



Health Technology Assessment  
Department

Yıl: 2020, Cilt: 4, Sayı: 2

# EURASIAN JOURNAL OF HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT



- 1. COVID-19’da Maske Kullanımına İlişkin Hızlı Sistematik İnceleme, 1-9**  
Olgun ŞENER, Mustafa KILIÇ, Banu AYAR, Elife DİLMAÇ, İlker SABUNCUOĞLU
- 2. COVID-19 Tanı Yöntemlerine Bakış: Hızlı Sistematik İnceleme, 10-35**  
Selin ÖKÇÜN, Mustafa KURNAZ, Güvenç KOÇKAYA, Adile ACAR, Olgun ŞENER,  
Gülcan TECİRLİ
- 3. Pandeminin Erken Döneminde COVID-19 İçin Potansiyel Tedavi Seçenekleri:  
Hızlı Sistematik İnceleme, 36-48**  
Elife DİLMAÇ ARTUN, Banu AYAR, Gülcan TECİRLİ
- 4. Health Policies About Gene & Cell Therapies in France, Germany, Italy, United Kingdom,  
Spain, Portugal And Turkey, 49-67**  
Güvenç KOÇKAYA, Gülpenbe OĞUZHAN, Furkan Muhammed ÜLGER, Kardelen ÇAM
- 5. Palyatif Bakım Merkezlerinin Maliyet Analizi: Denizli Devlet Hastanesi Örneği, 68-89**  
Ayşe Nurper ÇALIŞKAN, Serap DURUKAN KÖSE

**EHTA**  
ISSN: 2587-0122

**İmtiyaz Sahibi**  
Prof. Dr. Ahmet TEKİN

**Sorumlu Yazı İşleri Müdürü**  
Sultan OĞRAŞ

**Editörler**  
Olgun ŞENER  
Hakan TOZAN

**Dil Editörleri**  
Adile ACAR  
Banu AYAR  
Dilek AYDOĞAN KILIÇ  
Elife DİLMAÇ ARTUN  
Gülcan TECİRLİ

**İstatistik Editörü**  
Esra ÇİFTÇİ

**Tasarım**  
Selda CAN

**E-Posta**  
[turkhta@saglik.gov.tr](mailto:turkhta@saglik.gov.tr)

**ISSN**  
2587-0122

**Telefon**  
0090 312 471 7887

**Adres**  
SHGM Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı  
Sağlık Bakanlığı Bilkent Yerleşkesi, 8. Kat, Üniversiteler Mahallesi  
Dumlupınar Bulvarı 6001. Cad.de, No:9, 06800 Çankaya/Ankara

Açık erişimli ve çift-kör hakemli bir dergidir.  
Yılda iki kez yayınlanmakta ve içerik tüm kullanıcılara ücretsiz olarak sunulmaktadır.  
Yazıların sorumluluğu yazarlarına ait olup kaynak gösterilmeden kullanılamaz.  
Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı  
Tüm Hakları Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğüne aittir.

## İçindekiler

### *Araştırma Makaleleri*

- 1. COVID-19’da Maske Kullanımına İlişkin Hızlı Sistematik İnceleme, 1-9**  
Olgun ŞENER, Mustafa KILIÇ, Banu AYAR, Elife DİLMAÇ, İlker SABUNCUOĞLU
- 2. COVID-19 Tanı Yöntemlerine Bakış: Hızlı Sistematik İnceleme, 10-35**  
Selin ÖKÇÜN, Mustafa KURNAZ, Güvenç KOÇKAYA, Adile ACAR, Olgun ŞENER, Gülcan TECİRLİ
- 3. Pandeminin Erken Döneminde COVID-19 İçin Potansiyel Tedavi Seçenekleri: Hızlı Sistematik İnceleme, 36-48**  
Elife DİLMAÇ ARTUN, Banu AYAR, Gülcan TECİRLİ
- 4. Palyatif Bakım Merkezlerinin Maliyet Analizi: Denizli Devlet Hastanesi Örneği, 68-89**  
Ayşe Nurper ÇALIŞKAN, Serap DURUKAN KÖSE

### *Derlemeler*

- 1. Health Policies About Gene & Cell Therapies in France, Germany, Italy, United Kingdom, Spain, Portugal and Turkey, 49-67**  
Güvenç KOÇKAYA, Gülpembe OĞUZHAN, Furkan Muhammed ÜLGER, Kardelen ÇAM

#### *Etik İlkeler ve Yayın Politikası*

*Tüm çalışmalar, uluslararası etik kurallara uygun olmalıdır. Çalışmada, Araştırma ve Yayın Etiğine uyulduğuna dair ifadeye yer verilmelidir.*

*Etik kurul izni gerektiren çalışmalarda, izinle ilgili bilgiler (kurul adı, tarih ve sayı no) yöntem bölümünde ve/veya ilk ya da son sayfada yer verilmelidir. Gerekli durumlarda, bilgilendirilmiş gönüllü olur/onam formunun imzalatıldığına dair bilgiye makalede yer verilmesi gereklidir.*

*Yazar(lar), bilimsel etik sorunlarının başında gelen intihalden kesinlikle kaçınılmalıdır. EHTA, yayınlanacak bir çalışma için, yazar(lar)dan kabul görmüş bir intihal yazılımını kullanarak intihal raporu göndermesini talep eder. Raporda %30'un üzerinde benzerlik bulunan çalışmalar, tüm aşamalardan geçmiş olsa dahi yayınlanmayacaktır.*

# COVID-19'DA MASKE KULLANIMINA İLİŞKİN HIZLI SİSTEMATİK İNCELEME

Olgun ŞENER<sup>1</sup>, Mustafa KILIÇ<sup>1+</sup>, Banu AYAR<sup>1</sup>, Elife DİLMAÇ<sup>1</sup>,  
İlker SABUNCUOĞLU<sup>1</sup>

## Özet

Bu çalışmada, COVID-19'da maske kullanımına ilişkin hızlı sistematik tarama yapılarak COVID-19 pandemisinde maske kullanımına ve koruyuculuğuna ilişkin bilimsel yaklaşımı ortaya koymak amaçlanmıştır. Oluşturulan tarama stratejisi çerçevesinde, belirlenen zaman aralığında ve anahtar kelimeler ile tarama yapılmış ve 27 makale çalışmaya dâhil edilmiştir. Dâhil edilen çalışmalara göre maskelerin, kullanım ortamları ve kullanması öngörülen kişiler farklı olmakla birlikte, koruyuculuk düzeylerinin sırasıyla; N95 ve benzeri (FFP2, FFP 3 gibi) maskeler, cerrahi/tıbbi maskeler ve tıbbi olmayan (polipropilen, pamuklu, polyester, selüloz, ipek gibi) maskeler olduğu görülmektedir. Maskenin, fiziksel mesafe ve hijyen ile birlikte öngörülen korumayı sağladığı; maske kullanımına yönelik bulgu, tartışma ve önerilerin, mevcut bilimsel kanıtlar, potansiyel kaynaklar ve maske türlerine göre değiştiği, maske kullanımına yönelik güncel bilgilerin ve yayınlanan önerilerin süreç içinde gelen yeni kanıtlara bağlı olarak periyodik güncellemeye devam edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Covid-19, Corona Virus 19, Sars-Cov2, Cerrahi Maske, Koruyuculuk

## RAPID REVIEW OF MASK USE IN COVID-19

### Abstract

In this study, it is aimed to reveal the scientific approach to mask use and protection in COVID-19 pandemic by rapid systematic review of mask use in COVID-19 pandemic. Within the framework of the search strategy created, a search was made with keywords and in the specified time, period and 27 articles were included in the study. According to the studies included, although the usage environments of the masks and the people they are expected to use are different, the protection levels are; N95 and similar (such as FFP2, FFP 3) masks, surgical / medical masks and non-medical (such as polypropylene, cotton, polyester, cellulose, silk) masks are seen. The mask provides the prescribed protection together with physical distance and hygiene; It was concluded that the findings, discussions and suggestions regarding the use of masks vary according to the existing scientific evidence, potential sources and mask types, and the current information and published suggestions regarding the use of masks should be continued periodically, depending on the new evidence in the process.

Key words: Covid -19, Corona virus 19, Sars-Cov2, Surgical mask, Protection

Gönderim Tarihi (Received): 30.12.2020, Kabul Tarihi (Accepted): 05.01.2021

<sup>1</sup>Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı; <https://orcid.org/0000-0003-3477-3311>, [olgun.sener@saglik.gov.tr](mailto:olgun.sener@saglik.gov.tr); <https://orcid.org/0000-0003-2762-7279>, [mustafa.kilic2@saglik.gov.tr](mailto:mustafa.kilic2@saglik.gov.tr); <https://orcid.org/0000-0003-1537-2387>, [banu.ayar@saglik.gov.tr](mailto:banu.ayar@saglik.gov.tr); <https://orcid.org/0000-0003-2572-442X>, [elif32@hotmail.com](mailto:elif32@hotmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-8692-2502>, [ilker.sabuncuoglu@saglik.gov.tr](mailto:ilker.sabuncuoglu@saglik.gov.tr).

\* Sorumlu Yazar: Mustafa KILIÇ, Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, +90 312 471 7892 [mustafa.kilic2@saglik.gov.tr](mailto:mustafa.kilic2@saglik.gov.tr)

*Atıf için (cite this paper): Şener, O. Kılıç, M. Ayar, B. Dilmaç Artun, E. Sabuncuoğlu, İ. (2020). COVID-19'da Maske Kullanımına İlişkin Hızlı Sistematik İnceleme, Eurasian Journal of Health Technology Assessment , 4 (2) , 1-9 .*

## 1. Giriş

COVID-19 pandemisinde bulaşın önlenmesi ve koruyuculuğun azami derecede sağlanması açısından maske kullanımını, hayati önem taşımaktadır (DSÖ, 2020). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) "Maske Kullanımına İlişkin Öneriler Rehberin"de yer alan maske kullanımına ait bilgiler özetlenerek aşağıda sunulmuştur:

- Hangi tür maske olursa olsun, uygun üretim, kullanım ve bertaraf etmenin bulaşın önlenmesi açısından gerekliliği,
- Maskeyi takmadan önce ve çıkardıktan sonra özellikle el hijyeninin su ve sabunla mutlaka yapılması,
- Maskeyi doğru kullanmanın (dikkatli biçimde yerine yerleştirme, ağız ve

burnu örtmesi, burun kemerine oturtulması ve maske ile yüz arasında mümkün olan en az boşluğun kalmasını sağlayacak biçimde sıkıştırılması ve ön tarafına dokunmadan çıkartılması) gerekliliği,

- Tek kullanımlık maskelerin yeniden kullanılmaması, herhangi bir şekilde nemlenmiş maskenin yerine yeni ve kuru olanının takılması.

DSÖ'nün bulaşma ihtimali olan ortamlarda maske kullanımı (Tablo 1) ve sağlık çalışanlarına yönelik maske kullanımına ait önerileri (Tablo 2) aşağıdaki tablolarda verilmiştir.

Tablo 1: DSÖ'nün bulaşma ihtimali olan ortamlar için maske kullanımı önerileri

Durumlar/ortamlar	Nüfus	Maske kullanma amacı	Yerel ölçekte tavsiye edilmesi durumunda kullanılacak düşünülebilecek maske türü
Yaygın olmak üzere bilinen ya da kuşku edilen vakaların görüldüğü, ancak fiziksel mesafe, temas izlemesi, test, izolasyon, kuşku ve teyitli vakalara bakım gibi diğer mücadele önlemlerini yaşama geçirme kapasitesi sınırlı ya da hiç olmayan yöreler	Alışveriş yerleri, işyerleri, toplumsal ve kitlesel bir araya gelişler, okullar, kiliseler, camiler, vb. dâhil kapalı ortamlardaki genel nüfus.	Kaynakta kontrol açısından potansiyel yarar	Tıbbi olmayan maske
Nüfus yoğunluğu yüksek olup da fiziksel mesafe kuralının uygulanamadığı, tarama ve test kapasitesinin, izolasyon ve karantina imkânlarının sınırlı kaldığı ortamlar	Mülteci kampları, kamp benzeri ortamlar, yoksul kent mahalleleri gibi kalabalık ve sıkışık ortamlarda yaşayanlar	Kaynakta kontrol açısından potansiyel yarar	Tıbbi olmayan maske
Fiziksel mesafe kuralının uygulanamayacağı ortamlar (yakın temas)	Yolculuk yapanlar (otobüs, uçak, tren) Örneğin sosyal çalışmacılar, kasiyerler, hizmet sunucularında olduğu gibi çalışan kişiyi başkalarıyla fiilen ya da potansiyel olarak yakın temasa mecbur kılan özel çalışma koşulları	Kaynakta kontrol açısından potansiyel yarar	Tıbbi olmayan maske
Fiziksel mesafe kuralının uygulanamayacağı, enfeksiyon ve/ya da olumsuz sonuç riskinin yüksek olduğu ortamlar	Riske açık nüfus kesimleri: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 60 yaş ve üzerindekiiler</li> <li>• Kalp rahatsızlığı, şeker, kronik akciğer hastalığı, kanser, serebrovasküler hastalık, immunosupresyon gibi sorunları olanlarla</li> </ul>	Korunma	Tıbbi maske
Topluluktaki herhangi bir ortam*	COVID-19 olabilecek semptomlar sergileyen kişiler	Kaynakta kontrol	Tıbbi maske

\*Herhangi bir bulaş senaryosu için geçerlidir

Tablo 2: DSÖ'nün sağlık çalışanlarına yönelik maske kullanım önerileri

COVID-19 Bulaşma senaryosu	Kim	Ortam	Faaliyet	Ne tür maske*
Topluluk içinde bilinen ya da kuşulanılan bulaşma	Sağlık çalışanı ya da hastaya bakan kişi	Sağlık hizmeti kurumu (birinci, ikinci ve üçüncü basamak hizmetler, ayakta tedavi ve LTCF dâhil)	Hastaların olası/kesin COVID-19 olup olmayışından bağımsız olarak hastanın bakıldığı yerde	Tıbbi maske (hedeflenmiş sürekli tıbbi maske kullanımı)
	Personel (sağlık kurumunda çalışan, ancak hasta bakımı gibi görevi olmayan kişiler, örneğin idari personel gibi)	Sağlık hizmeti kurumu (birinci, ikinci ve üçüncü basamak hizmetler, ayakta tedavi ve LTCF dâhil)	Hastaların bulunduğu yerlerde rutin faaliyet yok	Tıbbi maske gerekmiyor. Tıbbi maske, ancak hastalarla temas ya da 1 metre mesafe durumlarında veya yerel risk değerlendirmesine göre düşünülmelidir.
	Sağlık çalışanı	Ev ziyareti (örneğin doğum öncesi ve sonrası bakım ya da kronik bir hastalık için)	Doğrudan temas durumunda ya da en az 1 metre mesafe kuralı uygulanmadığında	Tıbbi maske kullanımı düşünülmeli
	Sağlık çalışanı	Topluluk	Sosyal yardım programları	Tıbbi maske kullanımı düşünülmeli
Seyrek bulaşma ya da kümelenmiş durumdaki COVID-19 vakaları	Sağlık çalışanı ya da hastaya bakan kişi	Sağlık hizmeti kurumu (birinci, ikinci ve üçüncü basamak hizmetler, ayakta tedavi ve LTCF dâhil)	Herhangi bir hasta bakımı	Standart ve bulaş temelli önlemlere (risk değerlendirmesi) göre tıbbi maske kullanımı
	Sağlık çalışanı	Topluluk	Sosyal yardım programları	Maske gerekmiyor
Herhangi bir bulaşma senaryosu	Sağlık çalışanı ya da hastaya bakan kişi	Sağlık hizmeti kurumu (birinci, ikinci ve üçüncü basamak hizmetler, ayakta tedavi ve LTCF dâhil)	Kuşkulu ya da teyitli COVID-19 hastasıyla temas durumunda	Tıbbi maske
	Sağlık çalışanı	Sağlık hizmeti kurumu (LTCF dâhil), aerosole yol açan işlemlerin (AGP) gerçekleştirildiği ortamlarda	Kuşkulu ya da teyitli COVID-19 hastasına AGP uygulandığında ya da COVID-19 hastaları için AGP'lerin bulunduğu bir ortamda bakım verilirken.	N95 ya da N99 ya da FFP2 ya da FFP3 tipi maske
	Sağlık çalışanı ya da hastaya bakan kişi	Evde bakım	Yakın temas durumunda ya da olası/kesin COVID-19 hastasıyla en az 1 metre mesafe kuralı uygulanmadığında	Tıbbi maske

\*Bu tablo yalnızca tıbbi maske ve solunum aygıtı kullanımına referanslardır. Tıbbi maske ve solunum aygıtı kullanımının, diğer kişisel koruyucu donanımla ve gerekli diğer önlemlerle birlikte ve mutlaka el hijyeniyle birlikte gerçekleştirilmesi gerekli olabilir.

Bu çalışmanın amacı, COVID-19 pandemisinde, maske kullanımı ve koruyuculuğuna ilişkin hızlı bir sistematik

gözden geçirme yaparak konu ile ilgili bilimsel yaklaşımı ortaya koymaktır.



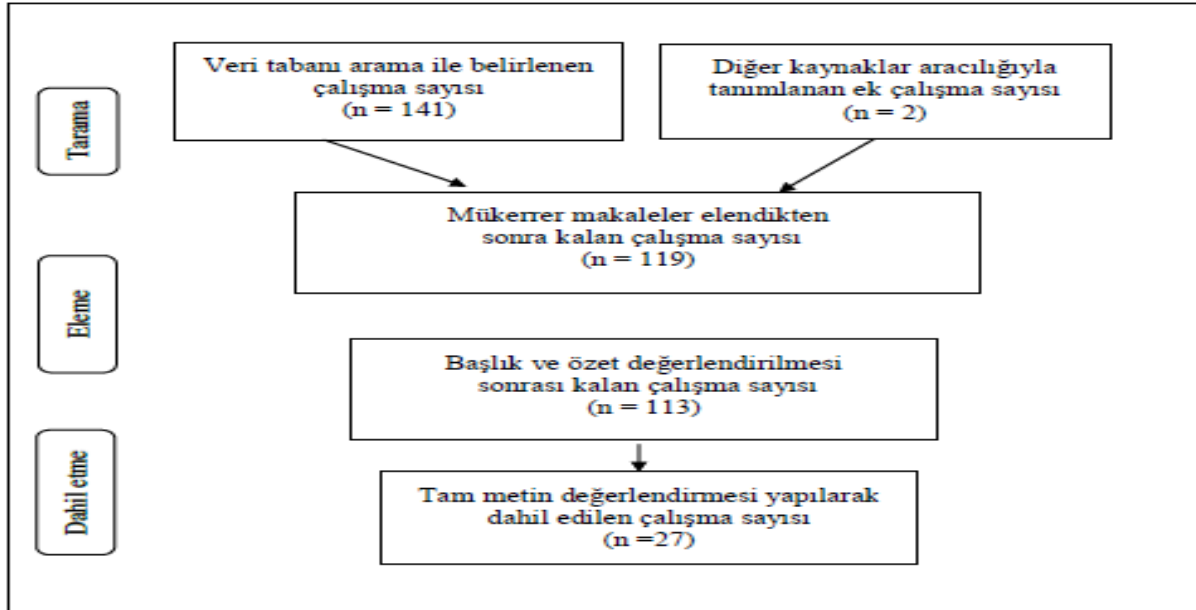
## 2. Yöntem

Hızlı sistematik tarama, Tablo 3’de yer alan strateji çerçevesinde gerçekleştirilmiştir. Ulaşılan çalışmalara ek olarak Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ) 5 Haziran 2020 tarihli “COVID-19

pandemisinde maske kullanımına ilişkin öneriler rehberi” ile Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı’nın ilgili kılavuzlarından da faydalanılmıştır. Değerlendirme süreci Prisma diyagramıyla gösterilmiştir (Şekil 1).

Tablo 3: Literatür tarama stratejisi

Anahtar Kelimeler	((covid 19) OR (corona virus 19)) OR (sars cov2) AND ((surgical mask) AND (protection))
Veri tabanı	Pubmed
Tarama zamanı	01.01.2020 ila 16.10.2020
Dil	İngilizce, Türkçe
Kabul kriterleri	1. Türkçe ve İngilizce yapılmış çalışmalar 2. Tam metine ulaşılabilen çalışmalar 3. İnsan çalışmaları
Red kriterleri	1. Vaka sunumları 3. Hayvan çalışmaları



Şekil 1. Prisma diyagramı

## 3. Bulgular

COVID-19’da maske kullanımı, DSÖ’nün pandemi ilan ettiği 11 Mart 2020 tarihinden itibaren tartışılmaya başlanmıştır. Maskelerin, sterilizasyon ve dekontaminasyon gibi işlemlerin ardından

yeniden kullanımlarına ve kullanım sürelerinin uzatılmasına yönelik tartışmalar başlamış olmakla birlikte yeterli kanıtlara ulaşamamıştır (Sickbert-Bennett ve diğerleri, 2020).

Pandeminin ilk zamanlarında maskeye ilişkin yapılan tavsiyelerin, sağlık kurumları, sağlık çalışanları, yüksek riskli bulaş ortamlarında kullanımına (Godoy ve diğerleri, 2020) yönelik olduğu bununla birlikte, bulaş senaryolarına göre toplumsal düzeyde maske kullanımının önerildiği (Long ve diğerleri, 2020; Pereira-Ávila ve diğerleri, 2020) görülmüştür.

SARS, MERS ve COVID-19 gibi sorunlara yol açan betakoronavirüslerle ilgili gözleme dayalı araştırmalardan elde edilen kesinlik derecesi düşük kanıtlar, yüz korumasının enfeksiyon riskini önemli ölçüde azalttığını göstermektedir. N95 ve benzeri maskeler, koruyuculuğu en fazla sağlayan (Roberge ve Roberge, 2020) dolayısıyla enfeksiyon bulaşma riskini en fazla azaltan maskeler olmakla birlikte kullanan kişi, kullanım süresi ve şekli ile kullanılan ortamlar açısından belirli hedef gruplar için üretilmektedir.

Gerek N95 ve benzeri maskelerin (FFP 2-3 gibi) gerekse tıbbi maskeler (cerrahi maskeler) ve tıbbi olmayan maskelerin, öngörülen düzeyde koruma sağlayabilmesi ve enfeksiyon riskini azaltabilmesinin koşulu, standartlara uygun olarak üretim, dağıtım, kullanım, muhafaza ve imhalarının sağlanmasıdır (Fennelly,2020). Bu sağlanamadığı takdirde, öngörülmeyen enfeksiyon artışları ile karşılaşmak ihtimal

dahilindedir. Pandemi sürecinin seyri tam olarak öngörülemediği için, yukarıda belirtilen maske türlerinin sterilizasyon ve dekontaminasyon gibi işlemlerin ardından yeniden kullanımları (Zhang ve diğerleri, 2020; Xiao ve diğerleri, 2020) hususunda tartışmalar başlamış olmakla birlikte yeterli kanıtlara ulaşamamıştır. Özellikle, N95 ve benzeri maskeler (FFP 2,3 gibi) ile tıbbi maskeler (cerrahi maskeler) tek kullanımlık olarak üretildikleri için, yeniden kullanımları tartışılmadan önce bu maskelerin üretim standartlarının ve süreçlerinin, çoklu kullanımına yönelik olarak, tümüyle gözden geçirilmesi gerecektir. Tıbbi olmayan maskelerden çoklu kullanıma yönelik ve yıkanmaya elverişli olanlar, kullanım sürecinde günde en az bir kez sabunlu su ile yıkanarak tekrar kullanılabilir (Carnino ve diğerleri, 2020).

Yaygın kullanımları öngörülen ve önerilen cerrahi (tıbbi) maskeler, TS EN 14683 standardına uygun olarak üretilmek temel koşulu ve kullanım sürecinde özellikle el hijyenine azami uymak ve fiziksel mesafeyi de korumak şartıyla, enfeksiyon bulaşma riskini önemli oranda azaltmakta ve azami derecede koruyuculuk sağlamaktadır. Polipropilen, pamuk ya da polyesterden üretilen kişisel koruyucu donanımlara ilişkin düzenlemeler kapsamındaki bazı maskeler ise kullanılan materyalin türü ve



dokuma sayısına göre cerrahi maskelerdeki koruma düzeylerine yakın koruyuculuk sağlayabilmektedir (Parlin ve diğerleri, 2020; Stewart ve diğerleri, 2020; Wierzbicki ve diğerleri, 2020).

Sağlık kurumları gibi, yüksek ve orta riskli bulaş ortamlarında sağlık çalışanlarına, N95 ve cerrahi maske gibi maskelerin kullanımı önerilmekle birlikte (Udwadia ve Raju, 2020), bunların dışında kalan muhtemel bulaş ortamlarında standartlara uygun yapılan pamuklu kumaş maske kullanımının da koruyuculuk sağladığı ifade edilmiştir (Asadi ve diğerleri, 2020; Boşkoski ve diğerleri, 2020).

Standartlara uygun üretilen ve kullanılan maskelerin COVID-19'a karşı koruyuculuk sağladığı ve enfeksiyon bulaşma riskini azalttığı görülmüştür. Bununla birlikte, koruyuculuk düzeyleri, maske türüne, üretimde kullanılan materyale (Zangmeister ve diğerleri, 2020) ve uygun kullanılmalarına göre değişmektedir.

COVID-19'da maske kullanımına ilişkin hazırlanan rehberlerin ve yapılan önerilerin, gözlemsel çalışmalara (özellikle pandemi öncesi solunum yolu enfeksiyonlarına karşı maske kullanımı ve maskelerin koruyuculuğuna ilişkin gözlemsel çalışmalar) dayandığı görülmüştür. COVID-19'da maske kullanımı konusunda

karşılaştırmalı bilimsel çalışmalar (randomize kontrolü çalışmalar gibi) olmadığı ve aktif pandemi sürecinde karşılaştırmalı bilimsel çalışma yapmanın oldukça zor olduğu ifade edilmiştir (Chu ve diğerleri, 2020). Maskelerin ifade edilen koruyuculuğu sağlayabilmesi için tabi oldukları teknik düzenlemelere (teknik mevzuat, ISO, EN, TS ve rehberler) uygun olarak üretilmesi (Sommerstein ve diğerleri, 2020), kullanımı ve imhasının vazgeçilmez derecede önemli olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, bulaşların önlenmesinde maskelerin koruyuculuğuna ek olarak el hijyeninin de hayati derecede rolü olduğu ifade edilmiştir (Tirupathi ve diğerleri, 2020).

Özellikle orta ve yüksek riskli bulaşma ihtimali olan ortamlar için solunum yolu enfeksiyonlarında maskelerin koruyuculuğuna ilişkin randomize kontrollü çalışma yapılması neredeyse imkânsız olduğundan maskelerin koruyuculuğuna ilişkin daha çok retrospektif, prospektif ve gözlemsel çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalarda esas alınan kanıtlara göre, maskelerin koruyuculuk düzeylerinin sırasıyla:

1. N95 ve benzeri (FFP2, FFP 3 gibi) maskeler
2. Cerrahi / tıbbi maskeler

3. Tıbbi olmayan (polipropilen, pamuklu, polyester, selüloz, ipek, sargı bezli, naylon gibi) maskeler olduğu görülmektedir (Duong-Quy ve diğerleri, 2020; Santarsiero ve diğerleri, 2020; DSÖ,2020). N95 ve benzeri (FFP2, FFP 3 gibi) maskelerin özel kullanım amacıyla üretildiği sürekli göz önünde tutularak, bu maskelerin üretim amacı haricinde kullanılmaması sağlanmalıdır. Maske kullanımına yönelik yayımlanan bilgilerin ve önerilerin güncel olduğu (covid19.saglik.gov.tr, 2020; Laestadius ve diğerleri, 2020), bununla birlikte pandeminin seyrine, bireylerin ve çalışanların özelliklerine, bulaş ortamlarına ve bulaş risklerine göre kullanılacak maskeler, kullanım şekilleri ve sürelerinin periyodik olarak güncellenmesinin önerildiği ifade edilmiştir (Toomey ve diğerleri, 2020; Fischer ve diğerleri, 2020).

#### **4. Tartışma ve Sonuç**

COVID-19 da bulaş, ortama saçılan damlacıkların solunması ile kirlenmiş yüzeylere dokunulduktan sonra ellerin yıkanmadan yüz, göz, burun veya ağza götürülmesi ile gerçekleşmektedir. Bu nedenle, bulaşın önlenmesinde fiziksel mesafe ve hijyen alışkanlığı ile birlikte maske kullanıldığında istenilen koruma sağlanabilmektedir.

Çalışma sonucunda, maskelerin kullanım ortamları ve kullanması öngörülen kişiler

farklı olmakla birlikte, koruyuculuk düzeylerinin yüksek olandan başlayarak sırasıyla; N95 ve benzeri (FFP2, FFP 3 gibi) maskeler, cerrahi/tıbbi maskeler ve tıbbi olmayan (polipropilen, pamuklu, polyester, selüloz, ipek gibi) maskeler olduğu görülmektedir.

Maske kullanımına yönelik yayımlanan önerilerin güncel olduğu, bununla birlikte pandeminin seyrine, bulaş ortamlarına ve risklerine göre kullanılacak maskeler ile kullanım şekilleri ve sürelerinin gelen kanıtlar çerçevesinde periyodik olarak güncellenmesine devam edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

#### **Kaynakça**

Asadi S, Cappa CD, Barreda S, Wexler AS, Bouvier NM, Ristenpart WD, Efficacy of masks and face coverings in controlling outward aerosol particle emission from expiratory activities, *Sci Rep.* 2020 Sep 24;10(1):15665. doi: 10.1038/s41598-020-72798-7.

Bhattacharjee S, Bahl P, Chughtai AA, MacIntyre CR, Last-resort strategies during mask shortages: optimal design features of cloth masks and decontamination of disposable masks during the COVID-19 pandemic, *BMJ Open Respir Res.* 2020 Sep;7(1):e000698. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000698.

Boškoski I, Gallo C, Wallace MB, Costamagna G. COVID-19 pandemic and personal protective equipment shortage: protective efficacy comparing masks and scientific methods for respirator reuse, *Gastrointest Endosc.* 2020 Sep; 92(3): 519–523. Published online 2020 Apr 27. doi: 10.1016/j.gie.2020.04.048

Carnino JM., Ryu S, Ni K, Jin Yang, Pretreated household materials carry similar filtration protection against pathogens when compared with surgical masks, *American Journal of Infection Control*, Volume 48, Issue 8, 2020,p. 883-889.

Chu, D.K., Akl, E.A., Duda, S., Solo, K., Yaacoub, S., Schünemann, et al., 2020. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* S0140673620311429.

([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9))

Dünya Sağlık Örgütü, COVID-19 hastalığında maske kullanımına ilişkin öneriler, Dünya Sağlık Örgütü, 5 Haziran 2020.

Fennelly KP, Particle sizes of infectious aerosols: implications for infection control, *Lancet Respir Med.* 2020 Sep;8(9):914-924. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30323-4. Epub 2020 Jul 24.

Fischer EP, Fischer MC, Grass D, Henrion I, Warren WS, Westman E, Low-cost measurement of face mask efficacy for filtering expelled droplets during speech, *Sci Adv.* 2020 Sep 2;6(36):eabd3083. doi: 10.1126/sciadv.abd3083. Print 2020 Sep.

Garcia Godoy L. R., Jones A. E., Anderson T. N., Fisher C. L., Seeley K., Beeson E. A., Zane H. K., Peterson J. W., & Sullivan P. D. (2020). Facial protection for healthcare workers during pandemics: a scoping review. *BMJ global health*, 5(5), e002553. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-002553>

Laestadius L, Wang Y, Ben Taleb Z, Kalan M E, Cho Y, Manganello J, (2020).Online National Health Agency Mask Guidance for the Public in Light of COVID-19: Content Analysis. *JMIR Public Health Surveill.* 2020 Apr-Jun; 6(2): e19501. Published online 2020 May 26. doi: 10.2196/19501

Long Y, Hu T, Liu L, Chen R, Guo Q, Yang L, Cheng Y, Huang J, Du L. Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks against influenza: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med.* 2020 May;13(2):93-101. doi: 10.1111/jebm.12381. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32167245; PMCID: PMC7228345.

Parlin AF, Stratton SM, Culley TM, Guerra PA, A laboratory-based study examining the properties of silk fabric to evaluate its potential as a protective barrier for personal protective equipment and as a functional material for face coverings during the COVID-19 pandemic, *PLoS One.* 2020 Sep 18;15(9):e0239531. doi: 10.1371/journal.pone.0239531.eCollection 2020.

Pereira-Ávila FMV, Lam SC, Góes FGB, Gir E, Pereira-Caldeira NMV, Teles SA, Caetano KAA, Factors associated with the use and reuse of face

masks among Brazilian individuals during the COVID-19 pandemic, *Rev Lat Am Enfermagem.* 2020 Sep 7;28:e3360. doi: 10.1590/1518-8345.4604.3360.

Roberge RJ, Roberge MR. (2020). Cloth face coverings for use as facemasks during the coronavirus (SARS-COV-2) pandemic: what science and experience have taught us. *Disaster Med Public Health Prep.* 2020 Sep 14;1-8. doi: 10.1017/dmp.2020.354.

Santarsiero A, Ciambelli P, Donsi G, Quadrini F, Briancesco R, D'Alessandro D, Fara GM, Face masks. Technical, technological and functional characteristics and hygienic-sanitary aspects related to the use of filtering mask in the community, *Ann Ig.* 2020 Sep-Oct;32(5):472-520. doi: 10.7416/ai.2020.2371.

Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Sayfası, [https://covid19.saglik.gov.tr/covid19/arama? Dil=1 &p=maske%20kullan%C4%B1m%C4%B1](https://covid19.saglik.gov.tr/covid19/arama?Dil=1&p=maske%20kullan%C4%B1m%C4%B1), 15.12.2020.

Sickbert-Bennett E E, Samet JM, Clapp PW , Chen H, Berntsen J, Zeman KL, Tong H, Weber DJ, Bennett WD. (2020). Filtration Efficiency of Hospital Face Mask Alternatives Available for Use During the COVID-19 Pandemic.

Sommerstein R, Fux CA, Vuichard-Gysin D, Abbas M, Marschall J, Balmelli C, Troillet N, Risk of SARS-CoV-2 transmission by aerosols, the rational use of masks, and protection of healthcare workers from COVID-19, *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020 Jul 6;9(1):100. doi: 10.1186/s13756-020-00763-0.

Stewart CL, Thornblade LW, Diamond DJ, Fong Y, Melstrom LG, Personal Protective Equipment and COVID-19: A Review for Surgeons, *Ann Surg.* 2020 Aug;272(2):e132-e138. doi: 10.1097/SLA.0000000000003991.

Sy Duong-Quy, Xuan Ngo-Minh, Trinh Tang-Le-Quynh, Tram Tang-Thi-Thao, Bao Nguyen-Quoc, Khiet Le-Quang, Dinh Tran-Thanh, Nhu Doan-Thi-Quynh, Ethan Canty, Toan Do, Timothy Craig. (2020). The use of exhaled nitric oxide and peak expiratory flow to demonstrate improved breathability and antimicrobial properties of novel face mask made with sustainable filter paper and *Folium Plectranthii amboinicii* oil: additional option for mask shortage during COVID-19 pandemic. *Multidiscip Respir Med.* 2020 Jun 1;15(1):664. doi: 10.4081/mrm.2020.664. eCollection 2020 Jan 28.

Tirupathi R, Bharathidasan K, Palabindala V, Abdul Salim S, Al-Tawfiq JA. (2020). Comprehensive review of mask utility and challenges during the COVID-19 pandemic. *Infez Med* .2020 Jun 1;28(suppl 1):57-63

Toomey E, Conway Y, Burton C, Smith S, Smalle M, Chan Xhs, Adisesh A, Tanveer S, Ross L, Thomson I, Devane D, Greenhalgh T. (2020). Extended use or re-use of single-use surgical masks and filtering facepiece respirators during COVID-19: A rapid systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020 Oct 8;1-9.  
doi: 10.1017/ice.2020.1243

Udwadia Z F, Raju R S. (2020). The N-95 mask: invaluable ally in the battle against the COVID-19 pandemic, *Lung India* 2020;37:323-8.

Wierzbicki J, Nowacki M, Chrzanowska M, Matkowski R, Ziętek M, Nowacka K, Maciejczyk A, Pawlak-Adamska E, Additive manufacturing technologies enabling rapid and interventional production of protective face shields and masks during the COVID-19 pandemic, *Adv Clin Exp Med*. 2020 Sep;29(9):1021-1028. doi: 10.17219/acem/126296.

Xiao LI, Sakagami H, Miwa N. (2020). A New Method for Testing Filtration Efficiency of Mask Materials Under Sneeze-like Pressure, *In Vivo*. 2020 Jun;34 (3Suppl):1637-1644.  
doi: 10.21873/invivo.11955.

Zangmeister CD, Radney JG, Vicenzi EP, Weaver JL, Filtration Efficiencies of Nanoscale Aerosol by Cloth Mask Materials Used to Slow the Spread of SARS-CoV-2, *ACS Nano*. 2020 Jul 28;14(7):9188-9200. doi: 10.1021/acsnano.0c05025. Epub 2020 Jul 7.

Zhang R, Xu Qi, Bai S, Hai J, Cheng L, Qin Y(2020), Enhancing the filtration efficiency and wearing time of disposable surgical masks using TENG technology. *Nano Energy*, Volume 79,2021,105434,ISSN 2211-2855,  
<https://doi.org/10.1016/j.nanoen.2020.105434>.

# COVID-19 TANI YÖNTEMLERİNE BAKIŞ: HIZLI SİSTEMATİK İNCELEME

Selin ÖKÇÜN<sup>1+</sup>, Mustafa KURNAZ<sup>2</sup>, Güvenç KOÇKAYA<sup>3</sup>,  
Adile ACAR<sup>4</sup> Olgun ŞENER<sup>4</sup>, Gülcan TECİRLİ<sup>4</sup>

## Özet

COVID-19 teşhisinde viral nükleik asidin gerçek zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) referans standardı olarak kabul edilmektedir. RT-PCR; nükleik asit amplifikasyon testleri içinde bulunmakta ve virüs RNA'sının özgül dizilerinin saptanması ve gerekli olduğunda nükleik asit dizi analizi yöntemi ile doğrulanması temeline dayanmaktadır. Geniş kullanılabilirliği ve hızlı inceleme süresi nedeniyle COVID-19 pnömonisi olan hastaların erken tespiti için göğüs bilgisayarlı tomografisinin (BT) RT-PCR'a tamamlayıcı rolü giderek artmaktadır. BT incelemesi yalnızca COVID-19 teşhisinde değil aynı zamanda hastalığın ilerlemesinin izlenmesinde ve terapötik etkinliğin değerlendirilmesinde de büyük önem taşımaktadır. COVID-19 teşhisine yönelik bir başka alternatif ise serolojik (antikor) testlerdir. Serolojik testler, akut enfeksiyon tanısında RT-PCR'a alternatif veya tamamlayıcı olarak önemli bir alternatiftir. Bu çalışmanın amacı, COVID-19'a ilişkin teşhis yöntemlerine dair sistematik tarama yapılarak COVID-19 tanısına ilişkin kapsamlı ve tutarlı bir değerlendirme ortaya koymaktır. COVID-19'la mücadelede en önemli hususların, enfekte kişilerin erken teşhis edilmesi, temaslı kişilerin takibi ve gerekli izolasyonun sağlanması olduğu, bu bağlamda her ülkenin kendi içinde belirlediği bir test politikasının olmasının büyük önem taşıdığı sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, SARS-CoV-2, Tanı Yöntemleri

## OVERVIEW OF COVID-19 DIAGNOSIS METHODS: RAPID REVIEW

### Abstract

Real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) of viral nucleic acid is accepted as the reference standard in the diagnosis of COVID-19. RT-PCR; It is included in nucleic acid amplification tests and is based on the detection of specific sequences of virus RNA and verification by nucleic acid sequence analysis method when necessary. The complementary role of chest computed tomography (CT) to RT-PCR for the early detection of patients with COVID-19 pneumonia is increasing due to its wide availability and rapid investigation time. CT examination is of great importance not only in the diagnosis of COVID-19, but also in monitoring the progression of the disease and evaluating therapeutic efficacy. Another alternative to diagnosing COVID-19 is serological (antibody) tests. Serological tests are an important alternative or complementary to RT-PCR in the diagnosis of acute infection. The aim of this study is to provide a comprehensive and consistent assessment of the diagnosis of COVID-19 by performing a systematic screening of diagnostic methods for COVID-19. It has been concluded that the most important issues in the fight against COVID-19 are the early detection of infected people, the follow-up of the contact people and the necessary isolation, and in this context, it is of great importance that each country has a test policy determined within itself.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, Diagnostic Methods

*Gönderim Tarihi (Received): 30.12.2020, Kabul Tarihi (Accepted): 05.01.2021*

1. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Yönetimi, <https://orcid.org/0000-0002-1647-8338>, selin-okcun@hotmail.com

2. Ankara Üniversitesi, Sağlık Yönetimi, <https://orcid.org/0000-0003-4148-2117>, mustafa.kurnaz@windowslive.com

3. Yeditepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, <https://orcid.org/0000-0003-3996-7975>, guvenc@kockaya.net

4. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı, <https://orcid.org/0000-0002-1140-1390>, [adile.acar@saglik.gov.tr](mailto:adile.acar@saglik.gov.tr); <https://orcid.org/0000-0003-3477-3311>, [olgun.sener@saglik.gov.tr](mailto:olgun.sener@saglik.gov.tr); <https://orcid.org/0000-0001-6244-3753> [gulcan.tecirli@saglik.gov.tr](mailto:gulcan.tecirli@saglik.gov.tr)

+ Sorumlu Yazar: Selin ÖKÇÜN, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Kurupelit Kampüsü Atakum/SAMSUN, +90 544 962 64 48, [selin-okcun@hotmail.com](mailto:selin-okcun@hotmail.com)

*Atıf için (cite this paper):* Ökçün, S. Kurnaz, M. Koçkaya, G. Acar, A. Şener, O. Tecirli, G. (2020). COVID-19 Tanı Yöntemlerine Bakış: Hızlı Sistematik İnceleme, Eurasian Journal of Health Technology Assessment, 4 (2) , 10-35.

## 1. Giriş

31 Aralık 2019 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Hubei Eyaleti'ne bağlı Wuhan şehrinde tespit edilen etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları hakkında bilgilendirilmiştir (Harris ve ark., 2020). 7 Ocak 2020'de Çin sağlık yetkilileri, bu kümelenmenin yeni bir korona virüs tipi ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır. 2019 yılında ortaya çıkan bu yeni tip korona virüs şu anda COVID-19 ve SARS-CoV-2 virüsü olarak adlandırılmaktadır (Holshue ve ark., 2020).

Çok kısa süre içinde COVID-19'un Çin'den Tayvan, Singapur, Vietnam, Kore, Malezya, Tayland, Japonya, Almanya, Fransa, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Avustralya gibi birçok ülkeye uluslararası seyahat yoluyla yayıldığı tespit edilmiştir. Bu durum 30 Ocak'ta DSÖ tarafından acil bir küresel halk sağlığı durumunun ilan edilmesine sebep olmuştur (Cheng ve ark., 2020; Tezer ve Bedir Demirdağ, 2020). DSÖ 11 Mart 2020'de birçok ülke ve kıtaya yayıldığı için pandemi ilan etmiş ve 14 Mart 2020'de Avrupa, DSÖ tarafından salgının merkez üssü olarak ilan edilmiştir (Demirbilek ve ark., 2020). 18.12.2020 tarihi itibarıyla dünya üzerinde 200'den fazla ülkeden 75.343.404 kişi enfekte olmuş ve 1.669.655 kişi hayatını kaybetmiştir.

### 1.1. COVID-19 Patolojisi

Korona virüs ailesi, Orta Doğu solunum sendromu (MERS) ve şiddetli akut solunum sendromu (SARS) dahil olmak üzere ciddi insan hastalıklarına neden olan birkaç zoonotik virüs içermektedir (Hanley ve ark., 2020). SARS - CoV - 2, şimdiye kadar insanları enfekte eden korona virüs ailesinin yedinci üyesidir (He ve ark., 2020). Yaygın insan korona virüsleri; HCoV-OC43, HCoV-HKU1 HCoV-229E ve HCoV-NL63 olarak sıralanabilmektedir.

COVID-19 enfeksiyonlarının kuluçka süresi 2 ila 14 gün arasında değişmekle birlikte, çoğu zaman 3 ila 7 gün arasındadır. COVID-19, hastalar öksürdüğünde, yüksek sesle konuştuğunda veya hapşırıldığında solunum damlacıkları yoluyla yayılmaktadır. Kontamine el yoluyla ağız, burun veya göz konjunktivasıyla temas da aynı zamanda bir bulaşma kaynağıdır (Chen ve ark., 2020).

### 1.2. COVID-19 Semptomatik Özellikleri

COVID-19'un ana semptomları, SARS-CoV ve MERS- CoV ile enfekte vakalara benzer olan ateş, yorgunluk ve öksürüktür. İnsanlarda ciddi hastalıklara neden olan bu korona virüslerin patolojisi ve patogenezinin bazı örtüşen ve farklı yönleri vardır (He ve ark., 2020). SARS-CoV-2 enfeksiyonu, asemptomatik enfekte kişilerden ölümle sonuçlanan hastalara kadar büyük bir klinik semptom

değişkenliği ile karakterizedir (Thomas-Rüddel ve ark., 2020). Son derece bulaşıcı olan yeni korona virüs hastalarda ateş, öksürük, nefes darlığı, ishal, kusma gibi klinik belirtilerle ortaya çıkmaktadır (Han ve ark., 2020).

Korona virüsler bağışıklık sistemi yetersiz kişilerde genellikle soğuk algınlığı ve hafif üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olurken daha yaşlı veya bağışıklık sistemi zayıflamış insanlarda ise alt solunum yolu enfeksiyonları şeklinde ortaya çıkabilmektedir (Tezer ve Bedir Demirdağ, 2020). Bunun yanında çocukların toplam enfekte vakaların çok az bir kısmını oluşturduğu ve hastalığı yetişkinlere kıyasla daha hafif geçirdikleri tespit edilmiştir. Ölüm oranlarının ve şiddetli pnömoninin çocuklarda çok nadir olduğu ve yetişkinlere göre daha hafif akciğer anormallikleri olduğu tespit edilmiştir (Duan ve ark., 2020).

Farklı şiddetdeki hastaları tanımlayan çalışmalarda semptomların çoğunun ağır hastalarda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Yayınlanmış kohort çalışmaları doğal olarak çoğunlukla daha fazla hasta olan, hastaneye yatırılan ve test edilen hastaları kaydetmektedir. Neredeyse tüm hastalar, hastalığın seyri sırasında ateşlenme belirtileri göstermektedir. İkinci en yaygın semptom, çoğunlukla kuru

öksürüktür. Sadece her üç ila dört hastanın birinde balgam üretilir ve hemoptizi nadir rapor edilmiştir. Hastaların yaklaşık %5-10'u ishal, mide bulantısı ve bazen karın ağrısı ve kusmayla birlikte birincil gastrointestinal sendromlarla başvurmaktadır. (Thomas-Rüddel ve ark., 2020). İshalin COVID-19 enfekte hastalarda artan oranlarla görülmeye devam ettiği tespit edilmiştir (Cipriano ve ark., 2020).

### **1.3. COVID-19 Teşhisi**

COVID-19 benzeri görülmemiş bir enfeksiyondan kaynaklanmaktadır ve hastalığın seyri hızla değişmektedir. Göğüs radyografilerinin pnömoniye duyarlılığının nispeten düşük olmasından dolayı COVID-19'u kış aylarında görülen yaygın pnömoni, SARS ve MERS enfeksiyonları gibi virüslerden ayırt etmek zordur (Zhou ve ark., 2020).

COVID-19 teşhisinde viral nükleik asidin gerçek zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) referans standardı olarak kabul edilmektedir (Sağlık Bakanlığı, 2020). RT-PCR; nükleik asit amplifikasyon testleri içinde bulunmakta ve virus RNA'sının özgül dizilerinin saptanması ve gerekli olduğunda nükleik asit dizi analizi yöntemi ile doğrulanması temeline dayanmaktadır. Ancak son çalışmalar yanlış negatif RT-



PCR sonuçları olan COVID-19 enfekte hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinin önemine değinmiş ve BT duyarlılığını %98 olarak bildirmiştir. Çin Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından açıklanan resmi tanı ve tedavi protokolüne göre BT incelemesi yalnızca COVID-19 teşhisinde değil aynı zamanda hastalığın ilerlemesinin izlenmesinde ve terapötik etkinliğin değerlendirilmesinde de büyük önem taşımaktadır (Ye ve ark., 2020). Geniş kullanılabilirliği ve hızlı inceleme süresi nedeniyle COVID-19 pnömonisi olan hastaların erken tespiti için göğüs bilgisayarlı tomografisinin RT-PCR'a tamamlayıcı rolü giderek artmaktadır (Himoto ve ark., 2020).

COVID-19 teşhisine yönelik bir başka alternatif ise serolojik (antikor) testlerdir. Serolojik testler, akut enfeksiyon tanısında RT-PCR'a alternatif veya tamamlayıcı olarak önemli bir alternatiftir. Çünkü bazıları daha ucuz ve uygulanması daha kolaydır. Bu testlerin RT-PCR'a göre avantajı, daha önce SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş bireyleri, akut hasta iken hiç test edilmemiş olsalar bile tespit edebilmeleridir. Bu nedenle serolojik testler, SARS-CoV-2'nin epidemiyolojisini daha iyi anlamak ve gelecekteki hastalık risklerini potansiyel olarak bilgilendirmek için gözetim araçları olarak kullanılabilir (Bastos ve ark., 2020).

Serolojik testler bir kişinin ürettiği antikorları (IgM ve IgG) kan örneğinden belirleyerek geçmiş viral enfeksiyonların ve antikorların miktarının saptanmasını sağlamaktadır (Sağlık Bakanlığı, 2020). Serolojik testler; COVID-19 şüpheli bir vakanın negatif PCR sonucu çıkmasına rağmen semptomların devam ettiği durumlarda büyük önem taşımaktadır. Antikorlar hastalığın orta ve ileri aşamalarında tespit edilebilmektedir (Kamps ve Hoffmann., 2020).

## 2. Yöntem

Bu çalışmada COVID-19'a ilişkin teşhis yöntemlerinin değerlendirilmesi amacıyla 2 araştırmacı (AA, OŞ) tarafından sistematik bir literatür taraması yapılmıştır. Sistematik literatür taramasının amacı belirli bir konuda yapılmış mevcut çalışmaların kapsamlı ve tutarlı bir değerlendirmesinin yapılmasıdır.

Tablo 1. Sistematik Literatür Taramasına İlişkin Araştırma Stratejisi

<b>Anahtar Kelimeler</b>	“Covid19” OR “novel corona virüs” OR “betacoronavirus” OR “coronavirus 19” OR “corona virüs 19” OR “Corona virüs” AND “diagnosis” OR “diagnostic”
<b>Veri Tabanları</b>	OVID-MEDLINE, Web of Science
<b>Diğer Kaynaklar</b>	Sağlık Bakanlığı COVID-19 (SARS-COV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı Rehberi
<b>Zaman Dilimi</b>	01.01.2020- 25.04.2020
<b>Dil</b>	İngilizce, Türkçe

Çalışma kapsamında; COVID-19 teşhis yöntemlerine ilişkin yayınlanmış olan

araştırmaların tespit edilmesi için OVID-MEDLINE ve Web of Science veri tabanlarında, 01.01.2020 - 25.04.2020 tarih aralığında, “Covid19”, “novel corona virüs”, “betacoronavirus”, “coronavirus 19”, “corona virüs 19”, “Corona virüs”, “diagnosis”, “diagnostic” anahtar kelimeleri kullanılarak sistematik literatür taraması yapılmıştır (Tablo 1). Çalışma açısından fayda sağlaması ve altyapı oluşturması bakımından Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan COVID-19 (SARS-COV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı Rehberi de çalışmaya dahil edilmiştir. Sistematik literatür taramasına ilişkin dahil etme ve hariç tutma kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

#### *Dahil Etme Kriterleri*

1. COVID-19 hastalığının teşhisine yönelik genel çalışmalar
2. COVID-19'un tanısında kullanılan yöntemlerle ilgili çalışmalar
3. Türkçe ve İngilizce yapılmış çalışmalar

4. İnsan çalışmaları
5. Tam metnine ulaşılabilen çalışmalar

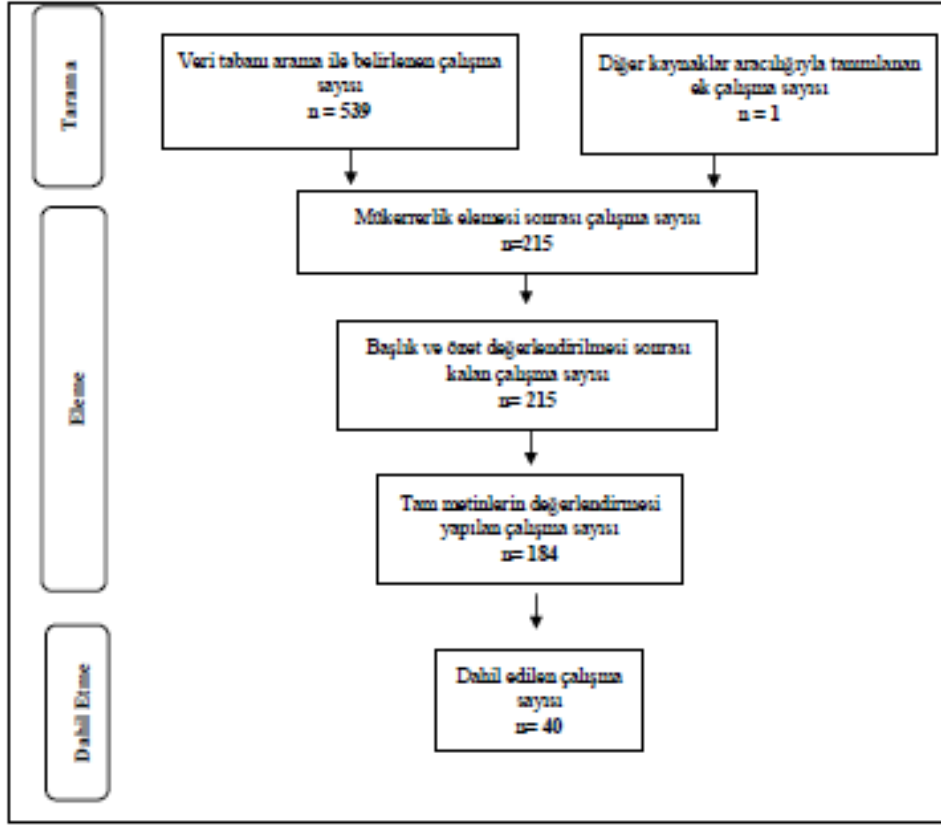
#### *Hariç Tutma Kriterleri*

1. Vaka sunumları
2. Hayvan çalışmaları

### **3. Bulgular**

#### **3.1. Sistematik Literatür Taraması**

Tarama sonucunda 539 araştırmaya ulaşılmıştır. Mükerrerlik elemesinin ardından kalan 215 makale başlık ve özet değerlendirmesine tabi tutulmuştur. Bu süreçte, tam metnine ulaşılamayan 31 çalışma hiçbir çalışma elenmemiştir. 184 çalışmanın tam metin incelemesi yapılmış ve uygun bulunan 40 makale çalışmaya dahil edilmiştir. Tam metin değerlendirmesinde iki araştırmacının yaptığı değerlendirmelerde mutabakat bulunmadığı durumlarda üçüncü araştırmacının (GT) değerlendirmesine başvurulmuş ve karar verilmiştir. Tarama sürecine dair PRISMA akış diyagramı Şekil 1'de sunulmaktadır.



Şekil 1. PRISMA Akış Diyagramı

Yapılan sistematik literatür taraması sonucunda çalışmaya dahil edilen 40 çalışmada COVID-19 teşhisine ilişkin alternatif yöntemler üzerinde durulmuştur. 40 çalışma uygulanan teşhis yöntemlerine göre 3 grup altında değerlendirilmiştir. Alternatif teşhis yöntemlerinden serolojik testler ile ilgili 6 çalışma, nükleik asid amplifikasyon testleri ile ilgili 13 çalışma ve radyolojik görüntülemeyle ilgili 21 çalışma bulunmaktadır.

### 3.2. Serolojik Testler ile İlgili Çalışmalar

Ge ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada laboratuvar sonuçları; doğrulanmış COVID-19 hastalarında sırasıyla %35,3-82,1, %5,0-36,2 ve %9,1-33,7'sinde lenfopeni,

trombositopeni ve lökopeni olduğunu göstermiştir. C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), serum ferritin ve interlökin-6 (IL6) düzeyinin belirgin bir şekilde yüksek olduğu belirtilmiştir. Birçok hastada yüksek D-dimer, laktat dehidrojenaz (LDH), kreatin kinaz (CK), uzamış protrombin zamanı, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) seviyeleri olduğu bulunmuştur. Bu belirteçlerin saptanması enfeksiyonun teşhisi açısından önemli bir gelişmedir.

Zhang ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada Çin'in Wuhan şehrindeki doğrulanmış 95 COVID-19 hastasının klinik

sonuçları üzerinde araştırma yapılmıştır. Çalışmaya 23-88 yaş aralığında 42 kadın ve 53 erkek hasta dahil edilmiştir. Çalışmanın sonucunda; yüksek ateş, kan lökosit sayısı, nötrofil sayısı, nötrofil yüzdesi, C-reaktif protein seviyesi, D-dimer seviyesi, alanin aminotransferaz aktivitesi, aspartat aminotransferaz aktivitesi,  $\alpha$ -hidroksibütirat dehidrojenaz aktivitesi, laktat dehidrojenaz aktivitesi ve kreatin kinaz aktivitesi COVID-19 ile ilişkili bulunmuş ve daha düşük lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi ve toplam protein seviyesi olduğu görülmüştür. 40 yaşın altında veya 60 yaşın üzerinde, erkek, daha yüksek kreatinin seviyesi ve daha düşük trombosit sayısı da COVID-19 ile ilişkili olarak görülmüştür. Çalışma sonucunda COVID-19'la ilişkili bulunan belirteçler hastalığın teşhisi açısından büyük önem taşımaktadır.

Mardani ve arkadaşları (2020) tarafından İran/ Tahran'da yapılan çalışmada laboratuvar parametrelerinin pozitif RT-PCR'lı hastaları tahmin etmedeki başarısı test edilmiştir. Çalışmaya Behpooyan Klinik Tıp Merkezi'ne COVID-19 şüphesiyle başvuran 200 hasta dahil edilmiştir. Katılımcılar pozitif ve negatif RT-PCR sonuçlarına göre iki gruba ayrılmış ve pozitif RT-PCR ile vakaları tahmin etmede farklı laboratuvar parametrelerinin doğruluğu ROC eğrisi altındaki alan kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda RT-PCR testi pozitif çıkan hastaların nötrofil ( $p = 0.0001$ ), C reaktif protein ( $p = 0.04$ ), laktat dehidrojenaz ( $p = 0.0001$ ), aspartat

aminotransferaz ( $p = 0.001$ ), alanin aminotransferaz ( $p = 0.0001$ ) ve üre ( $p = 0.001$ ) seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Buna ek olarak enfekte hastalarda beyaz kan hücresi sayısı ( $p = 0.0001$ ) ve serum albümin düzeyi ( $p = 0.0001$ ) enfekte olmayanlara kıyasla daha düşük bulunmuştur. COVID-19 vakalarını tespit etmede sırasıyla alanin aminotransferaz, C reaktif protein, nötrofil, laktat dehidrojenaz ve üre seviyeleri parametrelerinin büyük önem taşıdığı görülmüştür.

Li ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada IgM ve IgG antikörlerini aynı anda tespit edebilen ve farklı enfeksiyon aşamalarındaki hastaları tespit edebilen hızlı ve basit bir immünolojik testinin klinik başarısı üzerinde durulmuştur. PCR testinin, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun teşhisi için standart yöntem haline gelmesine rağmen birçok sınırlaması olması ve yüksek yanlış-negatif oranları rapor edilmesinden dolayı önerilen IgM- IgG kombine antikor testi geliştirilmiştir. Geliştirilen kombine testin klinik saptama duyarlılığı ve özgüllüğü, sekiz farklı klinikte 397 PCR onaylı COVID-19 hastasından ve 128 negatif hastadan toplanan kan örnekleri kullanılarak ölçülmüştür. Genel test hassasiyeti %88,66 ve özgüllük %90,63 olarak bulunmuştur. Ayrıca farklı venöz ve parmak ucu kan örneklerinden elde edilen klinik tanı sonuçları; parmak ucu kan, serum ve venöz kan plazmasından alınan numuneler arasında mükemmel tespit tutarlılığı göstermiştir.

Çalışmada IgM - IgG kombine testi, tek bir IgM veya IgG testine kıyasla daha iyi kullanım ve hassasiyete sahip olduğu belirlenmiştir. Çalışma sonucuna göre IgM - IgG kombine testinin hastanelerde, kliniklerde ve test laboratuvarlarında semptomatik veya asemptomatik COVID-19 taşıyıcılarının hızlı tanınması için kullanılması önerilmektedir.

Patel ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada COVID-19 teşhis testleri arasında karşılaştırma yapılmıştır. Karşılaştırma yapılan testler; viral RNA'yı nükleik asit amplifikasyonu yoluyla (genellikle PCR kullanarak) tanımlayan ve IgM, IgA, IgG veya toplam antikorları (genellikle kanda) tespit eden testlerdir. Pnömonili hastalar için nazofaringeal ve oral sekresyonlara ek olarak, balgam ve bronkoalveolar lavaj sıvısı gibi alt solunum yolu sekresyonları da test edilmektedir. Bunların her birinin (örneğin, nazofaringeal sürüntü örneği, balgam, bronkoalveolar lavaj sıvısı) SARS – CoV-2'yi tespit etme şansının aynı olacağı varsayılmamalıdır. Her numune tipindeki tespit oranları hastadan hastaya ve bireysel hastaların hastalıklarının seyri boyunca değişebilmektedir. Örneğin bazı pnömoni hastalarında, negatif nazal veya orofaringeal numuneler, ancak pozitif alt hava yolu numuneleri olabilmektedir. Bu durum viral RNA testlerinin olumsuz özelliği olarak belirtilmiştir. Enfeksiyona karşı bir antikor yanıtının geliştirilmesi, konağa bağlı olabilir ve zaman alabilmektedir. SARS–CoV-2

durumunda, hastaların çoğunun virüse maruz kaldıktan sonraki 7 ila 11 gün arasında serokonversiyon yaptıkları, ancak bazı hastalarda antikorları daha erken geliştirebileceği ileri sürülmektedir. Çalışmada bu doğal gecikmenin bir sonucu olarak, antikor testinin akut bir hastalık durumunda yararlı olmayacağı vurgulanmıştır.

Zhou ve Wei (2020) tarafından yapılan çalışmada COVID-19'un teşhisi üzerinde durulmuştur. Çalışmada COVID-19 teşhisi için rutin kan testi ve BT görüntülemenin kombinasyonunun birincil tarama etkililiğini önemli ölçüde arttıracığı vurgulanmıştır. Çalışmada klinik fizibiliteyi artırmak için rutin kan testinde ek olarak spesifik parametreleri ve BT görüntüleme tipik belirtileri içeren bir puanlamanın basit ve hızlı olacağı ve hem doktorlar hem de hemşireler için takibinin kolay olacağı belirtilmiştir. COVID-19'un nihai teşhisi nükleik asit, İmmünoglobulin M (IgM) ve / veya İmmünoglobulin G (IgG) antikor testleri gerektirmesine rağmen önerilen kombinasyonun gelişmemiş veya gelişmekte olan ülkelerde, deneyimsiz ve/veya yeterli uzman hekimlerin bulunmadığı alanlarda faydalı olacağı düşünülmektedir.

### ***3.3. Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri ile İlgili Çalışmalar***

Loeffelholz ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada literatür bilgileri ışığında COVID-19'a ilişkin genel bilgiler üzerinde

durulmuştur. Çalışmada, nazofaringeal sürüntünün genellikle test için bir numune elde etmek için kullanılan toplama yöntemi olmasına rağmen bazı enfeksiyonları gözden kaçırabildiği; bronkoskopi ile daha derin bir örneğin elde edilmesi gerekebileceği belirtilmiştir. Alternatif olarak, nazofarenkste SARS-CoV-2'nin mevcut olma olasılığı arttığı için tekrarlanan testler kullanılabilir. Çalışmada SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının hızlı ve doğru teşhisi için çeşitli entegre, rastgele erişimli, bakım noktası moleküler cihazlarının şu anda geliştirildiği ve bu tahlillerin basit, hızlı ve güvenlidir olduğu ve hastaları tanımlama ve tedavi etme yükünü taşıyan yerel hastanelerde ve kliniklerde kullanılabileceği vurgulanmıştır.

Konrad ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada literatür bilgileri ışığında Almanya'da SARS-CoV-2 için hızlı laboratuvar teşhislerinin kurulması konusu değerlendirilmiştir. Çalışmada Bio-Rad CFX 96 döngüleyici kullanarak farklı tek adımlı PCR sistemlerini ve ticari bir kiti karşılaştıran yeni gerçek zamanlı RT-PCR testleriyle laboratuvar deneyimleri değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda SuperScript III sisteminin hızlı bir şekilde kullanılabileceği ancak özellikle E geni tahlilinin daha fazla optimizasyonunun duyarlılığı artırabileceği görülmüştür. RealStar kitinin, kullanılan primer seti ile hassasiyet ve spesifik olmayan sinyallerin yokluğunda diğer iki test edilmiş

tek adımlı PCR sisteminden daha iyi performans gösterdiği ve laboratuvar verimliliğini arttırdığı görülmüştür. Çalışmada genel olarak, hızlı tahlil geliştirme ve protokollerin uzman laboratuvarlar tarafından yayınlanmasının, halk sağlığı laboratuvarlarının teşhis koymalarına ve hızlı hareket etmelerine izin verdiği ve tahlil optimizasyonunun salgın yönetimini daha da hızlandıracağı ve iyileştireceği vurgulanmıştır.

Sabino-Silva ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada COVID-19'un tükürük yoluyla teşhis edilmesi ve diş hekimliği uygulamaları üzerindeki etkisi üzerinde durulmuştur. Çalışmada COVID-19'un, yakın zamanda enfekte hastaların tükürüğünde tanımlandığı belirtilmiştir. Bu bakış açısıyla virüsün tükürük yoluyla bulaşma potansiyelini belirtilmiştir. Diş hekimliğinde klinik prosedürler sırasında oluşan damlacıklar ve aerosollerle temas yoluyla COVID-19 bulaşması büyük bir olasılıktır. Özellikle aerosol üreten prosedürler uygulayan diş hekimleri ve sağlık uzmanları için etkili önleme stratejilerini geliştirmek için çok önemli olan oral sıvılarda COVID-19'un saptanması ve bu virüsün bulaşması üzerindeki etkisine yönelik araştırmaların artırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmada tükürüğün, insandan insana bulaşmada önemli bir role sahip olabileceği ve invazif olmayan tükürük teşhisinin, COVID-19 enfeksiyonunun hızlı ve erken tespiti için uygun maliyetli bir bakım platformu sağlayabileceği vurgulanmıştır.

Zhang ve arkadaşları (2020a) tarafından yapılan çalışmada COVID-19 teşhisi için kullanılan oral sürüntülerde viral RNA tespitine yönelik mevcut stratejinin kusurlu yönleri üzerinde durulmuştur. Çalışmada virüsün, oral swablar negatif tespit edilse bile anal swablarda veya hastaların kanında mevcut olabileceği, hastalığın erken veya geç evresinde virüsü bağırsakta barındırabileceği, viremi kanı olan hastaların hiçbirinde pozitif swablar olmadığı vurgulanmıştır. Bu hastalar muhtemelen rutin sürveyans yoluyla COVID-19 negatif olarak kabul edilecek ve bu nedenle diğer insanlar için bir tehdit oluşturacaktır. Ek olarak erken enfeksiyon sırasında oral pozitiften, geç enfeksiyon sırasında anal swab pozitifliğe olası bir kayma gözlemlenebilmektedir. Bu gözlem, virüsü hala oral-fekal yolla saçabilen bir hastanın tamamen oral sürüntü negatife dayanarak taburcu edilemeyeceği sonucuna doğurmaktadır. Bu sebeple çalışmada oral swab tespitinin güvenilirmez sonuçlarını göz önünde bulundurarak, bir enfeksiyonu doğrulamak için viral IgM ve IgG serolojik testinin kullanılması gerekliliği vurgulanmıştır.

Chen ve arkadaşları (2020b) tarafından yapılan çalışmada COVID-19'a ilişkin kan ve anal sürüntü uygulamalarının pozitif vakaları yakalamaları üzerine analiz yapılmıştır. Çalışmada kan saptama kohortuna, PCR yöntemi ile birden az serum örneği ölçümü olan 57 hasta dahil edilmiştir. 57 vakadan

6'sında kan pozitif tespit edilmiş ve hepsi (%100) özel dikkat gerektiren semptomlar açısından şiddetli grupta yer almaktadır. Geri kalan 51 vakanın kanında kanda tespit edilebilir virüs bulunmamış ve sadece 12'si (%23,5) şiddetli grupta yer alan vakalardır. Bu iki grup arasındaki şiddetli semptomların oranı önemli ölçüde farklı olarak bulunmuştur (p değeri = 0.0001). Anal sürüntü kohortunda ise 28 vakadan 11'inin anal sürüntüden pozitif olduğu tespit edilmiştir. 11 kişiden 8'i (%72,7) şiddetli semptomlara sahip olarak bulunurken pozitif tespit edilmeyen 17 vakanın 4'ü (%23,5) ciddi semptomlara sahip vakalar olarak bulunmuştur. Çalışmanın sonunda kanda ve anal sürüntüde viral RNA'nın varlığının ciddi hastalık evresi ile pozitif ilişkili olduğunu ve kandaki virüs RNA'sının ve solunum yolunun üstündeki sindirim sisteminin erken izlenmesinin hastalık tahminine fayda sağlayabileceği vurgulanmıştır.

Xu ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada literatür taraması sonucu COVID-19'a ilişkin tükürüğün bulaşıcılığa etkisi ve tanısal değeri incelenmiştir. Resmi olarak patojen tespiti, COVID-19 nükleik asidinin boğaz sürüntülerinden doğrulanması olarak belirlenmiştir. Noninvazyonun doğası ve sağlık çalışanları için daha az tehlike olması nedeniyle tükürük numunesi toplama, hastalar için daha kabul edilebilir ve koronavirüs teşhisinde sağlık çalışanları için daha güvenli olarak bulunmuştur. Şimdiye kadar tükürük ile



teşhisin öksürükten tükürük, tükürük bezleri ve doğrudan tükürük bezi kanalından topladığı üç yaklaşım bildirilmiştir. Bu yöntemlerin hepsinin 2019-nCoV nükleik asit incelemesi için tanısal değeri sınırlı kalmaya devam etse bile pozitif RNA saptamada başarılı ve umut verici sonuçlar ortaya koyduğu belirtilmiştir. Çalışmada yüksek pozitif virüs saptama oranına ihtiyaç duyan klinik uygulama için, derin boğazdan gelen tükürüğün en yüksek pozitif orana sahip olduğu ve COVID-19'un erken teşhisi için önemli bir gelişme olduğu vurgulansa da kapsamlı tanı, semptomların tam bilgisi, epidemiyolojik geçmiş ve çoklu klinik muayenelerin analizi ile desteklenmesi gerekliliği belirtilmiştir.

Lu ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada COVID-19'un hızlıca tespit edilmesi için geliştirilen yeni bir ters transkripsiyon döngüsü aracılı izotermal amplifikasyon yöntemi (RT-LAMP) üzerinde durulmuştur. Çalışmada bu yöntemin, COVID-19'un tespiti için basit, hızlı ve hassas bir yaklaşım olduğu savunulmaktadır. RT-LAMP yönteminde; tahlil sofistike ekipman ve kalifiye personel gerektirmediği için birinci basamak ve toplum hastanelerinde, sağlık merkezlerinde ve hatta hastaların kendi evlerinde test yapılabilmesi mümkün olacaktır. Ayrıca yarasalardan insanlara türler arası geçişine aracılık eden potansiyel ara konakçıların tanımlanmasını kolaylaştırmak için vahşi hayvanlardan ve çevrelerden alınan

numunelerin taranması alanlarında da kullanılmaya hazırdır.

Yan ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada COVID-19 teşhisinde nükleik asit testleri (NAT) üzerinde durulmuştur. Çalışmada salgınlara yanıt vermenin en önemli ve ilk anahtarının erken teşhis olduğu ve laboratuvar testlerinin, enfekte kişilerin erken tespitinde büyük rol oynayarak enfeksiyon kaynağının tanınmasını ve bulaşma yolunun kesilmesini sağladığı belirtilmiştir. Basitliği, kolay metodolojisi ve kapsamlı bir şekilde doğrulanmış standart işletim prosedürü nedeniyle, RT-PCR'ın NAT için tercih edilen ve en yaygın kullanılan yöntem olduğu vurgulanmıştır. SARS-CoV-2 RNA'nın NAT kapasitesini iyileştirmek için, literatür ve yönergelerin özetleri ışığında aşağıdakiler önerilmiştir.

- Alt solunum yolu numuneleri mevcut değilse, NAT'ın pozitif oranını iyileştirmek için daha sonraki hastalık döneminde dışkı ve kan örnekleri alınmalıdır.
- Algılama hassasiyetini artırmak için şablon hacmi artırılmalıdır.
- Virüsü inaktive etmek ve RNA'yı korumak için örnekler guanidin tuzu içeren reaktiflere koyulmalıdır.
- Kaliteli sonuçları sağlamak için ekstraksiyon ve amplifikasyon için uygun pozitif, negatif ve inhibisyon kontrollerini ayarlanmalıdır.

- Yanlış negatif sonuçlardan kaçınmak için insan ribonükleaz P geni dahili kontrol olarak eşzamanlı amplifiye edilmelidir.

Chu ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada Sarbecovirus alt cinsindeki virüsleri hedefleyen iki tahlil yapılmış ve değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda RT-PCR testinin, incelenen klinik örneklerde COVID-19 RNA'nın saptanmasında daha duyarlı olduğu bulunmuştur.

Beeching ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada literatür bilgileri ışığında COVID-19'un teşhisine ilişkin genel bilgiler üzerinde durulmuştur. Çalışmada; viral RNA'nın RT-PCR testi ile saptanması ve antikor testleri hakkında bilgilere yer verilmiştir. Çalışmada testlerin yorumlanmasının, örneklerin biyolojik yerine ve zamanlamasına ve hem aralıklı viral yayılmanın hem de farklı test sistemlerinin duyarlılığı ve özgüllüğündeki varyasyonun tanınmasına bağlı olduğu belirtilmiştir. Buna ek olarak yeni testler, herhangi bir ortamda kullanılmadan önce uygun şekilde doğrulanması gerektiği ve şu an birçok ülkede test kitlerine erişim konusunda sorun yaşandığı vurgulanmıştır.

Corman ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada COVID-19 teşhisinde RT-PCR testine ilişkin bilgiler üzerinde durulmuştur. Çalışmada gerçek zamanlı RT-PCR, tanısal virolojide yaygın olarak kullanıldığı ve bir halk sağlığı acil durumunda,

yetkin tanı laboratuvarlarının, önceden formüle edilmiş testler kullanıma sunulmadan önce rutin hizmetleri dahilinde yeni teşhis testleri oluşturmak için bu sağlam teknolojiye güvenebileceği vurgulanmıştır.

Fomsgaard ve Rosenstjerne (2020) tarafından yapılan çalışmada COVID-19'la ilişkili RT-PCR testi üzerine yapılan çalışmalar üzerinde durulmuştur. Çalışmada SARS-CoV-2 RNA'yı ekstrakte etmek için reaktiflere ve / veya kitlere yönelik artan talep nedeniyle, dünya çapında bir eksiklik riski olduğu belirtilmiştir. Çalışmada SARS-CoV-2'nin moleküler tespiti için yaygın olarak kullanılan bir RT-PCR prosedüründen önce %97,4 (%95 CI: %86,2-99,9) algılama duyarlılığıyla, örneklerin 36,67° 'de 5 dakika boyunca basitçe ısıyla işlendiği için basit, hızlı ve alternatif bir iş akışı önerilmiştir.

Liu ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada Çin'in Wuhan şehrinde bulunan hastaneye şüpheli vaka olarak başvuran 4.880 hastanın RT-PCR test sonuçları üzerinden analiz gerçekleştirilmiştir. 4880 kişiden 1875'i (%38,42) solunum örneklerinden RT-PCR testi ile pozitif olarak saptanmıştır. Erkeklerin %40,43'ü ve kadınların %36,71'i pozitif saptanmıştır. COVID-19 enfekte oranı, erkeklerde kadınlara göre anlamlı derecede daha yüksek olarak saptanmıştır (p <0.01). Çalışmada yapılan ikili lojistik regresyon analizi, cinsiyet ve yaşın SARS-CoV-2 enfeksiyonu için iki risk faktörü olduğunu

göstermiştir. Erkek ve yaşlı insanlar bu yeni virüs enfeksiyonuna daha duyarlı olarak belirlenmiştir ( $p < 0.05$ ).

### ***3.4. Radyolojik Görüntüleme Bulguları ile İlgili Çalışmalar***

Long ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada COVID-19 teşhisinde RT-PCR testi ve BT arasındaki tanısal gücün karşılaştırması yapılmıştır. Çalışmaya ateşi 38 dereceden yüksek olan, COVID-19 pnömoni şüphesi olan ve hem göğüs için ince kesit BT hem de RT-PCR incelemeleri yapılmış hastalar dahil edilmiştir. Dahil edilme kriterlerine göre uygun olan 87 hastaya hem BT hem de RT-PCR uygulanmıştır. Nihai tanı için standart, ilk veya tekrarlanan RT-PCR testlerinin pozitifliği olarak belirlenmiştir. Dahil edilen 87 vaka arasında, 36 hastaya COVID-19 pnömonisi teşhisi konulmuştur. Onaylanmış COVID-19 pnömoni teşhisi olan 36 hastadan; 35 hastanın başvuru anında anormal BT bulguları varken, 1 hastada normal BT bulguları görülmüştür. RT-PCR kullanılarak 30 hasta pozitif test edilmiş ve 6 vaka başlangıçta gözden kaçırılmıştır. Bu 6 hasta arasından 3'ü ikinci RT-PCR testinde pozitif hale gelmiştir (sırasıyla 2 gün, 2 gün ve 3 gün sonra) ve diğer 3'ü yalnızca üçüncü RT-PCR testlerinde pozitif hale gelmiştir (5 gün sonra, 6 günler ve 8 gün). Çalışma sonucunda; başvuru anında BT duyarlılığı %97,2, RT-PCR duyarlılığı ise %83,3 olarak bulunmuştur.

Xu ve arkadaşları (2020a) tarafından yapılan çalışmada COVID-19 pnömonisine ilişkin klinik ve radyolojik bulgular üzerine bir araştırma yapılmıştır. Çalışmaya COVID-19 pnömonisi ile doğrulanan 50 hasta katılmıştır. Hastalar; hafif, orta, şiddetli ve kritik seviyede olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. 9'unda hafif tip, 28'inde orta, 10'unda şiddetli ve geri kalan 3'ünde kritik derecede şiddetli olmak üzere gruplar oluşturulmuştur. BT görüntülemeye dokuz hafif hasta normal bulgulara sahiptir. Diğer tüm gruplar için lezyon 30 vakada sağ üst lobda, 22 vakada sağ orta lob, 39'unda sağ alt lob, 33'ünde sol üst lob ve 36'sında sol alt lobda olarak görülmüştür. Plevranın altındaki periferik alan, pulmoner hiluma doğru olası bir uzama 26 vakada simetrik, 15 vakada asimetric lezyonlar saptanmıştır. COVID-19 görüntüleme bulguları çoğunlukla, kısmen konsolidasyon ile plevranın altındaki periferik alanlarda, iyileştirilirse fibrotik şeritlerin oluşumu ile emilecek düzensiz buzlu cam opasiteleri olarak saptanmıştır. Çalışmada tekrarlanan BT taramasının, hastalığın ilerlemesini izlemek ve zamanında tedavi uygulamak için yararlı olacağı vurgulanmıştır.

Ye ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada COVID-19 vakalarının göğüs BT taraması sonuçları görseller üzerinden incelenmiştir. Göğüs BT görüntüleri, farklı bir zaman seyri ve hastalık şiddeti olan COVID-19 hastalarında farklı görüntüleme özelliklerini veya modellerini içermektedir. Sonuçlara göre COVID-19 hastalarının göğüs

BT görüntülerinde spesifik olarak çift taraflı buzlu cam görünümü ve konsolidasyona rastlanmıştır. Bunun dışında olan bulgular; retiküler patern, değişken alveolar dolgulu lobüler septal kalınlaşma (crazy-paving pattern), hava bronkogramı, plevral değişimler, solunum yolu değişimleri, eğik subplevral çizgilenme, fibroz, vasküler genişleme, hava kabarcığı, nodül, halo işareti, ters halo işareti, atol işareti, lenfadenopati ve perikardiyal efüzyon olarak sıralanmaktadır.

Zhou ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada Çin'in Chongqing kentinde 21 Ocak- 4 Şubat 2020 tarihleri arasında herhangi bir antiviral tedavi görmeyen 62 doğrulanmış COVID-19 hastasının göğüs BT görüntüleri incelenmiştir. Çalışmada katılımcılar erken evre grubu (semptomların 4 gün içinde başlaması) ve ilerleyen evre grubu (semptomların 4-7 gün içinde başlaması) olarak iki gruba ayrılmıştır. Katılımcılar 20-91 yaş aralığında 34 erkek ve 28 kadın hastadan oluşmaktadır. COVID-19 hastalarının göğüs BT incelemeleri sonucunda en sık görülen bulgular; buzlu cam opasitesi (%61,3), konsolidasyonlu buzlu cam opasitesi (%35,5), yuvarlatılmış opasiteler (%25,8), değişken alveolar dolgulu lobüler septal kalınlaşma (crazy-paving pattern) (%25,8) ve hava bronkogramı (%22,6) olarak sıralanmaktadır. Hiçbir hastada kavitezyon, retiküler patern veya bronşiyal duvar kalınlaşması görülmemiştir. İlerleyen evre grubunun BT skorları erken evre grubundan anlamlı

derecede daha yüksek ( $p = 0,004$ ) olarak bulunmuştur.

Li ve arkadaşları (2020a) tarafından yapılan çalışmada COVID-19 hastalarında BT bulguları ve hastalığın klinik sınıflandırması arasındaki ilişki araştırılmıştır. Klinik sınıflandırma Çin'nde yayınlanan kılavuza göre 3 sınıfa ayrılmıştır. Buna göre hafif (minimal semptomları ve negatif BT bulguları olan hastalar), orta ve ciddi-kritik (pozitif BT bulguları ve farklı derecelerde klinik belirtileri olan hastalar) olarak sınıflanmıştır. Çalışmaya 38 erkek ve 40 kadın olmak üzere 78 hasta dahil edilmiştir. Sınıflandırmaya göre 24 hafif (%30,8), 46 orta (%59,0) ve 8 ciddi kritik (%10,2) hasta bulunmuştur. Başvuru sırasında bilgisayarlı göğüs tomografisi yapılan 78 hastanın 56'sında (%71,8) BT'de pnömoni kanıtı bulunmuştur. 56 pnömoni hastasından 45'inde (%80,4) buzlu cam opasitesi, 43'ünde (%76,8) karışık buzlu cam opasitesi, 12'sinde (%21,4) konsolidasyon, 49'unda (%87,5) periferik dağılım, 18'inde (%32,1) peribronkovasküler dağılım, 25'inde (%44,6) lezyon içinde interlobüler septal kalınlaşma, 41'inde (%73,2) hava bronkogramı, 30'unda (%53,6) fibrotik lezyon, 5'inde (%8,9) plevral efüzyon görülmüştür. Santrilobüler nodül veya lenfadenopati ve kavitezyon hiçbir hastada görülmemiştir. 5 lobun tamamı ciddi-kritik tipte yer alırken, alt loblar genellikle orta tipte yer almıştır (40/46, %87,0). Şiddetli kritik tip ile karşılaştırıldığında, orta tipte sağ üst lob ve orta lob tutulumu daha düşük insidans

(sırasıyla  $p = 0.016$ ;  $p = 0.006$ ) ve ayrıca daha düşük sağ alt lob, sol alt lob ve sol üst lob tutulumu bulunmuştur. Ancak şiddetli kritik tip ile yaygın tip arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla  $p = 0.635$ ;  $p = 0.635$ ;  $p = 0.239$ ). Genel olarak incelendiğinde vaka sayısının az olması nedeniyle ilk üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmanın sonunda sadece göğüs BT'si ile COVID-19 taraması yapmanın bazı hastalarda yanlış tanıya yol açabileceği görülmüştür. Bu da potansiyel bir enfeksiyon riskine yol açabileceğinden BT bağımsız bir tarama aracı olarak uygun bulunmamıştır.

Shi ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada Wuhan'daki 2 hastaneye başvuran ve COVID-19 pnömonisi onaylanan hastalar semptom başlangıcı ile ilk BT taraması arasındaki aralığa göre gruplandırılmış ve görüntüleme özellikleri ve dağılımı analiz edilerek dört grup arasında karşılaştırma yapılmıştır. Grup 1 (subklinik hastalar; semptom başlangıcından önce yapılan taramalar), Grup 2 (semptom başlangıcından 1 hafta sonra yapılan taramalar), Grup 3 (> 1 hafta ila 2 hafta) ve Grup 4 (> 2 hafta ila 3 hafta) olarak belirlenmiştir. Çalışmaya katılan 81 hastanın 42'si (%52) erkek ve 39'u (%48) kadınlardan oluşmakta ve ortalama yaş 49.5'tur (Standart Sapma (SS) 11.0). Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada hastalardan alınan tipik BT görüntüleme özellikleri, Grup 1 (15 hasta), tek taraflı (dokuz [%60] hasta), çok odaklı (sekiz [%53] hasta) ve buzlu cam

opasifikasyonundan (14 [%93] hasta) oluşmaktadır. Bu grupta interlobüler septal kalınlaşma, komşu plevrada kalınlaşma, nodüller, yuvarlak kistik değişiklikler, bronşiyolektazi, plevral efüzyon ve lenfadenopati nadiren görülmüştür. Grup 2'de (21 hasta), lezyonlar hızlı bir şekilde çift taraflı (19 [%90] hasta) ve yaygın (11 [%52] hasta) olmak üzere gelişmiş, ancak ağırlıklı olarak buzlu cam opasite görünümü (17 [%81] hasta) saptanmıştır. Bu aşamada plevral efüzyon (1 [%5] hasta) ve lenfadenopati (3 [%14] hasta) tespit edilmiştir. Grup 3'te (30 hasta) hastalık ilerledikçe, buzlu cam opasite paterni hala baskın BT bulgusu olarak devam etmektedir (17 [%57] hasta). Ancak, konsolidasyon modelleri (9 [%30] hasta) de not edilmiştir. Grup 4'te (15 hasta), buzlu cam opasiteleri (5 [%33] hasta) ve retiküler paternler (5 [%33] hasta) baskın görüntüleme modelidir. Bronşiyolektazi (2 [%13] hasta), komşu plevranın kalınlaşması (7 [%47] hasta), plevral efüzyonlar (2 [%13] hasta) ve lenfadenopati (2 [%13] hasta) de bu aşamada görülebilmektedir. Genel sonuca bakıldığında; COVID-19 pnömonisi akciğer BT taramalarında bilateral, subplevral, buzlu cam opasiteleri ile hava bronkogramları, kötü tanımlanmış sınırlar ve sağ alt lobda hafif bir baskınlık olarak ortaya çıkma eğiliminde olduğu görülmüştür. Anormal akciğer BT bulguları, asemptomatik hastalarda bile mevcut olabilmektedir. Lezyonlar, semptomların başlamasından sonraki 1-3 hafta

içinde hızlı bir şekilde yaygın buzlu cam opasite baskınlığına veya konsolidasyon paternine dönüşebilmekte ve başlangıcından yaklaşık 2 hafta sonra pik yapmaktadır.

Wang ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada Çin'in Xiaogan bölgesindeki doğrulanmış COVID-19 vakalarının radyolojik özellikleri üzerine araştırma yapılmıştır. Çalışmaya 114 doğrulanmış COVID-19 hastası katılmıştır. Çalışma sonucunda göğüs BT bulguları 110 hastada anormal akciğer gölgeleri ortaya çıkarmıştır. Lezyon dağılımı ile ilgili olarak, hastaların çoğunda her iki akciğerde çok loblu lezyonlar görülmüştür (80 olgu; %72,7). Lezyonlar en sık hem periferik bölgeyi hem de santral bölgeyi tutmaktadır (62 olgu; %56,4). Lezyon morfolojisi ile ilgili olarak, 56 olguda (%50,1) geniş alanlara kısmen kaynaşmış düzensiz gölgeler görülmüştür. 30 vaka buzlu cam opasitesi (%27,3), 30 vaka konsolidasyon değişikliği (%27,3) ve geri kalan 50 vaka her iki tür değişikliği de göstermiştir (%45,4). BT sonuçları sırasıyla -0.446 ve -0.780 r değerleri ile kan oksijen saturasyonu ve lenfosit sayıları ile negatif korelasyon göstermiştir ( $p < 0.05$ ). Çalışma sonucunda spiral BT'nin, nükleik asit testinden daha iyi tanısal hassasiyet ve doğrulukla erken tanı koymak ve progresyonu değerlendirmek için uygulanabilen hassas bir muayene yöntemi olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Akçay ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada COVID-19'a ilişkin radyolojik görüntüleme bulguları üzerinde görsel bir değerlendirme yapılmıştır. Çalışmada COVID-19 pnömoni hastalarına ilişkin BT bulgularından akciğer tutulumunun 4 evresi tanımlanmıştır. Evreler aşağıda belirtilmiştir.

1. Erken evre (ilk semptomun başlangıcından 0-4 gün sonra): Bu aşamada buzlu cam opasiteleri alt loblarda tek taraflı veya iki taraflı olarak subpleural olarak dağıtılan ana radyolojik göstergedir.
2. İlerleyen aşama (ilk semptomun başlamasından 5-8 gün sonra): Bu aşamada, enfeksiyon hızla şiddetlenmiş ve yaygın buzlu cam opasiteleri, değişken alveolar dolgulu lobüler septal kalınlaşma (crazy-paving pattern) ve konsolidasyon ile iki taraflı çok loblu bir dağılıma yayılmıştır.
3. Pik evresi (ilk semptomun başlamasından 9-13 gün sonra): Bu aşamada, akciğerlerin ilgili alanı yavaş yavaş zirveye yükselmiş ve yoğun konsolidasyon daha yaygın hale gelmiştir. Bulgular arasında dağınık buzlu cam opasiteleri, değişken alveolar dolgulu lobüler septal kalınlaşma (crazy-paving pattern), konsolidasyon ve parankimal bantlar yer almıştır.
4. Emilim aşaması (ilk semptomun başlamasından  $\geq 14$  gün sonra): Bu aşamada enfeksiyon kontrol edilmiş ve konsolidasyon yavaş yavaş absorbe edilmiştir. Değişken alveolar dolgulu

lobüler septal kalınlaşma (crazy-paving pattern) ortadan kalkmıştır. Bununla birlikte, bu süreçte, konsolidasyon absorpsiyonunun bir göstergesi olarak kapsamlı buzlu cam opasiteleri gözlemlenebilmektedir.

Ozma ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada literatürde yapılmış çalışmaların ışığında COVID-19'a ilişkin genel bilgiler üzerinde durulmuştur. Çalışmada virüsün, solunum sistemine ek olarak sindirim sistemi, idrar sistemi ve hematolojik sistemi enfekte ederek boğaz örneğinin yanı sıra dışkı, idrar ve kan örneklerinde de görülebileceğine dikkat çekilmiştir. Ek olarak hastaların hayatlarını kurtarmak ve enfeksiyonun diğer insanlara bulaşmasını önlemek açısından hayati önem taşıyan enfeksiyonların teşhisinde etkili yöntemlerin kullanılmasının çok önemli olduğu belirtilmiştir. Radyolojik ve serolojik teşhis yöntemlerinin moleküler teşhis yöntemine göre daha iyi olduğu ve en çok tercih edilen yöntem olarak radyolojik yöntemin enfeksiyonu daha az yanlış-negatif ile hızlı ve doğru bir şekilde teşhis edebileceği vurgulanmıştır.

Cao ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada literatür taramasından edinilen bilgiler ışığında COVID-19'un klinik ve radyolojik görüntüleme bulguları üzerine bir meta- analiz yapılmıştır. Çalışmada iki Çince ve üç İngilizce veri tabanı dahil olmak üzere beş tıbbi veri tabanını araştırılmış ve tüm

çalışmalardan elde edilen görüntüleme ve klinik veriler meta-analiz için toplanmıştır. Çalışmada, 10 İngilizce makale ve 21 Çince makale dahil olmak üzere 31 makale ve 46.959 hasta dahil edilmiştir. Ana görüntüleme bulguları bilateral pnömoni (%75,7; 0.639-0.871) ve buzlu cam opasifikasyonu (%69,9; 0.602-0.796) olarak bulunmuştur.

Yang ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada, COVID-19 pnömonisine ilişkin klinik ve radyolojik bulgular üzerine analiz yapılmıştır. Çalışmaya Wenzhou'da 3 hastaneye başvurmuş RT-PCR doğrulanmış 149 pozitif hasta katılmıştır. Katılımcıların göğüs BT bulgularında; akciğer segmentleri 6 ve 10 çoğunlukla tutulmuş olarak görülmüştür. Toplam 287 segment buzlu cam opaklığını, 637'si karışık opaklığı ve 170'i konsolidasyonu sunmuştur. Lezyonlar periferik akciğerde yama şeklinde daha lokalizedir. Hubei maruziyet öyküsü olan veya olmayan hastalar arasında önemli bir fark bulunmamıştır. Çalışmada bazı hastaların COVID-19 için pozitif test sonuçlarına rağmen normal bir göğüs bulgusu ile başvurabileceği belirtilmiştir. Bu sonuç sadece radyolojik bulguların COVID-19 teşhisinde yeterli bir değerlendirme olmadığını anlaşılması bakımından önem arz etmektedir.

Himoto ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada Japonya'da COVID-19 pnömonisini ayırt etmek için göğüs BT bulgularının tanısal performansı



değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan 23 hastadan 6'sına (%29) pozitif RT-PCR ile COVID-19 pnömonisi tanısı konulmuştur. 6 COVID-19 pnömoni vakasının hepsinde, konsolidasyonlu veya konsolidasyonsuz buzlu cam opasitesi, periferik-baskın dağılım ve göğüs BT'de bilateral lezyonlar gözlenmiştir. 6 vakanın 4'ünde (%67) görülen yuvarlak opasitelerin morfolojisi istatistiksel olarak COVID-19 pnömonisi ile ilişkilendirilmiştir ( $p = 0.003$ ). Diğer tüm kalitatif BT özellikleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. COVID-19 pnömoni vakalarında etkilenen bazı loblar, diğer solunum yolu hastalıkları vakalarından anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ( $p = 0.028$ ). Toplam akciğer şiddet skoru ile COVID-19 pnömonisi arasında hiçbir ilişki gözlenmemiştir. Göğüs BT görüntülerinin COVID-19 pnömonisini teşhis etmek için geliştirilen 5 kriter; (1) buzlu cam opasitesi predominant lezyonlar, (2) buzlu cam opasitesi ve periferik- baskın lezyonlar, (3) bilateral buzlu cam opasitesi baskın lezyonlar, (4) bilateral buzlu cam opasitesi ve periferik-baskın lezyonlar ve (5) nodüller, hava yolu anormallikleri, plevral efüzyon ve mediastinal lenfadenopati olmaksızın bilateral buzlu cam opasitesi ve periferik predominant lezyonlar olarak belirlenmiştir. 2 radyolog tarafından belirlenen sonuçlara göre 5 göğüs BT kriterinin tanısal performansları birinci radyolog için iyi ila çok iyi (skor 0,77–0,88 arasında) ve ikinci radyolog için iyi ila mükemmel (skor 0,78–0,92 arasında) olarak

bulunmuştur. 5. kriter (hava yolu anormallikleri, nodüller, mediastinal lenfadenopati ve plevral efüzyonu olmayan bilateral buzlu cam opasitesi ve periferik-baskın lezyonlar) her iki radyologta da en yüksek skoru ve özgüllüğü gösterirken duyarlılık (%67) olarak bulunmuştur. Diğer dört kriterin duyarlılığı birinci radyolog için %100 ve ikinci radyolog için %83 olarak saptanmıştır.

Duan ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada literatür taraması sonucu elde edilen bilgiler ışığında; çocuklar ve yetişkinlerin COVID-19 BT bulguları arasındaki farklılıklar üzerinde durulmuştur. Çalışma sonucunda; yetişkinlerdekiyle karşılaştırıldığında, COVID-19'un çocuklarda göğüs BT özellikleri atipik, daha lokalize ve düşük buzlu cam opasitesi ve nispeten nadir interlobüler septal kalınlaşma olduğu görülmüştür. Pediyatrik hastaların çoğu hafif tipte olduğu için radyasyon riski ile göğüs BT gerekliliği arasında bir denge gerektirmektedir. Çalışmada çocuklar için gerekli olduğu durumlarda düşük doz BT taramasının daha uygun olduğu vurgulanmıştır. Takip görüntülemenin yalnızca klinik bozulma vakalarında gerekli olduğu ve mümkün olduğunca daha az sıklıkta yapılması gerektiği belirtilmiştir. Ek olarak hastanede hastaları servislerden BT'ye transfer ederken hastalığın yayılmaması ve bu hassas hasta grubunun radyasyondan korunmasının önemi vurgulanmıştır.

Sofia ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada COVID-19 görüntülemesinde torasik ultrasona ilişkin görsel bir inceleme üzerine çalışılmıştır. Çalışma sonucunda; torasik ultrason, kolay uygulanabilirlik özellikleri nedeniyle şüpheli veya kesinleşmiş COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların akciğer tutulumu taramasına uyum sağladığı görülmüştür. B çizgileri, hafif semptomatik deneklerde bile COVID-19'un erken bulgusudur olarak bulunmuştur. Akut solunum sıkıntısı sendromu gibi en ciddi durumlarda B hatları, ultrason görüntüsünü neredeyse tamamen, birleşene kadar doldurarak "beyaz akciğer" adı verilen tek bir hiperekoik görüntü oluşturacak şekildedir. İleri aşamada pulmoner patolojik alanları temsil eden akciğer konsolidasyonlarının mevcut olduğu görülmüştür.

Chung ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada Çin'de COVID-19 teşhisi olan 21 hastanın göğüs BT bulguları üzerinden klinik bir inceleme yapılmıştır. Çalışmaya 29-77 yaş aralığında 13 erkek ve 8 kadın katılmıştır. Çalışma sonucunda ilk 21 göğüs BT taramasından; başvuru sırasında normal BT bulguları olan 3 kişide (%14) buzlu cam opasite veya konsolidasyon görülmemiştir. Buzlu cam opasiteleri, konsolidasyonu veya her ikisi olan 18 hastadan 12'sinde sadece buzlu cam opasiteleri görülmüştür (konsolidasyon olmadan). Hiçbir hasta buzlu cam opasifikasyonu olmaksızın konsolidasyon göstermemiştir. Göğüs BT incelemesi normal

olan üç hasta hariç tutulduğunda, tanımı gereği 21 hastanın geri kalan 18'inde (%86) en az bir lobu etkileyen hastalık vardı. 21 hastadan bir hastada (%5) bir etkilenmiş lob, iki hastada (%10) iki etkilenmiş lob, üç hastada (%14) etkilenmiş lob, dört hastada (%19) dört etkilenmiş lob vardı ve sekiz hastada (%38) beş lobun tümünü etkileyen hastalık görülmüştür. İlk BT'de 21 hastanın 14'ünde sağ üst lob tutulumu (%67), sağ orta lob tutulumu 12'sinde (%57), sağ alt lob tutulumu 16'sında (%76), sol üst lob tutulumu 14'ünde (%67), sol alt lob tutulumu 14'ünde (%67) görülmüştür. Toplam akciğer şiddeti skoru 0 (üç normal BT incelemesinde) ile maksimum 19 arasında değişmekte olup, ortalama skor 9,9 olarak bulunmuştur.

Song ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada onaylanmış COVID-19 vakalarının klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları üzerinde durulmuştur. Çalışmaya COVID-19 enfeksiyonu olan 51 hasta (25 erkek ve 26 kadın; yaş aralığı 16-76) katılmıştır. Vakaların klinik bulguları incelendiğinde aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

- 51 hastanın 50'sinin (%98) Çin'in Wuhan kentindeki endemik merkezden kişilerle temas öyküsü bulunmuştur.
- 49 kişide ateş (%96) ve 24 kişide öksürük (%47) en sık görülen semptomlar olarak bulunmuştur.
- BT görüntülerinde 51 hastanın 39'unda (%77) saf buzlu cam opasitesi ve 51

hastanın 38'inde (%75) retiküler ve / veya interlobüler septal kalınlaşma ile buzlu cam opasitesi görülmüştür.

- Konsolidasyonlu buzlu cam opasitesi 51 hastanın 30'unda (%59) ve saf konsolidasyon 51 hastanın 28'inde (%55) mevcuttur.
- 51 hastanın 44'ünde (%86) bilateral akciğer tutulumu vardır ve 51 hastanın 41'i (%80) akciğerlerin arka kısmını tutarken 44'ü (%86) periferiktir.
- Hastalığın başlangıcından BT taramasına kadar 4 gün veya daha azına karşı 5 gün veya daha uzun süreli hastalarda daha konsolide akciğer lezyonları vardır (712 lezyondan 431'ine karşı 612 lezyondan 129'u; P, .001).
- 50 yaşın üzerindeki hastalar, 50 yaş ve altındaki hastalara göre daha fazla konsolide akciğer lezyonlarına sahiptir (470'de 212'ye karşı 854'ün 198'i; P, .001).

Yuan ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada doğrulanan COVID-19 pnömonisi vakalarında göğüs BT bulguları ile mortalite arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmaya ortalama yaşı 60 olan 12 erkek ve 15 kadın olmak üzere 27 doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu hastası dahil edilmiştir. Çalışmada 17 hasta iyileşmiş olarak taburcu edilmiş ve 10 hasta hastanede hayatını kaybetmiştir. Ortalama mortalite grubu yaşı sağkalım grubuna göre daha yüksek olarak bulunmuştur (68 vs 55, P = 0.003). Mortalite

grubundaki komorbidite oranı, sağkalım grubuna göre anlamlı derecede yüksektir (%80 vs %29, P = 0.018). Baskın BT özellikleri buzlu cam opasitesi (%67), iki taraflı tutulum (%86), hem periferik hem de merkezi dağılım (%74) ve alt bölge tutulumundan (%96) oluşmuştur. Mortalite grubunun medyan CT skoru, daha fazla konsolidasyon sıklığıyla (%40 vs %6, P = 0.047) ve hava bronkogramı (%60 vs %12, P = 0.025) olarak bulunmuştur. Çalışmanın sonunda 24,5'lik bir BT skorunun optimal kesme değeri, mortalitenin tahmini için %85,6'lık bir duyarlılığa ve %84,5'lik bir özgüllüğe sahip olduğu görülmüştür. Çalışmada genel olarak BT taramalarına göre basit puanlama yönteminin, hastaları triyajına, daha yoğun tedaviye ve yakından izlenmeye ihtiyaç duyulmasına göre taramasına yardımcı olabileceği vurgulanmıştır. Bununla birlikte, bu tür bir yaklaşımın mortaliteyi azaltmadaki etkililiği belirli değildir.

Gao ve Zhang (2020) tarafından yapılan çalışmada erken evre COVID-19 görüntüleme bulguları ve şüpheli vakaların erken tespiti üzerine analiz yapılmıştır. Çalışmada Zhejiang Hastanesi'nde 1 erkek ve 5 kadın dahil olmak üzere COVID-19 teşhisi konan 6 hasta retrospektif olarak incelenmiş ve semptomların başlamasından sonraki 2 gün içinde torasik yüksek çözünürlüklü BT yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda; 6 hastanın 2'sinde (%33,3) bilateral akciğer tutulumu, 4'ünde (%66,7) tek akciğer tutulumu görülmüştür. 2 hastada (%33,3) tek, 2 hastada

(%33,3) 2, 2 hastada (%33,3) birden fazla lezyon saptanmıştır. Fokal subplevral dağılımı olan 2 hasta (%33,3) ve bronşiyal vasküler 1 hasta (%16,7) bulunmuştur. 5 hastada (%83,3) buzlu cam opasitesi, 4 hastada (%66,7) buzlu cam nodül, 1 hastada (%16,7) lobüler septum kalınlaşmış, 2 hastada (%33,3) bronş duvarı kalınlaşmış, 2 hastada (%33,3) halo işareti, 1 hastada (%16,7) değişken alveolar dolgulu lobüler septal kalınlaşma (crazy-paving pattern) ve 1 hastada (%16,7) tomurcuklu ağaç işareti olduğu görülmüştür. Çalışmada erken evre COVID-19'un görüntüleme bulguları nispeten hafif ve bazı hastaların görüntüleme bulguları tipik olmadığı için kolaylıkla atlanmış tanılara yol açabileceği, bu nedenle şüpheli vakaların yakından izlenmesi ve tanı sırasında epidemiyolojik öykü ve klinik laboratuvar incelemesinin de dikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır.

Rodrigues ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada literatür taraması ışığında COVID-19'a ilişkin göğüs BT bulguları üzerinde durulmuştur. Çalışmada RT-PCR testinin oldukça spesifik olmasına rağmen rapor edilen hassasiyet aralığının %60-70 arasında olmasından dolayı COVID-19'u dışlamak için birden fazla negatif test gerekeceği ve test kitlerinin tedarikte yetersiz kalabileceği belirtilmiştir. Hem BT göğüs hem de RT-PCR sonucu olan 1.014 hastanın katıldığı bir çalışmada, BT'nin duyarlılığı pozitif RT-PCR'a göre %97 olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu sebeple

görüntülemenin rolünün kabul edilmesinin zorunlu olduğu vurgulanmıştır. Hangi hasta gruplarının hangi görüntüleme testine sahip olduğunu detaylandıran kılavuzlar hazırlanmalıdır. RT-PCR negatif olan "şüpheli" vakalarda BT'nin bir "tarama" aracı olarak kullanılıp kullanılmayacağı, yüksek riskli hastalarda göğüs radyografisi yerine kullanılması gerekip gerekmediği, "rutin klinik bakımın" bir parçası olarak veya risk statüsü oluşturmak için kullanılıp kullanılmayacağı ya da basitçe kullanılıp kullanılmayacağı konusunda sürekli ve dinamik bir açıklama gerekmektedir.

Li ve arkadaşları (2020b) tarafından yapılan çalışmada Çin'in Güneybatısındaki COVID-19 enfeksiyonu ile hastanede yatan hastaların görüntüleme bulguları üzerinde durulmuştur. Çalışmaya Çin'de bulunan 3 hastaneden COVID-19 pnömonisi doğrulanmış olan 131 hasta katılmıştır. Çalışmada; göğüs BT görüntülerinde tanımlanan lezyonların çoğu bilateral akciğerlerin çoklu lezyonları olarak bulunmuştur. Lezyonlar periferik akciğerde daha lokalize, 109 (%83) hastada ikiden fazla lob tutulumu, 20 (%15) hasta yamalı buzlu cam opasiteleri, 61 (%47) hastada yamalı buzlu cam opasiteleri ve lezyonların konsolidasyonu bir arada mevcuttur. Çalışmada plevral kalınlaşma, hidrotoraks, perikardiyal efüzyon ve büyümüş mediastinal lenf düğümleri gibi komplikasyonlar sadece nadir durumlarda tespit edilmiştir. Takip göğüs BT incelemelerinde 91 vakadan 66 (%73)

vakanın ortalama 3,5 gün ile çok hızlı değiştiğini, 25 vakanın (%27) absorbe lezyon sunduğunu, 41 vakada (%46) ilerlemenin olduğu görülmüş ve 25 (%27) vakada önemli değişiklik görülmemiştir.

Wu ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada COVID-19'a ilişkin doğrulanmış vakalarda göğüs BT bulguları ve klinik sonuçlar üzerine analiz yapılmıştır. Çalışmaya COVID-19 şüphesi ile hastaneye başvurduktan sonra doğrulanmış 80 hasta dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda klinik belirtilerle ilgili olarak; 80 hastanın 58'inde (%73) öksürük ve 61'inde (%76) yüksek ateş seviyeleri saptanmıştır. Gözlenen en sık BT anormallikleri buzlu cam opasitesi (73 vaka, %91), konsolidasyon (50 vaka, %63) ve interlobüler septal kalınlaşmadır (47 vaka, %59). Lezyonların çoğu multipl olup, ortalama  $12 \pm 6$  akciğer segmenti tutulmuştur. En sık tutulan akciğer segmentleri sağ alt lobun dorsal segmenti (69 vaka, %86), sağ alt lobun arka bazal segmenti (68 vaka, %85), sağ alt lobun lateral bazal segmenti, (64 vaka, %80), sol alt lobun dorsal segmenti (61 vaka, %76) ve sol alt lobun arka bazal segmentidir (65 vaka, %81). Tüm hastalar için ortalama pulmoner inflamasyon indeksi değeri  $\%34 \pm \%20$  olarak bulunmuştur. Çalışmada yapılan korelasyon analizi; pulmoner inflamasyon indeksi değerinin, lenfosit sayısı, monosit sayısı, C-reaktif protein, prokalsitonin hastalık başlangıcından itibaren geçen günler ve vücut

sıcaklığı değerleri ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir ( $P < 0.05$ ).

#### **4. Tartışma ve Sonuç**

2019 Aralık ayından beri ülkemiz ve tüm dünyanın içinde olduğu COVID-19 salgını henüz çoğu ülkede kontrol altına alınamamış ve sosyal, maddi ve hayati açıdan olumsuz sonuçlar doğurmaya devam etmektedir. Salgının başlangıcında hükümetler tarafından virüsün yayılmasını yavaşlatmak amacıyla uygulanan sınır kapatma, kamusal hareketliliği sınırlandırma, işletmeleri ve işyerlerini kapatma ve seyahat yasakları gibi önlemler küresel ekonomi üzerine büyük yıkıcı etkilere yol açmıştır. Zaman içinde uygulanan önlemlerin kaldırılması ile virüsün birçok bölgede ve salgını bastırmada belirgin bir başarıya sahip olan ülkelere bile enfeksiyonların yeniden arttığı görülmektedir.

Bu çalışmada salgın ortaya çıktığından beri dünya çapında yapılmış COVID-19 tanısına yönelik bilimsel araştırmaların hızlı bir incelemesi yapılmıştır. Yapılan sistematik literatür taraması sonucunda COVID-19 teşhisine yönelik çalışmaların genellikle radyolojik görüntüleme bulguları üzerine olduğu görülmüştür. Literatürde sıklıkla yer alan COVID-19'a ilişkin teşhis ve görüntüleme teknikleri ile ilgili bulgular, ayırt edici özelliklerin tespit edilmesi ve kılavuz görevi görmesi bakımından hastalıkla mücadelede büyük rol oynamaktadır. COVID-19'la mücadelede en önemli nokta enfekte

kişilerin teşhis edilmesi, temaslı kişilerin takibi ve gerekli izolasyonun sağlanmasıdır. Bu bağlamda her ülkenin kendi içinde belirlediği bir test politikasının olması büyük önem arz etmektedir.

### **Kaynakça**

Akçay, M. Ş., Özlü, T., & Yılmaz, A. (2020). Radiological approaches to COVID-19 pneumonia. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50(SI-1), 604-610.

Bastos, M. L., Tavaziva, G., Abidi, S. K., Campbell, J. R., Haraoui, L. P., Johnston, J. C., ... & Menzies, D. (2020). Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. *bmj*, 370.

Beeching, N. J., Fletcher, T. E., & Beadsworth, M. B. (2020). Covid-19: testing times.

Cao, Y., Liu, X., Xiong, L., & Cai, K. (2020). Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Journal of medical virology*.

Chen, Z. M., Fu, J. F., Shu, Q., Chen, Y. H., Hua, C. Z., Li, F. B., ... & Wang, Y. S. (2020). Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World journal of pediatrics*, 1-7.

Chen, C., Huang, J., Cheng, Z., Wu, J., Chen, S., Zhang, Y., ... & Yin, P. (2020a). Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *MedRxiv*.

Chen, W., Lan, Y., Yuan, X., Deng, X., Li, Y., Cai, X., ... & Gao, M. (2020b). Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 469-473.

Cheng, S. C., Chang, Y. C., Chiang, Y. L. F., Chien, Y. C., Cheng, M., Yang, C. H., ... & Hsu, Y. N. (2020). First case of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

pneumonia in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association*.

Chu, D. K., Pan, Y., Cheng, S. M., Hui, K. P., Krishnan, P., Liu, Y., ... & Peiris, M. (2020). Molecular diagnosis of a novel coronavirus (2019-nCoV) causing an outbreak of pneumonia. *Clinical chemistry*, 66(4), 549-555.

Chung, M., Bernheim, A., Mei, X., Zhang, N., Huang, M., Zeng, X., ... & Jacobi, A. (2020). CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*, 295(1), 202-207.

Cipriano, M., Ruberti, E., & Giacalone, A. (2020). Gastrointestinal infection could be new focus for coronavirus diagnosis. *Cureus*, 12(3).

Corman, V. M., Landt, O., Kaiser, M., Molenkamp, R., Meijer, A., Chu, D. K., ... & Mulders, D. G. (2020). Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*, 25(3), 2000045.

Demirbilek, Y., Pehlivan Türk, G., Özgüler, Z. Ö., & MEŞE, E. A. (2020). COVID-19 outbreak control, example of ministry of health of Turkey. *Turkish journal of medical sciences*, 50(SI-1), 489-494.

Duan, Y. N., Zhu, Y. Q., Tang, L. L., & Qin, J. (2020). CT features of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in children. *European Radiology*, 1-7.

Fomsgaard, A. S., & Rosenstjerne, M. W. (2020). An alternative workflow for molecular detection of SARS-CoV-2—escape from the NA extraction kit-shortage, Copenhagen, Denmark, March 2020. *Eurosurveillance*, 25(14), 2000398.

Gao, L., & Zhang, J. (2020). Pulmonary high-resolution computed tomography (HRCT) findings of patients with early-stage coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hangzhou, China. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 26, e923885-1.

Gao J, Tian Z, Yang X. (2020). Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioScience Trends*; 14 (1): 72. doi: 10.5582/bst.2020.01047.

Ge, H., Wang, X., Yuan, X., Xiao, G., Wang, C., Deng, T., ... & Xiao, X. (2020). The epidemiology and clinical information about COVID-19. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 1.

Han, W., Quan, B., Guo, Y., Zhang, J., Lu, Y., Feng, G., ... & Li, X. (2020). The course of clinical diagnosis and treatment of a case infected with coronavirus disease 2019. *Journal of medical virology*, 92(5), 461-463.

Hanley, B., Lucas, S. B., Youd, E., Swift, B., & Osborn, M. (2020). Autopsy in suspected COVID-19 cases. *Journal of clinical pathology*, 73(5), 239-242.

Harris, C., Carson, G., Baillie, J. K., Horby, P., & Nair, H. (2020). An evidence-based framework for priority clinical research questions for COVID-19. *Journal of global health*, 10(1).

He, F., Deng, Y., & Li, W. (2020). Coronavirus disease 2019: What we know?. *Journal of medical virology*, 92(7), 719-725.

Himoto, Y., Sakata, A., Kirita, M., Hiroi, T., Kobayashi, K. I., Kubo, K., ... & Komiya, N. (2020). Diagnostic performance of chest CT to differentiate COVID-19 pneumonia in non-high-epidemic area in Japan. *Japanese Journal of Radiology*, 1.

Holshue, M. L., DeBolt, C., Lindquist, S., Lofy, K. H., Wiesman, J., Bruce, H., ... & Diaz, G. (2020). First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *New England Journal of Medicine*.

Kamps, B.S. & Hoffmann, C. (2020). COVID Reference.

[https://amedeo.com/CovidReference04\\_tr.pdf](https://amedeo.com/CovidReference04_tr.pdf) Erişim tarihi: 27.11.2020.

Konrad, R., Eberle, U., Dangel, A., Treis, B., Berger, A., Bengs, K., ... & Sing, A. (2020). Rapid establishment of laboratory diagnostics for the novel coronavirus SARS-CoV-2 in Bavaria, Germany, February 2020. *Eurosurveillance*, 25(9), 2000173.

Li, Z., Yi, Y., Luo, X., Xiong, N., Liu, Y., Li, S., ... & Zhang, Y. (2020). Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *Journal of medical virology*.

Li, K., Fang, Y., Li, W., Pan, C., Qin, P., Zhong, Y., ... & Li, S. (2020a). CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). *European radiology*, 1-10.

Li, X., Zeng, W., Li, X., Chen, H., Shi, L., Li, X., ... & Wang, J. (2020b). CT imaging changes of corona virus disease 2019 (COVID-19): a multi-center study in Southwest China. *Journal of translational medicine*, 18, 1-8.

Liu, R., Han, H., Liu, F., Lv, Z., Wu, K., Liu, Y., ... & Zhu, C. (2020). Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020. *Clinica Chimica Acta*.

Loeffelholz, M. J., & Tang, Y. W. (2020). Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections—the state of the art. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 747-756.

Long, C., Xu, H., Shen, Q., Zhang, X., Fan, B., Wang, C., ... & Li, H. (2020). Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT?. *European journal of radiology*, 108961.

Lu, R., Wu, X., Wan, Z., Li, Y., Zuo, L., Qin, J., ... & Zhang, C. (2020). Development of a novel reverse transcription loop-mediated isothermal amplification method for rapid detection of SARS-CoV-2. *Virologica Sinica*, 1.

Mardani, R., Vasmehjani, A. A., Zali, F., Gholami, A., Nasab, S. D. M., Kaghazian, H., ... & Ahmadi, N. (2020). Laboratory parameters in detection of COVID-19 patients with positive RT-PCR; a diagnostic accuracy study. *Archives of Academic Emergency Medicine*, 8(1).

Ozma, M. A., Maroufi, P., Khodadadi, E., Köse, Ş., Esposito, I., Ganbarov, K., ... & Kafil, H. S. (2020). Clinical manifestation, diagnosis, prevention and control of SARS-CoV-2 (COVID-19) during the outbreak period. *Infez Med*, 28(2), 153-165.

Patel, R., Babady, E., Theel, E. S., Storch, G. A., Pinsky, B. A., George, K. S., ... & Bertuzzi, S. (2020). Report from the American Society for Microbiology COVID-19 international summit, 23 march 2020: value of diagnostic testing for SARS-CoV-2/COVID-19.

Rodrigues, J. C. L., Hare, S. S., Edey, A., Devaraj, A., Jacob, J., Johnstone, A., ... & Robinson, G. (2020). An update on COVID-19 for the radiologist-A British society of Thoracic Imaging statement. *Clinical radiology*, 75(5), 323-325.

Sabino-Silva, R., Jardim, A. C. G., & Siqueira, W. L. (2020). Coronavirus COVID-19 impacts to dentistry and potential salivary diagnosis. *Clinical Oral Investigations*, 24(4), 1619-1621.

Sağlık Bakanlığı. (2020). COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39061/0/covid-19rehberieriskinhastatedavisipdf.pdf> Erişim tarihi: 03.11.2020.

Shi, H., Han, X., Jiang, N., Cao, Y., Alwalid, O., Gu, J., ... & Zheng, C. (2020). Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*.

Sofia, S., Boccatonda, A., Montanari, M., Spampinato, M., D'ardes, D., Cocco, G., ... & Schiavone, C. (2020). Thoracic ultrasound and SARS-COVID-19: a pictorial essay. *Journal of ultrasound*, 1-5.

Song, F., Shi, N., Shan, F., Zhang, Z., Shen, J., Lu, H., ... & Shi, Y. (2020). Emerging 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology*, 295(1), 210-217.

Tezer, H., & Demirdağ, T. B. (2020). Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50(SI-1), 592-603.

Thomas-Rüddel, D., Winning, J., Dickmann, P., Ouart, D., Kortgen, A., Janssens, U., & Bauer, M. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): update for anesthesiologists and intensivists March 2020. *Der Anaesthesist*, 1-10.

Wang, K., Kang, S., Tian, R., Zhang, X., & Wang, Y. (2020). Imaging manifestations and diagnostic value of chest CT of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the Xiaogan area. *Clinical radiology*.

Worldometer. (2020). COVID-19 Coronavirus Pandemic. <https://www.worldometers.info/coronavirus/> Erişim tarihi: 18.12.2020.

Wu, J., Wu, X., Zeng, W., Guo, D., Fang, Z., Chen, L., ... & Li, C. (2020). Chest CT findings in patients with coronavirus disease 2019 and its relationship with clinical features. *Investigative radiology*, 55(5), 257.

Xu, R., Cui, B., Duan, X., Zhang, P., Zhou, X., & Yuan, Q. (2020). Saliva: potential diagnostic value and transmission of 2019-nCoV. *International Journal of Oral Science*, 12(1), 1-6.

Xu, Y. H., Dong, J. H., An, W. M., Lv, X. Y., Yin, X. P., Zhang, J. Z., ... & Gao, B. L. (2020a). Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. *Journal of Infection*.

Yan, Y., Chang, L., & Wang, L. (2020). Laboratory testing of SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 (2019-nCoV): Current status, challenges, and countermeasures. *Reviews in Medical Virology*, 30(3), e2106.



Yang, W., Cao, Q., Qin, L., Wang, X., Cheng, Z., Pan, A., ... & Yan, F. (2020). Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *Journal of Infection*.

Ye, Z., Zhang, Y., Wang, Y., Huang, Z., & Song, B. (2020). Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *European radiology*, 1-9.

Yuan, M., Yin, W., Tao, Z., Tan, W., & Hu, Y. (2020). Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *PloS one*, 15(3), e0230548.

Zhang, G., Zhang, J., Wang, B., Zhu, X., Wang, Q., & Qiu, S. (2020). Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Respiratory research*, 21(1), 1-10.

Zhang, W., Du, R. H., Li, B., Zheng, X. S., Yang, X. L., Hu, B., ... & Zhou, P. (2020a). Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 386-389.

Zhou, T. T., & Wei, F. X. (2020). Primary stratification and identification of suspected Corona virus disease 2019 (COVID-19) from clinical perspective by a simple scoring proposal. *Military Medical Research*, 7, 1-4.

Zhou, Z., Guo, D., Li, C., Fang, Z., Chen, L., Yang, R., ... & Zeng, W. (2020). Coronavirus disease 2019: initial chest CT findings. *European Radiology*, 1-9.

# PANDEMİNİN ERKEN DÖNEMİNDE COVID-19 İÇİN POTANSİYEL TEDAVİ SEÇENEKLERİ: HIZLI SİSTEMATİK İNCELEME

Elife DİLMAÇ ARTUN<sup>1+</sup>, Banu AYAR<sup>1</sup>, Gülcan TECİRLİ<sup>1</sup>

## Özet

SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı pandeminin erken döneminde, hastalığı tedavi edebilecek etkinliği bilimsel olarak kanıtlanmış bir tedavi bulunmamakla birlikte, tanı alan hastaların sağlık durumlarının ciddiyetine göre her ülkede farklı tedaviler uygulamaktadırlar. Bu çalışmada, COVID-19 pandemisinin erken döneminde tedavide kullanılabilir potansiyel tedavi seçenekleri üzerine yapılan bilimsel çalışmalar ile ilgili hızlı bir gözden geçirme yapılması amaçlanmıştır. Literatür taraması, OVID-MEDLINE, Web of Science ve Dergipark veri tabanlarında 01.01.2020-25.04.2020 tarih aralığını kapsayacak şekilde yapılmıştır. Tarama sonucunda toplam 629 çalışmaya ulaşılmış ve değerlendirme sonrasında kalan 25 çalışma tam metin değerlendirmesine tabi tutulmuştur. Sonuç olarak; COVID-19 pandemisinin erken döneminde, hastalığın tedavisine yönelik etkinliği henüz bilimsel olarak kanıtlanmış bir tedavinin bulunmadığı, ancak farklı ilaçların potansiyel etkileri ile ilgili güçlü kanıtlar elde edebilmek için klinik çalışmaların halen devam ettiği ve mevcut ilaç seçeneklerine de potansiyel yan etkiler açısından dikkatli yaklaşılması gerektiğinin vurgulandığı görülmüştür. Tedavide kullanılabilir ilaçların etkilerine ilişkin tartışmaların geniş çaplı klinik araştırmalardan gelecek kanıtlarla cevaplanabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, SARS-CoV-2, Tedavi, İlaçlar

## POTENTIAL TREATMENT OPTIONS FOR COVID-19 IN THE EARLY STAGE OF THE PANDEMIC: A RAPID REVIEW

### Abstract

*Although there is no proven effective treatment against SARS-CoV-2 infection in the early period of the pandemic, countries apply different treatments according to the severity of health status of patients. In this study, it is aimed to conduct a rapid review of scientific studies on potential drug options that can be used in early treatment of the COVID-19 pandemic. The literature review has been conducted in OVID-Medline, Web of Science and Dergipark databases in between the dates 01.01.2020-25.04.2020. As a result of the review, a total of 629 study have been accessed and after the assessment being made 25 studies were subject to full text evaluation. In the study, as a result we have seen at the early stage of COVID-19 pandemic that there have been no drugs that the efficacy has been yet proved scientifically. However, we have also seen that there are ongoing clinical trials in order to obtain strong evidence pertaining potential effects of the different kind of medicines and it has also been emphasized that there is a requirement to be cautious in terms of the potential side effects of current drugs. We believe the evidence obtained from the large-scale clinical trials will respond the ongoing debates for the effects of these medicines.*

**Key Words:** COVID-19, SARS-CoV-2, Treatment, Drugs

*Gönderim Tarihi (Received): 29.12.2020, Kabul Tarihi (Accepted): 06.01.2021*

<sup>1</sup>T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı, <https://orcid.org/0000-0003-2572-442X>, elife32@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1537-2387>, banu.ayar@saglik.gov.tr; <https://orcid.org/0000-0001-6244-3753>, gulcan.tecirli@saglik.gov.tr

<sup>+</sup>Sorumlu Yazar: Dr. Elife Dilmaç Artun, T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı, Bilkent Yerleşkesi, Üniversiteler Mah. Dumlupınar Bulvarı 6001. Cad. No:9, Çankaya, Ankara, +90 312 471 78 85, [elife32@hotmail.com](mailto:elife32@hotmail.com).

*Atf için (cite this paper): Dilmaç Artun, E. Ayar, B. Tecirli, G. (2020). Pandeminin Erken Döneminde COVID-19 için Potansiyel Tedavi Seçenekleri: Hızlı Sistemik İnceleme. Eurasian Journal of Health Technology Assessment, 4 (2) , 36-48*

## **1. Giriş**

2019'da ortaya çıkan ve çok ciddi sonuçları olan koronavirüs hastalığına COVID-19 adı verilmiş olup, şu ana kadar insanları enfekte ettiği bilinen toplam 7 koronavirüs bulunmaktadır (Centers for Disease Control and Prevention, 2020):

- İnsan koronavirüsü 229E (HCoV-229E)
- İnsan koronavirüsü OC43 (HCoV-OC43)
- İnsan koronavirüsü NL63 (HCoV-NL63)
- İnsan koronavirüsü HKU1
- Şiddetli akut solunum sendromu ile ilişkili koronavirüs (SARS-CoV-1)
- Orta doğu solunum sendromu ile ilişkili koronavirüs (MERS-CoV)
- Yeni koronavirüs SARS-CoV-2

Yeni koronavirüs hastalığı, ilk olarak Çin'in Wuhan eyaletinde, Aralık ayının sonlarında, solunum yolu hastalığı belirtileri (ateş, öksürük, nefes darlığı) gelişen bir grup hastada yapılan araştırmalar sonucunda 13 Ocak 2020'de tanımlanmıştır ve etkeni SARS-CoV-2 virüsüdür. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19)" olarak adlandırılmış, hastalığın 30 Ocak 2020 tarihinde, uluslararası düzeyde bir halk sağlığı sorunu olduğu ilan edilmiş ve 11 Şubat 2020 tarihinde de bu salgın "COVID-19" pandemisi olarak adlandırmıştır (DSÖ, 2020). Hastalık

oldukça bulaşıcı olup ana klinik semptomlarını ateş, kuru öksürük, yorgunluk, kas ağrısı, baş ağrısı ve nefes darlığı oluşturmaktadır. Salgın Çin'den sonra başta Asya bölgesindeki ülkeler olmak üzere kısa sürede birçok ülkeye yayılarak tüm dünyayı etkileyen uluslararası bir boyuta ulaşmıştır.

Türkiye'de ilk COVID-19 vakası, birçok Avrupa ülkesinden sonra 10 Mart 2020 tarihinde bildirilmiştir. İlk vaka, belirtileri 3 Mart 2020'de başlayan ve 9 Mart 2020'de hastaneye başvuran 44 yaşında bir erkek hasta olup, COVID-19 ile ilgili ilk ölüm 17 Mart 2020'de gerçekleşmiş ve aynı tarihte toplam vaka sayısı 98'e ulaşmıştır (Demirbilek vd., 2020).

SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı henüz kesin bir tedavi yöntemi bulunmamakla birlikte, ülkeler tanı alan hastaların sağlık durumlarının ciddiyetine göre farklı tedaviler uygulamaktadırlar. Bu çalışmada, COVID-19 pandemisinin erken döneminde potansiyel tedavi seçenekleri üzerine yapılan bilimsel çalışmalar ile ilgili hızlı bir gözden geçirme yapılması amaçlanmıştır.

## **2.Yöntem**

Çalışma, hızlı sistematik gözden geçirme yöntemi ile yapılmıştır. Araştırmada kullanılan araştırma stratejisi Tablo 1'de verilmektedir. Araştırmada, çalışma türünde vaka/olgu sunumu dışında ayrıma gidilme-

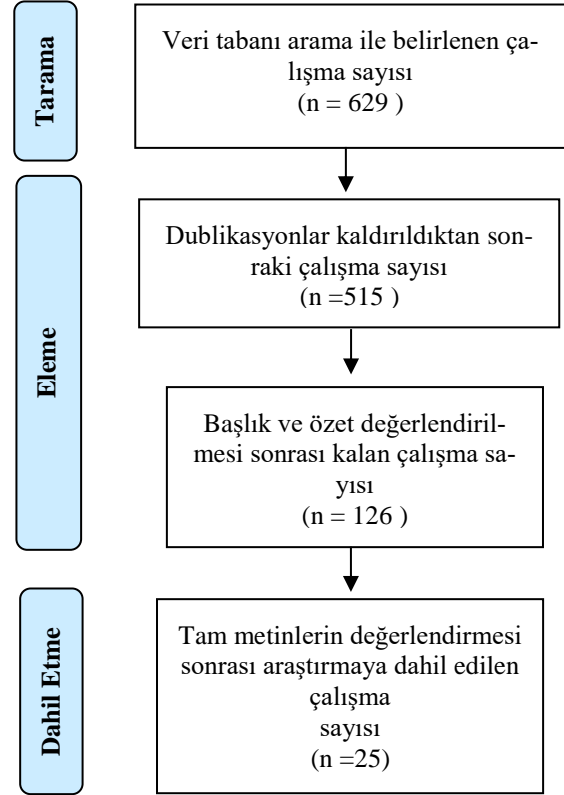
miş ve ilgili veri tabanlarında araştırma stratejisi kapsamında ulaşılan tam metinler değerlendirilmiştir. Hızlı gözden geçirme olduğu için kalite değerlendirme yapılmamıştır.

Tablo 1. Araştırma Stratejisi

<b>Anahtar Kelimeler</b>	“Covid 19 and treatment or cure or therapy” “Coronavirus 19 and treatment or cure or therapy” “Corona virüs and treatment or cure or therapy” “Sars cov2 and treatment or cure or therapy” “Novel corona virüs and treatment or cure or therapy”
<b>Veri Tabanları</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OVID-MEDLINE,</li> <li>• Web of Science</li> <li>• Dergipark</li> </ul>
<b>Zaman Dilimi</b>	Başlangıç: 01.01.2020 Bitiş tarihi:25.04.2020
<b>Dil</b>	İngilizce Türkçe
<b>Kabul Kriterleri</b>	1.Erişkin hastaları içeren çalışmalar 2.COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlar 3.Türkçe ve İngilizce yapılmış çalışmalar 4. Tam metnine ulaşılabilen çalışmalar
<b>Red Kriterleri</b>	1.Özel durumlarda COVID-19 tedavilerini içeren çalışmalar 2.Vaka/olgu sunumları

Literatür taraması OVID-MEDLINE, Web of Science ve Dergipark veri tabanlarında 01.01.2020-25.04.2020 tarih aralığını kapsayacak şekilde yapılmıştır. Tarama sonucunda, toplam 629 çalışmaya ulaşılmıştır. Bu çalışmalar da eleme işlemi, iki araştırmacı tarafından birbirinden bağımsız şekilde kabul ve red kriterlerine uygun olarak

başlık ve özetler değerlendirilerek yapılmıştır. Değerlendirme sonrasında kalan 25 çalışma, tam metin değerlendirilmesine tabi tutulmuştur. Tarama sürecine ait PRISMA akış diyagramı Şekil 1’de sunulmaktadır.



Şekil 1. PRISMA Akış Diyagramı

### 3.Sistematik Gözden Geçirme

#### Literatür Özeti

Iyer ve ark. (2020), çalışmalarında, antiviral ajanlar, kardiyovasküler ilaçlar ve geleneksel Çin tıbbi ilaçlarının SARS- CoV2 enfeksiyonuna karşı kullanımının gündeme geldiğini ve COVID-19 tedavisi için bilinen ilaçlar arasında ilk olarak yüksek derecede patojenik viral enfeksiyonlara karşı, kanıtlanmış etkinliği olan farmakolojik ajanların

ele alındığını belirtmişlerdir. Bu ilaçların literatür de öne çıkanlarının ise; sıtma tedavisi için kullanılan klorokin (CQ) ve hidrokliklorokin (HCQ), remdesivir, HIV enfeksiyonunu tedavi etmek için kullanılan lopinavir/itonavir ve multipl sklerozu tedavi etmek için kullanılan interferon beta-1a olduğunu belirtmişlerdir.

Rabby (2020) tarafından, "COVID-19 tedavisi ve aşı, anti-viral ilaçlar, antimalaria ilaçları, COVID-19 için geleneksel çin tıbbı" anahtar kelimeleri ile bir sistematik literatür taraması (1 Ocak-25 Mart 2020) yapılmıştır. Başlangıçta 1153 makaleye ulaşılmış ve eleme sonrasında 22 çalışma derlemeye dâhil edilmiştir. Bu 22 makalenin, 8'i vaka raporu, 4'ü laboratuvar testleri, biri hayvan deneyi, diğer 9'u sıtma, ebola, şiddetli akut solunum sendromu (SARS) ve orta doğu solunum sendromu (MERS) gibi viral enfeksiyonlarda ilaçların kullanımıyla ilgili deneyimlere dayalı tavsiye ve öneriler olduğu görülmüştür. Elde edilen verilere göre, mevcut herhangi bir tedavinin, klinik düzeyde COVID-19'un ortadan kaldırılmasına yönelik olarak, yeterli olmadığını ve insan üzerinde yapılan çalışmaların karşılaştırmalı verilerden yoksun olduğunu, hastaların belirli bir ilacın kullanımına veya alınan genel klinik bakıma bağlı olarak iyileşip iyileşmediğinin belirsizliğini koruduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, kullanılmak için erken olmasına rağmen, çoğu in vitro

olan çalışma verilerinden, kullanılan ajanların potansiyel yararlı etkileri olduğunun düşünüldüğü, sonucuna varılmıştır.

Ahn ve ark. (2020) tarafından, COVID-19 ve ilgili koronavirüslere karşı epidemiyoloji, teşhis, tedavi ve aşılardan mevcut duruma ilişkin bir derleme yapılmış ve tedavi bölümünde, nükleosid analoglar, klorokin, protease inhibitörleri gibi antiviral tedaviler ve hâlihazırda çalışmaları devam eden aşılarla ilişkin bilgiler verilmiştir. Nükleosid analoglar bölümünde, ebola virüs enfeksiyonları tedavisi için potansiyel ilaç adayları olan adenin analogu remdesivir ve karboksamid içeren guanin analogu ribavirin ve favipiravir'den bahsedilmiştir. Ayrıca, sıtma da güvenle kullanılan klorokin daha önceki çalışmalarda, SARS, MERS, HIV, ebola, hendra ve nipah virüslerine karşı in vitro antiviral aktivitesinin belirlendiği, SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının da umut verici sonuçlar alındığı da belirtilmiştir. Çalışmada, HIV ilaçları olarak onaylanan proteaz inhibitörleri olan lopinavir ve ritonavirin SARS ve MERS'e karşı antiviral aktiviteleri olduğu bildirilmiştir. SARS-CoV-2 tedavisi için, hastalardaki HIV proteaz inhibitörlerinin antiviral aktivitesini test etmek için klinik araştırmaların başlatıldığı bununla birlikte, HIV proteaz inhibitörlerinin koronavirüs proteazlarındaki antiviral etkinliğinin tartışmalı olduğu da vurgulanmıştır.

Harapana ve ark. (2020) tarafından yapılan literatür taramasında, hastalığın nedensel etkeni, patogenezi ve immün cevaplar, epidemiyoloji, teşhis, tedavi ve yönetimi ile kontrol ve önleme stratejilerinin hepsi gözden geçirilmiştir. Ampirik antibiyotik tedavisi ile kombine edilen oseltamivir gibi antiviral ilaçlar da COVID-19 tedavisinde, ebola virüsü için geliştirilmiş olan remdesivirin ABD’de yurtdışından gelen COVID-19 vakalarının tedavisinde kullanıldığı belirtilmektedir. MERS-CoV ve SARS-CoV için benzer tedavilerin uygulandığı, izolasyon, oksijen tedavisi, sıvı replasmanı dahil destekleyici tedavi ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlar için antibakteriyel tedavilerin önerildiği görülmüştür.

Dong ve ark. (2020), Çin’de, COVID-19’a özgü antiviraller bulabilmek için klorokin, favipiravir, arbidol, remdesivir, gibi çeşitli ilaçların etkinliklerini ve güvenliğini test etmek amacıyla klinik araştırmalar yapıldığını ve SARS-CoV-2’ye karşı potansiyel etkinliği olan ajanlarla ilgili bazı umut verici sonuçlar elde edildiğini belirtmişlerdir. Araştırmacılar, Çin’de, 80 hastadan (deney grubu ve kontrol grubu dahil) oluşan bir grupta yapılan bir çalışmadan alınan ilk sonuçlara göre, favipiravirin, lopinavir/ritonavire göre daha güçlü antiviral etkiye sahip olduğunu gösterdiği, favipiravir tedavi grubunda hiçbir önemli advers etki kaydedilmediği ve lopinavir/ritonavir grubuna göre

anamlı derecede daha az advers etki tespit edildiği belirtilmiştir. Ayrıca çalışmada, remdesivirin, SARS-CoV-2 enfeksiyonunu güçlü bir şekilde bloke ettiğini ve yüksek bir seçicilik indeksine sahip olduğu, favipiravirin de Çin’de 15 Şubat 2020’de yeni influenza tedavisi için onaylandığı ve COVID-19 tedavisinde de klinik denemelerden geçtiği de belirtilmiştir.

Bebitoğlu ve ark. (2020) tarafından hidroklorokin ve klorokin ile ilgili yapılan bir çalışmada, hidroklorokin/klorokin 2002-2003 yıllarında yaşanmış SARS-CoV pandemisine karşı etkili olmasından yola çıkılarak SARS-CoV-2’ye karşı da klinik olarak kullanıma başlanmış ve SARS-CoV-2 pandemisinde uygulanan tedavinin en önemli basamağını oluşturduğu vurgulanmıştır.

Chakraborty ve ark. (2020) tarafından yapılan bir çalışmada, son günlerde klorokin ve hidroklorokin COVID-19’un tedavisinde umut verici tedavi ajanları olarak görüldüğü belirtilmiştir. Randomize olmayan bir klinik çalışma sonucunda, COVID-19’a karşı daha iyi bir terapötik molekül olarak azitromisin ve hidroklorokin kombinasyonunun kullanımının etkili olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, 10 hastanede yapılan klinik deneylerde, sıtma tedavisinde kullanılan, klorokin fosfatın ve türevinin de COVID-19 ilişkili pnömoni tedavisinde etkinliği ve güvenliğini test edildiği ve bu

ajanların COVID-19'a karşı etkili olduğu sonucuna ulaşıldığı da ifade edilmektedir.

Şangay Materia Medica Enstitüsü ve Shanghai Tech Üniversitesi'nin ortak bir araştırma ekibi, 25 Ocak 2020'de SARS-CoV-2'ye karşı potansiyel antiviral aktiviteye sahip 30 ajan bildirmiş, bu ajanların; indinavir, saquinavir, lopinavir, carfilzomib, ritonavir, remdesivir, atazanavir, darunavir, tipranavir, fosamprenavir, enzaplatovir, presatovir, abacavir, bortezo-mib, elvitegravir, maribavir, raltegravir, montelukast, deoxyrhapuriram, polirtegravi-r, montelukast, ebselen, tideglusib, px12, tdzd-8, siklosporin a ve cinanserin olduğu, ayrıca rhizoma polygoni cuspidati ve radix sophorae tonkinensis gibi Çin bitkisel ilaçlarının SARS-COV-2'ye karşı aktif bileşenler içerebileceği de belirtilmiştir (Li, 2020).

Yavuz ve Ünal (2020) tarafından yapılan çalışmada, Türkiye ve dünyanın her yerinde en çok kullanılan ilaçların klorokin, hidrosiklorokin, lopinavir/ ritonavir, favipiravir ve remdesivir olduğu belirtilmiştir.

Valencia (2020) tarafından SARS-CoV-2'nin viral kaynağı, tanımlanması, semptomları, bulaşması, tanı ve muhtemel tedavi stratejileri hakkında kısa bir inceleme yapılmıştır. Özellikle malarya ve otoimmün hastalıklarda kullanılan klorokin hakkında umut verici sonuçlar bulunduğu ifade edilmiştir. Klorokin ACE-2 akciğer hücre reseptörlerinin glikozilasyonunu etkileyerek

virüs hücre girişini azalttığı ve ilaç ile oluşan akciğer hücrelerindeki pH değişiklikleri (alkalinizasyon) de endozom fonksiyonundaki kilit adımlar bozuldukça viral replikasyonu geciktirdiği belirtilmiştir. Benzer şekilde, hidrosiklorokin de daha az toksik ve potansiyel olarak etkili bir tedavi olduğu ve halen devam eden çalışmalar ile remdesivir, klorokin, hidrosiklorokin, camostat mesilat ve tocilizumab ilaçlarının potansiyel tedaviler olarak incelendiği ve lopinavir ve ritonavirin ise etkili görülmediği ifade edilmiştir.

Jin ve ark. (2020) tarafından yapılan çalışmaya hastanede yatan 83 vaka, veri araştırması ve 2019-nCoV pandemisinin yönetimi için hazırlanan rehberler dâhil edilmiştir. Araştırma sonucunda etkili oksijen tedavisi şiddetle önerilmekte iken lopinavir/ritonavir tedavisi ile ilgili öneriler güçlü olmayıp hastalığı hafif şiddette geçiren hastaların toplum kökenli pnömoni için amoksisilin, azitromisin veya fluorokinolonlar gibi antibakteriyel ilaç kullanabileceği önerilmiştir.

Tu ve ark. (2020) tarafından Çin'de günümüzde halen araştırılmakta olan makul tedavi seçenekleri ve hastalığın geleceğini özetlemek amacıyla yürütülen çalışmada, yapılan ilk klinik çalışmalarda umut verici birkaç ilaç bulunduğu ve bu ilaçların viral replikasyonu önleyen influenza ilacı favipiravir ve endozomal giriş yolunu engelleyen

malarya ilacı hidroksiklorokin olduğu belirtilmiştir.

Gautret ve ark. (2020) tarafından Fransa'da COVID-19 tanılı hastalardan oluşan ve tek kollu bir çalışma da, HCQ için bilinen bir alerjisi, retinopatisi, G6PD eksikliği olan hastalar dışlanarak (6 hasta asemptomatik, 22 hastanın üst solunum yolu enfeksiyonu ve 8 hasta alt solunum yolu enfeksiyonu semptomları göstermiştir) yapılan bir çalışma sonucunda çalışmaya dâhil edilen 20 olgunun (6. günde) tedavi edildiği ve viral taşıyıcılıkta belirgin bir azalma görüldüğü belirtilmiştir. Çalışmanın küçük örneklem boyutuna rağmen, HCQ tedavisinin COVID-19 hastalarında viral yük azaltma / kaybolmasında önemli ölçüde etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ingraham ve ark. (2020) yaptıkları derlemede, Gauret ve arkadaşlarının bu çalışmasına geniş yer vermişler ve çalışmanın randomize, kör ve açık etiketli olması nedeniyle güçlü bir bilimsel veri sunmadığını ifade etmişlerdir.

Esposito ve ark. (2020) tarafından yapılan bir çalışmada, klorokin/hidroksiklorokin ile ilgili clinicaltrials.gov'a kayıtlı 63 klinik araştırma olduğu belirtilmektedir (14 Nisan 2020). Klorokin ve hidroksiklorokinin etkililiklerine ait verilerin büyük çoğunluğu *in vitro* veya *in vivo* incelemelerden elde edildiği, tüm deneylerin Mart-Nisan 2020 tarih aralığında olduğu ve çalışmaların kontrol

grupları dahil dünya çapında 9500 örneklemi temsil ettiği vurgulanmaktadır.

Zhang ve ark. (2020) çalışmalarını hazırladıkları sırada Çin'de o zamana kadar klorokin ve hidroksiklorokinin etkililiği ve güvenliğini ölçmek için 15 klinik çalışma yapıldığını ve bunlardan 8'inin klorokin, 6'sının hidroksiklorokin ve 1'inin de klorokin ve hidroksiklorokinin birlikte ele alındığı çalışmalar olduğu belirtilmektedir. Hidroksiklorokin alan 20 hastadan oluşan bir örneklem ile yapılan çalışmada, hidroksiklorokin ile yapılan 1-2 günlük tedavi sonucunda tüm hastaların klinik semptomlarının düzeldiği, 5 günlük tedaviden sonra ise 19 hastanın akciğer görüntülerinin düzeldiği ve bu bulgulara ek olarak, hafif hastaların hiçbirinde alevlenme görülmediği ifade edilmektedir. Güvenlikle ilgili olarak, ikisinde yan etki olarak hafif döküntü ve hafif baş ağrısı reaksiyonları görülmüş, tedavi rejimi yeniden düzenlenmesi ile bu belirtilerde ortadan kaybolmuştur.

Suna ve ark. (2020)'nın ramotologların otoimmün hastaları başarılı bir şekilde tedavi etmede uzun süreli hidroksiklorokin tedavisi (5 yıldan fazla 400 mg/gün) kullanım tecrübelerine dayanarak elde ettikleri görüşleri yer vermişlerdir. Çalışmaya göre, hidroksiklorokin sülfatın güvenli dozunun (günde 6-6.5 mg/kg) insanda 1.4-1.5 seviyesinde  $\mu\text{M}$  üretebildiği, hidroksiklorokinin



dokuda düşük seviyede birikime sahip olduğu ve bu nedenle, hidrosiklorokin için günde güvenli dozunun 400 mg olduğu belirtilmiştir. İlaç kullanımına uzun süre devam eden hastalarda yan etkiler görülebildiği vurgulanmıştır. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun neden olduğu viral miyokardit ile ilişkisi göz önünde bulundurulması gerektiği ve kardiyovasküler hastalıkları olan hastalarda hidrosiklorokinden kaçınılması ve gerekliyse elektrokardiyogramla (EKG) takibinin yapılmasının gerektiği belirtilmiştir.

Hindistan'da klorokin ve hidrosiklorokin hakkında yakın zamanda yapılmış çalışmalar ve tartışmalar göz önüne alınarak, bu ilaçlar ile COVID-19 ilaçlarının yan etkilerini anlatan rehberler ve mevcut literatürün incelenmesi amacıyla bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada, COVID-19 ve bu iki ilaç ile ilgili insanlar üzerinde yapılan iki küçük çaplı çalışmada COVID-19 hastalarında bazı parametrelerde önemli derecede iyileşme gösterdiği vurgulanmıştır. Klorokin SARS-CoV hücrel reseptörünün glikolizasyonuna müdahale ederek viral enfeksiyonu engelleme potansiyeline sahip olduğu da belirtilmiştir. Kaynak kısıtlılığı ve COVID-19 nedeniyle aşırı yüklenmiş sağlık sistemleri olan Hindistan da dahil düşük ve orta gelirli ülkelerde klorokin ve hidrosiklorokin fiyatının ucuz olması özellikle diyabet ve diğer komorbiditeleri olan ve mortalite yüksek olan hastalarda COVID-

19'u önlemek için etkili bir strateji olarak kullanılması önerilmektedir (Singh vd., 2020).

Borba ve ark. (2020) çalışmalarında, şiddetli COVID-19 hastalarında klorokin dozunun güvenliğini ve etkililiğini değerlendirmek amacıyla, Brezilya Amazon Manaus'taki bir üçüncü basamak bakım tesisinde 23 Mart-5 Nisan 2020 tarihleri arasında, şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan 81 yetişkin hasta ile paralel, çift kör, randomize, faz IIb bir klinik araştırma çalışması çalışmasına ait sonuçları paylaşmışlardır. Araştırmanın hipotezi, "28. günde yüksek doz grubundaki ölüm oranı, düşük doz grubundaki ölüm oranının yarısı olacak" şeklinde belirlenmiş ve hastalar, yüksek dozda klorokin (yani, 10 gün boyunca günde iki kez 600 mg klorokin) veya düşük dozda klorokin (yani, 1. günde günde iki kez 450 mg ve 4 gün boyunca günde bir kez) alacak şekilde iki kola ayrılmıştır. Bu nedenle, birincil son nokta 28. günde ölüm olarak belirlenmiştir. İkincil son noktalar ise 13. güne kadar ölüm, katılımcının klinik durumu, laboratuvar muayeneleri, 13. ve 28. günlerde elektrokardiyogram bulguları, hastanede kalış sırasındaki günlük klinik durum, mekanik ventilasyon (varsa) ve tamamlayıcı oksijen (varsa) süresi ve tedavinin başlamasından ölüme kadar geçen süre (gün olarak) olarak belirlenmiştir. 13. güne kadar ölüm, yüksek

doz grubunda % 39.0 (16/41) ve düşük doz grubunda % 15.0 (6/40) olarak gerçekleşmiştir.

Sahraei ve ark. (2020) tarafından hidrosiklorokin ve klorokin ilaçlarını karşılaştırmak için yürütülen bir çalışmada, bazı ülkelerde klorokin, hidrosiklorokin kadar geniş çapta mevcut olmadığı ve klorokin bulunamadığı durumlarda hidrosiklorokin kullanımının düşünülmesi önerilmektedir.

Arsene ve ark. (2020) tarafından SARS-CoV-2 enfeksiyonu güncel tedavi yaklaşımlarını anlamak amacıyla SARS-CoV-2 genom ve patojenik yönleri ile ilgili bir literatür araştırması yürütülmüş ve COVID-19 immunopatolojik mekanizma verileri özetlenmiştir. Klorokin/hidrosiklorokin ACE2 reseptör glikozilasyonu ve immunomodülasyonu engelleyerek pH'a bağlı viral replikasyon aşamalarını inhibe ettiği, azitromisin ve hidrosiklorokin kombine tedavi olarak verildiğinde bakteriyel süperenfeksiyonları önlediği, respiratuar viral enfeksiyonlara bağlı sitokin yapımını hafiflettiği sonucuna ulaşılmıştır. Hâlihazırda başka amaca uygun kullanılan antiviral ilaçlar, immunomodulator ilaçlar ve solunum tedavileri, şiddetli ve kritik COVID-19 hastaları için belli başlı seçenekler olarak işaret edilmiştir.

Moore (2020) tarafından yapılan çalışmada klorokin ve hidrosiklorokin dahil olmak

üzere bazı ilaçların in vitro ve deneysel olarak SARS-CoV-2'ye karşı etkili olduğu belirtilmiştir. Gupta ve ark. (2020) tarafından yapılan çalışmada yer verilen randomize kontrollü bir araştırmada lopinavir/ritonavir'in klinik iyileşme ve mortalite açısından faydasının bulunmadığı, klorokin de halen ayrı ayrı araştırmalarda değerlendirilmekte olduğu ve gelecekte COVID-19 tedavisinde yer alabileceği belirtilmiştir.

Çin'de COVID-19'a bağlı pnömoni tedavisinde kinin veya hidrosiklorokin etkinliği ve güvenliğini test etmek için Wuhan, Jingzhou, Guangzhou, Beijing, Shanghai, Chongqing ve Ningbo'da bulunan 10 hastanede bir çalışma yapılmış ve 100 hastanın sonuçları incelenmiştir. Çalışma sonucunda, COVID-19 pnömonisi olan hastaların tedavisinde, klorokinin antiviral ve antiinflamatuvar etkisini kuvvetli bir şekilde açıklanabildiği belirtilmiştir. Çin'de yürütülen çok merkezli klinik çalışmalarda da malarya tedavisinde kullanılan klorokin fosfatın COVID-19 pnömonisinde belirgin etkinlik ve kabul edilebilir bir güvenilirliğinin olduğu görülmüştür. Acil klinik ihtiyaç göz önüne alınırsa klorokin fosfatın COVID-19'a bağlı pnömonide, gelecekte daha büyük nüfuslarda kullanılması ve Çin'in bir dahaki rehberlerine dahil edilmesi önerilmiştir (Gao vd., 2020).

Stahlmann ve Lode (2020) çalışmalarında, COVID-19 için henüz spesifik bir tedavi bilinmemekle birlikte, uygun bir ilaç arayışı sürdürdüklerini belirtmişlerdir. 11 Mart 2020'de, "COVID-19" anahtar kelimesi ile www.clinicaltrials.gov'a kayıt yaptıran 84 klinik araştırma olduğunu ve bu araştırmalarda incelenen etken maddelerin; immünoglobulinler, interferon, talidomid ve glukokortikoidler ile immünomodülatör'den Rusya'da influenza tedavisi için geliştirilen oseltamivir, darunavir ve umifenovir gibi virustatiklere kadar geniş bir yelpazede yer aldığı belirtilmiştir. Direncin gelişme olasılığı göz önüne alındığında, tedavi için birden fazla seçeneğe sahip olunmasının kesinlikle arzu edildiği, bugüne kadar antiviral terapötiklerle elde edilen deneyimlerin temelinde, viral genomun evrimsel mutasyonlarının, SARS-CoV-2'ye belirli maddelere direnç dâhil olmak üzere yeni özellikler kazandırması beklendiği vurgulanmıştır.

#### 4. Sonuç

Yapılan hızlı sistematik tarama sonucunda, COVID-19 pandemisinin erken döneminde, hastalığın tedavisine yönelik etkililiği henüz bilimsel olarak kanıtlanmış bir tedavinin bulunmadığı ancak farklı ilaçların potansiyel etkileri ile ilgili güçlü kanıtlar elde edebilmek için klinik çalışmaların halen devam ettiği görülmektedir. Bununla birlikte, mevcut ilaçlarda da potansiyel yan etkiler açısından dikkatli olunması gerektiğinin

sıklıkla vurgulandığı görülmüştür. Bu ilaçların etkilerine ilişkin tartışmaların geniş çaplı klinik araştırmalardan gelecek kanıtlarla cevaplanabileceği düşünülmektedir.

#### 5. Kısıtlılıklar

Yapılan sistematik taramanın kapsadığı dönemin (01.01.2020-25.04.2020) COVID-19 pandemisinin başlangıç aşamasında olduğunun dikkate alınması ve o günden bugüne tedavi yaklaşımı ile ilgili yürütülen klinik deneylerin sonuçlarının yeniden gözden geçirilmesinin faydalı olacağı ve taramaya dahil edilen çalışmaların kalite değerlendirmeye tabi tutulmadığı için yanlışlık riskine temkinli yaklaşılması gerektiği düşünülmektedir.

**Not:** Bu çalışma, Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı bünyesinde hazırlanan "Pandeminin Erken Döneminde COVID-19'un Potansiyel Tedavileri Üzerine Hızlı Bir Sistematik Gözden Geçirme" isimli rapora dayanmaktadır.

#### Kaynakça

- Ahn, DG., Shin, HJ., Kim, MH., Lee, S., Kim, HS., Myoung, J. vd. (2020). Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol.* 2020 Mar 28;30(3):313-324. doi: 10.4014/jmb.2003.03011. PMID: 32238757
- Arsene, AL., Ion-Bogdan Dumitrescu, IB., Drăgoi CM., Udeanu, DI., Lupulasa, D., Jinga IV. vd. (2020). A New Era for the Therapeutic Management

of the Ongoing COVID-19 Pandemic FARMACIA Vol. 68, 2. [https://www.researchgate.net/publication/341036236\\_A\\_new\\_era\\_for\\_the\\_therapeutic\\_management\\_of\\_the\\_ongoing\\_COVID-19\\_pandemic](https://www.researchgate.net/publication/341036236_A_new_era_for_the_therapeutic_management_of_the_ongoing_COVID-19_pandemic)

Bebitoğlu, B., Oğuz, E., Hodzic, A., Hatiboğlu, N. ve Kam, Ö. (2020) Klorokin/Hidroksiklorokin: COVID-19 Tedavisi ile Gündeme Gelen Eski Bir İlaç Farmakolojik Bakış, Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi, Ocak 2020; Cilt 25, Özel Sayı <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/1115947>

Borba, MGS. Val, FFA. Sampaio, VS. Alexandre, MAA., Melo, GC, Brito vd. (2020). Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2020 Apr 24;3(4):e208857. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857. PMID: 32330277.

Centers for Disease Control and Prevention (2020). (18.06.2020)<https://www.cdc.gov/coronavirus/COVID-19/index.html>.

Chakraborty, C., Sharma, AR., Sharma, G. Bhattacharya, M. ve Lee, SS. (2020). SARS-CoV-2 causing pneumonia-associated respiratory disorder (COVID-19): diagnostic and proposed therapeutic options. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2020; 24: 4016-4026. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32329877/>

Demirbilek, Y., Pehlivan Türk, G., Özgüler, ZÖ. ve Alp Meşe, E. (2020) COVID-19 outbreak control, example of ministry of health of Turkey Turk J Med Sci (2020) 50: 489-494 (28.05.2020). <https://dergipark.org.tr/tr/pub/tbtkmedical/issue/53865/724486> ÜBİTAK doi:10.3906/sag-2004-187.

Dong, L., Hu, S. ve Gao, J. (2020). Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discov Ther. 2020;14(1):58-60. doi: 10.5582/ddt.2020.01012. PMID: 32147628.

DSÖ (2020). Coronavirus disease (COVID-19) (20.06.2020). <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>

Esposito, S., Noviello, S. ve Pagliano, P. (2020). Update on treatment of COVID-19: ongoing studies between promising and disappointing results. Le Infezioni in Medicina, n. 2, 198-211, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32335561/>

Gautret, P, Lagier, JC. Parola, P. vd. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label nonrandomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020;20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32205204/>

Gao, J.; Tian, Z. ve Yang, X. (2020). Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci. Trends 2020, 14, 72–73.

Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M. vd. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020, 30, 269–271.

Gupta, N., Agrawal, S. ve Ish, P. (2020). Chloroquine in COVID-19: the evidence Monaldi Archives for Chest Disease. Monaldi Archives for Chest Disease, Vol. 90 No. 1 (2020) <https://covid19.elsevier-pure.com/en/publications/chloroquine-in-covid-19-the-evidence>.

Harapana, H., Itoh, N., Yufika, A., Winardi, W., Keam, S., Te, H., Megawati, D. vd. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *Journal of infection and public health*, 13(5),

667–673.

<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019>.

Ingraham, NE., Boulware, D., Sparks, MA., Schacker, T., Benson, B., Sparks, JA. vd. (2020). Shining a light on the evidence for hydroxychloroquine in SARS-CoV-2. *Critical Care* (2020) 24:182.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7187670/>

Iyer M., Jayaramayya, K., Subramaniam, MD., Lee, SB., Dayem, AA., Cho, SG ve Vellingiri, B. (2020). COVID-19: an update on diagnostic and therapeutic approaches. *BMB Rep.* 2020 Apr;53(4):191-205. doi: 10.5483/BMBRep.2020.53.4.080. PMID: 32336317; PMCID: PMC7196187.

Jin, YH., Cai, L., Cheng, ZS., Cheng, H., Deng, T. vd. (2020). Management and Research Team, Evidence-Based Medicine Chapter of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care (CPAM) A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version) *Military Medical Research* 7:4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32029004/>

Li, T. (2020). Diagnosis and clinical management of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: an operational recommendation of Peking Union Medical College Hospital (V2.0). *Emerging microbes & infections*, 9(1), 582–585. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1735265>

Moore, N. (2020). Chloroquine for COVID-19 Infection *Drug Safety* volume 43, pages393–394(2020). <https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-020-00933-4>

Rabby, IS. (2020). Current Drugs with Potential for Treatment of COVID-19: A Literature Review. *J Pharm Pharm Sci.* 2020;23(1):58-64. doi: 10.18433/jpps31002. PMID: 32251618.

Sahraei, Z., Shabani, M., Shokouhi, S. ve Saffaei, A. (2020). Aminoquinolines against coronavirus disease 2019 (COVID-19): chloroquine or hydroxychloroquine. *International journal of antimicrobial agents*, 55(4), 105945.

<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105945>

Singh, AK., Singh, A., Shaikh, A., Singh, R. ve Misra, A. (2020). Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes & metabolic syndrome*, 14(3), 241–246.

<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.011>

Stahlmann, R. ve Lode, H. (2020). Medication for COVID-19-an Overview of Approaches Currently Under Study. *Dtsch Arztebl Int.* 2020 Mar 27;117(13):213-219. doi: 10.3238/arztebl.2020.0213. PMID: 32343658; PMCID: PMC7196844.

Suna, X., Nib, Y. ve Zhanga, M. (2020). Rheumatologists' view on the use of hydroxychloroquine to treat COVID-19 *Emerging Microbes & Infections* 2020, VOL. 9. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2020.1760145>

Tu, YF, Chien, CS., Yarmishyn, AA., Lin, YY., Luo, YH., Lin, YT. vd. (2020). A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 10;21(7):2657.

doi: 10.3390/ijms21072657. PMID: 32290293; PMCID: PMC7177898.

Valencia, DN. (2020). Brief Review on COVID-19: The 2020 Pandemic Caused by SARS-CoV-2. *Cureus*, 12(3), e7386. <https://doi.org/10.7759/cureus.7386>

Yavuz, S. ve Ünal, S. (2020). Antiviral treatment of COVID-19 *Turkish Journal of Medical Sciences.* *Turk J Med Sci* (2020) 50: 611-619 © TÜBİTAK

doi:10.3906/sag-2004-145. <https://journals.tubitak.gov.tr/medical/issues/sag-20-50-si-1/sag-50-si-1-18-2004-145.pdf>

Zhanga, W., Zhaoa, Y., Zhanga, F., Wanga, O., Lib, T., Liuc, Z. vd. (2020). The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clinical Immunology* 214 (2020) 108393. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102614/>

# HEALTH POLICIES ABOUT GENE & CELL THERAPIES IN FRANCE, GERMANY, ITALY, UNITED KINGDOM, SPAIN, PORTUGAL AND TURKEY

Güvenç KOÇKAYA<sup>1+</sup>, Gülpembe OĞUZHAN<sup>2</sup>, Furkan Muhammed ÜLGER<sup>3</sup>, Kardelen ÇAM<sup>1</sup>

## Abstract

**Objective:** Genetic diseases constitute the majority of rare diseases. The Orphanet portal for rare diseases lists more than 5800 diseases in its database. Rare diseases of genetic origin are less common than other diseases. The current treatment costs of these diseases cause a high budget impact on health systems. Gene and cell therapies are targeting the innovating treatment methods to cure the underlying diseases rather than the symptoms. Researchers, health care industries, small and medium-sized enterprises companies, as well as major pharmaceutical companies, are paying more attention to gene and cell therapies. European countries are highly invested in gene and cell therapy research. This study aims to provide information on trends and health policies in Europe.

**Methods:** The study followed an inductive research approach with secondary data search which was collected from different online sources to perform areview on the regulatory process, reimbursement, pricing decisions, and regenerative therapy market.

**Results:** The United Kingdom, Germany, Italy, Portugal, Spain, and France follow the European Medicines Agency regulatory process for market approval. Turkey does not follow the European Medicines Agency and does not have any defined regulation authority for gene and cell therapy. France, Germany, and the United Kingdom have recently published updated health technology assessment reports. Portugal and Spain do not have nationally approved gene and cell therapy practices, however, have initiated research resource on cellular and gene therapies. The United Kingdom and Germany are the most advanced in the commercialization and legalization of gene and cellular therapies in selected countries.

**Conclusion:** European countries have variable pricing, reimbursement, and market access regulations apart from the common European Medicines Agency regulations. Improved gene and cell therapy regulations have proven the clinical effectiveness of new treatments. Academic research centers, small and medium businesses are the main components of gene and cell therapy research. The inclusion of gene and cell therapies in guidelines and legislation may improve the market access of these therapies.

**Keywords:** Gene and cell therapy, Europe, healthcare, policies, regulatory frameworks

Received: 18.11.2020, Accepted: 06.01.2021

1. Econix, <https://orcid.org/0000-0003-3996-7975>, guvenc@econix.net; 0000-0001-5613-0160, kardelen@econix.net.
2. Ondokuz Mayıs University, <https://orcid.org/0000-0002-3231-2389>, gulpembe.oguzhan@omu.edu.tr
3. Hacettepe University, <https://orcid.org/0000-0002-5842-6392>, fulger@hacettepe.edu.tr

+ Response Author: Güvenç KOÇKAYA, ECONiX Research, Etiler Mah. Taşlıçay Sk. No:5/2 Beşiktaş-İstanbul,+90 531 276 7102, [guvenc@econix.net](mailto:guvenc@econix.net).

*Cite this paper:* Koçkaya, G. Oğuzhan, G. Ülger, M F. Çam, K. (2020). Health Policies About Gene & Cell Therapies in France, Germany, Italy, United Kingdom, Spain, Portugal And Turkey, Eurasian Journal of Health Technology Assessment , 4 (2) , 49-67 .

## 1. Introduction

### 1.1. Genetic Diseases Epidemiology

Genetic diseases constitute the majority of rare diseases. The Orphanet official site, the rare diseases database, lists 5856 diseases in January 2017. Rare diseases are defined as diseases affecting less than 200,000 people in the United States, while they are defined as diseases affecting less than 1/2000 of the population in Europe. It is very difficult to diagnose rare diseases because of the lack of information about the genetic and rare diseases of the physicians and the inadequacy of the materials used for diagnosis. In this context, the incidence of rare diseases cannot be measured accurately. But these rare genetic diseases are known to affect a significant part of the world population (Pogue vd., 2018: 1).

Rare genetic diseases are less prevalent than other diseases, but the current treatment costs of these diseases may cause a high budget impact for health care systems. Gene and cell therapies, which have recently emerged as innovative and effective treatment methods, aim to treat genetic diseases permanently. It is foreseen that gene and cell therapies will be more effective than current treatment methods (Pogue vd., 2018: 3).

### 1.2. Gene and Cell Therapies

Gene and cell therapies are one of the most promising techniques in regenerative medicine which holds the potential to provide novel

treatment modalities for diseases that cannot be targeted through traditional methods (Petricciani vd., 2017a: 1) The advancements in disease biology have provided opportunities to develop regenerative and immunotherapeutic drugs through fast-evolving technology and cellular mechanism (de Wilde vd., 2016a: 1).

According to the American Society of Gene & Cell Therapy, gene therapy influences genetic and multi-factorial diseases at the DNA/RNA level while cell therapy target diseases at the cellular level (www.asgct.org, 2020). Gene therapy includes addition, deletion, or alteration of the genetic code of a diseased person with a target to cure the condition (Templeton, 2008). On the other hand, cell therapy incorporates the administration of living whole cells from autologous or allogeneic sources, in a patient to treat the disease. The European Union (EU) considers both gene and cell therapies as advanced medicinal products. Most of the academic researchers and small companies are increasingly involved with regenerative medicine. Major pharmaceutical companies in European countries and the United States are largely invested in gene and cell therapy treatments (de Wilde vd., 2016b: 5-6).

### 1.3. Advantages of Gene and Cell Therapies over Conventional Therapies

The recent advancements in cell biology and genetic engineering have changed the perspective of medicine. There is a paradigm



shift from traditional therapies to gene therapies, because of the new therapies are focused on curative personalized treatment (Petricciani vd., 2017b; Zylberberg vd., 2017:1). Gene and cell therapies can target the self-healing mechanism of cells and genes either through endogenous recruitment or exogenous delivery by allowing point to point targeting.

The products of gene therapies are designed not only to address the symptoms but the underlying causes as well. For instance, there are ongoing phase III trials for chimeric antigen receptor T cell-based therapies for multiple diseases (Valton vd., 2018:5; Smith vd., 2018). It uses engineered T-cells in treating immune deficiencies, multiple myeloma, cancer, and autoimmune disorders. Gene and Cell therapies have clinically proven to be a better outcome for cardiovascular diseases, stroke, cancer, diabetes, and others (Mao vd., 2015; Mahla vd., 2016; Terzic vd., 2015) Gene therapies provide hope to numerous incurable diseases like stem cell transplantations, hematological malignancies, corneal limbal stem cell transplantations, muscle regeneration, orthopedic injuries and numerous others to name (Mahla vd., 2016; Terzic vd., 2015). Apart from advancements in treatments, gene therapies help in shortening recovery time, reduce the risk of organ rejection, costs of treatments, and reduce the risks of adverse reactions or infection (Mao vd., 2015; Mahla

vd., 2016). Gene and cell therapies are therefore advantageous over conventional therapies.

#### ***1.4. Gene and Cell Therapies Legislation***

The process of gene and cell therapy is complex and demands technical specificity of advanced medicinal products and requires legislation and policies (Blasimme ve Rial-Sebbag, 2013a: 15). The most popular gene and cell therapies legislations include the United Kingdom's Accelerated Access Review, the European Union Adaptive Pathways pilot, and Japan's Sakigake legislation (Papadaki vd., 2017:2; Halioua-Haubold vd., 2017: 685).

The European Union has a regulatory framework for advanced therapy medicinal products (ATMPs) to ensure free movement of medicines within the underlying countries (Blasimme ve Rial-Sebbag, 2013b:14; Klug vd., 2012: 339). The European legal framework covers the pipeline from basic research to product delivery covering market authorization (Regulation (EC) no. 1394/2007) to clinical trial directives (Directive 2001/20/EC) and Good Clinical Practice (GCP) guidelines (Directive 2001/83/EC, Directive 2009/120/EC).

Prior to 2009 ATMP legislation, there was no unified ATMP definition. The ATMP legislation enacted in 2009 is of great importance in terms of providing for the first time a descriptive and regulatory approach to

ATMP, which has not been done so far. In addition to the definitions in this legislation, special requirements for gene and cell therapy medicinal products are also determined (Maciulaitis vd., 2012).

ATMPs also ensure that the medicinal products are accessible in the European market, fosters the level of market competition of pharmaceutical companies, as well as guarantees the highest degree of patient protection. All the ATMP frameworks are centralized. The European Medicine Agency (EMA) and the Committee for Advanced Therapies (CAT) provide advanced therapy medicinal product developers to have early regulatory and scientific inputs. The EMA also provides financial and administrative assistance to small companies (Blasimme ve Rial-Sebbag, 2013c:15; Halioua-Haubold vd., 2017; Klug vd., 2012).

### **1.5. Aim and Research Questions**

Gene and cell therapies are the future of medicine which focuses on providing a cure rather than stabilizing the diseases. However, the pharmaceutical industries of European countries are largely invested in understanding the recent trends of gene and cell therapy in European countries, along with interests from academic researchers, health authorities, governments, and patients. Legislations for gene and cell therapy products provide guidelines for marketing and production of

gene and cell therapies keeps updating. Therefore, the research tends to study the current situation of gene and cell therapies in the European Countries of France, Germany, Portugal, Spain, the United Kingdom which are the main political driver countries of European Union and Turkey as an European Union candidate country. In this regard the research questions of the investigation are;

- What is the regulatory structure for gene and cell therapy in selected countries?
- How have the legislation impacted the economy of the regenerative healthcare industry of the selected countries?
- What are the case country's current situations of gene and cell therapies market?

### **1.6. Rationale of the Study**

Gene and cell therapies have come to the limelight in the past few years concerning tremendous advantages over conventional therapies and in-depth science of human anatomy. Many clinical trials and researches have shown the positive impact of gene therapies on non-treatable diseases and health issues. Although developed countries like the United State of America and Japan have started commercializing gene therapies, European countries are still assessing the potential and have minimal coverage of commercial gene therapy production. France, Germany, Portugal, Spain, and the United Kingdom have been deliberated and intensified their resources

on commercializing gene and cell therapies in the past few years.

The purpose of the study is to shed light on the existing good manufacturing practice and infrastructure of the healthcare system for gene and cell therapy in selected European countries. This study will also provide insight into ongoing regulatory processes, authorization, approval, market pricing, and reimbursement policies for gene and cell therapies in selected European countries. Therefore, this research tends to find the state of marketing authorization approval, health technology assessment (HTA), reimbursement and pricing policies, and decision-making in the following case countries.

## 2. Methodology

The research study is procured using an inductive approach based on observations, patterns, and reasonings. Inductive reasoning helps in creating an understanding from data and identifies the current patterns of health policies in European countries. Using an inductive research approach, the study will help understand the current state of policy framework in gene and cell therapy. The study used secondary data sources to perform a qualitative analysis presenting an insightful narrative review of health policies in European countries. A qualitative secondary research analysis was conducted to examine the variable

factors used on regulation, pricing, market approval, and reimbursement of gene and cell therapies in European countries.

The information databases and agencies like;

-National Centre for Biotechnology

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>,

-Google Scholar, <https://scholar.google.co.in>,

-Google, <https://www.google.com>,

-National Institute for Health and Care Excellence,

<https://www.nice.org.uk/>,

-The Institute for Quality and Efficiency in Health Care,

<https://www.iqwig.de/en/home.2724.html>,

-French National Authority for Health,

<https://www.has-sante.fr/portail/>,

-European Medicines Agency,

[https://www.ema.europa.eu/en/partners-](https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/health-technology-assessment-bodies)

[networks/health-technology-assessment-bodies](https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/health-technology-assessment-bodies) and

-European Commission,

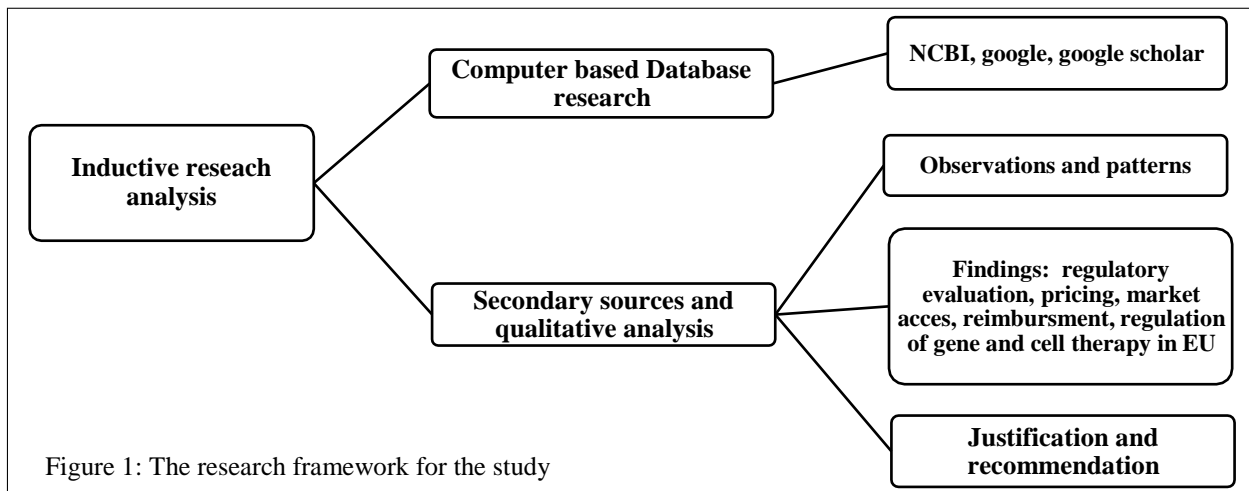
[https://ec.europa.eu/commission/index\\_en](https://ec.europa.eu/commission/index_en),

-Italian Medicines Agency,

<https://www.aifa.gov.it/en/web/guest/home>

were used as sources for data collection.

The keywords used for data collection were “gene therapy”, “gene therapy policies” and “gene therapy policymakers”. The data sources were explored for information on regulation, pricing, market approval, and reimbursement of gene and cell therapies was in Turkey, France, Italy, Germany, Portugal, Spain, and the United Kingdom.



### 3. Findings

In the following findings, European regulatory pathways appeared to be highly demanding for academic institutes and small and medium-sized enterprises concerning health policy for gene therapies. The complexities of regulatory processes can cause scientific uncertainties during the benefit-risk assessment (www.has-sante.fr, 2020). To completely understand the translational challenges of gene therapies, a system based qualitative research was performed to gather information about pricing, reimbursement, and market access (P&R&MA) in Germany, France, Italy, Spain, Portugal, the United Kingdom and Turkey. According to a recent report (www.alliedmarketresearch.com, 2020), the global gene therapy market was estimated with a value of \$584 million in 2016 and will reach \$4.4 billion by 2023, at a Compound Annual Growth Rate of 33.3% between 2017 and 2023. The increase in funding for research and development activities

about gene therapy and an increase in awareness regarding gene therapy are the major factors that drive the market growth. Besides, an increase in government support, ethical acceptance of gene therapy for cancer treatment, and a rise in the prevalence of cancer can fuel the growth of the gene therapy market (Hanna vd., 2017). However, the high cost associated with the treatment and unwanted immune responses is expected to hamper the market growth (Hanna vd., 2016). The findings of the information gathered from the different sources, amongst Germany, France, Italy, Spain, Portugal, the United Kingdom and Turkey, and the level of centralization of pricing, reimbursement, and market access are discussed below.

#### 3.1. France

It was found that France has a definite regulatory process for gene and cell therapies. The EMA is the defined regulatory authority for advanced therapy medicinal products, and

chimeric antigen receptor. In France, pricing, reimbursement, and market access are regulated by the Transparency Commission (TC) under the supervision of the French HAS (Eldem ve Eldem, 2018). The TC concludes on the actual benefit (SMR), and the improvement in actual benefit (ASMR) versus an appropriate comparator. The SMR is used by the French National Union of Health Insurance Funds (UNCAM) to set reimbursement rates, whereas the ASMR is considered by Economic Committee for Health Products (CEPS) under the Ministry of Health when negotiating the reimbursed price (Jorgensen ve Kefalas, 2015: ). It was also found that national level decisions are highly implemented at local levels in France. This implies that the regulatory process is less fragmented and pricing, reimbursement, and market access approval at the national level facilitate the inclusion and funding at hospital levels. There are 26 regional health agencies all distributing funds to hospitals, however, have a limited influence on approving pricing, reimbursement, and market access decision (Eldem ve Eldem, 2018). It was reported that the French National Authority for Health (Hanna vd., 2016) has been published a health technology assessment report for cell therapy which was provided in 2016 for Holoclar. Depending on our analysis, HAS has been published health technology assessment reports for Glybera (Gene), Holoclar (Cell), Yescarta (Cell), Kymriah (Cell), and Zalmoxis (Cell). Holoclar, Yescarta, and Kymriah have been recommended, but Glybera and Zalmoxis have not been recommended by HAS. Recommendation statuses for drugs approved for gene and cell therapy in France are indicated in Table 1. Public prices and incremental cost-effectiveness ratio (ICER) values could not be reached for these drugs.

There is a lack of specific and recent pricing, reimbursement, and market access policy regulations in the case of France, but pieces of evidence showed that Glybera-gene therapy product was found to be inefficient to justify the reimbursement by national health insurance in France (Touchot ve Flume, 2017). The CEPS under the Ministry of Health of France decides the reimbursement rates and negotiations (Masseti vd., 2015). The estimated budgets of therapies for substantial improvement and clinical benefits are tested by the French Economic and Public Health Committee. For advanced therapy medicinal products, which are mainly used in the hospital setting, the hospital formulary committees also play a central role for market access, as they decide on formal inclusion (Jorgensen ve Kefalas, 2015). The final P&R decisions after overall considerations are published by the Ministry of Health of France (Busse ve Blümel, 2014). Although there is no specific regulation for P&R in specific gene therapy for France It was suggested in a recent report by Eldem and Eldem (2018) that a reimbursement price of >€20 million has been negotiated by the

economic commission (Eldem ve Eldem, 2018). France has a detailed health technology assessment report that comprises therapy nomenclature, their prices, and reimbursement criteria. It should be emphasized that no willingness to pay threshold per quality-adjusted life-year (QALY) gain has been defined in France. Also, French Economic and Public Health Committee is not expected to be prescriptive in this respect. Price/volume agreements are widely used to reduce uncertainty around budget impact. Price is commonly discounted stepwise at specified (confidential) volume thresholds, where greater discounts are applied for sales volumes beyond the defined thresholds. Rebates can also be applied, especially with therapies, for which the French Economic and Public Health Committee evaluation does not present a strong cost-effectiveness (CE) case (Jorgensen ve Kefalas, 2015).

### 3.2. Germany

The defined regulatory process is identified in Germany as the Paul Ehrlich Institute in alignment with advanced therapy medicinal products (www.pei.de, 2020). It was discovered that the market in Germany is centralized and pricing, reimbursement, and market access decisions are made at the national level are also implemented by small local authorities like it is done in France. The clinical benefit assessment based on the input provided by the Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)

is performed by the Federal Joint Committee (G-BA). This assessment creates the starting point of negotiation for pricing, reimbursement, and market access for novel therapies (Bouslok, 2016). The Federal Joint Committee recently granted a completion status for negative pressure wound therapy. But details are not disclosed on the webpage yet (www.iqwig.de, 2020). Also, the health technology assessment report on chimeric antigen receptor T therapy is deemed difficult to assess as per the statement made by the Federal Joint Committee (www.apmhealthurope.com, 2020). The IQWiG has been published health technology assessment reports for Glybera (Gene), Provenge (Cell), Kymriah (Cell), Yescarta (Cell), and Zalmoxis (Cell) (www.iqwig.de, 2020). In Table 2, recommendation status and public prices for drugs approved for gene and cell therapy in Germany are indicated. ICER values could not be reached for these drugs. According to the data obtained, all therapies have been recommended by the IQWiG, except Provenge.

Whereas, the clinical data for Glybera was not reported as supporting the additional benefits and remained an unquantifiable category, there was only one direct hospital negotiation performed in Berlin in 2015 where the price was €900,000 on an agreement with German Employee Health Insurance (DAK). But German insurers are not endorsing the DAK example (Touchot ve Flume, 2017). The

IQWiG propels the health technology assessment reports to foundations in Germany, which, for example, settle on the organizations and structure of the therapeutic administration system ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de), 2020). Thusly the outcomes of health technology assessment reports ought to straightforwardly influence the social protection of patients in the German human administration's system, for example, in treatment decisions made in dialogs among authorities and patients or in structure decisions made by the self-governing body of the therapeutic administration's system or by methodology makers. Bundesministerium für Gesundheit, (2018) discussed that 132 health insurers distribute hospital funding without disclosing much information about the funds. But these insurers are providing reimbursement negotiations on gene and cell therapies. The terms are known only for new and expensive treatments exceeding the current level of funding ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de), 2020). It was found that the reimbursement negotiation on behalf of all the health insurers is performed by the National Association of Statutory Health Insurance Funds (GKV Spitzevervand) (Theidel ve von der Schulenburg, 2016: ). For the initial 12 months after launch, new therapies has free pricing right in Germany. Early benefit assessment and price determination are performed during this period and afterward the reimbursement price is applied. The only therapies that cover free pricing beyond the 12 months landmark of an

initial launch are the ones with annual revenue of €50M, or hospital only therapies covered under the existing funds. The reimbursed price is determined by the early cost-benefit analysis and budget impact. International price reference from 14 EU (Austria, Belgium, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Ireland, Italy, Luxembourg, Netherlands, Portugal, Spain, Sweden) and the United Kingdom is also applicable if additional benefits are recognized, however, there is no defined price agreement among manufacturers and GKV Spitzevervand (Theidel ve von der Schulenburg, 2016). Germany has a detailed report made public to commoners and for gene therapy industries with abilities of R&D concerning regulations, prices, and reimbursements.

### 3.3. Italy

Italy is highly decentralized system, but reimbursement prices are negotiated at a national level. However, the pricing, reimbursement, and market access are finally approved by autonomous regions i.e. ([www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it), 2020). Due to decentralization and additional negotiation, the therapies can fail to adapt and secure funds in some regions. But there are exceptions made nationally by the Italian Medicine Agency (AIFA) for innovative therapies that must be available in all autonomous locations. The main decisions are implied by the AIFA, including approval, inclusion, and negotiations

(www.agenziafarmaco.gov.it, 2020; European Medicines Agency, 2014). AIFA's Scientific Commission evaluates the clinical value of new drugs and defines the reimbursed areas of use (hospital only, restrictions to subpopulations, etc.), whereas the pricing committee negotiates prices and reimbursement conditions of new drugs based on the Italian Medicines Agency's Scientific Commission's opinion (Jorgensen ve Kefalas, 2015). The market access to therapies is approved based on real-world evidence from the AIFA registries. The pricing, reimbursement, and market access regulations can be revised further based on the data outcomes (Pimpinella ve Tartaglia, 2013).

The AIFA has been published health technology assessment reports about Strimvelis (Gene), Holoclax (Cell), and Zalmoxis (Cell). In Table 3, recommendation status and public prices for drugs approved for gene and cell therapy in Germany are indicated. ICER values could not be reached for these drugs. According to the data obtained, all therapies have been recommended by the AIFA.

The study found that the Italian government has made an agreement to reimburse Strimvelis at a price of €594,000 which is significantly lesser than most long-term therapies (Touchot ve Flume, 2017). According to a health technology assessment report by the AIFA, reported the cost elements calculated within the following assumptions: cost of the technology (rental),

cost of the human resources involved (1 or 2 physicians, and 1 or 2 nurses), and cost of drugs/ materials/ disposables. The minimum total cost for the Ablatherm high intensity focused ultrasound (HIFU) system and other gene treatments were found to be € 2,938.60, and the maximum total cost was € 4,610.57 (Theidel ve von der Schulenburg, 2016). It was not possible to estimate the total cost for the Sonablate 500 HIFU system because the main cost elements were not available. The budget impact is a key consideration, and price negotiations for high-cost therapies can be delayed tactically by the AIFA to minimize the financial exposure to the National Health System.

Risk-sharing agreements (RSAs) between manufacturers and the Italian National Health System are used extensively in specialized care and are often coupled with requirements for real-world evidence generation. RSAs (also called innovative market access agreements including pricing and reimbursement) can help mitigate payer uncertainty where there is a lack of long-term data at launch. Under RSAs, funding and use are commonly restricted to certain centers, and real-world patient outcomes must be recorded in product-specific AIFA registries. Additional discounts and/or rebates - typically maintained confidential - may apply on top of mandatory statutory discounts and can be linked to reaching certain milestones, for example, treatment response (payment for performance), as captured by the



product registries (Jorgensen ve Kefalas, 2015). However, Italy has recently made health technology assessment reports accessible to the public along with information about gene therapy prices and reimbursements.

### 3.4. The United Kingdom

The United Kingdom has strong regional structures and regional bodies to decide on therapy adoption. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) has been published health technology assessment reports about Strimvelis (Gene), Kymriah (Cell), Yescarta (Cell), Holoclax (Cell), Epifix (Cell), and Spherox (Chondrosphere) (Cell). In Table 4, recommendation status, public prices, and ICER values for drugs approved for gene and cell therapy in the United Kingdom are indicated. As a result of the research, the publicly available price for Yescarta (Cell), and the ICER value for Epifix (Cell) could not be reached. According to the data obtained, all therapies have been recommended by the NICE.

The study found that the approvals are made in alignment with NICE guidelines. The advanced therapy medicinal products in the United Kingdom are commissioned through the National Health System indicating that the involvement of local authorities is less relevant (Ji vd., 2017). The final P&R decision in the United Kingdom is made by the Department of Health (DoH) following NICE guidelines. The

National Institute for Health and Care Excellence recommendations for National Health System adoptions are based on value-based and CE assessments. The cost-effectiveness is calculated in terms of QALY rather than the therapy area ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk), 2020). QALYs not only account for the number of life-years life but also the quality of life of the patient. Therefore, the values  $<£30,000$  are normally considered cost-effective and recommended for the National Health System adoption ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk), 2020). The end-of-life treatments in a small population with a threshold increase up to  $£50,000/\text{QALY}$  is also considered if it provides increases the survival rate by a minimum of 3 months. Under the National Health System, a specialized commission threshold of  $£30,000/\text{QALY}$  is not an explicit process for adoption. The free pricing is principally applied all over the United Kingdom. Although the limitations are set for capital and sales return, however, the reimbursement of free price, especially in innovative therapies is not guaranteed ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk), 2020). Therefore, the United Kingdom must create a separate price list of official and reimbursed pricing to provide a pipeline for the department of health to undergo negotiation with manufacturers in cases where therapy is a low cost-effective or lacks evidence to conclude CE. The findings indicate that the United Kingdom government has an effective health technology assessment report and is easily made available for the

public for the availability of therapies, prices, and reimbursements. Health technology assessment reports by the United Kingdom are the most detailed amongst the chosen countries in this study concerning price and reimbursement guidelines.

### 3.5. Spain

Spain is another decentralized country divided into 17 autonomous regions and this regional authority plays a lead role in funding and healthcare provision ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk), 2020). Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS) is the main regulatory authority at a national level. Although pricing, reimbursement, and market access are approved by the AEMPS, however, the decentralization in Spain empowers the regional authorities engaging in second-price negotiation, variation in decision making, and budget constraints add the risk of market access delays. Regional Health Ministries make P&MA decisions for their populations; however, their assessment methodologies and capabilities vary greatly. Catalonia, the Basque Country, Madrid, and Andalusia perform the most advanced assessments, and commonly re-evaluate therapies for funding, P&MA (after the national assessment), which can cause market access delays (Jorgensen ve Kefalas, 2015).

The findings suggested that gene and cell therapy products in Spain have achieved the

EMA approval, however, they have not participated or yet have not made any public statements about ongoing gene and cell therapies (Touchot ve Flume, 2017).

The HTA program of Spain is differentiated from the reimbursement process, but they are closely related. The AEMPS, regional authorities, and the Ministry of Health-DG Pharmacy (HM-DG Pharmacy) are involved in the health technology assessment of pharmaceuticals ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk), 2020). Non-pharma assessments can be performed both by regional health technology assessment bodies and in cooperation within the framework of the Spanish Network for HTA bringing together regional health technology assessment agencies for health technology assessment cooperation on a national level. Pricing authorities may use domestic comparator drugs as pricing benchmarks where relevant and/or the reimbursed price of the novel therapy in other European Union countries. Also, pricing authorities have been known to reference the lowest available prices of the new therapy in the European Countries during negotiations. The regional authorities then engage in the second-tier price negotiations, where the national ceiling price typically is negotiated down. Although the submission of a CE analysis by the manufacturer is compulsory for the national assessment, its P&R impact is limited; strict budget constraints dictate a highly cost-sensitive pricing environment, where the

budget impact is the key driver of negotiations at all levels. Also, a lack of clearly defined decision-making criteria leaves substantial room for negotiations and presents a risk for market access delays (Jorgensen ve Kefalas, 2015). The health authorities of Spain have not yet made the health technology assessment report concerning pricing and reimbursement for gene therapeutics available for the public (Table 5).

### 3.6. Portugal

Portugal, one of the European countries, follows the EMA regulations only; however, the study did not find any recent update on its national-level involvement in gene and cell therapy and pricing, reimbursement, and market access regulatory frameworks. Also, Portugal didn't publish any health technology assessment reports about gene & cell therapies as Spain (Table 5).

Portugal has a singular health technology assessment body that combines regulatory, pricing, and/or reimbursement and health technology assessment functions (Chamova ve Stellalliance, 2017). Health Technology Assessment System in Portugal which follows the main framework of National Health System (NHS) (Laires vd., 2016). Portugal isn't yet to make its health technology assessment reports for genetic therapies available to the public along with revised prices and reimbursement

systems according to the Directorate-General for Health, Portugal (www.dgs.pt, 2020).

### 3.7. Turkey

Turkey has its regulatory system in harmonization with international the EMA and FDA standards. Health technology assessment was formalized in Turkey in 2012–2013 with three national health technology assessment structures and one hospital-based health technology assessment unit (Kahveci vd., 2017). The drug and medical device regulatory legislation is made by "Turkey Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (TITCK) under the Turkish Ministry of Health" (Hanna vd., 2016). The ATMP in Turkey is incorporated under the section of regulatory and registration of medicinal products for human use. Turkey keeps its good manufacturing practice (GMP) and national regulation on medical devices updated as per the standards of the EMA and the FDA (Karagöz vd., 2018). But there are no government-based data disclosures regarding the P&R&MA for innovative therapies in Turkey. There is not published any reimbursement decisions or health technology assessment reports in Turkey for gene and cell therapies (Table 5).

The TITCK is the licensing authority and sets the retail prices for gene-based therapeutics, and the Social Security Institution (SGK) is responsible for coverage decisions and reimbursement prices for all gene-based

therapies. Turkey has not yet made its health technology assessment reports available to the

public, along with price and reimbursement regulations of gene-based therapies.

Table 1. Regulatory &amp; Health Technology Assessment Framework and Decisions about Gene &amp; Cell Therapies in France

Country – HTA Institution	Frame Works		Findings		Recommendations	Publicly Available Price	ICER
	Regulatory	HTA	Therapy	Published HTA Report			
France-HAS	Yes	Yes	Gene	Glybera	Not Recommended	-	-
			Cell & Tissue	Holclar	Recommended	-	-
				Yescarta	Recommended	-	-
				Kymriah	Recommended	-	-
				Zalmoxis	Not Recommended	-	-

Source: European Medicines Agency, <https://www.ema.europa.eu/en>; Food and Drug Administration, <https://www.fda.gov/>

Table 2. Regulatory &amp; Health Technology Framework and Decisions about Gene &amp; Cell Therapies in Germany

Country – HTA Institution	Frame Works		Findings		Recommendations	Publicly Available Price	ICER
	Regulatory	HTA	Therapy	Published HTA Report			
Germany-IQWiG	Yes	Yes	Gene	Glybera	Recommended	Pharmacy Sales: € 53.781,59	-
			Cell & Tissue	Provenge	Not Recommended	Pharmacy Sales: € 30.652,63 Legal Discounted: € 26.650,86	-
				Kymriah	Recommended	Annual cost of therapy per patient: € 320.000	-
				Yescarta	Recommended	Annual cost of therapy per patient: € 396.538,19 – 398.392,75	-
				Zalmoxis	Recommended	Annual cost of therapy per patient: € 189.474,78 € - 757.899,12	-

Source: European Medicines Agency, <https://www.ema.europa.eu/en>; Food and Drug Administration, <https://www.fda.gov/>

Table 3. Regulatory &amp; Health Technology Assessment Framework and Decisions about Gene &amp; Cell Therapies in Italy

Country – HTA Institution	Frame Works		Findings		Recommendations	Publicly Available Price	ICER
	Regulatory	HTA	Therapy	Published HTA Report			
Italy - AIFA	Yes	Yes	Gene	Strimvelis	Recommended	€ 594.000,00	-
			Cell & Tissue	Holclar	Recommended	€ 156.788,00	-
				Zalmoxis	Recommended	€ 245.909,60	-

Source: European Medicines Agency, <https://www.ema.europa.eu/en>; Food and Drug Administration, <https://www.fda.gov/>

Table 4. Regulatory &amp; Health Technology Assessment Framework and Decisions about Gene &amp; Cell Therapies in United Kingdom

Country – HTA Institution	Frame Works		Findings		Recommendations	Publicly Available Price	ICER
	Regulatory	HTA	Therapy	Published HTA Report			
The United Kingdom – NICE	Yes	Yes	Gene	Strimvelis	Recommended	£505.000	£494.255 – £170.668 per QALY
			Cell & Tissue	Kymriah	Recommended	£282.000	£30.000– £45.000 per QALY
				Yescarta	Recommended	-	Over £50.000 per QALY
				Holoclax	Recommended	Single eye treatment (excluding vat) is £80.000	£2.255 –£69.455 per QALY
				Epifix	Recommended	£348.50 to £1018.39	-
				Spherox (Chondrosphere)	Recommended	£10.000 per culture per patient	£4.360 per QALY

Source: European Medicines Agency, <https://www.ema.europa.eu/en/>; Food and Drug Administration, <https://www.fda.gov/>

Table 5: Regulatory &amp; Health Technology Assessment Framework and Decisions about Gene &amp; Cell Therapies in Portugal - Spain – Turkey

Country – HTA Institution	Frame Works		Findings		Recommendations	Publicly Available Price	ICER
	Regulatory	HTA	Therapy	Published HTA Report			
Portugal	Yes	No	Gene	N/A	N/A	N/A	N/A
			Cell & Tissue	N/A	N/A	N/A	N/A
Spain	Yes	No	Gene	N/A	N/A	N/A	N/A
			Cell & Tissue	N/A	N/A	N/A	N/A
Turkey	No	No	Gene	N/A	N/A	N/A	N/A
			Cell & Tissue	N/A	N/A	N/A	N/A

Source: European Medicines Agency, <https://www.ema.europa.eu/en/>; Food and Drug Administration, <https://www.fda.gov/>

#### 4. Discussion

As it is mentioned above genetic diseases are the majority of all rare diseases. It was mentioned that there are 5856 rare diseases related to genetic disorders. New gene & cell therapies are coming to market in the coming years. All of these genetic disorders will be the target for a new cure or treatment.

The findings show that Germany, France, and the United Kingdom are majorly involved in innovative therapies following the EMA guidelines under advanced therapy medicinal products and health technology assessment subsections. Italy with a single working center, while Spain and Portugal have no recent update concerning health technology assessment

reports about gene and cell therapy. Turkey is not part of the European Union but a candidate country. So, Turkey has its regulatory authority on compliance with the European Union, although it still does not comply with the EMA guidelines. However, there are no recent updates with pricing, reimbursement, and market access. The findings disclosed a high level of fragmentation in the regulatory frameworks among selected countries. Irrespective of having centralized advanced therapy medicinal products regulations, each member state has its national regulatory pipelines that interfere with the pricing, reimbursement, and market access to innovative therapies.

Italy and Spain are decentralized into 21 and 19 local regulatory regions that control the funding for hospitals. Italian Medicines Agency and Spanish Agency of Medicines and Health Products control the final regulatory process; however, the decentralization affects the availability, pricing, and effectiveness of the novel therapies. It increases the risk of delayed market access to the product. France and Germany also have different controlling authorities for pricing and reimbursement which can vary after comparing with different European Union members. The United Kingdom has a strong regulatory authority deciding the pricing, reimbursement, and market access, however, the price for

innovative therapy is not explicit to reimbursement.

The findings showed limited evidence available on pricing, reimbursement, and market access regulations on gene and cell therapy in selected countries (legally, as of 31 January 2020, the United Kingdom left European Union membership). European countries are prepared to participate in the global race of advancing gene and cell therapies. However, the economic crisis in Europe and other parts of the world may add challenges to its enormous growth. While the economic conditions may impact the funding some of the members of the European Union also believe that innovative biomedical products can also improve the economy (Karagöz vd., 2018: ). Thus, some of the members of the European Union are prioritizing the gene therapies which hold the potential to find cures and minimizes the narrative treatment expenses of the chronic diseases (Blasimme ve Rial-Sebbag, 2013d: 14).

The comparative analysis helped understand the current status of regulatory policies of gene and cell therapy in selected European Countries. The limited and uneven findings on pricing, reimbursement, and market access on gene and cell therapies exhibited a need to further investigate the regulatory applications in European Countries. Therefore, to understand the possible role of gene and cell therapies on

the European economy and to unravel the therapeutic potential of regenerative medicine, both public and private sector investments are needed.

Although all selected countries share a common regulatory framework in public health and market authorization of medicinal products (Migliaccio ve Pintus, 2012), some countries like Turkey are not following such regulations and implementing independent policies. Maciulaitis discussed that each member state was required to implement these guidelines nationally, accounting for heterogeneity (Maciulaitis vd., 2012). However, the finding has clearly stated that these legal regulations were not equally addressed by member states of the European Union. Hence, it can be possibly seen as a factor in immobilizing the innovation process of gene and cell therapies.

The lack of legislation for gene and cell therapy for Turkey indicate lagging in this area. In Turkey, which is equally important, an effective, strong, and flexible legislative framework is needed. The issue of reimbursement of gene and cell therapies is expected to be on the agenda of the Social Security Institution of Turkey in the near future.

## **5. Conclusion**

The academic research centers and small and medium-sized enterprises are the main

components of gene and cell therapy research. Their involvement in research has led Europe among the major investors in regenerative medicine.

Gene and cell therapy as innovative approaches in biomedical science hold a curative potential and many of the products are already under the last stage of clinical trials and will be ready for market approval soon. Therefore, it is imperative to have strong and defined legislation for pricing, reimbursement, and market access. Currently, the advanced therapy medicinal products are indistinctive, costly, and uncertain and may cause a long-term impact in the adoption at a commercially viable reimbursed price. P&R appeared as one of the major challenges in cell therapies, the cell and gene therapies demand high GMP facilities which dictate the high cost of manufacturing. Despite having the expected long-term benefits, the price for a single treatment is difficult for payers the uncertainty of long-term effectiveness impacts the reimbursement pricing as well.

Therefore, the EMA needs to reform new advanced therapy medicinal products by crucially understanding the disease burden, room for innovation, treatment variables, economic drivers, geographic locations, and minimum threshold efficacy requirements supporting the reimbursement of the innovative therapies.

## References

- Allied Market Research. (2019). *Gene Therapy Market Overview* [Fact Sheet]. <https://www.alliedmarketresearch.com/gene-therapy-market>.
- American Society of Gene & Cell Therapy. (2018). *Gene and Cell Therapy* [Fact Sheet]. <https://www.asgct.org/education/gene-and-cell-therapy-defined>.
- APM Health Europe. (2019). <https://www.apmhealthurope.com/index.php>
- Blasimme, A., & Rial-Sebbag, E. (2013). "Regulation of cell-based therapies in Europe: current challenges and emerging issues". *Stem cells and development*, 22(S1), 14-19.
- Bouslouk, M. (2016). "G-BA benefit assessment of new orphan drugs in Germany: the first five years". *Expert Opin Orphan Drugs*, 4(5), 453-455.
- Busse, R., & Blümel, M. (2014). "Germany: health system review". *Health Systems in Transition*. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130246/HiT-16-2-2014-eng.pdf?sequence=5&isAllowed=y>
- Chamova, J., & Stellalliance, A. B. (2017). "Mapping of HTA national organisations, programmes and processes in EU and Norway". Brussels: European Commission.
- de Wilde, S., Guchelaar, H. J., Herberts, C., Lowdell, M., Hildebrandt, M., Zandvliet, M., & Meij, P. (2016). "Development of cell therapy medicinal products by academic institutes". *Drug Discovery Today*, 21(8), 1206-1212.
- de Wilde, S., Guchelaar, H. J., Zandvliet, M. L., & Meij, P. (2016). "Clinical development of gene-and cell-based therapies: overview of the European landscape". *Molecular Therapy-Methods & Clinical Development*, 3, 16073.
- Die Spreu Vom Weizen Trennen*. Das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG). (2018).
- Bundministerium für Gesundheit (2020). *Die Spreu vom Weizen trennen*. [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5\\_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/Broschuere\\_Die\\_Spreu\\_vom\\_Weizen\\_trennen\\_-\\_Das\\_Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/Broschuere_Die_Spreu_vom_Weizen_trennen_-_Das_Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz.pdf).
- Eldem, T., & Eldem, B. (2018). "Ocular Drug, Gene and Cellular Delivery Systems and Advanced Therapy Medicinal Products". *Turkish Journal of Ophthalmology*, 48(3), 132.
- European Medicines Agency. (2014). *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)*. Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Rev 1), 90. EMA/873138/2011.
- Halioua-Haubold, C. L., Peyer, J. G., Smith, J. A., Arshad, Z., Scholz, M., Brindley, D. A., & MacLaren, R. E. (2017). "Focus: Genome Editing: Regulatory Considerations for Gene Therapy Products in the US, EU, and Japan". *The Yale journal of biology and medicine*, 90(4), 683.
- Hanna, E., Rémuzat, C., Auquier, P., & Toumi, M. (2016). "Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives". *Journal of market access & health policy*, 4(1), 31036.
- Hanna, E., Rémuzat, C., Auquier, P., & Toumi, M. (2017). "Gene therapies development: slow progress and promising prospect". *Journal of market access & health policy*, 5(1), 1265293.
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care. (2019). *HTA reports*. <https://www.iqwig.de/en/methods/results/hta-reports.7459.html>
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care. (2019). *Negative pressure wound therapy for wounds healing by primary intention*. <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/non-drug-interventions/n-projekte/n17-01b-negative-pressure-wound-therapy-for-wounds-healing-by-primary-intention.9666.html>
- Italian Medicines Agency. (2018). *Ministero della Salute*. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/en>.
- Ji, W., Bolander, J., Chai, Y. C., Katagiri, H., Marechal, M., & Luyten, F. P. (2017). "Toward advanced therapy medicinal products (ATMPs) Combining Bone Morphogenetic Proteins (BMP) and cells for bone regeneration". In *Bone Morphogenetic Proteins: Systems Biology Regulators*, (127-169).
- Jørgensen, J., & Kefalas, P. (2015). "Reimbursement of licensed cell and gene therapies across the major European healthcare markets". *Journal of market access & health policy*, 3(1), 29321.
- Kahveci, R., Koç, E. M., & Küçük, E. Ö. (2017). "Health technology assessment in Turkey". *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 33(3), 402.
- Karagöz, U., Kotmakçı, M., Akbaba, H., Çetintaş, V. B., & Kantarcı, G. (2018). "Preparation and characterization of non-viral gene delivery systems with pEGFP-C1 Plasmid DNA". *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 54(1).
- Klug, B., Celis, P., Carr, M., & Reinhardt, J. (2012).



“Regulatory structures for gene therapy medicinal products in the European Union”. In *Methods in enzymology*, Academic Press, 507, 337-354..

Laires, P., Inês, M., Gouveia, M., Mateus, C., Miguel, L. S., & Pinto, C. G. (2016). “The Challenges of Health Technology Assessment in Portugal”. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, 8(3), 24-34.

Maciulaitis, R., D'apote, L., Buchanan, A., Pioppo, L., & Schneider, C. K. (2012). “Clinical development of advanced therapy medicinal products in Europe: evidence that regulators must be proactive”. *Molecular Therapy*, 20(3), 479-482.

Mahla, R. S. (2016). “Stem cells applications in regenerative medicine and disease therapeutics”. *International journal of cell biology*.

Mao, A. S., & Mooney, D. J. (2015). “Regenerative medicine: current therapies and future directions”. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(47), 14452-14459.

Masseti, M., Aballéa, S., Videau, Y., Rémuzat, C., Roïz, J., & Toumi, M. (2015). “A comparison of HAS & NICE guidelines for the economic evaluation of health technologies in the context of their respective national health care systems and cultural environments”. *Journal of market access & health policy*, 3(1), 24966.

Migliaccio, G., & Pintus, C. (2012). “Role of the EU framework in regulation of stem cell-based products”. In *Mesenchymal Stem Cells-Basics and Clinical Application II* (287-299).

Ministry of Health (Portugal). (2019). *Health Technology Assessment Report*. <https://www.dgs.pt/>  
National Authority for Health. (2014). *Pricing & Reimbursement of Drugs and HTA Policies in France* [Fact Sheet]. France. [https://www.has.sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/pricing\\_reimbursement\\_of\\_drugs\\_and\\_hta\\_policies\\_in\\_france.pdf](https://www.has.sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/pricing_reimbursement_of_drugs_and_hta_policies_in_france.pdf).

National Institute for Health and Care Excellence. (2013). *Guide to the Methods of Technology Appraisal 2013*. <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781>.

National Institute for Health and Clinical Excellence. (2010). *Guidance on Cancer Services Improving Outcomes for People with Skin Tumours Including Melanoma* (Update). [https://www.nice.org.uk/guidance/csg8/resources/improving-outcomes-for-people-with-skin-tumours-including-](https://www.nice.org.uk/guidance/csg8/resources/improving-outcomes-for-people-with-skin-tumours-including-melanoma-2010)

[melanoma-2010-partial-update-pdf-773380189](https://www.nice.org.uk/guidance/csg8/resources/improving-outcomes-for-people-with-skin-tumours-including-melanoma-2010-partial-update-pdf-773380189).

Papadaki, M. (2017). “Adaptation through collaboration: developing novel platforms to advance the delivery of advanced therapies to patients”. *Frontiers in Medicine*, 4, 56.

Paul Ehrlich Institut. (2018). *Regulation*. <https://www.pei.de/EN/regulation/regulation-node.html;jsessionid=74951A6DF52E57B9F202A8B2D5D94F36.intranet242>

Petricciani, J., Hayakawa, T., Stacey, G., Trouvin, J. H., & Knezevic, I. (2017). “Scientific considerations for the regulatory evaluation of cell therapy products”. *Biologicals*, 50, 20-26.

Pimpinella, G., & Tartaglia, L. (2013). “Pharmacovigilance and the Italian medicines agency”. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*, 4(1), 4.

Pogue, R. E., Cavalcanti, D. P., Shanker, S., Andrade, R. V., Aguiar, L. R., de Carvalho, J. L., & Costa, F. F. (2018). “Rare genetic diseases: update on diagnosis, treatment and online resources”. *Drug discovery today*, 23(1), 187-195.

Smith, M., Zakrzewski, J., James, S., & Sadelain, M. (2018). “Posttransplant chimeric antigen receptor therapy”. *Blood*, 131(10), 1045-1052.

Templeton, N. S. (Ed.). (2008). “Gene And Cell Therapy: Therapeutic Mechanisms And Strategies”. Boca Raton: Crc Press.

Terzic, A., Pfenning, M. A., Gores, G. J., & Harper Jr, C. M. (2015). “Regenerative medicine build-out”. *Stem cells translational medicine*, 4(12), 1373-1379.

Theidel, U., & von der Schulenburg, J. M. G. (2016). “Benefit assessment in Germany: implications for price discounts”. *Health economics review*, 6(1), 33.

Touchot, N., & Flume, M. (2017). “Early insights from commercialization of gene therapies in Europe”. *Genes*, 8(2), 78.

Valton, J., Guyot, V., Boldajipour, B., Sommer, C., Pertel, T., Juillerat, A., ... & Poirot, L. (2018). “A versatile safeguard for chimeric antigen receptor T-cell immunotherapies”. *Scientific reports*, 8(1), 1-8.

Zylberberg, C., Charo, A., Haddock, R., Lin-Gibson, S., Lumelsky, N., & Petersen, T. (2017). “Manufacturing cell therapies: the paradigm shift in healthcare of this century”. *NAM Perspect*, 1-13.

# PALYATİF BAKIM MERKEZLERİNİN MALİYET ANALİZİ: DENİZLİ DEVLET HASTANESİ ÖRNEĞİ

Ayşe Nurper ÇALIŞKAN<sup>1</sup>, Serap DURUKAN KÖSE<sup>2+</sup>

## Özet

Gün geçtikçe, hasta ve yakınlarına verilen hizmet kalitesinin önemi artmaktadır. Yaşlı nüfusun artması, hastalıkların kronikleşmesi ve hastalara uygulanan tedavilerin sonuç vermemesi ile birlikte terminal dönem hastaları ve ailelerinin yaşam konforunun korunmasına önem verilmeye başlanmıştır. Bu açıdan palyatif bakım önemli bir yere sahiptir. Yeni bir hizmet alanı olan palyatif bakımın yalnızca tıbbi tedavi hizmeti sunmaması, hasta ile birlikte yakınlarının da kültürel, dinsel ve kişisel değerlerine duyarlı kalarak gerekli sosyal, manevi ve fiziksel ihtiyaçlarını karşılamalarına yardımcı olan bir hizmet alanı olması nedeniyle tıp dünyasında kendine kısa sürede yer edinmiştir. Bu çalışma sağlık alanında yeni bir hizmet dalı olan palyatif bakımın maliyet analizini yapma amacıyla yapılmıştır. Çalışmanın örneklemini, 01.05.2016-31.10.2016 tarihleri arasında, Denizli ilindeki “Denizli Devlet Hastanesi Palyatif Bakım Merkezi” oluşturmaktadır. Araştırmada temel olarak “Fiili – Tam - Sipariş Maliyet Yöntemi” kullanılmıştır. Maliyet verilerinin toplanmasında Tekdüzen Muhasebe Sistemi’nin (TMS) genel gider yeri ve gider çeşidi sınıflandırılmasına uygun bir gider dağıtım tablosu kullanılmıştır. Yapılan çalışma sonucunda Palyatif Bakım Merkezinin toplam maliyeti 1.034.235,29 TL olarak bulunmuştur. Toplam maliyetin %36’sını ilk madde ve malzeme giderleri, %33’ünü personel giderleri, %20’sini dışarıdan sağlanan fayda ve hizmetler, %7’sini kamu payları ve %3’ünü amortisman ve tükenme payları oluşturmaktadır. Altı aylık dönemde merkez toplamda 876.000 TL gelir etmiştir. Denizli Devlet Hastanesi Palyatif Bakım Merkezi’nde yürütülen bu çalışmada, merkez elde ettiği gelir ile giderlerini karşılayamamıştır ve toplamında 158.235,29 TL zarar etmiştir. Gelir, gününbirlik tedavi şeklinde hesaplandığı için, gün başına 54,19 TL zarar edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Palyatif Bakım, Hastaneler, Maliyet Analizi

## COST ANALYSIS OF PALLIATIVE CARE CENTERS: EXAMPLE OF DENİZLİ STATE HOSPITAL

### Abstract

The quality of service offered to patients and their relatives is growing in importance every day. With the increase in elderly population, diseases becoming chronic and inefficiency of treatments administered to patients, it started to gain significance to preserve the comfort of patients with terminal diseases and of their family. Palliative care has a significant place in this respect. Being a new service area, palliative care established itself in the medical world in a short time as it not only provides medical treatment service, is also sensitive to the cultural, religious and personal values of patients and their relatives, and helps them meet their social, spiritual and physical needs. This study aimed at conducting a cost analysis of palliative care as a new service branch in healthcare field. The sample of the study was “Denizli State Hospital Palliative Care Center” in Denizli for the period between 1 May 2016 and 31 October 2016. The research mainly used “Actual - Full - Order Cost Method”. When gathering the cost data, the study used a cost apportionment statement which was compatible with the overall expense item and expense type classification of the Uniform Accounting System (UAS). The study found that total cost of the Palliative Care Center was TRY 1.034.235,29. 36% of the total cost consisted of raw material and supply costs, 33% staff costs, 20% external benefits and services, 7% public shares and 3% depreciation and wear and tear allowance. In the six month period, the center had an income of TRY 876.000 in total. The study conducted in Denizli State Hospital Palliative Care Center revealed that the center’s income could not meet its expenses, and it lost TRY 158.235,29 in total. As income was calculated as same-day treatment, the center lost TRY 54.19 per day.

**Key Words:** Palliative Care, Hospitals, Cost Analysis

*Gönderim Tarihi (Received): 16.11.2020, Kabul Tarihi (Accepted): 08.01.2021*

1. Denizli Valiliği, <https://orcid.org/0000-0003-3064-1127>, nuper\_13@hotmail.com

2. Sağlık Yönetimi Bölümü, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, <https://orcid.org/0000-0001-5000-0664>, sdurukankose@mu.edu.tr

+ Sorumlu Yazar: Serap DURUKAN KÖSE, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Menteşe/MUĞLA, 0252 211 5457, [sdurukankose@mu.edu.tr](mailto:sdurukankose@mu.edu.tr)

*Atıf için (cite this paper): Çalışkan, A. Durukan Köse, S. (2020). Palyatif Bakım Merkezlerinin Maliyet Analizi: Denizli Devlet Hastanesi Örneği, Eurasian Journal of Health Technology Assessment, 4 (2), 68-89.*

## 1. Giriş

“Palyatif Bakım” terimini ilk kez 1973 yılında Balfour Mount kullanmış; 1987 yılında ise, bu alan İngiltere’de ‘palyatif tıp’ adı verilen bir tıp uzmanlığı haline gelmiştir (Pastrana vd., 2008: 222-223). Dünya genelinde nüfusun yaşlanması, yükselen yaşam beklentisi ve artan kronik hastalıklar, son yüzyılda gerçekleşen tıbbi bilgi ve teknolojideki gelişmeler, tedavi olanaklarının artması ve epidemiyolojik geçişler, yaşamının son aşamasında olan bireyler için palyatif bakım ihtiyacını ortaya çıkarmıştır (Kabalak vd., 2012: 122) ve palyatif bakım yeni disiplin olmasına karşın tıbbın diğer alanları içinde hızlı bir şekilde kendine yer edinmiştir (WHO-WPCA, 2014: 2). Palyatif bakım ilk olarak “ölüm bakımı” adıyla ortaya çıkmış, birkaç yıl sonra “terminal bakım” olarak değişmiştir. Günümüzde tıp alanında “hospis”, “hospis bakımı”, “yaşam sonu bakım”, “sürekli bakım ünitesi” ve “bakımın sürekliliği” gibi terimlerle birlikte kullanılmaktadır. Ancak bu farklı isimlendirmeler palyatif bakım kavramını tam olarak yansıtmamaktadır (Pastrana vd., 2008: 222). Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ, 2002) tanımına göre palyatif bakım; fiziksel, psikososyal ve ruhsal sorunların erken teşhisi, kapsamlı değerlendirilmesi ve de ağrı ve diğer problemlerin tedavisi ile yaşamı tehdit eden hastalığın verdiği acının önlenmesi ve hafifletilmesine yönelik uygulamaların yer aldığı ve bu yolla hastanın ve ailelerinin yaşam

kalitesini geliştiren bir yaklaşımdır (WHO-WPCA, 2014: 5).

Palyatif bakım, hasta ve hasta yakınlarının sosyo-demografik özelliklerini göz önünde bulunduran bir tedavi süreci planlayarak bu süreci devamlı ve açık hale getirme üzerine kurulmuştur. Palyatif bakım sadece hastalara yönelik olmayıp aynı zamanda hastanın ailesine yönelik verilen hizmetleri de kapsamaktadır. Palyatif bakım hizmetlerinin asıl amacı hasta ve hasta yakınlarının, hastanın yaşamı süresince ve ölümünden sonra yas ile ortaya çıkabilecek fiziksel ve duygusal problemler açısından desteklenmesi, aktif bir yaşam sürdürebilmesinin sağlanması, hastalığın neden olduğu semptomların önlenmesi ya da hafifletilmesine yönelik farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemler kullanılarak, hastanın yaşam kalitesinin olabildiğince yükseltilmesidir (Muller-Busch, 2012; Kahveci & Gökçınar, 2014).

Palyatif bakım uygulamaları genel olarak (Liben, Papadatou & Wolfe., 2008; Akyüz, 2014);

- Ölüme kadar hastanın olabildiğince aktif olarak yaşamını sürdürmesine destek sunmaktadır,
- Ölümü hızlandırma ya da geciktirme gibi bir amacı yoktur,

- Ağrı ve diğer rahatsız edici semptomların giderilmesini sağlamaktadır,
- Hasta bakımının psikolojik ve manevi yönlerini bütünleştirmektedir,
- Yaşam kalitesini artırmakta ve hastalığın seyrini olumlu olarak etkileyebilmektedir,
- Hasta ve ailesinin gereksinimlerini karşılamak için bir ekip yaklaşımı kullanılmaktadır,
- Hastanın hastalığı süresince ve kayıptan sonra ailenin bununla başa çıkmasına yardım etmek için destek sunmaktadır.

Palyatif bakım ekibi farklı disiplinlerin bir araya gelmesiyle oluşmaktadır. Genel olarak ekipte; doktorlar (palyatif bakım uzmanları, medikal onkologlar, algologlar), hemşireler (palyatif bakım uzman hemşireler, klinik hemşireler), sosyal çalışmacı, psikiyatristler ve psikologlar, farmakologlar ve din adamları yer almaktadır. Bunun yanında aile üyeleri, gönüllüler, sivil toplum kuruluşları gibi hasta bakımı sağlayanlar da ekip içinde yer almaktadır. Ayrıca hastanın gereksinimlerine göre medikal onkolog, radyasyon onkoloğu, anestezi uzmanı, iç hastalıkları uzmanı, psikiyatri uzmanı, göğüs hastalıkları uzmanı, rehabilitasyon ekibi (fizik tedavi uzmanı, masaj terapisti), genel cerrahi uzmanları ekibe destek olabilirler. Ekip lideri hastanın durumuna göre değişiklik gösterebilmektedir (Akyüz, 2014; Utlı, 2015).

Ülkemizde yaşamı tehdit eden hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkan sorunlarla karşılaşan hastalarda ağrı ve diğer semptomları erken tanımlamak ve değerlendirmek, bu kişilere ve aile bireylerine tıbbi, psikolojik, sosyal ve manevi destek vererek acılarını hafifletmek veya önlemek, yaşam kalitesini geliştirmek için; Sağlık Bakanlığı'na ve bağlı kuruluşlarına, üniversitelere, belediye ve özel sağlık kuruluşlarına ait sağlık hizmet sunucularına bağlı olarak faaliyet göstermek üzere palyatif bakım merkezlerinin kurulması, bu birimlerin işleyişini, fiziki şartlarını, bulundurulması gereken araç, gereç ve personel asgari standardını, personelin görev yetki ve sorumluluklarını ve uygulamanın denetimine ilişkin usul ve esaslarını belirlemek amacıyla 09.10.2014 tarihli ve 640 sayılı "Palyatif Bakım Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Yönerge" hazırlanmıştır. Daha sonra bu yönerge yürürlükten kaldırılarak, 07/07/2015 tarih ve 253 sayılı makam oluruyla "Palyatif Bakım Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Yönerge" yürürlüğe konulmuştur (Sağlık Hizmet Daire Başkanlığı, Erişim 15.12.2016).

Sağlık Bakanlığı'nın hazırladığı yönergelerle; palyatif bakımın tanımlanması ve kurumsallaşması, palyatif bakım bilincinin geliştirilmesi, palyatif bakım hizmetlerinin aşamalı olarak 2023 yılına kadar

yaygınlaştırılması, palyatif bakım alanında eğitilmiş ve deneyimli profesyonel ekiplerin oluşturulması, palyatif bakım ihtiyacı duyan tüm hastaların bu hizmeti alması amaçlanmaktadır (Uyar, 2015). Bu yönergenin 12. maddesine göre Palyatif Bakım Merkezlerinde aşağıdaki hizmetler sunulmaktadır:

- a) Muayene, tetkik, tahlil, tedavi, tıbbi bakım ve rehabilitasyon hizmetleri verilir.
- b) Psikososyal destek, psikososyal değerlendirme (sıkıntı, anksiyete, depresyon, umut, kayıp, yas, keder ve kendine bakmak), ağrı yönetimi (opioid kullanımı), ilaç, tıbbi cihaz ve malzeme kullanımına ilişkin sağlık raporlarının çıkarılması sağlanır.
- c) Merkez, tedavisi düzenlenmiş hastalar için, aile hekimi ve evde sağlık hizmetleri birimleriyle gerekli koordinasyon sağlayarak hizmetin hastanın tıbbi, psikolojik ve sosyal durumunun gerektirdiği seviyede verilmesi sağlanır.
- ç) Yatarak tedavi gören hastalar stabil hale getirilerek idame tedavisinin aile hekimi veya evde sağlık hizmetlerince devamı sağlanır.
- d) Hizmetler klinik ortamda ve poliklinik şartlarında verilir.

Yönergeye göre, sağlık kurumlarının bünyesinde açılacak olan merkezlerin yatak sayısı, hastanenin yatak sayısı 100 ve altı ise %25'ini, 101-300 arası ise %20'sini, 301-500

arası ise %17'sini, 501 ve üstü ise %15'ini geçmemelidir. Ayrıca Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu'na (TKHK) bağlı hastanelerde faaliyet gösterecek merkezlerdeki toplam yatak sayısı, TKHK'nın toplam I., II. ve III. seviye yoğun bakım yatak sayısının %50'sini geçmemelidir (md 6). Sağlık Bakanlığı 2010 yılında Türkiye Onkoloji Hizmetleri Yeniden Yapılanma Programı kapsamında Palyatif Bakım Organizasyon Modeli Geliştirilmesi için çalışmalar yapmıştır. 2010 yılında yayınlanan bir çalışmaya göre, Türkiye'de Sağlık Bakanlığı bünyesinde 2, üniversitelerde 7, özel kuruluşlarda 1 tane olmak üzere toplam 10 adet palyatif bakım merkezi bulunmaktadır (Demir, 2016). 2017 yılına gelindiğinde Sağlık Bakanlığı bünyesindeki palyatif bakım merkezinin sayısı hızla artmış ve 76 ilde palyatif bakım hizmeti sunulan yatak sayısı 2.585'e (TKHK, Erişim 17.01.2017); 2019 yılında ise 399 sağlık tesisi tarafından 81 ilde palyatif bakım hizmeti sunulan yatak sayısı 5.356'ya ulaşmıştır (khgmozellikli.saglik.gov.tr., Erişim Tarihi: 06.11.2019).

Yukarıda ifade edildiği üzere palyatif bakım hizmetlerinin sunumu çok farklı meslek grupları tarafından gerçekleştirilmektedir. Farklı uzmanlık alanları gerektiren hizmetlerin sunumunda, sağlık sektörünün de başlıca sorunlarından olan kıt kaynakların etkin ve verimli bir şekilde kullanılması gerekmektedir.

Sağlık sektöründe yeni bir alan olan ve her geçen gün ünite sayısı hızla artan palyatif bakım hizmetlerinin sunumuna bütçeden ne kadar pay ayrılması gerektiği, sunulan hizmetlerin daha iyi olabilmesi için ne kadar yatırım yapılması gerektiği ve kaynakların en iyi şekilde kullanılması konusunda sorular sorulara yapılacak olan maliyet analizleri yardımcı olacaktır. Bu çalışmanın amacı, bir kamu sağlık kuruluşunda hizmet sunan palyatif bakım merkezinin maliyet analizini yapmaktır.

## 2. Palyatif Bakım Merkezlerinin Maliyet Analizi: Denizli Devlet Hastanesi Örneği

Denizli’de palyatif bakım gereksinimi olan hastaların yaşamlarının bu döneminde yaşam kalitelerini artırma ve semptom yönetimi amaçlı örgütlenme modeli geliştirmek amacıyla 2016 yılında İl Sağlık Müdürlüğü tarafından palyatif bakım çalışmaları başlatılmıştır. İlk hasta yatışı 2 Mayıs 2016 tarihinde gerçekleşen Denizli Devlet Hastanesi Palyatif Bakım Merkezi 12 odalı ve toplamda 35 yatak ile hizmete girmiştir.

## 3. Yöntem

### 3.1. Araştırmanın Amacı ve Önemi

Bu çalışmada, Denizli Devlet Hastanesi bünyesinde hizmet sunan Palyatif Bakım Merkezinin 01.05.2016-31.10.2016 tarihleri arasında sunduğu hizmetlerin maliyet analizi yapılmıştır. Maliyet analizlerinden elde edilecek bilgiler doğrultusunda, sağlık

yöneticilerinin bu konuda sağlık politikası oluşturmasına katkıda bulunulacağı düşünülmektedir.

### 3.2. Veri Kaynakları

Araştırmada kullanılan finansal veri kaynakları aşağıda belirtilmiştir:

- Devlet hastanelerinde Döner Sermaye (DS) mizanı, DS bilançosu, DS gelir tablosu, DS gelir ve gider cetvelleri, Genel Bütçe (GB) bütçe giderleri ve ödeme emri cetvelleri, bordro kayıtları, Taşınır Mal Muhasebesi kayıt ve tabloları ve de hastane bilgi sistemi kayıtları kullanılmıştır.
- Sağlık hizmeti üretim miktarlarının belirlenmesinde istatistik raporlarından yararlanılmıştır.
- Ayrıca gerekli durumlarda gider merkezlerinin yöneticilerinin uzman görüşlerine de veri kaynağı olarak başvurulmuştur.

### 3.3. Araştırmanın Yöntemi

Araştırmada temel olarak “fiili – tam - sipariş maliyet yöntemleri” kullanılmıştır. “Fiili maliyet yöntemi” maliyet dönemi tamamlandıktan sonra geriye dönük (retrospektif) yöntemle veri toplamaya uygun olması nedeniyle tercih edilmiştir. Elde edilen veriler maliyet unsurları açısından tam maliyet yöntemine uygun olduğundan veriler işlenirken “tam maliyet yöntemi”

kullanılmıştır. Maliyet verilerinde sabitlik veya değişkenliğe özgü bir ayrıntıya gidilmemiştir. Bu yönteminin tercih edilmesinin ikinci bir nedeni de kamu muhasebesi içinde verilerin tam maliyet yöntemine uygun olarak toplanmasıdır.

Maliyet verilerinin toplanılmasında Tekdüzen Muhasebe Sistemi'nin (TMS) genel gider yeri ve gider çeşidi sınıflandırılmasına uygun bir gider dağıtım tablosu kullanılmıştır. Bilgilerin objektif belgelere dayandırılmasına, tahmin ve varsayımlardan olabildiğince kaçınılmasına özen gösterilmiştir. Toplanan verilerin analizinde Excel paket programı kullanılmıştır.

Araştırma izni Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 21.06.2017 tarih ve 33 sayılı numarası ile alınmıştır.

### 3.4. Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırmanın sınırlılıkları maddeler halinde aşağıda sunulmaktadır:

- Araştırma bir palyatif bakım merkezinde gerçekleştirildiğinden, sonuçların diğer merkezlere genellenmesi olası değildir.
- Çalışmanın yürütüldüğü Palyatif Bakım Merkezinin verileri açıldığı ilk altı ay ile sınırlıdır.

- Merkezde hizmet sunulan hastaların demografik ve tıbbi verileri elde edilemediği için maliyetleri etkileyen diğer unsurların etkisine çalışmada yer verilememiştir.
- Araştırma yapılan hastaneden alınan verilerin tam ve doğru olduğu kabul edilmiştir.
- Araştırma sadece Palyatif Bakım Merkezinde yapıldığı için dışarıdan sağlanan fayda ve hizmet giderlerini tespit ederken sadece hizmet alınan firmalara ödenen tutarlar analize dahil edilmiş; hastanede ilgili hizmetlere ait birimlerin giderleri hesaplamalara dahil edilememiştir.
- Dışarıdan sağlanan hizmetlerden çamaşırhane hizmet alım gideri hastane genelinde elde edilmiş; ancak gider dağıtımını sağlayacak dağıtım anahtarları tespit edilememiştir. Bu nedenle merkezin bu giderlerden aldığı pay hesaplamalara dahil edilememiştir.
- Merkezde yatan hastaların hastane laboratuvarlarından ya da radyoloji ünitesinden faydalanmadığı ifade edildiği için analizlere dahil edilmemiştir.

### 4. Bulgular

Araştırmada edinilen veriler Tekdüzen Muhasebe sistemindeki gider çeşitlerine göre gruplandırılmıştır. Araştırmada kullanılan dağıtım anahtarı aşağıda verilmiştir.

Tablo 1. Dağıtım Anahtarı

	Gider Türü	Dağıtım Anahtarları Ölçütü
1	İlk Madde ve Malzeme Giderleri	Dönem içi birime ait tüketim miktarları
2	Personel Giderleri (İşçilik Giderleri)	Hekim ve hemşire giderleri ücret bordroları; tıbbi sekreter personeli gideri için hizmet alım hakedişleri
3	Dışarıdan Sağlanan Fayda ve Hizmetler	
3.a	Elektrik, Su ve Doğalgaz	Hastane geneline ait elektrik, su ve doğalgaz faturaları ve birim maliyet için kapalı alan (m2) verisi
3.b	Haberleşme Giderleri	Hastane geneline ait telefon faturaları ve telefon sayıları
4	Dışarıdan Sağlanan Hizmet Giderleri	
4.a	Temizlik Hizmeti Gideri	Temizlik hizmetinde görevli kişi sayısı
4.b	Yemek Hizmeti Gideri	Birimde görevli personel, hasta ve refakatçi sayısı ve öğün sayısı
4.c	Güvenlik hizmeti Alımları	Görevli kişi sayısı ve kapalı alan verisi (m2) verisi
4.d	Bilgi İşlem Hizmeti Alımları	Toplam PC sayısı ve Birime ait PC sayısı
4.e	İlaçlama, Dezenfeksiyon ve Yüzey Temizleme Hizmeti Alım Giderleri	Hastane ve Palyatif Bakım Merkezi kapalı alan (m2) verisi
4.f	Tehlikeli Atık, Tıbbi Atık İmha ve Taşıma Hizmeti Alım Giderleri	Tehlikeli atık ve tıbbi atık miktarı (Kg)
5	Vergi Resim ve Harçlar	
5.a	Kanuni Yükümlülükler (Kamu Payları)	Palyatif Bakım Merkezi toplam geliri, Zorunlu mali sigorta (risk grubu ve prim tutarı)
6	Amortismanlar ve Tükenme Payları	
6.a	Maddi Duran Varlık Amortismanları	
6.a.1	Binalar Amortisman Giderleri	Palyatif Bakım Merkezi inşası için yapılan sözleşme bedeli ve amortisman oranları
6.a.2	Tesis, Makine ve Cihazlar Amortisman Giderleri	Tesis, Makine ve Cihaz alın tutarı ve miktarı
6.a.3	Demirbaş Amortisman Giderleri	Demirbaş alım tutarı ve miktarı

#### 4.1. İlk Madde ve Malzeme Giderleri

Palyatif bakım merkezinin ilk madde ve malzeme maliyetleri; ilaç ve tıbbi sarf malzemesi, büro malzemesi (kırtasiye), temizlik malzemesi ve mefruşat malzemesi maliyetlerinden oluşmaktadır. İlaç giderleri eczane kayıtlarından; diğer ilk madde ve

malzeme gider tutarları ise hastane Taşınır Mal muhasebesi 13 (Taşınır Sayım ve Döküm Cetveli) veya 14 (Harcama Birimi Taşınır Yönetim Hesabı Cetveli) numaralı cetvellerinin dönem içi tüketim sütunundaki toplamlarından alınmıştır. İlaç giderlerinin tutarı eczane tarafından altı aylık toplam olarak



alınabilmiş; aylık olarak elde edilememiştir. Bu nedenle Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) üzerinden ilaç giderlerine ulaşılmaya çalışılmış; sağlıklı veri elde edilemediği için eczanenin verdiği kayıtlar baz alınmıştır. Analizin yapıldığı altı aylık dönemde merkezin ilk madde ve malzeme giderlerinin toplamı 376.787,80 TL olarak gerçekleşmiştir.

#### 4.2. Personel Giderleri

Palyatif bakım merkezinin işçilik maliyetleri hekim ve hemşire giderleri için Maaş Tahakkuk birimi ücret bordroları; tıbbi sekreter personeli gideri için gider tahakkuk biriminden hizmet alım hakedişleri incelenerek elde edilmiştir. Merkezde hizmet sunan personel dağılımı aylara göre aşağıdaki tabloda yer almaktadır.

Tablo 2. Palyatif Bakım Merkezinde Çalışan Personel Sayısı

AYLAR	Doktor Sayısı	Hemşire Sayısı	Tıbbi Sekreter Sayısı
Mayıs	1	6	-
Haziran	2	6	-
Temmuz	2	7	1
Ağustos	2	13	1
Eylül	2	16	1
Ekim	2	15	1

Palyatif Bakım Merkezinde 4-6 kişi arasında temizlik personeli ve 1 kişi güvenlik personeli olarak hizmet vermektedir. Ancak bu hizmetler dışarıdan satın alındığı için, giderler dışarıdan sağlanan fayda ve hizmetler bölümünde irdelenmiştir. Mayıs-Ekim 2016

aylarında merkezin personel giderlerinin toplamı 345.360,35 TL olarak gerçekleşmiştir.

#### 4.3. Dışarıdan Sağlanan Fayda ve Hizmetler Elektrik, Su ve Doğalgaz Gideri

Hastanenin 2016 yılı Mayıs-Ekim aylarına ait elektrik, su ve doğalgaz faturaları Gider Tahakkuk Biriminden elde edilmiştir. Birime özel sayaçlar olmaması sebebiyle dağıtım ölçütü olarak kapalı alan (m<sup>2</sup>) kullanılmıştır. İlgili giderler hastanenin toplam kapalı alanına (38.399 m<sup>2</sup>) oranlanıp, merkezin alanı (866,7 m<sup>2</sup>) ile çarpılarak birime düşen miktar tespit edilmiştir. Su gideri toplamı 291.436,80 TL olup, Palyatif Bakım Merkezine düşen tutar 6.577,99 TL'dir. Elektrik giderinin toplamı 1.301.931,90 TL olup, Palyatif Bakım Merkezine düşen tutar 29.385,78 TL'dir. Son olarak doğalgaz gideri toplamı 265.910,24 TL olup, Palyatif Bakım Merkezine düşen tutar 6.001,83 TL'dir.

#### Haberleşme Giderleri

Hastanenin 2016 yılı Mayıs-Ekim aylarına ait telefon faturaları Gider Tahakkuk Biriminden elde edilmiştir. Gider tutarı, hasta odalarındaki telefon sayıları düşülerek hastanenin toplam telefon sayısına (1.262 adet) oranlanıp, merkezin telefon sayısı (3 adet) ile çarpılarak birime düşen miktar tespit edilmiştir. Analiz yapılan dönemde ünite yeni açıldığı için telefon sayısı azdır; bu sebeple giderden aldığı pay da düşük tutarda gerçekleşmiştir. Hastanenin toplam telefon gideri toplamı

26.446,00 TL olup, Palyatif Bakım Merkezine düşen tutar 62,87 TL olmuştur.

### **Temizlik Hizmeti Giderleri**

Temizlik hizmeti hastanede üretilmeyip, dışarıdan sağlanan hizmet durumundadır. Temizlik hizmetinde görevli kişi sayısı verisi elde edilebildiği için, gider dağıtımında kapalı alan verisi yerine personel sayısı kullanımı tercih edilmiştir. 2016 yılı temizlik hizmet alım ihalesi için yapılan sözleşmeye göre toplamında 323 temizlik personeli hastanede görev almaktadır. Palyatif Bakım Merkezinde ise Mayıs ve Haziran aylarında 4 kişi, Temmuz-Ekim aylarında ise 6 kişi hizmet sunmuştur.

Hastanenin 2016 yılı Mayıs-Ekim ayları boyunca temizlik hizmeti gider toplamı 5.771.668,91 TL olup, gider dağıtımı sonucunda Palyatif Bakım Merkezine düşen pay toplamda 97.801,36 TL'dir.

### **Yemek Hizmeti Giderleri**

Hastane kuralları gereği Palyatif Bakım Merkezinde her hasta için refakatçi bulunmak zorundadır. Bir hasta için refakatçi sayısı kaç olursa olsun sadece bir refakatçi için yemek verilebilmektedir. Merkezde yemek yiyebilen hasta sayısının az olduğu ifade edilmiş; ancak tam sayı elde edilememiş, bu nedenle de uzman görüşüne başvurulmuştur. Hastaların ancak üçte birinin yemek yiyebildiği ve bu

yemeklerinde diyet olduğu belirtilmiştir. Ayrıca personelin yemek öğün sayısı, dışarıdan sağlanan personelin de öğün sayıları eklenerek ve her ay 30 gün olarak değerlendirilerek normal yemek üzerinden hesaplamalara dahil edilmiştir. Güvenlik görevlisi aynı zamanda erişkin yoğun bakıma hizmet sunduğu için öğün sayısının yarısı alınmıştır. 2016 yılı yemek hizmeti alım ihalesi için yapılan sözleşmeye göre diyet veya normal ayırımı yapılmaksızın her bir kahvaltı için 2,05 TL, yemek için ise 3,98 TL bedel ödenmektedir. Merkezin toplam yemek hizmeti gideri toplamında 37.086,39 TL'dir.

### **Güvenlik Hizmeti Alımları**

Güvenlik hizmeti hastanede üretilmeyip, dışarıdan sağlanan hizmet durumundadır. Palyatif Bakım Merkezinin güvenlik hizmetinden aldığı payı belirleyebilmek için hem görevli kişi sayısı verisi, hem de kapalı alan verisi kullanılmıştır. 2016 yılı güvenlik hizmet alım ihalesi için yapılan sözleşmeye göre toplamında 88 güvenlik görevlisi hastanede görev yapmıştır. Palyatif Bakım Merkezi ile birlikte Erişkin Yoğun Bakım birimde 1 güvenlik görevlisi hizmet sunmuştur. Merkezin güvenlik hizmeti gider dağıtımından ne kadar pay aldığını tespit etmek için önce güvenlik hizmeti toplam gideri görevli kişi sayısına oranlanmıştır. Bu tutar aynı zamanda Erişkin Yoğun Bakım ve Palyatif Bakım Merkezine dağıtılacak tutardır.

Palyatif Bakım Merkezinin ve Erişkin Yoğun Bakımın kapalı alanı aynı olduğu için (866,70m<sup>2</sup>) giderin %50'si Palyatif Bakım Merkezi'ne aktarılmıştır.

Hastanenin 2016 yılı Mayıs-Ekim ayları boyunca güvenlik hizmeti gider toplamı 1.534.123,36 TL olup, gider dağıtımını sonucunda Palyatif Bakım Merkezine düşen pay toplamda 8.716,61 TL'dir.

### ***Bilgi İşlem Hizmeti Alımları***

Bilgi işlem hizmet alımı gideri olarak hastane Mayıs-Ekim 2016 tarihleri arasında toplamında 249.784,67 TL ödemiştir. Bu giderin dağıtımında hastanedeki (915 adet) ve Palyatif Bakım Merkezindeki (4 adet) PC sayıları kullanılmıştır. Gider tutarı toplam PC sayısına bölünüp, merkezdeki PC sayısı ile çarpılmıştır. Palyatif Bakım Merkezine düşen pay ise 1.091,95 TL'dir.

### ***İlaçlama, Dezenfeksiyon ve Yüzey Temizleme Hizmet Alım Giderleri***

İlaçlama gider toplamı hastanenin toplam kapalı alanına (38.399 m<sup>2</sup>) oranlanıp, merkezin alanı (866,7 m<sup>2</sup>) ile çarpılarak birime düşen miktar tespit edilmiştir. İlaçlama gider toplamı 3.433,50 TL olup, Palyatif Bakım Merkezine düşen tutar ise 77,50 TL'dir.

### ***Tehlikeli Atık, Tıbbi Atık İmha ve Taşıma Hizmeti Alım Giderleri***

Hastane tehlikeli atık, tıbbi atık imha ve taşıma hizmeti için Mayıs-Ekim 2016 tarihleri arasında toplamında 2.432 kg tehlikeli atık imha ve taşıma hizmeti için 13.443,14 TL, 160.702 kg tıbbi atık imha ve taşıma hizmeti için 408.500,24 TL ödemiştir. Biyomedikal mühendislik biriminden alınan veriler doğrultusunda ilgili dönemde merkezde 28,8 kg tehlikeli atık çıktığı bildirilmiştir. Tehlikeli atık imha ve taşıma hizmeti için ödenen tutar, toplam tehlikeli atık ağırlığıyla oranlanmış ve kg başına bedel tespit edilmiş; daha sonrada birimden çıkan miktarla çarpılmıştır. Toplamda 159,20 TL tehlikeli atık imha ve taşıma gideri gerçekleşmiştir.

İlgili döneme ait merkezin tıbbi atık verisi elde edilememiş, gider dağıtımında dağıtım anahtarı olarak kullanılmak üzere 01.05.2019-15.05.2019 tarihleri arasında birimin tıbbi atık verisi kg bazında kayıt altına alınmıştır. On beş günlük verinin ortalaması alınarak günlük ortalama tıbbi atık verisine ulaşılmış ve altı ay için hesaplama yapılmıştır (bir ay 30 gün kabul edilmiştir). Gider dağıtımında hesaplanan bu veri kullanılmıştır. Toplamında 21.282,04 TL tıbbi atık imha ve taşıma gideri gerçekleşmiştir.

### ***4.4. Vergi Resim ve Harçlar***

#### ***Kanuni Yükümlülükler (Kamu Payları)***

Mevzuat gereğince tahakkukun %5'i Merkez Hissesi ve %1'i Hazine Hissesi, tahsilatın %1'i ise Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme

Kurumu (SHÇEK) payı olarak aktarılmaktadır. Palyatif Bakım Merkezinde yatan hastaların işlemleri gününbirlik tedavi kapsamında değerlendirilmektedir ve 2016 yılı için günlük 300 TL gelir ile yatılan gün sayısı çarpılmıştır. Merkezin gelir tutarı belirlendikten sonra ilgili giderlerin tespiti için yukarıda verilen oranlarla çarpılmıştır. Ayrıca yine yasa gereği Mesleki Sorumluluk Sigortası merkezde çalışan hekim sayısı ve uzmanlık dalı baz alınarak hesaplamalara dahil edilmiştir.

27648 sayılı ve 21.07.2010 tarihli Resmî Gazete’de yayınlanan “Tıbbi Kötü Uygulamaya İlişkin Zorunlu Mali Sorumluluk Sigortasında Kurum Katkısına İlişkin Usul ve Esaslara Dair Tebliğ” ile tıbbi kötü uygulamaya ilişkin sorumluluk sigortası zorunlu hale gelmiştir. Tebliğe göre; kamu ve özel sağlık kurum ve kuruluşlarında çalışan ayrıca mesleklerini serbest olarak icra eden hekimler, diş hekimleri ve tıpta uzmanlık mevzuatına göre uzman olanlar, tıbbi kötü uygulamadan doğacak ve kendilerinden talep edilebilecek zararlar ile bu nedenle kendilerine yapılacak rüculara karşı sigorta yaptırmak zorundadır.

Kamu sağlık kurum ve kuruluşlarında çalışanların sigorta priminin yarısı kendilerince ödenirken; diğer yarısı eğer kurumun döner sermayesi varsa döner sermayeden yoksa kurum bütçelerinden

ödenmektedir. Geri ödemeler, sigortaya ilişkin poliçe veya sigorta şirketi ya da sigorta acentesinin kaşesini taşıyan prim ödeme makbuzunun bir örneğinin ibrazı üzerine ilgili kurum tarafından en geç otuz gün içinde yapılmaktadır. Prim miktarları branşlara göre farklılık göstermektedir. Zarar riskinin düşük veya yüksek olmasına göre risk grupları oluşturulmuş ve zararın yüksek olduğu branşlarda prim miktarı daha yüksek, düşük olduğu branşlarda daha düşük olmaktadır.

Merkezde hizmet sunan hekimlerin uzmanlık alanları Anesteziyoloji ve Reanimasyon olup; bu alanda hizmet sunan hekimler 4. Risk grubundadır. İlk kez yapılacak sigortalarda prim tutarları 4. Risk grubu için aylık 750 TL’dir. Bir önceki yıl ya da bir önceki sözleşme süresi içinde herhangi bir ihbar ya da tazminat ödemesi yapılmaması durumunda, sonraki sigorta sözleşmesinde uygulanacak prim indirimi oranı bir üst basamağa göre belirlenmektedir. Üç ya da daha fazla yıl tazminat ödenmemesi durumunda azami indirim oranı %20’dir (Türkiye Sigorta Birliği, 2019). Bu indirim oranları da dikkate alınarak Mayıs ayında bir hekim için, diğer aylarda iki hekim için mesleki zorunluluk sigortası hesaplanmıştır. Kamu paylarına ait hesaplamalar Tablo 3’de yer almaktadır.

#### **4.5. Amortismanlar ve Tükenme Payları**

Amortismanlar ve tükenme payları, maddi ve maddi olmayan duran varlıklar ile, özel

tükenmeye tabi varlıklar için ayrılan amortisman giderleri ile tükenme paylarını kapsamaktadır. Palyatif Bakım Merkezi için

maddi duran varlık amortisman hesaplaması yapılmıştır.

Tablo 3. Palyatif Bakım Merkezi Kamu Payları

KAMU PAYLARI	MAYIS	HAZİRAN	TEMMUZ	AĞUSTOS	EYLÜL	EKİM
AYLIK YATILAN GÜN SAYISI	68	384	468	601	625	774
GELİR	20.400,00	115.200,00	140.400,00	180.300,00	187.500,00	232.200,00
MERKEZ HİSSESİ	1.020,00	5.760,00	7.020,00	9.015,00	9.375,00	11.610,00
HAZİNE PAYI	204,00	1.152,00	1.404,00	1.803,00	1.875,00	2.322,00
SHÇEK PAYI	204,00	1.152,00	1.404,00	1.803,00	1.875,00	2.322,00
MESLEKİ SORUMLULUK SİGORTASI	600,00	1.200,00	1.200,00	1.200,00	1.200,00	1.200,00
TOPLAM	2.028,00	9.264,00	11.028,00	13.821,00	14.325,00	17.454,00

### *Maddi Duran Varlık Amortismanları*

#### *Binalar Amortisman Giderleri*

Merkezin dönem amortisman giderlerinin hesaplanması için VUK 333 Seri numaralı Genel Tebliğinde belirtilen beton, kargir, demir ve çelikten yapılan binalar için öngörülen 50 yıllık ekonomik ömür esas alınmış, yıllık amortisman giderleri Palyatif Bakım Merkezi inşası için yapılan sözleşme bedelinin %2'si oranında hesaplanmıştır (Merkezin inşaa maliyeti 600.181,76 TL'dir). Bulunan tutar merkezin yıllık bina amortisman gideri tutarını vermektedir.

Araştırma altı aylık dönemi kapsadığı için giderin %50'si alınmıştır.

$$\text{Palyatif Bakım Merkezi Yıllık Bina Amortisman Gideri} = 600.181,76 \text{ TL} * 0,02 = 1.200,24 \text{ TL}$$

PBM Altı Aylık Bina Amortisman Gideri

$$= 1.200,24 \text{ TL} / 2 = 600,12 \text{ TL}$$

#### *Tesis, Makine ve Cihazlar Amortisman Giderleri*

Palyatif Bakım Merkezinde mevcut tesis, makine ve cihazların dönem amortisman giderlerinin hesaplanması için VUK 333 Seri numaralı Genel Tebliğinde yer alan oranlardan faydalanılmıştır. Merkezin 2016 yılı Mayıs-Ekim aylarını kapsayan gider tutarı 19.616,21 TL olmuştur.

#### *Demirbaş Amortisman Giderleri*

Palyatif Bakım Merkezinde mevcut demirbaşların dönem amortisman giderlerinin hesaplanması için VUK 333 Seri numaralı Genel Tebliğinde yer alan oranlardan faydalanılmıştır. Merkezin 2016 yılı Mayıs-

Ekim aylarını kapsayan gider tutarı 15.707,26 TL olmuştur.

Giderlerin gider çeşitlerine göre sınıflandırılması ve toplam gidere oranı Tablo 4'te sunulmaktadır.

Tablo 4. Giderlerin Gider Çeşitlerine Göre Sınıflandırılması ve Toplam Gidere Oranı

DENİZLİ DEVLET HASTANESİ Palyatif Bakım Merkezi Gider Dağıtım Tablosu		Tutar (TL)	Oran
<b>0</b>	<b>İLK MADDE VE MALZEME</b>	<b>376.787,80</b>	<b>0,36</b>
01	İLAÇ VE TIBBİ SARF MALZEMESİ KULLANIMLARI	356.558,29	0,34
010	İLAÇLAR VE FARMAKOLOJİK ÜRÜNLER	310.179,99	0,30
012	MEDİKAL MALZEMELER	46.378,30	0,04
<b>02</b>	<b>DİĞER MALZEME KULLANIMLARI</b>	<b>20.229,51</b>	<b>0,02</b>
020	BÜRO MALZEMESİ	2.000,58	0,00
021	TEMİZLİK MALZEMESİ	16.514,32	0,02
027	DÖŞEME / MEFRUŞAT MALZEMESİ	1.144,70	0,00
029	DİĞER MALZEMELER	569,92	0,00
<b>2</b>	<b>PERSONEL ÜCRETİ PERSONEL GİDER TOPLAMI</b>	<b>345.360,35</b>	<b>0,33</b>
<b>201</b>	<b>HEKİM PERSONEL GİDERLERİ</b>	<b>96.130,54</b>	<b>0,09</b>
20100	HEKİM TEMEL ÜCRET (BRÜT)	30.660,12	0,03
20101	HEKİM EK ÖDEMELER (BRÜT)	64.159,88	0,06
20102	HEKİM FAZLA ÇALIŞMA ÜCRETİ (BRÜT)	1.310,54	0,00
<b>202</b>	<b>HEMŞİRE PERSONEL GİDERLERİ</b>	<b>239.705,08</b>	<b>0,23</b>
20200	TEMEL ÜCRET (BRÜT)	128.787,42	0,12
20201	EK ÖDEMELER (BRÜT)	84.869,16	0,08
20202	FAZLA ÇALIŞMA ÜCRETİ (BRÜT)	26.048,49	0,03
<b>203</b>	<b>DİĞER SAĞLIK PERSONELİ GİDERLERİ</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
20300	TEMEL ÜCRET (BRÜT)	0,00	0,00
20301	EK ÖDEMELER (BRÜT)	0,00	0,00
20302	FAZLA ÇALIŞMA ÜCRETİ (BRÜT)	0,00	0,00
<b>204</b>	<b>DİĞER PERSONEL GİDERLERİ</b>	<b>9.524,73</b>	<b>0,01</b>
20400	TEMEL ÜCRET (BRÜT)	9.524,73	0,01
20401	EK ÖDEMELER (BRÜT)	0,00	0,00
20402	FAZLA ÇALIŞMA ÜCRETİ (BRÜT)	0,00	0,00
<b>3</b>	<b>DIŞARDAN SAĞLANAN FAYDA VE HİZMETLER</b>	<b>208.243,52</b>	<b>0,20</b>
<b>301</b>	<b>ELEKTRİK SU YAKACAK GİDERLERİ</b>	<b>41.965,60</b>	<b>0,04</b>
30100	ELEKTRİK GİDERLERİ	29.385,78	0,03
30101	SU GİDERLERİ	6.577,99	0,01
30102	YAKACAK GİDERLERİ	6.001,83	0,01
<b>302</b>	<b>HABERLEŞME GİDERLERİ</b>	<b>62,87</b>	<b>0,00</b>
30201	TELEFON VE BİLGİYE ABONELİK GİDERLERİ	62,87	0,00
30205	KABLOLU/UYDU TV GİDERLERİ	0,00	0,00
<b>303</b>	<b>BAKIM ONARIM GİDERLERİ</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
<b>304</b>	<b>DIŞARDAN SAĞLANAN HİZMET GİDERLERİ</b>	<b>166.215,05</b>	<b>0,16</b>
30400	TAŞIMA HİZMETİ ALIMLARI	21.441,23	0,02
30400.3	TEHLİKELİ ATIK, TIBBİ ATIK TAŞIMA HİZMET ALIMLARI	21.441,23	0,02
30401	TEMİZLİK HİZMETİ GİDERLERİ	97.801,36	0,09
30402	YEMEK HİZMETİ GİDERLERİ	37.086,39	0,04
30404	MALZEME TAŞIMA YÜKLEME BOŞALTMA GİDERLERİ	0,00	0,00
30405	GÜVENLİK HİZMETİ ALIMLARI	8.716,61	0,01
30406	PROJE HİZMETİ ALIMLARI	0,00	0,00
30407	İLAÇLAMA, DEZENFEKSİYON YÜZEY TEMİZLEME HİZMET ALIMLARI	77,50	0,00
30408	BİLGİ İŞLEM HİZMETİ ALIMLARI	1.091,95	0,00
30409	DIŞARDAN SAĞLANAN DİĞER HİZMETLER GİDERLERİ	0,00	0,00
<b>4</b>	<b>ÇEŞİTLİ GİDERLER</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
<b>5</b>	<b>VERGİ RESİM VE HARÇLAR</b>	<b>67.920,00</b>	<b>0,07</b>
<b>504</b>	<b>KAMU PAYLARI</b>	<b>67.920,00</b>	<b>0,07</b>
50400	HAZİNE PAYLARI	43.800,00	0,04
50401	SAĞLIK BAKANLIĞI MERKEZ PAYI	8.760,00	0,01
50402	ŞHÇEK PAYI	8.760,00	0,01
50409	MESLEKİ SORUMLULUK SİGORTASI	6.600,00	0,01
<b>6</b>	<b>AMORTİSMANLAR VE TÜKENME PAYLARI</b>	<b>35.923,59</b>	<b>0,03</b>
<b>601</b>	<b>MADDİ DURAN VARLIK AMORTİSMANLARI</b>	<b>35.923,59</b>	<b>0,03</b>
60100	ARAZİ VE ARSALAR AMORTİSMAN GİDERLERİ	0,00	0,00
60101	YERALTI VE YERÜSTÜ DÜZENLERİ AMORTİSMAN GİDERLERİ	0,00	0,00
60102	BİNALAR AMORTİSMAN GİDERLERİ	600,12	0,00
60103	TESİS, MAKİNA VE CİHAZLAR AMORTİSMAN GİDERLERİ	19.616,21	0,02
60104	TAŞITLAR AMORTİSMAN GİDERLERİ	0,00	0,00
60105	DEMİRBAŞLAR AMORTİSMAN GİDERLERİ	15.707,26	0,02
60109	DİĞER MADDİ DURAN VARLIKLAR AMORTİSMAN GİDERLERİ	0,00	0,00
<b>7</b>	<b>FINANSMAN GİDERLERİ</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
<b>BİRİNCİ DAĞITIM GİDER TOPLAMI</b>		<b>1.034.235,26</b>	<b>1,00</b>

Tablo 4'te görüldüğü üzere toplam maliyetin %36'sını ilk madde ve malzeme giderleri,

%33'ünü personel giderleri, %20'sini dışarıdan sağlanan fayda ve hizmetler, %7'sini

kamu payları ve %3'ünü amortisman ve tükenme payları oluşturmaktadır. Toplam maliyetin %36'sı olan ilk madde ve malzeme giderlerini %34 oranıyla ilaç ve farmakolojik ürünler, %2 oranıyla ise tıbbi sarf malzemeleri oluşturmuştur. Toplam maliyetin %33'ü olan personel giderlerini %23 oranıyla hemşire ücret ve giderleri, %9 oranıyla hekim ücret ve giderleri oluşturmuştur.

Palyatif bakım hizmetlerinde hemşirelik hizmetlerinin, maliyetlerin büyük bir bölümünü oluşturması nedeniyle maliyet muhasebesi açısından önemli bir kalem olduğu ifade edilebilir. Toplam maliyetin %20'si olan dışarıdan sağlanan fayda ve hizmetler giderlerini %16 oranıyla dışarıdan sağlanan hizmet giderleri oluşturmuştur.

Tablo 5. Giderlerin Aylara Göre Dağılımı

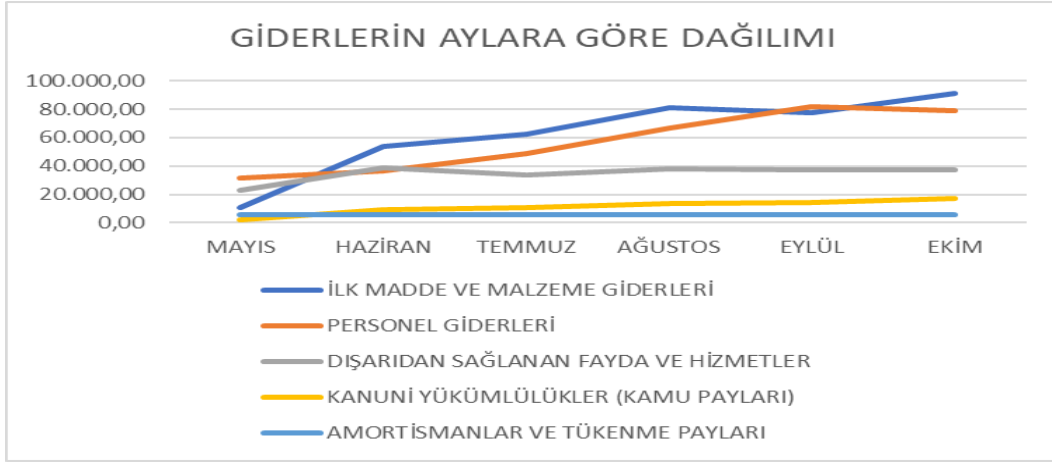
GİDER ÇEŞİTLERİNİN AYLARA GÖRE DAĞILIMI	MAYIS	HAZİRAN	TEMMUZ	AĞUSTOS	EYLÜL	EKİM	TOPLAM
<b>İLK MADDE VE MALZEME GİDERLERİ</b>	<b>10.693,00</b>	<b>53.840,59</b>	<b>62.374,02</b>	<b>81.338,65</b>	<b>77.589,93</b>	<b>90.951,61</b>	<b>376.787,81</b>
İlaç*	7.223,37	40.790,79	49.713,78	63.841,84	66.391,26	82.218,94	310.179,99
Tıbbi Sarf	1.451,96	8.806,59	9.881,93	12.219,87	9.083,58	4.934,38	46.378,31
Diğer Malzemeler	2.017,67	4.243,21	2.778,31	5.276,94	2.115,09	3.798,29	20.229,51
<b>PERSONEL GİDERLERİ</b>	<b>31.538,68</b>	<b>36.696,33</b>	<b>48.918,09</b>	<b>67.047,01</b>	<b>81.971,49</b>	<b>79.188,76</b>	<b>345.360,36</b>
Hekim	9.168,88	16.862,08	16.966,30	17.338,08	18.537,30	17.257,90	96.130,54
Hemşire	22.369,80	19.834,25	29.556,52	47.325,15	61.054,24	59.565,12	239.705,08
İdari Personel	0,00	0,00	2.395,27	2.383,78	2.379,95	2.365,74	9.524,74
<b>DIŞARIDAN SAĞLANAN FAYDA VE HİZMETLER</b>	<b>23.235,17</b>	<b>38.467,96</b>	<b>33.613,31</b>	<b>38.256,36</b>	<b>37.093,08</b>	<b>37.577,65</b>	<b>208.243,53</b>
Elektrik Gideri	3.994,54	5.353,60	4.861,37	6.419,27	4.506,11	4.250,89	29.385,78
Su Gideri	1.114,96	549,42	1.299,09	1.442,49	1.505,61	666,41	6.577,98
Doğalgaz Gideri	758,32	689,65	628,41	2.177,92	703,55	1.043,98	6.001,83
Telefon Gideri	7,62	3,60	10,61	14,45	23,27	3,32	62,87
Temizlik Hizmeti Gideri	9.386,39	22.348,11	16.041,01	15.685,17	16.891,07	17.449,61	97.801,36
Yemek Hizmeti Gideri	2.041,23	4.579,86	5.732,82	7.516,53	8.067,69	9.148,26	37.086,39
Güvenlik Hizmeti Gideri	2.117,23	1.198,72	1.292,46	1.261,31	1.606,32	1.240,57	8.716,61
Bilgi İşlem Hizmet Gideri	182,69	172,40	186,55	180,36	189,36	180,59	1.091,95
İlaçlama, Dezenfeksiyon ve Yüzey Temizleme Giderleri	13,98	13,98	13,98	11,85	11,85	11,85	77,49
Tehlikeli Atık, Tıbbi Atık İmha ve Taşıma Hizmeti	3.618,21	3.558,62	3.547,01	3.547,01	3.588,25	3.582,17	21.441,27
<b>KANUNİ YÜKÜMLÜLÜKLER (KAMU PAYLARI)</b>	<b>2.028,00</b>	<b>9.264,00</b>	<b>11.028,00</b>	<b>13.821,00</b>	<b>14.325,00</b>	<b>17.454,00</b>	<b>67.920,00</b>
Merkez Hissesi	1.020,00	5.760,00	7.020,00	9.015,00	9.375,00	11.610,00	43.800,00
Hazine Payı	204,00	1.152,00	1.404,00	1.803,00	1.875,00	2.322,00	8.760,00
SHÇEK Payı	204,00	1.152,00	1.404,00	1.803,00	1.875,00	2.322,00	8.760,00
Mesleki Sorumluluk Sigortası	600,00	1.200,00	1.200,00	1.200,00	1.200,00	1.200,00	6.600,00
<b>AMORTİSMANLAR VE TÜKENME PAYLARI</b>	<b>5.987,27</b>	<b>5.987,27</b>	<b>5.987,27</b>	<b>5.987,27</b>	<b>5.987,27</b>	<b>5.987,27</b>	<b>35.923,59</b>
Bina Amortisman Gideri	100,02	100,02	100,02	100,02	100,02	100,02	600,12
Tesis, Makine ve Cihazlar Amortisman Giderleri	3.269,37	3.269,37	3.269,37	3.269,37	3.269,37	3.269,37	19.616,21
Demirbaş Amortisman Giderleri	2.617,88	2.617,88	2.617,88	2.617,88	2.617,88	2.617,88	15.707,26
<b>TOPLAM</b>	<b>73.482,11</b>	<b>144.256,14</b>	<b>161.920,69</b>	<b>206.450,28</b>	<b>216.966,77</b>	<b>231.159,29</b>	<b>1.034.235,29</b>

\*İlaç giderlerinin tutarı eczane kayıtlarından altı aylık toplu olarak alınabilmesi gerekçesi ile aylık dağılımı yatılan gün sayısına göre hesaplanmıştır.

İlk madde ve malzeme giderleri değişken giderler arasında yer almakta olup; hasta sayısı arttıkça artan, azaldıkça azalan bir görünüme sahiptir. Merkezin ilaç giderlerinin aylık dağılımı elde edilememiş, eczane kayıtlarından toplu olarak alınabilmiştir. Giderin değişken

niteliği taşınması nedeniyle aylık dağılımı yatılan gün sayısına göre gerçekleştirilmiştir. Bu bilgiler doğrultusunda Ekim ayının ilaç giderinin Mayıs ayı ilaç giderine kıyasla dokuz kat arttığı söylenebilir.





Grafik 1. Giderlerin Aylara Göre Dağılımı

Kamu sağlık kurumlarında personel ücret ve giderlerinin finansmanı hazine ve döner sermaye olmak üzere iki kaynaktan gerçekleşmektedir. Temel ücret olarak ifade edilen maaşlar hastaya sunulan hizmetle ilişkili olmayıp sabit giderler arasında yer almaktadır. Ek ödemeler ise değişken giderler olarak ifade edilebilmektedir. Giderin bu özelliğinin yanı sıra Palyatif Bakım Merkezinin Mayıs 2016 tarihinde ilk kez hizmete açılması ve hasta sayısının az olması sebebiyle Mayıs ayında hekim sayısı 1 iken, Haziran ayından itibaren hasta sayısının artması sebebiyle hekim sayısı 2'ye yükselmiştir. Hemşire sayısı da Mayıs ayında 6 iken, hasta sayısı artışına paralel olarak Ekim ayında 15'e ulaşmıştır. Tıbbi sekreter ilk iki ayda mevcut değilken diğer aylarda hasta sayısının artması gerekçesiyle 1 kişi görevlendirilerek hizmet vermeye başlamıştır. Aynı şekilde temizlik hizmeti alımı kapsamında çalışan temizlik personeli sayısı ilk iki ayda 4 iken, diğer aylarda bu sayı 6'ya yükseltilmiştir. Her ne kadar personel

temel ücretlerinin belirlenmesinde sunulan sağlık hizmetinin ilişkisi olmasa da, çalışacak kişi sayısının belirlenmesinde birimin hizmet sunum kapasitesinin etkisi oldukça fazladır. Birimin faaliyete geçtiği ilk aylarda çalışan personel sayısı az iken, hasta sayısı arttıkça personel sayısı da fazlaştırılmıştır. Bu nedenle temel ücret olarak ifade edilen maaşlar da dahil personel giderlerinin bütün unsurlarında aylar itibariyle artış gözlenmiştir.

Dışarıdan sağlanan fayda ve hizmetler gider çeşitleri grubunda temizlik ve yemek hizmeti alım giderleri dışındaki diğer giderlerin sunulan hizmetle bağlantısı direkt olarak kurulamamıştır. Bu sebeple de giderler sabit ve değişken diye gruplandırılmamaktadır. Bu giderlerdeki artışın gerekçesi hastanenin dışarıdan hizmet alımları tutarının toplamında artış göstermesidir. Bir diğer gider çeşidi olan vergi ve fonlar grubunda yer alan kanuni yükümlülüklerin hesaplanmasında mesleki sorumluluk sigortası dışındaki giderlerin

hesaplanmasında gelir baz alındığı için bu giderler hizmet sunumu ile doğrudan bağlantılı giderlerdir. Merkezin hasta sayısı arttıkça gelirinin de artması nedeniyle kanuni yükümlülüklerinde de artış gözlenmektedir. Amortisman ve tükenme payları belirli bir faaliyet hacminde ve belirli bir dönemde toplam olarak sabit kalan giderler arasında yer almaktadır. Palyatif bakım merkezinde çalışmanın yürütüldüğü aylar itibariyle bu giderde artış gözlenmemiştir. Giderlerin aylar itibariyle dağılımı görsel olarak Grafik 1’de de yer almaktadır.

Palyatif bakım merkezinde yatan hastaların işlemleri günübirlik tedavi kapsamında değerlendirilmektedir. Mayıs-Ekim 2016 ayları arasında yatışı olan 120 hasta, toplamında 2.920 gün hastanede yatmıştır. Toplam geliri hesaplamak için yatılan gün sayısı ile günübirlik tedavi tutarı olan 300 TL çarpılmıştır. Günübirlik tedavi tutarı olan 300 TL, Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) Ek-2/C Taniya Dayalı İşlem Puan Listesi’nde belirtilmiştir. Ayrıca Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ’in 6. Maddesine eklenen “2.4.4.K – Palyatif Bakımın Tedavisi” alt maddesinde yer alan “Palyatif bakım tedavisi vermeye yetkili sağlık hizmeti sunucusunun tescil edilmiş palyatif bakım

yatakları dışındaki herhangi bir yataktan bu hizmetleri göndermesi durumunda bu hizmet bedelleri Kurumca karşılanmaz” ifadesi ve SUT’nin Ek-2/G İlave Ücret Alınmayacak İşlemler Listesi’nde yer almaması nedeniyle palyatif bakım servisinde hizmet alan hastalar başka bir servisten hizmet aldıklarında bu hizmetlerin bedeli faturaya yansıtılmaktadır.

Ancak çalışmamızı kapsayan 01.05.2016-31.10.2016 tarihleri arasında Palyatif Bakım Servisinde hizmet alan hastalar başka servislerden hizmet almadığından günübirlik tedavi tutarı 300 TL’dir. Aylara göre gerçekleşen gelir tutarları Tablo 6’da sunulmaktadır. Tabloya göre altı aylık dönemde merkez toplamda 876.000 TL gelir etmiştir. Tablodan da anlaşıldığı üzere merkezin açıldığı ay yatılan gün sayısı çok az iken aylar itibariyle bu sayı giderek artmıştır. Her ne kadar yatılan gün sayısı artsa da merkez elde ettiği gelir ile giderlerini karşılayamamıştır. Elde edilen gelir 876.000 TL iken, gider 1.034.235,29 TL olarak gerçekleşmiştir. Bu durumda ilgili aylarda merkez toplamında 158.235,29 TL zarar etmiştir. Yatılan gün sayısı toplamında 2.920 gün olduğu ve gelir günübirlik tedavi şeklinde hesaplandığı için, gün başına 54,19 TL zarar edildiğini ifade etmek yanlış olmayacaktır.

Tablo 6. Palyatif Bakım Merkezinin Aylar İtibariyle Gelir Gider ve Birim Maliyet Analizi

AYLAR	AYLIK YATILAN GÜN SAYISI	POTANSİYEL YATILABİLECEK GÜN SAYISI (35 yatak * 30 veya 31 gün)	KAPASİTE KULLANIMI %	GİDER TOPLAMI	GELİR TOPLAMI	KAR/ZARAR	YATILAN GÜN SAYISI BAŞINA MALİYET
MAYIS	68	1085	6,27%	73.482,11	20.400,00	-53.082,11	1.080,62
HAZİRAN	384	1050	36,57%	144.256,14	115.200,00	-29.056,14	375,67
TEMMUZ	468	1085	43,13%	161.920,69	140.400,00	-21.520,69	345,98
AĞUSTOS	601	1085	55,39%	206.450,28	180.300,00	-26.150,28	343,51
EYLÜL	625	1050	59,52%	216.966,77	187.500,00	-29.466,77	347,15
EKİM	774	1085	71,34%	231.159,29	232.200,00	1.040,71	298,66
<b>TOPLAM</b>	<b>2920</b>	<b>6440</b>	<b>45,34%</b>	<b>1.034.235,29</b>	<b>876.000,00</b>	<b>-158.235,29</b>	

Palyatif Bakım Merkezi toplamında zarar etse de aylık yapılan gelir gider analizinde Ekim 2016 tarihinde kapasite kullanım oranı %70'in üzerine çıktığında başabaş noktasının üzerine çıkabilmiş ve kâr elde etmeye başladığı görülmüştür.

## 5. Tartışma ve Sonuç

Denizli Devlet Hastanesi Palyatif Bakım Merkezi'nde yürütülen bu çalışmada, merkez elde ettiği gelir ile giderlerini karşılayamamıştır ve toplamında 158.235,26 TL zarar ettiği söylenebilir. Gelir, günübirlik tedavi şeklinde hesaplandığı için, gün başına 54,19 TL zarar edilmiştir. Merkez yeni açıldığı için ilk üç ay, özellikle de ilk ay, yatan hasta sayısı ve yatılan gün sayısı oldukça düşüktür. Ancak şunu da ifade etmek gerekir ki, yatılan gün sayısının az olduğu aylarda merkezin hasta bakımı ile ilişkili olan maliyetleri (personel, ilk madde ve malzeme, dışarıdan sağlanan fayda ve hizmetlerin bir bölümü) de daha düşüktür.

Bu nedenle analizlerin yenilenerek karşılaştırma yapılması daha doğru olacaktır.

Saygılı'nın (2016) gerçekleştirdiği çalışmada palyatif bakım gereksinimi olan kanser hastalarının, üç farklı hizmet modeli ile aldıkları palyatif bakım hizmetinin maliyet-etkililik değerlendirmesi yapılmıştır.

Çalışma; Palyatif Bakım Merkezi'nde hizmet alan 60 hasta, devlet hastanesinde genel bakım alan 59 hasta ve evde sağlık hizmeti alan 41 hasta (toplam: 160 hasta) ve onlara bakım veren 154 aile üyesiyle gerçekleştirilmiştir. Çalışmada Palyatif Bakım Merkezi ile devlet hastanesi genel hasta servislerinde yatan hastalara ait maliyet ve etkililik sonuçları toplumsal bakış açısı ile, evde sağlık hizmetleri ile sunulan palyatif bakım hizmetlerinin maliyet-etkililik sonuçları hasta perspektifi ile değerlendirilmiştir. Bu üç modelin kıyaslanması sonucunda, doğrudan ve dolaylı maliyetlerin (cepten harcamalar) en yüksek olduğu model, "Palyatif Bakım Merkezi Modeli" olmuş ve toplumsal perspektiften ele

alındığında devlet hastanesinde genel bakım almak, Palyatif Bakım Merkezi'nde bakım almaktan daha maliyet-etkili bulunmuştur. Ülkemizde yapılan bu çalışmaların aksine Brumley, Enguidanos ve Cherin'in (2004) Mart 1999-Ağustos 2000 tarihleri arasında 558 kişi içerisinde seçilen 300 hasta ile yürüttükleri çalışmada (Palyatif Bakım Programına 161 kişi ve karşılaştırma grubuna 139 kişi katılmıştır), palyatif bakım hasta tedavi maliyetlerinin genel hasta servislerinde tedavi gören hastalara kıyasla, %45 oranında daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Palyatif bakım hastaları, diğer hastalara kıyasla hizmet almaya başladıktan 60 gün sonrasında aldıkları hizmetten memnuniyetleri artmış; acil servis ve hekim ziyaretlerinde düşüş yaşanmış ve de hastanede kalınan gün sayısı azalmıştır. Morrison ve arkadaşlarının (2008), 8 hastanede 2002-2004 yılları arasında palyatif bakım ekiplerinin hastane maliyetlerine etkisini inceledikleri çalışmada, taburcu edilen palyatif bakım hastalarında, başvuru başına direkt maliyetlerde net 1.696 \$ ve günlük direkt maliyetlerde ise 279 \$ tasarruf sağlandığı sonucuna ulaşmışlardır. Yine Morrison ve arkadaşlarının (2011), 4 hastanede 2004-2007 yılları arasında yürüttükleri başka bir çalışmada palyatif bakım alan hastalar, normal bakım alan hasta grubuna göre ortalama kişi başı 6.900 \$ daha az maliyete sahiptir. Bu rakam, taburcu edilen hastalar için kişi başı 4.098 dolar, hastanede

ölen hastalar için ise 7.563 dolar olduğu tespit edilmiştir. Penrod vd. (2006), Go'mez-Batiste vd. (2006), Smith ve Cassel (2009)'nin yaptıkları çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Yurt dışında yapılan çalışmalarda palyatif bakım hizmetleri, genel hasta servislerinde tedavi gören hastalara kıyasla maliyetleri düşürücü etkiye sahipken, ülkemizde yapılan bu iki çalışma sonuçları tam tersini göstermiştir. Bu nedenle palyatif bakım merkezlerinde sunulmakta olan tedavilerin maliyetleri, başka merkezlerde yapılacak araştırmalarla kıyaslanmalıdır. Bu kıyaslama hem geri ödeme için karar vericiler, hem de maliyetleri kontrol altına almada hizmet sunucular açısından yararlı olacaktır.

Toplam maliyetin %36'sını ilk madde ve malzeme giderleri, %33'ünü personel giderleri, %20'sini dışarıdan sağlanan fayda ve hizmetler, %7'sini kamu payları ve %3'ünü amortisman ve tükenme payları oluşturmaktadır. Toplam maliyetin %36'sı olan ilk madde ve malzeme giderlerini %34 oranıyla ilaç ve farmakolojik ürünler, toplam maliyetin %33'ü olan personel giderlerini %23 oranıyla hemşire ücret ve giderleri, %9 oranıyla hekim ücret ve giderleri, toplam maliyetin %20'si olan dışarıdan sağlanan fayda ve hizmetler giderlerini %16 oranıyla dışarıdan sağlanan hizmet giderleri oluşturmuştur.

Palyatif bakım; hastalık veya tıbbi bakım sonucunda ortaya çıkan şikâyetlerin azaltılmasına, rahatlatmaya ve tedavisi mümkün olmayan hastalıklarda yaşamın niteliğini yükseltmeye odaklanan, tedavi sağlamaksızın semptomları önleme, dindirme ve azaltmayı amaçlayan bir sağlık hizmetidir. Tedavi amacı olmadığı için hekim işçilik giderleri, amacı tedavi olan diğer birimlere kıyasla daha azdır. Bu da personel ücret ve giderlerinin, ilk madde ve malzeme giderlerine kıyasla daha düşük olmasına yol açmıştır. Ayrıca dışarıdan sağlanan hizmet giderlerinin %10'unu temizlik ve güvenlik hizmet alımları oluşturmuştur. Eğer bu hizmetler dışarıdan sağlanmasaydı, toplam maliyetlerin içerisinde personel giderlerinin oranı daha da yüksek olacaktı. Hastanenin kamu hastanesi olması ve kâr amacı gütmemesi, ayrıca sağlık kurumlarının emek yoğun işletmeler olması nedeniyle, personel ücret ve giderlerinde azalmanın olması çok zor olduğu söylenebilir. Ancak diğer gider kalemlerinde özellikle de personel giderlerinden daha yüksek olan ilk madde ve malzeme giderlerinde maliyet tasarrufu sağlanabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle yöneticiler tarafından çalışma yürütülerek hangi maliyet unsurlarında azalma sağlanabileceği araştırılmalıdır. Ayrıca özellikle ilk madde ve malzeme giderleri döviz kuruna göre artış gösterirken, Sosyal Güvenlik Kurumu SUT fiyatlarını uzun süredir

güncellememektedir. Fiyat artışı kararlarında yürütülen maliyet çalışmalarının göz önünde bulundurulmasının faydalı olacağı düşünülmektedir.

Aylık yapılan toplam maliyet analizlerinde ilk madde ve malzeme giderinin, personel ücret ve giderlerinin, kamu paylarının ve bir kısım dışarıdan sağlanan fayda ve hizmet giderlerinin palyatif bakım merkezinde hizmet sunulan hasta sayısının ve yatılan gün sayısının artışı ile ilişkili olduğu gözlenmiş; ancak bu artış hızının genelde hastanın yatılan gün sayısındaki artış hızından daha düşük seviyede gerçekleştiği görülmüştür. Ayrıca dışarıdan sağlanan fayda ve hizmetler grubundaki giderin büyük bir bölümü ve amortisman giderin yatılan gün sayısındaki artış hızıyla bağlantısı kurulamamıştır. Bu gerekçelerle birim maliyet hesaplamalarında kapasite kullanım oranının artması ile maliyetlerin düştüğü, hatta Ekim 2016 tarihinde birim maliyetin, birim fiyatın altında kaldığı tespit edilmiştir. Palyatif bakım merkezlerinin kapasite kullanım oranlarına ait standart bir oran tespit edilememesi gerekçesiyle karşılaştırma yapılamamıştır. Çalışmanın yürütüldüğü merkezde toplam ve birim maliyet analizlerinin yenilenerek kıyaslamaların yapılmasının daha sağlıklı sonuçlar elde edilmesi açısından gerekli olduğu söylenebilir.

Hastane yöneticilerinin gereksiz masraflardan kaçınması, malzeme kullanımlarında denetiminin sağlanması, verimsiz yatırımların engellenmesi, faaliyetlerin geçmiş dönemlerle kıyaslanması ve hastane personeline ekonomik düşünme alışkanlığının kazandırılmasında yapılacak olan maliyet analizleri önemli bir yer tutmaktadır. Bu nedenle doğru bir maliyet sistemi kurulması ve gerçekçi veri akışının sağlanarak belli aralıklarla maliyet analizlerinin yapılması ve yapılan analiz sonuçlarının yönetsel kararlarda kullanılmasının faydalı olacağı düşünülmektedir.

Palyatif bakım hizmetlerine verilen önemin gittikçe arttığı ve toplum tarafından tanınmaya başlaması göz önünde bulundurulduğunda, palyatif bakım ünitelerinin sayısının artacağı varsayılmaktadır. Yeni açılması planlanan ve mevcut palyatif bakım merkezlerindeki yatak sayısının artırılması planlanan merkezlerin, daha verimli ve etkin hizmet verebilmeleri için, öncelikle toplumun palyatif bakıma olan ihtiyaçlarının araştırılması ve sonrasında mevcut palyatif bakım merkezlerinde yapılacak olan maliyet analizi çalışmalarının artırılarak bunların sonucunda yatak sayısına ve açılacak olan merkezlere dair planlama yapılması önerilmektedir.

Palyatif bakım hizmetleri yalnızca hastanelerde bulunan bir servis olmamakla

birlikte özel bakım merkezlerinde de palyatif bakım benzeri hizmetler verilmektedir. Ayrıca bu merkezlerde, hastanelerin ve belediyelerin sunmuş oldukları evde bakım hizmetleri ile bazı konularda benzer hizmetler verilmektedir. Bu noktada, aynı hizmetlerin sunulduğu alanlarda ortak hizmet verebilme imkânı araştırılarak maliyetlerden tasarruf sağlanabileceği düşünülmektedir.

**Not:** Bu makale Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sağlık Yönetimi Anabilim Dalı bünyesinde hazırlanan yazara ait “Palyatif Bakım Merkezlerinin Maliyet Analizi: Kamu Hastanesi Örneği” başlıklı yüksek lisans tezinden çıkarılmıştır.

### Kaynakça

- Akyüz, S. (2014). *Kanser Hastalarına Uygulanacak Palyatif Bakım Uygulamalarına İlişkin Bir Araştırma*, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.
- Demir, M. (2016). Palyatif Bakım Etiği, *Yoğun Bakım Derg*, 2016; 7: 62-6.
- Kabalak A. A. & Diğerleri (2012). S.B. Ulus Devlet Hastanesi'nde Kapsamlı Palyatif Bakım Merkezi Uygulaması, *Çağdaş Tıp Dergisi*, 2 (2): 122:126.
- Kahveci, K., Gökçınar, D., Taş, H. & Aslan, E. (2014). *Palyatif Bakım*, Editörler: Kahveci, K., Gökçınar, D., Nobel Tıp Kitapevleri Ltd.Şti., İstanbul.
- S Liben, D Papadatou, J Wolfe Paediatric palliative care: challenges and emerging ideas, *Lancet*, 371 (2008), pp. 852-864. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61203-3.
- Muller-Busch, H.C. (2012). Wasbedeutet Bio-Pscho-Sozial İn Onkologie Und Palliativ Medizin.

Behandlungsansätze In Der Anthroposophischen Medizin, *Jahrbuch Der Psychoonkologie Der ÖGPO*, Österreichische Gesellschaft Für Psycho Onkologie, Wien

Palyatif Bakım Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Yönerge, [http://www.hizmetstandartlari.saglik.gov.tr/Eklenti/2817\\_palyatif-bakim-hizmetleri-yonergesipdf.pdf?0](http://www.hizmetstandartlari.saglik.gov.tr/Eklenti/2817_palyatif-bakim-hizmetleri-yonergesipdf.pdf?0), Erişim: 21.12.2016.

Pastrana, T., Jünger, S., Ostgathe, O. & Diğerleri (2008). A Matter of Definition Key Elements Identified in a Discourse Analysis of Definitions of Palliative Care, *Palliative medicine*, Apr; 22(3): 222-32, doi: 10.1177/0269216308089803.

Sağlık Hizmet Daire Başkanlığı, <http://hizmetstandartlari.saglik.gov.tr/TR,4983/palyatif-bakim-hizmetlerinin-uygulama-usul-ve-esaslari-hakkindaki-yonerge-yururluge-konulmustur.html>, Erişim 15.12.2016.

TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneler Kurumu. Tescilli Palyatif Bakım Üniteleri Listesi, Erişim Tarihi: 17.01.2017, [http://www.tkhk.gov.tr/8231\\_yeni-palyatif-baki](http://www.tkhk.gov.tr/8231_yeni-palyatif-baki).

T.C. Sağlık Bakanlığı Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü Palyatif Bakım Üniteleri Listesi, Erişim Tarihi: 06.11.2019, <https://khgmozellikli.saglik.gov.tr/svg/palyatif.php>

Utlü, G. (2015). *Kanser Hastalarında Palyatif Bakım ve Destek Servisinde Narkotik Analjezik Kullanımı*, Uzmanlık Tezi, İzmir.

Uyar, M. & Şenel, G. (2015). *Palyatif Bakım*, Palyatif Bakım Derneği Bülteni, <http://www.palyatifbakim.org/bulten/palyatif-bakim-dernegi-bulten-2015.pdf>. Erişim: 05.01.2017.

Uyar, M. (2015). *Palyatif Bakım*, Palyatif Bakım Derneği Bülteni,

<http://www.palyatifbakim.org/bulten/palyatif-bakim-dernegi-bulten-2015.pdf>

WHO-WPCA, (2014). *The World Health Organization-Worldwide Palliative Care Alliance Global Atlas of Palliative Care at the End of Life*.