

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
HALK SAĞLIĞI ANABİLİM DALI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE COVID-19
TANISI ALMIŞ HASTALARDA TÜM NEDENLERE BAĞLI
ÖLÜMLER VE İLİŞKİLİ ETMENLERİN İNCELENMESİ

Dr. Ahmet Furkan SÜNER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR/2023

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
HALK SAĞLIĞI ANABİLİM DALI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE COVID-19
TANISI ALMIŞ HASTALARDA TÜM NEDENLERE BAĞLI
ÖLÜMLER VE İLİŞKİLİ ETMENLERİN İNCELENMESİ

DR. Ahmet Furkan SÜNER

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Belgin ÜNAL

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca benden hiçbir bilgisini esirgemeyen, kendimi geliştirmeme yardımcı olan, akademik hayatın tüm gerçeklerini yalın bir biçimde bana aktaran, kariyer hedeflerim konusunda beni her zaman aydınlatan ve ayaklarımı yere sağlam basmamı sağlayan, beni daha iyi bir araştırmacı, yazar ve öğrenci olarak yetiştiren sayın hocalarıma,

Tezimi tamamlamam konusunda büyük bir ayrıcalık ve öğrenme deneyimi yaratan, sadece bir akademik danışmanlık değil aynı zamanda rehberlik ve ilham kaynağı olarak dört yıllık eğitim sürecim boyunca benden hiçbir bilgi ve deneyimini esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Belgin Ünal'a,

Tezimin veri tabanını da oluşturan Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi COVID-19 İzlem Merkezinin kurulması, planlanması ve işlemesi konusunda birlikte çalıştığım çalışma arkadaşlarım Uzm. Dr. Ahmet Naci Emecen, Uzm. Dr. Öykü Turunç, Arş. Gör. Dr. Salih Keskin, Arş. Gör. Dr. Ecem Başoğlu Şensoy, Arş. Gör. Dr. Neslişah Şiyve'ye,

Dört yıl boyunca güzel bir çalışma ortamında çalışmamı sağlayan, aynı zamanda güzel dostluklar edindiğim Arş. Gör. Dr. çalışma arkadaşlarıma,

Asistanlık sürecimde birlikte keyifle çalıştığım, dostluklar kurduğum ve yardımlarını hiçbir zaman benden esirgemeyen, süreç boyunca birlikte çalışarak birçok deneyim ve bilgi paylaştığım, akademik ve kişisel gelişimimde büyük bir etki yaratan tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve Halk Sağlığı Anabilim Dalı çalışanlarına

en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR	VI
TABLO DİZİNİ	VII
ŞEKİL DİZİNİ	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XI
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2- GENEL BİLGİLER	3
2.1. COVID-19 VE ÖZELLİKLERİ	3
2.1.1. COVID-19 Genel Özellikler	3
2.1.2. COVID-19 Epidemiyolojisi	4
2.1.3. Bulaşıcı Hastalıklarda Kullanılan Ölüm Ölçütleri	7
2.1.4. COVID-19 Ölüm Nedenleri	11
2.1.5. COVID-19 Ölüm Verisinin Güvenilirliği	17
2.1.6. COVID-19 Ölümünün Belirlenmesindeki Kısıtlılıklar	18
2.1.7. COVID-19 Ölüm ve İlişkili Risk Faktörleri	20
3-YÖNTEM	27
3.1. Araştırma Tipi	27
3.2. Araştırma Yeri ve Zamanı	27
3.3. Araştırmanın Örneklemi	27
3.4. Araştırmanın Değişkenleri ve Ölçüm Yöntemi	27
3.4.1. Araştırmanın Bağımlı Değişkenleri ve Ölçümü	27
3.4.2. Araştırmanın Bağımsız Değişkenleri, Tanımları ve Ölçümleri	29
3.5 Veri Toplama Yöntemi	33
3.5.1. COVID-19 İzlem Merkezi İşleyişi	33
3.5.2. DEÜ COVID-19 Mortalite Çalışması Kapsamında Yapılanlar	34
3.6. Verilerin Değerlendirilmesi ve Analizi	34
3.7. Araştırmanın Zamanlama Çizelgesi	35
3.8. İzinler	36
4- BULGULAR	37
4.1. Çalışma Grubunun Tanımlayıcı Bulguları	37
4.2. COVID-19 Tanısı Almış Olgularda Ölüm	42
4.3. Tüm Nedenlere Bağlı Ölüm Riskiyle İlgili Bulgular	50
5- TARTIŞMA	52
5.1. Ölüm Hızları	52
5.2. Risk faktörleri	54

5.3. Çalışmanın Güçlü Yanları ve Kısıtlılıkları	61
6- SONUÇ ve ÖNERİLER	64
7- KAYNAKLAR	66
8- EKLER	81
Ek 1: Ek Tablolar ve Şekiller	81
EK 2 Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu ve Veri Toplama Formu	90
EK 3 Etik Kurul Onay Formu ve Başhekimlik İzin Formu	96



KISALTMALAR

ARDS: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CDC: Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri

CFR: Vaka Ölüm Oranı

DM: Diabetes Mellitus

Dünya Sağlık Örgütü: DSÖ

HBYS: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi

HSYS: Halk Sağlığı Yönetim Sistemi

HT: Hipertansiyon

IFR: Enfeksiyon Ölüm Oranı

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KY: Kalp Yetmezliği

MERS: Orta Doğu Solunum Sendromu

NCHS: Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SARS: Şiddetli Akut Solunum Sendromu

SVH: Serebrovasküler hastalık

TABLO DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Tanımlayıcı Bulgularda Yer Alan Ölümle İlişkili Değişkenlerin Tanım ve Ölçütleri	28
Tablo 2. Bağımsız Değişkenlerin Tanım ve Ölçütleri.....	30
Tablo 3. Hastalara Ait Sosyodemografik Özelliklerin Dağılımı.....	37
Tablo 4. Hastaların Kronik Hastalıklarının Dağılımı.....	39
Tablo 5. Hastaların Sigara, Alkol Tüketimi ve Pandemi Döneminde Alışkanlıklarında Azalma Durumu.....	40
Tablo 6. Hastaların Test Yaptırma Nedenleri ve Başvuru Anındaki Şikayetlerin Dağılımı....	41
Tablo 7. Hastaların İlk Başvuruda Tedavilerinin Yapıldığı Yerlerin Dağılımı	42
Tablo 8. Hastaların Bir, Üç ve Altıncı Ay Ölüm Hızları	42
Tablo 9. Hastaların İlk Başvuruda Tedavilerinin Yapıldığı Yer, Ölümün Gerçekleştiği Yer ve Ölümün Gerçekleşme Süresine Göre Tüm Nedenlere Bağlı Ölüm Hızları	44
Tablo 10. Hastaların Klinik ve Sosyodemografik Faktörlere Göre Tüm Nedenlere Bağlı Ölüm Hızları ve Ortalama Sağkalım Süreleri	45
Tablo 11. Erkek ve Kadın COVID-19 Hastalarında Bağımsız Değişken Kategorilerinde Kronik Hastalıklar Açısından Ortalama Hayatta Kalma Süreleri	47
Tablo 12. Hastaların Tüm Nedenlere Bağlı Ölümler İçin Kaba ve Düzeltilmiş Zarar Oranları	51

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Koronavirüs yapısının şematik gösterimi (23).....	4
Şekil 2. COVID-19 İzlem Merkezi İşleyişi (202)	33
Şekil 3. Zamanlama çizelgesi.....	35
Şekil 4. 1., 3. ve 6. Aylara Göre Kümülatif Ölüm Hızları	43



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE COVID-19 TANISI ALMIŞ HASTALARDA TÜM NEDENLERE BAĞLI ÖLÜMLER VE İLİŞKİLİ ETMENLERİN İNCELENMESİ

ÖZET

AMAÇ: Bu kohort çalışmasında 19 Mart 2020 ile 31 Mayıs 2021 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinde COVID-19 tanısı alan kişilerde tüm nedenlere bağlı ölüm hızını belirlemek ve ilişkili etmenleri incelemek amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Çalışma retrospektif kohort çalışması olarak yürütülmüştür. Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinde gerçekleştirilmiştir. Araştırma grubu, 19.03.2020'den başlayarak 31.05.2021 tarihine kadar DEÜ Hastanesine başvurup Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ile COVID-19 tanısı alan 18 yaş üstü 8955 hastadan oluşmaktadır. Bu çalışmada, DEÜ-COVIMER tarafından toplanan, hastaların sosyodemografik verileri, sağlık durumları, ölüm verileri kullanılmıştır. Çalışmada örnek seçilmemiş, tüm hastalara ulaşılmaya çalışılmıştır. Çalışmanın bağımsız değişkenleri yaş, cinsiyet, medeni hal, eğitim, algılanan ekonomik durum, alkol, sigara, kronik hastalık durumu ve sayısı, tanı öncesi şikayetlerin varlığı ve sayısıdır. Çalışmanın bağımlı değişkeni tüm nedenlere bağlı ölümdür. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için, sayı ve yüzde olarak, sürekli değişkenler için ortanca (IQR) olarak verilmiştir. Çalışmada tüm nedenlere bağlı ölümle ilişkili etmenlerin incelenmesinde sağkalım analizleri kullanılmıştır. Ölenler için sağkalım süresi, tanı alınan tarih ile ölümün olduğu tarih arasındaki süre; hayatta kalanlar için ise ilk tanı tarihi ile hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden ölüm durumunun en son sorgulandığı 01.03.2022 tarihi arasındaki süre şeklinde hesaplanmıştır. Bağımsız değişkenlerin kategorileri sağkalım süresi açısından karşılaştırılırken Kaplan Meier sağkalım eğrileri hazırlanarak sağkalım süreleri Log Rank testi ile karşılaştırılmıştır. Tüm nedenlere bağlı ölümü belirleyen faktörleri incelemek amacıyla Cox Regresyon Modelleri oluşturulmuştur. Modele konan değişkenlere karar verilirken Kaplan Meier analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı olan değişkenler dikkate alınmıştır. Analizler SPSS paket programı versiyon 26 ile yapılmıştır. İki yönlü p değeri<0.05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR: Çalışma grubundaki 8955 kişinin yaş ortancası 42 (31-55)'dir. Hastaların %51.2'si kadındır. Takip süresi boyunca (ortanca 452 (330-482) gün) toplam 421 (%4.7) hasta ölmüş; ölümlerin %61.9'i Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'ne ilk başvuruda ölümlerin %39.1'i hastaneden taburcu olduktan sonra meydana gelmiştir. Araştırma grubunda

ilk 28 gün içinde (erken) ölüm hızı %2.9 (n=259) 28 günden sonra (geç) ölüm hızı ise %1.8'dir (n=162). Tüm nedenlere bağlı mortalite evde tedavi edilen hastalarda (%0.8) daha düşüktür, serviste yatan hastalarda (%12.0) ve yoğun bakım hastalarında (%72.2) daha yüksektir. Yaşın artması, erkek olmak, eğitim düzeyinin düşük olması, kronik hastalık varlığı, kronik hastalık sayısının artması, alkol tüketmemek, sigara kullanmak, tanı öncesi şikayet yokluğu, tanı öncesi şikayetin artması, yoğun bakım ve servis yatışı sağkalım sürelerini anlamlı olarak kısaltmaktadır (p<0.001). Medeni hal (p=0.319) ve algılanan ekonomik durum (p=0.271) sağkalım üzerinde etkili bulunmamıştır. Modele alınan tüm faktörlere göre düzeltme yapılan çok değişkenli Cox regresyon modelinde 80 yaş üstü hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm riski 50 yaş altı hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (aHR:20.9; %95 CI: 10.1-43.0). Tüm nedenlere bağlı ölüm riski sigarayı bırakmış veya halen sigara içenlerde içmeyenlere göre daha yüksektir (aHR:1.6; %95 CI: 1.2-2.3). Tanı öncesi şikayeti olmayan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm riski 3 ve daha fazla şikayeti olanlara göre artmıştır (aHR:1.5; %95 CI: 1.1-2.2). Yoğun bakımda yatan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm riski (aHR:58.0; %95 CI: 36.5-96.1) ayaktan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur.

SONUÇ: COVID-19 hastalarında tüm nedenlere bağlı ölüm riskini erkek olmak, yaşlı olmak, eğitim düzeyi düşüklüğü, tanı öncesindeki kronik hastalıklar, alkol tüketimi, sigara kullanımı, tanı öncesi şikayetler ve ilk başvuruda tedavinin yoğun bakım ya da serviste yapılması arttırmıştır. Risk altındaki gruplar, erken tanı, izlem ve tedavi açısından öncelikli olarak değerlendirilmelidir. Sağlık politikaları, risk faktörlerini dikkate alarak pandemi yönetimini planlamalı ve kaynakları etkili bir şekilde dağıtmalıdır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: COVID-19, Ölüm, Kohort çalışması

EXAMINATION OF ALL-CAUSE MORTALITIES AND ASSOCIATED FACTORS IN PATIENTS DIAGNOSED WITH COVID-19 AT DOKUZ EYLÜL UNIVERSITY HOSPITAL

ABSTRACT

AIM: The aim of this study was to determine the all-cause mortality rate and examine the associated factors in individuals diagnosed with COVID-19 at Dokuz Eylul University Hospital between March 19, 2020, and May 31, 2021.

METHOD: This study was conducted as a retrospective cohort study. The research took place at Dokuz Eylul University Hospital. The study group consisted of 8955 individuals aged 18 and over who applied to Dokuz Eylul University Hospital and were diagnosed with COVID-19 via PCR from March 19, 2020, to May 31, 2021. In this study, sociodemographic data, health status, and mortality data collected by DEÜ-COVIMER were utilized. The study did not involve sample selection, and an attempt was made to reach all patients. The independent variables of the study included age, gender, marital status, education, perceived economic status, alcohol consumption, smoking, presence of chronic diseases, and the number of chronic diseases, as well as the presence and number of pre-diagnosis complaints. The dependent variable of the study was all-cause mortality. Descriptive statistics were presented as counts and percentages for categorical variables and as median (IQR) for continuous variables. Survival analyses were used to investigate factors associated with all-cause mortality. For those who died, survival time was calculated as the period between the date of diagnosis and the date of death. For those who survived, survival time was calculated as the period between the date of the initial diagnosis and the last inquiry date (March 1, 2022) when the death status was last checked in the hospital information system. Kaplan-Meier survival curves were prepared, and survival times were compared using the Log-Rank test when comparing the categories of independent variables in terms of survival time. Cox Regression Models were constructed to examine the factors determining all-cause mortality. A forward variable selection method was employed in the analysis. When deciding on the variables to be included in the model, those that were statistically significant in the Kaplan-Meier analyses were taken into account. The analyses were conducted using SPSS software version 26. A two-tailed p-value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS: The median age of the study group of 8,955 individuals was 42 (IQR: 31-55). Of the patients, 51.2% were female, and 48.8% were male. During the median follow-up

period of 452 days (range: 330-482 days), 421 (4.7%) patients died. Among these cases, 261 (61.9%) died during their initial admission to Dokuz Eylul University Hospital, while 160 (39.1%) died after being discharged from the hospital. A total of 259 (2.9%) patients died within 28 days (early), while 162 (1.8%) patients died after 28 days (late). All-cause mortality was lower among patients treated at home (0.8%) compared to those hospitalized in regular wards (12.0%) and intensive care units (72.2%). Age, being male, lower educational level, the presence of chronic illnesses, an increase in the number of chronic illnesses, not consuming alcohol, smoking, the absence of pre-diagnosis complaints, an increase in pre-diagnosis complaints, and admission to intensive care and regular wards were found to significantly shorten survival times ($p < 0.001$). Marital status ($p = 0.319$) and perceived economic status ($p = 0.271$) were not found to influence survival. In the multivariable Cox regression model adjusted for all factors included in the model, the risk of all-cause mortality was found to be higher in individuals aged 80 and over compared to those aged 50 and under (aHR: 20.9; 95% CI: 10.1-43.0). The risk of all-cause mortality was higher in those who had quit smoking or were still smoking compared to non-smokers (aHR: 1.6; 95% CI: 1.2-2.3). The absence of pre-diagnosis complaints was associated with an increased risk of all-cause mortality compared to those with 3 or more complaints (aHR: 1.5; 95% CI: 1.1-2.2). Patients admitted to intensive care had a higher risk of all-cause mortality (aHR: 58.0; 95% CI: 36.5-96.1) compared to outpatients.

CONCLUSION: In COVID-19 patients, the risk of all-cause mortality was increased by being male, older age, lower educational attainment, pre-existing chronic diseases, alcohol consumption, smoking, pre-diagnostic complaints, and initial admission to intensive care or a regular ward. High-risk groups should be prioritized for early diagnosis, monitoring, and treatment. Health policies should be designed to manage the pandemic effectively by considering these risk factors and allocating resources accordingly.

KEY WORDS: COVID-19, Mortality, Cohort Study

1-GİRİŞ VE AMAÇ

COVID-19 Aralık 2019'da Wuhan'da ortaya çıkmıştır. Tüm dünyada çok sayıda insan hastalıktan etkilenmiştir. 11 Mart 2020'de pandemi ilan edilmiştir (1). Etken SARS-CoV-2 olarak tanımlanmaktadır. COVID-19, asemptomatik enfeksiyon kliniği ile seyredabilmektedir. Hastalar ateş, öksürük, halsizlik, diyare, baş ağrısı, kas ağrısı gibi spesifik olmayan semptomlar gösterebilmektedirler (2). Hastaların da hastalığa vermiş olduğu yanıt birbirinden farklı olabilmektedir. Bazı hastalar hastalığı ayakta anlatırlarken, bazıları servise yatabilmekte, bazıları da yoğun bakımda tedavi görmektedir. COVID-19'la ilgili hastalanma, ölüm ve sakatlıkla ilgili rakamlar ülkeden ülkeye (3) ve bölgede ya da ülkede hakim olan suş gibi çeşitli durumlara göre değişmektedir. Yaşlılarda, erkeklerde, obezlerde ve komorbiditesi olanlarda ölümün daha fazla olduğu bilinmektedir (4). Literatürde COVID-19'da mortaliteyi etkileyen risk faktörlerini araştıran pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda hastaların sosyodemografik özellikleri (5), etnik durumları (6), laboratuvar bulguları (6), radyoloji tetkikleri (7), semptomlar (8), komorbiditeleri (9), kan grupları (10), tıbbi geçmişi (11), sigorta durumları (12), ilaç kullanımları (10), sigara kullanımları, alkol kullanımları (9), komplikasyonları (13), sağlık kuruluşu başvurusu (14) ile mortalite arasındaki ilişki incelenmiştir. Ayrıca literatürde kişinin gelir durumu, eğitim durumu, yaşanılan yer gibi sosyal değişkenlerin incelendiği çok sayıda çalışma da yer almaktadır (5,8). Türkiye'de konuyla ilgili yapılmış çalışmalarda genellikle az sayıda hasta, çoğunlukla klinik bir yaklaşımla ele alınmaktadır (15,16).

COVID-19 pandemisi sürecinde, sadece doğrudan COVID-19 hastalığına bağlı ölümler değil, aynı zamanda diğer dolaylı nedenlere bağlı ölümler de meydana gelmektedir. Özellikle pandemi döneminde artmış mortaliteyle ilişki olabilecek etkenler arasında, doğrudan COVID-19 enfeksiyonu ile ilgili ölümler, pandemi sırasında ihtiyaç duyulan sağlık hizmetlerinin ertelenmesi nedeniyle artan ölümler, ruh sağlığı bozukluklarındaki artışa bağlı ölümlerdeki artış sayılabilir. Ancak pandemi nedeniyle ölümlerde azalmalar da söz konusu olabilir. Örnek olarak, toplum hareketliliğinin azalması yaralanmalarda azalmaya, diğer virüslerin bulaşma olasılığının düşmesine ve kardiyovasküler hastalık ile kronik solunum yolu hastalığı gibi bazı kronik durumlardan kaynaklanan ölüm oranlarında azalmalara yol açabilir. Bu nedenlerle, COVID-19'dan önce hastalar başka sebeplerle hayatlarını kaybedebilirler ya da COVID-19 nedeniyle sağlık hizmetlerine ulaşamayabilirler ve farklı sebeplerle hayatlarını kaybedebilirler (3).

Yüksek mortalite hızları ve pandemi koşulları sebebiyle COVID-19 önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu nedenle, COVID-19 hastalarında ölüm ve bunu etkileyen

nedenlerin bilinmesi güncelliğini yitirmemiş bir konudur. Literatürdeki çalışmalarda çoğunlukla COVID-19 hastalarında doğrudan hastalık sebepli mortalite araştırılmıştır. Ancak bu hastalarda tanı sonrasında uzun dönemde çeşitli komplikasyonlar ortaya çıkabilmekte (17), hastalık bulguları uzayabilmekte (18), hastalarda çeşitli sekeller görülebilmekte (19) ve izlenen dönemde ölümler görülebilmektedir. Tüm bu sebeplerden dolayı da hastalarda uzun dönemde herhangi bir nedene bağlı ölüm izlenmelidir. Bu retrospektif kohort çalışmasında 19 Mart 2020 ile 31 Mayıs 2021 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinde COVID-19 tanısı alan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm hızını belirlemek ve ilişkili etmenleri incelemek amaçlanmıştır.



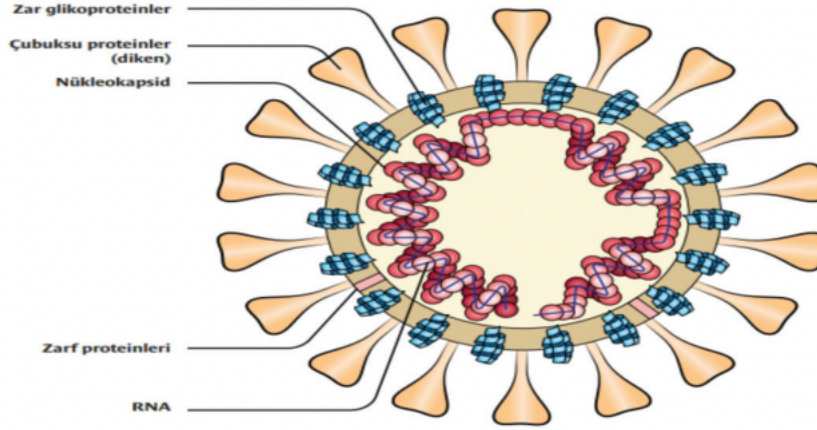
2- GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19 VE ÖZELLİKLERİ

2.1.1. COVID-19 Genel Özellikler

Koronavirüsler, insanlarda ve hayvanlarda birçok alt türü bulunan, nezle gibi hafif enfeksiyonlara neden olabilen veya Akut Ağır Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome: SARS), Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome: MERS) gibi ciddi tablolara yol açabilen virüslerdir. İnsanlarda görülen virüsler genellikle hafif semptomlara neden olurken, hayvanlardan insanlara bulaşan türler daha ağır enfeksiyonlar meydana getirirler (20,21). SARS'ın misk kedilerinden, MERS'in ise tek hörgüçlü develerden bulaştığı düşünülse de, her iki virüsün de asıl kaynağı yarasalardır (21). Koronavirüsler, coronaviridae ailesine ait ve bu ailenin orthocoronavirinae alt ailesinde yer alırlar. Orthocoronavirinae alt ailesindeki 4 tür Alfa, Beta, Gama ve Delta'dır ve her biri alt türlere ayrılır. Bu virüs türlerinin insanlarda ve çeşitli hayvanlarda neden olduğu klinik tablolar, hafiften şiddetliye kadar geniş bir yelpazede değişebilir ve çeşitli sistemleri etkileyebilir (22).

Çin'de ortaya çıkan pnömoni hastalarından çalışılan bronkoalveolar lavaj numunelerinde yeni koronavirüs tam genomu elde edilmiştir. Yeni koronavirüs hastalığının etkeni olan virüs, coronaviridae ailesinin orthocoronavirinae alt ailesine aittir ve SARS-CoV ve MERS-CoV gibi betacoronavirüs türünde ve sarbecovirüs alt türünde yer almaktadır (20). Bu aile pozitif polariteli, tek zincirli RNA genomu içeren zarflı virüslerden oluşmaktadır. Virüsler arasında en büyük RNA genomuna sahip virüslerdir. Yapısal olarak 4 protein ihtiva ederler: zarf (envelope:E), membran (M), nükleokapsit (N), diken (spike: S). Ayrıca bazı türlerde hemagglutinin-esteraz proteini de bulunmaktadır. S proteini ile virüs çeşitli yapıları yüzeyi aracılığıyla tutunmaktadır. Bu virüslerin yüzeyinde bulunan bu çubuksu yapıların elektron mikroskopundaki görüntüsü taca benzediği için koronavirüsler olarak adlandırılmaktadırlar.



Şekil 1. Koronavirüs yapısının şematik gösterimi (23)

2.1.2. COVID-19 Epidemiyolojisi

COVID-19'un kökeni, Çin'in Hubei eyaletindeki Wuhan şehrinde bulunan Çin Deniz Ürünleri Pazarı olarak düşünülmektedir. SARS-CoV-2'nin bir zoonotik virüs olduğu ve öncelikle yarasalar gibi vahşi hayvanlar aracılığıyla Wuhan'daki Huanan Hayvan Pazarında insanlara bulaştığı kabul edilmektedir (20). Semptomatik veya asemptomatik COVID-19 pozitif vakaları arasında yayılma meydana gelebilir, virüs damlacık yoluyla bulaşabilir ve pozitif vakaların salgıları aracılığıyla da bulaş gerçekleşebilir. Ayrıca, pozitif kişilerin havaya yayılan damlacıklarına temas edilmesi sonucu da bulaşabilir. Semptomatik bireylerde viral yük daha yüksek olduğundan, virüsün bulaşıcılığı daha yüksek olabilmektedir (24).

Yeni koronavirüs, solunum yoluyla, ACE2 reseptörüne bağlanarak enfeksiyon oluşturmaktadır. Virüs enfekte kişilerden kaynaklı kontamine damlacıklar, yüzeyler ve eller aracılığıyla aerosol geçişi yoluyla da bulaşabilir. Virüs partikülleri, mukoza zarlarıyla temas yoluyla, solunum sisteminde virüs bulunan bir kişiden 2 ila 12 gün (ortalama 5.1 gün) kuluçka süresi sonrasında diğer kişilere bulaşabilir (25). Enfekte bireylerde gözlemlenen duruma bakıldığında, enfeksiyonun ilk 7 ila 10 gününde bulaş riski daha yüksek bulunmuştur. Bu süre zarfında üst solunum yolu örneklerinde viral RNA seviyelerinin en yüksek olduğu gösterilmiştir (26). Tayvan'da gerçekleştirilen bir çalışmada, 100 COVID-19 hastasının 2500'ten fazla yakın temaslı incelenmiş ve 22 ikincil vakada, temasın semptomların başladığı andan sonraki altı gün içinde gerçekleştiği gösterilmiştir. Bu süreyi takip eden 850 temaslı kişide herhangi bir enfeksiyon belgelenmemiştir (27). Viral RNA'nın yayılma süresi kişiden kişiye farklılık gösterebilir ve bu durum yaş ve hastalığın şiddeti ile ilişkilendirilebilir (28). Mevcut verilere göre, bir COVID-19 hastası ortalama olarak 2.5-2.9 kişiyi enfekte edebilir (R_0) (29). Bu R_0 değeri hem virüsün virülansını hem de hastalığın nüfus arasındaki sosyal temasla yayılma hızını

göstermektedir. Salgının başlarında Çin'de yapılmış bir çalışmada COVID-19'un kümülatif atak hızı %0.11 olarak bulunmuştur (30). Bu değerlendirmeye göre, COVID-19, H1N1 influenza ile karşılaştırıldığında 50 kat daha yüksek bir kümülatif atak hızına sahiptir (31).

Belirtiler başladıktan 8 gün sonraya kadar bulaş mümkündür. Hastalarda semptomların düzelmesinden sonra birkaç hafta boyunca pozitif faringeal sürüntü görülebilir (32). Bununla beraber canlı virüs yaklaşık 8 günlük hastalık periyodundan sonra saptanamamaktadır. Bu durum uzun süreli PCR test pozitifliğinin klinik bulaşla ilgili olabileceğini düşündürmektedir (33). Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezlerinin (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) izolasyonla ilgili bir kesin önerisi bulunmamaktadır (34). Bunun yanında, aralarında en az 24 saat olan 2 negatif örnek izolasyonun kalkması için yeterlidir. Ancak bu öneri yanlış pozitifliğin görüldüğü sürüntü örnekleri yüzünden dikkatli olunması gereken bir durumu da hatırlatır (35). MERS-CoV için yapılan araştırmalar, virüsün metal, cam veya plastik yüzeylerde 9 güne kadar canlı kalabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, virüs, %62-71 oranındaki etanol, %0.5 hidrojen peroksit veya %0.1 sodyum hipoklorit çözeltileri gibi dezenfeksiyon yöntemleri ile 1 dakika içinde etkili bir şekilde yok edilebilir (25). Mevcut kanıtlar, hava yoluyla bulaşmayı önlemek için 1.5 metrelik sosyal mesafenin yeterli olacağını belirtmektedir (33).

SARS-CoV-2 ayrıca uzun mesafelerde hava yoluyla da iletebilir, ancak bu bulaşma şeklinin pandemiye ne ölçüde katkıda bulunduğu belirsizdir (36). SARS-CoV-2 salgınlarına dair çeşitli raporlar (örneğin bir restoranda, otobüste) kapalı, kötü havalandırılmış alanlarda uzun mesafe hava yoluyla bulaşma potansiyelini göstermiştir (37). Bunun yanında hastane odalarının havalandırma sistemlerinde ve COVID-19'lu hastaların hava numunelerinde viral RNA'nın tespit edildiğini göstermiştir, bunlar arasında hafif enfeksiyon geçiren hastalar da bulunmaktadır (38). SARS-CoV-2, solunum dışı örnekler dahil olmak üzere farklı vücut sıvılarında, dışkı, kan, göz salgıları ve semen gibi örneklerde tespit edilmiştir ancak bu bölgelerin bulaşmadaki rolü belirsizdir (39). Kan içinde SARS-CoV-2 RNA'sının tespit edildiği çalışmalar bulunsada, tüm çalışmalarda bu tür bir tespit gerçekleşmemiştir (40).

Belirli ortamlarda virüsün yayılma riski daha yüksektir. Özellikle sağlık kuruluşları bu konuda önemlidir. Wang ve ark.'nın çalışmasında 138 enfeksiyondan 57'sinin hastane ortamında meydana geldiğini göstermiştir (41). Salgının başında yapılmış bir çalışmada İtalya, İspanya ve ABD'deki yerel salgın kümelerinden toplu konutlar ve bakım evleri sorumlu çıkmıştır (42). Bu tür ortamlarda kontaminasyonu en aza indirmek için maske, önlük, gözlük, eldiven gibi kişisel koruyucu ekipmanlara önem verilmelidir (43). Enfekte bir sağlık çalışanı virüsün yayılması için potansiyel bir araç konumundadır (33).

COVID-19 pandemisinde birçok ülke, salgının neden olduğu davranış değişikliği ve hükümet politikaları ile yayılımı azaltan önlemler olarak COVID-19'un çeşitli dalgalarını yaşamıştır. Ancak, vaka ve ölüm sayılarının azalması sonucunda bireylerin hastalığa karşı alınan önlemlere uyumu azalmış ve hükümet politikalarının gevşemesiyle birlikte yeni dalgalar görülmüştür (44). Salgın dalgalarının gözlemlenmesi, COVID-19 pandemisinin kontrol altına alınmasının zorluğunu ortaya koymaktadır. Pandemiye yönelik müdahalelerin etkisi hem toplumun davranışları hem de hükümet politikaları gibi birçok faktör tarafından belirlenmektedir. Bu faktörlerin dinamik etkileşimi nedeniyle, pandemiyle mücadele stratejilerinin tasarımı oldukça karmaşık hale gelmektedir. Yapılan araştırmalara göre, politika kararlarının ve bireylerin geri bildirimlerinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Bu sayede, pandemi kontrolü için daha etkili stratejiler tasarlanabilir ve uygulanabilir. Ancak, pandeminin seyrinin belirsizliği nedeniyle, bu stratejilerin etkililiğinin sürekli olarak değerlendirilmesi gerekmektedir (44,45).

Koronavirüslerin SARS salgınına kadar ağır hastalık tablolarına yol açtıkları düşünülmemekteydi. Ancak 2003 yılındaki salgınla insanlar için yüksek patojen olabildikleri görülmüştür. Bu salgından 10 yıl kadar sonra da Suudi Arabistan'da çıkan MERS salgını koronavirüslerin yüksek patojen özelliği gösterebildiklerini bir kez daha kanıtlamıştır (21). Bu son salgından yaklaşık 10 yıl sonra, Aralık 2019'da da Çin'in Hubei eyaletindeki Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni olguları görülmüştür. Hastalardan alınan örneklerde de yeni tip koronavirüs izole edilmiştir (20). 7 Ocak 2020'de Çinli bilim adamları tarafından saptanan ve doğrulanan yeni koronavirüs hastalığına Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından COVID-19 denilmiştir. Bunun yanında SARS'a olan benzerliği sebebiyle de SARS-CoV 2 şeklinde adlandırılmıştır (46). Kısa sürede tüm dünyada yayılmış olup 11 Mart 2020'de DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir (47). 18 Ekim 2023 tarihi itibarıyla toplam 771.407.825 doğrulanmış vaka bulunmaktadır, 6.972.152 ölüm görülmüştür (48). Ülkemizde ilk vaka DSÖ tarafından pandemi ilan edilen 11 Mart 2020'de görülmüştür. Türkiye'de 18 Ekim 2023 tarihi itibarıyla 17.004.677 doğrulanmış vaka, 101.419 ölüm görülmüştür (49).

COVID-19'da bildirilen vaka sayıları, akut enfeksiyonların yalnızca bir kısmı saptanabildiği ve raporlandığı için COVID-19'un genel yükünü eksik bir şekilde yansıtmaktadır. ABD ve Avrupa'daki seroprevalans araştırmalarında yanlış pozitif ve negatif sonuçlar eklendiğinde, rapor edilen vakaların insidansının 10 kat veya daha fazla arttığı görülmüştür (50). Bir çalışmada COVID-19 ile ilişkili ölümler ve seroprevalans çalışmaları dahil edilerek dünya nüfusunun salgının başlangıcından yaklaşık 2 yıla yakın bir sürede Dünya

nüfusunun %44'ünün yani 3 milyara yakın insanın en az bir kez SARS-CoV-2 ile enfekte olduğu tahmin edilmiştir (51).

2.1.3. Bulaşıcı Hastalıklarda Kullanılan Ölüm Ölçütleri

Bir hastalığın mortalitesi birçok şekilde ölçülebilir ancak sıklıkla kullanılan üç gösterge vardır (52). İlk olarak, bir hastalıktan ölenlerin yüzdesini ifade eden vaka ölüm hızına (Case Fatality Rate: CFR) bakılabilir. CFR, bir salgının ciddiyetini tahmin etmek ve müdahalelerin etkinliğini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılır (53). İkincisi, bir hastalığın kapıldığı durumda ölme riskini ifade eden enfeksiyon ölüm hızı (Infection Fatality Rate: IFR) incelenebilir (54). IFR, belirli bir hastalık nedeniyle ölenlerin sayısını, hastalığı kapmış insan sayısına bölerek hesaplanmaktadır. Özellikle, COVID-19 ve diğer hastalıklarda IFR'nin paydasını kesin olarak bilmek imkansızdır çünkü hastalığı kapmış bazı hastalar teşhis edilmemektedir. Bu nedenle, IFR'nin gerçek değeri hakkında her zaman bir belirsizlik vardır. Üçüncüsü, herhangi bir bireyin hastalıktan ölme olasılığını ifade eden kaba ölüm hızıdır (Crude Mortality Rate: CMR). Bu gösterge, bir hastalıktan ölen insan sayısının nüfusun toplam sayısına bölünmesiyle elde edilir (55).

Bu parametrelere ek olarak bir salgının bir popülasyondaki genel ölüm hızları üzerindeki etkisini tahmin etmek için fazladan ölüm hızları kullanılabilir. Bu fazladan ölümler, tarihsel eğilimlere dayalı olarak beklenen ölüm sayısı ile salgın sırasında gözlemlenen gerçek ölüm sayısı arasındaki farklılıkları ifade etmektedir (56). Fazladan ölümler, doğrudan bulaşıcı hastalıktan kaynaklanmayan ancak sağlık hizmetlerindeki aksamaların veya diğer faktörlerin bir sonucu olan ölümler de dahil olmak üzere salgının tam etkisinin yakalanmasına yardımcı olabilir (57).

2.1.3.1. Tanımlar

2.1.3.1.1. Vaka Ölüm Hızı

CFR tanımlanmış bir popülasyondaki ölümlerin aynı nedenle toplam vaka sayısına oranıdır. Ölüme neden olan hastalığın şiddetini ölçmektedir. İnsidans oranına benzer biçimde ölüm hızı ve vaka ölüm hızı belirli bir kişi-zamandaki ölüm sayısı ile tahmin edilmektedir. Bu ölçüt ile hastalığın prognozu ve tıbbi müdahalenin etkinliği değerlendirilir. Hem kötü prognoz hem de yetersiz tedavi, ölüm olasılığını artırmaktadır (58). CFR genellikle akut bulaşıcı hastalıklar için kullanılmaktadır. Kronik hastalıklar için semptomların başlangıcından ölüme kadar geçen süre uzun olduğu için faydası sınırlıdır (59).

COVID-19 gibi yeni çıkan bulaşıcı hastalıklarda ölüm hızlarının raporlanması genellikle sorunludur. Başlangıç döneminde, hastaneye yatırılan küçük bir hasta grubundan elde edilen verilerle hesaplanan CFR, %15 olarak rapor edilmiştir (60). Daha sonra, daha fazla veri ortaya çıkmasıyla birlikte, CFR %4.3 ile %11.0 (41,61) arasında değişmiş ve daha sonra %3.4 olarak rapor edilmiştir (62). Şubat 2020’de Çin dışında bildirilen hızlar daha da düşük bulunmuştur (%0.4) (63). Salgının başlangıç aşamasında CFR'lerin azalması şaşırtıcı değildir. Kamu sağlığı açısından, CFR gibi ölçütler ulusal ve uluslararası stratejilerin oluşturulmasında önemli bir role sahiptir. Sağlık liderleri ve politika yapıcılar, mortalite ve vaka ölüm hızı tahminleri ile yönlendirilmelidir (64).

Ancak, CFR'nin doğru tahmin edilmesini engelleyen çeşitli faktörler vardır. Virüs ve klinik seyir yeni olduğundan bilgiler kısıtlıdır. Sağlık hizmetlerinin kapasitesi ve ilişkili faktörler, sağlık çalışanlarının, kaynakların, tesislerin ve hazırlık düzeyinin mevcudiyeti üzerindeki sonuçları etkiler. Örneğin, bazı ülkeler kaynaklarını temaslılarının takibine, karantinadaki nüfusuna veya enfekte olan ya da şüpheli vakaların izolasyonuna yatırabilmektedir. Bu önlemlerin uygulandığı Singapur'da, Mart 2020’de CFR %0.3’tür. Başka yerlerde ise testlerin yaygın olarak mevcut olmaması ve proaktif temaslı takibi ve kontrol önlemleri uygulanmaması nedeniyle daha yüksek bir CFR saptanabilir. Bir toplumda enfekte hastaların artması durumunda CFR artabilir, bu da sağlık sistemine ek bir yük getirir ve tıbbi kaynakları aşabilir (64).

CFR'nin doğru bir şekilde hesaplanmasındaki temel zorluk, virüsle enfekte olan insanların sayısı olan paydadan kaynaklanmaktadır. COVID-19'un asemptomatik vakaları, hafif semptomları olan hastalar veya yanlış teşhis edilen kişiler paydada yer almayacağından, CFR daha yüksek hesaplanabilir (64). Bu bağlamda, CFR'nin daha gerçekçi bir tahminini sağlamak için kapsamlı bir popülasyon taraması stratejisi benimsenmelidir. Bu strateji, yalnızca hastanelere başvuranların değil, semptomları hafif veya hiç olmayanların da taranması gerektiğini vurgular. Bu yaklaşım, CFR paydasının daha doğru hesaplamasına ve COVID-19 salgınının toplum sağlığı perspektifinden daha etkili bir şekilde ele alınmasına yardımcı olabilir (65).

Diamond Princess adlı yolcu gemisinde COVID-19'un CFR'sinin oldukça doğru bir tahmininin yapılabilmesi için benzersiz bir durum ortaya çıkmıştır. Örneğin gemideki 3.711 yolcu ve mürettebatın toplam 705’i hastalanmış ve CFR %0.99 olarak belirlenmiştir. Eğer gemideki yolcular genellikle daha yaşlı bir nüfus ise, sağlıklı ve genç bir nüfusta CFR daha düşük olabilir (66). Sorci ve ark.’nın çalışmasında yüksek Engelliliğe Göre Ayarlanmış Yaşam Yılları (DALY) değerlerine sahip olan ülkelerde, özellikle kardiyovasküler hastalıklar, kanser

ve kronik solunum yolu hastalıkları nedeniyle yüksek CFR değerleri gözlemlenmiştir (65). COVID-19 çok bulaşıcı olsa da, CFR'si SARS (%9.5) ve MERS'ten (%34.4) (67) daha düşük olarak tahmin edilmektedir, ancak influenzadan (%0.1) daha yüksek bir değere sahiptir (68).

Haziran 2020'de Güney Kore'de %2.2 olan CFR, İtalya'da %14'tür (69). Salgının ilk başlarında; salgının ilk fazında dünya genelinde havuzlanmış CFR %3.4, 2'inci fazında %7.3 ve ilerleyen fazlarda %6.6 olarak gösterilmiştir (70). 2022 yılında 14 Şubat ile 6 Temmuz tarihleri arasında CFR 1.000 kişi başına 1.02 ve yine 2022 yılında 6 Temmuz ile 19 Aralık tarihleri arasında 1.000 kişi başına 2.49 olarak gözlemlenmiştir (71). Dünya genelindeki verilerden yapılmış bir çalışmada Delta döneminde ortalama CFR %8.56 iken, Omicron döneminde %3.04 olarak kaydedilmiştir (72).

2.1.3.1.2. Kaba Ölüm Hızı

CMR, yıl ortası nüfusa göre 1000 kişi başına belirli bir zaman aralığında belirli bir bölgede tüm nedenlerden meydana gelen ölüm sayısını ifade etmektedir. Aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmaktadır (73):

$$\text{Yıl içindeki ölüm sayısı} / \text{Yıl ortası nüfus} \times 1000$$

CMR, bir coğrafi bölgenin veya nüfusun sağlık durumunun çok genel bir göstergesidir. Bu tür kaba hızlar, farklı nüfuslardaki yaşın ölüm verilerindeki önemli etkisi ve farklı nüfuslardaki farklı yaş dağılımları nedeniyle karşılaştırmalı analiz için uygun değildir. Karşılaştırmalı analizlerde yaşa göre düzeltilmiş ölüm hızları kullanılmalıdır. Paydadaki terim "toplam nüfus" olarak adlandırılır ancak teknik olarak "risk altındaki kişi-yılları" olarak bilinir. Eğer payda birden çok yılda görülen ölüm sayısının toplamı kullanılıyorsa, paydada aynı yıllardaki nüfus toplamı kullanılmalıdır. Alternatif olarak, payda ortalama yıllık ölümler kullanılabilir ve paydada kişi-yılları temsil etmek için ortalama yıllık nüfus ya da zaman diliminin ortasındaki tek bir yıllık nüfus kullanılabilir (74).

CMR belli bir popülasyonda belli bir süre boyunca çeşitli nedenlerden meydana gelen ölümlerin bir ölçüsüdür. Nüfus kompozisyonu ve spesifik ölüm hızlarının etkisini özetlemektedir. Yaş, ırk, cinsiyet gibi pek çok nedenden etkilenmektedir (71). COVID-19 için kaba ölüm hızları, farklı bölgelere ve popülasyonlara göre değişmektedir. Yaş, eşlik eden hastalıklar ve sağlık hizmetlerine erişim gibi faktörler kaba ölüm hızını etkileyebilir (75). DSÖ'ye göre, farklı ülkeler ve bölgeler arasında önemli farklılıklar olmakla birlikte, COVID-19 için küresel kaba ölüm hızının yaklaşık %2 olduğu tahmin edilmektedir. İtalya ve İspanya gibi bazı ülkelerde kaba ölüm hızı %10'a kadar çıkarken, Güney Kore ve Almanya gibi diğer ülkelerde kaba ölüm hızları nispeten düşüktür (76).

2.1.3.1.3. Enfeksiyon Ölüm Hızı

Bir hastalığın gerçek şiddeti, IFR ile açıklanabilir (77). IFR aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır:

$$\text{Hastalıktan ölenlerin sayısı} / \text{Enfekte birey sayısı} \times 100$$

Bir patojene maruz kalmaya dair kanıtı tespit etmek için nüfusu temsil eden rastgele bir örneğin serolojik açıdan test edilmesi, gerçek enfekte olan kişi sayısını tahmin etmek için önemli bir yöntemdir (78). Dünya genelinde birçok serolojik araştırma yürütülmekte olup, bazıları şimdiye kadar vakaların önemli ölçüde belirlenmediğini, IFR tahminlerinin yaklaşık olarak %0.5-1 seviyelerinde olduğunu ortaya koymuştur (50). Serolojik çalışmalar zaman ve kaynak yatırımı gerektirmektedir (77). Bununla birlikte, gerçek zamanlı olarak vakaların trendlerinin izlenmesi son derece önemlidir. Bu durumlarda, genellikle vakaların ve ölümlerin zaman serilerinden oluşan rutin izleme verileriyle tahminler yapılması gerekmektedir (77). Doğru bir şekilde IFR ölçmek için, hastalığın neden olduğu enfeksiyon ve ölümlerin tam bir resmi bilinmelidir (77). Bir virüs kaynaklı hastalığın şiddetini ölçmek için IFR, ancak enfekte olan kişi sayısı (IFR paydası) ve ölüm sayısı (IFR payı) doğru şekilde ölçülebilirse iyi bir gösterge olabilir (79). Ancak, bu çalışmalarda çeşitli yanılgılar bulunabilir. Ana endişeler, araştırılan örneklemin genel nüfusu temsil edip etmediği ve enfekte olan kişilerin zamanla tespit edilebilen antikorlarını geliştirip geliştirmediği ile ilgilidir (80).

COVID-19 ile ilişkili ölümlerin doğrulanması ölümlerin sayı olarak ifadesinden daha az ilgi görmüştür. Sayımda hatalar görülebilir. Sınırlı test kapasitesine sahip yerlerde veya birden fazla eşlik eden hastalığı olan bireylerde ölüm nedenini belirlemek zor olduğundan COVID-19 ölümleri özellikle pandeminin başlangıcında doğru tahmin edilmemiş olabilir. Öte yandan, ilgili klinik görüntü olmaksızın pozitif SARS-CoV-2 testi temel alınarak COVID-19 ölümleri fazla sayılabilir (81). Ölüm belgeleri ve/veya tıbbi kayıtların denetlenmesi, COVID-19'a atfedilen ölümlerin yeniden değerlendirilmesine yardımcı olabilir. Bu nedenle, enfekte olan kişi sayısı ve ölüm sayısı gibi IFR'nin doğru şekilde ölçülmesindeki zorluklar göz önüne alındığında, COVID-19'un şiddeti için IFR'nin yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır. CFR gibi diğer ölçütler daha uygun olabilir (80).

2.1.3.1.4. Nedene Özel Ölüm Hızı

Nedene özel ölüm hızı, epidemiyolojide belirli bir zaman diliminde bir toplumda belirli bir nedene bağlı ölümlerin sayısını belirlemek için kullanılan bir ölçüttür. Belirli bir nedene bağlı ölüm sayısının aynı zaman diliminde risk altındaki toplam nüfusa bölünmesi ve daha

sonra sabit bir faktörle çarpılmasıyla hesaplanır. Bu ölçüt, belirli bir popülasyonda önde gelen ölüm nedenleri hakkında önemli bilgiler sağlar ve bu durum politika yapıcıların ölüm hızlarını azaltmak için uygun halk sağlığı politikaları ve müdahaleleri geliştirmelerine yardımcı olabilir (73).

Ölüm ve sakatlık nedenleri, bulaşıcı, bulaşıcı olmayan ve yaralanmalar olmak üzere üç büyük kategoriye ayrılabilir. Yıllık ölüm sayısının izlenmesi, ölüm nedenlerini ele alarak ve sağlık sistemlerini etkili bir şekilde uyararak çok sayıda sektörün tepki vermesini sağlamaktadır. İnsanların neden öldüğünü anlamak, epidemiyolojik durumlardaki değişimlere etkili bir şekilde yanıt vermeye, her ülkede sağlık hizmetlerini iyileştirmeye ve önlenabilir ölümleri azaltmaya yardımcı olmaktadır (82). Nedene özel ölüm hızı, tıbbi ilerlemeler, yaşam tarzları ve beslenme değişiklikleri, salgınlar ve yaşlanma gibi birçok etki ve sürecin bir yansımasıdır. Ülkelerin gelişmişlik düzeylerindeki farklılıklara rağmen nüfusun yaşlanması gibi bazı süreçlerin tüm ülkelerde görülmesi beklenmektedir (83).

CDC'ye bağlı Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (National Center for Health Statistics: NCHS) gibi çeşitli kurumlarda ölüm nedenlerinin listesi belirlenmiştir. Prostat kanseri, meme kanseri gibi belirli hastalıkların paydaları, tüm nüfus yerine yalnızca bir cinsiyet için hesaplanmaktadır (84). COVID-19 ile ilgili yapılan bir çalışmada ülkeler arasında, COVID-19'a özgü ölüm hızlarının görünür nedenlerine ilişkin basit açıklamaların yanıltıcı olabileceği belirtilmiştir. Ölüm hızları, karmaşık bir dizi etkileşen değişkenin sonucu olarak farklılık göstermekte ve bu karmaşıklık ölümlerle ilgili basit açıklamaların tam anlamıyla anlaşılmasını zorlaştırmaktadır (85).

COVID-19 gibi yeni bir viral salgın durumunda, hastalığın şiddeti ve ölüm hızının halk sağlığı üzerindeki etkisini tahmin etmek kritik önem taşırken, pek çok bilinmeyen bulunmaktadır. Sınırlı test kapasitesi, değişen test stratejileri ve farklı gözetim ve raporlama sistemleri nedeniyle resmi olarak bildirilen ölüm istatistikleri heterojen ve eksik olabilir. Bu nedenle, tüm nedenlere bağlı ölüm hızını tahmin etmek için ülkeler genelinde standart bir yaklaşım kullanmak önemlidir (86).

2.1.4. COVID-19 Ölüm Nedenleri

Yüksek bulaşıcılığıyla birleştiğinde, COVID-19 küresel olarak 6.9 milyondan fazla laboratuvar onaylı ölüme neden olmuştur (48). Bu sayılar, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna doğrudan atfedilebilecek gerçek ölüm sayısının altında tahminlerdir. Pandemi ayrıca sosyal ve ekonomik hayatın birçok yönünde ciddi aksaklıklara neden olmuş ve dolayısıyla ölüm hızlarını

dolaylı olarak etkilemiştir. Farmasötik olmayan müdahaleler tıbbi bakımın gecikmesine (87), madde kullanımının ve intihar düşüncelerinin artmasına (88) veya kişiler arası şiddetin artmasına (89) neden olabilir. Öte yandan, evde kalma tavsiyeleri, hareketliliği ve trafik yoğunluğunu azaltmıştır (89) ve hava kirliliği seviyelerini düşürmüştür (90). Sınır kapanmaları ve sosyal temasların ve etkinliklerin azaltılması, diğer bulaşıcı hastalıkların dolaşımını kısıtlamıştır (91).

COVID-19 doğrudan ve dolaylı olarak neden olduğu ölümler, halk sağlığı açısından büyük bir endişe kaynağıdır, ancak bu etkiyi ölçmek zordur. Laboratuvar doğrulaması yapılmış ölümler, test politikaları, raporlama eksikliği veya sağlık sistemlerinin aşırı yüklenmesi gibi nedenlerle belirlenemeyen bazı ölümler göz ardı edilebilir (92). Laboratuvar doğrulaması yapılmış ölümler, dolaylı ölüm etkileri dikkate almamaktadır. Ana alternatif ölçüt, tüm nedenlerden kaynaklanan ölüm verileri kullanılarak tahmin edilen aşırı mortaliteyi beklenen ölümlerle karşılaştırmak olmalıdır (93). Ölüm belgelerinde listelenen ölüm nedenlerinin ayrıntılı analizleri de kullanılabilir ancak enfeksiyöz hastalıkları belirleme konusunda önemli kısıtlılıklar bulunmaktadır. Ayrıca, aşırı mortalitenin tahminleri, yaşa özgü nüfus trendleri gibi varsayımlar ve metodolojik seçimlerden etkilenir (94).

2.1.4.1. Doğrudan COVID-19 Ölümü

COVID-19'un doğrudan etkileri SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve komplikasyonları nedeniyle meydana gelen ölümlerdir. Ölümden önceki günlerde veya haftalarda virolojik veya klinik olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonuna dair kanıt olduğunda, bu ölümlerin belgelenmesi sırasında COVID-19 tanı kodu alması ve bu ölümlerin resmi istatistiklerde yer alması muhtemeldir (95). COVID-19'un ölüm nedeni olarak rapor edildiği durumlarda, "olası" veya "varsayılan" neden olarak listelendiği durumlarda ölüm U07.3 olarak kodlanmaktadır. Bu, laboratuvar onayı olan veya olmayan vakaları da içerebilir (96). Ancak COVID-19 ölüm sertifikasyon sürecinde ülkeler, şehirler arasında farklılıklar beklenir. Ayrıca, SARS-CoV-2 enfeksiyonu tarafından tetiklenen birçok ölüm, özellikle çok sayıda kronik hastalığa sahip hastalarda karmaşık ve uzun süreli bir patolojik süreç sonucu oluşabilir (95).

Daha ayrıntılı ölüm verileri mevcut hale geldikçe, dolaylı ölümlerin etkisi üzerine daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (95). COVID-19 pandemisi doğrudan ve dolaylı etkileri yoluyla küresel ölüm hızlarını etkilemektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu, enfekte olan insanların küçük bir kısmında doğrudan ölüme neden olmaktadır ve IFR, yaşa (97), sosyoekonomik konuma (98), aşılama durumuna (99), yoğun bakım ünitesi kapasitesine (100) ve bireylerin veya toplumların birçok diğer özelliklerine bağlı olarak değişmektedir. SARS-

CoV-2 enfeksiyonuna bağı doğrudan ölümler, laboratuvar onaylı ölümler ve test yapılmadan kaynaklanan ölümler olabilir (101).

COVID-19 pandemisinin doğrudan ve dolaylı etkilerini ölçmek için, bu etkileri üretebilecek mekanizmaların sayısını belirlemek ve bunların mortalite istatistiklerinde nasıl etki gösterdiğini anlamak önemlidir (95). Hastaların SARS-CoV-2 testi geçmiş olmayabilir ve ölümleri COVID-19'a atfedilmeyebilir. Örneğin, Diabetes Mellitus'u (DM) olan bir hastada meydana gelen ölüm, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna dair tespit edilmemiş bir durum tarafından tetiklenebilir ve DM'nin birincil kodu ile SARS-CoV-2 kodu ya eksik olabilir ya da katkıda bulunan bir durum olarak listelenebilir. Benzer bir durum, kronik koşullardan kaynaklanan ölümlerin epidemik ve pandemik influenza ile ilişkili solunum yolu mortalitesi üzerindeki etkisine benzemektedir (102). ABD'de DM, Alzheimer hastalığı, kalp hastalıkları ve 65 yaş üzeri bireylerde tüm nedenlere bağı ölümler de dahil olmak üzere, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun doğrudan katkısının %67'den fazla olduğu tahmin edilmektedir (95).

2.1.4.2. Dolaylı COVID-19 Ölümü

Pandeminin dolaylı etkileri, akut durumların tedavisi ve temel kronik durumların yönetimi için sağlık hizmetinden kaçınmayı, COVID-19 insidansının yüksek olduğu dönemlerde sağlık sistemlerindeki ve toplumdaki bozulmaları içerir (103). Özellikle, pandeminin dolaylı etkileri, zihinsel sağlık, şiddet ve bağımlılık üzerinde olabilir ve etkiler tartışmalıdır (104). COVID-19 gibi büyük bir salgının, ilgisi olmayan sağlık koşulları üzerinde ikincil etkileri olması beklenmektedir. 2020 baharında ilk COVID-19 dalgasının zirve yaptığı dönemde COVID-19 dışı ölümler sağlık hizmeti almaktan kaçınmanın bir sonucu olarak artmıştır (105). COVID-19 pandemisi doğrudan etkilerinin yanı sıra, pandemi döneminde ölüm hızlarındaki pozitif ve negatif değişiklikler, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve komplikasyonlarıyla ilişkili olmayan nedenlerden kaynaklanabilir. Bu değişikliklere dolaylı etkiler adı verilir (106). SARS-CoV-2 enfeksiyonunun, DM, Alzheimer hastalığı ve kalp hastalıkları nedeniyle gerçekleşen ölüm artmasının yanı sıra 65 yaş üstü bireylerde tüm nedenlere bağı ölümler üzerinde önemli bir doğrudan etkisi olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında, dolaylı etkiler, ABD'de 44 yaş altındaki bireylerdeki tüm nedenlere bağı ölümler ve dış nedenlerden kaynaklanan ölümlerde belirgindir ve pandeminin daha belirgin sosyal etkilerinin görüldüğü dönemlerde ölüm hızlarında daha büyük artışlarla ilişkilidir (95). Dolaylı etkiler daha genç yaş gruplarında ve dış nedenlere bağı ölümlerde hakimdir (95).

2.1.4.3. 30 Gün İçinde Ölüm

Hindistan'da farklı yönergeler uyarınca, COVID-19 testinin sonucu pozitif çıkan hastaların test sonucundan 30 gün içinde meydana gelen ölümleri hastanede ya da evde gerçekleşsin, COVID-19'a bağlı ölüm olarak kabul edilmiştir (107). Araştırmacılar, herhangi bir ölüm olayının başlangıç hastalığından kaynaklanmadığından emin olmak için, COVID-19 hastalarının iyileşmelerinden sonraki 30 gün içinde meydana gelen ölüm verilerini dışlamaktadır (108). İlk 30 gün içinde, bazı kaynaklarda 28 gün içinde olarak belirtilen ölümler hastalığın akut evresinde gerçekleşen, hastaların tam iyileşmeden ölümün gerçekleştiği süreler olarak kabul edilmektedir. Bu süreçte gerçekleşen ölümler çoğunlukla COVID-19'un direkt ya da indirekt etkisi nedeniyle gerçekleşmektedir (109).

COVID-19 öncelikle solunum sistemini etkilemekte (110) ve ağır vakalarda virüs, akciğer parankiminde hasara neden olmaktadır. Vücudun bağışıklık sistemi viral enfeksiyona yanıt verdiğinde (111), sitokin fırtınası olarak bilinen ve çeşitli organlara zarar verebilen ve daha fazla komplikasyona neden olabilen aşırı reaksiyona da neden olmaktadır. Ek olarak, yaşlı yetişkinler ve önceden sağlık sorunları olanlar, zayıflamış bağışıklık sistemleri olan hastalar ciddi hastalıklara ve COVID-19'dan ölüme karşı daha savunmasızdır (112). Ek olarak, COVID-19 nedeniyle 30 gün içinde hayatını kaybeden hastaların tümü için sürecin aynı şekilde ilerlemediği bir gerçektir. Bazı hastalar ölümlerine katkıda bulunan temel sağlık sorunlarına sahip olabilir ve COVID-19, bu hastalıklar üzerinde etkiler göstererek ölüme neden olabilir (113).

COVID-19 hastalarında 30 gün içinde ölüm, çoğunlukla akut solunum sıkıntısı sendromuna (Acute respiratory distress syndrome: ARDS), pnömoni, sepsis ve organ yetmezliği gibi diğer komplikasyonlara yol açabilen SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu ciddi solunum yolu hastalığı nedeniyle gerçekleşir (114). Pnömoni, özellikle yaşlı erişkinlerde ve altta yatan sağlık sorunları olanlarda ölümcül olabilir. Sepsis, vücudun bağışıklık sistemi bir enfeksiyona aşırı tepki verdiğinde ortaya çıkan, organ yetmezliğine ve ölüme yol açan hayatı tehdit eden bir durumdur. COVID-19, özellikle bağışıklık sistemi zayıflamış hastalarda sepsise neden olabilir (115).

COVID-19, akciğerler, kalp, böbrekler ve karaciğer dahil olmak üzere vücuttaki çeşitli organlarda hasara neden olabilir. Ağır vakalarda, bu hasar organ yetmezliğine ve ölüme yol açabilir (116). Bu nedenlerin ötesinde, COVID-19 hastalığında 30 gün içinde ölüm riskiyle ilgili endişeler dikkate alınmalıdır. Virüsü atlatmış gibi görünen hastalar bile akciğer hasarı, kalp problemleri ve uzun vadede nörolojik semptomlar gibi sağlık sorunlarına maruz kalabilir (117).

2.1.4.4. Tüm Nedenlere Bağlı Ölüm

Tüm nedenlere bağlı ölüm, belirli bir zaman diliminde bir popülasyon için tüm ölüm nedenlerinden kaynaklanan ölüm hızıdır (118). COVID-19 yeni bir hastalıktır ve doğrudan ve dolaylı mortalite belirsizdir. SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş bazı kişiler ilk enfeksiyonlarından sonraki aylarda sağlık sorunları geliştirme riski altında olabilir. COVID-19 pandemisi tüm toplumu etkilediği için önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan kişilerde, taburcu olduktan sonraki bir haftadan daha uzun bir süre içinde tekrar hastaneye yatma veya ölme riski, iki katından fazla artmaktadır. Hastaneden sağlıklı bir şekilde ayrılan ve sayısı her geçen gün artan geniş bir nüfus bulunmaktadır, ancak bu kişilerin uzun vadeli sağlık sonuçları hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır (119).

Çalışmalarda COVID-19 nedeniyle hastaneye yattıktan sonra taburcu olan insanların genel nüfusa kıyasla önemli ölçüde yeniden hastaneye yatış ve ölüm riski taşıdığı gözlemlenmiştir. Bu durum, sağlık hizmetleri üzerinde önemli bir ek yük oluşturmaktadır. Çoğu risk, influenza nedeniyle hastaneye yatan hastalarla benzerdir. Bu durum, taburculuk sonrası takibin önemini vurgulamaktadır (119).

Ülkelerde tüm nedenlere bağlı ölüm verileri çeşitli birimlerde haftalık olarak toplanmaktadır. Tüm nedenlere bağlı ölüm verileri salgınlar veya aşırı çevresel koşullardan kaynaklanabilecek olağan dışı ölümün erken tespiti ve niceliğinin belirlenmesi için önemli bir kaynaktır (120). COVID-19'a bağlı bazı ölümler COVID-19 teşhisi konulmadığında ve ölüm belgesi düzenlenmediğinde başka ölüm nedenleri olarak kaydedilebilir. Bu nedenle tüm ölüm sayısının takibi, COVID-19 ölümlerinin sayısı eksik olsa bile fazla ölüm sayısının varlığı hakkında bilgi sağlayabilir. Ayrıca, COVID-19 dışındaki tüm ölümler de tahmin edilebilir. COVID-19 ile ilgili olan ya da olmayan fazladan ölümler karşılaştırılarak, fazladan kaç ölümün COVID-19'a bağlı olarak tanımlandığı ve fazladan kaç ölümün başka ölüm nedenleri olarak rapor edildiği hakkında bilgi sağlanabilir. Bu ölümler yanlış sınıflandırılmış COVID-19 ölümlerini veya potansiyel olarak COVID-19 pandemisi bağlamında dolaylı olarak ilişkili ölümleri (örneğin, sağlık hizmeti sıkıntıları veya aşırı yüklenmiş sağlık sistemleri bağlamında diğer nedenlerden kaynaklanan ölümler) temsil edebilir (121). Aşırı ölüm hızlarının SARS-CoV-2 enfeksiyonundan kaynaklanan kısmını ve pandemi ile ilişkilendirilen diğer toplumsal, ekonomik veya davranışsal değişikliklerden kaynaklanan kısmını ayırt etmek, özellikle birçok ülkede belirli ölüm nedenlerine dair ayrıntılı verilerin bulunmaması nedeniyle oldukça zorlu bir görevdir. Aşırı ölüm hızlarına hangi faktörlerin katkıda bulunduğunu belirlemek son derece önemli olsa da salgının toplam ölüm hızları üzerindeki etkisini anlamak, büyük öneme sahip bir adımdır (122).

2.1.4.5. Artmış Mortalite Kavramı

COVID-19 pandemisine bağlı aşırı ölüm, tüm ölümlerdeki geçmiş eğilimler temelinde beklenen ölüm sayısı ile pandemi sırasındaki ölüm sayısı arasındaki net fark olarak tanımlanır. COVID-19 pandemisinin gerçek etkisini değerlendirmek için önemli bir ölçüttür. COVID-19 pandemisi ile ilgili bildirilen ölümler ve aşırı ölümler arasında çeşitli nedenlerden dolayı boşluklar bulunmaktadır. İlk olarak, raporlama sistemleri genellikle pozitif bir SARS-CoV-2 testi olmadan COVID-19'u ölüm nedeni olarak listelenmemektedir. Bu nedenle COVID-19'a bağlı ölümler, düşük test kapasitesine sahip bölgelerde resmi sayımlarda gözden kaçırılmaktadır. Örneğin, pandeminin erken döneminde testler yaygın olarak bulunmadan önce, yüksek gelirli ülkelerdeki uzun süreli bakım tesislerindeki yaşlı bireyler arasında COVID-19'a (92) bağlı birçok ölümün COVID-19 ölümü olarak kaydedilmediği ve birçok yerde yaygın raporlama eksikliği olduğu kanıtlanmıştır (76).

İkinci olarak, ülke ölüm kayıt sistemlerinin kalitesi ve kapsamı ile COVID-19 ölümlerinin sayımı için kullanılan tanımlar açısından farklılık vardır. Üçüncü olarak, küresel tıbbi otoriteler arasında SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan birinin ölümünün ne zaman COVID-19 ölümü olarak rapor edileceği konusunda evrensel bir anlaşma yoktur. Dördüncüsü, bazı yerlerde politik düşünceler gibi diğer faktörler doğru ölüm raporlamasını engellemiştir. Beşincisi, pandemiye sosyal, ekonomik ve davranışsal yanıtlar da dahil olmak üzere diğer birçok ölüm nedeninin dağılımı değişmiş olabilir. Bu koşullar altında, aşırı ölüm, COVID-19 pandemisinin bildirilen ölümlerinden daha doğru bir değerlendirme sağlayabilir (122).

COVID-19'a bağlı aşırı ölümleri tahmin etmek için birçok girişimde bulunulmuş, ancak veri bulunabilirliğindeki kısıtlılıklar nedeniyle bu genellikle coğrafi kapsamda sınırlı kalmıştır. DSÖ, Amerika ve Avrupa bölgelerindeki aşırı ölüm hızlarını tahmin etmiştir (123). Diğer ülke veya yerleşim yerlerine özgü çalışmalar, pandeminin farklı aşamalarında belirli yerlerdeki tüm nedenlere bağlı ölüm hızları üzerindeki etkisini değerlendirmiştir (124). Bu çalışmalar, tüm nedenlere bağlı ölüm hızlarındaki geçmiş trendleri temel alarak pandemi sırasında beklenen ölüm hızlarını tahmin etmek için çeşitli modeller kullanmış, bu da farklı yerler arasında aşırı ölüm hızlarının doğrudan karşılaştırılmasını zorlaştırmıştır (122).

SARS-CoV-2 enfeksiyonundan kaynaklanan ölümlere ek olarak, sosyal mesafe kısıtlamaları ve diğer pandemi kısıtlamaları, örneğin trafik kazalarından kaynaklanan ölümleri azaltmış (125) ve sağlık hizmetlerinin aşırı yüklenmesi nedeniyle ertelenen sağlık hizmeti arayışı ile etkilenen kronik ve akut hastalıklardan kaynaklanan ölümleri artırmıştır (126). Bunun gibi bazı hastalıkların ve yaralanmaların ölüm hızlarındaki değişiklikler aşırı ölümleri

etkilemektedir. Pandemiden kaynaklanan aşırı ölümün hangi kısmının SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı olduğunu ve hangi kısmının pandemi ile ilişkili diğer toplumsal, ekonomik veya davranışsal değişikliklere bağlı olduğunu ayırt etmek, birçok ülkede ölüm nedenlerine ilişkin ayrıntılı veriler olmadan zor olmaktadır (122).

Aşırı mortalite yaklaşımları, ölümlerdeki yüksekliğin tarihsel çizgisine göre ölçülmesi yoluyla, büyük ölçekli bulaşıcı hastalık olaylarının, sıcak dalgalarının ve depremlerin tam kapsamını yakalamak için uzun zamandır kullanılmaktadır. Pandeminin erken döneminde, bu yaklaşımlar sınırlı viral test nedeniyle resmi istatistiklerde COVID-19 ölümlerinin önemli ölçüde yanlış tahmin edildiğini ortaya koymuştur (86). Daha sonraki analizler, özel ölüm nedenlerine, yaş ve sosyo-demografik gruplara göre aşırı mortalite desenlerini incelemiş ve ülkeler arasında COVID-19 ölüm sayısını karşılaştırmıştır (127).

2.1.5. COVID-19 Ölüm Verisinin Güvenilirliği

COVID-19 pandemisi, dünya genelinde çok sayıda insanın ölümüne neden olmuştur. Farklı ülkelerdeki gerçek vaka sayısının resmi rakamların 3.2 ila 18 katı arasında değiştiği tahmin edilmektedir (128). Ölümler ise daha az oranda eksik bildirilmektedir (129). Bu farklılıkların nedenleri arasında yetersiz test yapılması, sağlık sistemi yetersizlikleri ve bazı yetkililerin durumu gerektiği gibi açıklama konusundaki isteksizliği veya salgının varlığının reddedilmesi sayılabilir (130). Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde sağlık hizmetlerinin yetersizliği, pandemi ile mücadeleyi daha da zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, COVID-19 resmi verilerine olan güvenin her bölge için dikkatlice değerlendirilmesi gerekmektedir (131).

COVID-19 verilerinin kalitesi ve güvenilirliği, COVID-19 pandemisinin uygun bir planlama ve müdahalesi için önemlidir ve farklı müdahalelerin kalitesinde önemli bir etkiye sahiptir (132,133). Knutsen ve Kolvani'nin çalışmasında (134), COVID-19'a yanıt verme yeteneği ile rejim tipi ve devlet kapasitesi arasındaki ilişkiyi, otoriter rejimlerin COVID-19 ölümlerini yetersiz raporlamaya eğilimli olduğunu ve demokrasi düzeyi, devlet kapasitesi ve pandemiye hafifletme yeteneği arasındaki ilişkileri açıklamıştır. Annaka ve ark.'nın çalışmasında, farklı siyasi rejimler için veri şeffaflığı ile COVID-19 ölümleri arasındaki ilişki incelenmiş ve şeffaflığın ölen vakaların sayısı ile daha tutarlı bir şekilde ilişkili olduğu ve otoriter rejimler tarafından veri manipülasyonuna işaret edilmiştir (135).

Neumayer ve Plumper, otokratik rejimlerin demokratik rejimlere göre daha düşük ölüm hızları açıklama eğiliminde olduğunu belirtmiştir (136). Farhadi ve ark. Eylül 2020 itibarıyla 202 ülkenin verilerini değerlendirmiş ve sadece İran İslam Cumhuriyeti, El Salvador, Letonya, São Tome ve Principe, Tayvan ve Tacikistan olmak üzere altı ülkenin verilerinin manipüle

edildiğini tespit etmiştir (137). Balashov ve ark.'nın çalışmasında ülkelerin gelişme seviyeleri, uluslararası kurallara uymaları araştırılmış ve ekonomik endekslerle karşılaştırılmıştır. Araştırmanın sonucunda, demokratik rejimler ve ekonomik olarak gelişmiş ülkelerin daha güvenilir verilere sahip oldukları bulunmuştur (138).

Asemptomatik enfeksiyonlar (139), ülkeler arasındaki test oranlarındaki farklılıklar (140) ve yanlış negatif sonuçlar (141), resmi verilerden pandeminin gerçek boyutunu değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Bir değerlendirme yapma konusunda nüfus yoğunluğundaki ve sosyal ağlardaki farklılıklar, R0 değerlerinde farklılıklara neden olmaktadır. Risk algısı, davranış değişikliği, uyumun zorlaşması ve politika yanıtları enfeksiyon yayılım hızlarını değiştirmektedir. Yapılan testler, semptomlar ve risk faktörlerine göre önceliklendirildiğinden, hastalığın tespiti ve hastalığın yaygınlığı önemlidir (142). Sınırlı hastane kapasitesi, ölüm hızlarını etkilemektedir. Yaş, sosyoekonomik durum, komorbiditeler, sosyal mesafe ve maske gibi farmasötik olmayan müdahalelere uyum farklılıkları ve tedavi iyileştirmeleri, enfeksiyon riski ve vaka şiddetini etkilemektedir (143,144).

2.1.6. COVID-19 Ölümünün Belirlenmesindeki Kısıtlılıklar

COVID-19 kaynaklı ölümler, enfeksiyondan haftalar sonra gerçekleştiği için, politika değişikliklerinin değerlendirilmesinde ölüm sayılarının bu zamanlama faktörü dikkate alınmalıdır. Ancak, COVID-19 kaynaklı ölüm sayıları, ölenler için yapılan testlerin eksikliği, ölüm nedeninin COVID-19 kaynaklı komplikasyonlara bağlanması, ölüm ve ölüm nedenlerinin belirlenmesi süreçleri ve şeffaflıktaki eksiklikler gibi birçok kısıtlılığa sahiptir (145). Örneğin Brezilya'da, hastaneye yatırılan hastalar test edilmemiş ve ölümler solunum hastalıklarına bağlanmıştır (146). Ayrıca, Rio de Janeiro şehrinin COVID-19'la ilgili güncel verileri içeren panosundaki ölüm sayıları Mayıs ayında (22-26 Mayıs 2020) 4 gün boyunca karartılmıştır (147). Pano yeniden başlatıldığında, ölüm sayısı, COVID-19 yerine komorbiditelere odaklanarak ölüm nedenleri değiştirilmiş, yapay bir şekilde düşürülmüştür. Ek değişiklikler arasında ölüm belgesinde COVID-19'u neden olarak listeleyebilmek için ölüm anındaki bir COVID-19 testinin onaylanması gerektiği yer almış; ancak test sonuçları ölüm belgelerinin düzenlenmesinden sonra gelmiştir (147). İtalya'da, salgın sadece hastanede ölenler COVID-19 ölümleri olarak sayılırken, birçok insan evde veya bakımevinde test edilmeden ölmüştür (148). İrlanda'da, resmi hükümet rakamları ile çeşitli web sitelerinde artan ölüm sayıları arasında farklılıklar olduğu belirlenmiştir (149).

Çoğu ülkede ölümler resmi kurumlar tarafından hemen yayınlanmamaktadır. Örneğin, Fransa'da ölümün kaydedilmesi için yasal süre ölümün meydana gelmesinden 24 saat sonra

başlamaktadır. Ölüm bildirimi hastanelerdeki elektronik platformların kullanımıyla hızlandırılmıştır ancak bu sistemler her zaman ülkenin tüm yapılarında mevcut değildir. Bazı kurumlarda ve evde gerçekleşen ölümlerde gecikmeler yaşanabilir. Yeni ölümlerin beyanı 24 saat içinde gerçekleşen ölümleri hesaba katmamaktadır. Danimarka, Hollanda gibi bazı ülkelerde verilerde böyle değişiklikler zaman zaman yaşanmıştır (145). Fransa'da başlangıçta ölümlerin %60'ı hastanelerde, %14'ü yaşlılar için olan kurumlarda gerçekleşmiştir. Önceden açıklanan sayılar yalnızca hastane ölümlerini açıklarken sonradan bu tür kurumlar da eklenerek tahmini ölüm sayısı önemli ölçüde düzeltilmiştir. Bu örnek, ölümleri okurken dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. Bunun yanında teorik olarak İtalya ve Almanya'da olduğu gibi ölümler her zaman ikamet yerini tam olarak kapsamamaktadır (145).

COVID-19'a bağlı ölümlerin belirlenmesinde kullanılan kriterler, biyolojik testler, klinik teşhisler veya ölüm belgesinde enfeksiyonun referansına bağlı olarak ülkeler ve veri kaynakları arasında farklılık göstermektedir. Hastanede ölen hastalar genellikle kabulde test edilirken, evde veya sosyal hizmetlere ait kurumlarda ölümler çeşitli şekillerde nitelendirilebilir. Bu nedenle, COVID-19 ölüm sayısı, COVID-19'e bağlı ölüm nedeni olarak atama kriterleri ülkelere göre değişebilir (145).

Ölüm nedenleri istatistiklerinin oluşturulması uzun bir süreçtir ve gereken verilerin sadece bir kısmı hızlı bir şekilde elde edilebilir. Fransa'daki bir 21 Nisan 2020 tarihli epidemiyolojik incelemede, salgının erken günlerinde, COVID-19'un ölüm nedeni olarak belirlendiği 7.500'den fazla elektronik ölüm belgesi kaydının olduğu belirtilmiştir. Bu kısmi veriler, ölümlerin epidemiyolojik nedenleri hakkında bir ön bilgi sunabilir ancak COVID-19'a bağlı ölümler, tüm belgeler elde edilip işlenene kadar derinlemesine analiz edilememektedir. Genel olarak aşırı ölümde COVID-19'a doğrudan bağlı ölümlerin payı, COVID-19'un organizmayı zayıflatmasına katkıda bulunan ölümlerin payı veya kapanmalardan kaynaklanan diğer nedenlere bağlı ölümlerin payı belirlenememiştir (145).

Bazı nedenler, örneğin trafik kazaları azalmış olsa da sağlık ziyaretlerinin yapılmaması veya ertelenmesi, bazı bireylerin sağlık durumunu kötüleştirmiş ve dönemde diğer nedenlerle mortaliteyi artırmış olabilir. Ölüm nedenleri istatistikleri kamuoyuna açıklandıktan sonra bunlar detaylı bir şekilde analiz edilebilir (145). COVID-19 pandemisi nedeniyle ülkeler arasında bildirilen ölüm sayıları, farklı tanımlar ve raporlama yöntemleri nedeniyle çarpıtılabilmektedir. Bazı ülkeler sadece hastane kaynaklı COVID-19 ölümlerini rapor ederken, diğerleri toplum kaynaklı ölümleri de dahil etmektedir. Ayrıca, ülkeler arasında ölüm nedenlerinin tanımlanması da farklılık göstermektedir. Örneğin, İngiltere COVID-19 tanısı alan

tüm ölümleri COVID-19 ölümü olarak tanımlarken, Almanya'da bir kişinin ölümü COVID-19 olsa bile başka bir nedenle açıklanabilmektedir (150).

2.1.7. COVID-19 Ölüm ve İlişkili Risk Faktörleri

2.1.7.1. Yaş

Yaş, COVID-19 hastalarında bir risk faktörüdür (151). Bağışıklık sistemi tipik olarak yaşla birlikte zayıflar ve yaşlı bireyler enfeksiyonlara karşı daha savunmasız hale gelmektedir. İnsanlar yaşlandıkça, bağışıklık sistemlerinin patojenlere yanıt verme yeteneğini azalmaktadır (152). Ek olarak, yaşlı bireylerde kronik hastalıklar daha sık görülmektedir. Kronik hastalıkların varlığı yaşlı bireyleri hastalıklara duyarlı hale getirir (153). Bunun yanında yaşlı yetişkinlerde akciğer fonksiyonlarında azalma olabilir ve bu da onların COVID-19 gibi solunum yolu enfeksiyonlarıyla mücadelesini zorlaştırmaktadır (154). Salgında ilk zamanlarda Kore'de ölümlerin yaklaşık %80'i 70 yaşından büyük hastalarda, İtalya'da ise yaklaşık %90'ı 60 yaşından büyük hastalarda meydana gelmiştir (155).

Yaşlı olmayan hastaların ölüm riskinin yaşlı bireylere kıyasla ne kadar daha düşük olduğunu ve genç yaşta herhangi bir hastalığı olmayan kişilerde ne sıklıkta ölüm meydana geldiğini tahmin etmek son derece önemlidir. Farklı yaş gruplarındaki ölüm hızlarının doğru bir şekilde tahmin edilmesi önemli sonuçları beraberinde getirir. Genç, sağlıklı bireylerin ölümleri, önceden mevcut hastalığı olan yaşlı bireylerin ölümlerine kıyasla daha fazla kaliteye uyarlanmış yaşam yıllarının kaybına neden olmaktadır. Toplum düzeyinde COVID-19 ölüm hızlarının yaş gruplarına göre bilinmesi, pandemi yönetimi için farklı stratejileri belirlemede yardımcı olabilir (156).

2.1.7.2. Cinsiyet

Erkek cinsiyet tıbbi araştırmalar tarafından evrensel olarak bir ölüm risk faktörü olarak tanımlanmıştır (157). Genellikle benzer yaşlarda erkeklerin ölüm hızları kadınlara göre daha yüksektir ve bunun biyolojik faktörlerle birlikte yaşam tarzı faktörlerinin bir kombinasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (158). Cinsiyetler arasındaki biyolojik farklılıklardan biri olan enfeksiyonlara bağışıklık tepkisi COVID-19 özelinde farklılığa neden olmuştur (157). Birçok risk faktörü tanımlanmış olmasına rağmen bu faktörlerin cinsiyet açısından farklı etkileri olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. COVID-19 mortalitesindeki cinsiyet farklılıklarının dikkate alınmaması, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun daha iyi anlaşılmasını engelleyebilir ve cinsiyete dayalı risk faktörlerinin önemini göz ardı edebilir (159). Daha önceki çalışmalar,

COVID-19 sonuçlarıyla ilişkili faktörlerin erkeklerde ve kadınlarda farklı olabileceğini öne sürmüştür (160). Ancak, daha fazla araştırmaya ve cinsiyete göre ayrılmış çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır, bu konuda birçok araştırmacı dikkat çekmektedir (161).

COVID-19 için cinsiyet ayrımı yapılmış veriler çoğu zaman erkekler ve kadınlar arasında vaka sayılarının eşit olduğunu gösterse de ölüm ve hastalığa karşı duyarlılık konusunda cinsiyet farklılıkları olabileceğine dair işaretler bulunmaktadır (162). Erkekler ve kadınlar, cinsiyet kromozomları, seks hormonları ve bağışıklık sistemini düzenleyen genler gibi faktörler nedeniyle COVID-19'a karşı farklı bağışıklık tepkilerine sahip olabilirler (163). Hem edinsel hem de doğuştan bağışıklık sisteminde cinsiyet farklılıkları kadınların koronavirüs karşısında avantajlı olmalarını açıklayabilir. Edinsel bağışıklık sisteminde erkeklerin CD8 + T hücre (164), CD4 + T hücre (165) ve kadınlara kıyasla azalmış B hücresi üretimi gibi daha düşük hücre sayıları vardır (165). Ayrıca, bazı önemli bağışıklık düzenleyici genlerin X kromozomunda bulunması nedeniyle, kadın hastalar daha yüksek TLR7 ekspresyonuna sahip olmaları bakımından avantajlı olabilir (166).

2.1.7.3. Medeni Hal

Demografik araştırmaların birçok örneği, evli bireylerin sağlık ve ölüm sonuçlarının, evli olmayan kişilere göre olumlu bir şekilde farklılık gösterdiğini belirtmektedir (167). Bu durum, özellikle erkekler için daha belirgin bir şekilde ortaya çıkmaktadır (168). COVID-19 özelinde bakıldığında, İsveç'te yapılmış bir çalışmada, ölme riskini artıran, birbirinden bağımsız faktörler olarak, erkek olmak, düşük gelire sahip olmak, düşük eğitim düzeyine sahip olmak, evli olmamak ve düşük veya orta gelirli ülkelerde doğmuş olmak gibi faktörler sıralanmıştır. Evlenmemiş erkek ve kadınların evli olanlara kıyasla COVID-19'dan ölme riski 1.5-2 kat daha yüksek olarak bulunmuştur (5). Literatürdeki bazı çalışmalara göre tek başına yaşayan ve evli olmayan bireylerin çeşitli hastalıklardan ölüm hızlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum kötü sağlık durumuna sahip olan hasta bireylerin daha az evlenmelerinin bir sonucu da olabilir. Yalnız yaşayan bireyler çift ilişkisi yaşayanlara göre daha az korunaklı bir ortamda bulunabilirler. Bu nedenle, evliler bekarlara göre daha az hastalık riski olan ve daha sağlıklı bir yaşam tarzı sağlayabilir. Bu durum, evli olmayan bireylerin COVID-19'dan ölüm riskinin yüksek olmasını da açıklayabilir (5).

2.1.7.4. Eğitim

Düşük eğitim veya düşük gelire sahip kişilerin daha yüksek bir ölüm hızına sahip olması büyük ölçüde ekonomik faktörler de dahil olmak üzere yaşam tarzı faktörlerine bağlı olabilir (5). Eğitim düzeyi, sağlık okuryazarlığı, sağlık hizmetlerine erişim ve sosyoekonomik durum gibi COVID-19 sonuçlarını etkileyebilecek belirli sağlık davranışları veya kaynaklara erişim ile ilişkili olsa da eğitim düzeyi kendi başına COVID-19 ölümü için doğrudan bir risk faktörü olmayabilir. Matthay ve ark.'nın çalışmasında düşük eğitim seviyesine sahip olan ve temel ve düşük ücretli işlerde çalışan kişilerin COVID-19 ölümleri için aşırı risk altında olduğu, bu durumun tüm ırksal ve etnik gruplar için geçerli olduğu belirtilmektedir (169). Niedzwiedz ve ark.'nın İngiltere'de Biobanka verilerini kullanarak yaptıkları çalışmada COVID-19'un hastalık yükü ve mortalitesi ile ilişkili olan sosyal faktörlerden biri olarak daha düşük eğitim düzeyi gösterilmiştir. Bu duruma önceden var olan sağlık koşulları, yoksulluk ve sağlık hizmetlerine erişim eksikliği neden olmuş olabilir. Ayrıca, daha düşük eğitim seviyelerine sahip bireylerin karantinaya daha az uyum sağlayabildiği ve daha büyük ekonomik kısıtlamalar nedeniyle çalışmaya devam etmek zorunda kaldığı düşünülebilir (170).

2.1.7.5. Ekonomik Durum

Ekonomik nedenlerin COVID-19 ölümleri üzerindeki etkisi, düşük gelirli toplulukların hastalığa maruz kalma ve ölüm riskinin daha yüksek olması nedeniyle özellikle önemlidir. Düşük gelirli bireylerin COVID-19'a maruz kalma riski de fazladır. Düşük gelirli bireylerin evde kalma veya diğer önlemleri alabilme imkanları sınırlıdır ve enfekte olma riskinin daha yüksek olduğu çalışma koşullarına sahiptirler. Ayrıca, ekonomik nedenlerle sağlık hizmetlerine erişimleri de sınırlı olabilir, bu da tedavi ve bakım almalarını zorlaştırabilir (171). Fernández-Martínez ve ark.'nın çalışmasında yüksek işsizlik oranları, yoksulluk ve düşük gelir seviyelerinin COVID-19 ölüm hızlarını artırma eğiliminde olduğu sonucu çıkmıştır. Özellikle, yoksul bölgelerde yaşayan insanlar ve düşük gelirli ailelerde, COVID-19 enfeksiyonuna yakalanma ve ölüm riski daha fazla bulunmuştur (172).

2.1.7.6. Alkol

Pandemi sırasında daha fazla içki tüketenler için, stres, kaygı ve önceki alkol kötüye kullanımı katkı sağlayan faktörler olarak öne çıkmaktadır (173). Alkolle ilgili ölümlerdeki artış, geniş çapta artan alkol tüketimi ve ilişkili zararların yansması gibi görünmektedir. Örneğin, pandemi sırasında artan alkol tüketiminin alkolle ilişkili karaciğer hastalığı için nakillerde artış (174), alkol çekilmesi için acil servis ziyaretlerinde artış (174) ve akut alkol tüketimi içeren acil

servis ziyaretlerinin yüzdesinde artış gibi olumsuz sağlık sonuçlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (175). Ayrıca, Ulusal Otoyol Trafik Güvenliği İdaresi, genel düşüşten sonra 2020'de alkolle ilişkili trafik kazalarında %14'lük bir artış bildirmiştir (176). COVID-19 döneminde alkolle ilişkili karaciğer hastalığı ölümleri %22.4 artmıştır. En büyük değişim 25 ila 44 yaşları arasındaki insanlarda gerçekleşmiştir (177).

Alkol kötüye kullanımının bulaşıcı hastalıkların riski üzerindeki olumsuz etkileri tartışılmış olsa da (178), enfeksiyonların en ciddi sonuçları, COVID-19 dahil, risk belirlemede alkol alışkanlıklarının rolü hala büyük ölçüde bilinmemektedir. Son zamanlarda yapılan ileriye dönük çalışmalar, orta düzeyde alkol tüketiminin COVID-19 hastaneye yatışları üzerindeki olası etkilerini ve üst solunum yolu enfeksiyon hastalıklarına karşı savunmasızlığı bildirmiş olsa da (179), bu çalışmalar ya aşırı içicileri içermemiş ya da önceki içicileri hiç içmeyenlerden ayırmamıştır (180).

2.1.7.7. Sigara

Salgının ilk günlerinde tütün kullanımı ile COVID-19 arasında doğrudan bir ilişki olduğu öne sürülmüştür. Tütün kullanımı SARS-CoV veya MERS-CoV gibi benzer virüsler tarafından neden olunan solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkili bulunmuştur (181,182). Bunun yanında, COVID-19 öncelikle akciğeri etkilemektedir ve akciğerler de tütün kullanımının önemli bir hedef bölgesidir. Çin'de yapılan erken çalışmaların yanı sıra sonraki çalışmalar, şiddetli COVID-19 formlarının veya hastalığa bağlı ölümlerin, KOAH, akciğer kanseri ve kardiyovasküler hastalıklar da dahil olmak üzere tütünle ilişkili hastalıkları olan insanlarda daha sık görüldüğünü göstermiştir (183,184).

Salgının başlangıcından itibaren, sigara içen bireyler hastalığın gidişatı konusunda uyarılmışlardır. Ancak yapılan bazı çalışmalarda sigara içmenin önemli bir risk faktörü olmadığı ve aksine etkisinin daha az belirgin olduğu gösterilmiştir (185). Salgın sırasında pek çok kişi sigarayı çeşitli sağlık kaygılarıyla bırakmıştır (186). Çalışmalar da sigara içmenin risklerini göstermekte ve sigarayı bırakmanın toplam mortalite üzerindeki olumlu etkilerini desteklemektedir (187). Salgının en yoğun olduğu dönemde COVID-19 nedenli ölümün sigara içenler arasında daha düşük olduğu görülmektedir. Bunun yanında sigara içenlerin tüm nedenlere bağlı ölüm hızı, sigarayı bırakanlara göre daha yüksek seyretmektedir. Bu bilimsel gerçekler kullanılarak, kamuoyu sigara içmenin sağlığa zararı konusunda direkt olarak bilgilendirilebilir (188).

2.1.7.8. Kronik Hastalıklar

Kalp hastalığı, DM, kanser ve diğer hastalıklar gibi alta yatan hastalıkları olan kişilerin COVID-19 enfeksiyonuna karşı savunmasız olduğu düşünülmektedir. Bu hastaların, solunum yetmezliği gibi komplikasyonlara daha yatkın oldukları ve daha ciddi semptomlar geliştirdikleri bilinmektedir. Ayrıca, bu hastaların tedavi süreci daha uzun ve daha zorlu olabilir (189). Bunun yanında, uzun süreli bakım tesislerindeki yaşlı hastalar, kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalar ve kanser hastaları, sadece virüsle enfekte olma riski taşımakla kalmazlar. Aynı zamanda bu hastaların ölüm riski de önemli ölçüde artmıştır (189).

COVID-19 salgını, kronik sağlık sorunlarına sahip bireyler üzerinde hem doğrudan hem de dolaylı etkilere sahiptir. Bu etkiler yalnızca hastalık morbiditesi ve mortalitesi ile sınırlı değildir; aynı zamanda toplum genelinde hızlı yayılma ve evde kalma önerileri gibi çeşitli salgın kontrol çabaları nedeniyle hastaların yaşamlarını derinden etkileyerek sosyal ve ekonomik zorluklar yaratmıştır (190). Bununla birlikte, bu salgın aynı zamanda sağlık hizmetlerine güvenli bir şekilde erişim konusundaki endişeleri artırmış (87) ve kronik hastalıkların önlenmesi veya kontrol edilmesi yeteneğini azaltmıştır (191).

Kronik hastalıklara sahip bireyleri COVID-19'dan korumanın yanı sıra bu hastalıkları engelleme, etkili bir şekilde yönetme ve gerektiğinde sağlık hizmetlerine güvenli bir şekilde erişimlerini sürdürme arasında hassas bir denge bulunmaktadır. COVID-19 salgınının kronik hastalıkların önlenmesi, tanınması ve yönetimi üzerindeki pandemi sonrası etkileri oldukça belirgindir. Bu süreç, koruyucu sağlık hizmetlerinden kronik hastalık yönetimine ve hatta acil sağlık hizmetlerine kadar birçok sağlık hizmeti kullanımında azalmaya yol açmıştır (192). COVID-19'un sağlık hizmetleri ve halk sağlığı sistemleri üzerindeki etkileri, kronik hastalıklara sahip bireylerin yaşamlarını büyük ölçüde etkileyecektir. Pandemi sonuçlarını tam anlamak ve yönetmek için kronik hastalığın görülme sıklığı, yönetimi ve sonuçları üzerindeki genel etkileri değerlendirmek önemlidir. Bu, özellikle zaten mevcut olan sağlık eşitsizliklerinin belirgin olduğu veya sağlık hizmetlerinin uzak veya yetersiz olduğu topluluklarda dikkate alınmalıdır (191).

Kronik hastalıklar açısından bakıldığında önemli sorulardan biri de COVID-19'un, kronik hastalıklar, nörolojik veya psikiyatrik bozukluklar, DM veya kalp, akciğer, böbrekler veya diğer organları etkileyen yeni bir hasta grubunun oluşmasına neden olup olmadığıdır (193). COVID-19 var olan koşulları ağırlaştırmış veya ek kronik hastalıkların gelişimine yol açmış olabilir (191).

2.1.7.9. Tanı Öncesi Şikayetler

Semptomlar, hastalığın başlangıcında ortaya çıkan ilk belirtilerdir ve COVID-19, asemptomatik olabilir veya hafif soğuk algınlığı benzeri semptomlar, gastrointestinal semptomlar veya şiddetli solunum semptomları şeklinde kendini gösterebilir (194). COVID-19'un klinik spektrumu, semptomatiksiz hafif üst solunum yolu enfeksiyonlarından solunum yetmezliği ile seyreden ciddi pnömonilere kadar değişkenlik göstermektedir. Hastaların sıklıkla şikayet ettiği semptomlar arasında ateş, öksürük ve nefes darlığı bulunmaktadır. Vakaların %5'ine kadar olan kısmında, şiddetli akciğer hasarına ve nihayetinde solunum yetmezliğine neden olan hiperinflatuar durumlar meydana gelmektedir (195). Daha ağır şikayetlere sahip hastaların yoğun bakım yatışları daha fazladır. Bu hasta grubunda genellikle ARDS gibi komplikasyonlar gelişir ve ölüm daha yaygın olarak görülmektedir.

Ağır olduğu belirlenen ve hastanede yatan COVID-19 hastalarında sıkça görülen semptomlar arasında ateş (%70-%90), kuru öksürük (%60-%86), nefes darlığı (%53-%80), yorgunluk (%38), miyalji (%15-%44), bulantı/kusma veya ishal (%15-39), baş ağrısı, halsizlik (%25) ve burun akıntısı (%7) yer almaktadır. Anosmi veya iştah kaybı ise COVID-19'lu bireylerin yaklaşık %3'ünde görülebilecek tek semptom olabilir (196). Ancak, semptomların başlangıcı ile ölüm arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar yetersizdir ve çoğu kesitsel, tanımlayıcı nitelikteki araştırmalardır (197). Bazı çalışmalarda, bireysel semptomlar ölüm risk faktörleri olarak analiz edilmiştir, ancak bu semptomların çoğunun önemi hala tartışmalıdır ve sadece nefes darlığının bir mortalite öngördürücüsü olduğu ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte, semptomlar tek tek değil bir arada ortaya çıkabilirler, bu nedenle bir arada değerlendirilmelidirler (194).

2.1.7.10. İlk Başvuruda Tedavinin Yapıldığı Yer

COVID-19 ile enfekte olan kişilerin büyük bir çoğunluğu kendiliğinden iyileşir ve herhangi bir tedavi veya hastane yatışı gerektirmez. Ancak, hastaların yaklaşık %10 ila %15'inde ağır pnömoni gelişebilir ve kritik hastaların yaklaşık %5'inde ARDS ve çoklu organ yetmezliği gibi yoğun bakım ünitelerinde tedavi gerektiren durumlar gelişebilir (198). Martinot ve ark.'nın çalışmasında COVID-19'un en ciddi komplikasyonu olarak yoğun bakım ünitesine yatış ve ARDS gösterilmiştir (199).

COVID-19 nedeniyle hastaneye başvuran ve ilk etapta yatırılan hastalar arasındaki hastane içi mortalite hızları, yüksek riskli hasta gruplarının daha büyük bir oranını temsil etmesine rağmen, Delta döneminden %15.1'den (Nisan 2021-Kasım 2021) daha sonraki Omicron döneminde (Nisan 2022- Haziran 2022) %4.9'a düşmüştür. Son Omicron döneminde,

hastane içi ölümlerin çoğunluğu 65 yaş ve üstü yetişkinler (%81.9) ve üç veya daha fazla altta yatan tıbbi duruma sahip kişiler arasında (%73.4) meydana gelmiştir (200). Yoğun bakım ünitesinde tedavi gerektiren COVID-19 hastalarının yüksek mortalite ile ilişkilendirildiği ve hastaların %41.6'sının mortal seyrettiği bilinmektedir (201). Yoğun bakım üniteleri hayati tehlike taşıyan hastaların yaşamlarını kurtarmak için kritik bir rol oynamaktadır, ancak yine de bu hastalardaki ölüm riski yüksek olabilir. Yoğun bakıma yatırılan hastaların durumu, temel hastalıkları ve diğer faktörler göz önüne alındığında değerlendirilmelidir.



3-YÖNTEM

3.1. Araştırma Tipi

Çalışma retrospektif kohort çalışması olarak yürütülmüştür.

3.2. Araştırma Yeri ve Zamanı

Araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinde gerçekleştirilmiştir.

3.3. Araştırmanın Örneklemi

Araştırma grubu, 19.03.2020'den başlayarak 31.05.2021 tarihine kadar DEÜ Hastanesine başvurup PCR ile COVID-19 tanısı alan 18 yaş üstü 8955 hastadan oluşmaktadır. Çalışmada örneklem seçilmemiş olup hastaların tümü çalışmaya dahil edilmiştir.

Araştırmaya alınması gereken kişi sayısı OpenEpi programında, kohort çalışması için anlamlılık düzeyi %95, güç %80, etkenle karşılaşmayan/karşılaşan oranı 10, RR=2 varsayılarak hesaplanan örnek büyüklüğü 607 etkenle karşılaşan ve 6062 karşılaşmamış olmak üzere toplam 6669 olarak hesaplanmıştır. DEÜ Hastanesi COVID-19 Mortalite Çalışmasına dahil edilen örneklem grubu, bu hesaplamada elde edilen sayının oldukça üzerindedir.

3.4. Araştırmanın Değişkenleri ve Ölçüm Yöntemi

3.4.1. Araştırmanın Bağımlı Değişkenleri ve Ölçümü

- Tüm nedenlere bağlı ölüm (Araştırmanın temel bağımlı değişkeni- Hastaların COVID-19 tanısı aldıktan sonra hastanede ya da izleyen dönemlerde yapılan izlemlerde ölü olma durumu)

Aşağıda yer alan ölümle ilişkili değişkenlere yalnızca tanımlayıcı bulgularda yer verilmiştir.

- DEÜ hastane ölümü
- DEÜ hastane dışı ölüm
- Ölüme kadar geçen süre (gün)
- 28 gün içinde ölüm
- 28 günden sonra ölüm
- 30 gün içinde ölüm
- 90 gün içinde ölüm
- 180 gün içinde ölüm

Tablo 1. Tanımlayıcı Bulgularda Yer Alan Ölümle İlişkili Değişkenlerin Tanım ve Ölçütleri

Değişken	Tanımlama
DEÜ hastane ölümü	Hastane başvurusu sonrasında COVID-19 tanısı alan bireylerde hastane yatışı sırasında gerçekleşen ölüm
DEÜ hastane dışı ölüm	Hastane başvurusu sonrasında COVID-19 tanısı alan bireylerde DEÜ hastane dışında gerçekleşen ölüm
Ölüme kadar geçen süre	Ölümün süresi değişkendir. Bazı hastalar tanı aldıkları zamanda ölürken, bazıları da akut hastalığın üzerinden uzun zaman geçtikten sonra herhangi bir nedenle ölmektedir. Ölüme kadar geçen süre ölenler için tanıdan ölüme kadar geçen süre gün olarak tanımlanmıştır. Hayatta olanlar için ise tanı ile en son hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden ölümün sorgulandığı tarihe kadar geçen süredir.
28 gün içinde ölüm	COVID-19 tanısı almış bireylerde tanı aldıktan sonraki 28 gün içinde herhangi bir nedenle gerçekleşen ölüm
28 günden sonra ölüm	COVID-19 tanısı almış bireylerde tanı aldıktan sonraki ilk 28 gün dışında herhangi bir nedenle gerçekleşen ölüm
30 gün içinde ölüm	COVID-19 tanısı almış bireylerde tanı aldıktan sonraki 30 gün içinde herhangi bir nedenle gerçekleşen ölüm
90 gün içinde ölüm	COVID-19 tanısı almış bireylerde tanı aldıktan sonraki 90 gün içinde herhangi bir nedenle gerçekleşen ölüm
180 gün içinde ölüm	COVID-19 tanısı almış bireylerde tanı aldıktan sonraki 180 gün içinde herhangi bir nedenle gerçekleşen ölüm

3.4.2. Araştırmanın Bağımsız Değişkenleri, Tanımları ve Ölçümleri

Sosyodemografik değişkenler

- Yaş
- Cinsiyet
- Meslek (Tanımlayıcı bulgu olarak sunulmuştur.)
- Eğitim durumu
- Medeni hal
- Algılanan ekonomik durum
- Alkol kullanımı
- Sigara kullanımı

Sağlık durumuyla ilgili değişkenler

- Kronik hastalık durumu
- Kronik hastalık türü (Tanımlayıcı bulgu olarak sunulmuştur.)
- Kronik hastalık sayısı
- Tanı alındığı sırada var olan şikayetler
- Tanı alındığı sırada var olan şikayetlerin türü (Tanımlayıcı bulgu olarak sunulmuştur.)
- Tanı alındığı sırada var olan şikayetlerin sayısı
- İlk başvuruda tedavinin yapıldığı yer
- COVID-19 test yaptırma nedeni (Tanımlayıcı bulgu olarak sunulmuştur.)

Aşağıdaki Tablo 2’de bağımsız değişkenlerin tanım ve ölçütleri gösterilmektedir.

Tablo 2. Bağımsız Değişkenlerin Tanım ve Ölçütleri

Değişken	Tanımlama
Yaş	Doğum tarihinden görüşmenin yapıldığı tarih çıkartılarak hesaplanmıştır. “50 yaş altı”, “50-59 yaş arası”, “60-69 yaş arası”, “70-79 yaş arası”, “80 yaş üstü” şeklinde beş yaş grubu oluşturulmuştur.
Cinsiyet	Erkek ve kadın olarak tanımlanmıştır.
Meslek	Katılımcılara meslekleri sorulmuştur. “Ev hanımı”, “Emekli”, “Sağlık çalışanı (doktor, hemşire, paramedik, hasta bakıcı vb.)”, “Beceri gerektiren, büro-saha ve benzeri işlerde çalışanlar (sekreter, bekçi, memur, kamu personeli vb.)”, “Mühendis, avukat, öğretmenlik, polis, asker gibi yüksek eğitim gerektiren işler”, “Sanayi, fabrika, inşaat, atölye vb. işyerlerinde çalışan üretim işçisi”, “İşsiz/ Çalışmıyor”, “Tezgahtar, garson, pazarlama, kurye, kasiyer gibi işlerde çalışanlar”, “Öğrenci, eğitim hayatına devam ediyor”, “Düzensiz geliri olan işlerde çalışanlar (işporta, götürü ya da gündelikçilik gibi işler)”, “İşçi çalıştırmayan kendi hesabına çalışan esnaf, zanaatkar”, “Yanında 3’ten az işçi çalıştıran işveren”, “Yanında 3 ve üzerinde işçi çalıştıran işveren”, “Tarım işleri”, “Diğer” şeklinde gruplanmıştır.
Eğitim durumu	Kişinin en son mezun olduğu okula göre sorgulanıp “Üniversite /Yüksekokul mezunu”, “Lise mezunu, “Ortaokul mezunu”, “İlkokul mezunu”, “Okuryazar”, “Okuryazar değil olarak sınıflandırılmıştır. “Yüksek eğitim düzeyi”, “İlk / orta / lise seviye eğitim”, “Okuryazar / Okuryazar değil” şeklinde gruplanarak analize dahil edilmiştir.
Medeni hal	Katılımcılara “Medeni durumunuz nedir?” sorusu yönlendirilmiştir. Araştırma kapsamında “Evli” ve “Bekar” olarak gruplandırılmıştır.
Algılanan ekonomik durum	Katılımcılara “Sizce Ailenizin Ekonomik Durumu / Geçim Durumu Nasıldır?” sorusu yönlendirilmiştir. “Çok kötü”, “Kötü”, “Orta”, “İyi”, “Çok iyi” olarak gruplandırılmıştır. Analize “Kötü”, “Orta”, “İyi” olarak dahil edilmiştir.

Tablo 2. Bağımsız Değişkenlerin Tanım ve Ölçütleri (devamı)

Değişken	Tanımlama
Alkol kullanımı	Katılımcılara “Şu Anda Alkol Kullanıyor Musunuz?” sorusu yönlendirilmiştir. “Hayır, hiç kullanmadım”, “Eskiden kullanıyordum, COVID-19 hastalığı nedeniyle bıraktım”, “Eskiden kullanıyordum, COVID-19 hastalığı dışı bir nedenle bıraktım”, “Evet, düzenli olarak her gün kullanıyorum”, “Evet, ara sıra kullanıyorum” şeklinde sınıflandırılmıştır. “Hiç kullanılmamış” ve “Daha önce kullanmış / Şu anda kullanıyor” şeklinde gruplandırılıp analize dahil edilmiştir.
Sigara kullanımı	Katılımcılara “Şu Anda Sigara Kullanıyor Musunuz?” sorusu yönlendirilmiştir. “Hayır, hiç kullanmadım”, “Eskiden kullanıyordum, COVID-19 hastalığı nedeniyle bıraktım”, “Eskiden kullanıyordum, COVID-19 hastalığı dışı bir nedenle bıraktım”, “Evet, düzenli olarak (günde en az 1 adet) kullanıyorum”, “Evet, ara sıra kullanıyorum” şeklinde sınıflandırılmıştır. “Hiç kullanılmamış” ve “Daha önce kullanmış / Şu anda kullanıyor” şeklinde gruplandırılıp analize dahil edilmiştir.
Kronik hastalık durumu	“Doktor tarafından tanı konulmuş sürekli ilaç kullanmanızı gerektiren kronik bir hastalığınız var mı?” sorusuna “var” ya da “yok” yanıtı üzerinden sorgulanmıştır.
Kronik hastalık türü	Kronik hastalık değişkenlerinin her biri ayrı ayrı sorgulanarak değerlendirilmiştir. COVID-19 tanısı almadan önce doktor tarafından tanı konulmuş sürekli ilaç kullanmayı gerektiren kronik bir hastalığın varlığı durumunda hangi hastalıklara sahip olduğu araştırılmıştır. Araştırmada incelenen kronik hastalıklar DM, Hipertansiyon (HT), Koroner arter hastalığı (KAH), Kalp yetmezliği (KY), Kanser, Hiperkolesterolemi, Tiroid hastalığı, Kronik böbrek hastalığı, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, Astım, Tüberküloz, Siroz, Serebrovasküler hastalık (SVH), Demans, Parkinson, Epilepsi, Migren, Dermatolojik problem, Psikiyatrik hastalık, Anemi, Romatolojik hastalık ve Aritmidir.

Tablo 2. Bağımsız Değişkenlerin Tanım ve Ölçütleri (devamı)

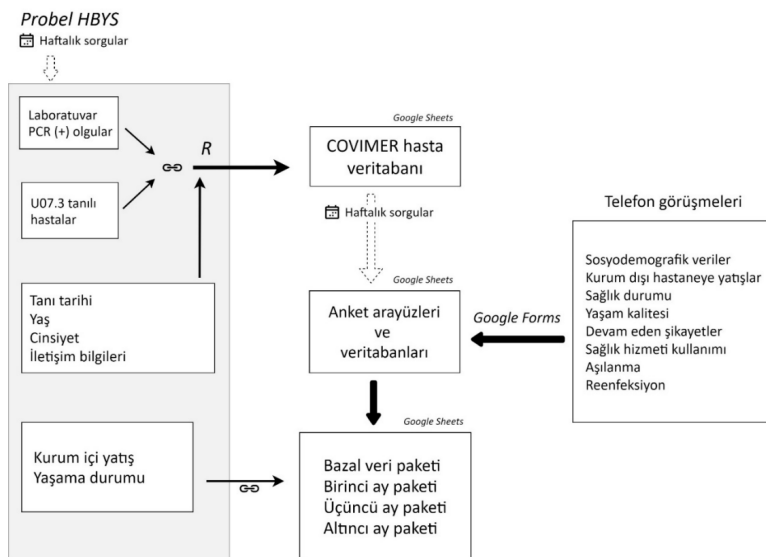
Değişken	Tanımlama
Kronik hastalık sayısı	Hastaların kronik hastalıklarının sayıları toplanarak elde edilmiştir. “0”, “1-2” ve “3≥” olarak gruplandırılmıştır.
Tanı alındığı sırada var olan şikâyetler	Katılımcılara ilk kez COVID-19 enfeksiyonu tanısı aldıkları zaman şikâyetlerinin olup olmadığı sorulmuştur.
Tanı alındığı sırada var olan şikâyetlerin türü	Katılımcılara ilk kez COVID-19 enfeksiyonu tanısı aldıkları zaman şikâyetlerinin neler olduğu sorulmuştur. “Halsizlik”, “Kas ağrısı”, “Koku kaybı”, “Tat kaybı”, “Baş ağrısı”, “Öksürük”, “Ateş şikâyeti”, “Ateşlenme durumu”, “Farenjit”, “Nefes darlığı”, “Kusma/ishal”, “ÜSYE”, “İştahsızlık”, “Karın ağrısı”, “Görme bozukluğu”, “Duyma bozukluğu”, “Nefes darlığı” sorgulanan şikâyetlerdir. Katılımcılar “Evet” ya da “Hayır” şeklinde yanıtlamışlardır.
Tanı alındığı sırada var olan şikâyetlerin sayısı	Hastaların tanı alındığı sırada var olan şikâyetleri toplanarak elde edilmiştir. “0”, “1-2” ve “3≥” olarak gruplandırılmıştır.
COVID-19 test yaptırma nedeni	Katılımcılara “COVID-19 Tanısı Aldığınız Testi Yaptırma Nedeniniz Nedir?” sorusu yöneltilmiştir. Yanıtlar “Şikâyetim vardı”, “COVID-19 hastasıyla temasım vardı”, “Hem şikâyetim vardı hem temaslıydım”, “Tarama amacıyla” şeklinde gruplanmıştır.
İlk başvuruda tedavinin yapıldığı yer	Katılımcıların ilk başvuruda tedavi edildiği yere göre “Ayaktan”, “Servis”, “Yoğun bakım” şeklinde gruplanmıştır.

3.5 Veri Toplama Yöntemi

3.5.1. COVID-19 İzlem Merkezi İşleyişi

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde, PCR ile kesin COVID-19 tanısı konulan hastaların sağlık durumu açısından multidisipliner bakış açısıyla izlenmesi amacıyla Ocak 2021'de COVID-19 İzlem Merkezi kurulmuştur (COVIMER). Merkez, DEÜ Hastanesi Başhekimliğine bağlı bir birim olarak yapılandırılmıştır. Merkezin işleyişini sağlamak için bir Başhekim yardımcısı sorumluluğu üstlenmiştir. Birimin koordinatörlüğünü ise Halk Sağlığı Anabilim Dalından bir öğretim üyesi yürütmüştür. Merkezin bilgi işlem altyapısı, veri toplama ve izlem işleri Halk Sağlığı Anabilim Dalından bir Epidemiyoloji Yan Dal Uzmanı ve beş araştırma görevlisi tarafından sağlanmıştır. Hasta aramalarını ise beş sekreter yürütmüştür. DEÜ Hastanesinde U07.3 tanı kodu alan hastalar ve PCR testi pozitif olan hastalar Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) üzerinden belirli aralıklarla taranarak hasta veri tabanı oluşturulmuştur (202).

Hasta verileri, teşhis tarihi, yaş, cinsiyet ve iletişim bilgileri dahil olmak üzere, HBYS aracılığıyla elde edilmiştir. Hasta ile iletişime geçilemediği durumlarda, iletişim bilgileri Sağlık Bakanlığı'nın Halk Sağlığı Yönetim Sistemi (HSYS) üzerinden kontrol edilmiştir. Hasta verileri işlenmeden önce anonim hale getirilmiştir. Hasta veri tabanına dahil edilen bireylerin periyodik izlemleri sistemli bir şekilde planlanmış, görevli personelin belirli sayıda izlem yapabilmesi için izlem formlarına erişimi sağlanmış ve her bir izleme ait veriler ayrı bir veritabanında saklanmıştır. Bu amaçla web tabanlı Google Sheets ve Google Forms programlarından faydalanılmıştır (202).



Şekil 2. COVID-19 İzlem Merkezi İşleyişi (202)

Görüşme formları için web tabanlı bir ara yüz oluşturulmuş ve görüşmeler sırasında veri kaydı yapılmıştır. İzleme dahil edilen hastaların 1., 3. ve 6. aylarda telefonla aranması planlanmış ve veri toplama işlemi yapılandırılmış bir görüşme formu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Her izleme dönemi için ayrı görüşme formları oluşturulmuştur. Görüşme formları, ilgili literatür gözden geçirilerek oluşturulmuş ve az sayıda sağlık çalışanı ve sağlık çalışanı olmayan kişilerde denendikten sonra anlaşılmayan veya işlemeyen kısımlar gözden geçirilmiş ve kullanılmaya başlanmıştır. Görüşme formları Google Forms üzerinde oluşturulmuş ve görüşmeler sırasında elde edilen bilgiler anında elektronik ortamda kaydedilerek bir veritabanında depolanmıştır. Görüşmeler ortalama 15-20 dakikalık bir süre içinde tamamlanmıştır. Sosyodemografik özellikler, hastanın yaşam veya ölüm durumu, doktor tarafından teşhis edilen kronik hastalık öyküsü, başlangıçtaki ve son 7 gün içindeki semptom sorgusu, yaşam kalitesi, COVID-19 teşhisi sonrası sağlık hizmetlerini kullanma durumu (poliklinik başvuruları, hastane yatışları, vb.) ve kullanım nedenleri gibi çeşitli veriler incelenmiştir (202).

3.5.2. DEÜ COVID-19 Mortalite Çalışması Kapsamında Yapılanlar

COVID-19 tanısı almış 18 yaş üstü 8955 hastayı içeren veri tabanı, 19.03.2020 tarihinden itibaren 31.05.2021 tarihine kadar DEÜ Hastanesi'ne başvuran hastalar arasından Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan bir Epidemiyoloji Yan Dal Uzmanı aracılığıyla COVİMER'den alınmıştır. 01.03.2022 tarihinde hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden yapılan sorgulamayla hastaların ölüp ölmediği bilgisine ulaşılmıştır. Analizlerde kısıtlılığa neden olabileceği gerekçesiyle ölen kişilerin yakınları tekrardan COVİMER'de görevli sekreter ve araştırma görevlisi tarafından aranarak ve hastane bilgi yönetim sistemi PROBEL üzerinden sorgulama yapılarak ölen hastalara ait eksik veriler tamamlanmaya çalışılmıştır.

3.6. Verilerin Değerlendirilmesi ve Analizi

Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için, sayı ve yüzde olarak, sürekli değişkenler için ortanca (IQR) olarak verilmiştir. Çalışmada ölümle ilişkili etmenlerin incelenmesinde sağkalım analizleri kullanılmıştır. Ölenler için sağkalım süresi, tanı alınan tarih ile ölümün olduğu tarih arasındaki süre; hayatta kalanlar için ise ilk tanı tarihi ile hastane bilgi yönetim sistemi PROBEL'den sorgulanan tarih arasındaki süre şeklinde hesaplanmıştır. Bağımsız değişkenlerin kategorileri sağkalım süresi açısından karşılaştırılırken Kaplan Meier

sağkalım eğrileri hazırlanarak sağkalım süreleri Log Rank testi ile karşılaştırılmıştır. Tüm nedenlere bağlı ölümü belirleyen faktörleri incelemek amacıyla Cox Regresyon Modelleri oluşturulmuştur. Analizde ileriye doğru değişken seçim yöntemi kullanılmıştır. Modele konacak değişkenlere karar verilirken Kaplan Meier analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı olan değişkenler dikkate alınmıştır. Analizler SPSS paket programı versiyon 26 ile yapılmıştır. İki yönlü p değeri <0.05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.7. Araştırmanın Zamanlama Çizelgesi

Araştırmanın planlanması Ocak 2022 sürecinde yapılmıştır. 15 Şubat 2022’de tez önerisi sunumu yapılmıştır. Şubat 2022’de etik kurula başvurulmuştur. Nisan-Mayıs 2022 sürecinde veri temizliği yapılmıştır. Eylül 2022’ye kadar veriler düzenlenmiş ve analizler yapılmıştır. Temmuz 2022 itibariyle tezin yazımı başlamıştır.

	2022												2023											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Literatür taraması																								
Hazırlık																								
Veri tabanlarını birleştirm e																								
Veri kontrolü ve temizliği																								
Hastane Bilgi Yönetim Sistemi üzerinden ölüm verisi bakma																								
Verilerin analiz edilmesi																								
Yazım																								

Şekil 3. Zamanlama çizelgesi

3.8. İzinler

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 23.03.2022-Karar No: 2022/11-01) (Ek 3).

Dokuz Eylül Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Başhekimliğinden etik kurul öncesi izin alınmıştır (24.01.2022) (Ek 3)



4- BULGULAR

4.1. Çalışma Grubunun Tanımlayıcı Bulguları

Çalışma grubundaki 8955 hastanın yaş ortancası 42 (31-55)'dir. Hastaların %64.9'u 50 yaş altı, %16.4'ü 50-59 yaş arası, %9.8'i 60-69 yaş arası, %5.7'si 70-79 yaş arası, %3.2'si 80 yaş üstüdür. Hastaların %51.2'si kadın, %48.8'i erkektir. Hastaların %35.5'i üniversite/yüksekokul mezunu, %27.8'i lise mezunu, %20.4'ü ilkokul mezunudur (n=7667). Hastaların %67.8'i evlidir (n=7750). Hastaların %26.5'i ev hanımı, %16.1'i emekli, %10.6'sı sağlık çalışanıdır (n=7596). Hastaların %67.7'si ekonomik durumunu orta, %19.1'i iyi, %10.4'ü kötü olarak ifade etmiştir (n=7530) (Tablo 3).

Tablo 3. Hastalara Ait Sosyodemografik Özelliklerin Dağılımı

Değişken	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet (N=8955)		
Erkek	4369	48.8
Kadın	4586	51.2
Yaş grupları (N=8955)		
50 yaş altı	5813	64.9
50-59 yaş	1468	16.4
60-69 yaş	878	9.8
70-79 yaş	511	5.7
80 yaş üstü	285	3.2
Eğitim (N=7667)		
Okuryazar değil	214	2.8
Okuryazar	136	1.8
İlkokul mezunu	1567	20.4
Ortaokul mezunu	897	11.7
Lise mezunu	2132	27.8
Üniversite /Yüksekokul mezunu	2771	35.5
Medeni hal (N=7750)		
Evli değil	2498	32.3
Evli	5252	67.8

Tablo 3. Hastalara Ait Sosyodemografik Özelliklerin Dağılımı (devamı)

Değişken	Sayı (n)	Yüzde (%)
Meslek (N=7596)		
Ev hanımı	1475	26.5
Emekli	1220	16.1
Sağlık çalışanı (doktor, hemşire, paramedik, hasta bakıcı vb.)	807	10.6
Beceri gerektiren, büro-saha ve benzeri işlerde çalışanlar (sekreter, bekçi, memur, kamu personeli vb.)	678	8.9
Mühendis, avukat, öğretmenlik, polis, asker gibi yüksek eğitim gerektiren işler	657	8.6
Sanayi, fabrika, inşaat, atölye vb işyerlerinde çalışan üretim işçisi	544	7.2
İşsiz/ Çalışmıyor	538	7.1
Tezgahtar, garson, pazarlama, kurye, kasiyer gibi işlerde çalışanlar	444	5.8
Öğrenci, eğitim hayatına devam ediyor	321	4.2
Düzensiz geliri olan işlerde çalışanlar (işporta, götürü ya da gündelikçilik gibi işler)	215	2.8
İşçi çalıştırmayan kendi hesabına çalışan esnaf, zanaatkar	166	2.2
Yanında 3'ten az işçi çalıştıran işveren	72	0.9
Yanında 3 ve üzerinde işçi çalıştıran işveren	60	0.8
Tarım işleri	34	0.4
Diğer	321	4.2
Ekonomik durum (N=7530)		
Çok kötü	157	2.1
Kötü	780	10.4
Orta	5098	67.7
İyi	1441	19.1
Çok iyi	54	0.7

COVID-19 tanısı almış hastaların %38.0'ında tanı öncesinde kronik hastalık bulunmaktadır (n=7812). Hastaların %16.7'sinde HT, %11.5'inde DM, %7.2'sinde KAH, %5.7'sinde tiroid hastalığı, %4.4'ünde astım görülmektedir. Diğer kronik hastalıklara ait bulgular Tablo 4'te yer almaktadır.

Tablo 4. Hastaların Kronik Hastalıklarının Dağılımı

Değişken (N=7812)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Hipertansiyon	1304	16.7
Diabetes Mellitus	898	11.5
Koroner arter hastalığı	560	7.2
Tiroid hastalığı	445	5.7
Astım	343	4.4
Hiperkolesterolemi	305	3.9
Kanser	214	2.7
Psikiyatrik hastalık	206	2.6
Romatolojik hastalık	192	2.5
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	156	2.0
Kalp yetmezliği	121	1.5
Böbrek yetmezliği	109	1.4
Migren	91	1.2
Demans	79	1.0
Alerji	67	0.9
Serebro vasküler hastalık	60	0.8
Anemi	58	0.7
Dermatolojik problem	45	0.5
Epilepsi	30	0.4
Siroz	29	0.4
Aritmi	28	0.4
Parkinson	18	0.2
Tüberküloz	3	0.0

Hastaların %65.9'u hiç sigara kullanmadığını, %16.8'i düzenli olarak sigara kullandığını ifade etmiştir (n=5805). Hastaların %84.3'ü COVID-19 döneminde sigara

tüketiminin değişmediğini, %13.6'sı azaldığını, %2.1'i arttığını belirtmiştir. Hastaların %67.6'sı hiç alkol tüketmediğini, %27.1'i ara sıra alkol tükettiğini belirtmiştir. Diğer bilgilere Tablo 5'ten ulaşılabilir.

Tablo 5. Hastaların Sigara, Alkol Tüketimi ve Pandemi Döneminde Alışkanlıklarında Azalma Durumu

Değişken	Sayı (n)	Yüzde (%)
Sigara (N=5805)		
Hayır, hiç kullanmadım	3827	65.9
Eskiden kullanıyordum, COVID-19 hastalığı nedeniyle bıraktım	96	1.7
Eskiden kullanıyordum, COVID-19 hastalığı dışı bir nedenle bıraktım	502	8.6
Evet, ara sıra kullanıyorum	407	7.0
Evet, düzenli olarak (günde en az 1 adet) kullanıyorum	973	16.8
Alkol (N=5788)		
Hayır, hiç kullanmadım	3915	67.6
Eskiden kullanıyordum, COVID-19 hastalığı nedeniyle bıraktım	33	0.6
Eskiden kullanıyordum, COVID-19 hastalığı dışı bir nedenle bıraktım	169	2.9
Evet, ara sıra kullanıyorum	1570	27.2
Evet, düzenli olarak her gün kullanıyorum	101	1.7

COVID-19 test yaptıran hastaların test yaptıрма nedenleri ve başvuru anındaki şikayetlerinin dağılımı Tablo 6'da sunulmuştur. Hastalar COVID-19 testi yaptıрма nedeni olarak en sık şikayet varlığı (%55.2) ve COVID-19 hastasıyla temaslarının olduğunu (%20.4) belirtmiştir. Başvuru anındaki şikayetler arasında en yaygın olanı halsizliktir (%51.6). Bu şikayetleri kas ağrısı (%50.6), koku kaybı (%40.9), tat kaybı (%38.2) takip etmektedir.

Tablo 6. Hastaların Test Yaptırma Nedenleri ve Başvuru Anındaki Şikayetlerin Dağılımı

Değişken	Sayı (n)	Yüzde (%)
COVID-19 test yaptırma nedeni (N=5777)		
Şikayetim vardı	3190	55.2
COVID-19 hastasıyla temasım vardı	1179	20.4
Hem şikayetim vardı hem temaslıydım	995	17.2
Tarama amacıyla	388	6.7
Hatırlamıyorum/ Bilmiyorum	25	0.4
Başvuru Anındaki Yakınmalar	Sayı (n)	Yüzde (%)
Halsizlik (N=5908)	3046	51.6
Kas ağrısı (N=5907)	2988	50.6
Koku kaybı (N=5907)	2414	40.9
Tat kaybı (N=5907)	2256	38.2
Baş ağrısı (N=5908)	2156	36.5
Öksürük (N=5908)	1912	32.4
Ateş şikayeti (N=5908)	1651	27.9
Farenjit benzeri semptomlar (N=5907)	1160	19.6
Nefes darlığı (N=5907)	940	15.9
Kusma/ishal (N=5907)	692	11.7
ÜSYE benzeri semptomlar (N=5908)	499	8.4
İştahsızlık (N=5908)	373	6.3
Karın ağrısı (N=5907)	297	4.7
Görme bozukluğu (N=5907)	69	1.2
Duyuma bozukluğu (N=5907)	46	0.8
Nefes darlığı (N=5907)	22	0.4

Toplam 8955 hastanın 7696 (%85.9)'sı ayaktan tedavi görmüş, 914 (%10.2)'ü servise, 345 (%3.9)'i yoğun bakıma yatmıştır. 259 hastanın hem servise hem de yoğun bakıma yatırışı yapılmıştır (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların İlk Başvuruda Tedavilerinin Yapıldığı Yerlerin Dağılımı

Değişken (N=8955)	Sayı (n)	Yüzde (%)
DEÜ Hastane Yatış		
Ayaktan	7696	85.9
Servis	914	10.2
Yoğun Bakım	345	3.9

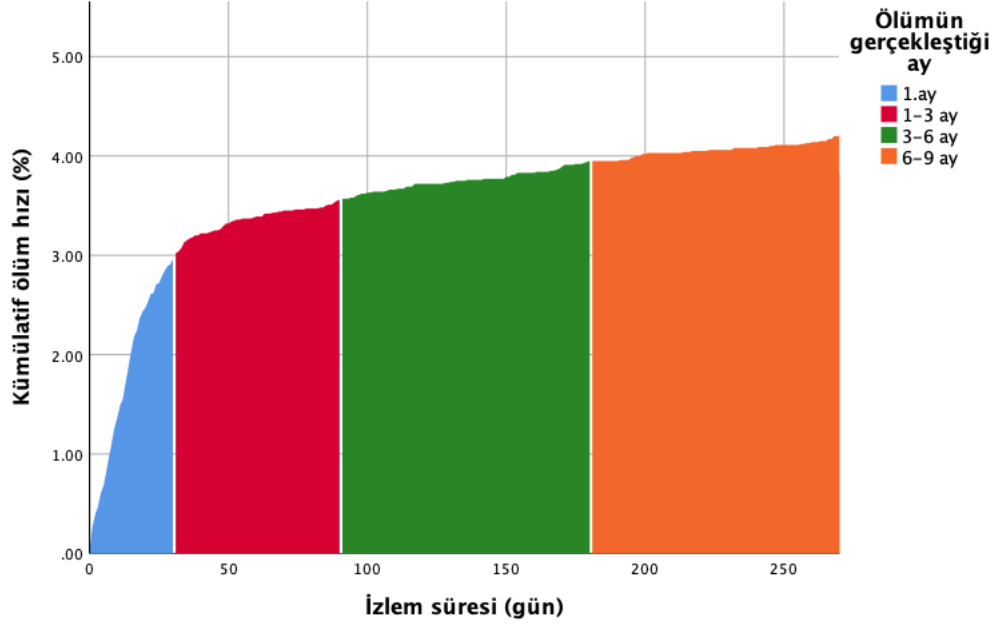
4.2. COVID-19 Tanısı Almış Olgularda Ölüm

Tablo 8, COVID-19 hastalarının 1., 3. ve 6. aylarda ölüm hızlarının dağılımını göstermektedir. Tablodaki veriler toplam 8955 hastayı kapsamaktadır. İzlem süresi boyunca toplam 421 hasta ölmüştür. Tüm nedenlere bağlı kümülatif ölüm hızı %4.7'dir. Hastalarda kümülatif tüm nedenlere bağlı ölüm hızları 1. ayda %3.0, 3. ayda %3.6 ve 6. ayda %3.9 ve 9. Ayda %4.2'dir.

Tablo 8. Hastaların Bir, Üç ve Altıncı Ay Ölüm Hızları

Ölüm (n=8955)	Sayı (n)	Yüzde (%)
1. ay	265	3.0
3. ay	319	3.6
6. ay	354	3.9
9. ay	376	4.2

Şekil 4'te 1., 3., 6., ve 9. Aylara Göre Kümülatif Ölüm Hızları gösterilmektedir.



Şekil 4. 1., 3. 6. Ve 9. Aylara Göre Kümülatif Ölüm Hızları

Tüm nedenlere bağlı ölüm hızları evde tedavi edilen hastalarda (%0.8) daha düşükken, serviste yatan hastalarda (%12) ve yoğun bakım hastalarında (%72.2) daha yüksektir. Hastalar ortalanca 452 (330-482) gün izlenmiş olup, 421 (%4.7) hastanın öldüğü gözlenmiştir; 261 (%61.9) ölüm Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi'ne ilk başvuruda gerçekleşirken, 160 (%39.1) ölüm hastaneden taburcu olduktan sonra dış merkezde meydana gelmiştir. Evde tedavi edilen hastaların %0.3'ü, servise yatanların %3.6'sı, yoğun bakıma yatanların %59.4'ü 28 gün içinde ölmüştür. Evde tedavi edilen hastaların %0.5'i, servise yatanların %8.4'ü, yoğun bakıma yatanların %12.8'i 28 günden sonra ölmüştür. Hastaların 259 (%2.9)'u 28 gün içinde ölerken, 162 (%1.8)'si 28 günden sonra ölmüştür (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların İlk Başvuruda Tedavilerinin Yapıldığı Yer, Ölümün Gerçekleştiği Yer ve Ölümün Gerçekleşme Süresine Göre Tüm Nedenlere Bağlı Ölüm Hızları

	Toplam (n=8955)		Ayaktan (n=7696)		Servis (n=914)		Yoğun bakım (n=345)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Toplam ölüm	421	4.7	62	0.8	110	12	249	72.2
Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi ölüm	261	2.9	11	0.1	23	2.5	227	65.8
Dış merkez ölüm	160	1.8	51	0.7	87	9.5	22	6.4
28 gün içinde ölüm	259	2.9	21	0.3	33	3.6	205	59.4
28 günden sonra ölüm	162	1.8	41	0.5	77	8.4	44	12.8

Tablo 10’da tüm nedenlere bağlı mortalite açısından çeşitli değişkenlerin sağkalım üzerindeki etkisi incelenmiştir. Kadınlarda ortalama sağkalım süreleri erkeklerden daha uzundur ($p<0.001$). 50 yaş altındaki hastalarda ortalama sağkalım en uzun (702.7), 80 yaş üstünde en kısadır (381.0). Yaş grupları arasında sağkalım düzeyleri anlamlı olarak farklıdır ($p<0.001$). Hastaların evli ya da bekar oluşları tüm nedenlere bağlı mortalite üzerinde etkili bulunmamıştır ($p=0.319$). Analizler cinsiyete göre tabakalandığında sağkalım düzeyleri evli olmayan erkeklerde evli olanlara göre anlamlı olarak yüksek ($p=0.002$), evli olmayan kadınlarda evli kadınlarda göre anlamlı olarak düşük çıkmıştır ($p<0.001$). Yüksek eğitim düzeyine sahip olanlarda ortalama sağkalım süresi eğitim seviyesi düşük olan diğer gruplara göre anlamlı olarak uzundur ($p<0.001$). Algılanan ekonomik durum sağkalım üzerinde etkili bulunmamıştır ($p=0.271$). Hiç alkol tüketmemiş hastaların daha önce alkol tüketmiş olanlar ve halen tüketenlerden sağkalım düzeyi düşük bulunmuştur ($p<0.001$). Hiç sigara kullanmamış hastaların daha önce sigara kullanmış olanlar ve halen kullananlardan sağkalım düzeyi yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Kronik hastalığı olan hastalarda olmayanlara göre sağkalım düzeyi düşüktür ($p<0.001$). Kronik hastalık sayısı arttıkça sağkalım düzeyi düşmektedir ($p<0.001$). Tanı öncesi şikayeti olmayan hastalarla olan hastaların sağkalım düzeyleri farklı değildir ($p=0.191$). ilk 28 gün içinde gerçekleşen ölümlerde tanı öncesi şikayet varlığı anlamlı bir ilişki oluşturmazken, 28 günden sonra gerçekleşen ölümlerde tanı öncesi şikayeti olan grubun sağkalım düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Ek 1). Tanı öncesi şikayet sayısı arttıkça

sağkalım düzeyi düşmektedir ($p<0.001$). Yoğun bakıma yatırışı yapılan hastaların sağkalım düzeyleri, servise yatırılan ve ayaktan tedavi alan hastalara göre düşüktür ($p<0.001$).

Tablo 10. Hastaların Klinik ve Sosyodemografik Faktörlere Göre Tüm Nedenlere Bağlı Ölüm Hızları ve Ortalama Sağkalım Süreleri

		Ölüm sayısı (%)	Ortalama sağkalım süresi (gün)	Log-Rank (p)
Yaş grupları	50 yaş altı (n=5813)	22 (0.4)	702.7	<0.001
	50-59 (n=1468)	46 (3.1)	692.7	
	60-69 (n=878)	81 (9.2)	642.5	
	70-79 (n=511)	128 (25.0)	539.5	
	80 yaş üstü (n=285)	144 (50.5)	381.0	
Cinsiyet	Kadın (n=4586)	160 (3.5)	682.7	<0.001
	Erkek (n=4369)	261 (6.0)	672.2	
Medeni hal	Evli (n=5252)	266 (5.1)	671.6	0.319
	Bekar (n=2498)	139 (5.6)	666.0	
Eğitim	Yüksek eğitim düzeyi (n=4837)	76 (1.6)	694.7	<0.001
	İlk / ortaokul seviye eğitim (n=2429)	142 (5.8)	665.9	
	Okuryazar / Okuryazar değil (n=322)	36 (10.8)	633.5	
Algılanan ekonomik durum	Kötü (n=937)	23 (2.5)	688.9	0.271
	Orta (n=5098)	170 (3.3)	683.1	
	İyi (n=1495)	42 (2.8)	687.0	
Alkol	Hiç tüketmemiş (n=3916)	157 (4.0)	468.3	<0.001
	Daha önce tüketmiş/ halen tüketiyor (n=1873)	35 (1.9)	477.1	

Tablo 10. Hastaların Klinik ve Sosyodemografik Faktörlere Göre Tüm Nedenlere Bağlı Ölüm Hızları ve Ortalama Sağkalım Süreleri (devamı)

		Ölüm sayısı (%)	Ortalama sağkalım süresi (gün)	Log-Rank (p)
Sigara	Hiç kullanmamış (n=3881)	175 (4.5)	465.6	<0.001
	Daha önce kullanmış/halen kullanıyor (n=1051)	112 (10.7)	462.7	
Kronik hastalık varlığı	Evet (n=2967)	360 (12.1)	623.9	<0.001
	Hayır (n=5988)	61 (1.0)	706.1	
Kronik hastalık sayısı	0 (n=5988)	61 (1.0)	706.1	<0.001
	1-2 (n=2341)	216 (9.2)	642.9	
	3≥ (n=626)	144 (23.0)	551.3	
Tanı öncesi şikayet varlığı	Evet (n=5213)	223 (4.3)	571.6	0.191
	Hayır (n=3742)	198 (5.3)	679.1	
Tanı öncesi şikayetlerin sayısı	0 (n=3742)	198 (5.3)	679.1	<0.001
	1-2 (n=1624)	136 (8.4)	608.3	
	3> (n=3589)	87 (2.4)	518.8	
İlk başvuruda tedavinin yapıldığı yer	Ayaktan (n=7696)	62 (0.8)	699.0	<0.001
	Servis (n=914)	110 (12.0)	637.6	
	Yoğun bakım (n=345)	249 (72.2)	215.0	

Sağkalım düzeyleri, diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, kanser, böbrek hastalığı, kronik akciğer hastalığı, siroz, serebrovasküler hastalık, demanslı COVID-19 hastalarıyla hastalığı olmayanlar arasında anlamlı şekilde farklıdır ($p<0.05$), sadece astım öyküsü olan erkek ($p=0.802$) ve kadınlarda ($p=0.094$) ilişki bulunmamıştır. Yüksek kolesterol düzeyleri erkeklerde sağkalım açısından fark ettirirken kadınlarda anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0.056$). Erkeklerde tiroid hastalığı sağkalım

düzeyleri üzerinde etkili çıkmamıştır ($p=0.927$). Kadınlarda tiroid hastalığı varlığında sağkalım düzeyleri değişmektedir ($p=0.047$) (Tablo 11).

Tablo 11. Erkek ve Kadın COVID-19 Hastalarında Bağımsız Değişken Kategorilerinde Kronik Hastalıklar Açısından Ortalama Hayatta Kalma Süreleri

Erkek				Kadın			
	Ölüm sayısı (%)	Ortalama sağkalım süresi (gün)	Log-Rank (p)		Ölüm sayısı (%)	Ortalama sağkalım süresi (gün)	Log-Rank (p)
Diabetes Mellitus							
Hayır (n=3397)	190 (5.6)	667.5	<0.001	Hayır (n=3517)	98 (2.8)	686.4	<0.001
Evet (n=421)	70 (16.6)	587.9		Evet (n=477)	61 (12.8)	617.7	
Hipertansiyon							
Hayır (n=3236)	159 (4.9)	672.2	<0.001	Hayır (n=3272)	72 (2.2)	690.0	<0.001
Evet (n=582)	101 (17.4)	583.7		Evet (n=732)	87 (12.0)	627.0	
Koroner arter hastalığı							
Hayır (n=3501)	175 (5.0)	671.1	<0.001	Hayır (n=3751)	123 (3.3)	683.1	<0.001
Evet (n=317)	85 (26.8)	524.0		Evet (n=243)	36 (14.8)	601.0	
Kalp yetmezliği							
Hayır (n=3751)	227 (6.1)	664.0	<0.001	Hayır (n=3940)	137 (3.5)	681.9	<0.001
Evet (n=67)	33 (49.3)	304.4		Evet (n=54)	22 (40.7)	372.3	

Tablo 11. Erkek ve Kadın COVID-19 Hastalarında Bağımsız Değişken Kategorilerinde Kronik Hastalıklar Açısından Ortalama Hayatta Kalma Süreleri (devamı)

Erkek				Kadın			
	Ölüm sayısı (%)	Ortalama sağkalım süresi (gün)	Log-Rank (p)		Ölüm sayısı (%)	Ortalama sağkalım süresi (gün)	Log-Rank (p)
Kanser							
Hayır (n=3718)	211 (5.7)	666.5	<0.001	Hayır (n=3880)	120 (3.1)	683.9	<0.001
Evet (n=100)	49 (49.9)	397.0		Evet (n=114)	39 (34.2)	491.7	
Yüksek kolesterol							
Hayır (n=3675)	242 (6.7)	660.5	<0.05	Hayır (n=3832)	148 (3.9)	679.4	0.056
Evet (n=143)	18 (12.6)	614.1		Evet (n=162)	11 (6.8)	656.5	
Tiroid hastalığı							
Hayır (n=3759)	256 (6.8)	659.1	0.927	Hayır (n=3608)	151 (4.2)	677.4	0.047
Evet (n=59)	4 (6.8)	627.2		Evet (n=386)	8 (2.1)	690.2	
Böbrek hastalığı							
Hayır (n=3761)	231 (6.1)	663.4	<0.001	Hayır (n=3942)	141 (3.6)	681.1	<0.001
Evet (n=57)	57 (50.9)	371.0		Evet (n=52)	18 (34.6)	443.1	

Tablo 11. Erkek ve Kadın COVID-19 Hastalarında Bağımsız Değişken Kategorilerinde Kronik Hastalıklar Açısından Ortalama Hayatta Kalma Süreleri (devamı)

Erkek				Kadın			
	Ölüm sayısı (%)	Ortalama sağkalım süresi (gün)	Log-Rank (p)		Ölüm sayısı (%)	Ortalama sağkalım süresi (gün)	Log-Rank (p)
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı							
Hayır (n=3729)	230 (6.2)	663.7	<0.001	Hayır (n=3927)	152 (3.9)	679.3	<0.05
Evet (n=89)	30 (33.7)	478.3		Evet (n=67)	7 (11.4)	621.0	
Astım							
Hayır (n=3723)	253 (6.8)	659.2	0.802	Hayır (n=3746)	154 (4.1)	677.8	0.094
Evet (n=95)	7 (7.4)	629.5		Evet (n=248)	5 (2.0)	684.6	
Siroz							
Hayır (n=3787)	255 (6.7)	659.7	<0.005	Hayır (n=3985)	157 (3.9)	678.8	<0.05
Evet (n=20)	5 (25.0)	536.2		Evet (n=9)	2 (22.2)	440.4	
Serebrovasküler hastalık							
Hayır (n=3787)	247 (6.5)	661.0	<0.001	Hayır (n=3965)	151 (3.8)	670.5	<0.001
Evet (n=31)	13 (41.9)	420.0		Evet (n=29)	8 (27.6)	546.3	
Demans							
Hayır (n=3791)	243 (6.4)	661.9	<0.001	Hayır (n=3942)	125 (3.2)	683.8	<0.001
Evet (n=27)	17 (63.0)	232.3		Evet (n=52)	34 (63.4)	296.8	

4.3. Tüm Nedenlere Bağlı Ölüm Riskiyle İlgili Bulgular

Cox regresyon modeline toplam 4767 (%53.2) hastanın verisi dahil edilmiştir. Hastaların 4614 (%51.5)'ünün verisi sansürlenmişken, 153 (%1.7) hastada ölüm gerçekleşmiştir. Erkek COVID-19 hastalarında kadınlara göre tüm nedenlere göre ölüm riski %70 daha fazladır (HR:1.7; %95 CI:1.4-2.1). Yaşlılarda tüm nedenlere bağlı ölüm riski daha yüksektir. 80 yaşın üzerinde 50 yaşın altındakilere göre 175 kat (HR: 175.7; %95 CI: 112.1-275.3) ölüm riski daha yüksek bulunmuştur. İlk / orta seviye eğitime sahip kişilerin, yüksek öğretim alanlara göre tüm nedenlere bağlı ölüm riski 3.7 kat daha yüksektir (HR = 3.7, %95 CI 2.8-5.0). Okuryazar olan ya da okuryazar olmayan gruptaki bireylerin ise yüksek öğretim alanlara göre tüm nedenlere bağlı ölüm riski yaklaşık 7.1 kat daha yüksektir (HR = 7.1, %95 CI 4.7-10.5). Üç veya daha fazla kronik hastalığı olan kişilerde tüm nedenlere bağlı ölüm riski, kronik hastalığı olmayan kişilere göre daha yüksek bulunmuştur (HR: 25.3; %95 CI: 18.8-34.2). Hiç alkol kullanmayanlarda daha önce kullananlara göre tüm nedenlere bağlı ölüm riski 2.1 kat daha yüksektir (HR: 2.1; %95 GA: 1.4-3.0). Sigarayı bırakmış veya halen sigara içenlerde tüm nedenlere bağlı ölüm riski içmeyenlere göre 2.1 kat daha yüksek bulunmuştur (HR: 2.1; %95 GA: 1.5-2.9). Hiçbir semptomu olmayan kişilerde tüm nedenlere bağlı ölüm riski, üç veya daha fazla semptomu olanlara göre 3.5 kat daha yüksektir (HR:3.5; %95 CI:2.7-4.6). Yoğun bakımda yatan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm riski ayaktan hastalara göre 170.8 kat daha yüksektir (HR:170.8; %95 CI: 128.9-226.2) (Tablo 12).

Modele alınan tüm faktörlere göre düzeltme yapılan çok değişkenli Cox regresyon modelinde 80 yaş üstü hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm riski 50 yaş altı hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (aHR:20.9; %95 CI: 10.1-43.0). Tüm nedenlere bağlı ölüm riski sigarayı bırakmış veya halen sigara içenlerde içmeyenlere göre daha yüksektir (aHR:1.6; %95 CI: 1.2-2.3). Tanı öncesi şikayeti olmayan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm riski 3 ve daha fazla şikayeti olanlara göre artmıştır (aHR:1.5; %95 CI: 1.1-2.2). Yoğun bakımda yatan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm riski (aHR:58.0; %95 CI: 36.5-96.1) ayaktan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların Tüm Nedenlere Bağlı Ölümmler İçin Kaba ve Düzeltlmş Zarar Oranları

		HR (%95 CI)	aHR (%95 CI)
Yaş grupları	50 yaş altı	Ref.	Ref.
	50-59	8.4 (5.0-13.9)	3.3 (1.5-7.2)
	60-69	25.5 (15.9-41.0)	7.2 (3.5-14.7)
	70-79	75.8 (48.2-119.1)	11.8 (5.9-23.0)
	80 yaş üstü	175.7 (112.1-275.3)	20.9 (10.1-43.0)
Cinsiyet	Kadın	Ref.	-
	Erkek	1.7 (1.4-2.1)	-
Eğitim	Yüksek eğitim düzeyi	Ref.	-
	İlk / ortaokul seviye eğitim	3.7 (2.8-5.0)	-
	Okuryazar / okuryazar değil	7.1 (4.7-10.5)	-
Alkol	Daha önce kullanmış / Şu anda kullanıyor	Ref.	-
	Hiç kullanılmamış	2.1 (1.4-3.0)	-
Sigara	Hiç kullanılmamış	Ref.	Ref.
	Daha önce kullanmış / Şu anda kullanıyor	2.1 (1.5-2.9)	1.6 (1.2-2.3)
Tanı öncesi kronik hastalık sayısı	0	Ref.	-
	1-2	9.4 (7.1-12.6)	-
	3≥	25.3 (18.8-34.2)	-
Tanı öncesi şikayet sayısı	3≥	Ref.	Ref.
	1-2	3.5 (2.7-4.6)	2.5 (1.7-3.7)
	0	2.0 (1.5-2.6)	1.5 (1.1-2.2)
İlk başvuruda tedavinin yapıldığı yer	Ayaktan	Ref.	Ref.
	Servis	14.5 (10.6-19.9)	5.5 (3.3-9.3)
	Yoğun bakım	170.8 (128.9-226.2)	58.0 (36.5-92.1)

5- TARTIŞMA

Dokuz Eylül Üniversite Hastanesine başvuran 8955 COVID-19 hastasının tüm nedenlere bağlı ölüm açısından değerlendirildiği bu çalışmada (DEÜ Hastanesi COVID-19 Mortalite Çalışması) izlem sürecinde tüm nedenlere bağlı mortalite hızı %4.7 olarak çıkmıştır. İzlem süresi içerisinde kaydedilen ölümlerin çoğunluğu, ilk hastane başvurusunda yoğun bakım ünitesine yatırılan hasta grubunda görülmüştür. Ölümlerin büyük kısmı akut dönemde gerçekleşmiştir.

Yaş artışı, sigara kullanmak, tanı öncesi şikayetlerin sayısının azalması ve ilk başvuruda tedavinin yoğun bakım ya da serviste yapılması çok değişkenli analizlerde değerlendirildiğinde tüm nedenlere bağlı ölüm riskini artıran en önemli nedenlerdir. Tek değişkenli analizlerde değerlendirildiğinde erkek cinsiyet, düşük eğitim düzeyi, tanı öncesi kronik hastalık sayısının artması, alkol kullanmamak tüm nedenlere bağlı ölüm riskini artıran diğer nedenler olarak çıkmıştır.

5.1. Ölüm Hızları

DEÜ Hastanesi COVID-19 Mortalite Çalışmasında tüm nedenlere bağlı gerçekleşen ölümlerin %2.9'u Dokuz Eylül Hastanesinde, %1.8'i üniversite dışında gerçekleşmiştir. Ölen hastaların çoğunluğu ilk başvuru sırasında durumu kötü olup hastane yatışı sırasında ölenlerdir. Hastaların 1.ayda %3.0'ı, 3.ayda %3.6'sı, 6.ayda toplam %3.9'u ölmüştür. Ölümlerin büyük kısmının akut dönemde gerçekleşmesi, doğrudan COVID-19 nedenli ölümlere işaret etmektedir. Ramzi ve ark.'nın çalışmasında taburculuk sonrası 30 gün, 90 gün ve 1 yıl boyunca tüm nedenlere mortalite hızları sırasıyla %7.5, %7.6 ve %7.8'dir. Aynı çalışmada yüksek kalitedeki çalışmalardan elde edilen veri değerlendirilmiş olup taburculuk sonrasındaki 1 yılda tüm nedenlere bağlı ölüm hızı %4.0 olarak belirtilmiştir (203). Bazı hastalar için iki yılı geçen takip sürelerine rağmen, bu değer DEÜ Hastanesi COVID-19 Mortalite Çalışmasındaki kümülatif mortalite hızına yakın bir değerdir.

İyileşen COVID-19 hastaları ve bu hastaların takibinden elde edilen bilgiler, ölümlerin taburcu olduktan sonra bir yıl içinde meydana geldiğini göstermiştir. Ramzi ve ark.'nın (203) çalışmasına göre iyileşen COVID-19 hastalarının taburculuk sonrası mortalite hızları, farklı kaynaklarda %0 (204) ile %37 (205) arasında değişmektedir. Ancak var olan literatürdeki çalışmalar homojenlikten uzaktır ve çoğunlukla tek merkezlidir. Bu çalışmalar arasında takip süreleri ve COVID-19 hastalarının klinik koşulları açısından önemli farklılıklar bulunmaktadır, bu da sonuçların yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Aynı çalışmada ülkelere göre taburcu olduktan sonraki süreçte tüm nedenlere bağlı mortalite hızı en yüksek İtalya'da (%12.7), en

düşük Bangladeş'te (%0) gösterilmiştir. Taburculuk sonrası tüm nedenlere bağlı ölüm hızları gelişmiş ülkelerde %7.7 iken, gelişmekte olan ülkelerde %3.84'tür. Çalışmalardaki bu farklılık gelişmekte olan ülkelerdeki eksik ölüm kayıtları ve yanlış takip süreçleri nedeniyledir (203).

İsveç'te ulusal düzeyde yapılmış bir çalışmada COVID-19 hastalarında genel nüfusa göre ölüm hızları daha yüksek bulunmuştur. Genel popülasyonda %0.1-0.2 düzeyinde olan ölüm hızları, 65.530 COVID-19 hastasında 1.ayda %4.1, 2. ayda %4.4, 3.ayda %4.6 düzeyindedir (206). Esmaili ve ark.'nın çalışmasında genel mortalite hızı %1 olarak çıkmıştır (207). Bilinski ve ark.'nın çalışmasında yüz bin COVID-19 hastasında mortalite hızları ülkeler arasında karşılaştırılmış olup en düşük hız yüz bin kişide 3.7 ile Yeni Zelanda'da görülürken, ABD'de en az aşılmanın görüldüğü eyaletlerde yüz bin kişide 146 düzeylerine çıktığı görülmüştür (208).

DSÖ'nün 13 Ekim 2023 tarihli verilerine göre COVID-19 hastalarında CFR 0.9 düzeyindedir. Aynı tarihte en çok vakanın görüldüğü ülke olan ABD'de CFR 1.0, salgının ilk çıktığı ülke olan Çin'de 0.1, Türkiye'de 0.5 düzeyindedir (209). Bu rakamlarla karşılaştırıldığında DEÜ Hastanesi COVID-19 Mortalite Çalışmasındaki hastaneye ilk başvuru döneminde tedavi uygulandığı sırada görülen ölümler %2.9, ilk bir ayda gerçekleşen ölümler %3.0 düzeyindedir. Bu rakamların yüksek olması hastanemizin bulunduğu bölgede yaşlı popülasyonunun yüksek olmasından kaynaklanmış olabilir. Hastaneye başvuran hastaların %64.9'u 50 yaş altı, %3.2'si 80 yaş üstüdür. COVID-19 ölümlerinin %60'ından fazlası akut dönemde gerçekleşmiş olup, akut dönemde tedavi aldıkları sırada ölen hastaların %60'ından fazlası yoğun bakım yatışı yapılanlardır. Horita ve Fukukomoto'nun çalışmasına göre 2020 Şubat ve Mart aylarında küresel CFR değerleri %1.7 ila %39.0 arasında değişmekteyken, Temmuz ve Ağustos 2022'de %0.3'ün altına düşmüştür. Küresel CFR değerleri, Şubat 2020'de %8.5 iken Ağustos 2022'de %0.2'ye düşmüştür. Tahmini göreceli risk azalması 2.5 yıl içinde %96.8 olarak bulunmuştur (210). Bu çalışmada görüldüğü gibi salgının seyri boyunca CFR'lerde düşüş görülmüştür. DEÜ Hastanesi COVID-19 Mortalite Çalışmasındaki bulgular salgının ilerleyen dönemlerinde yapılmış olan çalışmalardan daha yüksek mortalite hızlarına bu sebeple sahip olabilir.

Yaşlı, erkek, düşük eğitime sahip, çok sayıda kronik hastalığı olan, alkol tüketen, sigara kullanma öyküsü ve halen sigara içme alışkanlığı olan, ilk başvuruda servise ya da yoğun bakıma yatan COVID-19 hastalarında, bu risk faktörlerinin varlığında hastane içinde ölüm daha fazla görülmüştür (Ek 1). Tanıdan sonraki 28 gün içinde ölmeyen hastalarda, 28 gün içinde ölenlerin risk faktörlerinin yanında tanı öncesi şikayetlerin yok ya da var olması ölüm için ayırt ettirici bulunmuştur. DEÜ Hastanesi COVID-19 Mortalite Çalışmasında akut dönemde

ölenlerin büyük çoğunluğunun yoğun bakıma yatışı yapılan hastalar olduğu görülmüştür. Ölümünün büyük çoğunluğu ilk 28 gün içinde gerçekleşmiştir. Bu bulgu, COVID-19'un başlangıç dönemindeki ciddi komplikasyonların ve mortalitenin yüksek olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, erken teşhis, uygun tedavi ve hastalığın ilerlemesini önlemeye yönelik önlemler önemlidir.

DEÜ Hastanesi COVID-19 Mortalite Çalışmasında hastane içi mortalite yoğun bakıma yatışı yapılan hastalarda %65.8 ile en yüksek düzeydedir. Rieg ve ark.'nın çalışmasında başvuruda yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalarda mortalite %47 oranında görülmüştür (211). Çalışmalar arasındaki bu farklılık çalışmalara dahil edilen örneklerimin farklılığından kaynaklanmış olabilir. Hu ve ark.'nın çalışmasında hastaların %10.8'i hastaneye ilk başvuru döneminde, tedavi sürecinde ölmüştür (212). DEÜ Hastanesi COVID-19 Mortalite Çalışmasında hastaların %28.5'i hastaneye ilk başvurusunda, tedavi aldığı sırada ölmüştür. Sonuçların farklı olması çalışmaların farklı dönemlerde yapılmış olmasından, hasta popülasyonundan ve uygulanan tedavi algoritmalarının farklılığından kaynaklanmış olabilir.

Dessie ve Zewotir'in metaanaliz çalışmasında 423.117 COVID-19 hastasında hastaneye yatanlarda havuzlanmış mortalite prevalansı %17.6 olarak çıkmıştır (213). Martinot ve ark.'nın çalışmasında akut dönemde ölüm %19.1 iken, ölen hastaların %38.3'ünün yoğun bakım hastaları olduğu belirtilmiştir (199). Greco ve ark.'nın 4.994 yoğun bakım hastasında yaptıkları çalışmada akut dönemde COVID-19 nedeni ölüm hızı %32.7 olarak çıkmıştır (214). Toplam 1.166 hasta üzerinde gerçekleştirilen ve salgının birinci ve ikinci dalgalarının sonuçlarının yer aldığı bir çalışmada, kötü durumdaki hastaların ve yoğun bakımda zorluk yaşayanların 28 günlük mortalite hızları daha fazla çıkmıştır (215).

DEÜ Hastanesi COVID-19 Mortalite Çalışmasında hastalığın akut döneminde ölmeyip hastane dışında ölen hastaların büyük kısmı ilk başvuruda servis yatışı yapılan hastalardır. Yoğun bakım yatışı yapılan hastaların büyük bir çoğunluğu akut dönemde öldüğü için sağ kalan hastalar uzun izlem sürelerinde herhangi bir nedene bağlı olarak ölmüşlerdir. Ayaktan tedavi edilen hastalar sayıca fazla olduğu için uzun dönemde tüm nedenlere bağlı olarak ölümün gerçekleşmesi beklenen bir bulgudur. Ancak DEÜ Hastanesi COVID-19 Mortalite Çalışmasında hastaların %5.1'inde dış merkez yatışı olmuştur (Ek 1).

5.2. Risk faktörleri

Yaş, COVID-19 hastalarında mortalite riskini artırmaktadır (216). DEÜ COVID-19 Mortalite Çalışmasında 50 yaş ve altı referans alındığında 80 yaş üstü bireylerin tüm diğer faktörlere göre düzeltme yapıldığında tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin 20 kattan fazla arttığı

gösterilmiştir. Bergman ve ark.'nın çalışmasında yaş arttıkça tüm nedenlere bağlı ölüm riski anlamlı olarak artmaktadır. 0-19 yaş referans alındığında 90 yaş üstü grupta mortalite riski 93 kattan fazla artmıştır (206). Bonanad ve ark.'nın 611.583 COVID-19 hastası üzerinde yaptıkları metaanaliz çalışmasında 80 yaş ve üstünde en yüksek mortalite düzeylerinin görüldüğü belirtilmiştir. 50-59 yaş arasındakilerle kıyaslandığında, 60-69 yaş arasındakilerde 3.1 kat mortalite riski artmıştır (217). Dessie ve Zewotir'in metaanaliz çalışmasında COVID-19 hastalarında ileri yaşta ölüm riskinin %30 arttığı gösterilmiştir (213). Williamson ve ark.'nın çalışmasında 80 yaş ve üstündekilerin, 50-59 yaş arasındakilere kıyasla 20 kat daha fazla ölüm riski altında olduğu görülmüştür (218). Parohan ve ark.'nın metaanaliz çalışmasında 65 yaşın altındaki bireylere kıyasla 65 yaş ve üstü bireylerde COVID-19 ile ilişkili ölüm riski yaklaşık olarak 4.5 kat artmıştır (166).

Yaşlanmanın bağışıklık sistemi dahil olmak üzere çeşitli sistemlerin işlevinde bozulmaya yol açması nedeniyle bu durum ortaya çıkabilir. İmmün sistemin yaşlanması olarak bilinen bağışıklık fonksiyonunda kademeli bir düşüş ve sistemik iltihaplanmanın yaşla birlikte kronik bir hal alması iki önemli nedendir (219). Ayrıca, yaşlı bireylerde komorbiditelerin artan yaygınlığı, yaşlanmanın yüksek ölüm riskiyle ilişkilendirilmesinde bir diğer neden olabilir (220). Çalışmalarda ortak bir şekilde yaş artışının COVID-19 hastalarında mortaliteyi artıran en önemli sebeplerden biri olduğu açıktır.

DEÜ COVID-19 Mortalite Çalışmasında tek değişkenli analizlerde değerlendirildiğinde erkeklerde tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin %70 arttığı görülse de diğer faktörlere göre düzeltilindiğinde bu risk ortadan kalkmıştır. Erkekler kadınlara göre Bergman ve ark.'nın çalışmasında %67 (206), Dessie ve Zewotir'in metaanaliz çalışmasında %25 (213), Williamson ve ark.'nın 17 milyon COVID-19 hastasında yaptıkları çalışmada %60 (218), Parohan ve ark.'nın metaanaliz çalışmasında %50 (166), Mehri ve ark.'nın metaanaliz çalışmasında %18 ölüm açısından daha riskli olarak bulunmuştur. DEÜ COVID-19 Mortalite Çalışması ve literatürde yer alan destekleyici çalışmalar ölüm açısından erkeklerin kadınlara göre belirgin bir riske sahip olduklarını göstermektedir. COVID-19 öncesinde var olan, daha yaygın kronik hastalıklar, daha tehlikeli yaşam olayları ve daha riskli davranışlar erkeklerdeki düşük yaşam beklentisini açıklamaktadır.

DEÜ COVID-19 Mortalite Çalışmasında medeni hal COVID-19 hastalarında tüm nedenlere bağlı ölüm riskini artıran bir faktör olarak çıkmamıştır. Benzer şekilde, Hansen'in (221) ve Gharebakhshi ve ark.'nın (222) çalışmalarında COVID-19 hastalarında evli ya da bekar olmak mortalite ile ilişkilendirilmemiştir. Medeni halin ölüm açısından riski değiştirdiği çalışmalara bakıldığında, Esmaeili ve ark.'nın çalışmasında erkek cinsiyetin, ileri yaşın yalnız

yaşamının COVID-19 ölüm riskini artırdığı bulunmuştur (207). Drefahl ve ark.'nın çalışmasında erkek olmanın, daha düşük eğitim düzeyine sahip olmanın ve evli olmamanın, hem COVID-19 kaynaklı ölüm riskini hem de diğer tüm nedenlerden kaynaklanan ölüm riskini bağımsız olarak artırdığı gösterilmiştir (223). Karimi'nin çalışmasında evli ya da birlikte yaşayan bireylerin ölme olasılıkları bekar bireylerden daha az olarak bulunmuştur (224). Çalışmalarda medeni hal ile ilgili ortaya çıkan farklı sonuçlar çalışmalardaki farklı örneklem gruplarından, sonuç değişkenlerinden, çalışmaların yapıldığı toplumlarının sosyokültürel farklılıklarından kaynaklanabilir. Ayrıca DEÜ COVID-19 Mortalite Çalışmasında ölen COVID-19 hastalarına ait medeni hal bilgilerinin eksik olması sonuç üzerinde etkili olmuş olabilir.

Yukarıda yer alan çalışmalardaki farklı sonuçlarla birlikte, evli olan bireyler genellikle çevreleri tarafından desteklenmektedirler (225). Evli olmak, hastalık sürecinde sağlık hizmetleri, bakım ve duygusal destek gibi çeşitli kaynaklara erişimi kolaylaştırabilir (226). Öte yandan, bekar veya ayrı yaşayan bireylerde sosyal izolasyon ve yetersiz destek sistemi, hastalıkla mücadelede zorluklara neden olabilir. Evli olan bireyler genellikle daha sağlıklı yaşam tarzı tercihlerinde bulunurlar (227). Bu, düzenli egzersiz yapma, sağlıklı beslenme ve kötü alışkanlıklardan kaçınma gibi faktörleri içerebilir. Sağlıklı yaşam tarzı, COVID-19 hastalarının bağışıklık sistemini destekleyebilir ve komplikasyon riskini azaltabilir (228).

DEÜ COVID-19 Mortalite Çalışmasında COVID-19 hastalarında eğitim düzeyi yüksek olan hastalarda eğitim düzeyi düşük olan gruba göre tüm nedenlere bağlı ölüm hızları daha düşük bulunmuştur. Bu ilişki hem hastaneye ilk başvuru döneminde gerçekleşen hem de daha sonra gerçekleşen ölümler için geçerlidir. Tek değişkenli analizlerde düşük eğitim düzeyine sahip olmak yüksek eğitim düzeyine sahip olmaya göre ölüm riskini 7 kattan fazla artıran bir durum olarak çıkmıştır. Ancak çok değişkenli analizde bu risk artışı ortadan kalkmıştır. Seligman ve ark.'nın çalışmasında daha düşük eğitim düzeyine sahip hastalarda daha yüksek COVID-19 nedeni ölüm bildirilmiştir (229). Sharma ve ark.'nın çalışmasında COVID-19 hastası olan Hindistan'daki düşük eğitim düzeyine sahip hastalar, hastane içi olumsuz sonuçlar ve mortalite açısından daha yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir (230). Drefahl ve ark.'nın çalışmasında daha düşük eğitim düzeyine sahip olmanın hem COVID-19 kaynaklı ölüm riskini hem de diğer tüm nedenlerinden kaynaklanan ölüm riskini bağımsız olarak artırdığı gösterilmiştir (223). Bergman ve ark.'nın çalışmasında ilköğretim düzeyinde eğitimi olanlara göre lise ve sonrası eğitimi olanların tüm nedenlere bağlı ölüm riski daha az çıkmıştır (206).

DEÜ COVID-19 Mortalite Çalışmasında eğitim dışında kalan diğer bazı risk faktörlerinin ölüm üzerinde daha belirgin etkisi olduğu için eğitim düzeyinin düşük olması son

analizde riski artıran bir durum olarak çıkmamıştır. Bununla birlikte, daha yüksek eğitim düzeyine sahip olan bireyler genellikle sağlık hakkında daha fazla bilgiye sahiptir (231). Bu, COVID-19'un belirtileri, korunma yöntemleri ve tedavi seçenekleri gibi konularda daha iyi bilgilendirilmiş olmalarını sağlar. Daha yüksek eğitilmiş insanlar genellikle daha sağlıklı yaşam tarzı seçimleri yapmaktadırlar (232). Bu durum, COVID-19 hastalığına karşı direnci artırabilir ve ölüm riskini azaltabilir. Eğitim düzeyi, sağlık hizmetlerine erişimi etkileyebilir (233). Sağlık hizmetlerine erişim, COVID-19 tanısı, tedavisi ve takibi için önemlidir ve zamanında müdahale, ölüm riskini azaltabilir.

DEÜ COVID-19 Mortalite Çalışmasında algılanan ekonomik durum mortalite ile ilişkili bulunmamıştır. Drefahl ve ark.'nın çalışmasında daha düşük gelire sahip olmanın hem COVID-19 kaynaklı ölüm riskini hem de diğer tüm nedenlerden kaynaklanan ölüm riskini bağımsız olarak artırdığı gösterilmiştir (223). Hawkins ve ark.'nın çalışmasında COVID-19 hastalarında daha yüksek gelir hafif düzeyde bir ölüm riskinde artışla ilişkilendirilmiştir. Çalışmada daha yüksek gelir düzeyi ve daha az yoksulluk, daha yüksek COVID-19 vaka oranları ile ilişkilendirilirken, yüksek işsizlik oranları daha az COVID-19 ölümü ile bağlantılı bulunmuştur. Çalışmada bu durum, enfeksiyonun büyük ölçüde işyerlerindeki bulaşla ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Sağlık sosyo-ekonomik belirleyicileri, COVID-19'un yaygınlığı ve mortalitesi ile yakından ilişkilidir. Düşük sosyoekonomik statüye sahip olan ve ciddi ekonomik zorluklarla karşı karşıya kalan yerleşim yerlerinde, daha yüksek sosyoekonomik statüye sahip topluluklara kıyasla, hem COVID-19 vaka sayıları hem de ölüm hızları daha yüksek düzeydedir. Ancak çalışmadaki bu ters durum ABD'deki çalışma durumu ve COVID-19 bulaş şekliyle ilişkili bulunmuştur (234).

Sosyoekonomik durum yalnızca COVID-19 hastalarında önemli olmayan, aynı zamanda yaşam kalitesini, ölüm hızlarını ve sağlık hizmetleriyle ilgili sonuçları da önemli ölçüde etkileyen önemli bir belirleyicidir (235). İtalya'da yapılmış bir çalışmada sosyoekonomik açıdan dezavantajlı insanların yaşadığı bölgelerin COVID-19'dan daha fazla etkilendiği belirtilmiştir. Bu bölgelerde yaşayan insanların ölüm riskinin daha fazla olduğu belirtilmiştir (236). DEÜ COVID-19 Mortalite Çalışmasında algılanan ekonomik durumunun mortalite üzerinde bir etkisinin bulunamaması ekonomiyle ilgili sorgulanan değişkenin hastalar tarafından çok iyi anlaşılmasından kaynaklanmış olabilir. Ölen hastaların bir kısmında ekonomik durumun sorgulaması eksik olup bu durum etkinin sonuç üzerinde tam görülmesini etkilemiş olabilir. Ayrıca DEÜ COVID-19 Mortalite Çalışmasında yer alan hastaların çoğunun yaşadığı bölge sosyoekonomik açıdan avantajlı bir bölge olduğu için böyle bir etki sonucu yansımamış olabilir.

DEÜ COVID-19 Mortalite Çalışmasında hiç sigara kullanmamış olanlara göre sigara içenler veya eskiden sigara içenlerde tüm nedenlere bağlı mortalite riski %60 artmıştır. 28 gün içindeki ölümlerde ve sonra gerçekleşen ölümlerde aktif sigara içenlerde veya eski sigara içicilerinde ölüm belirgin olarak yüksektir. Salgının başlangıcında, COVID-19 enfeksiyonundan korunmada sigara içmenin faydalı olabileceğine dair bazı tartışmalı raporlar çıkmıştır (60). Ancak CDC, sigara içmenin hem mevcut hem de eski sigara içenler için ciddi hastalık için bir risk faktörü olduğunu kabul etmiştir. Bu nedenle, sigara içmenin COVID-19'a karşı koruyucu olduğu fikri artık kabul edilmemektedir (237). Dessie ve Zewotir'in çalışmasında COVID-19 hastalarında sigara içenlerde COVID-19 nedenli ölüm riskinin %40'tan fazla arttığı gösterilmiştir (213).

Gao ve ark.'nın 8.256.161 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında sigara içenlerde COVID-19 nedeniyle hastaneye yatma riski daha düşük bulunmuştur. Hastaneye yatma riski, günde 10'dan az sigara içenlerde %36, günde 10 sigara içenlerde %51 ve günde 20 veya daha fazla sigara içenlerde %39 azalmıştır. Sigara içenlerde yoğun bakım ünitesine kabul riski de yüksek bulunmuştur. Daha önce sigara içenler COVID-19'u daha şiddetli geçirmişlerdir. Çalışmaya göre, tüm nedenlere bağlı ölüm riski halen sigara içenlerde hiç içmeyenlere göre %42 artmıştır. İlişki elektronik sigara kullanımıyla ilişkilendirilmemiştir (185). Mehri ve ark.'nın metaanaliz çalışmasına göre sigara içmek COVID-19 hastalarında ölüm riskini %47 artırmaktadır (238). Gallus ve ark.'nın çalışmasında sigara içen COVID-19 hastalarında hastane yatışı riski %8, ciddi hastalık riski %30, ölüm riski %30 artmış olarak gösterilmiştir (239). Sigara içenlerde mortalite riskinin arttığını gösteren çalışmaların yanında, Williamson ve ark.'nın çalışmasında sigara içenlerde COVID-19 ölüm riskinde %11 azalma olduğu gösterilmiştir (240). Çalışmaların büyük bir kısmında görülen risk artışına rağmen farklı sonuçların varlığı çalışmaların tasarımından ve örneklem farklılıklarından kaynaklanmış olabilir. Çalışmalarda görüldüğü gibi sigara ölümler üzerinde riski artıran ya da azaltan bir etkiye sahiptir. Ancak DEÜ COVID-19 Mortalite Çalışmasında ölen hastaların bazılarının yakınlarından bilgi elde edilmesi, sigara konusunda eksik ya da yanlı bir sonuca neden olmuş olabilir.

DEÜ COVID-19 Mortalite Çalışmasında tek değişkenli analizlerde alkol kullanımı olmayan bireylerde alkol kullananlara veya eskiden alkol kullanmış olanlara göre tüm nedenlere bağlı ölüm riski 2.1 kat artmıştır. Ancak analize dahil edilen tüm faktörler bir arada değerlendirildiğinde bu etki ortadan kalkmaktadır. 28 gün içindeki ve 28 günden sonraki ortalama sağkalım süreleri hiç alkol kullanmayanlarda alkol kullananlara göre veya eskiden alkol kullanmış olanlara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Literatürde DEÜ COVID-19

Mortalite Çalışmasının aksine alkolle ilişkili olarak mortalite riskinin arttığını gösteren çalışmalar yer almaktadır. Bailey ve ark.'nın çalışmasında yaş, cinsiyet, ırk/ etnik köken, sigara içme, BKİ ve komorbiditeler için düzeltme yapıldıktan sonra alkol kullanım bozukluğu olanlarda hastane yatma olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Çalışmada benzer bir düzeltme yapıldıktan sonra tüm nedenlere bağlı ölüm riskindeki artış %55'tir. DEÜ COVID-19 Mortalite Çalışmasının aksine, alkol kullanım bozukluğu, COVID-19 enfeksiyonunun ciddiyetini ve ölüm riskini arttırmıştır. Bu durum, klinisyenlerin COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastalardan doğru bir alkol geçmişi almalarının önemini vurgulamaktadır (241). DEÜ COVID-19 Mortalite Çalışmasında alkol kullanmanın ya da eski alkol içicisi olmanın ölüm riskini azaltan bir faktör olarak çıkması hastaların alkol kullanım durumlarını gizlemelerinden kaynaklanmış olabilir. Ölen hastaların büyük bir kısmında alkol kullanımı ile ilgili verilerin bulunmaması ilişkinin tam olarak ortaya çıkmasını engellemiş olabilir.

Kelly ve ark.'nın çalışmasında ABD'deki gazilerde alkol kullanımı ile ölüm ilişkili bulunmamıştır (14). Suzuki ve ark.'nın çalışmasında ileri yaş ve fazla kilolu/obezite, enfekte olan erkekler arasında artmış mortalite riskiyle ilişkilendirilirken, mevcut sigara içme ve alkol bağımlılığı, enfekte olmamış bireylerle karşılaştırıldığında enfekte olan erkekler arasında daha düşük ölüm riskiyle ilişkilendirilmiştir (242). Çeşitli araştırmalar, kronik alkol tüketiminin ve alkol kullanım bozukluğunun COVID-19 enfeksiyonu riskini ve ciddi hastalık ilerlemesini artırabileceği konusunda bazı bulgular sunarken, diğer çalışmalar hastaneye yatış ve ölüm hızlarında bir azalma olduğunu bildirmektedir (243).

DEÜ COVID-19 Mortalite Çalışmasında tanı öncesi kronik hastalık sayısı 3 ve daha fazla olanlarda hiç olmayanlara göre tüm nedenlere bağlı ölüm riski 25.3 kat artmıştır. Kronik hastalık yokluğunda ilk hastane başvurusunda ve takip eden süreçte ölüm azalmaktadır, kronik hastalık sayısı üç veya daha fazla olan grupta hiç kronik hastalığı olmayanlara göre sağkalım düzeyleri anlamlı olarak düşüktür. HT, DM, KAH, KY, malignite, KBH, KOAH, siroz, SVH, demans varlığı her iki cinsiyette de sağkalım üzerinde etkili bulunmuştur. Li ve ark.'nın çalışmasında hayatta kalmayan bireyler arasında, hayatta kalanlara göre en az üç ek hastalığın varlığının daha yaygın olduğu görülmüştür (244). DEÜ COVID-19 Mortalite Çalışmasında takip edilen süre boyunca ölen hastaların büyük kısmında kronik hastalık mevcuttur. İlk hastane başvurusundaki mortalite için geçerli olan ölümlerdeki artış, tüm nedenlere bağlı mortalite için de devam etmektedir.

DEÜ COVID-19 Mortalite Çalışmasında astım her iki cinsiyette de sağkalım üzerinde etkili çıkmamıştır. DEÜ COVID-19 Mortalite Çalışmasından farklı olarak Williamson ve ark. astım varlığında, yaşa ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında COVID-19 ölüm riskinin %13

arttığı, oral kortikosteroid kullananlarda bu risk artışının %55'e çıktığını bulmuşlardır (218). Bergman ve ark.'nın çalışmasına göre astım tüm nedenlere bağlı ölüm riskini azaltmıştır (206). González Villarreal ve ark.'nın çalışmasında da astım COVID-10 nedenli mortalite üzerinde koruyucu olarak çıkmıştır (245). Sunjaya ve ark.'nın çalışmasında astım doğrudan COVID-19'dan kaynaklanan mortalite ile ilişkili çıkmamıştır (246). Bununla birlikte astım hastaları COVID-19 enfeksiyonuna yakalandıklarında, semptomları diğer kişilere göre daha ciddi olabilir ve COVID-19 enfeksiyonu astımı tetikleyebilir (247). Farklı çalışmalardan elde edilen sonuçlar, hastalıkların ölüm riski üzerindeki etkisini tam olarak anlamak için daha fazla araştırma yapılmasının gerekliliğini göstermektedir. DEÜ COVID-19 Mortalite Çalışmasında ölen hastaların kronik hastalık bilgilerinin eksik olması sonucu etkilemiş olabilir.

Damara ve ark.'nın metaanaliz çalışmasında COVID-19 hastalarında tiroid hastalığının kötü sonuç riskini 1.8 kat, mortalite riskini 2.5 kat artırdığı görülmektedir (248). Ancak DEÜ COVID-19 Mortalite Çalışmasına göre tiroid hastalığı olmayan kadınlarda sağkalım daha düşük iken, erkeklerde böyle bir ilişki bulunmamaktadır. Bu sonuçlar, COVID-19'un cinsiyete bağlı olarak farklı etki gösterebileceğini işaret edebilir. Ancak özellikle tiroid hastalığı olmayan kadınların sağkalım düzeylerinin tiroid hastalığı olanlara göre görece daha düşük olması hastalığın COVID-19 etkisi üzerindeki etkisini göstermemektedir. Burada görülen anlamlılığı açıklamak güçtür. DEÜ COVID-19 Mortalite Çalışmasında tüm nedenlere bağlı mortalitenin incelenmiş olması diğer çalışmalarda görülen farkın ortaya çıkmamasına neden olmuş olabilir.

DEÜ COVID-19 Mortalite Çalışmasında yüksek kolesterol erkeklerde sağkalım üzerinde etkili iken, kadınlarda sağkalımla ilişkili bulunmamıştır. Mahat ve ark.'nın metaanaliz çalışmasında mortaliteye göre gruplandırılan hastalar için, sağ kalanlar ölenlerle karşılaştırıldığında cinsiyetten bağımsız olarak total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein ve düşük yoğunluklu lipoprotein seviyelerinde önemli ölçüde azalma olduğu gösterilmiştir (249). DEÜ COVID-19 Mortalite Çalışmasında böyle bir etkinin görülmesi rastlantısal olabileceği gibi gerçek bir etkiyi de yansıtır olabilir. Bazı hastalara ait kronik hastalık bilgisinin bulunmaması sonucu etkilemiş olabilir.

DEÜ COVID-19 Mortalite Çalışmasında ilk 28 günde gerçekleşen ölümlerle tanı öncesi şikâyet varlığı anlamlı bir ilişki oluşturmazken, 28 günden sonra gerçekleşen ölümlerde tanı öncesi şikayeti olan grubun sağkalım düzeyi daha kısa bulunmuştur (Ek 1). Tanı öncesinde 3 ve daha fazla şikayeti olanlara göre şikayeti olmayanlarda analize dahil edilen tüm faktörlere göre düzeltilindiğinde tüm nedenlere bağlı ölüm riski 1.5 kat yüksektir. Ancak risk artışının hiç şikayeti olmayanlara göre 1-2 şikayeti olanlarda daha fazla olduğu dikkat çeken bir bulgudur. Bunun yanında sağkalım süreleri karşılaştırıldığında şikayeti olanlarda şikayeti olmayanlara

göre sağkalım sürelerinin kısa olması dikkat çekmektedir. Şikayet varlığında sağkalım düzeyleri düşmesine rağmen, şikayet sayısının artmasıyla görülen bu ilişkiadaki farklılık bazı hastaların tüm şikayetlerinin var olduğuna dair yanlış veri toplanmasından, şikayet sayılarının olduğundan fazla belirtilmesinden ve verilerin eksik toplanmasından kaynaklanmış olabilir.

Jo ve ark.'nın çalışmasına göre başlangıçta şikayeti olan COVID-19 hastalarında mortalite riski şikayeti olmayan hastalardan %92 daha yüksek bulunmuştur. Çalışmada şikayetlerin artması da hastane içi mortaliteyi artıran bir durum olarak çıkmıştır. Hiç semptomu olmayan hastalara göre, bir veya iki semptomu olan hastalarda mortalite riski %90 artarken, üç ve daha fazla semptomu olan hastada risk %97 artmıştır. Çalışmada nefes darlığı mortalite açısından en riskli semptom olarak çıkmıştır (194). Bu bulgular, COVID-19'un ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan komplikasyonlarının, tanı öncesi şikayetlerin yokluğunda daha fazla görüldüğünü ve bu durumun ölüm riskini artırdığını düşündürebilir.

DEÜ COVID-19 Mortalite Çalışmasında yoğun bakıma yatırılıp yapılan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm riski ayaktan tedavi alan hastalara göre 58 kat daha fazla bulunmuştur. Hem ilk 28 gündeki hem de 28 günden sonraki ölümler ayaktan hastalara göre servis ve yoğun bakım yatırılıp yapılanlarda daha fazladır. Bergman ve ark.'nın çalışmasında servis yatırılıp olan hastalarda ve yoğun bakıma yatırılıp yapılanlarda ayaktan tedavi edilen hastalara göre tüm nedenlere bağlı ölüm hızları daha yüksek bulunmuştur (206). Sami ve ark.'nın çalışmasında hastanede uzun yatış süreleri COVID-19 mortalitesiyle ilişkili bulunmuştur (250). Marcilio ve ark.'nın Brezilya'da COVID-19 pik döneminde yaptıkları çalışmaya göre hastaneye yatırılan hastalarda yatış yapılmayanlara göre ölüm riski %33 daha fazla bulunmuştur (251). Di Bari ve ark.'nın çalışmasında COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan yaşlı hastalarda kısa ve uzun dönemde mortalitenin arttığı gösterilmiştir (252). DEÜ COVID-19 Mortalite Çalışmasında, literatürü destekler nitelikte hastaneye yatan hastalarda COVID-19 nedeniyle ölüm belirgin bir biçimde fazladır. Aynı zamanda, nedene bağlı olmaksızın gerçekleşen uzun dönem takiplerdeki mortalite de fazla bulunmuştur.

5.3. Çalışmanın Güçlü Yanları ve Kısıtlılıkları

Çalışmanın tüm COVID-19 hastalarının başvurabildiği bir pandemi hastanesinde gerçekleştirilmesi güçlü yanlardan biridir. Hastaların çalışmaya dahil edilmesinde bir yanlılık bulunmamaktadır.

DEÜ COVID-19 Mortalite Çalışmasında tüm nedenlere bağlı ölümün kullanılması uzun izlem sürelerinde hastaların nasıl takip edilmeleri gerektiğiyle ilgili ipuçları verebilir. Ancak

tüm nedenlere bağılı ölümün araştırılmasında ölüm nedenlerinin de iyi biliniyor olması gerekmektedir. Çalışmamızda kullandığımız tüm nedenlere bağılı ölüm çıktısı önemli bir gösterge olmasına rağmen hastalığın uzun dönem etkilerini yansıtmamaktadır. Ölüm bildirim sisteminde yer alan hastaların ölüm nedenlerine ulaşılabilmesi, sonuç hakkında yorum yapmayı güç hale getirmektedir.

Hastaneye ilk başvuru zamanında tedavi alırken ölmeyen ancak daha sonraki süreçte ölen hastaların ölüm yerleri hakkında bilgi kısıtlıdır. Tekrarlayan hastane yatışları ya da COVID-19 nedeniyle uzayan semptomların sonuçları hakkında bilgi kısıtlıdır. Hastane başvurusundan sonra, uzun izlem süreci içinde ölen hastaların hastane yatışları ve sağlık hizmeti başvuruları hakkındaki bilgiye erişilememiştir. Ölen hastaların bir kısmı ilk başvurudan sonraki hastane başvurularında ölmüş olabilirler. Bu bilgiye ulaşılabilmesi bir kısıtlılık yaratmış olabilir.

Verilerin telefonla toplanması özellikle ölen hastaların verilerinin toplanmasını zorlaştırmış, eksik veriler hasta yakınları tekrar aranarak ve hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden toplanmaya çalışılmıştır. Ölümler, genellikle hastaların hastaneye başvurularının erken dönemlerinde meydana gelmiştir ve hastalarla yapılması gereken görüşmeler, vefat etmiş bireylerle gerçekleştirilemediği için, yakınlarının sağladığı bilgilere dayanmaktadır. Bu durum, verilerin bazen yanıltıcı olabileceği ve bazı soruların eksik veya yetersiz yanıtlanabileceği sonucunu doğurmuştur. Yapılan görüşmelerde verisi eksik olan ölen vakaların sorgulaması hastane bilgi yönetim sistemi PROBEL üzerinden yapılmış olup, ölen vakaların yakınları tekrar aranıp veriler toplanmıştır.

Katılımcıların aşı durumları yapılan aramalarda sorgulanmış olmasına rağmen veri kalitesinin kötü olması nedeniyle çalışmaya dahil edilememiştir.

Çalışmada ölüm verilerinin hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden çekilmiş olması hastaların yalnızca ölüm bilgilerine erişilmesi kısıtlılığını yaratmıştır. Ölüm nedenleri hakkında bilgiye sahip olmamak tüm ölümlerin çalışmaya dahil edilmesine ve uzun dönem izlemlerinde COVID-19'un etkisinin gözden kaçırılmasına neden olmuştur. Takip aralıklarından ölüme kadar geçen sürenin çok uzaması veya ölüme kadar geçen sürenin uzun olması kaza vb. nedenlerle ölen hastaların ayıklanmaması hastalığın uzun dönem etkilerinin görülmesini engellemiştir.

Tüm nedenlere bağılı ölümlerin raporlanması önemlidir. Hastaların akut dönemde yaşadıkları sorunların sebep olduğu ölümler DEÜ Hastanesinde veya 28 gün içinde gerçekleşen ölümlerle ilişkilendirilmiş olup doğrudan COVID-19 nedeni ölüm olarak düşünülebilir. 28 günden sonra gerçekleşen ölümler ve DEÜ Hastanesi dışında gerçekleşen ölümler ölüm

nedenleri hakkında bilgi sahibi olunamaması nedeniyle tam anlamıyla sorgulanamamış olup hastalığın uzun dönem etkilerini ve bu etkilerin sonuçlarını tam olarak yansıtamamıştır.

COVID-19 salgınının uzun dönemdeki etkilerinin yalnızca ölüm üzerinden değerlendirilmesi ve kişilerde ortaya çıkan hastalıkların ya da komplikasyonların izlenememesi kısıtlı yorum yapılmasına neden olmuştur.



6- SONUÇ ve ÖNERİLER

COVID-19 hastalarında tüm nedenlere bağlı ölüm riskini erkek olmak, ileri yaşta olmak, eğitim düzeyinin düşüklüğü, tanı öncesindeki kronik hastalıkların varlığı, alkol tüketimi, sigara kullanımı, tanı öncesi şikayetlerin sayısının artması ve ilk başvuruda tedavinin yoğun bakım ya da serviste yapılması arttırmıştır. Çalışmadaki sonuçlar, COVID-19 pandemisinin yönetiminde ve hastaların risk gruplarına göre değerlendirilmesinde kılavuz oluşturabilir. Bu risk faktörlerini taşıyan bireylerin daha dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi ve mortalite açısından uzun süreler takip edilmesi gerekebilir. Bu çalışma, sağlık politikalarının ve klinik uygulamaların, COVID-19 hastalarının risk profillerini dikkate alarak daha etkili bir şekilde planlanmasına yardımcı olabilir. Bu sonuçlar, gelecekteki araştırmalar ve pandemi yönetimi için temel veriler sunmaktadır.

Cinsiyete göre analizler tabakalandırıldığında tüm nedenlere bağlı ölüm üzerinde etkili olan risk faktörlerinin değişimi dikkat çekmektedir. Yapılan çalışmalarda cinsiyete duyarlı analizlerin yapılması farklı risk faktörlerindeki değişimi yansıtarak etkinin daha iyi açıklanmasını sağlayabilir. Bu yaklaşım, sağlık sonuçlarına cinsiyetin etkilerini daha kapsamlı bir şekilde değerlendirebilir ve cinsiyete özgü sağlık stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Benzer yaklaşım yaş gibi önemli bir değişken için de düşünülebilir.

DEÜ Hastanesi COVID-19 Mortalite Çalışması önemli sayıda hastanın verisini içermesine rağmen veri kalitesindeki sorunlar ve eksik veriler çalışmanın bulgular üzerinde etkili olmuştur. Hastaların ölüm nedenleri, altta yatan sağlık sorunları ve diğer önemli faktörlerin eksik veya belirsiz olması, çıkarımların doğruluğunu zayıflatabilir. Verinin toplanma aşamasından sunulmasına kadar olan süreçte, amaca yönelik olarak veriler işlenmelidir. Bu tür veri kalitesi sorunlarıyla başa çıkabilmek için, gelecekteki çalışmalarda daha titiz veri toplama protokollerinin benimsenmesi ve eksik bilgilerin minimuma indirilmesi önemlidir.

DEÜ Hastanesi COVID-19 Mortalite Çalışmasında COVID-19 hastalarının ilk 28 gün içindeki ve 28 günden sonraki ölüm hızları ve sağkalım süreleri üzerinde yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, kronik hastalık varlığı, kronik hastalık sayısı, alkol ve sigara kullanımı, tanı öncesi şikayet varlığı ve yatış durumu gibi faktörlerin etkisi olduğu görülmüştür. 80 yaşın üzerindeki hastalar, yüksek risk altındadır. Bu yaş grubundaki hastalar için özel tedavi protokolleri ve erken müdahale stratejileri geliştirilmelidir. COVID-19 pozitifliği saptanmış erkeklere yönelik müdahalelere daha fazla önem verilebilir. Kronik hastalığı olan hastaların COVID-19 ile ilgili riskleri ve korunma stratejilerini anlamaları için özel destek sağlanmalıdır. Sigara kullanımının azaltılması veya hastaların sigarayı bırakmaları teşvik edilmelidir. Sağlık kuruluşları bu konuda

hastalara danışmanlık sunabilir. Yoğun bakım gereksinimi olan hastalar için yoğun bakım kapasitesi artırılmalı ve hızlı müdahale sağlanmalıdır.

Hastaların ilk tedavi süreçlerinde gerçekleşen ölüm ve ilişkili faktörlerin hastalığın akut dönemi dışında da önemli risk faktörleri olarak etkilerini koruması, COVID-19'un neden olduğu salgının yönetimi ve halk sağlığı müdahaleleri açısından kritik bir öneme sahiptir. Uzun izlem süreleri boyunca bu risk faktörlerinin etkilerinde değişiklik olmaması, hastalığın karmaşıklığı ve ciddiyeti göz önüne alındığında sağlık sistemlerinin daha iyi planlanmasını gerektirmektedir. Bu nedenle, COVID-19 ve ölüm riski arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. DEÜ Hastanesi COVID-19 Mortalite Çalışmasında COVID-19'un akut dönemlerinin ötesinde, hastaların uzun vadeli sağkalımını etkileyen risk faktörlerinin tanımlanmasına önemli bir katkı sunulmaktadır.



7- KAYNAKLAR

1. Team T 2019 nCoV OJFEI, Li Q. An Outbreak of NCIP (2019-nCoV) Infection in China — Wuhan, Hubei Province, 2019–2020. CCDCW. 01 Ocak 2020;2(5):79-80.
2. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [a.yer 16 Temmuz 2022]. COVID-19 and Your Health. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>
3. Estimation of total and excess mortality due to COVID-19 | Institute for Health Metrics and Evaluation [İnternet]. [a.yer 07 Şubat 2022]. Erişim adresi: <https://www.healthdata.org/special-analysis/estimation-excess-mortality-due-covid-19-and-scalars-reported-covid-19-deaths>
4. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, vd. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. BMJ. 22 Mayıs 2020;369:m1985.
5. Drefahl S, Wallace M, Mussino E, Aradhya S, Kolk M, Brandén M, vd. A population-based cohort study of socio-demographic risk factors for COVID-19 deaths in Sweden. Nature Communications. 09 Ekim 2020;11.
6. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19. N Engl J Med. 25 Haziran 2020;382(26):2534-43.
7. Ramos-Rincon JM, Buonaiuto V, Ricci M, Martín-Carmona J, Paredes-Ruiz D, Calderón-Moreno M, vd. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality in Very Old Patients Hospitalized With COVID-19 in Spain. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 25 Şubat 2021;76(3):e28-37.
8. Tian T, Zhang J, Hu L, Jiang Y, Duan C, Li Z, vd. Risk factors associated with mortality of COVID-19 in 3125 counties of the United States. Infectious Diseases of Poverty. 04 Ocak 2021;10(1):3.
9. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Arora S, vd. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. Metabolism. Temmuz 2020;108:154262.
10. Alizadehsani, Alizadeh Sani Z, Behjati M, Roshanzamir Z, Hussain S, Abedini N, vd. Risk factors prediction, clinical outcomes, and mortality in COVID-19 patients. Journal of medical virology. 2021;93(4):2307-20.
11. Huang Y, Guo H, Zhou Y, Guo J, Wang T, Zhao X, vd. The associations between fasting plasma glucose levels and mortality of COVID-19 in patients without diabetes. Diabetes Res Clin Pract. Kasım 2020;169:108448.
12. Selden TM, Berdahl TA. COVID-19 And Racial/Ethnic Disparities In Health Risk, Employment, And Household Composition. Health Aff (Millwood). Eylül 2020;39(9):1624-32.
13. Chidambaram V, Tun NL, Haque WZ, Majella MG, Sivakumar RK, Kumar A, vd. Factors associated with disease severity and mortality among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2020;15(11):e0241541.
14. Kelly JD, Bravata DM, Bent S, Wray CM, Leonard SJ, Boscardin WJ, vd. Association of Social and Behavioral Risk Factors With Mortality Among US Veterans With COVID-19. JAMA Netw Open. 09 Haziran 2021;4(6):e2113031.
15. Caliskan T, Saylan B. Smoking and comorbidities are associated with COVID-19 severity and mortality in 565 patients treated in Turkey: a retrospective observational study. Rev Assoc Med Bras (1992). Aralık 2020;66(12):1679-84.
16. Karahan S, Katkat F. Impact of Serum 25(OH) Vitamin D Level on Mortality in

- Patients with COVID-19 in Turkey. *J Nutr Health Aging*. 2021;25(2):189-96.
17. Türктаş H, Oğuzülgen İ. COVID-19 sonrası akciğer sekelleri: uzun dönem takip ve tedavi. *Tüberk Toraks* [Internet]. 2020 [a.yer 07 Şubat 2022];68(4). Erişim adresi: <https://avesis.gazi.edu.tr/yayin/c0f9b45e-f821-4a91-86ac-dfe072c4efa2/covid-19-sonrasi-akciger-sekelleri-uzun-donem-takip-ve-tedavi>
 18. Alwan NA, Johnson L. Defining long COVID: Going back to the start. *Med (N Y)*. 14 Mayıs 2021;2(5):501-4.
 19. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit*. 01 Kasım 2020;26:e928996.
 20. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, vd. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 20 Şubat 2020;382(8):727-33.
 21. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature reviews microbiology*. 2019;17(3):181-92.
 22. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. Nisan 2020;92(4):418-23.
 23. Tatar B, Adar P. SARS-CoV-2: Mikrobiyoloji and Epidemiology. *Terh* [Internet]. 2020 [a.yer 21 Ekim 2022]; Erişim adresi: <https://www.journalagent.com/z4/vi.asp?pdire=terh&plng=tur&un=TERH-34392&look4=>
 24. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Platformu. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Platformu [Internet]. 2022 [a.yer 27 Haziran 2022]. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/>
 25. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, vd. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 05 Mayıs 2020;172(9):577-82.
 26. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, vd. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 19 Mart 2020;382(12):1177-9.
 27. Cheng HY, Jian SW, Liu DP, Ng TC, Huang WT, Lin HH, vd. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Intern Med*. 01 Eylül 2020;180(9):1156-63.
 28. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, vd. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. Mayıs 2020;581(7809):465-9.
 29. Pwh P, Pl H, Ss H. Outbreak of a new coronavirus: what anaesthetists should know. *British journal of anaesthesia* [Internet]. Mayıs 2020 [a.yer 23 Ekim 2022];124(5). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32115186/>
 30. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *Int J Infect Dis*. Mayıs 2020;94:44-8.
 31. Zhou G, Chi C. A model simulation study on effects of intervention measures in Wuhan COVID-19 epidemic [Internet]. *medRxiv*; 2020 [a.yer 23 Ekim 2022]. s. 2020.02.14.20023168. Erişim adresi: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.14.20023168v1>
 32. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, vd. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA*. 21 Nisan 2020;323(15):1502-3.
 33. Pascarella G, Strumia A, Piliego C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, vd. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. Ağustos 2020;288(2):192-206.
 34. Prevention C for DC and. Discontinuation of Home Isolation for Persons with COVID-19 (Interim Guidance). 2020 [a.yer 23 Ekim 2022]; Erişim adresi: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019->

ncov/resource/pt/grc-739869

35. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, vd. Virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 Mar [a.yer 23 Ekim 2022]. Erişim adresi: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.05.20030502>
36. Morawska L, Milton DK. It Is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 03 Aralık 2020;71(9):2311-3.
37. Hamner L, Dubbel P, Capron I, Ross A, Jordan A, Lee J, vd. High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice - Skagit County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 15 Mayıs 2020;69(19):606-10.
38. Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, Li X, Li L, Li C, vd. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. Temmuz 2020;26(7):1583-91.
39. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, vd. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 12 Mayıs 2020;323(18):1843-4.
40. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, vd. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*. 21 Nisan 2020;369:m1443.
41. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, vd. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 17 Mart 2020;323(11):1061-9.
42. D'Adamo H, Yoshikawa T, Ouslander JG. Coronavirus Disease 2019 in Geriatrics and Long-Term Care: The ABCDs of COVID-19. *J Am Geriatr Soc*. Mayıs 2020;68(5):912-7.
43. Wax RS, Christian MD. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. *Can J Anaesth*. Mayıs 2020;67(5):568-76.
44. Flaxman S, Mishra S, Gandy A, Unwin HJT, Mellan TA, Coupland H, vd. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature*. Ağustos 2020;584(7820):257-61.
45. Hsiang S, Allen D, Annan-Phan S, Bell K, Bolliger I, Chong T, vd. The effect of large-scale anti-contagion policies on the COVID-19 pandemic. *Nature*. Ağustos 2020;584(7820):262-7.
46. Seyahat Sağlığı - KoronaVirus [Internet]. [a.yer 21 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://www.seyahatsagligi.gov.tr/site/koronavirus>
47. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 51 [Internet]. World Health Organization; 2020 Mar [a.yer 29 Haziran 2022]. Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331475>
48. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [a.yer 29 Ağustos 2022]. Erişim adresi: <https://covid19.who.int>
49. Türkiye: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [a.yer 21 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://covid19.who.int>
50. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H, vd. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet*. 01 Ağustos 2020;396(10247):313-9.
51. COVID-19 Cumulative Infection Collaborators. Estimating global, regional, and national daily and cumulative infections with SARS-CoV-2 through Nov 14, 2021: a statistical analysis. *Lancet*. 25 Haziran 2022;399(10344):2351-80.
52. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, vd. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2020;222(6):521-31.

53. Lipsitch M, Donnelly CA, Fraser C, Blake IM, Cori A, Dorigatti I, vd. Potential Biases in Estimating Absolute and Relative Case-Fatality Risks during Outbreaks. Galvani AP, editör. PLoS Negl Trop Dis. 16 Temmuz 2015;9(7):e0003846.
54. Mallapaty S. How deadly is the coronavirus? Scientists are close to an answer. Nature. 16 Haziran 2020;582(7813):467-8.
55. Focacci CN, Lam PH, Bai Y. Choosing the right COVID-19 indicator: crude mortality, case fatality, and infection fatality rates influence policy preferences, behaviour, and understanding. Humanit Soc Sci Commun. 13 Ocak 2022;9(1):1-8.
56. Kmietowicz Z. Excess deaths: government commissions review. BMJ. 26 Haziran 2018;k2795.
57. Gupta S. Excess deaths: government review should include the use of occupied bed space. BMJ. 08 Ekim 2018;k4222.
58. Kanchan T, Kumar N, Unnikrishnan B. Mortality: Statistics. İçinde: Payne-James J, Byard RW, editörler. Encyclopedia of Forensic and Legal Medicine (Second Edition) [Internet]. Oxford: Elsevier; 2016 [a.yer 31 Ekim 2022]. s. 572-7. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128000342002974>
59. Gordis L. Epidemiology E-Book. Elsevier Health Sciences; 2013. 418 s.
60. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, vd. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. 15 Şubat 2020;395(10223):497-506.
61. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, vd. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 15 Şubat 2020;395(10223):507-13.
62. WHO. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 3 March 2020 [Internet]. 2020 [a.yer 19 Mayıs 2022]. Erişim adresi: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---3-march-2020>
63. Coronavirus COVID-19 (2019-nCoV) [İnternet]. 2023 [a.yer 06 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
64. Rajgor DD, Lee MH, Archuleta S, Bagdasarian N, Quek SC. The many estimates of the COVID-19 case fatality rate. The Lancet Infectious Diseases. 01 Temmuz 2020;20(7):776-7.
65. Sorci G, Faivre B, Morand S. Explaining among-country variation in COVID-19 case fatality rate. Sci Rep. 03 Kasım 2020;10(1):18909.
66. Pappas S. How deadly is the new coronavirus? | Live Science [İnternet]. 2020 [a.yer 06 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://www.livescience.com/is-coronavirus-deadly.html>
67. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A Novel Coronavirus Emerging in China - Key Questions for Impact Assessment. N Engl J Med. 20 Şubat 2020;382(8):692-4.
68. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nature Reviews Microbiology. 2016;14(8):523-34.
69. Dudel C, Riffe T, Acosta E, Raalte A van, Strozza C, Myrskylä M. Monitoring trends and differences in COVID-19 case-fatality rates using decomposition methods: Contributions of age structure and age-specific fatality. PLOS ONE. 10 Eylül 2020;15(9):e0238904.
70. Ghayda RA, Lee KH, Han YJ, Ryu S, Hong SH, Yoon S, vd. Estimation of global case fatality rate of coronavirus disease 2019 (COVID-19) using meta-analyses: Comparison between calendar date and days since the outbreak of the first confirmed case. International Journal of Infectious Diseases. 01 Kasım 2020;100:302-8.
71. Park K. Park's textbook of preventive and social medicine. Twenty-third edition.

India: Bhanot Publishers; 2015. 936 s.

72. Wang C, Liu B, Zhang S, Huang N, Zhao T, Lu Q, vd. Differences in incidence and fatality of COVID-19 by SARS-CoV-2 Omicron variant versus Delta variant in relation to vaccine coverage: A world-wide review. *J Med Virol*. 20 Eylül 2022;10.1002/jmv.28118.
73. CDC. Principles of Epidemiology | Lesson 3 - Section 3 [Internet]. 2021 [a.yer 09 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/csels/dsepd/ss1978/lesson3/section3.html>
74. Kkeinman JC. Statistical Notes for Health Planners. 1977;3(2):77.
75. Bhowmik T, Tirtha SD, Iraganaboina NC, Eluru N. A comprehensive analysis of COVID-19 transmission and mortality rates at the county level in the United States considering socio-demographics, health indicators, mobility trends and health care infrastructure attributes. *PLOS ONE*. 01 Nisan 2021;16(4):e0249133.
76. Lau H, Khosrawipour T, Kocbach P, Ichii H, Bania J, Khosrawipour V. Evaluating the massive underreporting and undertesting of COVID-19 cases in multiple global epicenters. *Pulmonology*. 01 Mart 2021;27(2):110-5.
77. World Health Organization. Estimating mortality from COVID-19. 2020;
78. Metcalf CJE, Farrar J, Cutts FT, Basta NE, Graham AL, Lessler J, vd. Use of serological surveys to generate key insights into the changing global landscape of infectious disease. *Lancet*. 13 Ağustos 2016;388(10045):728-30.
79. Arora RK, Joseph A, Van Wyk J, Rocco S, Atmaja A, May E, vd. SeroTracker: a global SARS-CoV-2 seroprevalence dashboard. *Lancet Infect Dis*. Nisan 2021;21(4):e75-6.
80. Richter E, Liebl D, Schulte B, Lehmann N, Fuhrmann C, Jöckel KH, vd. Analysis of fatality impact and seroprevalence surveys in a community sustaining a SARS-CoV-2 superspreading event. *Sci Rep*. 03 Nisan 2023;13:5440.
81. Ioannidis JPA. Over- and under-estimation of COVID-19 deaths. *Eur J Epidemiol*. Haziran 2021;36(6):581-8.
82. Global health estimates: Leading causes of death [Internet]. 2023 [a.yer 09 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>
83. Arnold S, Glushko V. Cause-specific mortality rates: Common trends and differences. *Insurance: Mathematics and Economics*. 01 Temmuz 2021;99:294-308.
84. CDC. National Center for Health Statics. 2023 [a.yer 09 Nisan 2023]. Leading Causes of Death. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/leading-causes-of-death.htm>
85. Stein RM, Katz DL. Interpreting global variations in the toll of COVID-19: The case for context and nuance in hypothesis generation and testing. *Frontiers in Public Health* [Internet]. 2022 [a.yer 31 Ekim 2023];10. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2022.1010011>
86. Weinberger DM, Chen J, Cohen T, Crawford FW, Mostashari F, Olson D, vd. Estimation of Excess Deaths Associated With the COVID-19 Pandemic in the United States, March to May 2020. *JAMA Intern Med*. 01 Ekim 2020;180(10):1336-44.
87. Czeisler ME. Delay or Avoidance of Medical Care Because of COVID-19–Related Concerns — United States, June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 [a.yer 07 Nisan 2023];69. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6936a4.htm>
88. Mansfield KE, Mathur R, Tazare J, Henderson AD, Mulick AR, Carreira H, vd. Indirect acute effects of the COVID-19 pandemic on physical and mental health in the UK: a population-based study. *The Lancet Digital Health*. 01 Nisan 2021;3(4):e217-30.
89. Mazza M, Marano G, Lai C, Janiri L, Sani G. Danger in danger: Interpersonal violence during COVID-19 quarantine. *Psychiatry Research*. 01 Temmuz 2020;289:113046.
90. Chen K, Wang M, Huang C, Kinney PL, Anastas PT. Air pollution reduction and mortality benefit during the COVID-19 outbreak in China. *The Lancet Planetary Health*. 01

Haziran 2020;4(6):e210-2.

91. Steffen R, Lautenschlager S, Fehr J. Travel restrictions and lockdown during the COVID-19 pandemic—impact on notified infectious diseases in Switzerland. *Journal of Travel Medicine*. 01 Aralık 2020;27(8):taaa180.
92. Li Y, Fang F, He M. RESEARCHFactors Associated with Nursing Homes' Late Participation in COVID-19 Reporting. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2020;68(11):2468-9.
93. Beaney T, Clarke JM, Jain V, Golestaneh AK, Lyons G, Salman D, vd. Excess mortality: the gold standard in measuring the impact of COVID-19 worldwide? *J R Soc Med*. 01 Eylül 2020;113(9):329-34.
94. De Nicola G, Kauermann G, Höhle M. On assessing excess mortality in Germany during the COVID-19 pandemic. *ASTA Wirtsch Sozialstat Arch*. 01 Mart 2022;16(1):5-20.
95. Lee WE, Woo Park S, Weinberger DM, Olson D, Simonsen L, Grenfell BT, vd. Direct and indirect mortality impacts of the COVID-19 pandemic in the United States, March 1, 2020 to January 1, 2022. Rodriguez-Barraquer I, Davenport MP, editörler. *eLife*. 22 Şubat 2023;12:e77562.
96. COVID-19 Death Data and Resources - National Vital Statistics System [Internet]. 2023 [a.yer 09 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/nchs/nvss/covid-19.htm>
97. Hauser A, Counotte MJ, Margossian CC, Konstantinoudis G, Low N, Althaus CL, vd. Estimation of SARS-CoV-2 mortality during the early stages of an epidemic: A modeling study in Hubei, China, and six regions in Europe. *PLOS Medicine*. 28 Temmuz 2020;17(7):e1003189.
98. Riou J, Panczak R, Althaus CL, Junker C, Perisa D, Schneider K, vd. Socioeconomic position and the COVID-19 care cascade from testing to mortality in Switzerland: a population-based analysis. *The Lancet Public Health*. 01 Eylül 2021;6(9):e683-91.
99. Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*. 01 Eylül 2022;22(9):1293-302.
100. Anderegg N, Panczak R, Egger M, Low N, Riou J. Survival among people hospitalized with COVID-19 in Switzerland: a nationwide population-based analysis. *BMC Medicine*. 26 Nisan 2022;20(1):164.
101. Raisi-Estabragh Z, Cooper J, Salih A, Raman B, Lee AM, Neubauer S, vd. Cardiovascular disease and mortality sequelae of COVID-19 in the UK Biobank. *Heart*. 22 Aralık 2022;109(2):119-26.
102. Quandelacy TM, Viboud C, Charu V, Lipsitch M, Goldstein E. Age- and sex-related risk factors for influenza-associated mortality in the United States between 1997-2007. *Am J Epidemiol*. 15 Ocak 2014;179(2):156-67.
103. Sharma R, Kuohn LR, Weinberger DM, Warren JL, Sansing LH, Jasne A, vd. Excess Cerebrovascular Mortality in the United States During the COVID-19 Pandemic. *Stroke*. Ocak 2021;52(2):563-72.
104. Faust JS, Du C, Mayes KD, Li SX, Lin Z, Barnett ML, vd. Mortality From Drug Overdoses, Homicides, Unintentional Injuries, Motor Vehicle Crashes, and Suicides During the Pandemic, March-August 2020. *JAMA*. 06 Temmuz 2021;326(1):84-6.
105. Mafham MM, Spata E, Goldacre R, Gair D, Curnow P, Bray M, vd. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndromes in England. *Lancet*. 08 Ağustos 2020;396(10248):381-9.
106. Faust JS, Krumholz HM, Du C, Mayes KD, Lin Z, Gilman C, vd. All-Cause Excess Mortality and COVID-19-Related Mortality Among US Adults Aged 25-44 Years, March-July 2020. *JAMA*. 23 Şubat 2021;325(8):785-7.
107. India Today [Internet]. [a.yer 09 Nisan 2023]. Death within 30 days of getting Covid-

- 19 to be treated as “Covid death”: Centre issues fresh guidelines. Erişim adresi: <https://www.indiatoday.in/coronavirus-outbreak/story/death-within-30-days-treated-as-covid-death-centre-fresh-guidelines-1851881-2021-09-12>
108. UF Health, University of Florida Health [Internet]. 2021 [a.yer 09 Nisan 2023]. Patients who recover from severe COVID-19 still have significant risk of death, UF study finds. Erişim adresi: <https://ufhealth.org/news/2021/patients-who-recover-severe-covid-19-still-have-significant-risk-death-uf-study-finds>
109. Gil-Rodríguez J, Martos-Ruiz M, Benavente-Fernández A, Aranda-Laserna P, Montero-Alonso MÁ, Peregrina-Rivas JA, vd. Lung ultrasound score severity cut-off points in COVID-19 pneumonia. A systematic review and validating cohort. *Med Clin (Barc)*. 10 Mart 2023;S0025-7753(23)00095-7.
110. Mallol-Ragolta A, Cuesta H, Gómez E, Schuller BW. Cough-Based COVID-19 Detection with Contextual Attention Convolutional Neural Networks and Gender Information. İçinde: *Interspeech 2021* [Internet]. ISCA; 2021 [a.yer 09 Nisan 2023]. s. 941-5. Erişim adresi: https://www.isca-speech.org/archive/interspeech_2021/mallolragolta21_interspeech.html
111. Hoffman J, Foster A. Viral diseases of the eye. *Community eye health*. 2020;33(108):65.
112. Corse T, Dayan L, Kersten S, Battaglia F, Terlecky SR, Han Z. Clinical Outcomes of COVID-19 Patients with Pre-existing, Compromised Immune Systems: A Review of Case Reports. *Int J Med Sci*. 18 Ekim 2020;17(18):2974-86.
113. Chan EYS, Cheng D, Martin J. Magnitude of COVID-19 deaths relative to other leading causes of death: a global analysis. *BMJ Open*. 01 Kasım 2022;12(11):e049689.
114. Spoto S, Mangiacapra F, D’Avanzo G, Lemme D, Bustos Guillén C, Abbate A, vd. Synergistic effect of myocardial injury and mid-regional proAdrenomedullin elevation in determining clinical outcomes of SARS-CoV-2 patients. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:929408.
115. Bai H, Schwedhelm M, Lowe JM, Lookadoo RE, Anderson DR, Lowe AE, vd. Access, socioeconomic environment, and death from COVID-19 in Nebraska. *Front Public Health*. 2022;10:1001639.
116. Zendelovska D, Atanasovska E, Spasovska K, Kirijas M, Kapsarov K, Jakimovski D, vd. Effect of Supplemental Antioxidant-Based Therapy on the Oxidative Stress Level in COVID-19 Patients. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 01 Mart 2023;44(1):7-16.
117. Pellino S, Luciano M, Luciano R, Mancini E, Conte MC, Volpe G, vd. Long-COVID-19 Symptoms after Infection in COVID Long-Haulers. *OJEpi*. 2021;11(04):473-82.
118. National Cancer Institute. Definition of all-cause mortality - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI [Internet]. 2011 [a.yer 07 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/all-cause-mortality>
119. Bhaskaran K, Rentsch CT, Hickman G, Hulme WJ, Schultze A, Curtis HJ, vd. Overall and cause-specific hospitalisation and death after COVID-19 hospitalisation in England: A cohort study using linked primary care, secondary care, and death registration data in the OpenSAFELY platform. *PLoS Med*. 25 Ocak 2022;19(1):e1003871.
120. Bustos Sierra N, Bossuyt N, Braeye T, Leroy M, Moyersoen I, Peeters I, vd. All-cause mortality supports the COVID-19 mortality in Belgium and comparison with major fatal events of the last century. *Arch Public Health*. Aralık 2020;78(1):117.
121. Excess Deaths Associated with COVID-19 [Internet]. 2023 [a.yer 07 Nisan 2023]. Erişim adresi: https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/covid19/excess_deaths.htm
122. Wang H, Paulson KR, Pease SA, Watson S, Comfort H, Zheng P, vd. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related

- mortality, 2020–21. *The Lancet*. 16 Nisan 2022;399(10334):1513-36.
123. The true death toll of COVID-19: estimating global excess mortality [Internet]. [a.yer 06 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://www.who.int/data/stories/the-true-death-toll-of-covid-19-estimating-global-excess-mortality>
 124. Stokes AC, Lundberg DJ, Elo IT, Hempstead K, Bor J, Preston SH. COVID-19 and excess mortality in the United States: A county-level analysis. *PLOS Medicine*. 20 Mayıs 2021;18(5):e1003571.
 125. Mungmunpuntipantip R, Wiwanitkit V. The COVID-19 pandemic and traffic accidents. *S Afr Med J*. 02 Mart 2021;111(3):13227.
 126. Folino AF, Zorzi A, Cernetti C, Marchese D, Pasquetto G, Roncon L, vd. Impact of COVID-19 epidemic on coronary care unit accesses for acute coronary syndrome in Veneto region, Italy. *Am Heart J*. Ağustos 2020;226:26-8.
 127. Islam N, Shkolnikov VM, Acosta RJ, Klimkin I, Kawachi I, Irizarry RA, vd. Excess deaths associated with covid-19 pandemic in 2020: age and sex disaggregated time series analysis in 29 high income countries. *BMJ*. 19 Mayıs 2021;373:n1137.
 128. Rahmandad H, Lim TY, Sterman J. Behavioral dynamics of COVID-19: estimating underreporting, multiple waves, and adherence fatigue across 92 nations. *System Dynamics Review*. 2021;37(1):5-31.
 129. NDRE A. The effort to count the pandemic's global death toll. *Nature*. 2022;601.
 130. Malta M, Vettore MV, da Silva CMFP, Silva AB, Strathdee SA. Political neglect of COVID-19 and the public health consequences in Brazil: The high costs of science denial. *EClinicalMedicine*. 2021;35.
 131. Filho T, Mendes J, Lucio M, Moret M. Reliability of COVID-19 data and government policies. İçinde 2022 [a.yer 06 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://www.semanticscholar.org/paper/50026646304f063f6bf52e3e2f1b1a28d7cbf96e>
 132. Jung RG, Di Santo P, Clifford C, Prosperi-Porta G, Skanes S, Hung A, vd. Methodological quality of COVID-19 clinical research. *Nature communications*. 2021;12(1):943.
 133. Rajan D, Koch K, Rohrer K, Bajnoczki C, Socha A, Voss M, vd. Governance of the Covid-19 response: a call for more inclusive and transparent decision-making. *BMJ Glob Health*. Mayıs 2020;5(5):e002655.
 134. Knutsen CH, Kolvani P. Fighting the Disease or Manipulating the Data? Democracy, State Capacity, and the COVID-19 Pandemic. *Democracy, State Capacity, and the COVID-19 Pandemic (January 2022) V-Dem Working Paper*. 2022;127.
 135. Annaka S. Political regime, data transparency, and COVID-19 death cases. *SSM Popul Health*. Eylül 2021;15:100832.
 136. Neumayer E, Pluempert T. Does 'Data Fudging' Explain the Autocratic Advantage? Evidence from the Gap between Official COVID-19 Mortality and Excess Mortality [Internet]. Rochester, NY; 2022 [a.yer 06 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://papers.ssrn.com/abstract=4057494>
 137. Farhadi N. Can we rely on COVID-19 data? An assessment of data from over 200 countries worldwide. *Science progress*. 2021;104(2):00368504211021232.
 138. Balashov VS, Yan Y, Zhu X. Using the Newcomb–Benford law to study the association between a country's COVID-19 reporting accuracy and its development. *Scientific reports*. 2021;11(1):22914.
 139. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, Magnusson OT, Melsted P, Norddahl GL, vd. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. *N Engl J Med*. 11 Haziran 2020;382(24):2302-15.
 140. Mathieu E, Ritchie H, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Hasell J, vd. Coronavirus Pandemic (COVID-19). *Our World in Data* [Internet]. 05 Mart 2020 [a.yer 06 Nisan 2023];

Erişim adresi: <https://ourworldindata.org/coronavirus-testing>

141. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, vd. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. Ağustos 2020;296(2):E115-7.
142. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 12 Mayıs 2020;323(18):1775-6.
143. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, vd. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 30 Nisan 2020;382(18):1708-20.
144. O'Driscoll M, Ribeiro Dos Santos G, Wang L, Cummings DAT, Azman AS, Paireau J, vd. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature*. Şubat 2021;590(7844):140-5.
145. Ined - Institut national d'études démographiques [Internet]. 2023 [a.yer 09 Nisan 2023]. Analysing the daily total deaths count. Erişim adresi: <https://dc-covid.site.ined.fr/en/presentation/>
146. Brazil coronavirus: Limits on testing hide cases, deaths - The Washington Post [Internet]. [a.yer 09 Nisan 2023]. Erişim adresi: https://www.washingtonpost.com/world/the_americas/coronavirus-brazil-testing-bolsonaro-cemetery-gravedigger/2020/04/22/fe757ee4-83cc-11ea-878a-86477a724bdb_story.html
147. Low CW. Following Data Blackout, Rio City Government's "Updated" Covid-19 Dashboard Excludes 40% of Deaths [Internet]. *RioOnWatch*. 2020 [a.yer 09 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://rioonwatch.org/?p=59883>
148. Ciminelli G, Garcia-Mandicó S. COVID-19 in Italy: An Analysis of Death Registry Data. *Journal of Public Health*. 23 Kasım 2020;42(4):723-30.
149. Just a "bad flu"? How death notices debunk that Covid-19 myth. 28 Eylül 2020 [a.yer 09 Nisan 2023]; Erişim adresi: <https://www.rte.ie/brainstorm/2020/0928/1167878-covid-19-rip-death-notice-bad-flu-excess-mortality/>
150. Yardım M, Eser S. Covid-19 Pandemic and Excess Mortality: The Case of Istanbul. *Türkiye Halk Sağlığı Dergisi* [Internet]. 15 Kasım 2020 [a.yer 09 Nisan 2023]; Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/doi/10.20518/tjph.776138>
151. Cao X, Li W, Wang T, Ran D, Davalos V, Planas-Serra L, vd. Accelerated biological aging in COVID-19 patients. *Nat Commun*. 19 Nisan 2022;13(1):2135.
152. Díaz A, Beleña Á, Zueco J. The Role of Age and Gender in Perceived Vulnerability to Infectious Diseases. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. Ocak 2020;17(2):485.
153. Kenny GP, Yardley J, Brown C, Sigal RJ, Jay O. Heat stress in older individuals and patients with common chronic diseases. *CMAJ*. 13 Temmuz 2010;182(10):1053-60.
154. Bonomo RA. Resistant Pathogens in Respiratory Tract Infections in Older People. *Journal of the American Geriatrics Society*. Temmuz 2002;50:236-41.
155. Epidemia COVID-19. 2020.
156. Ioannidis JPA, Axfors C, Contopoulos-Ioannidis DG. Population-level COVID-19 mortality risk for non-elderly individuals overall and for non-elderly individuals without underlying diseases in pandemic epicenters. *Environ Res*. Eylül 2020;188:109890.
157. Peckham H, de Grujter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, vd. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. *Nat Commun*. 09 Aralık 2020;11(1):6317.
158. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, vd. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Frontiers in Public Health* [Internet]. 2020 [a.yer 11 Nisan 2023];8. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2020.00152>
159. Wenham C, Smith J, Morgan R. COVID-19: the gendered impacts of the outbreak.

Lancet. 2020;395(10227):846-8.

160. Mesas AE, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Sarriá Cabrera MA, Maffei de Andrade S, Sequí-Dominguez I, vd. Predictors of in-hospital COVID-19 mortality: A comprehensive systematic review and meta-analysis exploring differences by age, sex and health conditions. PLoS One. 2020;15(11):e0241742.
161. Schiffer VMMM, Janssen EBNJ, van Bussel BCT, Jorissen LLM, Tas J, Sels JWEM, vd. The “sex gap” in COVID-19 trials: a scoping review. EClinicalMedicine. Aralık 2020;29:100652.
162. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 10 Şubat 2020;41(2):145-51.
163. Walter LA, McGregor AJ. Sex- and Gender-specific Observations and Implications for COVID-19. West J Emerg Med. Mayıs 2020;21(3):507-9.
164. Hewagama A, Patel D, Yarlagađa S, Strickland FM, Richardson BC. Stronger inflammatory/cytotoxic T-cell response in women identified by microarray analysis. Genes Immun. Temmuz 2009;10(5):509-16.
165. Abdullah M, Chai PS, Chong MY, Tohit ERM, Ramasamy R, Pei CP, vd. Gender effect on in vitro lymphocyte subset levels of healthy individuals. Cell Immunol. 2012;272(2):214-9.
166. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Aging Male. Aralık 2020;23(5):1416-24.
167. Hu YR, Goldman N. Mortality differentials by marital status: an international comparison. Demography. Mayıs 1990;27(2):233-50.
168. Ben-Shlomo Y, Smith GD, Shipley M, Marmot MG. Magnitude and causes of mortality differences between married and unmarried men. J Epidemiol Community Health. Haziran 1993;47(3):200-5.
169. Matthay EC, Duchowny KA, Riley AR, Thomas MD, Chen YH, Bibbins-Domingo K, vd. Occupation and Educational Attainment Characteristics Associated With COVID-19 Mortality by Race and Ethnicity in California. JAMA Netw Open. 22 Nisan 2022;5(4):e228406.
170. Niedzwiedz CL, O'Donnell CA, Jani BD, Demou E, Ho FK, Celis-Morales C, vd. Ethnic and socioeconomic differences in SARS-CoV-2 infection: prospective cohort study using UK Biobank. BMC Med. 29 Mayıs 2020;18(1):160.
171. Faramarzi A, Javan-Noughabi J, Mousavi SA, Bahrami Asl F, Shabanikiya H. Socioeconomic status and COVID-19-related cases and fatalities in the world: A cross-sectional ecological study. Health Sci Rep. 05 Mayıs 2022;5(3):e628.
172. Fernández-Martínez NF, Ruiz-Montero R, Gómez-Barroso D, Rodríguez-Torronteras A, Lorusso N, Salcedo-Leal I, vd. Socioeconomic differences in COVID-19 infection, hospitalisation and mortality in urban areas in a region in the South of Europe. BMC Public Health. 12 Aralık 2022;22(1):2316.
173. Capasso A, Jones AM, Ali SH, Foreman J, Tozan Y, DiClemente RJ. Increased alcohol use during the COVID-19 pandemic: The effect of mental health and age in a cross-sectional sample of social media users in the U.S. Prev Med. Nisan 2021;145:106422.
174. Cholankeril G, Goli K, Rana A, Hernaez R, Podboy A, Jalal P, vd. Impact of COVID-19 Pandemic on Liver Transplantation and Alcohol-Associated Liver Disease in the USA. Hepatology. Aralık 2021;74(6):3316-29.
175. Sharma RA, Subedi K, Gbadebo BM, Wilson B, Jurkovitz C, Horton T. Alcohol Withdrawal Rates in Hospitalized Patients During the COVID-19 Pandemic. JAMA Netw

Open. 03 Mart 2021;4(3):e210422.

176. National Center for Statistics and Analysis (NCSA) | NHTSA [Internet]. [a.yer 26 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://www.nhtsa.gov/research-data/national-center-statistics-and-analysis-ncsa>

177. White AM, Castle IJP, Powell PA, Hingson RW, Koob GF. Alcohol-Related Deaths During the COVID-19 Pandemic. *JAMA*. 03 Mayıs 2022;327(17):1704-6.

178. Bailey KL, Samuelson DR, Wyatt TA. Alcohol use disorder: A pre-existing condition for COVID-19? *Alcohol*. 01 Şubat 2021;90:11-7.

179. Cohen S. Psychosocial Vulnerabilities to Upper Respiratory Infectious Illness: Implications for Susceptibility to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Perspect Psychol Sci*. 01 Ocak 2021;16(1):161-74.

180. Huang BH, Inan-Eroglu E, Shaban RZ, Hamer M, Britton A, Stamatakis E. Alcohol intake and mortality risk of COVID-19, pneumonia, and other infectious diseases: An analysis of 437191 UK biobank participants. *Preventive Medicine Reports*. 01 Nisan 2022;26:101751.

181. Park JE, Jung S, Kim A, Park JE. MERS transmission and risk factors: a systematic review. *BMC Public Health*. 02 Mayıs 2018;18:574.

182. Kozak R, Prost K, Yip L, Williams V, Leis JA, Mubareka S. Severity of coronavirus respiratory tract infections in adults admitted to acute care in Toronto, Ontario. *J Clin Virol*. Mayıs 2020;126:104338.

183. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, vd. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. Temmuz 2020;75(7):1730-41.

184. Guan W jie, Liang W hua, Zhao Y, Liang H rui, Chen Z sheng, Li Y min, vd. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *European Respiratory Journal* [Internet]. 01 Mayıs 2020 [a.yer 12 Haziran 2022];55(5). Erişim adresi: <https://erj.ersjournals.com/content/55/5/2000547>

185. Gao M, Aveyard P, Lindson N, Hartmann-Boyce J, Watkinson P, Young D, vd. Association between smoking, e-cigarette use and severe COVID-19: a cohort study. *Int J Epidemiol*. 18 Şubat 2022;51(4):1062-72.

186. GOV.UK [Internet]. [a.yer 15 Ekim 2023]. Surge in smokers trying to quit see increased success rates in 2020. Erişim adresi: <https://www.gov.uk/government/news/surge-in-smokers-trying-to-quit-see-increased-success-rates-in-2020>

187. Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet*. 12 Ocak 2013;381(9861):133-41.

188. Henderson J, Ward PR, Tonkin E, Meyer SB, Pillen H, McCullum D, vd. Developing and Maintaining Public Trust During and Post-COVID-19: Can We Apply a Model Developed for Responding to Food Scares? *Front Public Health*. 14 Temmuz 2020;8:369.

189. Djaharuddin I, Munawwarah S, Nurulita A, Ilyas M, Tabri NA, Lihawa N. Comorbidities and mortality in COVID-19 patients. *Gac Sanit*. 2021;35:S530-2.

190. Nicola M, Alsafi Z, Sohrabi C, Kerwan A, Al-Jabir A, Iosifidis C, vd. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *Int J Surg*. Haziran 2020;78:185-93.

191. Hacker KA. COVID-19 and Chronic Disease: The Impact Now and in the Future. *Prev Chronic Dis* [Internet]. 2021 [a.yer 14 Ekim 2023];18. Erişim adresi: https://www.cdc.gov/pcd/issues/2021/21_0086.htm

192. Hartnett KP, Kite-Powell A, DeVies J, Coletta MA, Boehmer TK, Adjemian J, vd. Impact of the COVID-19 Pandemic on Emergency Department Visits - United States, January 1, 2019-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 12 Haziran 2020;69(23):699-704.

193. Rubin R. As Their Numbers Grow, COVID-19 “Long Haulers” Stump Experts.

- JAMA. 13 Ekim 2020;324(14):1381-3.
194. Jo S, Nam H kyoung, Kang H, Cho S il. Associations of symptom combinations with in-hospital mortality of coronavirus disease-2019 patients using South Korean National data. PLoS One. 26 Ağustos 2022;17(8):e0273654.
 195. Hopkins J. Coronavirus resource center. Im Internet (Stand: 1904 2020): <https://coronavirus.jhu.edu/data>. 2020;
 196. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 25 Ağustos 2020;324(8):782-93.
 197. Khalili M, Karamouzian M, Nasiri N, Javadi S, Mirzazadeh A, Sharifi H. Epidemiological characteristics of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Epidemiol Infect. 29 Haziran 2020;148:e130.
 198. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, vd. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. J R Soc Med. Eylül 2021;114(9):428-42.
 199. Martinot M, Eyriey M, Gravier S, Bonijoly T, Kayser D, Ion C, vd. Predictors of mortality, ICU hospitalization, and extrapulmonary complications in COVID-19 patients. Infect Dis Now. Eylül 2021;51(6):518-25.
 200. Adjei S. Mortality Risk Among Patients Hospitalized Primarily for COVID-19 During the Omicron and Delta Variant Pandemic Periods — United States, April 2020–June 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2022 [a.yer 28 Nisan 2023];71. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7137a4.htm>
 201. Armstrong RA, Kane AD, Cook TM. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Anaesthesia. Ekim 2020;75(10):1340-9.
 202. Ünal B, Emecen AN, Keskin S, Turunç Ö, Başoğlu Şensoy E, Şiyve N, vd. OOOOO Hospital COVID-19 Follow-up Center: Performance and Preliminary Findings. Deu Med J. 2021;35(3):0-0.
 203. Ramzi ZS. Hospital readmissions and post-discharge all-cause mortality in COVID-19 recovered patients; A systematic review and meta-analysis. Am J Emerg Med. Ocak 2022;51:267-79.
 204. Hasan MJ, Rabbani R, Anam AM, Huq SMR, Polash MMI, Nessa SST, vd. Impact of high dose of baricitinib in severe COVID-19 pneumonia: a prospective cohort study in Bangladesh. BMC Infect Dis. 07 Mayıs 2021;21(1):427.
 205. Weber B, Siddiqi H, Vieira J, Zhou G, Kim A, Rutherford H, vd. Relationships between myocardial injury, index hospitalization characteristics, and longer-term outcomes in sars-cov-2 infection. Journal of the American College of Cardiology. 11 Mayıs 2021;77(18_Supplement_1):3025-3025.
 206. Bergman J, Ballin M, Nordström A, Nordström P. Risk factors for COVID-19 diagnosis, hospitalization, and subsequent all-cause mortality in Sweden: a nationwide study. Eur J Epidemiol. 2021;36(3):287-98.
 207. Esmaeili ED, Fakhari A, Naghili B, Khodamoradi F, Azizi H. Case fatality and mortality rates, socio-demographic profile, and clinical features of COVID-19 in the elderly population: A population-based registry study in Iran. Journal of Medical Virology. 2022;94(5):2126-32.
 208. Bilinski A, Thompson K, Emanuel E. COVID-19 and Excess All-Cause Mortality in the US and 20 Comparison Countries, June 2021-March 2022. JAMA. 03 Ocak 2023;329(1):92-4.
 209. WHO. Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2023 [a.yer 08 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://covid19.who.int>

210. Horita N, Fukumoto T. Global case fatality rate from COVID-19 has decreased by 96.8% during 2.5 years of the pandemic. *J Med Virol*. Ocak 2023;95(1):e28231.
211. Rieg S, Von Cube M, Kalbhenn J, Utzolino S, Pernice K, Bechet L, vd. COVID-19 in-hospital mortality and mode of death in a dynamic and non-restricted tertiary care model in Germany. Ballotta A, editör. *PLoS ONE*. 12 Kasım 2020;15(11):e0242127.
212. Hu J, Bartels CM, Rovin RA, Lamb LE, Kind AJH, Nerenz DR. Race, Ethnicity, Neighborhood Characteristics, and In-Hospital COVID-19 Mortality. *Med Care*. 01 Ekim 2021;59(10):888-92.
213. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis*. 21 Ağustos 2021;21:855.
214. Greco M, De Corte T, Ercole A, Antonelli M, Azoulay E, Citerio G, vd. Clinical and organizational factors associated with mortality during the peak of first COVID-19 wave: the global UNITE-COVID study. *Intensive Care Med*. 2022;48(6):690-705.
215. Demoule A, Fartoukh M, Louis G, Azoulay E, Nemlaghi S, Jullien E, vd. ICU strain and outcome in COVID-19 patients—A multicenter retrospective observational study. *PLoS One*. 19 Temmuz 2022;17(7):e0271358.
216. Lithander FE, Neumann S, Tenison E, Lloyd K, Welsh TJ, Rodrigues JCL, vd. COVID-19 in older people: a rapid clinical review. *Age Ageing*. 01 Temmuz 2020;49(4):501-15.
217. Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina F, Sanchis J, Bertomeu-González V, Fácila L, vd. The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects. *Journal of the American Medical Directors Association*. Temmuz 2020;21(7):915-8.
218. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, vd. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature*. 01 Ağustos 2020;584(7821):430-6.
219. Mueller AL, McNamara MS, Sinclair DA. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (Albany NY)*. 29 Mayıs 2020;12(10):9959-81.
220. Cho SI, Yoon S, Lee HJ. Impact of comorbidity burden on mortality in patients with COVID-19 using the Korean health insurance database. *Sci Rep*. 18 Mart 2021;11(1):6375.
221. Abstracts from the 2022 Annual Meeting of the Society of General Internal Medicine. *J GEN INTERN MED*. Haziran 2022;37(S2):129-664.
222. Gharebakhshi F, Haghjoo P, Sabkara A, Rahmani R, Raji P, Mousapour R, vd. Influencing demographic characteristics, comorbidities disease, and radiologic finding on mortality due to Covid-19 in Iran. *J Family Med Prim Care*. Eylül 2022;11(9):5621-5.
223. Drefahl S, Wallace M, Mussino E, Aradhya S, Kolk M, Brandén M, vd. A population-based cohort study of socio-demographic risk factors for COVID-19 deaths in Sweden. *Nat Commun*. 09 Ekim 2020;11(1):5097.
224. Karimi A. Heterogeneity in mortality, morbidity, and health behaviors: Covid-19 and beyond. 2021;
225. Birditt KS, Antonucci TC. Relationship quality profiles and well-being among married adults. *Journal of Family Psychology*. 2007;21:595-604.
226. Cohen S. Social Relationships and Health. *American Psychologist*. 2004;59:676-84.
227. Franks MM, Shields CG, Lim E, Sands LP, Mobley S, Boushey CJ. I Will If You Will: Similarity in Married Partners' Readiness to Change Health Risk Behaviors. *Health Educ Behav*. 01 Haziran 2012;39(3):324-31.
228. Monye I, Adelowo AB. Strengthening immunity through healthy lifestyle practices: Recommendations for lifestyle interventions in the management of COVID-19. *Lifestyle Medicine*. 2020;1(1):e7.

229. Seligman B, Ferranna M, Bloom DE. Social determinants of mortality from COVID-19: A simulation study using NHANES. *PLOS Medicine*. 11 Ocak 2021;18(1):e1003490.
230. Sharma AK, Gupta R, Baig VN, Singh VT, Chakraborty S, Sunda JP, vd. Educational status and COVID-19 related outcomes in India: hospital-based cross-sectional study. *BMJ Open*. 01 Şubat 2022;12(2):e055403.
231. Agüero JM, Bharadwaj P. Do the More Educated Know More about Health? Evidence from Schooling and HIV Knowledge in Zimbabwe. *Economic Development and Cultural Change*. Nisan 2014;62(3):489-517.
232. Reinert PM. Social-emotional learning: a model for higher education. *Journal of Research in Innovative Teaching & Learning*. 01 Ocak 2019;12(2):114-5.
233. Geitona M, Milioni SO. Health status and access to health services of female prisoners in Greece: a cross-sectional survey. *BMC Health Services Research*. 11 Temmuz 2016;16(1):243.
234. Hawkins RB, Charles EJ, Mehaffey JH. Socio-economic status and COVID-19-related cases and fatalities. *Public Health*. Aralık 2020;189:129-34.
235. Hawkins RB, Mehaffey JH, Charles EJ, Kern JA, Schneider EB, Tracci MC. Socioeconomically Distressed Communities Index independently predicts major adverse limb events after infrainguinal bypass in a national cohort. *J Vasc Surg*. Aralık 2019;70(6):1985-1993.e8.
236. Basellini U, Camarda CG. Explaining regional differences in mortality during the first wave of Covid-19 in Italy. *Popul Stud (Camb)*. Mart 2022;76(1):99-118.
237. Berlin I, Thomas D. Does Smoking Protect against Being Hospitalized for COVID-19? *Int J Environ Res Public Health*. Aralık 2020;17(24):9559.
238. Mehri A, Sotoodeh Ghorbani S, Farhadi-Babadi K, Rahimi E, Barati Z, Taherpour N, vd. Risk Factors Associated with Severity and Death from COVID-19 in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *J Intensive Care Med*. 28 Mart 2023;08850666231166344.
239. Gallus S, Scala M, Possenti I, Jarach CM, Clancy L, Fernandez E, vd. The role of smoking in COVID-19 progression: a comprehensive meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 08 Mart 2023;32(167):220191.
240. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, vd. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. Ağustos 2020;584(7821):430-6.
241. Bailey KL, Sayles H, Campbell J, Khalid N, Anglim M, Ponce J, vd. COVID-19 patients with documented alcohol use disorder or alcohol-related complications are more likely to be hospitalized and have higher all-cause mortality. *Alcohol Clin Exp Res*. Haziran 2022;46(6):1023-35.
242. Suzuki A, Efird JT, Redding TS, Thompson AD, Press AM, Williams CD, vd. COVID-19-Associated Mortality in US Veterans with and without SARS-CoV-2 Infection. *Int J Environ Res Public Health*. 11 Ağustos 2021;18(16):8486.
243. Friske MM, Spanagel R. Chronic alcohol consumption and COVID-19 infection risk: A narrative review. *Alcohol (Hanover)*. Nisan 2023;47(4):629-39.
244. Li G, Liu Y, Jing X, Wang Y, Miao M, Tao L, vd. Mortality risk of COVID-19 in elderly males with comorbidities: a multi-country study. *Aging (Albany NY)*. 31 Aralık 2020;13(1):27-60.
245. González Villarreal SE, Salas Pacheco SM, Vázquez Alaniz F, Betancourt Conde MI, Salas Pacheco JM, Castillo Vazquez KC, vd. Risk Factors Associated with COVID-19 Mortality in the State of Durango, Mexico. *Int J Med Sci*. 27 Mayıs 2023;20(8):993-9.
246. Sunjaya AP, Allida SM, Di Tanna GL, Jenkins CR. Asthma and COVID-19 risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. Mart 2022;59(3):2101209.
247. Beaney T, Salman D, Samee T, Mak V. Assessment and management of adults with

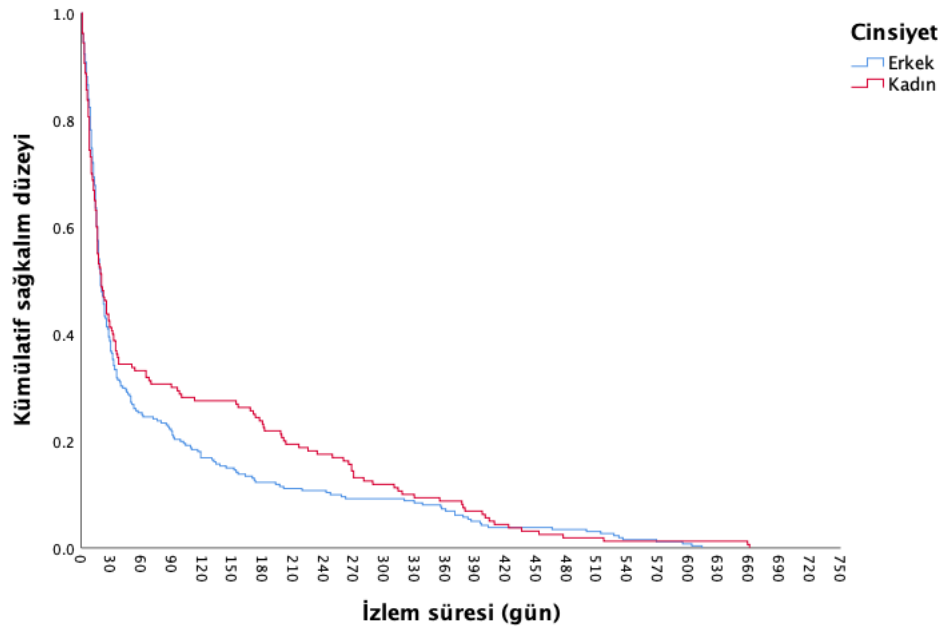
- asthma during the covid-19 pandemic. *BMJ*. 08 Haziran 2020;369:m2092.
248. Damara FA, Muchamad GR, Ikhsani R, Hendro null, Syafiyah AH, Bashari MH. Thyroid disease and hypothyroidism are associated with poor COVID-19 outcomes: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(6):102312.
249. Mahat RK, Rathore V, Singh N, Singh N, Singh SK, Shah RK, vd. Lipid profile as an indicator of COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN*. Ekim 2021;45:91-101.
250. Sami R, Hajian MR, Amra B, Soltaninejad F, Mansourian M, Mirfendereski S, vd. Risk Factors for the Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19: A Brief Report. *Iran J Med Sci*. Kasım 2021;46(6):487-92.
251. Marcilio I, Neto FL, Cortez AL, Miethke-Morais A, Novaes HMD, Sousa HP de, vd. Mortality over time among COVID-19 patients hospitalized during the first surge of the pandemic: A large cohort study. *PLOS ONE*. 28 Eylül 2022;17(9):e0275212.
252. Di Bari M, Tonarelli F, Balzi D, Giordano A, Ungar A, Baldasseroni S, vd. COVID-19, Vulnerability, and Long-Term Mortality in Hospitalized and Nonhospitalized Older Persons. *J Am Med Dir Assoc*. Mart 2022;23(3):414-420.e1.

8- EKLER

Ek 1: Ek Tablolar ve Şekiller

Ek 1. Tablo 1. Hastaların Dış Merkez Yatış Süreleri ve Dağılımı

Değişken	Median	IQR
Dış merkez servis yatış gün (n=366)	7	3-10
Dış merkez yoğun bakım yatış gün (n=81)	10	5-18
Değişken	Sayı (n)	Yüzde (%)
Dış merkez yatış (N=7754)		
Hayır olmadı	7358	94.9
Evet oldu, pandemi servisinde tedavi aldım/ aldı	312	4.0
Evet oldu, pandemi yoğun bakımda tedavi aldım/ aldı	25	0.3
Evet oldu hem pandemi servisi hem pandemi yoğun bakımında tedavi aldım/ aldı	59	0.8



Ek 1. Şekil 1. Erkek ve Kadınlara Göre COVID-19 Hastalarının Sağkalım Eğrileri

Ek 1. Tablo 2. Kadın ve Erkek COVID-19 Hastalarında Bağımsız Değişken Kategorilerinde Ortalama Sağkalım Süreleri

Erkek				Kadın			
	Ölüm sayısı (%)	Ortalama sağkalım süresi (gün)	Log-Rank (p)		Ölüm sayısı (%)	Ortalama sağkalım süresi (gün)	Log-Rank (p)
Yaş grupları							
50 yaş altı (n=2838)	15 (0.5)	701.7	<0.001	50 yaş altı (n=2975)	7 (0.2)	702.6	<0.001
50-59 (n=731)	31 (4.2)	684.8		50-59 (n=737)	15 (2.0)	691.9	
60-69 (n=429)	55 (12.8)	616.8		60-69 (n=449)	26 (5.8)	667.3	
70-79 (n=251)	86 (24.3)	473.5		70-79 (n=260)	42 (16.2)	601.6	
80 yaş üstü (n=120)	74 (61.7)	301.6		80 yaş üstü (n=165)	70 (42.4)	437.4	
Medeni hal							
Evli (n=2674)	196 (7.3)	655.9	0.002	Evli (n=2573)	65 (2.5)	662.6	<0.001
Evli değil (n=1104)	50 (4.5)	669.3		Evli değil (n=1391)	86 (6.2)	688.2	

Ek 1. Tablo 2. Kadın ve Erkek COVID-19 Hastalarında Bağımsız Değişken Kategorilerinde Ortalama Sağkalım Süreleri (devamı)

Erkek				Kadın			
	Ölüm sayısı (%)	Ortalama sağkalım süresi (gün)	Log-Rank (p)		Ölüm sayısı (%)	Ortalama sağkalım süresi (gün)	Log-Rank (p)
Eğitim							
Yüksek eğitim düzeyi (n=2467)	60 (2.4)	689.2	<0.001	Yüksek eğitim düzeyi (n=2370)	16 (0.7)	699.4	<0.001
İlk / ortaokul düzeyinde eğitim (n=1178)	97 (8.2)	648.2		İlk / ortaokul düzeyinde eğitim (n=1251)	45 (3.6)	681.5	
Okuryazar / Okuryazar değil (n=53)	8 (15.1)	605.1		Okuryazar / Okuryazar değil (n=279)	28 (10.0)	636.2	
Algılanan ekonomik durum							
Kötü (n=495)	17 (3.4)	677.9	0.637	Kötü (n=442)	6 (1.4)	695.7	0.223
Orta (n=2432)	105 (4.3)	676.1		Orta (n=2666)	65 (2.4)	688.5	
İyi (n=735)	29 (3.9)	679.4		İyi (n=760)	13 (1.7)	692.3	

Ek 1. Tablo 2. Kadın ve Erkek COVID-19 Hastalarında Bağımsız Değişken Kategorilerinde Ortalama Sağkalım Süreleri (devamı)

	Ölüm sayısı (%)	Ortal ama sağka lım süresi (gün)	Log- Rank (p)		Ölü m sayı sı (%)	Ortal ama sağka lım süresi (gün)	Log- Rank (p)
Alkol							
Hiç kullanmamış (n=1574)	95 (6)	460.0	<0.00 1	Hiç kullanmamış (n=2349)	69 (2.9)	-	-
Daha önce kullanmış/ halen kullanıyor (n=1240)	35 (2.8)	473.1		Daha önce kullanmış/ halen kullanıyor (n=633)	0 (0.0)	-	
Sigara							
Hiç kullanmamış (n=1625)	65 (4.0)	467.9	<0.00 1	Hiç kullanmamış (n=2200)	55 (2.5)	475.0	0.866
Daha önce kullanmış/ halen kullanıyor (n=622)	56 (9.0)	445.5		Daha önce kullanmış/ halen kullanıyor (n=383)	10 (2.6)	474.5	
Kronik hastalık varlığı							
Evet (n=1263)	211 (16.7)	590.9	<0.00 1	Evet (n=1704)	149 (8.7)	648.3	<0.00 1
Hayır (n=3106)	50 (1.6)	702.2		Hayır (n=2882)	11 (0.4)	702.4	

Ek 1. Tablo 2. Kadın ve Erkek COVID-19 Hastalarında Bağımsız Değişken Kategorilerinde Ortalama Sağkalım Süreleri (devamı)

	Ölüm sayısı (%)	Ortalama sağkalım süresi (gün)	Log-Rank (p)		Ölüm sayısı (%)	Ortalama sağkalım süresi (gün)	Log-Rank (p)
Kronik hastalık sayısı							
0 (n=3106)	50 (1.6)	702.2	<0.001	0 (n=2882)	11 (0.4)	702.4	<0.001
1-2 (n=1003)	133 (13.3)	613.8		1-2 (n=1338)	83 (6.2)	664.6	
3> (n=260)	78 (30.0)	501.8		3> (n=366)	66 (18.0)	586.1	
Tanı öncesi şikayet varlığı							
Evet (n=2484)	133 (5.4)	504.0	<0.001	Evet (n=2729)	90 (3.3)	640.0	0.007
Hayır (n=1885)	128 (6.8)	669.4		Hayır (n=1857)	70 (5.8)	681.3	
Tanı öncesi şikayetlerin sayısı							
0 (n=1885)	128 (6.8)	669.4	<0.001	0 (n=1857)	70 (3.8)	681.3	<0.001
1-2 (n=920)	84 (9.1)	444.2		1-2 (n=740)	52 (7.4)	616.3	
3≥ (n=1564)	49 (3.1)	515.1		3≥ (n=2025)	38 (1.9)	477.7	
İlk Başvuruda Tedavinin Yapıldığı Yer							
Ayaktan (n=3672)	42 (1.1)	696.8	<0.001	Ayaktan (n=4024)	20 (0.5)	701.0	<0.001
Servis (n=466)	51 (11.9)	641.1		Servis (n=448)	59 (13.2)	633.9	
Yoğun bakım (n=231)	168 (72.7)	211.1		Yoğun bakım (n=114)	81 (71.1)	221.0	

Ek 1. Tablo 3. Klinik ve Sosyodemografik Faktörlere Göre COVID-19 Hastalarının 28 gün İçindeki Ölüm Hızları ve Ortalama Sağkalım Süreleri

		Ölüm sayısı (%)	Ortalama sağkalım süresi (gün)	Log-Rank (p)
Yaş grupları	50 yaş altı (n=5813)	6 (0.01)	27.9	<0.001
	50-59 (n=1468)	28 (1.9)	27.7	
	60-69 (n=878)	50 (5.7)	27.0	
	70-79 (n=511)	84 (16.4)	25.4	
	80 yaş üstü (n=285)	91 (31.9)	22.5	
Cinsiyet	Kadın (n=4586)	94 (2)	27.6	<0.001
	Erkek (n=4369)	165 (3.8)	27.4	
Medeni hal	Evli (n=5252)	162 (3.1)	27.4	0.539
	Bekar (n=2498)	85 (3.4)	27.4	
Eğitim	Yüksek eğitim düzeyi (n=4837)	42 (0.9)	27.8	<0.001
	İlk / ortaokul düzeyinde eğitim (n=2429)	77 (3.2)	27.4	
	Okuryazar / Okuryazar değil (n=332)	17 (5.1)	27.2	
Algılanan ekonomik durum	Kötü (n=937)	10 (1.1)	27.8	0.240
	Orta (n=5098)	94 (1.8)	27.6	
	İyi (n=1495)	25 (1.7)	27.7	
Alkol	Hiç tüketmemiş (n=3914)	94 (2.4)	27.6	0.001
	Daha önce tüketmiş/ halen tüketiyor (n=1873)	20 (1.1)	27.8	

Ek 1. Tablo 3. Klinik ve Sosyodemografik Faktörlere Göre COVID-19 Hastalarının 28 gün içindeki Ölüm Hızları ve Ortalama Sağkalım Süreleri (devamı)

		Ölüm sayısı (%)	Ortalama sağkalım süresi (gün)	Log-Rank (p)
Sigara	Hiç kullanmamış (n=3881)	121 (3.1)	27.5	<0.001
	Daha önce kullanmış/ halen kullanıyor (n=1051)	78 (7.4)	26.8	
Kronik hastalık varlığı	Evet (n=2967)	220 (7.4)	26.7	<0.001
	Hayır (n=5988)	39 (0.7)	27.9	
Kronik hastalık sayısı	0 (n=5898)	39 (0.7)	27.9	<0.001
	1-2 (n=2341)	127 (5.4)	27.0	
	3> (n=626)	93 (14.9)	25.4	
Tanı öncesi şikayet varlığı	Evet (n=5213)	151 (2.9)	27.5	0.980
	Hayır (n=3742)	108 (2.9)	27.5	
Tanı öncesi şikayetlerin sayısı	0 (n=3742)	108 (2.9)	27.5	<0.001
	1-2 (n=1624)	93 (5.7)	27.0	
	3≥ (n=3589)	58 (1.6)	27.7	
İlk başvuruda tedavinin yapıldığı yer	Ayaktan (n=7696)	21 (0.3)	27.9	<0.001
	Servis yatışı (n=914)	33 (3.6)	27.4	
	Yoğun bakım yatışı (n=345)	205 (59.4)	18.7	

Ek 1. Tablo 4. Klinik ve Sosyodemografik Faktörlere Göre COVID-19 Hastalarının 28 günden sonraki Ölüm Hızları ve Ortalama Sağkalım Süreleri

		Ölüm sayısı (%)	Ortalama sağkalım süresi (gün)	Log-Rank (p)
Yaş grupları	50 yaş altı (n=5807)	16 (0.3)	703.4	<0.001
	50-59 (n=1440)	18 (1.2)	706.0	
	60-69 (n=828)	31 (3.7)	680.7	
	70-79 (n=427)	44 (10.3)	643.2	
	80 yaş üstü (n=194)	53 (27.3)	554.6	
Cinsiyet	Kadın (n=4492)	66 (1.5)	696.8	0.005
	Erkek (n=4204)	96 (2.3)	698.1	
Medeni hal	Evli (n=5087)	101 (2.0)	693.0	0.403
	Bekar (n=2413)	54 (2.2)	689.1	
Eğitim	Yüksek eğitim düzeyi (n=4795)	34 (1.7)	700.7	<0.001
	İlk / ortaokul düzeyinde eğitim (n=2352)	65 (2.8)	687.3	
	Okuryazar / Okuryazar değil (n=315)	19 (6.0)	667.0	
Algılanan ekonomik durum	Kötü (n=927)	13 (1.4)	696.2	0.608
	Orta (n=5004)	76 (1.5)	695.7	
	İyi (n=1470)	17 (1.1)	698.4	
Alkol	Hiç tüketmemiş (n=3822)	63 (1.6)	479.6	0.014
	Daha önce tüketmiş/ halen tüketiyor (n=1853)	15 (0.8)	482.1	
Sigara	Hiç kullanmamış (n=3760)	54 (1.4)	480.2	<0.001
	Daha önce kullanmış/ halen kullanıyor (n=1005)	34 (3.5)	498.7	

Ek 1. Tablo 4. Klinik ve Sosyodemografik Faktörlere Göre COVID-19 Hastalarının 28 günden sonraki Ölüm Hızları ve Ortalama Sağkalım Süreleri (devamı)

Kronik hastalık varlığı	Evet (n=2747)	140 (5.1)	672.9	<0.001
	Hayır (n=5949)	22 (0.4)	710.7	
Kronik hastalık sayısı	0 (n=5949)	22 (0.4)	710.7	<0.001
	1-2 (n=2214)	89 (4.0)	679.1	
	3≥ (n=533)	51 (9.6)	645.6	
Tanı öncesi şikayet varlığı	Evet (n=5062)	72 (1.4)	588.3	0.028
	Hayır (n=3634)	90 (2.5)	699.0	
Tanı öncesi şikayetlerin sayısı	0 (n=3635)	90 (2.5)	699.0	<0.001
	1-2 (n=1531)	43 (2.8)	644.5	
	3> (n=3531)	29 (0.8)	527.2	
İlk başvuruda tedavinin yapıldığı yer	Ayaktan (n=7675)	41 (0.5)	700.9	<0.001
	Servis yatışı (n=881)	77 (8.7)	661.1	
	Yoğun bakım yatışı (n=140)	44 (31.4)	511.6	

EK 2 Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu ve Veri Toplama Formu

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNE BAŞVURAN COVID 19 HASTALARIN İZLEMİ ARAŞTIRMASI BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu araştırma “Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinde COVID-19 Tanısı Almış Hastalarda Tüm Nedenlere Bağlı Ölümler ve İlişkili Etmenlerin İncelenmesi” adlı araştırmadır.

Araştırmanın sorumlusu Prof. Dr. Belgin Ünal’dır. Diğer Araştırmacıların Adı: Uzman Dr. Ahmet Naci Emecen, Arş. Gör. Dr. Neslişah Şivye, Arş. Gör. Dr. Öykü Turunç, Arş. Gör. Dr. Ecem Başoğlu, Arş. Gör. Dr. Ahmet Furkan Süner.

Bu çalışmadaki amaç, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nde COVID-19 tanısı alan kişilerin 28. gün, 3, 6 ve 12’nci aylarda sağlık durumu açısından multidisipliner bakış açısıyla izlenmesi için gerekli bilgi işlem ve personel altyapısının hazırlanmasını sağlamak ve izlem gerçekleştirmektir. DEÜ Hastanesinde COVID-19 tanısı alan kişilerin tanı aldıktan sonraki süreçte yaşadığı sekellerin, sağlık hizmet kullanımının (poliklinik başvuruları, hastane yatış), iyileşme ve ölüm verilerinin toplanarak hastalığın doğal gidişinin belirlenmesine katkı sağlayacak bilginin elde edilmesi, COVID-19 hastalarının izleminde kullanılabilecek form ve araçların geliştirilip bilgi-işlem altyapısının oluşturulması, COVID-19 ilişkili sağlık sorunu olanların ilgili kliniklere yönlendirilerek, hastaların klinik izleminin yapılmasının sağlanması gibi amaçlar güdülmektedir.

Çalışma bir kohort çalışması olarak planlanmıştır. Araştırmada 19 Mart 2020’den başlayarak DEÜ Hastanesi’ne başvurup PCR ile COVID-19 tanısı alan (n=2023) ve PCR - ancak BT uyumlu (n=121) hastalar incelenecektir. Hastalar 28’inci gün, 3, 6 ve 12’nci aylarda telefonla aranacaktır. Hastalarla görüşmeler, semptom sorgusu vb konularından eğitilmiş ve

standardize edilmiş bir ekip tarafından gerçekleştirilecektir. Görüşmelerin ortalama yarım saatlik bir sürede tamamlanması planlanmıştır.

Öncelikle, çalışmanın başlangıcına kadar olan sürede tespit edilen hastaların görüşmeleri tamamlanacak, daha sonraki süreçte de 28'inci gün, 3'üncü ay, 6'ncı ay ve 12'nci aylarda zamanı gelen hastalar aranmaya devam edilecektir.

Görüşmeler sırasında elde edilen bilgiler, bilgi işlem tarafından oluşturulacak olan bir veri giriş ekranı ara yüzüne kaydedilecektir. Böylece kaydedilen veriler T.C. kimlik numarası üzerinden istendiğinde hastanın geçmiş verileriyle eşleştirilip analiz edilebilir hale getirilecektir.

Araştırmanın başlangıç tarihi Ocak 2021, bitiş tarihi Ocak 2022 olarak belirlenmiştir.

Literatürde hastalığın uzun dönem etkileriyle ilgili çok sınırlı bilgi mevcuttur. DSÖ daha önce İnfluenza ve MERS için takip programları geliştirmiştir ve COVID-19 için takip programı oluşturulması gerektiğini vurgulamıştır. Mevcut ulusal ve uluslararası kohort çalışmaları hastalığın uzun dönem etkilerini ortaya koyabilmeyi hedeflemektedir. Bu veriler hastalığın uzun dönem etkilerini ve oluşturabileceği komplikasyonları bilmek, aşı ve ilaç geliştirmelere katkı sağlamak ve sağlık sistemleri üzerindeki yükün hafifletilmesi adına büyük yarar sağlayacaktır.

Gönüllülerden herhangi bir biyolojik materyal alınmayacak, saklanmayacak ve herhangi bir amaç için kullanılmayacaktır. Araştırma İzmir ili kapsamında, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesine başvuran hastalarla sınırlı tutulacaktır.

Araştırma sırasında herhangi bir yan etki/komplikasyon beklenmemektedir. Böyle bir yan etki/komplikasyon bulunmadığı için ek bir karşılama yöntemi yoktur.

“Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesine Başvuran Covid 19 Hastaların İzlemi ” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizin Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvurmanız ve sizden alınmış olan sürüntü örneğinin (PCR testi) pozitif olarak saptanmış olması veya sürüntü örneğinizin (pcr testi) negatif saptanmasına rağmen radyolojik görüntülemenizin (Bilgisayarlı Tomografi) Covid-19 ile uyumlu bulunmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi

olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

Araştırmanın sonlandırılma kriteri bulunmamaktadır. Çalışmaya katılan kişilerin verileri sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Katılımcıların bilgileri üçüncü şahıslarla paylaşılmayacaktır. Veritabanı anonimize edilecektir.

Gönüllü; araştırma, kendi hakları veya araştırmayla ilgili herhangi bir advers olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmek için 4124009 ya da 05324053130 telefon numaraları ile Prof. Dr. Belgin Ünal’a günün 24 saatinde erişebilir.

“DEÜTF Halk Sağlığı Anabilim dalında, Prof. Dr. Belgin Ünal tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana bir ödeme de yapılmayacaktır. Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum. Araştırmada anket uygulamasından kaynaklanabilecek herhangi bir sağlık sorununun olmayacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla okumuş ve anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı imzası:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı,soyadı,unvanı:

Tarih:

Veri Toplama Formu

Bilgilendirme: Merhaba ben Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Covid-19 İzlem Birimi'nden arıyorum. Biz bir araştırma yürütmekteyiz. Bu araştırmamızda DEÜTF Hastanesinde Covid-19 pozitif tanı alan hastaların belirli periyotlarla izleminin yapılmasını amaçlamaktayız. Sizden beklentimiz size yönelteceğimiz sorulara yanıt vermenizdir. Çalışmaya katılan kişilerin verileri sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Katılımcıların bilgileri üçüncü şahıslarla paylaşılmayacaktır. Teşekkür ediyorum.

A-Sosyodemografik Değişkenler

1-Tanı almış kişinin durumu:

1. Ölü 2. Sağ

2-Öldüyse ölüm tarihi (gün/ay/yıl): /..... /.....

3-Görüşme Yapılan kişi:

1. Kendisi 2. Diğer (Belirtiniz)

4-Yaş:

5-Cinsiyet:

1. Kadın 2. Erkek

6-Öğrenim durumunuz nedir?

1.Okuryazar değil 2. Okuryazar 3. İlkokul mezunu 4. Ortaokul mezunu 5. Lise mezunu

6. Üniversite/Yüksekokul mezunu 7. Diğer

7-Medeni durumunuz nedir?

1. Evli 2. Boşanmış 3. Dul 4. Bekar (hiç evlenmemiş)

8-Şu an herhangi bir işte çalışıyor musunuz?

1. Evet 2. Hayır 3. Diğer

9-Çalışıyorsanız hangi işte çalışmaktasınız (Kişinin cevabına uygun olan anketör tarafından işaretlenecektir.)

İşsiz (iş arıyor)

İşsiz (iş aramıyor)

Sanayi, fabrika, inşaat, atölye vb işyerlerinde çalışan üretim işçisi

Tezgahtar, garson, pazarlama gibi işlerde çalışanlar

Beceri gerektiren, büro ve benzeri işlerde çalışanlar (sekreter)

Mühendis, avukat yüksek eğitim gerektiren işler

Yanında 3 ve üzerinde işçi çalıştıran işveren

Yanında 3'ten az işçi çalıştıran işveren

İşçi çalıştırmayan kendi hesabına çalışan esnaf, zanaatkar

Düzensiz geliri olan işlerde çalışanlar (işporta, götürü ya da gündelikçilik gibi işler)

Tarım işleri

Sağlık çalışanı (Belirtiniz)

Emekli

B-Sağlık Durumu ile İlgili Değişkenler

10-Doktor tarafından tanı konulmuş herhangi bir hastalığınız var mı?

1.Evet 2.Hayır

11-Varsa belirtiniz..... (Anketör tarafından uygun olan bir veya birden fazla tanı işaretlenecektir.) ,

1. Diyabet 2. Hipertansiyon 3. Lipit veya Kolesterol Yüksekliği 4. Böbrek Yetmezliği 5.Kalp Krizi 6. Kalp yetmezliği 7. Kronik bronşit/Amfizem 8.Astım 9. TBC 10.KC Yetmezliği (siroz) 11. İnme, 12. Alzheimer/Demens 13. Parkinson 14. MS 15. Epilepsi 16. Migren,17. Deri Hastalıkları 18. Psikiyatrik Hastalıklar 19. Kanser 20. Anemi 21. Diğer

C-Risk Faktörleri ile İlgili Değişkenler

12. Şu Anda Sigara Kullanıyor Musunuz?

1. Hayır, hiç kullanmadım 2. Eskiden kullanıyordum, COVID- 19 hastalığı nedeniyle bıraktım 3. Eskiden kullanıyordum, COVID- 19 hastalığı dışı bir nedenle bıraktım 4. Evet, düzenli olarak (günde en az 1 adet) kullanıyorum 5. Evet, ara sıra kullanıyorum 6. Bilmiyorum/ Hatırlamıyorum

13. Şu Anda Alkol Kullanıyor Musunuz?

1. Hayır, hiç kullanmadım 2. Eskiden kullanıyordum, COVID- 19 hastalığı nedeniyle bıraktım 3. Eskiden kullanıyordum, COVID- 19 hastalığı dışı bir nedenle bıraktım 4. Evet, düzenli olarak her gün kullanıyorum 5. Evet, ara sıra kullanıyorum 6. Bilmiyorum/ Hatırlamıyorum

D-COVID-19 Hastalık Süreci ile İlgili Değişkenler

14. COVID-19 testi yaptırma nedeniniz neydi?

Şikayetim vardı

COVID-19 hastasıyla temasım vardı

Hem şikayetim vardı hem temaslıydım

Tarama amacıyla

Hatırlamıyorum/ Bilmiyorum

15. COVID-19 tanısı sonrası hastaneye yatışınız oldu mu?

Hayır olmadı

Evet oldu, pandemi servisinde tedavi aldım

Yatış tarihi:..... Taburculuk Tarihi:.....

Evet oldu, pandemi Yoğun Bakım Servisinde tedavi aldım

Yatış tarihi:..... Taburculuk Tarihi:.....

16. COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle şikayetiniz var mıydı?

1.Evet 2.Hayır

17. Evet ise şikayetleriniz nelerdir? (Anketör hastanın yanıtına göre uygun bir veya birden fazla seçeneği işaretleyecek.)

1.Ateş 2.Öksürük 3. Halsizlik 4. Baş ağrısı 5. Boğaz ağrısı 6. Nefes Darlığı- Solunum sıkıntısı 7. Kusma-İshal 8. Koku almada bozukluk 9. Tat almada bozukluk 10. Görme bozukluğu 11. Duymada bozukluk 12. Kas ağrısı 13.Kırgınlık 14.Karın ağrısı 15.Diğer

EK 3 Etik Kurul Onay Formu ve Başhekimlik İzin Formu

Etik Kurul Onay Formu

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2022/11-01	Tarih:23.03.2022			
	Prof.Dr. Belgin Ünal'ın sorumlusu olduğu "Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinde Covid 19 Tanısı Almış Hastalarda Tüm Nedenlere Bağlı ölümler ve İlişkili Etmenlerin İncelenmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın mevcut haliyle etik yönden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.				
ETİK KURUL BİLGİLERİ					
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
ETİK KURUL ÜYELERİ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?	İmza
Prof.Dr.Mehmet Birhan Yılmaz (Başkan)	Kardiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Emel Çalıkoğlu (Başkan Yardımcısı)	Preventif Onkoloji	Onkoloji Enstitüsü	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Ahmet Okay Çağlayan	Moleküler Tıp	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Suna Asilsoy	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Nil Hocaoglu Aksay	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Meryem Öztürk Hancı	Halk Sağlığı Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Aliye Akcalı	Periodontoloji	Diş Hekimliği Fakültesi	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Şule Özbilgin	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐ H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Özlenen Şimşek Papur	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Kadın	E ☐ H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Tolga Şahin	Spor Yönetim Bilimleri	Necat Hepkon Spor Bilimleri Fakültesi	Erkek	E ☐ H ☒	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç Yüksel	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐ H ☒	

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr. Belgin Ünal

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	goack@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	7039-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinde Covid 19 Tanısı Almış Hastalarda Tüm Nedenlere Bağlı ölümler ve İlişkili Etmenlerin İncelenmesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Belgin Ünal Halk Sağlığı A.D.
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Başhekimlik İzin Formu



T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Uygulama ve Araştırma Hastanesi Başhekimliği



Sayı : E-14585038-755.02.01-184447

24.01.2022

Konu : Tez çalışması hk

DAĞITIM YERLERİNE

İlgi : Belgin ÜNAL'ın 21.01.2022 tarihli başvurusu.

"Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinde Covid 19 Tanısı Almış Hastalarda Tüm Nedenlere Bağlı Ölümler ve İlişkili Etmenlerin İncelenmesi " isimli tez çalışmasının KVKK kapsamında yapılması Başhekimliğimizce uygun görülmüştür.

Prof.Dr. Semih KÜÇÜKGÜÇLÜ
Başhekim V.

Dağıtım:

Sayın Prof.Dr. Belgin ÜNAL
HALK SAĞLIĞI ANABİLİM DALI
BAŞKANLIĞINA