



JAMER

Journal of Anatolian Medical Research

Journal of
Anatolian
Medical Research

Cilt:9 Sayı:2 Ağustos 2024

e-ISSN : 2587-1153

Volume:9 Number:2 August 2024

Journal of Anatolian Medical Research

JAMER

Journal of Anatolian Medical Research

YAYIN KURULU

Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Adına Sahibi

Doç. Dr. Serhat KOYUNCU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Kayseri, TÜRKİYE

Baş Editör

Prof. Dr. İbrahim Özcan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, TÜRKİYE

Editörler

Prof. Dr. İsmail KOÇYİĞİT, Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, TÜRKİYE

Prof. Dr. K. Murat ÖZCAN, Bilkent Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

Prof. Dr. İbrahim KELEŞ, Afyon Kocatepe Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyon, TÜRKİYE

Doç. Dr. Rıza ÇİTİL, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Tokat, TÜRKİYE

Doç. Dr. Ömer SALT, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Kayseri, TÜRKİYE

Doç. Dr. Ömer ŞAHİN, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Kayseri, TÜRKİYE

Doç. Dr. Türkan İKİZCELİ, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan BOL, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Kayseri, TÜRKİYE

Yardımcı Editörler

Doç. Dr. Ebru AKAY, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kayseri, TÜRKİYE

Doç. Dr. Ali ERAY, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi Anabilim Dalı, Kayseri, TÜRKİYE

Doç. Dr. Yunus DÖNDER, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kayseri, TÜRKİYE

Doç. Dr. Ahmet ÖZDEMİR, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri Anabilim Dalı, Kayseri, TÜRKİYE

Doç. Dr. Yasemin DOĞAN, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Kayseri, TÜRKİYE

İngilizce Dil Editörü

Öğr. Gör. Dursun ÇOLAK, Erciyes Üniversitesi, Yabancı Diller Yüksek Okulu, Kayseri, TÜRKİYE

İletişim

Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şeker Mah. Molu Cad. Kocasinan / Kayseri 0352 315 00 - 01 - 02 kayseriseah.dergi@saglik.gov.tr

Yayın Türü/ Type of Publication

Yerel Süreli Yayın / Periodical Publication

Mizanpaj

Rifat Behram SOYUĞUR

BİLİMSEL DANIŞMA KURULU

- Akdeniz, Yonca:** İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Acil Tıp, İSTANBUL
- Akın, Mustafa Ali:** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji, SAMSUN
- Akın, Sibel:** Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, KAYSERİ
- Aksoy, Hüseyin:** Kayseri Askeri Hastane, Kadın Hastalıkları ve Doğum, KAYSERİ
- Aksu Yavaş, Bağdagül:** İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nefroloji, İSTANBUL
- Artan, Cem:** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, KAYSERİ
- Argun, Mustafa:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Pediatrik Kardiyoloji, KAYSERİ
- Ataseven, Hilmi:** Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji, SİVAS
- Atasoy, Mustafa:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Cildiye, KAYSERİ
- Bayındır, Yaşar:** İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji, MALATYA
- Baykan, Halit:** Kayseri Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi, KAYSERİ
- Baştuğ, Funda:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Nefrolojisi, KAYSERİ
- Besli, Serkan:** Kadirli Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları, OSMANİYE
- Cander, Soner:** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, BURSA
- Cihan, Benderli Yasemin:** Kayseri Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi, KAYSERİ
- Cihangiroğlu, Mustafa:** Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji, AMASYA
- Çölgeçen, Emine:** Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cildiye, YOZGAT
- Deniz, Sinan:** LMU Klinikum der Universität München, Radiology, MUNICH, GERMANY
- Demirelli, Selami:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Kardiyoloji, KAYSERİ
- Doğan, Serkan:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Gastroenteroloji, KAYSERİ
- Duru, Necati:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları, KAYSERİ
- Durmuş Altun, Gülay:** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp, EDİRNE
- Erözgen, Fazilet:** SBU, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi, İSTANBUL
- Ertan, Tamer:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi, KAYSERİ
- Eser, Bülent:** Medikal Park Hastaneler Grubu, Hematoloji, ANTALYA
- Göçmen, Ayşe Yeşim:** Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, YOZGAT
- Gül, Ayşe:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi, İZMİR
- Günel, Ali İhsan:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Nefroloji, KAYSERİ
- Gündoğan, Kürşat:** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, KAYSERİ
- Güzelburç, Vahit:** Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji, İSTANBUL
- Hasbek, Zekiye:** Sivas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp, SİVAS
- İkizceli, İbrahim:** İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Acil Tıp, İSTANBUL
- Kaçar Bayram, Ayşe:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi, KAYSERİ
- Kapusuz Gencer, Zeliha:** İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, İSTANBUL
- Karaçavuş, Seyhan:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp, KAYSERİ
- Karadağ, Mert Ali:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Üroloji, KAYSERİ
- Karakükcü, Çiğdem:** Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, KAYSERİ

JAMER

Journal of Anatolian Medical Research

BİLİMSEL DANIŞMA KURULU

- Karaman, Hatice:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Patoloji, KAYSERİ
- Kayabaş, Üner:** Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, NIĞDE
- Keklik, Muzaffer:** Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji, KAYSERİ
- Kiraz, Aslıhan:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik, KAYSERİ
- Koç, Ali:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Radyoloji, KAYSERİ
- Koç, Mehmet Sait:** Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji, MALATYA
- Küme, Tuncay:** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, İZMİR
- Korkmaz, Serdal:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Hematoloji, KAYSERİ
- Osman, Ahmed Adam:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Somali Recep Tayyip Erdoğan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, MOGADIŞU, SOMALI
- Oral, Şükrü:** Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi, KAYSERİ
- Ozan, Fırat:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji, KAYSERİ
- Özer, Tülay:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji, KOCAELİ
- Özcan, İbrahim:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları, KAYSERİ
- Özsoy, İbrahim Ethem:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Göğüs Cerrahisi, KAYSERİ
- Özyurt, Kemal:** Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cildiye, KIRŞEHİR
- Özlü, Sare Gülfem:** Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji, ANKARA
- Özer, Şimşek Zuhal:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, KAYSERİ
- Pınar, Aslı:** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, ANKARA
- Poyrazoğlu, Orhan Kürşat:** Medikal Park Hastaneler Grubu, Gastroenteroloji, İSTANBUL
- Sav, Hafize:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Hastalıkları, KAYSERİ
- Savranlar, Ahmet:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Radyoloji, KAYSERİ
- Sılay, Emin:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, KAYSERİ
- Şahin, Taner:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Acil Tıp, KAYSERİ
- Şimşek, Yasin:** Acıbadem Sağlık Grubu, Endokrinoloji, KAYSERİ
- Şimşek, Ziya:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Kardiyoloji, KAYSERİ
- Talay Çalış, Havva:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, KAYSERİ
- Tezcan, M. Akif:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Göğüs Cerrahisi, KAYSERİ
- Tomruk Sütbeyaz, Serap:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, KAYSERİ
- Tokmak, Turgut Tursem:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Radyoloji, KAYSERİ
- Topuz, Ömer:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi, KAYSERİ
- Tuna, İbrahim Sacit:** University of Florida College of Medicine, Department of Radiology, Gainesville, USA
- Tülpar, Sebahat:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Nefroloji, İSTANBUL
- Uslu, Mehmet:** Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji, KARS
- Yasım, Alptekin:** Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahi, KAHRAMANMARAŞ
- Yazıcıoğlu, Bahadır:** Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Halk Sağlığı, SAMSUN

İçindekiler

Derleme

36

Atopik Dermatit Tedavisinde Biyolojik İlaçlar: Literatür Taraması

Furkan Çalicioğlu, Neşecan Çalicioğlu, Atıl Avcı, Yılmaz Ulaş, Ragıp Ertuş

Araştırma Makalesi

52

Obstrüktif Uyku Apnesi ile Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Arasındaki Uzun Dönem İlişkinin Analizi: 10 Yıllık Retrospektif Bir Çalışma

Nur Aleyna Yetkin, Burcu Baran, Mohammed Almadqa, Fatma Sema Oymak, İnci Gulmez, Nuri Tutar

57

Acil Servise Başvuran COVID-19 Hastalarında Akciğer Ultrasonografisinin Tanısal Değeri

İbrahim Sarbay, Halil Doğan

66

Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisinde Bethesda 3 Kategorisindeki Hastaların Klinikopatolojik ve Cerrahi Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Üçüncü Basamak Hastane Deneyimi

Mehmet Baykan, Saliha Karagöz Eren, Mehmet Patmano, Tamer Ertan

71

COVID-19 Hastalarının Prognozunu Etkileyen Faktörler: Tek Merkez Deneyimi

Yekta Özkılıç, Esmâ Eren Eryılmaz, Zeynep Türe Yüce, İlhami Çelik

Olgu Sunumu

80

Maksiller Sinüste Tekrarlayan Mukoepidermoid Karsinom

Selin Alacahan, Büşra Geçgil, Arife Beyza Doğan, Fatma Şenel, Hatice Karaman

84

Hemorajik Serebrovasküler Hastalık Sonrası Kontralateral Hiperhidrozis: Vaka Sunumu

Serhat Efdal Özbek, Havva Talay Çalış, Fatma Gül Ülkü Demir

Contents

Review

36

Biological Drugs in the Treatment of Atopic Dermatitis: A Literature Review

Furkan Çalicioğlu, Neşecan Çalicioğlu, Atıl Avcı, Yılmaz Ulaş, Ragıp Ertaş

Research Article

52

Analysis of the Long-Term Correlation Between Obstructive Sleep Apnea and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A 10-Year Retrospective Study

Nur Aleyna Yetkin, Burcu Baran, Mohammed Almadqa, Fatma Sema Oymak, İnci Gulmez, Nuri Tutar

57

Diagnostic Value of Lung Ultrasonography in COVID-19 Patients Admitted to the Emergency Department

İbrahim Sarbay, Halil Doğan

66

Evaluation of Clinicopathological Features and Surgical Outcomes in Thyroid Fine Needle Aspiration Biopsy of Bethesda 3 Category Patients: A Tertiary Hospital Experience

Mehmet Baykan, Saliha Karagöz Eren, Mehmet Patmano, Tamer Ertan

71

Factors Affecting the Prognosis of COVID-19 Patients: Single-Center Experience

Yekta Özkılıç, Esmâ Eren Eryılmaz, Zeynep Türe Yüce, İlhami Çelik

Case Report

80

Recurrent Mucoepidermoid Carcinoma of the Maxillary Sinus

Selin Alacahan, Büşra Geçgil, Arife Beyza Doğan, Fatma Şenel, Hatice Karaman

84

Contralateral Hyperhidrosis After Hemorrhagic Cerebrovascular Disease: A Case Report

Serhat Efdal Özbek, Havva Talay Çalış, Fatma Gül Ülkü Demir



Atopik Dermatit Tedavisinde Biyolojik İlaçlar: Literatür Taraması Biological Drugs in the Treatment of Atopic Dermatitis: A Literature Review

İD Furkan Çalıcıoğlu¹, İD Neşecan Çalıcıoğlu¹, İD Atıl Avcı¹, İD Yılmaz Ulaş¹, İD Ragıp Ertaş²

¹ Kayseri Şehir Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar, Kayseri, Türkiye

² Kayseri Medical Palace Hastanesi, Dermatoloji, Kayseri, Türkiye

ÖZET

Atopik dermatit; kronik, kaşıntılı, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Pediatrik dönemde ve erişkinlik döneminde görülebilen atopik dermatit; kaşıntı, kaşıntıya bağlı uyku bozuklukları, sosyal geri çekilme ve tedavi maliyetleri açısından hastanın yaşam kalitesini doğrudan etkilemektedir. Topikal tedaviler, fototerapi yöntemleri, sistemik immünsupresif ilaçlar ve biyolojik ajanlar atopik dermatit tedavisinde kullanılmaktadır. Biyolojik ajanlar; hızlı etki başlangıçları ve kaşıntının sürdürülebilir kontrolünde oldukça önemli bir rol üstlenmektedir. Semptomların kontrolünde etkili ilaçlar olmaları ve konvansiyonel immünsupresif ilaçlara göre daha az yan etkiye sahip olmaları sebebiyle biyolojik ajanlar atopik dermatit tedavisinde gelecekte daha sık kullanılabilir. Atopik dermatit tedavisi ile ilgili araştırmalar sürdükçe yeni biyolojik ilaçlar üretilmeye ve kullanılmaya devam edecektir. Atopik dermatit tedavisinde kullanılan biyolojik ajanların faz çalışmalarının sonuçlarını ve gerçek yaşam verilerini sentezleyerek paylaşmak istiyoruz. Farklı mekanizmalar üzerinden ilaçların etkilerini, vaka sonuçlarını, karşılaşılan yan etkileri, tedavi sürdürülebilirliğini ve uzun dönem risklerini bir bütün olarak ortaya koymayı ve tartışmayı amaçlıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Atopik, antikorlar, dermatit, monoklonal

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a chronic, pruritic, inflammatory skin condition that affects both children and adults, significantly impacting patients' quality of life due to itching, sleep disturbances caused by itching, social withdrawal, and treatment expenses. The treatment of atopic dermatitis involves various approaches, including topical therapies, phototherapy, systemic immunosuppressants, and biological agents. Biologics are particularly noteworthy for their rapid onset of action and sustained ability to manage pruritus. Given their effectiveness in symptom control and lower incidence of adverse effects compared to traditional immunosuppressive medications, biological drugs are likely to see increased utilization in the future for treating atopic dermatitis. Ongoing research in this field is expected to lead to the development and utilization of novel biologics. This study aims to provide a comprehensive overview of phase studies and real-world data on the use of biological agents in atopic dermatitis treatment. The objective is to analyze and discuss the drugs' effects based on their mechanisms of action, clinical outcomes, side effect profiles, treatment durability, and long-term safety considerations.

Keywords: Atopic, antibodies, dermatitis, monoclonal

GİRİŞ

Tanım ve Epidemiyoloji

Atopik dermatit (AD), vücutta kuruluk ve kaşıntıyla seyreden kronik bir deri hastalığıdır. Bebeklerde genellikle ekstansör bölgelerde ve yüzde, diğer yaşlarda ise genellikle fleksural bölgelerde ve baş-boyun bölgesinde tutulum görülür. Kuru deri, ekzematizasyonlar, ekzematize lezyonlar, eritematöz yamalar, erode alanlar, sekonder bakteriyel enfeksiyonlar atopik dermatitte görülen başlıca

bulgularıdır (1). AD, gelişmiş Batı ülkelerinde ve hijyenik ortamlarda büyüyen bebeklerde daha sık görülmektedir. AD prevalansı; yüksek gelir düzeyi olan ülkelerde çocukların yaklaşık %20'sini, erişkinlerin %10'unu etkilemektedir (2). Farklı coğrafyalarda prevalans %0,2 ile %36 arasında değişmektedir. Yapılan kapsamlı bir anket çalışması; ABD'de AD prevalansının %9-18 olduğunu göstermiştir (3).

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Furkan Çalıcıoğlu, Kayseri Şehir Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Kayseri, Türkiye **Email:** furkancalicioglu37@gmail.com
Cite this article as: Çalıcıoğlu F, Çalıcıoğlu N, Avcı A, Ulaş Y, Ertaş R. Biological Drugs in the Treatment of Atopic Dermatitis: A Literature Review. JAMER 2024;9(2):36-51.

Geliş Tarihi: 27.12.2023
Kabul Tarihi: 11.06.2024
Online Yayın : 16.08.2024

Etiyoloji ve Patofizyoloji

AD etiyojisinde genetik ve çevresel faktörler birlikte rol oynar. Genetik temel, şarjörü doldurur; çevresel faktörler tetiği çeker ve semptomlar ortaya çıkar (1,4). Aile öyküsü AD genetik risk faktörleri arasında en güçlü risk faktörüdür. Bir ebeveynde AD öyküsünün olması riski 2-3 kat, iki ebeveynde AD öyküsü olması riski 3-5 kat artırmaktadır (4). Kromozom 1q23.3'te yer alan filaggrin genindeki mutasyonlar başta olmak üzere, T hücre fonksiyonlarını düzenleyen, epidermal farklılaşmayı etkileyen 1q21.3'teki genler, 5q31.1'de yer alan sitokin kümesi genleri ve kromozom 11q13.5'te yer alan genler AD gelişmesine sebep olan başlıca genlerdir (5). Genetik faktörlerin yanı sıra bazı çevresel faktörler ve bireyin yaşam tarzı AD gelişmesine ya da AD semptomlarının alevlenmesine neden olmaktadır. Semptomları ortaya çıkaran tetikleyici faktörler genellikle şunlardır: Belirli yiyecekler (yer fıstığı, soya, yumurta, inek sütü, besin katkı maddeleri, tatlandırıcılar), sıcaklık ve nem koşullarında aşırılıklar, ortam neminin ve sıcaklığının hızlı değişimi, kontakt dermatite neden olabilecek kimyasal maruziyeti ve ellerin sürekli ıslak kalması, tahriş edici kumaşlar (örneğin yün), havadaki tahriş edici maddeler ve aeroalerjenler (örneğin; ev tozu akarları, tütün dumanı, hava kirliliği, küfler, tozlar, hayvan tüyleri), kokulu sabunlar, deterjanlar, yumuşatıcılar, dar kıyafetler.

Atopik dermatit, birbirini etkileyen ve birbirinin etkisini güçlendiren 3 faktörle ortaya çıkar:

- 1) Bozulmuş cilt bariyeri
- 2) Derideki antimikrobiyal aktivitenin azalması
- 3) Alerjenlere karşı artmış proinflatuar atopik yanıt

Kalıtısal olarak atopiye eğilim ve ekspozomların etkisiyle deri bariyerinde işlev bozukluğu ortaya çıkar (1,5,6). Epidermiste toll like reseptörlerin uyarılması alarminlerin salgılanmasına yol açar. Alarminler, keratinositlerden ve inflammatuar hücrelerden salgılanan ve inflamasyonu tetikleyen maddelerdir. Timik stromal lenfopoietin (TSLP), antimikrobiyal peptitler (AMP), interlökin (IL) 1A, IL-25, IL-33, çeşitli proteazlar alarminlere örnek verilebilir. Bunların etkisiyle T helper 2 (Th2) hücrelerinin ağırlıkta olduğu bir inflamasyon başlar. Sürece doğal ve adaptif immün sistemde görevli diğer hücrelerin (dendritik hücreler, mast hücreleri bazofiller, monositler, eozinofiller, Th1, Th17, Th22) katılmasıyla inflamasyon kaskadı büyüyerek genişler (6,7). Kronik dönemde Th1 hücrelerinin de etkisiyle epidermiste hiperproliferasyon, deride kalınlaşma ve likenifikasyon görülür. Kaşıntının oluşmasında ve derinleşmesinde IL-4, 13, 17, 22, 25, 31, 33 gibi sitokinler ve janus kinaz – sinyal dönüştürücü transkripsiyon aktivatörleri (JAK-STAT) hücre içi sinyal iletim yolağı önemli rol oynar (1,7).

Tanı

AD tanısı için; patognomonik fizik muayene bulguları, spesifik biyobelirteçler ya da tanı koydurucu histopatolojik bulgular yoktur. AD klinik bir tanidir, detaylı bir öyküden

sonra destekleyici muayene ve laboratuvar bulguları ile tanı konur. Kuruluk, kaşıntı, tekrarlayan semptomlar, erken yaşta başlangıç, tipik tutulum yerlerinde egzamanın varlığı ve aile öyküsünün varlığı atopik dermatit tanısı koymada klinisyenin dikkat etmesi ve sorgulaması gereken en önemli noktalar. Bebeklik döneminde yanakların ve ekstansör alanların tutulumu, çocukluk ve erişkinlik döneminde fleksural alanların tutulumu muayenede tanıya yaklaştıran durumlardır. Bebekler için, bez bölgesinde tutulum olmaması ayırıcı tanıda AD düşündürülen başka bir bulgudur. Çevresel tetikleyicilerle ve emosyonel değişimlerle semptomların ortaya çıkması/alevlenmesi, terlemeyle oluşan kaşıntı, atopik marş düşündürülen komorbiditelerin varlığı, tip-1 alerji, dermatolojik muayenede tipik bulgular, laboratuvarında yüksek serum IgE değerleri ve eozinofili tanıyı destekleyen diğer bulgulardır. Tanı koymada yardımcı olması açısından Hanifin Rajka kriterleri, İngiliz Çalışma Grubu kriterleri ya da Amerikan Dermatoloji Akademisi kriterleri kullanılabilir (8,9).

Table 1. Hanifin ve Rajka'nın tanı kriterleri.

<p>Majör (ana) kriterler (en az 3 tanesi bulunmalıdır):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kaşıntı 2. Deri lezyonlarının tipik morfoloji ve dağılımı (adölesan ve erişkinlerde fleksural alanların, bebek ve küçük çocuklarda ise ekstansör bölümler ve yüz tutulumu) 3. Kronik, yineleyen dermatit 4. Kişisel ya da ailesel atopi öyküsü
<p>Minör (yardımcı) tanı kriterleri (en az üç tanesi bulunmalıdır):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kserozis 2. İktiyozis/palmar hiperlinearite/keratozis pilaris 3. Tip-1 deri testlerinde reaktivite 4. Artmış serum IgE 5. Erken başlangıç yaşı 6. Deri enfeksiyonlarına eğilim 7. Non-spesifik el ve ayak dermatitlerine eğilim 8. Meme başı egzaması 9. Keilitis 10. Yineleyen konjonktivit 11. "Dennie-Morgan" infraorbital kıvrımları 12. Keratokonus 13. Anterior subkapsüler katarakt 14. Orbital koyulaşma 15. Yüzde solukluk ya da eritem 16. Pitriyazis alba 17. Ön boyun kıvrımları 18. Terlemeye bağlı kaşıntı 19. Yün ve lipid çözücülere karşı intolerans 20. Perifolliküler belirginleşme 21. Besin intoleransı 22. Çevresel ve emosyonel faktörlerden etkilenme 23. Beyaz dermografizm
<p>Tanı için; 3 majör ve 3 minör kriter gerekmektedir</p>

Tanıda en sık kullanılan Hanifin ve Rajka kriterleri tabloda gösterilmiştir (Tablo 1) (10). Dermatolojik muayenede karşılaşılabilecek atopik dermatit stigmaları şunlardır: Yüz bölgesinde; periorbital koyulaşma, infraorbital bölgede Dennie Morgan çizgileri, postauriküler bölgede kserotik, ekskoriye yamalar ve erozif alanlar, infraauriküler fissürler, maxiller ve mandibular bölgede daha sık karşılaşılan pitriasis alba lezyonları, yüzde solukluk, keratosis pilaris, göz kapaklarında egzama, tekrarlayan konjonktivit, keilitis, ileri vakalarda kaşlarda ve kirpiklerde dökülme, kaşların lateral 1/3'lük kesiminde seyrelme, dökülme (Hertoghe belirtisi) görülebilir.

Boyun bölgesinde; kserotik cilt, şiddetli ekskoriasyonlar, hiperlineer ve koyu renkli kirli boyun görünümü (atopik kirli boyun) görülebilir.

Gövdede, sırtta ve ekstremitelerde kserosis, ekskoriasyonlar, likenifikasyon, sekonder bakteriyel enfeksiyonlar, kadınlarda areola ve çevresinde tutulum, papilla mammaria dermatiti görülebilir, AD hastalarında sıklığı artmış şekilde _malessezia furfur_a bağlı pitriasis versikolor ve diğer mantar enfeksiyonları görülebilir.

Ekstremitelerin fleksural alanlarında, genellikle bilateral antekübital ve popliteal fossada tutulum ve hiperlineerite; genellikle ekstremite laterallerinde ve bazen tüm ekstremiteleri kaplayacak tarzda keratosis pilaris ve kserosis cutis, palmar hiperlineerite, iktiyozis, non-spesifik el ve ayak dermatiti, beyaz dermografizm. Sıklığı artmış şekilde akut ve kronik iritan kontakt dermatit, alerjik kontakt dermatit, parmak laterallerinde ve el dorsumunda papüloveziküler lezyonlarla ve kaşıntıyla karakterize dishidrotik egzama.

Bebeklerde yanak bölgesinde ve ekstansör bölgelerde tutulum, perioral dermatit görülebilir.

Tedavi

Hastanın ve bakımverenlerin eğitimi:

Eğitim hem AD tedavi sürecini kolaylaştıran hem de hastanın tedaviye uyumunu artıran çok önemli bir konudur. Çoğu aile yetersiz ve/veya yanlış bilgiler nedeniyle tedaviye uyum sağlayamamaktadır. Artan kortikofobi tedavi sürdürülebilirliğini olumsuz etkilemektedir ve akut lezyonların iyileşmesini zora sokmaktadır. Yapılan çalışmalar eğitimin tedavi başarısını artırmadaki rolünü açıkça gözler önüne sermektedir (10-13).

Çevresel tetikleyicilerden kaçınılması:

Semptomları alevlendiren faktörlerden uzak durulması ve yaşam tarzının bunlara uygun düzenlenmesi semptomların ortaya çıkmasını engellemektedir ya da var olan semptomların azalmasına katkı sağlamaktadır. Bu noktada özellikle; hayvan tüylerinden ve ev tozu akarlarından kaçınma, rahatsız edici aeroalerjenlerden uzak durma, te-

tikleyici besinlerin/besin katkı maddelerinin diyetten çıkarılması önemlidir (14-17). Kıyafet ve kullanılacak eşya seçiminde pamuklu ve kişi için rahat ürünler tercih edilmeli, yün-poliester içerikli ürünlerden ve sıkı kıyafetlerden mümkün olduğunca uzak durulmalıdır. Hava kirliliği, sigara dumanı, ağır kokular, tozlu ortam, ortam sıcaklığında ve neminde aşırılıklar hastalığı alevlendiren diğer çevresel faktörlerdir.

Nemlendiricilerin düzenli kullanılması:

AD tedavisinde en önemli nokta hiç kuşkusuz cildin düzenli ve kaliteli bir şekilde nemlendirilmesidir. Nemlendiricilerin ve yumuşatıcıların düzenli kullanımı, uruluk-kaşıntı kısır döngüsünün kırılmasında ve semptomların azaltılmasında kilit rol oynar (1,18). Epidermal bariyer disfonksiyonunun ve inflamasyonun derinin nemlendirilmesiyle azalması bunu sağlayan temel noktadır. Kısa süreli banyo uygulamaları ve bazı banyo katkı maddelerinin kullanımı da hastalara fayda sağlamıştır (18-20).

Topikal tedaviler:

Topikal kortikosteroidler (TKS), topikal kalsinörin inhibitörleri (TKİ) ve diğer topikal ajanlar (krisaborol, ruksolitinib, tofasitinib, brepositinib) AD tedavisinde kullanılacak ajanlardır. TKS ve TKİ'ler, hem akut alevlenmelerin kontrol altına alınmasında hem de idame tedavide en sık kullanılan ilaçlardır. Lezyonların iyileşmesinde ve kaşıntının azalmasında etkin oldukları gösterilmiştir ve proaktif tedaviler için de kullanılan ajanlardır (21-25).

Topikal krisaborol ve ruksolitinib umut vaat eden ilaçlardır ve kaşıntının kontrolünde etkili görünmektedir.

Topikal Krisaborol, FDA onaylı, fosfodiesteraz 4 (PDE4) inhibitörü küçük bir moleküldür. Krisaborolün etkinlik ve güvenilirliğinin araştırıldığı çift kör randomize faz 3 çalışmalarında olumlu sonuçlar bildirilmiştir. 2 yaş ve üzeri hafif-orta şiddetli 1522 AD vakası üzerinde yapılan 4 haftalık araştırmada ve 517 hastayla devam eden 48 haftalık uzatma çalışmasında krisaborol %2 merhem egzama alan şiddet skoru [eczema area severity index (EASI)] 75 ve araştırmacının evrensel değerlendirmesi [Investigator's Global Assessment (IGA)] 0/1 skorlarına ulaşmada plasebodan üstün bulunmuştur. En sık yan etkiler hafif şiddette yanma-batma, AD lezyonlarında alevlenme ve uygulama yeri enfeksiyonları şeklinde bulunmuş ve %10 hastada gözlemlenmiştir (26-29).

Topikal Ruksolitinib, FDA onaylı JAK1/2 inhibitörü bir ilaçtır. TRuE- AD1 ve TRuE- AD2 faz 3 çalışmalarında hafif-orta şiddetli 631 ve 618 hasta 8 haftalık bir araştırmaya dahil edilmiştir. Topikal ruksolitinib, EASI75 ve IGA0/1 yanıtlarına ulaşmada plasebodan daha etkili bulunmuştur. Ruksolitinib %1,5 krem, %0,75 krem ve plasebo olarak üç gruba ayrılan hastalardan ruksolitinib kolunda en sık yan etkiler; baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonları

(ÜSYE) ve uygulama yerinde kaşıntı olarak bildirilmiştir. Yan etkiler her bir grupta %30 oranında görülmüştür. Güvenilir olduğu kanıtlanmış olsa da topikal ruksolitinibin kısa ürün bilgisine, oral JAK inhibitörlerinde olduğu gibi majör kardiyovasküler hastalıklar, tromboz ve maligniteler açısından bir uyarı kutusu konulmuştur (30,31).

Topikal Delgositinib, Japonyada erişkin AD vakaları için onaylanmış bir pan-JAK inhibitörüdür. 2-15 yaş arası 137 hasta üzerinde yapılan 4 haftalık çalışmada; delgocitinib %0,25 merhem EASI50 ve EASI75 skorları üzerinde plasebodan daha etkili bulunmuştur. Yanıtlar 52 haftalık uzatma çalışmasında da devam etmiştir. 16 yaş ve üzeri orta-şiddetli 158 AD vakası üzerinde yapılan diğer bir çalışmada da delgositinibin plaseboya üstünlüğü gösterilmiş olup 24 haftalık uzatma çalışmasında da bu etki devam etmiştir. Her iki çalışmada da yan etkiler hafif olmuştur ve delgositinible ilişkili bulunmamıştır (32,33).

Topikal Tofasitinib, faz 2 çalışmalarında güvenilir ve etkili bulunmuştur. 69 yetişkin, hafif-orta şiddette AD vakası üzerinde plasebo kontrollü yapılan çalışmada, topikal tofacitinibin 2x1 dozlamla uygulanması EASI75 skorlarında anlamlı bir fark oluşturmuştur (34).

Topikal Brepositinib, tirozin kinaz2/JAK1 inhibitörü olan araştırma aşamasında küçük bir moleküldür ve faz2b çalışmalarında etkili olduğu gösterilmiştir. Hafif-orta şiddette atopik dermatiti olan 292 adolesan ve yetişkin hasta üzerinde yapılan çalışmada topikal brepositinibin lezyonların iyileşmesinde plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir. Yan etkiler hastaların %34'ünde gözlenmiştir. En sık nazofarenjit ve AD lezyonlarında alevlenme ile karşılaşmıştır (35).

Fototerapi:

Orta ve şiddetli vakalarda dbUVB ve PUVA tedavilerinin etkili-güvenilir olduğu gösterilmiştir (36-38). Topikal tedavilere yeterli yanıt vermeyen hastalarda fototerapi bir seçenek olarak düşünülebilir. Kontrendikasyon olmadığı takdirde, kombine tedavi protokollerinde fototerapiye yer verilebilir.

Sistemik tedaviler:

Sistemik tedaviler kimi zaman akut alevlenmeleri baskılamakta kimi zaman da idame tedavide kullanılmaktadır.

Sistemik kortikosteroidler, alevlenmeleri baskılamakta kısa süreli kullanılabilir; ancak uzun süreli kullanımları yan etkileri nedeniyle önerilmez (39-42).

Siklosporin, hızlı etki başlangıcı ve kontrolü sağlamadaki gücü ile özellikle fototerapi ve/veya dupilumab tedavisinin uygun olmadığı, tedaviye erişilemeyen durumlarda ya da bu tedavilere yanıtız vakalarda tercih edilmektedir. 3-5 mg/kg/gün dozunda; kan basıncı, karaciğer biyobelirteç-

leri, böbrek fonksiyon değerleri ve serum lipid düzeyleri kontrol edilerek tedavi sürdürülür. Etkin ve vaka bazında güvenilir olduğu araştırmalarla kanıtlanmış sistemik immünsupresif bir ajandır (43,44).

Metotreksat, siklosporinin kontraendike olduğu ya da tolere edilemediği durumlarda alternatif bir seçenektir. 0,5mg/kg/hafta başlangıç dozunda, toksisiteyi azaltmak için folik asit takviyesi kullanılarak tedavi sürdürülmelidir. Gastrointestinal sistem (GİS) yan etkileri, pulmoner ve hepatik toksisite riskleri, kemik iliği supresyonu gibi yan etkileri göz önüne alınarak hastaların dikkatli ve yakın takibi önerilmektedir (45,46).

Azatiyopürin (AZA) ve Mikofenalat mofetil (MMF), diğer konvansiyonel sistemik immünsupresif ajanların kullanılmadığı durumlarda tercih edilen, pürin antimetaboliti olan, sistemik immünsupresif ajanlardır. AZA, pürin metabolizmasını inhibe ederek ve T hücre çoğalmasını engelleyerek işlev görür. Tiyopürin metil transferaz (TPMT) enzim aktivitesiyle yan etki profili doğrudan etkilenen bir ilaçtır. İlaç tedavisinden önce mümkünse TPMT aktivitesi ölçülmeli, mümkün değilse tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testlerinin yakın takibi ile tedavi dikkatle devam ettirilmelidir (47,48).

MMF, inozin monofosfat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek pürin metabolizmasını bozar. GİS yan etkileri, miyelosupresyon ve enfeksiyon riski göz önüne alınarak tedavi protokollerinde tercih edilebilir. Dirençli vakalarda etkili olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (49-52).

Biyolojik ajanlar:

İnflamatuar hücre yüzey reseptörlerini, görevli mediatörleri ya da hücre içi sinyal iletim yollarını hedef alarak etki gösteren ilaçlardır. Reseptör ya da inflammatuar mediatörlerin inhibisyonunu sağlayan monoklonal antikorlar, protein sentezini önleyen ilaçlar altta yatan inflamasyonu kontrol altına alarak etki göstermektedir.

Dupilumab, IL4R alfaya bağlanarak IL-4/13 inhibisyonu yapan tamamen insan monoklonal antikorudur (53-55). FDA tarafından orta-şiddetli erişkin AD hastaları için 2017 yılında onay almıştır. Daha sonra çocuk ve adolesan hastalarda da kullanımı onaylanmıştır (56-60). Subkütan (s.c) 600 mg yükleme dozunu takiben her iki haftada bir 300 mg idame dozuyla tedavi sürdürülür.

Dupilumabın faz 3 çalışmaları olan SOLO1 ve SOLO2 çalışmalarında; 16 hafta sonunda orta-şiddetli AD vakalarında dupilumabın plaseboya üstün ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. IGA0/1 ve EASI 75 skorlarında anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır (61).

Açık etiketli uzatılmış Faz 3 çalışmasında 300 mg/hafta dupilumab alan grupta tedavide kalım oranının yüksek

olduğu ve %60 hastada EASI 90 yanıtının elde edildiği gösterilmiştir (62).

LIBERTY AD CHRONOS çalışması; multisentrik, çift kör randomize bir çalışmadır. TKS kullanımı ile birlikte dupilumabı ve plaseboyu karşılaştırmıştır. 740 hasta 52 hafta boyunca izlenmiş, hastalar 300 mg/hafta dupilumab alan grup, 2 haftada bir 300 mg dupilumab alan grup ve plasebo olarak üç gruba ayrılmıştır. Dupilumab alan gruplarda iyileşme oranları daha yüksek ve yan etkiler açısından ilaç güvenilir bulunmuştur. Yan etkiler üç grupta da benzer oranlarda görülmüştür; ancak dupilumab gruplarında göz bozuklukları ve non-infeksiyöz konjonktivit iki kat fazla görülmüştür (63).

Tedavilere dirençli 138 erişkin AD hastası ile yapılan başka bir çalışmada; kaşıntı skorlarında, dermatolojik yaşam kalite indeksi [Dermatological Life Quality Index (DLQI)] skorlarında ve hasta odaklı egzama ölçümü [Patient Oriented Eczema Measure (POEM)] skorlarında anlamlı bir iyileşme bulunmuştur. En sık yan etkiler konjonktivit (%34) ve göz irritasyonu (%25) olarak bildirilmiştir (64).

SOLO 1-2, AD ADOL ve CHRONOS randomize faz 3 araştırmalarının dahil edildiği; 1505 hasta üzerinde yapılan bir meta analiz çalışmasında, kaşıntı skorlarındaki iyileşme erişkinlerde 2.günden itibaren, adölesanlarda 5.günden itibaren başlamıştır (65).

Çocuk ve adölesanlarda yapılan çalışmalar da dupilumabın etkinliğini ve güvenilirliğini destekler niteliktedir. 12-18 yaş arası 251 AD vakası üzerinde yapılan bir randomize faz 3 çalışmasında; EASI ve IGA skorlarında iyileşme plaseboya göre daha yüksek bulunmuştur. En sık yan etkiler AD alevlenmesi, ÜSYE ve konjonktivit olarak bildirilmiştir. Yan etkiler plasebo grubuna göre daha yüksek oranda bulunmuştur (%5-10) (66).

6-11 yaş arası 367 AD vakası üzerinde yapılan 16 haftalık, plasebo kontrollü, çift kör, randomize bir çalışmada dupilumabın plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir, yan etki sıklığı plasebodan daha az bulunmuştur (%60-70). En sık yan etkiler enjeksiyon yeri reaksiyonları ve konjonktivit olarak ortaya çıkmıştır (67).

294 adölesan hasta ile yapılan 52 haftalık uzatma çalışmasında, iki haftada bir ve ayda bir 300 mg dupilumab alan hastaların %43'ünde IGA0/1 yanıtlarına ulaşılmıştır. Tedavi kesildikten ortalama 18 hafta sonra hastaların %57'sinde hastalık tekrarlamış ve yeniden dupilumab kullanma ihtiyacı ortaya çıkmıştır (68).

Dupilumab ile indüklenen oküler yüzey hastalığı [Dupilumab Induced Ocular Surface Disease (DIOSD)], gerçek yaşam verilerinde %26'ya varan oranlarda gözlenmiştir. En sık konjonktivit, nadiren keratit ve gözlerde kuruluk,

yanma-batma olarak ortaya çıkmıştır. Tedavinin ilk haftalarında gözlenebilen bu yan etkiler hafif-orta şiddette olmuştur ve tedavi sürerken gerilemiştir (69-71). Seronegatif artrit ve entezit/entezopati dupilumab kullanan hastaların küçük bir kısmında görülmüştür. Bu durumun IL-4/13 inhibisyonuna bağlı aktive olan IL-17/23 aksı ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla dupilumab tedavisi sırasında gelişen paradoksik psöriasis, anterior üveit ve spondiloartropatilerin Th17 yolağının aktive olmasıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir (72-74).

Dünya Sağlık Örgütü'ndeki yan etki veritabanı Vigibase'e bildirilen 38.000 dupilumab advers olay arasında, kas-iskelet sistem yan etkileri üçüncü sırada yer almaktadır (72). Yan etkiler genellikle ilk haftalarda ortaya çıkmaktadır ve tedavinin kesilmesini gerektirmeyen hafif şiddette olaylardır. Tedavi sürerken yeni ortaya çıkan kas-eklem ağrıları ve fizik muayene bulguları multidisipliner bir yaklaşımla konservatif olarak yönetilmelidir (74,75).

Dupilumab yüz kızarıklığı ve baş-boyun dermatiti tedavi alan hastaların %4-10'unda gözlenmiştir; ayrıca çocuk ve adölesan gruplarda da ortaya çıkmıştır. Ortalama 65 gün içinde ortaya çıkan bu yan etkinin neden olduğu tam olarak bilinmemektedir. Tedavi devam ederken kötüleşme ya da ilerleme bildirilmemiştir (76-80).

Dupilumab tedavisi sırasında tanı konulan mikosis fungoides (MF) vakaları bildirilmiştir. İleri yaşta, erkek cinsiyette, şiddetli hastalıkta, erişkin başlangıçlı AD vakalarında riskin daha fazla olduğu bulunmuştur. Tedavi sırasında karşılaşılan bu durumun; yanlış tanı konulan AD vakalarından dolayı mı, yoksa dupilumab ile MF'e progresyonun kolaylaşması mı olduğu halen belirsizliğini korumaktadır (81).

Tralokinumab, orta-şiddetli AD'li yetişkinlerin tedavisi için Avrupa ve ABD'de onaylı, tamamen insan monoklonal anti-IL-13 antikorudur. Dupilumaba benzer şekilde 600 mg'lık yükleme dozu yapılır, sonra 300 mg/hafta s.c olarak tedaviye devam edilir.

ECZTRA 1-2 çalışmalarında; tralokinumabın, IGA0/1 ve EASI 75 skorlarında plaseboya üstün olduğu 1596 hasta incelenerek gösterilmiştir. En sık yan etkiler AD alevlenmesi ve viral ÜSYE olup plasebo ile benzer oranlarda meydana gelmiştir. Konjonktivit, tralokinumab alan hastalarda 2-3 kat daha sık görülmüştür (82).

ECZTRA-3 çalışmasında; tralokinumab + TKS tedavisinin plasebo + TKS kombinasyonuna üstün olduğu gösterilmiştir. Konjonktivit oranı plasebo grubundan daha yüksek çıkmıştır (%11,1/%322) (83).

ECZTRA-6 çalışmasında; 12-17 yaş arası 289 şiddetli AD vakası üzerinde tralokinumabın etkinlik ve güvenilirliği

incelenmiştir. IGA0/1 yanıtları tralokinumab 300 mg, 150 mg ve plaseboda sırasıyla %21,4, %17,5 ve %4,3 şeklinde olmuştur. 16 hafta sonundaki EASI75 yanıtları ise sırasıyla %28,6, %27,8 ve %6,4 şeklinde sonuçlanmıştır. Erişkinlerdekine benzer şekilde en sık yan etkiler viral ÜSYE, AD alevlenmeleri, enjeksiyon yeri reaksiyonları olmuştur. Konjonktivit; tralokinumab gruplarında %3-4, plasebo grubunda %2 oranında görülmüştür (84).

ECZTRA-7 çalışmasında; siklosporine yanıt vermeyen ya da siklosporinin kontraendike olduğu vakalarda tralokinumabın etkisi araştırılmıştır. 277 hasta tralokinumab+TKS veya plasebo+TKS kullanacak şekilde 16 hafta izlenmiş ve devamında araştırma 26 haftaya tamamlanmıştır. 16 hafta sonunda EASI75 yanıtları sırasıyla %64,2 ve %50,5 olmuştur. Tralokinumaba bağlı en sık yan etkiler viral ÜSYE ve baş ağrısı olmuştur. Konjonktivit sırasıyla %9,4 ve %4,4 oranlarında ortaya çıkmıştır (85).

Lebrikizumab, çözünebilir IL-13'e spesifik bağlanarak, IL-13R alfa ve IL-4R alfa dimerizasyonunu inhibe eden monoklonal antikordur. Faz-3 çalışmaları devam eden ajanın faz 2 çalışmalarında umut vaat eden sonuçlar ortaya çıkmıştır (85,86).

TREBLE faz 2 çalışmalarında, EASI 50 ve EASI 75 skorlarında plaseboya üstün olduğu; ancak IGA skorlarında anlamlı bir fark bulunmadığı ortaya konulmuştur (87).

ADhere faz 3 çalışmasında; 211 hasta üzerinde TKS kullanımı ile birlikte lebrikizumabın plaseboya üstünlüğü hem EASI hem IGA skorlarında ortaya konulmuştur. Yan etki sıklığı lebrikizumab grubunda daha siktir (%35-43). En çok konjonktivit, baş ağrısı, herpes enfeksiyonları ile karşılaşmıştır (88).

ADvocate 1-2 çalışmalarında; 851 adolesan ve yetişkin AD vakası 16 haftalık incelemeye tabi tutulmuştur. 500 mg'lık yükleme dozunu takiben haftalık 250 mg s.c lebrikizumab uygulanan hastalarda IGA0/1 yanıtlarına ulaşma oranı plasebo grubuna göre daha fazla olmuştur (%13-43). İlaç ilişkili en sık yan etkiler konjonktivit ve hafif eozinofili olmuştur (89).

ADvocate 1 ve 2'nin 52 haftalık uzatma çalışmasında ise; IGA0/1 yanıtlarını koruyan hasta oranları iki haftada bir 250 mg s.c alan grupta %71, aylık 250 mg s.c alan grupta %77, plasebo grubunda %48 olmuştur. Tedavi ilişkili yan etkiler AD alevlenmesi (%9), konjonktivit (%8) ve nazofarenjit (%8) olarak belirlenmiştir (90).

Fezakinumab, AD tedavisinde araştırmaları süren anti IL-22 monoklonal antikordur. Çift kör, randomize, plasebo kontrollü yapılan faz 2 çalışmalarında; 60 hasta üzerinde yapılan incelemede iv fezakinumabın, atopik dermatit skoru [SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD)] skorlarını

düzeltilmede plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir. Yan etkiler plasebo grubuyla benzer oranlarda ortaya çıkmıştır (91).

Nemolizumab, IL-31R alfaya bağlanarak etki eden insan monoklonal antikordur. Atopik dermatite bağlı kaşıntının önlenmesinde etkili olduğu çalışmalarla kanıtlanmıştır (92-94). Faz 2 çalışmalarında, 264 hasta üzerinde nemolizumabın etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Kaşıntının vizüel analog skaladaki puanları plasebo grubuna göre anlamlı derecede daha düşük çıkmıştır. Yan etkiler tüm hasta gruplarının %70'inde meydana gelmiştir ve hepsi hafif şiddette olmuştur. En sık AD alevlenmeleri ve ÜSYE görülmüştür (92). Japonyada 215 hasta ile yapılan randomize bir çalışmada; topikal tedavilerle kombine edilen s.c nemolizumabın, kaşıntı skorlarını iyileştirmede plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir. Yan etkiler ve oranları faz 2 çalışmalarındakine benzer bulunmuştur. Nemolizumabın kaşıntı-kuruluk kısır döngüsünü kırmadaki rolü umut vericidir ve gerçek yaşam verileri için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (94).

Eblasakimab, IL-13R alfa 1'e karşı oluşturulan monoklonal antikordur. Orta-şiddetli AD tedavisinde faz 2 çalışmaları devam etmektedir (95).

OX40 hedefli ilaçlar, aktive T hücrelerindeki kostimülör OX40'a bağlanan telazolimab/GBR 830 ve rocatinlimab/AMG 451/KHK4083 çalışmaları devam eden biyolojik ilaçlardır (96). Ayrıca OX40L monoklonal antikoru amlitelimab da yine faz çalışmalarını devam eden başka bir biyolojik ajandır (97).

Oral JAK inhibitörleri:

JAK-STAT hücre içi sinyal iletim yolağı; epidermal inflamasyonun oluşmasında ve ilerlemesinde çok önemli bir görev üstlenmektedir. Bu yolak; allerjik mediatörlerin ve reseptör uyarımlarının ardından JAK otofosforilasyonu ve dimerizasyonu ile uyarılarak nükleer transkripsiyonu etkiler. JAK inhibitörü ilaçlar bu yolağı hedef alarak hücre içi sinyal iletimini bloklayarak. İnflamasyonun ve kaşıntının belirlenmesini sağlar. Barisitinib, abrositinib ve upadasiitinib AD tedavisinde onay almış oral yolla kullanılan JAK inhibitörü ilaçlardır.

Barisitinib, Oral selektif JAK1-2 inhibitörüdür. Orta-şiddetli AD vakalarının tedavisi için EMA onayı almıştır. BREEZE-AD1 ve BREEZE-AD2 faz 3 çalışmalarında; 1239 hasta arasında, barisitinib alan gruplarda IGA 0/1 skorlarına ulaşma oranları plaseboya göre daha yüksek bulunmuştur. Yan etkiler tüm grupların %60'ında meydana gelmiştir ve hafif şiddettedir. En sık yan etkiler baş ağrısı ve nazofarenjit olarak bildirilmiştir (98).

BREEZE-AD3 çalışmasında; 52. haftada IGA0/1/2 yanıtlarına ulaşan 526 hastada düşük doz barisitinib ile tedaviye devam etmenin sonuçları nasıl değiştirebileceği araştır-

rılmıştır. 16 hafta sonra düşük doz (1-2 mg) barisitinible tedavi yanıtlarının korunduğu, yanıtları düşen hastaların ise orijinal doza çıkıldığında tekrar iyileştiği, aynı skorları yeniden elde ettikleri gözlenmiştir (99).

BREEZE-AD4 çalışmasında siklosporine yanıt vermeyen ya da siklosporinin kontraendike olduğu vakalar üzerinde barisitinibin etkisi araştırılmıştır. Barisitinib 1-2-4 mg + TKS kombine tedavisinin etkinliği, 463 hasta alınarak incelenmiştir. EASI 75 oranları barisitinib 4 mg kullanan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (100).

BREEZE-AD PEDS çalışmasında; 2-18 yaş arasındaki 483 orta-şiddetli atopik dermatit hastası üzerinde, barisitinib ve TKS kombinasyonunun pediatrik vakalardaki etkisi incelenmiştir. 1x1 4 mg barisitinib, IGA0/1 yanıtlarına ulaşmada plasebodan üstün bulunmuştur (%16-42). Düşük doz barisitinib (1-2 mg) ile plasebo arasında fark bulunmamıştır. Tedavi ilişkili en sık yan etkiler baş ağrısı, karın ağrısı ve akne olmuştur. Tromboembolik ya da majör kardiyovasküler olaylarla, fırsatçı enfeksiyonlarla, ani ölümlerle karşılaşılmamıştır (101).

Abrositinib, oral selektif JAK 1 inhibitörüdür. ABD’de, Avrupada ve Japonyada AD tedavisi için onay almıştır. JADE MONO-1 multisentrik, çift kör, randomize faz 3 çalışmasında; 12 yaş ve üzeri orta-şiddetli AD olan 387 hastada abrositinibin etkililiği ve güvenilirliği araştırılmıştır. EASI 75’e ulaşan hasta oranı plaseboya göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (102).

JADE COMPARE; abrositinib, dupilumab ve plasebonun karşılaştırıldığı; 838 hasta ile yapılan, 16 haftalık bir faz 3 çalışmasıdır. Abrositinibin IGA yanıtlarında ve EASI 75’e ulaşmada plasebodan ve dupilumabtan daha etkili olduğu gösterilmiştir. 200 mg Abrositinib alan grupta yan etkiler; 100 mg abrositinib, 300 mg dupilumab ve plasebo gruplarına göre daha sık meydana gelmiştir. En sık yan etkiler bulantı, akne, baş ağrısı ve nazofarenjit olmuştur (103).

Abrositinibin ve dupilumabın karşılaştırıldığı 727 hasta ile yapılan başka bir faz 3 çalışmasında; 200 mg/gün abrositinib alan hastaların, 300 mg/hafta dupilumab alan hastalara nazaran kaşıntı skorlarında daha yüksek bir iyileşme ve daha yüksek oranda EASI 90 yanıtlarına ulaştıkları görülmüştür. Yan etkiler abrositinib alanların %70’inde görülmüştür ve çalışma sırasında biri COVID-19, diğeri kardiyorespiratuar arreste bağlı intrakraniyal hemoraji olmak üzere 2 ex vaka olmuştur. Dupilumab alan grupta biri nefrotik sendrom, diğeri rabdomyoliz olmak üzere 2 ciddi advers olay ile karşılaşılmıştır (104).

JADE-TEEN çalışmasında, 256 adolesan ile abrositinib plasebo karşılaştırması yapılmıştır. 12 hafta sonunda abrositinib 200 mg, abrositinib 100 mg ve plasebo kollarında sırasıyla IGA 0/1 yanıtları %46,2, %41,6, %24,5; EASI75’e ulaşan hasta oranları %72, %68,5, %41,5 ol-

muştur. Kaşıntı skorlarında 4 puandan fazla iyileşme ise sırasıyla %55,4, %52,6 ve %29,8 olmuştur (105).

Thyssen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (106); JADE COMPARE çalışmasının hasta tarafından bildirilen sonuçları, 837 hasta dört kola ayrılarak incelenmiştir. Abrositinib 200 mg kolunda iyileşme, abrositinib 100 mg, plasebo ve dupilumab koluna göre daha yüksek olmuştur. POEM skorları, gece kaşıntı skorları [Night Time Itch Scale (NTIS)], DLQI, SCORAD, hastane kaygısı ve depresyon ölçeği [Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)], hasta genel değerlendirmesi [Patient Global Assessment (PtGA)] gibi veriler değerlendirilerek abrositinib 200 mg/gün tedavisinin; dupilumaba kıyasla yaşam kalitesini daha çok artırdığı ve kaşıntıyı daha hızlı azalttığı gösterilmiştir.

JADE-EXTEND çalışmasında, önceden dupilumab kullanan 203 hastanın abrositinibe yanıtları incelenmiştir. Dupilumab gibi biyolojik ajan deneyimi olan hastalarda da EASI75 ve EASI90 yanıtları elde edilmiş (200 mg abrositinibte %80 ve %59,5, 100 mg abrositinibte %67,7 ve %37,7). Pik kaşıntı [Peak Pruritus- Numerical Rating Score (PP-NRS)] 0/1 yanıtları ve kaşıntı skorlarında 4 puandan fazla düşüş (PP-NRS4) oranları abrositinib 200 mg kolunda %42,9 ve %77,3; abrositinib 100 mg kolunda %25,8 ve %37,8 olarak bulunmuştur (107).

JADE-REGIMEN çalışmasında tedaviye ara verildikten sonra abrositinibin tekrar kullanıldığında etkili olup olmayacağı araştırılmıştır. 1233 hasta ile yapılan bu çalışmada, abrositinib 200 mg ve TKS ile EASI75, IGA0/1 ve PP-NRS4 skorlarının yeniden elde edildiği ortaya konulmuştur (108).

Upadacitinib, oral selektif JAK1 inhibitörüdür. ABD’de, Avrupada ve bazı ülkelerde şiddetli AD vakaları için onay almıştır. Meaure UP-1 ve Measure UP-2 çift kör, randomize, multisentrik faz 3 çalışmalarında; 15 mg/gün ve 30 mg/gün upadacitinibin IGA 0/1 ve EASI 75’e ulaşmada plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir. Tedavi ilişkili yan etkilerden en sık akne bildirilmiştir (30 mg/gün upadacitinib alan grupta %17, plasebo grubunda %2). Diğer yan etkiler herpes enfeksiyonları, kreatinin kinaz (CK) yükselmeleeri, baş ağrısı ve nazofarenjit olarak bildirilmiştir. Kaşıntı skorlarındaki anlamlı iyileşme; 30 mg/gün upadacitinib alan grupta 2. günden, 15 mg /gün upadacitinib alan grupta 3. günden itibaren görülmüştür (109).

AD-Up çift kör, randomize multisentrik faz 3 çalışmasında; 901 yetişkin hasta TKS ile kombine plasebo veya upadacitinib tedavisi ile izlenmiştir. 16 hafta sonunda upadacitinibin EASI 75 ve kaşıntı skorlarının iyileşmesinde daha etkili olduğu gösterilmiştir (110).

Measure UP-1,2 ve AD-Up çalışmalarına katılan adolesanlardaki etkinlik ve güvenilirliğin incelendiği bir analizde,

ortalama yaşları 15,4 olan 552 hastada EASI75, EASI90, IGA0/1, POEM, NRS, DLQI ve HADS skorları incelenmiştir. 30 mg/gün kolunda EASI yanıtları ve kaşıntı skorlarındaki iyileşme daha fazla olmuştur. Adölesanlardaki en sık yan etkiler akne, baş ağrısı, viral ÜSVE olmuştur. Akne yan etkisi, ortalama 50 gün içinde belirginleşmiş, en sık komedonal ve papüler akne olarak ortaya çıkmıştır. Bir hasta akne nedeniyle çalışmadan ayrılırken, 2 hastada sistemik akne tedavisi kullanılmış, upadasitinib alan hastaların yaklaşık yarısında topikal akne tedavisi uygulanmıştır. Upadasitinibin genel olarak iyi tolere edilen ve hızlı etki başlangıcına sahip bir ajan olduğu belirtilmiştir (111).

Upadasitinib ile dupilumabın karşılaştırıldığı; 692 yetişkin hastayla yapılan bir çalışmada, upadasitinibin EASI 75, EASI 90 ve EASI 100 skorlarına ulaşmada dupilumaba üstün olduğu gösterilmiştir. Kaşıntıdaki iyileşme de dupilumab grubuna göre daha fazla olmuştur. Yan etki sıklığı upadasitinib grubunda %72, dupilumab grubunda %63 olmuştur. Akne upadasitinib kolunda, konjonktivit dupilumab kolunda daha sık görülmüştür. Ciddi advers olaylar çok nadir gelişmiş olup upadasitinib kolunda daha sık bildirilmiştir. Upadasitinib kolunda 1 hasta influenza pnömonisi nedeniyle kaybedilmiştir (112).

Burmester ve arkadaşları (113) tarafından upadasitinibin; romatoid artrit (RA), psöriatik artrit (PsA), ankilozan spondilit (AS) ve AD gibi hastalıklarda uzun dönem etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır. AD'de on iki yaşından büyük hastalar, diğer patolojilerde on sekiz yaşından büyük hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Toplam 6991 hasta içeren 12 klinik çalışmanın verilerine göre; 15 mg/gün dozunda en sık yan etki ÜSVE, 30 mg/gün dozunda en sık yan etki akne olmuştur. Upadasitinibin uzun vadede iyi tolere edilen bir ajan olduğu ve yeni güvenlik sinyalleri vermediği belirtilmiştir.

Grieco ve arkadaşları (114), ülseratif kolit ve atopik dermatiti olan bir hastada 15 mg/gün upadasitinibin her iki hastalığı da iyileştirdiğini gözlemlemişlerdir. Th1 ilişkili ülseratif kolit ve Th2 ilişkili atopik dermatit gibi iki farklı patolojiye de olumlu etkisi, ülseratif kolit için önerilen dozun 45 mg/gün olmasına rağmen düşük doz upadasitinibe yanıt alınması şaşırtıcı noktalar olmuştur.

Katoh ve arkadaşlarının (115) Japonyada yaptıkları çalışmada, 272 hasta upadasitinib 15 mg ve 30 mg/gün verilerle iki yıl izlenmiştir. Genel olarak ciddi advers olaylarla karşılaşılma, yalnızca upadasitinib 15 mg/gün kolundaki bir hastada rektal kanser ve serebellar hemoraji gelişmiştir. Ölüm, trombotik olay olmamıştır. Yan etkiler nadir ve hafif şiddette olup en sık akne, nazofarenjit ve herpes enfeksiyonları şeklinde ortaya çıkmıştır. 112 hafta sonunda 15 mg ve 30 mg/gün upadasitinib kollarında EASI90 oranları sırasıyla %37,8 ve %56,4 olmuştur.

2020 Eylül ayında yayımlanan, AD tedavisinde kullanılan sistemik ajanların karşılaştırıldığı, 8000'den fazla hasta ve 74 randomize çalışmanın meta analizinde; dupilumabın EASI 75 skorlarının elde edilmesinde en etkili tedavi olduğu, POEM skorlarını iyileştirmede diğer biyolojikler arasında ilk sırada yer aldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte; dupilumab ve diğer biyolojik ajanlarla karşılaştırıldığında, geleneksel immünsüpresif tedavilerin etkinlik sıralaması belirsizliğini korumuştur (116).

JAK inhibitörleriyle tedavi edilen 10.000'den fazla hastanın katıldığı, 20 randomize çalışmanın meta-analizinde kısa vadeli majör kardiyovasküler olay riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmamıştır (117).

Orta-şiddetli AD vakalarında oral JAK inhibitörleriyle yapılan 10 çalışmanın meta-analizinde; upadasitinibin daha yüksek IGA ve EASI skorlarına ulaşmasından ötürü ilk planda tercih edilebileceği belirtilmiştir. Abrositinib ve upadasitinibin, tedavi ilişkili yan etkilere daha fazla yol açtığı kaydedilmiştir (118).

Sistemik immünmodülatör tedavilerin birbiriyle karşılaştırıldığı bir sistematik inceleme ve meta-analizde; upadasitinib 30 mg/gün ve abrositinib 200 mg/gün dupilumabtan daha etkili bulunmuştur. 15 mg/gün upadacitinib dupilumabla benzer skorlar oluştururken, 100 mg/gün abrositinib, 2 mg/gün ve 4 mg/gün barisitinin, iki haftada bir 300 mg uygulanan tralokinumab tedavileri dupilumabtan daha düşük skorlara ulaşmıştır (119).

Aşağıdaki tabloda biyolojik ajanlar, etki mekanizmaları, yapılan çalışmalar, araştırmalara katılan hasta sayıları ve araştırılan parametreler gösterilmiştir. Araştırılan parametrelerde ilk kısım; çalışmaların primer sonlanım noktalarını, ikinci kısım ise çalışmaların sekonder sonlanım noktalarını göstermektedir (Tablo 2).

Sonuç

Biyolojik ilaçlar; başta IL-4, 13, 22, 31 olmak üzere kaşıntı sitokinlerini ve bunların reseptörlerini hedef alan ilaçlardır. Ayrıca, JAK-STAT hücre içi sinyal iletim yolağını hedef alan oral JAK inhibitörleri de AD tedavisinde yerini almıştır. Konvansiyonel immünsüpresif ilaçlara göre yan etkileri daha az olan bu ajanların kaşıntının kontrol altına alınmasında ve inflamasyonun baskılanarak lezyonların iyileşmesinde büyük önemi vardır. Etkilerinin hızlı başlaması ve tedavi sürdürülebilirliğinin yüksek olması bu ajanların diğer avantajlı özellikleridir. Ancak, tedavi maliyetlerinin yüksek olması ve bazı ülkelerde yaşanan ilaca erişim sorunları nedeniyle endikasyonu olan her hasta tedaviye erişmemektedir. İlerleyen yıllarda biyolojik ilaçların ve oral JAK inhibitörlerinin daha yaygın kullanılması ve tedavide hekimlere yardımcı olması beklenmektedir. Ülkemizde de dupilumab ve oral JAK inhibitörleri AD tedavisinde onay almış ve uygun

Tablo 2. Atopik dermatit tedavisinde kullanılan biyolojik ilaçlar ve yapılan araştırmalar

Etki Mekanizması	Biyolojik Ajan	Çalışma	Katılımcı Sayısı	Araştırılan Parametreler
Anti IL4/13	Dupilumab	SOLO-1 (61)	671	IGA EASI 75 NRS DLQI Advers olaylar
	Dupilumab	SOLO-2 (61)	708	IGA EASI 75 NRS DLQI Advers olaylar
	Dupilumab	LIBERTY AD CHRONOS (63)	740	IGA EASI 75 Advers olaylar
	Dupilumab	Deleuran ve ark. (62)	1491	EASI 90 Advers olaylar
	Dupilumab	Ariens ve ark. (64)	138	EASI 50 EASI 75 POEM DLQI NRS Advers olaylar
	Dupilumab	Simpson ve ark. (66)	251 adolesan	IGA EASI 75 Advers olaylar
	Dupilumab	Paller ve ark. (67)	367 çocuk	IGA EASI 75 Advers olaylar
	Dupilumab	Escola ve ark. (120)	13 gebe ve emziren	EASI75 NRS DLQI Advers olaylar
	Dupilumab	Torres ve ark. (70)	169	EASI 75 EASI 90 Advers olaylar
	Dupilumab	Fachler ve ark. (69)	11.189	DIOSD, Sistemik inceleme
	Dupilumab	Brumfiel ve ark. (72)	47	Dupilumaba bağlı gelişen psöriasis, Sistemik inceleme
	Dupilumab	Jo ve ark. (76)	101	Dupilumaba bağlı gelişen yüz kızarıklığı, Sistemik inceleme
	Dupilumab	Sorie ve ark. (77)	42	Dupilumaba bağlı gelişen baş-boyun dermatiti, Sistemik inceleme
	Dupilumab	Muzumdar ve ark. (80)	9 çocuk	Dupilumaba bağlı gelişen yüz kızarıklığı
	Dupilumab	Bax ve ark. (79)	5 adolesan	Dupilumaba bağlı gelişen yüz kızarıklığı
	Dupilumab	Hamp ve ark. (81)	25	Dupilumab ilişkili MF, kesitsel çalışma
Dupilumab	Boesjes ve ark. (121)	14	Dupilumab ilişkili lenfoid reaksiyonlar	
Dupilumab	Sawangjit ve ark. (116)	8177	AD'de sistemik ajanların etkileri, 74 randomize çalışmanın meta-analizi	
Anti IL-13	Tralokinumab	ECZTRA 1-2 (82)	1596	IGA EASI 75 Advers olaylar POEM DLQI SCORAD NRS Uyku kalitesi
	Tralokinumab	ECZTRA-3 (83)	380	IGA0/1 EASI 75 Advers olaylar

	Tralokinumab	ECZTRA-6 (84)	289 adölesan	IGA0/1 EASI75 Advers olaylar
	Tralokinumab	ECZTRA-7 (85)	277	EASI75 POEM SCORAD DLQI NRS EASI90
Oral selektif JAK1 inhibitörü	Abrositinib	JADE MONO-1 (102)	387	IGA EASI 75 Advers olaylar
	Abrositinib	JADE COMPARE (103)	838	Abrositinibin, dupilumabın ve plasebonun karşılaştırılması IGA ve EASI 75 Advers olaylar
	Abrositinib	Thyssen ve ark. (106)	837	JADE COMPARE çalışmasının hasta tarafından bildirilen sonuçları; SCORAD POEM DLQI PP-NRS4 NTIS HAD-S PtGA
	Abrositinib	Reich ve ark. (104)	727	Abrositinibin ve dupilumabın karşılaştırılması NRS EASI 90 Advers olaylar
	Abrositinib	JADE-TEEN (105)	256 adölesan	IGA0/1 EASI75 NRS Advers olaylar
	Abrositinib	JADE-REGIMEN (108)	1233	Abrositinib ile indüksiyon, yeniden tedavi ve idame tedavilerinin etkinliği IGA0/1 EASI75 NRS Advers olaylar
Oral selektif JAK1 inhibitörü	Upadasitinib	Measure UP-1 (109)	847	EASI 75 NRS Advers olaylar
	Upadasitinib	Measure UP-2 (109)	836	EASI 75 NRS Advers olaylar
	Upadasitinib	AD Up (110)	901 yetişkin ve adölesan	EASI 75 NRS Advers olaylar
	Upadasitinib	Heads-Up (122)	484	Upadasitinib kullanan hastalar ile dupilumabtan upadasitinibe geçiş yapan hastaların tedavi yanıtlarının karşılaştırılması Advers olaylar
	Upadasitinib	Paller ve ark. (111)	552 adölesan	EASI75 EASI90 IGA0/1 POEM NRS DLQI HADS-A/D
	Upadasitinib	Blauvelt ve ark. (112)	692	Upadasitinib-Dupilumab karşılaştırması EASI 75 EASI 90 EASI 100 NRS Advers olaylar

	Upadasitinib	Burmester ve ark. (113)	6991	AD, AS, PsA, RA hastalarında upadasitinib etkinliği-güvenilirliği, 12 çalışma meta-analizi
	Upadasitinib	Rising Up (115)	272	EASI75 EASI90 Advers olaylar
Oral JAK 1-2 inhibitörü	Barisitinib	Guttman-Yassky ve ark., 2019 (123)	124	EASI 50
	Barisitinib	Blauvelt ve ark. (112)	1239	IGA NRS DLQI Advers olaylar
	Barisitinib	BREEZE AD-3 (99)	526	IGA0/1 NRS DLQ1 Advers olaylar
	Barisitinib	BREEZE AD-4 (100)	463	EASI 75 NRS Uyku kalitesi Advers olaylar
	Barisitinib	BREEZE AD-5 (124)	440	IGA0/1 EASI75 NRS
	Barisitinib	BREEZE AD-6 (125)	374	IGA0/1 EASI75 NRS
	Barisitinib	BREEZE AD-PEDS (101)	483 çocuk ve adölesan	IGA0/1 Advers olaylar
	JAK inhibitörleri	Chen ve ark. (117)	10.107 adölesan ve yetişkin	JAK inhibitörleri kullanan AD hastalarında kısa dönem MACE risklerinin araştırılması, 20 randomize çalışmanın meta-analizi
		Wan ve ark. (118)	5169	Oral JAK inhibitörlerinin karşılaştırmalı etkinlik ve güvenilirliği, 10 randomize çalışmanın meta-analizi
		Drucker ve ark. (119)	16.579	AD'de sistemik immünmodülatör ilaçların karşılaştırılması, 60 randomize çalışmanın meta-analizi
Anti IL-13	Nemolizumab	Silverberg ve ark. (92)	264	NRS Ekzematize vücut yüzey alanı Advers olaylar
	Nemolizumab	Kabashima ve ark. (94)	215	NRS EASI 75 DLQI Advers olaylar
Anti IL-13	Lebrikizumab	Guttman-Yassky ve ark. 2020, (87)	280	EASI75 IGA0/1 NRS Advers olaylar
	Lebrikizumab	ADhere (88)	211	IGA0/1 EASI 75 NRS Uyku kalitesi DLQI Advers olaylar
	Lebrikizumab	ADvocate 1-2 (89)	851 adölesan ve yetişkin	IGA0/1 Advers olaylar
	Lebrikizumab	ADvocate 1-2 uzatma çalışması (90)	806 adölesan ve yetişkin	IGA0/1 EASI75 EASI90 NRS Advers olaylar
Anti IL-22	Fezakinumab	Guttman-Yassky ve ark. 2018, (91)	70	SCORAD IGA Advers olaylar

hastalarda kullanıma sunulmuştur. AD'nin daha etkin tedavisi için, tam olarak çözümlenemeyen patofizyolojinin ve değişen tedavi hedeflerinin aydınlatılması açısından daha fazla araştırmaya gerek vardır.

Etik Kurul Onayı: Davetli yazı.

Çıkar Çatışması: Bu çalışmada yazarlar çıkar çatışması bildirmemektedir.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir kurum ya da kuruluşun finansal destek alınmamıştır.

Yazar Katkıları: Cerrahi ve Medikal Uygulamalar: – F.Ç.; Konsept – F.Ç.; Tasarım - F.Ç.; Denetleme – F.Ç.; Veri Toplanması ve/veya İşleme – F.Ç.; Analiz ve/veya Yorum – F.Ç. Literatür Taraması – F.Ç.; Makale Yazımı – F.Ç., N.Ç., A.A., Y.U., R.E.

KAYNAKLAR

1. Çalıcıoğlu F, Avcı A, Ertaş R, Ulaş Y. Atopik dermatit güncel patofizyolojisi. JAMER. 2024;9(1):1-7.
2. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. Lancet. 2020;396(10247):345-360.
3. Eichenfield LF, Stripling S, Fung S, Cha A, O'Brien A, Schachner LA. Recent developments and advances in atopic dermatitis: A focus on epidemiology, pathophysiology, and treatment in the pediatric setting. Paediatr Drugs. 2022;24(4):293-305.
4. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2014;70(2):338-351.
5. Paternoster L, Standl M, Waage J, Baurecht H, Hotze M, Strachan DP, et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. Nat Genet. 2015;47(12):1449-1456.
6. Garcovich S, Maurelli M, Gisoni P, Peris K, Yosipovitch G, Girolomoni G. Pruritus as a distinctive feature of type 2 inflammation. Vaccines (Basel). 2021;9(3):303.
7. Dubin C, Del Duca E, Guttman-Yassky E. The IL-4, IL-13 and IL-31 pathways in atopic dermatitis. Expert Rev Clin Immunol. 2021;17(8):835-852.
8. Boguniewicz M, Alexis AF, Beck LA, Block J, Eichenfield LF, Fonacier L et al. Expert perspectives on management of moderate-to-severe atopic dermatitis: A multidisciplinary consensus Addressing Current and Emerging Therapies. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017 Nov-Dec;5(6):1519-1531.
9. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2003 Dec;49(6):1088-1095.
10. Ertam İ, Su Ö, Alper S, Sarıcaoğlu H, Karadağ A. S, Demirsoy E. O, ve ark. The Turkish guideline for the diagnosis and management of atopic dermatitis. Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol, 2018;52:6-23.
11. Ersser SJ, Cowdell F, Latter S, Gardiner E, Flohr C, Thompson AR, et al. Psychological and educational interventions for atopic eczema in children. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 7;2014(1):CD004054.
12. Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, et al. Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. BMJ. 2006 Apr 22;332(7547):933-938.
13. Muller I, Stuart B, Sach T, Hooper J, Wilczynska S, Steele M, et al. Supporting self-care for eczema: protocol for two randomised controlled trials of ECO (Eczema Care Online) interventions for young people and parents/carers. BMJ Open. 2021 Feb 5;11(2):e045583.
14. Darsow U, Laifaoui J, Kerschenlohr K, Wollenberg A, Przybilla B, Wüthrich B et al. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. Allergy. 2004 Dec;59(12):1318-1325.
15. Fu T, Keiser E, Linos E, Rotatori RM, Sainani K, Lingala B et al. Eczema and sensitization to common allergens in the United States: a multiethnic, population-based study. Pediatr Dermatol. 2014 Jan-Feb;31(1):21-26.
16. Garritsen FM, ter Haar NM, Spuls PI. House dust mite reduction in the management of atopic dermatitis. A critically appraised topic. Br J Dermatol. 2013 Apr;168(4):688-691.
17. Nankervis H, Pynn EV, Boyle RJ, Rushton L, Williams HC, Hewson DM et al. House dust mite reduction and avoidance measures for treating eczema. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jan 19;1(1):CD008426.
18. Ridd MJ, Santer M, MacNeill SJ, Sanderson E, Wells S, Webb D et al. Effectiveness and safety of lotion, cream, gel, and ointment emollients for childhood eczema: a pragmatic, randomised, phase 4, superiority trial. Lancet Child Adolesc Health. 2022 Aug;6(8):522-532.
19. Cardona ID, Kempe EE, Lary C, Ginder JH, Jain N. Frequent versus infrequent bathing in pediatric atopic dermatitis: A Randomized Clinical Trial. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Mar;8(3):1014-1021.
20. Schram ME, Spuls PI, Leeftang MM, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. Allergy. 2012 Jan;67(1):99-106.
21. Gaunt DM, Metcalfe C, Ridd M. The Patient-Oriented Eczema Measure in young children: responsiveness and minimal clinically important difference. Allergy. 2016 Nov;71(11):1620-1625.
22. Bleehen SS, Chu AC, Hamann I, Holden C, Hunter JA, Marks R. Fluticasone propionate 0.05% cream in the treatment of atopic eczema: a multicentre study comparing once-daily treatment and once-daily vehicle cream application versus twice-daily treatment. Br J Dermatol. 1995 Oct;133(4):592-597.
23. Green C, Colquitt JL, Kirby J, Davidson P. Topical corticosteroids for atopic eczema: clinical and cost effectiveness of once-daily vs. more frequent use. Br J Dermatol. 2005 Jan;152(1):130-141.
24. Green C, Colquitt JL, Kirby J, Davidson P, Payne E. Clinical and cost-effectiveness of once-daily versus more frequent use of same potency topical corticosteroids for atopic eczema: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2004 Nov;8(47): 3,4, 1-120.
25. Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, Stein K, Williams HC. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2005 Mar 5;330(7490):516.
26. Rikkers SM, Holland GN, Drayton GE, Michel FK, Torres MF, Takahashi S. Topical tacrolimus treatment of atopic eyelid disease. Am J Ophthalmol. 2003 Mar;135(3):297-302.
27. Draelos ZD, Stein Gold LF, Murrell DF, Hughes MH, Zane LT. Post Hoc Analyses of the effect of crisaborole topical ointment, 2% on atopic dermatitis: Associated Pruritus from Phase 1 and 2 Clinical Studies. J Drugs Dermatol. 2016 Feb;15(2):172-176.
28. Stein Gold LF, Spelman L, Spellman MC, Hughes MH, Zane LT. A Phase 2, Randomized, controlled, dose-ranging study evaluating crisaborole topical ointment, 0.5% and 2% in adolescents with mild to moderate Atopic Dermatitis. J Drugs Dermatol. 2015 Dec;14(12):1394-1399.
29. Murrell DF, Gebauer K, Spelman L, Zane LT. Crisaborole Topical

- Ointment, 2% in Adults with atopic dermatitis: A phase IIa, vehicle-controlled, proof-of-concept Study. *J Drugs Dermatol*. 2015 Oct;14(10):1108-1112.
30. Zane LT, Kircik L, Call R, Tschen E, Draeos ZD, Chanda S et al. Crisaborole Topical Ointment, 2% in Patients Ages 2 to 17 Years with atopic dermatitis: A phase Ib, open-label, maximal-use systemic exposure study. *Pediatr Dermatol*. 2016 Jul;33(4):380-387
 31. Papp K, Szepletowski JC, Kircik L, Toth D, Eichenfield LF, Leung DYM et al. Efficacy and safety of ruxolitinib cream for the treatment of atopic dermatitis: Results from 2 phase 3, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Oct;85(4):863-872.
 32. Gong X, Chen X, Kuligowski ME, Liu X, Cimino E, McGee R et al. Pharmacokinetics of ruxolitinib in patients with atopic dermatitis treated with ruxolitinib cream: Data from Phase II and III Studies. *Am J Clin Dermatol*. 2021 Jul;22(4):555-566.
 33. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Kabashima K, Oda M et al. Delgocitinib ointment in pediatric patients with atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and a subsequent open-label, long-term study. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(4):854.
 34. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Kaino H, Nagata T. Delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and an open-label, long-term extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(4):823.
 35. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, Gooderham M, Raman M, Mallbris L et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol*. 2016 Nov;175(5):902-911.
 36. Landis MN, Arya M, Smith S, Draeos Z, Usdan L, Tarabar S et al. Efficacy and safety of topical brepocitinib for the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: a phase IIb, randomized, double-blind, vehicle-controlled, dose-ranging and parallel-group study. *Br J Dermatol*. 2022 Dec;187(6):878-887.
 37. Sidbury R, Davis DM, Cohen D, Cordero KM, Berger TG, Bergman JN et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Aug;71(2):327-49.
 38. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B et al. European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 May;30(5):729-747.
 39. Reynolds NJ, Franklin V, Gray JC, Diffey BL, Farr PM. Narrow-band ultraviolet B and broad-band ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001 Jun 23;357(9273):2012-2016.
 40. Proudfoot LE, Powell AM, Ayis S, Barbarot S, Baselga Torres E, Deleuran M et al. European Dermato-Epidemiology Network (EDEN). The European Treatment of severe Atopic eczema in children Taskforce (TREAT) survey. *Br J Dermatol*. 2013 Oct;169(4):901-909.
 41. Totri CR, Eichenfield LF, Logan K, Proudfoot L, Schmitt J, Lara-Corrales I et al. Prescribing practices for systemic agents in the treatment of severe pediatric atopic dermatitis in the US and Canada: The PeDRA TREAT survey. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Feb;76(2):281-285.
 42. Taylor K, Swan DJ, Affleck A, Flohr C, Reynolds NJ; Translational Research Network in Dermatology and the U.K. Dermatology Clinical Trials Network. Treatment of moderate-to-severe atopic eczema in adults within the U.K.: results of a national survey of dermatologists. *Br J Dermatol*. 2017 Jun;176(6):1617-1623.
 43. Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, Thyssen JP, Spuls PI, Irvine AD et al. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *Br J Dermatol*. 2018 Mar;178(3):768-775.
 44. Garrido Colmenero C, Blasco Morente G, Tercedor Sánchez J. Oral Cyclosporine Weekend Therapy: a new maintenance therapeutic option in patients with severe atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2015 Jul-Aug;32(4):551-552.
 45. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 May;21(5):606-619.
 46. Shea B, Swinden MV, Ghogomu ET, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T et al. Folic acid and folic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2014 Jun;41(6):1049-1060.
 47. Anderson K, Putterman E, Rogers RS, Patel D, Treat JR, Castelo-Soccio L. Treatment of severe pediatric atopic dermatitis with methotrexate: A retrospective review. *Pediatr Dermatol*. 2019 May;36(3):298-302.
 48. Fuggle NR, Bragoli W, Mahto A, Glover M, Martinez AE, Kinsler VA. The adverse effect profile of oral azathioprine in pediatric atopic dermatitis, and recommendations for monitoring. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Jan;72(1):108-114.
 49. Flohr C, Irvine AD. Systemic therapies for severe atopic dermatitis in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Sep;132(3):774-774.e6.
 50. Grundmann-Kollmann M, Podda M, Ochsendorf F, Boehncke WH, Kaufmann R, Zollner TM. Mycophenolate mofetil is effective in the treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 2001 Jul;137(7):870-873.
 51. Benez A, Fierlbeck G. Successful long-term treatment of severe atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol*. 2001 Mar;144(3):638-639.
 52. Hansen ER, Buus S, Deleuran M, Andersen KE. Treatment of atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol*. 2000 Dec;143(6):1324-1326.
 53. Grundmann-Kollmann M, Korting HC, Behrens S, Leiter U, Krähn G, Kaufmann R et al. Successful treatment of severe refractory atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol*. 1999 Jul;141(1):175-176.
 54. Seegraber M, Srouf J, Walter A, Knop M, Wollenberg A. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 May;11(5):467-474.
 55. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, Suárez-Fariñas M, Ardeleanu M, Esaki H et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jan;143(1):155-172.
 56. Kraft M, Worm M. Dupilumab in the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Apr;13(4):301-310.
 57. Regeneron and Sanofi Announce FDA approval of Dupixent® (dupilumab), The first targeted biological drug for adults moderate to severe atopic dermatitis [Internet]. Tarrytown, NY and Paris, FR; 2017
 58. Silverberg JI, Yosipovitch G, Simpson EL, Kim BS, Wu JJ, Eckert L et al. Dupilumab treatment results in early and sustained improvements in itch in adolescents and adults with moderate to severe atopic dermatitis: Analysis of the randomized phase 3 studies SOLO 1 and SOLO 2, AD ADOL, and CHRONOS. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jun;82(6):1328-1336.
 59. Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, Arkwright PD, Hultsch T, Davis JD et al. Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase IIa open-label trial and subsequent phase III open-label extension. *Br J Dermatol*. 2020 Jan;182(1):85-96.
 60. Licari A, Castagnoli R, Marseglia A, Olivero F, Votto M, Ciprandi G et al. Dupilumab to treat type 2 inflammatory diseases in children and adolescents. *Paediatr Drugs*. 2020 Jun;22(3):295-310.
 61. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ et al. SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two Phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2016 Dec 15;375(24):2335-2348.
 62. Deleuran M, Thaçi D, Beck LA, de Bruin-Weller M, Blauvelt A,

- Forman S et al. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Feb;82(2):377-388.
63. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D et al. Long term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Jun 10;389(10086):2287-2303.
 64. Ariëns LFM, van der Schaft J, Bakker DS, Balak D, Romeijn MLE, Kouwenhoven T et al. Dupilumab is very effective in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients: First clinical and biomarker results from the BioDay registry. *Allergy.* 2020 Jan;75(1):116-126.
 65. Silverberg JI, Yosipovitch G, Simpson EL, Kim BS, Wu JJ, Eckert L et al. Dupilumab treatment results in early and sustained improvements in itch in adolescents and adults with moderate to severe atopic dermatitis: Analysis of the randomized phase 3 studies SOLO 1 and SOLO 2, AD ADOL, and CHRONOS. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Jun;82(6):1328-1336.
 66. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020 Jan 1;156(1):44-56.
 67. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Nov;83(5):1282-1293. Epub 2020 Jun 20. Erratum in: *J Am Acad Dermatol.* 2021 Jan;84(1):230.
 68. Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Paller AS, Simpson EL, Cork MJ, Weisman J et al. Long-Term efficacy and safety of dupilumab in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results Through Week 52 from a Phase III Open-Label Extension Trial (LIBERTY AD PED-OLE). *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(3):365.
 69. Fachler T, Shreberk-Hassidim R, Molho-Pessach V. Dupilumab-induced ocular surface disease: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2022 Feb;86(2):486-487.
 70. Torres T, Paiva-Lopes MJ, Gonçalo M, Claro C, Oliveira M, Gomes J et al. Portuguese Group of Atopic Dermatitis. Dupilumab for atopic dermatitis: a real-world Portuguese multicenter retrospective study. *J Dermatolog Treat.* 2022 Aug;33(5):2554-2559.
 71. Neagu N, Dianzani C, Avallone G, Dell'Aquila C, Morariu SH, Zalaudek I et al. Dupilumab ocular side effects in patients with atopic dermatitis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Jun;36(6):820-835.
 72. Brumfiel CM, Patel MH, Zirwas MJ. Development of psoriasis during treatment with dupilumab: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2022 Mar;86(3):708-709.
 73. Jay R, Rodger J, Zirwas M. Review of dupilumab-associated inflammatory arthritis: An approach to clinical analysis and management. *JAAD Case Rep.* 2022 Jan 6;21: 14-18.
 74. Willmore ZN, Woolf RT, Hughes C, Menon B, Kirkham B, Smith CH et al. Development of inflammatory arthritis and enthesitis in patients on dupilumab: a case series. *Br J Dermatol.* 2019 Nov;181(5):1068-1070.
 75. Bridgwood C, Newton D, Bragazzi N, Wittmann M, McGonagle D. Unexpected connections of the IL-23/IL-17 and IL-4/IL-13 cytokine axes in inflammatory arthritis and enthesitis. *Semin Immunol.* 2021 Dec; 58:101520.
 76. Jo CE, Finstad A, Georgakopoulos JR, Piguet V, Yeung J, Drucker AM. Facial and neck erythema associated with dupilumab treatment: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2021 May;84(5):1339-1347.
 77. Soria A, Du-Thanh A, Seneschal J, Jachiet M, Staumont-Sallé D, Barbarot S; GREAT research group. Development or exacerbation of head and neck dermatitis in patients treated for atopic dermatitis With Dupilumab. *JAMA Dermatol.* 2019 Nov 1;155(11):1312-1315.
 78. Waldman RA, DeWane ME, Sloan B, Grant-Kels JM. Characterizing dupilumab facial redness: A multi-institution retrospective medical record review. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Jan;82(1):230-232.
 79. Bax CE, Khurana MC, Treat JR, Castelo-Soccio L, Rubin AI, McMahon PJ. New-onset head and neck dermatitis in adolescent patients after dupilumab therapy for atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2021 Mar;38(2):390-394.
 80. Muzumdar S, Zubkov M, Waldman R, DeWane ME, Wu R, Grant-Kels JM. Characterizing dupilumab facial redness in children and adolescents: A single-institution retrospective chart review. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Nov;83(5):1520-1521.
 81. Hamp A, Hanson J, Schwartz RA, Lambert WC, Alhatem A. Dupilumab-associated mycosis fungoides: a cross-sectional study. *Arch Dermatol Res.* 2023 Nov;315(9):2561-2569.
 82. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour JP et al. ECZTRA 1 and ECZTRA 2 study investigators. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol.* 2021 Mar;184(3):437-449.
 83. Silverberg JI, Toth D, Bieber T, Alexis AF, Elewski BE, Pink AE et al. ECZTRA 3 study investigators. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *Br J Dermatol.* 2021 Mar;184(3):450-463.
 84. Paller AS, Flohr C, Cork M, Bewley A, Blauvelt A, Hong HC et al. Efficacy and Safety of Tralokinumab in Adolescents With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: The Phase 3 ECZTRA 6 Randomized Clinical Trial *JAMA Dermatol.* 2023;159(6):596.
 85. Guterthum J, Pink AE, Worm M, Soldbro L, Bjerregård Øland C, Weidinger S. Tralokinumab plus topical corticosteroids in adults with severe atopic dermatitis and inadequate response to or intolerance of ciclosporin A: a placebo-controlled, randomized, phase III clinical trial (ECZTRA 7). *Br J Dermatol.* 2022 Mar;186(3):440-452.
 86. Newsom M, Bashyam AM, Balogh EA, Feldman SR, Strowd LC. New and emerging systemic treatments for atopic dermatitis. *Drugs.* 2020 Jul;80(11):1041-1052.
 87. Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfield LF, Paller AS, Armstrong AW, Drew J et al. Efficacy and Safety of Lebrikizumab, a High-Affinity Interleukin 13 Inhibitor, in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020 Apr 1;156(4):411-420.
 88. Simpson EL, Gooderham M, Wollenberg A, Weidinger S, Armstrong A, Soung J et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A Randomized Clinical Trial (ADhere). *JAMA Dermatol.* 2023 Feb 1;159(2):182-191.
 89. Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thaçi D, Irvine AD, Stein Gold L, Blauvelt A et al. ADvocate1 and ADvocate2 Investigators. Two phase 3 trials of lebrikizumab for moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2023 Mar 23;388(12):1080-1091.
 90. Blauvelt A, Thyssen JP, Guttman-Yassky E, Bieber T, Serra-Baldrich E, Simpson E et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: 52-week results of two randomized double-blinded placebo-controlled phase III trials. *Br J Dermatol.* 2023 May 24;188(6):740-748.
 91. Guttman-Yassky E, Brunner PM, Neumann AU, Khattri S, Pavel AB, Malik K. et al. Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: A randomized, double-blind, phase IIa trial. *J Am Acad Dermatol.* 2018 May;78(5):872-881.e6.

92. Silverberg JI, Pinter A, Pulka G, Poulin Y, Bouaziz JD, Wollenberg A et al. Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Jan;145(1):173-182.
93. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, Pulka G, Mlynarczyk I, Wollenberg A et al. XCIMA study group. Anti-Interleukin-31 receptor antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2017 Mar 2;376(9):826-835.
94. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M; Nemolizumab-JP01 Study Group. Trial of Nemolizumab and Topical Agents for Atopic Dermatitis with Pruritus. *N Engl J Med.* 2020 Jul 9;383(2):141-150.
95. ClinicalTrials.gov [Internet] Study of Eblasakimab in Male or Female Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Patients Previously Treated With Dupilumab. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05694884?cond=eblasakimab&rank=1>
96. Guttman-Yassky E, Pavel AB, Zhou L, Estrada YD, Zhang N, Xu H et al. GBR 830, an anti-OX40, improves skin gene signatures and clinical scores in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Aug;144(2):482-493.e7.
97. Guttman-Yassky E. Efficacy and Safety Results of KHK4083/AMG 451 (anti-OX40 mAb) in Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 2, Multicentre, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study. Proceedings of the 30th European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress, Vienna, Austria, October 2021.
98. Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, Galimberti R, Eichenfield LF, Bissonnette R et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol.* 2020 Aug;183(2):242-255.
99. Reich K, Simpson E, Wollenberg A, Bissonnette R, Abe M, Cardillo T et al. Efficacy of dexamethasone or treatment withdrawal compared with continuous dosing after successful treatment with baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis in a randomized substudy from the long-term extension study BREEZE-AD3. *Br J Dermatol.* 2023 Feb 10;188(2):208-217.
100. Bieber T, Reich K, Paul C, Tsunemi Y, Augustin M, Lacour JP et al. BREEZE-AD4 study group. Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with inadequate response, intolerance or contraindication to ciclosporin: results from a randomized, placebo-controlled, phase III clinical trial (BREEZE-AD4). *Br J Dermatol.* 2022 Sep;187(3):338-352.
101. Torrelo A, Rewerska B, Galimberti M, Paller A, Yang CY, Prakash A et al. Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in paediatric patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with an inadequate response to topical corticosteroids: results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study (BREEZE-AD PEDS). *Br J Dermatol.* 2023;189(1):23.
102. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020 Jul 25;396(10246):255-266.
103. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE et al. JADE COMPARE Investigators. Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2021 Mar 25;384(12):1101-1112.
104. Reich K, Thyssen JP, Blauvelt A, Eyerich K, Soong W, Rice ZP et al. Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. *Lancet.* 2022 Jul 23;400(10348):273-282.
105. Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, Siegfried E, Szalai Z, Galus R et al. Efficacy and safety of abrocitinib in combination with topical therapy in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: The JADE TEEN Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2021 Oct 1;157(10):1165-1173.
106. Thyssen JP, Yosipovitch G, Paul C, Kwatra SG, Chu CY, DiBonaventura M et al. Patient-reported outcomes from the JADE COMPARE randomized phase 3 study of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Mar;36(3):434-443.
107. Shi VY, Bhutani T, Fonacier L, Deleuran M, Shumack S, Valdez H et al. Phase 3 efficacy and safety of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis after switching from dupilumab (JADE EXTEND). *J Am Acad Dermatol.* 2022 Aug;87(2):351-358.
108. Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, Bieber T, Eisman S, Zdybski J et al. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 atopic dermatitis efficacy and safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2022 Jan;86(1):104-112.
109. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2021 Jun 5;397(10290):2151-2168.
110. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Jun 5;397(10290):2169-2181.
111. Paller AS, Ladizinski B, Mendes-Bastos P, Siegfried E, Soong W, Prajapati VH et al. Efficacy and safety of upadacitinib treatment in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: Analysis of the measure up 1, measure up 2, and AD up randomized clinical trials. *JAMA Dermatol.* 2023 May 1;159(5):526-535.
112. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, Costanzo A, De Bruin-Weller M, Barbarot S et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2021 Sep 1;157(9):1047-1055.
113. Burmester GR, Cohen SB, Winthrop KL, Nash P, Irvine AD, Deodhar A et al. Safety profile of upadacitinib over 15 000 patient-years across rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and atopic dermatitis. *RMD Open.* 2023 Feb;9(1):e002735.
114. Grieco T, Caviglia M, Cusano G, Sernicola A, Chello C, Del Duca E et al. Atopic dermatitis and ulcerative colitis successfully treated with upadacitinib. *Medicina (Kaunas).* 2023 Mar 10;59(3):542.
115. Katoh N, Ohya Y, Murota H, Ikeda M, Hu X, Ikeda K et al. Safety and efficacy of upadacitinib for atopic dermatitis in Japan: 2-year interim results from the phase 3 rising up study. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023 Jan;13(1):221-234.
116. Sawangjit R, Dilokthornsakul P, Lloyd-Lavery A, Lai NM, Dellavalle R, Chaiyakunapruk N. Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Sep 14;9(9):CD013206.
117. Chen YT, Chiu HY. Short-term risks of major adverse cardiovascular events associated with Janus kinase inhibitors in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023 Apr 5.
118. Wan H, Jia H, Xia T, Zhang D. Comparative efficacy and safety of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: A network meta-analysis. *Dermatol Ther.* 2022 Sep;35(9):e15636.
119. Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, Ellis AG, Yiu ZZN, Rochberg B et al. Systemic immunomodulatory treatments for atopic dermatitis: update of a living systematic review and network meta-analysis. *JAMA dermatol.* 2022 May 1;158(5):523-532.
120. Escolà H, Figueras-Nart I, Bonfill-Orti M, Coll Puigserver N, Martín-Santiago A, Rodríguez Serna M et al. Dupilumab for atopic dermatitis during pregnancy and breastfeeding: Clinical experience in 13 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(9):e1156-e1160.

121. Boesjes CM, van der Gang LF, Bakker DS, Ten Cate TA, Spekhorst LS, de Graaf M et al. Dupilumab-Associated lymphoid reactions in patients with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2023;159(11):1240-1247.
122. Blauvelt A, Ladizinski B, Prajapati VH, Laquer V, Fischer A, Eisman S et al. Efficacy and safety of switching from dupilumab to upadacitinib versus continuous upadacitinib in moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from an open-label extension of the phase 3, randomized, controlled trial (Heads Up). *J Am Acad Dermatol.* 2023;89(3):478-485.
123. Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Nemoto O, Forman SB, Wilke A, Prescilla R et al. Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):913-921.e9.
124. Rosmarin D, Casillas M, Chen S, Dawson Z, Pierce E, Zhang H et al. Onset of symptom relief reported in daily diaries of patients with atopic dermatitis treated with Baricitinib in a United States Clinical Trial (BREEZE-AD5). *J Cutan Med Surg.* 2022;26(3):262-266.
125. ClinicalTrials.gov [Internet] A study of Baricitinib (LY3009104) in participants with moderate to severe atopic dermatitis (BREEZE-AD6). Available from <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03559270>.



Analysis of the Long-Term Correlation Between Obstructive Sleep Apnea and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A 10-Year Retrospective Study

Obstrüktif Uyku Apnesi ile Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Arasındaki Uzun Dönem İlişkinin Analizi: 10 Yıllık Retrospektif Bir Çalışma

Nur Aleyna Yetkin¹, Burcu Baran¹, Mohammed Almadqa¹, Fatma Sema Oymak¹, İnci Gulmez¹,
 Nuri Tutar¹

¹ Erciyes University, Faculty of Medicine, Pulmonology Department, Kayseri, Türkiye

ABSTRACT

Aim: The primary objective of this study is to evaluate the prevalence of overlap syndrome (OS) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) who exhibit symptoms of Obstructive Sleep Apnea (OSA) and are undergoing polysomnography. The study also aims to explore the influence of hypoventilation and long-term oxygen therapy (LTOT) on the severity of OSA.

Materials and Methods: A retrospective analysis was conducted on COPD patients presenting symptoms of OSA who underwent polysomnography between August 2012 and September 2022. Data on the patients' body mass index (BMI), apnea-hypopnea index (AHI), oxygen desaturation index (ODI), minimum and mean oxygen saturation levels (minSpO₂ and meanSpO₂), sleep efficiency, percentage of REM period (REM%), LTOT usage, hematocrit levels, and awake arterial carbon dioxide (PaCO₂) levels were collected.

Results: The study involved 81 COPD patients. Among them, 76 individuals (93.9%) had an AHI>5, with 9 classified as having mild OSA, 24 as moderate OSA, and 43 as severe OSA. The average sleep efficiency was 78.3%, and the mean REM% value was 7.3. Sixteen patients (19.7%) were using LTOT, and a statistically significant higher sleep efficiency was observed in this group ($p=0.048$). Patients with elevated PaCO₂ levels exhibited significantly higher AHI and ODI values compared to those with normal PaCO₂ levels ($p=0.048$, $p=0.008$, respectively). Additionally, the mean minSpO₂ and meanSpO₂ values were lower in the high PaCO₂ group ($p=0.013$, $p=0.008$, respectively).

Conclusion: In individuals with OS, reduced sleep efficiency is noted, and elevated PaCO₂ levels are associated with decreased minSpO₂ and meanSpO₂ levels, higher ODI and AHI values. The utilization of LTOT is linked to improved sleep efficiency.

Keywords: Apnea, hypoventilation, obesity, polysomnography

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olup obstrüktif uyku apnesi (OUA) belirtileri nedeniyle polisomnografi yapılanlarda, overlap sendromu (OS) prevalansını belirlemektir. Ayrıca, hypoventilasyon ve uzun süreli oksijen tedavisinin (USOT) OUA şiddetine etkisini inceledik.

Gereç ve Yöntemler: Ağustos 2012'den Eylül 2022'ye kadar OUA semptomları olup polisomnografi yapılan KOAH hastalarını retrospektif olarak inceledik. Hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ), apne-hipopne indeksleri (AHI), oksijen desatürasyon indeksleri (ODI), minimum ve ortalama oksijen satürasyon değerleri (minSpO₂ ve ortalamaSpO₂), uyku aktiviteleri, REM periyodu yüzdeleri (%REM), USOT kullanıp kullanmadıkları, kan hematokrit düzeyleri ve uyanık arteriyel karbondioksit parsiyel basıncı (PaCO₂) seviyeleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 81 KOAH'lı birey dahil edildi. AHI>5 ve OS olan birey sayısı 76 (%93,9) idi. Çalışmaya dahil edilenlerin 9'u hafif, 24'ü orta ve 43'ü şiddetli OSA olarak bulundu. Ortalama uyku etkinliği 78,3 (±16,2) ve %REM değeri 7.3 idi. Hastaların 16'sı (%19.7) USOT alıyordu. Uyku etkinliği USOT kullanan grupta istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0,048$). PaCO₂'si yüksek olan grupta AHI ve ODI değerleri olmayan gruba göre istatistiksel olarak yüksek bulundu (sırasıyla; $p=0,048$, $p=0,008$). Ayrıca minSpO₂ ve meanSpO₂ değerleri PaCO₂'si yüksek olan grupta daha düşük bulundu (sırasıyla $p=0,013$, $p=0,008$).

Sonuç: KOAH-OSA overlap hastalarda uyku etkinliği düşüktür ve nokturnal hypoventilasyon daha düşük minSpO₂ ve meanSpO₂, daha yüksek ODI ve AHI ile ilişkilidir. USOT kullanımı OS'li hastalarda uyku etkinliğini artırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Apne, hypoventilasyon, obezite, polisomnografi

Corresponding Author: Nur Aleyna Yetkin, Erciyes University, Faculty of Medicine, Pulmonology Department, Kayseri, Türkiye **Email:** alleynakemik@gmail.com

Cite this article as: Yetkin NA, Baran B, Almadqa M, Oymak FS, Gülmez İ, Tutar N. Analysis of the Long-Term Correlation Between Obstructive Sleep Apnea and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A 10-Year Retrospective Study. JAMER 2024;9(2):52-56.

Received: 2024.04.19

Accepted: 2024.05.30

Online Published: 2024.08.16

INTRODUCTION

Obstructive sleep apnea (OSA) is a common sleep disorder with increasing incidence, usually accompanied by desaturation and arousal secondary to the collapse of the upper airways. The sum of the number of apneas and hypopneas per hour (apnea-hypopnea index-AHI) is an essential clinical parameter used to reflect the severity of the disease (1). The most associated risk factors for OSA in adults are increased body mass index, age, and wider neck circumference (>43 cm in males, >38 cm in females) (2). However, OSA can occur in people who do not have any of these risk factors. Additionally, OSA is usually linked to lung conditions such as interstitial lung disorders, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and asthma (3,4). Among these diseases, COPD is the group most frequently associated with OSA. The coexistence of OSA and COPD in the same patient is known as overlap syndrome (OS)/OLDOSA syndrome. The American Thoracic Society recommends a “screening” strategy to detect OS with chronic stable hypercapnia, but studies in this area are limited (5). Patients with OLDOSA syndrome have lower quality of life, more severe respiratory symptoms, and a greater relative risk of hospitalization and mortality than those with either disease condition (6,7). CPAP use in individuals with overlap syndrome has been shown to reduce all-cause hospitalizations and severe COPD acute exacerbations, contributing to better outcomes (8). Given the high frequency of COPD and OSA, a sizable patient population is likely affected by both conditions. Unfortunately, prevalence data for OLDOSA syndrome are insufficient.

In this manuscript, we investigated the frequency of OSA in patients who were diagnosed with COPD in our clinic and underwent polysomnography to evaluate their symptoms.

MATERIALS and METHODS

This retrospective observational study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration and received approval from the Ethics Committee of Erciyes University Faculty of Medicine Hospital (Ethics Committee Decision No: 2023/379). We analyzed the medical records of patients diagnosed with COPD and symptomatic for OSA between August 2012 and September 2022 at a tertiary adult pulmonology clinic. Polysomnography recordings obtained through all-night monitoring were analyzed using the following methods: sleep monitoring with six-channel electroencephalography, two-channel electrooculography, and one-channel electromyography; respiratory monitoring with a thermistor and nasal pressure sensor, piezo crystal effort belts for thoraco-abdominal movement detection, and a pulse oximeter; single-lead electrocardiogram; and bilateral tibial electromyography and a body position detector.

The diagnosis of OSA was made according to the diagnostic criteria for OSA in the International Classification of Sleep Disorders Third Edition (7-9). The following parameters were recorded from the polysomnography reports: BMI, AHI, ODI, minSpO₂, and meanSpO₂ values, sleep efficiency, REM%, whether the patients used LTOT, and blood hematocrit levels and awake PaCO₂ levels in the system. Patients with PaCO₂ levels \geq 45 mm Hg were considered to have high PaCO₂ levels.

Data were analyzed using descriptive statistics to determine the frequency of OSA in patients with COPD. The awake PaCO₂ level, an indicator of hypoventilation, was examined, along with exploring the relationship between LTOT use and sleep parameters as well as OSA severity.

Statistical Analysis

Statistical analyses were conducted using SPSS software (Statistical Package for the Social Sciences, version 15.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA) and Turcosa. Shapiro-Wilk's test statistics, a histogram, and a Q-Q plot were employed to assess the distribution of the study's data. The results were then presented as mean, standard deviation, or median. For categorical data, frequency and group percentages were reported. Unpaired t-test, Mann-Whitney U test, and Kruskal-Wallis test were utilized to compare data distributed by PaCO₂ levels and LTOT using the status of patients with OS. Pearson correlation was employed for the correlation analysis, with values ranging between -1 and 1. p-values were considered statistically significant if they were less than 0.05.

RESULTS

A total of 81 individuals with COPD were included in the study. Five individuals with AHI <5 were excluded from the study. Most of the patients were male (65.4%). The mean age of the patients was 64.4 ± 9.73 , which was higher in women than in men (67.5 and 63.6, respectively; $p = 0.236$). The mean sleep efficiency was found to be 78.3% (± 16.2). The mean value of REM% was 7.3. Sixteen of the patients (19.7%) were receiving LTOT. The number of individuals with AHI > 5 and OS was 76 (93.9%). Of those included in the study, nine had mild OSA, 24 had moderate OSA, and 43 had severe OSA (Table).

No statistically significant correlation exists between BMI and AHI variables ($r = 0.2162$, $p = 0.053$). The mean minSpO₂ value of the participants was 67.2 ± 17.0 , and the meanSpO₂ value was 84.0 ± 7.7 . There is no statistically significant difference between the OSA severity categories regarding BMI averages ($p = 0.378$). A negative, weak, statistically significant correlation was observed between BMI and minSpO₂ variables ($r = -0.3746$, $p < 0.001$). No

Table. Demographic, polysomnographic values and hematocrit and PaCO₂ levels of the patients

	Men (n=52)	Women (n=29)	Total (n=81)
Age			
Mean (SD)	63.6 (10.4)	67.5 (8.47)	64.4 (9.73)
BMI			
Mean (SD)	33.6 (10.2)	39.7 (7.69)	35.8 (9.77)
PaCo2			
Normal	43 (82.7%)	23 (79.3%)	66 (81.5%)
High	9 (17.3%)	6 (20.7%)	15 (18.5%)
AHI			
Mean (SD)	38.7 (27.6)	43.6 (37.1)	40.4 (31.2)
ODI			
Mean (SD)	61.8 (37.9)	73.1 (51.9)	65.6 (42.6)
Sleep Duration			
Mean (SD)	306 (58.9)	304 (65.9)	306 (61.1)
Sleep Efficiency			
Mean (SD)	79.3 (13.8)	76.7 (19.9)	78.4 (16.2)
Hematocrit			
Mean (SD)	45.4 (7.37)	44.1 (6.08)	45.0 (6.93)
Median			45.8 [23.0, 61.1]
[Min, Max]	46.4 [23.0, 61.1]	44.6 [30.0, 55.4]	
REM%			
Mean (SD)	8.06 (6.43)	5.79 (7.77)	7.25 (6.98)
OSA Severity			
Mild	4 (7.7%)	5 (17.2%)	9 (11.1%)
Moderate	16 (30.8%)	8 (27.6%)	24 (29.6%)
Severe	29 (55.8%)	14 (48.3%)	43 (53.1%)
Non-OSA	3 (5.8%)	2 (6.9%)	5 (6.2%)
minSpO2			
Mean (SD)	69.8 (16.8)	65.5 (12.1)	68.2 (15.3)
meanSpO2			
Median			86.5 [61.0, 94.0]
[Min, Max]	88.0 [67.0, 94.0]	82.0 [61.0, 94.0]	
Using LTOT			
No	46 (88.5%)	19 (65.5%)	65 (80.2%)
Yes	6 (11.5%)	10 (34.5%)	16 (19.8%)

BMI: body mass index, **PaCO₂:** partial arterial pressure of carbon dioxide, **AHI:** apnea-hypopnea index, **ODI:** oxygen desaturation index, **minSpO₂:** minimum oxygen saturation, **meanSpO₂:** mean oxygen saturation, **REM%:** REM period percentages, **LTOT:** long-term oxygen use

statistical correlation was found between BMI and sleep efficiency, hematocrit levels, and REM%.

Sleep efficiency was statistically higher in the group using LTOT (85% and 74%, respectively; p=0.048), but no significant correlation was found with REM%. Additionally, BMI and AHI values did not differ significantly in the group that received LTOT compared to the group that did not. The minSpO₂ value was found to be significantly lower in the group without LTOT compared to the group that received LTOT (58.2 vs 70.7, respectively; p=0.003). The mean hematocrit level of the participants was 44.9 ± 6.9. Hematocrit levels did not statistically significantly relate to AHI, ODI, BMI, minSpO₂ factors,

PaCO₂ categories, or LTOT usage status (p > 0.05). A positive, weak, and statistically significant correlation was observed between hematocrit and SpO₂ < 90 duration (r = 0.3125, p = 0.029).

AHI and ODI values were statistically higher in the group with high PaCO₂ than in the group without (p = 0.048 and p = 0.008, respectively) (Figure). Additionally, the mean values of minSpO₂ and meanSpO₂ were lower in the high PaCO₂ group compared to the group without high PaCO₂ (p = 0.013 and p = 0.008, respectively). No significant relationship was observed between PaCO₂ levels and BMI, age, or sleep efficiency.

DISCUSSION

Our study showed that the incidence of OSA increases in patients with COPD, independent of BMI. This condition is called ‘Overlap Syndrome’. It has been demonstrated that high PaCO₂ causes more severe OSA and lower minSpO₂ and meanSpO₂. Also, the use of LTOT increased sleep efficiency and improved nocturnal desaturations. However, correction of nocturnal hypoxemia with LTOT alone is not recommended in these patients. COPD is a lung condition that results in continuous, frequently worsening airflow restriction due to anomalies in the airways and alveoli. In low- and middle-income countries, COPD is one of the three leading causes of death worldwide (9). Hypoventilation is the leading cause of decreased oxygen saturation during

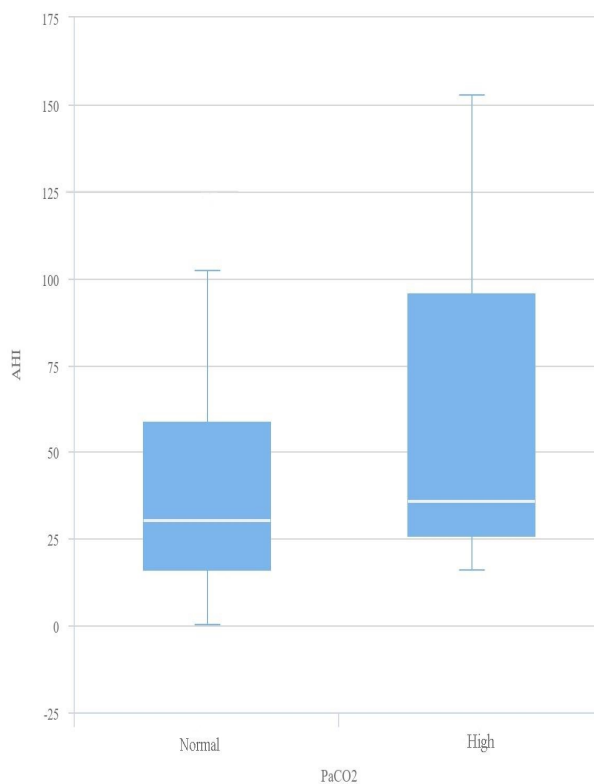


Figure. Box plot graph for PaCO₂ and AHI variables.

sleep in COPD. Nocturnal hypoxemia measurements of overnight oxygen saturation (nighttime oximetry) and polysomnography are more commonly used. Patients with COPD-OSA overlap have a worse prognosis than either condition alone. During sleep, patients with OS have more frequent nocturnal desaturations than OSA patients without COPD, and hypoxemia and hypercapnia are more frequent (10). Individuals with OS have lower meanSpO₂, more profound oxidative stress, more inflammation, vascular endothelial dysfunction, and accelerated atherosclerosis in patients (10,11). So, these patients should be detected early, and positive pressure ventilation should be applied to reduce exacerbations and mortality. OSA has been reported with a frequency of 84.6% in COPD patients, who are mainly used for the evaluation of excessive daytime sleepiness (12). In our study, this rate was slightly higher (93.7%). This may be due to the higher number of patients.

One study showed a high prevalence of OSA (58%) in COPD patients without OSA symptoms was associated with BMI (13). However, in our study, the frequency of OSA increased independently of BMI in patients with COPD. This may be because our participants were symptomatic patients, and the number of patients was lower. Also, this is a retrospective study, and prevalence could not be assessed because not all COPD patients were screened. Another reason is that low BMI is associated with the severity of COPD. It is known that nocturnal hypoventilation is more common in severe COPD patients and that breathing disorders during sleep are increased.

Hypercapnia seen in patients with OSA is attributed to comorbidities such as obesity, which causes hypoventilation, COPD, and the severity of OSA. In patients with obesity hypoventilation syndrome or COPD concurrent with OSA, hypercapnia may persist during wakefulness. A previous study indicated that individuals who are hypercapnic, even when awake, have lower meanSpO₂ levels than those without hypoventilation. Additionally, awake hypoventilation was more frequently observed in individuals with the overlap syndrome of OLDOSA. The study also found that the group with PaCO₂ levels >45 had a lower AHI than the group without hypercapnia. It has been reported that PaCO₂ levels are higher in patients with more airflow limitation (forced expiratory volume in 1 second - FEV₁ levels) in pulmonary function tests. In our study, patients with daytime hypercapnia had higher mean values of AHI and ODI. Consistent with existing literature, hypoventilated patients exhibited lower meanSpO₂ and minSpO₂ values. Our study also revealed that patients with awake hypoventilation spent less time in rapid eye movement (REM) sleep compared to those without hypoventilation (14). OSA should be considered even in COPD patients with mild airflow limitation. However, patients with COPD, even without OSA, experience difficulties

initiating and maintaining sleep compared to healthy individuals and report excessive daytime sleepiness (ESS) (15). Nocturnal oxygen desaturation affects approximately half of individuals with COPD. Increased airway collapse and impaired ventilation control, particularly during the REM period, lead to hypoventilation and gas exchange abnormalities (16). Studies have shown that 27-70% of patients with COPD who are not hypoxemic while awake may experience significant desaturation, particularly during REM sleep (17). Furthermore, obstructive events were observed to increase with higher PaCO₂ and lower pH when oxygen was administered only at night to individuals with OS (18). Supplemental oxygen therapy has been shown to reduce mortality when used for more than 18 hours a day in patients with nocturnal hypoxemia. Some studies, including ours, have indicated that correcting nocturnal hypoxemia in patients with COPD can improve sleep quality (19,20). However, oxygen therapy alone is not recommended for treating nocturnal hypoxemia. Previous systematic reviews have demonstrated an increased prevalence of cardiovascular diseases such as coronary artery disease, hypertension, heart failure, and peripheral vascular disease in patients with overlapping COPD and OSA (21,22). The most common conditions observed in this group were hypertension and pulmonary hypertension. Our study did not assess the prevalence of cardiovascular diseases due to the unknown severity of COPD and the patients' comorbidities.

We acknowledge several limitations of this study. Initially, only patients with symptomatic OSA (ESS score \geq 10) were included. This may explain the prevalence of co-existing OSA in patients with COPD and excessive daytime sleepiness. Previous studies have reported a significant relationship between AHI and ESS. It has been demonstrated that the sensitivity of ESS in detecting OSA can be up to 79% (23-28). However, OSA can also occur in cases without excessive daytime sleepiness. Therefore, we may have missed some OSA patients who are asymptomatic due to the limited sensitivity of ESS. Another limitation is that the severity of airflow limitation, the number of exacerbations, and comorbidities of the patients could not be included in the study due to insufficient records.

Conclusion

The coexistence of COPD and OSA is more prevalent than previously estimated. OSA tends to be more severe in patients with high PaCO₂ levels. While LTOT can enhance sleep efficiency, it may not be adequate for patients with the OLDOSA syndrome. Early identification of the OLDOSA syndrome and treatment with positive airway pressure can significantly decrease mortality, exacerbations, and morbidity.

Ethics Committee Approval: Ethical approval was obtained from the Ethics Committee of Erciyes University, Faculty of Medicine (Approval Date: 31.05.2023, Number: 2023/379).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from all participants in this study.

Conflict of Interest: The authors have stated that there are no conflicts of interest associated with this study.

Financial Disclosure: The authors have stated that this study did not receive any financial support.

Author Contributions: Concept – N.A.Y, B.B.; Design – N.A.Y, B.B, M.A., N.T.; Materials – N.A.Y, B.B., M.A.; Data Collection and/or Processing – N.A.Y, M.A., N.T.; Analysis and/or Interpretation – N.A.Y, M.A.; Literature Review – N.A.Y.; Writing – N.A.Y.

REFERENCES

- Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Newman AB, et al. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: The Sleep AHEAD study. *Archives of Internal Medicine*. 2009;169(17):1619-1626.
- Stelmach-Mardas M, Brajer-Luftmann B, Kuśnierczak M, Batura-Gabryel H, Piorunek T, Mardas M. Body mass index reduction and selected cardiometabolic risk factors in obstructive sleep apnea: meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(7):1485.
- Alkhalil M, Schulman ES, Getsy J. Obstructive sleep apnea syndrome and asthma: the role of continuous positive airway pressure treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(4):350-357.
- Inönü Köseoğlu H, Kanbay A, Köktürk O. An important concomitancy: interstitial lung diseases and sleep related breathing disorders. *Tuberkuloz ve Toraks*. 2014;62(3):231-235.
- Malhotra A, Schwartz AR, Schneider H, Owens RL, DeYoung P, Han MK, et al. Research priorities in pathophysiology for sleep-disordered breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. An official American thoracic society research statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018;197(3):289-299.
- Kendzierska T, Leung RS, Aaron SD, Ayas N, Sandoz JS, Gershon AS. Cardiovascular outcomes and all-cause mortality in patients with obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease (overlap syndrome). *Annals of the American Thoracic Society* 2019;16(1):71-81.
- Ioachimescu OC, Janocko NJ, Ciavatta MM, Howard M, Warnock MV. Obstructive Lung Disease and Obstructive Sleep Apnea (OLDOSA) cohort study: 10-year assessment. *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official American Academy of Sleep Medicine Publication*. 2020;16(2):267-277.
- Sterling KL, Pépin JL, Linde-Zwirble W, Chen J, Benjafield AV, Cistulli PA, et al. Impact of positive airway pressure therapy adherence on outcomes in patients with obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2022;206(2):197-205.
- Meghji J, Mortimer K, Agusti A, Allwood BW, Asher I, Bateman ED, et al. Improving lung health in low-income and middle-income countries: from challenges to solutions. *The Lancet*. 2021;397(10277):928-940.
- Van Zeller M, Basoglu OK, Verbraecken J, Lombardi C, McNicholas WT, Pepin JL, et al. Sleep and cardiometabolic comorbidities in the obstructive sleep apnoea-COPD overlap syndrome: data from the European Sleep Apnoea Database. *ERJ Open Res*. 2023;9(3): 00676-2022.
- Papaioannou AI, Fouka E, Nena E, Bakakos P, Steiropoulos P. Patient-reported outcome measurements in patients with COPD-obstructive sleep apnea overlap syndrome: Time for Action? *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12(12):1951.
- Guilleminault C, Cumiskey J, Motta J. Chronic obstructive airflow disease and sleep studies. *The American Review of Respiratory Disease*. 1980;122(3):397-406.
- Owens RL, Malhotra A. Sleep-disordered breathing and COPD: the overlap syndrome. *Respiratory Care*. 2010;55(10):1333-44; discussion 44-46.
- Beaudin AE, Raneri JK, Ayas NT, Skomro RP, Smith EE, Hanly PJ. Contribution of hypercapnia to cognitive impairment in severe sleep-disordered breathing. *J Clin Sleep Med*. 2022;18(1):245-254.
- Sandek K, Andersson T, Bratel T, Hellström G, Lagerstrand L. Sleep quality, carbon dioxide responsiveness and hypoxaemic patterns in nocturnal hypoxaemia due to chronic obstructive pulmonary disease (COPD) without daytime hypoxaemia. *Respiratory Medicine*. 1999;93(2):79-87.
- Grassion L, Gonzalez-Bermejo J, Arnulf I, Patout M. Diagnosing sleep disordered breathing in patients with chronic pulmonary disease: which test for which patient? *Breathe*. 2023;19(1):220199.
- Lewis CA, Fergusson W, Eaton T, Zeng I, Kolbe J. Isolated nocturnal desaturation in COPD: Prevalence and impact on quality of life and sleep. *Thorax*. 2009;64(2):133-138.
- Alford NJ, Fletcher EC, Nickeson D. Acute oxygen in patients with sleep apnea and COPD. *Chest*. 1986;89(1):30-38.
- Calverley PM, Brezinova V, Douglas NJ, Catterall JR, Flenley DC. The effect of oxygenation on sleep quality in chronic bronchitis and emphysema. *The American Review of Respiratory Disease*. 1982;126(2):206-210.
- Owens RL, Derom E, Ambrosino N. Supplemental oxygen and noninvasive ventilation. *European Respiratory Review*. 2023;32(167):220159.
- Xu J, Wei Z, Wang X, Li X, Wang W. The risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in overlap syndrome: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(7):1199-1207.
- Shawon MS, Perret JL, Senaratna CV, Lodge C, Hamilton GS, Dharmage SC. Current evidence on prevalence and clinical outcomes of co-morbid obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017;32:58-68.
- Warnken-Miralles MD, López-García F, Zamora-Molina L, Soler-Sempere MJ, Padilla-Navas I, García-Pachón E. Sarcopenia index in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Medicina*. 2021;81(3):323-328.
- Cavallès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, et al. Comorbidities of COPD. *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society*. 2013;22(130):454-475.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European Consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*. 2019;48(1):16-31.
- Jaitovich A, Barreiro E. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. What we know and can do for our patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018;198(2):175-186.
- Evans RA, Morgan MD. The systemic nature of chronic lung disease. *Clinics in Chest Medicine*. 2014;35(2):283-293.
- Amra B, Rahmati B, Soltaninejad F, Feizi A. Screening questionnaires for obstructive sleep apnea: An updated systematic review. *Oman Medical Journal*. 2018;33(3):184-192.



Diagnostic Value of Lung Ultrasonography in COVID-19 Patients Admitted to the Emergency Department

Acil Servise Başvuran COVID-19 Hastalarında Akciğer Ultrasonografisinin Tanısal Değeri

İbrahim Sarbay¹, Halil Doğan²

¹ Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, İstanbul, Türkiye

² Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to investigate the diagnostic value of ultrasonographic evaluation of the lungs for COVID-19 pneumonia in patients admitted to the emergency department (ED) with suggestive symptoms.

Materials and Methods: A prospective, cross-sectional, observational study was conducted in the ED of Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital over a 2-month period. A total of 204 adult patients presenting with symptoms suggestive of COVID-19 were included. Data from Lung Ultrasonography (LUS) and Thorax Computed Tomography (CT) were collected for analysis.

Results: 112 patients had thoracic CT findings consistent with COVID-19 pneumonia. 104 (92.86%) were "LUS positive". The sensitivity of LUS was 93.33%, and specificity was 80%. The positive predictive value was 82.96%, and the negative predictive value was 92%. Patchy B-lines were the most sensitive LUS finding. ROC analysis was performed for two COVID-19 LUS scores: In the patient group, an "LUS score" above 13 had an 80% sensitivity and 52.63% specificity in terms of 14-day mortality. Also, a "Total LUS Score" above 13 had a sensitivity of 79.46% and specificity of 57.89% for 14-day mortality.

Conclusion: LUS can assist emergency physicians in triage and clinical decision-making for COVID-19. The total LUS Score offers better specificity and similar sensitivity compared to both, which were associated with poor clinical outcomes. Patchy B-lines (89.3%) and pleural thickening (63.4%) are the most common COVID-19-related findings in LUS. It is recommended to specifically look for these two findings in patients suspected of having COVID-19.

Keywords: COVID-19, pneumonia, ultrasonography

ÖZET

Amaç: Acil servise (AS) COVID-19 düşündüren semptomlarla başvuran hastalarda akciğerlerin ultrasonografik değerlendirilmesinin, COVID-19 pnömonisi açısından tanısal değerinin olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Prospektif, kesitsel, gözlemsel bir çalışma olarak Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'nde 2 aylık periyotta gerçekleştirildi. Çalışmaya COVID-19'u düşündüren semptomlarla başvuran toplam 204 yetişkin hasta dahil edildi. Akciğer Ultrasonografisi (LUS) ve Toraks Bilgisayarlı Tomografisinden (BT) elde edilen bulgular ve sonuçlar toplandı.

Bulgular: 112 hastanın Toraks BT bulguları COVID-19 pnömonisi ile uyumluydu. Bunların 104'ü (%92,86) "LUS pozitif" idi. LUS'un COVID-19 tanısında duyarlılığı %93,33, özgüllüğü %80. Pozitif Prediktif Değeri %82,96, Negatif Prediktif Değeri ise %92 olarak belirlendi. Düzensiz B çizgileri en hassas LUS bulgusuydu. İki farklı COVID-19 LUS skoru için ROC analizi yapıldı: Hasta grubunda "LUS skoru"nun 13'ün üzerinde olmasının 14 günlük mortalite açısından duyarlılığı %80, özgüllüğü ise %52,63 idi. "Toplam LUS Skoru"nun 13'ün üzerinde olmasının ise 14 günlük mortalite için duyarlılığı %79,46, özgüllüğü ise %57,89 idi.

Sonuç: LUS, acil tıp hekimine COVID-19'da triyaj ve klinik karar vermede yardımcı olabilir. COVID-19 "Toplam LUS Skoru"nun, "LUS Skoru"na göre daha iyi özgüllüğe ve benzer duyarlılığa sahip olduğu ve her ikisinin de kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu görüldü. Düzensiz B çizgileri (%89,3) ve Plevral Kalınlaşma (%63,4) LUS'ta en sık görülen COVID-19 ile ilgili bulgulardır. COVID-19 şüphesi olan hastalarda bu iki bulgunun aranması önerilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, pnömoni, ultrasonografi

Corresponding Author: İbrahim Sarbay, Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, İstanbul, Turkey **Email:** ibrahimsar@gmail.com
Cite this article as: Sarbay I, Dogan H. Diagnostic Value of Lung Ultrasonography in COVID-19 Patients Presenting to the Emergency Department. JAMER 2024;9(2):57-65.

Received: 2024.04.26
Accepted: 2024.06.12
Online Published: 2024.08.16

INTRODUCTION

While reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) analysis is the standard diagnostic method for Coronavirus disease 2019 (COVID-19), RT-PCR tests can fail due to reasons such as incorrect sample collection and insufficient viral material (1). Therefore, thorax computed tomography (CT) imaging is an important noninvasive method for patients admitted to the hospital with respiratory system symptoms suggestive of COVID-19 (2). Some studies have indicated that CT is more sensitive than the initial RT-PCR test (98% to 71% and 88% to 59%) (3,4). There are characteristic CT findings of pneumonia in COVID-19 patients, with the most common being peripheral ground-glass or fine reticular opacities (5).

It is widely accepted that lung ultrasonography (LUS) can be a very effective method for evaluating pulmonary pathologies (6). Its role in diagnosing pneumonia has been demonstrated in numerous studies (7). While CT is considered the gold standard imaging modality for pneumonia, several studies have indicated that LUS is more advantageous than standard imaging for diagnosing pneumonia (8-10).

Lung ultrasonography (LUS) has emerged as a potential tool in diagnosing COVID-19 and assessing the severity of lung damage, particularly in countries with a high number of COVID-19 cases (11). The advantage of conducting imaging at the patient's bedside is that it eliminates the need to transfer the patient to another department. Moreover, using LUS as a triage method upon admission can help differentiate between low-risk patients (without lung involvement) and high-risk patients (with lung involvement), thereby reducing the risk of hospital-acquired infections. Additionally, LUS may be preferred for monitoring the response to treatment and the progression of COVID-19 in patients, as it avoids repeated exposure to radiation.

Patchy B-lines, pleural thickening, subpleural consolidation, large consolidations, and hepatization have been described as common findings in LUS for COVID-19 in the literature (12-15).

In this study, the aim was to investigate whether evaluating the lungs using ultrasonography has diagnostic value in patients admitted to the Emergency Department with suspicious findings for COVID-19.

MATERIALS and METHODS

Ethical Considerations

This prospective, cross-sectional, observational study was conducted at the Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital Emergency Department. Before the study, approval was obtained from the Hospital Clinical

Research Ethics Committee (Decision Number: 2020/228, Date: May 2020). Informed consent was obtained from all participants. The study adhered to the principles outlined in the Declaration of Helsinki.

Study Design

The study involved adult patients who visited the Adult ED between June 15, 2020, and August 15, 2020, with symptoms suggestive of COVID-19. Inclusion criteria in our study were having evidence of suspicion of COVID-19 at the time of the visit, being over 18 years of age, and providing signed informed consent. Exclusion criteria included the inability to undergo CT, LUS, or swab sample for RT-PCR analysis due to patient incompatibility, lack of consent, or discontinuation during the study. A total of 204 patients were included in the study. Thorax CT scans and LUS results were collected. One hundred twelve patients whose Thorax CT scan at the time of admission was deemed compatible with COVID-19 were placed in the Case Group, while 92 patients without COVID-19 findings on CT were placed in the Control Group.

Variables and Measurements

The researcher who conducted LUS had completed both the Basic and Advanced Ultrasound Courses offered by the Emergency Medicine Association of Turkey (EMAT) in the past 2 years. The ultrasound device used was Sonosite Edge II, along with a high-frequency linear probe (7-15 MHz). CT imaging was performed using a 64-slice Siemens SOMATOM Perspective CT device in the ED.

The data collection form was used to gather data in a standardized manner. It included demographic information, positive findings, their respective locations for each lung in LUS and CT imaging, final diagnoses, mortality rates, and length of hospital stay.

Study Procedure

LUS imaging was conducted with patients in a sitting position if they were capable, and in supine and lateral positions for those unable to sit. A total of 12 distinct areas were assessed (2 anterior, 2 lateral, and 2 posterior for each half of the thorax) following the "6-zone model" (5).

Pleural thickening, subpleural consolidation, large consolidations, hepatization, patchy B-lines, and pleural effusion findings were assessed. The locations of each finding were documented in the data collection form.

Since pleural effusion is not included among the pathological LUS findings of COVID-19, the study noted the number of areas with the other 5 findings (ranging from 0-12). The LUS Score was calculated by counting all areas with any findings, totaling 60 points. Following the scoring system established by Soldati et al. (16), the

was also calculated by assigning each area a score between 0-3 points, with 0 points indicating normal and 3 points indicating a fully affected area.

Nasopharyngeal and oropharyngeal swab samples were collected from the patients and sent for RT-PCR analysis. Thoracic CT imaging data of the patients were also collected. According to international reports (17), patients with CT findings consistent with COVID-19 evaluated as CO-RADS 4-5 were considered. CT involvement was categorized based on visual evaluation as mild, moderate, or severe (18). <10% (mild), 10-25% (moderate), and >25% (severe) were used to assess the severity of involvement. Additionally, various CT findings such as multiple peripheral GGO, crazy paving, peripheral consolidation, air bronchograms, reversed halo sign/perilobular pattern were examined separately in CT scans, as defined by the Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging (19). The areas where these CT findings were observed were recorded according to the total number of affected areas.

Statistical Analysis

Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation or median (minimum-maximum) based on normal or non-normal distributions. Categorical variables were presented as absolute values and percentages. The distributions were evaluated using Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. The Student's t-test was employed for normally distributed data. Pearson's test was used for parametric data, while Spearman's rho test was utilized for nonparametric data in correlation analysis. For group comparisons, the Mann-Whitney U test was applied to continuous variables, and the Pearson χ^2 test and Fisher's Exact test were used for categorical variables. Diagnostic adequacy, sensitivity, and specificity were determined through ROC analysis. A statistical significance level of alpha was set at $p < 0.05$. The statistical analysis was conducted using IBM SPSS version 25.

RESULTS

COVID-19 was suspected in 259 patients at the time of the visit. 55 patients were not included in the study because they did not meet the inclusion criteria. 112 patients were diagnosed with COVID-19 based on thorax CT findings. 92 patients without COVID-19 findings on thorax CT were included in the Control Group. LUS was performed on all patients in both groups (Figure 1).

The comparison of the case and control groups in terms of demographic data, physical examination findings, and vital findings was presented in Table 1.

Fifty-three (47.3%) patients were categorized as "mild", 45 (40.2%) as "moderate", and 14 (12.5%) as "severe". Among the COVID-19 patients with "mild severity" based on CT scans, 46 (86.8%) were identified as positive with LUS.

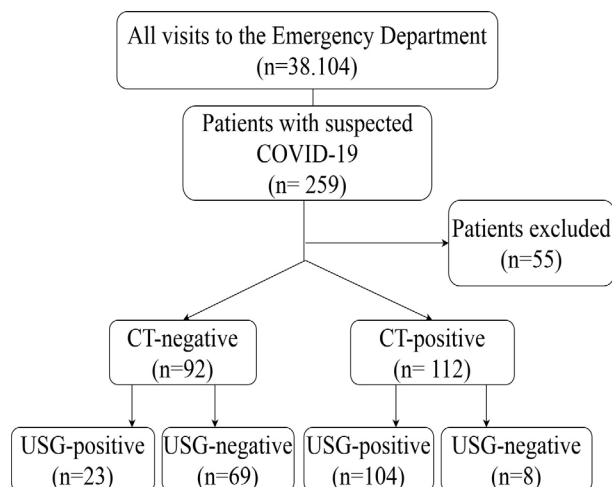


Figure 1. Flowchart of the study

Additionally, 44 (97.8%) patients in the "moderate" group and all 14 (100%) patients in the "severe" group tested positive with LUS. Within 14 days, 3 (5.7%) patients with "mild" findings, 4 (8.9%) with "moderate" findings, and 6 (42.9%) with "severe" findings passed away.

In the Case Group, the first RT-PCR result after admission was positive in 47 patients (42%) and negative in 57 patients. RT-PCR results of 8 patients could not be obtained. RT-PCR was positive in 44 patients (42.3%) in the LUS positive Case Group and 3 patients (37.5%) in the LUS negative Case Group. There was no statistically significant difference between the groups.

No significant difference was found in terms of demographic characteristics, chronic diseases, symptoms, physical examination findings, intubation, and 14-day survival between LUS-positive and LUS-negative patients in the Case Group.

In the evaluation of COVID-19 positive and negative patients based on the LUS findings, a statistically significant difference was observed in terms of Patchy B-lines, pleural thickening, and subpleural consolidation ($p \leq 0.001$). Regarding the evaluation of CT findings, a statistically significant difference was noted in terms of multiple peripheral GGO, crazy paving, and air bronchograms (p values < 0.001 , < 0.001 , and 0.009 , respectively) (Table 2). The correlation results were presented in Table 3.

Relationship Between Scores and the Severity of Disease

In the Case Group, the mean LUS score of LUS-positive patients (assessed on a scale of 0-36 points), was 13.86 ± 8.786 , while the mean total LUS score, evaluated on a scale of 0-60 points, was 15.85 ± 11.611 . Among these patients, 46 individuals classified as "mild" based on CT findings had a mean LUS score of 11.634 ± 7.934 and a mean total

Table 1. Analysis of demographic data, physical examination findings, and vital signs in case and control groups.

	Control	Study	t	95% CI		P
	n Mean±SD	n Mean ±SD		Lower	Upper	
Age (years)	61.47±20.168	62.37±17.214	0.338	-4.347	6.144	0.736
SBP (mmHg)	134.32±29.37	130.38±24.742	-1.04	-11.543	3.662	0.308
Pulse (beat/min)	87.89±24.454	95.04±22.991	2.136	0.546	13.761	0.034
	Median (min-max)	Median (min-max)				P
Respiratory Rate (min)	14 (13-40)*	16 (13-36)*				<0.001
Body Temperature (°C)	36.15 (36-38)*	36.5 (36-40)*				<0.001
sPO ₂	98 (65-100)*	96 (70-100)*				0.005
DBP (mmHg)	74.5 (32-158) *	76 (20-141)*				0.351
	Control n (%)	Study n (%)				P
Gender						
Female	35 (38)	45 (40.2)				0.756
Heart Disease	34 (37)	36 (32.1)				0.471
DM	23 (25)	27 (24.1)				0.883
HT	31(33.7)	48 (42.9)				0.181
Lung Disease	20 (21.7)	19 (17)				0.388
Malignancy	5 (5.4)	21 (18.8)				0.005
Shortness of Breath	30 (32.6)	66 (58.9)				<0.001
Cough	18 (19.6)	59 (52.7)				<0.001
Fever	8 (8.7)	45 (40.2)				<0.001
Pleuretic Pain	5 (5.4)	16 (14.3)				0.038
Sputum	2 (2.2)	9 (8)				0.166 ⁺
Taste Loss	1 (1.1)	3 (2.7)				0.629 ⁺
Smell Loss	1 (1.1)	3 (2.7)				0.629 ⁺
Rales	10 (10.9)	19 (17)				0.215
Rhonci	2 (2.2)	0 (0)				0.202 ⁺
Coarse LS	15 (16.3)	51 (45.5)				<0.001
US Positive	23 (25)	104 (92.9)				<0.001
Intubation	10 (10.9)	9 (8)				0.488
14 Day Survival	86 (93.5)	99 (88.4)				0.214

*Mann-Whitney U, median (minimum-maximum), +Fisher's Exact Test, The Student's t-test was used to evaluate the normally distributed data, SD: Standard deviation, CI: Confidence Interval, SBP: Systolic Blood Pressure, DBP: Diastolic Blood Pressure, US: Ultrasonography, DM: Diabetes Mellitus, HT: Hypertension, LS: Lung Sounds

Table 2. Positivity of Lung Ultrasound (LUS) and Computed Tomography (CT) Findings in the Case and Control Groups.

US Finding	Control Group n (%)	Study Group n (%)	P
Patchy B Lines	20 (21.7)	100 (89.3)	<0.001
Pleural Thickening	12 (13)	71 (63.4)	<0.001
Subpleural Consolidation	4 (4.3)	29 (25.9)	<0.001*
Large Consolidations	1 (1.1)	6 (5.4)	0.131*
Hepatisation	1 (1.1)	4 (3.6)	0.381*
Pleural Effusion	11 (12)	6 (5.4)	0.09
CT Finding	Control Group n (%)	Study Group n (%)	P
PMGGO	8 (8.7)	106 (94.6)	<0.001
Crazy Paving	4 (4.3)	37 (33)	<0.001*
Air Bronchograms	7 (7.6)	23 (20.5)	0.009
Peripheral Consolidations	12 (13)	20 (17.9)	0.347
Reverse Halo Sign	0 (0)	1 (0.9)	1*
Pleural Effusion	13 (14.1)	12 (10.7)	0.459

*Fisher's Exact Test. LUS: Ultrasound, CT: Computed Tomography, PMGGO: Peripheral Multiple ground-glass opacities

Table 3. Correlation of various parameters with LUS scores and number of areas with patchy B lines

CORRELATION	LUS Score		Total LUS Score		NA with Patchy B Lines	
	r_s	p	r_s	p	r_s	p
Respiratory Rate	0.18	0.057	0.226	0.017	0.199	0.036
sPO ₂	-0.307	0.001	-0.314	0.001	-0.304	0.001
Body Temperature	0.164	0.083	0.181	0.056	0.079	0.41
Lymphocyte	-0.194	0.041	-0.203	0.032	-0.186	0.05
Procalcitonin	0.177*	0.062	0.131*	0.17	0.126*	0.185
NA with PMGGO	0.419	<0.001	0.458	<0.001	0.292	0.002
NA with Crazy Paving	0.463*	<0.001	0.503*	<0.001	0.442*	<0.001
NA with Air Bronchograms	0.236	0.012	0.253	0.007	0.115	0.229
NA with Peripheral Consolidations	0.244	0.01	0.238	0.012	0.082	0.387
NA with Reverse Halo Sign	-0.094	0.325	-0.102	0.284	-0.07	0.463
NA with Pleural Effusion	0.301	0.001	0.321	0.001	0.219	0.021
Severity on the CT	0.34*	<0.001	0.341*	<0.001	0.222*	0.019
CORRELATION	NA with PMGGO		NA with Crazy Paving		Severity on the CT	
	r_s	p	r_s	p	r_s	p
Respiratory Rate	0.001	0.993	0.231	0.014	0.108	0.258
sPO ₂	0.004	0.971	-0.244	0.01	-0.122	0.199
Body Temperature	-0.169	0.076	0.111	0.246	0.114	0.23
Lymphocyte	-0.066	0.491	-0.161	0.09	-0.083	0.383
Procalcitonin	0.196	0.039	0.397	<0.001	0.252	0.007
Patchy B Lines	0.296	0.002	0.239	0.011	0.155	0.102
Pleural Thickening	0.231	0.014	0.212	0.025	0.225	0.017
Subpleural Consolidation	0.236	0.012	0.357	<0.001	0.271	0.004
Large Consolidations	0.08	0.401	0.176	0.063	0.105	0.27
Hepatisation	0.117	0.219	0.086	0.366	0.272	0.004
LUS Score	0.419	<0.001	0.472	<0.001	0.329	<0.001
Total LUS Score	0.458	<0.001	0.491	<0.001	0.315	0.001

*Pearson's correlation coefficient. r_s : Spearman's correlation coefficient. LUS: Lung Ultrasound, CT: Computed Tomography, PMGGO: Peripheral Multiple ground-glass opacities, NA: Number of areas

LUS score of 12.87 ± 10.402 . For the 44 patients classified as “moderate” based on CT findings, the mean LUS score was 14.36 ± 8.908 , and the mean total LUS score was 16.25 ± 11.277 . The mean LUS score for the 14 patients classified as “severe” was 19.57 ± 8.812 , and the mean total LUS score was 24.36 ± 12.768 .

Patients who survived for 14 days had a mean LUS score of 12.11 ± 8.857 and a mean total LUS score of 13.77 ± 10.978 . A statistically significant correlation was observed between the LUS score and 14-day survival ($r = -0.19$, $p = 0.029$), as well as between the total LUS score and 14-day survival ($r = -0.22$, $p = 0.01$).

The area under the curve of the “LUS score” was 0.702 (95% CI: 0.634-0.764) in the ROC analysis conducted between patients with and without 14-day survival, with a threshold value determined as ≤ 13 according to the Youden index point. The sensitivity was 80%, and the specificity

was 52.63%. Similarly, the area under the curve of the “Total LUS score” was 0.711 (95% CI: 0.643-0.772) with a threshold value set at ≤ 13 based on the Youden index point. The sensitivity was 79.46%, and the specificity was 57.89% (Figure 2).

Outcomes

The median length of hospital stay for LUS-positive Case Group patients was 7 days (range 0-45), with a 14-day survival rate of 87.5% (91 patients). Among the 8 patients with negative LUS, the median hospital stay was 6.5 days (range 0-24), and the 14-day survival rate was 100%.

Sensitivity and Specificity of Lung Ultrasound in COVID-19

In our study, the sensitivity of LUS in detecting patients with thoracic CT scans positive for COVID-19 was 93.33%, specificity was 80%, positive predictive value (PPV) was 82.96%, and negative predictive value (NPV) was 92%.

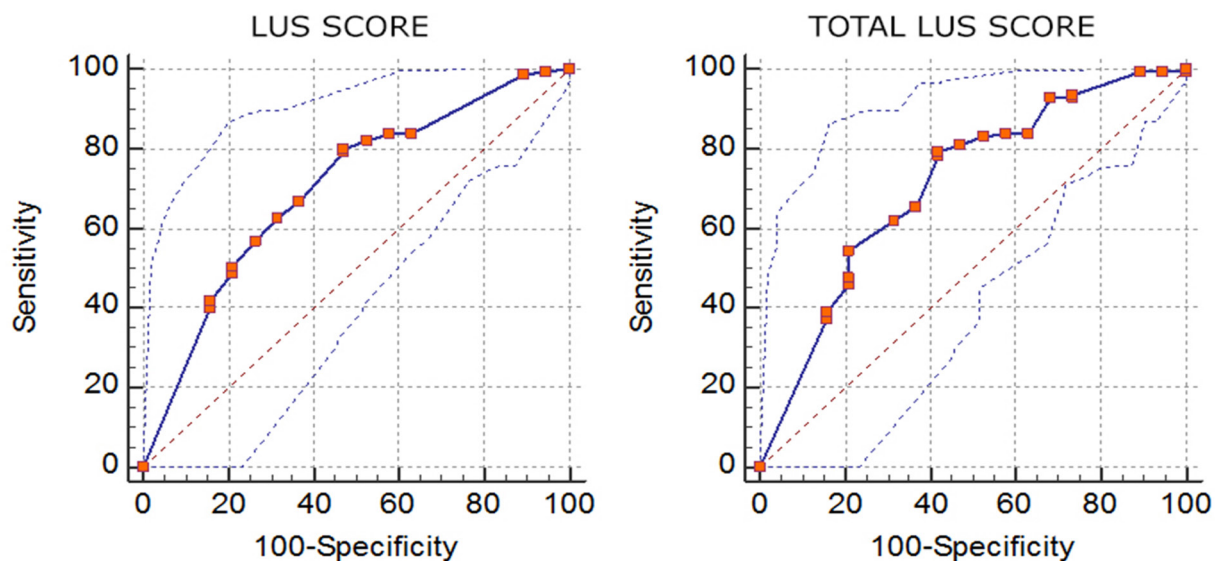


Figure 2. ROC Analysis of LUS Score and Total LUS Score

Table 4. Diagnostic accuracy measures of LUS and COVID-19 LUS findings

Measure	Value	95% CI
Sensitivity %	93.33	87.29 - 97.08
Specificity %	80	71.52 - 86.88
Positive Likelihood Ratio	4.67	3.23 - 6.75
Negative Likelihood Ratio	0.08	0.04 - 0.16
Prevalence %	51.06	44.48 - 57.62
Positive Predictive Value %	82.96	77.11 - 87.56
Negative Predictive Value %	92	85.4 - 95.76
Accuracy %	86.81	81.8 - 90.86
Measure	Value (95% CI)	
	Patchy B Lines	Pleural Thickening
Sensitivity %	90.32 (83.71-94.9)	73.2 (65.45-80.03)
Specificity %	82.14 (73.78-88.74)	88.46 (80.71-93.89)
Positive Likelihood Ratio	5.06 (3.39-7.56)	6.34 (3.69-10.89)
Negative Likelihood Ratio	0.12 (0.07-0.21)	0.3 (0.23-0.39)
Prevalence %	52.54 (45.96-59.06)	59.53 (53.26-65.59)
Positive Predictive Value %	84.85 (78.94-89.32)	90.32 (84.46-94.13)
Negative Predictive Value %	88.46 (81.64-92.97)	69.17 (63.12-74.63)
Accuracy %	86.44 (81.4-90.54)	79.38 (73.91-84.15)
Measure	Value (95% CI)	
	Subpleural Consolidation	Hepatization
Sensitivity %	57.44 (50.17-64.47)	50.91 (44.1-57.69)
Specificity %	95.83 (89.67-98.85)	98.92 (94.15-99.97)
Positive Likelihood Ratio	13.78 (5.24-36.24)	47.35 (6.71-334.05)
Negative Likelihood Ratio	0.44 (0.37-0.52)	0.5 (0.44-0.57)
Prevalence %	67.01 (61.28-72.39)	70.29 (64.89-99.87)
Positive Predictive Value %	96.55 (91.41-98.66)	99.12 (94.07-99.87)
Negative Predictive Value %	52.57 (48.37-56.74)	46 (42.64-49.4)
Accuracy %	70.1 (64.49-75.31)	65.18 (59.61-70.45)

According to the statistical analysis of the LUS findings associated with COVID-19, the finding with the highest sensitivity was Patchy B-lines (90.32%, 95% CI: 83.71%-94.9%). The two findings with the highest specificity were hepatization (98%, 95% CI: 92.95%-99.97%) and subpleural consolidation (95.83%, 95% CI: 89.67%-98.85%). The finding with the highest PPV was hepatization (99.12%, 95% CI: 94.07%-99.87%), and the finding with the highest NPV was Patchy B-lines (88.46%, 95% CI: 81.64%-92.97%) (Table 4).

DISCUSSION

COVID-19 is an infectious respiratory disease caused by SARS-CoV-2. The epidemic level of the disease has led to strain on health resources in many countries, making it necessary to evaluate all methods that can guide diagnosis and treatment (5). Severe pneumonia and/or ARDS are seen in approximately 20% of COVID-19 patients (20,21), for which Thorax CT can be used for follow-up and treatment management (4). It has been reported that ground-glass opacities (GGO) are seen most frequently in thorax CT in COVID-19 (22–24). In our study, the most common finding was multiple peripheral GGO (94.6%), consistent with the literature. Vetrugno et al. (5) suggested the use of “6-zone model” in LUS for COVID-19. This protocol was utilized in our study, and it was found to be practical and suitable for implementation in the ED.

The most common finding in our study was patchy B-lines, which had the highest sensitivity, accuracy, and NPV. Pleural thickening was the most prevalent finding (63.4%) with the second-highest specificity. Consolidations, crucial LUS findings in pneumonia, were rare in COVID-19 cases. While Sezgin et al. (24) and Unlukaplan et al. (25) noted consolidations at a high frequency in pneumonia cases assessed with LUS, they were seldom observed in our study.

Hepatization is a significant finding in LUS for pneumonia (7). In the study by Sezgin et al. (25), hepatization was observed in 67.3% of pneumonia cases. In our study, the specificity of hepatization as a finding was determined to be 98.92%. Additionally, hepatization had the highest PPV at 99.12% (95% CI: 94.07% - 99.87%).

In the study by Lu et al. (27), it was observed that the severity of COVID-19 pneumonia is correlated with the sensitivity, specificity, and diagnostic value of LUS. In the study by Bonadia et al. (28), it was found that the prevalence of LUS findings was related to the increase in mortality and the need for ICU admission. In the study by Benchoufi et al. (29), the severity of CT involvement was found to be correlated with the prevalence of LUS findings. In our study, it was observed that as the severity of CT involvement increased, LUS positivity increased. Fourteen-day survival was found to be positive in all

LUS-negative COVID-19 patients. Accordingly, mortality is lower in patients who are COVID-19 positive but do not have LUS findings.

In the study by Pan et al. (30), it was shown that the progression of COVID-19 is associated with CT findings. The study by Wu et al. (31) concluded that the clinical severity of the disease and CT findings were related. Similarly, the severity of CT findings was correlated with the clinical severity of the patients in our study.

The diagnostic accuracy of LUS in pneumonia is over 90% (5). It has high sensitivity (94.1%) but low specificity (84.8%) in viral pneumonia with 86.5% PPV and 93.3% NPV (32). In the study by Lu et al. (27), LUS demonstrated a sensitivity of 68.8%-100.0%, specificity of 76.2%-92.9%, and diagnostic accuracy of 76.7%-93.3%, respectively. In our study, we observed that the sensitivity and specificity of LUS in detecting COVID-19 were both high.

In our study, the LUS was calculated for each patient as previously described in the literature and was found to be associated with 14-day mortality. Additionally, to the best of our knowledge, this is the first study in the literature where the value of Total LUS Score was calculated.

In similar studies in the literature, some chronic diseases and clinical conditions were frequently used as exclusion criteria (14,28,33,34). Although it is widely believed that underlying chronic lung disease and sequelae changes may affect the evaluation of LUS findings in patients with suspected COVID-19, the diagnostic value of LUS was found to be high in our sample, including patients with comorbidities. In this respect, it is thought that LUS could be used with high success in the diagnosis of COVID-19 pneumonia, even in clinical settings where patient selection is not possible, such as EDs. In our study, the rate of negative first RT-PCR results was high in the Case Group. Therefore, repetitive tests may be necessary in cases of clinical suspicion.

The strengths of our study were as follows: Chronic diseases were not used as exclusion criteria, all findings were evaluated separately for each area, and LUS scores have been shown to be effective in predicting the clinical severity of COVID-19.

The limitation of our study is that it is a single-center prospective study conducted in an ED by a single LUS performer.

Conclusion

In patients with suspected COVID-19 and lung involvement, LUS is a cost-effective, easily applicable, and repeatable method with high sensitivity and specificity. It may assist physicians in triage and clinical decision-making.

ing without posing a risk to the patient. The “Total LUS score” parameter, defined for the first time in the literature, and the “LUS score” parameter previously defined in the literature were found to be associated with poor clinical outcomes. In patients with suspected COVID-19, it is recommended to pay special attention to Patchy B-lines and pleural thickening findings in LUS.

Ethics Committee Approval: Approval for this research was granted by Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital Clinical Researchs Ethics Committee (Decision Number: 2020/228, Date: May 2020).

Conflict of Interest: The authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: The authors declared that they did not receive any financial support during this study.

Author Contributions: Surgical and Medical Practice: – İ.S., H.D.; Concept – H.D.; Design - H.D.; Data Collection and/or Processing – İ.S.; Analysis and/or Interpretation – İ.S., H.D.; Literature Review – İ.S.; Writing – İ.S., H.D.

Acknowledgment: It was presented at the SBUIEMC 2021 Congress as an oral presentation.

REFERENCES

- Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*. 2020;25(3):1-8.
- Vetrugno L, Bove T, Orso D, Barbariol F, Bassi F, Boero E, et al. Our Italian experience using lung ultrasound for identification, grading and serial follow-up of severity of lung involvement for management of patients with COVID-19. *Echocardiography*. 2020;37(4):625-627.
- Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020;296(2):E115-E117.
- Huang P, Liu T, Huang L, Liu H, Lei M, Xu W, et al. Use of chest CT in combination with negative RT-PCR assay for the 2019 novel coronavirus but high clinical suspicion. *Radiology*. 2020;295(1):22-23.
- Vetrugno L, Baciarello M, Bignami E, Bonetti A, Saturno F, Orso D, et al. The “pandemic” increase in lung ultrasound use in response to Covid-19: can we complement computed tomography findings? A narrative review. *Ultrasound J*. 2020;12(1):39.
- Dogan H, Temel A. Diagnostic value of pulsed wave doppler in pneumothorax: a prospective study. *Ir J Med Sci*. 2024;193(2):1025-1031.
- Blaivas M. Lung ultrasound in evaluation of pneumonia. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2012;31(6):823-826.
- Gülpınar B, Peker E. Computed tomography findings of viral pneumonia: Is it possible to predict the virus type depending on chest CT findings. *Ankara Medical Journal*. 2019;19(3).
- Long L, Zhao HT, Zhang ZY, Wang GY, Zhao HL. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults. *Medicine*. 2017;96(3):e5713.
- Cortellaro F, Colombo S, Coen D, Duca PG. Lung ultrasound is an accurate diagnostic tool for the diagnosis of pneumonia in the emergency department. *Emergency Medicine Journal*. 2012;29(1):19-23.
- Yang Y, Zhang D, Zhou C, Huang H, Wang R. Value of lung ultrasound for the diagnosis of COVID-19 pneumonia: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10(8):e039180.
- Kim DJ, Jelic T, Woo MY, Heslop C, Olszynski P. Just the Facts: Recommendations on point-of-care ultrasound use and machine infection control during the coronavirus disease 2019 pandemic. *CJEM*. 2020;22(4):445-449.
- Volpicelli G, Lamorte A, Villén T. What’s new in lung ultrasound during the COVID-19 pandemic. *Intensive Care Med*. 2020;46(7):1445-1448.
- Volpicelli G, Gargani L. Sonographic signs and patterns of COVID-19 pneumonia. *Ultrasound Journal*. 2020;12(1):20-22.
- Piscaglia F, Stefanini F, Cantisani V, Sidhu PS, Barr R, Berzigotti A, et al. Benefits, Open questions and challenges of the use of ultrasound in the COVID-19 pandemic era. The views of a panel of worldwide international experts. *Ultraschall in Der Medizin*. 2020;41(3):228-236.
- Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti DF, et al. Proposal for international standardization of the use of lung ultrasound for patients with COVID-19: A simple, quantitative, reproducible method. *J Ultrasound Med*. 2020;39(7):1413-1419.
- Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus statement on reporting chest CT findings related to COVID-19. Endorsed by the society of thoracic radiology, the american college of radiology, and RSNA. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2):e200152.
- Revel MP, Parkar AP, Prosch H, Silva M, Sverzellati N, Gleeson F, et al. Revel MP, Parkar AP, Prosch H, et al. COVID-19 patients and the radiology department - advice from the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI). *Eur Radiol*. 2020;30(9):4903-4909.
- Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: Glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722.
- Marco A, Alberto P, Martina G, Andrea A, Marco D, Anna O, et al. Lung ultrasound may support diagnosis and monitoring of COVID-19 pneumonia. *Ultrasound Med Biol*. 2020;46(11):2908-2917.
- Rodrigues JCL, Hare SS, Edey A, Devaraj A, Jacob J, Johnstone A, et al. An update on COVID-19 for the radiologist - A British society of thoracic imaging statement. *Clin Radiol*. 2020;75(5):323-325.
- Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to duration of infection. *Radiology*. 2020;295(3):200463.
- Han X, Cao Y, Jiang N, Chen Y, Alwalid O, Zhang X, et al. Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pneumonia progression course in 17 discharged patients: Comparison of clinical and Thin-Section Computed Tomography features during recovery. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(15):723-731.
- Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in nanjing, China. *Sci China Life Sci*. 2020;63(5):706-711.
- Sezgin C, Gunalp M, Genc S, Acar N, Ustuner E, Oguz AB, et al. Diagnostic value of bedside lung ultrasonography in pneumonia. *Ultrasound Med Biol*. 2020;46(5):1189-1196.
- Unlukaptan I, Dogan H, Ozucelik D. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults. *J Pak Med Assoc*. 2020;70(6):989-992.
- Lu W, Zhang S, Chen B, Chen J, Xian J, Lin Y, et al. A clinical study of noninvasive assessment of lung lesions in patients with Coronavirus Disease-19 (COVID-19) by bedside ultrasound. *Ultraschall in Der Medizin*. 2020;41(3):300-307.
- Bonadia N, Carnicelli A, Piano A, Buonsenso D, Gilardi E, Kadhim C, et al. Lung ultrasound findings are associated with mortality and need for intensive care admission in COVID-19 patients evaluated in the emergency department. *Ultrasound Med Biol*. 2020;46(11):2927-2937.

29. Benchoufi M, Bokobza J, Anthony Chauvin A, Dion E, Baranne ML, Levan F, et al. Comparison between lung ultrasonography score in the emergency department and clinical outcomes of patients with or with suspected COVID-19: An observational multicentric study. *J Ultrasound Med.* 2023;42(12):2883-2895.
30. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time course of lung changes at chest CT during recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology.* 2020;295(3):715-721.
31. Wu J, Wu X, Zeng W, Guo D, Fang Z, Chen L, et al. Chest CT findings in patients with coronavirus disease 2019 and its relationship with clinical features. *Invest Radiol.* 2020;55(5):257-261.
32. Ye X, Xiao H, Chen B, Zhang SY. Accuracy of lung ultrasonography versus chest radiography for the diagnosis of adult community-acquired pneumonia: Review of the literature and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(6):1-9.
33. Castro-Sayat M, Colaïanni-Alfonso N, Vetrugno L, Olaizola, G, Benay, C, Herrera, F, et al. Lung ultrasound score predicts outcomes in patients with acute respiratory failure secondary to COVID-19 treated with non-invasive respiratory support: a prospective cohort study. *Ultrasound J.* 2024;16(1):20.
34. Xirouchaki N, Magkanas E, Vaporidi K, Kondili E, Plataki M, Patrianakos A, et al. Lung ultrasound in critically ill patients: Comparison with bedside chest radiography. *Intensive Care Med.* 2011;37(9):1488-1493.



Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisinde Bethesda 3 Kategorisindeki Hastaların Klinikopatolojik ve Cerrahi Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Üçüncü Basamak Hastane Deneyimi

Evaluation of Clinicopathological Features and Surgical Outcomes in Thyroid Fine Needle Aspiration Biopsy of Bethesda 3 Category Patients: A Tertiary Hospital Experience

İD Mehmet Baykan¹, İD Saliha Karagöz Eren¹, İD Mehmet Patmano¹, İD Tamer Ertan¹

¹Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Kayseri, Türkiye

ÖZET

Amaç: Tiroid nodülleri dünya çapında oldukça yaygın bir patolojidir. Tiroid ince iğne aspirasyon biopsisi (TİİAB) tiroid malignitelerinin tanısında önemli bir tanı aracıdır. Ancak sonuçları sınıflandırmak için kullanılan Bethesda Sistemi hastalar önemi belirlenemeyen atipi/belirsiz öneme sahip foliküler lezyon (ÖBA/ÖBFL) nodulün benign veya malign olarak sınıflandırmamaktadır. Bu nedenle bu hastalarda en iyi tedavinin belirlenebilmesi için bazı risk faktörlerinin bilinmesi gerekmektedir. Bu çalışmamızda ÖBA/ÖBFL nedeniyle opere edilen hastalarımızı radyolojik görüntü, patolojik sonuç ve yapılan cerrahi yöntem açısından değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Eylül 2018-Aralık 2021 tarihleri arasında TİİAB yapılan 1298 hastadan sitolojisi ÖBA/ÖBFL gelen ve opere edilen 144 hastayı retrospektif olarak radyolojik görüntü, patolojik sonuç ve yapılan cerrahi yöntem açısından inceledik.

Bulgular: TİİAB yapılan sitolojisi ÖBA/ÖBFL gelen ve opere edilen 144 hastanın 58 (%40) inin histopatolojisi malign olarak geldi. Tiroid nodüllerinin ultrason görüntü özelliklerini malign histopatoloji sonuçları ile karşılaştırdığımız zaman hipoekojen, mikrokalsifikasyon, düzensiz sınır ve hipervaskularite görüntülerinin malignite açısından anlamlı olduğu tesbit edildi ($p < 0.005$).

Sonuç: Cerrahi olarak doğrulanan nodüllerde malignite oranı bu çalışmada %40 olup bu oran Bethesda sınıflandırmasına göre yüksek olabilir. Hastalarda TİİAB histopatolojik sonucu ÖBA/ÖBFL ile birlikte hipoekoik yapıda, mikrokalsifikasyonlu, düzensiz kenarlı ve hipervasküler nodüller varsa cerrahi tedavi düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Malignensi, önemi belirsiz atipi, önemi belirsiz foliküler lezyon, tiroid ince iğne aspirasyon biopsisi, tiroid nodülü

ABSTRACT

Aim: Thyroid nodules are a very common pathology worldwide. Fine needle aspiration biopsy (FNAB) is a crucial diagnostic tool in identifying thyroid malignancies. However, the Bethesda System, used to categorize the results, cannot definitively classify patients with atypia/follicular lesion of undetermined significance (AUS/FLUS) nodules as benign or malignant. Therefore, it is essential to identify certain risk factors to determine the most appropriate treatment for these patients. This study aims to assess patients who underwent surgery for AUS/FLUS in terms of radiological appearance, pathological findings, and surgical approach.

Materials and Methods: We retrospectively examined 144 patients whose cytology showed AUS/FLUS and who underwent surgery, out of 1298 patients who had FNAB between September 2018 and December 2021. We analyzed their radiological appearance, pathological results, and surgical methods.

Results: The histopathology of 58 (40%) of the 144 patients who underwent FNAB, and had cytology results of AUS/FLUS and subsequently underwent surgery, was malignant. A comparison of ultrasound images of thyroid nodules with malignant histopathology revealed that hypoechoic, microcalcification, irregular border, and hypervascularity were significantly associated with malignancy ($p < 0.005$).

Conclusion: The malignancy rate in surgically confirmed nodules was 40% in this study, which was deemed high according to the Bethesda classification. If patients have hypoechoic, microcalcified, irregular-edged, and hypervascular nodules along with AUS/AUFL histopathological results on FNAB, surgical treatment should be considered.

Keywords: Atypia of undetermined significance, follicular lesion of undetermined significance, fine needle aspiration biopsy, malignancy, thyroid nodule

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Mehmet Baykan, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Kayseri, Türkiye **Email:** drmbaykan@gmail.com

Cite this article as: Baykan M, Karagoz Eren S, Patmano M, Ertan T. Evaluation of Clinicopathological Features and Surgical Outcomes in Thyroid Fine Needle Aspiration Biopsy of Bethesda 3 Category Patients: A Tertiary Hospital Experience. JAMER 2024;9(2):66-70.

Geliş Tarihi: 17.02.2024

Kabul Tarihi: 27.05.2024

Online Yayın: 16.08.2024

GİRİŞ

Tiroid hastalıklarının tanı ve takibinde ultrasonun önemli bir yeri vardır. Ultrasonografik olarak tespit edilen nodüllerin karakteri, sayısı ve boyutu bizlere nodül hakkında fikir verirken kesin tanı altın standart olan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) ile koyulmaktadır (1). Tiroiddeki nodülden alınan biyopsilerin sitopatoloji raporlarında ortak bir dil kullanmak için Bethesda sınıflandırılma sistemi geliştirmiştir.

Bu sınıflandırma ilk olarak 2007 yılında yayınlanmış ve günümüze kadar çeşitli revizyonlarla daha net bir hale getirilmeye çalışılmıştır. Bethesda sistemi altı gruba ayrılır; I: tanısal olmayan veya yetersiz grup, II: iyi huylu grup, III: önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz foliküler lezyon (ÖBA/ÖBFL) grubu, IV: foliküler neoplazm veya foliküler neoplazm için şüpheli grup, V: malignite şüphesi (tipik olarak papiller kanser) taşıyan grup ve VI: malignite grubu (1,2).

Bethesda sınıflandırmasında III grupta yer alan nodüller gri zonu oluşturmaktadır. Tiroid cerrahisinin vokal kord paralizisi, hematoma gibi komplikasyonları da göz önünde bulundurulduğunda total tiroidektomi mi yoksa lobektomi mi kararı burada karşılaşılan bir sorundur. Aynı zamanda total tiroidektomi hastalarının kalan hayatları boyunca tiroid hormon replasmanına mahkum olmaları da ayrı bir problem olmaktadır (3,4). Bu çalışmamızda hastanemize başvuran ve gri zonda yer alan Bethesda III grubundaki hastalarımızın radyolojik görüntü, patolojik sonuç ve yapılan cerrahi yöntem açısından sonuçlarını paylaşmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda Eylül 2018-Aralık 2021 tarihleri arasında Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğine başvuran, tiroid ultrasonunda nodül tespit edilen ve biyopsi yapılan hastalar taranarak yapılmıştır. TİİAB sonucu Bethesda III olarak raporlanan hastalar retrospektif incelenmiştir. Bu çalışma için hastanemiz etik kuruluna başvurulmuş 18.03.2021 tarih ve 339 sayı ile onay alınmıştır.

Hastaların verileri hastanemiz veri tabanı kullanılarak elde edilmiştir. Hastaların muayenesi sırasında; yaş, ailede tiroid hastalığı öyküsü, baş ve boyun radyasyonu, boyunda kitle, ses kısıklığı, yutkunma güçlüğü, solunum sıkıntısı, hipohipertiroidizm ve hipertiroidizm semptomları açısından değerlendirildi. Tam bir fizik muayene ve Kulak Burun Boğaz kliniği ile konsulte edilerek vokal kord muayeneleri yapıldı. Bu bulgulara hastane veri sisteminden retrospektif tarama ile ulaşıldı.

Kriterlerimize uyan 144 hasta tesbit edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, ultrasonografi sonuçları, yapılan ameliyatın tipi,

preoperatif sitopatoloji sonuçları, nodüllerin karakteri, tiroid stimulan hormon (TSH) seviyesi, ultrason görüntüleri ve postoperatif histopatoloji sonuçları kaydedildi. Tekrar ameliyat gerekip gerekmediği kayıt altına alındı. Ameliyat sonrası gelişen komplikasyonlar (geçici veya kalıcı hipokalsemi, geçici veya kalıcı sinir hasarı, yara yerinde hematoma gibi) açısından da postoperatif dönemdeki izlemleri incelendi.

Ultrasonografik olarak nodül sayısı, nodülün en geniş çapı (mm), nodül lokalizasyonu (sağ lob veya sol lob), nodül bileşeni (kistik, solid ve miks tip), ekojenite (izoekoik, hipoekoik, izo-hipoekoik, heterojen, anekoik ve hiperekoik), nodülün sınırı (düzenli veya düzensiz), kalsifikasyonlar (mikrokalsifikasyon, makrokalsifikasyon ve periferik makrokalsifikasyon), halo varlığı ve normal tiroid dokusuna göre kanlanma artışı açısından incelendi.

Ultrason eşliğinde TİİAB endikasyonu 2015 ATA klavuzuna göre yapıldı (1). Ultrason eşliğinde biyopsi 10 mm den daha büyük olan tüm solid tiroid nodüllerine veya 10 mm'den küçük ancak şüpheli ultrason bulguları içeren nodüllere 27 gauge iğne ve 20 mL'lik enjektör kullanılarak deneyimli girişimsel radyologlar tarafından uygulandı. Tüm yaymalar deneyimli patolojilerde değerlendirildi. Sitolojik sınıflandırma için Bethesda sistemi kullanıldı. Bethesda kategori III (ÖBA/ÖBFL) tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi.

İstatistiksel Analiz

Veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22 for Windows (SPSS® Inc. Chicago, IL, USA) programı kullanılarak değerlendirildi. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) veya minimum kategorik değişkenler sunulurken maksimum mutlak değerler ve yüzdeler olarak ifade edildi. Sürekli ve kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar Mann-Whitney U testi ile normal olmayan durumlar için dağıtılmış değişkenler olarak değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler (yaş, nodülün boyutu) ve son patoloji sonuçları t-testi ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan değişkenler için ortalama \pm standart sapma verilerek yapıldı. Grup farklılıklarını analiz etmek için ki kare testi uygulandı. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi ve elde edilen tahminler %95 güven aralıkları (CIs; düzeltilmiş odds ratio [OR'ler]) kesinliğini değerlendirmek için hesaplandı.

BULGULAR

Hastanemiz genel cerrahi kliniğine Eylül 2018-Aralık 2021 tarihleri arasında başvuran 1298 hastaya TİİAB yapıldı. Bethesda sınıflandırılmasına 6 ay ara ile TİİAB sonucuna göre Bethesda III (ÖBA/ÖBFL) olarak raporlanan 144 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda TİİAB

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik verileri

		TOTAL		BENİNG		MALİNG		p
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	20	13.8	11	12.7	9	22	0.062
	Kadın	124	86.2	75	87.3	49	78	
Yaş (yıl)		48.9+-14.2 (18-82)		46.7+-13.9 (18-72)		45.3+-14.5 (21-82)		0.475
Tiroid Stimulan Hormon (MIU/L)	<1	44	31	26	30	18	31	0.412
	1-5	92	63	52	62	40	69	
	>5	8	6	8	8	0	0	
Nodul Lokasyonu	Sol	72	50	48	55.9	24	41.3	0.345
	Sağ	72	50	38	44.1	34	58.7	
Nodul Sayısı	Tek	69	48	49	57	20	34	0.756
	Çoklu	75	52	37	43	38	66	
Nodul Boyutu (mm)		25.4+-10.1 (6-59)		27.8+-12 (6-59)		22.8+-8.6 (10-38)		0.325
Tümör Çapı (mm)						18.8+-8.6 (3-39)		
Operasyon Tipi	Sağ Lobektomi	5	3	5	6			
	Sol Lobektomi	9	7	9	11			
	Total Lobektomi	130	91	72	83	58	100	

yapılan hastalarda ÖBA/ÖBFL bulunan hasta oranı %11 idi (144/1298). Hastaların 20'si (%13.8) erkek, 124'ü (%86.1) kadın idi. Hastaların yaş ortalaması 48.9 idi. Erkek hastaların yaş ortalaması 50.9 (min: 21-max: 65 yıl), kadınların yaş ortalaması ise 48.5 (min: 18-max: 82 yıl) idi. Malignite oranı ÖBA/ÖBFL bildirilen 144 hastanın 58'inin postoperatif patoloji sonucu malign geldi (%40). Bu hastalardaki ortalama tümör çapı 18.8+-8.6 (3-39) mm idi. Postoperatif patoloji sonucu benign gelen hastaların yaş ortalaması 46.7 (min; 18 maks: 72), malign gelen hastaların yaş ortalaması 45.3 (min: 21 maks: 82) idi. Postoperatif patoloji sonucu malign gelenlerde erkeklerin oranı %22 kadınların oranı %78 idi. Benign ve malign gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. ÖBA/ÖBFL tanısı alan 144 hastanın 130'una total tiroidektomi yapılırken 14 hastaya tek taraflı nodül olması üzerine lobektomi yapıldı. Lobektomi

yapılan hastaların histopatoloji sonuçları benign olması sebebi ile tamamlayıcı tiroidektomi yapılmadı. Hiçbir hastamıza tamamlayıcı lobektomi yapılmadı (Tablo 1). Hastaların postoperatif histopatoloji sonuçları Tablo 2 de verilmiştir.

Ultrason korelasyonu ise hipoekojenite özellikleri (olasılık oranı [OR], 5.9610; %95 güven aralığı [CI], 2.2624-15.7064; p= 0.0003), düzensiz sınır (olasılık oranı [OR], 10.4000; %95 güven aralığı [GA], 3.7120-29,1377; p<0,0001), mikrokalsifikasyon (olasılık oranı [OR], 5.0000; %95 güven aralığı [CI], 1.9539-12.7951; p= 0.0008), hipervaskülarite (olasılık oranı [OR], 5.8610; %95 güven aralığı [CI], 2.562-18.7658; p= 0.0004) malign histopatoloji sonuçları ile tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde anlamlı iken solid yapı ve halo kaybının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi (Tablo 3).

Tablo 2. Nodüllerin histopatolojik sınıflaması

SONUÇLAR	n	%	TOPLAM		
BENİNG	Hashimoto Tiroidi	21	14		
	Folikuler Adenom	18	13		
	Nodüler Kolloidal Guatr	34	24	86	60%
	Hurttle Hücreli Adenom	13	9		
MALİNG	Folikuler Karsinom	2	1.00		
	Papiller Karsinom	32	22	58	40%
	Papiler Mikrokarsinom	24	17		
TOPLAM		144	100%		

Total tiroidektomi cerrahisi sonrası sadece 1 hastamızda hematoma meydana geldi. Hasta tekrar operasyona alındı. Postoperatif hematoma gelişen hastamızın tüm hastalara oranı %0.69 idi. Tiroid cerrahisinde bütün vakalarımızda sinir monitorizasyonu kullanıldı ve hiç bir hastamızda Rekurren sinir hasarı izlenmedi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada daha iyi yönetim ve tedavi stratejileri elde etmek için tiroid nodüllerinde malignite riskinin daha iyi tahmin edilmesine yönelik uygun bazı kriterler tanımlanması amaçlanmaktadır. Bu amaçla bu hasta gruplarında klinik ve ultrasonografik özelliklere sahip hastalar incelendi.

Tablo 3. Tiroid nodüllerinin sonografik özellikleri ile malignite arasındaki ilişki

		TOTAL		BENİGN		MALİGN		p
		n	%	n	%	n	%	
Solid Nature	Yes	105	73	60	71	45	78	0.396
	No	39	27	26	29	13	22	
Hipoekojen	Yes	65	45	25	29	40	69	<0.001
	No	79	55	61	71	18	31	
Mikrokalsifikasyon	Yes	47	32	15	17	32	55	<0.001
	No	97	68	71	83	26	45	
Düzensiz Sınır	Yes	41	28	6	7	35	60	<0.001
	No	103	72	80	93	23	40	
Halo Kaybı	Yes	65	45	44	51	21	37	0.295
	No	79	55	42	49	37	63	
Hipervaskularite	Yes	80	55	34	39	46	79	<0.001
	No	64	45	52	61	12	21	

Bethesda sınıflamasının öngörüsüne göre ÖBA/ÖBFL beklenen malignite oranı %5-15 arasındadır (5). Çalışmamızda TİİAB yapılan hastalarda ÖBA/ÖBFL bulunan hasta oranı %11 idi (144/1298). Bu oran literatür ile uyumludur. Çalışmamızda ÖBA/ÖBFL tanısı konan 144 hastanın histopatolojisinde 58 hastanın malign tanısı konmuştur. Bu oran %40 gibi yüksek bir orandır. Biz bunun sebebinin hastanemizin bölge hastanesi olması ve hastanemize başvuran hastaların endemik bölgelerden gelmesi olarak düşülmekteyiz. Bir diğer sebebiyse nodüllerin radyolojik ve klinik olarak malign özellik göstermesi, ÖBA/ÖBFL ile ilgili heterojen yapıların olması gösterilebilir. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda ÖBA/ÖBFL sitopatolojiye sahip hastaların histopatolojilerinin malign olma oranı %6-76 gibi geniş aralıklarda olduğu bulunmuştur (6-8). Bethesda sisteminin ÖBA/ÖBFL malignensi tahmin oranının tekrardan revize edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda malign tanı alan 58 hastamızın 56'sında papiller karsinom tespit edildi. Çeşitli yapılan çalışmalarda ÖBA/ÖBFL tanısı alan hastalarda en fazla tanı alan kanser tipi papiller karsinomdur (9,10). Bu bulgular literatür ile uyumludur.

Ultrason tiroid hastalıklarında çok önemli bir tanı aracıdır. Daha önceki yapılan çalışmalarda nodüllerde görülen düzensiz sınır, hipoekojenite, mikrokalsifikasyon, boy genişlik oranı, damarlanmada artış, nodül büyüklüğü gibi bazı faktörlerin malignitenin öngörülebilir kriterleri olduğu ifade edilmiştir (11-13). Bizim çalışmamızda yaş, cinsiyet, tiroid hormon düzeyi, nodül sayısı ve boyutunun malignite ile ilişkisi bulunamadı. Bazı çalışmalarda ÖBA/ÖBFL tanısı alan hastalara ait nodüllerin benign nodüllerden büyük olduğu tesbit edilmiş ve buna dayanarak ikinci bir TİİAB yapılmadan direk tiroidektomi tercih etmişlerdir (14). Bizim çalışmamızda hipoekojenite,

mikrokalsifikasyon, düzensiz sınır ve kanlanma artışı benign gruba göre malign grupta önemli ölçüde daha yüksekti (p <0,001). Kuru ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada da mikrokalsifikasyon, solid yapı, hipoekojenite, düzensiz sınırlar ve hipervaskularitenin malignite ile ilişkili olduğu düşünülmüş ve bu hastalarda cerrahi tedavi önerilmiştir (15). Hong MJ ve ark. (16) orta veya yüksek ultrasonografik malignite özelliklerine sahip nodüller için (Kore Tiroid Görüntüleme Raporlaması ve Verileri Sistemi) TİİAB'yi tekrarlamak yerine cerrahi önermektedir. Bu hastalarda malignite oranı %30 ila %90 şeklinde tespit edilmiştir. Bu hastalarda cerrahi yöntem lobektomi olmalıdır (3). Ancak bu yaklaşım klinik, ultrasonografik özellik, hasta tercihinine göre değişebilir. Çalışmamızda patolojisi malign gelen 144 hastanın 130 tanesine total tiroidektomi 14 hastaya ise lobektomi yaptık. Total tiroidektomi yapılma oranının yüksek olmasını hastaların ikinci defa cerrahi olma riskini kabul etmeyip total tiroidektomi tercih etmelerine ve cerrahların alışkanlıklarına bağlıyoruz.

Çalışmamızın tek merkezde, çok sayıda cerrahi ve patoloji ekipler tarafından yapılması, retrospektif bir çalışma olması ve ön arka nodul boyutu olmaması çalışmamızın kısıtlılığydı. ÖBA/ÖBFL grubu hastalarda malignite riskini değerlendirmek için moleküler testler yapılmadı. Çok merkezli prospektif daha fazla hastayla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Cerrahi olarak doğrulanan nodüllerde malignite oranı bu çalışmada %40 olup bu oran Bethesda sınıflandırmasına göre yüksek bulunmuştur. Hastalarda TİİAB histopatolojik sonucu ÖBA/ÖBFL ile birlikte hipoekoik yapıda, mikrokalsifikasyonlu, düzensiz kenarlı ve hipervasküler nodüller varsa cerrahi tedavi düşünülmelidir.

Etik Kurul Onayı: Kayseri Şehir Hastanesi Etik Kurulunun 18.03.2021 tarih ve 339 sayı ile onay alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Bu çalışmada yazarlar çıkar çatışması bildirmemektedir.

Finansal Kaynak: Yazarlar herhangi bir finansmanın sözü konusu olmadığını belirtmektedir.

Yazar Katkıları: Konsept – T.E., S.K.E.; Tasarım - T.E., M.B.; Veri Toplanması ve/veya İşleme – M.B., S.K.E.; Analiz ve/veya Yorum – S.K.E., M.B.; Literatür Taraması – M.P., M.B.; Makale Yazımı – M.B.

- follicular lesion of undetermined significance in thyroid fine needle aspiration. *Int J Endocrinol.* 2018 Jul 30;2018:4521984.
15. Kuru B, Atmaca A, Tarım IA, Kefeli M, Topgul K, Yoruker S, et al. Risk factors associated with malignancy and with triage to surgery in thyroid nodules classified as Bethesda category III (AUS/FLUS). *Eur J Surg Onc* 2016;42(1):87-93.
16. Hong MJ, Na DG, Baek JH, Sung JY, Kim JH. Cytologyultrasonography risk-stratification scoring system based on fine needle aspiration cytology and the Korean-thyroid imaging reporting and data system. *Thyroid* 2017;27(7):953-959.

KAYNAKLAR

1. Cibas ES, Ali SZ. NCI Thyroid FNA state of the science conference. the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol.* 2009;132:658-665.
2. Çakır B, Bilginer MC, Ozdemir D, Topaloglu O, Aydin C, Dumlu G, et al. Hemithyroidectomy seems to be a reasonable initial surgical approach in patients with cytological Bethesda category III thyroid nodules: An institutional experience. *Turkish Journal of Endocrinology & Metabolism* 2018; 22(2):57-63.
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
4. Erdem E, Gülçelik MA, Kuru B, Alagöl H. Comparison of completion thyroidectomy and primary surgery for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29:747-749.
5. Bernstein JM, Shah M, MacMillan C, Freeman JL. Institutionspecific risk of papillary thyroid carcinoma in atypia/follicular lesion of undetermined significance. *Head Neck* 2016;38:1210-1215.
6. Kholova I, Ludvikova M. Thyroid atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance: an indispensable Bethesda 2010 diagnostic category or waste garbage? *Acta Cytol.* 2014;58:319-329.
7. Carr R, Ustun B, Chhieng D. Radiologic and clinical predictors of malignancy in the follicular lesion of undetermined significance of the thyroid. *Endocr Pathol.* 2013;24:62-68.
8. Çelebi B, Taşdelen HA, Kurnaz E. Should encountering atypia of undetermined significance / follicular lesion of undetermined significance after thyroid biopsy lead to the operation?. *The European Research Journal* 2023;9(4):708-716.
9. Sahin M, Gursoy A, Tutuncu NB, Guvener DN. Prevalence and prediction of malignancy in cytologically indeterminate thyroid nodules. *Clin Endocrinol.* 2006;65:514-518.
10. Renshaw AA. Should "atypical follicular cells" in thyroid fine needle aspirates be subclassified? *Cancer Cytopathol.* 2010;118:186-189.
11. Gweon HM, Son EJ, Youk JH, Kim JA. Thyroid nodules with Bethesda system III cytology: can ultrasonography guide the next step? *Ann Surg Oncol.* 2013; 20:3083-3088.
12. Sippel RS, Elaraj DM, Khanafshar E, Kebebew E, Duh QY, Clark OH. Does the presence of additional thyroid nodules on ultrasound alter the risk of malignancy in patients with a follicular neoplasm of the thyroid? *Surgery* 2007;142:851-857.
13. Ryu YJ, Jung YS, Yoon HC, Hwang MJ, Shin SH, Cho JS, et al. Atypia of undetermined significance on thyroid fine needle aspiration: surgical outcome and risk factors for malignancy. *Ann Surg Treat Res.* 2014;86:109-114.
14. Hong SH, Lee H, Cho MS, Lee JE, Sung YA, Hong YS. Malignancy risk and related factors of atypia of undetermined significance/



COVID-19 Hastalarının Prognozunu Etkileyen Faktörler: Tek Merkez Deneyimi Factors Affecting the Prognosis of COVID-19 Patients: Single-Center Experience

Yekta Özkılıç¹, Esmâ Eren Eryılmaz², Zeynep Türe Yüce³, İlhami Çelik²

¹ Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Uşak, Türkiye

² Kayseri Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Kayseri, Türkiye

³ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Kayseri, Türkiye

ÖZET

Amaç: COVID-19 pandemisi tüm dünyada milyonlarca insanı etkiledi. Bu çalışmada, merkezimizde takip edilen COVID-19 tanılı hastaların klinik özellikleri ve tedavileri ele alınarak prognozu etkileyen faktörlerin tanımlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma retrospektif gözlemsel bir kohort çalışma olarak yapıldı. Eylül 2020 - Şubat 2021 tarihleri arasında COVID-19 tanısı konmuş hastanemizde yatarak takip ve tedavi edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar ve radyolojik bulguları ile aldıkları tedaviler kaydedildi. Hastaların klinik ağırlıkları ve 28. gün mortalite gelişimi kayıt altına alındı. Hafif-orta ve şiddetli-kritik seyir gösteren hastalar ile ölen ve sağ kalan hastalar arasında demografik veriler, altta yatan hastalıklar, laboratuvar bulguları, akciğer tutulum yüzdeleri ve tedaviler karşılaştırıldı. Bu parametrelerden hastalık seyri ve mortalite açısından yüksek risk faktörü olanlar belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya 500 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 63.01 ± 14.25 yıl olup çoğunluğunu %63.8 (n=319) erkekler oluşturmaktaydı. En sık saptanan semptom nefes darlığı %68.2 (n=341), en sık altta yatan hastalık diabetes mellitus %43.6 (n=218) idi. İleri yaş mortaliteyi arttırıcı risk faktörü olarak bulundu (OR: 1.048, %95 CI, 1.026-1.070, $p < 0.001$). Akciğer tutulum derecesi ortanca %40 (10-90) olan hastalar, %30 (5-90) olanlara göre mortalite açısından artmış riske sahipti (OR: 1.036, %95 CI, 1.024-1.049, $p < 0.001$). Kortikosteroid tedavisi mortaliteyi azaltıcı faktör olarak saptandı (OR: 0.484, %95 CI, 0.270-0.870, $p = 0.015$).

Sonuç: İleri yaş ve akciğer tutulum oranı yüksekliği mortalite artışı ile ilişkilidir. Antiviral tedaviler ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, kortikosteroid tedavisinin mortaliteyi azaltıcı etkisi olduğu gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, klinik seyir, mortalite, SARS-CoV-2

ABSTRACT

Aim: The global impact of the COVID-19 pandemic on a large population has been significant. This study seeks to analyze the prognosis of patients diagnosed with COVID-19 by examining their clinical features and the treatments they received while under observation at our facility.

Materials and Methods: The research was carried out as a retrospective observational cohort study. Data on demographic and clinical characteristics, laboratory and radiological findings, as well as treatments of patients diagnosed with COVID-19 and hospitalized in our facility between September 2020 and February 2021 were collected. The study recorded the clinical severity of the patients and the occurrence of mortality by the 28th day. A comparison was made between demographic information, underlying health conditions, laboratory results, lung involvement rates, and treatments among patients with mild-moderate and severe-critical conditions, as well as between patients who survived and those who did not. Based on these parameters, individuals with high-risk factors for disease progression and mortality were identified.

Results: The study included 500 patients, with a mean age of 63.01 ± 14.25 years, predominantly male (63.8%) (n=319). Shortness of breath was the most common symptom (68.2%) (n=341), and diabetes mellitus was the most prevalent underlying disease (43.6%) (n=218). Advanced age was identified as a risk factor for increased mortality (OR: 1.048, 95% CI, 1.026-1.070, $p < 0.001$). Patients with a median pulmonary involvement of 40% (10-90) had a higher mortality risk compared to those with 30% (5-90) (OR: 1.036, 95% CI, 1.024-1.049, $p < 0.001$). Additionally, corticosteroid treatment was associated with reduced mortality (OR: 0.484, 95% CI, 0.270-0.870, $p = 0.015$).

Conclusion: Enhanced mortality rates are linked to advanced age and a high degree of lung involvement. Although no significant correlation was identified between antiviral therapies and mortality, the administration of corticosteroids was found to decrease mortality rates.

Keywords: COVID-19, clinical course, mortality, SARS-CoV-2

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Yekta Özkılıç, Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Uşak, Türkiye **Email:** gulunaykt.57@gmail.com,
Cite this article as: Özkılıç Y, Eren Eryılmaz E, Türe Yüce Z, Çelik İ. Factors Affecting the Prognosis of COVID-19 Patients: Single-Center Experience. JAMER 2024;9(2):71-79.

Geliş Tarihi: 29.02.2024
Kabul Tarihi: 05.08.2024
Online Yayın: 16.08.2024

GİRİŞ

COVID-19 pnömonisi, asemptomatik seyir ile solunum yetmezliği arasında farklı klinik tablolar şeklinde seyredabilen, ölümlü sonuçlanabilen bir klinik durumdur. COVID-19 hastalarında şiddetli klinik seyir ve olumsuz sonuçları öngören konak faktörleri arasında erkek cinsiyet, ileri yaş ve önceden var olan komorbiditeler yer almaktadır (1).

Kritik seyir gösteren COVID-19 hastalarında ortaya çıkabilen sitokin fırtınası benzeri sendrom ile hiperinflamasyon durumu, hastada saptanan bazı klinik bulguların yanında inflamasyonun hassas göstergeleri olan akut faz reaktanları gibi biyokimyasal belirteçlerin artışı ile saptanabilmekte ve hastalık seyri takip edilebilmektedir (2).

COVID-19 ile etkin şekilde mücadele edebilmek için, Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) veya çoklu organ yetmezliği gelişmesi açısından yüksek riskli hastaların belirlenmesinde yol gösterecek belirteçlerin tanımlanması önem arz etmektedir. Hastalık ve komplikasyonlarının erken tanımlanması, kötü prognoz ve mortaliteyi artıran göstergelerin belirlenmesi; gecikmeden tedaviye başlanması ve tedaviye yanıtın yakından takibinde büyük önem taşımaktadır (1-4).

Bu çalışmada COVID-19 pnömonisi ile yatırılarak takip edilen hastalarda kötü prognoz ve yüksek mortalite ile ilişkili laboratuvar ve klinik parametreler araştırılarak, ağır-kritik hastalık seyri açısından yüksek riskli hastaların belirlenmesi ve erken bir şekilde en etkin tedaviye ulaşımının sağlanması ile prognozu etkileyen faktörlerin tanımlanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma tek merkezli, retrospektif gözlemsel bir kohort çalışma olarak 1 Eylül 2020 ile 1 Şubat 2021 tarihleri arasında COVID-19 tanısı ile Kayseri Şehir Hastanesi'nde yatarak takip ve tedavi edilen hastalarda yürütüldü. Çalışma Kayseri Şehir Eğitim Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 01.09.2022, Protokol no: 355).

Çalışmaya pandemi servis ve yoğun bakım ünitelerinde yatarak takip edilen toplam 500 hasta dahil edildi. En az bir nazo-orofarengal örnekte PCR test sonucu pozitif olan hastalar yatış tarihine göre çalışmaya alınarak; 250 servis, 250 yoğun bakım hasta sayısına ulaşıldığında tarama durduruldu. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından temin edilen COVID-19 PCR testleri, yetkili PCR laboratuvarınca DS Coronex (Gensutek, Türkiye), Biospeedy (Bioeksen, Türkiye) ve Diagnostix (RTA, Türkiye) kitleri kullanılarak Rotor Gene Q (Qiagen, Almanya) cihazında gerçek zamanlı (real-time), ters transkripsiyonlu polimeraz zincir tepkimesi (reverse transcriptase PCR/RT-PCR) ile çalışıldı.

Tekrarlayan hastane yatışları bulunan hastalarda yalnızca ilk yatış anındaki takip ve tedavileri değerlendirmeye alındı.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- En az bir nazo-orofarengal sürüntü örneğinde RT-PCR test sonucunun pozitif olması
- Pandemi servis ve yoğun bakım biriminde yatırılarak takip ve tedavi edilen hastalar
- 18 yaş ve üstü hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Ayaktan takip ve tedavi edilen hastalar
- 18 yaş altı olanlar
- Hastanede 48 saatten az süren yatış süresi
- Toraks bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları COVID-19 ile uyumlu ancak SARS-CoV-2 PCR test sonucu negatif olan hastalar

Hasta bilgilerine hastaların dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemi kayıtlarından ulaşıldı. Var olan sağlık kayıtları yukarıda belirtildiği şekilde dahil edilme ve dışlama kriterleri açısından tarandı. Hastalık teşhisi için U07.3 kodu kullanıldı.

Tüm hastaların demografik verileri (cinsiyet, yaş), altta yatan hastalıkları, başvuru anında mevcut olan belirtileri ve laboratuvar değerleri, tedavi süresince aldıkları ilaçlar ve toraks BT bulguları kaydedildi. Hastalar, hafif-orta ve şiddetli-kritik seyirli hastalık olarak iki gruba ayrıldı. Hafif-orta seyirli hastalık grubuna üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları mevcut olan veya akciğer parankiminde infiltrasyon olduğu halde oda havasında pulse oksimetri ile ölçülen periferik arteriyel oksijen saturasyonu (SpO₂) > %94 olan hastalar dahil edildi. Şiddetli-kritik seyirli hastalık grubuna ise SpO₂ < %94 olan ve oksijen desteği gereksinimi gösteren, solunum sayısı 30/dk üzerinde olan, akciğer tomografisinde parankimde %50'den fazla tutulum saptanan, solunum yetmezliği, çoklu organ yetmezliği, septik şok olan hastalar dahil edildi.

Hastalar takip ve tedavi süreçleri boyunca dahil olduğu en yüksek kategoriye göre gruplandırıldı. Akciğer parankim tutulumunun derecesi belirlenirken görsel nicelik sınıflandırılması kullanılarak tutulum yüzde olarak kaydedildi. Hafif-orta ve şiddetli-kritik hastalık sınıfına ait olan hastalar karşılaştırıldı. Yirmisekizinci gün mortalitesi görülen ve görülmeyen hastalar karşılaştırılıp çok değişkenli analiz yapılarak risk faktörleri belirlendi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY: USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiş olup, karşılaştırmalar için Ki-kare veya Fisher's Exact Test

analizi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğinin tespiti için Shapiro-Wilks testi ve histogram analizleri yapıldı. Parametrik veriler; ortalama±standart sapma şeklinde gösterilirken, gruplar arası anlamlılıklar Student t testi kullanılarak belirlendi. Parametrik olmayan veriler ise; ortanca (min-maks) şeklinde gösterilirken, gruplar arası anlamlılıklar Mann Whitney U testi kullanılarak belirlendi. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. p değeri $\leq 0,05$ olan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 500 hasta alındı. Hastaların demografik verileri, başvuru anındaki semptomları, altta yatan hastalıkları, aldıkları antiviral-antiinflamatuvar tedaviler, yaş aralıkları ve laboratuvar değerleri incelendi. Hastaların yaş ortalaması $63,01 \pm 14,25$ olarak bulundu. Hastaların 319 (%63,8)'i erkek, 181 (%36,2)'i ise kadındı. Hastaların 250'si servis, 250'si yoğun bakım ünitesinde takip edildi. Hastanede kalış süresi ortalama değeri $10,74 \pm 5,55$ gün idi.

Hastaların 354'ünde (%70,8) altta yatan hastalık sayısı en az bir iken, %43,8'ünde (219/500) iki ya da daha fazla alt hastalık mevcuttu. Eşlik eden alt hastalıklar sıklık sırasına göre; Diyabetes Mellitus (DM) %43,6 (218/500), hipertansiyon (HT) %29,4 (147/500), koroner arter hastalığı (KAH) %17,4 (87/500), kronik akciğer hastalığı %13,2 (66/500) ve kronik böbrek hastalığı (KBH) %6,6 (33/500) olarak saptandı.

Hastaların başvuru semptomları ise sıklık sırasına göre; nefes darlığı %68,2 (341/500), myalji %51,2 (256/500), öksürük %35 (175/500) ve ateş %8,8 (44/500) olarak belirlendi. Başvuru anında asemptomatik hastaların oranı ise %6,4 (n=32) idi.

Hastaların yatış süreleri boyunca aldıkları tedavilere bakıldığında; %92,4'ü favipiravir, %1,6'sı remdesivir, %1'i hidrosiklorokin ile tedavi edilmişti. Hastaların %5,2'si ise hiçbir antiviral tedavi almamıştı. Antiinflamatuvar tedavi olarak; hastaların %59,8'ine (299/500) kortikosteroid verilmişti. Bu hastaların arasında ise %37'sine (185/500) deksametazon, %26'sına (130/500) metilprednizolon tedavisi uygulanmıştı. Tosilizumab hastaların %11,4'üne (57/500) verilmişti. Tosilizumab alan hastaların %96,4'ü (55/57) ağır-kritik klinik seyir gösteren hasta grubuna aitti. Hastaların 77'si (%15,4) hafif-orta hastalık grubunda yer alırken, 423'ü (%84,6) şiddetli- kritik klinik bulgulara sahipti. Hastaların 125 (%25)'i kaybedilirken, 375 (%75) hasta şifa ile taburcu edildi. Hafif-orta ve şiddetli-kritik seyirli gruptaki hastaların demografik verileri, altta yatan hastalıkları, aldıkları tedaviler ve mortalitenin karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hafif-orta seyirli grubun yaş ortalaması $57,74 \pm 14,71$ iken şiddetli- kritik seyirli grupta yaş ortalaması $63,97 \pm 13,97$ idi ($p=0.001$). Bilinen bir alt hastalık bulunan hasta oranı; hafif-orta seyirli grupta %50,6 (39/77) iken, şiddetli-kritik seyirli grupta %74,5 (315/423) idi ($p < 0,001$). Altta yatan hastalık sayısı ise hafif-orta seyirli grupta hastaların %23,4'ünde, şiddetli-kritik seyirli hastaların %47,5'inde iki ya da daha fazla sayıda idi ($p < 0,001$).

Hafif-orta seyirli hastaların %7,8'ine (6/77) şiddetli-kritik seyirli hastaların ise %69,3'üne (293/423) kortikosteroid

Tablo 1. Hafif-orta ve şiddetli-kritik seyirli hastaların demografik verileri, altta yatan hastalıkları, tedaviler ve mortalitenin karşılaştırılması

	Hafif-Orta n=77 (%)	Şiddetli-Kritik n=423 (%)	p
Yaş, ortalama (\pm SD)	57.74 \pm 14.71	63.97 \pm 13.97	0.001
Altta yatan hastalık varlığı	39 (50.6)	315 (74.5)	<0.001
İki veya daha fazla altta yatan hastalık varlığı	18 (23.4)	201 (47.5)	<0.001
Altta yatan hastalıklar			
Diabetes mellitus	22 (28.6)	196 (46.3)	0.004
Hipertansiyon	13 (16.9)	134 (31.7)	0.009
Kronik akciğer hastalığı	5 (6.5)	61 (14.4)	0.088
Kardiyovasküler hastalık	11 (14.3)	76 (18.0)	0.433
Kronik böbrek hastalığı	5 (6.5)	28 (6.6)	1.000
Malignite	0 (0.0)	14 (3.3)	0.105
Akciğer Tutulum Derecesi (ortanca, min-maksimum)	10 (5-40)	40 (20-90)	<0.001
Antiviral Tedavi			
Hidrosiklorokin	1 (1.3)	3 (0.7)	0.593
Favipiravir	72 (93.5)	390 (92.2)	0.690
Remdesivir	3 (3.9)	5 (1.2)	0.081
Anti-inflamatuvar Tedavi			
Kortikosteroid	6 (7.8)	293 (69.3)	<0.001
Deksametazon	4 (5.2)	181 (42.8)	<0.001
Metilprednizolon	2 (2.6)	128 (30.3)	<0.001
Tosilizumab	2 (2.6)	55 (13.0)	0.008
Yoğun Bakım ünitesinde Yatış	0 (0.0)	250 (59.1)	<0.001
Mortalite	3 (3.9)	122 (28.8)	<0.001

Tablo 2. Şiddetli-kritik seyirli hastaların cinsiyet ve yaşa göre sınıflandırılması ve karşılaştırılması

Hasta Sayısı	Şiddetli-Kritik Hastalar			
		n	%	p
18-49 yaş	Kadın, n=31	18	58.1	0.002
	Erkek, n=55	48	87.3	
50-64 yaş	Kadın, n=60	41	68.3	0.003
	Erkek, n=111	97	87.4	
65-79 yaş	Kadın, n=66	56	84.8	<0.001
	Erkek, n=113	105	92.9	
80 yaş ve üstü	Kadın, n=24	20	83.3	<0.001
	Erkek, n=40	38	95.0	
Toplam	Kadın, n=181	135	74.6	<0.001
	Erkek, n=319	288	90.3	

tedavisi verilmişti (<0,001). Deksametazon hafif-orta seyirli grupta hastaların %5,2'sine (4/77), şiddetli-kritik seyirli grupta ise hastaların %42,8'ine (181/423) (<0,001); metilprednizolon hafif-orta seyirli hastaların %2,6'sına (2/77), şiddetli-kritik seyirli hastaların %30,3'üne (128/423) verilmişti (<0,001). Tosilizumab alan hastalara bakıldığında ise, hafif-orta seyirli hastaların %2,6'sı (2/77), şiddetli-kritik seyirli hastaların %13,0 (55/423)'ü almıştı (p=0,008). Şiddetli-kritik seyirle takip edilen hastaların %59,1'i (250/423) yoğun bakım ünitesinde takip edilmişti. Şiddetli-kritik seyirli hasta grubunda (%28,8) yirmisekiz günlük mortalite oranları hafif-orta seyirli gruba (%3,9) göre anlamlı oranda yüksek (p<0,001) bulundu.

Şiddetli-kritik seyir açısından yaş aralıklarına göre inceleme yapıldığında tüm yaş gruplarında erkek cinsiyet

kadınlara göre daha fazla oranda bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). Yaş aralıkları açısından (18-49, 50-64, 65-79 ve ≥80 yaş) değerlendirme yapıldığında ise yaş ilerledikçe şiddetli-kritik seyirli hasta oranının arttığı görüldü (Tablo 2).

Hastaların laboratuvar değerlerine bakıldığında; beyaz küre sayısı hafif-orta gruptaki hastalarda ortalama 5,90 (1,20-16,80)/ μ L, şiddetli-kritik seyirli hastalarda 7,50 (1,08-28,60) / μ L idi. Hafif-orta seyirli hastalarda şiddetli-kritik seyreden gruba göre beyaz küre sayısı daha düşük idi (p<0,001). Lenfosit sayısı hafif-orta seyredenlerde ortalama 0,56 (0,13-1,90) / μ L, şiddetli-kritik seyirli hastalarda 0,46 (0,01-1,98) idi. Şiddetli-kritik seyreden hastaların lenfosit sayısı daha düşük bulundu (p=0,038). Nötrofil/Lenfosit oranı hafif-orta seyirli grupta 10,96 (0,79-57,57), şiddetli-kritik seyreden

Tablo 3. Hafif-orta ve şiddetli-kritik seyirli hastalarda başvuru laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Laboratuvar Değerleri-ortanca (min-maksimum)	Hafif- Orta	Şiddetli- Kritik	p
Beyaz küre sayısı $\times 10^3$ / μ L	5.90 (1.20-16.80)	7.50 (1.08-28.60)	<0.001
Lenfosit $\times 10^3$ / μ L	0.56 (0.13-1.90)	0.46 (0.01-1.98)	0.038
Nötrofil/lenfosit oranı	10.96 (0.79-57.57)	20.92 (1.25-169.00)	<0.001
Kreatinin, mg/dL	0.70 (0.30-7.50)	0.90 (0.20-11.00)	<0.001
Aspartat aminotransferaz, U/L	23 (11-150)	33 (7-823)	<0.001
Alanin aminotransferaz, U/L	19 (7-142)	25 (3-404)	0.004
Laktat dehidrogenaz, U/L	228 (130-492)	345 (131-1572)	<0.001
C-reaktif protein, mg/L	7.50 (5.00-410.00)	71.00 (5.00-395.00)	<0.001
Ferritin, μ g/L	159 (4-3624)	540 (13-7923)	<0.001
D- dimer, μ g/L	248 (106-4198)	720 (87-9610)	<0.001
Fibrinojen, mg/dL	3940 (99-7970)	5580 (10-51800)	<0.001
Prokalsitonin, μ L	0.07 (0.02-1.30)	0.14 (0.01-45.90)	<0.001

hastalarda ise 20,92 (1,25-169,00) idi ($p<0,001$). AST değeri hafif-orta seyirli hastalarda ortalama 23 (11-150) U/L, şiddetli-kritik seyredenlerde 33 (7-823) U/L bulunmuş olup ağır-kritik seyirli grupta anlamlı olarak daha yüksek idi ($p<0,001$). Hafif-orta seyirli hastaların ALT değeri 19 (7-142) U/L, şiddetli-kritik seyredenlerde 25 (3-404) U/L olup aralarındaki fark anlamlı idi ($p=0,004$). Hafif-orta seyirli hastalarda LDH 228 (130-492) U/L, şiddetli-kritik seyirli hastalarda 345 (131-1572) U/L olup şiddetli-kritik seyreden grupta daha yüksek idi ($p<0,001$). Başvuru sırasında CRP değeri de hafif-orta seyirli hastalarda ortalama 7,50 (5,00-410,00) mg/L bulunmuş iken şiddetli-kritik seyredenlerde 71,00 (5,00-395,00) mg/L ($p<0,001$); D-Dimer hafif-orta seyirli hastalarda 248 (106-4198) µg/L, şiddetli-kritik seyirli hastalarda 720 (87-9610) µg/L ($p<0,001$); fibrinojen hafif-orta seyirli hastalarda 3940 (99-7970) mg/dL, şiddetli-kritik seyredenlerde 5580 (10-51800) mg/dL ($p<0,001$) olup şiddetli-kritik seyreden hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek olarak bulundular (Tablo 3).

Sağ kalım ve ölümlerle sonuçlanan hastaların demografik veri, altta yatan hastalık, akciğer tutulum derecesi ve

tedavilerinin karşılaştırılması Tablo 4'te gösterilmiştir. Buna göre ölen hastaların yaş ortalaması $69,84 \pm 11,88$ iken sağ kalan hastalarda yaş ortalaması $60,74 \pm 14,27$ olarak bulundu. Çok değişkenli analizde ileri yaş mortaliteyi artırıcı bir risk faktörü olarak bulundu (OR:1,048, %95 CI, 1,026-1,070, $p<0,001$).

Altta yatan hastalıklar incelendiğinde sağ kalan hastaların %65,8'inde (247/375) alt hastalık mevcut iken ölenlerin %85,6'sında (107/125) alt hastalık vardı ($p<0,001$). Sağ kalanların %39,7'sinde (149/375) iki ve daha fazla alt hastalık saptanmışken bu oran ölenlerde %56,0 (70/125) idi ($p=0,004$). DM varlığı sağ kalan hastalarda %38,9 (146/375) iken ölenlerde %57,6 (72/125) olarak bulundu. KBH sağ kalan hastaların %4,8 (18/375)'inde, ölen hastaların %12,0 (15/125)'inde saptandı. DM ve KBH varlığı ölen hastalarda daha yüksek oranda bulundu (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,005$).

Akciğer parankim tutulum derecesi sağ kalanlarda ortalama %30 (5-90) olarak bulunmuş iken ölen hastalarda %40 (10-90) idi. Ölenlerde akciğer tutulum derecesi daha yüksek idi ($p<0,001$). Akciğer tutulum derecesinin fazlalığı mortalite

Tablo 4. Sağ kalan ve ölen hastalarda demografik verilerin, altta yatan hastalıkların, akciğer tutulum derecesinin ve aldıkları tedavilerin karşılaştırılması.

	Sağ Kalanlar n=375	Ölenler n=125	p	Çok Değişkenli Analiz OR (95% CI), p
Yaş, Ortalama (± SD)	60.74±14.27	69.84±11.88	<0.001	1.048 (1.026-1.070), <0.001
Altta Yatan Hastalık Varlığı	247 (65.8)	107 (85.6)	<0.001	1.006 (0.486- 1.083), 0.987
İki veya daha fazla altta yatan hastalık varlığı	149 (39.7)	70 (56.0)	0.004	0.907 (0.527- 1.561), 0.726
Altta yatan hastalıklar				
Diabetes mellitus	146 (38.9)	72 (57.6)	0.001	1.055 (0.607- 1.834), 0.849
Hipertansiyon	107 (28.5)	40 (32.0)	0.461	
Kronik akciğer hastalığı	47 (12.5)	19 (15.2)	0.448	
Kardiyovasküler hastalık	61 (16.3)	26 (20.8)	0.247	
Kronik böbrek hastalığı	18 (4.8)	15 (12.0)	0.005	
Malignite	12 (3.2)	2 (1.6)	0.348	
Akciğer Tutulum Derecesi (ortalama, minimum- maksimum)	30 (5-90)	40 (10-90)	<0.001	1.036 (1.024- 1.049), <0.001
Antiviral Tedavi				
Hidroksiklorokin	3 (0.8)	1 (0.8)	1.000	
Favipiravir	348 (92.8)	114 (91.2)	0.559	
Remdesivir	6(1.6)	2(1.6)	1.000	
Anti-inflamatuar Tedavi				
Kortikosteroid	236 (63.4)	63 (49.2)	0.005	0.484 (0.270- 0.870), 0.015
Deksametazon	150 (40.3)	35 (27.3)	0.009	0.799 (0.434- 1.471), 0.472
Metilprednizolon	97 (26.1)	33 (25.8)	0.948	
Tosilizumab	50 (13.3)	7 (5.6)	0.018	0.664 (0.269- 1.639), 0.374
Hafif-Orta	2 (%2.7)	-		
Şiddetli-Kritik	48 (%16.1)	7 (%5.6)	0.003	

artışı açısından risk faktörü olarak bulundu (OR:1.036, %95 CI, 1.024- 1.049, p<0.001).

Hastaların aldıkları antiviral tedavilerin mortaliteye etkisi gözlenmedi. Anti-inflamatuvar tedaviler değerlendirildiğinde sağ kalanların %63.4'ü (236/375), ölen hastaların %49.2'si (63/125) kortikosteroid tedavisi almıştı (p=0.005). Kortikosteroid tedavisi almış olmak mortaliteyi azaltıcı risk faktörü olarak bulundu (OR:0.484, %95 CI, 0.270-0.870, p=0.015). Dekametazon sağ kalan hastalarda %40.3 (150/375), ölen hastalarda %27.3 (35/125) hastada kullanılmış iken (p=0.009); sağ kalan hastaların % 26.1 (97/375)'i, ölen hastaların %25.8 (33/125)'i metilprednizolon almıştı (p=0.948). Tosilizumab tedavisi ise sağ kalan hastaların %13.3 (50/375) ve ölen hastaların %5.6'sına (7/125) verilmişti (p=0.018). Şiddetli-kritik seyirli hasta grubunda sağ kalan hastaların %16.1'i tosilizumab almışken, ölenlerin %5.6'sı almıştı (p=0.003).

Ölen hastaların yaş aralığı ve cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde ölen hastalarda 65-79 yaş aralığında erkeklerde kadınlara göre mortalite oranı daha yüksek görüldü (p=0.003). Cinsiyetten bağımsız yaş aralıkları olarak (18-49, 50-64, 65-79 ve 80 yaş ve üstü) değerlendirme yapıldığında ise yaş ilerledikçe mortalite oranlarının da arttığı görüldü. Hastalarda mortalite oranı 18-49 yaş grubunda %4.6; 50-64 yaş grubunda %21.6; 65-79 yaş grubunda %31.8; 80 yaş ve üzeri hastalarda %42,1 oranında bulundu. Sağ kalan ve ölenlerde başvuru anındaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 5'te gösterilmiştir.

Beyaz küre sayısı ortancası sağ kalanlarda 6.90 (1.08-26.4) / μ L, ölenlerde 8.50 (2.00-28.6) / μ L idi. (p<0.001). Lenfosit sayısı ortanca değeri sağ kalan ve ölen hastalarda

sırası ile 0.52 (0.01-1.98) / μ L ve 0.38 (0.01-1.13) / μ L olarak saptandı (p=0.001). Nötrofil/Lenfosit oranı sağ kalanlarda 16.67 (0.79-149.00) iken ölenlerde 30.90 (3.00- 169.00) idi (p<0.001). Sağ kalanlarda kreatinin değeri 0.81 (0.20-11.00) mg/dl iken ölenlerde 1.10 (0.30-7.50) mg/dl olup, ölen hastalarda daha yüksek bulundu (p<0.001). Sağ kalanlarda AST ortanca 29 (7-284) U/L, ölenlerde 37 (11-823) U/L olup ölenlerde daha yüksek idi (p<0.001). ALT ortanca değeri sağ kalanlarda 22 (3-404) U/L, ölenlerde 25 (5-284) U/L olup aralarında anlamlı fark saptanmadı (p=0.214). Sağ kalanlarda LDH değeri 309 (130-849) U/L, ölenlerde 441 (168-1572) U/L olup ölen hastalarda daha yüksek idi (p<0.001). CRP sağ kalanlarda ortanca 45 (5-410) mg/L iken ölenlerde 103 (5-393) mg/L (p<0.001); ferritin ortancası sağ kalanlarda 361 (4-4316) μ g/L, ölenlerde 740 (13-7923) μ g/L (p<0.001); D-Dimer ortanca sağ kalanlarda 487 (87-9000) μ g/L, ölenlerde 1453 (143-9610) μ g/L (p<0.001); fibrinojen sağ kalanlarda 4990 (10-5180) mg/dL, ölenlerde 5980 (10-9920) mg/dL (p<0.001) olup ölen hastalarda daha yüksek olarak bulundular.

TARTIŞMA

COVID-19 salgını tüm dünyaya hızlı bir şekilde yayılarak önemli sağlık problemlerine yol açmıştır. Birçok önlem alınmaya çalışılmasına karşın milyonlarca insanda yüksek morbidite ve mortalite oranıyla sonuçlanmıştır. Bu durum en başta sağlık sistemi olmak üzere birçok alanda olumsuz sonuçlara yol açmıştır. COVID-19 tedavisinde bir takım gelişmeler sağlanmakla beraber halen kesin tedavisi bulunmamakta olup, hastalığın ciddi seyredebileceği hastaları öngörebilmek açısından hastaların klinik gidişinin iyi izlenmesine ve olumsuz seyri işaret edecek bazı parametrelerin bilinmesine ihtiyaç vardır. Bu şekilde

Tablo 5. Sağ kalan ve ölen hastalarda başvuru laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

Laboratuvar Değerleri- ortanca (min-maksimum)	Sağ Kalanlar	Ölenler	p
Beyaz küre sayısı $\times 10^9/\mu$ L	6.9 (1.08-26.4)	8.5 (2.0-28.6)	<0.001
Lenfosit $\times 10^9/\mu$ L	0.52 (0.01-1.98)	0.38 (0.01-1.13)	0.001
Nötrofil/Lenfosit oranı	16.67 (0.79-149.00)	30.90 (3.00-169.00)	<0.001
Kreatinin, mg/dL	0.81 (0.20-11.00)	1.10 (0.30-7.50)	<0.001
Aspartat aminotransferaz, U/L	29 (7-284)	37 (11-823)	<0.001
Alanin aminotransferaz, U/L	22 (3-404)	25 (5-284)	0.214
Laktat dehidrogenaz, U/L	309 (130-849)	441 (168-1572)	<0.001
C-reaktif protein, mg/L	45 (5-410)	103 (5-393)	<0.001
Ferritin, μ g/L	361 (4-4316)	740 (13-7923)	<0.001
D- dimer, μ g/L	487 (87-9000)	1453 (143-9610)	<0.001
Fibrinojen, mg/dL	4990 (10-5180)	5980 (10-9920)	<0.001
Prokalsitonin, μ L	0.10 (0.01-45.9)	0.23 (0.02-33.0)	<0.001

hastalığın kötü seyretmesi açısından yüksek risk altında olan hastaların önceden tahmin edilebilmesi tedavide kullanılacak tüm ilaçların gecikmeden uygun zamanda kullanılmasını sağlayacak ve sonuçta morbidite ve mortalitenin azalmasına çok büyük katkı sağlayacaktır(1,2).

COVID-19'da hastalığın şiddetli seyretmesi açısından yüksek riskli hastaları erken tanıyabilmek için farklı epidemiyolojik ve klinik özellikler incelenmiştir. Yapılan birçok çalışmada yaş ilerledikçe hastalığın şiddetli seyretme riskinin ve buna bağlı olarak da mortalite oranının arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda yatarak takip edilen tüm hastaların yaş ortalaması 63.01±14.25 yıl olarak bulundu. Şiddetli-kritik grupta bulunan hastaların yaş ortalaması (63.97±13.97 yıl) hafif-orta gruptaki hastalara (57.74±14.71 yıl) göre daha yüksekti (p=0.001). Mortalite oranının da yaş ilerledikçe arttığı görüldü. Karla ve arkadaşlarının (5) 70 çalışmayı kapsayan meta analizinde, hastaneye yatış riski açısından her yaş için %3.4, hastane içi mortalite açısından ise yaş başına %5.7 artış saptandığı belirtilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nden bildirilen bir çalışmada ise yatırılarak takip edilen 508 hastanın %20'si 20-44 yaş, %18'i 45-54 yaş, %17'si 55-64 yaş, %36'sı 65-84 yaş ve %9'unun 85 yaş ve üzeri olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada yoğun bakım ünitesinde takip edilme oranının da yaş arttıkça arttığı görülmüştür (20-44 yaş aralığında %2-4 iken 75-84 yaş aralığında %11-31). Vaka-ölüm yüzdelerinin de yaşla birlikte artış gösterdiği, en yüksek yüzde 85 yaş ve üzeri hastalarda (%10-%27) bulunurken, 20-54 yaş aralığında bu oranın %1'in altına düştüğü belirtilmiştir (6). Literatürde 423.117 hastayı içeren 42 çalışmanın metaanalizinde, ileri yaş yine mortaliteyi artırarak risk faktörü olarak bildirilmiştir (7). Birleşik Krallık'tan bildirilen 17.278.392 hasta içeren bir metaanalizde 80 yaş ve üzeri bireylerde ölüm riski, 50-59 yaş aralığındaki bireylere göre 20 kat artmış olarak bildirilmiştir (8). Amerika Birleşik Devletleri'nde de 12 Şubat ve 16 Mart 2020 arasında COVID-19 tanısı konan 2449 hasta incelenmiş; Çin'den gelen bulgulara benzer şekilde, meydana gelen ölümlerin %80'i 65 yaş ve üzeri hastalarda bildirilmiştir (6). İleri yaş gurubunda hastalığın daha şiddetli ve ölümcül seyretme olasılığındaki artış, altta yatan hastalık oranının da daha fazla oranda olmasına bağlı olabilir. Ayrıca yaşlanma CD4+ T ve CD8+ T hücrelerinin sayısını, B hücrelerinin fonksiyonlarını etkilemekte ve enfeksiyonlara karşı verilen bağışıklık yanıtının daha düşük olmasına yol açmaktadır (9). İleri yaş gurubundaki hastaların mümkünse yatırılarak takip ve tedavi edilmesi, takip için kullanılan parametrelerin daha sık aralıklarla izlenmesi; hastalığın ağır seyretme riskinin ve dolayısıyla mortalite oranının azalmasına neden olabilir. Ayrıca bu durum ileri yaş gruplarında aşılamanın önemini daha da ön plana çıkarmaktadır.

COVID-19'da hastaların akciğer parankim tutulum dereceleri, takiplerde gelişebilecek hastanın oksijen ihtiyacını ve hastalık prognozunu belirleyen önemli bir

faktördür. Bu çalışmada toraks BT tutulum yüzdesinin yüksek olması mortaliteyi artırıcı risk faktörü olarak saptandı (OR:1.036, %95 CI, 1.024-1.049, p<0.001). Li ve arkadaşlarının (10) 93 hasta içeren retrospektif çalışmasında her akciğer üç bölgeye ayrılarak [üst (karina üstü), orta (karina-alt pulmoner vene kadar), alt (alt pulmoner venin altı)] tutulum yüzdelerine göre puanlama yapmışlardır. Sağ kalan ve ölenlerde ilk beş gün için toraks BT skorlarında farklılık saptanmazken, beşinci günden sonraki toraks BT'lerde ölenlerin skoru daha yüksek olarak bulunmuştu. Seri toraks BT skorları hastalığın seyri esnasında nötrofil/lenfosit oranı, LDH düzeyleri, D-dimer ile pozitif korelasyon gösterirken; lenfosit sayısı ve yüzdesi ile negatif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Ruch ve arkadaşları (4) 572 hasta içeren retrospektif çalışmalarında toraks BT'de görsel nicelik kullanarak yüzdelerine göre akciğer tutulum derecelerini belirlemişlerdir. Akciğer tutulumu >%50 olan hastalarda <%25 olanlara kıyasla nötrofil ve CRP sayısını daha yüksek, lenfosit sayısını ise daha düşük olarak bulmuşlardır. Toraks BT tutulum yüzdesinin yüksek olmasının hastalığın ağır seyretmesinde risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda toraks BT tutulumu >%50 olan hastalara daha fazla oranda pulmoner emboli teşhisi konduğunu bildirmişlerdir. Toraks BT tutulumu COVID-19 hastalarında ilk tanı anında yardımcı olmakla beraber, prognostik faktör olarak hasta takiplerinde de kullanılabilir. Tutulum yüzdelerinin artışı hastanın takiplerinde oksijen ihtiyacının artabileceği, komplikasyon gelişebileceği (pnömotoraks, pulmoner emboli), hastalığın ağır seyredebileceği açısından uyarıcı olarak kabul edilebilir.

COVID-19'da tedavi aşamasında bir takım antiviral ilaçların yanında konakta oluşan aşırı ve uygunsuz hiperinflamatuvar cevabı baskılamak amacıyla antiinflamatuvar tedaviler kullanılmıştır. Bu çalışmada hastaların %59.8'ine kortikosteroid tedavisi verildiği saptandı. Hastaların %11.4'ü ise tosilizumab almıştı. Kortikosteroid tedavisi almış olmak mortaliteyi azaltıcı risk faktörü olarak saptandı. (OR:0.484, %95 CI, 0.270-0.870, p=0.015). Tosilizumab sağ kalan hastalarda ölenlere kıyasla (%13.3'e karşı %5.6) daha fazla oranda kullanılmıştı (p=0.018). Şiddetli-kritik seyreden hastalar içinde de sağ kalan hastalarda ölenlere göre (%16.1'e karşı %5.6) tosilizumab yine daha fazla oranda kullanılmıştı (p=0.003). Tosilizumab kullanımı mortaliteyi azaltmış iken istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Brezilya'da 41 yoğun bakım ünitesinde takip edilen 299 hastayı içeren, COVID-19 ile ilişkili ARDS gelişen hastalarda intravenöz deksametazonun, ventilatörsüz takip edilen gün sayısını artırıp artırmadığını belirlemek için bir çalışma planlanmıştır. İntravenöz deksametazon artı standart bakım kolunda ventilatörsüz gün (6.6 gün) sayısında, standart bakım koluna (4 gün) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu bildirmişlerdir (OR:2.26;

%95 CI, 0.2-4.38; p=0.040). Ancak 28 günlük mortalite açısından anlamlı bir fark bildirilmemiştir (11). Kritik seyirli 1703 hasta içeren bir meta-analizde ise; 678 hasta hidrokortizon, deksametazon veya metilprednizolon almışken 1025 hasta standart bakım veya plasebo almıştı. Kortikosteroid kolunda 222 (%32.7) hastada ölüm meydana gelmişken standart bakım kolunda 425 (%41.4) ölüm meydana gelmişti. Bu çalışmada sistemik kortikosteroid uygulamasının 28 günlük tüm nedenlere bağlı mortalitede azalmaya ilişkili olduğu bildirilmiştir (12). SARS-CoV-2 ile ilişkili ARDS gelişiminin nedenlerine bakıldığında, abartılı konak inflamatuvar yanıtının etkili olduğuna işaret eden çok sayıda kanıt vardır. COVID-19 seyrinde ilk aşama olan “viremik faz”dan sonra; hastaların bir kısmında monositler, nötrofiller, makrofajlar, akciğer endotel ve epitel hücrelerinden büyük miktarda inflamatuvar sitokinler üretilmeye başlar (örn., IL-6, IL-18, TNF- α , GM-CSF). İn vitro ve in vivo çalışmalarda, glukokortikoidlerin IL-1 β , TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri inhibe ettiği gösterilmiştir (13).

Randomize, kontrollü, açık etiketli RECOVERY çalışmasında 1964 hasta tosilizumab ve 2049 hasta standart bakım koluna alınmış olup tosilizumab dozu vücut ağırlığına göre belirlenmiştir (ağırlık >90 kg ise 800 mg; ağırlık >65 ve \leq 90 kg ise 600 mg; ağırlık >40 ve \leq 65 kg ise 400 mg ve ağırlık \leq 40 kg ise 8 mg/kg). Takip eden klinisyenin görüşüne göre cevap alınamadıysa 12-24 saat sonra ikinci bir doz uygulanabildiği bildirilmiştir. Tosilizumab kolunda 1964 hastadan 1647'si (%84) ve standart bakım kolunda 2049 hastadan 77'si (%4) en az bir doz tosilizumab (veya başka bir IL-6 antagonisti olan sarilumab) almıştı (14).

Tosilizumab, standart bakım koluyla karşılaştırıldığında 28 günlük mortalitede önemli bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (OR:0.85, %95 CI, 0.76–0.94, p=0.0028). Aynı zamanda 28 gün içinde hastaneden taburcu olma olasılığının da daha yüksek olmasıyla ilişkilendirilmiştir (%57'ye karşı %50; OR:1.22, 1.12–1.33, p<0.0001). Tosilizumabın yararının, oksijen tedavisi ihtiyacı gelişen COVID-19 hastaları için artık standart bakım olan sistemik bir kortikosteroid ile tedavi görenler arasında açıkça görüldüğünü bildirmişlerdir. Hipoksi gelişen ve sistemik inflamasyon bulguları olan COVID-19 hastalarında, sistemik bir kortikosteroid artı tosilizumab kombinasyonu uygulamasının; takiplerinde oksijen tedavisi gerektiren hastalarda mortaliteyi yaklaşık üçte bir oranında ve invaziv mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda neredeyse yarıya kadar azaltmasının bekleneceği gösterilmiştir (14).

On üç çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde 2120 hastanın %31.8'i tosilizumab alırken %68.2'sinin almadığı belirtilmişti. Mortalite riskinin tosilizumab alan hastalarda almayanlara göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (OR = 0.42, 95% CI, 0.26-0.69, p = 0.0005). Meta-analize dahil edilen çalışmalardan Somers ve arkadaşları (15) 24

saatten daha uzun mekanik ventilasyon desteği uygulanan hastalarda, tosilizumab tedavisinin yararının düşük olarak sonuçlanabileceğini belirtmişlerdir. Türkiye'den bildirilen düşük (<200 mg) ve yüksek doz (\geq 200 mg) tosilizumab'ın etkilerini karşılaştıran bir çalışmaya 160 hasta dahil edilmiştir. Kırk hasta kontrol grubunda bulunurken, yetmiş hastanın düşük doz tosilizumab, 50 hastanın ise yüksek doz tosilizumab aldığı bildirilmiştir. Mortalite oranının düşük doz tosilizumab alan hastalarda yüksek doz alan hastalara kıyasla daha az olduğunu bildirmişlerdir (%12.9'a karşı %30, p=0.008). İkincil enfeksiyon oranını da yüksek doz tosilizumab alanlarda, düşük doz alanlara ve kontrol grubuna göre daha yüksek oranda saptamışlardır (16). Bu nedenle, solunum fonksiyonlarında kötüleşme olan, ARDS gelişen, takiplerinde CRP değerinde artış görülen hastalarda (hiperenflamatuvar yanıt gelişen) hastalığın ağır seyretmesini önlemek açısından glukokortikoidler ve tosilizumab kullanılabilir. Hastaların semptom başlangıç zamanını ayrıntılı sorgulamak ve takiplerde biyobelirteçlerini dikkatli izlemek, hiperenflamatuvar fazı doğru saptayabilmek ve gerekli zamanda antiinflamatuvar kullanımı açısından önem arz etmektedir.

Sonuç

Çalışmamızda COVID-19 tanısıyla takipli hastalarda prognostik olarak kullanılacak laboratuvar değerleri; şiddetli-kritik hastalık ve mortalite gelişimi açısından etkili olan faktörler incelendi. Şiddetli-kritik seyirli COVID-19 hastalarında, hafif-orta seyirli hastalara göre, alt hastalık sayısı daha fazla, akciğer tutulum yüzdesi, yaş ortalaması ve akut faz reaktanları daha yüksektir. Antiviral tedaviler ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, kortikosteroid tedavisinin mortaliteyi azaltıcı etkisi olduğu gözlemlendi.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, Kayseri Şehir Eğitim Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. (01.09.2022/ 355)

Çıkar Çatışması: Bu çalışmada yazarlar çıkar çatışması bildirmemektedir.

Finansal Kaynak: Bu çalışma ile ilgili herhangi bir finansal kaynaktan yararlanılmamıştır.

Yazar Katkıları: Konsept – Y.Ö.; Tasarım - Y.Ö.; Denetleme – E.E.E., Z.T.Y., İ.Ç.; Veri Toplanması ve/veya İşleme – Y.Ö.; Analiz ve/veya Yorum – Y.Ö., E.E.E.; Literatür Taraması – Y.Ö., İ.Ç.; Makale Yazımı – Y.Ö., E.E.E., Z.T.Y.

KAYNAKLAR

1. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO clinical characterisation protocol: Prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985.
2. Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, et al. COVID-19: immunopathogenesis and immunotherapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020 Jul 25;5(1):128.
3. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 27:ciaa478.
4. Ruch Y, Kaeuffer C, Ohana M, Labani A, Fabacher T, Bilbault P, et al. CT lung lesions as predictors of early death or ICU admission in COVID-19 patients. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020 Oct 1;26(10):1417.e5-1417.e8.
5. Starke KR, Reissig D, Petereit-Haack G, Schmauder S, Nienhaus A, Seidler A. The isolated effect of age on the risk of COVID-19 severe outcomes: A systematic review with meta-analysis. *BMJ Global Health*. 2021 Dec 1;6(12):e006434.
6. CDC COVID-19 Response team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) - United States, february 12-March 16, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020 Mar 27;69(12):343-346.
7. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infectious Diseases*. 2021 Aug 21;21(1):855.
8. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020 Aug 20;584(7821):430-436.
9. Goronzy JJ, Weyand CM. Successful and maladaptive T cell aging. *Immunity*. 2017 Mar 21;46(3):364-378.
10. Li L, Yang L, Gui S, Pan F, Ye T, Liang B, et al. Association of clinical and radiographic findings with the outcomes of 93 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Theranostics*. 2020 May 15;10(14):6113.
11. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al; Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1307-1316.
12. Sterne JA, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta-analysis. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1330-1341.
13. Brattsand R, Linden M. Cytokine modulation by glucocorticoids: mechanisms and actions in cellular studies. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 1996;10 (Sup2):81-90.
14. Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, Brightling CE, Sarkar R, Thomas K, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial RECOVERY Collaborative Group. *medRxiv* 2021;02(11):21249258.
15. Sarfraz A, Sarfraz Z, Sarfraz M, Aftab H, Pervaiz Z. Tocilizumab and COVID-19: A meta-analysis of 2120 patients with severe disease and implications for clinical trial methodologies. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2021 Jun 28;51(3):890-897.
16. Celik I, Eryilmaz Eren E, Kilinc-oker A, Eren D, Yildiz M, Kanat A, et al. Low-dose tocilizumab is associated with improved outcome and a low risk of secondary infection in severe COVID-19 pneumonia. *International Journal of Clinical Practice*. 2021 Dec;75(12):e14997.



Recurrent Mucoepidermoid Carcinoma of the Maxillary Sinus Maksiller Sinüste Tekrarlayan Mukoepidermoid Karsinom

Selin Alacahan¹, Büşra Geçgil¹, Arife Beyza Doğan¹, Fatma Şenel¹, Hatice Karaman¹

¹ University of Health Sciences, Kayseri City Training and Research Hospital, Department of Pathology, Kayseri, Türkiye

ABSTRACT

Mucoepidermoid carcinoma is a type of cancer that originates in the salivary glands, and while it's most commonly found in the parotid gland, it can also occur in the maxillary sinus. This is a very rare location for the cancer, but it can present significant challenges. Our patient was admitted to the hospital presenting with nonspecific symptoms such as nasal obstruction and nasal bleeding. Following a histopathological and immunohistochemical examination of the biopsy, the diagnosis of was diagnosed as "mucoepidermoid carcinoma." Postoperative radiotherapy was administered due to the incomplete removal of the mass caused by its anatomical location. The tumor recurred in the patient after a two-year period. In this article, we present a case of recurrent mucoepidermoid carcinoma in the maxillary sinus.

Keywords: Maxillary sinus, mucoepidermoid carcinoma, recurrent

ÖZET

Mukoepidermoid karsinom, tükürük bezlerinde ortaya çıkan bir kanser türüdür ve en sık parotis bezinde bulunmasına rağmen maksiller sinüste de görülebilir. Bu kanser için çok nadir bir yerleşim yeridir, ancak önemli zorluklara yol açabilir. Hastamız burun tıkanıklığı ve burun kanaması gibi nonspesifik semptomlarla hastaneye kaldırıldı. Biyopsinin histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemesi sonrasında tanı "mukoepidermoid karsinom" olarak konuldu. Kitle anatomik konumundan dolayı tam olarak çıkarılmadığı için ameliyat sonrası radyoterapi uygulandı. Tümör iki yıllık bir süreden sonra hastada tekrarladı. Bu yazıda maksiller sinüste tekrarlayan mukoepidermoid karsinom vakasını sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Maksiller sinüs, mukoepidermoid karsinom, tekrarlayan

INTRODUCTION

Malignancies of the paranasal sinuses and nasal cavity account for less than 1% of all malignancies (1). The majority of tumors in the maxillary sinus are squamous cell carcinomas (2). Nonsquamous cell cancers of the maxillary sinus are rare (3). Although the exact pathogenesis is not fully understood, some studies have identified tobacco use, alcohol consumption, and previous exposure to radiation as potential risk factors (4). This type of cancer is twice as common in males as in females, with the most prevalent age range being 50-70 years old (5). Mucoepidermoid carcinoma (MEC) is a type of salivary gland cancer that can occur in various locations, including the maxillary sinus, which is a cavity in the facial area. The cancer is characterized by a mix of mucous-secreting cells and squamous cells. The prognosis of MEC depends on early detection, histological grade, and the clinical stage of the

tumor. Treatment options include surgery, radiotherapy, and chemotherapy (6). In this article, we present a case of recurrent mucoepidermoid carcinoma in the maxillary sinus.

CASE REPORT

An 82-year-old female patient was admitted to our hospital with complaints of nasal obstruction and intermittent nasal bleeding. Magnetic resonance imaging revealed a 4.5x3 cm lobular contoured mass lesion in the left maxillary sinus floor. The left maxillary sinus floor and medial and lateral walls showed an infiltrated appearance. An incisional biopsy was performed on the mass. The histopathological examination revealed cystic enlarged glands surrounded by mucinous epithelium, leading to a diagnosis of a biopsy was recommended for a definitive diagnosis. Subsequently,

Corresponding Author: Selin Alacahan, Kayseri City Hospital, Department of Pathology, Kayseri, Turkey **Email:** s_urhan5860@windowslive.com
Cite this article as: Alacahan S, Geçgil B, Doğan AB, Şenel F, Karaman H. Recurrent Mucoepidermoid Carcinoma of the Maxillary Sinus. JAMER 2024;9(2):80-83.

Received : 2023.12.26
Accepted : 2024.03.24
Online Published : 2024.08.16

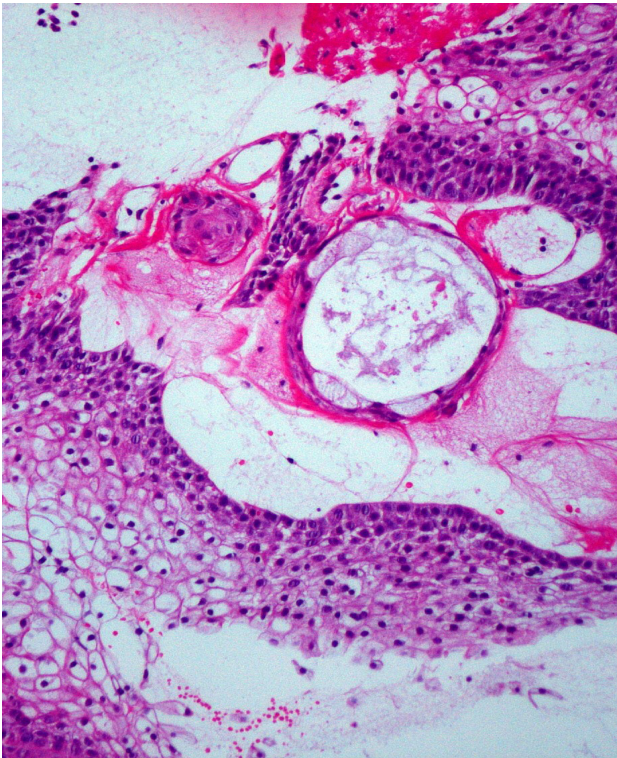


Figure 1. Cystic enlarged glands surrounded by mucinous epithelium in some areas (HEX40).

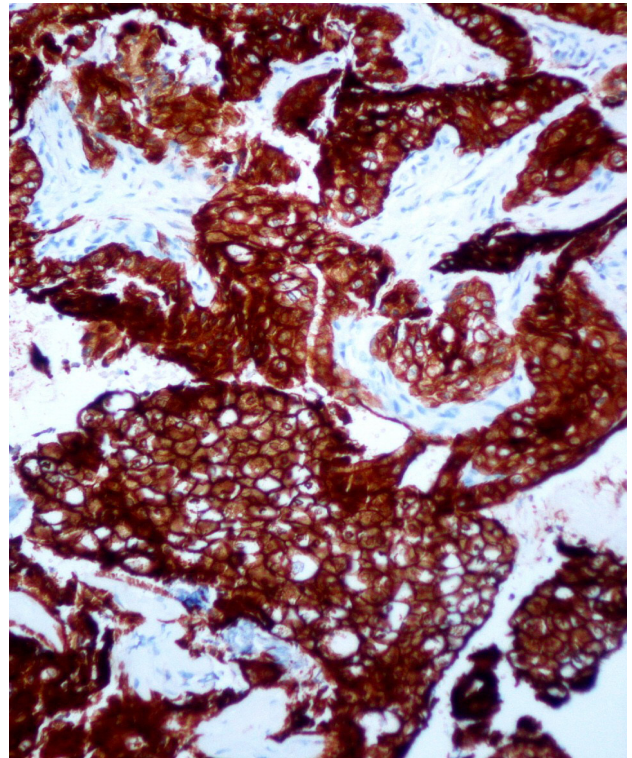


Figure 2. CK7 was positively stained in the epithelial areas (IHCx40)

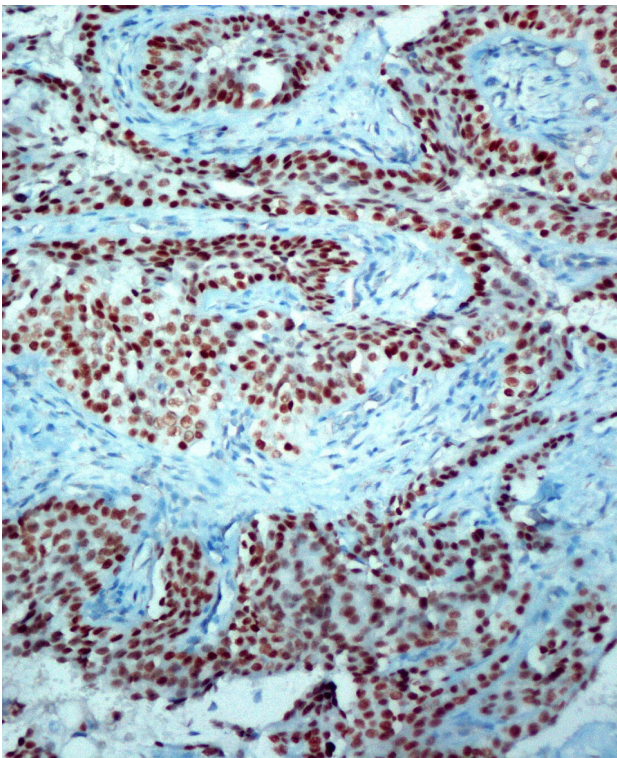


Figure 3. P63 was positively stained in the epithelial areas (IHCx40).

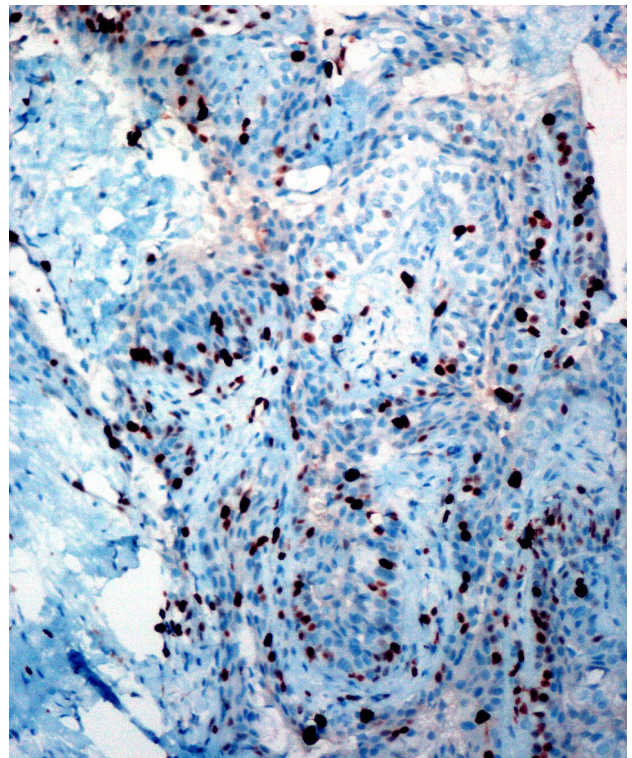


Figure 4. Ki-67 immunohistochemical staining (IHCx40).

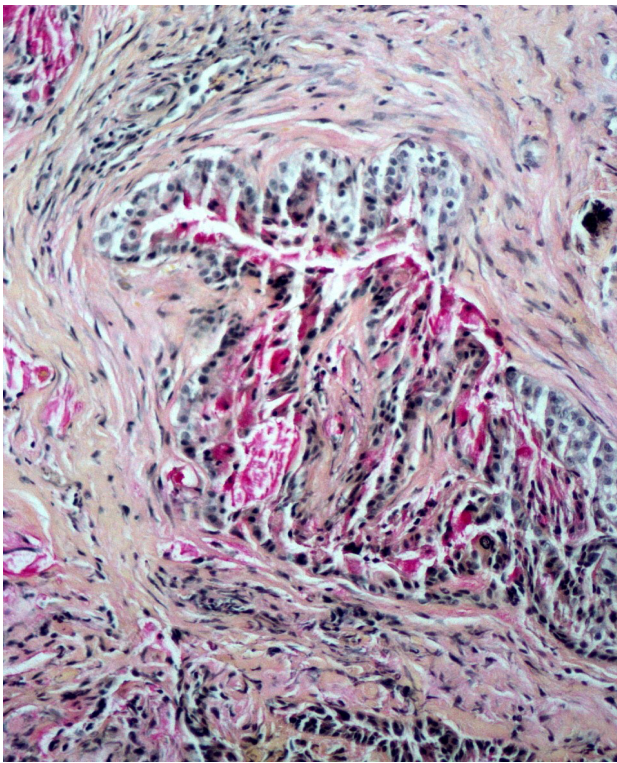


Figure 5. Mucinous areas stained positively with mucicarmine stain (Mucicarmine x40).

a 0.7-cm tissue sample was obtained from the patient.

The histopathological examination of this tissue revealed islands of squamous cells. Additionally, cystic enlarged glands surrounded by mucinous epithelium were observed in some areas (Fig. 1). Immunohistochemical examination showed positive staining for CK7 and P63 in the epithelial areas. The Ki67 proliferation index was approximately 5-10% (Figs. 2, 3, 4). Histochemically, mucinous areas stained positively with mucicarmine stain (Fig. 5). The case was reported as “mucoepidermoid carcinoma, intermediate grade” with these findings.

Subsequently, the patient received 12 cures of radiotherapy were administered to the patient’s symptoms recurred after two years. A PET/CT scan revealed intense hypermetabolism at the left maxilla floor, indicating a moderate hypermetabolic soft tissue increment area extending superiorly to the infraorbital section and nasal cavity. A biopsy was performed, and the histopathological and immunohistochemical examination results of a 0.7-cm tissue were consistent with the previous findings. The case was once again diagnosed as “mucoepidermoid carcinoma.”

DISCUSSION

Mucoepidermoid carcinoma is a malignant epithelial neoplasm that contains both mucus-secreting cells and epidermoid-type cells (7). MEC of the maxillofacial region

originates from the epithelium surrounding the maxillary sinus, salivary glands, or bones of the mandible (8).

Mucoepidermoid carcinoma is rare in the paranasal sinuses. In a study, the majority of 220 nasal and paranasal sinus carcinomas (126 cases) were squamous cell carcinomas. Others included adenoid cystic carcinoma (35 cases), undifferentiated carcinoma (30 cases), adenocarcinoma (25 cases), and MEC in only 4 cases, respectively (9). Mucoepidermoid carcinoma of the maxillary sinus is asymptomatic in the early stage. Nonspecific symptoms such as nasal obstruction, pain, nasal bleeding, facial swelling, and dysphagia can be observed (10).

Maxillary sinus malignancies are challenging tumors to treat and often have a poor prognosis (11). Surgical resection is complicated due to the tumor’s anatomical location. Achieving a negative surgical margin during resection is technically challenging, and radiotherapy is typically used for palliative treatment (12). In our case, complete surgical resection of the tumor was not possible, so postoperative radiotherapy was administered.

These tumors are often identified in advanced stages and lead to frequent local recurrence, with a 5-year survival rate of 36% (13). The tumor in our case also recurred after two years.

Early diagnosis is crucial for the prognosis of this tumor. MEC should also be considered in the differential diagnosis of maxillary masses.

Conclusion

MEC of the maxillary sinus is rare and causes nonspecific symptoms. Early diagnosis is crucial for the prognosis of MEC, so it should also be considered in cases of maxillary sinus tumors.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the subject for the publication of the study.

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest in this study.

Financial Disclosure: No financial support was received from any institution or organization for this study.

REFERENCES

1. Dulguerov P, Jacobsen MS, Allal AS, Lehmann W, Calcaterra T. Nasal and paranasal sinus carcinoma: are we making progress? A series of 220 patients and a systematic review. *Cancer*. 2001 Dec 15;92(12):3012-3029.
2. Osguthorpe JD, Richardson M. Frontal sinus malignancies. *Otolaryngol Clin North Am* 2001;34:269-281.

3. Bhattacharyya N. Survival and staging characteristics for nonsquamous cell malignancies of the maxillary sinus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:334-337.
4. 't Mannelje A, Kogevinas M, Luce D, Demers PA, Bégin D, Bolm-Audorff U, et al. Sinonasal cancer, occupation, and tobacco smoking in European women and men. *Am J Ind Med*. 1999 Jul;36(1):101-107.
5. Carrau RL, Myers EN, Johnson JT. Paranasal sinus carcinoma - diagnosis, treatment, and prognosis. *Oncology* 1992;6:43-50.
6. Bishop JA. Recently described neoplasms of the sinonasal tract. *Semin Diagn Pathol*. 2016 Mar;33(2):62-70.
7. Seifert G, Sobin LH. Histological typing of salivary gland tumours. In *International Classification of tumours*. New York: Springer-Verlag; 1991.
8. Brookstone MS, Huvos AG. Central salivary gland tumors of the maxilla and mandible: A clinicopathologic study of 11 cases with an analysis of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 1992;50:229-236.
9. Dulguerov P, Jacobsen MS, Allal AS, Lehmann W, Calcaterra T. Nasal and paranasal sinus carcinoma: are we making progress? A series of 220 patients and a systematic review. *Cancer*. 2001 Dec 15;92(12):3012-3029.
10. Stevens CM, Huang SH, Fung S, Bayley AJ, Cho JB, Cummings BJ, et al. Retrospective study of palliative radiotherapy in newly diagnosed head and neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 15;81(4):958-963.
11. Triantafyllou V, Maina IW, Kuan EC, Kohanski MA, Tong CC, Patel NN, et al. Sinonasal mucoepidermoid carcinoma: a review of the National Cancer Database. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019 Sep;9(9):1046-1053.
12. Barcello AN, Carvalbo CP, Teixeira DC, Machado JA, Barreiro AC, Barcellos TN. A rare case of mucoepidermoid carcinoma of the nasal septum. *Intl Arch Otorhinolaryngol*. Sao Paulo 2008;12(4):582-586.
13. da Cruz Perez DE, Pires FR, Lopes MA, de Almeida OP, Kowalski LP. Adenoid cystic carcinoma and mucoepidermoid carcinoma of the maxillary sinus: report of a 44-year experience of 25 cases from a single institution. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006 Nov;64(11):1592-1597.



Hemorajik Serebrovasküler Hastalık Sonrası Kontralateral Hiperhidrozis: Vaka Sunumu Contralateral Hyperhidrosis After Hemorrhagic Cerebrovascular Disease: A Case Report

İD Serhat Efdal Özbek¹, İD Havva Talay Çalış¹, İD Fatma Gül Ülkü Demir¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kayseri, Türkiye

ÖZET

Hiperhidroz, aşırı aktif ter bezlerinin neden olduğu aşırı terlemedir. Bireylerin yaşam kalitesini etkileyerek cilt enfeksiyonlarına, sosyal anksiyete bozukluklarına ve hastaların bakımında zorluklara yol açar. Hiperhidroz, birincil veya ikincil olabilir ve ikincil vakalar serebrovasküler hastalıklarla (SVD) bağlantılıdır. Bu vaka çalışması, hemorajik SVD ve hiperhidrozu olan 70 yaşında bir erkek hastayı tanımlamaktadır. SVD tanısından 18 ay sonra başlayan hiperhidrozu, gabapentin tedavisiyle düzelmeye gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Hemoraji, hiperhidrozis, inme

ABSTRACT

Hyperhidrosis is the excessive sweating caused by overactive sweat glands. It impacts individuals' quality of life, leading to skin infections, social anxiety disorders, and challenges in caring for patients. Hyperhidrosis can be primary or secondary, with secondary cases linked to cerebrovascular diseases (CVD). This case study describes a 70-year-old male patient with hemorrhagic CVD and hyperhidrosis. His hyperhidrosis, which began 18 months after the CVD diagnosis, showed improvement with gabapentin treatment.

Keywords: Hemorrhage, hyperhidrosis, stroke

GİRİŞ

Hiperhidrozis, ekrin ter bezlerinin hiperaktivitesine bağlı olarak deri yüzeyine salınan ter miktarının artmasıdır. İnsidansı tam olarak bilinmemekle birlikte yaklaşık %3'tür. Kişilerin, yaşam kalitesini etkilemekte ve deri enfeksiyonlarına, sosyal anksiyete bozukluklarına yol açmaktadır (1).

Hiperhidrozis, primer ya da sekonder nedenlerle olabilir. Primer hiperhidroz en sık görülen tiptir; avuç içi, ayak tabanı ve/veya aksillada lokalize aşırı terlemeyle karakterizedir. Genellikle emosyonel stresle tetiklenir. Ekrin bezlerde serebral korteksten gelen nöronal impulsların arttığı düşünülmektedir, gland yapısı normaldir. Sekonder hiperhidrozis ise lokalize veya generalize olabilir; genetik sendromlar, malignensi, serebrovasküler hastalıklar (SVH), enfeksiyonlar, ilaçlar

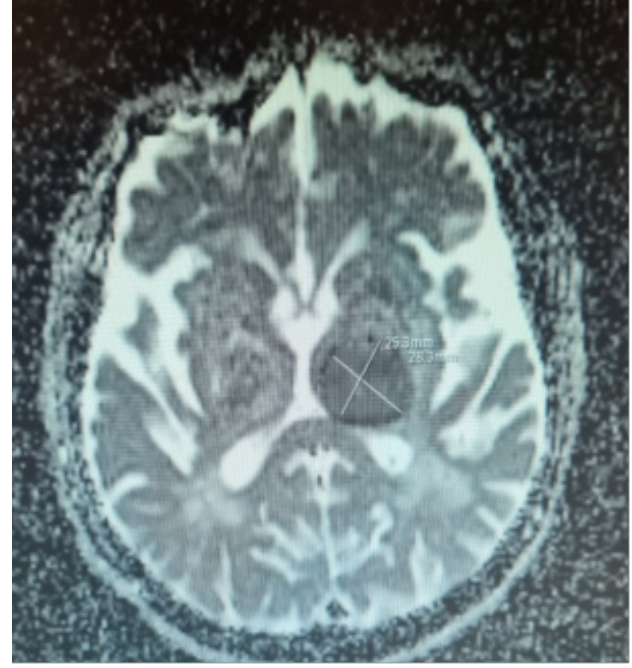
ve altta yatan birçok hastalıkla ilişkili olabilir (1). SVH'nin kontralateral tarafında terlemeyi kontrol eden inhibitör nöral yolun hasarlanması sonucu gelişen vücudun tek tarafındaki terleme hemihiperhidroz olarak adlandırılır (2). Mevcut literatürde SVH sonrası hiperhidrozis nadiren bildirilmiştir. SVH'de görülebilen otonom sinir sistemi bozuklukları; frontoparietal kortikal alanlarda ve beyin sapında merkezi otonomik ağın hasar görmesine veya hipotalamustan mezensefalon, pons ve medulla yoluyla omuriliğe inen otonomik yolların bozulmasına bağlanır (3). Sempatik sinir sistemi üzerindeki inhibisyonun kalkmasına bağlı gerçekleşen aktivasyona bağlı taşikardi, hipertansiyon, taşipne, terleme ve rijit postür gibi bir grup otonomik semptomlarla epizodik olarak ortaya çıkan sendrom olarak adlandırılan disotonomi veya paroksizmal sempatik hiperaktivite (PSH), SVH'nin nadir bir komplikasyonudur ve spontan hemorajik SVH

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Serhat Efdal Özbek, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kayseri, Türkiye **Email:** serhatefdal60@gmail.com
Cite this article as: Özbek SE, Talay Çalış H, Ülkü Demir FG. Contralateral Hyperhidrosis After Hemorrhagic Cerebrovascular Disease: A Case Report. JAMER 2024;9(2):84-87.

Geliş Tarihi: 08.12.2023
Kabul Tarihi: 03.04.2024
Online Yayın: 16.08.2024



Şekil 1. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) manyetik rezonans görüntülemesinde sol talamusta 28x25 mm sağ talamusta 11x5,5 mm boyutlarında difüzyonda kısıtlanma gösteren hematoma.



Şekil 2. Aşık difüzyon katsayısı (ADC) ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme manyetik rezonans görüntülemesinde bilateral talamusta difüzyonda kısıtlanma gösteren hematoma.

sonrası da görülebilir (4,5). Bizim hastamızda disotonomi bulgularından ön planda olan hiperhidrozis, otonomik yollardaki sudomotor liflerdeki bozukluğa bağlı ortaya çıkmaktadır.

Serebrovasküler hastalıklara sekonder hiperhidrozisin sıklığına dair net veriler olmamakla birlikte ısıya maruziyet sonucu %55-70'lere varan oranda iken, klinikte bu semptomun şikayet olarak yansması %1 civarında görülmektedir (6,7).

OLGU SUNUMU

Yetmiş yaşındaki erkek hasta, sağ vücut yarısında güçsüzlük ve sağ vücut yarısında aşırı terleme şikayeti ile tarafımıza Nisan 2023'te başvurdu. Hastanın yaklaşık 9 aydır sağ üst ekstremitte ve gövdede daha belirgin ve fazla miktarda olan özellikle de geceleri artan terlemesi mevcut. Sağ alt ekstremitedeki terleme minimal olup yüzde terleme olmuyor. Hastanın eşi tedavisiyle ilgileniyor, her gün çarşaf değiştirdiğini ve çok sık banyo yaptırmak zorunda kaldığını söylüyor. Aralık 2020'de hemorajik SVH geçiren hastanın idrar inkontinansı mevcut olup, gaita inkontinansı yok. Afazi var, disfaji yok. Nöbet öyküsü yok. Hastanın 2021 yılından beri diabetes mellitus ve hipertansiyonu mevcut. Kullandığı ilaçları; asetilsalisilik asit, essitalopram, tamsulosin, metoprolol, pantoprazol, amlodipin, metformin, doksazosin, propiverin, tizanidindir.

Fizik muayenesinde; hastanın bilinci açık, oryantasyon ve

kooperasyonu orta düzeyde mevcut. Kısa ve uzun oturması var. Ayakta 2 kişinin desteğiyle vertikalize. Dismetri var. Disdiadokinezi var. Brunstrom motor evrelemesi üst ekstremitte için evre 4, el için evre 4, alt ekstremitte için evre 3. HDSS (Hiperhidrozis Şiddet Skalası) ile terleme şiddeti derecelendirilebilir. Evre 1'de terleme bariz değil, günlük yaşantıyı hiç etkilemiyor. Evre 2'de terleme tolere edilebilir, günlük yaşantıyı kısmen etkiliyor. Evre 3'te terleme kısmen tolere edilebilir, günlük yaşantıyı sıklıkla etkiliyor. Evre 4'te terleme tolere edilemez, günlük yaşantıyı daima etkiliyor. Biz de hastamızı evre 4 olarak değerlendirdik.

Beyin bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesinde; sol talamusta 2 cm çapta geç dönem hemoraji ile uyumlu ılımlı hiperdens görünüm, buna eşlik eden perifokal vazojenik ödeme ait hipodansite izlenmiştir. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde; Sol talamusta 28x25 mm boyutlarında difüzyonda belirgin kısıtlanma gösteren, FLAIR sekansta BT'de hiperintens nodüler oluşum izlenmiştir (hematom). Sağ talamusta 11x5,5 mm ölçülen hematoma ile uyumlu nodüler alan izlenmiştir (Şekil 1,2).

Olgumuzda, tedavi için gabapentin kullandık. Dozunu kademeli olarak 1200 mg'a kadar arttırdık. Hastamızda terlemede azalma olduğunu, HDSS'nin evre 2'ye gerilediğini gözlemledik.

TARTIŞMA

Yılda yaklaşık iki milyon insan hemorajik SVH

geçirmektedir (8-10). İlk yıl takiplerinde bağımsız yaşamını devam ettirebilenlerin oranı %12'ye kadar düşmektedir ve ciddi bir morbidite oluşturmaktadır (11). SVH'de görülebilen otonom sinir sistemi bozuklukları; inen otonomik yolların bozulmasına bağlanır ve hiperhidrozis bu bozukluklardan biridir (3). SVH sonrası hiperhidroz ile alakalı literatür sınırlıdır. İnme sonrası hiperhidroz semptomun başlangıcı, enfarktüs sonrası birkaç günden aylar sonrasına değişebilirken, semptomların süresi de birkaç gün, hafta, ay ve yıllara kadar sürebilir (3).

SVH sonrası hiperhidrozisin başlangıç süresinin değişken olmasına dair literatürde net bir bilgi mevcut değildir. Lateral medullar enfarktüsün olduğu bir vaka serisinde başlangıç süresi 6-8 ay arasında sunulmuştur (12). Başka bir vaka serisinde ise iskemik SVH sonrası günler içinde hiperhidroz gelişebileceği bildirilmiştir (13). Bizim vakamızda başlangıç süresi 18 ay idi. Başlangıç süreleri arasındaki farklılığın sempatik sistem üzerindeki inhibitör etkinin kalkması sonucu aktivasyonun başlaması için gereken sürenin her hastada farklı olmasına bağlıyoruz. Olgumuzda başlangıç süresinin nispeten uzun olması, SVH başlangıcından aylar geçse de hiperhidrozun gelişebileceğini göstermektedir.

Korpelainen ve ark. (14) serebral enfarktüstü 1 ay ve 6 ay sonra yaptığı değerlendirmede; paretik tarafta paretik olmayan tarafa göre aşırı terleme olduğunu, ayrıca 40 hastanın 29'unda terlemede belirgin asimetri ortaya çıktığını tespit etmişlerdir. Korpelainen ve ark diğer çalışmalarında (6); başlangıçta hastaların %55'inde, 5 dakikalık ısıtma sonrasında %74'ünde ve 10 dakikalık ısıtma sonrasında %77'sinde vücudun paretik tarafında belirgin hiperhidroz olduğu tespit edilmiştir. Bizim olgumuzda literatüre benzer şekilde hiperhidroz talamik lezyonun kontralateralinde yani paretik tarafta idi.

Zhenxing Li ve ark. (5) yaptığı bir çalışmada 548 hemorajik SVH geçiren hastanın sadece 12'sinde hiperhidrozis tanımlandı. Bu hastalarda daha önce hemorajik inme geçirmiş olmak, erken trakeostomi açılmış olması, acil beyin cerrahisi geçirilmesi, karaciğer fonksiyon bozukluğu, hematoma hacminin büyüklüğü, pupil anormalliği, başlangıçtaki Glaskow Koma Skalası düşüklüğü önemli risk faktörleri olarak bulunmuştur. Bizim hastamızda bu risk faktörlerinden sadece hemorajik inme mevcuttu.

Talamik, hipotalamik, pontin, medulla oblongata ve serebral hemisferik enfarktüste yaklaşık %1 insidansla inme literatüründe kontralateral hiperhidroz nadiren bildirilmektedir (3). Labar ve ark. (7), 633 ardışık inmeli hastayı incelediğinde 6 unilateral hiperhidroz vakası sunmuştur. Bilateral talamik ve serebellar hemorajji geçiren bir hastada hiperhidroz semptomu da olan PSH

bildirilmiştir (15). Bizim olgumuzda da bilateral talamik hemorajji mevcut olması etiolojide hemorajjiye sekonder hiperhidrozisi ön plana çıkarmıştır.

İnme sonrası hiperhidrozun spontan olabileceği veya stres, egzersiz, enfeksiyon, ısıya maruz kalma veya çaba ile tetiklenebileceği bilinmektedir. Ayrıca diyabetes mellitus veya antidiyabetik ve antidepresan ajanlar da hiperhidroza neden olabilir, ancak ilaca sekonder hiperhidroz genellikle tek taraflı olmaz (16). Bizim hastamızdaki hiperhidroz için diyabet ve kullandığı ilaçlar tetikleyici faktör olabilirdi, ancak hastanın diyabeti regüle idi, ilaçlar da asimetric terlemeye yol açmamaktadır. Hastanın kullandığı essitalopram ilacını kullanmaya başladıktan 7 ay sonra şikayetleri olmuştur. Tizanidin gibi hipohidroz yapan ve metoprolol, propiverin gibi hiperhidroz tedavisinde kullanılan ilaçları da kullanması etiolojide ilaca bağlı hiperhidrozu düşündürmedi (17). Bu sebeple ve literatürde SVH sonrası görülen hiperhidrozis vakalarından ötürü vakamızdaki hiperhidrozun hemorajik SVH ile ilişkili olduğu düşünüldü. Terleme şiddetinin düzeyi ile alakalı veriler literatürde sınırlı olup hastamızı değerlendirdiğimizde HDSS evre 4 olduğunu kaydettik.

İdiyopatik şiddetli terleme şikayeti olan ilerlemiş kanserli dokuz hasta gabapentin (600-1.800 mg/gün) ile tedavi edilmiştir. Tüm hastaların tedaviye yanıt verdiği; beş hastada geçici uyusukluk yaşandığı gözlenmiştir (18). Biz de hastamızın tedavisi için gabapentin başladık. Gabapentin 600 mg dozundan başlanarak 2 hafta içinde kademeli olarak 1200 mg a kadar arttırıldığında terleme şikayetinde azalma ve HDSS evre 2'ye gerileme kaydettik. Farklı bir etiolojide gabapentinin hiperhidrozis için kullanımını kaydettik. Gabapentin, voltaj kapılı kalsiyum kanallarının α 2-delta alt birimine bağlanarak eksitator nörotransmitterlerin presinaptik salınımını inhibe eder (19). Mevcut literatürde gabapentinin hiperhidrozisdeki etki mekanizması bilinmemektedir. SVH sonrası sempatik sistem üzerindeki inhibisyonun kalkmasına bağlı gelişen hiperhidrozisde, gabapentinin sudomotor liflerdeki eksitator nörotransmisyonu azaltarak etki ettiğini düşünmekteyiz.

Sonuç

Hemorajik SVH sonrası hemihiperhidrozis nadir görülen bir olgudur. Nadir görülen bu durumu, terleme şiddeti düzeyini, başlangıç süresini ve gabapentinin hiperhidrozda farklı bir etiolojide kullanımını sunmayı amaçladık. Olgumuzda olduğu gibi özellikle hemorajik SVH sonrası, terleme şikayeti ile başvuran hastalarda hiperhidrozis tanısı akılda bulundurulmalıdır. SVH sonrası aradan aylar geçse de ortaya çıkabilir. Hasta ve yakınlarının konforunu olumsuz yönde etkileyen bu patolojinin doğru tanı ve uygun tedavi hastanın yaşam kalitesini artıracaktır.

Yazılı Onam: Hastadan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmektedir.

Gabapentin in the treatment of severe sweating experienced by advanced cancer patients. *Support Care Cancer*. 2006;14(4):389-391.

19. Russo M, Graham B, Santarelli DM. Gabapentin-Friend or foe? *Pain Pract*. 2023;23(1):63-69.

KAYNAKLAR

- Önder M, Aksoy G. Hiperhidroz/Hyperhidrosis. *Turkderm: Turk Arch Dermatol Venereol*. 2011;45(1):2.
- Faruqi S, Redmond G, Ram P, Owens VB, Sangster G, Barrett JA. Hemihyperhidrosis in cerebral infarction. *Age Ageing*. 2004;33(5):514-515.
- Ohn MH, Ohn KM, Yin KN, Guang TY, Luen NP, Bing CL. Unilateral Hemihyperhidrosis in a stroke patient and literature review on its clinicoanatomical correlation. *Borneo J Med Sci*. 2020;14(2):41.
- Baguley IJ, Perkes IE, Fernandez-Ortega J-F, Rabinstein AA, Dolce G, Hendricks HT, et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury: consensus on conceptual definition, nomenclature, and diagnostic criteria. *J Neurotrauma*. 2014;31(17):1515-1520.
- Li Z, Chen W, Zhu Y, Han K, Wang J, Chen J, et al. Risk factors and clinical features of paroxysmal sympathetic hyperactivity after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Auton Neurosci*. 2020;225:102643.
- Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Myllylä VV. Hyperhidrosis as a reflection of autonomic failure in patients with acute hemispherical brain infarction. An evaporimetric study. *Stroke*. 1992;23(9):1271-1275.
- Labar DR, Mohr JP, Nichols FT 3rd, Tatemichi TK. Unilateral hyperhidrosis after cerebral infarction. *Neurology*. 1988;38(11):1679-1682.
- Naghdi S, Ansari NN, Mansouri K, Hasson S. A neurophysiological and clinical study of Brunnstrom recovery stages in the upper limb following stroke. *Brain Inj*. 2010;24(11):1372-1378.
- McConaghy JR, Fosselman D. Hyperhidrosis: Management options. *Am Fam Physician*. 2018;97(11):729-734.
- Cordonnier C, Demchuk A, Ziai W, Anderson CS. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. *Lancet*. 2018;392(10154):1257-1268.
- Van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2010;9(2):167-176.
- Rousseaux M, Hurtevent JF, Benaim C, Cassim F. Late contralateral hyperhidrosis in lateral medullary infarcts. *Stroke*. 1996;27(5):991-995.
- Kim BS, Kim YI, Lee KS. Contralateral hyperhidrosis after cerebral infarction. Clinicoanatomic correlations in five cases. *Stroke*. 1995;26(5):896-899.
- Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Myllylä VV. Asymmetric sweating in stroke: a prospective quantitative study of patients with hemispherical brain infarction. *Neurology*. 1993;43(6):1211-1214.
- Di Luca DG, Mohny NJ, Kottapally M. Paroxysmal sympathetic hyperactivity with dystonia following non-traumatic bilateral thalamic and cerebellar hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2019;30(3):688-689.
- Akbaş A, Kiliç F. Investigation on aetiological factors in patients with hyperhidrosis. *Cutaneous Ocular Toxicology*. 2018;37(4):344-349.
- Cheshire WP, Fealey RD. Drug-induced hyperhidrosis and hypohidrosis: incidence, prevention and management. *Drug Saf*. 2008;31(2):109-126.
- Porzio G, Aielli F, Verna L, Porto C, Aloisi P, Cannita K, et al.

Yazarlara Bilgi

GENEL BİLGİLER

Journal of Anatolian Medical Research (JAMER): Kayseri Şehir Hastanesi'nin tümüyle elektronik ve ücretsiz, senede 3 kez yayımlanan süreli ve bilimsel yayın organıdır. Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir. Bütün tıp ve ilgili sağlık alanlarının klinik uygulamaları hakkında orijinal araştırma ve klinik gözlemler yayımlanır. Yeni tekniklerin ve tedavi yöntemlerinin etkinliğini tanımlayan araştırma makalelerine yayın önceliği verilir. JAMER, Araştırma Makalesi, Olgu Sunumu, Derleme, Yorum, Editöre Mektup ve Cevaplarını yayımlar.

- Araştırma Makalesi

Yeni ve önemli temel veya klinik bilgi sunar, önceki çalışmaları genişletir ve ilerletir veya klasik bir konuda yeni bir yaklaşım getirir. Başlık sayfası, Yazarlar ve adresleri, Özet, Anahtar Kelimeler, Giriş, Gereç ve Yöntemler, Etik konular, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Etik, Çıkar çatışması, Finansal destek, Yazar Katkıları, Teşekkür (varsa), Kaynaklar, Şekiller (en fazla 5 adet), Şekil açıklamaları, Tablolar (en fazla 5 adet) ve Tablo açıklamalarından oluşur. Araştırma makaleleri için ana metin (özet ve kaynaklar hariç) 5000 kelimeyi, kaynakların sayısı ise 40'ı geçmemelidir.

- Olgu Sunumları

İlgili olguları, yeni fikirleri ve teknikleri tanımlar. Olgu sunumu; Başlık, Yazarlar ve adresleri, Özet, Anahtar Kelimeler, Giriş, Olgu sunumu, Tartışma, Sonuç, Hasta onamı, Çıkar çatışması, Finansal destek, Yazar Katkıları, Teşekkürler (varsa), Referanslar, Şekiller (en fazla 3 adet), Şekil açıklamaları, Tablolar (en fazla 3 adet) oluşmaktadır. Olgu raporları için ana metin (özet ve kaynaklar hariç) 2000 kelimeyi, kaynakların sayısı ise 20'yi geçmemelidir.

- Derleme

Yayın Kurulu, belirli bir konu hakkında bilgili ve uygun bir şekilde yazmaya yetkin mesleki deneyime sahip bir yazarı davet eder. Derleme; Başlık, Yazarlar ve adresleri, Özet, Anahtar Kelimeler, Giriş, Ana Bölümleri, Alt Bölümleri, Sonuç, Etik, Çıkar çatışması, Finansal destek, Yazar Katkıları, Teşekkür (varsa), Kaynaklar, Şekiller (en fazla 5 adet), Şekil açıklamaları, Tablolar (en fazla 5 adet) ve Tablo açıklamalarından oluşur. Olgu raporları için ana metin (özet ve kaynaklar hariç) 5000 kelimeyi geçmemelidir. Kaynak sayısında bir sınırlama yoktur.

- Editöre mektup

JAMER Editörler Kurulu'nun onayı ile yayımlanır. Mektup, açık ve yorum getirilen makale ile ilişkili olmalıdır. Editöre mektup; 500 kelime, 1 tablo ve 5 kaynak ile sınırlıdır.

- Eleştiri/Yorum

Bir Eleştiri/Yorum, Başlık, Yazarlar, adresleri, Özet, Anahtar Kelimeler, Giriş, Tartışma, Sonuç, Etik Konular, Çıkar Çatışması, Teşekkür (varsa), Referanslar, Şekil Açıklamaları, Şekiller ve Tablolardan oluşur. Yazılar 2000 kelime ile sınırlandırılmalıdır.

MAKALELERİN HAZIRLANMASI

Makaleler, "The Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals - International Committee of Medical Journal Editors" (www.icmje.org) kurallarına uygun olarak Türkçe veya İngilizce olarak hazırlanmalıdır.

Makaleler ".doc" formatında sunulmalı ve yukarıda belirtilen kelime ve referans sınırlamalarına ve diğer ilgili bilgilere göre hazırlanmalıdır.

- Dil

Makale Türkçe veya İngilizce olarak hazırlanmalıdır.

Yazarlara Bilgi

· Başlık Sayfası

Başlık sayfası maskeli değerlendirmeye imkan sağlaması için ayrı bir dosya şeklinde gönderilmelidir.

Başlık sayfası şunları içermelidir: (i) Türkçe ve İngilizce olarak hazırlanan makale başlığı özlü fakat bilgilendirici olmalıdır. (ii) Kısa başlık verilmelidir. (iii) Tüm yazarların tam adı, ORCID numarası, mail adresi, bağlı buldukları kurum veya kuruluşların adı bulunmalıdır. (iv) Makale başlıklarında kısaltmalar, ticari isimler veya ticari markalar kullanılmamalıdır.

· Öz

Tüm makaleler için hem Türkçe, hem de İngilizce özet gönderilmelidir. Özet; çalışmanın amacını, ana bulguları ve ana sonuçlarını içermeli, sözcük sayısı 300'den fazla olmamalıdır. Öz (Abstract); Amaç (Aim), Gereç ve Yöntemler (Material and Methods), Bulgular (Results) ve Sonuç (Conclusion) başlıklarını içermelidir. Olgu çalışmaları ve derlemeler için özetler yapılandırılmamalıdır ve en fazla 250 kelime olmalıdır. Yabancı yazar(lar)ın Türkçe olarak bir yazı göndermesine gerek yoktur, çünkü yazı işleri kurulu bu yazıyı onlara sağlayacaktır.

· Anahtar Kelimeler

Yazarlar; U.S. Ulusal Tıp Kütüphanesi (NLM)'nin Tıbbi Konu Başlıkları'ndan (MeSH) alınan, 3 ile 5 arasında anahtar kelimeyi makalelerinin Öz (Abstract) bölümünden sonra sunmalıdır. Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri'ne (TBT) göre yazılmalıdır (<https://www.bilimterimleri.com/>). Kelimeler "virgül (,)" ile birbirinden ayrılmalıdır.

· Ana Metin

Yazar adları ve bağlı buldukları kurumlar, ana metin içeren dosyada belirtilmemelidir. Çalışmanın yazarlarının tespit edilebileceği diğer tüm bilgiler kaldırılmalıdır. Metin, MS Word programı ile hazırlanmalıdır. Tüm metinler Times New Roman yazı tipinde, 12 punto ve çift aralıklı yazılmalıdır. Makale metni; Giriş (Introduction), Gereç ve Yöntemler (Material and Methods), Bulgular (Results), Tartışma (Discussion) ve Sonuç (Conclusion) başlıklı bölümlere ayrılmalıdır.

(i) Giriş, makalenin amacını belirtmeli ve çalışmanın gerekçesini özetlemelidir. Yalnızca kesin referanslar verilmeli ve bu bölüm yaklaşık bir sayfa ile sınırlandırılmalıdır.

(ii) Gereç ve Yöntemler, gözlemsel veya deneysel konuların seçimini açıkça tanımlamalıdır. İstatistikleri de içeren belirlenmiş yöntemlere referanslar verilmelidir. Etik ile ilgili hususlar bu bölümde verilmelidir. Randomizasyon ile ilgili detaylar verilmelidir. Randomize çalışmaların sonuçlarını bildiren yazılar, hastaların çalışma boyunca ilerlemelerini gösteren CONSORT akış şemasına göre hazırlanmalıdır (<http://www.consort-statement.org/>). İstatistiksel değerlendirme, Gereç ve Yöntemler bölümünde ayrıntılı olarak açıklanmalıdır.

(iii) Bulgular, özlü bir şekilde verilmeli, şekil ve tabloları içermelidir. Tablo ve şekiller metin içinde tutarlı bir sıraya sahip olmalıdır. Metin içindeki veriler, tablolarda veya şekillerde tekrarlanmamalıdır.

Şekiller ve resimler, Tagged Image File Format (.tiff uzantılı) veya Joint Photographic Experts Group Format (.JPEG uzantılı) olarak ayrı dosyalar halinde sunulmalıdır. Şekillerin çözünürlüğü en az 600 dpi olmalıdır. Metin, tablolar ve şekiller MS Power Point programında hazırlanarak kaydedilmemelidir. Şekil açıklamaları, metne atıfta bulunmadan anlaşılabilir kadar bilgi içermelidir. Şekiller daha önce başka bir yerde yayınlanmışsa kaynak gösterilmelidir. Şekillerdeki semboller kolaylıkla görünebilmeli ve karakterlerin font büyüklüğü en az 8-10 olmalıdır. Grafiklerdeki apsis ve ordinat isimleri, birimleri ile birlikte verilmelidir. Dergi elektronik ortamda yayımlandığından renkli fotoğraflar kabul edilmektedir. Tablolar resim

Yazarlara Bilgi

formatında değil, ayrı bir MS Word belgesi olarak sunulmalıdır. Tablolar, metindeki sırasına göre Arap rakamları ile numaralandırılmalıdır. Her bir tablo, tablo numarasıyla birlikte üstte kısa bir açıklayıcı başlığa sahip olmalıdır. P değeri ve kısaltmalara dair açıklamalar tablonun altında dipnot olarak yer almalıdır.

(iv) Tartışma bölümünde çalışmanın yeni ve önemli yönleri vurgulanmalıdır. Bulgular ve gözlemler diğer ilgili çalışmalarla ilişkilendirilmelidir. Tartışmanın kapsamı, metnin diğer bölümleriyle paralel olmalıdır.

(v) Sonuç bölümünde makalenin literatüre katkısına vurgu yapılarak, yazının önemi ortaya konulmalıdır.

• **Açıklama:** Yazarlar, eğer varsa bu bölümde çıkar çatışmasına neden olabilecek her türlü maddi destek veya ilişkiyi beyan etmelidir.

• **Etik:**

• **Hasta onamı:** Olgu raporlarında yer alan hastaların bizzat kendisi veya hukuki vasisi tarafından bilgilendirilmiş yazılı onamı alınmalıdır; matbu bir örneği dergi web sayfasında yer almaktadır.

• **Çıkar çatışması:** Çıkar çatışmasına neden olabilecek her türlü destek ve ilişki beyan edilmelidir.

• **Finansal destek:** Maddi destekte bulunan kişi, kurum ya da kuruluşa dair bilgi verilmelidir.

• **Yazar katkıları:**

• **Teşekkür (varsa)**

KAYNAKLARIN YAZIMI

Kaynakların metin içindeki gösteriminde Vancouver stili kullanılmalıdır. Kaynakların numaraları metin içinde kullanım sırasına göre verilerek cümle sonunda parantez içinde verilmelidir.

Örnek;

..... gösterilmiştir (1,2,9-11).

Karaçavuş ve arkadaşları (3)

Karaçavuş ve ark. (3) ...

Dergi isimleri "Index Medicus" a göre kısaltılmalıdır. Index Medicus'ta indekslenmeyen bir dergi kısaltılmadan yazılmalıdır. Kaynakça listesiyle metin içerisindeki sıralama arasında uyumsuzluk bulunmamalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Makalede bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp sonuna "et al" (Türkçe makaleler için "ve ark.") eklenmelidir.

Kaynak bir dergi ise;

Yazar ya da yazarların soyadları ve isimlerinin başharfleri. Makale ismi. Dergi ismi. Yıl;Cilt(Sayı): İlk ve son sayfa numarası.

Örnek: Bol O, Altuntaş M, Kaynak MF, Koyuncu S, Biçer M, Öner G, Öner U, Doğan Ö, Eryurt SÇ. Uzun Süreli Tatillerin Acil Servis İşleyişine Etkisi. Journal of Anatolian Medical Research. 2019;4(1):13-22.

İsteğe bağlı: Eğer bir derginin bir cilt boyunca sayfa numaraları süreklilik taşıyorsa (birçok tıp dergisinin yaptığı gibi), sayı numarasını atlayın.

Örnek: Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. N Engl J Med. 2002;347:284-287.

Kaynak bir dergi eki ise;

Yazar veya yazarların soyadları ve isimlerinin başharfleri. Makalenin başlığı. Derginin ismi. Yıl;Cilt(Suppl. Ek sayısı):İlk sayfa numarası-Son sayfa numarası. Örnek: Shen HM, Zhang Q. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. Environ Health Perspect 1994;(102 Suppl 1):275-282.

Yazarlara Bilgi

Kaynak bir kitap ise;

(i) Kişisel yazarlar;

Yazar ya da yazarların soyadları ve isimlerinin baş harfleri. Kitap ismi. Kaçınıcı baskı olduğu. Şehir: Yayınevi; Yıl.

Örnek: Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

(ii) Yazar ve editörün aynı olduğu kitaplar için;

Örnek: Dionne RA, Phero JC, Becker DE, editors. Management of pain and anxiety in the dental office. Philadelphia: WB Saunders; 2002.

(iii) Yazar (lar) ve editör (ler)in aynı olduğu kitaplar için;

Örnek: Breedlove GK, Schorfheide AM. Adolescent pregnancy. 2nd ed. Wicczorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.

(iv) Kitabın bir bölümü için;

Örnek: Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Not: Türkçe kaynaklarda "p" için "s" ve "editor(s)" "editör(ler)" ifadesi kullanılmalıdır. "In" ifadesi İngilizce kitaplar için geçerlidir, Türkçe kaynaklarda ". (kitabın adı)" içinde şeklinde yazılmalıdır.

(v) Yazarların organizasyon olduğu kitaplar için;

Örnek: American Occupational Therapy Association, Ad Hoc Committee on Occupational Therapy Manpower. Occupational therapy manpower: a plan for progress. Rockville (MD): The Association; 1985 Apr. 84 p.

Not: Türkçe kaynaklarda "ed" ve "p" sırasıyla "baskı" ve "s" olarak ifade edilmelidir.

Kaynak bir ansiklopedi veya sözlük ise;

Ansiklopedi veya sözlük ismi. Kaçınıcı baskı olduğu. Şehir: Basımevi; Yıl. Bölüm; Sayfa numaraları.

Örnek: Dorland's illustrated medical dictionary. 29th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000. Filamin; p. 675.

Not: Türkçe kaynaklarda "ed" ve "p" sırasıyla "baskı" ve "s" olarak ifade edilmelidir.

Kaynak bir Tez ise;

Yazarın soyadı ve isminin başharfi. Tez ismi [tez]. Şehir: Üniversite veya Kurum ismi; Yıl.

Örnek: Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Not: Türkçe kaynaklarda "dissertation" ifadesi için tez kullanılmalıdır.

Kaynak Konferans/Kongre/Sempozyum Bildirisi ise;

Yazar veya yazarların soyadları ve isimlerinin başharfleri. Bildiri ismi. Editör veya editörlerin soyadları ve isimlerinin başharfleri (ed veya eds). Konferans/Kongre/ Sempozyum ismi; Yıl; Şehir. Yayın yeri: Yayınevi; Yıl. Sayfa numaraları.

Bir kitapta yayınlanmış Konferans/Kongre/Sempozyum Bildirisi için;

Örnek: Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-191.

Not: Türkçe kaynaklarda "p" için "s" ve "editor(s)" için "editör(ler)" olarak kullanılmalıdır.

Yazarlara Bilgi

Bir kitapta yayınlanmamış Konferans/Kongre/Sempozyum Bildirisi için;

Örnek: Harnden P, Joffe JK, Jones WG. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK.

Kaynak bir Web Sitesi ise;

Yazarın soyadı ve isminin başharfi (varsa). Web sitesinin ismi [Internet]. Basım yeri: Yayınevi; İlk Yayın Tarihi [Son güncelleme tarihi: ; Erişim tarihi:]. Erişim adresi: URL.

Örnek:

Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [Updated: 2002 May 16; Cited: 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Diğer kaynak türleri için;

https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html adresine bakılması gerekmektedir.

Etik Hususlar:

Journal of Anatolian Medical Research (JAMER), çalışmaların yayın sürecinde, yazarların, okuyucuların, araştırmacıların, hakemlerin ve editörlerin Araştırma ve Yayın Etik kuralları ile ilgili esaslara uymasını bekler. Söz konusu çalışmalarda ve bilimsel yazılarda, ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) tavsiyeleri ile Committee on Publication Ethics (COPE) tarafından yayınlanan açık erişim rehberlerine göre aşağıda paylaşılan standart, genel ve özel etik kurallara ve sorumluluklara dikkat edilmesi gerekmektedir. Çalışma boyunca Helsinki Deklarasyonu'nun hükümlerine bağlı kaldığı vurgulanmalıdır. Makalenin etik kurul raporu gerekli görülmesi durumunda yazardan istenebilir.

Yapılan araştırmalar için ve etik kurul kararı gerektiren klinik ve deneysel insan ve hayvanlar üzerindeki çalışmalar için ayrı ayrı etik kurul onayı alınmış olmalı, bu onay makalede belirtilmeli ve belgelendirilmelidir.

Etik kurul izni gerektiren çalışmalarda, izinle ilgili bilgiler (kurul adı, tarih ve sayı no) Gereç ve Yöntemler bölümünde ve ayrıca makale ilk/son sayfasında yer verilmelidir. Olgu sunumlarında, bilgilendirilmiş gönüllü olur/onam formunun imzalandığına dair bilgiye makalede yer verilmesi gereklidir.

Kullanılan fikir ve sanat eserleri için telif hakları düzenlemelerine riayet edilmesi gerekmektedir.

Etik kurallar ile ilgili dikkat edilmesi gereken hususlar:

I. Bilimsel araştırma ve yayın etiğine aykırı genel eylemler

- İntihal: Başkalarının fikirlerini, metotlarını, verilerini, uygulamalarını, yazılarını, şekillerini veya eserlerini, bilimsel etik kurallarına uygun biçimde atf yapmadan kısmen veya tamamen kendi eseriymiş gibi sunmak,
- Sahtecilik: Araştırmaya dayanmayan veriler üretmek, sunulan veya yayınlanan eseri gerçek olmayan verilere dayandırarak düzenlemek veya değiştirmek, bunları rapor etmek veya yayımlamak, yapılmamış bir araştırmayı yapılmış gibi göstermek,
- Çarpıtma: Araştırma kayıtları ve elde edilen verileri tahrif etmek, araştırmada kullanılmayan yöntem, cihaz ve materyalleri kullanılmış gibi göstermek, araştırma hipotezine uygun olmayan verileri değerlendirmeye almamak, ilgili teori veya varsayımlara uydurmak için veriler veya sonuçlarla oynamak, destek alınan kişi ve kuruluşların çıkarları doğrultusunda araştırma sonuçlarını tahrif etmek veya şekillendirmek,
- Mükerrer yayım: Bir araştırmanın aynı sonuçlarını içeren birden fazla eseri doçentlik sınavı değerlendirmelerinde ve akademik terfilerde ayrı eserler olarak sunmak,
- Dilimleme: Bir araştırmanın sonuçlarını araştırmanın bütünlüğünü bozacak şekilde, uygun olmayan biçimde parçalara ayırarak ve birbirine atf yapmadan çok sayıda yayın yaparak belirli sınav değerlendirmelerinde ve akademik teşvik ve terfilerde ayrı eserler olarak sunmak,

Yazarlara Bilgi

e) Haksız yazarlık: Aktif katkısı olmayan kişileri makale yazarlarına eklemek, aktif katkısı olan kişileri yazarlar arasına dâhil etmemek, yazar sıralamasını gerekçesiz ve uygun olmayan bir biçimde değiştirmek, aktif katkısı olanların isimlerini yayım sırasında veya sonraki baskılarda eserden çıkarmak, aktif katkısı olmadığı halde nüfuzunu kullanarak ismini yazarlar arasına dâhil ettirmek,

f) Diğer etik ihlali türleri: Destek alınarak yürütülen araştırmaların yayınlarında destek veren kişi, kurum veya kuruluşlar ile onların araştırmadaki katkılarını açık bir biçimde belirtmemek, insan ve hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda etik kurallara uymamak, yayınlarında hasta haklarına saygı göstermemek, hakem olarak incelemek üzere görevlendirildiği bir eserde yer alan bilgileri yayınlanmadan önce başkalarıyla paylaşmak, bilimsel araştırma için sağlanan veya ayrılan kaynakları, mekânları, imkânları ve cihazları amaç dışı kullanmak, tamamen dayanaksız, yersiz ve kasıtlı etik ihlali suçlamasında bulunmak (YÖK Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi, Madde 8)

II. Paydaşların Sorumlulukları

1. Yazarların Sorumlulukları

- Makaledeki tüm verilerin gerçek ve özgün olduğu beyan edilmelidir.
- Ön değerlendirme veya hakem değerlendirme sonucunda gösterilen intihal durumunu, hataları, şüpheli durumları ve önerilen düzeltmeleri yapılması zorunludur. Yapılmayacak ise, tutarlı bir şekilde gerekçesi bildirilmelidir.
- Makale veya araştırmanın "Kaynakça"sı eksiksiz ve dergimizin yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmalıdır.
- İntihal ve sahte verilerden uzak durulmalıdır.
- Araştırmanın birden fazla dergide yayımlanmasına imkan verilmemelidir.

2. Hakemlerin Sorumlulukları

Dergimiz idaresi, hakemlik sürecinin etik yayıncılık kuralları çerçevesinde başarılı bir şekilde yürütülmesini ve iyileştirilmesini taahhüt eder. Araştırmaların paydaşları ve okuyucularının, JAMER'de yayımlanan incelemelerde gördükleri intihal, mükerrer yayın, yanlışlık, şüpheli içerik veya durumları kayseriseah.dergi@saglik.gov.tr email adresine bildirmeleri memnuniyetle karşılanır. Konu hakkında elde edilen veri sonuçları ilgili taraflara bildirir ve takibini yapar. Hakemlerin aşağıdaki esaslara uymasını temel alır.

- Değerlendirmeler tarafsızca yapılmalıdır.
- Hakemler ile değerlendirme konusu makalenin paydaşları arasında çıkar çatışması olmamalıdır.
- Makale ile ilgili diğer makale, eser, kaynak, atıf, kural ve benzeri eksiklerin tamamlanmasını işaret edilmelidir.
- Çift taraflı kör hakemlik sistemine binaen değerlendirmesi yapılmış makaleler veya hakemleri açıklanmamalıdır.

3. Editörlerin Sorumlulukları

- Editörler, makaleleri kabul etmek ya da reddetmek sorumluluk ve yetkisine sahiptir. Bu sorumluluk ve yetkisini yerinde ve zamanında kullanmak zorundadır.
- Editörler, kabul ya da reddettiği makalelerle ilgili çıkar çatışması içerisinde olmamalıdır.
- Editörler, özgün ve alanına katkı sağlayacak makaleleri kabul etmelidir.
- Editörler, dergi politikası, yayım kuralları ve seviyesine uymayan eksik ve hatalı araştırmaları hiçbir etki altında kalmadan reddetmelidir.
- Editörler, yanlış, eksik ve problemlili makalelerin hakem raporu öncesi veya sonrasında geri çekilmesine ya da düzeltildikten sonra yayımlanmasına imkân vermemelidir.
- Editörler, en az iki hakem tarafından değerlendirilen makalelerin çift taraflı kör hakemlik sistemine göre değerlendirilmesini sağlar ve hakemleri gizli tutar.

Editörler, "Turnitin" intihal programı aracılığıyla makalelerin intihal durumu ve yayımlanmamış özgün araştırmalar olup olmadığını sağlar.

4. İntihal Politikası

Dergimize gelen her çalışma, Turnitin intihal programında taranmaktadır. Editörlerin, hakemlerin ve yazarların, uluslararası yayım etik kurallarına uyması ve makalelerin yazım kurallarına uyumlu olması zorunluluğu vardır.

Yazarlara Bilgi

Deneysel Araştırmalar Etik Kuralları

Deneysel Araştırmalarda; Destek alınarak yürütülen araştırmaların yayınlarda destek veren kişi, kurum veya kuruluşlar ile onların araştırmadaki katkılarını açık bir biçimde belirtmek, insan ve hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda etik kurallara uymak, yayınlarda hasta haklarına saygı göstermek Deneysel Araştırma Etik Kuralları bağlamında zorunludur. Deneysel araştırma kapsamında deneylerde ekolojik dengeye ve hayvan sağlığına zarar vermeme dergimizin temel ilkesidir. Bu kapsamda yapılacak çalışmalar için gerekli etik izinler ilgili resmi kuruluşlardan alınarak makalenin dergimize gönderilmesi sürecinde ilgili dosyaya eklenmelidir. Bu konuda bütün sorumluluk yazardadır.

Yazarlığın Kabul ve Telif Hakkı Sözleşmesinin Devri: Yazının gönderimi sırasında, yazarların "Yazarlığın Kabul ve Telif Hakkı Sözleşmesinin Devri" formunu doldurup göndermeleri ve yayında adı olan tüm yazarların bilimsel katkı ve sorumlulukları ile herhangi bir çıkar atışması sorunu olup olmadığını açıkça belirtmeleri gerekir.

Makalenin Değerlendirilmesi: Makaleler yalnızca bu dergide ve yalnızca elektronik ortamda yayımlanmak üzere, başka bir yerde yayımlanmadıklarını (kısmen veya tamamen, başka bir deyişle veya aynı kelimelerle) ve aynı zamanda başka bir yayıncı tarafından eşzamanlı olarak incelenmemeleri gerektiğini kabul ederek alınır ve dergi tarafından reddedilmedikçe başka bir dergiye gönderilmemelidir.

Hakem İncelemesi: Hakemler, değerlendirme, düzenleme ve revizyon işlemlerini tamamen internet üzerinden takip edeceklerdir. Hakemler zel kullanıcı adı ve şifresi ile aşağıdakilerin URL adresini kullanır:

kayserieah.dergipark.gov.tr/jamer

Yayımlanan bir makale, derginin sorumluluğundadır. Düzenleme, revizyon, kabul ve reddetmeyle ilgili süreçler tamamen internet üzerinden editör(ler), ve/veya hakemler tarafından kayserieah.dergipark.gov.tr/jamer sitesi aracılığı ile gerçekleştirilecektir. Düzeltmeler ve dizgi sonrasında tüm yeniden okumalar yazar tarafından internet üzerinden yapılmalı ve belirlenen süre içinde editöre geri gönderilmelidir.

Online makale gönderimi için;

Lütfen kayserieah.dergipark.gov.tr/jamer adresini kullanınız. Herhangi bir sorunla karşılaştığınızda kayserieah.dergi@saglik.gov.tr ile irtibata gemekten ekinmeyiniz.

Instructions To Authors

Journal of Anatolian Medical Research (JAMER) is a free access, fully electronic, timely and scientific journal of Kayseri City Education and Research Hospital that published three times a year, in Turkish or English. Its purpose is to publish original, peer-reviewed, up-to-date basic research and clinical reports on all fields of medicine and related health sciences. It gives high priority to articles describing effectiveness of therapeutic interventions and the evaluation of new techniques and methods. JAMER publishes: Original Articles; Case Reports, Commentaries; Review Articles; Editorials; Letters to the Editor and Correspondence.

• Research Articles

Present new and important basic and clinical information, extend existing studies, or provide a new approach to a traditional subject. Consists of Title, Authors, their addresses, Abstract, Key Words, Introduction, Material and Methods, , Ethical Considerations, Results, Discussion, Acknowledgements, Conflict of Interest, References, Figure Legends, Figures (up to 5), and Tables (up to 5). For research articles, main text should not exceed 5.000 words and number of references should not exceed 40.

• Case Reports

Provide case studies of interest, new ideas, and techniques. A case presentation consists of Title, Authors, their addresses, Abstract, Key Words, Introduction, Patients and Methods, Results, Discussion, Conclusion, Ethical Considerations, Conflict of Interest, Financial Disclosure, Author Contributions, Acknowledgements, References, Figure Legends, Figures, and Tables. For case reports, main text should not exceed 1.500 words (3 figure and/or 3 table) and number of references should not exceed 20.

• Review Articles

The Editorial Board invites an author who has previous published papers on a specific area to write a review article. A reviewarticle consists of Title, Authors, their addresses, Abstract, Key Words, Introduction, Main Sections under headings written in bold and sentence case, Subsections (if any) under headings written in italic and numbered consecutively with Arabic numerals, Conclusion, Ethical Considerations, Conflict of Interest, Financial Disclosure, Author Contributions, Acknowledgements, References, Figure Legends, Figures, and Tables. For the review articles, main text should not exceed 5,000 words. There is no limitation for number of references.

• Letters to the Editor

Letters are published at the discretion of the Editorial Board. Letters should be brief and directly related to the published article on which it comments. Letters must be limited to 500 words of text, 1 table, and no more than 5 references.

• Commentaries

A commentary consists of Title, Authors, their addresses, Abstract, Key Words, Introduction, Discussion, Conclusion, Ethical Considerations, Conflict of Interest, Financial Disclosure, Author Contributions, Acknowledgements, References, Figure Legends, Figures, and Tables. Manuscripts should be limited to 2000 words of text.

PREPARATION OF MANUSCRIPTS

The manuscript should be prepared in accordance with The Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals - International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org).

Manuscripts must be submitted in .doc format, and should be prepared according to the above mentioned word and reference limitations and other related information.

Instructions To Authors

- **Language**

Manuscripts should be written in clear and concise English or Turkish.

- **Title Page**

Title page must be submitted as a separate file. The title page should contain: (i) the title of the article in Turkish and English, which should be concise but informative, (ii) running title should be written (iii) in the full names of each author, (iv) the institutional affiliation or name of the department (s), (v) the full postal and e-mail address, and telephone numbers of the corresponding author. Do not use abbreviations, commercial names or trademarks in article titles.

- **Abstract**

All articles will have both Turkish and English abstract. The abstract should state the purpose of the study, main findings and the principal conclusions in not more than 250 words with separate headings of Aim, Material and Methods, Results and Conclusion.

Abstracts for Case studies and reviews should be unstructured and not more than 200 words. Foreign author(s) need not submit an abstract in Turkish, as the Editorial board will provide it for them.

- **Key Words**

Authors must include on the title page of their manuscripts 3 to 5 key words from U.S. National Library of Medicine (NLM)'s Medical Subject Headings (MeSH). Key words in Turkish should be given according to Turkey Science Terms (TBT) (<https://www.bilimterimleri.com/>). The words must be separated by commas.

- **Main Text**

Names of the authors and their affiliations should not be stated in the file containing main text. Also remove all other information that may identify the authors of the study to the reviewers. Text should be prepared with MS Word document. All text should be written with Times New Roman font type at 12 font size and double spaced. The text of the article should be divided into sections with the headings Introduction, Materials and Methods, Results and Discussion.

(i) The Introduction should state the purpose of the article and summarize the rationale for the study. Give only strictly pertinent references and limit this section approximately to one page.

(ii) The Material and Methods should describe the selection of the observational or experimental subjects clearly. Give references to established methods including statistics. When reporting experiments on human subjects indicate whether the procedures were followed in accordance with the ethical standards. Information about Approval of Ethics Committee should be given in this section. Give details on randomization. Manuscripts reporting the results of randomized trials should prepare according to the CONSORT flow diagram showing the progress of patients throughout the trial (<http://www.consort-statement.org/>).

Statistical methods should be explained in detail in the Materials and Methods.

(iii) Results must be concise and include figures and tables and in logical sequence in the text, tables and figures/illustrations. Data in the text should not be repeated in the tables or figures/illustrations.

Instructions To Authors

Figures and images should be submitted as separate files as Tagged Image File Format (with .tiff extension) or Joint Photographic Experts Group Format (with .jpeg extension). Resolution of the figures should be at least 600 dpi. Text, tables, and figures should not be saved as MS Power Point. Figure legends should contain enough information that can be comprehended without referring to the text. If the figure was previously published elsewhere, the reference should be given. Symbols in the figures should be visible at these sizes and font size of the characters should be at least 8-10. In the graphs, names of the abscissa and the ordinate should be given together with their units.

Since the journal is published electronically, colored photographs are accepted. Tables should be submitted as separate MS Word documents, not as pictures. Tables should be numbered consecutively with Arabic numerals in order of appearance in the text. Each table should have a brief explanatory title on top together with the table number. Explanations should be at the bottom of the table as footnotes. Each column in the table should have a precise, explanatory heading.

(iv) Discussion section emphasize the new and important aspects of the study and present your conclusions. Relate the observations to other relevant studies. Extent of the discussion should be parallel to other sections.

(v) Conclusion section the importance of the article should be introduced by emphasizing the contribution of the article to the literature.

- **Disclosure:** Authors should declare any financial support or relationships that may cause conflict of interest in this section, if any.
- **Informed consent:** Informed consent of the patients in the case reports must be obtained in person or by their legal guardian; A printed copy is available on the journal's website.
- **Conflict of interest:** Any support and relationship that may cause conflict of interest must be declared.
- **Financial disclosure:** Financial support person, institution or organization should be given information.
- **Author Contributions**
- **Acknowledgements:** If any, contributors, institutions or organizations are mentioned.

REFERENCES

Vancouver referencing style should be used for all references.

References should be cited numbered in the order of mention in the text and given in parentheses at the end of the sentence.

In the main text of the manuscript, references should be cited using Arabic numbers in parentheses, like this: (1), (2).

A study by Karaçavuş et al. (3),

..... like this (1,2,9-11).

Journal titles should be abbreviated in accordance with the journal abbreviations in Index Medicus/ MEDLINE/PubMed. Abbreviations are not used for journals not in the Index Medicus. There should be no mismatch between the reference list and the order in the text. Authors are responsible for the accuracy of references. When there are six or fewer authors, all authors should be listed. If there are seven or more authors, the first six authors should be listed followed by "et al."

The reference styles for different types of publications are presented in the following examples:

Journal Article Format:

Author(s)— Family name and initials. Title of article. Abbreviated journal title. Publication year;volume(issue): first page number- last page number..
Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after

Instructions To Authors

cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002;935(1-2):40-46.

Optional: If a journal carries continuous pagination throughout a volume (as many medical journals do), omit the month and issue number.

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002;347:284-287.

Issue with supplement:

Shen HM, Zhang Q. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;(102 Suppl 1):275-282.

Books:

(i) Personal Author(s);

Author(s) – Family name and initials (no spaces between initials). Title of book. Edition of book if later than 1st ed. Place of publication: Publisher name; Year of publication.

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology.* 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

(ii) Editor(s), compiler(s) as author;

Dionne RA, Phero JC, Becker DE, editors. *Management of pain and anxiety in the dental office.* Philadelphia: WB Saunders; 2002.

(iii) Author(s) and editor(s);

Breedlove GK, Schorfheide AM. *Adolescent pregnancy.* 2nd ed. Wiczorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.

(iv) Chapter in a book;

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer.* New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

(v) Organization(s) as author

American Occupational Therapy Association, Ad Hoc Committee on Occupational Therapy Manpower. *Occupational therapy manpower: a plan for progress.* Rockville (MD): The Association; 1985 Apr. 84 p.

Dictionary and similar references

Dorland's illustrated medical dictionary. 29th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000. Filamin; p. 675.

Dissertation

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation].* Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Conference paper

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland.* Berlin: Springer; 2002. p. 182-187.

Conference proceedings

Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. *Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK.* New York: Springer; 2002.

Instructions To Authors

Internet;

Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [Updated: 2002 May 16; Cited: 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

For other types of resources, please visit;

(https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

Ethical Considerations:

Journal of Anatolian Medical Research (JAMER) expects the authors, readers, researchers, referees and editors to comply with the principles of Research and Publication Ethics in the publication process. In these studies and scientific papers, attention should be paid to the standard, general and specific ethical rules and responsibilities shared in the link below, according to ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) recommendations and open access guides published by the Committee on Publication Ethics (COPE).

https://publicationethics.org/files/COPE_G_A4_SG_Ethical_Editing_May19_SCREEN_AW-website.pdf

Authors must state that the protocol for the research project has been approved by a suitably constituted Ethics Committee of the institution within which the work was undertaken in Material and Methods section including The name of Ethics Committee, date and decision number and that it conforms to the provisions of the Declaration of Helsinki. The ethics committee report may be requested from the authors if necessary.

Acknowledgement of Authorship and Transfer of Copyright Agreement: On submission of the manuscript, the authors are required to fill in and submit the form "Acknowledgement of Authorship and Transfer of Copyright Agreement" and should clearly state their scientific contributions and responsibilities and whether any conflict of interest issue exists.

Evaluation of articles: Articles are received only for exclusive electronic publication in this journal, with the understanding that they have not been published elsewhere (in part or in full, in other words, or in the same words), and should not be under simultaneous review by another publisher, and should not be submitted elsewhere unless rejected by the journal.

Peer-reviewing

Peer-reviewers will follow instructions entirely via internet for evaluation, editing and revision processes. Peer-reviewers will use the URL address with their specific username and password:

kayseriseah.dergipark.gov.tr/jamer

A published manuscript becomes the sole property of the journal. Decision concerning editing, revisions, acceptances, and rejections will be made by the editor(s), consultant editors and/or the peer-reviewers, entirely via kayseriseah.dergipark.gov.tr/jamer web sites. Following revisions and typesetting, all the proofreading should be made by the corresponding author through internet and returned to the editor within determined time.

For online manuscript submission;

Please use the kayseriseah.dergipark.gov.tr/jamer address. Do not hesitate to contact to kayseriseah.dergi@saglik.gov.tr for any problems.