



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. SUAT SEREN GÖĞÜS HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİğİ

COVID 19 PNÖMONİSİ İLE HASTANEYE YATIRILAN OLGULARDA
FARKLI STERODİD TÜRLERİNİN TEDAVİDE KULLANILMASININ
PROGNOZA ETKİSİ

Dr. Ltf Can HEPDUMAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR/2023



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. SUAT SEREN GÖĞÜS HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİğİ

COVID 19 PNÖMONİSİ İLE HASTANEYE YATIRILAN OLGULARDA
FARKLI STEROİD TÜRLERİNİN TEDAVİDE KULLANILMASININ
PROGNOZA ETKİSİ

Dr. Ltf Can HEPDUMAN

TEZ DANIřMANI:

Doç. Dr. Özgür BATUM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR/2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	5
KISALTMALAR.....	6
ÖZET.....	7
ABSTRACT.....	9
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	12
2. GENEL BİLGİLER.....	14
2.1. COVID 19.....	14
2.1.1. Tanım ve epidemiyoloji.....	14
2.1.2. Etken.....	14
2.1.3. Patogenez.....	15
2.1.4. Klinik belirti ve bulgular.....	16
2.1.5. Laboratuvar bulguları.....	17
2.1.6. Radyolojik bulgular.....	18
2.1.7. Tanı.....	18
2.1.8. Covid 19’da kortikosteroid dışı tedaviler.....	19
2.1.9. Covid 19’da kortikosteroid tedavisi.....	20
2.2. KORTİKOSTEROİDLER.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. OLGULAR.....	24
3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	24
3.1.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri.....	24
3.1.3. Çalışma tasarımı ve tanımlamalar.....	25
3.1.4. Çalışma sonlanım noktaları.....	25
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	25

4. BULGULAR.....	26
4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	26
4.2. GENEL SAĞKALIM VERİLERİ.....	30
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ.....	43
7. KAYNAKLAR.....	44



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlık aşaması boyunca bana her zaman destek olan ve yol gösteren, eğitimim boyunca kendisinden birçok şey öğrendiğim değerli hocam ve tez danışmanım **Doç. Dr. Özgür BATUM**' a,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım **Prof. Dr. Berna Kömürcüoğlu, Prof. Dr. Mehmet Ufuk Yılmaz, Prof. Dr. Gülru Polat, Prof. Dr. Dursun Tatar, Doç. Dr. Pınar Çimen, Prof. Dr. Serir Özkan, Prof. Dr. Zeynep Zeren Uçar, Doç. Dr. Onur Fevzi Erer, Prof. Dr. Ali Kadri Çırak, Doç. Dr. Aydan Mertoğlu, Prof. Dr. Semra Bilaçeroğlu, Doç. Dr. Filiz Karapınar, Uzm. Dr. Fatma Fevziye Tuksavul, Doç. Dr. Gülistan Karadeniz, Doç. Dr. Enver Yalnız, Doç. Dr. Melih Büyüksirin, Prof. Dr. İbrahim Onur Alıcı, Prof. Dr. Ceyda Anar**' a,

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım uzmanlarım, asistan arkadaşlarım ve klinik çalışanlarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca bizlerden sabrını ve desteğini esirgemeyen sayın başhekimlerimiz **Doç. Dr. Enver Yalnız, Uzm. Dr. Özgür Uslu, Dr. Öğret. Üyesi İlker Kızıloğlu, Doç. Dr. Aydan Mertoğlu**'na en içten teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman arkamda olan ve beni destekleyerek bugüne gelmemi sağlayan anne ve babama,

Bütün zorlukları birlikte üstlendiğimiz, hiçbir yardımını ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim **Betül Hepduman**'a, yaşamımızın daha mutlu ve anlamlı olmasını sağlayan kızım **Ada**'ya

En içten teşekkürlerimi sunarım

Dr. Lütfü Can Hepduman

İzmir/2023

KISALTMALAR

ARDS : Akut solunum sıkıntısı sendromu

ACE-2: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2

BT: Bilgisayarlı tomografi

COVID-19: Koronavirüs hastalığı 2019

CRP: C reaktif protein

DM: Diyabetes mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık örgütü

DXM: Deksametazon

EKG: Elektrokardiyografi

GK-GR: Glukokortikoid-glukokortikoid reseptörü

HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü

HT: Hipertansiyon

IFN: İnterferon

IL-1β: İnterlökin 1 beta

IL-6: İnterlökin-6

KAH: Koroner arter hastalığı

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KS: Kortikosteroid

LDH: Laktat dehidrogenaz

MAS: Makrofaj aktivasyon sendromu

MP: Metilprednizolon

NLR: Nötrofil/lenfosit oranı

PAAG: Posteror anterior akciğer grafisi

PaO₂: Parsiyel oksijen basıncı

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

RNA: Ribonükleik asit

RT-PCR: Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu

SARS-CoV-2: Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu Koronavirüsü-2

SVO: Serebrovasküler olay

TGF- β : Transforming growth faktör

TNF- α : Tümör nekroz faktörü- α

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

ÖZET

Amaç: Covid 19 pnömonisi tanısı ile hastaneye yatırılan ve tedavide kortikosteroid kullanılan hastalarda farklı steroid türlerinin kullanılmasının yoğun bakım ünitesi ihtiyacı, sağkalım, hastanede yatış süresi üzerine etkisi ve CRP, d-dimer, lenfosit sayısı, LDH gibi inflamatuvar belirteçlerin üzerine etkisi araştırmak amacıyla bu çalışma yürütülmüştür.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olgu-kontrol olarak yürütülen bu çalışmada, hastanede yatan COVID-19 pnömonili hastalarda tedavide metilprednizolon 40 mg/gün ve deksametazon 6 mg/gün uygulanan iki grup, COVID-19 pnömonisi şiddeti ve prognozu (solunum yetmezliği, hastanede yatış süresi, yoğun bakım ünitesi ihtiyacı, hastane içi mortalite) açısından karşılaştırılmıştır. Ayrıca yaş, cinsiyet, ek hastalık (HT, DM, KAH, KOAH, SVO, KBH, malignite, diğer hastalıklar), D-dimer, CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin hastaneye giriş-çıkış değerleri, glukoz hastaneye giriş-çıkış değeri, LDH, lenfosit, lökosit, nötrofil, PaO₂ hastane giriş değeri, Covid 19 pnömonisinin radyolojik görünümü (izole buzlu cam ve izole konsolidasyon, konsolidasyon-buzlu cam birlikteliği), Covid-19 PCR sonucu gibi veriler de araştırmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan 451 hastanın ortalama yaşı $62,30 \pm 13,80$ olup, yaş aralığı 18-94 yıl; hastaların 300'ü (%66.5) erkek, 151'i (%33.5) kadındı. Tüm hastaların 361'inin (%80) Covid-19 PCR pozitif olduğu saptandı. Hastaların 339'unda (%75.2) eşlik eden komorbidite olduğu izlenmiştir. Bu komorbiditelerden en sık hipertansiyon, diyabetes mellitus ve koroner arter hastalığı olarak bulundu. Hastalar uygulanan tedaviye göre değerlendirildiğinde metilprednizolon 40 mg/gün uygulanan grubun 288 (%63.9) kişi, deksametazon 6 mg/gün uygulanan grubun 163 (%36.1) kişi olduğu belirlendi. Hastane içi mortalite değerlendirildiğinde 409'unun (%90.7) sağ, 42'sinin (%9.3) exitus olduğu saptandı. Ayrıca 98 (%21.7) hastanın yoğun bakım ünitesi ihtiyacı gelişmiştir. Tüm hastaların 394'ününün (%87.4) oksijen inhalasyon tedavisi ihtiyacı olmuştur. Radyolojik olarak ayrıldığında hastaların 349'unun (%77.4) sadece buzlu cam görünümünde, 102'sinin (% 22.6) salt konsolidasyon ve buzlu cam-konsolidasyon birlikteliği ile seyrettiği saptanmıştır. Çalışmaya alınan 451 hastanın tedavide kullanılan kortikosteroid tipine ve radyolojik özelliğine göre demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri incelenmiştir. Hastalar radyolojik olarak salt buzlu cam görünümü olanlar ve konsolidasyon buzlu cam birlikteliği ile salt konsolidasyon görünümü olanlar olarak 2 gruba ayrılmışlardır. Kortikosteroid tiplerine göre deksametazon 6mg/gün ve metilprednizolon 40 mg/gün olarak ayrı ayrı incelenmiş olup, hastaların yaş, LDH, lökosit, nötrofil, lenfosit, nötrofil/lenfosit oranı, arteryal kan gazında parsiyel oksijen basıncı ve tedavi sonrası CRP, D-dimer, glukoz değerleri kıyaslanmıştır. Tüm parametreler incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Kaplan-Meier sağkalım analizleri ile, 451 olguda değerlendirilen parametrelerin sağkalıma olan etkisi incelendi. 60 günlük takip süresi sonunda 42 (%9.31) olgunun eksitus olduğu, 409 (%90.69) olgunun sağ olduğu görüldü. Ortalama yaşam süresinin 35.728 (%95 GA: 29,784-41,672) gün olduğu görüldü. Kortikosteroid tipinin genel sağkalım süresine etkisi Kaplan-Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi. 60 günlük takip süresi sonunda, deksametazon 6mg/gün uygulanan 163 hastadan 12'sinin (%7.36), metilprednizolon 40mg/gün uygulanan 288 hastadan 30'unun (%10.42) eksitus olduğu saptandı. Ortalama yaşam süresinin deksametazon uygulanan grupta $36,9$ (%95 GA: 28,062-45,738) gün, metilprednizolon uygulanan grupta $35,12$ (%95 GA: 27,863-42,372) gün olduğu görüldü. Bu verilere göre Logrank test analizi kullanılarak p değeri $0,6559$ bulundu ve deksametazon 6 mg/gün uygulanan grup ile metilprednizolon 40 mg/gün uygulanan grup arasında genel sağkalım süresi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Radyolojik olarak salt konsolidasyon görünümü ve buzlu cam-konsolidasyon birlikteliği olan olgular konsolidasyon grubu olarak, salt buzlu cam görünümü olan grup buzlu

cam grubu olarak ayrıldı. Kaplan-Meier sağkalım analizi ile konsolidasyon grubu ve buzlu cam grubu steroid tipine göre ayrı ayrı değerlendirildi. Konsolidasyon grubunu oluşturan 102 hastadan 41'ine deksametazon 6 mg/gün, 61'ine 40 mg/gün metilprednizolon uygulandı. 60 günlük takip sonunda deksametazon uygulanan 41 hastanın 10'u (%24.39), metilprednizolon uygulanan 61 hastanın 21'i (%34.43) eksitus olarak kabul edildi. Ortalama yaşam süresi deksametazon uygulanan grupta 31,775 (%95 GA: 20,786-42,765), metilprednizolon uygulanan grupta 30,023 (%95 GA:22,423-37,622) gün olduğu saptandı. Bu verilere göre Logrank test analizi kullanılarak p değeri 0,694 bulundu ve radyolojik olarak salt konsolidasyon görünümü ile buzlu cam-konsolidasyon birlikteliği olan olgularda deksametazon 6mg/gün uygulanan grup ile metilprednizolon 40 mg/gün uygulanan grup arasında genel sağkalım süresi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Radyolojik olarak izole buzlu cam görünümü olan buzlu cam grubunu oluşturan 349 hastadan 122'sine deksametazon 6mg/gün, 227'sine 40mg/gün metilprednizolon uygulandı. 60 günlük takip sonunda deksametazon uygulanan 122 hastanın 2'si (%1.64), metilprednizolon uygulanan 227 hastanın 9'u (%3.96) eksitus olarak kabul edildi. Ortalama yaşam süresi deksametazon uygulanan grupta 27,725 (%95 GA: 23,794-31,656), metilprednizolon uygulanan grupta 29,639 (%95 GA:26,587-32,691) gün olduğu saptandı. Bu verilere göre Logrank test analizi kullanılarak p değeri 0,391 bulundu ve radyolojik olarak salt buzlu cam görünümü olan olgularda deksametazon 6mg/gün uygulanan grup ile metilprednizolon 40 mg/gün uygulanan grup arasında genel sağkalım süresi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç: Bu retrospektif olgu kontrol çalışmasının verilerine dayanarak, tedavide uygulanan kortikosteroid tipinin COVID-19 pnömonisi nedeniyle hastaneye yatan hastaların genel sağkalıma etkisinde ve CRP, D-dimer gibi inflamatuvar belirteçlerde anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmış olup, literatürde bu konu ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçlarında farklılıklar saptandığı gözlemlenmiştir. Bu konuda yapılacak randomize ve kontrollü çalışmalar daha yüksek düzeyde kanıt sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: COVID-19 pnömonisi, metilprednizolon, deksametazon, hastanede yatış süresi, hastane içi mortalite

ABSTRACT

Objective: This study was conducted to investigate the effect of using different types of steroids on the need for intensive care unit, survival, length of hospital stay and on inflammatory markers such as CRP, d-dimer, lymphocyte count, and LDH in patients hospitalized with the diagnosis of Covid 19 pneumonia and using corticosteroids for treatment.

Materials and Methods: In this retrospective case-control study, two groups, in which methylprednisolone 40 mg/day and dexamethasone 6 mg/day were administered in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia, severity and prognosis of COVID-19 pneumonia (respiratory failure, length of hospital stay, intensive care unit). need, in-hospital mortality). In addition, hospital admission-exit values of inflammatory markers such as age, gender, additional disease (HT, DM, CAD, COPD, SVO, CKD, malignancy, other diseases), D-dimer, CRP, glucose hospital admission-exit value, LDH, lymphocyte Data such as leukocytes, neutrophils, PaO₂ hospital admission value, radiological appearance of Covid 19 pneumonia (isolated ground glass and isolated consolidation, consolidation-ground glass association), Covid-19 PCR result were also included in the study.

Results: The mean age of 451 patients included in the study was 62.30 ± 13.80 years, and the age range was 18-94 years; 300 (66.5%) of the patients were male and 151 (33.5%) were female. It was determined that 361 (80%) of all patients were positive for Covid-19 PCR. It was observed that 339 (75.2%) of the patients had accompanying comorbidities. The most common of these comorbidities were hypertension, diabetes mellitus and coronary artery disease. When the patients were evaluated according to the treatment applied, it was determined that 288 (63.9%) individuals in the group administered methylprednisolone 40 mg/day, and 163 (36.1%) individuals in the group administered dexamethasone 6 mg/day. When in-hospital mortality was evaluated, it was found that 409 (90.7%) were alive and 42 (9.3%) were exitus. In addition, 98 (21.7%) patients needed intensive care unit. Oxygen inhalation therapy was required in 394 (87.4%) of all patients. When radiologically separated, 349 (77.4%) of the patients were found to have a ground glass appearance only, and 102 (22.6%) were found to be accompanied by pure consolidation and ground glass-consolidation. Demographic characteristics and laboratory values of 451 patients included in the study were examined according to the type of corticosteroid used in the treatment and radiological characteristics. The patients were divided into 2 groups as those with pure ground glass appearance radiologically and those with consolidation ground glass appearance and pure consolidation appearance. Dexamethasone 6mg/day and methylprednisolone 40mg/day were analyzed

separately according to corticosteroid types. The patients' age, LDH, leukocyte, neutrophil, lymphocyte, neutrophil/lymphocyte ratio, partial oxygen pressure in arterial blood gas and post-treatment CRP, D-dimer, glucose values were compared. When all parameters were examined, no statistically significant difference was found. The effects of the parameters evaluated in 451 cases on survival were examined with Kaplan-Meier survival analyzes. At the end of the 60-day follow-up period, 42 (9.31%) cases were found to be dead and 409 (90.69%) cases to be alive. The mean life expectancy was 35,728 (95% CI: 29,784-41,672) days. The effect of corticosteroid type on overall survival was evaluated by Kaplan-Meier survival analysis. At the end of the 60-day follow-up period, 12 (7.36%) of 163 patients who were administered dexamethasone 6mg/day and 30 (10.42%) of 288 patients who were administered methylprednisolone 40mg/day were found to be dead. The mean survival rate was 36.9 (95% CI: 28,062-45,738) days in the dexamethasone group and 35.12 (95% CI: 27,863-42.372 days) in the methylprednisolone group. According to these data, the p value was found to be 0.6559 using the Logrank test analysis, and there was no statistically significant difference in overall survival time between the dexamethasone 6 mg/day group and the methylprednisolone 40 mg/day group. The cases with radiological appearance of pure consolidation and coexistence of frosted glass-consolidation were divided into the consolidation group, and the group with purely frosted glass appearance was divided into the ground glass group. With Kaplan-Meier survival analysis, the consolidation group and the ground glass group were evaluated separately according to steroid type. Dexamethasone 6 mg/day was administered to 41 of 102 patients in the consolidation group, and 61 were administered methylprednisolone 40 mg/day. At the end of the 60-day follow-up, 10 (24.39%) of 41 patients treated with dexamethasone and 21 (34.43%) of 61 patients treated with methylprednisolone were considered dead. The mean life expectancy was found to be 31,775 (95% CI: 20.786-42,765) days in the dexamethasone group and 30.023 (95% CI: 22.423-37.622) days in the methylprednisolone group. According to these data, the p value was found to be 0.694 using the Logrank test analysis, and there was no statistically significant difference in overall survival time between the group administered dexamethasone 6mg/day and the group administered methylprednisolone 40mg/day in cases with radiological appearance of pure consolidation and frosted glass-consolidation. Dexamethasone 6mg/day was administered to 122 of the 349 patients in the glazing glass group with radiologically isolated frosted glass appearance, and methylprednisolone 40mg/day to 227. At the end of the 60-day follow-up, 2 (1.64%) of 122 patients treated with dexamethasone and 9 (3.96%) of 227 patients treated with methylprednisolone were considered dead. The

mean life expectancy was 27,725 (95% CI: 23.794-31.656) days in the dexamethasone group, and 29,639 (95% CI: 26.587-32,691) days in the methylprednisolone group. According to these data, the p value was found to be 0.391 using the Logrank test analysis, and there was no statistically significant difference in overall survival time between the group administered dexamethasone 6mg/day and the group administered methylprednisolone 40mg/day in cases with a pure frosted glass appearance radiologically.

Conclusion: Based on the data of this retrospective case-control study, it was determined that there was no significant difference in the effect of the type of corticosteroid administered in the treatment on the overall survival of patients hospitalized for COVID-19 pneumonia and in inflammatory markers such as CRP and D-dimer. .Randomized and controlled studies on this subject will provide higher level of evidence.

Key Words: COVID-19 pneumonia, methylprednisolone, dexamethasone, length of hospital stay, in-hospital mortality

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2019 yılı Aralık ayında Çin'in Wuhan şehrinde sebebi bilinmeyen pnömoni vakaları ile başlayan ve kısa sürede dünyanın birçok ülkesine yayılan SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2; Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu Koronavirüsü-2) olarak isimlendirilen virüsün neden olduğu COVID-19 (coronavirüs disease 2019; koronavirüs hastalığı 2019) için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 11 Mart 2020'de pandemi ilan etmiştir. Aynı tarihte ülkemizde de ilk vaka tespit edilmiştir. O tarihten bu yana hala daha dünyanın ve ülkemizin gündemini oluşturmaya devam etmektedir (1).

Pandeminin başlangıcında COVID-19 vakalarının %80'inden fazlasında hastalık hafif seyretmesine karşın, yaklaşık %10'unda hastaneye yatış gerektiren ciddi pnömoni görülmüş; bunların da yaklaşık %10'unda yoğun bakım ünitesi desteğine ihtiyaç gelişmiş; hastane ölüm oranı %20'ye kadar yükselmiştir (2). Pandemi devam etmekteyken uygulanan test sayısının yetersiz olması, test sonuçlarının kayıt altına alınmasındaki eksiklik ve ölüm belgelerindeki nihai ölüm nedenlerinin farklılık göstermesi nedeniyle ölüm oranlarının daha yüksek olabileceği düşünülmektedir (3,4).

Hastalığın bulaşı temel olarak damlacık inhalasyonu yoluyla olur. Ayrıca hasta kişilerden hapşırma, öksürük yoluyla ortaya saçılan damlacıklara diğer kişilerin elleriyle temas etmesi sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürerek temas etmesi ile de bulaş görülebilmektedir. Hastalığın en yaygın belirtileri; üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları, öksürük, ateş yüksekliği ve nefes darlığıdır. Boğaz ağrısı, baş ağrısı, burun akıntısı, kas ve eklem ağrıları, halsizlik, koku ve tat alma kaybı, ishal gibi belirtiler de görülebilmektedir. Hastalık asemptomatik olabileceği gibi ciddi vakalarda, pnömoni, ağır solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği ve hatta ölüm gelişebilmektedir (5).

COVID-19'a bağlı ölümlerin başlıca nedenleri akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), sepsis ve/veya septik şoktur. Tedavilerin değerlendirildiği RECOVERY ve SOLIDARITY çalışmaları gibi iki büyük çalışmada, hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarında, remdesivir, lopinavir, ritonavir, hidroksiklorokin ve interferon-beta'nın mortalite üzerine etkili olmadığı ortaya konulmuştur (6,7).

Sitokin fırtınasının ve hiperinflamasyonun kontrolünde kortikosteroidlerin etkili olabileceği düşünülmüştür. Bununla ilgili çalışmalar kortikosteroid grubu ilaçların mortaliteyi ve mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltmada etkin olduklarını göstermiştir (8-10). Bu nedenle, Dünya Sağlık Örgütü ve T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 tedavi kılavuzlarında kortikosteroidler yer almaktadır (11, 12).

Sistemik kortikosteroidlerin (KS), proinflamatuvar genleri baskılamaları, inflamatuvar sitokinleri inhibe etmeleri ve artmış inflamatuvar yanıtı baskılamaları nedeniyle potansiyel bir ajan haline getirmektedir. Böylece akciğerdeki inflamasyonu azaltarak klinik semptomları hafifletmede, mortaliteyi azaltmada ve prognozu iyileştirmede yarar sağlamaktadırlar. Erken vaka serileri, retrospektif çalışmalar ve randomize kontrollü çalışmalar, COVID-19 tanısı ile hastaneye yatırılan hastalarda kortikosteroid kullanımının mortaliteyi azalttığını göstermiş olup tedavi rehberlerine girmiştir (13-15).

Covid 19 pnömonisi tanısı ile hastaneye yatırılan ve tedavide kortikosteroid kullanılan hastalarda farklı steroid türlerinin kullanılmasının yoğun bakım ünitesi ihtiyacı, sağkalım, hastanede yatış süresi üzerine etkisi ve CRP, d-dimer, lenfosit sayısı, LDH gibi inflamatuvar belirteçlerin üzerine etkisi araştırmak amacıyla bu çalışma yürütülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19

2.1.1. Tanım-Epidemiyoloji

COVID-19, 2019 yılında Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan, etkeni SARS CoV-2 virüsü olan bulaşıcı bir solunum yolu hastalığıdır (16). Öksürük, ateş, nefes darlığı hastalığın en sık görülen semptomları olup inkübasyon süresi ortalama olarak dört gündür. İnsandan insana bulaşma şekli damlacık yoluyla ve doğrudan temaslardır (17).

12 Ocak 2020'de virüsün genom dizisi saptanarak Küresel İnfluenza Verilerini Paylaşma Girişimi (Global Initiative on Sharing All Influenza Data-GISAID) tarafından hazırlanan viral sekans veri tabanında paylaşılmış ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) "2019 yeni koronavirüs" (2019-nCoV) olarak tanımlamıştır (18). 11 Şubat 2020'de DSÖ tarafından hastalık COVID-19 olarak isimlendirilmiş ve aynı tarihte etken Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi tarafından SARS CoV-2 olarak adlandırılmıştır (19, 20). DSÖ tarafından 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan edilmiştir (21).

COVID-19 testi pozitif olan kişilerden, öksürme, hapşırma veya konuşma sırasında damlacık yoluyla salınan virüs, mukoza zarlarıyla doğrudan temas ederek başka bir kişiye bulaşabilmekte ya da kişinin virüsün bulunduğu enfekte yüzeylere dokunması ile ellerini ağız, burun veya göz mukozasına temas ettirmesi sonucu kişiyi enfekte edebilmektedir (22). Yapılan bir çalışmada bulaştırıcılık katsayısı (R0) 2,2 olarak tahmin edilmiştir. Bu da yaklaşık olarak ortalama her hastanın 2,2 kişiyi enfekte anlamına gelmektedir (23).

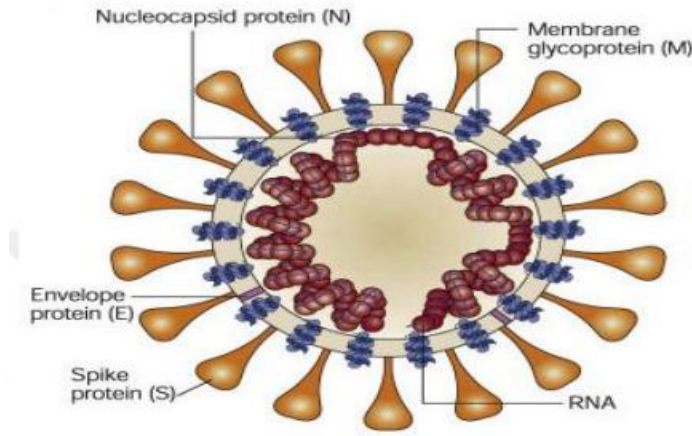
11 Mart 2020'de Türkiye'de ilk vaka açıklanmıştır. COVID-19 nedeniyle ülkemizdeki ilk ölüm ise 15 Mart 2020 tarihinde açıklanmıştır (24).

Küresel olarak, 10 Nisan 2023 itibariyle, DSÖ'ye bildirilen 6.897.025 ölüm dahil 762.791.152 onaylanmış COVID-19 vakası olmuştur (25). Türkiye'de, 3 Ocak 2020-10 Nisan 2023 arasında, DSÖ'ye bildirilen 101.419 ölümle birlikte 17.004.677 onaylanmış COVID-19 vakası olmuştur (25).

2.1.2. Etken

Koronavirüsler 120 nm çapında, helikal simetrik, zarflı ve sferik yapıda bir nükleokapsite

sahip pozitif polariteli RNA virüsleridir. Yüzeylerinden çıkan 21-22 tane spike proteini vardır. Virüsün taca benzemesi nedeniyle latince taç anlamına gelen 'corona' adı verilmiştir (26).



Şekil 1. Koronavirüs şematik yapısı

Koronavirüslerin dış yapısını zarfta yer alan dört adet protein oluşturur. Bunlar spike protein (S protein), E protein, M protein ve hemagglütinin esteraz proteindir. SARS-CoV-2 virüsü konak hücreye girmek için S proteinini kullanır. S protein glikoprotein yapıdadır, S1 ve S2 olarak iki alt birimden oluşur. S1 virüsün konak hücre reseptörüne bağlanmasını sağlarken, S2 füzyondan sorumludur. S proteini konakçı hücreye girerken, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2 (ACE-2) reseptörüne bağlanır. M proteini zarın kavsini artırır. E proteini virüsün birleşmesini, salınımını sağlayan ve patogeneizde rol oynayan temel peptit bölgesidir. Hemagglütinin esteraz proteini ise virüsün sialik asit içeren reseptörlere tutunmasında etkilidir (27).

2.1.3. Patogenez

Araştırmalar sonucunda SARS-Cov-2'nin çapraz türler ve insandan insana bulaşımın esas olarak virüsün S proteininin konakta bulunan ACE-2 reseptörüne bağlanması sonucu olduğu tespit edildi. ACE-2 reseptörleri, virüsün konakçı hücrelere girişini ve viral replikasyonunu sağlamaktadır. ACE-2 reseptörleri, akciğerde tip II alveolar hücrelerinde, böbrekte, miyokartta, ileumda, kolonda, mesanede ve oral mukozada tanımlanmıştır (28).

Virüs reseptöre bağlandıktan sonra iki mekanizma ile konakçı hücelere girebilir: doğrudan füzyon ve reseptör aracılı endositoz (29). Konak hücrede bulunan tip 2 transmembranaz serinproteaz (TMPRSS2) viral S proteinini aktifleştirir ve ACE-2'yi ikiye ayırarak konak hücrenin membranına viral bağlanmayı kolaylaştırır (30). SARS CoV-2'nin hücreye girişinden sonra RNA bağımlı RNA polimerazı (RdRp) kullanarak genomunu kopyalar ve konak hücrenin translasyon mekanizmasını ele geçirerek virion için gerekli olan proteinleri üretir (31).

Viral hücre girişi ve SARS-CoV-2 replikasyonunu takiben, epitel ve endotel hücrelerinde yoğun hasar meydana gelebilir ve bu da hücre geçirgenliğinde artışa yol açarak alveoler ve intersitisyel ödeme neden olur (32). Bu erken eksüdatif fazda; sürfaktan inaktivasyonu, yaygın inflamasyon, hyalin membran oluşumu, fibrin birikimi, nekroz dahil olmak üzere hücresel hemostazın bozulmasıyla yaygın alveoler hasar ile sonuçlanır (32-34). Yaygın alveoler hasar; atelektaziye, konsolidasyona, bozulmuş pulmoner kan akışına, pulmoner vasküler obstrüksiyona, ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğuna ve hipoksemiye neden olur (35). Bu eksüdasyon, proliferasyon ve vaskülopatiye ek olarak transforming growth faktör beta (TGF- β) ve interlökin 1 beta (IL-1 β) kaynaklı akciğer fibrozisi gelişebilir (36, 37).

SARS-COV-2'nin hücreyi enfekte etmesinden sonra interferon (IFN) yanıtı oluşturur. Sonrasında proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ve T lenfositlerin aktivasyonu gerçekleşir. Virüsün yaptığı hasara bağlı olarak konakçıdaki bu immün yanıt çok şiddetli olabilir. Gereğinden fazla miktarda proinflamatuvar sitokinlerin (interferon alfa (IFN- α), interferon gamma (IFN- γ), interlökin-1beta (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6), vb.) ve kemokin ligandlarının (CCL2, CCL3, vb.) salınımı sonrası makrofaj ve nötrofillerin aktive olması ARDS, çoklu organ yetmezliği ve ölüme kadar ilerleyen yoğun ve kontrolsüz bir sistemik inflamatuvar yanıt ortaya çıkar. Bu duruma sitokin fırtınası denilmektedir (38,39).

2.1.4. Klinik belirti ve bulgular

SARS-CoV-2 temel olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. COVID-19 için inkübasyon süresi genellikle maruziyeti takip eden 14 gün içindedir. Semptomlar maruziyetten yaklaşık dört ile beş gün sonra ortaya çıkmaktadır. SARS-CoV-2 Omicron varyantı için ortalama inkübasyon süresi daha kısa görünmekte olup, semptomlar ilk üç günde ortaya çıkmaktadır (40-43).

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun klinik bulguları; asemptomatik enfeksiyondan, hafif üst solunum yolu enfeksiyonu, solunum yetmezliğine neden olan ağır viral pnömoni, sepsis, çoklu organ yetmezliği ve hatta ölüme kadar giden geniş bir spektrum içerir (44).

Klinik sınıflandırma hastalığın şiddetine göre yapılmaktadır:

- Hafif şiddette olan vakalar, ciddi olmayan semptomlara sahip olup akciğer görüntülemesinde bulgu saptanmayabilir.
- Orta şiddette olan vakalarda, ateş ve solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile birlikte akciğer görüntülemesinde pnömoni bulgusu görülebilir.
- Ağır şiddette olan vakalarda, solunum sayısı ≥ 30 /dk. veya oksijen saturasyonu ≤ 93 veya PaO₂ /FiO₂ ≤ 300 mmHg veya akciğer görüntülemelerinde 1-2 gün içerisinde lezyonların %50'den fazlasında ilerleme görülür.
- Kritik vakalarda ise şok tablosu, mekanik ventilasyon ihtiyacı olan solunum yetmezliği, yoğun bakım takibi gerektiren diğer organ yetmezlikleri gözlenebilir (45).

Diğer ciddi bulgular ve komplikasyonlar arasında ARDS, aritmi, miyokardiyal infarktüs, kalp yetmezliği ve kardiyojenik şok gibi kardiyak komplikasyonlar, derin ven trombozu ve pulmoner emboli gibi tromboembolik komplikasyonlar, ensefalopati, inme, ataksi ve nöbet gibi nörolojik komplikasyonlar, inflamatuvar komplikasyonlar ve bakteriyemi gibi sekonder enfeksiyonlar yer almaktadır (46).

2.1.5. Laboratuvar bulguları

COVID-19'da laboratuvar bulguları spesifik olmamakla birlikte araştırmalarda en sık rastlanan laboratuvar anormallikleri C-reaktif protein (CRP) ve LDH gibi yüksek inflamatuvar belirteçleri içerir. Ayrıca hastaların %40'ından fazlasında lenfopeni görülmüştür (47).

Tüketim koagülopatisi nedeniyle gözlenen trombositopeni, COVID-19'un ciddiyetini gösteren önemli bir parametredir. Hafif trombositopeni ile birlikte lenfopeni, tam kan sayımında en yaygın anormal bulgular arasındadır.

CRP ve ferritin gibi inflamasyonun biyokimyasal belirteçleri hastalarda genellikle yüksek saptanır. Ayrıca bu parametreler hastalığın ciddiyetinin değerlendirilmesinde de yararlıdır. Hastalığın şiddeti ile orantılı olarak proinflamatuvar sitokinlerden özellikle interlökin-6 (IL-6)

ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α)’da artış görülmekte olup mortalite ile ilişkili bulunmuştur (48).

Hastalığın patogenezindeki koagülasyon kaskadı bozukluğuna sekonder olarak D-Dimer yüksekliği görülmektedir. Koagülasyon parametrelerindeki anormallikler ile kötü prognoz arasında ilişki mevcuttur. Mortalitenin en güçlü bağımsız prediktörü D-Dimer yüksekliği olarak saptanmıştır (49,50).

2.1.6. Radyolojik bulgular

Sağlık Bakanlığı önerisi ile ciddi semptomları olmayan, komorbid hastalığı olmayan hastalarda ve özellikle çocuklarda öncelikli olarak posteror anterior akciğer grafisi (PAAG) tercih edilmektedir (51).

PAAG’nin sensitivitesi %30-60 olduğundan, gerekli durumlarda toraks BT tetkiki olası vakaların erken döneminde daha duyarlı olmaktadır (52). PAAG’de en sık, başlangıç semptomlarından yaklaşık 10-12 gün sonra pik yapan, alt zon tutulumu ağırlıklı, periferik yerleşimli, bilateral konsolidasyon alanları görülmektedir (53).

COVID-19 hastalığında karakteristik toraks BT görüntüleme patolojileri; yaygın ve periferik yerleşim gösteren buzlu cam opasiteleridir. Buzlu cam opasitelerine iyi tanımlanmamış kenarlar, hava bronkogramları, düzensiz interlobüler kalınlaşma ve plevral kalınlaşma eşlik eder (54). COVID-19’a sekonder gelişen ARDS sırasında; buzlu cam opasitelerinde belirgin artış ve multilobüler tutulum ile radyolojik özelliklerde progresyon olur. Hastalığın seyri boyunca artan konsolidasyon alanları ve fibrozis görülür. Daha şiddetli vakalarda konsolidasyonun ilerlemesi ile plevral kalınlaşma da görülebilmektedir (55).

2.1.7. Tanı

Hastalar COVID-19 tanısını, klinik , radyolojik , laboratuvar ve mikrobiyolojik bulgular ile alır. Kesin tanı mikrobiyolojik testler ile konulur (56).

Tanı için standart test solunum yolu örneklerinden ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) tabanlı SARS-CoV-2 RNA tespitidir. Testin hassasiyeti testin yapılma zamanına ve maruziyete göre değişmektedir. Yanlış negatiflik; örnek toplama tekniği, örnek toplama zamanı ve örnek alım yerine göre değişkenlik gösterir (56). Taramalar üst solunum yollarından, nazofarengeal ve orofarengeal sürüntü ya da alt solunum yollarından balgam,

endotrakeal aspirasyon ve bronkoalveolar lavaj örneklerinden yapılabilir (57).

SARS-CoV-2 için pozitif RT-PCR, COVID-19 tanısını ek teste gerek duymadan doğrular. Öte yandan RT-PCR testinin negatif olması tanıyı dışlamadığından, COVID 19 şüphesi devam ediyorsa testin tekrarlanması önerilir. 24 saat içinde testin tekrarlanması önerilmemektedir. Genellikle ilk testten 24-48 saat sonra tekrarlanması uygundur (58).

Serolojik testler, kandaki SARS-CoV-2'ye karşı gelişen antikorları tespit ederler. Ayrıca mevcut enfeksiyonu olan, özellikle geç başvuran hastalara tanı koymaya yardımcı olabilirler. Ancak enfeksiyonun akut döneminde reaktif olma olasılıkları düşüktür. Ortalama olarak IgM ve IgA antikor saptama süresi beş gün, IgG antikor ise ilk semptom sonrası ortalama 14 gündür (59).

2.1.8. COVID-19'da Kortikosteroid Dışı Tedaviler

Klorokin ve hidroksiklorokin gibi bazı otoimmün hastalıklarda kullanılan antimalaryal ajanlar, pandeminin ilk günlerinde SARS-CoV-2'ye karşı antiviral etkinliğe sahip olduklarının gösterilmesi nedeniyle COVID-19 tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (60). Ancak COVID-19 ile ilgili yapılan çalışmalarda net bir etkinlik gösterememesi ve yan etkileri (aritmi ve EKG'de QT aralığında uzama) sebebiyle COVID-19 için kullanım onayı DSÖ tarafından Haziran 2020'de kaldırılmıştır (61-63). Ülkemizde hidroksiklorokin pandeminin başlarında kullanılmış olup Mayıs 2021 tarihindeki rehberde tedaviden çıkarılmıştır(64).

Lopinavir/ritonavir gibi tedaviler viral proteaz inhibitörü olarak işlev gören, İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (Human Immunodeficiency Virus, HIV)'ne karşı kullanılan bir ilaç kombinasyonudur. Pandeminin başında Sağlık Bakanlığının düzenlediği COVID-19 tedavi rehberine göre lopinavir/ritonavir tedavisi COVID-19 tanısı alan gebelerde hidroksiklorokin tedavisine alternatif tedavi olarak yer almıştır. Daha sonra yapılan klinik çalışmalarda etkinlik göstermediği kanıtlanmış olup tedavi önerilerinden çıkarılmıştır (65-67)

Azitromisin makrolid grubu bir antibiyotiktir. Pandeminin başında ülkemizde hidroksiklorokin ile kombine olarak kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda klinik yanıt gösterilemediğinden COVID-19 tedavisinde kullanımı önerilmemektedir (68). Ülkemizde Mayıs 2021'de yayımlanan erişkin hasta yönetimi rehberinde bulunmamaktadır (64).

Favipiravir RNA polimeraz inhibitörü olan bir antiviral ilaçtır. Başlangıçta, dirençli

influenza vakalarında uygulanmıştır (69). Favipiravir Sağlık Bakanlığının rehberlerinde yer almış ve ülkemizde COVID-19 tedavisinde kullanılmıştır. Yapılan son çalışmalar ile birlikte favipiravir tedavisinin iyileşme yönünde anlamlı bir etki yaratmadığı gösterilmiş olup tedavi rehberlerinden çıkarılmıştır (65,70).

Remdesivir bir nükleotid (adenozin) analogudur. SARS, MERS, Ebola virüsleri gibi RNA virüslerine karşı antiviral tedavi ajanı olarak kullanılmıştır (71, 72). COVID-19 hastalığında kullanımı için yapılan çalışmalarda ilacın klinik olarak kesin bir faydası gösterilememiştir. Ciddi hastalık grubunda mortalite oranlarında bir değişiklik saptanmasa da, düşük akım oksijen gereksinimi olan grupta mortalite daha az görülmüş fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Ciddi olmayan hastalık grubunda ise yine istatistiksel olarak anlamlı olmayan iyileşme süresinde kısalma ve erken taburculuk oranları saptanmıştır (73, 74).

Molnupiravir, SARS-CoV-2 replikasyonunu inhibe eden bir nükleozid analogudur. Molnupiravirin SARS-CoV-2'ye karşı güçlü antiviral aktiviteye sahip olduğu kanıtlanmıştır (75). COVID-19 hastalarının ayaktan tedavisinde alternatif tedavi olarak önerilmektedir (14,15). Şubat 2022'de Sağlık Bakanlığı tarafından da onay verilmiş olup ülkemizde kullanılmaya başlanmıştır (65).

Tocilizumab anti-IL-6 reseptörü monoklonal antikordur. COVID-19 tanısı alan vakalarda yükselen inflamatuvar parametreler ve IL-6 başta olmak üzere artan pro-inflamatuvar sitokin seviyeleri, mortalite ile ilişkisi olan MAS(makrofaj aktivasyon sendromu)'a işaret etmektedir. Bu nedenle, immün yanıtın baskı altına alınmasında anti-IL tedaviler gündeme gelmiştir (76). Güncel Sağlık Bakanlığı "Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi" rehberinde; MAS bulguları gelişmiş olup kortikosteroid tedavisine cevap alınamayan ya da MAS bulgularının hızlı seyrettiği vakalarda tosilizumab tedavisinin kullanılması önerilmiştir (77).

2.1.9. COVID-19'da Kortikosteroid Tedavisi

Kortikosteroid grubu ilaçlar; astım, alerjik hastalıklar, otoimmün hastalıklar, kanser ve septik şok gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılan anti-inflamatuvar ilaçlardır (78).

RECOVERY çalışmasında COVID-19 klinik şüphesi veya tanısı ile hastaneye yatan hastalarda kortikosteroidler, lopinavir/ritonavir, hidroksiklorokin gibi tedavilerin standart

bakım ile kıyaslanması amaçlanmıştır. Kortikosteroid tedavisi alan gruptaki hastalara 10 gün süreyle veya taburculuğa kadar deksametazon uygulanmıştır. Değerlendirilecek primer sonuç 28 günlük mortalite, sekonder sonuçlar ise taburculuk süresi ve mekanik ventilasyon tedavisine ihtiyaç gelişmesi olarak belirlenmiştir. Çalışmanın sonunda, deksametazon tedavisi uygulanan grupta ölüm oranı standart bakım alanlardan daha düşük olarak saptanmıştır. Aynı zamanda mekanik ventilasyona ihtiyacı olmadan oksijen inhalasyon tedavisi gereken grupta da deksametazonun mortaliteyi azalttığı saptanırken, oksijen tedavisi ihtiyacı olmayan hafif seyreden hasta grubunda yarar görülmemiştir (10).

REMAP-CAP çalışmasında, kardiyovasküler veya respiratuvar organ yetmezliği nedeniyle YBÜ'de takip edilen ağır COVID-19 tanılı hastalarda hidrokortizon tedavisinin, mekanik ventilatör ihtiyacının görülmediği gün sayısı ve mortalite üzerine etkileri araştırılmıştır. 21 günlük takip süresinde mekanik ventilatör desteğinden bağımsız günlerde iyileşme olasılığının 7 gün süreyle sabit doz hidrokortizon verilen grupta, hidrokortizon verilmeyen gruba göre yüksek oranlarda olduğu saptanmıştır (79).

Altı günlük bir metilprednizolon tedavisinin (günde iki kez 40 mg uygulanacak şekilde 3 gün, sonraki 3 gün, günde iki kez 20 mg) ciddi COVID-19 olan hastalarda prognozu iyileştirip iyileştirmedini araştırmak için yapılan bir çalışmada kortikosteroid tedavisinin, ciddi COVID-19 pnömonisinin prognozunda olumlu etkiye sahip olduğu, yoğun bakım ihtiyacını, non-invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacını ve mortaliteyi azalttığını göstermiştir (80).

COVID-19'lu 1703 kritik hastada kortikosteroidlerin etkinliklerinin değerlendirildiği 7 randomize klinik çalışmadan oluşan meta-analizde hastalar sistemik hidrokortizon, metilprednizolon, deksametazon tedavisi ya da standart bakım, plasebo almak üzere gruplandırılmıştır. COVID-19'lu kritik hastalardaki klinik çalışmaların verilerini değerlendiren bu meta-analiz sistemik steroid tedavisi uygulamasının, standart bakım ya da plasebo ile karşılaştırıldığında 28 günlük mortaliteyi azalttığı sonucuna varmıştır (8).

Metilprednizolonun; anti-inflamatuvar ve anti-fibrotik etkinliği olması nedeniyle COVID-19 hastalarında sitokin salınımını azaltıp tedavide kullanılabileceği düşünülmüştür. Retrospektif yapılan bir çalışmada 201 COVID-19 hastası incelenmiştir. Metilprednizolon alan hasta grubuna, ilaç 5-7 gün süresince 1-2 mg/kg dozunda uygulanmıştır. Çalışmanın sonucuna göre metilprednizolon kullanımını ARDS gelişen COVID-19 hastalarında mortaliteyi azaltmıştır

(81).

DSÖ, 2 Eylül 2020'de COVID-19'da kortikosteroidlerin kullanımına ilişkin bir kılavuz yayınlamıştır. Bu kılavuz ciddi ve kritik hasta grubunda kortikosteroid kullanımını güçlü öneriler ile desteklerken, ciddi olmayan hasta grubunda kortikosteroid kullanımından kaçınılmasını önermiştir (82).

2.2. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler 1940'larda keşfedilmiş olup tüm yaş gruplarında, çocuklarda, erişkinlerde, yaşlılarda ve hamile veya emziren kadınlarda güvenle kullanılabilmesi nedeni ile otoimmün bozukluklar ve çeşitli inflamatuvar durumlar için en etkili ve yaygın kullanılan tedavilerden biri haline gelmişlerdir (83).

Sistemik kortikosteroidler gastrointestinal sistemden emilmekte olup maksimum kan düzeyine 2-8 saatte ulaşırlar. Plazma yarılanma ömrü 90-180 dakikadır. Karaciğerde metabolize edilip böbrekten atılan kortikosteroidlerin %95'i transkortin, bir kısmı ise albumine bağlanmaktadır.

En sık olarak kullanılan formlar prednizon, prednizolon, metilprednizolon ve deksametazondur. En az etkin olan tür hidrokortizondur. Prednizolon ve metilprednizolon hidrokortizondan 4-5 kat, deksametazon 25 kat daha etkilidir.

Bu etkinlik farklılıklarından dolayı kortikosteroidler arasında eşdeğer doz kavramı ortaya çıkmıştır. 20 mg hidrokortizon; 5 mg prednizolon, 4 mg metilprednizolon ve 0.75 mg deksametazona eşdeğer kabul edilir (84).

Kortikosteroidler, genomik ve genomik olmayan mekanizmalar ile güçlü antiinflamatuvar ve immünmodülatör etkiye sahiptir. Genomik mekanizmalar; kortikosteroidlerin, hücre zarından geçip sitoplazmadaki reseptörlerine bağlanmasıyla başlar. Kortikosteroidlerin hücrelerdeki reseptörleri hücre sitoplazmasında ısı şok proteinine bağlı halde bulunmaktadır. Hücre içine giren steroid molekülü, ısı şok proteini ayrılması sonrası ilgili reseptörüne bağlanıp çekirdeğe aktarılmaktadır. Sitozolik glukokortikoid-glukokortikoid reseptörü (GK-GR) kompleksleri hücre nükleusuna girerek burada DNA'ya bağlanır ve bazı genlerin transkripsiyonunu uyarır ve buna "Genomik etki" denilmektedir. Bu etkinin gözlenmesi için en az yarım saat gereklidir. Lipokortin B ve İnhibitor Kappa-B α (Ik-B α) bu şekilde

transkripsiyonu uyarılan proteinler arasında olup Lipokortin B, fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek prostaglandin ve lökotrien sentezini inhibe eder. $\text{I}\kappa\text{-B}\alpha$ ise, inflamasyonda önemli rol oynayan birçok proteinin yapımını gen düzeyinde uyarıcı bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappaB (NF- κ B)'nin serbest hale geçmesini engeller. Bu etkilerin sonucunda nötrofillerin endotele yapışması ve inflamasyon alanına kemotaksisi azalır; nötrofil aktivasyonu ve proteolitik enzimlerin salınımı engellenir. Bu mekanizmalar aracılığıyla kortikosteroidler, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltır. Ayrıca IL-4, 10 ve 13 dahil olmak üzere doğal antiinflamatuvar sitokinlerle sinerjik olarak çalışır ve IL-1 reseptör antagonistinin ekspresyonunu artırır. Böylece inflamasyon baskılanır (85).

Glukokortikoidler, fibroblast proliferasyonunu ve sitokinleri inhibe ederek kollajen birikimini ve fibrin oluşumunu engellerler. Ayrıca, makrofaj ve T lenfositlerde apoptozise yol açarlar. Uzun dönem kullanan hastalarda lenfositler azalır ve fonksiyonları bozulur (86).

Genomik olmayan etkileri ise plazma membranı ile etkileşim, intrasellüler kalsiyum mobilizasyonu, sitoplazmik sinyalizasyon kaskadları üzerine etki ve mitokondriyal translokasyon ile gerçekleşir (87).

Antiinflamatuvar etkilerin ortaya çıkışında genomik ve genomik olmayan etkiler birbirini tamamlayıcı rol oynar. Genomik etkilerin ortaya çıkması için düşük-orta dozdaki steroidlere ve zamana ihtiyaç varken genomik olmayan etkiler için yüksek doza ihtiyaç vardır ve etki hemen ortaya çıkar.

Metilprednizolon ve deksametazonun her ikisi de hem genomik hem de hızlı başlangıçlı genomik olmayan yollarla inflamatuvar yanıtı değiştirebilirken MP, DXM ile karşılaştırıldığında, genomik olmayan yolu daha fazla kullanmaktadır (88,89).

Kortikosteroidler ciddi COVID-19'da kullanılmakta olup önemli yan etkileri vardır. Uzun süren steroid tedavisi hipotalamik-hipofiz-adrenal aksın bozulmasına ve adrenal yetmezliğe neden olur. Bunun için uygun doz azaltımı yapılarak kesilmesi önerilir (90).

Ayrıca; osteoporoz, steroid kaynaklı miyopati, doza bağımlı hiperglisemi, osteonekroz, cushingoid özelliklerin gelişimi, enfeksiyona eğilim, ödem, hipertansiyon, gastrit, mide ülseri, gastrointestinal sistem kanaması ve nöropsikiyatrik yan etkiler (depresyon-mani-psikoz) gibi ciddi yan etkileri bulunmaktadır (91).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, SBÜ İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi SUAM’de göğüs hastalıkları ve yoğun bakım servislerinde Mayıs 2021- Nisan 2022 tarihleri arasında COVID-19 pnömonisi tanısı ile yatan hastaların dosya ve bilgisayar verileri taranarak retrospektif olarak, 01/05/2022 - 01/05/2023 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışma hipotezi, “Covid 19 hastalığında deksametazon ve metilprednizolonun etkinliği arasında fark var mıdır?” şeklinde belirlenmiştir. Çalışma için, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 06.06.2023 tarih ve ‘2023/D1-34’ karar numarası ile, SBÜ Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu (TUEK)’den 22.09.2022 tarih ve E-46418926-302.14.01 numarası ile onay alınmıştır. Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle gönüllü onam formu alınmamıştır.

3.1 OLGULAR

Bu çalışma retrospektif olgu-kontrol çalışması olarak planlanmış olup, çalışmada Mayıs 2021- Nisan 2022 tarihleri arasında hastanemizde yatarak tedavi alan Covid-19 pnömonisi tanı hastaların dosyaları taranmıştır. Çalışmaya 451 hasta dahil edilmiştir.

3.1.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 18-99 yaş
2. Klinik, laboratuvar, radyolojik verileri ile Covid 19 tanısıyla tedavi edilmiş hastalar

3.1.2 Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. HIV (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü) gibi şiddetli immünosupresyon veya diğer kronik hastalıklar için uzun süreli immünosupresif tedavi kullanımı
2. Astım, romatoid artrit gibi başka herhangi bir hastalık için kortikosteroide ihtiyaç duyan hastalar.
3. Hamile veya emziren kadınlar
4. Covid pnömonisi olmayanlar

5. Covid pnömonisi olup kortikosteroid kullanılmayan hastalar ve servis yatışı olmayan hastalar

3.1.3 Çalışma tasarımı ve tanımlamalar

Retrospektif olgu-kontrol olarak yürütülen bu çalışmada, hastanede yatan COVID-19 pnömonili hastalarda tedavide metilprednizolon 40 mg/gün ve deksametazon 6 mg/gün uygulanan iki grup, COVID-19 pnömonisi şiddeti ve prognozu (solunum yetmezliği, hastanede yatış süresi, yoğun bakım ünitesi ihtiyacı, hastane içi mortalite) açısından karşılaştırılmıştır.

Ayrıca yaş, cinsiyet, ek hastalık (HT, DM, KAH, KOAH, SVO, KBH, malignite, diğer hastalıklar), D-dimer, CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin hastaneye giriş-çıkış değerleri, glukoz hastaneye giriş-çıkış değeri, LDH, lenfosit, lökosit, nötrofil, PaO₂ hastane giriş değeri, Covid 19 pnömonisinin radyolojik görünümü (izole buzlu cam ve izole konsolidasyon, konsolidasyon-buzlu cam birlikteliği), Covid-19 PCR sonucu gibi veriler de araştırmaya dahil edilmiştir.

3.1.4 Çalışma sonlanım noktaları

Birincil sonlanım noktası: Yoğun bakım ünitesi ihtiyacı

İkincil sonlanım noktası: CRP, D-dimer, lenfosit sayısı, LDH gibi inflamatuvar belirteçlerin etkisi

3.2 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmada elde edilen veriler, IBM SPSS Statistic 26 programın da oluşturulan veri dosyasına girildi, verilerin istatistiksel analizleri yine aynı program ile yapıldı. Sürekli değişkenlere ait, ortalama, standart sapma, medyan, min, max değerleri ile sınıfsal değişkenlerin frekans ve yüzdeleri sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Lilliefors testleri araştırıldı . Bağımsız gruplarda "Mann-Whitney U" testi, Grup içi ve gruplar arası farklılığı eş zamanlı değerlendirmek için tekrarlı ölçümlerde varyans analizi (Repeated measures ANOVA) kullanıldı. Bağımsız Kategorik değişkenler ile çapraz tablolar yapıldı, dağılımları "Pearson Chi-Square" ve "Fisher's Exact Test" yöntemleri ile karşılaştırıldı. Bağımsız Kategorik değişkenlerin sağkalım üzerine etkisi, önce univariate sağkalım analizi "Kaplan Meier, Log Rank Test" ile araştırıldı ve Hazard Ratio hesaplandı. Tüm istatistiksel

karşılaştırma testlerinde birinci tip hata payı $\alpha:0,05$ olarak belirlendi ve çift kuyruklu test edildi.

4. BULGULAR

Mayıs 2021- Nisan 2022 tarihleri arasında, Covid-19 pnömonisi tanısı ile hastanede yatan 543 hastanın dosyası taranmış, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uymayan 92 hasta çalışma dışı bırakılmış ve çalışmaya 451 hasta ile devam edilmiştir.

4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Çalışmaya alınan 451 hastanın ortalama yaşı $62,30 \pm 13,80$ olup, yaş aralığı 18-94 yıl; hastaların 300'ü (%66.5) erkek, 151'i (%33.5) kadındı. Tüm hastaların 361'inin (%80) Covid-19 PCR pozitif olduğu saptandı. Hastaların 339'unda (%75.2) eşlik eden komorbidite olduğu izlenmiştir. Bu komorbiditelerden en sık hipertansiyon, diyabetes mellitus ve koroner arter hastalığı olarak bulundu.

Hastalar uygulanan tedaviye göre değerlendirildiğinde metilprednizolon 40 mg/gün uygulanan grubun 288 (%63.9) kişi, deksametazon 6 mg/gün uygulanan grubun 163 (%36.1) kişi olduğu belirlendi.

Hastane içi mortalite değerlendirildiğinde 409'unun (%90.7) sağ, 42'sinin (%9.3) exitus olduğu saptandı. Ayrıca 98 (%21.7) hastanın yoğun bakım ünitesi ihtiyacı gelişmiştir.

Tüm hastaların 394'ününün (%87.4) oksijen inhalasyon tedavisi ihtiyacı olmuştur. Radyolojik olarak ayrıldığında hastaların 349'unun (%77.4) sadece buzlu cam görünümünde, 102'sinin (% 22.6) salt konsolidasyon ve buzlu cam-konsolidasyon birlikteliği ile seyrettiği saptanmıştır.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Yaş (yıl) Mean\pmsd (min-max)	62,30 \pm 13,80 (18-94)
---	---------------------------

Cinsiyet n (%)	
Kadın	151 (33.5)
Erkek	300 (66.5)
Covid-19 PCR testi n (%)	
Pozitif	361 (80)
Negatif	90 (20)
Komorbidite n (%)	
Var	339 (75.2)
Yok	112 (24.8)
Komorbid hastalık dağılımı n (%)	
HT	256 (56.8)
DM	150 (33.3)
KAH	134 (29.7)
KOAH	73 (16.2)
SVO	9 (2.0)
KBH	28 (6.2)
Malignite	53 (11.8)
Diğer	99 (22.0)
Hastane içi mortalite n (%)	
Var	42 (9.3)
Yok	409 (90.7)
Yoğun bakım yatışı n (%)	
Var	98 (21.7)
Yok	353 (78.3)

Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri

Kortikosteroid türü n (%)	
Metilprednizolon 40mg/gün	288 (63.9)
Deksametazon 6 mg/gün	163 (36.1)
Oksijen tedavisi n (%)	
Var	394 (87.4)
Yok	57 (12.6)
Radyolojik bulgular n (%)	
Sadece buzlu cam	349 (77.4)
Sadece konsolidasyon	4 (0.9)
Konsolidasyon + buzlu cam	98 (21.7)

Çalışmaya alınan 451 hastanın tedavide kullanılan kortikosteroid tipine ve radyolojik özelliğine göre demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri incelenmiştir. Hastalar radyolojik olarak salt buzlu cam görünümü olanlar ve konsolidasyon buzlu cam birlikteliği ile salt konsolidasyon görünümü olanlar olarak 2 gruba ayrılmışlardır. Kortikosteroid tiplerine göre deksametazon 6mg/gün ve metilprednizolon 40 mg/gün olarak ayrı ayrı incelenmiş olup, hastaların yaş, LDH, lökosit, nötrofil, lenfosit, nötrofil/lenfosit oranı, arteriyel kan gazında parsiyel oksijen basıncı ve tedavi sonrası CRP, D-dimer, glukoz değerleri kıyaslanmıştır. Tüm parametreler incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Tedavide kullanılan kortikosteroid tipine ve radyolojik özelliğine göre demografik özellikler ve laboratuvar değerlerinin ilişkisi

Steroid Tip						
Deksametazon 6mg/gün			Metilprednizolon 40mg/gün			
	Radyolojik bulgular	N	Median	N	Median	p
Yaş	Konsolidasyon Var	41	66	61	68	0,573
	Sadece buzlu cam	122	62	227	62	0,876
	Total	163	63	288	63	0,868

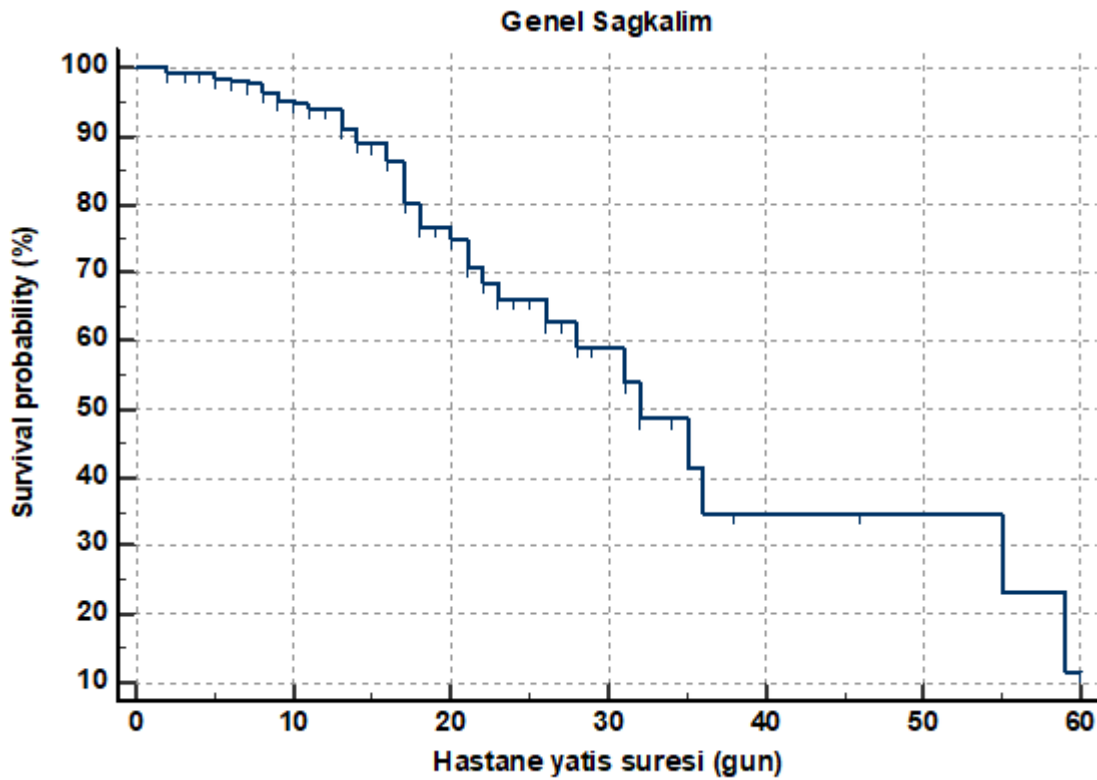
LDH (U/L)	Konsolidasyon Var	41	312	61	273	0,276
	Sadece buzlu cam	122	237	227	232	0,624
	Total	163	242	288	240	0,293
Lökosit (/mm3)	Konsolidasyon Var	41	9400	61	8500	0,062
	Sadece buzlu cam	122	8450	227	8000	0,784
	Total	163	8600	288	8100	0,230
Nötrofil (/mm3)	Konsolidasyon Var	41	8300	61	7300	0,159
	Sadece buzlu cam	122	6300	227	6100	0,995
	Total	163	6700	288	6350	0,411
Lenfosit (/mm3)	Konsolidasyon Var	41	900	61	700	0,152
	Sadece buzlu cam	122	1100	227	1100	0,956
	Total	163	1000	288	1000	0,584
NLR	Konsolidasyon Var	41	9,8	61	9,25	0,929
	Sadece buzlu cam	122	6,1	227	5,67	0,954
	Total	163	6,87	288	6,41	0,800
PaO2 (mmHg)	Konsolidasyon Var	24	57	43	54	0,657
	Sadece buzlu cam	40	58	82	59	0,868
	Total	64	58	125	57	0,940
CRP çıkış (mg/L)	Konsolidasyon Var	41	35,7	61	44,10	0,384
	Sadece buzlu cam	122	20,25	227	20,10	0,754
	Total	163	21	288	21,60	0,867
D-dimer çıkış (mcg/L)	Konsolidasyon Var	41	1037	61	1036	0,362
	Sadece buzlu cam	122	684	227	714	0,793
	Total	163	864	288	845	0,354

Glukoz	Konsolidasyon Var	41	162	61	167	0,415
çıkış	Sadece buzlu cam	122	155	227	144	0,856
	Total	163	150	288	149	0,943

4.2. Genel sağkalım verileri

Kaplan-Meier sağkalım analizleri ile, 451 olguda değerlendirilen parametrelerin sağkalıma olan etkisi incelendi. 60 günlük takip süresi sonunda 42 (%9.31) olgunun eksitus olduğu, 409 (%90.69) olgunun sağ olduğu görüldü. (Şekil 1). Ortalama yaşam süresinin 35.728 (%95 GA: 29,784-41,672) gün olduğu görüldü.

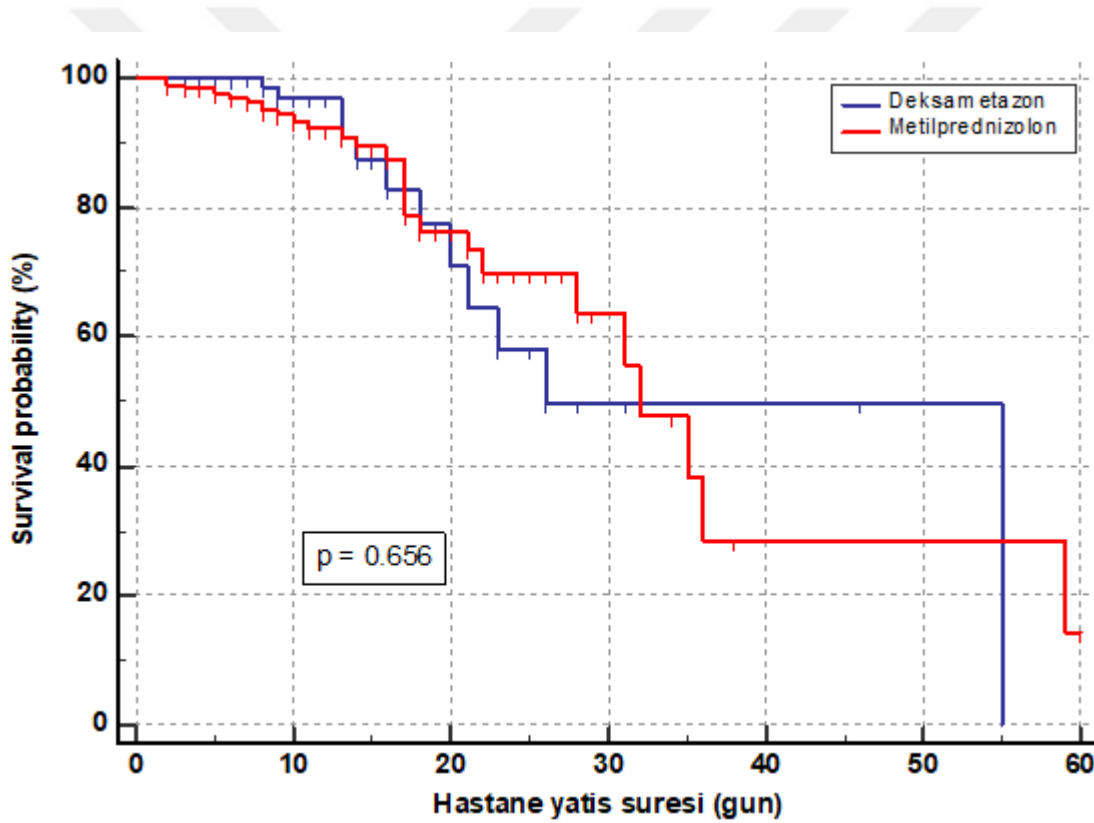
Şekil 1. 60 günlük takip süresi sonunda genel sağkalım



Kortikosteroid tipinin genel sağkalım süresine etkisi Kaplan-Meier sağkalım analizi ile

değerlendirildi. 60 günlük takip süresi sonunda, deksametazon 6mg/gün uygulanan 163 hastadan 12'sinin (%7.36), metilprednizolon 40mg/gün uygulanan 288 hastadan 30'unun (%10.42) eksitus olduğu saptandı. Ortalama yaşam süresinin deksametazon uygulanan grupta 36,9 (%95 GA: 28,062-45,738) gün, metilprednizolon uygulanan grupta 35,12 (%95 GA: 27,863-42,372) gün olduğu görüldü. Bu verilere göre Logrank test analizi kullanılarak p değeri 0,6559 bulundu ve deksametazon 6 mg/gün uygulanan grup ile metilprednizolon 40 mg/gün uygulanan grup arasında genel sağkalım süresi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Şekil 2).

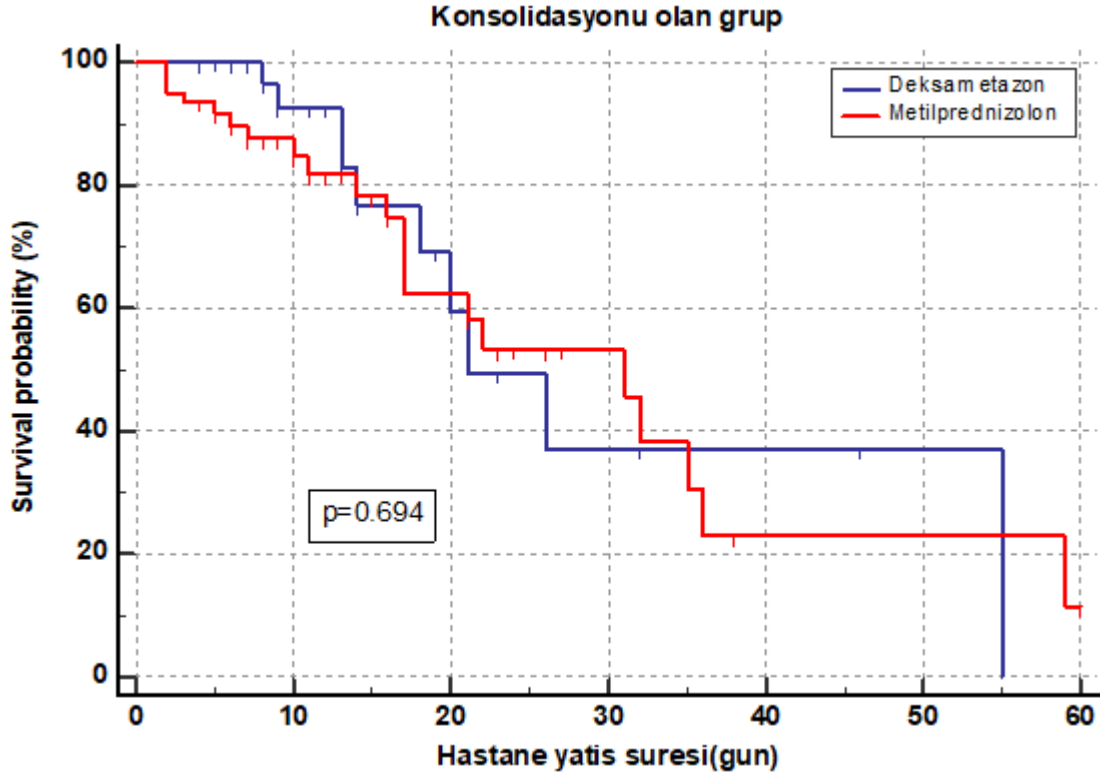
Şekil 2. Steroid tipinin genel sağkalım süresi üzerine etkisi



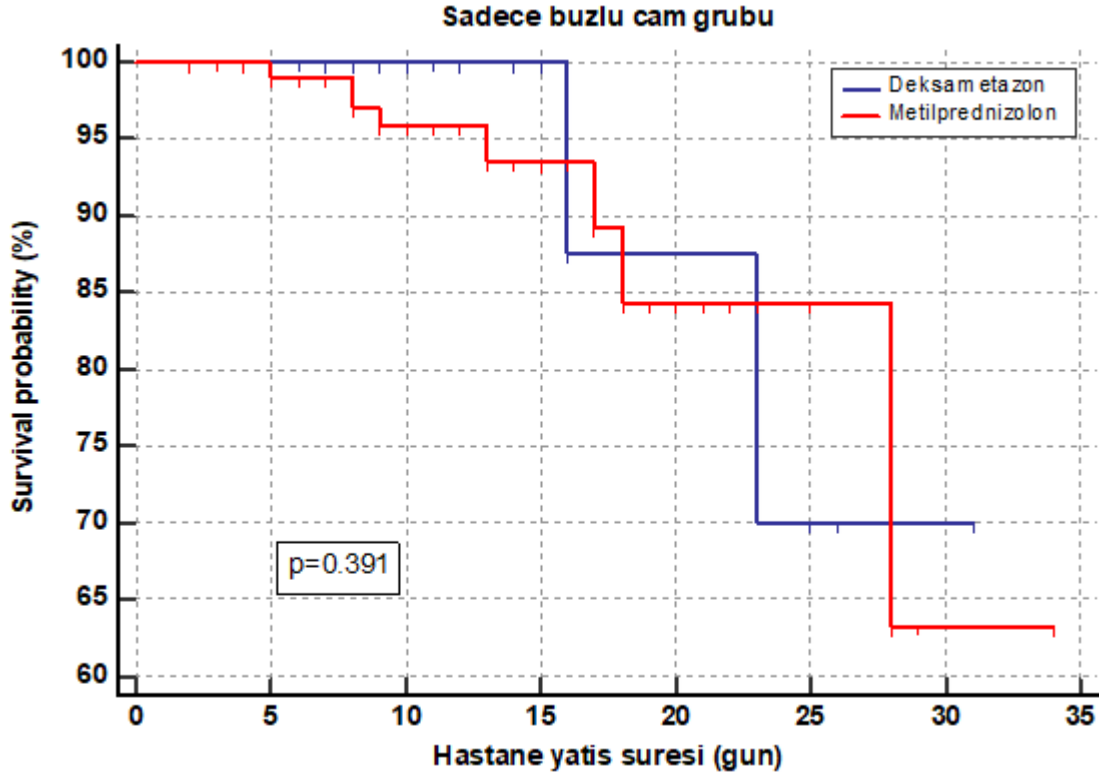
Radyolojik olarak salt konsolidasyon görünümü ve buzluca-konsolidasyon birlikteliği olan olgular konsolidasyon grubu olarak, salt buzluca görünümü olan grup buzlu cam grubu olarak ayrıldı. Kaplan-Meier sağkalım analizi ile konsolidasyon grubu ve buzlu cam grubu steroid tipine göre ayrı ayrı değerlendirildi. Konsolidasyon grubunu oluşturan 102 hastadan

41'ine deksametazon 6 mg/gün, 61'ine 40 mg/gün metilprednizolon uygulandı. 60 günlük takip sonunda deksametazon uygulanan 41 hastanın 10'u (%24.39), metilprednizolon uygulanan 61 hastanın 21'i (%34.43) eksitus olarak kabul edildi. Ortalama yaşam süresi deksametazon uygulanan grupta 31,775 (%95 GA: 20,786-42,765), metilprednizolon uygulanan grupta 30,023 (%95 GA:22,423-37,622) gün olduğu saptandı. Bu verilere göre Logrank test analizi kullanılarak p değeri 0,694 bulundu ve radyolojik olarak salt konsolidasyon görünümü ile buzluca-konsolidasyon birlikteliği olan olgularda deksametazon 6mg/gün uygulanan grup ile metilprednizolon 40 mg/gün uygulanan grup arasında genel sağkalım süresi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Şekil 3). Radyolojik olarak izole buzluca görünümü olan buzluca grubunu oluşturan 349 hastadan 122'sine deksametazon 6mg/gün, 227'sine 40mg/gün metilprednizolon uygulandı. 60 günlük takip sonunda deksametazon uygulanan 122 hastanın 2'si (%1.64), metilprednizolon uygulanan 227 hastanın 9'u (%3.96) eksitus olarak kabul edildi. Ortalama yaşam süresi deksametazon uygulanan grupta 27,725 (%95 GA: 23,794-31,656), metilprednizolon uygulanan grupta 29,639 (%95 GA:26,587-32,691) gün olduğu saptandı. Bu verilere göre Logrank test analizi kullanılarak p değeri 0,391 bulundu ve radyolojik olarak salt buzluca görünümü olan olgularda deksametazon 6mg/gün uygulanan grup ile metilprednizolon 40 mg/gün uygulanan grup arasında genel sağkalım süresi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Şekil 4).

Şekil 3. Konsolidasyon grubunda steroid tipinin genel sağkalım üzerine etkisi

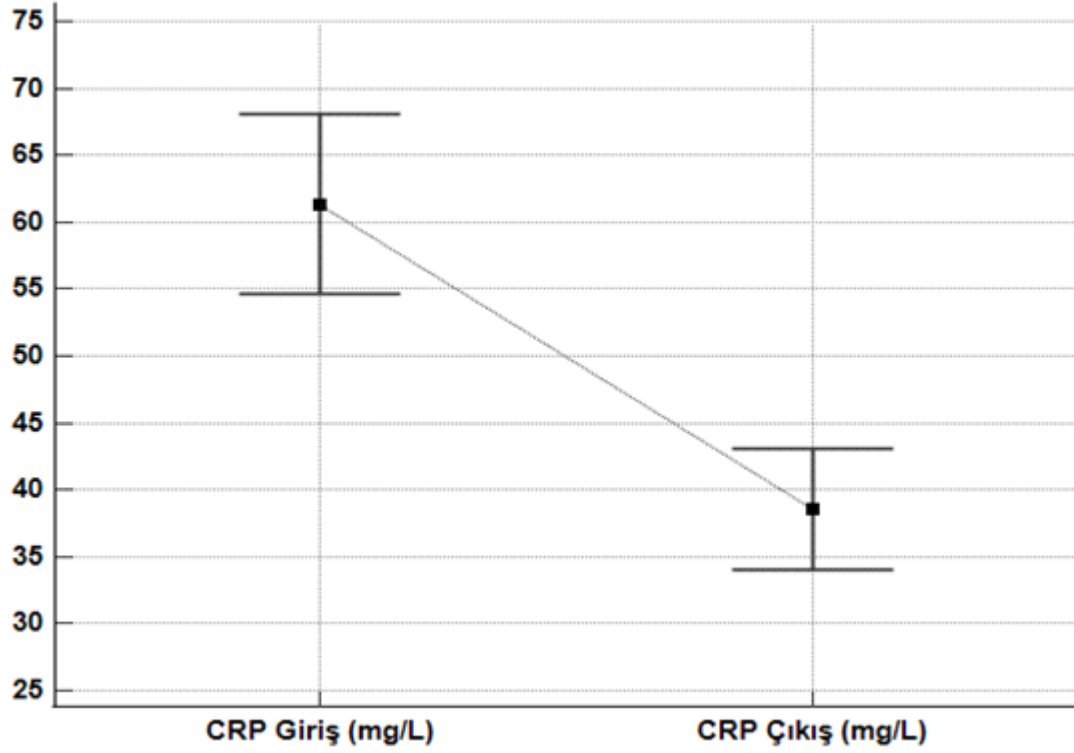


Şekil 4. Buzlucam grubunda steroid tipinin genel sağkalım üzerine etkisi



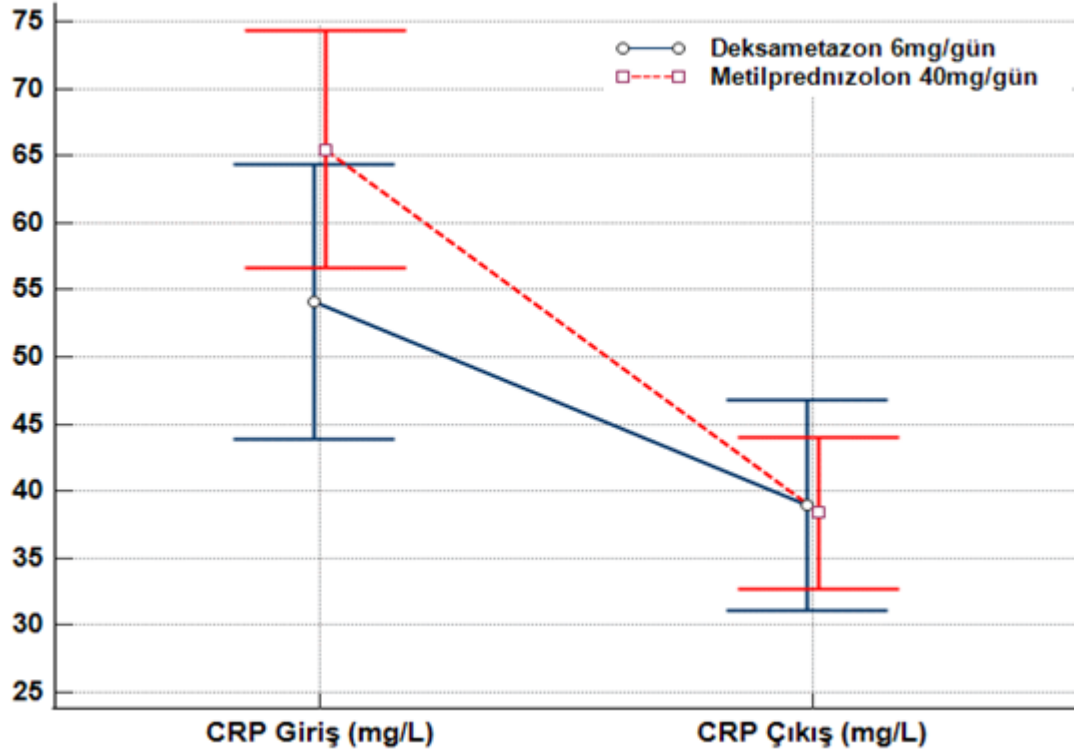
Deksametazon 6 mg/gün ve metilprednizolon 40 mg/gün tedavisi uygulanan toplam 451 hastanın tedavi öncesi ortalama CRP değeri 61,36 (%95 GA: 54,60-68,11), tedavi sonrası ortalama CRP değeri 38,58 (%95 GA: 34,02-43,14) olarak saptandı. Bu verilere göre varyans analizi kullanılarak p değeri <0,001 olarak saptandı ve tüm hastalarda tedavide uygulanan kortikosteroid tipinden bağımsız olarak hastane giriş ve çıkış CRP değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Şekil 5. Tedavide uygulanan kortikosteroid tipinden bağımsız olarak hastane giriş ve çıkış CRP değerleri arasındaki ilişki



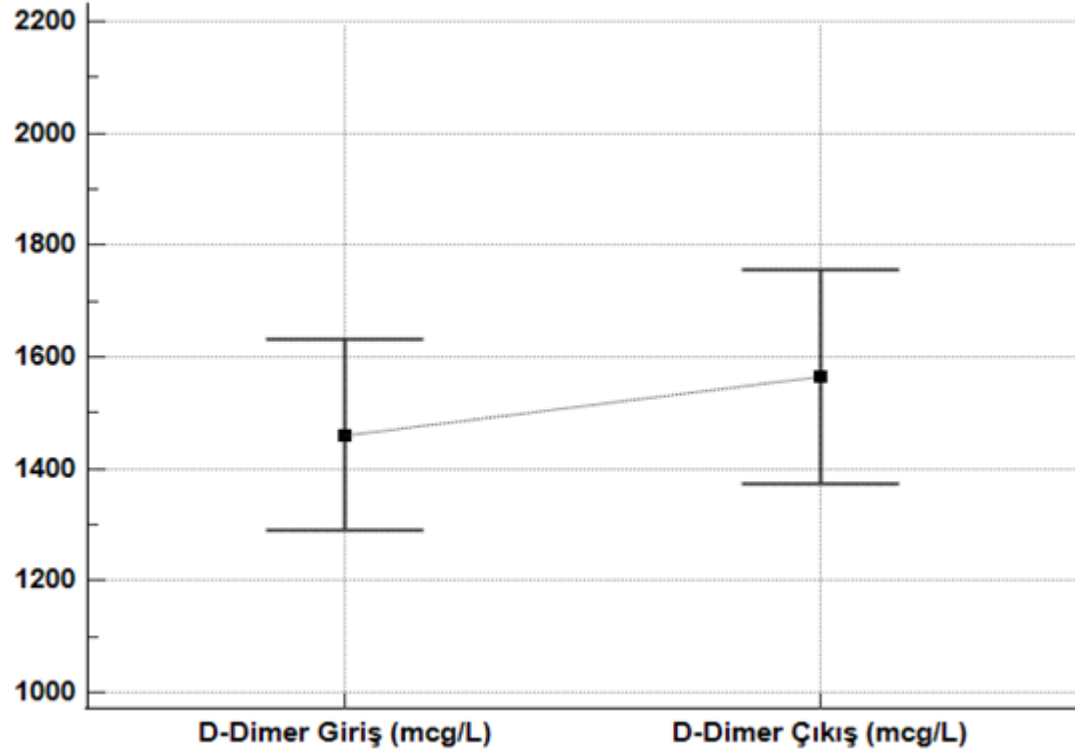
Tedavide uygulanan kortikosteroid tiplerinin gruplandırmasında deksametazon 6 mg/gün uygulanan 163 hastanın tedavi öncesi hastaneye giriş CRP değerleri ortalama olarak 54,11 (%95 GA: 43,92-64,31), tedavi sonrası ortalama CRP değerleri 38,96 (%95 GA: 31,08-46,84) olarak saptandı. Metilprednizolon 40 mg/gün uygulanan 288 hastanın tedavi öncesi hastaneye giriş CRP değerleri ortalama olarak 65,46 (%95 GA: 56,59-74,33), tedavi sonrası ortalama CRP değerleri 38,37 (%95 GA: 32,76-43,98) olarak saptandı. Bu verilere göre varyans analizi kullanılarak p değeri 0,08 bulundu. Deksametazon 6mg/gün ve metilprednizolon 40 mg/gün uygulanan hasta grupları karşılaştırıldığında hastaneye giriş ve çıkış CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Şekil 6. Tedavide uygulanan kortikosteroid tiplerinin hastane giriş ve çıkış CRP değerleri arasındaki ilişki



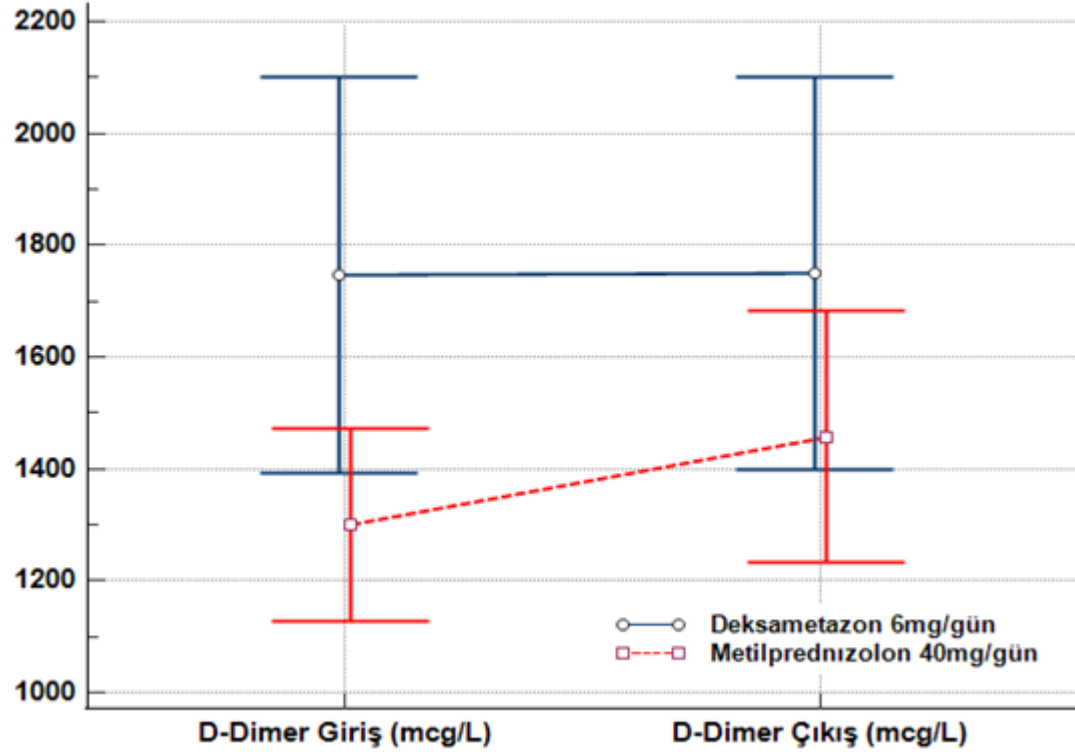
Deksametazon 6 mg/gün ve metilprednizolon 40 mg/gün tedavisi uygulanan toplam 451 hastanın tedavi öncesi ortalama D-dimer değeri 1461 (%95 GA: 1291-1630), tedavi sonrası ortalama D-dimer değeri 1564 (%95 GA: 1372-1755) olarak saptandı. Bu verilere göre varyans analizi kullanılarak p değeri 0,765 olarak saptandı ve tüm hastalarda tedavide uygulanan kortikosteroid tipinden bağımsız olarak hastane giriş ve çıkış D-dimer değerleri arasındaki ilişkide istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Şekil 7. Tedavide uygulanan kortikosteroid tipinden bağımsız olarak hastane giriş ve çıkış D-dimer değerleri arasındaki ilişki



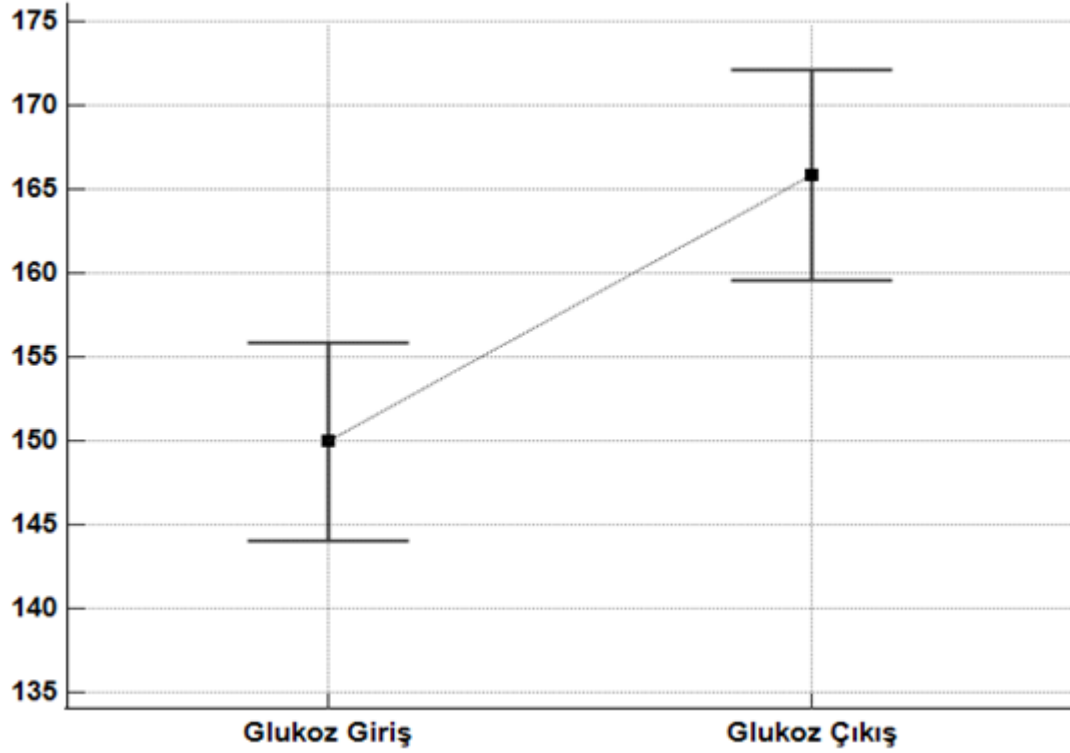
Tedavide uygulanan kortikosteroid tiplerinin gruplandırmasında deksametazon 6 mg/gün uygulanan 163 hastanın tedavi öncesi hastaneye giriş D-dimer değerleri ortalama olarak 1745 (%95 GA: 1391-2100), tedavi sonrası ortalama D-dimer değerleri 1751 (%95 GA: 1399-2103) olarak saptandı. Metilprednizolon 40 mg/gün uygulanan 288 hastanın tedavi öncesi hastaneye giriş D-dimer değerleri ortalama olarak 1300 (%95 GA: 1126-1473), tedavi sonrası ortalama D-dimer değerleri 1458 (%95 GA: 1233-1682) olarak saptandı. Bu verilere göre varyans analizi kullanılarak p değeri 0,930 bulundu. Deksametazon 6mg/gün ve metilprednizolon 40 mg/gün uygulanan hasta grupları karşılaştırıldığında hastaneye giriş ve çıkış D-dimer değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Şekil 8. Tedavide uygulanan kortikosteroid tiplerinin hastane giriş ve çıkış D-dimer değerleri arasındaki ilişki



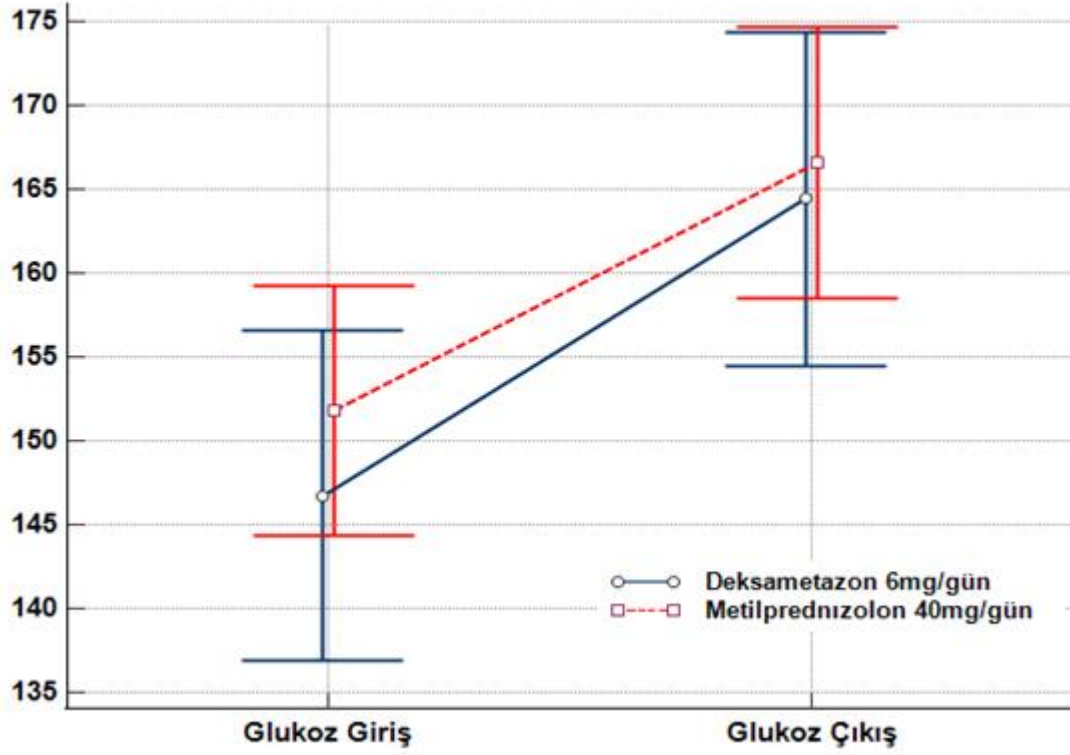
Deksametazon 6 mg/gün ve metilprednizolon 40 mg/gün tedavisi uygulanan toplam 451 hastanın tedavi öncesi ortalama glukoz değeri 150 (%95 GA: 144-156), tedavi sonrası ortalama glukoz değeri 166 (%95 GA: 160-172) olarak saptandı. Bu verilere göre varyans analizi kullanılarak p değeri <0,001 olarak saptandı ve tüm hastalarda tedavide uygulanan kortikosteroid tipinden bağımsız olarak hastane giriş ve çıkış glukoz değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Şekil 9. Tedavide uygulanan kortikosteroid tipinden bağımsız olarak hastane giriş ve çıkış glukoz değerleri arasındaki ilişki



Tedavide uygulanan kortikosteroid tiplerinin gruplandırmasında deksametazon 6 mg/gün uygulanan 163 hastanın tedavi öncesi hastaneye giriş glukoz değerleri ortalama olarak 147 (%95 GA: 137-157), tedavi sonrası ortalama glukoz değerleri 164 (%95 GA: 154-174) olarak saptandı. Metilprednizolon 40 mg/gün uygulanan 288 hastanın tedavi öncesi hastaneye giriş glukoz değerleri ortalama olarak 152 (%95 GA: 144-159), tedavi sonrası ortalama glukoz değerleri 167 (%95 GA: 159-175) olarak saptandı. Bu verilere göre varyans analizi kullanılarak p değeri 0,275 bulundu. Deksametazon 6mg/gün ve metilprednizolon 40 mg/gün uygulanan hasta grupları karşılaştırıldığında hastaneye giriş ve çıkış glukoz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Şekil 10. Tedavide uygulanan kortikosteroid tiplerinin hastane giriş ve çıkış glukoz değerleri arasındaki ilişki



5. TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada, COVID-19 pnömonisi tanısıyla hastanemize yatışı yapılan, kortikosteroid tedavisi verilip metilprednizolon 40 mg/gün ve deksametazon 6 mg/gün tedavilerinin hastaların klinik durumları, radyolojik ve laboratuvar bulguları üzerine etkileri karşılaştırılmıştır.

Tüm dahil etme kriterlerimizi karşılayan 451 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların %63.9'una 40 mg/gün metilprednizolon, %36.1'ine 6 mg/gün deksametazon tedavisi uygulandı. Hastalar radyolojik bulgularına göre salt konsolidasyon görünümü ve buzluçam-konsolidasyon birlikteliği olan olgular konsolidasyon grubu olarak, salt buzluçam görünümü olan grup buzluçam grubu olarak ayrıldı. Konsolidasyon grubunu oluşturan 102 hastadan 41'ine deksametazon 6 mg/gün, 61'ine 40 mg/gün metilprednizolon uygulandı. Radyolojik olarak izole buzluçam görünümü olan buzluçam grubunu oluşturan 349 hastadan 122'sine deksametazon 6 mg/gün,

227'sine 40 mg/gün metilprednizolon uygulandı. Tüm gruplarda farklı steroid türlerinin kullanılmasının yoğun bakım ünitesi ihtiyacı, sağkalım, hastanede yatış süresi üzerine etkisi ve CRP, d-dimer, lenfosit sayısı, LDH gibi inflamatuvar belirteçlerin üzerine etkisi araştırıldı.

Pandeminin başlarında, KS tedavisinin önceki SARS ve MERS çalışmalarından edinilen bilgiler ile, mortaliteye katkısı olmayacağı gibi artırabileceği düşünülmüş olup tedavide kullanılmamaları yönünde tavsiyede bulunulmuştur (92). Sonrasında COVID-19 hastalarında doku hasarı ve organ yetmezliğinin temel nedeni olarak hiperinflamasyon ve sitokin fırtınasının düşünülmesiyle, kortikosteroidler gibi antiinflamatuvar ajanların kullanımı gündeme gelmiştir (93).

RECOVERY çalışmasında SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan toplam 6425 hasta, deksametazon veya standart bakım uygulanmak üzere iki gruba ayrılmış, deksametazon 10 gün süreyle 6 mg/gün verilmiştir. Deksametazon tedavisinin oksijen tedavisi veya mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda 28 günlük mortaliteyi azalttığı bulunmuştur (13). Bu çalışmanın sonuçları ile birlikte standart bakımın yanı sıra orta veya ağır hastalığı olan COVID-19 hastalarında kortikosteroidlerin kullanımı DSÖ tarafından önerilmiştir. Ek olarak REACT Çalışma Grubu 7 randomize klinik çalışmanın meta analizini yapmıştır. Hastalar deksametazon, hidrokortizon veya metilprednizolon gibi sistemik kortikosteroidlerin tedavide uygulanması veya standart bakım, plasebo uygulanması üzerine randomize edilmiştir. Bu metaanaliz kortikosteroid tedavisinin , standart bakım veya plasebo ile karşılaştırıldığında 28 günlük mortalitenin daha düşük olduğu sonucunu ortaya çıkarmıştır (94). Ranjbar ve ark. tarafından yapılan prospektif randomize kontrollü çalışmada, COVID-19 pnömonisi ile hastanede yatan hastalar çalışmaya alınmış olup 2 mg/kg intravenöz metilprednizolon ile 6 mg/gün deksametazon tedavileri kıyaslanmış, hastanede kalış süresini metilprednizolon tedavisinin azalttığı gösterilmiştir (95). Zahra ve ark. yaptığı randomize kontrollü çalışmada intravenöz deksametazon ve metilprednizolonun COVID-19'lu yatan hastaların tedavisindeki etkilerini karşılaştırılmış olup çalışmaya orta ve şiddetli COVID-19'u olan 80 yaşın altındaki 143 hasta alınmış ve tedavileri deksametazon (8 mg/gün) ve metilprednizolon (iki bölünmüş dozda 60 mg/gün) olacak şekilde rastgele iki gruba ayrılmış. 8 mg/gün deksametazon tedavisi alan hasta grubunun 60 mg/gün metilprednizolon tedavisi alan hasta grubuna göre prognozunun daha iyi olduğu sonucu ortaya çıkmıştır (96). Literatürler arasında bu farklılıktan dolayı çalışmamızda kortikosteroid tiplerinin sağkalıma etkisi araştırıldı. Çalışmamızda 60 günlük takip süresi sonunda, deksametazon 6 mg/gün uygulanan 163 hastadan 12'sinin

(%7.36), metilprednizolon 40 mg/gün uygulanan 288 hastadan 30'unun (%10.42) eksitus olduğu saptandı. Ortalama yaşam süresinin deksametazon uygulanan grupta 36,9 gün, metilprednizolon uygulanan grupta 35,12 gün olduğu görüldü. Bu verilere göre Logrank test analizi kullanılarak p değeri 0,6559 bulundu ve deksametazon 6mg/gün uygulanan grup ile metilprednizolon 40 mg/gün uygulanan grup arasında genel sağkalım süresi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Çalışmamızda diğer iki çalışmadan farklı olarak prognozda fark bulunmamasının sebebi kullanılan steroid dozlarının prognoz açısından anlamlı olan hasta grubunda daha yüksek dozda kullanılmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Çalışmamıza alınan 451 hastanın ortalama yaşı $62,30 \pm 13,80$ olup, yaş aralığı 18-94 yıldır. Hastaların 300'ü (%66.5) erkek, 151'i (%33.5) kadındır. Tüm hastaların 361'inin (%80) Covid-19 PCR pozitif olduğu saptanmıştır. COVID-19 hastalarında Garg ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada, hastane yatışı olan hastalarda en sık görülen komorbiditeler; HT (%48-57), DM (%34), kardiyovasküler hastalıklar (%21-28), KOAH (%4-10), KBH (%3-13), malignite (%6-8) olarak bulundu (97). Literatür ile benzer bir şekilde çalışmamıza alınan hastaların 339'unda (%75.2) eşlik eden komorbidite olduğu izlenmiştir. Bu komorbiditelerden en sık olanları hipertansiyon, diyabetes mellitus ve koroner arter hastalığıdır.

Huang ve ark. tarafından, serum CRP düzeyi ile COVID-19 hastalık sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan 5350 hastanın oluşturduğu meta-analizde, yüksek serum CRP düzeyinin COVID-19'da kötü bir sonuçla ilişkili olduğu gösterilmiştir (98). Sahu ve ark. 16 çalışma içeren meta-analizinde COVID-19 enfeksiyonuna bağlı ölen hastaların CRP düzeylerinin yüksek olduğu belirlenmiş ve CRP'nin hastalık mortalitesini değerlendirmek üzere kullanılabilir bir belirteç olduğu sonucu ortaya çıkmıştır (99). Literatürdeki bu veriler nedeniyle çalışmamızda CRP düzeylerinin hastane giriş ve çıkış seviyelerinin hastalara tedavide uygulanan kortikosteroid tipleri arasında ve kortikosteroid tipinden bağımsız olarak bir farklılık olup olmadığı araştırıldı. Çalışmamızda deksametazon 6 mg/gün ve metilprednizolon 40 mg/gün tedavisi uygulanan toplam 451 hastanın tedavi öncesi ortalama CRP değeri 61,36 tedavi sonrası ortalama CRP değeri 38,58 olarak saptandı. Bu verilere göre varyans analizi kullanılarak p değeri $<0,001$ olarak saptandı ve tüm hastalarda tedavide uygulanan kortikosteroid tipinden bağımsız olarak hastane giriş ve çıkış CRP değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tedavide uygulanan kortikosteroid tiplerinin gruplandırmasında deksametazon 6 mg/gün uygulanan 163 hastanın tedavi öncesi hastaneye giriş CRP değerleri ortalama olarak 54,11 tedavi sonrası ortalama CRP değerleri

38,96 olarak saptandı. Metilprednizolon 40 mg/gün uygulanan 288 hastanın tedavi öncesi hastaneye giriş CRP değerleri ortalama olarak 65,46 , tedavi sonrası ortalama CRP değerleri 38,37 olarak saptandı. Bu verilere göre varyans analizi kullanılarak p değeri 0,08 bulundu. Deksametazon 6mg/gün ve metilprednizolon 40 mg/gün uygulanan hasta grupları karşılaştırıldığında hastaneye giriş ve çıkış CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Shah ve ark. tarafından yapılan 3682 hasta ve 18 çalışmadan oluşan meta-analizde yüksek D-Dimer değerleri olan COVID-19 hastalarının daha kötü prognoza sahip olduğu ve bu nedenle D-Dimer düzeylerinin klinik olarak yol gösterici olduğu sonucuna varılmıştır (100). Çalışmamızda literatürdeki veriler eşliğinde D-dimer düzeyinin prognoza etkisi yol gösterici olduğundan hastane giriş ve çıkış değerleri incelenerek uygulanan kortikosteroid tiplerinin karşılaştırılması planlandı. Tedavide uygulanan kortikosteroid tiplerinin gruplandırmasında deksametazon 6 mg/gün uygulanan 163 hastanın tedavi öncesi hastaneye giriş D-dimer değerleri ortalama olarak 1745, tedavi sonrası ortalama D-dimer değerleri 1751 olarak saptandı. Metilprednizolon 40 mg/gün uygulanan 288 hastanın tedavi öncesi hastaneye giriş D-dimer değerleri ortalama olarak 1300, tedavi sonrası ortalama D-dimer değerleri 1458 olarak saptandı. Bu verilere göre varyans analizi kullanılarak p değeri 0,930 bulundu. Deksametazon 6mg/gün ve metilprednizolon 40 mg/gün uygulanan hasta grupları karşılaştırıldığında hastaneye giriş ve çıkış D-dimer değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Çalışmamızın tek merkezli olması, retrospektif çalışma olması nedeniyle parametrelerin standart ve homojen şekilde ölçülmemiş olması kısıtlayıcı nedenlerdir. 1 yıllık zaman diliminde ve 451 hasta gibi büyük bir grubun dahil edilerek yüksek olgu sayısına ulaşılması, çok sayıda parametrenin değerlendirilmiş olması ise güçlü noktalarıdır.

6. SONUÇ

Bu retrospektif olgu kontrol çalışmasının verilerine dayanarak, tedavide uygulanan kortikosteroid tipinin COVID-19 pnömonisi nedeniyle hastaneye yatan hastaların genel sağkalıma etkisinde ve CRP, D-dimer gibi inflamatuvar belirteçlerde anlamlı bir farklılık

olmadığı saptanmış olup, literatürde bu konu ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçlarında farklılıklar saptandığı gözlemlenmiştir. Bu konuda yapılacak randomize ve kontrollü çalışmalar daha yüksek düzeyde kanıt sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. <https://covid19.who.int>
2. Wu Z, McGoogan JM, Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323(13):1239–42.
3. Wiersinga W. J., Rhodes A., Cheng A. C., Peacock S. J., Prescott H. C. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) JAMA. 2020;324(8):782–793. doi: 10.1001/jama.2020.12839.
4. Horby P., Lim W. S., Emberson J. R., et al. Dexamethasone in hospitalized patients with covid_19—preliminary report. The New England Journal of Medicine. 2020;384(8):693–704
5. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) genel bilgiler, epidemiyoloji ve tanı. Aralık 7, 2020.
6. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for Covid-19-interim WHO Solidarity trial results. N Engl J Med 2021; 384 (6): 497-511.
7. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet 2020; 396 (24): 1345-1352.
8. Sterne JAC, 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; 324(13): 1330-41.
9. Alexaki VI, Henneicke H. The role of glucocorticoids in the management of COVID-19.

Horm Metab Res 2021; 53(1): 9-15.

10. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384(8): 693-704.

11. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) ağır pnömoni, ARDS, sepsis ve septik şok yönetimi. Mayıs 27, 2021.

12. WHO. Corticosteroids for COVID-19. WHO/2019-nCoV/Corticosteroids/2020.1.

13. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704.

14. IDSA Guidelines on the Treatment and management of patients with covid-19 <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>

15. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/summary_

16. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health*

17. Eastin C, Eastin T. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China: Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28 [Online ahead of print] DOI: 10.1056/NEJMoa2002032. *J Emerg Med* [Internet]. 2020 Apr [cited 2022 Sep 19];58(4):711

18. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020; 92(4): 418-23.

19. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak-an update on the status. *Mil Med Res* 2020; 7(1): 11.

20. WHO. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it 2022 [Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel_coronavirus-2019/technical_guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid_2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel_coronavirus-2019/technical_guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid_2019)-and-the-virus-that-causes-it).

21. Yu WB, Tang GD, Zhang L, Corlett RT. Decoding the evolution and transmissions of the novel pneumonia coronavirus (SARS-CoV-2 / HCoV-19) using whole genomic data. *Zool Res*

2020; 41(3): 247-57.

22. Carlos WG, Dela Cruz CS, Cao B, Pasnick S, Jamil S. Novel Wuhan (2019-nCoV) Coronavirus. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201(4): P7-p8.

23. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382(13): 1199-207.

24. T.C. Sağlık Bakanlığı. Genel koronovirüs tablosu 2022 [Available from:<https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html>.]

25. WHO. Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Available from:<https://covid19.who.int/>.]

26. Malik YA. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol* 2020; 42(1)

27. COVID-19 Etkeninin Özellikleri | Makale | Türkiye Klinikleri

28. Umakanthan S, Chattu VK, Ranade A v, Das D, Basavarajegowda A, Bukelo M. A rapid review of recent advances in diagnosis, treatment and vaccination for COVID-19. *AIMS Public Health* [Internet]. 2021 [cited 2022 Sep 19];8(1):137.

29. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Cell Mol Biol* 2022 Jan;23(1):3-20.

30. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181(2): 271-80.e8.

31. Snijder EJ, Decroly E, Ziebuhr J. The nonstructural proteins directing coronavirus RNA synthesis and processing. *Adv Virus Res* 2016; 96: 59-126.

32. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(10): 1135-40.

33. Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respir Med* 2021; 176: 106239.

34. Hellman U, Karlsson MG, Engström-Laurent A, Cajander S, Dorofte L, Ahlm C, et al. Presence of hyaluronan in lung alveoli in severe Covid-19: An opening for new treatment options *J Biol Chem* 2020; 295(45): 15418-22.
35. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes *Intensive Care Med* 2020; 46(6): 1099-102.
36. Quartuccio L, Semerano L, Benucci M, Boissier MC, De Vita S. Urgent avenues in the treatment of COVID-19: Targeting downstream inflammation to prevent catastrophic syndrome. *Joint Bone Spine* 2020; 87(3): 191-3.
37. Wilson MS, Wynn TA. Pulmonary fibrosis: pathogenesis, etiology and regulation. *Mucosal Immunol* 2009; 2(2): 103-21.
38. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Sep 19];92(4):424
39. Kim JS, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpirt W, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics* [Internet]. 2021 [cited 2022 Sep 19];11(1):316–29
40. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382:1199.
41. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708.
42. Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Euro Surveill* 2021; 26.
43. Jansen L, Tegomoh B, Lange K, et al. Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Cluster- Nebraska, November-December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70:1782
44. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10229): 1054-62.

45. Cai H, Chen Y, Chen Z, et al. Handbook of COVID-19 prevention and treatment. 1st ed. Liang T, editor. China: The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine
46. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
47. Rodriguez-Morales, A. J., Cardona-Ospina, J. A., Gutiérrez-Ocampo, E., et al. (2020). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 34, 101623.
48. Coomes EA, Haghbayan H. A systematic review and meta-analysis [Internet]. *Rev Med Virol* John Wiley and Sons Ltd. 2020. [cited 2021 Jan 21];30(6):1–9
49. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
50. Tang N, Li D, et al., Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020, 18(4), 844-847
51. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18(4): 844-7
52. Yoon SH, Lee KH, Kim JY, Lee YK, Ko H, Kim KH, et al. Chest radiographic and CT findings of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): analysis of nine patients treated in Korea. *Korean J Radiol* 2020; 21(4): 494-500
53. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, et al. Frequency and distribution of chest radiographic findings in patients positive for COVID-19. *Radiology* 2020; 296(2): E72-e8.
54. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(4): 425-34.

55. Peng QY, Wang XT, Zhang LN. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med* 2020; 46(5): 849-50.
56. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020; 324(8): 782-93.
57. WHO. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 2020. Contract No.: WHO/COVID-19/laboratory/2020.4.
58. Patel A, Jernigan DB. Initial public health response and interim clinical guidance for the 2019 novel coronavirus outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69(5): 140-6
59. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020; 71(15): 778-85.
60. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020; 71(15): 732-9.
61. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ* 2020; 369: m1849.
62. Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383(21): 2030-40.
63. FDA US. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA revokes emergency use authorization for chloroquine and hydroxychloroquine 2020
64. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin hasta tedavisi. Nisan 12, 2022.
65. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/covid-19-rehberi.html>

66. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:1787.
67. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020; 396:1345.
68. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in_hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA* 2020; 323(24): 2493-502
69. Furuta, Y., Komeno, T., & Nakamuba T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017;93(7):449– 63.
70. The Prevent Severe COVID-19 (PRESECO) Study - Full Text View - [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). (n.d.). Retrieved August 4, 2022
71. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A randomized, controlled trial of ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med* 2019; 381(24): 2293-303.
72. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017; 9(396): eaal3653.
73. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med* 2021; 384(6): 497-511.
74. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324(11): 1048-57
75. Zhou S, Hill CS, Sarkar S, et al. Beta-d-N4-hydroxycytidine inhibits SARS-CoV-2 through lethal mutagenesis but is also mutagenic to mammalian cells. *J Infect Dis.* 2021;224(3):415-419
76. Le RQ, Li L, Yuan W, Shord SS, Nie L, Habtemariam BA, et al. FDA approval summary:

tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T Cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *Oncologist* 2018; 23(8): 943-7.

77. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Antitoksin_antiinflamatuvar tedaviler, koagülopati yönetimi

78. Song Y, Zhang M, Yin L, Wang K, Zhou Y, Zhou M, et al. COVID-19 treatment: close to a cure A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Int J Antimicrob Agents* 2020; 56(2): 106080

79. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, et al. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID_19: The REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324(13): 1317-29

80. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, Gómez-Barquero J, Abadía-Otero J, García-Ibarbia C, et al. Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia: An open-label randomized trial (GLUCOCOVID). *Wien Klin Wochenschr* 2021; 133(7-8): 303-11.

81. Wu R, Wang L, Kuo HD, Shannar A, Peter R, Chou PJ, et al. An update on current therapeutic drugs treating COVID-19. *Curr Pharmacol Rep* 2020; 6(3): 56-70.

82. WHO. Corticosteroids for COVID-19, Living guidance 2 September 2020.

83. Liu D., Ahmet A., Ward L., et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2013;9:30. doi: 10.1186/1710-1492-9-30

84. Çayakar A. Klinik pratikte steroid kullanımı. *J Turk Soc Rheumatol* 2021;13:73-84.

85. Wiegers G, Reul J. Induction of cytokine receptors by glucocorticoids: functional and pathological significance. *Trends Pharmacol Sci.* 1998;19(8):317-321. doi:10.1016/s0165-6147(98)01229-2.

86. Mokra D, Mikolka P, Kosutova P, Mokry J. Corticosteroids in acute lung injury: the dilemma continues. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4765. doi:10.3390/ijms20194765.

87. Çakır M, Çakır M. Corticosteroid Treatment Of Covid-19 Patients: When And How Med J SDU 2021;197-208.
88. Cano E.J., Fonseca X., Corsini C., et al. Impact of corticosteroids in coronavirus disease 2019 outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2021;159:1019–1040. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.054.
89. Ko JJ, Wu C, Mehta N, Wald-Dickler N, Yang W, Qiao R. A comparison of methylprednisolone and dexamethasone in intensive care patients with COVID-19. *J Intensive Care Med*. 2021;36:673-680. doi:10.1177/0885066621994057.
90. Ferrà F, Ceccato F, Cannavò S, Scaroni C. What we have to know about corticosteroids use during SARS-Cov-2 infection. *J Endocrinol Invest* 2021; 44(4) :693-701.
91. Yasir M, Goyal A, Sonthalia S. Corticosteroid adverse effects. 2022 Jul 4. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 30285357.
92. Russell C.D., Millar J.E., Baillie J.K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395:473–475
93. Angus D.C., Derde L., Al-Beidh F., et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial.
94. Sterne, J. A. C., Murthy, S., Diaz, J. v., et al. (2020). Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta_analysis. *JAMA*, 324(13), 1330–1341.
95. Ranjbar K, Moghadami M, Mirahmadizadeh A, et al. Methylprednisolone or dexamethasone, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial.
96. Zahra H, Azadeh B, Marziyeh D, Majid A, Iman I, Hadi Raeisi S. Comparison of the effect of intravenous dexamethasone and methylprednisolone on the treatment of hospitalized patients with COVID-19: a randomized clinical trial
97. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory_confirmed coronavirus

disease 2019, 14 States, March 1-30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69(15):458-64.

98. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta_analysis.

99. Sahu BR, Kampa RK, Padhi A, Panda AK. C-reactive protein: A promising biomarker for poor prognosis in COVID-19 infection. Clin Chim Acta 2020; 509: 91-4

100. Shah S, Shah K, Patel SB, Patel FS, Osman M, Velagapudi P, et al. Elevated D_Dimer levels are associated with increased risk of mortality in coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis.

