

Romatolojik Hastalıklarda COVID-19: Tek Merkez Deneyimi

COVID-19 in Rheumatic Diseases: A Single Center Experience

© Handan Yarkan Tuğsal

Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi; Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Romatoloji Bölümü, Ağrı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) enfeksiyonu, Mart 2020'de pandemi olarak ilan edildi ve tüm dünyayı etkisi altına aldı. Pandeminin başından itibaren romatolojik hastalığı olanlar ve immünosüpresif ilaç kullananlarda COVID-19'un morbidite ve mortaliteye etkisi merak edildi.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya, Ağrı ilinde Kasım 2018-Haziran 2021 tarihleri arasında romatoloji polikliniğine başvuru romatolojik hastalık tanısı ile izlenen hastalar dahil edildi. Demografik, romatolojik hastalık ilişkili ve COVID-19 verilerine retrospektif olarak ulaşıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 1.170 hastanın %58,6'sı (686) kadın, %41,4'ü (484) erkekti, ortalama yaş $45,6 \pm 15,7$ ve hastaların %18,9'unda (221) COVID-19 tespit edildi. COVID-19 pozitif hastaların hospitalizasyon oranı %13, yoğun bakım yatış oranı %5, ölüm %3,2, bilgisayarlı tomografi ile saptanmış akciğer tutulum oranı %19 izlendi. COVID-19 pozitifliği cinsiyet ($p=0,04$), sülfasalazin (SLZ) kullanımı ($p=0,01$), hipertansiyon (HT) ($p=0,02$) ve yaş ($p=0,008$) ile ilişki saptandı. COVID pozitifliği risk faktörlerinin belirlenmesi için yapılan regresyon analizinde yalnızca SLZ kullanımı 2,1 kat COVID risk artışı ile ilişkili bulundu. COVID-19 pozitif hasta popülasyonunda ölüm ile rituksimab kullanımı ($p<0,001$), HT ($p=0,001$) ve yaş ($p=0,001$) ile ilişki saptandı. COVID-19 pozitif hastalarda ölüm risk faktörlerinin belirlenmesi için yapılan regresyon analizinde yalnızca yaş ölüm riski ile ilişkili bulundu.

Sonuç: Tek merkezde takipli romatoloji hastalarının COVID-19 deneyiminin paylaşıldığı bu çalışma ile romatoloji hastalarında COVID-19 sıklığı Türkiye geneli ile benzer oranda, COVID-19'a bağlı ölüm ise yaş ile ilişkili bulundu.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, romatoloji, morbidite, mortalite

Abstract

Objectives: Coronavirus disease-2019 (COVID-19) infection was declared a pandemic in March 2020 and has affected the entire world. Since the beginning of the pandemic, there has been concern about whether patients with rheumatic diseases are at an increased risk of COVID-19-related morbidity or mortality.

Materials and Methods: In this study, patients who applied to the rheumatology outpatient clinic in the Ağrı province between November 2018 and June 2021 and were followed up with a diagnosis of rheumatologic disease were included. Rheumatological diseases, demographics, and COVID-19 data were collected retrospectively.

Results: Of the 1,170 patients included in the study, 58.6% (686) were female and 41.4% (484) were male, the mean age was 45.6 ± 15.7 years and 18.9% (221) of the patients were COVID-19 positive. COVID-19 positive patients had a hospitalization rate of 13%, an intensive care unit stays rate of 5%, a mortality rate of 3.2%, and a computed tomography-detected lung involvement rate of 19%. COVID-19 positivity was associated with gender ($p=0.04$), sulphasalazine (SLZ) use ($p=0.01$), hypertension (HT) ($p=0.02$) and age ($p=0.008$). In the regression analysis performed to determine the risk factors for COVID positivity, only SLZ use was associated with a 2.1-fold increase in COVID risk. In the COVID-19 positive patient population, death was associated with rituximab use ($p<0.001$), HT ($p=0.001$) and age ($p=0.001$). In the regression analysis performed to determine the risk factors for death in COVID-19 positive patients, only age was associated with the risk of death.

Conclusion: In this study, the COVID-19 experience of rheumatology patients was followed up in a single center; the frequency of COVID-19 in rheumatology patients was found to be similar to Türkiye in general; and death from COVID-19 was found to be age-related.

Keywords: COVID-19, rheumatology, morbidity, mortality

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Handan Yarkan Tuğsal

Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi; Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Romatoloji Bölümü, Ağrı, Ankara, Türkiye

E-posta: drhandanyarkan@gmail.com ORCID ID: orcid.org/000-0003-0633-790X

Geliş Tarihi/Received: 13.03.2024 Kabul Tarihi/Accepted: 31.05.2024



Giriş

Aralık 2019'da Çin'de başlayıp kısa sürede tüm dünyaya yayılan yeni koronavirüs etkeninin yol açtığı koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak bildirildi. Ülkemizdeki ilk COVID-19 olgusu ise 10 Mart 2020'de tespit edildi. COVID-19 hastalığı asemptomatik olabileceği gibi; ateş, üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları, miyalji, artralji gibi hafif-orta semptomlar görülebilmekte ve yaklaşık %5 olguda ciddi hastalık bulguları gelişebilmektedir (1). Ciddi hastalık seyrinde sitokin fırtınası, akut respiratuvar distres sendromu ve çoklu organ yetmezlik tablosu nedeni ile yüksek morbidite ve mortalite oranları bildirilmektedir. Ciddi hastalık, özellikle yaşlı ve obezite, hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek yetmezliği, kanser gibi komorbiditesi olan hastalarda daha sık görülmektedir (2).

Pandeminin başından itibaren, immünoşüpresif tedavi altındaki ve altta yatan immün düzensizlikleri olan romatoloji hastalarında COVID-19 riski veya hastalık şiddetinin genel nüfusa göre artıp artmadığı merak konusu olmuştur. Bu konuda çelişkili çalışmalar olup, pandeminin başından beri elde edilen veriler biyolojik veya sentetik hastalık modifiye edici ajanlarla (DMARD) tedavi edilen enflamatuvar romatizmal hastalığı olan bireylerde COVID-19 şiddetinin arttığı doğrulanamamıştır. Pandeminin erken dönemlerinde üç farklı çalışmada romatoid artrit (RA), spondiloartrit ve psöriatik artrit (PsA) hastalarında COVID-19 sıklığı genel popülasyon ile benzer bildirilmiş (3-5). Bağ doku hastalıklarından skleroderma (Scl) hastalarında ise COVID-19 sıklığı üç farklı İtalyan çalışmasında genel popülasyondan yüksek bulunmuştur (6). Ailevi akdeniz ateşi (FMF) hastalarının değerlendirildiği çalışmalarda COVID-19 ile enfekte olma, hastaneye yatış ve mortalite oranlarının normal popülasyonla benzer olduğu bildirilmiştir (7,8). Komorbid hastalığı olmak, proteinüri varlığı, interlökin-1 inhibitör kullanımı hastanede yatan hastalarda daha yüksek olma eğiliminde bulunmuştur (9,10). Antinötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) ilişkili vaskülit tanılı 100 hastanın genel popülasyonla karşılaştırıldığı bir çalışmada, COVID-19 insidansı ANCA ilişkili vaskülitte genel popülasyona göre daha düşük bildirilmiştir (sırasıyla %2 ve %6,3) (11). Diğer taraftan COVID-19 ilişkili hastaneye yatış ve mortalite oranlarının romatolojik hastalıklar ve genel popülasyonla karşılaştırıldığı bir Danimarka çalışmasında romatolojik hastalığı olanlardan özellikle RA ve vaskülit hastalarında hastaneye yatış oranları yüksek saptanmıştır (12).

Avrupa ve Amerika Romatoloji Dernekleri romatolojik hastalığı olan bireylerde olmayanlara göre COVID-19 riskinin artmadığını ve virüslü karşılaşanlarda prognozun daha kötü olmadığını bildirmiştir (13,14). Romatolojik hastalıklarda COVID-19 riskinin arttığını bildiren çalışmalar küçük bir ek risk

artışının olduğunu, kötü prognozun ise komorbiditelerin varlığı, steroid veya rituksimab (RTX) kullanımı ve yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu savunmaktadır (15).

Bu çalışmada, tek bir merkezde takip edilen enflamatuvar romatolojik hastalığı olan bireylerde COVID-19 sıklığı ve prognozunun retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca COVID-19 pozitifliği ve mortalite ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi ikincil sonlanım noktalarını oluşturmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Kasım 2018-Haziran 2021 tarihleri arasında Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Polikliniği'ne başvurup enflamatuvar romatolojik hastalık tanısı ile izleme alınan ve tedavi başlanan hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi. Romatoloji polikliniğine başvurup tanısı netleşmeyen veya osteoartrit, fibromiyalji gibi enflamatuvar hastalık tanısı almayan hastalar dahil edilmedi. Enflamatuvar romatolojik hastalık tanısı alan 1.275 hastadan verilerine ulaşılamayan 105 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Bin yüz yetmiş hastanın COVID-19 polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi yapıp yapılmadığı, pandemi döneminde bilgisayarlı tomografi çekilip çekilmediği ve COVID-19'a bağlı yatış veya yoğun bakım ihtiyacı olup olmadığı, ilaç kullanımları ve komorbiditeleri kaydedildi.

Komorbiditelerden en sık olarak izlenen DM, HT, osteoporoz (OP), kronik hepatit B virüs hastalığı bilgileri verilere eklendi. Hastaların kullandıkları ilaçları, COVID-19 tanısı sırasında bildirilen ilaçları veya en yakın vizitte bildirdikleri ilaç kullanım durumlarından kaydedildi. RA hastalarının seropozitif ve seronegatif olma durumları değerlendirildi.

COVID pozitif hasta grubu, bilgisayarlı tomografide COVID-19 uyumlu bulguları olanlar ve/veya pandemi süresince en az bir kez COVID-19 PCR testi pozitif saptanan hastalar olarak tanımlandı. COVID-19 negatif hastalar ise bir veya daha fazla kez PCR testi yapıp hiçbirinde pozitiflik saptanmayan hastalar olarak tanımlandı.

Hastalık tanılarına göre altı grup oluşturuldu. 1) Spondiloartrit grubu: ankilozan spondilit (AS), radyografik olmayan aksiyel ve periferik spondiloartrit ve PsA hastalarından oluşmakta. 2) Bağ doku hastalıkları: RA, Scl, sjögren, sistemik lupus eritematozus, farklılaşmamış bağ doku hastalığı, miyozit, juvenil idiyopatik artrit, polimiyalji romatika ve erişkin Still hastalığı. 3) Vaskülitler: Behçet ve diğer vaskülitler. 4) Otoenflamatuvar hastalıklar: FMF. 5) Metabolik hastalıklar: Gut ve psödogut. 6) Diğer: sarkoidoz.

OP tanı kriteri RA veya AS tanılı, uzun süreli (en az 3 ay) ve >5 mg/gün sistemik kortikosteroid kullanımı olanlarda kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümünde lomber total (L1-4 veya L2-4) veya femur total veya femur boynu KMY ölçümünde "T" değerlerinden herhangi birinin -1 veya daha düşük olması

olarak belirlendi. Diğer romatizmal hastalığı olanlarda, patolojik kırığı olmayan 65 yaş altı hastalarda KMY ölçümünde yukarıda belirtilen "T" değerlerinden herhangi birinin -3 veya daha düşük olması durumunda, patolojik kırığı olmayan 65 yaş üstü hastalarda belirtilen "T" değerlerinden herhangi birinin 2,5 veya daha düşük olması durumunda, patolojik kırığı olan hastalarda ise belirtilen "T" değerlerinden herhangi birinin -1 veya daha düşük olması durumunda OP olarak tanımlandı.

Çalışma için Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (karar no.: 399, tarih: 31.10.2024).

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin analizi IBM Statistical Package for Social Sciences versiyon 22 paket programında yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Normal dağılım gösteren devamlı değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak hesaplandı. Normal dağılım gösteren yaş için Student's t-testi, kategorik değişkenleri karşılaştırmada ise yerine göre ki-kare veya Fisher's exact testi kullanıldı. İlişkilendirme analizlerinde, COVID-19 pozitifliği ve COVID-19 pozitifliği olanlarda mortaliteyi öngören faktörleri saptamak amacıyla, gruplar arasında farklılık gösteren parametreler bağımsız değişken olarak %95 güven aralığı (GA) ile olasılık oranlarını elde etmek üzere çok değişkenli lojistik regresyon modellerine (enter) yerleştirildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 1.170 hastanın %58,6'sı (686) kadın, %41,4'ü (484) erkekti. Tüm hastaların ortalama yaşı $45,6 \pm 15,7$ (18-92), kadınların ortalama yaşı $47,8 \pm 15,7$ (18-92), erkeklerin ortalama yaşı $42,4 \pm 16,2$ (18-87) saptandı. Hastaların %18,9'unda (221) COVID-19 pozitif (PCR veya tomografi bulguları ile), %20,5'inde (241) COVID-19 PCR negatif tespit edildi. Akciğer bilgisayarlı tomografi çekildiği bilinen 127 hastadan 42'sinde tomografi bulguları COVID-19 ile uyumlu rapor edilmişti. PCR negatif olup, tomografi bulguları ile tanı alan 9 hasta bulunmaktadır. COVID-19 pozitif hastaların hospitalizasyon oranı %13, yoğun bakım yatış oranı %5, tomografi ile saptanmış akciğer tutulum oranı %19 izlendi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan %1,2'si (14), COVID-19 pozitif saptanan hastaların %3,2'si (7) hayatını kaybetti. RA hastalarının %74'ü (355) seropozitif, %26'sı (126) seronegatif.

Tüm hastaların ve COVID-19 pozitif saptananların hastalıklara göre dağılımı, ilaç kullanım durumları ve komorbiditeleri Tablo 1'de gösterilmiştir. En sık görülen hastalık %41,1 ile RA, ikinci sırada %15,9 ile AS ve %9,7 ile radyografik olmayan aksiyel spondiloartritler bulunuyordu. Hastalık grupları içinde

COVID-19 geçirme oranlarına bakıldığında en sık FMF (%21,5) ve bağ doku hastalıkları (%21), ardından spondiloartritler (%17) saptandı. İlaç grupları içinde RTX kullananlarda en sık (%33), azatiopürin, sülfasalazin (SLZ) ve mikofenolat mofetil kullananlarda benzer oranlarda (sırasıyla %24, %23, %22) COVID-19 izlendi. Ek hastalıklar açısından bakıldığında, romatizmal hastalığı yanında HT'si olanların en sık COVID-19 geçirme oranına (%27) sahip olduğu görüldü.

Çalışmamızdaki romatolojik hasta popülasyonunda COVID-19 pozitifliği ile cinsiyet, ilaç kullanımı ve ek hastalıklar arasındaki ilişkinin değerlendirmesinde cinsiyet ($p=0,04$), SLZ kullanımı ($p=0,01$), HT ($p=0,02$) ve yaş ($p=0,009$) ile ilişki saptandı. Ayrıca COVID-19 pozitiflerde tomografi uyumu ($p<0,001$) ve hospitalizasyon oranı ($p=0,009$) anlamlı oranda daha yüksek saptandı (Tablo 2).

COVID-19 pozitifliği risk faktörlerinin belirlenmesi için yapılan regresyon analizinde yalnızca SLZ kullanımı 2,1 kat COVID-19 risk artışı ile ilişkili bulundu (Tablo 3).

Çalışmamızdaki COVID-19 pozitif saptanan hasta popülasyonunda ölüm ile cinsiyet, ilaç kullanımı ve ek hastalıklar arasındaki ilişkinin değerlendirmesinde RTX kullanımı ($p<0,001$), HT ($p=0,001$) ve yaş ($p=0,001$) ile ilişki saptandı. Ayrıca ölüm gerçekleşenlerde tomografi uyumu ($p=0,005$), hospitalizasyon ($p<0,001$) ve yoğun bakım yatış oranı ($p<0,001$) anlamlı oranda daha yüksekti (Tablo 2). COVID-19 pozitif hastalarda ölüm risk faktörlerinin belirlenmesi için yapılan regresyon analizinde yalnızca yaş ölüm riski ile ilişkili bulundu. Yaşta 1 birim artış ile ölüm riskinde 1,1 kat artış tespit edildi (Tablo 3).

COVID-19 pozitif olup hayatını kaybeden 7 hastadan 6'sı kadın, 1'ü erkekti; 6'si RA (5'i seropozitif 1'i seronegatif), 1'i gut tanılı idi. Hayatını kaybeden 7 hastanın 1'i RTX, 1'i hidrosiklorokin sülfat (OHQ), 1'i metotreksat (MTX), 1'i MTX+steroid, 1'i leflunomid, 1'i SLZ ve OHQ, 1'i kolşisin kullanıyordu. Hastaların %14'ü (1) DM, %71'i (5) HT, %14'ü (1) OP tanısına sahipti.

Tartışma

Bu çalışmada tek merkezde enflamatuvar romatolojik hastalıkları nedeniyle izlenen hastalarda COVID-19 geçirme durumu, ek hastalıklar ve ilaçların COVID-19 geçirme durumu ve mortalite ile ilişkisinin değerlendirmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaklaşık 5'te birinde COVID-19 hastalığı saptandı. Hastalık grupları içinde COVID-19 geçirme oranlarına bakıldığında sıklık sırasına göre FMF, bağ doku hastalıkları ve spondiloartritler izlendi. Romatolojik hastalığı olanlarda SLZ kullanımı COVID-19 geçirme riski ile, COVID-19 pozitiflerde ise yaş ölümle ilişkili bulundu. Türkiye'de COVID-19 hastalığının tüm nüfusa oranı (17.232.066/85.372.377) yaklaşık %20 düzeylerinde olup tek merkez romatoloji hastalarındaki COVID-19 sıklığı ile benzerdir.

Tablo 1: COVID-19 pozitif ve pozitif olmayan hastaların hastalıklara, kullandıkları ilaçlara ve ek hastalıklarına göre dağılımı					
	Tüm hastalar (n=1170) n (%)	COVID-19 pozitif (n=221) n (%)	COVID-19 pozitif olmayan (n=949) n (%)	p-değeri	%*
Hastalıklar					
RA	481 (41,1)	104 (47,1)	377 (39,7)	0,05	22
AS	186 (15,9)	30 (13,6)	156 (16,4)	0,29	16
NrAxSpA	113 (9,7)	20 (9)	93 (9,8)	0,73	18
Behçet	80 (6,8)	11 (5)	69 (7,3)	0,22	14
FMF	77 (6,6)	17 (7,7)	60 (6,3)	0,46	22
Gut	55 (4,7)	6 (2,7)	49 (5,2)	0,12	11
PMR	8 (0,7)	1 (0,5)	7 (0,7)	0,64	12
JIA	4 (0,3)	0 (0)	4 (0,4)	0,33	0
Scl	15 (1,3)	5 (2,3)	10 (1)	0,15	33
Vaskülit	7 (0,6)	1 (0,5)	6 (0,6)	0,75	14
Sjögren	45 (3,8)	9 (4,1)	36 (3,8)	0,84	20
Sarkoidoz	7 (0,6)	2 (0,9)	5 (0,5)	0,51	29
Miyozit	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,1)	0,63	0
SLE	51 (4,4)	9 (4,1)	42 (4,4)	0,82	18
Still	2 (0,2)	0 (0)	2 (0,2)	0,49	0
PsA	18 (1,5)	3 (1,4)	15 (1,6)	0,81	17
UBDH	20 (1,7)	3 (1,4)	17 (1,8)	0,65	15
Hastalık grupları					
Spondiloartritler (SpA)	317 (27,1)	53 (24)	264 (28)	0,25	17
Bağ doku hastalıkları (RA+Scl+sj+SLE+ miyozit+UBDH+jia+pmr+still)	627 (54)	131 (59)	496 (52)	0,06	21
Vaskülitler	87 (7,4)	12 (5,4)	75 (8)	0,21	14
Otoenflamatuvar hastalıklar (FMF)	77 (6,7)	17 (7,7)	60 (6)	0,46	21,5
Metabolik hastalıklar (Gut, CPPD)	55 (4,7)	6 (2,7)	49 (5)	0,12	11
Diğer (sarkoidoz)	7 (0,6)	2 (0,9)	5 (0,5)	0,51	29
İlaç kullanımı					
TNFi	154 (13,2)	29 (13,1)	125 (13,2)	0,98	18,8
MTX	288 (24,6)	61 (27,6)	227 (23,9)	0,25	21,2
LFN	161 (13,8)	31 (14)	130 (13,7)	0,89	19,2
OHQ	323 (27,6)	66 (29,9)	257 (27,1)	0,4	20,4
Steroid	397 (33,9)	82 (37,1)	315 (33,2)	0,27	20,6
MMF	13 (1,1)	3 (1,4)	10 (1)	0,7	23,1
AZA	36 (3,1)	9 (4,1)	27 (2,8)	0,34	25
RTX	6 (0,5)	2 (0,9)	4 (0,4)	0,36	33,3
Kolşisin	148 (12,6)	29 (13,1)	119 (12,5)	0,81	19,6
NSAİİ	187 (16)	36 (16,3)	151 (15,9)	0,89	19,2
SLZ	153 (13,1)	36 (16,3)	117 (12,3)	0,12	23,5
Ek hastalıklar					
DM	82 (7)	17 (7,7)	65 (6,8)	0,66	20,7
HT	174 (14,9)	47 (21,3)	127 (13,4)	0,003	27
OP	103 (8,8)	22 (10)	81 (8,5)	0,5	21,4
HBV pozitifliği	15 (1,3)	2 (0,9)	13 (1,4)	0,58	13,3
p değeri 0,05 ve 0,05'den küçük olan değerler koyu renk yazılmıştır. %: COVID-19 pozitif olanların ait olduğu gruba oranı RA: Romatoid artrit, AS: Ankilozan spondilit, AZA: Azatioprin, DM: Diabetes mellitus, FMF: Ailevi Akdeniz Ateşi, HBV: Hepatit B virüsü, HT: Hipertansiyon, JIA: Juvenil idiyopatik artrit, MMF: Mikofenolat mofetil, MTX: Metotreksat, NSAİİ: Non-streoid anti-enflamatuvar ilaçlar, OHQ: Hidroksiklorokin, OP: Osteoporoz, PMR: Polimiyalji romatika, PsA: Psöriatik artrit, RTX: Rituksimab, SLE: Sistemik lupus eritematozus, SLZ: Sülfasalazin, TNFi: Tümör nekroz faktör alfa inhibitörleri, UBDH: Undiferansiye bağ doku hastalığı, COVID-19: Koronavirüs hastalığı-2019, CPPD: Kalsiyum pirofosfat dihidrat, Scl: Skleroderma					

Pandeminin başından beri merak konusu olan romatolojik hastalığı olanlarda COVID-19 enfeksiyon oranını genel popülasyonla karşılaştıran birçok çalışma vardır. Pandeminin erken döneminde İspanya'dan retrospektif çok merkezli bir çalışmada, hastaneye başvuran hastalarda referans nüfusa göre COVID-19 prevalansı 1,32 kat yüksek bildirilmiş (16). Güney Kore'den yine salgının erken döneminde 5 aylık sürede

COVID PCR + saptanan hastalar içinde romatolojik hastalıkların oranı, morbidite ve mortalitede etkili faktörleri değerlendiren çalışmada romatolojik hastalıkları nedeniyle ≥ 10 mg steroid alanlarda COVID-19'un sıklığı, ciddiyeti ve mortalitesinde artış ile ilişki gösterilmiştir (17). Yirmi üç çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde romatolojik hastalığı olanlarda COVID-19 göreceli riskinin romatolojik hastalığı olmayanlara göre 1,5 kat,

Tablo 2: COVID-19 pozitif ve negatif saptanan hastaların ve COVID-19 pozitif hastalarda ölüm gerçekleşmeyen ve ölüm gerçekleşenlerin karşılaştırılması

	COVID pozitif (n=221)	COVID negatif (n=241)	p-değeri	COVID pozitif ölüm gerçekleşmeyen (n=214)	COVID pozitif ölen (n=7)	p-değeri
Yaş (ortalama \pm SS)	47,4 \pm 15,2	43,6 \pm 16,3	0,008	46,9 \pm 14,9	66,6 \pm 10,6	0,001
Kadın, n (%)	147 (66,5)	138 (57,3)	0,04	149 (65,4)	6 (85,7)	0,27
Hospitalizasyon, n (%)	29 (13,1)	2 (0,8)	0,009	23 (10,7)	6 (85,7)	<0,001
BT uyumu ¹ , n (%)	42 (19)	0 (0)	<0,001	35 (39,7)	7 (100)	0,005
YBÜ yatışı, n (%)	11 (4,9)	1 (0,4)	0,45	5 (2,3)	6 (85,7)	<0,001
TNFi, n (%)	29 (13,1)	39 (16,2)	0,47	29 (13,5)	0 (0)	0,29
MTX, n (%)	61 (27,6)	52 (21,6)	0,13	59 (27,5)	2 (28,5)	0,96
LFN, n (%)	31 (14)	25 (10,4)	0,23	30 (14)	1 (14,3)	0,98
OHQ, n (%)	66 (29,9)	66 (27,4)	0,56	64 (29,9)	2 (28,6)	0,95
Steroid, n (%)	82 (37,1)	71 (29,5)	0,08	80 (37,4)	1 (14,3)	0,21
MMF, n (%)	3 (1,4)	3 (1,2)	0,91	3 (1,4)	0 (0)	0,75
AZA, n (%)	9 (4,1)	10 (4,1)	0,97	8 (3,7)	0 (0)	0,6
RTX, n (%)	2 (0,9)	1 (0,4)	0,5	1 (0,5)	1 (14,3)	<0,001
Kolşisin, n (%)	29 (13,1)	33 (13,7)	0,86	28 (13,1)	1 (14,3)	0,93
NSAİİ, n (%)	36 (16,3)	45 (18,7)	0,5	36 (16,8)	0 (0)	0,23
SLZ, n (%)	36 (16,3)	21 (8,7)	0,01	35 (16,3)	1 (14,3)	0,88
DM, n (%)	17 (7,7)	12 (4,9)	0,23	16 (7,5)	1 (14,3)	0,51
HT, n (%)	47 (21,3)	31 (12,9)	0,02	42 (19,6)	5 (71,4)	0,001
OP, n (%)	22 (9,9)	21 (8,7)	0,65	21 (9,8)	1 (14,3)	0,7
HBV, n (%)	2 (0,9)	3 (1,2)	0,72	2 (0,9)	0 (0)	0,8

p değeri 0,05'den küçük olan değerler koyu renk yazılmıştır.

¹BT çekilen hasta sayısı: 88

BT: Bilgisayarlı tomografi, SS: Standart sapma, COVID-19: Koronavirüs hastalığı-2019, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, TNFi: Tümör nekroz faktör inhibitörleri, MTX: Metotreksat, OHQ: Hidroksiklorokin, MMF: Mikofenolat mofetil, AZA: Azatiopürin, RTX: Rituksimab, NSAİİ: Non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar, SLZ: Sülfasalazin, DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, OP: Osteoporoz, HBV: Hepatit B virüs enfeksiyonu

Tablo 3: COVID-19 pozitifliği riskini ve COVID-19 pozitiflerde ölüm riskini etkileyen faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçları

	COVID pozitifliği riski	p-değeri	COVID pozitiflerde ölüm riski	p-değeri
	RR (%95 GA)		RR (%95 GA)	
Cinsiyet (kadın-erkek)	1,3 (0,9-2)	0,13	-	-
Steroid kullanımı	1,2 (0,8-1,8)	0,37	-	-
Sülfasalazin kullanımı	2,1 (1,2-3,8)	0,01	-	-
Hipertansiyon	1,4 (0,8-2,4)	0,26	4,2 (0,6-26)	0,13
Yaş	1 (0,9-1,02)	0,20	1,1 (1,006-1,2)	0,009
RTX kullanımı	-	-	16,2 (0,7-366)	0,08

p değeri 0,05'den küçük olan parametreler koyu renk yazılmıştır.

RR: Risk oranı ile gösterilen tahmini rölatif risk, COVID-19: Koronavirüs hastalığı-2019, RTX: Rituksimab, GA: Güven aralığı

ölüm riskinin 1,7 kat arttığı bildirilmiştir (18). Bu meta-analizde karşılaştırmalı değerlendirilmenin yapıldığı 46 çalışmanın 15'inde risk artışı bildirilirken, 27'sinde fark gösterilememiş ve 4'ünde azalmış risk bildirilmiştir (18). Seksen üç çalışmanın alındığı bir diğer metaanalizde romatolojik hastalıklarda COVID-19 prevalansının bölgelere göre değiştiği vurgulanmıştır (19). Bu metaanalizde yaş, cinsiyet, sigara ve komorbiditeler romatoloji hasta popülasyonunda COVID-19 riski ile ilişkili bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise yalnızca SLZ kullanımı COVID-19 pozitifliği açısından artmış risk ile ilişkili bulunmuştur.

Ülkemizden tek merkez çocuk romatoloji kliniğinde takipli hastalarda COVID-19 seyrini değerlendiren bir çalışmada, COVID-19 prevalansı yaklaşık %2 bildirilmiş olup erişkin romatoloji hastalarından oldukça düşük olduğu görülmektedir (20). Pandeminin başında ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada, COVID-19 pozitif saptanan 165 romatoloji hastası değerlendirilmiş. Çalışma popülasyonunun %14,5'i ayaktan izlenirken, %85,5'inde hastane yatışı gerekmiş ve hastaların mortalite oranı %10 saptanmış. Komorbiditeler ve steroid kullanımı daha kötü sonlanımla ilişkili bulunurken, biyolojik DMARD'lar kötü sonlanımla ilişkili bulunmamış (21). Yine ülkemizden 1.500 COVID-19 pozitif hastanın dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada, hospitalize edilen hastalardaki mortalite oranı %4,5 olarak bildirilmiş (22).

Çalışmamızdaki COVID-19 hastalarının cinsiyet, hastalık tipi, hospitalizasyon ve ölüm oranları COVID-Global Romatoloji Birliği (23) veritabanının, Xu ve ark.'nın (24) metaanalizi ve Türkiye'den Esatoglu ve ark.'nın (21) çalışmaları ile karşılaştırıldığında kadın oranının her üç veri tabanında yüksek (sırasıyla %66, %76, %64 ve %58) hospitalizasyon (%13, %33, %56 ve %86) ve ölüm oranlarının (%3,2, %6,7, %7 ve %10) daha düşük saptandığı görülmektedir. Bu fark hasta sayısı, komorbidite oranları, çok merkezli veri tabanlarında yanlılık ve çalışmaların bir kısmında yalnızca hastaneye başvuran hastaların alınmış olmasına bağlanabilir. COVID-19 saptanan romatoloji hastalarının oranlarına bakıldığında ise toplumdaki sıklıkları ile paralel şekilde çalışmamızda ve diğer üç veri tabanında RA ilk sırada yer almaktadır.

Romatolojik hastalıklarda genel popülasyona göre COVID-19 ilişkili ölüm oranlarında değişiklik olup olmadığı pandeminin başından beri merak ve birçok çalışmanın konusu olmuştur. COVID-Global Romatoloji Birliği'ne dahil 81 ülkenin Haziran 2020'ye kadar COVID-19 verilerine göre 3.729 romatoloji hastasının ölüm riski yaş, komorbidite ve ≥ 10 mg prednizon eşdeğeri kullanımı ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde yaş ve komorbiditelerden HT varlığı mortalite ile ilişkili iken, çok değişkenli değerlendirmede yalnızca yaş ölümle ilişkili saptanmıştır.

Steroidlerin COVID-19'un hiperenflamasyon fazında mekanik ventilasyon ihtiyacı ve ölüm riskinde azalmaya neden olsa da, kronik kullanımının romatolojik hastalıklarda şiddetli

COVID-19 riskini artırabileceği gösterilmiştir (25). Benzer şekilde orta-şiddetli COVID-19 hastalarında yapılan retrospektif çalışmalarla da kısa süreli 0,5-1 mg/kg metilprednizolon kullanımının yoğun bakım, mekanik ventilatör ihtiyacı ve mortaliteyi anlamlı şekilde azalttığı ve hastane kalış süresini kısalttığı gösterilmiştir (26,27). Erken dönem şiddetli COVID-19 hastalarında, 3 gün 250 mg/gün pulse steroid etkisini değerlendiren tek kör, randomize kontrollü bir çalışmada mortalite oranının anlamlı olarak azaldığı (sırasıyla %5,9 ve %42,9; $p < 0,001$) ve hayatta kalım süresinin daha uzun olduğu bildirildi (log-rank testi: $p < 0,001$; risk oranı 0,293, %95 GA: 0,154-0,556) (28). Yedi randomize çalışmanın alındığı prospektif bir metaanalizde de kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarında sistemik steroid kullanımının plasebo veya standart tedaviye göre 28 günlük mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (29). Diğer taraftan 43 çalışmanın dahil edildiği, steroid kolunda 19.426 ve standart tedavi kolunda 77.426 hastanın bulunduğu bir metaanalizde mortalite oranları sırasıyla %14,2 (2.749) ve %7,1 (5.459) olup steroid ile 2,17 kat ölüm riskinde artış (%95 GA: 2,0690-2,2820) bildirilmiştir (30). Bu risk artışında steroidin, COVID-19 erken replikasyon döneminde virüs klirensini azaltması ve sekonder enfeksiyonlarda artış ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır. Pandemi döneminde Amerikan Romatoloji Cemiyeti enflamatuvar artrit hastalarında gerekli durumlarda kortikosteroidlerin düşük dozlarda (< 10 mg/gün) başlanmasını önermiştir (14).

Romatolojik hastalıkla ilişkili faktörlerden hastalık aktivitesi, RTX ve SLZ kullanımının ölüm riski ile ilişkili olduğu gösterilmiş (23). Hedefe yönelik veya biyolojik ilaç kullanan 2.869 RA hastasında ölüm oranı %5,5 ve janus kinaz (JAK) inhibitörü veya RTX kullanımı tümör nekroz faktörü inhibitörü kullanımına göre COVID-19 kötü sonlanımları açısından daha riskli bulunmuştur (31). Ancak JAK inhibitörü tofasitinib ve barisitinibin oksijen ihtiyacı hızla artan hastalarda steroide eklenmesinin klinikte düzelme ile ilişkili olabileceği gösterildi (32,33). RTX ile ilgili, son bir yıl içinde RTX tedavisi aldığı bilinen 76 romatoloji hastasının değerlendirildiği bir çalışmada hastalardan 13 (%17,1)'ünde COVID-19 tespit edilmiş ve bu hastaların hastaneye yatarak tedavi oranları %61,5 ve mortalite oranları %23,1 oranında yüksek bulunmuştur (34). İspanya'dan yayınlanan bir çalışmada 72 RTX kullanan hastadan 7'sinin (%9,7) ağır COVID-19 pnömonisi nedeniyle hastanede yatarak tedavi alması gerektiği, bu hastaların mortalite oranı %42,8 ve diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında RTX'in hospitalizasyon açısından 12,9 kat risk artışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (35). RTX B hücre hedefli bir tedavi olup, diğer hastalıklarda da B hücre azaltıcı tedavilerin romatolojik hastalıklar dışında kullanımında da COVID-19 mortalitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (36). Bizim çalışmamızda da ilaçlar içinde yalnızca RTX, COVID-19 geçirenlerde ölen ve ölüm gerçekleşmeyen romatolojik hasta oranları açısından anlamlı farklıydı.

Çalışmamızdaki tek merkezde takipli romatoloji hastalarından COVID-19 pozitif saptananların ölüm oranı %3,2 iken Türkiye genelinde COVID-19 saptananlar içinde ölüm oranı (102.174/17.232.066) %0,59 (<https://covid19.saglik.gov.tr>), tüm dünyada ise (7,035,337/774,771,942) %0,9 idi (<https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?m49=001&tn=o>).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

COVID-19 saptanan romatolojik hastalarda ölüm oranı görece yüksek saptanmış olsa da, yaş-cinsiyet ve komorbiditeler açısından eşleştirilmiş bir grupla karşılaştıramamış olmak çalışmamızın eksik yönlerindedir. Ayrıca asemptomatik COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş olanlar, antikor testi ile tanı alanlar veya semptomatik olsa bile sağlık kuruluşuna başvurup tetkik edilmemiş olan hastaların çalışmamıza alınamamış olması da çalışmamızın eksik yönlerindedir.

Romatoloji hastalarında COVID-19 sıklığı, romatolojik hastalıkların ve kullanılan ilaçların prognoza ve mortaliteye etkisi ile ilgili çalışmaların çoğunluğu pandeminin ilk bir yılı içinde yapılmıştır. Bu çalışma ise pandemi dönemi boyunca COVID-19 pozitifliğini değerlendirmesi nedeniyle hem daha geniş bir zaman dilimini değerlendirmenin avantajlarını hem de değişen varyantlar ve aşılmanın etkisine bağlı değişen enfeksiyon sıklığına bağlı karşılaştırma dezavantajlarına sahiptir. COVID-19 pandemisinin farklı zaman dilimlerinde farklı bölgelerdeki verileri karşılaştırmak, ülke ve bölgelerin korunma önlemleri, virüs varyantları, aşı etkisi, veri kaynakları ve güvenilirliği gibi nedenlerle dikkat gerektirmektedir.

Hastaneye başvuran hastalar değil, tek merkezde tanı almış tüm enflamatuvar romatolojik hastalığı olan hastaların COVID-19 açısından değerlendirilmesi ise çalışmamızın güçlü yönlerindedir.

Sonuç

Sonuçta, kısıtlılıklar nedeniyle sonuçları yorumlamak güç olmakla birlikte, tek merkezde takipli romatoloji hastalarında COVID-19 riski için SLZ kullanımı, mortaliteyi öngörmede yaş en önemli risk faktörü olarak bulunmuştur. Romatoloji hastalarında COVID-19'a bağlı ölüm oranı Türkiye genelisiyle karşılaştırıldığında görece yüksek saptanmış olup literatürdeki verilerle benzerdir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı. (karar no.: 399, tarih: 31.10.2024)

Hasta Onayı: Geriye dönük çalışma olması nedeniyle hasta onamı alınmamıştır.

Dipnot

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

Kaynaklar

- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
- Flacco ME, Acuti Martellucci C, Soldato G, et al. Predictors of SARS-CoV-2 Infection and Severe and Lethal COVID-19 after Three Years of Follow-Up: A Population-Wide Study. *Viruses*. 2023;15:1794.
- Costantino F, Bahier L, Tarancon LC, et al. COVID-19 in French patients with chronic inflammatory rheumatic diseases: Clinical features, risk factors and treatment adherence. *Joint Bone Spine*. 2021;88:105095.
- Favalli EG, Bugatti S, Klersy C, et al. Impact of corticosteroids and immunosuppressive therapies on symptomatic SARS-CoV-2 infection in a large cohort of patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22:290.
- Chevallard M, Belloli L, Ughi N, et al. Use of telemedicine during the COVID-19 pandemic in patients with inflammatory arthritis: a retrospective study on feasibility and impact on patient-reported outcomes in a real-life setting. *Rheumatol Int*. 2021;41:1253-1261.
- Hoffmann-Vold AM, Distler O, Bruni C, et al. Systemic sclerosis in the time of COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2022;4:566-575.
- Haslak F, Yildiz M, Adrovic A, et al. Management of childhood-onset autoinflammatory diseases during the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int*. 2020;40:1423-1431.
- Kharouf F, Ishay Y, Kenig A, et al. Incidence and course of COVID-19 hospitalizations among patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:SI85-SI89.
- Güven SC, Erden A, Karakaş Ö, et al. COVID-19 outcomes in patients with familial Mediterranean fever: a retrospective cohort study. *Rheumatol Int*. 2021;41:715-719.
- Bourguiba R, Delplanque M, Vinit C, et al. Clinical course of COVID-19 in a cohort of 342 familial Mediterranean fever patients with a long-term treatment by colchicine in a French endemic area. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:539-540.
- Quartuccio L, Treppo E, Binutti M, et al. Timing of rituximab and immunoglobulin level influence the risk of death for COVID-19 in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:3476-3477.
- Cordtz R, Lindhardsen J, Soussi BG, et al. Incidence and severeness of COVID-19 hospitalization in patients with inflammatory rheumatic disease: a nationwide cohort study from Denmark. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:SI59-SI67.
- Landewé RBM, Kroon FPB, Alunno A, et al. EULAR recommendations for the management and vaccination of people with rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2: the November 2021 update. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:1628-1639.
- Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 3. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:1-12.
- Grainger R, Kim AHJ, Conway R, et al. COVID-19 in people with rheumatic diseases: risks, outcomes, treatment considerations. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18:191-204.
- Pablos JL, Abasolo L, Alvaro-Gracia JM, et al. Prevalence of hospital PCR-confirmed COVID-19 cases in patients with chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1170-1173.
- Shin YH, Shin JI, Moon SY, et al. Autoimmune inflammatory rheumatic diseases and COVID-19 outcomes in South Korea: a nationwide cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021;3:698-706.
- Conway R, Grimshaw AA, König MF, et al. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Outcomes in Rheumatic Diseases: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74:766-775.

19. Wang F, Ma Y, Xu S, et al. Prevalence and risk of COVID-19 in patients with rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2022;41:2213-2223.
20. Sözeri B, Demir F, Kalın S, et al. SARS-CoV-2 infection in children with rheumatic disease: Experience of a tertiary referral center. *Arch Rheumatol.* 2021;36:381-388.
21. Esatoglu SN, Tascilar K, Babaoğlu H, et al. COVID-19 Among Patients With Inflammatory Rheumatic Diseases. *Front Immunol.* 2021;12:651715.
22. Kocurk N, Babayigit C, Kul S, et al. The predictors of COVID-19 mortality in a nationwide cohort of Turkish patients. *Respir Med.* 2021;183:106433.
23. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:930-942.
24. Xu C, Yi Z, Cai R, et al. Clinical outcomes of COVID-19 in patients with rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis of global data. *Autoimmun Rev.* 2021;20:102778.
25. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384:693-704.
26. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, et al. Early Short-Course Corticosteroids in Hospitalized Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020;71:2114-2120.
27. Yang R, Xiong Y, Ke H, et al. The role of methylprednisolone on preventing disease progression for hospitalized patients with severe COVID-19. *Eur J Clin Invest.* 2020;50:e13412.
28. Edalatfard M, Akhtari M, Salehi M, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J.* 2020;56:2002808.
29. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Sterne JAC, Murthy S, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2020;324:1330-1341.
30. Patel C, Parmar K, Patel D, et al. Effect of corticosteroid therapy on mortality in COVID-19 patients-A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2022;32:e2386.
31. Sparks JA, Wallace ZS, Seet AM, et al. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:1137-1146.
32. Guimaraes PO, Quirk D, Furtado RH, et al. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;385:406-415.
33. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384:795-807.
34. Loarce-Martos J, García-Fernández A, López-Gutiérrez F, et al. High rates of severe disease and death due to SARS-CoV-2 infection in rheumatic disease patients treated with rituximab: a descriptive study. *Rheumatol Int.* 2020;40:2015-2021.
35. Bachiller-Corral J, Boteanu A, Garcia-Villanueva MJ, et al. Risk of Severe COVID-19 Infection in Patients With Inflammatory Rheumatic Diseases. *J Rheumatol.* 2021;48:1098-1102.
36. Jones JM, Faruqi AJ, Sullivan JK, et al. COVID-19 Outcomes in Patients Undergoing B Cell Depletion Therapy and Those with Humoral Immunodeficiency States: A Scoping Review. *Pathog Immun.* 2021;6:76-103.