



COVID-19 Hastalarında Oral Kortikosteroid Tedavisinin, Klinik Seyir, Hastane Yatış ve Mortalite Üzerine Etkisi

The Effect of Oral Corticosteroid Treatment on Clinical Course, Hospitalization and Mortality in COVID-19 Patients

Umay Balcı, Figen Sarıgül Yıldırım, Derya Seyman, Alper Tahmaz, Ayşegül Seremet Keskin, Kübra Demir Önder, Hande Berk Cam, Ülkü Üser, Filiz Kızılateş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Antalya, Türkiye

Özet

Amaç: COVID-19 hastalığında virüsün neden olduğu hiperinflamasyon döneminde kısa süreli ve düşük doz intavenöz kortikosteroidlerin, hastalığın ilerlemesini önlediği ve mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir. Çalışmamızın amacı hafif-orta COVID-19 pnömonisi olup oksijen ihtiyacı olmayan ve ayakta oral kortikosteroid tedavisi başladığımız hastaların klinik seyrinin, hastaneye tekrar başvuru ve mortalite oranlarının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Kasım 2020-Ocak 2021 tarihleri arasında hastanemize hafif-orta COVID-19 pnömonisi tanısıyla başvuran ve ayakta, oral sistemik KS tedavisi verilen 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; SARS-CoV-2 PCR testinin pozitif olması, akciğer bilgisayarlı tomografisinde hafif-orta COVID-19 tutulumuyla uyumlu pnömoni bulgusu olması, semptom başlangıcından itibaren yedi gün ve üzerinde süre geçmiş olması, oksijen saturasyonunun 93 ve üzerinde olmasıydı. Hastalara oral sistemik kortikosteroid olarak deksametazon 8 miligram (mg), metilprednizolon 32 mg ve metilprednizolon 40 mg verilmişti. Hasta dosyalarından ve hastane veri tabanından toplanan veriler retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 49.2 ±12 yıl ve %60'ı erkek, %40'ı kadın idi. Ortalama steroid süresi 6.76 ±2.35 gün olarak tespit edildi. Devam eden semptomlar nedeniyle hastaların %56'sı tekrar hastaneye başvurdu, %12'sine klinik ve laboratuvar kötüleşme nedeniyle hastane yatışı yapıldı, yoğun bakım yatış oranı %3 ve mortalite oranı da %2 (2/100) olarak saptandı.

Sonuç: Sonuç olarak; hafif-orta COVID-19 pnömonisinde oral kortikosteroidlerin mortalite ve morbidite üzerine etkinliği gösterilememiştir. Bu konuda iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalar ile daha sağlıklı veriler elde edilecektir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; kortikosteroid; SARS-CoV-2.

Abstract

Introduction: It has been reported that short-term and low-dose intravenous corticosteroids prevent the progression of the disease and reduce mortality during the hyperinflammation period caused by the virus in COVID-19 disease. The aim of our study is to evaluate the clinical course, hospital readmission and mortality rates of patients with mild to moderate COVID-19 pneumonia, who do not need oxygen and for whom we started outpatient corticosteroid treatment.

Materials and Methods: Patients over the age of 18 who applied to our hospital with the diagnosis of mild-to-moderate COVID-19 pneumonia and were treated with outpatient oral systemic corticosteroid were included in the study. Inclusion criteria were pneumonia finding consistent with mild to moderate COVID-19 involvement in lung computerized tomography, seven days or more from symptom onset, and oxygen saturation of 93 and above. The patients were given dexamethasone 8 milligrams (mg) methylprednisolone 32 mg, methylprednisolone 40 mg as oral systemic corticosteroid.

Results: The mean age of the patients was 49.2 ±12, and 60% of them were male. The median steroid duration was 6.76 ±2.35 days. Due to ongoing symptoms, 56% of the patients were admitted to the hospital again, 12% were hospitalized due to clinical and laboratory deterioration, the intensive care hospitalization rate was 3% and the mortality rate was 2% (2/100).

Conclusion: As a result, the effectiveness of oral corticosteroids on mortality and morbidity has not been demonstrated in mild to moderate COVID-19 pneumonia. Well-designed randomized controlled studies are needed on this subject.

Keywords: COVID-19; corticosteroid; SARS-CoV-2

Giriş

COVID-19 pandemisi, 21. yüzyılda yaşanan en ciddi sağlık sorunudur. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) virüsünün neden olduğu hastalık asemptomatik

enfeksiyondan, ölüme neden olabilecek şiddetli hastalığa kadar değişebilmektedir (1). COVID-19'un en az dört aşamalı bir hastalık olduğu anlaşılmıştır. Birinci aşama; viral replikasyon,

*Sorumlu Yazar: Umay Balcı, SBÜ Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Antalya, Türkiye

E –mail: umossdr@hotmail.com Orcid: Umay Balcı [0000-0003-2369-0692](https://orcid.org/0000-0003-2369-0692), Figen Sarıgül Yıldırım [0000-0001-8646-2203](https://orcid.org/0000-0001-8646-2203), Derya Seyman [0000-0002-7451-8537](https://orcid.org/0000-0002-7451-8537), Alper Tahmaz [0000-0001-8674-2141](https://orcid.org/0000-0001-8674-2141), Ayşegül Seremet Keskin [0000-0002-9224-4699](https://orcid.org/0000-0002-9224-4699), Kübra Demir Önder [0000-0002-4164-5118](https://orcid.org/0000-0002-4164-5118), Hande Berk Cam [0000-0002-2820-1731](https://orcid.org/0000-0002-2820-1731), Ülkü Üser [0000-0001-7966-3234](https://orcid.org/0000-0001-7966-3234), Filiz Kızılateş [0000-0002-8985-893X](https://orcid.org/0000-0002-8985-893X)

Geliş Tarihi: 18.01.2022, Kabul Tarihi: 29.04.2022

ikinci aşama; pulmoner inflamasyon, üçüncü aşama; sitokin fırtınası ve akut solunum sıkıntısı dördüncü aşama ise; yaygın çoklu organ yetmezliği ve ölümdür (2). Bu çalışmanın yapıldığı tarihte COVID-19 için güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmış spesifik bir antiviral tedavi bulunmadığından ve virüsün neden olduğu hiperinflamasyon göz önüne alındığında, kortikosteroidler, COVID-19'da tedavi seçeneklerinden birini oluşturmaktadır (3). Normalde enfeksiyon durumunda aşırı immünolojik yanıtı önlemeye yönelik akut adrenal kortikosteroid (KS) salınımının dengeleyici bir rolü olduğu bilinmektedir (4). KS'ler, anti-inflamatuar özellikleri ile çeşitli endikasyonlarda uzun yıllardır kullanılmakta olup COVID-19'un proinflamatuar fazında da etkili olabilecekleri düşünülmüş ve yapılan çalışmalar sonucunda bu grup ilaçların, COVID-19'da mortaliteyi azalttığı gösterilen ilk ilaçlar olduğu tespit edilmiştir (4-6). Sağlıklı insanlarda adrenal KS'ler anti-inflamatuar ve immün modülatuar etkiye sahiptirler. KS'ler eğer glukokortikoid reseptörüne bağlanarak kromatide glukokortikoide-cevap elemanlarını aktive eder ise genomik etkileri ortaya çıkar. KS'ler bazı etkilerini reseptöre bağlanmaksızın göstermekte ve bu genomik olmayan etki olarak tanımlanmaktadır. Anti-inflamatuar etkilerin ortaya çıkışında genomik ve genomik olmayan etkiler birbirini tamamlayıcı rol oynar (5). Genomik etkilerin ortaya çıkması için zamana ihtiyaç varken genomik olmayan etkiler hemen ortaya çıkar. COVID-19 tedavisinde KS'lerin çok hızlı ortaya çıkan genomik olmayan etkisi ön plandadır (4). Eylül 2020 başında Dünya Sağlık Örgütü COVID-19 tedavisinde KS'lerin kullanımı ile ilgili bir rehber yayınlamıştır (6). Şiddetli ve kritik COVID-19 hastalarında yedi ile 10 gün boyunca sistemik oral veya intravenöz (i.v) günlük 6 mg deksametazon veya 8 saatte bir 50 mg hidrokortizon olacak şekilde KS tedavisi için güçlü öneride bulunurken, şiddetli olmayan COVID-19 hastalarında KS tedavisinin kullanılmaması için şartlı bir öneride bulunmuştur. Ağır COVID-19 pnömonisinde rehberlerde KS tedavisi önerilmekte iken hafif orta COVID-19 pnömonisi olan hastalarda rutin KS'lerin kullanımı önerilmemektedir (6,7). Kısa süreli ve düşük doz KS tedavisi, klinik bozulma aşamasında, şiddetli olmayan COVID-19'da hastalığın ilerlemesini önleyebilir ve hastalığın ağır hastalığa dönüşme riskini azaltabilir (8). Çok sayıda hasta yükü ile karşı karşıya kalan klinisyenler, COVID-19 enfeksiyonunda tablonun ilerlemesini azaltmaya, semptomları iyileştirmeye, komplikasyon riskini azaltmaya ve ölümleri engellemeye çalışan yenilikçi

ampirik yaklaşımlar kullanmışlardır (9,10). Bu çalışmalardan yola çıkarak COVID-19'un ülkemizde pik yaptığı dönemde yatış endikasyonu olmayan hastaların artan şikayetlerle tekrar başvurduğu ve bazılarında hastane yatışı gerekliliği ve mortalite geliştiği gözlemlenmiştir ve bu hastalara rehberde yer almamasına rağmen klinisyenler tarafından ayaktan tedavide kısa süreli oral, düşük doz KS'ler başlanmıştır. Çalışmamızda; başvurularında hafif-orta pnömonisi olup, oksijen ihtiyacı olmayan, hastalığın inflamasyon evresinde olan ve ayaktan oral KS tedavisi başladığımız hastaların klinik seyirlerini hastaneye tekrar başvuru ve mortalite oranlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Kasım 2020-Ocak 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesine Sağlık Bakanlığı COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi Rehberi'ne (7) göre hafif-orta COVID-19 pnömonisi tanısıyla başvuran ve ayaktan oral sistemik KS tedavisi verilen 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri; SARS-CoV-2 PCR testinin pozitif olması, akciğer bilgisayarlı tomografisinde (BT) hafif-orta COVID-19 tutulumuyla uyumlu pnömoni bulgusu olması, semptom başlangıcından itibaren yedi gün ve üzerinde süre geçmiş olması, oksijen saturasyonunun 93 ve üzerinde olması idi. Kontrolsüz diabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT) hastaları çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların verileri, hasta dosyalarından ve hastane veri tabanından toplandı. Hastaların yaş, cinsiyet, kronik hastalıkları, başvuru semptomları, semptom süreleri, laboratuvar bulguları, tedavileri, tekrar hastane başvuruları, devam eden semptomlar nedeniyle başvuruları, hastane yatışı, yoğun bakım yatışı ve mortalite durumu olgu takip formuna kaydedildi. Hastalara oral sistemik KS olarak deksametazon 8 miligram (mg), metilprednizolon (MP) 32 mg ve MP 40 mg verilmişti. Hastalara prone pozisyonu ve solunum fizyoterapisi gibi destekleyici önlemlerin önerilmesi yanı sıra akciğer BT ve/veya laboratuvar ve klinik durumlarına göre antimikrobiyal tedavi de başlandı. Mevcut veriler retrospektif olarak değerlendirildi.

Etik Komite Onayı: Sağlık Bakanlığı ve SBÜ. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan alındı. (Karar no:2/5, Tarih:11.03.21)

İstatiksel Analiz: Veriler SPSS (ver.16) programı kullanılarak analiz edildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistikler için kategorik değişkenler, frekans ve yüzde ile sürekli

Tablo 1: Demografik ve klinik özellikler

Değişkenler (n:100)	n (%)	Ortalama±std sapma/Ortanca (min-max)
Yaş, yıl		49.2 ±12 / 49.24 (22-91)
Erkek	60 (60)	
Kadın	40 (40)	
Kronik hastalık varlığı		
HT	17 (17)	
DM	14 (14)	
KVH	5 (5)	
Obezite	4 (4)	
Allerjik astım	10 (10)	
Hematolojik malignite	2 (2)	
KOAH	1 (1)	
Semptom başlangıç süresi		8.64 ±2.71 / 8.64 (7-21)
Semptom varlığı		
Nefes darlığı	58 (58)	
Kuru öksürük	64 (64)	
Ateş	32 (32)	
Halsizlik	34 (34)	
Boğaz ağrısı	3 (3)	
İshal	3 (3)	
Tat ve koku kaybı	2 (2)	
Kas ve eklem ağrısı	22 (22)	
Bulantı	4 (4)	
Kusma	2 (2)	
Ateş düzeyi(°C)		36.54±0.67 / 36.42 (36-38.7)
Satürasyon		96.68±1.61 / 96.64 (93-100)
Nabız (atım/dakika)		94.98±11.08 / 90.5 (58-140)
Lökosit(/mm ³)		6393±2159 / 6100 (2900-15200)
Lenfosit(/mm ³)		1619±862.4 / 1400 (300-6300)
Nötrofil/lenfosit oranı		3.59±4.93 / 2.66 (0.70-46)
CRP (mg/L)		59±55 / 43 (1-258)
Kreatin(mg/dL)		0.91±0.18 / 0.90 (0.50-1.70)
ALT(U/L)		39.97±30.3 / 29 (8-190)
AST (U/L)		40.96±21.1 / 34 (10-132)
LDH(U/L)		267.22±80.4 / 254 (148-545)
D-Dimer(µ/L)		322.05±486.7 / 215.50 (20-4415)
Favipravir	99 (99)	
Hidroksiklorokin	15 (15)	
DMAH	72 (72)	
Dexametazon 8 mg	30 (30)	
Metilprednizolon 32 mg	24 (24)	
Metilprednizolon 40 mg	46 (46)	
Steroid süresi(gün)		6.76±2.35 / 6.60 (1-10)
Devam eden semptomlar ile hastane başvurusu	56 (56)	
YBÜ yatışı	3 (3)	
Hastane yatışı	12 (12)	
Mortalite	2 (2)	

CRP: C-Reaktif Protein, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **AST:** Aspartat Aminotransferaz, **LDH:** Laktat dehidrogenaz, **DMAH:** Düşük molekül ağırlıklı heparinler, **YBÜ:** yoğun bakım ünitesi

değişkenler, ortalama ve standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleriyle sunuldu. Oksijen satürasyonu, C-Reaktif Protein (CRP) ve lenfosit değerleri normallik dağılım testleri sonucu normal dağılıma uygunluk gösterdiğinden “Bağımsız T-Testi” kullanıldı. Non parametrik dağılım gösteren üç farklı tedavinin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı.

Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışma kriterlerine uyan 100 hastanın yaşlarının ortalaması 49.2 ±12 yıl ve %60’ı erkek, %40’ı kadın idi. En sık eşlik eden kronik hastalıklar HT

Tablo 2: Hastaların oksijen satürasyonu, CRP ve lenfosit değerleri ile hastane başvurusu, hastane yatışı, YBÜ yatışı ve mortalite durumunun karşılaştırılması

	Oksijen Satürasyonu (93-95)	Oksijen Satürasyonu (96-100)	p	CRP değeri (50-258)	CRP değeri (1-50)	p	Lenfosit değeri (300-1000)	Lenfosit değeri (1100-6300)	p
N(%)	18(18)	82(82)		55(55)	45(45)		21(21)	79(79)	
Devam eden semptomlar ile hastane başvurusu, (ort±std)	0.55±0.51	0.51±0.49	0.96	0.67±0.47	0.42±0.49	0.01	0.61±0.49	0.54±0.50	0.54
Hastane yatışı, (ort±std)	0.11±0.32	0.12±0.32	0.89	0.16±0.37	0.06±0.25	0.14	0.14±0.35	0.11±0.31	0.72
YBÜ yatışı, (ort±std)	0.0±0.0	0.03±0.18	0.41	0.01±0.13	0.04±0.20	0.44	0.04±0.21	0.02±0.15	0.59
Mortalite, (ort±std)	0.0±0.0	0.02±0.15	0.50	0.0±0.0	0.04±0.20	0.11	0.04±0.21	0.11±0.01	0.31

Bağımsız t-testi, YBÜ: yoğun bakım ünitesi

Tablo 3: Deksetazon 8, Metilprednizolon 32 ve 40 mg Gruplarının Karşılaştırması

	Deksetazon 8 mg	Metilprednizolon 32 mg	Metilprednizolon 40 mg	p
N	30	24	46	
Devam eden semptomlar ile hastane başvurusu, n(%)	13(43.3)	18(75)	25(54.3)	0.013
Hastane yatışı, n(%)	2(6.6)	3(12.5)	7(17.5)	0.535
YBÜ yatışı, n(%)	0(0)	0(0)	3(6.5)	0.166
Mortalite, n(%)	0(0)	0(0)	2(4.3)	0.305

Ki-kare testi, YBÜ: yoğun bakım ünitesi

(%17), DM (%14), astım (%10), kardiyovasküler hastalık (%5), obezite (%4) idi. Hastaların semptom başlangıcından hastane başvurularına kadar geçen ortalama süre 8.64 ±2.71 gündü. En sık başvuru semptomları; kuru öksürük (%64), nefes darlığı (%58), ateş (%32), halsizlik (%34), kas ve eklem ağrısı (%22), bulantı (%4) olarak görüldü. Başvurularında ortalama ateş 36.54 ±0.67 °C, oksijen satürasyon düzeyi %96.68 ±1.61 ve nabız 94.98 ±11.08 atım/dakika olarak saptandı. Hastaların demografik özellikleri Tablo-1'de gösterilmiştir. Hastaların %99'unda favipravir, %15'inde favipravir ile birlikte hidrosiklorokin ve %72'sinde düşük molekül ağırlıklı heparin kullanıldı. Deksetazon 8 mg 30 hastada, MP 32 mg 24 hastada ve MP 40 mg 46 hastada kullanıldı. Ortalama steroid süresi 6.76±2.35 gün olarak tespit edildi. Hastaların %56'sı devam eden semptomlar nedeniyle tekrar hastaneye başvurdu, %12'sine klinik ve laboratuvar kötüleşme nedeniyle hastane yatışı yapıldı, yoğun bakım

ünitesi (YBÜ) yatış oranı %3 ve mortalite oranını da %2 (2/100) olarak saptandı. Çalışmamızda mortalite seyreden iki vaka dışında bir vaka daha YBÜ'de takip edildi ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olmadı. Serviste takip edilen dokuz hasta ise düşük düzey nazal oksijen tedavisi aldı (Tablo-1). Oksijen satürasyonu %93-95 arasında olan 18 hastanın ikisinde hastaneye yatış yapıldı ve bu hastalar mortalite seyretmedi. Oksijen satürasyonu %96 ve üzerinde olan 82 hastanın 10'una hastane yatışı yapıldı ve ikisi mortalite seyretti. Oksijen satürasyonunun %93-95 arasında ya da %96 ve üzerinde olmasıyla devam eden semptomlar nedeniyle hastane başvurusu, hastane yatışı, YBÜ yatışı ve mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-2). CRP değeri 50 mg/dl'nin altında olan 55 hasta ve 50 mg/dl ve üzerinde olan 45 hasta tespit edildi. CRP değeri 50 ve üstünde olan hastalarda devam eden semptomlar ile hastane başvurusu (p=0.01) anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Hastane yatışı,

YBÜ yatışı ve mortalite açısından istatistiksel farklılık saptanmadı (Tablo-2). Lenfosit değeri $1000/\text{mm}^3$ ve altında ile $1000/\text{mm}^3$ 'ün üstünde olan hastalar arasında hastane yatışı, devam eden semptomlar ile hastane başvurusu, YBÜ yatışı ve mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo-2). Dekametazon 8 mg, MP 32 mg ve MP 40 mg tedavileri devam eden semptom ile başvuru, hastane yatışı ve mortalite açısından karşılaştırıldığında MP 32 mg grubunda devam eden semptomlar ile hastane başvurusu istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.013$). Hastane yatışı ve mortalite açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo-3).

Tartışma

COVID-19 tedavisinde çalışmanın yapıldığı tarih itibariyle spesifik tanımlanmış bir antiviral ajan olmadığından, hastalığın ciddiyeti ve mortalitesi aşırı immün yanıtla ilişkili olduğu göz önüne alındığında KS'ler, güvenilirliği ve etkinliğine dair net bir kanıt olmadığı halde pandeminin ilk günlerinden beri yaygın olarak uygulanmaktadır (3). Yaptığımız literatür incelemelerinde semptomatik ayaktan takip edilen COVID-19 hastalarında, KS'lerin tedavideki etkinliği ve güvenilirliğinin değerlendirildiği prospektif randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Retrospektif ayaktan çoklu tedavi değerlendirme çalışmaları ve yatan hastalarda KS tedavi çalışmaları bulunmaktadır (2,3,10). Erken ayaktan COVID-19 tedavisinin değerlendirildiği bir çalışmada 12 ve 89 yaş aralığında toplam 922 hasta alınmış (10). Ortalama yaşın 50.5 ± 13.7 yıl ve %61.6'sı kadın olduğu bu çalışmada; 50 yaş üstü ve komorbiditesi olan 320 hastaya ayaktan KS içeren tedavi verilmiş. Çoklu erken ayaktan tedavi rejiminde SARS-CoV-2'ye karşı antiviral aktiviteye sahip en az iki ajan (çinko, hidroksiklorokin, ivermektin) ve bir antibiyotik (azitromisin, doksisisiklin, seftriakson) ile birlikte inhaler budesonid, deksametazon 8 mg intramuskuler (i.m), folat, tiamin kullanılmış. Hastane yatışı ve ölüm sırasıyla 6/320 (%1.9) ve 1/320 (%0.3) olarak bulunmuş. Bu çalışma ile erken ayaktan deksametazon 8 mg i.m'nin de dahil olduğu tedavi ile riskli hastalarda hastane yatışı ve mortalitenin daha düşük olduğu tespit edilmiş. Yüksek riskli hastalarda mortalitede %90'ın üzerinde azalma olduğu saptanmış. Brezilya'dan yapılan bir çalışmada da hastane yatış endikasyonu olmayan (oksijen satürasyonu>92) 40 yaş üstü komorbiditesi olan hastalarda erken ayaktan tedavi protokolü geliştirilmiş (2). Semptom başlangıcından itibaren altı günün üzerinde süre

geçen hastalarda prednizolon 1 mg/kg oral, maximum 80 mg/gün beş gün kullanılmış. KS tedavisi almayan grupta hastaneye yatış gerekliliği %24 iken KS'li tedavi grubunda yatış gerekliliği %10 saptanmış ve mortalitenin daha az olduğu belirtilmiş. Ciddi yan etki saptanmamış ve KS'li tedavinin erken ayaktan tedavi verilen hastalarda etkili ve güvenli olduğu bildirilmiş (2). Çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda hastaneye yatış oranı %12 ve mortalite oranı %2 saptanmıştır. Hu ve ark. (8) yaptığı çalışmada 18 yaş üstü hafif-orta COVID-19 pnömonisi olan hastalardan klinik progresyon düşünülen 28 hastaya MP tedavisi verilmiş, MP verilmeyen 44 hasta kontrol grubu olarak alınmış. MP tedavi grubunda yüksek ateş, nefes darlığı, lenfopeni ve laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmış. Minimum MP süresi ve dozu 4.5 gün ve 140 mg, maximum süre ve doz 10 gün 400 mg olarak verilmiş. Çalışma sonucunda bütün hastalar sekelsiz taburcu edilmiş. Viral klirens açısından farklılık görülmemiş ve radyolojik düzelme ve CRP değerinde düşüş MP tedavi grubunda anlamlı bulunmuş. Bu bulgularla kısa süreli ve düşük doz MP tedavisinin klinik progresyonu azaltabileceği belirtilmiş (8). Keller ve ark.'nın çalışmasında (11) ise; başvurudan sonra 48 saat içinde KS'le tedavi edilen 140 hasta hiç KS almayan 1666 hasta ile karşılaştırılmış. KS'in erken kullanımının çalışmanın birincil sonuçları olan hastane mortalitesi ve mekanik ventilasyon oranları üzerine olumlu etkisi olmadığı saptanmış. Subgrup analizinde CRP düzeyi 20 mg/dl'nin üzerinde olan KS alan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde hastane mortalitesi ve mekanik ventilasyon ihtiyacı düşük bulunmuş. Bu durum CRP'nin sitokin fırtınası sendromunda belirgin şekilde yükselmesi ile ilişkilendirilmiş ve KS tedavisi ile CRP yüksek hastalarda daha iyi sonuçlar alınabileceği belirtilmiş. Daha düşük CRP'ye sahip hastaların sitokin fırtınası sendromuna sahip olma olasılığı daha düşük olduğu ve KS tedavisi ile faydadan çok daha fazla zarar görebileceği belirtilmiş. Bizim çalışmamızda da CRP değeri 50'nin üstünde olan hastalarda devam eden semptomlar ile hastane başvurusu daha yüksek bulundu. Bu durum inflamasyon ve sitokin fırtınasında CRP artışı ile açıklanabilir ve bu hastaların nispeten daha ağır hastalar olduğu söylenebilir. Beş çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde oksijen tedavisi gerekmeyen hastalarda KS kullanımı ile mortalite daha yüksek bulunmuş (12). Bu metaanalizde mortalite yüksek bulunsada entübasyon ve mekanik ventilasyon oranı KS grubunda daha düşük bulunmuş. Sonuç olarak, oksijen desteğine ihtiyaç duymayan

hastalarda KS tedavisinin rutin kullanımını önermemişler. KS tedavisi ile ilgili yapılmış en önemli çalışma RECOVERY çalışması olmuştur (13). Bu çalışmada yatan hastalarda 2104 hastaya 6 mg/gün dozunda 10 gün deksametazon verilmiş, 4321 hasta kontrol grubu olarak izlenmiş. Araştırmacılar oksijen tedavisi gerektiren, özellikle mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda deksametazon tedavisi ile 28 günlük mortalite ve hastanede kalış sürelerinde anlamlı azalma olduğunu bildirmişlerdir. Oksijen tedavisi almayan hastalarda ise gerek mortalite gerekse de hastanede kalış süreleri üzerine olumlu bir etki saptanmamış ve olası yan etkilerden dolayı önerilmemiş. RECOVERY çalışmasında oksijen ihtiyacı olan grupta oksijen satürasyonu düzeyi belirtilmemiştir. Çalışmamızda oksijen satürasyonu %93-95 arasında olan 18 hastanın ikisine hastane yatışı yapıldı ve mortalite saptanmadı. Oksijen satürasyonu %96 ve üzerinde olan 82 hastanın 10'una hastane yatışı yapıldı ve iki hasta mortal seyretti. Ancak bu iki grubun sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda mortal seyreden iki vaka dışında bir vaka daha YBÜ'de takip edilmiş fakat mekanik ventilasyon ihtiyacı olmamıştır. Serviste takip edilen dokuz hasta ise düşük düzey nazal oksijen tedavisi almıştır. Bu sonuç, ayaktan başlanan oral KS tedavisinin, inflamasyonu yeterli düzeyde baskılayamadığı ve morbidite ve mortaliteyi engellemediğini göstermiştir. Aşırı inflamatuvar yanıtın erken evresinde verilen KS'lerin etkisinin araştırıldığı çalışmada LDH değeri hastalık progresyonu için prediktif marker olarak kabul edilmiş ve LDH düzeyleri iki kat ve üzerinde olanlar geç evre olarak tanımlanmış (14). KS tedavisi verilen hastalarda invaziv mekanik ventilasyon oranı (%10.6), kontrol grubuna (%33.3) göre anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuş ve aşırı inflamasyonun erken evresindeki hastaların kısa süreli, düşük-orta doz KS tedavisinden fayda görebileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda LDH düzeyinden bağımsız olarak KS tedavisi verildi ve ortalama LDH düzeyini 267.22 ± 80.4 U/L olarak normal düzeyde saptandı. Çalışmamızda klinisyenler tarafından en çok (%70) MP tercih edilmiştir. COVID-19 tedavisinde deksametazon ve MP'nin eşit etkinlikte olduğu bildirilmesine rağmen klinisyenler tarafından en çok MP'nin tercih edilmesinde MP'nin akciğer dokusuna daha iyi penetrasyonu ve yarı ömrünün daha uzun olmasının ana nedenler olduğunu düşünmekteyiz (15-17). Ranjbar ve ark. (18) yatan ciddi COVID-19 hastalarında yaptığı bir çalışmada i.v MP (2 mg/kg günlük doz 5 gün sonra azaltılarak toplam 10 gün) i.v dexametazon (6 mg/gün 10 gün) ile

karşılaştırılmış ve MP ile daha iyi klinik sonuçlar alındığı belirtilmiştir. Bu çalışmada MP ile mekanik ventilasyon ihtiyacı, hastane yatış süresi ve mortalite anlamlı düşük bulunmuş. Ayaktan verilen KS tedavisinde deksametazon ve MP tedavilerinin karşılaştırma çalışması bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda dexametazon 8 mg, MP 32 ve 40 mg tedavileri karşılaştırıldığında MP 32 mg ile devam eden semptomlar ile tekrar hastane başvurusu istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Mortalite ve hastane yatışı açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Bu hastalarda deksametazon 8 mg ve MP 40 mg tedavi rejimleri arasında; devam eden semptomlar ile hastane başvurusu, hastaneye yatış, mortalite açısından fark olmadığı saptandı. Çalışmamızın sınırlamaları; hasta sayısının gruplar arasında hastaneye yatış ve mortalite farkını göstermek açısından az olması, pandemi döneminde olduğumuz için maalesef kontrollü randomize bir çalışma olmaması, retrospektif planlanmasıdır.

Sonuç

Sonuç olarak; oksijenizasyon, CRP ve lenfosit düzeylerine göre KS'nin ayaktan hastalarda; hastaneye yatış, YBÜ yatış ve mortalite üzerine olumlu etkisi saptanmamıştır. Çalışmamızda sadece başvuru anında CRP düzeyi 50 mg/dL'den yüksek olan hastaların devam eden semptomlar ile hastaneye başvurusunun anlamlı düzeyde yüksek saptanması inflamasyona sekonder gelişen CRP artışına oral KS'lerin etkili olmadığını düşündürmektedir. Hafif orta COVID-19 pnömonisinde oral KS'lerin mortalite ve morbidite üzerine etkinliği gösterilememiştir. Bu konuda iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalar ile daha sağlıklı veriler elde edilecektir.

Etik Onam: Sağlık Bakanlığı ve SBÜ. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alındı. (Karar no:2/5, Tarih:11.03.21)

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu çalışma için herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Yazar Katkıları: Materyaller, Veri Toplama ve/veya İşleme: U.B., F.S., D.S., A.T., A.S.K., K.D.Ö., H.B.Ç., Ü.Ü., F.F., Konsept, Tasarım, Denetim, Analiz ve yorumlama, Kritik İnceleme, Yazma – İnceleme ve Revizyon: U.B., F.S., D.S., Literatür Taraması, Yazma-Orijinal Taslak, Yazılım ve Görselleştirme Desteği:U.B.

Kaynaklar

1. Garcia FL. Immune response, inflammation and the clinical spectrum of COVID-19. *Front Immunol* 2020;11:1441.
2. Fonseca SNS, Sousa AQ, Wolkoff AG, Moreira MS, Pinto BC, Takeda CFV, et al. Risk of hospitalization for COVID-19 outpatients treated with various drug regimens in Brazil Comparative analysis, *Travel Med Infect Dis* 2020; 38:101906.
3. Shuto H, Komiya K, Yamasue M, Uchida S, Ogura T, Mukae H, et al. A systematic review of corticosteroid treatment for noncritically ill patients with COVID-19. *Scientific Reports* 2020;10:20935.
4. Çakır M, Çakır M. COVID-19 Hastalarında Kortikosteroid Tedavisi: Ne Zaman ve Nasıl? *Derleme / SDÜ Tıp Fak Derg* 2021:(özelsayfı-1):197-208
5. Solinas C, Perrab L, Aiello M, Migliori E, Petrosillo N. A critical evaluation of glucocorticoids in the management of severe COVID19. *Cytokine Growth Factor Rev* 2020;54:8-23.
6. WHO Living guidance, Corticosteroids for COVID-19, 2 September 2020. [https://apps.who.int/iris/handle/10665/334125.\(DoA:14.10.21\)](https://apps.who.int/iris/handle/10665/334125.(DoA:14.10.21)).
7. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 (Sars-Cov-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi. 9 Eylül 2020. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39061/0/covid19rehberieriskinhastatedavisipdf.pdf> (ET:14.10.2021).
8. Hu Z, Lv Y, Xu C, Sun W, Chen W, Peng Z, et al. Clinical Use of Short-Course and Low-Dose Corticosteroids in Patients With Non-severe COVID-19 During Pneumonia Progression. *Front Public Health* 2020; 8:355.
9. Janowitz T, Gablenz E, Pattinson D, Wang TC, Conigliaro J, Tracey K, et al. Famotidine use and quantitative symptom tracking for COVID-19 in non-hospitalised patients: a case series. *Gut* 2020; 69:1592-1597.
10. Procter BC, Ross C, Pickard V, Smith E, Hanson C, McCullough PA. Clinical outcomes after early ambulatory multidrug therapy for high-risk SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *Rev Cardiovasc Med* 2020; 21(4):611-614.
11. Keller MJ, Kitsis EA, Arora S, Chen J, Agarwal S, Ross MJ, et al. Effect of Systemic Glucocorticoids on Mortality or Mechanical Ventilation in Patients With COVID-19. *J Hosp Med* 2020; 15(8):489-493.
12. Pasin L, Navalesi P, Zangrillo A, Kuzovlev A, Likhvantsev V, Hajjar LA, et al. Corticosteroids for Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Different Disease Severity: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2021; 35:578-584.
13. Recovery Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021; 384:693-704.
14. Li Y, Zhou X, Li T, Chan S, Yu Y, Ai J, et al. Corticosteroid prevents COVID-19 progression within its therapeutic window: a multicentre, proof-of-concept, observational study. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9(1):1869-1877.
15. Cano EJ, Fuentes XF, Campioli CC, O'Horo JC, Saleh OA, Odeyemi Y, et al. Impact of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Outcomes Systematic Review and Meta-analysis, *Chest* 2021;159(3):1019-1040.
16. Paassen JV, Vos JS, Hoekstra EM, Katinka MI, Neumann KMI, Boot PC, et al. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes *Critical Care* 2020; 24(1):696.
17. Braude AC, Rebeck AS. Prednisone and methylprednisolone disposition in the lung. *Lancet* 1983;2(8357):995-997.
18. Ranjbar K, Moghadami M, Mirahmadizadeh A, Fallahi MJ, Khal V, Reza Shahriarirad R, et al. Methylprednisolone or dexametazon, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients:a triple blinded randomized controlled trial. *BMJ Infectious Diseases* 2021; 311:1-8.