



T.C.  
ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**KORTİKOSTEROİD TEDAVİSİNİN COVID-19 TANISI İLE YATAN  
HASTALARDA HASTANEDE YATIŞ SÜRESİ, OKSİJEN İHTİYACI VE  
HASTA SAĞKALIMINA ETKİLERİ**

Dr. HATUN GÜR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

1. DANIŞMAN: Prof. Dr. Sevgi Şahin
2. DANIŞMAN: Prof. Dr. Serap Gençer

İSTANBUL-2022





T.C.  
ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**KORTİKOSTEROİD TEDAVİSİNİN COVID-19 TANISI İLE  
YATAN HASTALARDA HASTANEDE YATIŞ SÜRESİ, OKSİJEN  
İHTİYACI VE HASTA SAĞKALIMINA ETKİLERİ**

Dr. HATUN GÜR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

1. DANIŞMAN: Prof. Dr. Sevgi Şahin
2. DANIŞMAN: Prof. Dr. Serap Gençer

İSTANBUL-2022

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

29.07.2022

Hatun Gür

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman bana öncelikle bir anne şefkatiyle yaklaşan, yoluma ışık tutan, akademik bilgi birikimiyle ve yaşam tecrübeleriyle beni en iyi şekilde eğiten, tez sürecimde haftasonu demeden bütün sabrıyla bana yardımcı olan, iç hastalıkları kliniğini bana yuva yapan, varlığına minnettar olduğum canım Prof. Dr. Sevgi Şahin hocama,

Her zaman yanımda olup bana destek olan, tez süresince sonsuz anlayışıyla, hem akademik yönden hem sosyal yönden beni hep destekleyen, gece gündüz demeden sorularımı cevaplayan, enfeksiyon kliniğinde bana kendimi ikinci evimde hissettiren canım Prof. Dr. Serap Gençer hocama,

Mentörlüğüyle çevresindeki herkesi aydınlattığı gibi beni de aydınlatan, çok değerli hocam Prof. Dr. Nurdan Tözün'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, eğitimimde değerli katkıları olan başta Prof. Dr. Yıldız Okuturlar hocam olmak üzere tüm hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma,

Tez sürecimde akademik yönden beni yalnız bırakmayan değerli hocalarım Prof. Dr. Ayşe Sesin Kocagöz ve Prof. Dr. Pınar Topsever hocalarıma,

Asistanlık eğitimime ilk başladığım andan itibaren gece gündüz demeden bana yardımcı olan canım kıdemlilerim Nigar ve Şeyma'ya,

Kardeş gibi hissettirdiği için canım eş kıdemim İlham başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Meslek hayatımın bu zor döneminde, ilk kez duyduğu tıp terimlerinin üstesinden gelerek gece gündüz demeden her konuda beni hiç yalnız bırakmayan Mevcan'a,

Tüm eğitim hayatım süresince, her zaman yanımda olan, sonsuz ve karşılıksız sevgileriyle beni en değerli hissettiren canım aileme,

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
TEŞEKKÜR .....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
KISALTMALAR .....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	1
ABSTRACT .....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. COVID-19 .....	5
2.1.1. Tanım ve epidemiyoloji .....	5
2.1.2. Koronavirüsler ve SARS-CoV-2 virolojisi .....	5
2.1.3. Semptomlar ve klinik bulgular .....	7
2.1.4. Laboratuvar bulguları ve radyolojik bulgular .....	9
2.1.5. Tanı .....	11
2.1.6. Tedavi.....	12
2.2. Kortikosteroidler .....	16
2.2.1. Genel bilgiler .....	16
2.2.2. Etki mekanizması.....	17
2.2.3. COVID-19 tedavisindeki yeri .....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. Çalışma Dizaynı ve Hastalar .....	20
3.2. İstatistiksel Analiz .....	21
3.3. Etik Kurul Onayı.....	21
4. BULGULAR .....	22
5. TARTIŞMA .....	34
6. SONUÇ.....	40
7. KAYNAKLAR .....	41

## KISALTMALAR

<b>ABD</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>ACE-2</b>	Angiotensin-converting enzyme-2 (Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2)
<b>ALT</b>	Alanin aminotransferaz
<b>aPTT</b>	Activated partial thromboplastin time (Aktive parsiyel tromboplastin zamanı)
<b>ARDS</b>	Acute respiratory distress syndrome (Akut solunum sıkıntısı sendromu)
<b>ATADEK</b>	Mehmet Ali Aydınlar Acıbadem Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Değerlendirme Kurulu
<b>BiPAP</b>	Bilevel positive airway pressure (Bilevel pozitif hava yolu basıncı)
<b>BT</b>	Bilgisayarlı tomografi
<b>COVID-19</b>	Coronavirüs disease 2019 (Koronavirüs hastalığı 2019)
<b>CRP</b>	C-reaktif protein
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>DXM</b>	Deksametazon
<b>ECMO</b>	Extracorporeal membrane oxygenation (Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu)
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration ( Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
<b>GK-GR</b>	Glukokortikoid-glukokortikoid reseptörü
<b>HFOT</b>	High flow oxygen therapy (Yüksek akım oksijen tedavisi)
<b>HIV</b>	Human immunodeficiency virus (İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü)
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>IDSa</b>	Infectious Diseases Society of America (Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği)
<b>IL-1</b>	İnterlökin-1
<b>IL-6</b>	İnterlökin-6
<b>IQR</b>	Interquartile range (Çeyrekler arası dağılım)

<b>Ik-B<math>\alpha</math></b>	İnhibitor kappa B alfa
<b>JAK</b>	Janus kinaz
<b>KBH</b>	Kronik Böbrek Hastalığı
<b>KC</b>	Karaciğer
<b>KOAH</b>	Kronik Obsraktif Akciğer Hastalığı
<b>KS</b>	Kortikosteroid
<b>KVH</b>	Kardiyovasküler Hastalık
<b>LDH</b>	Laktat dehidrogenaz
<b>Max.</b>	Maksimum
<b>MERS</b>	Middle East Respiratory Syndrome (Orta Doğu Solunum Yetmezliği Sendromu)
<b>MERS-CoV</b>	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (Orta Doğu Solunum Yetmezliği Sendromu Koronavirüsü)
<b>Min.</b>	Minimum
<b>MP</b>	Metilprednizolon
<b>MV</b>	Mekanik Ventilasyon
<b>NAAT</b>	Nükleik Asit Amplifikasyon Testi
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	Nükleer Faktör Kappa B
<b>PT</b>	Prothrombin Time (Protrombin Zamanı)
<b>REACT</b>	Rapid Evidence Appraisal For COVID-19 Therapies (COVID-19 Tedavileri İçin Hızlı Kanıt Değerlendirmesi)
<b>RECOVERY</b>	Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy
<b>RNA</b>	Ribonükleik asit
<b>RT-PCR/ PCR</b>	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (Revers Transkriptaz-Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
<b>S</b>	Spike (Diken)
<b>SARS</b>	Severe Acute Respiratory Syndrome (Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu)
<b>SARS-CoV</b>	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu Koronavirüsü)
<b>SARS-CoV-2</b>	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu Koronavirüsü-2)
<b>SIRS</b>	Systemic Inflammatory Response Syndrome (Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu)

<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tümör Nekroz Faktörü alfa
<b>VKİ</b>	Vücut Kitle İndeksi
<b>WBC</b>	White Blood Cell (Lökosit)
<b>YBÜ</b>	Yoğun Bakım Ünitesi



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: SARS-CoV-2 virüsünün şematik yapısı .....	6
Şekil 2: (A): COVID-19 tanılı bir hastada diffüz bilateral opasiteleri gösteren göğüs röntgeni. (B): Toraks BT’de periferik buzlu cam opasiteleri ve pulmoner infiltrasyonlar .....	11

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Kortikosteroid eşdeğerlik tablosu .....	17
Tablo 2: Hastaların demografik özellikleri ve komorbid durumları .....	23
Tablo 3: Hastaların laboratuvar parametreleri .....	24
Tablo 4: Hastalara verilen tedaviler .....	25
Tablo 5: Kortikosteroid tedavi grupları.....	26
Tablo 6: Hastaların izlem parametreleri.....	27
Tablo 7: Kortikosteroid kullanımına göre hastaların demografik özellikleri ve komorbiditelerinin karşılaştırılması .....	28
Tablo 8: Kortikosteroid kullanımına göre hastaların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması .....	29
Tablo 9: Kortikosteroid doz gruplarına göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması .....	30
Tablo 10: Kortikosteroid kullanımına göre diğer farmakolojik tedavilerin karşılaştırılması .....	31
Tablo 11: Kortikosteroid kullanımına göre oksijen tedavilerinin karşılaştırılması ...	32
Tablo 12: Kortikosteroid kullanımına göre hastaların klinik izlem sonuçlarının karşılaştırılması .....	33

## ÖZET

### **Kortikosteroid Tedavisinin COVID-19 Tanısı ile Yatan Hastalarda Hastanede Yatış Süresi, Oksijen İhtiyacı ve Hasta Sağkalımına Etkileri**

COVID-19'un yüksek bulaşıcılığı, morbiditesi ve mortalitesi nedeniyle optimal tedavi yaklaşımı önemlidir. Patogeneizde bağışıklık sisteminin aşırı aktivasyonu ve immün disregülasyon rol oynadığından kortikosteroid tedavisinin etkinliğini değerlendiren çalışmalar yapılmıştır. Halen kortikosteroidin dozu ve türü tartışılmaktadır. Çalışmamızda, hastanede yatan COVID-19 hastalarında kortikosteroid tedavisinin etkinliğini değerlendirmek amaçlandı. Mehmet Ali Aydınlar Acıbadem Üniversitesi Maslak Hastanesi'nde 15 Mart 2020-31 Mayıs 2021 tarihleri arasında yatırılarak izlenen hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelenerek, verilen tedaviler ve sonuçları değerlendirildi. Hastalar kortikosteroid tedavisi verilmesine göre iki gruba; kortikosteroid verilenler de izlem sırasında uygulanan maksimum dozlara göre dört gruba; kortikosteroid türüne göre de üç gruba ayrıldı. Gruplar hospitalizasyon süresi, oksijen ihtiyacı, yoğun bakım takibi ve mortalite açısından birbiriyle karşılaştırıldı. Çalışmamıza 587 hasta dahil edildi. Kortikosteroid grubunda yoğun bakım ünitesine yatış oranı daha yüksek bulunurken ( $p<0.05$ ), mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). Öte yandan maksimum  $\leq 40$  mg/gün metilprednizolon ve eşdeğeri kortikosteroid verilen grupta mortalite ve yoğun bakım ünitesine yatış oranı diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (sırasıyla  $p=0.014$ ;  $p=0.009$ ). Deksametazon verilenlerde hospitalizasyon süresi metilprednizolon verilenlere kıyasla daha kısaydı ( $p=0.036$ ). Ayrıca deksametazon grubunda hiç mortalite görülmedi. Sonuç olarak hastanede takip edilen COVID-19 hastalarında, düşük doz kortikosteroid ve deksametazon tedavisinin sağkalım üzerine etkili olduğu gözlenmiştir. Kortikosteroid tedavisinin kime, ne zaman, hangi dozda, hangi türde, ne kadar süreyle verileceğini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler: COVID-19, Kortikosteroid, Deksametazon, Metilprednizolon**

## **ABSTRACT**

### **The Effects of Corticosteroid Treatment on Duration of Hospitalization, Oxygen Demand and Survival in Hospitalized COVID-19 Patients**

Due to high infectiousness, morbidity and mortality of COVID-19, optimal treatment approach is important. Since overactivation of the immune system and immune dysregulation is involved in the pathogenesis, studies evaluated the effectiveness of corticosteroid therapy. The dose and type of corticosteroid is currently under discussion. In our study, we aimed to evaluate the effectiveness of corticosteroid therapy in hospitalized COVID-19 patients. Medical records of patients hospitalized at Mehmet Ali Aydınlar Acibadem University Maslak Hospital during 15 March 2020-31 May 2021 were retrospectively reviewed. The patients were divided into two groups with and without corticosteroid therapy; corticosteroid group was also divided into four groups according to the maximum doses administered and three groups according to corticosteroid type. The groups were compared in terms of duration of hospitalization, admission to the intensive care unit, and mortality. The study included 587 patients. The rate of intensive care admission was higher in the corticosteroid group ( $p < 0.05$ ), but no significant difference in mortality was seen ( $p > 0.05$ ). Mortality and intensive care admission rates in the subgroup given maximum  $\leq 40$  mg/day methylprednisolone and equivalent corticosteroid treatment were significantly lower than the other groups ( $p = 0.014$ ;  $p = 0.009$ , respectively). The duration of hospitalization in dexamethasone group was shorter than methylprednisolone group ( $p = 0.036$ ). There was no mortality in dexamethasone group. As a result; low-dose corticosteroid and dexamethasone treatment is shown as effective on survival in hospitalized COVID-19 patients. More studies are needed to determine to whom, when, at what dose, what type, and for how long corticosteroid therapy should be given.

**Keywords: COVID-19, Corticosteroid, Dexamethasone, Methylprednisolone**

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakaları ile başlayan ve kısa sürede dünyanın birçok ülkesine yayılan SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2; Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu Koronavirüsü-2) olarak adlandırılan virüsün yol açtığı COVID-19 (koronavirüs hastalığı 2019; coronavirüs disease 2019) için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 11 Mart 2020'de pandemi ilan etmiş ve aynı tarihte ülkemizde de ilk vaka tespit edilmiştir. O tarihten itibaren halen ülkemizin ve dünyanın gündemini oluşturmaya devam etmektedir. 20 Temmuz 2022 tarihi itibari ile DSÖ verilerine göre Türkiye'de SARS-COV-2 ile enfekte olan kişi sayısı 15.297.539 iken, 99.088 hastanın yaşamını yitirdiği açıklanmıştır. Dünya genelinde ise toplam vaka sayısı 562.672.324, hastalığa bağlı ölüm sayısı 6.367.793 olarak kaydedilmiştir (1).

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

COVID-19'un bulaşma hızının yüksekliği, morbiditesi ve mortalitesi göz önüne alındığında, hastalık patogenezini anlamak, prognostik belirteçleri tanımlamak ve optimal tedavi yaklaşımları oluşturmak hayati önem taşımaktadır. SARS-CoV-2, insan hücrelerinde anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörünü hedefler ve alveoler makrofajların aktivasyonuna ve daha sonra inflamatuvar yanıtı neden olur. Bu da daha fazla hava yolu inflamasyonunu indükler, alveoler gaz difüzyonunu bozar, akciğer ventilasyonunu azaltır ve ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğuna sebep olur. İnflamatuvar mediatörlerde ani bir artış, sitokin fırtınası olarak bilinen duruma sebep olarak COVID-19 hastalarında gelişen akciğer dokusu hasarlarını açıklayabilir.

Proinflamatuvar sitokinlerin salınımı vasküler geçirgenlik artışı, anormal kan pıhtılaşması ve çoklu organ hasarı riskini artırır (5-9).

Her şeyden önce viral bir hastalık olan COVID-19, ilk viral replikasyon evresini takiben, ikinci evrede sitokin fırtınası dönemine ilerleyebilir. Bu nedenle hastalığın erken evresinde antiviral ajanların, ikinci evresinde ise antiinflamatuvar ajanların daha faydalı olacağı öngörülmektedir (10).

Virüs yayılım hızının ve morbidite/mortalitesinin yüksek olduğu böylesine bir pandemi ortamında spesifik tedavilerin yokluğu sebebiyle yeni tedavi arayışlarına girilmiş ve diğer endikasyonlar için geliştirilen mevcut ilaçların kullanılması gündeme gelmiştir. Sistemik kortikosteroidlerin (KS), proinflamatuvar genlerin baskısı ve inflamatuvar sitokinlerin inhibisyonu yoluyla antiinflamatuvar aktiviteye sahip olması onları artmış inflamatuvar yanıtı azaltmak için potansiyel bir ajan haline getirmektedir. Böylece akciğerdeki inflamasyonu azaltarak klinik semptomları hafifletmede, mortaliteyi azaltmada ve prognozu iyileştirmede fayda sağlamaktadırlar. Erken vaka serileri ve retrospektif çalışmalar ve daha sonra büyük ölçekli, randomize kontrollü çalışmalar, COVID-19 tanısı ile hastaneye yatırılan hastalarda kortikosteroid kullanımının mortalitede azalma sağladığını göstermiş ve pandemi süresince güncellenmekte olan rehberlere öneri olarak girmiştir. Bununla birlikte, KS türü, etkin dozu, tedaviye başlama kriterleri ve zamanı konusunda tartışmalar devam etmektedir (11-13).

Hastanede yatan COVID-19 tanılı hastalarda kortikosteroid tedavisinin, kortikosteroid türünün ve dozunun sağkalım, oksijen tedavisi, yoğun bakım ihtiyacı ve hastanede yatış süresi üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. COVID-19

#### 2.1.1. Tanım ve epidemiyoloji

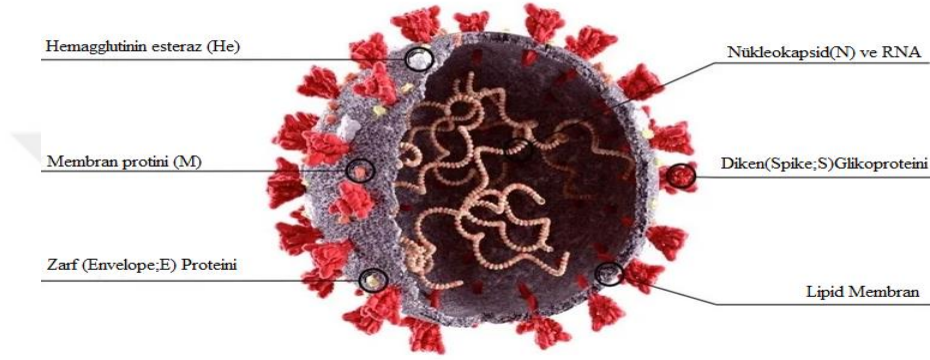
Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakaları ile başlayan ve kısa sürede dünyanın birçok ülkesine yayılan yeni koronavirüs önce “2019-nCoV” “2019-novel Coronavirus” sonrasında “SARS-CoV-2” olarak adlandırılmıştır. Şubat 2020'de ise DSÖ hastalığın adını koronavirüs hastalığı 2019 anlamına gelen COVID-19 (coronavirüs disease 2019) olarak güncellemiş ve 11 Mart 2020'de pandemi ilan etmiştir. Aynı tarihte ülkemizde de ilk vaka görülmüştür (14). O tarihten itibaren halen ülkemizin ve dünyanın gündemini oluşturmaya devam etmektedir. 20 Temmuz 2022 tarihi itibarı ile DSÖ verilerine göre Türkiye'de SARS-CoV-2 ile enfekte olan kişi sayısı 15.297.539 iken, 99.088 hastanın yaşamını yitirdiği açıklanmıştır. Dünya genelinde ise toplam vaka sayısı 562.672.324, hastalığa bağlı ölüm sayısı 6.367.793 olarak kaydedilmiştir (1).

Akut enfeksiyonların bir kısmının asemptomatik olması nedeni ile tanı konulamadığı ve buna bağlı olarak bildirilen vaka sayılarının gerçek vaka sayılarını yansıtmadığı düşünülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa'da yapılan seroprevalans araştırmaları, olabilecek yanlış pozitif veya yanlış negatifler de dikkate alındığında, COVID-19 insidansının yaklaşık 10 kat veya daha fazla olduğunu ileri sürmüştür (15-17).

#### 2.1.2. Koronavirüsler ve SARS-CoV-2 virolojisi

İlk olarak 1966'da üst solunum yolu semptomları olan hastalardan Tyrell ve Bynoe tarafından izole edilen koronavirüsler, zarflı, pozitif polariteli, tek sarmallı büyük RNA virüsleridir (18). Koronavirüsler; *Nidovirales* takımı, *Coronaviridae* ailesi, *Orthocoronavirinae* alt ailesinde yer almaktadır. Bir güneş koronasına benzeyen

çekirdek kabuğa ve yüzey çıkıntılarına sahip olan küresel virionlar morfolojilerine bakılarak koronavirüsler (korona = taç) olarak adlandırılmıştır. Alfa, beta, gama ve delta koronavirüs olmak üzere dört alt aile bulunmaktadır. SARS-CoV-2 koronavirüslerin  $\beta$  grubunda yer almaktadır. Koronavirüs, Nükleokapsid (N), Transmembran (M), Hemagglutinin Esteraz (HE), Zarf (E) ve Diken (S) proteinleri olmak üzere yapısal olarak beş proteinden oluşmaktadır (Şekil 1) (19,20).



**Şekil 1: SARS-CoV-2 virüsünün şematik yapısı (20)**

Virüs, giriş reseptörü olarak ACE-2'yi kullanmaktadır. Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu (SARS, Severe Acute Respiratory Syndrome) hastalığına neden olan ve 2002 yılında ortaya çıkan SARS-CoV'un (Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu Koronavirüsü, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus) da aynı giriş reseptörünü kullandığı bilinmekle birlikte yapılan araştırmalar SARS-CoV-2'nin ACE-2 reseptörlerine 10 kat daha güçlü bağlanabildiğini göstermiştir (21). Dolayısıyla ACE-2 reseptörünü yüzeyinde bulunduran hücreler ve bu hücrelerin bulunduğu akciğerler, kalp, böbrekler, bağırsaklar ve damarlar tutulum açısından riskli grupta yer almaktadır.

SARS-CoV-2'nin konakçı hücrelerdeki yaşam döngüsü, S proteiniyle ACE-2 reseptörüne bağlanmasıyla başlar (19). Bu bağlanmayla, hızlı bir viral replikasyon ve hücre hasarı, hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık hücreleri tarafından bol miktarda sitokin ve kemokin üretimine aracılık eden vasküler kaçak ve pulmoner inflamasyona

neden olabilir. Bazı hastalarda, hastalık sistemik bir hiperinflamasyon sendromuna ilerler.

### 2.1.3. Semptomlar ve klinik bulgular

SARS-CoV-2 esas olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. COVID-19 için kuluçka süresi genellikle maruziyeti takip eden 14 gün içindedir ve semptomlar maruziyetten yaklaşık dört ile beş gün sonra ortaya çıkmaktadır. SARS-CoV-2 Omicron varyantı için medyan inkübasyon süresi daha kısa görünmekte ve semptomlar ilk üç günde ortaya çıkmaktadır (22-25).

COVID-19'un klinik spektrumu asemptomatik vakalardan ölümcül sonuçları olan kritik hastalığa kadar değişmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan kişilerin %33'ünde hiçbir zaman semptom gelişmediği tahmin edilmektedir (26).

COVID-19'lu hastalar arasında öksürük, ateş, miyalji, yorgunluk, baş ve boğaz ağrısı en sık semptomlardır. İshal, koku veya tat anormallikleri gibi diğer semptomlar da görülebilmektedir. Omicron varyantında ise burun tıkanıklığı ve hapşırma gibi hafif üst solunum yolu semptomları daha yaygındır.

Başlangıçta şiddetli olmayan semptomları olan hastaların bir hafta içinde semptomları ilerleyebilir ve şiddeti artabilir. Ateş, öksürük, nefes darlığı ve akciğer görüntülemesinde infiltrasyonlar ile karakterize pnömoni SARS-CoV-2 enfeksiyonunun en sık görülen ciddi formudur. Çalışmalarda COVID-19 pnömonisi nedeni ile hastanede yatan hastaların, semptomlarının başlamasından dispne gelişmesine kadar geçen sürenin medyan 5 gün, hastaneye yatırılana kadar geçen sürenin ise medyan 7 gün olduğu görülmüştür (27,28).

Klinik sınıflandırma hastalığın şiddetine göre yapılır:

- Hafif vakalar, ciddi olmayan semptomlara sahip olup akciğer görüntülemesinde bulgu saptanmayabilir.
- Orta vakalarda, ateş ve solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile birlikte toraks görüntülemesinde pnömoni bulgusu görülebilir.
- Şiddetli vakalarda, solunum sayısı  $\geq 30$ /dk. veya oksijen saturasyonu  $\leq 93$  veya  $PaO_2 / FiO_2 \leq 300$  mmHg veya akciğer görüntülemelerinde 1-2 gün içerisinde lezyonlarda %50'den fazla ilerleme görülür.
- Kritik vakalarda ise şok tablosu, mekanik ventilasyon gerektirecek kadar ciddi solunum yetmezliği, yoğun bakım takibi gerektiren diğer organ yetmezlikleri gözlemlenebilir (29).

Diğer ciddi bulgular ve komplikasyonlar arasında ARDS, kardiyak komplikasyonlar (aritmi, miyokardiyal infarktüs, kalp yetmezliği, şok), tromboembolik komplikasyonlar [venöz tromboembolizm (derin ven trombozu ve pulmoner emboli)], nörolojik komplikasyonlar (ensefalopati, inme, ataksi, nöbet), inflamatuvar komplikasyonlar ve sekonder enfeksiyonlar (bakteriyemi) yer almaktadır (28).

Şiddetli seyreden COVID-19 vakalarında inflamasyon öncesinde veya sırasında salınan sitokinlerin artışı, laboratuvar parametrelerinden ferritin, D-Dimer, laktat dehidrogenazın (LDH) da artışı ile sepsis tablosunda da görülen sitokin fırtınasına sebep olabilmektedir. Sitokin fırtınası, bağışıklık sisteminin hiperaktivasyonu ile karakterize, çeşitli tedaviler, otoimmün durumlar veya SARS-CoV-2 gibi patojenlerin neden olabileceği, yaşamı tehdit eden abartılı bir inflamatuvar yanıttır.

Şiddetli COVID-19 hastalarında tromboz riski daha yüksektir. Bunun bir nedeni, endotel disfonksiyonuna ve mikrodolaşımda mikrotrombüslerin artışına yol açan bozulmuş alveoler-endotelial bariyerdir. SARS-CoV-2 endotel hücrelerini enfekte ettiğinde inflamasyonun şiddetine bağlı olarak koagülasyon kaskadının aktivasyonu

ve endotel hasarı artışı ile sonuçlanır. Tromboembolik komplikasyonlar da sitokin fırtınası, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ve hastaların olası immobilizasyonu ve komorbiditeleri ile şiddetlenebilir (30,31)

#### **2.1.4. Laboratuvar bulguları ve radyolojik bulgular**

COVID-19'da laboratuvar bulguları nonspesifik olmakla birlikte yapılan meta analizlerde en sık rastlanan laboratuvar anormallikleri hipotalbüminemi, C-reaktif protein (CRP) ve LDH gibi yüksek inflamatuvar belirteçleri içerir. Ayrıca 500'den fazla hastayla yapılan sekiz çalışmada da hastaların %40'ından fazlasında lenfopeni görülmüştür (32). Tam kan sayımı parametrelerinde değişiklikler yaygındır. COVID-19 tanısı ile hastanede yatan 393 erişkin hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %15'inde lökositoz; %15'inde lökopeni tespit edilmiştir (33).

Trombositopeni, COVID-19'un ciddiyetini gösteren önemli bir parametre olup, sebebinin tüketim koagülopatisi olduğuna inanılmaktadır. Hafif trombositopeni ile birlikte lenfopeni, tam kan sayımında en yaygın anormal bulgular arasındadır.

Ferritin ve CRP dahil olmak üzere inflamasyonun biyokimyasal belirteçleri hastalarda genelde yüksek tespit edilir. Ayrıca bu parametreler hastalığın ciddiyetinin değerlendirilmesinde de yararlı olmaktadır. Hastalığın şiddeti ile orantılı olarak proinflamatuvar sitokinlerden özellikle interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )'da artış görülmekte olup mortalite ile ilişkili bulunmuştur (34).

COVID-19 hastalarında serum albümin seviyesindeki düşüklük kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Ciddi enfeksiyon göstergesi olarak artmış LDH, alanin aminotransferaz (ALT) ve total bilirubin düzeyleri ile birlikte azalmış albümin seviyesi saptanmıştır (35,36).

Hastalarda, hastalığın patogenezindeki koagülasyon kaskadı bozukluğuna sekonder olarak D-Dimer yüksekliği görölmektedir. Koagülasyon parametrelerindeki anormallikler ile kötü prognoz arasında ilişki mevcuttur. COVID-19 sebebiyle ölen hastalarda plazma D-Dimer ve fibrin yıkım ürünlerinin seviyelerinde yükseklik, artmış protrombin (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanları (aPTT) gözlenmiştir. Pıhtılaşma parametreleri arasında D-Dimer yüksekliği, mortalitenin en güçlü bağımsız prediktörü olarak saptanmıştır (27,37).

COVID-19 hastalarında akciğer görüntülemesi için direk grafi ve bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılmaktadır. Hastalarda yaygın olarak saptanan anormal radyografi bulguları arasında bilateral, periferik ve alt zonlarda gözükten konsolidasyon ve/veya buzlu cam opasiteleri vardır (Şekil 2). Bununla birlikte hafif hastalıkta veya erken dönemde hiçbir radyolojik anormallik saptanmayabilir. Nitekim, Hong Kong'da yapılan, COVID-19 tanılı 64 hastadan oluşan retrospektif bir çalışmada, hastaların %20'sinin hastalık sırasında herhangi bir zamanda çekilen göğüs radyografisinde herhangi bir anormallik saptanmamıştır (38).

Toraks BT direk grafiden daha hassastır. COVID-19'da toraks BT anormallikleri genellikle iki taraflıdır, periferik dağılım gösterir ve alt loblardadır (Şekil 2). Yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalarında en sık rastlanan toraks BT bulguları sıklık sırasına göre buzlu cam dansiteleri, konsolide alan ve buzlu cam dansite birlikteliği, plevral kalınlaşmalar, interlobüler septal kalınlaşmalar ve hava bronkogramlarıdır (39). Akciğer radyolojisinin COVID-19 tanısında önemli bir payı olmakla birlikte toraks BT'de radyolojik hiçbir bulgu olmaması COVID-19 olasılığını tamamen dışlayamaz.



**Şekil 2: (A): COVID-19 tanılı bir hastada diffüz bilateral opasiteleri gösteren göğüs röntgeni. (B): Toraks BT’de periferik buzlu cam opasiteleri ve pulmoner infiltrasyonlar (40)**

### 2.1.5. Tanı

Virial enfeksiyonların tanısı genel olarak virüsün izolasyonu, sitolojik olarak inklüzyon cisimciklerinin gösterilmesi, invitro antijen-antikor birleşmesi mekanizmasına dayanan immünolojik temelli yöntemler olan serolojik testler ile klinik örneklerde mikroorganizma antijeninin veya nükleik asitinin saptanması ve hasta serumunda etkene özgül antikor varlığının gösterilmesi ile konulur.

COVID-19 tanısı ateş, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, öksürük, nefes darlığı, sık ve sulu dışkılama gibi yakınmaları olan hastalardan alınan nazofarengeal sürüntü örneğinde bir nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) olan, gerçek zamanlı revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR, RT-PCR, PCR) ile SARS-CoV-2 RNA'nın tespiti ile konulur (41). RT-PCR'a erişimin zor olduğu, maliyetinin yüksek olduğu veya sonuçlanmasının uzun süreceği durumlarda ilk test olarak antijen testi kullanılabilir. Ancak antijen testlerinin duyarlılığı daha düşüktür. Bu sebeple klinikte şüphe duyulan vakalarda ek testlerle doğrulama yapılması gerekebilir.

Hastalarda IgM ve/veya IgG tipi özgül antikorların araştırılmasının klinikte kullanımını sınırlı olmakla birlikte yüksek klinik şüpheye rağmen tekrarlayan RT-PCR negatifliği olan hastalarda ve epidemiyolojik araştırmalarda kullanılabilir.

### 2.1.6. Tedavi

COVID-19'da tedavi seçimi enfeksiyon sırasında meydana gelen patogenetik süreçler göz önüne alınarak yapılmaktadır. Hedeflenebilecek ilk süreç SARS-CoV-2'nin konakçı hücrelere viral girişi ve endositozudur. Klorokin ve hidroksiklorokin, pandeminin başında virüs-konakçı füzyonunu inhibe ederek SARS-CoV-2'ye karşı etkili olabileceği savunulan ilaçlardır. Çok merkezli retrospektif bir çalışmada tek başına hidroksiklorokin, hidroksiklorokin ve azitromisin, tek başına azitromisin ve hiçbir tedavi verilmemiş gruplar arasında herhangi bir farklılık görülmemiştir (42). COVID-19'a etkisiz olmasının yanı sıra kardiyak toksisitesi sonucunda ABD'de Haziran 2020'de kullanımı iptal edilmiştir (43). Türkiye'de pandemi başlangıcında önerilen oseltamivir, hidroksiklorokin, azitromisin mevcut veriler ışığında Sağlık Bakanlığı'nın 7 Mayıs 2021'de yayınladığı "COVID-19 erişkin hasta tedavisi" rehberinden çıkarılmıştır (44).

Viral proteazlar da önemli ilaç hedefleridir. Lopinavir/ritonavir, öncelikle viral proteaz inhibitörü olarak işlev gören, İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (Human Immunodeficiency Virus, HIV)'ne karşı kullanılan bir ilaç kombinasyonudur. Muhtemelen viral replikasyonu durdurabileceği düşünülmüştür. Pandeminin başında Sağlık Bakanlığı COVID-19 tedavi rehberine göre lopinavir/ritonavir tedavisi COVID-19 kesin tanıılı gebelerde hidroksiklorokin tedavisine alternatif tedavi olarak yer almıştır. Daha sonra yapılan klinik çalışmalarda etkinlik göstermediği görülmüş ve tedavi önerilerinden çıkarılmıştır (44-46).

Oral proteaz inhibitörlerinin bir kombinasyonu olan nirmatrelvir-ritonavir tedavisinin iki randomize çalışmada hastaneye yatışı ve/veya ölüm riskini azalttığı

tespit edilmiştir (47,48). Birçok rehberde COVID-19 tanılı hastaların ayaktan tedavisinde ilk basamakta önerilmektedir (12,13).

COVID-19 ile mücadelede umut verici bir ribonükleik asit (RNA) polimeraz inhibitörü remdesivirdir. Bir adenozin analogu olan remdesivir, Ebola virüsüne karşı geliştirilmiş bir ilaçtır. Geniş antiviral özellikleri, Ebola çalışmalarından elde edilen güvenlik profili ve SARS-CoV-2'ye karşı in vitro aktivitesi göz önüne alındığında remdesivir umut verici bir ajan olarak kabul edilmiş, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından Ekim 2020'de hastaneye yatış gerektiren erişkin ve pediatrik COVID-19 hastalarında acil kullanım onayı almıştır (2,42, 49-51).

Favipiravir Japonya'da birçok RNA virüsüne karşı geliştirilmiş, RNA polimeraz inhibitörü olan antiviral bir ilaçtır. Başlangıçta, dirençli influenza vakalarında terapötik kullanım için uygulanmıştır (52). Favipiravir yakın zamana kadar Sağlık Bakanlığının rehberlerinde yer almış ve ülkemizde COVID-19 tedavisinde kullanılmıştır. Yapılan son çalışmalar ışığında favipiravir tedavisinin iyileşme yönünde anlamlı bir farklılık yaratmadığı gösterilmiş, tedavi rehberlerinden çıkarılmıştır (44,53).

Molnupiravir, SARS-CoV-2 replikasyonunu inhibe eden bir nükleozid analogudur. Molnupiravirin SARS-CoV-2'ye karşı güçlü antiviral aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (54). Aralık 2021'de de, koronavirüs hastalığının oral tedavisi için FDA'dan acil kullanım izni almıştır (55). Rehberlerde COVID-19 tanılı hastaların ayaktan tedavisinde alternatif tedavi olarak önerilmektedir (12,13). Şubat 2022'de Sağlık Bakanlığımızca da onay verilmiş olup belli hasta gruplarında ülkemizde kullanılmaya başlanmıştır (44).

Diğer antiviral tedaviler olarak ribavirin, interferon ve ivermektin denenmiş ama klinik çalışmalarda etkinliği kanıtlanamadığı için uygulanmaktan vazgeçilmiştir.

COVID-19'un ciddiyetinden hiperinflamasyon ve sitokin fırtınası sorumlu olduğu için antiinflamatuvar ve immünmodülatör etkileri olan farmakolojik ajanlar COVID-19 tedavisinde yer almıştır. Bunlar arasında kortikosteroidler gibi spesifik olmayan immünsüpresif ajanlar ve IL-6 sinyal iletiminin inhibisyonu ile spesifik immünsüpresyonu sağlayan tocilizumab gibi spesifik ajanlar, janus kinaz (JAK) inhibitörleri bulunmaktadır (56).

Kortikosteroidlerin kullanımı ilk COVID-19 vakalarından beri tartışılmaktadır. Başlangıçta viral klirenste gecikme, konak bağışıklık yanıtının bozulması ve olası yan etkilerin endişeleri nedeniyle kontrendike olarak kabul edilen kortikosteroidler daha sonra ağır vakalarda akciğer hasarından sorumlu hiperinflamatuvar durumun potansiyel düzenleyicileri olarak önerilmiştir. Gözlemsel çalışmalarda çelişkili sonuçlar kaydedilmiş olsa da bugüne kadar en büyük çalışma olan, hastanede yatan SARS-CoV-2 enfeksiyonlu toplam 6425 hastanın deksametazon (DXM) (n=2104) veya standart bakım (n=4321) verilmek üzere rastgele seçildiği RECOVERY çalışmasının sonuçları, 10 gün boyunca günlük 6 mg deksametazonun oksijen desteği verilen hastalarda mortaliteyi önemli ölçüde azaltabileceğini göstermiştir (11). Bu çalışma sonrasında yatarak tedavi edilen ve oksijen ihtiyacı olan hastalarda düşük doz deksametazon tedavisi daha yüksek kanıt düzeyiyle rehberlerde yer almıştır (12,13). Eğer DXM mevcut değilse, diğer kortikosteroidlerin eşdeğer dozlarda kullanılması önerilmektedir.

İnterlökin-6 reseptör blokerleri tocilizumab ve sarilumab ve doğrudan IL-6 inhibitörü siltuximab, COVID-19 tedavisinde kullanılan spesifik immünsüpresif ajanlardır. Bazı çalışmalar tocilizumab tedavisi ile mortalitenin azaldığını göstermektedir (57,58). Rehberler hastanede yatan ve/veya oksijen ihtiyacı olan belirli grup hastalarda, KS tedavisine ek olarak bu tedavileri önermektedirler (12,13).

Baricitinib, romatoid artrit tedavisinde kullanılan bir janus kinaz (JAK) inhibitörüdür. İmmünmodülatör etkileri yanında, viral girişi de azaltarak potansiyel antiviral etkiye sahip oldukları düşünülmektedir. Ortaya çıkan veriler, baricitinib'in

şiddetli hastalığı olan seçilmiş hastalar için mortalite yararı sağlayabileceğini düşündürmektedir (59). Rehberler baricitinibi hastanede yatan, oksijen ihtiyacı olan hastalarda önermektedir. Başka bir JAK inhibitörü olan tofacitinib, baricitinib mevcut değilse alternatif olabilir (12,13).

İnterlökin-1 (IL-1) şiddetli COVID-19 ile ilişkili proinflamatuvar sitokindir ve bazı veriler, anakinra gibi IL-1 inhibitörlerinin COVID-19 ile ilişkili mortaliteyi azalttığını göstermektedir. Ancak bu ilaçların COVID-19 tedavisinde potansiyel rolü hala belirsizdir (60-62).

Diğer tedaviler arasında monoklonal antikor tedavileri ve konvelesan plazma tedavisi yer almaktadır. Monoklonal antikorlar, semptomatik ayaktan COVID-19 hastalarında alternatif tedavi seçeneklerindedir. Bununla birlikte, monoklonal antikorlar farklı SARS-CoV-2 varyantlarına karşı değişken aktiviteye sahiptir. Bu ajanları seçerken dolaşımdaki varyantların duyarlılığını göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Bebtelovimab, SARS-CoV-2'nin diken proteinine bağlanan rekombinant nötralize edici bir insan monoklonal antikorudur (63). Rehberlerde ayaktan hastalarda diğer antiviral tedavilere alternatif olarak önerilmektedir (12,13). Ancak ABD'de immünsüpresif hastaların yatarak tedavisinde de uygulanabilmektedir (64). Diğer monoklonal antikorlar arasında sotrovimab, casirivimab-imdevimab, bamlanivimab-etesevimab, regdanvimab yer almaktadır.

Konvelesan plazma tedavisi yirminci yüzyılın başlarından beri uygulanmaktadır. İspanyol gribi, MERS-CoV (Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus), SARS-CoV gibi birçok viral enfeksiyonun tedavisinde de denenmiştir. Konvelesan plazmanın, SARS-CoV-2 ile yapılan çalışmalarda viral yükü azaltıp klinik iyileşmeyi artırabileceği gösterilmiştir (65). FDA, 23 Ağustos 2020'de COVID-19 ile hastanede yatan hastalarda acil kullanım onayı vermiştir (66). Rehberler ayaktan yatan hastaların tedavisinde konvelesan plazma tedavisini diğer tedavilere alternatif olarak önermektedir (12,13).

Antikoagülan tedaviler COVID-19’da fayda sağlayan tedavilerdendir. Bir çalışmada heparin verilen hastalarda 28 günlük mortalite, heparin verilmeyenlere göre daha düşük bulunmuştur. Heparin ile antikoagülasyonun, şiddetli COVID-19 hastalarında daha iyi prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sağlık Bakanlığının tedavi rehberinde hastanede yatırılan COVID-19 hastalarında antikoagülasyon önerilmiştir (44,67).

## **2.2. Kortikosteroidler**

### **2.2.1. Genel bilgiler**

Kortikosteroidler 1940'larda keşfedilmiş olup tüm yaş gruplarında, çocuklarda, erişkinlerde, yaşlılarda ve hamile veya emziren kadınlarda güvenle kullanılabilmesi nedeni ile otoimmün bozukluklar ve çeşitli inflamatuvar durumlar için en etkili ve yaygın kullanılan tedavilerden biri haline gelmişlerdir (68).

Sistemik kortikosteroidler gastrointestinal sistemden emilmekte olup maksimum kan düzeyine 2-8 saat arasında ulaşırlar. Plazmada yarılanma ömürleri 90-180 dakikadır. Karaciğerde metabolize edilen ve böbrekten atılan kortikosteroidlerin %95’i transkörtin, bir kısmı ise albumine bağlanmaktadır (69).

Kortikosteroid ilaç türleri kortizon asetat, hidrokortizon, prednizon, prednizolon, metilprednizolon (MP), triamsinolon, deksametazon, betametazon, mometazon furoat, fludrokortizon asetat, flumetazon pivalat, flusinolon asetonid, diflukortolon valerat, prednikarbat, holometazon, beklometazon dipropionat, flunisolid, flutikazon propionat, budesonid ve deflazakorttur. Klinikte en sık olarak kullanılan formlar prednizon, prednizolon, metilprednizolon ve deksametazondur. En az etkin olan tür hidrokortizon olup, prednizolon ve metilprednizolon ondan 4-5 kat daha etkindir. Deksametazon gibi uzun etkililer ise hidrokortizondan 25 kat daha fazla etkindirler. Bu etkinlik farklılıklarından dolayı kortikosteroidler arasında eşdeğer doz kavramı

mevcuttur. 20 mg hidrokortizon; 5 mg prednizolon, 4 mg metilprednizolon ve 0.75 mg deksametazona eşdeğer kabul edilmektedir (Tablo 1) (69).

**Tablo 1: Kortikosteroid eşdeğerlik tablosu (69)**

	<b>Eşdeğer doz (mg)</b>
Hidrokortizon	20.0
Prednizon	5.0
Prednizolon	5.0
Metilprednizolon	4.0
Triamsinolon	4.0
Deksametazon	0.75

### **2.2.2. Etki mekanizması**

Kortikosteroidler, genomik ve genomik olmayan mekanizmalar yoluyla güçlü antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkilere sahiptir. Genomik mekanizmalar, kortikosteroidlerin, hücre membranından geçip sitoplazmadaki reseptörlerine bağlanmasıyla başlar. Kortikosteroidlerin periferik hücrelerdeki reseptörleri hücre sitoplazmasında ısı şok proteinine bağlı halde bulunmaktadır. Hücre içine giren kortikosteroid molekülü, ısı şok proteini ayrılması sonrası ilgili reseptörüne bağlanıp nükleusa aktarılmaktadır. Sitozolik glukokortikoid-glukokortikoid reseptörü (GK-GR) kompleksleri hücre nükleusuna girerek burada DNA'ya bağlanır ve bazı genlerin transkripsiyonunu uyarır. Tüm genlerin %1'inin etkilendiği bu sürece "Genomik etki" denilmektedir. Bu etkinin gözlenmesi için minimum yarım saatin gerekli olduğu bilinmektedir. Lipokortin B ve İnhibitor Kappa-B $\alpha$  (Ik-B $\alpha$ ) bu şekilde transkripsiyonu uyarılan proteinler arasında olup Lipokortin B, fosfolipaz A<sub>2</sub> enzimini inhibe ederek prostaglandin ve lökotrien sentezini inhibe eder. Ik-B $\alpha$  ise, inflamasyonda önemli rol oynayan birçok proteinin yapımını gen düzeyinde uyarıcı bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappaB (NF- $\kappa$ B)'nin serbest hale geçmesini engeller. Bu etkilerin sonucunda nötrofillerin endotele yapışması ve inflamasyon alanına kemotaksisi azalır;

nötrofil aktivasyonu ve proteolitik enzimlerin salınımı engellenir. Bu mekanizmalar aracılığıyla kortikosteroidler, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltır. Ayrıca IL-4, 10 ve 13 dahil olmak üzere doğal antiinflamatuvar sitokinlerle sinerjik olarak çalışır ve IL-1 reseptör antagonisinin ekspresyonunu artırır. Böylece inflamasyon baskılanır (70,71).

Glukokortikoidler, fibroblast proliferasyonunu ve sitokinleri inhibe ederek kollajen birikimini ve fibrin oluşumunu engellerler (72). Ayrıca, makrofaj ve T lenfositlerde apoptozise yol açarlar. Uzun dönem kullanan hastalarda lenfositler azalır ve fonksiyonları bozulur (70).

Genomik olmayan etkileri ise plazma membranı ile etkileşim, intrasellüler kalsiyum mobilizasyonu, sitoplazmik sinyalizasyon kaskadları üzerine etki ve mitokondriyal translokasyon ile gerçekleşir (73).

Antiinflamatuvar etkilerin ortaya çıkışında genomik ve genomik olmayan etkiler birbirini tamamlayıcı rol oynar. Genomik etkilerin ortaya çıkması için düşük-orta dozdaki steroidlere ve zamana ihtiyaç varken genomik olmayan etkiler için yüksek doza ihtiyaç vardır ve etki hemen ortaya çıkar. Metilprednizolon ve deksametazonun her ikisi de hem genomik hem de hızlı başlangıçlı genomik olmayan yollarla inflamatuvar yanıtı değiştirebilirken MP, DXM ile karşılaştırıldığında, genomik olmayan yolu daha fazla kullanmaktadır (74,75).

### **2.2.3. COVID-19 tedavisindeki yeri**

COVID-19 hastalarının ayırt edici özelliği, hiperinflamatuvar bir duruma neden olan düzensiz bir immün yanıt gelişimidir (76). Sistemik kortikosteroidler, antiinflamatuvar etkiye sahip olmaları nedeniyle COVID-19'da hiperinflamatuvar yanıtı azaltmak için potansiyel bir tedavi seçeneği olarak görülmüştür.

Temmuz 2022'de yayınlanan yeni bir çalışmada kortizol ve deksametazonun SARS-CoV-2 yüzey glikoproteini S1'e doğrudan bağlanabileceği ve SARS-CoV-2 tarafından konakçının enfeksiyonu için kullanılan önemli bir reseptör olan ACE-2 ile etkileşimini inhibe edebileceği belirlenmiştir (77).

SARS ve MERS (Orta Doğu Solunum Sendromu, Middle East Respiratory Syndrome) gibi diğer viral pnömonilerde yapılan önceki çalışmalar, kortikosteroidleri gecikmiş viral klirens ile ilişkili bulmuştur. Bununla birlikte, SARS-CoV'da hastalığın ikinci haftasında viral replikasyon zirve yaparken, COVID-19'da bu daha erken görülmektedir. Bu nedenle, kortikosteroidlerin hastanede kalış sırasında (ancak genellikle semptomların ilk haftasından sonra) erken verilmesinin bile viral replikasyon üzerinde hiçbir etkiye sahip olmayabileceği, aynı zamanda COVID-19'daki hiperinflamatuar yanıtı azaltabileceği düşünülmektedir (78-81).

COVID-19'lu hastalarda KS tedavisinin diğer endişe yaratan noktası güvenlidir. Tedavinin güvenli kabul edildiğini gösteren bir çalışmada, tedavi gruplarında sekonder enfeksiyonlar ve hiperglisemi de dahil olmak üzere yan etkilerin görülme sıklığı kortikosteroid verilen grupta anlamlı ölçüde farklı bulunmamıştır (82).

Pandemi süresince COVID-19'da kortikosteroidlerin kullanımını randomize klinik araştırmalar ve gözlemsel çalışmalar ile desteklenmeye çalışılmıştır. Dönüm noktası olarak görülen RECOVERY çalışmasında, COVID-19 ile hastaneye yatan oksijen veya invaziv mekanik ventilasyon desteği verilen hastalarda günlük 6 mg DXM tedavisinin 28 günlük mortaliteyi ve hastanede yatış süresini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (11). Bu çalışma sonrasında rehberlerde yatarak tedavi edilen ve oksijen ihtiyacı olan hastalarda düşük doz deksametazon tedavisi önerilmiştir (12,13).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Dizaynı ve Hastalar

Çalışmamıza, Mehmet Ali Aydınlar Acıbadem Üniversitesi Maslak Hastanesi'nde 15 Mart 2020- 31 Mayıs 2021 tarihleri arasında oluşturulan pandemi servislerinde yatırılarak izlenen toplam 1140 hastadan COVID-19 PCR pozitifliği ve/veya COVID-19 uyumlu klinik semptomlar ile birlikte toraks görüntüleme bulgusu olan 18 yaş üstü ve detaylı verilerine ulaşılabilen hastalar dahil edilmiştir. Yirmi dört saatten daha kısa süreli yatışı olan, hastaneye yatışından önce kortikosteroid tedavisi verilmiş olan, COVID-19 tanısı ile dış merkezde tedavi görmekte iken hastanemize transfer edilen, COVID-19 tanısı ekarte edilen, tıbbi kayıtları eksik olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Bu çalışma retrospektif ve gözlemsel bir çalışmadır. Hastane elektronik kayıt sisteminden hastalara ait demografik bilgiler, klinik, biyokimyasal ve radyolojik bulgular ve uygulanan tedaviler incelenip, oluşturulan vaka rapor formuna kaydedilmiştir.

Hastalar kortikosteroid kullanım durumuna göre iki gruba ayrılmıştır:

- **Kortikosteroid Grubu:** Kortikosteroid verilenler
- **Diğer Grup:** Kortikosteroid verilmeyenler

Kortikosteroid tedavisi verilen hastalar yatışları süresince uygulanan maksimum dozlara göre 4 gruba ayrılmıştır:

- 1. grup:**  $\leq 40$  mg/gün metilprednizolon ve eşdeğeri KS verilenler
- 2. grup:**  $40 < \leq 80$  mg/gün metilprednizolon ve eşdeğeri KS verilenler
- 3. grup:**  $80 < \leq 250$  mg/gün metilprednizolon ve eşdeğeri KS verilenler
- 4. grup:**  $\geq 250$  mg/gün metilprednizolon ve eşdeğeri KS verilenler

Ayrıca, KS tedavisi verilen grup KS türüne göre 3 gruba ayrılmıştır:

- Deksametazon (DXM) grubu
- Metilprednizolon (MP) grubu
- DXM+MP grubu (yatışı sırasında iki tür kortikosteroid de verilmiş olan hastalar).

### **3.2. İstatistiksel Analiz**

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 28.0.1 Software (Chicago, IL, USA) programı kullanılmıştır. Hastalara ait demografik, klinik ve laboratuvar verileri için tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (kategorik değişkenler için dağılım yüzdeleri; sayısal veriler için ortalama, medyan ortalaması, interquartile range-IQR-, minimum ve maksimum değerler) kullanılmıştır. Vakalar kortikosteroid kullanım durumuna göre iki farklı gruba, kortikosteroid dozuna göre dört farklı gruba ve kortikosteroid türüne göre iki farklı gruba ayrılarak klinik yanıtları ve mortalite oranları istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında  $\chi^2$  testi ve gerektiğinde Fisher's exact test, Fisher Freeman Halton test ve Continuity (Yates) Düzeltmesi, sayısal değişkenlerin karşılaştırmasında Oneway Anova, Kruskal Wallis, Dunn's, Student t ve Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır.  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### **3.3. Etik Kurul Onayı**

Bu çalışma için Mehmet Ali Aydınlar Acıbadem Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Değerlendirme Kurulu (ATADEK) tarafından 03/05 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. Ayrıca çalışmanın gerekli Sağlık Bakanlığı izni T17\_36\_33 no'lu kararla alınmış durumdadır.

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza yaşları 20 ile 96 arasında değişen, yaş medyan ortalaması 52 (43-64) olan, 222 (%37.8)'si kadın ve 365 (%62.2)'i erkek olmak üzere toplam 587 hasta alındı. Hastaların vücut ağırlıkları 48 ile 180 kilogram arasında değişmekte olup, ortalaması  $83.32 \pm 17.11$  saptandı. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) hesabı kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplandı. VKİ medyanı 27.44 (24.72-30.46)'tü.  $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$  olması obezite olarak tanımlandı. Hastaların %4.4'ü sağlık çalışanıyken %1.7'si gebeydi. %11.9'u ise sigara kullanıyordu.

Demografik özellikler ve komorbid durumlar Tablo 2'de gösterilmektedir. Hastaların %62.9'unda komorbid durum mevcut olup %29.3'ünde hipertansiyon (HT), %22'sinde obezite, %19'unda diabetes mellitus (DM), %15'inde kardiyovasküler hastalık (KVH), %7'sinde malignite, %4.8'inde kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA), %1'inde kronik karaciğer hastalığı, %1'inde kronik böbrek hastalığı (KBH) ve %0.9'unda immünsüpresif durum (immünsüpresyon) bulunuyordu.

Hastaların serviste yatış süresi 1-156 gün arasında değişmekte olup, medyanı 7 (5-11) gündü. Semptom başlangıcından hastaneye yatışa kadar geçen süre 0 ile 15 gün arasında değişmekte olup, medyanı 6 (3-8) gündü.

Yatış süresince en yüksek ateş değerleri medyan 38 (37-38) °C di. Semptom başlangıcından en yüksek ateş değerinin görülmesine kadar geçen sürenin medyanı 8 (5-10) gündü. En düşük oksijen saturasyon değerinin medyanı %92 (89-94) idi. Semptom başlangıcından itibaren en düşük oksijen saturasyonu görülmesine kadar geçen sürenin medyanı 9 (6-11) gündü.

**Tablo 2: Hastaların demografik özellikleri ve komorbid durumları**

<b>Demografik özellikler</b>	<b>N=587</b>
Yaş, medyan (IQR)	52 (43-64)
VKİ, (kg/m <sup>2</sup> ) medyan (IQR)	27.44 (24.72-30.46)
Cinsiyet (Kadın/Erkek), n (%)	222 (37.8) /365 (62.2)
Sağlık çalışanı, n (%)	26 (4.4)
Sigara alışkanlığı, n (%)	70 (11.9)
<b>Komorbiditeler</b>	<b>369 (62.9)</b>
HT, n (%)	172 (29.3)
Obezite, n (%)	129 (22)
DM, n (%)	116 (19)
KVH, n (%)	91 (15)
Malignite, n (%)	43 (7)
KOAH, n (%)	28 (4.8)
Kronik KC hastalığı, n (%)	8 (1)
KBH, n (%)	6 (1)
İmmünsüpresyon, n (%)	5 (0.9)
Gebelik, n (%)	10 (1.7)

VKİ: vücut kitle indeksi; HT: hipertansiyon; DM: diabetes mellitus; KVH: kardiyovasküler hastalık; KOAH: kronik obstruktif akciğer hastalığı; KC: karaciğer; KBH: kronik böbrek hastalığı; İmmünsüpresyon: immünsüpresif durum; IQR: Interquartile range

Hastaların semptomlarının başlangıcından max. lökosit değerinin görülmesine kadar geçen sürenin medyan değeri 11 (8-14) gün; max. CRP görülmesine kadar geçen sürenin medyan değeri 9 (6-11) gün; max D-Dimer görülmesine kadar geçen sürenin medyan değeri 10 (6-13) gün; max LDH değerinin görülmesine kadar geçen sürenin medyan değeri 9 (6-11) gündü. Hastaların laboratuvar parametreleri Tablo 3'te gösterilmektedir.

**Tablo 3: Hastaların laboratuvar parametreleri**

<b>Laboratuvar parametreleri</b>	<b>Medyan (IQR)</b>
Max. Wbc (/mm <sup>3</sup> )	9480 (6625-13500)
Min. Wbc (/mm <sup>3</sup> )	4600 (3500-6100)
Min. Lenfosit (/mm <sup>3</sup> )	780 (530-1100)
Max. Nötrofil/lenfosit oranı	7.5 (4.0-14.4)
Min. Trombosit x10 <sup>3</sup> (/mm <sup>3</sup> )	174 (139-221)
Max. CRP (mg/dL)	7.5 (3.0-14.0)
Max. D-Dimer (mg/L)	0.83 (0.45-1.80)
Max. Ferritin (ng/mL)	550 (219-1212)
Max. LDH (IU/L)	280 (197-380)

Max: maksimum; Min: minimum; wbc: lökosit; CRP: C reaktif protein; LDH: laktat dehidrogenaz; IQR: Interquartile range

Hastaların %6'sında hızlı influenza antijen testi yapılmış olup hepsi negatifti. %3.4'ünde respiratuvar panel araştırıldı, %5'inde SARS-CoV-2 dışında patojenlerin de pozitif olduğu saptandı. Hastaların %11.2'sinden kan kültürü alınmış olup %33.3'ünde kültürde üreme tespit edilmişti. Ayrıca hastaların %9.4'ünden alınan balgam örneklerinin %61.8'de patojen bakteri ürediği görüldü. Hastaların tümünde SARS-CoV-2 PCR testi çalışılmış olup %91.3'ünde pozitif saptanmıştı. Hastaların %96'sında akciğerde radyolojik bulgu mevcuttu.

Hastalara verilen tedaviler Tablo 4'te özetlenmektedir; %91.1'ine favipiravir, %66.8'ine kortikosteroid, %35.4'üne antibiyotik, %11.1'ine hidrosiklorokin, %3.9'una tocilizumab ve %0.9'una anakinra tedavisi verilmişti. Hastalara oksijen destek tedavisi verilme durumuna baktığımızda, %57.9'unda oksijen desteği vardı. Bunların %12.3'üne yüksek akım oksijen tedavisi (High Flow Oxygen Therapy, HFOT), %6'sına bilevel pozitif hava yolu bacıncı (Bilevel Positive Airway Pressure, BiPAP), %7.3'üne ise mekanik ventilasyon (MV) uygulanmıştı.

**Tablo 4: Hastalara verilen tedaviler**

<b>Tedaviler</b>	<b>N=587</b>	<b>%</b>
Favipiravir	535	%91.1
Kortikosteroid	392	%66.8
Antibiyotik	208	%35.4
Hidroksiklorokin	65	%11.1
Tosilizumab	23	%3.9
Anakinra	5	%0.9
<b>Oksijen tedavisi</b>	<b>340</b>	<b>%57.9</b>
HFOT uygulaması	72	%12.3
MV uygulaması	43	%7.3
BiPAP uygulaması	35	%6.0

HFOT: yüksek akım oksijen tedavisi; BiPAP: bilevel pozitif hava yolu bacağı; MV: mekanik ventilasyon

Hastalara verilen KS türüne bakıldığında %49.9'una MP, %10.4'üne DXM %6.5'ine ise hem DXM hem MP verildiği görüldü (Tablo 5).

KS dozlarına bakıldığında %29.6'sına maksimum  $\leq 40$  mg/gün metilprednizolon ve eşdeğeri, %22.4'üne 40-80 mg/gün MP ve eşdeğeri, %11.7'sine 80-250 mg/gün MP ve eşdeğeri ve %36.2'sine 250 mg/gün MP ve eşdeğeri doz KS verilmişti (Tablo 5).

Hastaların yatışlarından ortalama (medyan, IQR) 1 (0-2) gün sonra KS tedavisi başlanmış olup ortalama (medyan, IQR) 8 (5-12) gün verilmişti. Bunların %56.4'ünde taburculuk sonrası KS tedavisine devam edilirken %43.6'sı KS tedavisini hastanede tamamlamıştı.

**Tablo 5: Kortikosteroid tedavi grupları**

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>KS tedavisi</b>		
KS grubu	392	66.8
Diğer grup	195	33.2
<b>KS türü</b>		
MP	293	49.9
DXM	61	10.4
DXM+MP	38	6.5
<b>KS doz grupları</b>		
1. grup	116	29.6
2. grup	88	22.4
3. grup	46	11.7
4. grup	142	36.2

KS: kortikosteroid; DXM: deksametazon; MP: metilprednizolon

Hastaların izlem parametreleri Tablo 6’da gösterilmektedir. Hastaların %7.5’inde yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip ihtiyacı gelişmişken, hastane yatışından YBÜ’ne alınmaya kadar geçen süre 1 ile 18 gün arasında değişmekte olup medyanı 6.5 (4-10) gün; YBÜ’nde toplam yatış süresi medyanı 17 (8-24) gündü.

Oksijen desteği verilen hastaların %74.1’inde taburculuk öncesi oksijen tedavisi sonlandırılırken %25.9’unda evde oksijen destek tedavisine devam edilmişti (Tablo 6).

Hastaların sadece %3.9’unda mortalite görüldü. Hastaneye yatış gününden mortalite görülmesine kadar geçen sürenin medyanı 20 (9-29) gündü (Tablo 6).

**Tablo 6: Hastaların izlem parametreleri**

İzlem parametreleri	N=587
Ateş süresi (gün), medyan (IQR)	2 (1-4)
Yatış süresi (gün), medyan (IQR)	7 (5-11)
YBÜ yatış süresi (gün), medyan (IQR)	17 (8-25)
Oksijen tedavi süresi (gün), medyan (IQR) <sup>#</sup>	7 (5-12)
YBÜ yatışı, n (%)	44 (7.5)
Oksijen ihtiyacı kalmaması <sup>#</sup> , n (%)	252 (74.1)
Taburculuk sonrası kortikosteroid devamı <sup>##</sup> , n (%)	230 (58.6)
Mortalite, n (%)	23 (3.9)

<sup>#</sup>Sadece oksijen tedavisi uygulananlar; <sup>##</sup>Sadece kortikosteroid verilenler; YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi; IQR: Interquartile range

KS tedavisi verilme durumuna göre oluşturulan 2 grubun demografik özelliklerinin ve komorbiditelerinin karşılaştırılması Tablo 7’de; laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 8’de; uygulanan tedavilerin karşılaştırılması Tablo 10 ve 11’de; klinik izlem sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 12’de görülmektedir.

Hastalar KS kullanım durumuna göre karşılaştırıldığında yaş, VKİ ve sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). KS kullanımı erkek hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ( $p<0.001$ ). Sağlık çalışanları arasında KS verilenlerin oranı %38.5 olup diğer hasta gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ( $p=0.002$ ). Komorbiditelere baktığımızda HT harici anlamlı bir farklılık saptanmadı, HT tanısı olan hastalarda %71.5 ile en yüksek KS verilme oranı mevcuttu ( $p=0.006$ ).

**Tablo 7: Kortikosteroid kullanımına göre hastaların demografik özellikleri ve komorbiditelerinin karşılaştırılması**

Demografik Özellikler	KS grubu n=392	Diğer grup n=195	p
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	122 (%31.1) / 270 (%68.9)	100 (%51.3) / 95 (%48.7)	<b>&lt;0.001</b>
Sağlık çalışanı	10 (%4.4)	16 (%13.6)	<b>0.004</b>
Sigara	41 (%11.8)	29 (%16)	0.180
<b>Komorbidite</b>	249 (%63.5)	120 (%61.5)	0.640
HT	123 (%50.4)	49 (%35.8)	<b>0.006</b>
Obezite	89 (%27.1)	40 (%25.2)	0.643
DM	82 (%33.6)	34 (%24.8)	0.074
KVH	59 (%24.1)	31 (%22.6)	0.748
Malignite	24 (%9.8)	19 (%13.9)	0.305
KOAH	16 (%6.6)	12 (%8.8)	0.558
Kronik KC hastalığı	3 (%1.2)	5 (%3.6)	0.115
KBH	3 (%1.2)	3 (%2.2)	0.671
İmmünsüpresyon	3 (%1.2)	2 (%1.5)	0.591
Gebelik	5 (%1.3)	5 (%2.6)	0.209

HT: hipertansiyon; DM: diabetes mellitus; KVH: kardiyovasküler hastalık; KOAH: kronik obstruktif akciğer hastalığı; KC: karaciğer; KBH: kronik böbrek hastalığı; İmmünsüpresyon: immünsüpresif durum

Hastaların laboratuvar parametreleri KS verilme durumuna göre karşılaştırıldığında laboratuvar değerlerinde anlamlı farklılıklar görüldü (Tablo 8). KS tedavisi verilenlerde lökosit, nötrofil/lenfosit oranı, CRP, D-Dimer, ferritin, LDH değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek, lenfosit değerleri daha düşüktü ( $p<0.005$ ).

**Tablo 8: Kortikosteroid kullanımına göre hastaların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması**

<b>Laboratuvar değerleri, medyan (IQR)</b>	<b>KS grubu n=392</b>	<b>Diğer grup n=195</b>	<b>P</b>
Max. Wbc (/mm <sup>3</sup> )	11400 (8700-14888)	6200 (5000-8400)	<b>&lt;0.001</b>
Min. Wbc (/mm <sup>3</sup> )	4900 (3500-6453)	4400 (3500-5400)	<b>0.007</b>
Min. Lenfosit (/mm <sup>3</sup> )	700 (470-948)	1050 (725-1450)	<b>&lt;0.001</b>
Max. Nötrofil/lenfosit oranı	10.5 (6.2-18.6)	3.4 (2.2-6.2)	<b>&lt;0.001</b>
Min. Trombosit x10 <sup>3</sup> (/mm <sup>3</sup> )	174 (141-225)	173 (138-213)	0.421
Max. CRP (mg/dL)	9.8 (4.4-15.0)	3.8 (0.9-9.7)	<b>&lt;0.001</b>
Max. D-Dimer (mg/L)	0.96 (0.53-2.10)	0.58 (0.34-1.20)	<b>&lt;0.001</b>
Max. Ferritin (ng/mL)	737 (332-1419)	245 (82-662)	<b>&lt;0.001</b>
Max. LDH (IU/L)	313 (247-440)	197 (164-273)	<b>&lt;0.001</b>

Max: maksimum; Min: minimum; wbc: lökosit; CRP: C reaktif protein; LDH: laktat dehidrogenaz; IQR: Interquartile range

Laboratuvar parametrelerinin KS doz gruplarına göre karşılaştırılmasında 4. grupta lenfosit sayısı diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunurken nötrofil/lenfosit oranı, CRP, D-Dimer, ferritin ve LDH değerleri daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo 9).

KS türleri arasında laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında DXM verilenlerin LDH değerleri MP verilenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ( $p=0.016$ ). Tablolarda görülmemekle beraber DXM grubunun yatış öncesi semptom süresi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzundu ( $p<0.001$ ).

**Tablo 9: Kortikosteroid doz gruplarına göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması**

<b>Laboratuvar değerleri, medyan (IQR)</b>	<b>1. grup</b>	<b>2. grup</b>	<b>3. grup</b>	<b>4. grup</b>	<b>p</b>
Max. Wbc (/mm <sup>3</sup> )	8850 (6930-11100)	11350 (8680-14480)	12600 (9300-15250)	13700 (11200-16580)	<b>&lt;0.001</b>
Min. Wbc (/mm <sup>3</sup> )	4550 (3460-5780)	4600 (3300-6800)	4650 (3500-6400)	5200 (3890-6820)	<b>0.016</b>
Min. Lenfosit (/mm <sup>3</sup> )	830 (650-1100)	690 (460-960)	700 (480-900)	580 (370-780)	<b>&lt;0.001</b>
Max. Nötrofil/lenfosit oranı	5.5 (4.1-8.6)	10.6 (6.6-16.9)	11 (7.6-18)	16 (10.3-29.4)	<b>&lt;0.001</b>
Min. Trombosit x10 <sup>3</sup> (/mm <sup>3</sup> )	172 (142-221)	197 (149-247)	190 (131-235)	165 (139-218)	0.140
Max. CRP (mg/dL)	5.5 (3.1-13)	7.7 (3.5-14.5)	7.2 (3.2-13.3)	13 (7.8-17.7)	<b>&lt;0.001</b>
Max. D-Dimer (mg/L)	0.72 (0.43-1.68)	1.1 (0.5-2)	0.71 (0.49-1.5)	1.28 (0.64-3.49)	<b>&lt;0.001</b>
Max. Ferritin (ng/mL)	536 (250-1025)	587 (264-1440)	642 (308-1158)	1110 (618-1616)	<b>&lt;0.001</b>
Max. LDH (IU/L)	286 (230-348)	299 (227-440)	291 (215-408)	402 (296-537)	<b>&lt;0.001</b>

IQR: Interquartile range; Max: maksimum; Min: minimum; wbc: lökosit; CRP: C reaktif protein; LDH: laktat dehidrogenaz

Hidroksiklorokin tedavisi verilen hastalarda KS kullanımının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az olduğu dikkat çekmektedir ( $p<0.001$ ) (Tablo10). KS doz grupları arasında hidroksiklorokin tedavisi verilme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ( $p=0.048$ ). Birinci ve 2. gruba kıyasla 4. grupta hidroksiklorokin tedavisi verilme oranı (%1.4) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu (sırasıyla;  $p=0.013$ ,  $p=0.037$ ).

**Tablo 10: Kortikosteroid kullanımına göre diğer farmakolojik tedavilerin karşılaştırılması**

	<b>KS grubu n=392</b>	<b>Diğer grup n=195</b>	<b>P</b>
Favipiravir	382 (%9.4)	153 (%78.5)	<b>&lt;0.001</b>
Antibiyotik	162 (%41.3)	46 (%23.6)	<b>&lt;0.001</b>
Hidroksiklorokin	20 (%5.1)	45 (%23.1)	<b>&lt;0.001</b>
Tocilizumab	23 (%5.9)	0 (%0)	-
Anakinra	5 (%1.3)	0 (%0)	-

KS: Kortikosteroid

Favipiravir tedavisi verilen hastalarda KS kullanımının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görüldü ( $p<0.001$ ) (Tablo 10). DXM tedavisi verilenlerde favipiravir tedavisi verilme oranı (%91.8) MP grubuna kıyasla (%100) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p=0.042$ ). Antibiyotik verilme oranı 1. grupta (%21.6) diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (2. grupta %44.3,  $p=0.001$ ; 3. grupta %58.7,  $p<0.001$ ; 4. grupta %50  $p<0.001$ ). DXM tedavisi verilenlerde antibiyoterapi oranı (%11.5) MP grubundan (%34.6) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ( $p=0.006$ ).

Oksijen destek tedavilerini KS kullanım durumuna göre karşılaştırdığımızda tüm oksijen destek tedavi türlerinde KS kullanımının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görüldü ( $p<0.05$ ) (Tablo 11).

KS doz grupları arasında oksijen desteği verilme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p<0.001$ ). Dördüncü grupta oksijen desteği verilme oranı (%90.8), 3. grup (%78.3), 1. grup (%64.7) ve 2. gruplardan (%61.4) daha yüksekti (sırasıyla;  $p=0.045$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). Benzer şekilde DXM tedavisi verilen grupta da (%7.8) oksijen desteği verilme oranı MP verilenlerden (%53.8) daha yüksek bulundu ( $p=0.044$ ).

**Tablo 11: Kortikosteroid kullanımına göre oksijen tedavilerinin karşılaştırılması**

	<b>KS grubu n=392</b>	<b>Diğer grup n=195</b>	<b>P</b>
Oksijen desteği	294 (%75)	46 (%23.6)	<b>&lt;0.001</b>
HFOT uygulaması	70 (%23.8)	2 (%4.3)	<b>0.005</b>
MV uygulaması	40 (%90.9)	3 (%50)	<b>0.029</b>
BiPAP uygulaması	34 (%11.6)	1 (%2.2)	-

HFOT: yüksek akım oksijen tedavisi; BiPAP: bilevel pozitif hava yolu bacıncı; MV: mekanik ventilasyon

Hastaların izlem parametrelerine baktığımızda 4. grupta ateş değerleri, 3. gruba göre daha yüksek bulundu ( $p=0.027$ ). KS başlandıktan sonraki ateş süresi 1. grupta daha kısaydı ( $p=0.003$ ). KS doz gruplarına göre bakıldığında 4. grubun oksijen saturasyonu değerleri daha düşük bulundu ( $p<0.001$ ).

KS tedavisi verilenlerde toplam yatış süresi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzundu ( $p<0.001$ ) (Tablo 12). Doz grupları arasında karşılaştırıldığında 4. grubun yatış süresi diğer gruplara kıyasla daha uzun ( $p<0.001$ ) iken DXM verilenlerin MP verilenlere kıyasla daha kısa bulundu ( $p=0.036$ ).

KS grubunda YBÜ'nde izlem ihtiyacı daha fazla görüldü (%1.5'e karşılık %10.5,  $p<0.001$ ). Bu hastalarda YBÜ'nde yatış süresi medyan 17 (10-25) gün olup anlamlı düzeyde daha uzun bulundu ( $p=0.013$ ) (Tablo 12). KS doz grupları arasında karşılaştırma yapıldığında 1. grupta YBÜ'nde takip ihtiyacı (%1.7) diğer her bir gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (2. grupta %10.2,  $p=0.009$ ; 3. grupta %10.9,  $p=0.020$ ; 4. grupta %17.6,  $p<0.001$ ).

KS tedavisi verilenlerde oksijen destek tedavi süresi medyan 7.5 (5-12) gün olup verilmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzundu ( $p=0.031$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12: Kortikosteroid kullanımına göre hastaların klinik izlem sonuçlarının karşılaştırılması**

	<b>KS grubu n=392</b>	<b>Diğer grup n=195</b>	<b>P</b>
Ateş süresi (gün), medyan (IQR)	2 (1-4)	2 (1-4)	0.427
Yatış süresi (gün), medyan (IQR)	9 (6-14)	5 (3-8)	<b>&lt;0.001</b>
YBÜ yatış süresi (gün), medyan (IQR)	17 (10-25)	1	<b>0.013</b>
Oksijen tedavi süresi (gün), medyan (IQR)	7.5 (5.0-12.0)	6 (3-9)	<b>0.031</b>
YBÜ yatışı, n (%)	41 (10.5)	3 (1.5)	<b>&lt;0.001</b>
Oksijen ihtiyacı kalmaması, n (%)	215 (73.6)	37 (72.1)	0.872
Mortalite, n (%)	19 (4.8)	4 (2.1)	0.100

KS: kortikosteroid; YBÜ: yoğun bakım ünitesi; IQR: Interquartile range

KS doz grupları karşılaştırıldığında KS tedavisi başlandıktan sonra oksijen desteğinin ortadan kalkmasına kadar geçen süre 4. grupta 1. ve 2. gruplara kıyasla daha uzun bulundu ( $p<0.001$ ).

KS kullanımı mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yaratmazken ( $p=0.1$ ) doz grupları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görüldü ( $p=0.003$ ). Birinci grupta mortalite oranı %0 iken 2., 3., 4. gruplarda sırasıyla %5.7 ( $p=0.014$ ), %10.9 ( $p=0.002$ ), %6.3 ( $p=0.004$ ) idi. KS türlerine baktığımızda DXM verilen grupta mortalite görülmedi.

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, COVID-19 tanısıyla yatırılan hastalarda KS kullanımını mortaliteye etki etmemiştir. Ancak düşük doz KS (maksimum dozu 40 mg metilprednizolon ve eşdeğeri KS) verilenlerde hiç mortalite görülmemiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Ayrıca DXM verilenlerde MP verilenlere kıyasla oksijen desteğine ihtiyaç istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmasına rağmen bu grupta mortalite hiç görülmemiştir ( $p<0.05$ ).

Pandeminin başında, önceki SARS ve MERS çalışmalarından edinilen bilgiler ışığında, KS tedavisinin viral klirensi geciktirerek mortaliteye katkısı olmayacağı gibi artırabileceği düşünülüp tedavide kullanılmamaları yönünde tavsiyede bulunulmuştur (83). İlerleyen dönemlerde hiperinflamasyon ve sitokin fırtınasının, COVID-19 hastalarında doku hasarı ve organ yetmezliğinin nihai nedeni olarak görülmeye başlamasıyla kortikosteroidler gibi antiinflamatuvar ajanların kullanımı gündeme gelmiştir (84-91). COVID-19 ile ilgili bugüne kadarki en büyük çift kör çalışma olan RECOVERY çalışmasında SARS-CoV-2 enfeksiyonlu toplam 6425 hasta, deksametazon ( $n=2104$ ) veya standart bakım ( $n=4321$ ) verilmek üzere iki gruba ayrılmış, 10 gün süreyle günde bir kez 6 mg deksametazon oral veya intravenöz verilmiştir. Sadece standart bakımla karşılaştırıldığında deksametazon tedavisinin oksijen tedavisi veya mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda 28 günlük tüm nedenli mortaliteyi azalttığı bulunmuştur (11). Bu çalışmanın sonuçlarının yayınlanmasıyla DSÖ standart bakımın yanı sıra orta ve ağır hastalığa sahip hastanede yatan COVID-19 hastalarında sistemik kortikosteroidlerin kullanılmasını önermiştir. Ayrıca DSÖ REACT Çalışma Grubu kritik hastalığa sahip 1703 COVID-19 hastasını içeren 7 randomize klinik çalışmanın meta analizini yapmıştır. Hastalar sistemik deksametazon, hidrokortizon veya metilprednizolon (678 hasta) verilmek veya normal bakım veya plasebo (1025 hasta) verilmek üzere randomize edilmiştir. Bu prospektif metaanalizde, sistemik kortikosteroidlerin uygulanması, normal bakım veya plasebo ile karşılaştırıldığında 28 günlük tüm nedenlere bağlı mortalitenin daha düşük olmasıyla ilişkilendirilmiştir (92). Bu bulguların aksini kanıtlayan çalışmalar da mevcuttur. Yakın zamanda Kuveyt'te 962 hastayla yapılan retrospektif gözlemsel bir

çalışmada KS verilen COVID-19 hastalarında hastane içi mortalite, KS verilmeyenlere göre 4.6 kat daha fazla bulunmuştur (93). Bizim bulgularımızı destekleyen Brezilya’da yapılan çift kör, plasebo kontrollü, randomize, faz IIb METCOVID klinik çalışmasında metilprednizolon tedavisi ve plasebo arasında 28 günlük mortalitede bir fark bulunamamıştır (94).

Çalışmamızda KS verilen hastalarda, özellikle yüksek doz KS verilen 4.grupta prognostik önemi olan lökosit, nötrofil/lenfosit oranı, CRP, ferritin, D-Dimer, LDH değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). KS tedavisi verilenlerde daha fazla oksijen desteğine ihtiyaç görülmüş ve daha uzun süre oksijen tedavisi verilmiştir ( $p=0.031$ ). Benzer şekilde yüksek doz KS verilenlerde de oksijen desteğine daha fazla ihtiyaç olmuştur. Bu bulgular KS tedavisinin, özellikle yüksek doz kortikosteroidin oksijen ihtiyacını azaltmaya bir katkısı olmadığını gösterebileceği gibi klinik ve laboratuvar bulgularıyla beraber değerlendirdiğimizde şiddetli hastalık ve hiperinflamasyon bulguları olan hastalarda tercih edilmesiyle ilgili olabilir.

Çalışmamızda düşük doz KS verilenlerde (1. grup) mortalite hiç görülmemiş olması düşük doz kortikosteroidin sağkalımda etkili olduğunu ve yüksek dozdan üstün olduğunu göstermektedir. Bu bulgumuz RECOVERY çalışmasını desteklemektedir (11). Yine İran’da 133 hastayla yapılan 3 kollu randomize klinik çalışmada, orta ve şiddetli COVID-19 tanısı alan hastaların tedavisinde düşük doz, orta doz ve yüksek doz intravenöz deksametazonun etkinliği ve güvenilirliği karşılaştırılmıştır. Klinik yanıt süresi, düşük doz grubunda diğer gruplara göre anlamlı derecede daha kısa bulunmuş, sağkalım analizinde ise düşük doz grubundaki hastaların hayatta kalma olasılığı yüksek doz grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (95). İspanya’da yapılan 682 COVID-19 hastasından oluşan bir başka çalışmada, 10 gün boyunca 6 mg DXM tedavisinin 3 gün boyunca yüksek doz MP ile karşılaştırıldığında hastane içi mortaliteyi ve YBÜ'ne yatışı önlemede daha olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (96).

Yakın zamanda yapılan 12 çalışmanın dahil edildiği ve 2759 hastanın verisinin incelendiği bir metaanalize göre, düşük doz ile yüksek doz KS karşılaştırıldığında, yüksek doz KS verilenlerde mortalite oranının azalmadığı görülmüştür (97). 186 hastayı içeren retrospektif gözlemsel başka bir çalışmada, yüksek doz KS tedavisinin anlamlı düzeyde artmış mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (98). Fakat bunun aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Prospektif bir çalışma, 3 günlük yüksek doz kortikosteroid (en az 125 mg metilprednizolon veya eşdeğer deksametazon) tedavisinin COVID-19 hastalarında sağkalım oranını önemli ölçüde artırdığını göstermiştir (99). M. Edalatifard ve ark. tarafından 68 hastada yapılan bir randomize kontrollü çalışmada, hastaların yarısına standart bakım verilirken yarısına beraberinde yüksek doz MP tedavisi uygulanmış ve yüksek doz MP tedavisi verilen grupta mortalite oranı anlamlı derecede düşük bulunmuştur (100).

Literatürde, KS tedavisinin oksijen gereksinimi olan hastalarda sağkalımı artırdığı, oksijen ihtiyacı olmayan hastalarda sağkalıma etkisi olmadığı gibi istenmeyen yan etkiler olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (11,82). Ancak, merkezimizde pandeminin başında acil tedavi arayışı sebebiyle belirli bir tedavi rejimi de planlanamadığından oksijen ihtiyacı olmayan hastalara da KS tedavisi uygulandığından çalışmamızda KS tedavisinin mortalite üzerine etkisi gösterilememiş olabilir. RECOVERY çalışmasının bulgularından sonra oksijen tedavisine ihtiyacı olanlara DXM verilmeye başlanmıştır ve tedavi rehberlerine de öneri olarak girmiştir (12,13). Buna karşılık son yapılan çalışmalardan birinde COVID-19 pnömonisi olan 763 hastanın dörtte biri, pratisyen hekimler tarafından evde kortikosteroidlerle tedavi edilmiş, COVID-19'un başlangıcından itibaren ortalama altı gün sonra bu hastalara ortalama 4 günlük bir süre boyunca günde yaklaşık 40 mg veya eşdeğeri prednizon verilmiştir. Tedavi edilmeyenlerle karşılaştırıldığında KS ile tedavi edilen hastalarda 30 günlük ölüm riskinin azaldığı, bu etkinin de yaşlı popülasyonda belirgin olduğu görülmüştür (101). Bu bulgular ışığında KS tedavisi verilecek grup seçimi için daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Yedi randomize kontrollü çalışma ve bir prospektif kohort çalışmasının dahil edildiği bir metaanalizde şiddetli COVID-19 vakalarında KS tedavisine erken başlamanın mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (102). Zamanlama konusunda çok dikkatli olunmalıdır. Çalışmamızda hastaneye yatıştaki semptom süreleri KS verilenlerde ve DXM verilenlerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Bu da literatürde KS tedavi başlama zamanıyla ilgili tavsiyelerle uygundur. Erken KS tedavisine başlangıcın virüsün viral replikasyon dönemine denk gelebileceğine ve viral klirensi geciktirdiğine dair veriler literatürde mevcuttur. RECOVERY çalışmasında da semptom süresi  $>7$  gün olanlarda normal bakıma kıyasla daha düşük mortalite mevcutken semptom süresi  $\leq 7$  olanlarda mortalitede anlamlı bir fark bulunmamıştır (11). Literatürde başlama zamanıyla ilgili de net bir bulgu bulunmamaktadır. Daha fazla çalışmaya ve tedavi rejimi denemelerine ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, toplam KS tedavisi verilme süresini karşılaştırdığımızda, mortalite görülen hastalarda bu sürenin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun bulunması ciddi hastalığa sahip olmaları ile ilişkili olabileceği gibi uzun süreli KS tedavisinin istenmeyen yan etkilerinden kaynaklanıyor olabilir. KS tedavisinin dozu, tipi, başlangıç zamanı ile ilgili kesin veriler olmadığı gibi toplam süre ile ilgili de net bilgiler mevcut değildir. KS tedavisinin etkinliğini değerlendiren bir meta analizde düşük dozda ve uzun süreli deksametazon kullanımının COVID-19 hastalarında tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltabileceğini göstermiştir (103).

Çalışmamızda, KS tedavisi verilenlerin, özellikle yüksek doz verilenlerin (4. grup) hastanede yatış süresi daha uzun bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Buna karşılık  $\leq 40$  mg/gün MP eşdeğeri KS verilen hastalarda ve DXM verilenlerde yatış süresi daha kısa bulunmuştur. Çin'de 1726 hastadan oluşan çok merkezli retrospektif bir kohort çalışmasında, hastalığı şiddetli olmayan COVID-19 hastalarında KS tedavisinin hastanede yatış süresini artırdığı gösterilmiştir (104). RECOVERY çalışmasında ise DXM tedavisinin hastanede kalış süresini azalttığı gösterilmiştir (11). Prospektif başka bir randomize kontrollü çalışmada da, COVID-19 pnömonisi ile hastanede yatan

hastalarda, 6 mg/gün deksametazon ile tedaviye kıyasla günde 2 mg/kg intravenöz metilprednizolon uygulanmasının, hastanede kalış süresini azalttığı gösterilmiştir (105). Bizim çalışmamızda bu sonucun çıkmasının sebebi, pandeminin başında KS tedavisinin şiddetli hastalık göstermeyen hastalara da verilmiş olması şeklinde yorumlanabileceği gibi çalışmamızda incelenmemiş olmakla beraber yüksek doz KS tedavisinin morbiditeyi artırması nedeniyle de yatış süresi uzamış olabilir.

Çalışmamızda KS verilenlerde YBÜ'ne yatış oranı (%10.5), KS verilmeyenlerden (%1.5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Bu sonucu destekleyen, Çin'de 309 hastada yapılan bir çalışmada KS tedavisi verilen grupta YBÜ yatışı oranı, verilmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (106). Yirmi dokuz çalışmadan oluşan bir meta analizde KS tedavisinin YBÜ yatışı üzerine etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (107). Yetmiş dokuz hastada yapılan yarı deneysel bir çalışmada hastalar iki gruba ayrılmış, bir gruba standart bakım diğer gruba standart bakıma ek olarak 10 gün boyunca 6 mg/gün DXM tedavisi verilmiş, DXM tedavisi verilen grupta YBÜ yatışının önemli ölçüde az olduğu gösterilmiştir (108). Serviste takip edilen hastalara odaklanan retrospektif bir çalışmada, Fadel ve ark. orta ve şiddetli COVID-19'lu hastalarda kısa süreli bir MP tedavisinin servisten YBÜ'ne transferi önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (109).

Çalışmamızda da düşük doz (1. grup) KS verilenlerde YBÜ'nde takip ihtiyacı daha düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Bu da düşük dozun prognozda olumlu etkisi olduğunun bir kanıtı olabilir. Bizim bulgumuzu yine destekler nitelikte 682 hastadan oluşan retrospektif gözlemsel bir çalışmada, hastaların bir kısmına 10 gün boyunca 6 mg/gün DXM, diğer kısmına 3 günlük  $\geq 100$  mg/gün pulse MP tedavisi uygulanmış ve DXM tedavisinin hastane içi mortaliteyi ve YBÜ'ne yatışı önlemede daha yararlı olduğu gösterilmiştir (110). Literatürde bizim bulgumuzun aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Pareja ve ark., yüksek doz kortikosteroidlerin ( $\geq 200$  mg metilprednizolona eşdeğer) daha düşük mortalite oranı ve YBÜ kabulü ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (111). Benzer şekilde, Pinzon ve Munoz, yüksek doz

kortikosteroidlerin (125-500 mg/gün metilprednizolon) düşük dozlu bir gruba kıyasla YBÜ kabulünü önemli ölçüde azalttığını göstermişlerdir (112,113).

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. Çalışmamızı retrospektif yaptığımızdan, KS gruplarını klinik olarak benzer özellikler eşit gelecek şekilde homojen alamadık. Bu çalışma pandemi sürecininin farklı dönemlerindeki hastaları kapsamakta olduğundan tedavi yaklaşımları içinde bulunulan döneme göre farklılık göstermiştir. Pandeminin başında henüz etkinliği kanıtlanmış bir tedavi olmaması sebebiyle, acil tedavi arayışında olmamızdan ötürü, tedavide etkin olabileceği varsayılan ilaçları kullanmak zorunda kaldık. Bu ilaçlara ulusal tedavi rehberlerinden etkisizliği kanıtlanıp çıkartılana kadar devam ettik. KS tedavisinin etkin olabileceğini gösteren vaka sunumları veya geniş kohortlardan oluşan çalışmalar yayınlandıkça hastalığın ölümcüllüğü göz önüne alınarak oksijen ihtiyacı olmayan ama klinik olarak kötüleşeceğini öngördüğümüz hastalara KS verdik. Hastanemizde pandemi servisi, Enfeksiyon Hastalıkları, Göğüs Hastalıkları ve İç Hastalıkları hekimlerince yönetildiğinden hekimler arası KS tedavi rejimlerinde farklılıklar mevcut olup pandeminin kaosu sebebiyle standart bir KS tedavi protokolü uygulanmamıştır.

## 6. SONUÇ

Deksametazon ve/veya düşük doz kortikosteroidin COVID-19 tedavisinde daha etkin olabileceği sonucuna varılmıştır. Çalışmamızın kısıtlıkları ve literatürdeki çelişen bulgular dikkate alındığında pandeminin yeni varyant ve yeni dalgalarla devam etmekte olduğu günümüzde KS tedavisinin kime, ne zaman, hangi dozda, hangi türde, ne kadar süreyle verileceğini belirlemek amacıyla daha geniş çaplı ve prospektif araştırmalar yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.



## 7. KAYNAKLAR

1. <https://covid19.who.int/> (erişim tarihi: 28.07.2022).
2. Wu Z, McGoogan JM, Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–42.
3. Wiersinga W. J., Rhodes A., Cheng A. C., Peacock S. J., Prescott H. C. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) *JAMA*. 2020;324(8):782–793. doi: 10.1001/jama.2020.12839.
4. Horby P., Lim W. S., Emberson J. R., et al. Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19—preliminary report. *The New England Journal of Medicine*. 2020;384(8):693–704.
5. Wang C, Xie J, Zhao L, Fei X, Zhang H, Tan Y, et al. Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients. *EBioMedicine*. (2020) 57:102833. 10.1016/j.ebiom.2020.102833.
6. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of “happy” hypoxemia in COVID-19. *Respir Res*. (2020) 21:1–9. 10.1186/s12931-020-01462-5.
7. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit*. (2020) 26: e928996. 10.12659/MSM.928996.
8. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 cytokine storm: what we know so far. *Front Immunol*. (2020) 11:1446. 10.3389/fimmu.2020.01446.
9. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol*. (2017) 39:517–28. 10.1007/s00281-017-0639-8.
10. Aslan, A. T., & Akova, M. (2021). Current status of therapeutic alternatives for COVID-19: A narrative review. *Le Infezioni in Medicina*, 29(3), 312. <https://doi.org/10.53854/LIIM-2903-2>.
11. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704.
12. IDSA Guidelines on the Treatment and management of patients with covid-19 <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> (erişim tarihi: 28.07.2022).
13. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/summary-recommendations/> (erişim tarihi: 28.07.2022).
14. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
15. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet* 2020; 396:313.

16. Centers for Disease Control and Prevention. Commercial Laboratory Seroprevalence Survey Data. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/commercial-lab-surveys.html> (erişim tarihi: 28.07.2022).
17. Havers FP, Reed C, Lim T, et al. Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *JAMA Intern Med* 2020.
18. Tyrrell DA, Bynoe ML. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with 62 colds. *Lancet*. 1966;287(7428):P76-77.
19. Mousavizadeh, L., & Ghasemi, S. (2021). Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection = Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*, 54(2). <https://doi.org/10.1016/J.JMII.2020.03.022>.
20. SARS-CoV-2 nucleocapsid G215C variation may explain Delta severity. (n.d.). Retrieved July 23, 2022, from <https://www.news-medical.net/news/20220211/SARS-CoV-2-nucleocapsid-G215C-variation-may-explain-Delta-severity.aspx> (erişim tarihi: 28.07.2022).
21. Petrosillo, N., Viceconte, G., Ergonul, O., Ippolito, G., & Petersen, E. (2020). COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 26(6), 729–734. <https://doi.org/10.1016/J.CMI.2020.03.026>.
22. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382:1199.
23. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708.
24. Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Euro Surveill* 2021; 26.
25. Jansen L, Tegomoh B, Lange K, et al. Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Cluster- Nebraska, November-December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70:1782.
26. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2021; 174:655.
27. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
28. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
29. Cai H, Chen Y, Chen Z, et al. Handbook of COVID-19 prevention and treatment. 1st ed. Liang T, editor. China: The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine.
30. Domingo P, Mur I, Pomar V, Corominas H, Casademont J, de Benito N. The four horsemen of a viral apocalypse: the pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19) *EBioMedicine*. 2020;58:102887. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102887.

31. Franchini M, Marano G, Cruciani M, Mengoli C, Pati I, Masiello F, et al. COVID-19-associated coagulopathy. *Diagnosis*. 2020;7(4):357–363. doi: 10.1515/dx-2020-0078.
32. Rodriguez-Morales, A. J., Cardona-Ospina, J. A., Gutiérrez-Ocampo, E., et al. (2020). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 34, 101623. <https://doi.org/10.1016/J.TMAID.2020.101623>.
33. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020; 382:2372.
34. Coomes EA, Haghbayan H. A systematic review and meta-analysis [Internet]. *Rev Med Virol* John Wiley and Sons Ltd. 2020. [cited 2021 Jan 21];30(6):1–9.
35. Lippi G, Plebani M, Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2020, 58(7): 1131-1134.
36. Zhou F, Yu T, et al., Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study, *The Lancet*, 2020, 395(10229), 1054-1062.
37. Tang N, Li D, et al., Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020, 18(4), 844-847.
38. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology* 2020; 296:E72.
39. Bao C, Liu X, Zhang H, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol* 2020; 17:701.
40. Vijayvargiya, P., Esquer Garrigos, Z., Castillo Almeida, N. E., Gurrám, P. R., Stevens, R. W., & Razonable, R. R. (2020). Treatment Considerations for COVID-19: A Critical Review of the Evidence (or Lack Thereof). *Mayo Clinic Proceedings*, 95(7), 1454. <https://doi.org/10.1016/J.MAYOCP.2020.04.027>.
41. Corman, V., Landt, O., Kaiser, M et al (2020). Detection of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) by RealTime RT-PCR. *Euro Surveill*, 25(3). doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.
42. Huang J, Song W, Huang H, Sun Q. Pharmacological therapeutics targeting RNA-dependent RNA polymerase, proteinase and spike protein: from mechanistic studies to clinical trials for COVID-19. *J Clin Med*. 2020;9(4):1131. doi: 10.3390/jcm9041131.
43. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharmacol*. 2020;889:1–9.
44. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/covid-19-rehberi.html> (erişim tarihi: 28.07.2022).
45. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:1787.
46. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020; 396:1345.

47. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2022.
48. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early remdesivir to prevent progression to severe COVID-19 in outpatients. *N Engl J Med*. 2022;386(4):305-315.
49. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569–78.
50. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Vol. 30, *Cell Research*. 2020. p. 269–271.
51. Booze, Kristen. Frequently Asked Questions for Veklury (remdesivir) [Internet]. 2021. p. <https://www.fda.gov/media/137574/download> (erişim tarihi: 28.07.2022).
52. Furuta, Y., Komeno, T., & Nakamuba T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* [Internet]. 2017;93(7):449– 63.
53. The Prevent Severe COVID-19 (PRESECO) Study - Full Text View - *ClinicalTrials.gov*. (n.d.). Retrieved August 4, 2022, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04600895>.
54. Zhou S, Hill CS, Sarkar S, et al. Beta-d-N4-hydroxycytidine inhibits SARS-CoV-2 through lethal mutagenesis but is also mutagenic to mammalian cells. *J Infect Dis*. 2021;224(3):415-419.
55. Jayk Bernal A., Gomes da Silva M.M., Musungaie D.B., et al. Molnupiravir for oral treatment of COVID-19 in nonhospitalized patients. *N. Engl. J. Med*. 2021 doi: 10.1056/NEJMoa2116044.
56. Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, Lavie CJ, Rizk Y, Forthal DN. Pharmacomodulatory therapy in COVID-19. *Drugs*. 2020;80(13):1267–1292. doi: 10.1007/s40265-020-01367-z.
57. Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 3:CD013881.
58. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Shankar-Hari M, Vale CL, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2021; 326:499.
59. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9:1407.
60. Ucciferri C, Auricchio A, Di Nicola M, et al. Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol* 2020; 2:e457.
61. Cavalli G, Larcher A, Tomelleri A, et al. Interleukin-1 and interleukin-6 inhibition compared with standard management in patients with COVID-19 and hyperinflammation: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2021; 3:e253.
62. Kyriazopoulou E, Huet T, Cavalli G, et al. Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Rheumatol* 2021; 3:e690.

63. US Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: Emergency Use Authorization for bebtelovimab. Available at: <https://www.fda.gov/media/156152/download> (erişim tarihi: 28.07.2022).
64. [https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ID%2F134578&topicKey=ID%2F127429&search=Coronavirus%20infection%20cytokine%20farm&rank=3~150&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ID%2F134578&topicKey=ID%2F127429&search=Coronavirus%20infection%20cytokine%20farm&rank=3~150&source=see_link) (erişim tarihi: 28.07.2022).
65. Shen C., Wang Z., Zhao F., Yang Y., Li J., Yuan J. Treatment of 5 critically ill patients with Covid-19 with convalescent plasma. *JAMA*. 2020;323(16):1582–1589.
66. FDA Issues Emergency Use Authorization for Convalescent Plasma as Potential Promising COVID–19 Treatment, Another Achievement in Administration’s Fight Against Pandemic. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-issuesemergency-use-authorization-convalescent-plasma-potential-promising-covid-19-treatment> (erişim tarihi: 28.07.2022).
67. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anti coagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020.
68. Liu D., Ahmet A., Ward L., et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin. Immunol*. 2013;9:30. doi: 10.1186/1710-1492-9-30.
69. Çayakar A. Klinik pratikte steroid kullanımı. *J Turk Soc Rheumatol* 2021;13:73-84.
70. <http://tihud.org.tr/uploads/content/kongre/9/9.44.pdf> (erişim tarihi: 28.07.2022).
71. Wieggers G, Reul J. Induction of cytokine receptors by glucocorticoids: functional and pathological significance. *Trends Pharmacol Sci*. 1998;19(8):317-321. doi:10.1016/s0165-6147(98)01229-2.
72. Mokra D, Mikolka P, Kosutova P, Mokry J. Corticosteroids in acute lung injury: the dilemma continues. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):4765. doi:10.3390/ijms20194765.
73. Çakır M, Çakır M. Corticosteroid Treatment Of Covid-19 Patients: When And How?. *Med J SDU* 2021; (ozelsayi-1):197-208.
74. Cano E.J., Fonseca X., Corsini C., et al. Impact of corticosteroids in coronavirus disease 2019 outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2021;159:1019–1040. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.054.
75. Ko JJ, Wu C, Mehta N, Wald-Dickler N, Yang W, Qiao R. A comparison of methylprednisolone and dexamethasone in intensive care patients with COVID-19. *J Intensive Care Med*. 2021;36:673-680. doi:10.1177/0885066621994057.
76. Darif D, Hammi I, Kihel A, El Idrissi Saik I, Guessous F, Akarid K. The pro-inflammatory cytokines in COVID-19 pathogenesis: What goes wrong? *Microb Pathog* . 2021;153:104799.
77. Sarker, H., Panigrahi, R., Hardy, E., Glover, J. N. M., Elahi, S., & Fernandez-Patron, C. (2022). Glucocorticoids Bind to SARS-CoV-2 S1 at Multiple Sites Causing Cooperative Inhibition of

- SARS-CoV-2 S1 Interaction With ACE2. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2022.906687>.
78. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EK, Wu A, Chiu RW, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol*. 2004;31:304–9.
  79. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:757–67.
  80. Cheng P.K., Wong D.A., Tong L.K., et al. Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2004;363:1699–1700. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16255-7.
  81. Wolfel R., Corman V.M., Guggemos W., et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581:465–469. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.
  82. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, COALITION COVID-19 Brazil III Investigators et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(13):1307–1316. doi: 10.1001/jama.2020.17021.
  83. Russell C.D., Millar J.E., Baillie J.K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395:473–475. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2.
  84. Angus D.C., Derde L., Al-Beidh F., et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324:1317–1329. doi: 10.1001/jama.2020.17022.
  85. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, et al. Early short-course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2114-2120.
  86. Liu Q, Zhou YH, Yang ZQ. The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy. *Cell Mol Immunol*. 2016;13(1):3-10.
  87. Chen TL, Wong WW, Chiou TJ. Hemophagocytic syndrome: an unusual manifestation of acute human immunodeficiency virus infection. *Int J Hematol*. 2003;78(5):450-452.
  88. Gao YM, Xu G, Wang B, et al. Cytokine storm syndrome in coronavirus disease 2019: a narrative review. *J Intern Med*. 2021;289(2):147-161.
  89. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034.
  90. Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F, et al. COVID-19 gone bad: a new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102573.
  91. Zha L, Li S, Pan L, et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Med J Aust*. 2020;212:416-420. Villar J, Añón JM, Ferrando C, et al. Efficacy of

- dexamethasone treatment for patients with the acute respiratory distress syndrome caused by COVID-19: study protocol for a randomized controlled superiority trial. *Trials*. 2020;21(1):717.
92. Sterne, J. A. C., Murthy, S., Diaz, J. v., et al. (2020). Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*, 324(13), 1330–1341. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.17023>.
  93. Alotaibi, N., Alroomi, M., Aboelhasan, W., et al. (2022). In-hospital mortality in SARS-CoV-2 stratified by the use of corticosteroid. *Annals of Medicine and Surgery* (2012), 80, 104105–104105. <https://doi.org/10.1016/J.AMSU.2022.104105>.
  94. Jeronimo, C. M. P., Farias, M. E. L., Val, F. F. A., et al. (2021). Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19; Metcovid): A Randomized, Double-blind, Phase IIB, Placebo-controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*, 72(9), E373–E381. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1177>.
  95. Toroghi, N., Abbasian, L., Nourian, A., et al. (2022). Comparing efficacy and safety of different doses of dexamethasone in the treatment of COVID-19: a three-arm randomized clinical trial. *Pharmacological Reports*, 74(1), 229–240. <https://doi.org/10.1007/S43440-021-00341-0>.
  96. Mora-Luján, J. M., Tuells, M., Montero, A., et al. (2021). High-Dose Methylprednisolone Pulses for 3 Days vs. Low-Dose Dexamethasone for 10 Days in Severe, Non-Critical COVID-19: A Retrospective Propensity Score Matched Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 10(19). <https://doi.org/10.3390/JCM10194465>.
  97. Tan, R. S. J., Ng, K. T., Xin, C. E., Atan, R., Yunus, N. M., & Hasan, M. S. (2022). High-Dose versus Low-Dose Corticosteroids in COVID-19 Patients: a Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. <https://doi.org/10.1053/J.JVCA.2022.05.011>.
  98. Takaki M, Ichikado K, Kawamura K, et al. The negative effect of initial high-dose methylprednisolone and tapering regimen for acute respiratory distress syndrome: a retrospective propensity matched cohort study. *Crit Care*. 2017;21(1):1–7. doi: 10.1186/s13054-017-1723-0.
  99. Lopez Zuniga MA, Moreno-Moral A, Ocana-Granados A, et al. High-dose corticosteroid pulse therapy increases the survival rate in COVID-19 patients at risk of hyper-inflammatory response. *PLoS One*. 2021;16(1) doi: 10.1371/journal.pone.0243964.
  100. Edalatfard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J*. 2020;56(6):2002808. doi: 10.1183/13993003.02808-2020.
  101. Luzzati, R., de Luca, M., Sanson, G., et al. (2022). Potential of outpatient steroid therapy in elderly patients with early COVID-19. *Aging Clinical and Experimental Research*. <https://doi.org/10.1007/S40520-022-02181-1>.

102. Li, H., Yan, B., Gao, R., Ren, J., & Yang, J. (2021). Effectiveness of corticosteroids to treat severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *International Immunopharmacology*, 100, 108121. <https://doi.org/10.1016/J.INTIMP.2021.10812>.
103. Zeng, Y., Zeng, W., Yang, B., & Liu, Z. (2022). Effectiveness of corticosteroids to treat coronavirus disease 2019 symptoms: A meta-analysis. *Medicina Clínica*. <https://doi.org/10.1016/J.MEDCLI.2022.03.013>.
104. Chen, Z., Yin, X., Tan, X., et al. (2022). Effectiveness of Systemic Corticosteroids Therapy for Nonsevere Patients With COVID-19: A Multicenter, Retrospective, Longitudinal Cohort Study. *Value in Health*, 25(5), 709. <https://doi.org/10.1016/J.JVAL.2021.12.013>.
105. Ranjbar K, Moghadami M, Mirahmadizadeh A, et al. Methylprednisolone or dexamethasone, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):337. doi:10.1186/s12879-021-06045-3.
106. Huang, R., Zhu, C., Jian Wang, et al. (2020). Corticosteroid therapy is associated with the delay of SARS-CoV-2 clearance in COVID-19 patients. *European Journal of Pharmacology*, 889, 173556. <https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2020.173556>.
107. Ebrahimi Chaharom, F., Pourafkari, L., Ebrahimi Chaharom, A. A., & Nader, N. D. (2022). Effects of corticosteroids on Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 72, 102107. <https://doi.org/10.1016/J.PUPT.2021.102107>.
108. Mahajan, L., Singh, A. P., Singla, A., & Singh, G. (2021). Role of Dexamethasone on Oxygen Requirement, Mortality, and Survival Incidence among COVID-19 Patients: Quasi-Experimental Study. *Anesthesia, Essays and Researches*, 15(1), 62. [https://doi.org/10.4103/AER.AER\\_70\\_21](https://doi.org/10.4103/AER.AER_70_21).
109. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, et al. Early short-course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2114-2120.
110. Mora-Luján, J. M., Tuells, M., Montero, A., et al. (2021). High-dose methylprednisolone pulses for 3 days vs. Low-dose dexamethasone for 10 days in severe, non-critical covid-19: A retrospective propensity score matched analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 10(19). <https://doi.org/10.3390/JCM10194465/S1>.
111. Pascual Pareja JF, García-Caballero R, Soler Rangel L, et al. Efectividad de los glucocorticoides en pacientes hospitalizados por neumonía grave por SARS-CoV-2. *Med Clin (Barc)* 2021;156(5):221–228.doi: 10.1016/j.medcli.2020.11.004.
112. García MS, Santos SSM, Cebolla BT, et al. High-dose versus low-dose corticosteroid treatment strategy in patients hospitalised with COVID-19: effect on ICU admission rate. *Rev OFIL ILAPHAR*. 2021;31(1):13–17.
113. Pinzón MA, Ortiz S, Holguín H, et al. Dexamethasone vs methylprednisolone high dose for Covid-19 pneumonia. *PLoS one*. 2021;16(5) doi: 10.1371/journal.pone.0252057.