış süresi 7 (6.5-7.5) gündü. Kaplan-Meier eğrisine göre COVID-19 hastalarında birikimli hastane yatış olasılığı Şekil 4.3'te verildi.



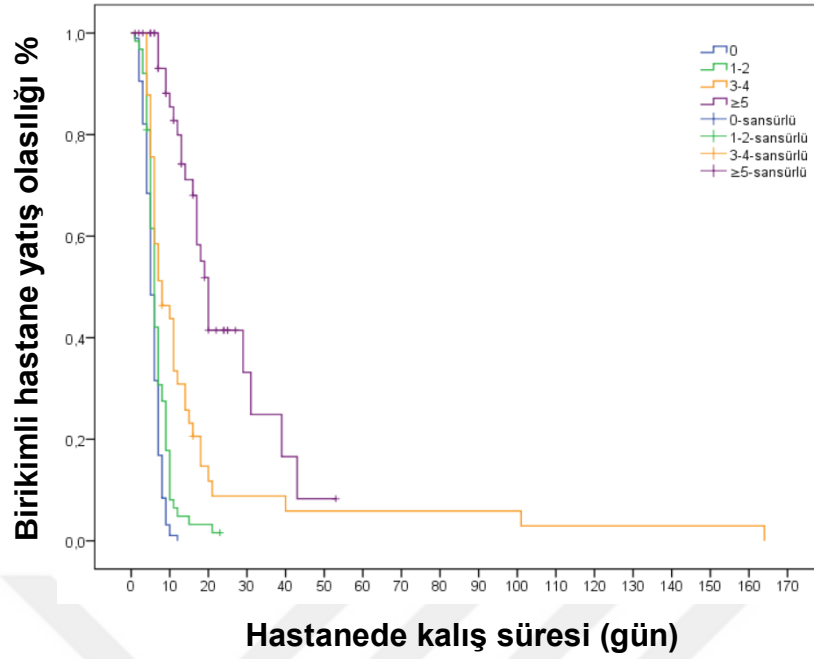
Şekil 4.3. Kaplan-Meier eğrisine göre COVID-19 hastalarında birikimli hastane yatış olasılığı.

Yaş gruplarına göre hastanede kalış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$). Ortanca kalış süresi ≥ 50 yaşındaki grupta <50 yaşındaki gruba göre 5 gün daha uzundu. COVID-19 hastalarının yaşa göre sağkalım eğrisi Şekil 4.4'te verildi.



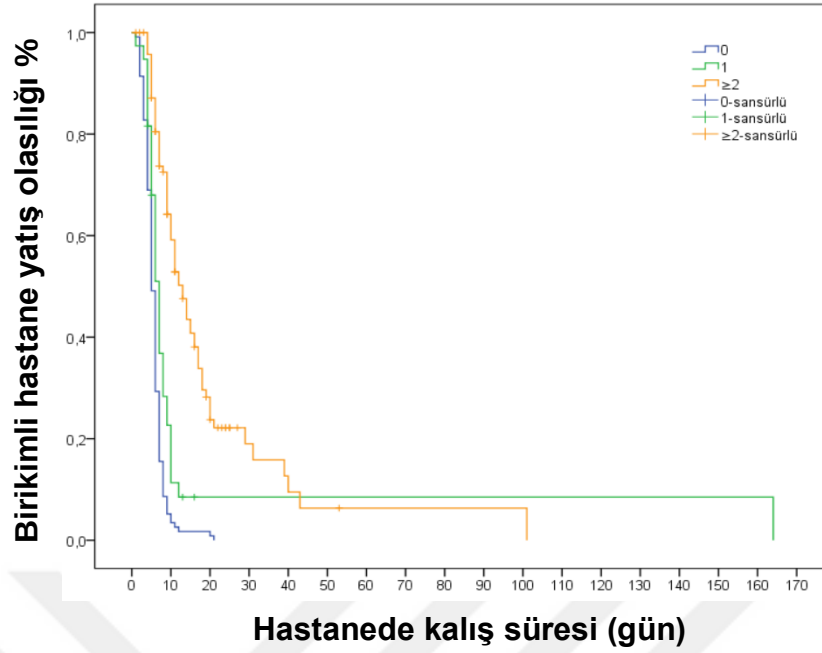
Şekil 4.4. COVID-19 hastalarının yaş gruplarına göre sağkalım eğrisi.

Kaplan-Meier eğrisi ve log-rank test karşılaştırmaları, ACCI skorlarına göre hastanede kalış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu gösterdi ($p<0.001$). Ortanca kalış süresi, ACCI skorları yüksek olanlarda daha uzundu. COVID-19 hastalarının ACCI skorlarına göre sağkalım eğrisi Şekil 4.5'te verildi.



Şekil 4.5. COVID-19 hastalarının ACCI skorlarına göre sağkalım eğrisi.

Komorbidite sayılarına göre hastanede kalış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.001$). Ortanca kalış süresi, komorbiditesi olanlarda daha uzundu. COVID-19 hastalarının komorbidite sayılarına göre sağkalım eğrisi Şekil 4.6'da verildi.



Şekil 4.6. COVID-19 hastalarının komorbidite sayılarına göre sağkalım eğrisi.

Hastaların kalış süresine (gün) göre sosyodemografik özellikler ve sigara içme durumlarının karşılaştırması Tablo 4.11’de verildi.

Tablo 4.11. Hastaların kalış süresine (gün) göre sosyodemografik özellikler ve sigara içme durumlarının karşılaştırması.

Sosyodemografik Özellikler ve Sigara İçme Durumu		n	Ölümler n (%)	Kalış Süresi (gün) Ortanca (%95 GA)	p*
Yaş	<50	114	0 (0.0)	5 (4.5-5.5)	<0.001
	≥50	136	31 (22.8)	10 (7.7-12.3)	
Cinsiyet	Kadın	127	12 (9.4)	6 (5.4-6.6)	0.034
	Erkek	123	19 (15.4)	7 (5.8-8.2)	
Sigara	Hiç içmemiş	155	15 (9.7)	6 (5.5-6.5)	0.411
	Bırakmış	56	11 (19.6)	8 (6.2-9.8)	
	İçiyor	39	5 (12.8)	7 (5.5-8.5)	
Toplam		250	31 (12.4)	7 (6.52-7.48)	

GA: Güven Aralığı. *: Log-rank testi ile elde edildi.

Hastaların kalış süresine (gün) göre başvuru anındaki hastalık semptom ve bulgularının karşılaştırması Tablo 4.12’de verildi.

Tablo 4.12. Hastaların kalış süresine (gün) göre başvuru anındaki hastalık semptom ve bulgularının karşılaştırması.

Başvuru Anında Hastalık Semptom ve Bulguları		n	Ölümler n (%)	Kalış Süresi (gün) Ortanca (%95 GA)	p*
Ateş	<37.3	203	20 (9.9)	7 (6.5-7.5)	0.055
	≥37.3	47	11 (23.4)	8 (5.0-11.0)	
Öksürük	Yok	113	11 (9.7)	7 (6.2-7.8)	0.498
	Var	137	20 (14.6)	7 (6.4-7.6)	
Balgam	Yok	214	22 (10.3)	7 (6.5-7.5)	0.672
	Var	36	9 (25.0)	7 (5.2-8.8)	
Burun akıntısı / tıkanıklığı	Yok	237	30 (12.7)	7 (6.5-7.5)	0.008
	Var	13	1 (7.7)	5 (3.3-6.7)	
Boğaz ağrısı	Yok	191	30 (15.7)	7 (6.5-7.5)	<0.001
	Var	59	1 (1.7)	6 (5.3-6.7)	
Nefes darlığı	Yok	208	11 (5.3)	6 (5.6-6.4)	<0.001
	Var	42	20 (47.6)	17 (13.1-20.9)	
Miyalji / artralji	Yok	166	25 (15.1)	7 (6.4-7.6)	0.038
	Var	84	6 (7.1)	7 (6.3-7.7)	
Halsizlik / yorgunluk	Yok	175	23 (13.1)	7 (6.4-7.6)	0.823
	Var	75	8 (10.7)	7 (6.2-7.8)	
Baş ağrısı	Yok	202	30 (14.6)	7 (6.5-7.5)	0.008
	Var	48	1 (2.1)	6 (5.3-6.7)	
Bulantı / kusma	Yok	236	29 (12.3)	7 (6.5-7.5)	0.467
	Var	14	2 (1.4)	7 (3.6-10.4)	
Karın ağrısı / ishal	Yok	232	28 (12.1)	7 (6.5-7.5)	0.142
	Var	18	3 (16.7)	7 (5.4-8.6)	
Koku / tat kaybı	Yok	233	31 (13.3)	7 (6.5-7.5)	0.087
	Var	17	0 (0.0)	6 (4.7-7.3)	
Oksijen Satürasyonu (SpO₂)	≥94	205	10 (4.9)	6 (5.5-6.5)	<0.001
	<94	45	21 (46.7)	16 (13.4-22.6)	

GA: Güven Aralığı. *: Log-rank testi ile elde edildi.

Hastaların kalış süresine (gün) göre başvuru anındaki radyolojik BT bulgularının karşılaştırması Tablo 4.13'te verildi.

Tablo 4.13. Hastaların kalış süresine (gün) göre başvuru anındaki radyolojik BT bulgularının karşılaştırması.

Başvuru Anında Radyolojik BT Bulguları^a	n	Ölümler n (%)	Kalış Süresi Ortanca (%95 GA)	p[*]
Negatif	77	3 (3.9)	6 (5.1-6.9)	0.079
Atipik	10	2 (20.0)	7 (2.7-11.3)	
Belirsiz	29	6 (20.7)	8 (6.4-9.6)	
Tipik	119	19 (16.0)	7 (6.2-7.8)	

a: Başvuru anında BT'si olmayan 15 hasta analize dahil edilmedi. **GA:** Güven Aralığı.

***:** Log-rank testi ile elde edildi.

Hastaların kalış süresine (gün) başvuru anındaki klinik spektrumlarının karşılaştırması Tablo 4.14'te verildi.

Tablo 4.14. Hastaların kalış süresine (gün) göre başvuru anındaki klinik spektrumlarının karşılaştırması.

Klinik spektrum	n	Ölümler n (%)	Kalış Süresi Ortanca (%95 GA)	p[*]
Orta ve altı	229	15 (6.6)	6 (5.5-6.5)	<0.001
Ağır ve üstü	21	16 (76.2)	21 (0.0-108.5)	

GA: Güven Aralığı. ***:** Log-rank testi ile elde edildi.

Hastaların kalış süresine (gün) göre komplikasyonlar ve klinik sonuçlarının karşılaştırması Tablo 4.15'te verildi.

Tablo 4.15. Hastaların kalış süresine (gün) göre komplikasyonlar ve klinik sonuçlarının karşılaştırması.

Komplikasyonlar ve Klinik Sonuçlar		n	Ölümler n (%)	Kalış Süresi (gün) Ortanca (%95 GA)	p*
Oksijen desteği^a	Yok	178	0 (0.0)	6 (5.6-6.4)	<0.001
	Var	72	31 (43.1)	17 (13.8-20.2)	
Yoğun bakım başvurusu	Yok	213	0 (0.0)	6 (5.6-6.4)	<0.001
	Var	37	31 (83.8)	43 (0.0-111.2)	
Akut böbrek hasarı	Yok	212	7 (3.3)	6 (5.6-6.4)	<0.001
	Var	38	24 (63.2)	31 (17.5-44.5)	
İMV ihtiyacı	Yok	218	2 (1.0)	6 (5.5-6.5)	<0.001
	Var	32	29 (90.6)	101(0.0-208.8)	

a: Yüz maskesi, nazal kanül, yüksek akımlı nazal kanül, non-invazif mekanik ventilasyon, invaziv mekanik ventilasyon. **İMV:** İnvaziv mekanik ventilasyon. **GA:** Güven Aralığı.

*: Log-rank testi ile elde edildi.

Hastaların kalış süresine (gün) göre ACCI komorbidite skorları, komorbidite sayıları ve komorbid durumlarının karşılaştırması Tablo 4.16'da verildi.

Tablo 4.16. Hastaların kalış süresine (gün) göre ACCI skorları, komorbidite sayıları ve komorbid durumlarının karşılaştırması.

ACCI Skorları, Komorbidite Sayıları ve Komorbid Durumlar		n	Ölümler n (%)	Kalış Süresi (gün) Ortanca (%95 GA)	p**
ACCI skor	0	95	0 (0.0)	5 (4.5-5.5)	<0.001
	1-2	63	2 (3.2)	6 (5.4-6.6)	
	3-4	41	2 (4.9)	8 (3.9-12.1)	
	≥5	51	27 (53.0)	20 (17.5-22.5)	
Komorbidite sayısı	0	116	0 (0.0)	5 (4.5-5.5)	<0.001
	1	38	4 (10.5)	7 (6.0-8.0)	
	≥2	96	27 (28.1)	13 (10.3-15.7)	
Miyokard enfarktüsü ^a	Yok	218	21 (9.6)	6 (5.5-6.5)	0.003
	Var	32	10 (31.2)	12 (8.7-15.3)	
Konjestif kalp yetmezliği	Yok	240	26 (10.8)	7 (6.5-7.5)	0.009
	Var	10	5 (50.0)	29 (14.8-43.2)	
Periferik damar hastalığı	Yok	237	25 (10.5)	6 (5.5-6.5)	0.004
	Var	13	6 (46.2)	16 (13.4-18.6)	
Serebrovasküler hastalık	Yok	230	23 (10.0)	6 (5.5-6.5)	<0.001
	Var	20	8 (40.0)	18 (14.3-21.7)	
Demans	Yok	239	25 (10.5)	6 (5.5-6.5)	0.004
	Var	11	6 (54.5)	18 (15.8-20.2)	
Kronik akciğer hastalığı	Yok	216	20 (9.3)	6 (5.5-6.5)	0.001
	Var	34	11 (32.4)	10 (6.1-13.9)	
Bağ dokusu hastalığı	Yok	249	30 (12.0)	7	0.318
	Var	1	1 (100.0)	*	
Peptik ülser	Yok	249	30 (12.0)	7	0.106
	Var	1	1 (100.0)	*	
Karaciğer hastalığı (hafif derece)	Yok	244	29 (11.9)	7 (6.5-7.5)	0.820
	Var	6	2 (33.3)	6 (3.9-8.1)	
Diyabet (komplikasyonsuz)	Yok	201	18 (9.0)	6 (5.5-6.5)	0.003
	Var	49	13 (26.5)	9 (7.3-10.7)	
Hemipleji	Yok	248	30 (12.1)	7 (6.5-7.5)	0.224
	Var	2	1 (50.0)	*	
Renal hastalık (orta / ağır derece)	Yok	237	23 (9.7)	6 (5.5-6.5)	<0.001
	Var	13	8 (61.5)	29 (9.8-48.2)	
Diyabet (uç organ hasarının eşlikettiği)	Yok	245	28 (11.4)	7 (6.5-7.5)	0.078
	Var	5	3 (60.0)	*	
Nonmetastatik solid tümör	Yok	240	27 (11.2)	7 (6.5-7.5)	0.012
	Var	10	4 (40.0)	20 (7.1-32.9)	
Karaciğer hastalığı (orta / ağır derece)	Yok	248	30 (12.1)	7 (6.5-7.5)	0.162
	Var	2	1 (50.0)	*	
Metastatik solid tümör	Yok	244	26 (10.7)	7 (6.5-7.5)	0.015
	Var	6	5 (83.3)	*	
Hipertansiyon	Yok	151	7 (4.6)	6 (5.6-6.4)	<0.001
	Var	99	24 (24.2)	10 (8.1-11.9)	
Hiperlipidemi	Yok	213	19 (8.9)	6 (5.5-6.5)	<0.001
	Var	37	12 (32.4)	12 (6.3-17.7)	

*: Bu gruplarda sansürlü veri nedeniyle ortalama yaşam süresi hesaplanamadı. **GA:** Güven Aralığı. **: Log-rank testi ile elde edildi.

Tek değişkenli Cox orantılı tehlike modelinde; ileri yaş, nefes darlığı, düşük oksijen satürasyonu gibi semptom ve bulgular, ağır klinik spektrum, oksijen desteği alma, akut böbrek hasarı ve imv ihtiyacı ile kalış süresi artarken burun akıntısı/tıkanıklığı, boğaz ağrısı baş ağrısı gibi semptom ve bulgularla kalış süresi azaldı. Artan komorbidite skoru ve komorbidite sayısı yavaş iyileşme ile ilişkili bulundu. Benzer şekilde hipertansiyon ve hiperlipidemi de yavaş iyileşme ile ilişkiliydi. COVID-19 hastalarında hastaneden taburcu olmayla ilişkili potansiyel risk faktörlerini gösteren tek değişkenli Cox orantılı tehlike modeli Tablo 4.17’de verildi.

Tablo 4.17. COVID-19 hastalarında hastaneden taburcu olmayla ilişkili potansiyel risk faktörlerini gösteren tek değişkenli Cox orantılı tehlike modeli.

Faktörler		β	SE	HR (%95 GA)	p
Yaş	<50(ref.)				
	≥50	-1.199	0.156	0.302 (0.222-0.410)	<0.001
Cinsiyet	Kadın(ref.)				
	Erkek	-0.269	0.137	0.764 (0.584-1.000)	0.050
Sigara	İçmemiş(ref.)				
	Bırakmış	-0.212	0.172	0.809 (0.577-1.134)	0.218
	İçiyor	-0.039	0.192	0.961 (0.660-1.401)	0.837
Ateş	<37.3(ref.)				
	≥37.3	-0.326	0.184	0.722 (0.504-1.034)	0.076
Öksürük	Yok(ref.)				
	Var	-0.086	0.136	0.918 (0.703-1.199)	0.530
Balgam	Yok(ref.)				
	Var	-0.081	0.206	0.922 (0.616-1.382)	0.695
Burun akıntısı / tıkanıklığı	Yok(ref.)				
	Var	0.726	0.299	2.068 (1.151-3.715)	0.015
Boğaz ağrısı	Yok(ref.)				
	Var	0.570	0.156	1.768 (1.303-2.398)	<0.001
Nefes darlığı	Yok(ref.)				
	Var	-1.194	0.238	0.303 (0.190-0.483)	<0.001
Miyalji / artralji	Yok(ref.)				
	Var	0.275	0.144	1.317 (0.994-1.744)	0.055
Halsizlik / yorgunluk	Yok(ref.)				
	Var	-0.031	0.147	0.970 (0.727-1.294)	0.835
Baş ağrısı	Yok(ref.)				
	Var	0.408	0.167	1.504 (1.085-2.084)	0.014

Tablo 4.17. “Devam” COVID-19 hastalarında hastaneden taburcu olmayla ilişkili potansiyel risk faktörlerini gösteren tek değişkenli Cox orantılı tehlike modeli.

Bulantı / kusma	Yok(ref.)				
	Var	-0.200	0.298	0.819 (0.457-1.467)	0.502
Karın ağrısı / ishal	Yok(ref.)				
	Var	-0.366	0.270	0.693 (0.409-1.176)	0.174
Koku / tat kaybı	Yok(ref.)				
	Var	0.399	0.255	1.490 (0.903-2.457)	0.119
SpO₂	≥94(ref.)				
	<94	-1.238	0.235	0.290 (0.183-0.459)	<0.001
BT bulguları	Negatif(ref.)				
	Atipik	-0.460	0.374	0.631 (0.303-1.314)	0.219
	Belirsiz	-0.467	0.239	0.627 (0.392-1.002)	0.051
	Tipik	-0.286	0.155	0.751 (0.555-1.017)	0.064
Klinik spektrum	Orta(ref.)				
	Ağır	-1.977	0.506	0.138 (0.051-0.373)	<0.001
Akut böbrek hasarı	Yok(ref.)				
	Var	-2.313	0.323	0.099 (0.053-0.186)	<0.001
Oksijen desteği	Yok(ref.)				
	Var	-1.607	0.189	0.201 (0.138-0.291)	<0.001
Yoğun bakım başvurusu	Yok(ref.)				
	Var	-3.460	0.587	0.031 (0.010-0.099)	<0.001
İMV ihtiyacı	Yok(ref.)				
	Var	-4.285	1.005	0.014 (0.002-0.099)	<0.001
ACCI skor	0(ref.)				
	1-2	-0.483	0.169	0.617 (0.443-0.859)	0.004
	3-4	-1.272	0.219	0.280 (0.182-0.430)	<0.001
	≥5	-2.303	0.256	0.100 (0.060-0.165)	<0.001
Komorbidite sayısı	0(ref.)				
	1	-0.621	0.202	0.537 (0.362-0.798)	0.002
	≥2	-1.471	0.169	0.230 (0.165-0.320)	<0.001
Hipertansiyon	Yok(ref.)				
	Var	-1.053	0.152	0.349 (0.259-0.470)	<0.001
Hiperlipidemi	Yok(ref.)				
	Var	-0.717	0.214	0.488 (0.321-0.743)	0.001

HR<1 daha uzun kalış süresini gösterir. Başvuru anında BT’si olmayanlar değerlendirilmedi.

Açıklayıcı değişkenlerin kalış süresi üzerindeki bağımsız etkisini incelemek için cinsiyet, klinik spektrum, ACCI skoru, oksijen desteği, akut böbrek hasarı, ve İMV ihtiyacını içeren çok değişkenli Cox orantılı tehlike

modeli kuruldu. Çok değişkenli Cox orantılı tehlike modelinde, İMV ihtiyacı [(aHR): 0.043, %95 GA: (0.006-0.337), $p = 0.003$], ACCI skoru (1-2) [aHR: 0.648, %95 GA (0.464-0.904), $p = 0.011$], (3-4) [aHR: 0.472, %95 GA (0.298-0.748), 0.001], (≥ 5) [aHR: 0.216, %95 GA (0.124-0.377), $p < 0.001$] COVID-19 hastalarının kalış süresini etkileyen önemli özelliklerdi. COVID-19 hastalarında hastaneden taburcu olmayla ilişkili potansiyel risk faktörlerini gösteren çok değişkenli Cox orantılı tehlike modeli Tablo 4.18’de gösterildi. Cox PH regresyon modeli şu şekilde yazılabilir: $h(t) = h_0(t) \exp[-3.137 \times (\text{İMV İhtiyacı}_{\text{var}}) - 0.434 \times (\text{ACCI Skor}_{1-2}) - 0.750 \times (\text{ACCI Skor}_{3-4}) - 1.530 \times (\text{ACCI Skor}_{\geq 5})]$.

Tablo 4.18. COVID-19 hastalarında hastaneden taburcu olmayla ilişkili potansiyel risk faktörlerini gösteren çok değişkenli Cox orantılı tehlike modeli.

Faktörler		β	SE	HR (%95 GA)	p
Cinsiyet	Kadın(ref.)				
	Erkek	-0.095	0.142	0.909 (0.688-1.201)	0.502
Klinik spektrum	Orta(ref.)				
	Ağır	-0.539	0.573	0.583 (0.190-1.793)	0.347
Oksijen desteği	Yok(ref.)				
	Var	-0.402	0.218	0.669 (0.436-1.027)	0.066
Akut böbrek hasarı	Yok(ref.)				
	Var	-0.601	0.368	0.548 (0.266-1.127)	0.102
İMV ihtiyacı	Yok(ref.)				
	Var	-3.137	1.046	0.043 (0.006-0.337)	0.003
ACCI skor	0(ref.)				
	1-2 (hafif)	-0.434	0.170	0.648 (0.464-0.904)	0.011
	3-4 (orta)	-0.750	0.234	0.472 (0.298-0.748)	0.001
	≥ 5 (şiddetli)	-1.530	0.283	0.216 (0.124-0.377)	<0.001

HR<1 daha uzun kalış süresini gösterir.

4.3. Maliyet Analizi

Sadece servis koşullarında sağlık hizmeti alan 213 COVID-19 hastasının maliyeti incelendiğinde en yüksek maliyet kaleminin %88.02 ile hizmet maliyeti olduğu tespit edildi; bunu, %6.80 ile tıbbi sarf / malzeme maliyeti ve %5.18 ile ilaç maliyeti izledi. Hasta başına servis maliyeti ortalama

3,062.89±2,310.13 SAGP\$ ve ortalanca 2,465.21 (1,690.34 - 3,125.82) SAGP\$ idi. Hasta başı servis maliyeti ve maliyet bileşenleri Tablo 4.19'da verildi.

Tablo 4.19. Hasta başı servis maliyeti ve maliyet bileşenleri.

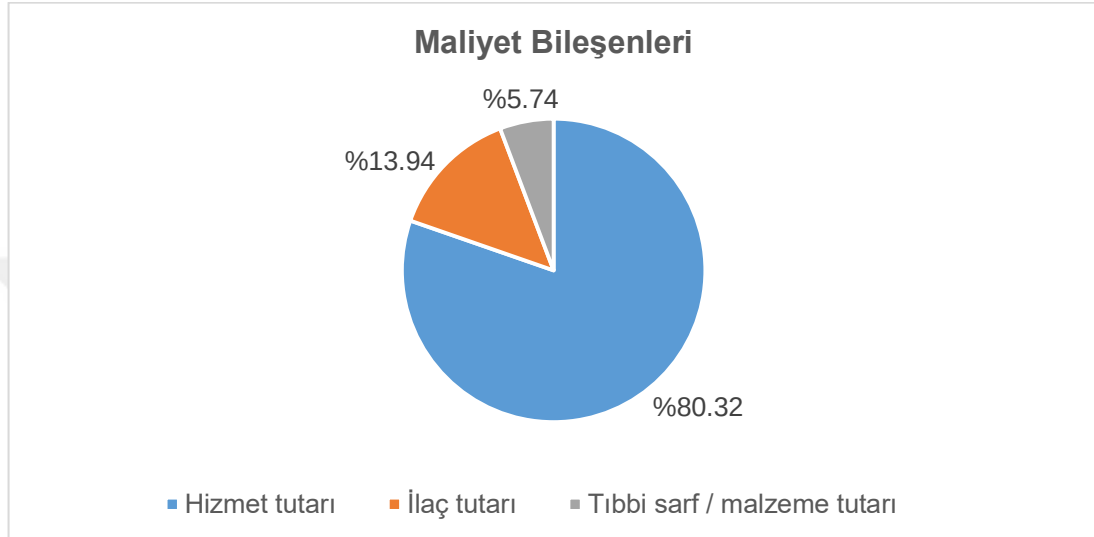
Maliyetler(SAGP\$)	Toplam Maliyet (Servis (n = 213))		
	Ortalama± (SD)	Ortanca	Çeyreklik 25 - 75
Hizmet maliyeti	2,696.04± (1,815.92)	2,202.10	1,690.34 - 3,125.82
İlaç maliyeti	158.79± (386.75)	52.10	29.75 - 89.77
Tıbbi sarf / malzeme maliyeti	208.04± (503.29)	3.52	0.00 - 12.71
Toplam maliyet	3,062.89± (2,310.13)	2,465.21	1,805.97 - 3,311.13

Yoğun bakım başvurusu olan 37 hastanın 14'ü (%37.8) doğrudan YBÜ'ye kabul edilirken 23'ü (%62.2) COVID-19 hasta servis biriminden YBÜ'ye transfer edildi. YBÜ'de sağlık hizmeti alan 37 COVID-19 hastasının maliyeti incelendiğinde en yüksek maliyet kaleminin %75.23 ile hizmet maliyeti olduğu tespit edildi; bunu, %19.73 ile ilaç maliyeti ve %5.04 ile tıbbi sarf / malzeme maliyeti ve izledi. Hasta başına yoğun bakım maliyeti ortalama 26,655.18±39,217.72 SAGP\$ ve ortalanca 18,380.10 (7,985.72 - 27,896.18) SAGP\$ idi. Hasta başı yoğun bakım maliyetleri ve maliyet bileşenleri Tablo 4.20'de verildi.

Tablo 4.20. Hasta başı yoğun bakım maliyetleri ve maliyet bileşenleri.

Maliyetler(SAGP\$)	Toplam Maliyet (Yoğun Bakım (n = 37))		
	Ortalama± (SD)	Ortanca	Çeyreklik 25 - 75
Hizmet maliyeti	20,051.40± (29,011.94)	14,544.82	6,428.86 - 21,154.83
İlaç maliyeti	5,260.19± (9,437.86)	2,882.53	897.56 - 4,448.93
Tıbbi sarf / malzeme maliyeti	1,343.57± (1,509.90)	622.10	338.99 - 1,904.05
Toplam maliyet	26,655.18± (39,217.72)	18,380.10	7,985.72 - 27,896.18

Araştırmanın yapıldığı hastanede COVID-19 hastalığı nedeniyle tedavi gören 250 hasta için SGK'ya fatura edilen toplam tutar 1,638,637.37 SAGP\$ olup bunun %80.32'si (1,316,160.42 SAGP\$) hizmet tutarı idi. SGK'ya fatura edilen toplam tutardaki maliyet bileşenlerinin dağılımı Şekil 4.7'de verildi.



Şekil 4.7. SGK'ya fatura edilen toplam tutardaki maliyet bileşenlerinin dağılımı.

Çalışmada, COVID-19 nedeniyle tedavi edilen 250 hastanın toplam takip süresi 2.410 gün olup ortalama süre 9.6 gündü. Buna göre günlük maliyet ortalama 679.93 SAGP\$ olup hasta başı ortalama maliyet $6,554.54 \pm 17,244.58$ SAGP\$ idi. COVID-19 nedeniyle yatan hastaların ortalama maliyeti 2,610.99 (1,848.36- 4,663.76) SAGP\$ dır. Hasta başı toplam (servis ve yoğun bakım) maliyetler ve maliyet bileşenleri Tablo 4.21'de verildi.

Tablo 4.21. Hasta başı toplam (servis ve yoğun bakım) maliyetler ve maliyet bileşenleri.

Maliyetler(SAGP\$)	Toplam Maliyet (Servis ve Yoğun Bakım (n = 250))		
	Ortalama± (SD)	Ortanca	Çeyreklik 25 - 75
Hizmet maliyeti	5,264.64± (12,752.71)	2,452.86	1,776.07 - 3,906.84
İlaç maliyeti	913.80± (4,037.34)	63.09	35.11 - 237.15
Tıbbi sarf / malzeme maliyeti	376.10± (841.73)	6.14	0.00 - 410.94
Toplam maliyet	6,554.54± (17,244.58)	2,610.99	1,848.36 - 4,663.76

Çalışma grubunda 50 yaş ve üzeri hastaların ortanca maliyetleri, 50 yaşın altındaki hastalara göre daha yüksekti. Hastaların sosyodemografik özellikler ve sigara içme durumlarına göre toplam maliyetlerinin karşılaştırması Tablo 4.22’de verildi.

Tablo 4.22. Hastaların sosyodemografik özellikler ve sigara içme durumlarına göre toplam maliyetlerinin karşılaştırması.

Sosyodemografik Özellikler ve Sigara İçme Durumu		Toplam Maliyet (SAGP\$)			p
		Ortalama± (SD)	Ortanca	Çeyreklik 25 - 75	
Yaş	<50	2,221.43± (926.47)	2,155.00	1,513.69 - 2,649.34	<0.001
	≥50	10,186.71± (22,773.43)	3,999.72	2,390.43 - 8,379.37	
Cinsiyet	Kadın	4,458.71± (5,942.98)	2,556.39	1,848.36 - 3,858.10	0.151
	Erkek	8,718.54± (23,688.99)	2,711.26	1,840.18 - 6,297.11	
Sigara	Hiç içmemiş*	7,151.80± (21,104.57)	2,548.61	1,826.11 - 4,062.74	0.147
	Bırakmış	5,748.50± (6,747.00)	3,072.83	2,175.14 - 6,737.31	
	İçiyor	5,338.25± (8,586.10)	2,691.49	1,658.95 - 3,843.32	

Çalışma grubunda başvuru anında ≥ 37.3 °C ateşi, nefes darlığı ve < 94 oksijen satürasyonu olan hastaların ortalama maliyetleri daha yüksekti. Hastaların başvuru anında hastalık semptom ve bulgularına göre toplam maliyetlerinin karşılaştırması Tablo 4.23'te verildi.

Tablo 4.23. Hastaların başvuru anındaki hastalık semptom ve bulgularına göre toplam maliyetlerinin karşılaştırması.

Başvuru Anında Hastalık Semptom ve Bulguları		Toplam Maliyet (SAGP\$)			p
		Ortalama± (SD)	Ortanca	Çeyreklik 25 - 75	
Ateş	<37.3	6,273.41± (18,615.68)	2,556.39	1,807.74 - 4,126.12	0.006
	≥ 37.3	7,768.83± (9,277.57)	3,140.65	2,330.92 - 10,990.24	
Öksürük	Yok	5,437.24± (8,294.90)	2,554.06	1,726.19 - 4,109.54	0.309
	Var	7,476.12± (22,043.23)	2,644.63	2,020.31 - 4,732.92	
Balgam	Yok	6,581.33± (18,268.69)	2,594.77	1,840.18 - 4,170.48	0.345
	Var	6,395.30± (9,192.84)	2,668.06	2,121.49 - 6,534.96	
Burun akıntısı / tıkanıklığı	Yok	6,629.36± (17,494.83)	2,646.63	1,879.97 - 4,732.92	0.011
	Var	5,190.56± (12,209.18)	1,923.92	1,422.89 - 2,391.16	
Boğaz ağrısı	Yok	7,028.04± (17,565.00)	2,763.66	2,064.31 - 5,994.37	<0.001
	Var	5,021.69± (16,212.23)	2,207.77	1515.90 - 2,997.04	
Nefes darlığı	Yok	4,271.39± (6,864.62)	2,462.34	1,797.13 - 3,436.95	<0.001
	Var	17,861.62± (37,559.10)	7,435.72	4,062.74 - 13,718.23	
Miyalji / artralji	Yok	7,864.47± (20,707.48)	2,722.28	1,834.36 - 5,991.06	0.162
	Var	3,965.88± (5,429.56)	2,555.09	1,872.91 - 3,382.93	
Halsizlik / yorgunluk	Yok	6,467.55± (18,129.76)	2,594.15	1,818.36 - 4,560.32	0.464
	Var	6,757.54± (15,089.99)	2,644.63	2,062.23 - 5,422.86	

Tablo 4.23. “Devam” Hastaların başvuru anındaki hastalık semptom ve bulgularına göre toplam maliyetlerinin karşılaştırması.

Baş ağrısı	Yok	7,393.72± (19,064.68)	2,647.99	1,853.31 - 5,611.29	0.052
	Var	3,023.01± (2,305.49)	2,408.99	1,766.84 - 3,245.00	
Bulantı / kusma	Yok	6,542.08± (17,544.35)	2,607.30	1,830.24 - 4,612.04	0.229
	Var	6,764.68± (11,475.33)	3,224.32	2,441.75 - 4,794.68	
Karın ağrısı / ishal	Yok	6,034.79± (16,049.32)	2,594.77	1,819.62 - 4,612.04	0.081
	Var	13,253.60± (28,362.08)	3,035.55	2,354.06 - 4,794.68	
Koku / tat kaybı	Yok	6,851.79± (17,827.40)	2,611.56	1,853.31 - 4,810.83	0.218
	Var	2,480.60± (807.36)	2,567.41	1,813.30 - 3,077.91	
O₂ Satürasyonu (SpO₂)	≥94	3,878.67± (5,033.56)	2,469.47	1,813.30 - 3,333.01	<0.001
	<94	18,744.64± (37,149.29)	7,227.87	4,109.54 - 18,380.10	
BT bulguları^a	Negatif	4,476.53± (8,193.33)	2,264.60	1,673.39 - 3,268.99	0.002
	Atipik	7,839.91± (9,283.36)	3,409.91	1,515.90 - 10,301.92	
	Belirsiz	6,877.63± (8,658.20)	3,172.06	2,300.25 - 5,991.06	
	Tipik	8,084.06± (23,429.68)	2,857.84	2,230.41 - 5,645.93	

^aBaşvuru anında BT’si olmayanlar değerlendirilmedi.

Başvuru anında ‘ağır ve üstü’ klinik spektrumda olan hastaların ortalama maliyeti daha yüksekti. Hastaların başvuru anındaki klinik spektrumlarına göre toplam maliyetlerinin karşılaştırması Tablo 4.24’te verildi.

Tablo 4.24. Hastaların başvuru anındaki klinik spektrumlarına göre toplam maliyetlerinin karşılaştırması.

Klinik Spektrum	Toplam Maliyet (SAGP\$)			p
	Ortalama± (SD)	Ortanca	Çeyreklik 25 - 75	
Orta ve altı	5,143.84± (10,431.62)	2,548.61	1,818.36 - 3,838.28	<0.001
Ağır ve üstü	21,937.93± (46,803.07)	10,138.34	5,994.37 - 18,380.10	

COVID-19 nedeniyle yatan hastalarda akut böbrek hasarı gelişenlerin ve İMV ihtiyacı olanların ortanca maliyetleri daha yüksekti. Hastaların komplikasyonlar ve klinik sonuçlara göre toplam maliyetlerinin karşılaştırması Tablo 4.25'te verildi.

Tablo 4.25. Hastaların komplikasyonlar ve klinik sonuçlara göre toplam maliyetlerinin karşılaştırması.

Komplikasyonlar ve Klinik Sonuçlar		Toplam Maliyet (SAGP\$)			p
		Ortalama± (SD)	Ortanca	Çeyreklik 25 - 75	
Oksijen desteği	Yok	2,602.63± (1,868.60)	2,273.85	1,658.95 - 2,997.04	<0.001
	Var	16,324.56± (29,970.87)	7,562.47	4,094.43 - 18,625.76	
Yoğun bakım başvurusu	Yok	3,062.89± (2,310.13)	2,465.21	1,805.97 - 3,311.13	<0.001
	Var	26,655.18± (39,217.72)	18,380.10	7,985.72 - 27,896.18	
Akut böbrek hasarı	Yok	3,133.68± (2,751.99)	2,464.01	1,803.41 - 3,324.55	<0.001
	Var	25,639.35± (38,947.98)	17,252.15	7,227.87 - 25,644.51	
İMV ihtiyacı	Yok	3,437.34± (3,831.48)	2,475.20	1,807.50 - 3,391.54	<0.001
	Var	27,790.50± (41,856.80)	17,802.85	8,315.10 - 26,770.34	
Sağkalım	Şifa ile taburcu	5,048.85± (17,242.53)	2,480.93	1,807.50 - 3,482.36	<0.001
	Hastane içi ölüm	17,191.55± (13,203.66)	13,088.60	6,483.66 - 25,554.99	

Çalışma grubunda ACCI komorbidite skorları ve komorbidite sayıları yükseldikçe ortalama maliyetler artmaktaydı. Hastaların ACCI komorbidite skorları, komorbidite sayıları ve komorbid durumlara göre toplam maliyetlerinin karşılaştırması Tablo 4.26'da verildi.

Tablo 4.26. Hastaların ACCI komorbidite skorları, komorbidite sayıları ve komorbid durumlara göre toplam maliyetlerinin karşılaştırması.

ACCI Komorbidite Skorları, Komorbidite Sayıları ve Komorbid Durumlar		Toplam Maliyet (SAGP\$)			p
		Ortalama± (SD)	Ortanca	Çeyreklik 25 - 75	
ACCI skor	0	2,084.71± (781.39)	2,062.24	1,502.88 - 2,592.30	<0.001
	1-2 (hafif)	3,054.57± (3,153.08)	2,441.75	1,820.89 - 3,316.09	
	3-4 (orta)	13,148.86± (38,308.34)	3,203.31	2,506.44 - 6,990.59	
	≥5 (şiddetli)	13,902.88± (12,218.89)	8,644.48	4,948.45- 19,059.79	
Komorbidite sayısı	0	2,302.77± (2,081.85)	2,070.43	1,514.37 - 2,593.23	<0.001
	1	9,301.77± (35,783.07)	2,737.46	2,198.58 - 3,627.29	
	≥2	10,604.67± (15,291.47)	5,602.39	2,965.59 - 11,002.39	
Miyokard enfarktüsü	Yok	6,389.65± (18,316.52)	2,551.40	1,807.75 - 3,858.10	<0.001
	Var	7,677.87± (6,216.21)	4,871.56	2,674.98- 11,869.29	
Konjestif kalp yetmezliği	Yok	6,336.93± (17,471.09)	2,594.77	1,830.24 - 4,240.89	0.003
	Var	11,777.27± (9,488.77)	8,646.03	4,062.74 - 19,059.79	
Periferik damar hastalığı	Yok	6,385.95± (17,648.77)	2,567.41	1,826.11 - 4,062.74	<0.001
	Var	9,628.11± (5,830.78)	8,114.25	5,991.06 - 13,718.23	
Serebrovasküler hastalık	Yok	6,190.68± (17,790.51)	2,551.34	1,818.36 - 3,925.53	<0.001
	Var	10,738.94± (7,903.58)	7,400.52	5,050.30 - 15,983.80	

Tablo 4.26. “Devam” Hastaların ACCI komorbidite skorları, komorbidite sayıları ve komorbid durumlara göre toplam maliyetlerinin karşılaştırması.

Demans	Yok	6,348.87± (17,541.52)	2,592.30	1,826.11 - 4,126.12	<0.001
	Var	11,023.34± (7,635.60)	7,985.72	6,484.03 - 13,718.23	
Kronik akciğer hastalığı	Yok	6,262.02± (18,250.92)	2,551.20	1,823.50 - 3,944.48	<0.001
	Var	8,412.92± (8,339.34)	5,602.38	2,857.84 - 10,301.92	
Bağ dokusu hastalığı	Yok	6,540.15± (17,277.81)	2,610.42	1,848.36 - 4,560.32	0.264
	Var		10,138.34		
Peptik ülser	Yok	6,450.19± (17,200.04)	2,610.42	1,848.36 - 4,560.32	0.056
	Var		32,538.74		
Karaciğer hastalığı (hafif derece)	Yok	6,473.41± (17,263.95)	2,610.99	1,844.27 - 4,612.04	0.941
	Var	9,853.90± (17,634.73)	2,657.95	1,879.97 - 4,810.83	
Diyabet (komplikasyonsuz)	Yok	5,835.14± (17,116.22)	2,542.04	1,807.50 - 3,758.66	<0.001
	Var	9,505.57± (17,632.10)	4,170.48	2,465.21 - 10,177.27	
Hemipleji	Yok	6,513.59± (17,307.68)	2,607.30	1,844.27 - 4,545.00	0.056
	Var	11,632.94± (2,058.62)	11,632.94	10,177.27- 13,088.60	
Renal hastalık (orta / ağır derece)	Yok	5,943.52± (17,179.60)	2,567.41	1,826.11 - 4,036.01	<0.001
	Var	17,693.95± (14,978.35)	13,718.23	7,227.87- 24,219.17	
Diyabet (uç organ hasarının eşlik ettiği)	Yok	6,394.69± (17,235.44)	2,595.39	1,840.18 - 4,521.58	0.009
	Var	14,387.37± (17,683.25)	6,483.66	5,422.86 - 10,138.34	
Nonmetastatik solid tümör	Yok	6,224.33± (17,307.62)	2,593.22	1,837.27 - 4,240.89	0.003
	Var	14,479.72± (14,137.97)	8,276.09	3,925.53 - 32,538.74	

Tablo 4.26. “Devam” Hastaların ACCI komorbidite skorları, komorbidite sayıları ve komorbid durumlara göre toplam maliyetlerinin karşılaştırması.

Karaciğer hastalığı (orta / ağır derece)	Yok	6,457.39± (17,234.45)	2,607.30	1,844.27 - 4,545.00	0.076
	Var	18,601.25± (19,710.58)	18,601.25	4,663.76 - 32,538.74	
Metastatik solid tümör	Yok	6,415.41± (17,384.81)	2,594.77	1,837.27 - 4,525.63	0.008
	Var	12,212.56± (9,027.39)	11,986.79	4,170.48 - 18,871.42	
Hipertansiyon	Yok	3,142.69± (3,858.88)	2,221.11	1,543.79 - 2,933.25	<0.001
	Var	11,758.49± (26,220.05)	4,170.48	2,644.63 - 10,177.27	
Hiperlipidemi	Yok	5,740.24± (16,636.99)	2,542.04	1,807.74 - 3,858.10	<0.001
	Var	11,242.32± (20,008.93)	5,991.06	2,554.06 - 11,507.54	

Spearman korelasyon analizinde ACCI skoru ile toplam tutar ve her bir maliyet bileşeni (hizmet tutarı, ilaç tutarı, tıbbi sarf / malzeme tutarı) arasında pozitif bir ilişki bulundu [sırasıyla ($r = 0.665$, $p < 0.001$), ($r = 0.611$, $p < 0.001$), ($r = 0.666$, $p < 0.001$), ($r = 0.548$, $p < 0.001$)]. Komorbidite skoru ne kadar fazlaysa maliyet de o kadar yüksekti. Direkt tıbbi maliyetlerin ACCI skoru ile ilişkisi Tablo 4.27’de verildi.

Tablo 4.27. Direkt tıbbi maliyetlerin ACCI skoru ile ilişkisi

Direkt Tıbbi Maliyetler	ACCI 0	ACCI 1-2	ACCI 3-4	ACCI ≥5	r	p*
Hizmet tutarı	1,843.23 (1,458.42-2,533.18)	2,209.44 (1,758.37-3,258.16)	2,984.85 (2,138.35-5,230.19)	6,645.20 (4,117.56-15,859.35)	0.611	<0.001
İlaç tutarı	41.77 (20.46-58.88)	55.63 (34.86-82.53)	123.69 (54.13-716.16)	1,154.94 (246.68-3,411.15)	0.666	<0.001
Tıbbi sarf/ malzeme tutarı	0.00 (0.00-6.14)	5.20 (0.00-10.96)	220.34 (7.11-817.86)	530.85 (18.32-1,634.11)	0.548	<0.001
Toplam tutar	2,062.24 (1,502.88-2,592.30)	2,441.76 (1,820.89-3,316.09)	3,203.31 (2,506.44-6,990.59)	8,644.49 (4,948.45-19,059.80)	0.665	<0.001

Veriler, aksi belirtilmedikçe, SAGP\$ cinsinden ortalanca (Q1-Q3) maliyet olarak sunulmuştur.

*Spearman korelasyon.

Komorbiditye sayısı ile toplam tutar ve her bir maliyet bileşeni (hizmet tutarı, ilaç tutarı, tıbbi sarf / malzeme tutarı) arasında pozitif bir ilişki bulundu [sırasıyla ($r = 0.622$, $p < 0.001$), ($r = 0.554$, $p < 0.001$), ($r = 0.603$, $p < 0.001$), ($r = 0.473$, $p < 0.001$)]. Komorbiditye sayısı ne kadar fazlaysa maliyet de o kadar yüksekti. Direkt tıbbi maliyetlerin komorbiditye sayısı ile ilişkisi Tablo 4.28’de verildi.

Tablo 4.28. Direkt tıbbi maliyetlerin komorbiditye sayısı ile ilişkisi.

Direkt Tıbbi Maliyetler	Komorbiditye Sayısı			r	p*
	0	1	≥2		
Hizmet tutarı	1,845.04 (1,472.69-2,519.12)	2,438.22 (1,871.91-3,522.82)	4,359.37 (2,632.72-7,755.05)	0.554	<0.001
İlaç tutarı	41.27 (22.17-59.61)	76.26 (47.85-118.85)	319.43 (68.55-1,450.77)	0.603	<0.001
Tıbbi sarf / malzeme tutarı	0.28 (0.00-6.28)	10.63 (0.22-543.80)	265.13 (5.89-1,217.68)	0.473	<0.001
Toplam tutar	2,070.43 (1,514.37-2,593.23)	2,737.46 (2,198.58-3,627.29)	5,602.39 (2,965.60-11,002.40)	0.622	<0.001

Veriler, aksi belirtilmedikçe SAGP\$ cinsinden ortalanca (Q1-Q3) maliyet olarak sunulmuştur.

*Spearman korelasyon.

Komplikasyon sayısı ile toplam tutar ve her bir maliyet bileşeni (hizmet tutarı, ilaç tutarı, tıbbi sarf / malzeme tutarı) arasında pozitif bir ilişki bulundu [sırasıyla ($r = 0.579$, $p < 0.001$), ($r = 0.561$, $p < 0.001$), ($r = 0.609$, $p < 0.001$), ($r = 0.510$, $p < 0.001$)]. Komplikasyon sayısı ne kadar fazlaysa maliyet de o kadar yüksekti. Direkt tıbbi maliyetlerin komplikasyon sayısı ile ilişkisi Tablo 4.29'da verildi.

Tablo 29. Direkt tıbbi maliyetlerin komplikasyon sayısı ile ilişkisi.

Direkt Tıbbi Maliyetler	Komplikasyon Sayısı			r	p*
	0	1	2		
Hizmet tutarı	2,170.52 (1,658.72-3,018.54)	4,823.65 (3,140.30-11,941.16)	15,859.35 (10,001.78-21,154.83)	0.561	<0.001
İlaç tutarı	50.43 (28.80-85.25)	450.87 (236.77-1,443.51)	3,325.70 (1,536.49-5,116.34)	0.609	<0.001
Tıbbi sarf / malzeme tutarı	2.62 (0.00-11.29)	562.55 (88.14-1,674.79)	613.40 (346.75-1,720.64)	0.510	<0.001
Toplam tutar	2,436.25 (1,793.41-3,172.06)	6,239.02 (4,116.61-14,393.12)	19,059.79 (12,374.51-27,896.18)	0.579	<0.001

Veriler, aksi belirtilmedikçe, SAGP\$ cinsinden ortalanca (Q1-Q3) maliyet olarak sunulmuştur.

*Spearman korelasyon.

Başvuru anında 'ağır/kritik' klinik spektrumda olan COVID-19 hasta grubundaki ortalama maliyetler, 'hafif/orta' COVID-19 hasta grubundakinden daha yüksek olmasına rağmen fark anlamlı değildi (OR 1.033, %95 GA (0.846 - 1.261), $p=0.749$). Çok değişkenli modele göre, komorbidite skoru fazla olanlar daha yüksek hastane maliyetlerine neden olabilir. ACCI komorbidite skoru 0 olanlara göre ACCI komorbidite skoru 1-2 (hafif) olanlar yaklaşık %19, 3-4 (orta) olanlar yaklaşık %27, ≥ 5 (şiddetli) olanlar ise yaklaşık %73 daha yüksek maliyetlere sahipti. Yatış süresi içerisinde oksijen desteği alanlar, oksijen desteği almayanlara göre daha yüksek maliyetlere neden oldu (OR 1.447, %95 GA (1.249 - 1.676), $p < 0.001$). Akut böbrek hasarı gelişenlerde maliyetler daha yüksekti (OR 1.371, %95 GA (1.139 - 1.650), $p=0.001$). İMV

ihtiyacı olan hastaların maliyeti, İMV ihtiyacı olmayanlara göre daha yüksekti (OR 1.562, %95 GA (1.260 - 1.936), $p < 0.001$). Kalış süresi ile direk tıbbi maliyet arasında da pozitif ve önemli bir ilişki bulundu. Hastanede kalınan fazladan bir gün, ortalama maliyetlerde tahmini olarak %4.4'lük bir artışa yol açtı. Yatarak tedavi gören COVID-19 hastalarının GLM regresyon sonuçları Tablo 4.30'da verildi.

Tablo 4.30. Yatarak tedavi gören COVID-19 hastalarının GLM regresyon sonuçları.

Bağımsız Değişkenler	β	SE	p	Exp(β)	%95 GA
Klinik spektrum					
Ağır/Kritik	0.032	0.101	0.749	1.033	(0.846 - 1.261)
ACCI skor					
1-2 (hafif)	0.172	0.057	0.003	1.188	(1.061 - 1.331)
3-4 (orta)	0.237	0.075	0.002	1.267	(1.094 - 1.468)
≥ 5 (şiddetli)	0.550	0.086	<0.001	1.734	(1.463 - 2,055)
Oksijen desteği					
Var	0.369	0.075	<0.001	1.447	(1.249 - 1.676)
Akut böbrek hasarı					
Var	0.315	0.094	0.001	1.371	(1.139 - 1.650)
İMV ihtiyacı					
Var	0.446	0.109	<0.001	1.562	(1.260 - 1.936)
Kalış süresi (gün)	0.043	0.003	<0.001	1.044	(1.037 - 1.051)

SE: Standart Hata. **GA:** Güven Aralığı.

5. TARTIŞMA

SARS-CoV-2 hızlı bulaşması, geniş ölçekte yayılması ve tıbbi kaynaklar üzerindeki ağır yükü nedeniyle küresel sağlık sistemleri üzerinde zararlı bir etkiye sahip olmuştur. DSÖ genel direktörüne göre, gelişmiş sağlık sistemlerine ve güçlü ekonomilere sahip ülkelerin bile COVID-19 pandemisi tarafından ezildiği ifade edilmiştir (224). Pandeminin başında ortaya çıkan hazırlık eksiklikleri, sağlık çalışanları için KKE, hastane teçhizat ve ekipmanı, dezenfektan malzemeleri gibi temel ihtiyaçlarda temin sıkıntısı olduğunu göstermiştir. Bu eksiklikler, COVID-19 nedeniyle ortaya çıkmıştır ve dünyanın dört bir yanındaki sağlık kuruluşlarını pandemi hazırlığı için mücadeleye ve yeni temel planlar üretmeye zorlamıştır (225). Salgınla mücadele sırasında proaktif olup diğer ülkelere göre yüksek performans gösterebilenler olsa da birçok ülke; önceki deneyim ve hazırlıklardan yoksun olmalarının yanında, elde edilen kanıtların sağlık sistemlerinin kapasitesini koruyan politika ve uygulamalara yeterli bir şekilde çevrilebilmesini de sağlayamamıştır (226). Örneğin, düşük performans gösteren ülkeler; sağlık çalışanlarının eğitimi, epidemiyolojik duruma yanıt olarak sağlık sistemlerinin kapasitesini uyarlanması, sağlık işgücü (halk sağlığı, klinik ve hastanelerde) kaynağının yeniden tahsisi ve işe alım yoluyla genişletilmesi ve halk sağlığı önlemlerinin uygulanmasında (örneğin proaktif, yaygın, ücretsiz test ve temaslı takibi, evde veya güvenli bir şekilde kendini izole edemeyen/karantinaya alamayan vaka/temaslılar için belirlenmiş izolasyon/karantina alanlarının sunulması gibi) gecikmişlerdir (226, 227). Pandemi sırasında sağlık sistemleri ve özellikle hastaneler, hasta ve personel yönetiminde birçok zorlukla karşı karşıya kalmıştır. Kriz anları yaşanmış ve bazı hastanelerin kendi bölgelerinde durum daha da kötüleşirse talebi karşılamaya tam olarak hazır olmadıkları görülmüştür (11). Hastanelerin COVID-19 hastalarının kabulüne ve yönetimine etkin bir şekilde yanıt verebilmelerinin kritik öneme sahip olduğu anlaşılmıştır (12). Bu bakımdan, COVID-19 nedeniyle yatan hastaların potansiyel sağlık bakım maliyetlerinin ve kaynak talebinin daha iyi anlaşılması gerekmektedir. Sağlık kaynaklarının hazırlanmasına ve tahsisine yardımcı olabilmesi açısından hastaneye yatışı yapılarak takip edilen COVID-19

hastalarının sağlık bakım maliyetlerinin belirleyicilerinin tahmin edilmesi önemlidir. Bu konudaki boşluğu doldurmada yardımcı olabileceği düşünülerek bir üniversite hastanesi COVID-19 kliniğinde yatan erişkin hastaların komorbid durumlarının ve komplikasyonlarının hastane maliyeti üzerine etkileri değerlendirilmeye çalışılmıştır.

Kullanılan maliyetlendirme metodolojisindeki yaklaşımlar, ülkeler arasındaki fiyatlandırmalar, hastaneye kabulde göz önünde bulundurulacak algoritmalar, kabul gören tedavi yaklaşımları ve uygulanan tedavilerin maliyeti, sağlık kaynaklarının kullanım oranları vb. arasındaki farklılıklar göz önüne alındığında karşılaştırma yapmak zor olsa da pandeminin Çin (228), İran (229), Brezilya (212), Türkiye (213), Portekiz (230), Suudi Arabistan (231) ve ABD’de (20, 232) sağlık kaynaklarının kullanımı ve maliyetler açısından küresel sağlık sistemleri üzerinde yarattığı yükün önemli olduğu görülmüştür.

COVID-19 kliniğinde yatarak tedavi gören hastalarının doğrudan tıbbi maliyetlerinin analiz edildiği mevcut çalışmada, hasta başı başvuru maliyetinin ortalama 6554\$ (SAGP) ve ortalama 2610\$ (SAGP) olduğu saptandı. Sonucumuz, hasta başı doğrudan tıbbi maliyetin ortalama 5557\$ (SAGP) ve ortalama 3357\$ (SAGP) olduğu Türkiye’deki bir çalışma ile benzerlik göstermektedir (213). Ancak, hasta başı doğrudan tıbbi maliyet uluslararası literatürde bildirilenlerden oldukça düşüktür. Suudi Arabistan’daki bir çalışmada medyan maliyetin 10249\$ olduğu belirtilmiştir (231). ABD’de Ohsfeldt ve ark.larının yaptıkları bir çalışmada medyan maliyetin 11267\$ olduğu rapor edilmiştir (232). Yine, ABD’de Bartsch ve ark.larının ABD popülasyonunu temsil eden bir Monte Carlo simülasyon modeli kullanarak yaptıkları çalışmada hastaneye yatırılan semptomatik bir vakanın medyan maliyetinin 14366\$ olacağı tahmin edilmiştir (20).

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2019 nüfus verileriyle (233) Türkiye nüfusunun %60’ının COVID-19 ile enfekte olabileceği ve bu enfekte vakaların da %15’inin hastaneye yatışı gerekebileceği düşünüldüğünde (195) çalışmamızdaki ortalama yatış maliyeti baz alınır ise nihai hastane yatış maliyetinin yaklaşık 49.05 milyar dolar (SAGP) olabileceği tahmin edilebilir.

Bu miktar dikkate alındığında COVID-19'un ciddi bir ekonomik yüke neden olacağı söylenebilir (Dünya Bankası (234) Türkiye için 2020 SAGP'ye göre GSYİH'nın %2.1'ine, 2020 toplam sağlık harcamalarının (TÜİK sağlık harcamaları istatistikleri 2020'ye göre GSYİH'nın %5.0'ı kadardır (235)) ise yaklaşık %42'sine denk düşer).

COVID-19 nedeniyle hastane yatışlarının maliyetlerini tarihsel bir bağlama yerleştirmek üzere diğer salgın hastalıklar sırasında oluşan maliyetlerle karşılaştırmak da önemli olabilir. Çalışmamıza dahil edilen COVID-19 hastalarının tahmini maliyeti ile karşılaştırıldığında Kanada'da SARS salgını döneminde yatan hastaların ortalama doğrudan tıbbi maliyetinin 6792\$ olduğu belirtilmektedir (236). Suudi Arabistan'da ise yatan hastalarda ortalama doğrudan tıbbi maliyet MERS-CoV için 12947\$ olarak bildirilmiştir (237). COVID-19'a bağlı maliyetlerin yukarıda belirtilen hastalıklara göre daha düşük olması; hastalıkların ciddiyeti, prognozu ve vaka ölüm hızları arasındaki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir (238). Ayrıca, ülkeler arasındaki sağlık sistemi farklılıkları da göz önünde bulundurulmalıdır.

Altta yatan komorbid hastalıkları olan hastaların tedavisinin komorbid hastalıkları olmayanlara göre daha yüksek maliyetle güçlü bir şekilde ilişkili olması beklenir. Bu gözlemin nedenleri olarak birkaç durumdan bahsedilebilir. İlk olarak, hastanın sahip olduğu komorbiditeleri için ilaç kullanımının tıbbi giderleri artıracığı söylenebilir. İkincisi, başvuru anındaki komorbid hastalıklar daha fazla klinik önem ve karmaşıklık anlamına gelmektedir. Yapılan çalışmalarda, komorbiditelerin artan hastalık şiddetinde bağımsız faktörler olarak kabul edildiği rapor edilmiştir. Eşlik eden komorbid hastalıkların sayısındaki artışla birlikte ciddi bir COVID-19 hastalık kliniği gelişme olasılığı da artmaktadır (82, 135). Böylelikle, komorbidite varlığının hastane kalış sürelerini ve COVID-19 hastalarının klinik yönetim maliyetlerini önemli ölçüde arttırması beklenebilir.

Çalışma grubunda, ACCI komorbidite skorları ve komorbidite sayıları yükseldikçe maliyetler artmaktaydı. Çok değişkenli analizler, tek değişkenli analizlerde gözlemlenen eğilimi daha da doğrulamıştır. Çok değişkenli modele

göre komorbiditeler daha yüksek hastane maliyetlerine neden olabilir. ACCI komorbidite skoru, GLM'ye göre önemli ölçüde daha yüksek maliyetlerle ilişkili olmaya devam etmiştir. ACCI komorbidite skoru 0 olanlara göre ACCI komorbidite skoru 1-2 (hafif) olanlar yaklaşık %19, 3-4 (orta) olanlar yaklaşık %27, ≥ 5 (şiddetli) olanlar ise %73 daha yüksek maliyetlere sahipti. Brezilya'da Miethke-Morais ve ark.ları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada bir komorbidite varlığının %11, iki veya üç komorbidite varlığının %19 ve üçten fazla komorbidite varlığının %24 daha yüksek maliyetlerle ilişkili olmaya devam ettiği belirtilmiştir (212). Türkiye'de Öksüz ve ark.larının çalışmasında HT, KBH ve iskemik kalp hastalığının yüksek maliyetlerle ilişkili olmaya devam ettiği belirtilmiştir (213). ABD'de Ohsfeldt ve ark.larının yaptıkları çalışmada da komorbidite varlığının (astım, otoimmün hastalık, HT, DM, obezite) yüksek maliyetlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak, Güney Kore'de Jang ve ark.larının yaptıkları bir çalışmada polüler olan inanın aksine maliyetlerin, komorbidite varlığı ve komorbidite sayısı ile etkilenmediği rapor edilmiştir (239). Çalışmalardaki farklılıklar, verisi elde edilebilen komorbid durumların farklılığı ya da komorbiditesi olanların sıklığındaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca, maliyeti sınırlayan komorbiditeler mevcut olabilir. Bu durum, aynı zamanda komorbiditelerin yetersiz yönetimini de gösterebilir. Bazı komorbid durumları olan hastalar alması gereken bakımı alamamış olabilir. Dahası, aynı komorbiditelere sahip olanların da komorbid durumlarının şiddeti aynı olmayabilir. Örneğin, DM tanısı olan hastalardan biri yeni tanı almışken; diğerinde uç organ hasarının eşlik ettiği komplikasyonlar gelişmiş olabilir. Bu durumların mevcudiyeti maliyet farklılıklarını açıklayabilir.

Çok değişkenli analiz, tek değişkenli analizlerde gözlemlenen eğilimi doğrulamaktadır. GLM regresyon sonuçları; ortalama maliyetin oksijen desteği alanlarda, ABH gelişenlerde, solunum yetmezliği nedeniyle İMV ihtiyacı olanlarda daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca, çok değişkenli analiz, kalış süresinin uzamasının hasta başına ortalama maliyeti arttırabileceğini öngörmektedir. ABD'de Ohsfeldt ve ark.larının yaptıkları çalışmada da ortalama maliyet, İMV ihtiyacı olanlarda daha yüksekti (232). Çin'de Li ve ark.larının çalışmasında da ortalama hastane yatış maliyetinin daha uzun kalış

süresi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (240). Böylelikle, hastalığın ilerlemesini daha yüksek düzeyde oksijen desteği (İMV) gerektirmeyecek şekilde sınırlayabilen tedaviler; hastaneler için kıt kaynakları korumanın yanı sıra, hastalar için de daha iyi sonuçlara yol açabilir. Böyle bir pandemi sırasında, sağlık sistemlerini ayakta tutmak çok önemlidir. Hastanede her ek yatış günü sistem için zararlı hale gelebilir, hastane yataklarının mevcudiyetinde azalma ve önemli bir sağlık hizmeti maliyeti ile sonuçlanabilir.

Kalış süresi, hastanelerin ne kadar verimli bir şekilde yönetildiğinin önemli bir göstergesidir. Daha kısa kalış süresi, daha fazla hasta için daha fazla hazır yatak bulunması ve hastane kaynak tüketiminin azaltılması anlamına gelir; dolayısıyla, sağlıkla ilgili maliyetlerin azaltılabilmesine katkı sağlamaktadır. Kalış süresi, hastane verimliliğinin bir göstergesi olmasının yanında aynı zamanda yatarak tedavi gören hasta için çok önemli olan iyileşme süresinin de bir ölçüsüdür (241). Çalışma grubunda, sağkalım analizine göre ortalama kalış süresinin 7 gün olduğu saptandı. Hindistan, ABD ve İran'da yapılan çalışmalarda da ortalama kalış süresinin 7 gün olduğu rapor edilmiştir (242-244). ABD'de yapılan başka bir çalışmada ise ortalama kalış süresinin 6 gün olduğu bildirilmiştir (232). Bununla birlikte, Çin'de ve Vietnam'da yapılan çalışmalarda ise sırasıyla ortalama kalış süresinin 19 ve 21 gün olduğu belirtilmiştir (245, 246).

COVID-19 hastalarının hastanede kalış süresi ile ilgili literatürde bazıları, kalış süresini etkileyebilecek faktörlere değil, yalnızca genel istatistiklere veya ülkeler arasındaki farklılıklara değinmektedir. Örneğin, hastanede kalış süresini değerlendirmek için Çin'de ve dünyanın geri kalanında yapılan 52 çalışmayı (çalışmaların 46'sı Çin'den) analiz eden COVID-19 hastane yatışlarının sistematik bir incelemesinde, Çin'deki hastaların hastanede kalış süresinin daha uzun olduğu gösterilmiştir. Ortalama hastane kalış sürelerinin Çin'den yapılan çalışmalarda 14 gün ve Çin dışındaki çalışmalarda 5 olduğu rapor edilmiştir (247). Son güncel verilerle, Güney Afrika'da COVID-19 Omikron dalgası sırasında hastanede yatan hastaların özelliklerinin incelendiği bir çalışmada ortalama kalış süresinin 3 gün olduğu belirtilmiştir (248). Kalış süresindeki farklılıkları, Çin'in COVID-19 ile ilk

karşılaşan ülke olması gerçeği göz önünde bulundurulduğunda, sonraki süreçte dünyanın geri kalanının COVID-19'la ilgili dersler çıkarıp hasta yönetiminde biraz daha deneyimli ve yetkin hale gelmesi açıklayabilir. Zamanla COVID-19 tedavisi ile ilgili öğrenilenlerin etkileri, daha iyi tedavi stratejileri bu duruma katkı sağlamış olabilir ya da tam tersi ifadeyle Çin dışındaki ülkelerde birçok hasta, ilk salgın sırasında hastalıklarının geç/ileri dönemlerinde hastanelere nakledilmiş olabilir. Ek olarak, tıbbi kaynakların yetersizliği nedeniyle bazı hastaların yeni vakaya yer açmak için önceden taburcu edilmesi de bu farklılığa neden olmuş olabilir. Hem hastalığın dinamikleri hem de daha sonra sokağa çıkma yasağının bir sonucu olarak hastanede yatan hastaların özellikleri zamanla değişmiştir. COVID-19'un önlenmesi ve kontrolüne yönelik stratejilerdeki farklılıklar veya çalışmalarda yer alan farklı popülasyon örnekleri de bu duruma neden olmuş olabilir. Hastaneye kabul ve taburculuk için farklı kriterler (örneğin taburculuk için en az 1 gün arayla ardışık iki rt-pcr test negatifliği gibi), Çin (245) ve Vietnam'da (246) kalış sürelerinin diğer ülkelere kıyasla daha uzun olmasına neden olmuş olabilir. Ayrıca, bilgideki ve deneyimdeki hızlı büyümenin yanı sıra, devam eden pandeminin dinamiği (örneğin aşılamanın başlaması ve giderek yaygınlaşması, hastalığın ilk dalgalarda geçirilmiş olması ya da son varyantların düşük patojenitesi gibi) kalış sürelerinin kısalmasına neden olmuş olabilir.

Kalış süresi ile birlikte kalış süresi ile ilişkili durumları tahmin edebilmek ya da öngörebilmek sağlık bakım sistemlerinin sınırlı kaynakların tahsisinin daha verimli bir şekilde düzenlemesine yardımcı olabilir. Önceki çalışmalarda gözlemlendiği gibi COVID-19 hastalarının yaklaşık %60'ında bir veya daha fazla altta yatan komorbid hastalıklar bulunmaktadır (143). Hastaneye başvuran COVID-19 hastalarının yaklaşık yarısında en az bir komplikasyon geliştiği rapor edilmiştir (113). Ayrıca, mevcut kanıtlar komorbiditeleri olan yaşlı hastaların COVID-19 enfeksiyonuna en duyarlı grup olduğunu ve kötü klinik sonuçlara sahip olduklarını göstermektedir (135). Yaşlıların, altta yatan komorbiditeleri olanların ve/veya komplikasyon gelişen hastaların, ek tedaviye veya hastalıkları şiddetli aşamalara ulaştığı zamanlarda daha karmaşık

tedavilere ihtiyaç duyabilecekleri belirtilmiştir (29, 138). Böylelikle, ek veya karmaşık tedaviler nedeniyle bu hastaların hastanede kalış sürelerinin uzaması beklenebilir.

Çalışmada, çok değişkenli analizde İMV ihtiyacı ve artan ACCI komorbidite skorları kalış süresi ile ilişkili en önemli faktörlerdi. Cinsiyetin, başvuru anındaki klinik spektrumun, oksijen desteğinin ve ABH'nin hastane kalış süresi üzerinde önemli bir etkisi olmadığı saptandı. Zhou ve ark.larının çalışmasında da benzer şekilde artan ACCI komorbidite skorları kalış süresi ile ilişkiliydi (249). Alali ve ark.larının çalışmasında en az bir komorbidite varlığının kalış süresi ile ilişkili önemli bir faktör olduğu belirtilmiştir (250). Thiruvengadam ve ark.larının çalışmasında, artan sayıda komorbidite varlığının kalış süresi ile ilişkili en önemli faktörlerden biri olduğu rapor edilmiştir (242). Chiam ve ark.larının çalışmasında da yine benzer şekilde, artan komorbidite sayısı kalış süresi ile ilişkili faktörlerdendi (243). Ohsfeldt ve ark.larının çalışmasında da komorbidite varlığı ve İMV gereksiniminin kalış süresi ile ilişkili önemli faktörler olduğu rapor edilmiştir (232). Birhanu ve ark.larının çalışmasında, en az bir organ yetmezliği varlığının kalış süresi ile ilişkili önemli bir faktör olduğu belirtilmiştir (251). Wang ve ark.ları, Bhandari ve ark.ları ve Alwafi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda da, çalışmamızla benzer şekilde cinsiyetin kalış süresi üzerinde önemli bir etkisi olmadığı rapor edilmiştir (245, 252, 253). Ancak, çalışma sonuçlarımızdan farklı olarak cinsiyetin kalış süresi ile ilişkili önemli faktörlerden biri olduğu da belirtilmiştir (239, 243, 250, 254). Ayrıca, Wang ve ark.larının çalışmasında, çalışma sonuçlarımızdan farklı olarak başvuru anındaki klinik spektrumun kalış süresi ile ilişkili önemli faktörlerden biri olduğu belirtilmiştir (245). Jang ve arkadaşlarının çalışmasında sonuçlarımızla benzer şekilde MV ihtiyacı kalış süresi ile ilişkili önemli faktörlerden olduğu ancak mevcut inanışın aksine komorbidite sayısının kalış süresi üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (239). Çalışmada ortaya çıkan sonuç, literatürle genel olarak uyumludur. Bulunan farklı sonuçlar, hastanelere kabul edilen hastaların hastaneye kabul kriterlerindeki farklılıklardan kaynaklanmış olabilir. Pandeminin ilk başında bazı ülkelerde kabul kriterleri daha esnek olmuş

olabilir. Hastanede yatarak tedavi görmesi gerekmeyen bazı hastalar, yatarak tedavi hizmeti almış olabilir. Ayrıca, bazı ülkelerde güçlü bir birinci basamak sağlık hizmeti verilememiş olabilir. Bu durum, gereksiz hasta kabullerine neden olmuş olabilir. Tam tersi, bulunan farklı sonuçlar ülkeler arasındaki taburculuk kriterlerindeki farklılıklardan da kaynaklanmış olabilir. Örneğin, Türkiye’de yatarak takip ve tedavi edilmekte olan COVID-19 hastalarından son 48-72 saat içerisinde ateşi ve oksijen ihtiyacı olmayıp evde izlenme kriterlerine uygun hastalar, takip eden hekimin uygun görmesi durumunda tedavisi düzenlenerek taburcu edilebilmektedir. Ancak, bazı ülkelerde ek olarak ardışık iki RT-PCR testinin de negatif (en az 1 gün arayla numune alma aralığı) olması taburculuk için karşılanması gereken kriterlerdendir (245, 246).

5.1. Kısıtlılıklar ve Güçlü Yönler

Kısıtlılıklar

Analiz nispeten küçük bir hasta grubunda gerçekleştirilmiştir bu nedenle bu bulgular dikkatle yorumlanmalıdır. Bulgularımız, ülkemizdeki COVID-19 hastaları arasında direkt tıbbi harcamalar ve hastanede kalış süresi için küresel kesin bir referans işlevi göremez. Tüm nüfusu kapsayan idari verileri kullanarak ya da daha fazla sayıda yatarak tedavi gören COVID-19 vakasıyla ek analizler yaparak daha sağlam sonuçlar üretilebilir.

Ayrıca, retrospektif çalışma tasarımı nedeniyle çalışmanın seçim yanlılığına olan eğilimi bulunmaktadır. Çalışma kohortu akış şeması bu durumu açık bir şekilde göstermektedir. Örneğin, acil servise gelen ve SARS-CoV-2 enfeksiyonundan şüphelenilen rt-pcr test sonucu olmayan/negatif olan tüm hastalar (örneğin, rt-pcr test sonucu olmayan, sadece bt bulguları şüpheli/covid-19 ile uyumlu olan hastaları dahil etmedik) dahil edilmemiştir.

Çalışma, direkt maliyetlerden tıbbi maliyetlere odaklanmıştır; tıbbi olmayan maliyetler dahil edildiğinde(hastane elektrik, su- hasta nakil, personel maaşları vs.) atfedilebilir hastane maliyetleri değişebilir. Ayrıca, hastaların hastaneye yatışı nedeniyle maruz kaldığı dolaylı maliyetler (örneğin, istihdam geliri kaybı, aile seyahat maliyetleri, çocuk bakım maliyetleri vb.) veri kaynağında mevcut değildi ve bu çalışmada değerlendirilmedi. Bu nedenle, bu

maliyetler dikkate alınsaydı COVID-19'un ekonomik etkisi çok daha büyük olabilirdi.

Komorbiditeleri puanlamak için en çok kullanılan skorlama indeksi Charlson komorbidite indeksidir (255). Ancak, morbidite ve mortaliteyi tahmin etmek için geliştirildiğinden dolayı ACCI'yı bu çalışmada kullanmak sorgulanabilir. Ayrıca, çalışmamızda farklı bir komorbidite indeksi/ağırlık seti kullanılsaydı tahminler de değişebilirdi. Henüz, COVID-19'daki klinik sonuçları değerlendirmek için komorbiditeleri entegre eden bir puanlama sistemi oluşturulmamıştır. Mevcut çalışma tek merkezli retrospektif bir çalışmadır. Herhangi bir ACCI puanının performansı bir merkezden diğerine göre değişebilir ve sonuçların yorumlanması da farklılık gösterebilir. Herhangi bir araştırma bulgusunun uygulanabilirliğine karar verirken bunun dikkate alınması gerekir. Ayrıca, ACCI'nın hesaplanmasında, çalışmanın retrospektif yapısı nedeniyle geçmiş tıbbi kayıtlar kullanılmak zorunda olduğundan sonuçlara kör olunamamıştır.

Kalış süresini arttırma eğiliminde olabilecek faktörler hakkında (hastaların ek sosyodemografik, klinik özellikleri ve laboratuvar parametreleri hakkında) bilgi bulunmamaktadır. Klinisyenler arasında, problem listesine neyin eklenmesi veya eklenmemesi gerektiği konusunda görüş birliği, özellikle ikincil tanılar ve komplikasyonlar için zayıf olabilmektedir. Çalışmada, COVID-19'un yaygın komplikasyonlarından (elektronik sağlık kaydında klinisyenler tarafından belgelenenler/raporlananlar) sadece akut böbrek hasarı ve invaziv mekanik ventilasyon gerektiren akut solunum yetmezliği verileri elde edilebilmiştir. Pandemi devam ettiği ve dinamik bir süreç (aşılama, yeni varyantlar, yeni ilaç geliştirme çabaları) yaşandığı için çalışma sonuçlarımız geçicidir, ortalama maliyetler ve hastanede kalış süresi muhtemelen değişmektedir. Son olarak, COVID-19'dan kurtulanların bazılarının pandeminin erken evresinde yeniden hastaneye yatırılması gerekebilmektedir ancak çalışmada yeniden hastaneye yatışlar değerlendirilmemiştir.

Güçlü Yönler

Çalışma COVID-19 hastalarının hastanede kalış sürelerinin, taburcu olma durumunun ve maliyetlerin ana etkenlerini/öngörücülerini saptamak için çok değişkenli Cox orantılı tehlike modeli ve GLM regresyon analizlerini kullanarak düzeltilmiş sonuçları bildiren -bildiğimiz kadarıyla- ülkemizdeki ilk çalışmadır. Çalışma, bir üniversite hastanesi COVID-19 kliniğinde yatarak tedavi gören hastaların kalış süresini de etkileyebileceği düşünülen sağlık bakım maliyetlerinin potansiyel belirleyicilerinin (komorbiditeler ve komplikasyonlar gibi) tahminine yönelik ülkemizde yapıldığı bilinen ilk araştırmadır. Bu, ülkemizde daha önceki çalışmalarda araştırılmamış olan yatarak tedavi gören COVID-19 hastalarının komorbiditeleri ve komplikasyonları gibi özelliklerle taburcu olma olasılığını tahmin etmemizi sağlamaya yardımcı olmaktadır. Çalışma verilerinin tek bir kurumdaki sağlık-bakım hizmetlerinden elde edilmesi, hasta başvurularının maliyet analizinin homojen, kesin ve hataya daha az açık olmasını sağlamıştır. Ayrıca, komorbiditelerin ve komplikasyonların bilgisi HVYS'den, ICD-10 kodlarından ve epikrizlerden geliyordu; bu bilgiler hastaların kendi bildirimlerine dayanmadığından hatırlama yanlılığı ile sonuçlanmamıştır. Veri kaynağı, komorbiditelerin ciddiyeti hakkında bilgi sağlamamakla birlikte (normal haliyle veri setindeki bilgilerle komorbiditenin varlığı, komorbidite var/yok şeklinde ya da toplam komorbidite sayısı ile değerlendirilebilecekken) ACCI ile bunun da sağlandığı düşünülmektedir. Komorbiditenin varlığı ya da sayısı yanında indeks skoru sayesinde komorbiditenin ciddiyeti hakkında da bilgi edinebilmektedir. COVID-19 prognozunun doğru bir şekilde tahmin edilmesi için prognostik araçların geliştirilmesi; hastaların triyajında, klinik yönetiminde ve sonuçların iyileştirilmesinde faydalı olabilecektir. Bir bakıma bu retrospektif çalışmada, ACCI'nin hastanede yatan COVID-19 hastalarında sonucu (kalış süresini/taburcu olma olasılığını) tahmin etme yeteneği de test edilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

ESOGÜ Sağlık, Uygulama ve Araştırma Hastanesi COVID-19 kliniğinde en az 1 gün süreyle yatışı yapılarak tedavi edilen 18 yaş ve üzeri hastalarda yürütülen retrospektif maliyet araştırması sonucunda:

1.Yatarak tedavi gören hastaların ACCI'dan aldığı toplam skorlar 0-14 arasında değişmekte olup ortanca (Q1-Q3) skor 1 (0-4) idi. Hastaların %53.6'sının en az bir komorbiditesi bulunmaktaydı. Hastanede yatan COVID-19 hasta grubunda, HT (%39.6) ve DM (%21.6) en sık saptanan komorbid durumlarıdır.

2.Hastanede yatan COVID-19 hasta grubunun %28.8'i yatış süresi içerisinde oksijen desteği alırken hastaların %15.2'inde ABH, %12.8'inde İMV gerektiren akut solunum yetmezliği komplikasyonları tespit edildi. Hastaların %12.4'ü hastane içi ölüm olarak raporlandı.

3.Sağkalım analizine göre çalışma grubunun ortanca (%95 GA) kalış süresi 7 (6.5-7.5) gündü. Tek değişkenli Cox PH modelinde ileri yaş, nefes darlığı ve düşük SpO₂ gibi semptom ve bulgular, ağır klinik spektrum, oksijen desteği alma, ABH ve İMV ihtiyacı gerektiren akut solunum yetmezliği ile kalış süresi artmaktaydı. Çok değişkenli Cox PH modelinde, İMV ihtiyacı ve ACCI skoru COVID-19 hastalarının kalış süresini etkileyen önemli özelliklerdi.

4.Yatarak tedavi gören 250 hastanın (%14.8'i YBÜ'deki yatışları içerir) ortalama maliyeti 6,554.54±17,244.58 SAGP\$ idi.

5.Hastaların hizmet giderleri (%80.32) ana maliyet bileşeniydi, bunu ilaç (%13.94) ve tıbbi sarf/malzeme (%5.74) maliyetleri izledi.

6.Yaş, başvuru anındaki klinik spektrum, oksijen desteği, MI, KKY, PVH, SVH, demans, KAH, DM (komplikasyonsuz DM ve uç organ hasarının eşlik ettiği DM), KBH, kanserler, HT ve HL gibi altta yatan komorbiditeler, akut böbrek hasarı ve solunum yetmezliği (İMV gereksinimi ile birlikte) gibi komplikasyonlar daha yüksek maliyetlerle önemli ölçüde ilişkiliydi.

7.Çok değişkenli modelde ACCI komorbidite skoru, oksijen desteği alma, ABH, İMV gereksinimi ve kalış süresi daha yüksek maliyetlerle önemli ölçüde ilişkili olmaya devam etti.

Bu çalışma, COVID-19 salgınının hastane sağlık hizmetleri kaynaklarının kullanımı üzerindeki etkisinin bir tahminini sunmaktadır. Hastane sağlık hizmeti kaynak kullanım maliyetleri, maliyet bileşenleri ve hasta özelliklerine göre tahmin edilmiştir. Bu çalışma, komplikasyon (İMV ihtiyacı gerektiren solunum yetmezliği) ve komorbiditenin (ACCI komorbidite skoru) hem kalış süresi hem de direkt tıbbi maliyetler üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermiştir. Ayrıca oksijen desteği, ABH, kalış süresi (hastanede kalınan fazladan bir gün) gibi durumlar da ortalama maliyetler üzerinde etkili olmuştur.

Sağlık hizmetleri kaynaklarına yönelik talebi azaltmak, kritik bakıma ilerlemeyi en aza indirmek ve ciddi hastalık riski yüksek olan bireyleri korumak için çeşitli yanıtları kapsayan uygulanabilir stratejiler oluşturulabilir. Özellikle komorbiditesi olan hastaları, COVID-19 enfeksiyonuna maruz kalmaktan korumak için daha fazla çaba sarf edilebilir. Komorbiditesi olan COVID-19 hastalarının yönetimine öncelik verilebilir ve risk altındaki gruplar için COVID-19 aşılarının uygulanması teşvik edilebilir.

Hastanede yatan COVID-19 hastalarının sağlık bakım maliyetlerinin potansiyel belirleyicilerinin bilinmesi, hastane salgın yönetiminde ve sağlık hizmet sunumunun planlanmasında faydalı olabilir. COVID-19 ile ilişkili hastane maliyetleri ve bunların farklı hasta grupları üzerindeki etkileri hakkındaki bilgiler hastane hazırlığı, karar verme ve gelecekteki risk yönetimi için genelleştirilebilir; planlama ile ilgili kapsamlı bir yaklaşımın geliştirilmesine yardımcı olabilir. Ayrıca, COVID-19 vakalarının hastaneye yatış maliyetleri ve bunlarla ilişkili faktörlerin anlaşılması klinisyenlerin tedavi stratejilerini geliştirmesi için önemli çıkarımların elde edilmesine de katkıda bulunabilir.

COVID-19 hastalarının hastane kalış sürelerinin anlaşılması salgın hazırlık ve müdahale planlama konularında, hasta risk değerlendirme, kabul ve yönetiminde sağlık profesyonellerinin kapsamlı bir yaklaşım

geliştirebilmelerine yardımcı olabilir. Hastaların başvuru anında (herhangi bir biyokimyasal veya radyolojik test olmadan) kolayca hesaplanabilen bir komorbidite skoru, klinisyene kalış süresi ihtiyacını değerlendirmede yardımcı olabilir.

Daha uzun kalış süreleri kapasite kullanımı ve dolayısıyla maliyet ile ilişkili olduğundan kalış süresini tahmin etme yeteneği çok önemli olacaktır. COVID-19 hastalarının kalış süresi ile ilişkili faktörlerin anlaşılması; bakım sağlayıcıların hastaların kalış sürelerini daha iyi tahmin etmelerine, kaynakları ve süreçleri optimize etmelerine ve uzun süreli kalışları önlemelerine yardımcı olabilir. Kalış süresi ile birlikte kalış süresi ile ilişkili durumları tahmin edebilmek ya da öngörebilmek, sağlık bakım sistemlerinin sınırlı kaynaklarının tahsisinin daha verimli bir şekilde düzenlemesine yardımcı olabilir.

Görüldüğü kadarıyla, COVID-19 nedeniyle ülke çapında doğrudan tıbbi harcamalar hakkında küresel olarak çok az çalışma bulunmaktadır. Özellikle, ulusal temsili örneklerde COVID-19 hastalarının sağlık bakım maliyetlerini tahmin etmek için (daha fazla) araştırmaya ihtiyaç vardır. Böylelikle, COVID-19 hastası başına maliyetlerin daha ayrıntılı bir şekilde anlaşılmasıyla sağlık sistemlerinde hem COVID-19 tedavisini yönetmek hem de gelecek pandemiler için sürdürülebilir stratejiler tanımlamak mümkün olacaktır. Bu çalışma, bir hastanede COVID-19 pandemisinin yönetimi için kanıta dayalı bir karar verme sürecini kolaylaştırmaya yardımcı olabilir. Ayrıca, kalış süreleri ile ilişkili faktörler/parametreler; gelecekteki gereksinimleri tahmin etmek için çeşitli matematiksel modeller tarafından kullanılabilir.

Bu öneriler, hastanelerin pandemileri doğru yönetebilmesi için stratejiler geliştirebilmesine katkı sağlayabilir. Sonuç olarak, COVID-19 salgını önemli miktarda sağlık kaynağı tüketimine neden olmuştur. Bu tür benzeri görülmemiş krizlere karşı sağlık sisteminin dayanıklılığını artırmamız gerekmektedir. COVID-19 hastalarının hastanede kalış süresi, altta yatan komorbid durumlar ve komplikasyonlara ilişkin tahminler/bilgiler; tıbbi kaynakların uygun şekilde tahsis edilmesine katkıda bulunabilir. Bu tahminler, politika yapımcıları ve planlayıcıları bilgilendirmede kullanılabilir. Elde ettiğimiz bilgiler ve

kullandığımız yöntem, gelecekte benzer salgınlar olması durumunda faydalı olabilir. Çalışmadaki tahminler, COVID-19'da hastane hazırlık ve değerlendirme kontrol listesi için faydalı olabilir. Ayrıca, elde edilen veriler; COVID-19'u önleme ve tedavi çabalarının potansiyel etkilerini değerlendirmek için maliyet etkinliği modellerine girdi olarak faydalı olabilir, COVID-19 ile ilgili halk sağlığı müdahalelerinin maliyet etkililik analizi için kullanılabilir.



KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. Available from URL: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) [01.03.2022].
2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*. 2020;5(4):536-544.
3. Tan W, Zhao X, Ma X, Wang W, Niu P, Xu W, et al. A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases—Wuhan, China 2019– 2020. *China CDC weekly*. 2020;2(4):61-62.
4. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi. Available from URL: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/covid-19-rehberi.html> [16.07.2020].
5. World Health Organization (WHO). Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). Available from URL: [https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)) [16.07.2020].
6. World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Available from URL: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020> [16.07.2020].
7. The World Bank. The Global Economic Outlook During the COVID-19 Pandemic: A Changed World. Available from URL:

<https://www.worldbank.org/en/news/feature/2020/06/08/the-global-economic-outlook-during-the-covid-19-pandemic-a-changed-world> [01.03.2022].

8. Hsu, Wen-Tai and Lin, Hsuan-Chih and Yang, Han. Long-Run Belief-Scarring Effects of COVID-19 in a Global Economy. Available from URL: <https://ssrn.com/abstract=4142920> [16.07.2022].
9. Bischi GI, Grassetti F, Carrera EJS. On the economic growth equilibria during the Covid-19 pandemic. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*. 2022;106573.
10. Samaniego R, Jedwab R, Romer P, Islam AM. Scars of Pandemics from Lost Schooling and Experience: Aggregate Implications and Gender Differences Through the Lens of COVID-19. 2022.
11. Grimm CA. Hospitals reported that the COVID-19 pandemic has significantly strained health care delivery. Washington: US Department of Health and Human Services. 2021.
12. Marckmann G, Neitzke G, Schildmann J, Michalsen A, Dutzmann J, Hartog C, et al. Decisions on the allocation of intensive care resources in the context of the COVID-19 pandemic. *Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2020;115(3):115-122.
13. COVIDSurg Collaborative. Elective surgery cancellations due to the COVID-19 pandemic: global predictive modelling to inform surgical recovery plans. *British Journal of Surgery*. 2020;107(11):1440-1449.
14. Huang Y, Kuan C. Vaccination to reduce severe COVID-19 and mortality in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26:1770-6.
15. World Health Organization (WHO). Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available from URL: <https://covid19.who.int/> [01.03.2022].
16. Anderson M, Mckee M, Mossialos E. Covid-19 exposes weaknesses in European response to outbreaks. *British Medical Journal Publishing Group*. 2020.

17. Tsai P-FJ, Chen P-C, Chen Y-Y, Song H-Y, Lin H-M, Lin F-M, et al. Length of hospital stay prediction at the admission stage for cardiology patients using artificial neural network. *Journal of Healthcare Engineering*. 2016.
18. Baek H, Cho M, Kim S, Hwang H, Song M, Yoo S. Analysis of length of hospital stay using electronic health records: A statistical and data mining approach. *PloS One*. 2018;13(4):e0195901.
19. Khajehali N, Alizadeh S. Extract critical factors affecting the length of hospital stay of pneumonia patient by data mining (case study: an Iranian hospital). *Artificial Intelligence in Medicine*. 2017;83:2-13.
20. Bartsch SM, Ferguson MC, McKinnell JA, O'shea KJ, Wedlock PT, Siegmund SS, et al. The Potential Health Care Costs And Resource Use Associated With COVID-19 In The United States: A simulation estimate of the direct medical costs and health care resource use associated with COVID-19 infections in the United States. *Health Affairs*. 2020;39(6):927-35.
21. Ibeh IN, Enitan SS, Akele RY, Isitua CC, Omorodion F. Global impacts and Nigeria responsiveness to the COVID-19 pandemic. *International Journal of Healthcare and Medical Sciences*. 2020;6(4):27-45.
22. Selvaraj S, Kumar P, Bharali I, Hasan H, Mao W, Ogbuaji O, et al. Costs and Affordability of COVID-19 Testing and Treatment in India. *Research Square*. 2021.
23. Di Fusco M, Shea KM, Lin J, Nguyen JL, Angulo FJ, Benigno M, et al. Health outcomes and economic burden of hospitalized COVID-19 patients in the United States. *Journal of Medical Economics*. 2021;24(1):308-17.
24. Tsai Y, Vogt TM, Zhou F. Patient characteristics and costs associated with COVID-19–related medical care among Medicare fee-for-service beneficiaries. *Annals of Internal Medicine*. 2021;174(8):1101-1109.

25. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069.
26. Chen F-J, Li F-R, Zheng J-Z, Zhou R, Liu H-M, Wu K-Y, et al. Factors associated with duration of hospital stay and complications in patients with COVID-19. *J Public Health Emerg*. 2021;5(6).
27. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1708-20.
28. Zhang L, Li B, Jia P, Pu J, Bai B, Li Y, et al. An analysis of global research on SARS-CoV-2. *Sheng wu yi xue gong cheng xue za zhi = Journal of Biomedical Engineering = Shengwu yixue gongchengxue zazhi*. 2020;37(2):236-45.
29. 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. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062.
30. Wertheim JO, Chu DK, Peiris JS, Kosakovsky Pond SL, Poon LL. A case for the ancient origin of coronaviruses. *Journal of Virology*. 2013;87(12):7039-45.
31. Jackwood MW. The relationship of severe acute respiratory syndrome coronavirus with avian and other coronaviruses. *Avian Diseases*. 2006;50(3):315-320.
32. Tyrrell D, Bynoe M. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *British Medical Journal*. 1965;1(5448):1467.
33. Tyrrell D, Bynoe M. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet*. 1966:76-77.
34. Berry M, Gamiel J, Fielding BC. Identification of new respiratory viruses in the new millennium. *Viruses*. 2015;7(3):996-1019.

35. Hamre D, Procknow JJ. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1966;121(1):190-193.
36. McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1967;57(4):933.
37. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*. 2020;24:91-98.
38. Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA. Coronaviruses. *Fenner and White's Medical Virology*. 2017:437-446.
39. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of severe acute respiratory syndrome--worldwide, 2003. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2003;52(11):226-8.
40. Fouchier RA, Kuiken T, Schutten M, Van Amerongen G, Van Doornum GJ, Van Den Hoogen BG, et al. Koch's postulates fulfilled for SARS virus. *Nature*. 2003;423(6937):240.
41. World Health Organization (WHO). Origin of SARS-CoV-2. 26 March 2020. Available from URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332197/WHO-2019-nCoV-FAQ-Virus_origin-2020.1-eng.pdf [01.07.2022].
42. Cauchemez S, Fraser C, Van Kerkhove MD, Donnelly CA, Riley S, Rambaut A, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: quantification of the extent of the epidemic, surveillance biases, and transmissibility. *The Lancet Infectious Diseases*. 2014;14(1):50-56.
43. World Health Organization (WHO). Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Available from URL: https://www.who.int/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers#tab=tab_1 [01.07.2022].

44. Meyer B, Müller MA, Corman VM, Reusken CB, Ritz D, Godeke G-J, et al. Antibodies against MERS coronavirus in dromedary camels, United Arab Emirates, 2003 and 2013. *Emerging Infectious Diseases*. 2014;20(4):552.
45. Fehr, A.R., Perlman, S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. In: Maier, H., Bickerton, E., Britton, P. (eds) *Coronaviruses. Methods in Molecular Biology*. New York, NY:Humana Press;2015.p.1–23.
46. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(4):418-23.
47. Liu DX, Liang JQ, Fung TS. Human coronavirus-229e,-oc43,-nl63, and-hku1 (coronaviridae). *Encyclopedia of Virology*. 2021:428-440.
48. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*. 2020;26(4):450-452.
49. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020;395(10224):565-574.
50. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Current Biology*. 2020;30(7):1346-1351.
51. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions. Available from URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html> [01.07.2022].
52. World Health Organization (WHO). Tracking SARS-CoV-2 variants. Available from URL: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/tracking-SARS-CoV-2-variants> [01.07.2022].
53. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update.

Available from URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> [01.07.2022].

54. Flores-Vega VR, Monroy-Molina JV, Jiménez-Hernández LE, Torres AG, Santos-Preciado JI, Rosales-Reyes R. SARS-CoV-2: Evolution and Emergence of New Viral Variants. *Viruses*. 2022;14(4):653.
55. Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *International Journal of Oral Science*. 2020;12(1):1-6.
56. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2—Singapore, january 23–march 16, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(14):411-415.
57. Morawska L, Cao J. Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality. *Environment International*. 2020;139:105730.
58. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(16):1564-1567.
59. Guo Z-D, Wang Z-Y, Zhang S-F, Li X, Li L, Li C, et al. Aerosol and surface distribution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in hospital wards, Wuhan, China, 2020. *Emerging Infectious Diseases*. 2020;26(7):1586-1591.
60. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal–oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5(4):335-337.
61. Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Trends in Immunology*. 2020;41(5):355-359.
62. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng B-J, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV—a target for vaccine and therapeutic development. *Nature Reviews Microbiology*. 2009;7(3):226-236.

63. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.
64. Özkizilcik Koçyiğit A, Pirim İ. COVID-19 Enfeksiyonu ve CAR T Hücreleri. *İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi*. 2020;30(0):90-93.
65. Cevik M, Bamford C, Ho A. COVID-19 pandemic—a focused review for clinicians. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26(7):842-847.
66. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science*. 2020;12(1):1-5.
67. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine storms: understanding COVID-19. *Immunity*. 2020;53(1):19-25.
68. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(4):420-422.
69. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(10):1135-1140.
70. Wang C, Xie J, Zhao L, Fei X, Zhang H, Tan Y, et al. Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients. *EBioMedicine*. 2020;57:102833.
71. Wu C, Chen X, Cai Y, Zhou X, Xu S, Huang H, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(7):934-943.
72. Coopersmith CM, Antonelli M, Bauer SR, Deutschman CS, Evans LE, Ferrer R, et al. The surviving sepsis campaign: research priorities for

- coronavirus disease 2019 in critical illness. *Critical Care Medicine*. 2021;49(4):598-622.
73. Imai N, Dorigatti I, Cori A, Donnelly C, Riley S, Ferguson N. Report 2: Estimating the potential total number of novel Coronavirus cases in Wuhan City, China. 2020.
 74. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*. 2020;395(10223):514-523.
 75. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223):507-513.
 76. Ledford H. How severe are Omicron infections. *Nature*. 2021;600(7890):577-578.
 77. Burki TK. Omicron variant and booster COVID-19 vaccines. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022;10(2):e17.
 78. Fan Y, Li X, Zhang L, Wan S, Zhang L, Zhou F. SARS-CoV-2 Omicron variant: recent progress and future perspectives. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022;7(1):1-11.
 79. Du Z, Liu C, Wang C, Xu L, Xu M, Wang L, et al. Reproduction Numbers of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Variants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2022;75(1):293-295.
 80. Liu Y, Rocklöv J. The effective reproduction number for the omicron SARS-CoV-2 variant of concern is several times higher than Delta. *Journal of Travel Medicine*. 2022.
 81. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Leading Causes of Death. Available from URL: <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/leading-causes-of-death.htm> [20.07.2020].

82. Zhang J-j, Dong X, Liu G-h, Gao Y-d. Risk and protective factors for COVID-19 morbidity, severity, and mortality. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2022;1-18.
83. Davies NG, Klepac P, Liu Y, Prem K, Jit M, Eggo RM. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nature Medicine*. 2020;26(8):1205-1211.
84. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242.
85. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
86. Azar KM, Shen Z, Romanelli RJ, Lockhart SH, Smits K, Robinson S, et al. Disparities in outcomes among COVID-19 patients in a large health care system in California: Study estimates the COVID-19 infection fatality rate at the US county level. *Health Affairs*. 2020;39(7):1253-1262.
87. Natale F, Ghio D, Tarchi D, Goujon A, Conte A. COVID-19 cases and case fatality rate by age. *European Commission*. 2020;52(2):154-164.
88. Covid C, Team R, COVID C, Team R, Bialek S, Boundy E, et al. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)—United States, February 12–March 16, 2020. *Morbidity and mortality weekly report*. 2020;69(12):343-346.
89. Wu JT, Leung K, Bushman M, Kishore N, Niehus R, de Salazar PM, et al. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nature Medicine*. 2020;26(4):506-510.
90. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Haftalık Durum Raporu. Available from URL: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-76676/covid-19-durum-raporu-tr.html> [02.07.2022].

91. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biology of Sex Differences*. 2020;11(1):1-13.
92. Jin J-M, Bai P, He W, Wu F, Liu X-F, Han D-M, et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *Frontiers in Public Health*. 2020:152.
93. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *The Lancet*. 2020;395(10231):1225-1228.
94. Hawker JI, Olowokure B, Sufi F, Weinberg J, Gill N, Wilson RC. Social deprivation and hospital admission for respiratory infection:: an ecological study. *Respiratory Medicine*. 2003;97(11):1219-1224.
95. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. Hospitalization and mortality among black patients and white patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(26):2534-2543.
96. Romano SD, Blackstock AJ, Taylor EV, Felix SEB, Adjei S, Singleton C-M, et al. Trends in racial and ethnic disparities in COVID-19 hospitalizations, by region—United States, March–December 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2021;70(15):560-565.
97. Sze S, Pan D, Nevill CR, Gray LJ, Martin CA, Nazareth J, et al. Ethnicity and clinical outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020;29:100630.
98. Commission NH, Medicine NAO TC. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (Trial Version 7). *Chinese Medical Journal*. 2020;133(09):1087-1095.
99. Khalili M, Karamouzian M, Nasiri N, Javadi S, Mirzazadeh A, Sharifi H. Epidemiological characteristics of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology & Infection*. 2020;148.
100. Tanaka H, Ogata T, Shibata T, Nagai H, Takahashi Y, Kinoshita M, et al. Shorter Incubation Period among COVID-19 Cases with the BA. 1

- Omicron Variant. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(10):6330.
101. Ogata T, Tanaka H, Irie F, Hirayama A, Takahashi Y. Shorter Incubation Period among Unvaccinated Delta Variant Coronavirus Disease 2019 Patients in Japan. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(3):1127.
 102. Al Maqbali M, Al Badi K, Al Sinani M, Madkhali N, Dickens GL. Clinical features of COVID-19 patients in the first year of pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Biological Research for Nursing*. 2022;24(2):172-185.
 103. Whitaker M, Elliott J, Bodinier B, Barclay WS, Ward H, Cooke G, et al. Variant-specific symptoms of COVID-19 among 1,542,510 people in England. *MedRxiv*. 2022.
 104. Swan DA, Bracis C, Janes H, Moore M, Matrajt L, Reeves DB, et al. COVID-19 vaccines that reduce symptoms but do not block infection need higher coverage and faster rollout to achieve population impact. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1-9.
 105. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America expert consensus statement on reporting chest CT findings related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Journal of Thoracic Imaging*. 2020;35(4):219-227.
 106. McArthur L, Sakthivel D, Ataide R, Chan F, Richards JS, Narh CA. Review of burden, clinical definitions, and management of COVID-19 cases. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2020;103(2):625-638.
 107. Pascarella G, Strumia A, Piliego C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *Journal of Internal Medicine*. 2020;288(2):192-206.

108. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. JAMA. 2020;323(18):1824-1836.
109. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (KLİMİK). KLİMİK Derneği'nden Erişkinlerde Covid-19'un Anti-Viral Tedavisi için Öneriler-2. Available from URL: <https://www.klimik.org.tr/2021/12/13/eriskinlerde-covid-19un-anti-viral-tedavisi/> [18.07.2022].
110. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) erişkin hasta tedavisi. Available from URL: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66926/eriskin-hasta-tedavisi.html> [18.07.2022].
111. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nature Medicine. 2020;26(7):1017-1032.
112. Kordzadeh-Kermani E, Khalili H, Karimzadeh I. Pathogenesis, clinical manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Future Microbiology. 2020;15(13):1287-1305.
113. Drake TM, Riad AM, Fairfield CJ, Egan C, Knight SR, Pius R, et al. Characterisation of in-hospital complications associated with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK: a prospective, multicentre cohort study. The Lancet. 2021;398(10296):223-237.
114. Potere N, Valeriani E, Candeloro M, Tana M, Porreca E, Abbate A, et al. Acute complications and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. Critical Care. 2020;24(1):1-12.
115. Hasan SS, Capstick T, Ahmed R, Kow CS, Mazhar F, Merchant HA, et al. Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids use: a systematic review and meta-

- analysis. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2020;14(11):1149-1163.
116. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(5):846-848.
 117. Amati F, Vigni A, Misuraca S, Bindo F, Gramegna A, Voza A, et al. Respiratory failure: a patient's perspective and clinical cases. COVID-19 (ERS Monograph) Sheffield, European Respiratory Society. 2021:1-13.
 118. Saha BK, Chong WH, Austin A, Kathuria R, Datar P, Shkolnik B, et al. Pleural abnormalities in COVID-19: a narrative review. *Journal of Thoracic Disease*. 2021;13(7):4484-4499.
 119. Martinelli AW, Ingle T, Newman J, Nadeem I, Jackson K, Lane ND, et al. COVID-19 and pneumothorax: a multicentre retrospective case series. *European Respiratory Journal*. 2020;56(5).
 120. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Renal complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine*. 2020;52(7):345-353.
 121. Zheng KI, Feng G, Liu WY, Targher G, Byrne CD, Zheng MH. Extrapulmonary complications of COVID-19: A multisystem disease? *Journal of Medical Virology*. 2021;93(1):323-335.
 122. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International*. 2020;97(5):829-838.
 123. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):831-840.
 124. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation*. 2020;142(1):68-78.

125. Sabatino J, De Rosa S, Di Salvo G, Indolfi C. Impact of cardiovascular risk profile on COVID-19 outcome. A meta-analysis. *PloS One*. 2020;15(8):e0237131.
126. Pellicori P, Doolub G, Wong CM, Lee KS, Mangion K, Ahmad M, et al. COVID-19 and its cardiovascular effects: a systematic review of prevalence studies. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021(3).
127. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Cardiovascular complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2020;81(2):e139-e141.
128. Chagal K, Veria S, Mack S, Paternite D, Sheikh SA, Patel M, et al. Myocardial injury in hospitalized COVID-19 patients: a retrospective study, systematic review, and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2021;21(1):1-10.
129. Sullivan BN, Fischer T. Age-Associated neurological complications of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2021;13:653694.
130. Guerrero JI, Barragán LA, Martínez JD, Montoya JP, Peña A, Sobrino FE, et al. Central and peripheral nervous system involvement by COVID-19: a systematic review of the pathophysiology, clinical manifestations, neuropathology, neuroimaging, electrophysiology, and cerebrospinal fluid findings. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1):1-15.
131. Bridwell R, Long B, Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2020;38(7):1549.e3-1549.e7.
132. Marasco G, Maida M, Morreale GC, Licata M, Renzulli M, Cremon C, et al. Gastrointestinal bleeding in COVID-19 patients: A systematic review with meta-analysis. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2021;Article ID 2534975.

133. El Moheb M, Naar L, Christensen MA, Kapoen C, Maurer LR, Farhat M, et al. Gastrointestinal complications in critically ill patients with and without COVID-19. *JAMA*. 2020;324(18):1899-1901.
134. Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic injury patterns in patients with coronavirus disease 19 pneumonia. *Gastroenterology*. 2020;159(1):367-370.
135. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Patidar R, Younis K, Desai P, et al. Comorbidity and its impact on patients with COVID-19. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2020;2(8):1069-1076.
136. Wang Y, Lu X, Li Y, Chen H, Chen T, Su N, et al. Clinical course and outcomes of 344 intensive care patients with COVID-19. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020;201(11):1430-1434.
137. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019—COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(15):458-464.
138. Malik JA, Ahmed S, Shinde M, Al-Marmash MHS, Alghamdi S, Hussain A, et al. The impact of COVID-19 on the comorbidities: a review of recent updates for combating it. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2022;29(5):3586-3599.
139. 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. *Clinical Research in Cardiology*. 2020;109(5):531-538.
140. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (albania NY)*. 2020;12(7):6049-6057.
141. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a

- systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;94:91-95.
142. Zhao J, Li X, Gao Y, Huang W. Risk factors for the exacerbation of patients with 2019 Novel Coronavirus: A meta-analysis. *International Journal of Medical Sciences*. 2020;17(12):1744-1750.
 143. Bajgain KT, Badal S, Bajgain BB, Santana MJ. Prevalence of comorbidities among individuals with COVID-19: A rapid review of current literature. *American Journal of Infection Control*. 2021;49(2):238-246.
 144. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(4):303-310.
 145. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension and its severity or mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med*. 2020;130(4):304-309.
 146. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(10):1915-1921.
 147. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *Journal of Infection and Public Health*. 2020;13(12):1833-1839.
 148. Wang T, Du Z, Zhu F, Cao Z, An Y, Gao Y, et al. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10228):e52.
 149. Kayıhan P. COVID-19 Pandemisi ve Türkiye’de Halk Sağlığı Yönetimi. *Sağlık ve Toplum Dergisi*. 2020;30(Özel Sayı):39-50.

150. Özer ZY, Özcan S. Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde COVID-19 Enfeksiyonu: Korunma ve Kontrol Önerileri. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2020;29(Özel Sayı):67-72.
151. World Health Organization (WHO). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available from URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/whochina-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> [01.06.2022].
152. Oud MAA, Ali A, Alrabaiah H, Ullah S, Khan MA, Islam S. A fractional order mathematical model for COVID-19 dynamics with quarantine, isolation, and environmental viral load. Advances in Difference Equations. 2021;2021(1):1-19.
153. World Health Organization (WHO). Public health surveillance for COVID-19: Interim guidance, 7 August 2020. Available from URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333752/WHO-2019-nCoV-SurveillanceGuidance-2020.7-eng.pdf> [01.06.2022].
154. Jajosky RA, Groseclose SL. Evaluation of reporting timeliness of public health surveillance systems for infectious diseases. BMC Public Health. 2004;4(1):1-9.
155. Liu J, Liu M, Liang W. The dynamic COVID-zero strategy in China. China CDC Weekly. 2022;4(4):74-75.
156. Salzberger B, Glück T, Ehrenstein B. Successful containment of COVID-19: the WHO-Report on the COVID-19 outbreak in China. Springer; 2020;48(2):151-153.
157. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19): How is it transmitted? Available from URL: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted> [01.06.2022].
158. Singanayagam A, Hakki S, Dunning J, Madon KJ, Crone MA, Koycheva A, et al. Community transmission and viral load kinetics of the SARS-CoV-2 delta (B. 1.617. 2) variant in vaccinated and unvaccinated

- individuals in the UK: a prospective, longitudinal, cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022;22(2):183-195.
159. Pan A, Liu L, Wang C, Guo H, Hao X, Wang Q, et al. Association of public health interventions with the epidemiology of the COVID-19 outbreak in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(19):1915-1923.
 160. Chatterjee K, Chatterjee K, Kumar A, Shankar S. Healthcare impact of COVID-19 epidemic in India: A stochastic mathematical model. *Medical Journal Armed Forces India*. 2020;76(2):147-155.
 161. Gu Y, Ullah S, Khan MA, Alshahrani MY, Abohassan M, Riaz MB. Mathematical modeling and stability analysis of the COVID-19 with quarantine and isolation. *Results in Physics*. 2022;34:105284.
 162. Park K. *Park's textbook of social and preventive medicine*. 19th ed. Jabalpur, India: Banarasidas Bhanot Publishers; 2007.
 163. Gray DJ, Kurscheid J, Mationg ML, Williams GM, Gordon C, Kelly M, et al. Health-education to prevent COVID-19 in schoolchildren: a call to action. *Infectious Diseases of Poverty*. 2020;9(1):1-3.
 164. Li W, Liao J, Li Q, Baskota M, Wang X, Tang Y, et al. Public health education for parents during the outbreak of COVID-19: a rapid review. *Annals of Translational Medicine*. 2020;8(10):628.
 165. Aksakoğlu G. *Bulaşıcı Hastalıkla Savaşım*. İzmir: DEÜ Rektörlük Basımevi; 2008. Available from URL: <https://halksagligi.deu.edu.tr/duyurular/gazanfer-aksakoglunun-bulasici-hastaliklar-kitabi/> [01.07.2022].
 166. Mo Y, Pham TM, Lim C, Horby P, Stewardson AJ, Harbarth S, et al. The effect of hand hygiene frequency on reducing acute respiratory infections in the community: a meta-analysis. *Epidemiology & Infection*. 2022;150:E79.
 167. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-

- to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2020;395(10242):1973-1987.
168. Suprayitno E, Hidayat S, Mumpuningtias ED, Permatasari D, Wardita Y. Community-Based Health Education Improve Knowledge and Attitudes of COVID-19 Prevention. *Journal Of Nursing Practice*. 2021;5(1):136-145.
 169. Yang Q, Wu Z, Xie Y, Xiao X, Wu J, Sang T, et al. The impact of health education videos on general public's mental health and behavior during COVID-19. *Global Health Research and Policy*. 2021;6(1):1-11.
 170. Witter S. Health financing in developing and transitional countries: Briefing Paper for Oxfam GB. 2001.
 171. Wylie CM. The definition and measurement of health and disease. *Public health reports*. 1970;85(2):100.
 172. Stokes J, Noren J, Shindell S. Definition of terms and concepts applicable to clinical preventive medicine. *Journal of community health*. 1982;8(1):33-41.
 173. Callahan D. The WHO definition of 'health'. *Hastings Center Studies*. 1973:77-87.
 174. Çalışkan Z. Sağlık Ekonomisi: Kavramsal Bir Yaklaşım. *Hacettepe Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*. 2008;26(2):29-50.
 175. Kobelt G. Health economics: an introduction to economic evaluation. *Monographs*. 2002.
 176. Çelik Y. Sağlık ekonomisi: Siyasal kitabevi;2011.
 177. McGuire A, Henderson J, Mooney G. The economics of health care: an introductory text: London:Routledge & Kegan Paul;1988.
 178. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*: Oxford University Press;2015.

179. Yaylali M, Kaynak S, Karaca Z. Saglik Hizmetleri Talebi: Erzurum Ilinde Bir Arastirma/Health Services Demand: A Study in Erzurum. Ege Akademik Bakis. 2012;12(4):563-573.
180. Duarte F. Price elasticity of expenditure across health care services. Journal of Health Economics. 2012;31(6):824-841.
181. Kowalski A. Censored quantile instrumental variable estimates of the price elasticity of expenditure on medical care. Journal of Business & Economic Statistics. 2016;34(1):107-117.
182. Larg A, Moss JR. Cost-of-illness studies. Pharmacoeconomics. 2011;29(8):653-671.
183. Fein R. Economics of public health. New York:Basic Books;1958.
184. Mushkin SJ, Collings FdA. Economic costs of disease and injury: A review of concepts. Public Health Reports. 1959;74(9):795-809.
185. Weisbrod BA. Economics of Public Health: Measuring the economic impact of diseases. University of Pennsylvania Press;1961.
186. Rice DP, Cooper BS. The economic value of human life. American Journal of Public Health and the Nations Health. 1967;57(11):1954-1966.
187. Ng CS, Lee JY, Toh MP, Ko Y. Cost-of-illness studies of diabetes mellitus: a systematic review. Diabetes Research and Clinical Practice. 2014;105(2):151-163.
188. Robertson J, Lang D, Hill S. Use of pharmacoeconomics in prescribing research. Part 1: costs—moving beyond the acquisition price for drugs. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2003;28(1):73-79.
189. Walley T. Pharmacoeconomics and economic evaluation of drug therapies. In: A Haycox, A Boland, editors. Pharmacoeconomics. 1st ed. London: Churchill Livingstone;2004.p.67-75.
190. Süt N. Cost of illness analysis. Ulusal Romatoloji Dergisi. 2012;4(1):24-28.

191. Segel JE. Cost-of-illness studies - a primer. RTI-UNC Center of Excellence in Health Promotion Economics. 2006;1:39.
192. Özgen H, Tatar M. Sağlık sektöründe bir verimlilik değerlendirme tekniği olarak maliyet-etkililik analizi ve Türkiye'de durum. Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi. 2007;10(2):109-137.
193. Fautrel B, Boonen A, de Wit M, Grimm S, Joore M, Guillemin F. Cost assessment of health interventions and diseases. RMD Open. 2020;6(3):e001287.
194. Balçık PY, Şahin B. Sağlık hizmetlerinde maliyet etkililik analizi ve karar analizi. Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi. 2013;16(2):121-134.
195. Kaiser Family Foundation (KFF). Estimated Cost of Treating the Uninsured Hospitalized with COVID-19. Available from URL: <https://www.kff.org/coronavirus-covid-19/issue-brief/estimated-cost-of-treating-the-uninsured-hospitalized-with-covid-19/> [01.08.2022].
196. National Institutes of Health (NIH). COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2020 (COVID-19) Treatment Guidelines. Available from URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> [15.11.2021].
197. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi J-C, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. Medical Care. 2005;43(11):1130-1139.
198. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. Journal of Chronic Diseases. 1987;40(5):373-383.
199. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. Journal of Clinical Epidemiology. 1994;47(11):1245-1251.
200. Birim Ö, Maat A, Kappetein AP, Van Meerbeeck J, Damhuis R, Bogers A. Validation of the Charlson comorbidity index in patients with operated

primary non-small cell lung cancer. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2003;23(1):30-34.

201. Cai X, Wu G, Zhang J, Yang L. Risk Factors for Acute Kidney Injury in Adult Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:719472.
202. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, et al. Outcomes for patients with COVID-19 and acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney International Reports*. 2020;5(8):1149-1160.
203. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York city. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(24):2372-2374.
204. Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK). Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği. Available from URL: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2013/03/20130324-3.pdf> [01.06.2022].
205. Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK). Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği'nde değişiklik yapılmasına dair tebliğ. Available from URL: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2020/04/20200404-18.pdf> [01.06.2022].
206. The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Purchasing power parities (PPP). 2022. Available from URL: <https://www.oecd-ilibrary.org/content/data/1290ee5a-en> [01.03.2022].
207. Manning WG, Basu A, Mullahy J. Generalized modeling approaches to risk adjustment of skewed outcomes data. *Journal of Health Economics*. 2005;24(3):465-488.
208. Blough DK, Ramsey SD. Using generalized linear models to assess medical care costs. *Health Services and Outcomes Research Methodology*. 2000;1(2):185-202.

209. Baser O. Modeling transformed health care cost with unknown heteroskedasticity. *Applied Economics Research*. 2007;1:1-6.
210. Delea TE, Hagiwara M, Dalal AA, Stanford RH, Blanchette CM. Healthcare use and costs in patients with chronic bronchitis initiating maintenance therapy with fluticasone/salmeterol vs other inhaled maintenance therapies. *Current Medical Research and Opinion*. 2009;25(1):1-13.
211. Jayadevappa R, Chhatre S, Wein AJ, Malkowicz SB. Predictors of patient reported outcomes and cost of care in younger men with newly diagnosed prostate cancer. *The Prostate*. 2009;69(10):1067-1076.
212. Miethke-Morais A, Cassenote A, Piva H, Tokunaga E, Cobello V, Gonçalves FAR, et al. COVID-19-related hospital cost-outcome analysis: The impact of clinical and demographic factors. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2021;25(4):10160.
213. Oksuz E, Malhan S, Gonen MS, Kutlubay Z, Keskindemirci Y, Tabak F. COVID-19 healthcare cost and length of hospital stay in Turkey: retrospective analysis from the first peak of the pandemic. *Health Economics Review*. 2021;11(1):1-12.
214. Chen Y-Y, Wang F-D, Liu C-Y, Chou P. Incidence rate and variable cost of nosocomial infections in different types of intensive care units. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2009;30(1):39-46.
215. Mar J, Errasti J, Soto-Gordoa M, Mar-Barrutia G, Martinez-Llorente JM, Domínguez S, et al. The cost of colorectal cancer according to the TNM stage. *Cirugía Española (English Edition)*. 2017;95(2):89-96.
216. Lam SK, Mayer RR, Luerssen TG, Pan IW. Hospitalization cost model of pediatric surgical treatment of Chiari type 1 malformation. *The Journal of Pediatrics*. 2016;179:204-210.e3.
217. Lee CS, Conway C. The role of generalized linear models in handling cost and count data. *European Journal of Cardiovascular Nursing*. 2022;21(4):392–398.

218. Barber J, Thompson S. Multiple regression of cost data: use of generalised linear models. *Journal of Health Services Research & Policy*. 2004;9(4):197-204.
219. Dodd S, Bassi A, Bodger K, Williamson P. A comparison of multivariable regression models to analyse cost data. *Journal of evaluation in clinical practice*. 2006;12(1):76-86.
220. Malehi AS, Pourmotahari F, Angali KA. Statistical models for the analysis of skewed healthcare cost data: a simulation study. *Health Economics Review*. 2015;5(1):1-16.
221. George B, Seals S, Aban I. Survival analysis and regression models. *Journal of nuclear cardiology*. 2014;21(4):686-694.
222. Kleinbaum DG, Klein M. Evaluating the proportional hazards assumption. In: *Survival Analysis. Statistics for Biology and Health*: New York: Springer;2012.p.161-200.
223. Therneau TM, Grambsch PM. The Cox Model. In: *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*. Statistics for Biology and Health: New York: Springer;2000.p.39-77.
224. World Health Organization (WHO). WHO Director-General's introductory remarks for the launch of the GPMB 2020 annual report: A world in disorder. Available from URL: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-introductory-remarks-for-the-launch-of-the-gpmb-2020-annual-report-a-world-in-disorder> [01.08.2022].
225. Kaye AD, Okeagu CN, Pham AD, Silva RA, Hurley JJ, Arron BL, et al. Economic impact of COVID-19 pandemic on healthcare facilities and systems: International perspectives. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2021;35(3):293-306.
226. Haldane V, Jung A-S, Neill R, Singh S, Wu S, Jamieson M, et al. Covid-19 Preparedness and Response: Implications for Future Pandemics: From response to transformation: how countries can strengthen

- national pandemic preparedness and response systems. *The BMJ*. 2021;375:e067507.
227. Alami H, Lehoux P, Fleet R, Fortin J-P, Liu J, Attieh R, et al. How can health systems better prepare for the next pandemic? lessons learned from the management of COVID-19 in Quebec (Canada). *Frontiers in Public Health*. 2021;9:696.
 228. Li X-Z, Jin F, Zhang J-G, Deng Y-F, Shu W, Qin J-M, et al. Treatment of coronavirus disease 2019 in Shandong, China: a cost and affordability analysis. *Infectious Diseases of Poverty*. 2020;9(03):31-38.
 229. Ghaffari Darab M, Keshavarz K, Sadeghi E, Shahmohamadi J, Kavosi Z. The economic burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from Iran. *BMC Health Services Research*. 2021;21(1):1-7.
 230. Seringa J, Pedreiras S, Freitas MJ, de Matos RV, Rocha J, Millett C, et al. Direct Costs of COVID-19 Inpatient Admissions in a Portuguese Tertiary Care University Centre. *Portuguese Journal of Public Health*. 2022;40(1):17-25.
 231. Khan AA, AlRuthia Y, Balkhi B, Alghadeer SM, Tamsah M-H, Althunayyan SM, et al. Survival and estimation of direct medical costs of hospitalized COVID-19 patients in the Kingdom of Saudi Arabia. *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(20):7458.
 232. Ohsfeldt RL, Choong CK-C, Mc Collam PL, Abedtash H, Kelton KA, Burge R. Inpatient hospital costs for COVID-19 patients in the United States. *Advances in therapy*. 2021;38(11):5557-5595.
 233. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi Sonuçları, 2019. Available from URL: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Adrese-Dayali-Nufus-Kayit-Sistemi-Sonuclari-2019-33705> [01.08.2022].
 234. The World Bank. GDP, PPP (current international \$) – Türkiye. International Comparison Program, World Bank. Available from URL:

https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.MKTP.PP.CD?end=2021&locations=TR&most_recent_year_desc=false&start=2021&view=map&year=2020 [01.08.2022].

235. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). Sağlık Harcamaları İstatistikleri, 2020. Available from URL: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Saglik-Harcamalari-Istatistikleri-2020-37192> [01.08.2022].
236. Lombard AC. The Impact of SARS: on Toronto's Health Care System: VDM Publishing;2009.
237. AlRuthia Y, Somily AM, Alkhamali AS, Bahari OH, AlJuhani RJ, Alsenaidy M, et al. Estimation of direct medical costs of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center retrospective chart review study. *Infection and Drug Resistance*. 2019;12:3463-3473.
238. Peeri NC, Shrestha N, Rahman MS, Zaki R, Tan Z, Bibi S, et al. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? *International Journal of Epidemiology*. 2020;49(3):717-726.
239. Jang SY, Seon J-Y, Yoon S-J, Park S-Y, Lee SH, Oh I-H. Comorbidities and factors determining medical expenses and length of stay for admitted COVID-19 patients in Korea. *Risk Management and Healthcare Policy*. 2021;14:2021-2033.
240. Li B, Chen L, Shi L. Determinants of Hospitalization Costs among Moderate Cases of COVID-19. *INQUIRY: The Journal of Health Care Organization, Provision, and Financing*. 2022.
241. Feng CX, Li L. Modeling zero inflation and overdispersion in the length of hospital stay for patients with ischaemic heart disease. In: Chen, DG., Chen, J., Lu, X., Yi, G., Yu, H. (eds). *Advanced Statistical Methods in Data Science*: Springer;2016.p.35-53.
242. Thiruvengadam G, Lakshmi M, Ramanujam R. A study of factors affecting the length of hospital stay of COVID-19 patients by cox-

- proportional hazard model in a South Indian tertiary care hospital. *Journal of Primary Care & Community Health*. 2021.
243. Chiam T, Subedi K, Chen D, Best E, Bianco FB, Dobler G, et al. Hospital length of stay among COVID-19-positive patients. *Journal of Clinical and Translational Research*. 2021;7(3):377-385.
 244. Alimohamadi Y, Sepandi M, Dadgar A, Nezhad HS, Mosaed R, Jame SZB. Hospital length of stay among COVID-19 patients: an application of competing risk analysis. *J Biostat Epidemiol*. 2021;7(3):224–234.
 245. Wang Z, Liu Y, Wei L, Ji JS, Liu Y, Liu R, et al. What are the risk factors of hospital length of stay in the novel coronavirus pneumonia (COVID-19) patients? A survival analysis in southwest China. *PLoS One*. 2022;17(1):e0261216.
 246. Thai PQ, Son DT, Van HTH, Minh LN, Hung LX, Van Toan N, et al. Factors associated with the duration of hospitalisation among COVID-19 patients in Vietnam: A survival analysis. *Epidemiology & Infection*. 2020;148:E114.
 247. Rees EM, Nightingale ES, Jafari Y, Waterlow NR, Clifford S, B Pearson CA, et al. COVID-19 length of hospital stay: a systematic review and data synthesis. *BMC medicine*. 2020;18(1):1-22.
 248. Maslo C, Friedland R, Toubkin M, Laubscher A, Akaloo T, Kama B. Characteristics and outcomes of hospitalized patients in South Africa during the COVID-19 Omicron wave compared with previous waves. *JAMA*. 2022;327(6):583-584.
 249. Zhou W, Qin X, Hu X, Lu Y, Pan J. Prognosis models for severe and critical COVID-19 based on the Charlson and Elixhauser comorbidity indices. *International journal of medical sciences*. 2020;17(15):2257-2263.
 250. Alali AS, Alshehri AO, Assiri A, Khan S, Alkathiri MA, Almohammed OA, et al. Demographics, comorbidities, and outcomes among young and

middle-aged COVID-19 patients in Saudi Arabia. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2021;29(8):833-842.

251. Birhanu A, Merga BT, Ayana GM, Alemu A, Negash B, Dessie Y. Factors associated with prolonged length of hospital stay among COVID-19 cases admitted to the largest treatment center in Eastern Ethiopia. *SAGE Open Medicine*. 2022.
252. Bhandari S, Tak A, Singhal S, Shukla J, Shaktawat AS, Gupta J, et al. Patient flow dynamics in hospital systems during times of COVID-19: Cox proportional hazard regression analysis. *Frontiers in Public Health*. 2020;8:585850.
253. Alwafi H, Naser AY, Qanash S, Brinji AS, Ghazawi MA, Alotaibi B, et al. Predictors of length of hospital stay, mortality, and outcomes among hospitalised COVID-19 patients in Saudi Arabia: a cross-sectional study. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2021;14:839-852.
254. Guo A, Lu J, Tan H, Kuang Z, Luo Y, Yang T, et al. Risk factors on admission associated with hospital length of stay in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1-7.
255. Klabunde CN, Legler JM, Warren JL, Baldwin L-M, Schrag D. A refined comorbidity measurement algorithm for claims-based studies of breast, prostate, colorectal, and lung cancer patients. *Annals of epidemiology*. 2007;17(8):584-590.

