



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ**

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP
EDİLEN COVID-19 HASTALARINDA
KORTİKOSTEROİD KULLANIMININ
SEKONDER ENFEKSİYON ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Pelin KILIÇ EROL



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SLEYYMAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ**

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP
EDİLEN COVID-19 HASTALARINDA
KORTİKOSTEROİD KULLANIMININ
SEKONDER ENFEKSİYON ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Pelin KILIÇ EROL

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Ayça Sultan şAHİN
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimini almaktan mutluluk duyduğum Kanuni Sultan Süleyman Eğitim
ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nin
Bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren klinik şefi

Doç. Dr. Ayça Sultan ŞAHİN'e,

Uzmanlık eğitimim sırasında severek ve büyük bir hevesle çalıştığım
bütün uzman doktorlarına,

Benim gibi ihtisasını tamamlamaya çalışan ve beraber çalıştığım, güler yüzlerini hiç
eksik etmeyen asistan arkadaşlarıma,

Beraber çalışırken yardımlarını esirgemeyen huzur ve mutluluk içerisinde görevimi
yapmamı sağlayan tüm tekniker, hemşire, personel arkadaşlara,

Beni bugünlere getiren, yetiştiren, çocukları olmaktan onur duyduğum
annem Sabır KILIÇ'a, babam Kazım KILIÇ'a

Hayatın her alanında bana yol gösteren
ablalarım Şengül KILIÇ ve Sevim ŞAHİN'e, abim Kemal KILIÇ'a

İhtisasım boyunca fedakarlıklarıyla desteklerini esirgemeyen diğer ailem
Şükran ve Mustafa EROL'a

Tüm zorluklarla mücadele etmemde en büyük desteği olan sevgisini ve inancımı hep
hissettiğim canım eşim
Ahmet Tolga EROL'a

Varlığıyla hayatıma anlam ve enerji katan biricik kızım Derin EROL'a

Sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. COVID 19.....	2
2.1.1 Tanım.....	2
2.1.2. Tarihçe ve Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etken.....	4
2.1.4. Patogenez.....	6
2.1.5. Klinik Belirti ve Bulgular.....	8
2.1.6. Laboratuvar Bulguları.....	9
2.1.7. Radyolojik Bulgular.....	10
2.1.8. Klinik Seyir.....	13
2.1.9. Tanı.....	13
2.1.10. Tedavi.....	14
2.2 SİTOKİN SALINIM SENDROMU.....	15
2.3 KORTİKOSTEROİDLER.....	18

GEREÇ VE YÖNTEMLER	23
3.1. ÇALIŞMA TASARIMI.....	23
3.2. ÇALIŞMA POPULASYONU.....	24
3.3. VERİLERİN TOPLANMASI.....	25
3.4. ÇALIŞMA PROSEDÜRÜ.....	25
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR	41
7. KAYNAKLAR	42
8. ÖZGEÇMİŞ	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Koronavirüsler Sınıflandırma Şeması

Şekil 2: Koronavirüs şematik yapısı ve genomu

Şekil 3: SARS-CoV-2 hücre içi döngüsü

Şekil 4: 52 yaşındaki bir erkek COVID-19 hastasının BT görüntülemesi

Şekil 5: COVID-19'lu bir hastada göğüs ultrasonografisinde nodüler konsolidasyon ve subplevral lezyon görüntüsü

Şekil 6: COVID-19 tedavisinde kullanılan ajanlar

Şekil 7: SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında gelişen olayların kronolojisi

Şekil 8: COVID-19'un muhtemel patofizyolojisi ve deksametazonun tedavideki yeri

Şekil 9: Steroid kullanımına göre 28 günlük mortalite sıklığının grafiksel gösterimi

Şekil 10: Steroid kullanımına göre lökosit bazal ve ortalama değerlerinin grafiksel gösterimi

Şekil 11: Steroid kullanımına göre lenfosit bazal ve ortalama değerlerinin grafiksel gösterimi

Şekil 12: Steroid kullanımına göre nötrofil bazal ve ortalama değerlerinin grafiksel gösterimi

Şekil 13: Steroid kullanımına göre CRP bazal ve ortalama değerlerinin grafiksel gösterimi

Şekil 14: Steroid kullanımına göre prokalsitonin bazal ve ortalama değerlerinin grafiksel gösterimi



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: 2019 koronavirus hastalığı (COVID-19) ile ilişkili semptomlar

Tablo 2: Şiddetli COVID-19 ile ilişkili laboratuvar özellikleri

Tablo 3: COVID-19 için tanı testleri

Tablo 4: Kortikosteroidlerin eşdeğer dozları

Tablo 5: Kortikosteroidlerin klinik kullanım alanları

Tablo 6: Glukokortikoidlerin Yan Etkileri

Tablo 7: Steroid kullanımına göre demografik verilerin kıyaslanması

Tablo 8: Steroid kullanımına göre 28 günlük mortalite durumu, renal replasman tedavisi ihtiyacı durumu, inotrop ihtiyacı durumu, APACHE II skoru, SOFA skoru bakımından farklılığının incelenmesi

Tablo 9: Steroid kullanımına göre laboratuvar parametrelerinin bazal değerlerinin kıyaslanması

Tablo 10: Steroid kullanımına göre laboratuvar parametrelerinin ortalama değerlerinin kıyaslanması

Tablo 11: Kan kültüründe üreme olup olmadığı ve üreme varsa etken kaynağının dağılımının incelenmesi

Tablo 12: İdrar kültüründe üreme olup olmadığı ve üreme varsa etken kaynağının dağılımının incelenmesi

Tablo 13: Trakeal aspirat kültüründe üreme olup olmadığı ve üreme varsa etken kaynağının dağılımının incelenmesi



ÖZET

Amaç: Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) yaygın akciğer hasarıyla ilişkilidir. Glukokortikoidler inflamasyon aracılı akciğer hasarını modüle edebilir ve solunum yetmezliğine, ölüme ilerlemeyi azaltabilir (1). Bu çalışmada yoğun bakımdaki COVID-19 hastalarında kullanılan kortikosteroidlerin ikincil enfeksiyonlara olan etkisini ve sağ kalıma olan etkisini inceledik.

Gereç ve Yöntem: Kortikosteroid alan 114 hasta, kortikosteroid almayan 94 hasta ile karşılaştırılmıştır. Hastaların verileri retrospektif incelenmiştir. On sekiz yaşından küçük, gebe, postoperatif, malignitesi olan, immüsupresif ve anti-sitokin tedavi alan, tedavi öncesi sekonder enfeksiyonu olan, 48 saatten az yatan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların demografik özellikleri; komorbiditeleri; APACHE II ve SOFA skorları; kan, idrar ve trakeal aspirat kültüründe üreyen patojenler kaydedilmiştir. C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT) ve hemogram değerleri kaydedilmiştir. Hastaların mortalitesi, yatış süreleri, mekanik ventilasyondaki gün sayıları, inotrop ihtiyaçları ve renal replasman ihtiyaçları karşılaştırılmıştır. Sonuçlarda $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Her iki gruptaki hastalar yaş ve cinsiyet açısından benzer bulunmuştur. Her iki grupta da erkek hastaların yüzdesi daha fazla saptanmıştır. Kortikosteroid alanlarda sekonder enfeksiyon ve inotrop ihtiyacı anlamlı daha yüksek bulunmuştur ($p=0.003$, $p<0.001$). Kortikosteroid alanlarda trakeal aspirat kültüründe üreme anlamlı olarak yüksek gözlenmiştir ($p<0.001$). İdrar ve kan kültürleri üremeleri sayıca fazla olmalarına rağmen istatistiksel olarak kortikosteroidler ile ilişkilendirilmemiştir. Kortikosteroid alanlarda her üç kültürde de *Klebsiella pneumoniae* üremesi anlamlı yüksek saptanmıştır (kanda $p=0.028$, idrarda $p<0.001$, trakeal aspiratta $p<0.001$). Kortikosteroid alanlarda, *Candida* üreme sıklığının arttığı saptanmıştır (idrarda $p=0.050$, trakeal aspiratta $p=0.022$). Her iki grupta CRP ve prokalsitonin değerlerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Kortikosteroid alanlarda yoğun bakım yatış günü sayısı ve mekanik ventilasyon gün sayısı anlamlı daha yüksek bulunmuştur ($p=0.004$, $p<0.001$). Kortikosteroid

kullanımına göre 28 günlük mortalitede ve renal replasman ihtiyacında anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç: Bu çalışmada kortikosteroid tedavisinin kritik COVID-19 hastalarında sağ kalım açısından üstünlüğü olmadığı sonucuna vardık. Bununla birlikte kortikosteroid tedavisinin sekonder enfeksiyon gelişiminde artışa neden olduğunu tespit ettik.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Kortikosteroid, Sekonder bakteriyel enfeksiyon, Sağ kalım



ABSTRACT

Objective: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is associated with widespread lung damages. Glucocorticoids can modulate inflammation-mediated lung damages and thus reduce progression to respiratory failures and death. (1). In this study, we examined the effect of corticosteroid on secondary infections and its effect on survival in patients who were followed up with COVID-19 in the intensive care unit.

Materials and Methods: 114 patients who received corticosteroid therapy were compared with 94 patients who did not receive corticosteroid therapy. The data of the patients were retrospectively analyzed. Patients younger than eighteen years of age, pregnant, post-operative, with malignancy, receiving immunosuppressive and anti-cytokine therapy, with pre-treatment infection, and with a stay of less than 48 hours were not included in the study. Demographic characteristics, comorbidities, APACHE II and SOFA scores of the patients and pathogens grown in blood culture, urine culture and tracheal aspirate culture were recorded. In addition, C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and values in the hemogram were recorded. Mortality, number of days of intensive care stay, total number of mechanical ventilation days, need for inotropic support and need for renal replacement therapy of the patients were compared. In the results $p < 0.05$ was evaluated as statistical significance.

Results: Patients in both groups were found to be similar in terms of age and sex. In both groups, the percentage of male patients was higher. Secondary infection and the need for inotropic support was significantly higher in the group receiving corticosteroid ($p=0.003$, $p<0.001$). It was observed that the growth in tracheal aspirate cultures increased significantly in patients using corticosteroids ($p<0.001$). Although the growths in urine and blood cultures were high in number, they were not statistically associated with corticosteroids. *Klebsiella pneumoniae* growth was significantly higher in all three cultures in those receiving corticosteroids (in blood culture $p=0.028$, in urine culture $p<0.001$, in tracheal aspirate culture $p<0.001$). It

was found that the frequency of Candida growth increased in those treated with corticosteroids ($p=0.050$ in urine culture, $p=0.022$ in tracheal aspirate culture). When we compared the laboratorial parameters, no significant difference was observed in CRP and procalcitonin values in both groups. The number of intensive care unit hospitalization days and mechanical ventilation days were found to be significantly higher in those receiving corticosteroids ($p=0.004$, $p<0.001$, respectively). There was no significant difference in 28-day mortality rate and the need for renal replacement according to corticosteroid use.

Conclusion: In study we have done, we concluded that corticosteroid therapy was not superior in terms of survival in critically ill COVID-19 patients. In the meantime we have found that corticosteroid treatment caused an increase in the development of secondary infections.

Keywords: COVID 19, corticosteroid, secondary bacterial infections, survival

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Çin'de 2019 yılı aralık ayında atipik viral pnömoni salgını ile klinik bulgu veren hastaların solunum yolu örnekleri incelendiğinde daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirus saptanmıştır ve ismi 2019 yeni koronavirus (2019-nCoV) olarak tanımlanmıştır. İlerleyen günlerde virüsün adı Koronavirus Çalışma Grubu tarafından Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu ile ilgili Koronavirüs 2 (SARS CoV-2) olarak, hastalık ise Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Koronavirus Hastalığı-2019 (COVID-19) olarak isimlendirilmiştir(2). DSÖ 30 Ocak 2020'de, SARS-CoV-2 salgınının uluslararası öneme sahip bir halk sağlığı acil durumu olduğunu ilan etmiştir(3). 11 Mart 2020'de ise DSÖ, COVID-19'un pandemi (salgın) kategorisine alındığını duyurmuştur (4).

DSÖ tarafından 15 Eylül 2022 itibariyle resmi verilere göre, 607.745.726 COVID-19 tanısı almış vaka bulunmaktadır ve 6.498.747 ölüm gerçekleşmiştir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nin, Dünya çapında en çok vaka sayısına sahip ülke olduğu tespit edilmiştir(5). Ülkemizde ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020 tarihinde bildirilmiştir(6). DSÖ verilerine göre ülkemizde 15 Eylül 2022 itibariyle 16.852.382 vaka tespit edilmiştir. Bu tarih itibariyle ülkemizde COVID-19 nedeniyle ölen hasta sayısı 101.068'e ulaşmıştır (7).

Koronavirüsler, üst solunum yolu enfeksiyonlarından şiddetli solunum yolu sendromlarına kadar farklı klinik şekillerde karşımıza çıkan bir virüs ailesidir. Yirmibirinci yüzyılda karşımıza ilk önce Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu ile ilgili Koronavirüs (SARS CoV) olarak, daha sonra ise Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu ile ilgili Koronavirüs (MERS CoV) olarak çıkmıştır.

COVID-19 temel olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Enfeksiyonun en yaygın belirtileri ateş, öksürük ve dispne olarak saptanmıştır(8). Hastalar genellikle ateş, öksürük, baş ağrısı ve miyalji gibi hafif semptomlar göstermektedir(9). Ciddi COVID-19 enfeksiyonlarında solunum sıkıntısı, nefes darlığı, takipne izlenmektedir ve bu enfeksiyon ARDS (akut solunum güçlüğü sendromu), sepsis ve çoklu organ yetmezliğine kadar ilerleyerek hasta sağ kalımını olumsuz etkilemiştir(9).

Yoğun bakım ünitelerine kabul edilen şiddetli COVID-19 hastalarında inflamatuvar sitokin fırtınası çok yaygın saptanmıştır. Sitokin fırtınası, proinflamatuvar sitokinlerin aşırı ve kontrolsüz salınımını ifade eder (10). Sitokin fırtınası

sendromuna, bulaşıcı hastalıklar, romatizmal hastalıklar ve tümör immünoterapisi dahil olmak üzere çeşitli hastalıklar neden olabilir. Klinik olarak sıklıkla sistemik inflamasyon, çoklu organ yetmezliği ve yüksek inflamatuvar parametreler ortaya çıkmaktadır. Bu vakalarda anti-inflamatuvar tedavi daha fazla yaralanmayı önlemeye yardımcı olabilir. Bununla birlikte, anti-inflamatuvar tedavinin risk ve fayda oranını dengelemek kritik bir konudur. Kortikosteroid gibi anti-inflamatuvar ilaçların virüsün yok edilmesini geciktirebilmesi ve özellikle bağışıklık sistemi bozuk olanlarda ikincil enfeksiyon riskini artırabilmesi asıl endişelerden biridir(10).

Şu anda COVID-19 hastalığı için uluslararası düzeyde fikir birliğine varılmış bir tedavi bulunmamaktadır. DSÖ, destekleyici ve önleyici tedavileri önermektedir. Geniş katılımlı çalışmalar, sistemik kortikosteroid tedavisinin, muhtemelen akciğer hasarına ve multisistem organ disfonksiyonuna yol açabilen COVID-19'un neden olduğu sistemik inflamatuvar yanıtı hafifleterek, hastanede yatan ek oksijene ihtiyaç duyan hastalarda klinik sonuçları iyileştirdiğini ve mortaliteyi azalttığını göstermektedir (1). Kortikosteroidler, DSÖ'nün temel ilaçları listesinde yer almaktadır ve dünya çapında düşük maliyetle ulaşılabilir durumdadır.

Sistemik kortikosteroidler, COVID-19 hastalarını tedavi etmek için kullanılmakta fakat neden olabileceği ikincil enfeksiyonlar açısından rehberlik edecek çok az bilgi bulunmaktadır. Bu sebeple halen kortikosteroid tedavisi için destekleyici kontrollü klinik çalışmaların devam etmesine ihtiyaç vardır. Biz bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde COVID-19 tanısı ile yatarak takip edilen hastalarda standart tedaviye kortikosteroid eklenmesinin ikincil enfeksiyonlara olan etkisini ve sağ kalıma olan etkisini incelemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. COVID 19

2.1.1 Tanım

COVID-19, 2019 yılında Çin Halk Cumhuriyeti'nin Wuhan şehrinde ortaya çıkan, SARS CoV-2'nin etkeni olduğu bulaşıcı bir solunum yolu hastalığıdır (2). En sık semptomlar öksürük, ateş, nefes darlığı olmakla beraber inkübasyon süresi

ortalama 4 gündür (11). İnsandan insana bulaşma şekli solunum damlacıkları yolu ile ve doğrudan temasla olmaktadır (11).

2.1.2. Tarihçe ve Epidemiyoloji

SARS-CoV-2 ilk olarak 30 Aralık 2019 tarihinde Wuhan Jinyintan Hastanesi'nde takip edilen üç hastanın bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısından izole edilmiştir(12). The New England Journal of Medicine Dergisinde 25 Ocak 2020 tarihinde yayınlanan bir makalede Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömonili hastalardan izole edilen bu yeni koronavirüs suşu, insanları enfekte edebilen koronavirüs ailesinin yedinci üyesi olarak tanımlanmıştır(13).

Doğada bulunan koronavirüsler solunum, enterik, hepatik ve nörolojik hastalıklara neden olurlar. İlk keşfedildikleri zamanlarda sadece hayvanlarda patojen oldukları sanılmaktayken, 1965 yılında soğuk algınlığı olan B814 kodlu hastanın burun boşluğundan alınan örnekte saptanmıştır ve insanlarda da enfeksiyon etkeni oldukları gösterilmiştir(14). İnsan ve hayvanlarda üst solunum yolu enfeksiyonu ve gastroenterit gibi enfeksiyon tablolarıyla karşımıza çıkan koronavirüsler, 21. yüzyılda yaşanan pnömoni salgınlarının ortaya çıkışına kadar ciddi bir hastalığa neden olmamıştır (12,13).

Takvimler Kasım 2002'yi gösterirken, Çin'de belirli bölgelerde yaşayan insanların enfekte olduğu atipik pnömoni vakaları bildirilmiştir. 2003 yılının şubat ayında hastalık, Hong Kong'a ve takip eden dönemde çeşitli ülkelere yayılarak şiddetli pnömoni salgınlarına yol açmıştır. Yeni hastalığa “Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome–SARS)” adı verilmiş, etken şiddetli akut solunum yetmezliği sendromu ile ilgili koronavirüs (SARS-CoV) olarak tanımlanmıştır (15).

SARS-CoV'un ortaya çıkışından 10 yıl sonra ise, 2012 yılı haziran ayında, Suudi Arabistan'da atipik pnömonisi, solunum yetmezliği ve renal yetmezliği olan bir hastanın balgam örneğinin incelemesinde yeni bir koronavirüs tespit edilmiştir ve bu yeni türe de “Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu ile ilgili Koronavirüs (Middle East Respiratory Syndrome coronavirus-MERS-CoV)” adı verilmiştir (16).

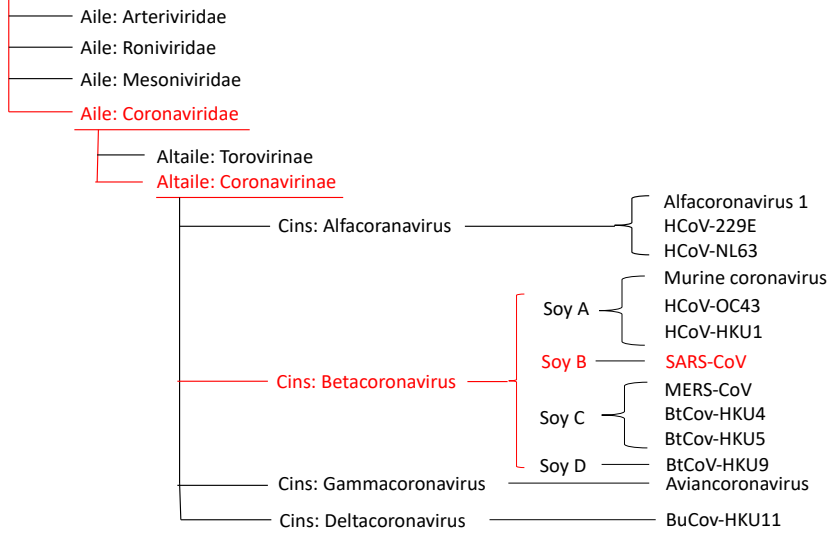
SARS-CoV-2'nin R0 olarak adlandırılan “temel üreme sayısı” diğer bir deyişle bulaşıcılık derecesi (infektivitesi) ortalama 2,6 saptanmıştır. Bu değer SARS ve MERS' in bulaşıcılık derecesinden daha yüksek olduğundan, SARS-CoV-2'nin

çok daha hızlı bir yayılma potansiyelinin olduğu söylenebilir(17). İnfektivitesi bu kadar yüksek olan ve kesin tedavisi belirlenmemiş bir salgınla mücadele etmek için en önemli adımlar; olası vakaların erken tespit edilmesi, izolasyonun sağlanması ve aşılama ile toplumsal bağışıklamanın sağlanmasıdır.

2.1.3. Etken

Koronavirüsler, tek bir lineer ribonükleik asid (RNA) segmentine sahip pozitif tek sarmallı bir RNA (+ssRNA) virüsleridir. Ortalama çapları 80 ila 120 nanometre arasında olup, tüm RNA virüsleri içinde en büyük genoma sahip virüs ailesidir. Coronavirinae alt ailesi içerisinde yer alan koronavirüsler, alfa, beta, gama ve delta olmak üzere dört cinse ayrılmıştır. Bu dört cins farklı doku tropizmi ve konak dağılımı göstermektedir. Alfa ve beta koronavirüsler daha çok yarasa ve kemirgenleri enfekte ederken, gama ve delta koronavirüsler kuş ve balıkları enfekte etmektedir. Koronavirüsler insanlarda soğuk algınlığından, SARS ve MERS gibi daha ciddi solunum yolu hastalıklarına kadar uzayabilen klinik hastalıklara neden olabilirler (18). SARS-CoV-2 Coronavirinae alt ailesi içerisinde, *betacoronavirüs* cinsinde yer alan üyelerden biridir (19) (Şekil-1).

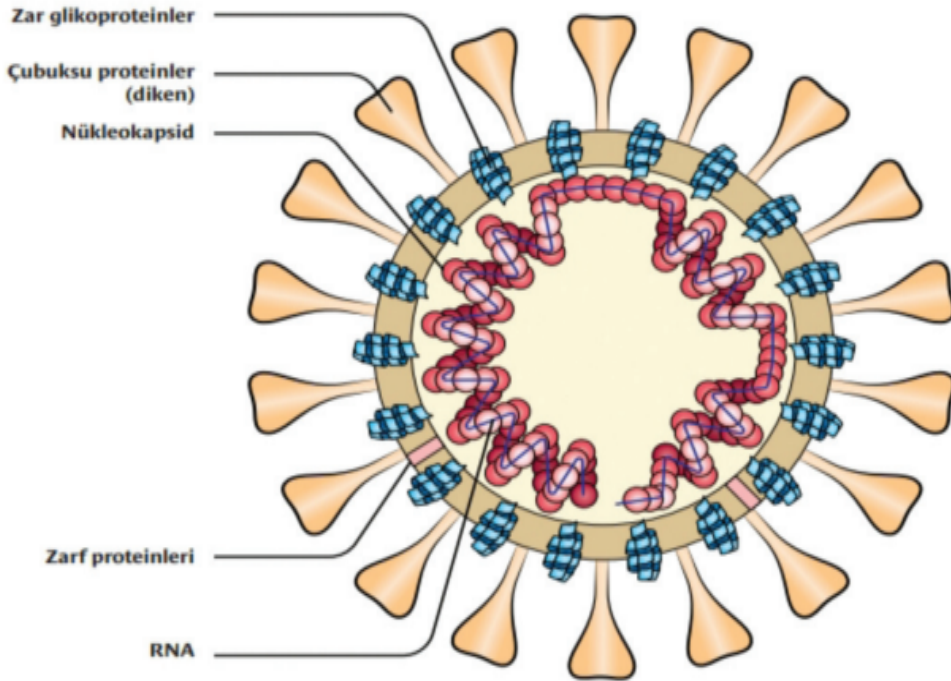
Takım: Nidovirales



Şekil 1: Koronavirüsler Sınıflandırma Şeması

Koronavirüslerin dış yapısını zarfta yer alan dört adet yapısal protein oluşturur. Bunlar spike protein (S protein), M protein, E protein ve hemaglütinin esteraz proteindir. SARS-CoV-2 konakçı hücreye girmek için S proteini kullanmaktadır. Glikoprotein yapıdaki S protein, S1 ve S2 olmak üzere iki alt birimden oluşmaktadır (20). S1 konak hücre reseptörüne bağlanmasını sağlarken, S2 füzyondan sorumludur. S proteini konakçı hücreye girerken, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2 (ACE-2) reseptörüne bağlanmaktadır (9). M proteini membranın kavsini artırır. E proteini virüsün birleşmesini, salınımını sağlayan ve viral patogeneizde rol alan temel peptid bölgedir. Hemaglütinin esteraz proteini ise virüsün sialik asit içeren reseptörlere tutunmasında etkilidir(20).

Elektron mikroskobu ile yapılan incelemelerde, S proteinler yuvarlak yapıdaki nükleokapsidi çevreleyen zarftan çıkan sivri uçlar şeklinde görülmektedir ve güneşin çevresindeki korona tabakasına benzeyen ışık halkası gibi bir görünüme yol açarlar. Bu nedenle Latince taç anlamına gelen “korona” kelimesi ile birleştirilerek koronavirüsler şeklinde isimlendirilmişlerdir (21) (Şekil-2).



Şekil 2: Koronavirüs şematik yapısı ve genomu

SARS-CoV-2, filogenetik analizleri sonucunda, koronavirüs ailesi içinde yer alan yeni bir tür olarak kabul edilmiştir. Yarasalardan köken alan bu yeni tür, SARS-CoV ile %88, MERS-CoV ile %50 benzerlik göstermektedir (13).

SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, MERS-CoV ve SARS-CoV'dan sonra insanları enfekte ettiği bilinen yedinci koronavirüstür(13). Mevcut kanıtlar, büyük olasılıkla zoonotik kökenli olduğunu ve yarasa koronavirüslerine yakın genetik benzerliği nedeniyle yarasa kaynaklı bir virüsten ortaya çıktığını düşündürmektedir (22). Institut Pasteur du Laos ve Laos Ulusal Üniversitesinden bilim adamları, Şubat 2022'de Nature dergisinde yayınladıkları çalışmada %96.8 benzerlik ile bugüne kadarki en yakın eşleşmeyi, yarasalarda bulunan BANAL-103, BANAL-236 ve BANAL-52 adlı koronavirüslerde keşfetmişlerdir (23). İnsanlara bulaşmanın kaynağı bilinmemekle birlikte yarasa koronavirüsü ile SARS-CoV-2 arasındaki farklar, insanlara bir ara konak yoluyla bulaşmış olabileceğini düşündürmektedir.

Virüslerin özellikle de SARS CoV-2 gibi RNA virüslerinin replikasyonu sırasında genomlarında çok sık mutasyonlar gelişir. Bir veya daha fazla mutasyona sahip, orijinal virüsten farklılık gösteren virüse varyant virüs denmektedir. Pandemi süresince dünyanın farklı bölgelerinden farklı SARS CoV-2 varyantları ortaya çıkmıştır. Alfa varyantı, Birleşik Krallık'ta Eylül 2020'de ortaya çıkmıştır. Beta varyantı, Mayıs 2020'de Güney Afrika'da ortaya çıkmıştır. Gamma varyantı, Kasım 2020'de Brezilya'da ortaya çıkmıştır. Delta varyantı, Ekim 2020'de Hindistan'da ortaya çıkmıştır. Omicron varyantı Kasım 2021'de Botsvana'da ortaya çıkmıştır. Küme-5 varyantı ise Kasım 2020'de Danimarka'nın Kuzey Jutland kentinde saptanmıştır ve vizon çiftlikleri aracılığıyla vizonlardan insanlara bulaşmış olabileceği düşünülmüştür. Keşfedilmesinden sonra Danimarka'daki vizon popülasyonu telef edilmiştir. Küme-5 varyantının tamamen eradike edildiği düşünülmektedir(5).

2.1.4. Patogenez

Yapılan araştırmalar neticesinde SARS-Cov-2'nin çapraz türler ve insandan insana bulaşımın esas olarak virüsün S proteini ile konakta bulunan ACE-2 reseptörüne bağlanma sonucu olduğu tespit edilmiştir. ACE-2 reseptörleri, virüsün

organ yetmezliği ve ölüme kadar ilerleyen yoğun ve kontrolsüz bir sistemik inflamatuvar yanıt ortaya çıkabilir. Bu duruma sitokin fırtınası denilmektedir (26,27).

2.1.5. Klinik Belirti ve Bulgular

COVID-19 aşısı uygulanmayan hastalar üzerinde yapılan bir incelemede, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan kişilerin yüzde 33'ünün hiçbir zaman semptom geliştirmediği tahmin edilmektedir(28). Bununla birlikte, geniş bir aralıkta rapor edilen asemptomatik enfeksiyonların oranı konusunda, çalışmalar arasında hala belirsizlik vardır. Ek olarak "asemptomatik" tanımı, hangi spesifik semptomların değerlendirildiğine bağlı olarak çalışmalar arasında farklılık gösterebilir. Tanı anında asemptomatik olan bazı kişilerde ilerleyen günlerde semptomlar ortaya çıkabilir yani aslında presemptomatik olabilirler. Bir çalışmada, semptomların başlangıcı ilk pozitif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testinden ortalama dört gün sonra (üç ila yedi gün arasında) olduğu görülmüştür (29).

COVID-19 için kuluçka süresi genellikle maruziyetten sonraki 14 gün içindedir ve çoğu vaka maruziyetten yaklaşık dört ila beş gün sonra semptomatik olmaktadır. SARS-CoV-2 Omicron varyantı (B.1.1.159) için medyan kuluçka süresi biraz daha kısa gibi görünmektedir ve semptomlar ilk olarak yaklaşık üç günde ortaya çıkmaktadır (30).

Semptomatik COVID-19 hastaları arasında öksürük, kas ağrısı ve baş ağrısı en sık bildirilen semptomlardır. İshal, boğaz ağrısı, koku anormallikleri ve tat anormallikleri gibi diğer özellikler de tanımlanmıştır (31) (Tablo 1). Burun tıkanıklığı, hapşırma gibi hafif üst solunum yolu semptomları Delta ve Omicron varyantında daha yaygın görünmektedir (32).

Ateş, öksürük, dispne ve görüntülemelerde akciğerlerde bilateral infiltratlarla karakterize olan pnömoni ise enfeksiyonun en sık görülen ciddi belirtilerindendir (33). Ciddi COVID-19 enfeksiyonları solunum sıkıntısı, ARDS, sepsis ve çoklu organ yetmezliğine kadar ilerleyerek hasta sağ kalımını olumsuz etkiler (9).

COVID-19 hastalarında görülebilecek belirtiler
▪ Öksürük
▪ Ateş
▪ miyaljiler
▪ Baş ağrısı
▪ Dispne (yeni veya başlangıca göre kötüleşen)
▪ Boğaz ağrısı
▪ İshal
▪ Bulantı kusma
▪ Anosmi veya diğer koku anormallikleri
▪ Ageusia veya diğer tat anormallikleri
▪ Rinore ve/veya burun tıkanıklığı
▪ titreme/sertlik
▪ Tükenmişlik
▪ Bilinç bulanıklığı, konfüzyon
▪ Göğüs ağrısı veya basıncı

Tablo 1: 2019 koronavirüs hastalığı (COVID-19) ile ilişkili semptomlar

2.1.6. Laboratuvar Bulguları

COVID-19 hastalarının yaygın laboratuvar bulguları arasında lenfopeni, yüksek aminotransaminaz seviyeleri, yükselmiş laktat dehidrojenaz seviyeleri (LDH), yüksek inflamatuvar belirteçler (ferritin, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı) ve pıhtılaşma testlerindeki anormallikler (D-dimer düzeyinde yükseklik) yer almaktadır (34).

Toplam beyaz kan hücresi sayısı değişebilse de, lenfopeni özellikle yaygın bulunmaktadır. New York'ta COVID-19 ile hastaneye yatırılan 393 yetişkin hastanın değerlendirildiği bir seride, hastaların %90'ında lenfopeni (lenfosit sayısı

<1500/microlitre) saptanmıştır, hastaların yaklaşık %15’inde ise lökositoz (>10.000/microlitre) ve lökopeni (<4000/microlitre) rapor edilmiştir (34). Lenfopeni hastalık şiddeti ile açıkça ilişkili bulunmuştur. Hastalığın kötü belirteçleri arasında serum ferritin ve LDH seviyeleri de vardır. Hayatını kaybeden hastalar yaşayan hastalar ile kıyaslandığında daha düşük lenfosit yüzdesi ve daha yüksek LDH seviyeleri tespit edilmiştir (35).

Bu laboratuvar özellikleri, COVID-19 da ciddi hastalık ile ilişkili olmasına rağmen, prognostik değeri olduğu açıkça gösterilememiştir. Şiddetli hastalık riski altında olabilecek hastaları belirlemek için yayınlanmış kohort verilerinden derlenen eşik değerler kullanılabilir ve laboratuvarlarımızda kullanılan referans değerlere göre bireyselleştirilebilir (Tablo 2).

Anormallik	olası eşik
Yükseklikler:	
▪ D-dimer	> 1000 ng/mL (normal aralık: <500 ng/mL)
▪ CRP	>100 mg/L (normal aralık: <8.0 mg/L)
▪ LDH	>245 birim/L (normal aralık: 110 ila 210 birim/L)
▪ Troponin	>2× normalin üst sınırı (troponin T yüksek duyarlılığı için normal aralık: kadınlarda 0 ila 9 ng/L; erkeklerde 0 ila 14 ng/L)
▪ ferritin	>500 mcg/L (normal aralık: kadınlarda 10 ila 200 mcg/L; erkeklerde 30 ila 300 mcg/L)
▪ CPK	>2× normalin üst sınırı (normal aralık: 40 ila 150 birim/L)
azalma:	
▪ Mutlak lenfosit sayısı	<800/microL (≥21 yaş için normal aralık: 1000 ila 4800/microL)

Tablo 2: Şiddetli COVID-19 ile ilişkili laboratuvar özellikleri

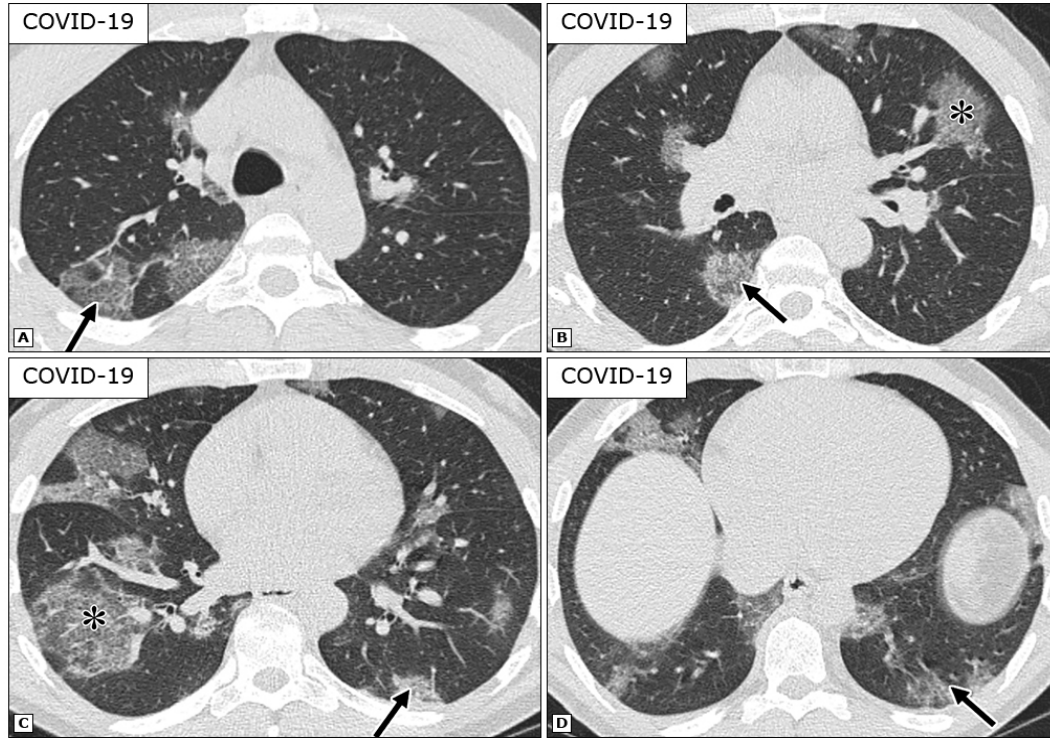
2.1.7. Radyolojik Bulgular

COVID-19’da görüntüleme yöntemleri tanı aşamasında, hastalığın akciğer tutulumu şüphesinde veya tanıya destek amacıyla kullanılmaktadır. COVID-19

pnömonisinin saptamasında toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) 'nin duyarlılığı yüksektir. Diğer görüntüleme yöntemleri arasında postero anterior akciğer grafisi (PAAG) ve ultrasonografi (USG) bulunmaktadır. Bazı BT bulguları COVID-19'a ait özellikler taşıyorsa bile, hiçbir bulgu kesin COVID-19 tanısını koydurmamaktadır veya ekarte ettirmemektedir. ABD'de Amerikan Radyoloji Koleji (ACR), COVID-19 taraması veya teşhisi için toraks BT'nin kullanılmamasını tavsiye etmektedir (36).

Göğüs radyografileri erken veya hafif hastalık süresince normal olabilmektedirler. Hong Kong'da belgelenmiş COVID-19 tanılı 64 hastanın retrospektif incelenmesinde, hastaların %20'sinde hastalık süresince göğüs radyografisinde herhangi bir anormallik görülmemiştir (37).

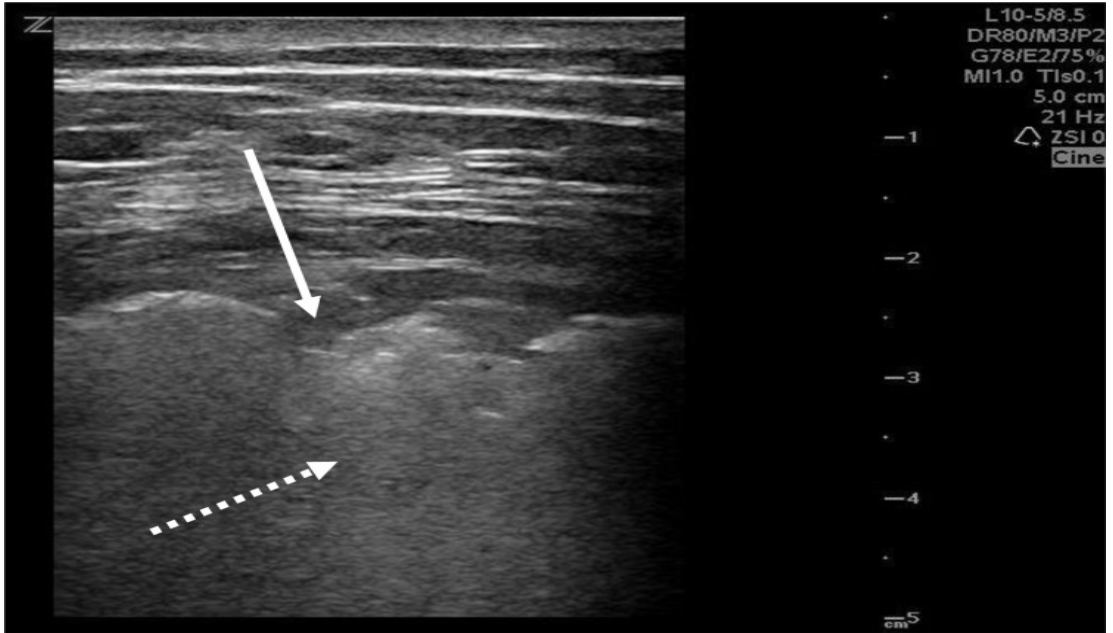
COVID-19'un toraks BT'deki en yaygın bulgusu konsolidasyon ile birlikte veya konsolidasyon olmadan gözlenen buzlu cam opasifikasyonudur, bu da viral pnömoni ile tutarlıdır (Şekil 4) (38,39). COVID-19'daki BT anormallikleri genellikle iki taraflıdır, periferik dağılıma sahiptir ve alt lobları içermektedir.



Şekil 4: 52 yaşındaki bir erkek COVID-19 hastasının BT görüntülemesi.

Wuhan'da hem RT-PCR testi hem de toraks BT ile değerlendirilen 1014 COVID-19'lu hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, göğüs BT'sinin duyarlılığı %97 saptanmıştır; ancak özgüllük %25 bulunmuştur (40). Göğüs radyografilerinde olduğu gibi, göğüs BT'si semptomların başlangıcında normal olabilmektedir. Öte yandan göğüs BT anormallikleri semptomların gelişmesinden önce ve hatta üst solunum yolu örneklerinden viral RNA'nın saptanmasından bile önce tanımlanabilmektedir (38,41). Akciğer tutulumunun semptom başlangıcından 10 ila 12 gün sonra dramatik bir şiddetlenme göstererek, hastalığın seyri boyunca arttığı gözlemlenmiştir (37). Klinik olarak düzelen hastalar arasında, radyografik anormalliklerin çözülmesi ise klinik iyileşmelerin gerisinde kalmaktadır (42).

Belgelenmiş COVID-19'lu hastaların akciğer ultrasonu bulguları ise plevral hattın kalınlaşması; plevral hattın kesilmiş görülmesi; plevranın altında görünen B çizgilerinin varlığı ; yamalı, şeritli ve nodüler konsolidasyonlar ve hava bronkogram işaretleridir (Şekil 5)(43). Ultrason, COVID-19 tanısı için nispeten duyarlı görünse de, bazı çalışmalar düşük özgüllük bildirmektedir. Beş farklı çalışmanın sistematik bir incelemesinde USG'nin duyarlılığı %86, özgüllüğü ise %55 saptanmıştır (44).



Şekil 5: COVID-19'lu bir hastada nodüler konsolidasyon (düz ok), subpleval lezyon (kesikli ok).

2.1.8. Klinik Seyir

Çin'de tanımlanabilir maruziyete sahip 181 doğrulanmış vakadan elde edilen veriler kullanılarak yapılan bir modelleme çalışmasında, semptomların enfekte bireylerin %2,5'unda 2.2 gün içinde, enfekte bireylerin %97,5'unda ise 11.5 gün içinde geliştiği bulunmuştur. Bu çalışmada medyan kuluçka süresi 5.1 gün saptanmıştır(45). Norveç'te bir partide Omicron varyantı ile enfekte olmuş 81 kişi üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise, semptomların ortaya çıkması için medyan süre üç gün (sıfır ila sekiz gün aralığında) olarak saptanmıştır (46).

Pandeminin ilk aylarında Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nde düzenlenen bir raporda yaklaşık 44.500 tane COVID-19 tanımlı hastalar incelendiğinde; %81'inde hafif hastalık (pnömoni yok veya hafif pnömoni), %14'ünde şiddetli hastalık (dispne, hipoksi veya 24 ila 48 saat içinde radyolojik görüntüleme %50 den fazla akciğer tutulumu), %5'inde kritik hastalık (solunum yetmezliği, şok veya çoklu organ disfonksiyonu), %2,3'ünde genel vaka ölüm oranı bildirilmiştir (47). Kritik olmayan vakalar arasında ölüm bildirilmemiştir.

Hastanede takip edilen hastalar arasında, aşılanmamış olanlarda kritik veya ölümcül hastalık riski daha yüksek gözlenmiştir. Mart ve Aralık 2020 arasında Birleşik Devletler'de COVID-19 nedeniyle hastaneye kaldırılan 16.000'den fazla hastayla yapılan bir ankette, ölüm oranı genel olarak %11,4 bulunmuştur ve ay bazında değerlendirildiğinde yüzde 7.1 ile yüzde 17.1 arasında değiştiği bulunmuştur (48).

2.1.9. Tanı

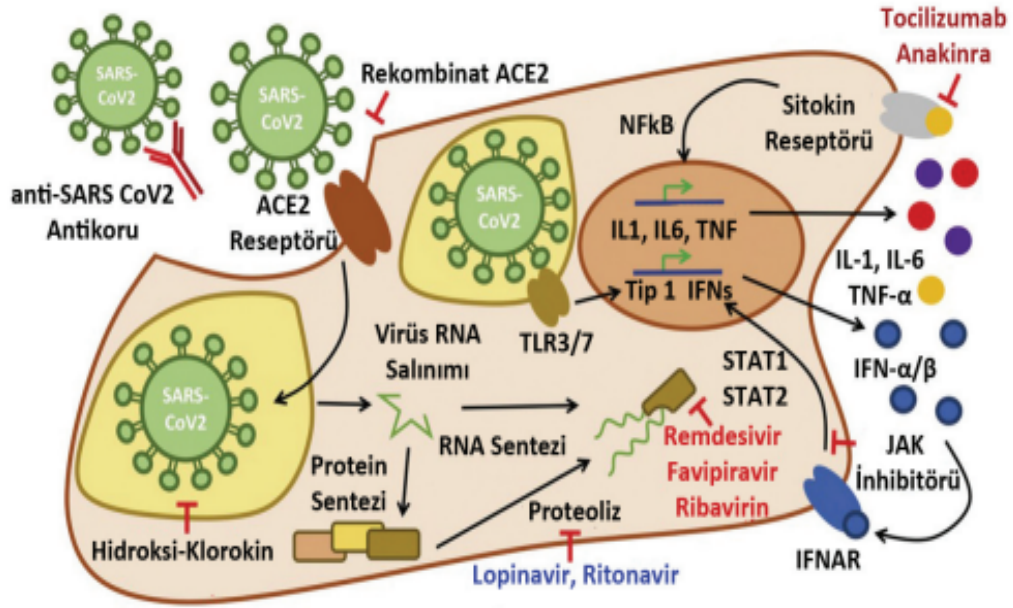
SARS-CoV-2 için pozitif bir nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT; örneğin RT-PCR) genellikle COVID-19 tanısını doğrulamaktadır. Ek teşhis testi gerekli değildir. İlk test negatif ancak COVID-19 şüphesi devam ediyorsa (belirgin alternatif neden olmaksızın düşündürücü semptomlar) ve enfeksiyon varlığının teyit edilmesi yönetim veya enfeksiyon kontrolü için önemliyse testin tekrarlanması önerilmektedir. Tekrar testi için en uygun zamanlama bilinmemekle birlikte; genellikle ilk testten 24 ila 48 saat sonra gerçekleştirilir ve 24 saat içinde tekrar testi önerilmemektedir (49,50) (Tablo 3).

Test kategorisi	Birincil klinik kullanım	numune tipi	Performans özellikleri	Yorumlar
NAAT'ler (RT-PCR dahil)	Mevcut enfeksiyonun teşhisi	Solunum yolu örnekleri*	<ul style="list-style-type: none"> İdeal ayarlarda yüksek analitik duyarlılık ve özgüllük. Klinik performans, örneğin tipine ve kalitesine ve test sırasındaki hastalık süresine bağlıdır. Bildirilen yanlış negatiflik oranı, kullanılan teste bağlı olarak <%5 ila %40 arasındadır. ¶ 	<ul style="list-style-type: none"> Testi gerçekleştirme süresi 15 dakika ile 8 saat arasında değişmektedir. Δ Geri dönüş süresi, kullanılan testten ve laboratuvar iş akışından etkilenir. Bazı testler, postayla gönderilen örneklerin evde toplanmasına izin verir.
Seroloji (antikor tespiti)	Önceki enfeksiyonun teşhisi (veya en az 3 ila 4 hafta süren enfeksiyon)	Kan	<ul style="list-style-type: none"> Duyarlılık ve özgüllük oldukça değişkendir. Tespit edilebilir antikörlerin gelişmesi genellikle birkaç gün ila haftalar alır; IgG genellikle semptomların başlamasından 14 gün sonra gelişir. Diğer koronavirüslerle çapraz reaktivite bildirilmiştir. Düşük seroprevalans ayarlarında bireysel sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır; yüksek özgüllüğe sahip serolojik testler hala düşük bir pozitif prediktif değere sahiptir. 	<ul style="list-style-type: none"> Testi gerçekleştirme süresi 15 dakika ile 2 saat arasında değişmektedir. Geri dönüş süresi, kullanılan testten ve laboratuvar iş akışından etkilenir. Pozitif bir antikör testinin gelecekteki enfeksiyona karşı bağışıklığı gösterip göstermediği belirsizliğini koruyor.

Tablo 3: COVID-19 için tanı testleri

2.1.10 Tedavi

COVID-19 enfeksiyonu tedavisinde uluslararası geçerliliği olan ve tüm sağlık otoritelerince onaylanmış bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalar neticesinde yerel uygulanan protokoller sürekli güncellenmektedir. Belirli bir tedavi rejimi olmamasına karşılık etkinliği kanıtlanmış bazı ajanlar mevcuttur. Hastalığın şiddetlenmesinin sonucu olarak gelişen hipoksik durumlar için oksijen desteği, invaziv veya non-invaziv mekanik ventilasyon desteği, tromboembolik durumlar için profilaktif ajanlar, sitokin fırtınasını baskılayacak ajanlar gibi destek tedavileri uygulanabilmektedir (51). COVID-19 tedavisinde kullanılan ajanlar Şekil 6'da görülmektedir.



Şekil 6: COVID-19 tedavisinde kullanılan ajanlar (52).

Her enfeksiyon hastalığında olduğu gibi bulaşı önlemek amacıyla temas izolasyonu uygulanmalı, maske ve hijyen kurallarına harfiyen uyulmalıdır. COVID-19 nedeniyle ortaya çıkan pandeminin sosyal ve ekonomik etkilerini bertaraf etmek amacıyla aşı çalışmaları yapılmaktadır (53).

2.2 SİTOKİN SALINIM SENDROMU

Hastalıkların seyri esnasında ortaya çıkan hiperinflamatuvar bir süreçtir. Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS), hemofagositik lenfositosis (HLH), sitokin fırtınası olarak da adlandırılır. Bu hiperinflamatuvar süreç, immün sistemin aşırı aktivasyonu ile beraber ikincil organ hasarına ve dokularda yıkıma neden olarak hayatı tehdit edici olabilir. Sıklıkla enfeksiyonlar, maligniteler ve metabolik hastalıklarda karşımıza çıkan bir klinik tablodur. "Sitokin fırtınası"nın ilk kullanımı, 1993'te graft-versus-host hastalığı üzerine yayınlanan bir makalede görülmektedir (54). Terimin bulaşıcı hastalıklarda kullanımı sitomegalovirüs, ebstein-barr virüs, A grubu streptokok, influenza virüs ile birlikte 2000'li yılların başında popülerliğini kazanmıştır (55).

Sitokin salınım sendromu ateş, lenfadenopati, sitopeni, hepatosplenomegali ve inflamasyona ikincil olarak gelişen damariçi pıhtılaşma kaskadının aktivasyonu ile kendini göstermektedir (56). Hastalarda makrofajların, sitotoksik T hücrelerinin ve Natural killer (NK) hücrelerinin sürekli aktivasyonu sonucunda üretilen aşırı sitokinler multiple organ yetmezlikleri ve ölüm gibi ağır sonuçlara neden olabilmektedir. COVID-19 hastalarındaki viral yük T hücrelerin hiperaktivasyonuna sebep olarak sitokin salınımını artırmaktadır. COVID-19 tanılı hastalarda özellikle artmış İnterlökin-1 (IL-1), İnterlökin-2 (IL-2), İnterlökin-6 (IL-6), İnterlökin-17 (IL-17), İnterlökin-8 (IL-8), Tümör Nekroz Faktör (TNF) düzeyleri MAS tanısını desteklemektedir (57). Enfeksiyonun primer odağı olan akciğerlerde koagülopatiler görülmektedir. Koagülopati neticesinde artmış fibrin yıkım ürünleri, laboratuvar parametrelerinden d-dimer değerinde yükselme olarak karşımıza çıkmaktadır (58).

Akut faz sitokinlerinden özellikle IL-1, IL-8 ve TNF enfeksiyonun ilk saatlerinde artmaktadır. Bu artışı IL-6 seviyesindeki artış takip etmektedir. Anti-inflamatuar sitokin olan İnterlökin-10 (IL-10) vücudun sistemik inflamatuvar yanıtını kontrol etmeye çalıştığı sırada ortaya çıkmaktadır (57). Akciğer hasarı olan hastaların BAL örneklerinde tespit edilen IL-1, proinflamatuvar süreci yönlendiren kilit bir sitokin olarak tanımlanmıştır (59). Akciğer hasarının oluşum mekanizması olarak, SARS-COV-2'nin toll like reseptöre bağlanması ve bunun sonucunda pro-IL-1 β 'nin kaspaz-1 tarafından parçalanıp aktif IL-1 β haline dönüşmesinin akciğerde enflamasyon ve fibrozise sebep olduğu gösterilmiştir (60).

COVID-19 sebebiyle kritik bakım ünitelerinde takip edilen hastalardaki yüksek enflamatuar sitokin seviyeleri hiperkoagülasyon, trombozis, trombositopeni yaygın damariçi pıhtılaşma (DIC) ve ARDS gibi klinik bulgularla yakından ilişkilidir. Sistemik hiperinflamasyon bulgularının olduğu COVID-19 hastalarında ölüm oranlarını düşürmek için sitokin fırtınasını kontrol altına alabilecek anti-sitokin tedavi büyük önem taşımaktadır (61). SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında gelişen olayların kronolojisi Şekil 7'de gösterilmiştir.

Ülkemizde yürürlükte olan Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı COVID-19 tanı ve tedavi rehberinde, sitokin fırtınası düşünülen hastalarda antisitokin tedavinin yanında steroid tedavisi de önerilmektedir (61).

2.3 KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidler 1929'ta başlayan araştırmaların sonucunda 1935'te tanımlanmış, değişen oranlarda glukokortikoid (GK) ve mineralokortikoid (MK) etkisi olan, steroid yapıda hormonlardır. Hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) aks yaşam için mutlak olan nörohormonal bir sistemdir. HPA aks, dış ve iç faktörlerdeki (stres, enfeksiyon, ağrı gibi) değişiklikleri göz önüne alarak, “geri-bildirim” ve “ileri-bildirim” döngüleri ile dinamik bir denge sağlar ve adrenal bezin temel GK'i olan kortizolün salınımını kontrol eder (63). Dışardan sentetik GK verildiğinde dolaşımda devamlı yüksek GK seviyesi olacağından endojen ACTH ve endojen kortizol salınımı baskılanacak ve bunların neticesinde sirkadyen ritim kaybolacaktır, GK bağımlı çalışan dokuların fizyolojik mekanizmaları bozulacaktır.

Hücresel düzeyde GK etkisi nükleer reseptör süper ailesine mensup, NR3C1 geni ile kodlanan glukokortikoid reseptör (GR) ve NR3C2 geni ile kodlanan mineralokortikoid reseptör (MR) aracılığı ile olur (63). GK'in etkileri hücrelere ve dokulara özgüdür, genomik olan ve genomik olmayan etkileri vardır (64). GK'in genomik etkileri dimerik reseptör-ligand kompleksinin hedef genlerde GK cevap elementlerine bağlanarak transkripsiyonu indüklemesi (“transaktivasyon”) veya inhibe etmesi (“transrepressyon”) aracılığı ile oluşmaktadır(64,65). GK'in genomik olmayan etkileri ise plazma membranı ile etkileşimiyle, hücre içi kalsiyum mobilizasyonu, sitoplazmik sinyalizasyon kaskadları üzerine etkisiyle ve mitokondriyal translokasyon ile gerçekleşmektedir (64).

Deksametazona maruz bırakılmış insan periferik mononükleer hücrelerinde yapılan gen ekspresyon analizinde GK'in bazı durumlarda insan genomunun %20'sini kontrol edebildiği gösterilmiştir (66).

Enfeksiyon ya da travmaya cevap olarak gerçekleşen akut adrenal GK salınımının, aşırı immünolojik cevabı önleyici bir mekanizma olduğu düşünülmektedir (67). Sepsis ya da ARDS hastalarında bu nöroendokrin homeostatik kompensasyon mekanizmasının tükendiği ve ciddi hastalık ile ilişkili göreceli bir

kortikosteroid eksikliği (“critical illness-related corticosteroid deficiency”-CIRCI) geliştiği bilinmektedir (68). Bu kortikosteroid eksikliğine ikincil gelişen kontrolsüz sistemik inflamasyonun ve mitokondriyal disfonksiyonun morbiditedeki ve mortalitedeki temel mekanizma olduğu düşünülmektedir(68).Bu kortikosteroid eksikliğinde gerçek anlamda organik bir HPA hasarı yoktur(69).

Doz açısından, ARDS’de günlük 1500 mg hidrokortizona eşdeğer GK dozları (300 mg metilprednizolon veya 56.3 mg deksametazon) yüksek doz, 500-1500 mg hidrokortizona eş değerler GK dozları ise orta düzey doz olarak kabul edilebilirler (68). Kortikosteroidlerin GK ve MK etki anlamındaki eşdeğer dozları Tablo 4’de gösterilmektedir.

	GK Eşdeğer	MK Eşdeğer
Kortizol (endojen GK)	1	1
Hidrokortizon	1	1
Kortizon asetat	0.8	0
Prednizolon	4	0.8
Deflazakort	4	1
Metilprednizolon	5	0.5
Triamsinolon	5	0
Fludrokortizon	12	125
Betametazon	25	0
Deksametazon	26	0

Tablo 4: Kortikosteroidlerin eşdeğer dozları (69).

Enflamasyona aracılık eden faktörlerin bazıları araşidonik asitten sentezlenmektedir. Araşidonik asit, memeli hücre zarındaki fosfolipitlerden fosfolipaz A2 enzimi ile oluşmaktadır. Kortizol lipokortini indükleyerek fosfolipaz A2' yi inhibe etmektedir ve araşidonik asit salınımını engellemektedir. GK’ler lizozomları stabilize ederek proteolitik enzimlerin salınımını, mast hücrelerinin çoğalmasını, sitokinlerin üretimini ve enfeksiyon veya travma bölgesine lökositlerin göçünü önlemektedir. Dolaşımdaki nötrofillerin, eozinofillerin ve fibroblastların sayılarını ve işlevlerini de etkilerler. GK’ler dolaşımdaki timus kaynaklı lenfositlerin (T-hücreleri) sayısını azaltmaktadır ve yüksek dozlarda T hücreleri fonksiyonları bozarlar. Sonuç olarak hem hücrel hem de humoral bağışıklığı azaltmaktadırlar (70).

Kortikosteroidler çok çeşitli amaçlarla kullanılmışlardır. Başlangıçta adrenal bezlerden elde edilen bu izolatların yalnızca Addison hastalarında faydalı olduğu düşünülmekteydi. Bugün ise steroidlerin klinik rollerinin çoğu güçlü antiinflamatuvar ve immün modüle edici özellikleriyle ilişkilidir. Bu özelliklerinden dolayı ciddi birçok hastalığın tedavi rejiminde kullanılmaktadır (71) (Tablo 5).

Polimiyaljiya romatika	İnterstiyel akciğer hastalığı	Akut işitme kaybı/Bell paralizisi
Romatoid artrit	Radyasyona bağlı akciğer hasarı	Lupus nefriti
Bağ dokusu hastalıkları	Transplantasyonda immünosüpresif	Minimal lezyon hastalığı
Vaskülitler	Onkolojide kemoterapotik	Membranöz nefropati
Enflamatuvar artrit	Lenfoma/Multipl miyelom	Fokal segmental glomerüloskleroz
Still hastalığı	Maligniteye bağlı hiperkalsemi	Ig A nefropatisi
Tenosinovit	Hipofizer/Adrenal yetmezlik	İmmün trombositopenik purpura
Sarkoidoz	Tiroid fırtınası, De Quervian tiroiditi	Otoimmün hemolitik anemi
Amiloidoz	Graves oftalmopati	Hipereozinofili
Alerjik rinit	Vitamin D intoksikasyonu	Eozinofilik gastrit
Astım/KOAH	Beyin ödemi/Omurilik hasarı	Enflamatuvar bağırsak hastalığı
Hipersensivite pnömonisi	Menenjit/Beyin apsesi	Otoimmün/Alkolik hepatit
Viral krup	Multipl skleroz	Bulantı/Kusma
P jiroveci pnömonisi	Myastenia Gravis	Ürtiker/Dermatit/Pemfigus/Anafaksi

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, P. jiroveci: *Pneumocystis jiroveci*

Tablo 5: Kortikosteroidlerin klinik kullanım alanları

Steroidlerin klinik olarak yan etkileri yaygındır ve bir o kadar da ciddidir. Küçük bir akneden diyabetes mellitusa veya yaşamı tehdit eden kalp hastalığına neden olabilen Cushing sendromuna kadar uzanır. Yan etkiler çok çeşitli dozlarda ortaya çıkabilir ve uygulama yoluna bağlı olarak değişiklik gösterebilir (71) (Tablo 6).

Nöropsikiyatrik	Baş ağrısı, vertigo, nöbet, öfori (E), depresyon, insomnia (E), akatizi, psikoz (İ), psödotümör serebri (İ)
Göz	Posterior subkapsüler katarakt (G, İ), Glukom (İ), egzoftalmus, sekonder viral - fungal enfeksiyon
Endokrin	Kilo alımı (E), diabetes mellitus, hipotalamo-pitüiter-adrenal aks süpresyonu, sekonder adrenal yetmezlik, gonodatropin ve TSH salınımı inhibisyonu, T4'ün T3'e dönüşümü inhibisyonu, diabetes insipidus riski, büyüme geriliği (G)
Deri ve yumuşak doku	Deri incilmesi (G), purpura, cushingoid görünüm (U), alopesi, akne (G), hirsutizm, striya, hipertrikozis, yara iyileşmesinde gecikme (U), psöriyaziste kötüleşme
Kemik	Uzun kemiklerde ve vertebrada kırık riski, protein matrikste atrofi, osteoporoz (G), avasküler nekroz (U, İ)
Kas	Kas kitlesinde kayıp, miyopati (U), ağrı, güçsüzlük
Kardiyovasküler sistem	Hipertansiyon, erken ateroskleroz (G), aritmi riski (pulse tedavide), serum lipoprotein düzenlerinde bozulma (G), tromboembolizm, tromboflebit, kalp yetmezliği riski, sempatik ve vazokonstriktör maddelere duyarlılığı artırdığından eksikliğinde dolaşım kollapsi riskinde artış
Gastrointestinal sistem	Gastrit, bulantı, kusma, peptik ülser, ülseratif özofajit, pankreatit (İ), steatohepatit (G), visseral perforasyon riski
Renal	Metabolik alkaloz, artmış potasyum atılımı sonucu hipokalemi, sıvı volümünde değişiklik ve ödem riski (E), sodyum retansiyonu, artmış kalsiyum atılımı
Genitoüriner sistem	Amenore, postmenopozal kanama, infertilite, intrauterin büyüme geriliği
Enfeksiyon	Enfeksiyon riskinde artış (U), enfeksiyon tablosunun baskılanması, fırsatçı enfeksiyonlar, herpes zoster

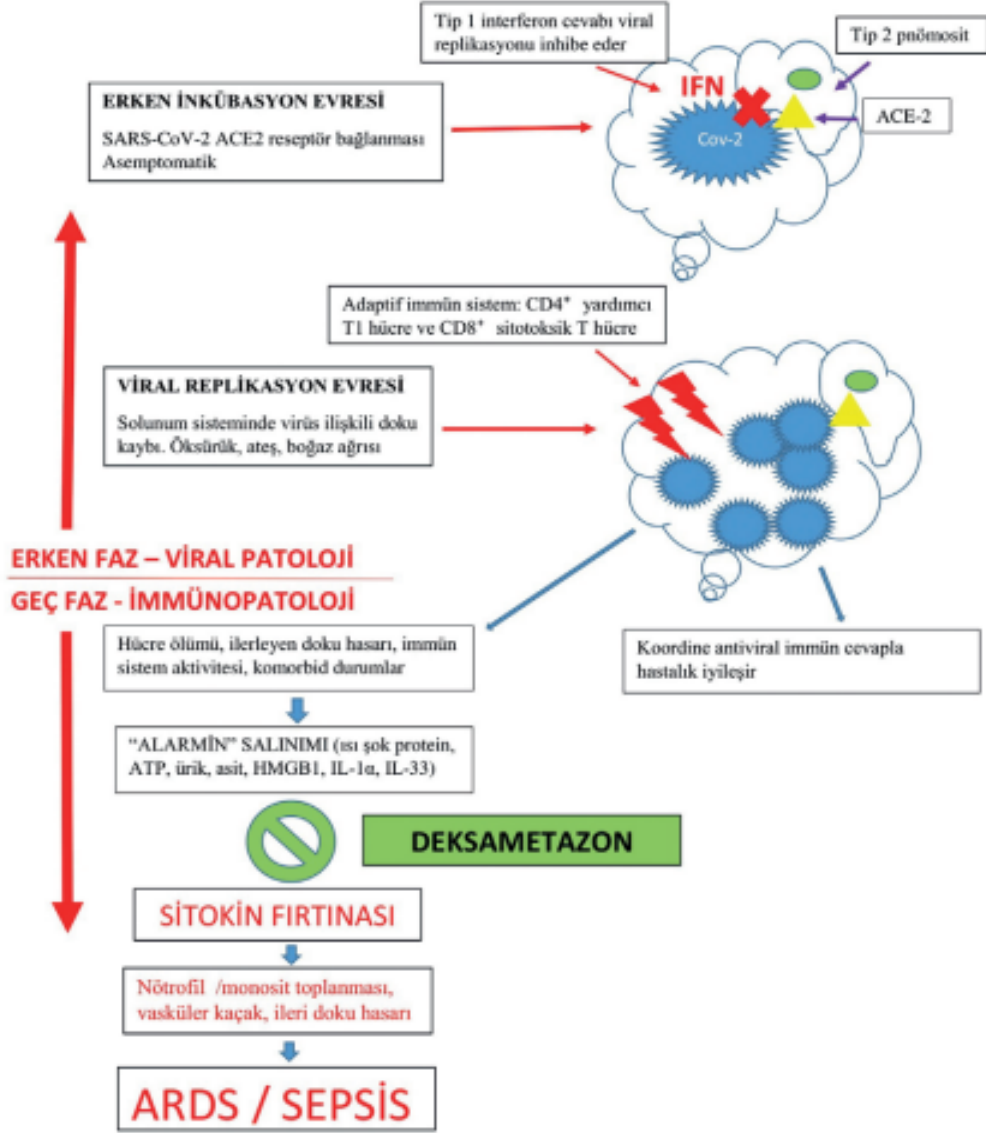
E: Erken dönem, G: Geç dönem, İ: İdiyosenkratik, U: Uzun dönem, TSH: Tiroid uyarıcı hormon

Tablo 6: Glukokortikoidlerin Yan Etkileri

Pandeminin erken dönemlerinde GK'lerden mümkün olduğunca kaçınılması, ancak zorunlu durumlarda 0.5-1 mg/kg dozunda prednizolon veya eşdeğeri dozda GK kullanılması ya da European society of intensive medicine (ESICM) kılavuzunda belirtildiği gibi ancak dirençli şoktaki erişkin COVID-19 hastalarının yönetiminde düşük doz kortikosteroid verilmesi önerilmekteydi. Bugün için randomize kontrollü çalışma verileri sonrasında özellikle solunum desteği ihtiyacı olan hastalarda GK'lerin sağkalımı artırdığı ve hastanede yatış süresini kısalttığı gözlenmiştir ve tedavi rehberlerine girmiştir (72). Buna karşılık, deksametazonun veya diğer GK'lerin oksijen almayan hafif ila orta şiddetteki COVID-19 hastalarında tedavi için kullanılması önerilmemektedir (73).

Bir randomize kontrollü çalışmada (RECOVERY) mortalite üzerinde etkisi gösterilen ilk ilaç olan ve 6 mg/gün dozunda uygulanan deksametazonun, yüksek doz GK tedavi yan etkilerine sebep olmadan, endojen kortizol aktivitesini tamamladığı ve COVID-19 ilişkili immünopatolojiyi baskıladığı düşünülmektedir

(1). COVID-19'un muhtemel patofizyolojisi ve tedavisinde deksametazonun yeri Şekil 8'de şematize edilmiştir.



Şekil 8: COVID-19'un muhtemel patofizyolojisi ve deksametazonun tedavideki yeri (74).

Ülkemiz Sağlık Bakanlığı kılavuzunda kortikostroidlerin COVID-19'da kullanımını açıkça tarif edilmiştir. Solunum sıkıntısı nedeniyle oksijen tedavisi desteği ihtiyacı olan hastalarda 6mg/gün deksametazon veya 0.5-1 mg/kg prednisolon veya

eşdeğeri metilprednisolon 10 gün kadar kullanılabilir. Bu tedaviye rağmen 24 saat içinde oksijen ihtiyacı artan veya akut faz yanıtı artan hastalarda, hastanın risk faktörleri göz önüne alınarak, daha yüksek dozda glukokortikoid (pulse, ≥ 250 mg/gün metil prednisolon) verilmesine karar verilebilir. Yüksek doz glukokortikoid tedavisi vaka bazında, bazı durumlarda sorumlu hekimin ve/ veya romatoloji uzmanının önerisi ile 3 güne kadar kullanılabilir. Yüksek doz steroid uygulaması sonrasında 6mg/gün deksametazon veya 0.5-1 mg/kg prednisolon veya eşdeğeri metilprednisolon ile tedaviye devam edilmelidir. En az 3 gün süreyle kullanılan GK tedavisine cevap vermeyen, inflamasyon bulguları devam eden olgularda ya da çok hızlı ilerleyen ciddi MAS gelişen hastalarda anti-sitokin ilaçların kullanılması düşünülmelidir (61).

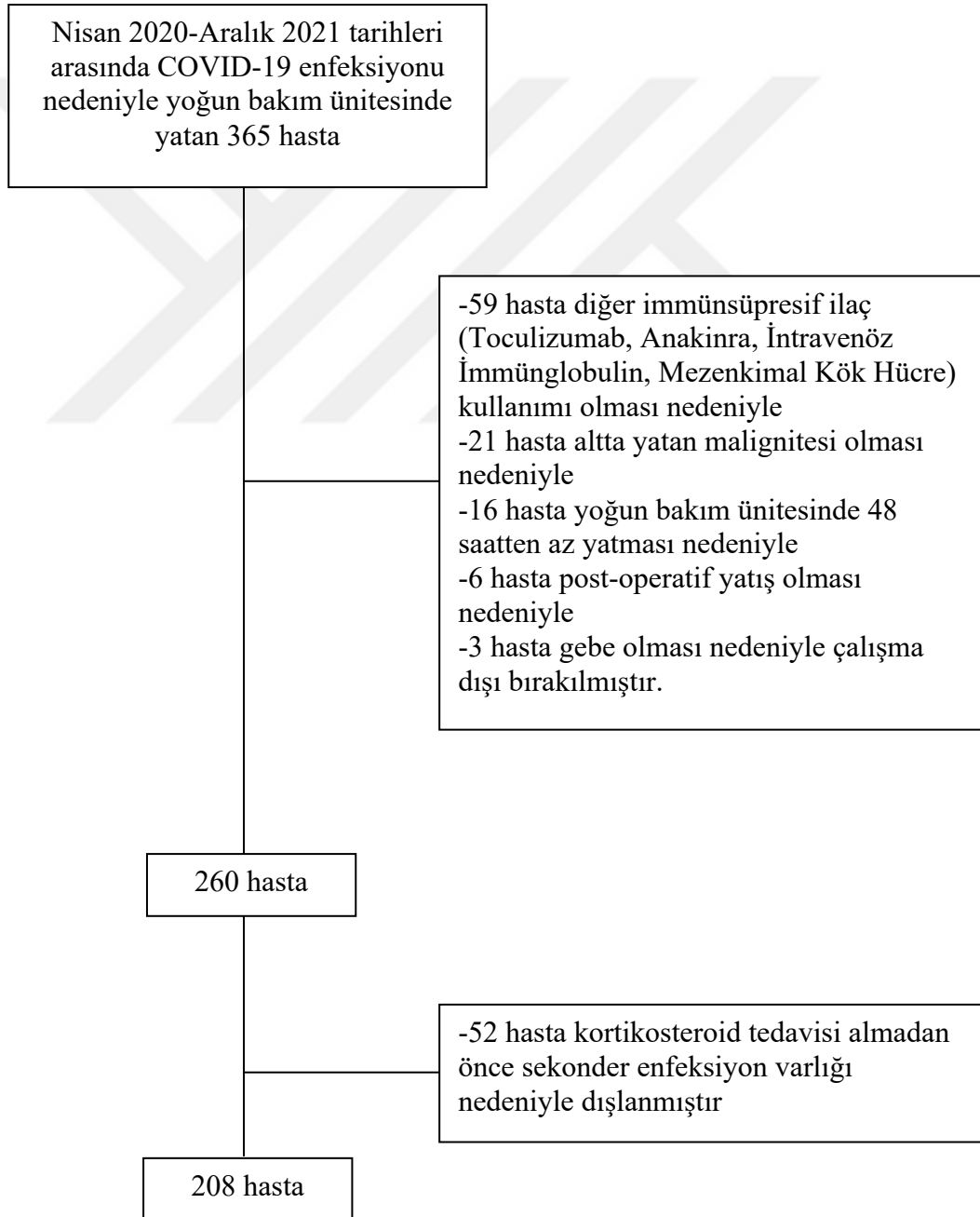
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

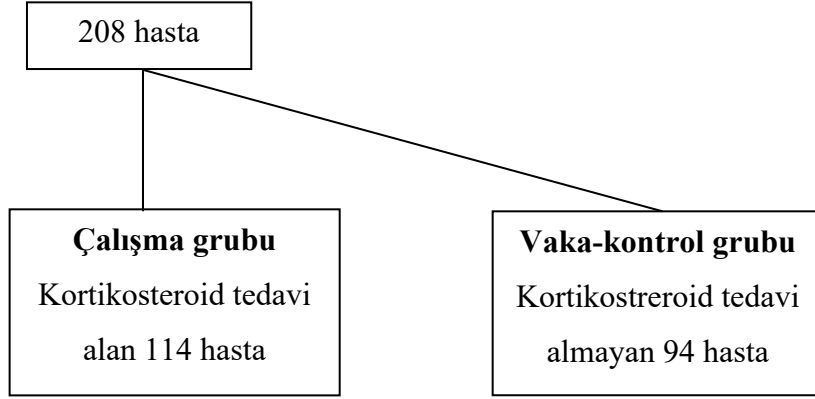
3.1. ÇALIŞMA TASARIMI

Bu çalışma T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformu tarafından “Pelin KILIÇ EROL-2022-01-12T12_48_43 7” isimli form ile değerlendirilmiş olup uygunluk alındıktan sonra, Şubat 2022 tarihinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 34 karar numarası ile onaylanmıştır. İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde 1 Nisan 2020 ve 31 Aralık 2021 tarihleri arasında, COVID-19 nedeniyle takip edilen, klinik ve laboratuvar bulgularıyla sitokin fırtınası düşünülen SARS-CoV-2 PCR pozitif hastaların standart tedavisine kortikosteroid tedavisi eklenmesinin klinik sonuçları tek merkezli retrospektif olarak araştırılmıştır. Hastalar standart tedaviye ek olarak kortikosteroid tedavi alanlar ve kortikosteroid tedavisi almayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Bu araştırma retrospektif kohort çalışması olarak planlanmıştır ve herhangi bir maddi finansman ile desteklenmemiştir.

3.2. ÇALIŞMA POPULASYONU

Çalışmamıza, nazofarengeal ve orofarengeal sürüntü örneğinde SARS-CoV-2 testi en az bir kez pozitif çıkan, yoğun bakım ünitesinde takip edilen on sekiz yaşından büyük hastalar dahil edilmiştir. On sekiz yaşından küçük olanlar, gebeler, post-operatif hastalar, altta yatan malignitesi veya imün yetmezliği olanlar, kronik organ yetmezliği olanlar, immünsüpresif veya anti-sitokin tedavilerden herhangi birini alanlar, tedavi öncesi sekonder enfeksiyonu olanlar ve yoğun bakımda yatış süresi 48 saatten az olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.





3.3. VERİLERİN TOPLANMASI

Hastalara ait bilgiler, hastane etik kurul onayı alındıktan sonra elektronik ortamda hastane bilgi sisteminden COVID-19 tanısı için U07.3 ICD tanı koduyla taranmıştır. Kortikosteroid tedavi alan hastalara epikiriz kayıtlarından ulaşılmıştır. Diğer anti-sitokin tedaviler açısından epikiriz kayıtları detaylı incelenerek alan hastalar belirlenmiştir. Çalışmaya dahil etme veya dışlama kriterlerine göre hastaların bilgileri hastane bilgi sisteminden kontrol edilerek düzenlenmiştir. Hastaların yoğun bakım yatışında alınan kültürler incelenmiştir, yatışta üremesi olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Enfeksiyon hastalıkları konsültasyon notları incelenmiştir.

3.4. ÇALIŞMA PROSEDÜRÜ

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan COVID-19 tedavi rehberi ve COVID-19 antisitokin, antiinflamatuvar tedavi kılavuzunda belirtilen standart bakımı almıştır. Kontrendikasyonu olmayan tüm hastalar antiviral tedavi olarak favipiravir tedavisi, derin ven trombozu profilaksisi olarak düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi almıştır. Takipte oksijen ihtiyacı artan, akut faz reaktanları artan kliniği kötüleşen ARDS tablosundaki hastalara GK tedavi başlanmıştır. Solunum semptomlarına, periferik parsiyel oksijen satürasyon değerlerine göre hastalara yüz maskesi, rezervuarlı maske veya yüksek akışlı nazal kanül ile oksijen desteği verilmiştir, bunlar yetersiz kaldığında hastalar non-invaziv mekanik ventilasyon ya da invaziv mekanik ventilasyon desteğine alınmıştır. Sıvı

tedavisi hastanın sıvı durumuna göre belirlenmiştir. Sıvı tedavisine yanıtız hastalara vazopresör desteği başlanmıştır. Klinik durumunda ikincil enfeksiyonu düşündürecek yeni başlayan ateş, lökosit sayısının 12 bin ve üzerine çıkması, prokalsitonin değerinin 0,5 ve üzerine çıkması durumunda kan, idrar, trakeal aspirat ve gerekirse yara yerinden kültür alınmıştır ve ampirik antibiyoterapi muhtemel etkenleri kapsayacak şekilde başlanmıştır.

Çalışma dahilindeki tüm hastaların demografik özellikleri, eşlik eden ek hastalıkları, APACHE II ve SOFA skorları kaydedilmiştir. Hastaların tüm yoğun bakım yatışı süresince kan kültüründe, idrar kültüründe ve trakeal aspirat kültüründe üreyen patojenler kaydedilmiştir. Yoğun bakım ünitesindeki yatışının 48. saatinden sonra gelişen pozitif kültür sonuçları dikkate alınarak analiz yapılmıştır. Ayrıca enfeksiyon parametrelerinden CRP, prokalsitonin değerlerinin yatıştaki bazal değerleri kaydedilmiştir ve ortalama değerleri hesaplanmıştır. Hastaların prognozuyla ve sitokin fırtınasıyla ilgili olabilecek LDH, hemogramdaki lökosit, lenfosit, nötrofil, monosit değerleri, IL-6, fibrinojen, ferritin, D-dimer değerleri kaydedilmiştir. Tüm laboratuvar parametrelerde yatıştaki bazal değerler kaydedilmiş ve tüm yatış boyunca her bir değerin ortalaması hesaplanmıştır. Hastaların sağ kalımlarının yanı sıra morbidite açısından da mekanik ventilasyon ihtiyaçları, toplam mekanik ventilasyon gün sayısı, yoğun bakımda yatış süreleri, inotrop destek ihtiyacı ve renal replasman tedavisi ihtiyacı kaydedilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan kortikosteroid tedavi alanlardan çalışma grubu, kortikosteroid tedavi almayan hastalardan vaka-kontrol grubu oluşturulmuştur. Gruplardaki kültür sonuçları değerlendirilmesi sonucunda sekonder enfeksiyon riskini artırır yada artırmaz olarak ikili değişken sonuca ulaşılması planlanmıştır.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın gücü $1-\beta$ (β = II. tip hata olasılığı) olarak ifade edilir ve genel olarak araştırmaların %80 güce sahip olmaları gerekmektedir. Örneklem büyüklüğünü belirlemek için yapılan power analizde yıllık yoğun bakımda yatan toplam 500 Covid olgularından $\alpha=0.05$ düzeyinde %80 güç elde etmek için çalışmaya alınacak olgu sayısının 218 olarak saptandığı ancak kayıplar göz önüne alındığında bu sayının 240 olarak almanın daha uygun olacağı saptanmıştır.

Verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlerin bağımsız iki grup arasındaki kıyaslamaları t testi ile, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin bağımsız iki grup arasındaki kıyaslamaları Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Pearson Ki-Kare testi uygulanmıştır. Kategorik verilerin tanımlayıcı istatistikleri n (%), nümerik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri normal dağılıma sahip ise ortalama±standart sapma, normal dağılıma sahip değilse medyan (min-max) olarak açıklanmıştır. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 28.0 programında $\alpha=0.05$ anlamlılık seviyesinde ve %95 güven düzeyinde analiz edilmiş ve raporlanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya COVID-19 döneminde steroid tedavisi alan ve almayan hastalar olmak üzere 208 hasta dahil edilmiştir. 208 hastanın 94'ü steroid kullanmıyor iken 114'ü steroid kullanmaktadır. Hastaların genel yaş ortalaması 65.77 ± 14.45 'tir. Hastaların genel cinsiyet dağılımları incelendiğinde 123 (%59.1) erkek hasta ve 85(%40.9) kadın hasta vardır. Steroid kullanımına göre hastaların hastanede yatış süresi ve entübe gün sayısı ortalamaları incelendiğinde steroid kullanımı olan hastalarda yoğun bakım yatış günü ortalaması 16.57 ± 10.40 , entübe gün sayısı ortalaması 11.35 ± 10.55 'tir. Steroid kullanımı olmayan hastaların yoğun bakım yatış günü ortalaması 12.45 ± 9.99 , entübe gün sayısı ortalaması ise 6.41 ± 9.28 'dir. Hastaların demografik verilerinin steroid kullanım durumuna göre kıyaslanmasına ilişkin yapılan istatistiksel analiz sonuçları Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7: Steroid kullanımına göre demografik verilerin kıyaslanması

	Steroid Kullanımı		p-değeri	
	Yok (n=94)	Var (n=114)		
Yaş	65.19±15.28	66.25±13.77	0.599*	
YBÜ Yatış Gün	12.45±9.99	16.57±10.40	0.004*	
Entübe Gün	6.41±9.28	11.35±10.55	<0.001*	
Cinsiyet				
	<i>Erkek</i>	54(%43.9)	69(%56.1)	0.653**
	<i>Kadın</i>	40(%47.1)	45(%52.9)	

Komorbidite				
	<i>Var</i>	81(%49.4)	83(%50.6)	0.019**
	<i>Yok</i>	13(%29.5)	31(%70.5)	
Kardiyovasküler		60(%50.8)	58(%49.2)	0.854**
Endokrin ve Metabolizma		37(%49.3)	38(%50.7)	0.908**
Respiratuar Hastalık		21(%47.7)	23(%52.3)	0.763**
Organ Yetmezliği		13(%59.1)	9(%40.9)	0.394**
Serebravasküler Hastalık		21(%65.6)	11(%34.4)	0.077**
Diğer		4(%33.3)	8(%66.7)	0.248**

*p-değerleri Bağımsız Örneklem t testine ait değerleridir. **p-değerleri Pearson Ki-Kare testine ait değerlerdir. Nümerik veriler ortalama±standart sapma, kategorik veriler n(%) olarak açıklanmıştır.

Tablo 7 incelendiğinde hastaların steroid kullanım durumuna göre yoğun bakım yatış gün sayısı, entübe gün sayısı ve ek hastalık durumu istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahiptir (sırasıyla; p=0.004, p<0.001, p=0.019). Buna göre steroid kullanan hastalarda yoğun bakım yatış gün sayısı, entübe gün sayısı steroid kullanmayanlara göre anlamlı olarak daha fazladır. Steroid kullanan hastalarda kullanmayanlara kıyasla ek hastalık varlığı da anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.019). Değerlendirilen diğer değişkenler steroid kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahip değildir (p>0.05).

Hastaların steroid kullanıp kullanılmamasına göre 28 günlük mortalite durumu, renal replasman tedavisi ihtiyacı durumu, inotrop ihtiyacı durumu, APACHE II skoru, SOFA skoru bakımından farklılığının incelenmesine yönelik yapılan istatistiksel analiz sonuçları Tablo 8’de verilmiştir.

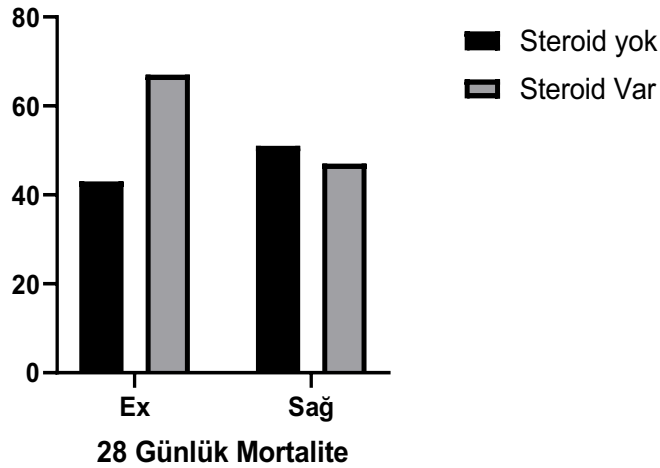
Tablo 8: Steroid kullanımına göre 28 günlük mortalite durumu, renal replasman tedavisi ihtiyacı durumu, inotrop ihtiyacı durumu, APACHE II skoru, SOFA skoru bakımından farklılığının incelenmesi

		Steroid Kullanımı		p-değeri
		Yok (n=94)	Var (n=114)	
28 günlük Mortalite				
	<i>Sağ</i>	51(%54.3)	47(%41.2)	0.061
	<i>Ex</i>	43(%45.7)	67(%58.8)	
Renal Replasman İhtiyacı				
	<i>Yok</i>	74(%47.1)	83(%52.9)	0.324**
	<i>Var</i>	20(%39.2)	31(%60.8)	

İnotrop İhtiyacı				
	<i>Yok</i>	48(%62.3)	29(%37.7)	<0.001**
	<i>Var</i>	46(%35.1)	85(%64.9)	
Apache II Skoru		19(4-74)	24.50(7-46)	0.014***
SOFA Skoru		5.50(3-16)	5(2-16)	0.968***

p-değerleri Pearson Ki-Kare testine ait değerlerdir. *p-değerleri Mann Whitney U testine ait değerlerdir. Nümerik veriler medyan(min-max), kategorik veriler n(%) olarak açıklanmıştır.

Tablo 8 incelendiğinde; steroid kullanan hastaların kullanmayan hastalara kıyasla inotrop ihtiyacı olup olmaması steroid kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahiptir ($p < 0.001$). Buna göre steroid kullanan hastaların kullanmayanlara kıyasla inotrop ihtiyacı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Hastaların Apache II skorları da steroid kullanım durumuna göre anlamlı bir farklılık göstermiş olup ($p = 0.014$), steroid kullanan hastaların Apache II skorları steroid kullanmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksektir. Diğer değişkenler steroid kullanım durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahip değildir ($p > 0.05$). 28 günlük mortalite durumu steroid kullanım durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahip değildir ($p > 0.05$) (Şekil 9).



Şekil 9: Steroid kullanımına göre 28 günlük mortalite sıklığının grafiksel gösterimi

Hastaların steroid kullanımına göre laboratuvar parametrelerinin bazal değerlerinin kıyaslanmasına yönelik yapılan istatistiksel analiz sonuçları Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9: Steroid kullanımına göre laboratuvar parametrelerinin bazal değerlerinin kıyaslanması

Bazal Lab Parametreleri	Steroid Kullanımı		p-değeri
	Yok (n=94)	Var (n=114)	
CRP	129.26(0.31-413.69)	140.18(1.24-521.97)	0.393***
Procalcitonin	0.31(0.02-161.04)	0.32(0.02-536)	0.338***
Lökosit	9.30(2.95-42.14)	9.76(2.70-29.59)	0.965***
Nötrofil	7.95(2.07-37.23)	8.74(1.91-28.75)	0.390***
Lenfosit	0.95(0.10-2.9)	0.70(0.30-20.9)	0.001***
Monosit	0.48(0.06-2.74)	0.33(0.04-1.50)	<0.001***
LDH	383(138-1642)	531(129-2167)	<0.001***
IL-6	84.02(1.50-7133)	97.54(1.50-277468)	0.289***
D-dimer	2.06(0.33-35.20)	1.79(0.34-80)	0.501***
Ferritin	540.80(19.4-61607)	732.95(24.1-20000)	0.071***
Fibrinojen	519(104-4609)	589(127-1200)	0.096***

***p-değerleri Mann Whitney U testine ait değerlerdir. Nümerik veriler medyan(min-max) olarak açıklanmıştır.

Tablo 9 incelendiğinde hastaların laboratuvar bazal parametre değerleri steroid kullanım durumuna göre kıyaslanmıştır. Buna göre kıyaslanan parametrelerden lenfosit, monosit ve LDH bazal değerleri steroid kullanım durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir (sırasıyla; p=0.001, <.001, <0.001). Buna göre steroid kullanan hastalarda kullanmayanlara kıyasla bazal lenfosit ve monosit değerleri anlamlı olarak daha düşükken, LDH değerleri ise anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Diğer laboratuvar parametrelerinin bazal değerleri steroid kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p>0.05).

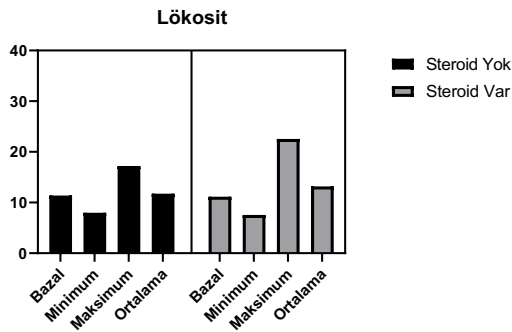
Hastaların steroid kullanımına göre laboratuvar parametrelerinin ortalama değerlerinin kıyaslanmasına yönelik yapılan istatistiksel analiz sonuçları Tablo 10’da verilmiştir.

Tablo 10: Steroid kullanımına göre laboratuvar parametrelerinin ortalama değerlerinin kıyaslanması

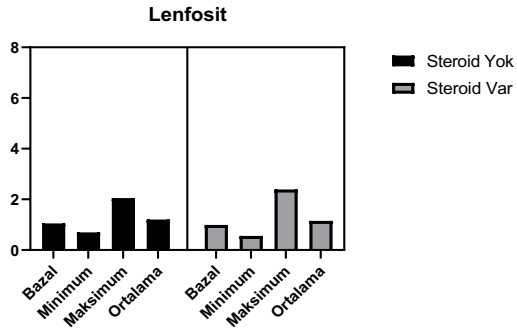
OrtalamaLab Parametreleri	Steroid Kullanımı		p-değeri
	Yok (n=94)	Var (n=114)	
CRP	143.97(0.31-355.11)	114.17(2.82-468.13)	0.106***
Procalsitonin	0.75(0.02-110.18)	1.12(0.03-62.82)	0.905***
Lökosit	10.31(3.55-30.16)	12(4.58-35.70)	0.011***
Nötrofil	8.58(2.91-40.00)	10.20(3.03-46.15)	0.004***
Lenfosit	1.09(0.20-2.95)	1.01(0.21-26.12)	0.001***
Monosit	0.64(0.14-3.51)	0.56(0.15-1.86)	0.063***

***p-değerleri Mann Whitney U testine ait değerlerdir. Nümerik veriler medyan(min-max) olarak açıklanmıştır.

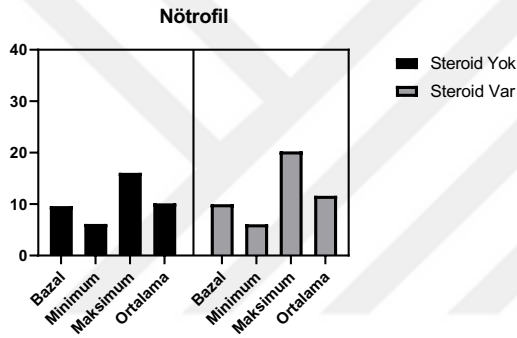
Tablo 10 incelendiğinde, steroid kullanım durumuna göre laboratuvar parametrelerinin ortalama değerleri kıyaslanmıştır. Buna göre steroid kullanımına göre Lökosit, Nötrofil ve Lenfosit parametrelerinin ortalama değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir (sırasıyla; p=0.011, p=0.004, p=0.001). Buna göre steroid kullanan hastalarda kullanmayanlara kıyasla Lökosit ve Nötrofil ortalama değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, Lenfosit ortalama değerleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Diğer laboratuvar parametrelerinin ortalama değerleri steroid kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p>0.05).



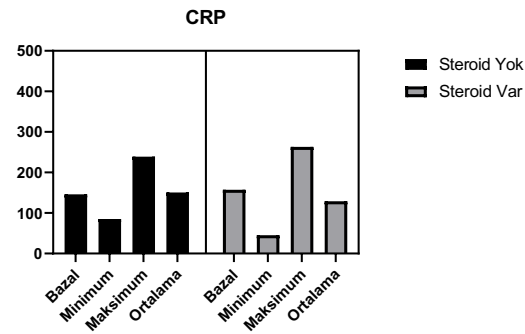
Şekil 10: Steroid kullanımına göre lökosit bazal ve ortalama değerlerinin grafiksel gösterimi



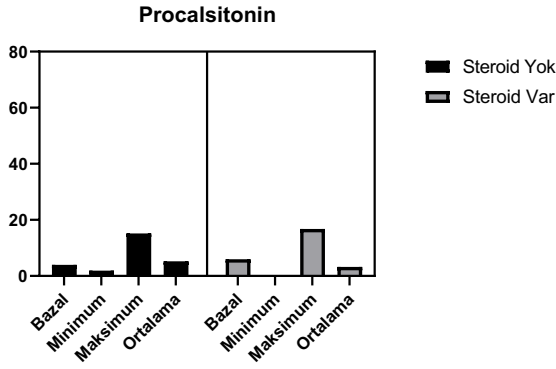
Şekil 11: Steroid kullanımına göre lenfosit bazal ve ortalama değerlerinin grafiksel gösterimi



Şekil 12: Steroid kullanımına göre nötrofil bazal ve ortalama değerlerinin grafiksel gösterimi



Şekil 13: Steroid kullanımına göre CRP bazal ve ortalama değerlerinin grafiksel gösterimi



Şekil 14: Steroid kullanımına göre prokalsitonin bazal ve ortalama değerlerinin grafiksel gösterimi

Hastaların kan kültüründe üreme olup olmadığı ve üreme varsa etken kaynağının dağılımının incelenmesine yönelik yapılan istatistiksel analiz sonuçları Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11: Kan kültüründe üreme olup olmadığı ve üreme varsa etken kaynağının dağılımının incelenmesi

	Steroid Kullanımı		p-değeri
	Yok (n=94)	Var(n=114)	
Sekonder Enfeksiyon			
<i>Yok</i>	55(%56.1)	43(%43.9)	0.003**
<i>Var</i>	39(%35.5)	71(%64.5)	
Kan Kültürü Üreme			
<i>Yok</i>	71(%48.6)	75(%51.4)	0.126**
<i>Var</i>	23(%37.1)	39(%62.9)	
Enfeksiyon Etkeni			
Acinetobacter	5(%38.5)	8(%61.5)	0.248**
Klebsiella spp.	9(%30)	21(%70)	0.028**
Corynebacterium	1(%33.3)	2 (%66.7)	0.564**
Candida ve alt türleri	9(%42.9)	12(%57.1)	0.513**
Pseudomonas aeruginosa	0(%0)	1(%100)	-
Escherichia coli	0(%0)	3(%100)	-
Enterococcus	2(%50)	2(%50)	1**
Staphylococcus	3(%37.5)	5(%62.5)	0.480**
Enterobacter	1(%100)	0(%0)	-
Diğer	1(%100)	0(%0)	-

**p-değerleri Pearson Ki-Kare testine ait değerlerdir. Veriler n(%) olarak açıklanmıştır.

Tablo 11’de hastaların sekonder enfeksiyon durumu ve kan kültüründe üreme olup olmadığı ve üreme varsa etken kaynaklarının ne olduğunun steroid kullanım durumuna göre incelemesi yapılmıştır. Buna göre sekonder enfeksiyon durumuna göre steroid kullanımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.003). Sekonder enfeksiyonu olan hastalarda steroid kullanımı olmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksektir. Kan kültüründe üreme olup olmamasına göre steroid kullanım durumu istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahip değildir (p=0.126). Yani kan kültüründe üreme olanlarda ve olmayanlarda yüksek oranla steroid kullanımı vardır. Enfeksiyon etkenleri incelendiğinde ise *Klebsiella pneumoniae* steroid kullananlarda kullanmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0.028). Diğer enfeksiyon etmenleri steroid kullanım durumuna göre anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p>0.05).

Hastaların idrar kültüründe üreme olup olmadığı ve üreme varsa etken kaynağının dağılımının incelenmesine yönelik yapılan istatistiksel analiz sonuçları Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12: İdrar kültüründe üreme olup olmadığı ve üreme varsa etken kaynağının dağılımının incelenmesi

	Steroid Kullanımı		p-değeri
	Yok (n=94)	Var(n=114)	
İdrar Kültürü Üreme			
<i>Yok</i>	74(%48.4)	79(%51.6)	0.125**
<i>Var</i>	20(%36.4)	35(%63.6)	
Enfeksiyon Etkeni			
Acinetobacter	1(%33.3)	2(%66.7)	0.564**
Klebsiella spp.	1(%5.3)	18(%94.7)	<0.001**
Corynebacterium	1(%100)	0(%0)	-
Candida ve alt türleri	8(%30.8)	18(%69.2)	0.050**
Pseudomonas aeruginosa	1(%100)	0(%0)	-
Escherichia coli	4(%50)	4(%50)	1**
Enterococcus	5(%71.4)	2(%28.6)	0.257**
Staphylococcus	1(%50)	1(%50)	1**
Enterobacter	1(%25)	3(%75)	0.317**
Diğer	0(%0)	1(%100)	-

**p-değerleri Pearson Ki-Kare testine ait değerlerdir. Veriler n(%) olarak açıklanmıştır.

Tablo 12 incelendiğinde hastaların idrar kültüründe üreme olup olmadığı ve üreme varsa etken kaynaklarının ne olduğunun steroid kullanım durumuna göre incelemesi yapılmıştır. Buna göre idrar kültüründe üreme olup olmamasına göre steroid kullanım durumu istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahip değildir (p=0.125). Yani idrar kültüründe üreme olanlarda ve olmayanlarda yüksek oranla steroid kullanımı vardır. Enfeksiyon etkenleri incelendiğinde ise Klebsiella pneumoniae steroid kullananlarda kullanmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0.001). Candida ve alt türleride steroid kullanım durumuna göre sınırdan anlamlı bulunmuştur (p=0.050). Steroid kullananlarda candida ve alt türleri kullanmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Diğer enfeksiyon etmenleri steroid kullanım durumuna göre anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p>0.05).

Hastaların trakeal aspirat kültüründe üreme olup olmadığı ve üreme varsa etken kaynağının dağılımının incelenmesine yönelik yapılan istatistiksel analiz sonuçları Tablo 13’de verilmiştir.

Tablo 13: Trakeal aspirat kültüründe üreme olup olmadığı ve üreme varsa etken kaynağının dağılımının incelenmesi

	Steroid Kullanımı		p-değeri
	Yok (n=94)	Var(n=114)	
Trakeal aspirat Kültürü			
Üreme			
<i>Yok</i>	73(%54.1)	62(%45.9)	<0.001**
<i>Var</i>	21(%28.8)	52(%71.2)	
Enfeksiyon Etkeni			
Acinetobacter	8(%42.1)	11(%57.9)	0.491**
Klebsiella spp.	6(%16.7)	30(%83.3)	<0.001**
Corynebacterium	4(%80)	1(%20)	0.180**
Candida ve alt türleri	6(%26.1)	17(%73.9)	0.022**
Pseudomonasaeruginosa	1(%33.3)	2(%66.7)	0.564**
Escherichiacoli	1(%25)	3(%75)	0.317**
Enterococcus	1(%100)	0(%0)	-
Staphylococcus	2(%40)	3(%60)	0.655**
Enterobacter	0(%0)	1(%100)	-

Diğer	0(%0)	4(%100)	-
-------	-------	---------	---

***p-değerleri Pearson Ki-Kare testine ait değerlerdir. Veriler n(%) olarak açıklanmıştır.*

Tablo 13 incelendiğinde hastaların trakeal aspirat kültüründe üreme olup olmadığı ve üreme varsa etken kaynaklarının ne olduğunun steroid kullanım durumuna göre incelemesi yapılmıştır. Buna göre trakeal aspirat kültüründe üreme olup olmamasına göre steroid kullanım durumu istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahiptir ($p<0.001$). Yani trakeal aspirat kültüründe üreme olanların olmayanlara kıyasla steroid kullanımı vardır. Enfeksiyon etkenleri incelendiğinde ise *Klebsiella pneumoniae* steroid kullananlarda kullanmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). *Candida* ve alt türleride steroid kullanım durumuna göre anlamlı bulunmuştur ($p=0.022$). Steroid kullananlarda *Candida* ve alt türleri kullanmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Diğer enfeksiyon etmenleri steroid kullanım durumuna göre anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p>0.05$).

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada, oksijen ihtiyacı olan ve inflamatuvar parametreleri yüksek, SARS-CoV-2 PCR pozitif, yoğun bakım ünitesinde takip edilen COVID-19 vakaların tedavisine kortikosteroid eklenmesinin laboratuvar ve klinik sonuçları retrospektif olarak araştırılmıştır.

Şiddetli COVID-19'un patofizyolojik özelliklerine bakıldığında, yaygın radyolojik opaklığa sahip bir akut pnömonik sürecin varlığı ve post-mortem incelemelerde tespit edilen yaygın alveolar hasar, inflamatuvar infiltratlar ve mikrovasküler trombozun hakim olduğu saptanmıştır (75). Ağır seyreden viral pnömonilerde, organ yetmezliği patofizyolojisinde konakçı immün yanıtının önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Şiddetli klinik ile seyreden COVID-19 tanılı hasta grubunda CRP, ferritin, IL-1 ve IL-6 gibi inflamatuvar belirteç seviyelerinde belirgin yükseklik saptanmıştır ve inflamatuvar organ hasarı meydana geldiği görülmüştür (76).

COVID-19 pandemisinin başlarında, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ'ler), özellikle ibuprofen kullanımının COVID-19 semptomlarını

şiddetlendirebileceğine dair endişe vardı (77). NSAİİ'lerin COVID-19 hastalarında teorik olarak zarar verebileceği ihtimalinin altındaki mekanizma, bu ilaçların akciğerlerde, arterlerde, kalpte, böbreklerde ve bağırsaklarda bulunan ACE-2 reseptörlerinin sayısını artırarak viral patogeneze katkı sağlayabileceği düşünülüyordu (78).

COVID-19 pandemisinin erken dönemlerinde tedavi kılavuzları, kortikosteroid kullanımının önerilmediğini belirtiyordu (79). Sitokin salınım sendromu olduğu düşünülen ağır COVID-19 hastalarında anti-inflamatuar etkinliğinden faydalanmak üzere kortikosteroidler ile ilgili çalışmalar yapılmaya başlandı.

Birleşik Krallık'taki 176 Ulusal Sağlık Hizmeti kuruluşunda COVID-19 ile hastaneye yatırılan 6425 hastada olası tedavilerin etkilerini değerlendirmek için RECOVERY denemesi tasarlanmıştır. RECOVERY çalışması, 10 güne kadar günde bir kez 6 mg deksametazon tedavisinin, solunum desteği alan COVID-19 hastalarında 28 günlük mortaliteyi azalttığına dair kanıt sağladıktan sonra, Avrupa İlaç Ajansı, DSÖ ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından yayınlanan kılavuzlar, COVID-19 ile hastaneye yatırılan ve oksijen desteği gereken hastalarda kortikosteroid kullanımını önermek üzere tedavi kılavuzları güncellenmiştir (1).

COVID-19'da tedaviye kortikosteroid eklenmesinin ikincil enfeksiyonlara olan etkisini ve sağ kalıma olan etkisini değerlendirdiğimiz çalışmamızda, kortikosteroid tedavisi alan grup ile standart tedavi uygulanan grup karşılaştırıldığında çalışma grubunda sekonder enfeksiyonun anlamlı olarak daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (%64.5'e karşı %35.5, $p=0.003$). Bu sonuç ile bağlantılı olarak kortikosteroid tedavisi alan hastaların inotrop ihtiyacı da anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0.001$). Her iki grupta da en sık ikincil enfeksiyon olarak bakteriyel pnömoni olduğu gözlemlenmiştir. Bulduğumuz sonuca benzer şekilde Kumar ve arkadaşlarının yapmış olduğu 1500 kişinin dahil edildiği COVID-19 hastalarıyla ilgili yapılmış çalışmada, steroid tedavisinin hastane içi enfeksiyon oranlarında artışa neden olduğu saptanmıştır (%78.4'e karşı %40.2, $p <$

0.001)(80). Ramos R. ve arkadaşlarının pandeminin ilk aylarında İspanya’da yoğun bakım ünitesinde takip edilmekte olan COVID-19 hastalarında gelişen ikincil enfeksiyonları inceledikleri başka bir çalışmada, kortikosteroidler COVID-19’da süperenfeksiyon gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (81). Falcano M. ve arkadaşlarının COVID-19 hastalarında gelişen süperenfeksiyonları incelemiş oldukları çalışmalarında, kortikosteroidlerin süperenfeksiyon gelişen hastalarda sıklıkla kullanılmış olduğunu raporlamışlardır (82). Kim SH. ve arkadaşlarının yapmış oldukları geriye dönük bir çalışmada, kortikosteroid ile tedavi edilen H1N1 ile enfekte viral pnömoni hastaların, kortikosteroid uygulanmayanlara göre sekonder bakteriyel pnömoni veya invaziv mantar enfeksiyonu geçirme olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur (83). GLUCOCOVİD çalışmasında hastane enfeksiyonlarının kortikosteroid grubunda daha yaygın olma eğiliminde olduğu sonucuna ulaşılmıştır (%14’e karşı %3 p=0,637) (84). Dekametazonun etkinliğinin incelendiği THE CoDEX çalışmasında ise 28. güne kadar yeni enfeksiyon teşhisi sayısı deksametazon kullanılmayan grupta %21,9; kullanılan grupta ise %29,1 olarak raporlanmıştır (85). Pierre-François Dequin ve arkadaşlarının yapmış oldukları düşük doz steroid kullanımının solunum desteği üzerine etkisini konu alan çalışmasında steroid tedavisinin, özellikle mekanik ventilatöre bağlı hastalarda ikincil enfeksiyon oranında bir artış ile ilişkili olmadığı sonucuna varmışlardır (86). Dequin ve arkadaşlarının çalışmasında sadece düşük doz steroid kullanılmış olması sekonder enfeksiyon açısından farklı bir sonuç ortaya çıkabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda COVID-19 hastalarında kortikosteroid kullanımı trakeal aspirat kültüründe üremeyi anlamlı bir biçimde arttırmıştır. İdrar ve kan kültürleri üremeleri sayıca fazla olmalarına rağmen istatistiksel olarak kortikosteroidler ile ilişkilendirilememiştir. Kültürlerde üreyen patojenlere baktığımızda ise kortikosteroid kullanımına bağlı olarak her üç kültürde de üreme sıklığı en fazla olan etkenin *Klebsiella pneumoniae* olduğu gözlemlenmektedir. Ayrıca çalışma grubunda, *Candida* üreme sıklığının trakeal aspirat örneğinde ve idrar kültürlerinde arttığı görülmektedir. Carolina Garcia-Vidal ve arkadaşlarının retrospektif yapmış olduğu bir kohort çalışmasında COVID-19’lu hastanede yatan hastalarda koenfeksiyon ve süperenfeksiyon insidansı araştırılmış, en yaygın hastane kaynaklı

süperenfeksiyonların solunum yolu ile ilişkili olduğu ve en sık izole edilen mikroorganizmanın *Pseudomonas Aeruginosa* olduğu raporlanmıştır (87). Zhang H. ve arkadaşları yaptıkları çok merkezli kohort çalışmasında ağır COVID-19 olgularında sekonder enfeksiyon sıklığını ve sekonder enfeksiyon için risk faktörlerini incelemiştir. Hastaların %57,9'unda sekonder enfeksiyon gelişmiştir. Sekonder enfeksiyonların patojen türü dağılımına bakıldığında en sık tespit edilen patojenler *Klebsiella pneumoniae* olarak görülmüştür (88). İspanya'da yapılan COVID-19 nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaların hastane ile ilişkili enfeksiyonlar açısından değerlendirildiği çalışmada, patojenlerden en yaygın olanı *Pseudomonas aeruginosa* bulunmuştur (89). Hastalara verilen tedaviden bağımsız tasarlanan bu çalışmalarda her ne kadar en sık sekonder enfeksiyon kaynağı olarak solunum yolu enfeksiyonu ile ilgili sonucumuzu desteklese de en sık izole edilen etken olarak farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Burada hastalara başlanan ampirik antibiyoterapinin etkisinin rol aldığını ve yoğun bakım ünitelerinin florasında bulunan farklı etkenlerin rol oynadığını düşündürmektedir.

Bu çalışmada kültür pozitif organizmalara odaklanılmış olsa da enfeksiyonu olan ancak kültür negatif olan önemli sayıda hasta vardır. Hem kültür numunesinin alınma zamanlaması hem de antibiyotik kullanımı kültür sonuçlarının pozitiflik oranını etkileyebilmektedir. Geçmişte yapılan çalışmalar yoğun bakım enfeksiyonlarının %50'sine yakınının kültür negatif olduğunu göstermiştir(90).

Kortikosteroid tedavisi kan hücrelerinde eritrosit ve trombosit sayısını artırırken, lenfosit, monosit, eozinofil ve bazofil sayısını azaltmaktadır. T lenfosit sayısı B lenfositlere oranla daha çok azalmaktadır, aynı zamanda immünoglobülin sentezi de azalmaktadır (91). Çalışmamızda da laboratuvar parametrelerini kıyasladığımızda çalışma grubunda lenfosit değerinin düştüğü, lökosit ve nötrofil değerinin yükseldiği görülmektedir ($p<0.05$). Bu sonuç tedavide kullanılan steroidlerin kan hücrelerinin üzerine olan etkisiyle doğru orantılı saptanmıştır. Tomazini ve ark. yapmış oldukları çalışmada lökosit ve lenfosit parametrelerinde anlamlı bir değişiklik bulmadıkları görülmektedir (85).

Çalışmamızda kortikosteroid tedavisi alan ve almayan grup karşılaştırıldıklarında CRP ve prokalsitonin değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmektedir. COVID-19 tanısıyla hastaneye yatırılan yetişkinlerden oluşan çok merkezli 200 hastalık bir çalışmada sekonder enfeksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında CRP değerleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (92). Kooistra ve ark. geçen yıl yapmış oldukları çalışmada, deksametazonun CRP ve PCT değerlerini düşürdüğü bulunmuştur ve deksametazon tedavisi altında gelişen sekonder enfeksiyonlarda anlamlı CRP ve PCT yüksekliği olmadığı gözlenmiştir (93). Kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarında immünomodülatör tedavilerin kullanılması, sekonder enfeksiyonların tespiti için PCT ve CRP'nin değerini önemli ölçüde azaltmaktadır ve yanlış negatif bir algıya neden olabilmektedir. Sonuç olarak, klinisyenler bu biyobelirteçlere güvenmemeli, bu immünomodülatör tedavileri alan COVID-19 hastalarında ikincil enfeksiyonları tespit etmek için temel klinik enfeksiyon belirtilerini ve kültürlerini değerlendirmelidir (93). Çalışmamızda da kortikosteroid tedavinin sekonder enfeksiyonu anlamlı olarak artırmasına rağmen, CRP ve PCT düzeylerinde yüksekliğe neden olmadığı tespit edilmiştir. Her iki grupta da benzer CRP ve PCT düzeyleri saptanmıştır. Bunun sonucunda kortikosteroid tedavi alan hastalarda enfeksiyonu öngörmede laboratuvar belirteçlerinden ziyade hastanın klinik durumu değerlendirilmelidir.

Birleşik Krallık'ta çok merkezli yapılan RECOVERY çalışmasında COVID-19 ile hastaneye yatırılan ve solunum desteği alan hastalarda deksametazon kullanılan grupta, olağan bakım grubuna göre 28 günlük mortalitenin önemli ölçüde daha düşük olduğu saptanmıştır(1). Bu hastalara günde tek doz 6 mg deksametazon on gün süreyle verilmiştir. Deksametazonun bu yararı, mekanik olarak ventile edilen veya takibi sırasında ek oksijene ihtiyaç duyan hastalarda gözlenmiştir; aksine ek oksijen gerektirmeyen hastalarda herhangi bir fayda saptanmamıştır (1). COVID-19'lu 1703 kritik hastayı içeren yedi çalışmanın meta-analizinde, glukokortikoidler, standart bakım veya plasebo ile karşılaştırıldıklarında 28 günlük mortaliteyi azalttığı saptanmıştır (63). Öte yandan Brezilya'da 393 tane kritik COVID-19 tanılı hastayı inceleyen randomize bir çalışmada, kortikosteroid tedavisi plasebo ile karşılaştırıldığında 28 günlük ölüm oranlarında hiçbir fark bulunmamıştır(94). Bizim çalışmamızda steroid kullanım durumuna göre 28 günlük

mortalite oranlarını incelediğimizde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışma grubunda yoğun bakım yatış günü sayısı ve mekanik ventilasyon desteğinde geçen gün sayısı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmamızın tek merkezli olması, belirlediğimiz tarih aralığında dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre hasta sayısının sınırlı olması kortikosteroid kullanımının COVID-19'daki mortaliteye etkisi ile ilgili çıkarımlarımızı kısıtlamıştır. Kortikosteroidlerle ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalara kıyasla farklı sonuçların nedeninin; hastaların semptom süresi, hastaların hastane ve yoğun bakım ünitesine kabulündeki hastalık şiddetindeki heterojenite, tedaviye başlama zamanı gibi farklılıklar ve sınırlı istatistiksel güçle ilgili olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda kortikosteroid tedavi rejimi formülasyonu, dozu ve tedavi süresi klinisyen bağımlı olup bu farka katkısı olduğu düşünülmektedir.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan kortikosteroid tedavisi alan ve almayan gruplar yaş, cinsiyet açısından benzerlik göstermektedir. Bu durum kortikosteroid tedavisine olan cevabın ismi geçen değişkenlerden etkilenmeden değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Her iki grupta da erkek hastaların yüzdesi daha fazla olduğu belirlenmiştir. Jie Qian ve arkadaşları COVID-19'da yaşa bağlı cinsiyet farklılıklarını araştırdıkları çalışmalarında ciddi enfeksiyon oranının erkek hastalarda daha fazla olduğunu raporlamışlardır (95). Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz tüm hastalar ciddi hastalık grubunda olmakla beraber her iki grupta da erkek cinsiyet çoğunlukta saptanmıştır. Bu durum ise çalışmamızın literatürde var olan çalışmaların verileriyle benzer olduğunu göstermiştir.

6.SONUÇ

COVID-19 hastalarında kullanılan kortikosteroidlerin sekonder enfeksiyonlara etkisini değerlendirdiğimizde çalışma grubunda sekonder enfeksiyonun anlamlı olarak daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Her iki grupta da ikincil enfeksiyon olarak en sık bakteriyel pnömonilerin görüldüğü tespit edilmiştir. Enfeksiyon etkenleri incelendiğinde Klebsiella pneumoniae çalışma grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Candida ve alt türlerinin

kortikosteroid tedavi uygulanan grupta özellikle solunum yolu ve idrar numunelerinde üreme sıklığının arttırdığı gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda kortikosteroid tedavinin sekonder enfeksiyonu anlamlı olarak artırmasına rağmen, her iki grupta da benzer CRP ve PCT düzeyleri saptanmıştır. İmmünomodülatör tedavilerin PCT'nin ve CRP değerini önemli ölçüde azaltabileceği ve sekonder enfeksiyonların tespiti için yanlış negatif bir algıya neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu yüzden kortikosteroid tedavi alan hastalarda enfeksiyonu öngörmede laboratuvar belirteçlerinden ziyade hastanın klinik durumu ön planda tutulmalıdır.

Çalışmamızda steroid kullanım durumuna göre 28 günlük mortalite oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hastaların başvuru anındaki farklı semptom süresi; hastalık şiddetindeki heterojenite, tedaviye başlama zamanı, tedavi dozu ve tedavi süresi gibi klinisyene bağımlı faktörleri irdeleyen çok merkezli, prospektif, belirli hasta gruplarını hedefleyen çalışmalar bu konuya daha fazla katkıda bulunacaktır.

7.KAYNAKLAR

1. Group TRC. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. N Engl J Med [Internet]. 2021 Feb 25 [cited 2022 Sep 19];384(8):693–704. Available from: /pmc/articles/PMC7383595/
2. 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 [Internet]. 2020;13(5):667–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019>
3. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 2020 Nov 25 [cited 2022 Sep 19];10. Available from: /pmc/articles/PMC7723891/
4. Li X, Wang W, Zhao X, Zai J, Zhao Q, Li Y, et al. Transmission dynamics and evolutionary history of 2019-nCoV. J Med Virol [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Sep 19];92(5):501–11. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25701>
5. WHO Coronavirus Disease Dashboard. <https://covid19.who.int/>. 2022.
6. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji Ve Tanı (Bilimsel

- Danışma Kurulu Çalışması) 2020. .
<https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39060/0/covid19rehberigenelbilgilerepidemiyojivetanipdf.pdf> erişim tarihi 26102020.
7. <https://covid19.who.int/region/euro/country/tr>.
 8. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Sep 16];109:102433. Available from: [/pmc/articles/PMC7127067/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150360/)
 9. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) - PubMed [Internet]. [cited 2022 Sep 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150360/>
 10. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. Intensive Care Unit (ICU) for COVID-19. 2000 [cited 2022 Sep 20]; Available from: www.elsevier.com/locate/yclim
 11. 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. Available from: [/pmc/articles/PMC7266766/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150360/)
 12. 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. *New England Journal of Medicine*. 2020 Mar 26;382(13):1199–207.
 13. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Feb 20 [cited 2022 Sep 19];382(8):727–33. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001017>
 14. Tyrrell DAJ, Bynoe ML. Cultivation of a Novel Type of Common-cold Virus in Organ Cultures. *Br Med J* [Internet]. 1965 Jun 6 [cited 2022 Sep 19];1(5448):1467. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2166670/>
 15. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030747> [Internet]. 2003 May 15 [cited 2022 Sep 19];348(20):1967–76. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa030747>
 16. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2012 Nov 8 [cited 2022 Sep 19];367(19):1814–20. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1211721>
 17. Tatar B, Adar P. SARS-CoV-2: Mikrobiyoloji ve Epidemiyoloji. *The journal of Tepecik Education and Research Hospital*. 2020;30(Supp:2):27–35.
 18. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus Disease 2019–COVID-19. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Sep 20];33(4):1–48. Available from: [/pmc/articles/PMC7405836/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150360/)
 19. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu Rev Microbiol* [Internet]. 2019 [cited 2022 Sep 20];73:529–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31226023/>

20. COVID-19 Etkeninin Özellikleri | Makale | Türkiye Klinikleri [Internet]. [cited 2022 Sep 24]. Available from: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-covid-19-etkeninin-ozellikleri-89013.html>
21. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Sep 19];24:91. Available from: </pmc/articles/PMC7113610/>
22. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Sep 20];19(3):155. Available from: </pmc/articles/PMC7592455/>
23. Mallapaty S. Closest known relatives of virus behind COVID-19 found in Laos. *Nature* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Sep 21];597(7878):603. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34561634/>
24. 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. Available from: </pmc/articles/PMC7870385/>
25. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus Pathogenesis. *Adv Virus Res* [Internet]. 2011 [cited 2022 Sep 19];81:85. Available from: </pmc/articles/PMC7149603/>
26. 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. Available from: </pmc/articles/PMC7166547/>
27. 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. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33391477/>
28. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic. <https://doi.org/107326/M20-6976> [Internet]. 2021 Jan 22 [cited 2022 Sep 19];174(5):655–62. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-6976>
29. Sakurai A, Sasaki T, Kato S, Hayashi M, Tsuzuki S ichiro, Ishihara T, et al. Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Aug 27 [cited 2022 Sep 19];383(9):885–6. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2013020>
30. Jansen L, Tegomoh B, Lange K, Showalter K, Figliomeni J, Abdalhamid B, et al. Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Cluster — Nebraska, November–December 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report* [Internet]. 2021 Dec 12 [cited 2022 Sep 19];70(51–52):1782. Available from: </pmc/articles/PMC8736273/>
31. Key Points | Clinical Care Considerations | CDC [Internet]. [cited 2022 Sep 19]. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/clinical-considerations-index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fhcp%2Fclinical-guidance-management-patients.html
32. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals

- infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet*. 2022 Apr 23;399(10335):1618–24.
33. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2022 Sep 19];395(10223):497. Available from: [/pmc/articles/PMC7159299/](#)
 34. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Apr 17 [cited 2022 Sep 19];382(24):2372–4. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC7182018>
 35. Erol AT, Aşar S, Sabaz MS, Ören Bilgin B, Çukurova Z. Risk Factors for 28-Day Mortality Among COVID-19 Patients in an Intensive Care Unit of a Tertiary Care Center in Istanbul. *Medical Journal of Bakırkoy*. 2021;
 36. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection | American College of Radiology [Internet]. [cited 2022 Sep 21]. Available from: <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>
 37. Wong HYF, Lam HYS, Fong AHT, Leung ST, Chin TWY, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. *Radiology* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Sep 19];296(2):E72–8. Available from: [/pmc/articles/PMC7233401/](#)
 38. 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* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Sep 21];20(4):425. Available from: [/pmc/articles/PMC7159053/](#)
 39. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. <https://doi.org/102214/AJR2022976> [Internet]. 2020 Mar 3 [cited 2022 Sep 21];214(5):1072–7. Available from: www.ajronline.org
 40. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Sep 21];296(2):E32–40. Available from: [/pmc/articles/PMC7233399/](#)
 41. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Sep 21];296(2):E41–5. Available from: [/pmc/articles/PMC7233363/](#)
 42. Han X, Cao Y, Jiang N, Chen Y, Alwalid O, Zhang X, et al. Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19) Progression Course in 17 Discharged Patients: Comparison of Clinical and Thin-Section CT Features During Recovery. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Sep 21];71(15):723–31. Available from: [/pmc/articles/PMC7184369/?report=abstract](#)

43. Abrams ER, Rose G, Fields JM, Esener D. Point-of-Care Ultrasound in the Evaluation of COVID-19. *J Emerg Med* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Sep 21];59(3):403. Available from: [/pmc/articles/PMC7290172/](#)
44. Mmg L, der Pol van C, den Bruel VA, de Wijgert van J, Jaag D. Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19 (Review). 2021; Available from: [www.cochranelibrary.com](#)
45. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020 Mar 10 [cited 2022 Sep 19];172(9):577–82. Available from: [https://europepmc.org/articles/PMC7081172](#)
46. Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, Ravlo T, Lange H, Naseer U, et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Eurosurveillance* [Internet]. 2021 Dec 12 [cited 2022 Sep 19];26(50). Available from: [/pmc/articles/PMC8728491/](#)
47. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* [Internet]. 2020 Apr 7 [cited 2022 Sep 19];323(13):1239–42. Available from: [https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130](#)
48. Garg S, Patel K, Pham H, Whitaker M, O’Halloran A, Milucky J, et al. Clinical Trends Among U.S. Adults Hospitalized With COVID-19, March to December 2020: A Cross-Sectional Study. *Ann Intern Med* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 Sep 19];174(10):1409–19. Available from: [/pmc/articles/PMC8381761/](#)
49. Weissleder R, Lee H, Ko J, Pittet MJ. COVID-19 diagnostics in context. *Sci Transl Med* [Internet]. 2020 Jun 3 [cited 2022 Sep 19];12(546). Available from: [https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.abc1931](#)
50. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M, et al. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome–Related Coronavirus-2: A Narrative Review. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020 Jun 2 [cited 2022 Sep 19];172(11):726–34. Available from: [/pmc/articles/PMC7170415/](#)
51. Saeed H, Osama H, Madney YM, Harb HS, Abdelrahman MA, Ehrhardt C, et al. COVID-19; current situation and recommended interventions. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Sep 19];75(5). Available from: [/pmc/articles/PMC7883281/](#)
52. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Sep 20];215:108448. Available from: [/pmc/articles/PMC7185015/](#)
53. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Dec 31 [cited 2022 Sep 19];383(27):2603–15. Available from: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2034577](#)

54. Ferrara JLM, Abhyankar S, Gilliland DG. Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1. *Transplant Proc* [Internet]. 1993 Feb 1 [cited 2022 Sep 19];25(1 Pt 2):1216–7. Available from: <https://europepmc.org/article/med/8442093>
55. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the Eye of the Cytokine Storm. *Microbiol Mol Biol Rev* [Internet]. 2012 Mar [cited 2022 Sep 19];76(1):16. Available from: </pmc/articles/PMC3294426/>
56. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol* [Internet]. 2019 [cited 2022 Sep 19];10(FEB). Available from: </pmc/articles/PMC6367262/>
57. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Sep 19];20(6):363. Available from: </pmc/articles/PMC7187672/>
58. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* [Internet]. 2020 Mar 28 [cited 2022 Sep 19];395(10229):1033. Available from: </pmc/articles/PMC7270045/>
59. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents* [Internet]. 2020 Apr 20 [cited 2022 Sep 19];34(2):327–31. Available from: <https://www.biolifesas.org/EN/10.23812/CONTI-E>
60. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Sep 19];214. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32222466/>
61. T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANTİSİTOKİN-ANTIİNFLAMATUAR TEDAVİ YÖNETİMİ [Internet]. [cited 2022 Sep 19]. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39296/0/covid-19rehberiantisitokin-antiinflamatuartedavilerkoagulopatiyonetimipdf.pdf>
62. İmmünolojiik Açıdan COVID-19 Enfeksiyonuna Bakış [Internet]. [cited 2022 Sep 20]. Available from: <https://jag.journalagent.com/terh/pdfs/TERH-11298-REVIEW-SOYOZ.pdf>
63. Sterne JAC, Murthy S, Diaz J v., 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* [Internet]. 2020 Oct 10 [cited 2022 Sep 20];324(13):1. Available from: </pmc/articles/PMC7489434/>
64. Quatrini L, Ugolini S. New insights into the cell- and tissue-specificity of glucocorticoid actions. *Cell Mol Immunol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Sep 20];18(2):269. Available from: </pmc/articles/PMC7456664/>
65. Cain DW, Cidrowski JA. After 62 years of regulating immunity, dexamethasone meets COVID-19. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Sep 20];20(10):587–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32778829/>

66. Galon J, Franchimont D, Hiroi N, Frey G, Boettner A, Ehrhart-Bornstein M, et al. Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells. *The FASEB Journal*. 2002 Jan;16(1):61–71.
67. Lightman SL, Birnie MT, Conway-Campbell BL. Dynamics of ACTH and Cortisol Secretion and Implications for Disease. *Endocr Rev* [Internet]. 2020 [cited 2022 Sep 20];41(3):470–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32060528/>
68. Meduri GU, Annane D, Confalonieri M, Chrousos GP, Rochweg B, Busby A, et al. Pharmacological principles guiding prolonged glucocorticoid treatment in ARDS. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Sep 20];46(12):2284. Available from: [/pmc/articles/PMC7641258/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3481258/)
69. Ferrau F, Ceccato F, Cannavò S, Scaroni C. What we have to know about corticosteroids use during Sars-Cov-2 infection. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 Sep 20];44(4):693. Available from: [/pmc/articles/PMC7454136/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3481258/)
70. Endocrinology: An Integrated Approach - PubMed [Internet]. [cited 2022 Sep 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20821847/>
71. Edward C. Kendall - Nobel Lecture: The Development of Cortisone As a Therapeutic Agent [Internet]. [cited 2022 Sep 19]. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1950/kendall/lecture/>
72. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [Internet]. [cited 2022 Sep 19]. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
73. CORONAVIRUS DISEASE 2019 TREATMENT GUIDELINES [Internet]. [cited 2022 Sep 19]. Available from: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
74. Çakir M, Çakir M, Üniversitesi SD, Fakültesi T, Hastalıkları G, Isparta AD, et al. COVID-19 HASTALARINDA KORTİKOSTEROİD TEDAVİSİ: NE ZAMAN VE NASIL? DERLEME REVIEW. :197–208.
75. 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* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Sep 19];20(10):1135. Available from: [/pmc/articles/PMC7279758/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3481258/)
76. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* (1979) [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Sep 19];368(6490):473–4. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abb8925>
77. Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ* [Internet]. 2020 Mar 17 [cited 2022 Sep 19];368:m1086. Available from: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m1086>
78. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature Medicine* 2005 11:8 [Internet]. 2005 Jul 10 [cited 2022 Sep 19];11(8):875–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/nm1267>
79. Dagens A, Sigfrid L, Cai E, Lipworth S, Cheung V, Harris E, et al. Scope, quality, and inclusivity of clinical guidelines produced early in the covid-19

- pandemic: rapid review. *The BMJ* [Internet]. 2020 May 26 [cited 2022 Sep 19];369. Available from: [/pmc/articles/PMC7249097/](#)
80. Kumar G, Adams A, Herrera M, Rojas ER, Singh V, Sakhuja A, et al. Predictors and outcomes of healthcare-associated infections in COVID-19 patients. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Sep 19];104:287. Available from: [/pmc/articles/PMC7666872/](#)
 81. Ramos R, de la Villa S, García-Ramos S, Padilla B, García-Olivares P, Piñero P, et al. COVID-19 associated infections in the ICU setting: A retrospective analysis in a tertiary-care hospital. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2021 [cited 2022 Sep 19]; Available from: [/pmc/articles/PMC8658403/](#)
 82. Falcone M, Tiseo G, Giordano C, Leonildi A, Menichini M, Vecchione A, et al. Predictors of hospital-acquired bacterial and fungal superinfections in COVID-19: a prospective observational study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 2020 [cited 2022 Sep 19];76(4):1078–84. Available from: [/pmc/articles/PMC7799007/](#)
 83. Kim SH, Hong SB, Yun SC, Choi W il, Ahn JJ, Lee YJ, et al. Corticosteroid Treatment in Critically Ill Patients with Pandemic Influenza A/H1N1 2009 Infection. <https://doi.org/10.1164/rccm.201101-0110OC> [Internet]. 2012 Dec 20 [cited 2022 Sep 19];183(9):1207–14. Available from: www.atsjournals.org
 84. 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* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 Sep 20];133(7–8):303. Available from: [/pmc/articles/PMC7854876/](#)
 85. 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* [Internet]. 2020 Oct 6 [cited 2022 Sep 20];324(13):1307–16. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770277>
 86. Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2020 Oct 10 [cited 2022 Sep 20];324(13):1. Available from: [/pmc/articles/PMC7489432/](#)
 87. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Sep 20];27(1):83. Available from: [/pmc/articles/PMC7836762/](#)
 88. Zhang H, Zhang Y, Wu J, Li Y, Zhou X, Li X, et al. Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Sep 20];9(1):1958. Available from: [/pmc/articles/PMC8284966/](#)
 89. Marin-Corral J, Pascual-Guardia S, Muñoz-Bermúdez R, Salazar-Degracia A, Climent C, Vilà-Vilardell C, et al. Health care-associated infections in patients with COVID-19 pneumonia in COVID critical care areas. *Med Intensiva*

- [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2022 Sep 20];46(4):221. Available from: [/pmc/articles/PMC8086824/](#)
90. Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, McGrath E, Nanchal RS, Kashani KB. Culture-Negative Severe Sepsis: Nationwide Trends and Outcomes. *Chest* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2022 Sep 23];150(6):1251–9. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S0012369216589569/fulltext>
 91. Stanbury RM, Graham EM. Systemic corticosteroid therapy—side effects and their management. *British Journal of Ophthalmology* [Internet]. 1998 Jun 1 [cited 2022 Sep 21];82(6):704–8. Available from: <https://bjo.bmj.com/content/82/6/704>
 92. Abelenda-Alonso G, Rombauts A, Gudiol C, Oriol I, Simonetti A, Coloma A, et al. Immunomodulatory therapy, risk factors and outcomes of hospital-acquired bloodstream infection in patients with severe COVID-19 pneumonia: a Spanish case–control matched multicentre study (BACTCOVID). *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2021 [cited 2022 Sep 22];27(11):1685. Available from: [/pmc/articles/PMC8260492/](#)
 93. Kooistra EJ, van Berkel M, van Kempen NF, van Latum CRM, Bruse N, Frenzel T, et al. Dexamethasone and tocilizumab treatment considerably reduces the value of C-reactive protein and procalcitonin to detect secondary bacterial infections in COVID-19 patients. *Crit Care* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Sep 20];25(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34353339/>
 94. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Sep 20];72(9):E373–81. Available from: [/pmc/articles/PMC7454320/?report=abstract](#)
 95. Qian J, Zhao L, Ye RZ, Li XJ, Liu YL. Age-dependent Gender Differences in COVID-19 in Mainland China: Comparative Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Sep 20];71(9):2488–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32473009/>