T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Dr. Öğr. Üyesi Bilkay SEREZ KAYA

COVID-19 TANILI HASTALARDA SİSTEMİK STEROİD KULLANIMI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Tuğberk TÜRKOĞLU

EDİRNE-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimleriyle bana destek olan değerli tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Bilkay Serez Kaya'ya, klinik eğitimimdeki katkılarından dolayı tüm Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma, eşim Dr. Gizem Türkoğlu'na, tezimin hazırlanması sürecinde desteğini esirgemeyen aileme, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve servis çalışanlarına katkılarından dolayı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

- **SARS-CoV-2 GENEL BAKIŞ** 4
- **COVID-19 PATOGENEZİ** 5
- **SEMPTOMLAR VE KLİNİK SEYİR** 12
- **LABORATUVAR BULGULARI** 16
- **RADYOLOJİK BULGULAR** 16
- **TEDAVİ** 17

GEREÇ VE YÖNTEMLER 24

BULGULAR 27

TARTIŞMA 44

SONUÇLAR 54

ÖZET 56

SUMMARY 58

KAYNAKLAR 60

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

ACE2 : Anjiotensin Dönüştürücü Enzim 2

AF : Atriyal Fibrilasyon

ARDS : Akut Respiratuar Distres Sendromu

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CIRCI : Ciddi Hastalık İlişkili Göreceli Kortikosteroid Eksikliği

CK : Kreatin Kinaz

COVID-19 : Koronavirüs Hastalığı 2019

CRP : C Reaktif Proteini

DAMP : Hasar İlişkili Moleküler Patern

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

FKBP2 : FK506 Bağlayıcı Protein 2

GISAID : Küresel İnfluenza Verilerini Paylaşma Girişimi

hsp70 : Isı Şok Protein 70

hsp90 : Isı Şok Protein 90

ICTV : Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi

IFN : İnterferon

IgA : İmmünglobulin A

IgG : İmmünglobulin G

IgM : İmmünglobulin M

IL : İnterlökin

KAH : Koroner Arter Hastalığı

KBY : Kronik Böbrek Yetmezliği

KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LDH : Laktat Dehidrogenaz

MAS : Makrofaj Aktivasyon Sendromu

MERS-CoV : Ortadoğu Solunum Sendromu Koronavirüs

MODS : Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu

MS : Multiple Skleroz

MyD88 : Miyeloid Farklılaşma Birincil Yanıtı 88

NK : Natural Killer

NR3C1 : Nükleer Reseptör Alt Ailesi 3 Grup C Üye 1

NR3C2 : Nükleer Reseptör Alt Ailesi 3 Grup C Üye 2

PAMP : Patojen İlişkili Moleküler Patern

PNL : Polimorf *nüveli lökosit*

PRR : Kalıp Tanıma Reseptörleri

RBD : Reseptör Bağlama Alanı

RIG-I : Retinoik Asitle İndüklenebilir Gen 1

RLR : RIG-I Benzeri Reseptör

RNA : Ribonükleik Asit

SARI : Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonu

SARS-CoV : Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs

SARS-Cov-2 : Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2

STAT1 : Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon 1 Aktivatörü

SVH : Serebrovasküler Hastalık

TNF-α : Tümör Nekroz Faktör alfa

GİRİŞ VE AMAÇ

COVID-19 salgını 2019 yılı aralık ayının sonlarına doğru Çin'in Wuhan şehrinde pnömoni vakaları şeklinde başlamış ve hızla tüm dünyaya yayılmıştır (1). Türkiye'de ilk vakanın tespit edildiği 11 Mart 2020 tarihi aynı zamanda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandeminin de ilan edildiği tarih olmuştur.

SARS-CoV-2 virüs enfeksiyonunun neden olduğu COVID-19 olarak adlandırılan hastalık, ortalama dört ila beş günlük bir kuluçka döneminden sonra kişiden kişiye değişen şiddette hastalık yapabilir. COVID-19 asemptomatik olarak geçirilebileceği gibi pnömoni, sepsis, ağır akut solunum yolu enfeksiyonu (SARI), akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ve multi organ yetmezliği gibi şiddetli klinik tablolarla seyredebilir. Hatta mortalite ile sonuçlanabilir. COVID-19 hastalığında insandan insana bulaşma damlacık yoluyla gerçekleşir. Hastalık, solunum salgılarındaki virüsün solunması veya mukoza ile teması ile bulaşmaktadır (2). Hastalar genellikle ateş, öksürük, dispne, miyalji ve baş ağrısı gibi tipik semptomlarla başvursalar da ishal, karın ağrısı, burun akıntısı, anosmi ve mide bulantısı gibi atipik şikayetler de görülebilir (3).

Hastalığın erken evrelerinde antiviral immün yanıt virüsün ortadan kaldırılmasını sağlarken, aşırı inflamatuar yanıt akciğer hasarına yol açar. Akciğer hasarı epitel, interstisyum, endotel seviyesinde başlar. Nötrofil kaynaklı eksüdatif yanıt ve makrofajların aktiviteleri sürfaktanı azaltır, bu da alveolün işlevsel özelliğinin ve oksijenizasyonun bozulmasına yol açar. Enfekte hücrelerin artıkları, sitokin fırtınası olarak adlandırılan tümör nekroz faktör alfa (TNF-α), interlökin (IL) 1 ve IL 6 gibi inflamatuar sitokinleri serbest bırakır (4).

İkinci aşamada, aşırı virüs replikasyonu, ACE2 (Anjiotensin dönüştürücü enzim 2) yoluyla sitotoksisiteye yol açar. Ardından immün siklusun aktivasyonu ve inflamatuar durumun alevlenmesi meydana gelir. Bu aşamada hastada, CD4, CD8 ve NK hücrelerinde azalma ile lenfopeni gelişir. Sitokin fırtınası yaygın vasküler inflamasyona, masif embolilere, şoka, hipotansiyona ve nihayetinde organ yetmezliğine ve ölüme yol açar (5).

Pandeminin ortaya çıktığı ilk dönemlerde tedavi konusunda etkin bir ajanın ve aşıların olmaması nedeniyle mortalitenin yüksek olduğu izlendi. SARS-CoV-2 nedenli gelişen pnömoni, ARDS ve makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gibi birçok mortal durumun engellenmesine ve tedavinin başarısının arttırılmasına yönelik fikir ve öneriler, sürecin ilerlemesi ile ortaya çıkmaya başladı. Dünyada ve Sağlık Bakanlığının rehberlerinde belirtilen olgu tanımlarına göre, özellikle orta-ağır pnömonili, oksijen ve mekanik ventilasyon desteği gereken hastalarda, hastalık şiddetini azaltmak ve mortaliteyi önlemek için tedavi çalışmaları sürdürüldü. 2020 yılının son dönemlerinde ise yapılan randomize kontrollü çalışmalar sonrasında COVID-19'da özellikle oksijen ihtiyacı olan solunum yetmezliği, ARDS ve ağır pnömoni gibi çeşitli şiddetli hastalık durumlarında steroid kullanımı gündeme gelmeye başladı ve Sağlık Bakanlığı rehberlerinde öneri olarak yer aldı (6, 7).

Çalışmamızda pandeminin başlandığı ilk yıl olan 2020'de, pandemi servislerimizde yatırılan COVID-19 hastalarına verilen sistemik steroid tedavi rejimlerini ve bu rejimlerin hastane yatış süresi, oksijen ihtiyacı, yoğun bakım ihtiyacı gelişimi ve mortalite üzerindeki etkilerini retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

COVID-19, ilk olarak 2019'un sonlarında Çin'in Wuhan şehrinde deniz ürünleri ile ilgili satış yapan bir pazar yerinde, sebebi bilinmeyen pnömoni vakaları olarak ortaya çıkmıştır. 2020 yılının ilk çeyreğinde ise Doğu Asya ve Avrupa'ya hızla yayılmıştır (1).

Küresel İnfluenza Verilerini Paylaşma Girişimi (GISAID) tarafından 12 Ocak 2020 tarihinde hazırlanan ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "2019 yeni koronavirüs" (2019-nCoV) olarak yayınlanan viral dizi veri tabanında virüsün genom dizisi belirlenerek paylaşılmıştır (8). Hastalığa 11 Şubat 2020'de DSÖ tarafından COVID-19 ismi verilmiş ve aynı tarihte neden olan etken Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi (ICTV) tarafından SARS CoV-2 olarak adlandırılmıştır (9, 10). 11 Mart 2020'de DSÖ tarafından pandemi ilan edilmiştir (11).

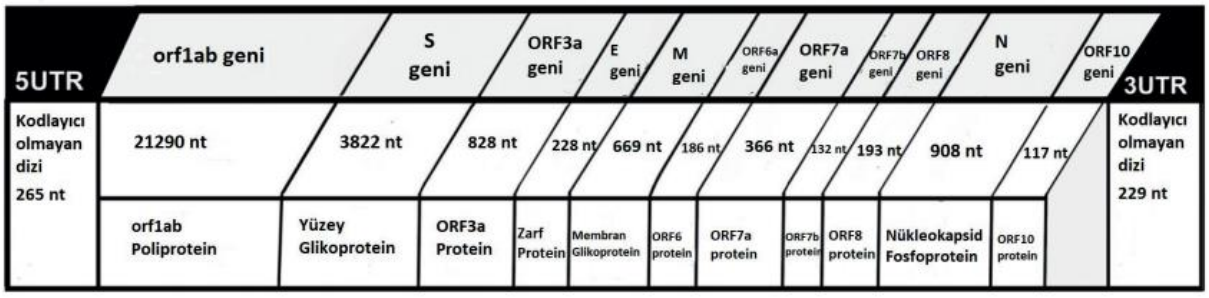
Virüs, pozitif bireylerden, öksürme, hapşırma veya konuşma sırasındaki damlacıklar yoluyla çevreye saçılmakta ve mukozal yüzeylere temas ile bulaşmaktadır. Ayrıca virüsün temas ettiği yüzeylere dokunulması sonrasında ellerin ağız, göz, burun gibi organların mukozasına temas etmesi ile de bulaş gerçekleşebilmektedir (12).

SARS-CoV-2, Betacoronaviruslerin bir alt grubunda bulunmaktadır (13). Koronavirüslerin büyük bir kısmı kendini sınırlamakta ve hafif solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Ancak SARS-CoV, SARS-CoV-2 ve MERS-CoV gibi tipleri ARDS, ishal, şok, şiddetli böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, çoklu organ yetmezliği sendromu (MODS) gibi pulmoner ve ekstrapulmoner sorunlara neden olmaktadır (14).

SARS-CoV-2 GENEL BAKIŞ

Koronavirüsler Nidovirales takımı, Coronaviridae ailesi, Orthocoronavirinae alt grubunun bir üyesidir. İnsanlarda ve hayvanlarda solunumsal, nörolojik ve gastroenterolojik birçok hastalığa sebep olabilen zarflı virüslerdir. RNA yapıları pozitif polariteli ve tek zincirden meydana gelmektedir (15). RNA virüsleri içinde en büyük genom içeren gruptur ve genom boyutları 26-32 kb arasındadır (16). Başlıca genetik özelliklerinden dolayı 4 gruba ayrılırlar. Bunlar Alfakoronavirüs (α-CoV), Betakoronavirüs (β- CoV), Gammakoronavirüs (γ- CoV) ve Deltakoronavirüstür (δ- CoV) (17). Koronavirüslerin 7 farklı türü insanlarda hastalık yapabilmektedir. İnsanlar dışında da birçok memelide hastalık oluşturabilmektedirler (1).

SARS-CoV-2'nin genom yapısının 29.903 nükleotit içerdiği gösterilmiştir. Bu genomik yapı SARS-CoV-2 ile ilgili patojenite ve virülans faktörleri gibi çeşitli konularda bilgi sağlamaktadır (18). SARS-Cov-2 genomunun 29903 nükleotitlik yapısı Şekil 1'de verilmiştir (19).



Şekil 1. SARS-CoV-2 genomunun 29.903 nükleotitlik yapısı

Virüslerin patogenezinde ve virülansta başlıca yapısal proteinler ve spike (S), zarf (E), membran (M) ve nükleokapsid (N) proteinleri rol oynamaktadır (20). S glikoproteininin patogenezde virüsün konakçı hücreye bağlanmasında önemli bir rolü mevcuttur. S glikoprotein SARS-CoV-2'nin ACE2 reseptörüne bağlanmasına yardım eder ve virüsün hücreye girişi için önemli bir rol alır. Bu sebeple membran füzyonuna neden olan başlıca protein olduğu doğrulanmıştır (21, 22). Aşı ve tedavi gelişiminde en önemli yapı S proteinidir. S proteini nötralizan antikorların asıl etki yeridir. Nükleokapsid (N) proteini ise SARS-CoV'da viral RNA ya bağlanarak replikasyon aşamasında görev almaktadır. Tomurcuklanma, zarf oluşum ve viral yapının sağlamlaştırılmasında ise M proteini görev almaktadır. SARS-CoV'da immün

patoloji aktivasyonuna ise E proteininin neden olduğu gösterilmiştir (23). Ancak COVID-19'da bu yapısal proteinlerin işlevleri henüz tam olarak belirlenememiştir.

MERS-CoV'un, SARS-CoV-2 ve SARS-CoV'dan daha patojenik olabileceği, patojenite açısından SARS-CoV-2 ve SARS-CoV'un ise birbirine daha benzer olabileceği görülmektedir (24). Bu üç türün viral yük dağılımı arasında farklılıklar bulunmaktadır. COVID-19'lu hastalarda maksimum viral yük hastalığın ilk günlerinde çok yüksektir ve zamanla azalmaktadır. Ancak MERS-CoV'un viral yükü yaklaşık 14 günde pik noktasına ulaşırken, SARS-CoV'da bu sürenin yaklaşık 10 gün olduğu düşünülmektedir (25). COVID 19'lu hastalardan, hastalığın başlangıç günlerinde alınan üst solunum yolları örneklerindeki viral yükteki yükseklik, bulaştırıcılık riskinin de yüksek olduğunu düşündürmektedir (26).

COVID-19 PATOGENEZİ

COVID-19'un seyrini kısaca 3 aşamada inceleyebiliriz. Bunları başlıca viremi evresi, akut evre ve iyileşme evresi olarak belirtebiliriz (27). İlk aşamada virüs konak hücre içine girer. Hücre içindeki döngüsünü tamamlayarak burada çoğalır ve hedef hücrelere salınır. Bu da alveol epiteli gibi parankimal hücrelerin hasar görmesine ve dokuda yapısal bozulmalara neden olur. Bu süreçte, çok sayıda patojenle ilişkili moleküler patern (PAMP) ve hasarla ilişkili moleküler patern (DAMP) molekülleri salınır. Bu moleküllerin salınma amacı doğal immün cevabı uyarmak, inflamasyonu başlatmak, sitokin, kemokin, proteaz ve serbest oksijen radikali salmaktır. Bunun sonucunda ise ARDS, sepsis ve MODS oluşmaktadır (20). COVID-19 pnömonisi klinik ve patolojik bulgular açısından SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonları ile benzerlikler göstermektedir. Bunlardan başlıcaları diffüz alveolar hasar, yamalı infiltrasyonlar, venöz konjesyon, bilateral alveolar ödem ve alveolar hemorajidir. Hastalığın iyileşme döneminde ise inflamatuar yanıt azalmaya başlar. Hasar gören doku ve organların bir kısmı iyileşir, bir kısmında fibrozis gelişir. Hastaların bir kısmında ise kalıcı inflamasyon, immün supresyon ve katabolizma sendromu gibi kronik aşamaya ilerleyiş başlar (28, 29). COVID-19'da SARS-CoV-2'nin direkt sitopatik etkisinin ve SARS-CoV-2'nin sebep olduğu aşırı immün yanıtın, organlarda meydana gelen patolojik değişikliklerden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte COVID-19'da aşırı immün yanıtın direkt sitopatik etkiden daha önemli rolü olduğu düşünülmektedir. COVID-19 hastalarında viral yükün hastalığın erken döneminde daha yüksek olduğu görülmüştür (25). COVID-19'da ilk semptomun görülmesinden sonra hastaneye başvuru için ortalama 7 gün, ARDS gelişimine kadar ortalama

9 gün ve yoğun bakım ünitesine yatana kadar ortalama 10,5 gün geçtiği gösterilmiştir (30). Hastalarda klinik kötüleşmenin görüldüğü zaman aralıklarında hastaların viral yüklerinin azaldığı ve aşırı immün yanıt ile birlikte yüksek seyreden sitokin seviyelerinin olduğu gösterilmiştir. Hastalarda ciddi akciğer hasarına aşırı immün yanıtın sebep olduğu ortaya konmuştur (24). Virüs ve konakçı arasındaki etkileşim ve immün patolojik mekanizmalar aşağıda daha ayrıntılı bir şekilde anlatılmıştır.

SARS-CoV-2 Konakçı Hücre Girişi

Virüs ve hedef konak hücreler arasındaki etkileşim koronavirüs bulaştırıcılığı ve patogenezinin temelini oluşturur (31). İlk aşamada reseptör tanıma ve hücreye giriş yer alır. Bu virüsün enfekte etme yeteneğinin temel belirleyicisidir. SARS-CoV-2'nin insanlar arasında çok bulaşıcı olmasında ve ciddi hastalık yapabilmesinde, ACE2 ile olan bağlanma özelliğinin rol oynadığı öne sürülmüştür (32). Koronavirüs konak hücrede öncelikle hedef hücreye bağlanır. Bu aşamada reseptör etkileşimleri, proteazlar ve S proteini görev alır. İlerleyen aşamalarda ise virüs kendi genomunu konakçı hücre sitoplazmasına entegre eder ve konak hücre içinde çoğalmaya başlar (33). SARS-CoV-2 ve SARS-CoV'un ACE2 ile olan reseptör bağlama alanları (RBD) birbirine çok benzerdir. Ancak SARS-CoV RBD ile karşılaştırıldığında, SARS-CoV-2 RBD'deki bir ACE2 bağlama bölgesi daha kompakt bir yapıya sahiptir. Ayrıca; SARS-CoV-2 RBD'deki birkaç kalıntı değişikliği, RBD-ACE2 arayüzündeki iki virüs bağlama noktasını stabilize eder. SARS-CoV-2 RBD'nin bu yapısal özellikleri, ACE2 bağlama afinitesini artırır (21, 34).

ACE2 insanda çeşitli dokularda bulunmaktadır. Özellikle akciğer ve ince barsak epiteli ACE2 yönünden zengindir. Bunun dışında kalp ve böbrek gibi dokularda da bulunmaktadır (35, 36). Bu bilgiler ışığında COVID-19'un akciğer dışı bulgularında da ACE2'nin önemli bir rolü olduğu anlaşılmaktadır (36). COVID-19 ile enfekte olan kişilerde çoklu organ yetmezliği görülme sebebi, tüm organların vasküler endotelyal hücrelerinde ve düz kas hücrelerinde ACE2 ekspresyonu olmasından kaynaklı olabilir (37). Yapılan çalışmalarda COVID-19'un miyokard hasarı ile seyredebildiği ve hastaların %7-23'ünde miyokard hasarı görüldüğü bildirilmiştir. Miyokard hasarı ile seyreden hasta popülasyonunda ise mortalite riskinin arttığı belirtilmiştir (38). Daha sonra yapılan çalışmalarda ise kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda ACE2 ekspresyonu arttığından, SARS-CoV-2 için hedef hücre olma özelliği de taşıyabileceği gösterilmiştir (39).

SARS-CoV-2'nin Doğrudan Sitopatik Etkisi

Virüs hedef hücreleri enfekte ettikten sonra burada çoğalabilir ve bu şekilde yaşamını idame ettirebilir. Tek pozitif sarmallı diğer RNA virüslerine benzer bir yaşam siklusu olduğu düşünülmektedir (40, 41). Virüs hücre dışına salınmadan önce endoplazmik retikulumda virüs parçacıkları oluşturur ve replikasyonunu tamamlar. Buna hedef hücre hasarı da eşlik eder. SARS-CoV-2 enfekte ettiği hücrelerde sitopatik bir süreç başlatabilir. Bundan dolayı anti-viral tedaviye ne kadar erken başlanırsa hastalığın ilerleyişi yavaşlatabilir ve mortalitede azalma sağlanabilir (42). İmmünitede görevli hücreler SARS-CoV-2 ile enfekte olduklarında, bağışıklığın doğal süreci olan immün hücre hareketleri ile virüsün tüm vücuda yayılmasına ve sistemik bir enfeksiyon sürecinin başlamasına sebep olabilir. SARS-CoV-2'de yapılmış patolojik çalışmalar sitokin aktivasyonu sonrası ortaya çıkan yaygın hasarın immün sistemde de meydana gelebileceğini ve lenfoid organların atrofiye gidebileceğini düşündürmektedir (30).

Doğal İmmün Cevabın Uyarılması

Doğal bağışıklık sisteminin savunma mekanizmaları, virüslere karşı zorlu bir engeldir. Patojenlere karşı savaşmak için farklı mukozal yüzeylerde özel bir bağışıklık sistemi mevcuttur. Enfekte hücrelerde bulunan viral RNA, tip I interferonların (IFN), proinflamatuar sitokinlerin, eikosanoidlerin ve kemokinlerin salgılanmasına yol açan çeşitli model tanıma reseptörleri (PRR) tarafından yabancı olarak tanınır (43). Proinflamatuar sitokinler, kemokinler ve antiviral üretimi doğal bağışıklık sisteminin bir görevidir. Konak hücreyi enfekte eden virüslere karşı salınırlar (44, 45).

PAMP-PRR Yolu

Hücrelerde kemokinler, tip I IFN'ler ve proinflamatuar sitokinlerin salgılanmaya başlamasından önce bağışıklık hücrelerindeki PRR'lerinin viral RNA'yı tanıması gerekir (43). Ayrıca STAT1 (Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon 1 Aktivatörü), MyD88 (Miyeloid Farklılaşma Birincil Yanıtı 88) ve doğal bağışıklığın sinyal yolaklarının da SARS-CoV enfeksiyonuna karşı görev aldığı ve koruyucu görev üstlendiği daha eski çalışmalarda gösterilmiştir (46). Viral enfeksiyonlara karşı önemli bir savunma mekanizması olan IFN yanıtının oluşması için, sitozolde viral replikasyon sırasında ortaya çıkan bir takım ara ürünlerin tanınması gerekmektedir. Bu ara ürünlerin tanınması için RIG-I benzeri reseptör (RLR) görev

alır. RNA dizilimine bağlı RLR saflaştırma yöntemleri yakın zamanda enfekte olmuş hücrelerde RLR'ler tarafından viral nükleik asit özelliklerinin tanınmasını sağlar. Yapılan çalışmalar bazı hücresel RNA'ların RLR'lere bağlanabileceğini ve IFN yanıtını uyarabileceğini ortaya çıkarmıştır (47). SARS'ın şiddeti, SARS-CoV replikasyonunun hızına ve gecikmiş IFN-I yanıtına bağlı olarak değişebilmektedir. Patojenik makrofaj birikimi, akciğer dokusunda immün aracılı hasar ve ekstravazasyonda IFN-I'inde sorumlu olduğu gösterilmiştir (48). Bundan dolayı SARS-CoV-2'nin PAMP'leri ve buna uygun PRR'leri tanımlanmalıdır. Doğal bağışıklığın temel yapı taşlarından olan makrofajlar ise immün kaynaklı hasarın temel aracılarından biridir (49). Ayrıca SARS-CoV replikasyonunda hedef hücre makrofajlardır (50). MERS-CoV ve SARS-CoV'un proinflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin aşırı üretimini desteklediği bilinmektedir. Bunu insan makrofajları ve dentritik hücrelere bulaşarak yapabilmektedir (49). Ayrıca proinflamatuar sitokinlerin salınmasına, makrofajlardaki PAMP-PRR sinyali de sebep olabilir (51).

DAMP-PRR Yolu

DAMP'ler hücresel hasar ve nekroz gibi durumlardan sonra salınabilir. Kendisine uygun PRR ile etkileşerek kemokin ve sitokin salınımını indükler. Bunun sonucunda güçlü bir bağışıklık yanıtı oluşur ve immün patolojik olarak hücreleri eklemeye başlar. Bu işlem bir döngü şeklinde doku hasarını arttırarak devam edebilir. Bu sebeple DAMP ve PAMP'lerin doğal bağışıklığı aşırı uyarmasına bağlı olarak çoklu organ yetmezliği tabloları gelişebilmektedir (52).

Adaptif Bağışıklık Tepkisi

Hem hücresel hem de hümoral bağışıklığın desteklenebilmesi için T ve B lenfositlere antijen sunan hücreler tarafından çeşitli antijenlerin sunulması gerekmektedir. Yapılan bir çalışmada geçirilmiş COVID-19 öyküsü olan hastalarda hücresel ve hümoral bağışıklığın rol oynadığı gösterilmiştir. Buna ek olarak hastalığı yeni geçirmiş olan hastalarda hücresel ve hümoral immüniteye ek olarak nötralizan antikorlarda saptanmıştır. Böylece bağışıklığın sağlanmasında T ve B lenfositlerin birlikte görev aldığı gösterilmiştir (53).

Hücresel İmmün Yanıt

T hücre gruplarının COVID-19 enfeksiyonu sırasındaki mekanizmaları henüz netlik kazanmamıştır. Eski çalışmalar sitotoksik T hücre yanıtı ve hümoral immün yanıtta SARS-CoV'nin S proteininin görev aldığını göstermiştir. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki COVID-19 hastalarında CD4+ ve CD8+ T hücreleri sayıca azalmaktadır. Buna karşılık CD4+ ve CD8+ T hücre aktivitesinde bir artış saptanmıştır. İnflamasyonun şiddetinin artışından sitotoksik CD8+ T hücreleri ve T helper 17'nin (Th17) sorumlu olabileceği gösterilmiştir (54). Lenfopeni ile seyreden COVID-19 hastalarında hastalığın daha ağır geçirildiği görülmüştür ve COVID-19 ile mücadele konusunda T hücre yanıtının gerekli olduğu düşünülmektedir. Çin'de yapılan bir çalışma T hücrelerinde azalma dışında COVID-19'un T hücrelerinde işlevsel bozukluğa da yol açtığını göstermektedir (55).

Hümoral İmmün Yanıt

IgG, IgA ve IgM, SARS-CoV-2'de hümoral immün yanıtın temelini oluşturur. Yapılan çalışmalarda COVID-19'a spesifik bir antikor yanıtının oluştuğu gösterilmiştir. Bu antikor yanıtının hastalar semptomatik olmaya başladıktan 10 gün sonra oluşmaya başladığı gösterilmiştir (56). Viral yükün azaltılmasında antiviral nötralizan antikorların da önemli bir rolü vardır. Nötralizan antikorlar S proteininin RBD'sini hedef alabilir ve antikorları nötralize edebilirler. Bu da bize plazma tedavisinin COVID-19'da etkili olabileceğini göstermektedir (57). Ancak bu durum antikor kaynaklı doku ve hücre hasarına sebep olabilir. COVID-19'da inflamatuar yanıta sebep olabilecek bir başka durum ise Fc reseptör-antikor etkileşimidir (51).

Hipersitokinemi ve Hücre Hasarı

COVID-19'un insanlar üzerinde birçok etkisi olmakta ve sadece akciğeri tutmamaktadır. Bunun dışında sistemik enfeksiyon da yapabildiğinden yüksek riskli hastalarda çoklu organ yetmezliği tablosuna yol açabilmektedir (58). Hastalarda enfeksiyona bağlı olarak bir organ hasarı gelişmesi durumu, mevcut tablonun ciddi ya da kritik COVID-19 pnömonisi olduğunu tanımlar (59). Ciddi veya kritik hasta popülasyonunda birçok organ ve sistem tutulmakla birlikte en sık birlikteliği olanlar ARDS (%61.1), şok (%30.6), akut miyokard hasarı (%22.2) ve böbrek hasarıdır (%8.3) (53, 59). SARS-CoV-2'de çoklu organ yetmezliği gelişmesinde, hem virüsün hücreye doğrudan vermiş olduğu hasarın, hem de aşırı immün yanıta

bağlı gelişen hücresel hasarın rolü olduğu düşünülmektedir. İmmün yanıt viral klirensin sağlanmasında önemli bir rol oynasa da hücre hasarını da tetikleyebildiğinden konağa zarar vermektedir. Bunun neticesinde hastalarda klinik kötüleşme izlenebilmektedir (60). Çünkü sitokin ve kemokinlerin antiviral bağışıklığı sağlaması dışında, hücre hasarı ve organ işlev bozukluklarına da sebep olabileceği gösterilmiştir. Bu sebeple bağışıklığın sağlanması sırasında verilen immün yanıtın yeterli düzeyde olması gerekmektedir. Denge immün yanıtın artışı yönüne kaydığında ise hücre ve organ hasarı gelişimini tetikleyebilmektedir. Hipersitokinemi tablosu kontrolsüz bir konak yanıtı olup MODS ile sonuçlanabilmektedir. Hipersitokinemi hem SARS hem de COVID-19'da doğrudan sitopatik hasar dışında hücre hasarını da tetikleyebildiğinden önemlidir (61). COVID-19 hastalarında, viral replikasyonun tetiklediği aşırı inflamasyonun ARDS'ye neden olduğu düşünülmektedir. Proinflamatuar sitokinler çeşitli organlarda doku yıkımına ve hasara sebep olarak çoklu organ yetmezliğine sebep olabilir (61). Doku ve organ hasarına sebep olabilecek bir başka neden ise proteolitik enzimlerin inflamasyon bölgesinden salınmasıdır (62). Oksidatif stresin başta doku ve organ hasarı olmak üzere pek çok patolojik sürece sebep olduğu bilinmektedir. PNL ve makrofaj aktivasyonu da bu mekanizmalardan biridir. Tedavi aşamasında ise öncelikle hedefe yönelik olarak antioksidan bileşiklerin ve yaşam tarzı değişikliklerinin oksidatif stresi azaltacağı öne sürülmektedir (63).

İmmünsupresyon

Şiddetli ve mortal seyreden COVID-19 vakalarında lenfopeninin sık görüldüğü izlenmiştir (59). Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda antikor yanıtının bozulabileceği öne sürülmüştür. Bu da daha fazla viral yüke ek olarak hem virüs ile hem de virüsün doğal seyri sırasında ortaya çıkan sekonder enfeksiyonlar ile mücadele sürecini zorlaştırmaktadır (25). Viral partiküllerin lenfositleri ve hematopoetik hücreleri etkileyebileceği, bundan dolayı lenfopeninin gelişebileceği tahmin edilmekle birlikte bunun mekanizması henüz netlik kazanmamıştır (64). T hücre sayılarındaki azalmanın da SARS-CoV-2'nin T hücreleri etkilemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (65). Patolojik incelemelerde COVID-19'da hücre hasarının genellikle bağışıklık sistemi kaynaklı olduğu bulunmuştur (28).

COVID-19'da Renin Anjiotensin Sistemi

Viral S proteini hem virüs girişi aşamasında hem de ACE2 ekspresyonunda görev alır. Bunun sonucunda ise akciğer gibi ACE2 içeren dokularda hasara sebep olabilir (20). SARS-CoV-2 S proteininin viral bağlanma ve viral girişe aracılık etme gibi çeşitli görevleri olduğu bilinmekle birlikte bunun ayrıca bir virülans faktör olabileceği fikrini ortaya çıkarmaktadır. Yapılan eski çalışmalar hayvanlarda pulmoner inflamasyon, ödem, fibrozis ve apoptozun anjiotensin 2'nin bir polisakkarit ile indüklenmesinden kaynaklandığını göstermektedir (66, 67). Bundan yola çıkarak polisakkaritlerin neden olduğu ARDS'yi azaltmak için, anjiotensin 2 reseptörü devre dışı bırakılabilir (68).

İmmün Homeostazın İyileşmesi ve Organ Hasarının Onarılması

COVID-19'da hastalık seyri asemptomatik olgulardan, ölümcül ARDS ve MODS tablosuna kadar çok geniş bir klinik yelpazeye sahiptir. Buradan yola çıkarak hastalığın sonucu olarak iyileşme, fibrozis, bağışıklık sisteminin zayıflaması, kalıcı inflamasyon, organ hasarı ve hatta ölüm görülebilmektedir. İtalya'da yapılan 1591 kişilik bir çalışmada hastaların %26'sının yoğun bakım ünitelerinde hayatını kaybettiği, %16'sının taburcu edildiği ve kalan %58'lik kısmın ise tedavilerinin devam ettiği görülmüştür (69). Hastalarda sağkalımı etkileyecek sebepler arasında, virüsün klirensi, inflamatuar yanıtın normalleşip normalleşmemesi, inflamatuar hücre birikimi ve artmış sitokin düzeylerinin normal seviyelere gelip gelmemesi gibi birçok etken vardır. Ayrıca immün sistemde görevli T ve B lenfositler ile NK hücrelerinin sayısı zamanla normale gelebilir, hastalığa spesifik antikorlar gelişebilir. Hastalarda uzun vadede morbidite ve mortalite hasarlı organların hücre yenilenmesine bağlıdır. Ayrıca enfeksiyon tedavisi sonrasında da akciğerlerde fibrozis görülebilir (54). COVID-19'un daha önce bahsetmiş olduğumuz kronik hastalık, kalıcı inflamasyon, immün supresyon ve katabolizma sendromu gibi tablolardan hangisi ile sonuçlanacağı bilinmemektedir. Hastalar akut dönemi atlattıktan sonra, COVID 19 vücutta latent kaldığı yerlerde nükse sebep olabilir ya da farklı suşlarla hasta tekrar enfekte olabilir. Hastaların farklı genotipik suşlarla da enfekte olabileceği düşünülüyor ise çeşitli genotipleme yöntemlerine başvurulması gerekebilmektedir. Yapılan bir çalışma COVID 19 vakalarında nüksün de olabileceğini göstermiştir. Çalışma sonunda 11 vakadan oluşan nüks bildirimleri olmuştur. Bunun altta yatan mekanizması henüz bilinmese de yaş, immünite, ek kronik hastalıklar ve hastalığın şiddeti gibi birtakım faktörlerin bu konuda etkili olabileceği düşünülmektedir (70).

SEMPTOMLAR VE KLİNİK SEYİR

COVID-19 hastalığının semptomları kişide kişiye değişiklik gösterebilir. Diğer viral solunum yolu enfeksiyonları ile benzer semptomlar olabilir. Hastalığın ilk vakalarında en sık görülen semptomlar sırası ile ateş (%98), öksürük (%76), miyalji (%44), balgam (%28), baş ağrısı (%8), hemoptizi (%5) ve ishal (%3) olarak saptanmıştır. Bununla birlikte hastaların yaklaşık olarak yarısında da nefes darlığı bir bulgu olarak öne çıkmaktadır (71). Hastalık çoğu kişide basit üst solunum yolları enfeksiyonu şeklinde görülmektedir. Ancak klinik tablo basit üst solunum yolları enfeksiyonundan ARDS ve MODS'a kadar ilerleyebilen geniş bir yelpazededir (72).

Hastalar, klinik tablonun şiddetine göre DSÖ tarafından 4 gruba ayrılmıştır.

- Hafif Hastalık: Hastaların pnömoni ve hipoksisi yoktur ancak hastalık ile ilişkili semptomları mevcuttur.
- Orta Hastalık: Hastaların oksijen desteği olmadan satürasyonları 90 ve üzerinde seyretmektedir. Hastaların ateş, öksürük, nefes darlığı gibi semptomları ve pnömonileri mevcuttur
- Ağır Hastalık: Orta hastalık grubundaki tanımlamaya ek olarak hastaların dakikadaki solunum sayısının 30'un üzerinde olması ya da oda havasında satürasyonlarının 90'ın altında olması durumlarının bir veya ikisinin birlikte olmasını ifade eder.
- Kritik Hastalık: Hastalarda ARDS, sepsis ve septik şok, akut tromboz ve MIS-C geliştiği durumu tanımlamaktadır (73).

Hipoksik solunum yetmezliği COVID-19'da en sık ölüm sebebidir. Hızlı başlangıçlı inflamasyon sonucu, monosit ve nötrofillerin pulmoner sahada birikimi ile yaygın alveolar hasar meydana gelir (72). Fazla miktarda üretilen seröz sıvı ve fibrin yapılı eksüdasyonla alveolar boşluk dolar. Tip-2 pnömositlerde proliferasyon uyarılır, alveolar bölgenin dolaşımı bozulur ve sonuçta alveolar kapillerde dilatasyon ve konjesyon gelişir. Ayrıca bu dolaşım bozulmasına bağlı interlobuler septalarda belirginleşme meydana gelir. Akciğer dokusunda yer yer kanama odakları ve nekroz görülebilir. Hastalık sürecinin sonuna doğru bu değişiklikler iyileşme ya da kalıcı fibrozis ile sonuçlanabilir (74).

Sağlık Bakanlığı COVID-19 hastalığına bağlı olgu tanımları:

1. **Komplike olmamış hasta**; Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup solunum sıkıntısı olmayan (dakika solunum sayısı <24, SpO2>%93 oda havasında) ve akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalar
2. **Pnömonili hasta**

a) **Hafif-orta seyirli pnömoni;** Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, solunum sayısı <30/dakika olan, oda havasında SpO2>%90 üzerinde olan ve akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif-orta pnömoni bulgusu olan hastalar

b) **Ağır pnömonili hasta;** Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi belirtileri olup, takipnesi mevcut (≥30/dakika) ve oda havasında SpO2 düzeyi ≤%90'ın altında olan ve akciğer grafisi veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hastalar

3. **Yoğun Bakım İhtiyacı Açısından Değerlendirilmesi Gereken Hastalar;**
   - Dispne ve solunum distresi olan
   - Solunum sayısı ≥30/dk
   - PaO2/FiO2 <300 olan
   - İzlemde oksijen ihtiyacı artış gösteren
   - 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen SpO2 <%90 veya PaO2 <70 mmHg olan
   - Hipotansiyon (sistolik kan basıncı (SKB) <90 mmHg ve olağan SKB'den 40 mmHg'dan fazla düşüş ve ortalama arter basıncı <65 mmHg, taşikardi >100/ dk
   - Akut böbrek hasarı, akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi ve immünsüpresyonu olan hastalar
   - Troponin yüksekliği ve aritmi
   - Laktat >2 mmol
   - Kapiller dönüş bozukluğu ve cutis marmaratus gibi cilt bozukluklarının varlığı (75).

Akut Respiratuar Distres Sendromu

ARDS'de klinik TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasıyla oluşan aşırı inflamasyona bağlı alveol hasarı ile gelişmektedir. Sitokin salınımı, lökositlerin akciğere ulaşması, serbest oksijen radikalleri ve proteazlar pulmoner yatakta kapiller endoteline ve alveol epiteline hasar vermektedir. Epitel hasarı sonrası alveolar bölgede ödem gelişir ve bu ödem sürfaktan sentezini bozar. Bu da alveollerin kollabe olmasına neden olur (76, 77).

Klinik olarak ise Sağlık Bakanlığı rehberine göre; son bir haftada ortaya çıkan veya kötüleşen solunum sıkıntısı radyolojik olarak plevral efüzyon, kollaps ile açıklanamayan bilateral multilober buzlu cam dansiteleri, kalp yetmezliği veya volüm fazlalığı ile açıklanamayan solunum yetmezliği gibi semptom ve bulguları olan hastada;

Hafif ARDS: 200<PaO2/FiO2 ≤ 300 (PEEP ≥ 5 cmH2O)

Orta ARDS : 100<PaO2/FiO2 ≤ 200 (PEEP ≥ 5 cmH2O)

Ağır ARDS: PaO2/FiO2 ≤ 100 (PEEP ≥ 5 cmH2O) olarak tanımlanmıştır (78).

Hiperinflamatuar Yanıt ve Makrofaj Aktivasyon Sendromu

COVID-19 hastalığına bağlı artmış inflamatuar yanıt gelişen hastaların bir kısmında, özellikle enfeksiyonun ilk haftasından sonra makrofaj aktivasyon sendromu ya da sitokin fırtınası tabloları ile uyumlu bir durum gelişebilmektedir. MAS ise tek bir hastalıktan ziyade, farklı tabloların aynı tipte inflamatuvar yanıt oluşturmasına neden olan bir klinik durumdur. Mekanizmasında sitotoksik T-lenfositler ve NK hücrelerin işlevlerinde bozulma, makrofaj ve T-lenfositlerin aktivasyonu, aşırı proinflamatuvar sitokin üretimi ve hemofagositoz vardır. Bunun sonucunda ateş, sitopeni ve hepatosplenomegali gelişerek MAS'ın klinik tablosunu oluşturmaktadır (79, 80). Dirençli ateş, yüksek C reaktif proteini (CRP), D-dimer yüksekliği, lenfopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma MAS gelişimini göstermede yardımcı bulgulardır. Diğer sebeplere bağlı gelişen MAS tablolarından farklı olarak trigliserit artışı ve organomegali görülmeyebilir. Hipofibrinojenemi geç dönemde görülebilir. MAS yakın takip ve erken tedavi gerektiren bir komplikasyondur (81).

COVID-19 ilişkili hiperinflamatuvar yanıtın tedavisinde glukokortikoid tedavileri randomize kontrollü çalışma verilerine dayanılarak özellikle solunum desteği ihtiyacı olan hastalarda sağkalımı arttırmak ve hastanede yatış süresini kısaltmak amacıyla Sağlık Bakanlığı

rehberlerine girmiştir. COVID-19 ilişkili MAS tablosu gelişen hastalarda glukokortikoid tedavilerine yeterli yanıt alınamadığında, gerekli formlar doldurularak yapılacak endikasyon dışı ilaç talebi ile tosilizumab ya da anakinra kullanılması günümüzde Sağlık Bakanlığı rehberlerimizle de mümkün kılınmış bir tedavi aracıdır (81).

COVID-19 hastalığı tüm yaş gruplarında görülmektedir. Yapılan çalışmalar vakaların %90'a yakın kısmının 30 yaş üzeri popülasyonda olduğunu göstermektedir. Çin'de yapılan bir çalışmada yaş ile birlikte hastalık görülen kişilerde mortalite riski de artmaktadır. Tüm vakalarda ölüm oranı yaklaşık %3 olmasına karşın, 70-79 yaş grubunda %8, 80 yaşın üstünde hastalığa yakalananlarda ise %14,8'e kadar yükselmektedir (82). Kadınların ölüm oranının erkeklere kıyasla daha düşük olduğu görülmüştür (83).

Hastalığın şiddeti ve mortalitesi altta yatan kronik hastalıklara göre değişkenlik göstermektedir. Çin'de yapılan çalışma sonuçlarına göre fatalite hızı kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde en yüksektir ve %10,5 olarak izlenmiştir. Diğer hastalıklar ise diyabet %7,3, kronik solunum yetmezliği hastaları %6,3, hipertansiyon %6, kanser %5,6 olarak sıralamıştır (82, 84). İtalya'da yapılmış olan bir çalışmada COVID-19 nedeni ile ölen 355 hasta incelenmiştir ve çalışma sonucunda ölen hastalardan sadece 3 tanesinin kronik hastalığının olmadığı, diğer 352 hastanın hepsinin altta yatan kronik hastalığının olduğu görülmüştür (85). Ayrıca Güney Asyalılarda hastalık daha ağır ve ölümcül seyretmektedir. Ağır hastalık gelişim riski kadınlarda daha düşük bulunmuştur (83). Ağır hastalık gelişimi için risk faktörleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Ağır Hastalık Gelişimi İçin Risk Faktörleri (84).

HIV	Obezite	Hamilelik
Nörolojik bozukluklar	Down sendromu	Diyabetes mellitus
Kardiak hastalıklar	İmmun supresyon	Tüberküloz
Madde bağımlılığı	Kronik akciğer hastalığı	Kronik karaciğer hastalığı
Kronik böbrek hastalığı	Serebrovasküler hastalıklar	Kanser
Sigara	Orak hücreli anemi	Solid organ transplantasyonu

LABORATUVAR BULGULARI

Hastanede yatan hasta popülasyonunda görülen en sık laboratuvar bulgusu lenfopenidir. Lenfopenik seyreden hasta grubunda mortalitenin daha yüksek olduğu ve hastanede yatan hastaların %83'ünün lenfopenik olduğu görülmüştür (86, 87). Buna ek olarak hastalarda akut faz reaktanları, LDH, D-dimer ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklikler ve koagülasyon parametrelerinde bozulmalar olabilmektedir (87). Ağır hastalık gelişimi ile ilişkili olan laboratuvar bulguları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Ağır hastalık gelişimi ile ilişkili olan laboratuvar bulguları (88).

Laboratuvar Parametresi	Olası Eşik Değer
D-dimer	>1000 ng/ml
CRP	>100 mg/L
LDH	>245 U/L
Troponin	>2 kat ve üzeri artış
Ferritin	>500 mcg/L
CK	>2 kat ve üzeri artış
Lenfosit	<800/microL

RADYOLOJİK BULGULAR

Görüntüleme yöntemleri tanı aşamasında çok önemli bir yere sahiptir. Akciğer grafisinin COVID-19 tanısında duyarlılığı %30-60 arasındadır. Akciğer grafileri genelde erken dönemde ve hafif orta şiddetli hastalarda normal olarak görülebilir. Ancak hastalığın ilerlediği dönemde, her iki akciğerde, genellikle alt ve periferik bölgelerde, buzlucam ve konsolidasyon alanları görülmektedir (89, 90). Akciğer BT ise akciğer grafisine oranla tanısal anlamda daha duyarlıdır. Duyarlılık oranı yaklaşık %98'dir (91). Hastalık BT görüntülemelerinde buzlucam alanları, konsolidasyonlar, crazy paving patern, traksiyon bronşektazileri ve interlobuler septalarda kalınlaşma gibi birçok farklı tutulum şekli ile seyredebilir. Bunlar dışında daha nadiren pnömotoraks, plevral bölgede asit birikimi, plevrada kalınlaşma ve kavitasyonların da görülebileceği unutulmamalıdır. Akciğerlerde en sık görülen lezyon ise buzlu cam dansitesinde infiltrasyon alanlarıdır ve hastaların yaklaşık %85'inde saptanır (30, 92, 93).

Akciğer BT'deki patolojik değişiklikler 4 evreye ayrılmıştır. Bunlar erken evre (1-4 gün), ilerleme evresi (5-8 gün), zirve evresi (9-13 gün), absorpsiyon evresidir (14 günden sonrası). Akciğer BT bulguları hastalığın evresine göre değişiklik göstermektedir. Erken evrelerde tutulumlar genelde plevra komşuluğunda ve buzlu cam alanları şeklinde, bazen interlobuler septalarda belirginleşmenin de eşlik edebileceği şekildedir. Konsolidasyon gelişebilmesi için hastalığın evresinin ilerlemesi gereklidir. Parankimal alana yayılan eksüdatif materyal konsolide görünüme sebebiyet vermektedir. Konsolidasyonların gelişmeye başladığı ağır hasta grubunda akciğer parankiminde yaygın tutumlar olabilir. Hatta tüm akciğeri kaplayabilir. Bu durum beyaz akciğer olarak tanımlanmaktadır. Hastalarda COVID-19'a bağlı akciğer bulgularının gerilemesi ve dansitelerin azalması absorpsiyon evresinde olmaktadır. Absorpsiyon evresinde lineer atelektazi alanları görülebilmektedir (94).

TEDAVİ

Antiviral Tedaviler

Hidroksiklorokin ve klorokin: İn vitro çalışmalarda SARS-CoV-2 üzerinde antiviral etkinliğinin saptanması ve immün sistem düzenleyici etkisi olması nedeni ile klorokin ve hidroksiklorokinler salgının ilk zamanlarında kullanılmaya başlandı. Tedavinin SARS-CoV-2'nin sebep olduğu inflamatuar yanıtı azalttığı düşünülüyordu (95). Ancak in vivo çalışma sonuçları bunu desteklemediğinden ve ilaç yan etkilerinden dolayı 2020 yılının ortalarında DSÖ tarafından rehberden çıkarılmıştır (96-98). Ülkemizde de ilaç pandeminin ilk döneminde kullanılmış ve sonrasında bakanlık önerisi ile rehberden çıkarılmıştır (99).

Favipiravir: Favipiravir RNA bağımlı RNA polimeraz enzim inhibisyonu yapan ve influenza tedavisinde kullanım onayı almış bir antiviral ajandır. Daha önce çeşitli viral hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. SARS-CoV-2 tedavisi açısından da fayda sağlayabileceği düşünülmüştür (100).

Yapılan çalışmaların sonuçları arasında çelişkiler mevcuttur. Bazı çalışmalarda klinik seyri iyileştirdiği ve virüs yükünün azaltılmasına katkı sağladığı gösterilmiş olsa da bu çalışmalardaki en büyük sorun hastaların eş zamanlı olarak farklı immün sistem düzenleyici tedaviler almasıydı. Çalışma sonuçları mortalite üzerinde etkisiz olduğu göstermiştir (101-103). Favipiravir pandemi başından bu yana ülkemizde de yatan ve ayaktan takip edilen hastaların tedavisinde kullanılmıştır. Ancak şu an için güncel rehberde ilacın rutin kullanımı

önerilmemektedir. Hastayı takip eden hekimin uygun görmesi durumunda verilebileceği belirtilmektedir (99).

Lopinavir ve ritonavir: Lopinavir/ritonavir daha önceki çalışmalarda diğer koronavirüs türleri üzerinde etkili olduğu bilinen bir proteaz inhibitörüdür (100). SARS ve MERS'in tedavisinde kullanılmış ve SARS hastalarında klinikte iyileşme sağladığı görülmüştür (104). Ancak yapılan çalışmalar bu tedavinin SARS-CoV-2 üzerinde etkili olmadığını göstermiştir (105).

Remdesivir: Nükleotid analoğu olan bir antiviral ilaçtır. Önceki yıllarda SARS, MERS gibi birçok viral hastalığın tedavisinde kullanılmıştır (106, 107). Ancak SARS-CoV-2 üzerinde yapılan çalışmalarda ilacın hastalık üzerinde etkinliği gösterilememiştir. Düşük doz oksijen tedavisi alan hasta grubunda ölüm oranlarının azaldığı, hafif-orta şiddetli hastalık grubunda ise iyileşme hızında artış sağlandığı görülse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Buna ek olarak ciddi hastalık grubunda da ölüm oranlarında herhangi bir değişiklik görülmemiştir (108, 109).

Molnupiravir: RNA virüslerine karşı etkili bir nükleozit analoğudur. Daha önce Ebola, koronavirüs ve RSV gibi virüsler üzerinde kullanılmış ve etkili bulunmuştur. Hayvanlar üzerinde akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği ve viral yükü azalttığı görülmüştür. Ayaktan tedavi gören hasta grubunda, hastane yatışı ve ölüm oranlarında azalma sağladığı gösterilmiştir (110). Molnupiravirin; tanısı PCR ile doğrulanmış, hafif-orta seyirli, semptomlarının ilk 5 gününde olan ve ağır COVID-19'a ilerleme açısından yüksek riskli gruplarda yer alan erişkin (≥18 yaş) COVID-19 hastalarında, aşılama durumuna bakılmaksızın kullanılması önerilmektedir (75).

Konvelesan Plazma Uygulaması

Daha önce hastalığı geçirmiş kişilerden elde edilen plazma ile pasif bağışıklık sağlanması amaçlı yapılan bir tedavi yöntemdir (111). Aferez yöntemi ile SARS-CoV-2 geçiren kişilerde virüse karşı gelişen nötralizan antikorlar elde edilir (112). Ancak yapılan çalışmalar ölüm oranları üzerinde etkisiz olduğunu göstermiştir (113). Aynı şekilde RECOVERY çalışması da hastanede yatan hastalarda konvelasan plazma uygulamasının mortalite sonuçlarını değiştirmediğini ortaya koymuştur (114).

MAS Tedavisinde Kullanılan Antisitokin İlaçlar

Tosilizumab: Anti-IL tedavilerden biridir. IL-6 blokörüdür. Yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2'de tosilizumab kullanan hastalarda standart tedaviye göre ölüm oranları ve mekanik ventilatör ihtiyacında azalma görülmüştür. Kortikosteroidlerle birlikte kullanıldığı durumlarda ise daha etkin olduğu gözlenmiştir. İnvaziv mekanik ventilasyon gerekmeyen olgularda tosilizumabın daha etkili olduğu ve diğer hasta gruplarına göre mortalite oranlarını daha belirgin düşürdüğü gösterilmiştir (115).

Anakinra: Tosilizumab gibi bir anti-IL tedavi ajanıdır. IL-1 blokörüdür. Yapılan çalışmalarda COVID-19 pnömonisi ile yatan hastalarda, plasebo ve standart tedavi alan gruba göre ölüm oranları daha düşük bulunmuştur. Bu düşüşün özellikle CRP değerleri 100mg/L'den yüksek olan hastalarda daha belirgin olduğu görülmüştür (116).

Kortikosteroid Tedaviler ile İlgili Genel Bilgiler

Keşfi 1940'lı yıllara dayanan kortikosteroidler, dermatolojik, oftalmolojik, romatolojik, hematolojik, gastroenterolojik ve solunumsal hastalıkların bir kısmında anti inflamatuar olarak ya da otoimmünite kaynaklı hastalıkların tedavilerinde kullanılmaktadır. Bunlara ek olarak adrenal yetmezlik gibi hastalıklarda replasman tedavisi olarak uygulanmaktadır. Göğüs hastalıkları alanında ise KOAH, astım, hipersensitivite pnömonisi, vaskülitler ve inflamatuar parankim hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (117). Kortikosteroid türleri ve eşdeğer dozları Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Kortikosteroid türleri ve eşdeğer dozları (118).

	Eşdeğer doz (mg)
Kısa etkili	
Kortizon	25
Hidrokortizon (Kortizol)	20
Orta Etkili	
Prednizon	5
Prednizolon	5
Metilprednizolon	4
Triamsinolon	4
Uzun etkili	
Betametazon	0,6
Deksametazon	0,75

Kortikosteroidler, glukokortikoid ve mineralokortikoid özellikleri bünyesinde barındıran steroid yapılı hormonlardır. Glukokortikoidler organizmanın homeostazı ve dış ortama adaptasyonu için hayati önem arz eden endojen hormonlardır. Anti inflamatuar etkileri nedeniyle, sentetik glukokortikoidler klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, vücuttaki hemen hemen tüm hücreler glukokortikoidlerin düzenlemesine duyarlıdır. Glukokortikoidler hipotalamus-hipofiz-adrenal bez eksen aktivasyonu ile adrenal korteksten sentezlenir (119). Glukokortikoidlerin adrenal bezden salınımı hipotalamik CRH salınımı ile tetiklenen, hipofizin ACTH salınımına bağlıdır (120). Fizyolojik olarak sirkadyen ritim ile uyumlu bir şekilde salgılanır. Hücresel düzeyde glukokortikoidlerlerin etki gösterebilmesi için öncelikle reseptörlerinin NR3C1 geni tarafından sentezlenmesi gerekmektedir (119). Mineralokortikoid reseptörleri ise NR3C2 geni tarafından sentezlenir. Böbrek, kolon ve tükürük bezlerinde bulunur. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu üzerine görev alır. Sodyumun geri emilmesini kolaylaştırır (121).

Glukokortikoidlerin genomik ve genomik olmayan şekilde iki etki mekanizması vardır. Bu etkiler hücre ve dokulara spesifiktir. Glukokortikoidlerin genomik olmayan etkilerinin görülmesi hücre membranı ile etkileşim, kalsiyum hareketleri, sitoplazmadaki sinyal yolakları ve mitokondriyal translokasyon gibi çeşitli yollar üzerinden olmaktadır (119). Genomik etkilerde glukokortikoid reseptörleri görev alır. Glukokortikoid reseptörü, steroid reseptörler ailesine bağlı, 98 kD'luk sitoplazmik bir proteindir (122). Dolaşıma katılan glukokortikoidler glukokortikoid reseptörlerine bağlanarak çeşitli etkiler gösterirler. Ortamda herhangi bir glukokortikoid hormon yokken, glukokortikoid reseptör hücre sitoplazmasında bazı proteinlere (hsp90, hsp70, FKBP2) bağlı halde bulunmaktadır. Bu proteinler, reseptörün inaktif haldeyken nükleusa geçmesini engellemektedir. Herhangi bir glukokortikoidin bu reseptöre bağlanması, bu proteinlerin reseptörden ayrılmasına ve böylece reseptörün aktive olmasına neden olur (123, 124).

Glukokortikoidlerin insanlar üzerinde inflamasyon önleyici ve immün sistem düzenleyici etkileri mevcuttur. Genomik ve genomik olmayan etkilerin birbiri ile iş birliği sonucu glukokortikoidlerin anti inflamatuar etkisi ortaya çıkmaktadır (125). Glukokortikoidlerin genomik etkileri, genomik olmayan etkilerine göre daha geç ortaya çıkmaktadır. Enfeksiyon ve travma gibi durumlarda glukokortikoidlerin hızlıca salınımının arttığı bilinmektedir. Glukokortikoidlerin bu aşamada homeostazı sağlamaya yönelik, aşırı bağışıklık yanıtını baskılaması amacıyla salgılandığı düşünülmektedir (126). Doğal bağışıklığın aktivasyonu ve güçlendirilmesi, inflamasyonun baskılanması, yeniden onarım

aşamaları ile glukokortikoidlerin immün modülatör görevde yer aldığı düşünülmektedir. Bu kompanzasyon mekanizmasının işlevini yerine getiremediği veya tükendiği sepsis ya da ARDS gibi durumlarda ciddi hastalık ilişkili göreceli bir kortikosteroid eksikliği (CIRCI) gelişebilmektedir (127). Burada hipotalamus-hipofiz-adrenal bez üzerinde herhangi bir hasar yoktur. Artmış ihtiyaç karşısında kortikosteroidlerin görece bir eksikliği söz konusudur (128). Bu hasta grubunda mortalite ve morbiditenin temel sebebi olarak görece kortikosteroid eksikliği ile gelişen aşırı inflamasyon ve mitokondriyal bozukluklar düşünülmektedir. Bu sebeple etki mekanizması göz önüne alındığında, bu hastalara kortikosteroid verildiğinde hastalığın klinik seyrini olumlu yönde etkileyebileceği düşünülmektedir (127).

Glukokortikoidlerin apopitozdan hücre büyümesine kadar birçok görevi olmakla birlikte COVID-19'lu hastalarda bağışıklık sistemi düzenleyici etkisi ile tedaviye katkı sağladığı düşünülmektedir (129, 130). Bu düzenleyici etkiler hücreden hücreye farklılık göstermektedir. Glukokortikoidler B lenfositlerin reseptörlerini ve toll-like reseptör sinyallerini sağlayan genleri etkiler, genlerin azalmasına neden olur. Buna karşın inflamasyon önleyici özelliği olan IL-10'u arttırır (131). T lenfositlerde ise T hücrelerin reseptör sinyalini ve sitokinlerin salınımını azaltır. Aynı şekilde dentritik hücrelerde de sitokin üretimi ve antijen sunumunu azaltır. Metilprednizolon uygulaması yapılan nötrofil hücrelerinde genomik olmayan etki ile nötrofil degranülasyonunu önlenmektedir (132). Ancak en güçlü inflamasyonu baskılayıcı etkisini lökositlerin bir araya gelmesini engelleyerek ve vasküler yapılarda dilatasyon yaparak sağlar. Bu etkilerin ortaya çıkmasını ise inflamasyonda etkili sitokinlerden IL-1, IL-6, kemokinler, prostaglandin E2, lökotrien ve histaminin üretimini engelleyerek yapar (129, 130).

COVID-19'da Kortikosteroid Tedavisi

Anti inflamatuar özellikleri sebebi ile kortikosteroidler günümüzde birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Otoimmün hastalıklar, astım, alerjik hastalıklar ve septik şok bunlara örnektir (133). İnflamatuar yanıtın yüksek düzeyde olduğu COVID-19'da bu ilaçların kullanılabileceği gündeme gelmiştir (134).

İngiltere'de yapılan ve bu konudaki ilk randomize kontrollü çalışma olan RECOVERY çalışmasında COVID-19 nedenli hastanede yatan 6425 hastaya steroid, hidroksiklorokin ve etkili olacağı düşünülen antiviral tedaviler başlanmıştır. Steroid tedavisi alan gruba 10 gün

deksametazon verilmiştir. Çalışmada hastaların mekanik ventilasyon ihtiyacı, yatış süresi ve 28 günlük mortaliteleri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda ise standart tedavi alan grupta ölüm oranı, deksametazona alan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Bunlara ek olarak deksametazonun mortaliteyi belirgin olarak düşürdüğü ve en fazla klinik faydanın sağlandığı grubun ise invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalar olduğu görülmüştür. Bu grupta mortalite düzeyinin %12 azaldığı gösterilmiştir. Oksijen desteği gereken hastalarda deksametazonun mortaliteyi azalttığı görülürken oksijen ihtiyacı olmayan hastalarda mortalite üzerine herhangi bir etkisi olmamıştır (6).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı randomize kontrollü çalışma verilerine dayanarak özellikle solunum desteği ihtiyacı olan hastalarda sağkalımı arttırmak ve hastanede yatış süresini kısaltmak amacıyla rehberlerde glukokortikoid tedavileri önermiştir. Solunum sıkıntısı nedeniyle oksijen desteği ihtiyacı olan hastalarda 6mg/gün deksametazon veya 0,5-1 mg/kg prednizolon veya eşdeğeri metilprednizolonun 10 gün kadar kullanılmasını önermiştir. Bu tedaviye rağmen 24 saat içinde oksijen ihtiyacı artan veya akut faz yanıtı artan hastalarda, hastanın risk faktörleri göz önüne alınarak, daha yüksek dozda glukokortikoid (pulse, ≥250 mg/gün metilprednizolon) verilmesine karar verilebilir. Yüksek doz glukokortikoid tedavisi vaka bazında, bazı durumlarda sorumlu hekimin ve/veya romatoloji uzmanının önerisi ile 3 güne kadar kullanılabilir. Yüksek doz steroid uygulaması sonrasında 6mg/gün deksametazon veya 0.5-1 mg/kg prednizolon veya eşdeğeri metilprednizolon ile tedaviye devam edilmelidir. En az 3 gün süreyle kullanılan glukokortikoid tedavisine cevap vermeyerek inflamasyon bulguları devam eden olgularda ya da çok hızlı ilerleyen ciddi MAS tablolarında anti-sitokin ilaçların kullanılması düşünülmelidir (81).

COVID-19'da Uygulanan Kortikosteroid Tedavinin Yan Etkileri

Kortikosteroid tedavisi COVID-19 ile enfekte hastalarda kullanılırken viral klirens üzerindeki etkilerinden korkuluyordu. Yapılan iki çalışma incelendiğinde ise kortikosteroidlerin viral klirensi büyük ölçüde uzattığı ya da değiştirmediği, çok az bir hasta grubunda ise kısalttığı görülmüştür. Ancak düşük doz kortikosteroid tedavisinde viral klirensin etkilenmediği ya da çok az etkilendiği görüldü. Bu etkilenimin ise prognoz üzerinde kesin bir etkisinin olmadığı belirtildi (135, 136).

Van Paassen ve ekibinin 44 çalışmalık meta-analizinin altısında kortikosteroidlerin sekonder enfeksiyon gelişimi ile olan ilişkisi incelenmiştir (135). Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin kullanıldığı 3 çalışmanın ikisinde sekonder enfeksiyon riski daha yüksek görülmüşken bir çalışmada sekonder enfeksiyon riskinin daha düşük olduğu görülmüştür. Cano ve ekibinin çalışması ise sepsis, sekonder enfeksiyonlar ve aspergillozun kortikosteroid alan hasta grubunda daha sık görüldüğünü göstermiştir (136). Aynı çalışmada kortikosteroid alan grupta hipergliseminin de daha sık oranda görüldüğü belirtilmiştir. Bundan dolayı diyabet öyküsü olan COVID-19 hastalarına kortikosteroid başlanılırken daha dikkatli olunması ve şeker regülasyonunun sağlanmasının daha zor olacağı göz önüne alınmalıdır. Aynı şekilde kortikosteroid ve heparinin birlikte kullanıldığı durumlarda da dikkatli olunmalıdır. Hastalarda gastrointestinal kanama riskinin artmış olabileceği göz önüne alınmalıdır. Tüm bunlar dışında mekanik ventilatördeki hastalarda nöromüsküler kavşağı bloke eden ilaçların dozlarının yetersiz gelmesine ve bu ajanlara karşı direnç gelişmesine sebep olabilir. Pnömotoraks geçiren hastalarda iyileşme süresinin uzaması beklenen yan etkilerdendir (137).

Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal bez aksının sentetik steroidler nedeni ile baskılanmaması için tedavi sonlandırılacağı zaman dikkatli olunmalıdır. Çünkü meydana gelecek bir adrenal yetmezlik, NK hücrelerin çalışmasını olumsuz yönde etkileyerek virüsten etkilenmiş hücrelerin sağaltımını bozabilir. Türü, dozu, zamanlaması uygun şekilde verilen ve yan etkileri dikkatli şekilde takip edilen kortikosteroid tedavilerinin ciddi ve kritik COVID-19 hastalarında mortaliteyi azalttığı görülmüştür (138).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Trakya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenmiş olup 06.09.2021 tarihinde 2021/68 protokol kodu ve 17/22 karar numarası ile onaylanmıştır (Ek 1).

Çalışmamızda Mart 2020-Aralık 2020 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pandemi Kliniğine yatışı yapılan COVID-19 hastaları değerlendirildi. Hastaların aldığı steroid tedavi rejimleri ve süreleri, oksijen ihtiyaçları, yoğun bakım ihtiyaçları, mortalite durumları; servis, yoğun bakım ve toplam hastane yatış günleri ve bunlar arasındaki ilişkiler retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri, almış oldukları tedavi rejimleri; servis, yoğun bakım ve toplam hastane yatış süreleri, oksijen ihtiyaçları ile ilgili bilgilere doktor gözlem dosyaları, hemşire gözlem dosyaları ve elektronik hasta kayıt sistemi üzerinden ulaşılmıştır.

Çalışmamız kapsamında hastanemiz pandemi servis ve yoğun bakımlarında yatan COVID-19 hastalarında steroid tedavi rejimlerinin iki çeşit ajanla yapıldığı izlenmiştir. Türkiye ve Dünyadaki rehberler doğrultusunda kullanılan ajanların deksametazon ve metilprednizolon olduğu görüldü. Bu nedenle tedavi rejimlerine göre hastalar anlatım kolaylığı açısından gruplandı. Steroid tedavisi alan COVID-19 hastaları içerisinde; verilen tedavi ajanının klinik sebepler nedeni ile (tolere edilememe, klinik durum kötüleşmesi, metabolik bozukluklar vs.) değiştirildiği ve diğer ajana geçildiği bir hasta grubunun olduğu tespit edildi. Bu hastalar iki gruba da dahil edilmedi ve üçüncü bir grup olarak ayrı değerlendirildi.

1. **Deksametazon Tedavisi Alan Hastalar:** Hastalara yatışının herhangi bir gününde deksametazon tedavisinin başlanması durumunu ifade etmektedir. Bu hasta grubu deksametazon dışında farklı bir steroid tedavisi almamıştır.
2. **Metilprednizolon Tedavisi Alan Hastalar:** Hastalara yatışının herhangi bir gününde metilprednizolon tedavisinin başlanması durumunu ifade etmektedir. Bu hasta grubu metilprednizolon dışında farklı bir steroid tedavisi almamıştır.
3. **Ardışık Tedavi Alan Hastalar:** Retrospektif steroid tedavi değerlendirmesinde endikasyon dahilinde başlanan steroid tedavisinin takip süreci içinde klinik bir nedenden dolayı diğer steroid çeşidine geçildiği hasta grubudur. Deksametazonla başlanmış tedavinin metilprednizolona ya da metilprednizolon tedavisi alan hastada deksametazona geçildiğini belirtmektedir. Ajan değişikliği yapılan bu steroid tedavi rejimi bir rehber önerisi ya da literatürde yer alan bir bilgi değildir. Bu hastaların klinik seyir sırasında kullanılan ajanı tolere etmesindeki sıkıntılardan veya klinik durumun daha kötüye gitmesinden dolayı hastayı takip eden klinisyenin yapmış olduğu bir değişikliktir.

Hastaların araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- 11.03.2020 – 31.12.2020 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pandemi Kliniğinde yatarak tedavi görmek.
- COVID-19 tanısı ile takip edilmek.
- 18 yaşından büyük olmak

Hastaların araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

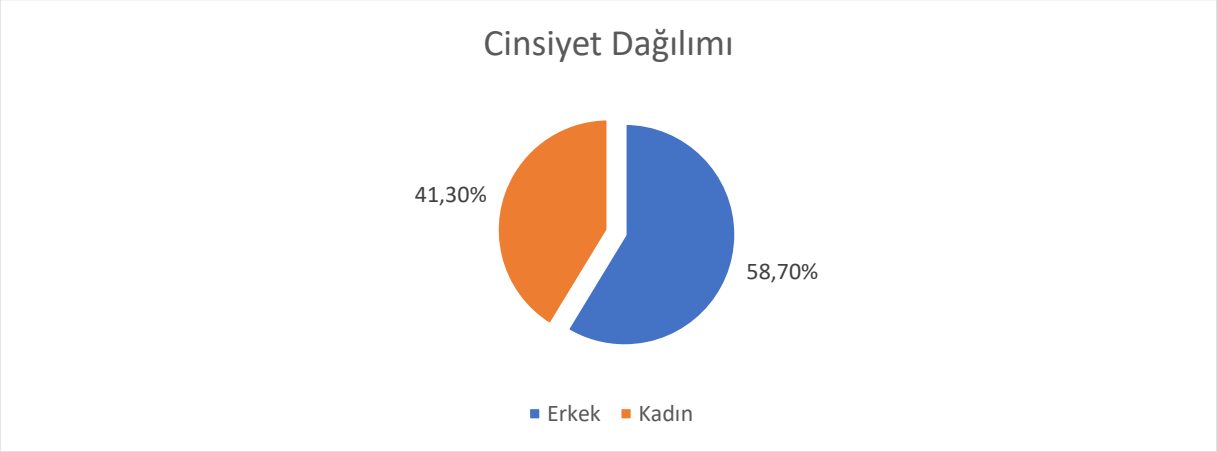
- 18 yaşından küçük olmak
- 11.03.2020 – 31.12.2020 tarihleri dışında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pandemi Kliniğinde yatarak tedavi görmek.
- COVID-19 tanısı almamak.

İSTATISTIKSEL ANALIZ

Elde edilen veriler istatistiksel olarak SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Versiyon 22.0; SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı yardımıyla değerlendirildi. Kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) ile normal dağılım göstermeyen sürekli veriler ortanca (medyan) (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Kategorik veriler arasındaki ilişki Ki-Kare analizi, Fisher'in Kesin testi ve Fisher-Freeman-Halton Kesin testi ile incelendi. Sürekli değişkenler ile iki kategoriye sahip kategorik değişkenler arasındaki ilişki normal dağılım varsayımına göre bağımsız gruplarda T testi ve Mann Whitney-U testi ile incelendi. Sürekli değişkenler ile ikiden fazla kategoriye sahip kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler uygunluğuna göre Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi ve Kruskal-Wallis testi ile incelendi. Kruskal Wallis testinde gruplar arasında fark izlendiğinde gruplar ikili olarak ayrılarak Mann Whitney-U testi ile tekrar değerlendirilerek anlamlılık düzeyleri için Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. ANOVA testinde gruplar arasında fark izlendiğinde alt gruplar arasındaki ilişkiler varyans homojenliği testine göre Tukey ve Games-Howell posthoc analizleri ile incelendi. Kategorik veriler arasındaki ilişkiler Spearman Korelasyon testi ile incelendi. Yapılan analizlerde 0,05'in altında olan p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda ülkemizde ilk COVID-19 vakasının görüldüğü 11 Mart 2020 tarihinden 31 Aralık 2020 tarihine kadar pandemi hastası olarak kabul edilen ve hastanemize bu tarih aralığında yatışı yapılan toplam 732 COVID-19 hastası retrospektif olarak incelendi. 732 hastanın 302'si (%41,3) kadın, 430'u (%58,7) erkekti. Tüm popülasyonun yaş ortalaması 57,17±17,83 olarak hesaplanmış olup kadınlarda yaş ortalaması 56,77±18,50 ve erkeklerde 57,44±17,35 olarak bulunmuştur. Çalışma popülasyonunun cinsiyet dağılımı Şekil 2'de sunulmuştur.



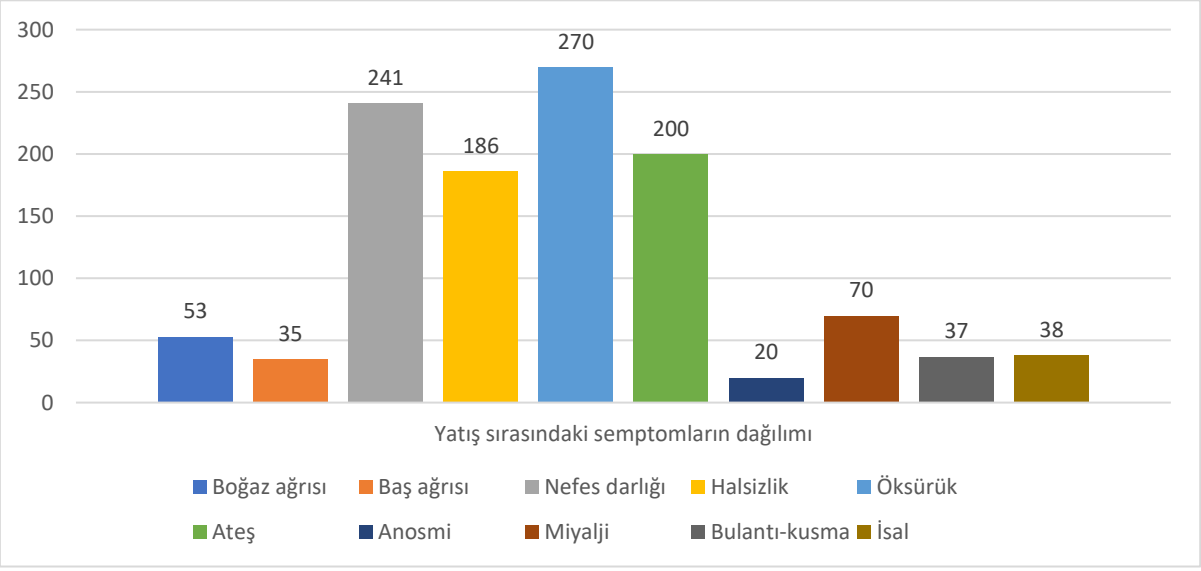
Şekil 2. Popülasyonun cinsiyetlere göre dağılımı.

Tüm hastaların yatış sırasındaki semptomlarının dağılımı Tablo 4'te ve Şekil 3'te sunulmuştur. Buna göre en sık saptanan semptom öksürük iken sırasıyla en sık görülen diğer

semptomlar nefes darlığı, ateş ve halsizliktir. En az saptanan semptom ise anosmi olarak izlenmiştir.

Tablo 4. Hastaların yatış sırasındaki semptom dağılımı

Semptomlar	n (%)
Öksürük	270 (%36,9)
Nefes darlığı	241 (%32,9)
Ateş	200 (%27,3)
Halsizlik	186 (%25,4)
Miyalji	70 (%9,6)
Boğaz ağrısı	53 (%7,2)
Diyare	38 (%5,2)
Bulantı-Kusma	37 (%5,1)
Baş ağrısı	35 (%4,8)
Anosmi	20 (%2,7)



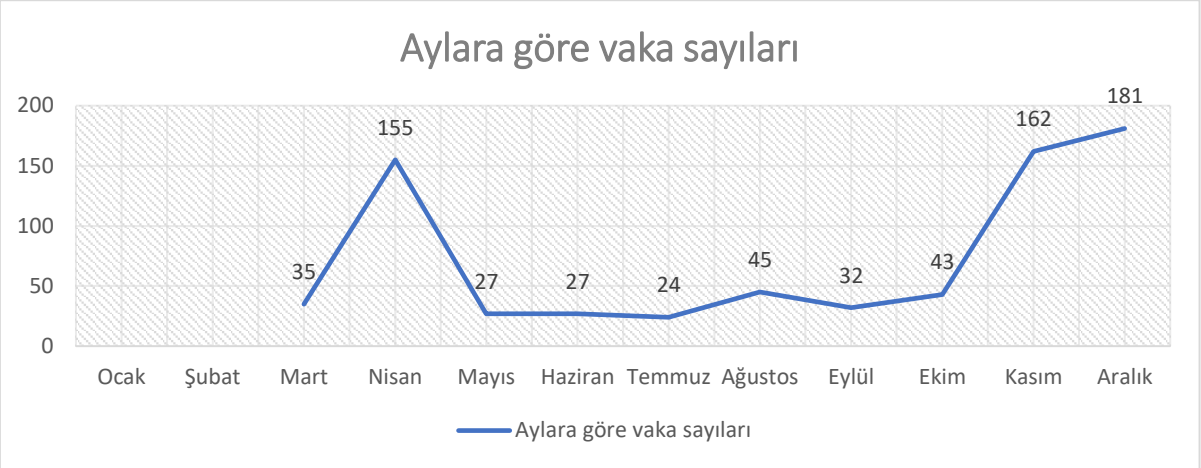
Şekil 3. Yatış sırasındaki semptomların dağılımı

Hastaların komorbiditelerinin dağılımı Tablo 5'te sunulmuştur. En sık karşılaşılan sistem komorbiditeleri sırasıyla kardiovasküler sistem hastalıkları, endokrinolojik hastalıklar ve malign hastalıklar olarak bulunmuştur. Bunlar içerisinde malignite dışı eşlik eden komorbiditeler sırasıyla ile hipertansiyon, diyabetes mellitus ve koroner arter hastalığı olarak bulunmuştur.

Tablo 5. Komorbiditelerin dağılımı

		n (%)
Endokrinolojik hastalıklar	**Diabetes mellitus**	175 (%23,9)
	Hipotiroidi	41 (%5,4)
Solunum sistemi hastalıkları	**Astım**	34 (%4,6))
	KOAH	33 (%4,5)
	İnterstisyel AC hastalığı	1 (%0,1)
Kardiyovasküler sistem hastalıkları	**Hipertansiyon**	299 (%40,8)
	KAH	96 (%13,1)
	Kalp yetmezliği	38 (%5,2)
	AF	26 (%3,6)
	Kapak hastalığı	6 (%0,8)
Nefrolojik hastalıklar	**KBY**	60 (%8,2)
	Glomerulonefrit	3 (%0,4)
Romatolojik hastalıklar	**Romatoid artrit**	8 (%1,1)
	Ankilozan spondilit	2 (%0,3)
	MS	1 (%0,1)
	Sjögren sendromu	1 (%0,1)
Hepatolojik hastalıklar	**Hepatit B/C**	14 (%1,9)
Nörolojik hastalıklar	**SVH**	26 (%3,6)
	Epilepsi	3 (%0,4)
	Myastenia gravis	3 (%0,4)
Malignite varlığı		118 (%16,1)

Hastaların tanılarının konulduğu aylara göre vaka sayılarının dağılımı Şekil 4'te sunulmuştur.



Şekil 4. Vaka sayılarının aylara göre dağılımı

Tüm hastaların (n=732) COVID servisi, COVID yoğun bakımı ve toplam hastanede yatış süreleri Tablo 6'da sunulmuştur. Hastaların 124'ünün (%16,9) en az bir gün yoğun bakımda takibi yapılmıştır. Hastaların medyan servis yatış günü 5,00 (1,00-63,0); medyan yoğun bakım yatış günü 4,0 (1,00-28,00) ve toplam medyan hastane yatış günü 6,00 (1,00-63,00) olarak hesaplanmıştır.

Tablo 6. Hastaların servis, yoğun bakım ve toplam hastane yatış süreleri

	Medyan (min-max)
Servis yatış günü	5,0 (1,0-63,0)
Yoğun bakım yatış günü*	4,0 (1,0-28,0)
Toplam hastane yatış günü	6,0 (1,0-63,0)

*Yalnızca yoğun bakım yatışı olan vakalar üzerinden hesaplanmıştır.

Cinsiyetlere göre yatış günlerinin dağılımı Tablo 7'de sunulmuştur. Buna göre cinsiyetler arasında çeşitli yatış gün sayıları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 7. Cinsiyetlere göre departman yatış günlerinin dağılımı

	Cinsiyetler		p
	Kadın	**Erkek**	
Servis yatış günü	5,0 (1,0-33,0)	6,0 (1,0-63,0)	0,073
Yoğun bakım yatış günü*	5,0 (1,0-22,0)	4,0 (1,0-28,0)	0,236
Toplam hastane yatış günü	5,5 (1,0-34,0)	6,0 (1,0-63,0)	0,096

*Yalnızca yoğun bakım yatışı olan vakalar üzerinden hesaplanmıştır.

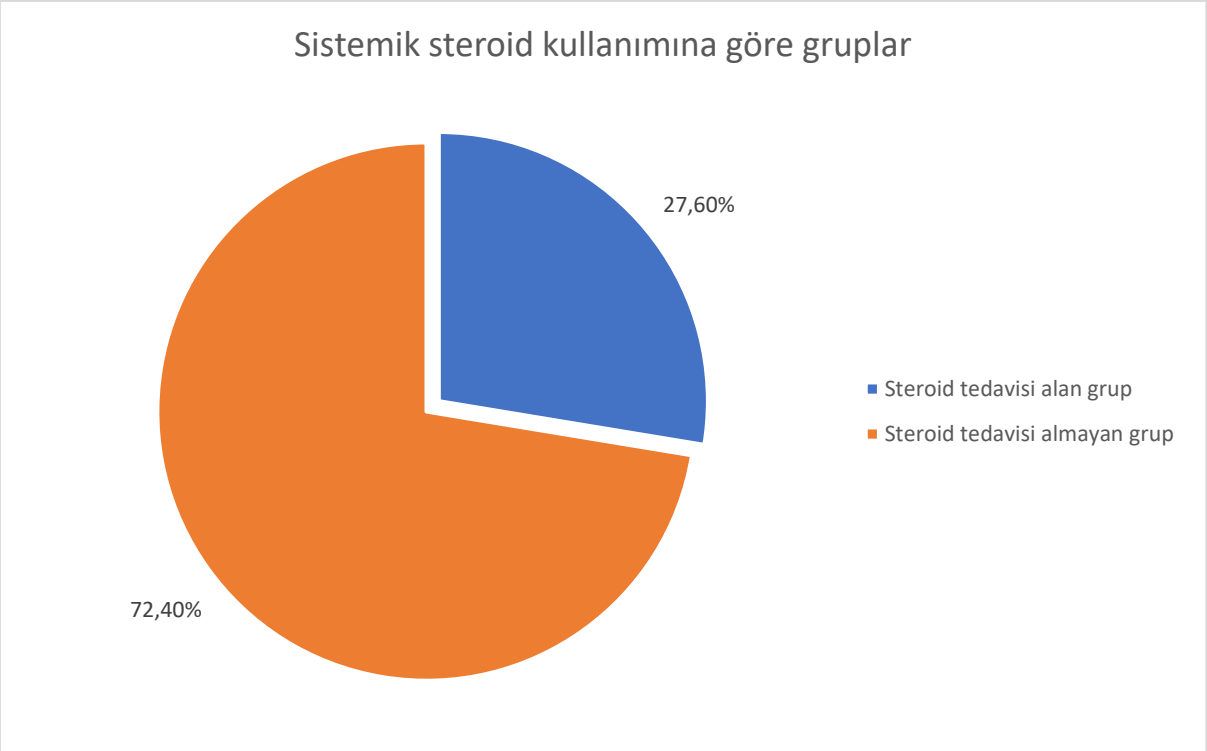
Yaş ile departman yatış günleri arasındaki ilişki Tablo 8'de sunulmuştur. Buna göre yaş ile servis yatış günü, yoğun bakım yatış günü ve toplam hastane yatış günü arasında aynı yönlü zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmiştir.

Tablo 8. Yaş ile çeşitli yatış gün parametreleri arasındaki korelasyon

	Yaş (/yıl)	
	r	**p**
Servis yatış günü	0,141	**<0,001**
Yoğun bakım yatış günü	0,147	**<0,001**
Toplam hastane yatış günü	0,209	**<0,001**

r: Spearman correlation coefficient

COVID servisine yatan hastaların sistemik steroid kullanımına (oral/iv) bakıldığında hastaların %27,6'sına (n=202) sistemik steroid verildiği ve hastaların %72,40'ının (n=530) sistemik steroid almadığı görülmüştür (Şekil 5).



Şekil 5. Sistemik steroid kullanım durumuna göre gruplar

Steroid kullanımına göre oluşturulan gruplar arasında cinsiyet ve yaş dağılımları Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9. Steroid tedavisi alma durumuna göre yaş ve cinsiyetlerin dağılımı

		Steroid tedavisi alma durumu		**p**
		Alan (n=202)	Almayan (n=530)	
Cinsiyet	Erkek (n=430)	123 (%60,9)	307 (%57,9)	0,466
	Kadın (n=302)	79 (%39,1)	223 (%42,1)	
Yaş (/yıl)		64,16±12,14	54,50±18,90	**<0,001**

Buna göre steroid tedavisi alan ve almayan grupta cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Ancak steroid tedavisi alan grubun yaş ortalaması,

steroid tedavisi almayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek izlenmiştir. Erkek hastaların %28,6'sı, kadın hastaların ise %26,1'i sistemik steroid almıştır.

Steroid alma durumuna göre komorbiditelerin dağılımları Tablo 10'da sunulmuştur. Buna göre steroid tedavisi alan grupta en sık görülen komorbid hastalıklar sırası ile hipertansiyon, diyabetes mellitus ve koroner arter hastalığıdır. Komorbid hastalıkların sıklık sırası steroid alan ve almayan gruplarda benzerdir. Ancak steroid tedavisi alan grupta diyabetes mellitus, astım, koroner arter hastalığı ve hipertansiyon görülme oranı steroid tedavisi almayan gruba göre anlamlı olarak yüksek izlenmiştir.

Tablo 10. Steroid tedavisi alan ve almayan gruplarda komobiditelerin dağılımı

		Steroid tedavisi alma durumu		**p**
		Alan (n=202)	**Almayan (n=530)**	
Endokrinolojik hastalıklar	**Diabetes mellitus**	68 (%33,7)	107 (%20,2)	**<0,001**
	Hipotiroidi	13 (%6,4)	28 (%5,3)	0,544
Solunum sistemi hastalıkları	**Astım**	15 (%7,4)	19 (%3,6)	**0,027**
	KOAH	10 (%5,0)	23 (%4,3)	0,722
	İnterstisyel AC hastalığı	-	1 (%0,2)	1,000
Kardiyovasküler sistem hastalıkları	**Hipertansiyon**	121 (%59,9)	178 (%33,6)	**<0,001**
	KAH	39 (%19,3)	57 (%10,8)	**0,002**
	Kalp yetmezliği	14 (%6,9)	24 (%4,5)	0,190
	AF	16 (%3,0)	10 (%5,0)	0,207
	Kapak hastalığı	2 (%1,0)	4 (%0,8)	0,670
Nefrolojik hastalıklar	**KBY**	18 (%8,9)	42 (%7,9)	0,664
	Glomerulonefrit	-	3 (%0,6)	0,565
Romatolojik hastalıklar	**Romatoid artrit**	3 (%5)	5 (%0,9)	0,691
	Ankilozan spondilit	-	2 (%0,4)	1,000
	MS	1 (%0,5)	-	1,000
	Sjögren sendromu	-	1 (%0,2)	1,000
Hepatolojik hastalıklar	**Hepatit B/C**	3 (%1,5)	11 (%2,1)	0,602
Nörolojik hastalıklar	**SVH**	11 (%5,4)	15 (%2,8)	0,087
	Epilepsi	2 (%1,0)	1 (%0,2)	0,186
	Myastenia gravis	1 (%0,5)	2 (%0,4)	0,186
Malignite varlığı		24 (%11,98)	94 (%17,7)	0,054

Sistemik steroid tedavisi alan vakalarda steroid tedavi rejimlerinin dağılımı Tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11. Tedavi rejimine göre steroid tedavisi alan hastaların dağılımı

		n (%)
Tedavi rejimleri	**Metilprednizolon (MP)**	67 (%33,2)
	Deksametazon (DX)	109 (%54,0)
	Ardışık tedavi*	26 (%12,9)

***Tedavi rejim değişikliği yapılan hasta grubudur

Steroid tedavi rejimine göre vakaların yaş ve cinsiyet dağılımları Tablo 12'de sunulmuştur. Sistemik steroid tedavisi alan toplam 202 hastanın 123'ü erkek, 79'u kadındır. Erkek hastaların %32,5'i (n=40) metilprednizolon, %55,2'si (n=68) deksametazon almıştır. Kadın hastaların %34,1'i (n=27) metilprednizolon, %51,9'u (n=41) deksametazon almıştır.

Tablo 12. Tedavi rejimine göre gruplarda cinsiyet ve yaş dağılımları

		Tedavi rejimleri			**p**
		MP	**DX**	**Ardışık Tedavi***	
Cinsiyet	**Erkek (n=123)**	40 (%59,7)	68 (%62,4)	15 (%57,7)	0,881
	Kadın (n=79)	27 (%40,3)	41 (%37,6)	11 (%42,3)	
Yaş (/yıl)		64,52±10,83	63,89±13,01	64,38±11,98	0,941

MP: Metilprednizolon; **DX**: Deksametazon; ***Tedavi rejim değişikliği yapılan hasta grubudur

Tedavi rejimi grupları arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

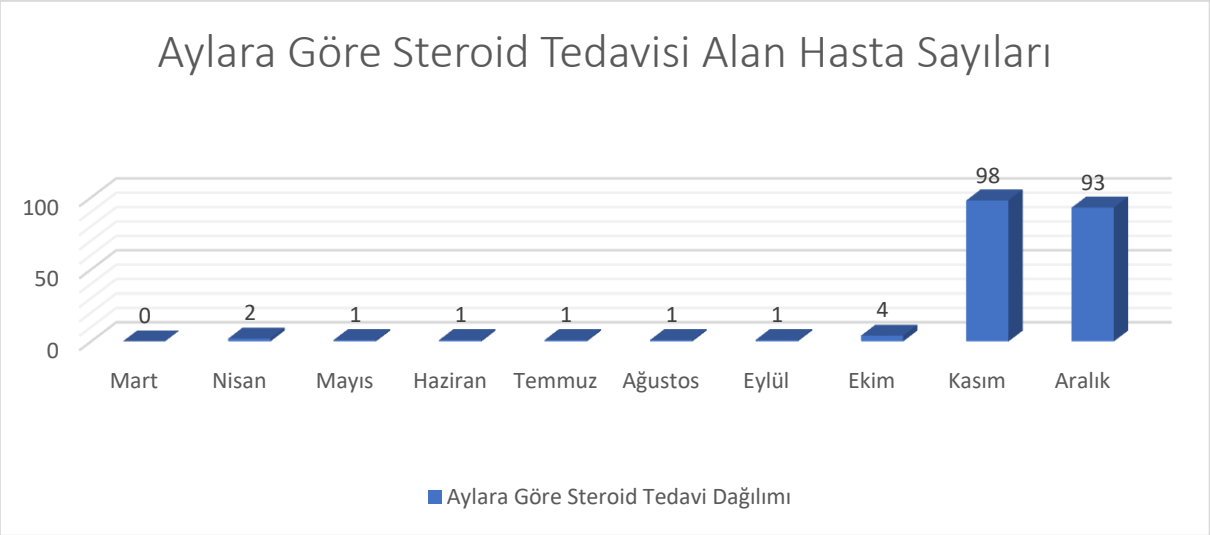
Steroid tedavisi rejimlerinin kullanılan gün, maksimum doz ve idame doz dağılımları Tablo 13'te sunulmuştur.

Tablo 13. Tedavi rejimlerinin doz ve süreleri

	Tedavi süresi (gün)	Maksimum doz (mg/gün)	İdame dozu (mg/gün)
Metilprednizolon (MP)	8,0 (1,0-30,0)	60,0 (30,0-250,0)	40,0 (20,0-120,0)
Deksametazon (DX)	7,0 (1,0-26,0)	6,0 (4,0-16,0)	6,0 (0,0-8,0)
Ardışık tedavi*	12,5 (5,0-32,0)	-	-

***Tedavi rejim değişikliği yapılan hasta grubudur

Sistemik steroid tedavisi alan hastaların aylara göre dağılımı Şekil 6'da sunulmuş olup steroid tedavilerin en fazla kullanıldığı aylar kasım ve aralık olarak görülmektedir.



Şekil 6. Aylara göre steroid tedavisi alan hasta sayıları

Yatan COVID-19 hastalarında inhaler steroid ve nebül steroid alımı oranları Tablo 14'te sunulmuştur.

Tablo 14. İnhaler ve nebül steroid kullanım oranları

	n (%)
Nebül steroid kullanımı	13 (%1,8)
İnhaler steroid kullanımı	47 (%6,4)

Taburcu edilen 661 hastanın 99'u evine idame steroid tedavisi ile gönderilmiştir. İdame steroid tedavisi ile gönderilen hastaların %6,8'i (n:45) metilprednizolon, %8,2'si (n:54) deksametazon ile taburcu edilmiştir. Taburcu edilmiş olan hastalara verilen idame steroid durumları Tablo 15'te sunulmuştur.

Tablo 15. Taburcu olan hastalarda idame tedavi verilme durumu

	n=99 (%)*
İdame metilprednizolon	**45 (%6,8)**
İdame deksametazon	**54 (%8,2)**

*Yüzdeler taburcu edilmiş olan hastalar üzerinden hesaplanmıştır.

COVID-19 hastalarının steroid tedavisi alan ve almayan gruplarda servis, yoğun bakım ve genel yatış günlerinin karşılaştırmalı analizleri Tablo 16'da sunulmuştur. Buna göre steroid tedavisi almayan grupta servis yatış günü, yoğun bakım yatış günü ve toplam hastane yatış günleri steroid tedavisi alan gruba göre daha düşük olarak tespit edilmiştir.

Tablo 16. Steroid tedavisi alan ve almayan gruplarda yatış günlerinin dağılımları

	Steroid tedavisi alma durumu		**p**
	Alan (n=202)	Almayan (n=530)	
Servis yatış günü	9,00 (1,00-40,00)	5,00 (1,00-63,00)	**<0,001**
Yoğun bakım yatış günü*	7,00 (1,00-23,00)	2,00 (1,00-28,00)	**<0,001**
Toplam hastane yatış günü	10,00 (1,00-44,00)	5,00 (1,00-63,00)	**<0,001**

*Yalnızca yoğun bakım yatışı olan vakalar üzerinden hesaplanmıştır.

Steroid tedavisi verilen COVID-19 hastalarında, steroid tedavi rejimlerine göre tüm COVID departmanlarındaki yatış gün sayılarının karşılaştırmalı analizi Tablo 17'de sunulmuştur.

Tablo 17. Steroid tedavisi alan grupta tedavi rejimlerine göre çeşitli yatış günlerinin dağılımları

	Tedavi rejimleri			**p**
	MP	**DX**	**Ardışık Tedavi****	
Servis yatış günü	8,0 (1,0-40,0)	8,0 (1,0-26,0)	11,5 (1,0-30,0)	0,084
Yoğun bakım yatış günü*	7,0 (1,0-22,0)	8,0 (1,0-16,0)	5,0 (1,0-23,0)	0,389
Toplam hastane yatış günü	10,0 (1,0-44,0)	10,0 (3,0-29,0)	14,0 (6,0-34,0)	**<0,001**

MP: Metilprednizolon; **DX**: Deksametazon; *Yalnızca yoğun bakım yatışı olan vakalar üzerinden hesaplanmıştır. **Tedavi rejim değişikliği yapılan hasta grubudur

Tedavi rejimlerine göre metilprednizolon ve deksametazon alan hastalar arasında servis yatış günü, yoğun bakım yatış günü ve toplam hastane yatış günü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Yapılan posthoc analize göre ardışık steroid ajanı alan hastalarda toplam hastane yatış günü deksametazon ve metilprednizolon alan hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla p<0,001; p=0,003).

Hastaların oksijen desteği alma durumu ile sistemik steroid tedavisi alma durumları incelenmiş olup Tablo 18'de sunulmuştur. Buna göre steroid tedavisi alan grupta oksijen desteği alan vakaların oranı, steroid tedavisi almayan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Oksijen desteği alan 396 hastanın 183'ü (%46,2) sistemik steroid almışken, 213'ü (%53,8) sistemik steroid tedavisi almamıştır. Oksijen desteği almayan 336 hastadan 19'u (%5,6) sistemik steroid tedavisi almışken, 317 hasta (%94,4) sistemik steroid almamıştır. Oksijen desteği alan vakalar ayrıca değerlendirildiğinde steroid tedavisi alan grupta oksijen tedavi süresi, steroid tedavisi almayan gruba göre anlamlı olarak yüksek izlenmiştir.

Tablo 18. Steroid tedavisi alan ve almayan gruplarda oksijen tedavisi dağılımı

		Steroid tedavisi alma durumu		p
		Alan (n=202)	**Almayan (n=530)**	
Oksijen desteği	**Almış**	183 (%90,6)	213 (%40,2)	**<0,001**
	Almamış	19 (%9,4)	317 (%59,8)	
Oksijen tedavi süresi (/gün)		9,0 (1,0-39,0)	4,0 (1,0-44,0)	**<0,001**

Steroid tedavi rejimlerine göre COVID hastalarının oksijen ihtiyacı değerlendirilmesi Tablo 19'da sunulmuştur. Ayrıca oksijen desteği alan 183 hastanın 58'i (%31,7) metilprednizolon, 100'ü (%54,6) deksametazon ve 25'i (%13,7) ardışık tedavi almıştır. Oksijen desteği almayan 19 hastanın 9'u (%47,4) metilprednizolon, 9'u (%47,4) deksametazon almıştır.

Tablo 19. Steroid tedavisi rejimlerine göre oksijen tedavisi dağılımı

		Steroid tedavisi rejimleri			p
		MP	**DX**	**Ardışık Tedavi***	
Oksijen desteği	**Almış**	58 (%86,6)	100 (%91,7)	25 (%96,2)	**0,303**
	Almamış	9 (%13,4)	9 (8,3)	1 (%3,8)	
Oksijen desteği süresi (/gün)		9,0 (1,0-39,0)	8,0 (1,0-29,0)	12,0 (4,0-32,0)	**0,003**

***Tedavi rejim değişikliği yapılan hasta grubudur

Buna göre steroid tedavi rejimleri arasında oksijen tedavisi alma durumu açısından anlamlı bir farklılık saptanmamışken; ardışık steroid alan hastaların oksijen tedavi süresi metilprednizolon ve deksametazon tedavisi alan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla p=0,029; p=0,002).

Hastaların hastanede yatış süreleri ile oksijen tedavi süreleri arasındaki korelasyon Tablo 20'de sunulmuştur. Buna göre oksijen tedavi süresi arttıkça servis, yoğun bakım ve toplam hastane yatış süreleri de artmaktadır.

Tablo 20. Oksijen tedavi süresi ile hastane yatış günleri arası ilişki

	Oksijen tedavi süresi	
	r	**p**
Servis yatış günü	**0,469**	**<0,001**
Yoğun bakım yatış günü*	**0,492**	**<0,001**
Toplam hastane yatış günü	**0,653**	**<0,001**

r: Spearman correlation coefficient

Steroid tedavisi alma durumu ile yoğun bakımda yatış arasındaki ilişki Tablo 21'de sunulmuştur. Buna göre steroid tedavisi alan grupta yoğun bakımda takip edilme oranı almayan gruba göre anlamlı olarak yüksek izlenmiştir. Yoğun bakım takibi olan 124 hastanın %47,6'sı (n=59) sistemik steroid tedavisi almış iken %52,4'ü (n=65) sistemik steroid tedavisi almamıştır. Yoğun bakım takibi olmayan 608 hastanın ise %23,5'inin (n=143) sistemik steroid tedavisi aldığı saptanmıştır.

Tablo 21. Steroid tedavisi alan ve almayan gruplarda yoğun bakımda takip durumu

		Steroid tedavisi alma durumu		p
		Alan (n=202)	**Almayan (n=530)**	
YBÜ takibi	**Var (n=124)**	59 (%29,2)	65 (%12,3)	**<0,001**
	Yok (n=608)	143 (%70,8)	465 (%87,7)	

YBÜ:Yoğun bakım ünitesi

Steroid tedavi rejimlerine göre yoğun bakım yatışı arasındaki ilişki Tablo 22'de sunulmuştur. Metilprednizolon ve deksametazon alan hastalarda yoğun bakıma gidiş oranları arasında fark yoktur. Ardışık tedavi alan hastalarda yoğun bakıma gidiş oranları, deksametazon ve metilprednizolon kullanan hasta gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (sırasıyla p=0,005; p=0,009). Ayrıca sistemik steroid alan ve yoğun bakım takibi olan 59 hastanın 17'si (%28,8) metilprednizolon, 28'i (%47,5) deksametazon, 14'ü (23,7) ardışık tedavi

almıştır. Sistemik steroid tedavisi alıp yoğun bakım takibi olmayan 143 hastanın ise 50'si (%35) metilprednizolon, 81'i (%56,6) deksametazon ve 12'si (%8,4) ardışık tedavi almıştır.

Tablo 22. Steroid tedavisi rejimine göre yoğun bakım yatış durumları

		Steroid tedavisi rejimleri			p
		MP	**DX**	**Ardışık Tedavi***	
YBÜ takibi	**Var (n:59)**	17 (%25,4)	28 (%25,7)	14 (%53,8)	**0,013**
	Yok (n:143)	50 (%74,6)	81 (%74,3)	12(%46,2)	

YBÜ:Yoğun bakım ünitesi; *****Tedavi rejim değişikliği yapılan hasta grubudur

İlk bir yıl içerisinde yatan COVID hastalarında 71 hastanın takip süreçleri mortalite ile sonlandı. Exitus olan hastalara retrospektif olarak bakıldığında %50,7'sinin (n:36) steroid tedavisi aldığı izlendi. Taburcu olan hastaların ise %25,1'inin (n:166) steroid tedavi aldığı görüldü. Steroid tedavisi alma durumuna göre mortalite karşılaştırması Tablo 23'te sunulmuştur. Buna göre steroid tedavisi alan grupta mortalite oranı, steroid tedavisi almayan gruba göre anlamlı olarak yüksek izlenmiştir.

Tablo 23. Steroid tedavisi alan ve almayan gruplarda mortalite durumu

			Steroid tedavisi alma durumu		p
			Alan (n=202)	**Almayan (n=530)**	
Mortalite durumu	**Yaşıyor**	**(n=661)**	166 (%82,2)	495 (%93,4)	**<0,001**
	Exitus	**(n=71)**	36 (%17,8)	35 (%6,6)	

Steroid tedavisi alan hastaların rejimlerine göre mortalite karşılaştırması Tablo 24'te sunulmuştur. Buna göre steroid tedavi rejimine göre gruplar arasında mortalite oranı bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 24. Steroid tedavisi alan hastaların rejimlerine göre mortalite durumu

		Steroid tedavisi rejimleri			p
		MP	**DX**	**Ardışık Tedavi***	
Mortalite durumu	**Exitus**	12 (%17,9)	17 (%15,6)	7 (%26,9)	**0,399**
	Yaşıyor	55 (%82,1)	92 (%84,4)	19 (%73,1)	

***Tedavi rejim değişikliği yapılan hasta grubudur

En az 1 gün yoğun bakım takibi ile mortalite arası ilişki Tablo 25'te sunulmuştur. Buna göre yoğun bakım yatışı olan COVID hastalarının mortalite oranları yoğun bakım yatışı olmayan COVID hastalarına göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ayrıca yoğun bakım takibi olan 124 hastanın 60'ı (%48,4) taburcu, 64'ü (%51,6) exitus olmuştur. Yoğun bakım takibi olmayan 608 hastanın ise 601'i (%98,8) taburcu olmuşken, 7'si (%1,2) exitus olmuştur.

Tablo 25. Yoğun bakım takibi olan ve olmayan hastaların mortalite durumları

n=732	Akıbeti		**p**
	Taburcu(n=661)	**Exitus(n=71)**	
YBÜ takibi var (n=124)	60 (%9,1)	64 (%90,1)	**<0,001**
YBÜ takibi yok (n=608)	601 (%90,9)	7 (%9,9)	

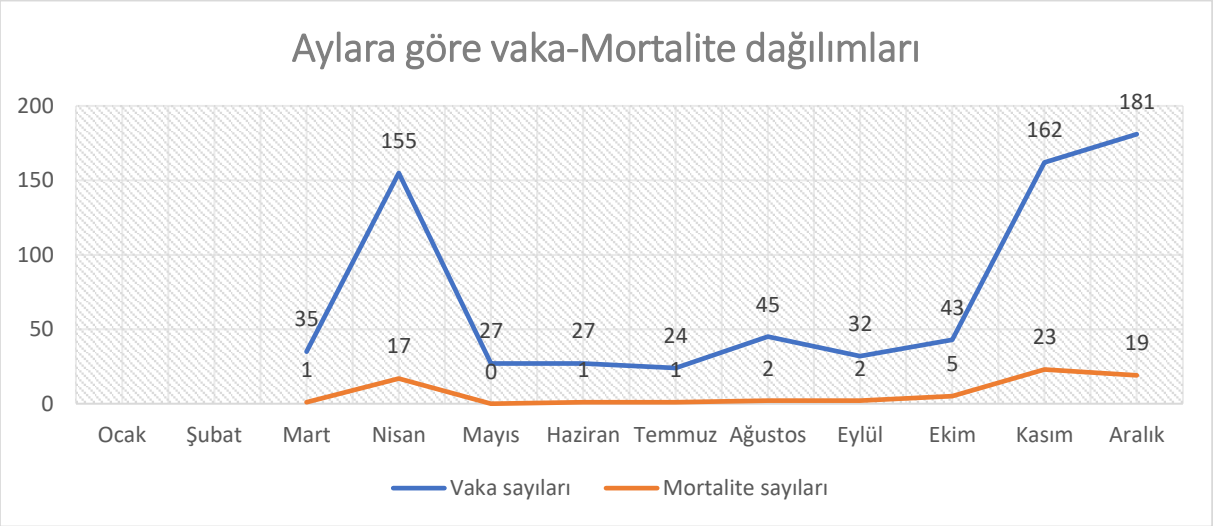
YBÜ:Yoğun bakım ünitesi

Yoğun bakım yatışı olan 124 hastanın steroid kullanım durumuna göre mortalite dağılımı Tablo 26'da sunulmuştur. Buna göre yoğun bakım takibi olan hastaların steroid kullanım durumları ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tablo 26. Yoğun bakım yatışlı hastalarda steroid kullanım durumu ve mortalite ilişkisi

	Akıbeti		p
	Yaşıyor (n=60)	**Exitus (n=64)**	
Sistemik steroid kullanımı var (n=59)	25 (%41,7)	34 (%53,1)	0,202
Sistemik steroid kullanımı yok (n=65)	35 (%58,3)	30 (%46,9)	

Aylara göre mortalite dağılımı Şekil 7'de sunulmuştur.



Şekil 7. Aylara göre vaka ve mortalite sayıları

Hastaneye yatırılarak tedavi ve takibi yapılan 732 COVID hastasının, 661'i (%90,3) taburcu edilmiş, 71'i (%9,7) exitus olmuştur. Tedavi sonuçları ile yaş, cinsiyet ve steroid tedavisi alma durumlarının dağılımları Tablo 27'de sunulmuştur.

Tablo 27. Tedavi sonuçlarına göre yaş, cinsiyet ve steroid alma durumunun dağılımı

		Tedavi sonucu		**p**
		Taburcu	Exitus	
Cinsiyet	Kadın	283 (%42,8)	19 (%26,8)	**0,009**
	Erkek	378 (%57,2)	52 (%73,2)	
Yaş (/yıl)		55,91±17,87	68,83±12,49	**<0,001**
Steroid tedavisi	Alan	166 (%25,1)	36 (%50,7)	**<0,001**
	Almayan	495 (%74,9)	35 (%49,3)	
Steroid tedavi rejimi	MP	55 (%33,1)	12 (%33,3)	0,399
	DX	92 (%55,4)	17 (%47,2)	
	Ardışık Tedavi*	19 (%11,4)	7 (%19,4)	

MP: Metilprednizolon; **DX**: Deksametazon; ***Tedavi rejim değişikliği yapılan hasta grubudur

Mortalite ile seyreden hastalara bakıldığında kadın hastaların mortalite yüzdesi 6,3 iken erkek hastaların 12,1 olarak bulunmuştur. Exitus olan grubun yaş ortalaması, taburcu olan gruba göre anlamlı olarak yüksek izlenmiştir. Steroid tedavisi alan hasta grubunda mortalitenin 17,8 olduğu, steroid tedavisi almayan grupta mortalitenin 6,6 olduğu görülmüştür. Steroid tedavisi alan grup tedavi rejimlerine göre alt gruplara ayrıldığında tedavi rejim grupları arasında exitus görülme oranları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

TARTIŞMA

2019 Aralık ayında Çin'in Wuhan şehrinde başlayan, SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu COVID-19 adıyla tanımlanan hastalık hızla yayılmış ve bu süreç 2020 Mart ayında Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi ilanıyla devam etmiştir. Türkiye'nin ilk vakası da aynı tarihte açıklanmıştır. Tüm dünyayı etkileyen COVID-19 hastalığı çok sayıda ölüme ve ciddi küresel hastalık yüküne neden olmuştur. Dünyada en son güncellemeyle 31 Mayıs 2023 tarihli DSÖ verilerine göre 767.364.883 doğrulanmış vaka ve 6.938.353 ölüm bildirilmiştir (139). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı verilerine göre ise Aralık 2022 itibariyle ülkede görülen toplam vaka sayısı 17.141.400, toplam vefat sayısı 101.763 olarak bildirilmiştir (140).

Sars-CoV-2 etkeninin neden olduğu durumlar asemptomatik enfeksiyondan ARDS ve ağır kritik hastalığa kadar değişebilir (141).

Hastalığın ilk gününden itibaren SARS-CoV-2'ye yönelik tedavi ajanları denenmiş olup öncelikle aynı virüs ailesine ait diğer etkenlerin epidemilerinde kullanılan klorokin ve hidroksiklorokin, antiviraller, azitromisin, lopinavir/ritonavir ve ivermektin gibi ajanlar kullanılmış, fakat yapılan çalışmalarla etkinlikleri gösterilememiştir (95, 142).

Özellikle hastalığın viral replikasyon fazından sonraki hiperinflamatuar fazı ile ilişkili oluşan ağır klinik durumlar, ortaya çıkan kritik durumların çözümüne yönelik konsensusların oluşturulamadığı ilk yılda mortalitenin artmasına ve karşılanamaz yoğun bakım ihtiyacına yol açmıştır. Tedavi ve özellikle hiperimmün yanıtın komplikasyonlarını kontrol altına almak için steroidlerin kullanımı ilk dönemlerde şüphe ile karşılanmıştır. Virüse karşı gösterilen immün yanıtın bozulma ihtimali ve tedavinin hangi hasta gruplarında faydalı olacağının bilinmemesi, ajan ve uygun doz konusundaki soru işaretleri, ilk randomize kontrollü çalışma olan

RECOVERY çalışması ile yanıt bulunmaya başlamıştır. İngiltere kaynaklı bu çalışmanın ilk sonuçları Haziran 2020'de açıklanmış ve deksametazon alan hasta grubunda, almayan gruba göre mortalitenin daha düşük olduğu bulunmuş; oksijen ihtiyacı olan ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda deksametazonun mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (6).

Brezilya'da 299 hasta ile yapılan CODEX çalışmasında ise hastalara standart tedavilerine ek olarak ilk 5 gün 20 mg ve sonrasında 5 gün boyunca 10 mg IV deksametazon uygulanmıştır. Çalışmada hastalar sadece standart tedavi alan hasta grubu ile karşılaştırılmıştır. Deksametazonun COVID-19 ve orta ila şiddetli ARDS hastalarında 28 günlük sağ kalımı ve mekanik ventilatör ihtiyacını azalttığı görülmüştür (143).

Metilprednizolon ile yapılmış bir çalışmada hastalara 6 gün boyunca ilk 3 gün günde 2 kez 40 mg ve sonraki 3 gün günde 2 kez 20 mg metilprednizolon başlanmıştır. Hastalarda mekanik ventilatör ihtiyacında, yoğun bakım ihtiyacında ve mortalitede azalma olduğu gösterilmiştir (144). Metilprednizolonun hem inflamasyonu hem de fibrozisi önleyici etkileri mevcuttur. Bu sebeple artmış sitokin salınımı ile seyreden COVID-19 hastalarında tedaviye eklenebileceği gündeme gelmiştir. COVID-19 hastaları üzerinde yapılan diğer bir çalışmada hastalara 5 ila 7 gün arasında 1-2 mg/kg metilprednizolon başlanmıştır. ARDS gelişen COVID-19 hastalarında metilprednizolonun mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (145).

İlerleyen süreçte COVID-19 tedavisinde kortikosteroidler mortaliteyi etkileyen en önemli silahlar olmuştur. Randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarının açıklanmasından sonra hem Sağlık Bakanlığı hem uluslararası tedavi rehberleri uygun hasta ve uygun klinik durumlar için önerilerini güncellemiştir (146, 147).

Çalışmamızda COVID-19 tedavisiyle ilgili bilimsel araştırmaların devam ettiği, çoğu konu üzerinde fikir birliğinin sağlanmadığı pandeminin ilk yılında yatarak tedavi alan hastalar değerlendirilmiştir. 2020 yılında kurumumuz pandemi servislerinde yatışı yapılan hastalar steroid tedavi rejimleri, süreleri, oksijen ihtiyaçları, yoğun bakım ihtiyaçları, mortalite durumları; Servis, yoğun bakım ve toplam hastane yatış günleri ve bunlar arasındaki ilişkiler retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışma kapsamında değerlendirilen 732 COVID-19 hastasının %58,7'si (n=430) erkeklerden ve %41,3'ü (n=302) kadınlardan oluşmaktaydı. Hasta grubumuzun yaş ortalaması erkeklerde 57,44±17,35, kadınlarda 56,77±18,50, genel popülasyonumuzda 57,17±17,83 olarak saptandı.

Hastane yatışı olan 732 COVID-19 hastası incelendiğinde en sık görülen semptomlar görülme sıklığına göre öksürük %36,9 (n=270), nefes darlığı %32,9 (n=241), ateş %27,3 (n=200), halsizlik %25,4 (n=186) olarak saptandı. Köktürk ve ark. (148) tarafından yapılan kohort çalışmasında hastalarda en sık görülen semptomlar sırası ile öksürük %55,5, ateş %45, halsizlik %40,1, nefes darlığı %36,6 olarak bulunmuştur. Pandeminin ilk dönemlerinde yapılan bir çalışmada en yaygın semptom ateş (%90,5), yorgunluk (%70,6), öksürük (%61,5) ve iştahsızlık (%36,2) olarak belirtilmiştir (149). Pandeminin değişik dönemlerinde yapılan bu çalışmalar çeşitli viral varyantlarda ön plana çıkan semptomların değişebileceğini gösterebilir. Tedavi ile ilgili bilgi birikimimizin artması ve aşıların da ortaya çıkması ile hastalık semptomlarında farklılıklar ve semptom şiddetlerinde değişimlerin görülmesi beklenebilir.

Malignite dışı eşlik eden hastalıklara bakıldığında en sık görülen 3 kronik hastalık sırası ile hipertansiyon %40,8 (n=299), diyabet %23,9 (n=175) ve iskemik kalp hastalıkları %13,1 (n=96) olarak izlenmiştir. Pandeminin ilk döneminde yapılan bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer sırayla %24,4 hipertansiyon, %10 diyabet ve %10 kardiyovasküler hastalıkların eşlik eden en sık hastalıklar olduğu gösterilmiştir (149). Randomize kontrollü başka bir çalışmada da en sık eşlik eden hastalık hipertansiyon olarak belirtilmiştir (150). Kurumumuzda yatarak tedavi gören COVID-19 hastalarında %16,1 oranında eşlik eden malignite varlığı tespit edilmiştir.

2020 yılında kurumuzda yatış yapılan COVID-19 hasta dağılımına bakıldığında en fazla hasta yatışı olan aylar sırası ile aralık 182 (%24,9), kasım 162 (%22,1) ve nisan 155 (%21,2) hasta olarak bulunmuştur. Ülkemizde 2020 yılında COVID-19 hastalığında iki büyük dalga görülmüştür; İlk dalga bahar aylarında, ikinci dalga ise kış aylarında gerçekleşmiştir. Dolayısıyla hastanemizde yatan hasta sayılarının yüksek olduğu aylar COVID-19 dalgaları ile aynı dönemdir.

Hastaların hastane yatış süreleri incelendiğinde medyan yatış süreleri servis için 5,0 (1,0-63,0) gün, yoğun bakım 4,0 (1,0-28,0) gün ve toplam hastane yatışı 6,0 (1,0-63,0) gün olarak saptanmıştır. COVID servis yatış günleri cinsiyetlere göre incelendiğinde kadın hastaların medyan yatış süresi 5,0 (1,0-33,0) gün, erkeklerin medyan yatış süresi 6,0 (1,0-63,0) gün olup arada anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,073).

Hastaların steroid kullanımı incelendiğinde; 2020 yılında yatarak tedavi gören COVID-19 hastalarının %27,6'sına (n=202) sistemik steroid tedavi verildiği saptanmıştır. Sistemik steroid tedavisi alan 202 hastanın %60,9'u (n=123) erkek, %39,1'i kadındır (n=79). Sistemik

steroid tedavisi alan hastaların yaş ortalaması 64,16±12,14 iken almayan hastaların yaş ortalaması 54,50±18,90 olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Sistemik steroid tedavisi alan hastaların yaş ortalaması almayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır.

Sistemik steroid tedavisinin aylara göre dağılımına bakıldığında hastaların %48,5'inin (n=98) kasım ayında, %46'sının (n=93) aralık ayında sistemik steroid tedavisi aldığı görülmektedir. Pandeminin başladığı dönemde COVID-19 tedavisi ile ilgili belirsizlikler sürerken, steroid tedavilerin rutinde kullanımı önerilmemekteydi. RECOVERY çalışması başta olmak üzere steroid tedavisinin mortaliteyi azaltmak gibi faydalı sonuçlarının saptandığı randomize kontrollü çalışmaların ve etkinliğin gösterildiği diğer çalışmaların açıklanması ile tedavi rehberlerinde güncellemeler yapılmıştır (6, 151, 152). Ülkemizde de 2020 yılı içinde haziranda ilk sonuçları açıklanan RECOVERY çalışması sonrasında ağustos ve ekim 2020 tarihli Sağlık Bakanlığı erişkin hasta tedavisi rehberinde; 'Oksijen ihtiyacı olanlarda 6mg/gün deksametazon (veya eşdeğeri glukokortikoidler örneğin 40 mg/gün prednizolon veya 32 mg/gün metilprednizolon) 10 gün kadar kullanılabilir' ifadesi kullanım önerisi ilk kez rehbere girmiştir (7, 147). Çalışmamızda ekim öncesinde bakıldığında sadece 7 hastaya sistemik steroid tedavisi verilmiş olduğu, 195 hastanın ise rehberler sonrasındaki dönemde tedavi aldığı saptanmıştır. Sistemik steroid tedavilerin 2020 yılının sonuna doğru kullanımındaki bu artışta Sağlık Bakanlığı'nın rehberlerinin etkisi olduğunu görmekteyiz.

Sistemik steroid tedavi alan hastalarda tedavi seçeneklerine bakıldığında hastaların %33,2'sinin (n=67) metilprednizolon, %54'ünün (n=109) deksametazon aldığı görülmüştür. Ardışık tedavi alan hastalar olarak belirttiğimiz (bir steroid tedavi rejimi ile başlanıp klinik bir nedenden dolayı diğer ajana geçilmiş) hastalar ise 26 (%12,9) kişidir. Ardışık tedavi verilen hastalarda da sadece deksametazon ve metilprednizolon arasında değişim yapılmış olduğu üçüncü bir steroid kullanılmadığı görülmüştür. Metilprednizolon alan 67 hastanın %59,7'sinin (n=40), deksametazon alan 109 hastanın %62,4'ünün (n=68) erkek olduğu görülmüştür. Genel yaş ortalaması metilprednizolon alan hastalarda 64,52±10,83; deksametazon alanlarda 63,89±13,01'dir. Ardışık tedavi alan 26 hastanın %57,7'si (n=15) erkeklerden oluşmakla birlikte cinsiyet farkına bakılmaksızın genel yaş ortalaması 64,38±11,98 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda hem deksametazon hem metilprednizolon alan grupta hastaların benzer cinsiyette bir dağılıma sahip olduğu, erkeklerin her iki grupta yüksek prevalansa sahip olduğu, iki grubun da benzer yaş ortalamasına sahip olduğu görüldü. RECOVERY çalışmasında deksametazon alan hastalarda yaş ortalaması 66,9±15,4 olarak saptanmıştır (6). Randomize kontrollü İran çalışmasında metilprednizolon alanlarda yaş ortalaması 56,2±17,5,

deksametazon alanlarda ise 61,3±17,3 olarak saptanmıştır (153). Pakistan çalışmasında ise metilprednizolon alanlarda 54,86; deksametazon alanlarda 57,91 yaş ortalaması görülmüştür (154).

Çalışmamızda sistemik steroidlerden metilprednizolon alan hastaların medyan tedavi süresi 8,0 (1,0-30,0) gün, deksametazon alan hastaların ise 7,0 (1,0-26,0) gün olarak bulunmuştur. Metilprednizolon alan hastaların maksimum tedavi dozu medyan değeri 60,0 (30,0-250,0) mg/gün, idame doz medyan değeri ise 40,0 (20,0-120,0) mg/gün olarak saptanmıştır. Deksametazon alan hastaların ise maksimum tedavi dozu medyan değeri 6,0 (4,0-16,0) mg/gün, idame doz medyan değeri 6,0 (4,0-8,0) mg/gün olarak bulunmuştur. Pandemi sürecinde kortikosteroid ilaç grubu içerisinde mortaliteyi azalttığı ispat edilen ilk ajan deksametazondur (6). Deksametazon, güçlü bir sentetik kortikosteroid olup uzun bir etki süresine sahiptir. Önerilen diğer molekül metilprednizolondur ve bu iki ajanın antiinflamatuar özellikleri yüksektir. REMAP-CAP çalışmasında yoğun bakım ünitesinde takip edilen ciddi COVID-19 hastalarında hidrokortizon tedavisi verilmiş ve hastaların mortalitesi üzerinde etkileri araştırılmıştır. 3 haftalık süreç içerisinde, 7 gün hidrokortizon alan grupta, almayan gruba göre iyileşme olasılığı %93 bulunmuştur (155). Hidrokortizon antiinflamatuar özelliği diğer iki ajana göre daha az ve yarı ömrü kısa olduğundan, septik şok ve kritik hastalığa bağlı kortikosteroid yetmezliğinde (CIRCI) kullanımı önerilmiştir (156). İlk zamanlarda deksametazon önerileri ön planda olsa da metilprednizolon ile karşılaştırmalı çalışmalar yayınlanmış ve birçok çalışmada metilprednizolon gruplarında deksametazona göre daha olumlu sonuçlar gösterilmiştir.

Ranjbar ve arkadaşlarının İran'da yaptığı prospektif çalışmada yatan hipoksik COVID-19 pnömonisi olan hastalara, günde 2 mg/kg intravenöz metilprednizolon uygulaması ve 6 mg/gün deksametazon tedavisi 10 gün süreyle verilerek kıyaslanmıştır. Metilprednizolon tedavisinin hastanede kalış süresinde ve mekanik ventilasyon ihtiyacında deksametazona göre anlamlı azalmaya neden olduğu görülmüştür. 5. ve 10. günlerde klinik durumun metilprednizolon grubunda daha iyi olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada metilprednizolon grubunda yatış süresi ortalama 7,43 gün iken deksametazon grubunda 10,52 gündür (p=0.015). Metilprednizolonun akciğer dokusuna diğer kortikosteroidlere kıyasla daha iyi nüfuz etmesinin bu farklılığa sebep olabileceği düşünülmüştür (153).

Başka bir çalışmada COVID-19 pnömonisi nedeniyle mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda 2 mg/kg/gün metilprednizolon infüzyonu ile 6 mg/gün deksametazon kullanımı

karşılaştırılmış; Metilprednizolon alan hasta grubunda genel mortalitenin daha düşük olduğu, mekanik ventilasyon ihtiyacında ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olduğu gösterilmiştir (157).

Dastenae ve arkadaşlarının yaptığı randomize çalışmada; metilprednizolon (60 mg/gün-ikiye bölünmüş dozda) ve deksametazon (8mg/gün) verilen hastalar karşılaştırıldığında deksametazon alan grupta hem hastanede yatış süresi (sırayla medyan 8 gün; 11 gün) hem O2 tedavi süresi (sırayla medyan 7 gün; 10 gün) anlamlı kısa bulunmuştur ($p<0,001$). Mortalitede iki grup arasında anlamlı fark izlenmezken, deksametazon grubunda hipokalemi ve hiperglisemi gelişme riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (150).

Fatima ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise metilprednizolon ve deksametazon verilen iki grup arasında mortalite ve etkinlik açısından anlamlı fark bulunmamıştır (154).

Buso ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada 246 hasta incelenmiş; bu hastalarda deksametazon ve metilprednizolon alan gruplar karşılaştırıldığında 30 günlük mortalite ($p=0,350$), hastane yatış süreleri ($p=0,390$) ve viral klirens süresi arasında anlamlı fark bulunmamıştır (158).

Çalışmamızda sistemik steroid alan (n=202) ve sistemik steroid almayan (n=530) hastaların servis, yoğun bakım ve toplam hastane yatış süreleri incelenmiştir. Buna göre sistemik steroid alan hastaların serviste medyan yatış süresi 9 (1-40) gün, almayan hastaların ise 5 (1-63) gün olarak bulunmuştur. Yoğun bakımdaki sistemik steroid alan hastaların medyan yatış sürelerine bakıldığında 7 (1-23) gün, sistemik steroid almayan hastaların ise 2 (1,0-28) gün olarak bulunmuştur. Toplam hastane yatış sürelerine bakıldığında ise sistemik steroid tedavi alan hastaların 10 (1-44) gün ve sistemik steroid tedavi almayan hastalarda ise 5 (1-63) gün olarak bulunmuştur. Buna göre sistemik steroid tedavisi alan hastaların servis, yoğun bakım ve toplam hastane yatış sürelerine medyan gün olarak bakıldığında, almayan hastalara göre daha fazla bulunmuştur ($p<0,001$). Retrospektif bir inceleme yaptığımız için sistemik steroid ihtiyacı olan hastaların hipoksik klinikte toksik tabloda değişik derecelerde progresif hastalık riski taşıyan hastalar olduğu, bundan dolayı yatış sürelerinin daha uzun olduğunu düşünmekteyiz.

Watanabe ve ark.'nın (159) çalışmasında da steroid tedavi rejimleri ve hastane yatış süresi arasındaki ilişki incelenmiş olup metilprednizolon alan hastalarda medyan yatış süresi 23,5 (13,5–30,5) gün ve deksametazon grubunda ise 11 (8–20) gün olarak bulunmuş olup,

deksametazon alan hastaların medyan yatış günü anlamlı derecede daha az bulunmuştur (p=0,006).

Çalışmamızda sistemik steroid alan hastalar da kendi içerisinde almış oldukları steroid tedavi rejimlerine göre incelenmiştir. Buna göre hem metilprednizolon alan hem de deksametazon alan hastalarda medyan yatış süresi 8 (1-26) gün olarak bulunmuştur. Ardışık tedavi alan hastalarda ise 11,5 (1-30) gün olarak görülmüş olup arada anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0,084).

Yoğun bakımda yatan hastaların medyan yatış süresi metilprednizolon alan hastalar için 7 (1-22) gün, deksametazon alan hastalar için 8 (1-16) gün ve ardışık tedavi alan hastalar için ise 5 (1-23) gün olarak bulunmakla birlikte arada anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0,389).

Toplam hastane yatış sürelerinin medyan değerine bakıldığında hem metilprednizolon hem de deksametazon alan hastaların medyan yatış süresi 10 gündür. Ardışık tedavi alan hastaların ise 14 gün olarak bulunmuş ve ardışık tedavi alan hastaların toplam hastane yatış süresi anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Metilprednizolon ve deksametazon alan hastaların toplam yatış süreleri arasında belirgin bir fark olmaması, her iki steroid tedavi rejiminin de COVID-19 üzerinde benzer etkinlik gösterebileceğini, iki steroid formunun da birbirinin alternatifi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda rehber önerilerinden sonra steroid tedavilerinin endike hastalara verilme oranlarının arttığı görülmektedir. Tedavi değişikliği yapılarak ardışık iki ajanı da alan hastaların yatış süresinin daha uzun olması bu hastaların daha progresif ve ağır klinikte olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda hasta popülasyonunu oluşturan 732 hastanın %54,1'inin oksijen desteği aldığı; bu popülasyonun oksijen medyan tedavi süresinin 6 (1-44) gün olduğu bulunmuştur. Sistemik steroid tedavisi alan hastaların ise %90,6'sının oksijen desteği almış olduğu saptanmıştır. Sistemik steroid tedavisi verilmeyen hastaların ise %40,2'sinin oksijen desteğine ihtiyaç duyduğu görülmüştür. Sistemik steroid tedavisi alan grupta medyan oksijen tedavi süresi 9 (1-39) gün olup almayan hastaların medyan oksijen tedavi süresi 4 (1-44) gün olarak saptanmıştır. Buna göre sistemik steroid tedavisi alan hastaların hem oksijen tedavisi alma oranı hem de oksijen tedavisinin medyan süresi sistemik steroid tedavi almayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (her ikisi içinde p<0,001).

Sistemik steroid ajanları ayrı değerlendirildiğinde metilprednizolon alan 67 hastanın %86,6'sına oksijen tedavisi verilmiş ve bu grupta oksijen tedavisinin medyan süresi 9 (1-39)

gün olarak bulunmuştur. Deksametazon alan hastalarda ise 109 hastanın %91,7'sine oksijen tedavisi verilmiş olup, medyan oksijen tedavi süresi 8 (1-29) gün olarak bulunmuştur. Retrospektif incelememizde sistemik steroid tedavi rejimlerine göre hastalarda oksijen ihtiyacı gelişimi arasında anlamlı fark izlenmemektedir (p=0,303). Watanabe ve ark.'nın (159) retrospektif çalışmasında steroid tedavi rejimlerinin medyan oksijen tedavi günlerine bakıldığında ise pulse metilprednizolon alan hastalarda 23,5 gün, konvansiyonel deksametazon alan hastalarda ise 11 gün oksijen ihtiyacı olduğu bulunmuş, metilprednizolon alan grubun medyan oksijen tedavi gün sayısı deksametazon alan hastalara göre anlamlı derecede yüksek izlenmiştir (p=0,004). Dastenae ve ark.'nın (150) prospektif çalışmasında steroid tedavi rejimlerine göre hastaların yattıkları süre boyunca medyan oksijen tedavi günleri karşılaştırıldığında metilprednizolon alan grupta 10 gün, deksametazon alan grupta 7 gün olarak saptanmış ve deksametazon alan grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuş (p<0,001). Çalışmamızda metilprednizolon ve deksametazon alan hastalarda oksijen desteği ihtiyacı ve oksijen tedavi süresi açısından anlamlı fark izlenmemiştir.

Ardışık tedavi alan hastalarda 26 hastanın %96,2'si oksijen tedavisi almış ve oksijen tedavisinin medyan süresi 12 gün olarak bulunmuştur. Ardışık tedavi alan hastaların, metilprednizolon ve deksametazon alan hastalara göre oksijen tedavisi medyan süresi daha yüksek bulunmuştur (p=0,003).

Çalışmamızda toplam hasta popülasyonunda yer alan hastaların %16,9'unun (n=124) yoğun bakım takibi olduğu görülmektedir. Sistemik steroid tedavisi alan 202 hastanın %29,2'sinin, tedavi verilmeyen hastaların ise (n=530) %12,3'nün yoğun bakım ihtiyacı olduğu saptanmıştır. Metilprednizolon (%25,4) ve deksametazon (%25,7) alan hastalarda yoğun bakım takibi ihtiyacı oranı hemen hemen aynı olarak saptandı. İran'da yapılan çalışmada hastaların almış oldukları steroid tedavi rejimleri ve yoğun bakıma giriş durumları prospektif karşılaştırılmış ve metilprednizolon alan hastaların %27,4'ünde, deksametazon alan hastaların ise 12'sinde (%17,1) yoğun bakım ihtiyacı geliştiği gözlenmiştir. İki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir (150). Fatima ve ark.'nın (154) yaptığı prospektif diğer bir çalışmada da iki farklı steroid ajanı alan hastaların yoğun bakım ihtiyaçları arasında fark izlenmediği görülmüştür (p=0,393). Japonya'da yapılan bir retrospektif kohort çalışmasında metilprednizolon alan hastaların %18,2'ünde, deksametazon alan hastaların %18,2'sinde yoğun bakıma gidiş olduğu görülmüş ancak iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir (159). Buso ve ark.'nın (158) yapmış olduğu İtalya merkezli bir çalışmada hastaların almış olduğu steroid tedavi rejimlerine göre yoğun bakıma gidiş durumlarına bakılmış, metilprednizolon alanlarda %13,2 ve

deksametazon alanlarda %7,3 hastada yoğun bakım takibi gerekmiş ancak aralarında anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,310). Çalışmamızın sonuçlarında daha önce de değindiğimiz üzere deksametazon ve metilprednizolon alan hastaların hastane yatış süreleri, oksijen desteği aldıkları gün sayısı birbiri ile benzer bulunmuştur. Yoğun bakıma gidiş oranları da her iki grup için benzer olup anlamlı fark izlenmemiştir. Hem retrospektif hem prospektif birçok çalışmada deksametazon ve metilprednizolon alan hastalarda yoğun bakıma gidiş arasında fark izlenmemiştir. Bu açıdan inceleme sonuçlarımız dünya literatürüne benzer sonuçları yansıtmıştır. Ardışık tedavi alan hastaların metilprednizolon ya da deksametazon alan hastalara göre yoğun bakım ihtiyacının anlamlı oranda yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,013).

Çalışmamızda COVID-19 toplam hasta popülasyonunun %9,7'si (n=71) exitus olmuşken, %90,3'ü (n=661) şifa ile taburcu olmuştur. Şifa ile taburcu olan grupta ise hastaların %42,8'i (n=283) kadınlardan, %57,2'si (n=378) erkeklerden oluşmaktadır. Exitus olan grupta erkek hastaların oranı taburcu olan gruba göre belirgin şekilde yüksektir (p=0,009). Şifa ile taburcu edilen ve exitus olan hastaların yaş ilişkisine bakıldığında, taburcu olan hastaların yaş ortalaması 55,91±17,87 bulunmuşken, exitus olan hastaların yaş ortalaması 68,83±12,49 bulunmuştur, exitus olan hastaların yaş ortalamasının daha yüksek olduğu görülmektedir (p<0,001).

Çalışmamızda hastaların steroid tedavilerine göre mortalite durumları incelendiğinde ise exitus olan 71 hastanın %50,7'si (n=36) steroid tedavi almışken, %49,3'ü (n=35) steroid tedavisi almamıştır. Sistemik steroid tedavisi alan hastaların %17,8'i exitus olmuştur, almayanlarda exitus oranı %6,6'dır. Metilprednizolon alan hastalarda %17,9 ve deksametazon alan hastalarda %15,6 mortalite oranları saptanmış olup iki grup arasında mortalite açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Dastanea ve ark.'nın (150) çalışmasında hastaların ölüm oranları almış oldukları steroid tedavi rejimleri ile değerlendirildiğinde metilprednizolon alan hastaların %12,3'ü ve deksametazon alan hastaların %17,1'i exitusla sonuçlanmış olup gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Fatima ve ark. (154) tarafından yapılan çalışmada metilprednizolon alan hastaların %15,3'ü (n=10), deksametazon alan hastaların %17,1'i (n=6) exitus olmuş ve steroid tedavi rejimlerine göre ölüm oranları arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p=1,00). Watanabe ve ark.'nın (159) yaptığı çalışmada da metilprednizolon ve deksametazon alan hasta gruplarında mortalite açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Buso ve ark. (158) tarafından yapılan çalışmada ise yatarak tedavi gören ve steroid tedavisi alan 246 hastanın 30 günlük mortalite durumlarına bakılmıştır. Çalışma sonucunda steroid tedavisi alan hastaların %19,9'u (n=49) exitus olmuştur. Exitus olan hastaların %22,1'inin (n=30) metilprednizolon ve

%17,3'ünün (n=19) deksametazon aldığı görülmüş ancak arada anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,350).

Yoğun bakım yatışı olan hastaların sistemik steroid tedavisi ve mortalite durumlarına bakıldığında, yoğun bakım takibi olan 124 hastanın %47,6'sına steroid tedavisi verildiği görülmüştür. 124 hastanın %51,6'sı exitus (n=64) olmuştur. Yoğun bakımda exitus olan hastaların %53,1'ine sistemik steroid tedavisi verildiği saptanmıştır. Yoğun bakım yatış öyküsü olan hastalarda steroid alma durumları ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,202). Exitus olan hastalarda %90,1 oranında yoğun bakım takibi öyküsü olduğu görülmüştür.

Steroid tedavi önerisi pandemi başlangıcından günümüze kadar çıkarılan tüm rehberlerde orta ve ağır COVID-19 hastalarına ya da oksijen ihtiyacı olan hastalara önerilmiştir. Çalışmamızın sonuçlarına göre COVID-19'un erkeklerde ve ileri yaş hastalarda daha ağır seyrettiği ve ölüm oranlarının daha yüksek olduğu söylenebilir. Metilprednizolon ve deksametazon alan hasta grupları incelendiğinde oksijen ihtiyacı, oksijen tedavi süresi, yoğun bakıma gidiş ve mortalite oranlarında farklılık saptanmamıştır. Her iki tedavinin birbirine alternatif olarak uygulanabileceği görülmüştür.

SONUÇLAR

Çalışmamızda pandeminin ülkemizde ilk görüldüğü yıl olan 2020'de Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi pandemi kliniklerinde yatan COVID-19 tanılı 732 hasta incelenmiştir. Bu hastalardan 202'si sistemik steroid tedavisi almış olup, sistemik steroid tedavisi alan hastaların steroid tedavi rejimlerine göre yatış süresini, oksijen ihtiyacını, yoğun bakım ihtiyacı gelişimini, mortalite durumlarını değerlendirmek amaçlanmıştır. Çalışmamıza göre ortaya çıkan sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

1. COVID-19 hastalığı nedeniyle yatışı yapılan hastaların en sık semptomları sırasıyla öksürük, nefes darlığı, ateş ve halsizliktir.
2. En sık eşlik eden hastalıklar sırasıyla hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığıdır.
3. 2020 yılında pandemi servisinde yatan hastaların %27,6'sına sistemik steroid tedavisi verilmiştir.
4. Sistemik steroid tedavisi alan hastalarda yatış medyan günü servis için 9 gün, yoğun bakım için 7 gün, toplam yatış günü olarak 10 gündür.
5. Sistemik steroid tedavisi almayan hastalarda yatış medyan günü servis için 5 gün, yoğun bakım için 2 gün, toplam yatış günü olarak 5 gündür.
6. Deksametazon ve metilprednizolon alan hasta grupları arasında servis, yoğun bakım ve toplam hastane yatış günleri arasında fark izlenmemiştir.
7. Ardışık tedavi alan hasta grubunun toplam hastanede yatış süresi diğer 2 gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.
8. Sistemik steroid tedavisi alan hastalarda en sık kullanılan steroid tedavi rejimi deksametazon (%54) olarak bulunmuştur.

9. Sistemik steroid tedavilerinin en sık kullanıldığı aylar sırası ile kasım (%48,5) ve aralık (%46) ayları olarak bulunmuştur.
10. Sistemik steroid tedavisi alan hastaların %90,6'sında oksijen ihtiyacı olduğu görülmüştür. Steroid tedavisi verilmeyen hastalarda oksijen ihtiyacı %40,2'dir.
11. Metilprednizolon alan hastalarda oksijen desteği gereken medyan süre 9 gün iken, deksametazon alanlarda 8 gündür.
12. Ardışık tedavi alan hastalarda oksijen desteği süresi 12 gündür ve diğer iki gruba göre anlamlı yüksektir.
13. Sistemik steroid tedavisi alan hastaların, steroid tedavisi almayan hastalara göre yoğun bakımda takip edilme oranları daha yüksek bulunmuştur.
14. Metilprednizolon ve deksametazon alan hastalarda yoğun bakım takibi ihtiyacı benzerdir (sırasıyla %25,4-%25,7).
15. Ardışık tedavi alan hastaların, metilprednizolon veya deksametazon alan hastalara oranla daha fazla yoğun bakım takibi ihtiyacı olduğu görülmüştür (%53,8).
16. 732 hastanın 71 tanesi exitus olmuştur, yatarak tedavi gören COVID-19 pandemi hastalarının mortalite oranı %9,7 olarak bulunmuştur.
17. Sistemik steroid tedavi alan hastaların %17,8'i exitus olmuştur, almayanlarda exitus oranı %6,6'dır.
18. Metilprednizolon ve deksametazon alan hastaların mortalite oranları arasında anlamlı fark izlenmemiştir.
19. Yoğun bakım ihtiyacı tüm pandemi hastalarında %16,9 oranında görülmüştür. Steroid verilmiş hasta grubunda yoğun bakım takibi %29,2, almayanlarda ise %12,3'tür.
20. Yoğun bakım takibi olan hastalarda mortalite %51,6'dır. Exitus olan hastalarda %90,1 yoğun bakım takibi saptanmıştır.

ÖZET

Çalışmamızda pandeminin ülkemizde ilk görülmeye başlandığı 2020 yılında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi pandemi servislerinde koronavirüs hastalığı tanısı ile yatışı yapılan hastalarda sistemik steroid kullanımını retrospektif olarak inceleyerek, steroid tedavi rejimlerinin hastalar üzerinde yatış süresi, oksijen ihtiyacı, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite üzerindeki etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Hastanemizde yatan hastalarda sistemik steroid tedavilerinin pandeminin başladığı aylarda çok düşük oranlarda kullanıldığı görülmekle birlikte, ilerleyen dönemlerde artan çalışmalar ve yeni yayınlanan rehberler doğrultusunda sistemik steroid kullanımının yıl sonuna göre arttığı görüldü.

Pandemi servislerimizde yatan hastaların %27,6'sı sistemik steroid almıştır. Sistemik steroid alan hastaların %33,2'si metilprednizolon, %54,'ü deksametazon ve %12,9'si ardışık tedavi almıştır. En sık semptom öksürük olarak bulunmuştur. Her iki steroid tedavi rejiminde servis, yoğun bakım ve toplam hastanede yatış günleri arasında fark izlenmemiştir. Metilprednizolon ve deksametazon alan hastalarda yoğun bakım ihtiyacı oranı benzerdir. Tüm hastaların %16,9'unun, steroid alanların ise %29,2'sinin yoğun bakım ihtiyacı gelişmiştir. Genel popülasyonumuzda mortalite %9,7 iken sistemik steroid alanların %17,8 bulunmuştur. Hastalığın ileri yaş ve erkek cinsiyette daha mortal seyrettiği görülmüştür. Metilprednizolon ve deksametazon alan hastaların mortalite yüzdeleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Metilprednizolon ve deksametazon alan hasta grupları incelendiğinde oksijen ihtiyacı, oksijen tedavi süresi, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite oranları arasında farklılık saptanmamıştır. Her iki tedavinin birbirine alternatif olarak uygulanabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Koronavirüs, metilprednizolon, deksametazon, kortikosteroid

SUMMARY

In our study, we aimed to retrospectively examine the use of systemic steroids in patients admitted to the Trakya University Faculty of Medicine Hospital's coronavirüs disease pandemic units when the pandemic first started in our country in 2020. We compared the effects of different steroid treatment regimens on the length of hospital stay, oxygen requirement, intensive care unit need, and mortality in patients with coronavirüs disease.

It was observed that the use of systemic steroid treatments in hospitalized patients in our hospital was initially very low in the early months of the pandemic. However, it increased over time following the emergence of new studies and recently published guidelines regarding systemic steroid use.

Among the patients admitted to our pandemic units, 27.6% received systemic steroids. Of those receiving systemic steroids, 33.2% were treated with methylprednisolone, 54% with dexamethasone, and 12.9% received sequential therapy. Cough was the most common symptom observed. There were no significant differences in terms of hospital stay duration, intensive care unit need, and total hospitalization days between the two steroid treatment regimens. The rate of intensive care unit need was similar in patients receiving methylprednisolone and dexamethasone. intensive care unit need developed in 16.9% of all patients and 29.2% of those receiving steroids. The overall mortality rate in our population was 9.7%, whereas it was 17.8% in patients receiving systemic steroids. The disease was found to have a more severe course in older individuals and males. There was no significant difference in the mortality rates between patients receiving methylprednisolone and dexamethasone.

When the patient groups receiving methylprednisolone and dexamethasone were examined, no differences were found in terms of oxygen requirement, duration of oxygen therapy, intensive care unit admission, and mortality rates. It was observed that both treatments could be applied as alternatives to each other.

Keywords: Coronavirüs, methylprednisolone, dexamethasone, corticosteroid.

KAYNAKLAR

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. New England journal of medicine. 2020.

2. Morawska L, Milton DK. It is time to address airborne transmission of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Clinical Infectious Diseases. 2020;71(9):2311-3.

3. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, Felix SEB, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance—United States, January 22–may 30, 2020. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2020;69(24):759.

4. Mac Sweeney R, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome. The Lancet. 2016;388(10058):2416-30.

5. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. The Journal of infectious diseases. 2020;221(11):1762-9.

6. Group RC. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. New England Journal of Medicine. 2021;384(8):693-704.

7. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi 2020 [Available from: https://www.ekmud.org.tr/files/uploads/files/covid-19rehberieriskinhastatedavisipdf.pdf.

8. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. Journal of medical virology. 2020;92(4):418-23.

9. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak–an update on the status. Military medical research. 2020;7:1-10.

10. Organization WH. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences. 2020;2(3).

11. Yu W-B, Tang G-D, Zhang L, Corlett RT. Decoding the evolution and transmissions of the novel pneumonia coronavirus (SARS-CoV-2/HCoV-19) using whole genomic data. Zoological research. 2020;41(3):247.

12. Carlos WG, Dela Cruz CS, Cao B, Pasnick S, Jamil S. Novel Wuhan (2019-nCoV) Coronavirus. Am J Respir Crit Care Med. 2020:P7-P8.

13. Lai C-C, Shih T-P, Ko W-C, Tang H-J, Hsueh P-R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. International journal of antimicrobial agents. 2020;55(3):105924.

14. Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. Emerging microbes & infections. 2020;9(1):221-36.

15. McIntosh K, Perlman S. Coronaviruses, including severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East respiratory syndrome (MERS). Mandell, douglas, and bennett's principles and practice of infectious diseases. 2015:1928.

16. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai AC, Zhou J, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. Trends in microbiology. 2016;24(6):490-502.

17. Haake C, Cook S, Pusterla N, Murphy B. Coronavirus infections in companion animals: virology, epidemiology, clinical and pathologic features. Viruses. 2020;12(9):1023.

18. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. 2020;579(7798):265-9.

19. Khailany RA, Safdar M, Ozaslan M. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. Gene reports. 2020;19:100682.

20. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. Advances in virus research. 2011;81:85-164.

21. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. nature. 2020;581(7807):215-20.

22. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. Cell. 2020;181(2):281-92. e6.

23. Jimenez-Guardeño JM, Nieto-Torres JL, DeDiego ML, Regla-Nava JA, Fernandez-Delgado R, Castaño-Rodriguez C, et al. The PDZ-binding motif of severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein is a determinant of viral pathogenesis. PLoS pathogens. 2014;10(8):e1004320.

24. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. New England journal of medicine. 2020;382(12):1177-9.

25. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. The Lancet infectious diseases. 2020;20(5):565-74.

26. Lescure F-X, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky P-H, Behillil S, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. The Lancet Infectious Diseases. 2020;20(6):697-706.

27. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection–a review of immune changes in patients with viral pneumonia. Emerging microbes & infections. 2020;9(1):727-32.

28. Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M. Autopsy in suspected COVID-19 cases. Journal of clinical pathology. 2020;73(5):239-42.

29. von der Thüsen J, van der Eerden M. Histopathology and genetic susceptibility in COVID-19 pneumonia. European journal of clinical investigation. 2020;50(7):e13259.

30. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The lancet. 2020;395(10223):497-506.

31. Skariyachan S, Challapilli SB, Packirisamy S, Kumargowda ST, Sridhar VS. Recent aspects on the pathogenesis mechanism, animal models and novel therapeutic interventions for Middle East respiratory syndrome coronavirus infections. Frontiers in microbiology. 2019;10:569.

32. Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q, et al. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. Journal of virology. 2020;94(5):e02015-19.

33. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. Nature microbiology. 2020;5(4):562-9.

34. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. Nature. 2020;581(7807):221-4.

35. He L, Ding Y, Zhang Q, Che X, He Y, Shen H, et al. Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2+ cells in SARS patients: relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland. 2006;210(3):288-97.

36. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis Gv, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland. 2004;203(2):631-7.

37. Mak JW, Chan FK, Ng SC. Probiotics and COVID-19: one size does not fit all. The lancet Gastroenterology & hepatology. 2020;5(7):644-5.

38. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA cardiology. 2020;5(7):802-10.

39. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. Cardiovascular research. 2020;116(6):1097-100.

40. McBride R, Fielding BC. The role of severe acute respiratory syndrome (SARS)-coronavirus accessory proteins in virus pathogenesis. Viruses. 2012;4(11):2902-23.

41. Graham RL, Sparks JS, Eckerle LD, Sims AC, Denison MR. SARS coronavirus replicase proteins in pathogenesis. Virus research. 2008;133(1):88-100.

42. Yu X, Sun S, Shi Y, Wang H, Zhao R, Sheng J. SARS-CoV-2 viral load in sputum correlates with risk of COVID-19 progression. Critical care. 2020;24(1):1-4.

43. Iwasaki A, Pillai PS. Innate immunity to influenza virus infection. Nature Reviews Immunology. 2014;14(5):315-28.

44. Asehnoune K, Villadangos J, Hotchkiss R. Understanding host–pathogen interaction. Intensive care medicine. 2016;42:2084-6.

45. van der Poll T, Opal SM. Host–pathogen interactions in sepsis. The Lancet infectious diseases. 2008;8(1):32-43.

46. Totura AL, Baric RS. SARS coronavirus pathogenesis: host innate immune responses and viral antagonism of interferon. Current opinion in virology. 2012;2(3):264-75.

47. Streicher F, Jouvenet N. Stimulation of innate immunity by host and viral RNAs. Trends in Immunology. 2019;40(12):1134-48.

48. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. Cell host & microbe. 2016;19(2):181-93.

49. Page C, Goicochea L, Matthews K, Zhang Y, Klover P, Holtzman MJ, et al. Induction of alternatively activated macrophages enhances pathogenesis during severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. Journal of virology. 2012;86(24):13334-49.

50. Peiris J, Cheung C. The macrophage in the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. Hong Kong Medical Journal. 2009.

51. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. Virologica Sinica. 2020;35(3):266-71.

52. Eppensteiner J, Kwun J, Scheuermann U, Barbas A, Limkakeng AT, Kuchibhatla M, et al. Damage-and pathogen-associated molecular patterns play differential roles in late mortality after critical illness. JCI insight. 2019;4(16).

53. Ni L, Ye F, Cheng M-L, Feng Y, Deng Y-Q, Zhao H, et al. Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. Immunity. 2020;52(6):971-7. e3.

54. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. The Lancet respiratory medicine. 2020;8(4):420-2.

55. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Frontiers in immunology. 2020:827.

56. Swerdlow DL, Finelli L. Preparation for possible sustained transmission of 2019 novel coronavirus: lessons from previous epidemics. Jama. 2020;323(12):1129-30.

57. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. The Lancet infectious diseases. 2020;20(4):398-400.

58. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. bmj. 2020;368.

59. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. jama. 2020;323(11):1061-9.

60. Germain RN. Maintaining system homeostasis: the third law of Newtonian immunology. Nature immunology. 2012;13(10):902-6.

61. Channappanavar R, Perlman S, editors. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Seminars in immunopathology; 2017: Springer.

62. Gourd NM, Nikitas N. Multiple organ dysfunction syndrome. Journal of intensive care medicine. 2020;35(12):1564-75.

63. Sharifi-Rad M, Anil Kumar NV, Zucca P, Varoni EM, Dini L, Panzarini E, et al. Lifestyle, oxidative stress, and antioxidants: back and forth in the pathophysiology of chronic diseases. Frontiers in physiology. 2020;11:694.

64. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. The lancet respiratory medicine. 2020;8(5):475-81.

65. Zhou J, Chu H, Chan JF-W, Yuen K-Y. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: virus-host cell interactions and implications on pathogenesis. Virology journal. 2015;12:1-7.

66. Zhu Y, Qiu H, Yang Y, Liu L, Zhao M, Chen Q, et al. Angiotensin II type 2 receptor expression and its modulation in angiotensin II induced acute lung injury in rat. Zhongguo wei Zhong Bing ji jiu yi xue= Chinese Critical Care Medicine= Zhongguo Weizhongbing Jijiuyixue. 2008;20(10):585-7.

67. Liu L, Qiu H-B, Yang Y, Wang L, Ding H-M, Li H-P. Losartan, an antagonist of AT1 receptor for angiotensin II, attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rat. Archives of biochemistry and biophysics. 2009;481(1):131-6.

68. Liu J, Zhang P-S, Yu Q, Liu L, Yang Y, Guo F-M, et al. Losartan inhibits conventional dendritic cell maturation and Th1 and Th17 polarization responses: Novel mechanisms of preventive effects on lipopolysaccharide-induced acute lung injury. International journal of molecular medicine. 2012;29(2):269-76.

69. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. Jama. 2020;323(16):1574-81.

70. Elsayed SM, Reddy MK, Murthy PM, Gupta I, Valiuskyte M, Sánchez DF, et al. The possibility and cause of relapse after previously recovering from COVID-19: a systematic review. Cureus. 2020;12(9).

71. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. International journal of infectious diseases. 2020;94:44-8.

72. Montero-Fernandez MA, Pardo-Garcia R. Histopathology features of the lung in COVID-19 patients. Diagnostic Histopathology. 2021;27(3):123-7.

73. Organization WH. Living guidance for clinical management of COVID-19: living guidance, 23 November 2021. World Health Organization; 2021.

74. Zhong L, Zhang S, Wang J, Zhao X, Wang K, Ding W, et al. Analysis of chest CT results of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients at first follow-up. Canadian Respiratory Journal. 2020;2020.

75. T.C Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi 2022 [Available from: https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/43095/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimiveteda vi-12042022pdf.pdf.

76. Gursel G. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS): Yoğun Bakım Dergisi; 2002 [Available from: http://www.yogunbakimdergisi.org/managete/fu_folder/2002-02/2002-2-2-096-107.pdf.

77. Fujishima S. Pathophysiology and biomarkers of acute respiratory distress syndrome. Journal of intensive care. 2014;2(1):1-6.

78. T.C Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Ağır Pnömoni, ARDS, Sepsis ve Septik Şok Yönetimi 2021 [Available from: https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40781/0/covid-19rehberiagirpnomoniardssepsisveseptiksokyontemipdf.pdf.

79. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The immunology of macrophage activation syndrome. Frontiers in immunology. 2019;10:119.

80. Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. Rheumatology. 2019;58(1):5-17.

81. T.C Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Antisitokin-Aantiinflamatuar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi 2020 [Available from:https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39296/0/covid-19rehberiantisitokin-antiinflamatuartedavilerkoagulopatiyonetimipdf.pdf.

82. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The lancet. 2020;395(10229):1054-62.

83. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature. 2020;584(7821):430-6.

84. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. jama. 2020;323(13):1239-42.

85. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. Jama. 2020;323(16):1545-6.

86. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y-Q, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. Signal transduction and targeted therapy. 2020;5(1):33.

87. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. New England journal of medicine. 2020;382(18):1708-20.

88. Laboratory features associated with severe COVID-19 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/image/print?imageKey=ID%2F127820&topicKey.

89. Yoon SH, Lee KH, Kim JY, Lee YK, Ko H, Kim KH, et al. Chest radiographic and CT findings of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): analysis of nine patients treated in Korea. Korean journal of radiology. 2020;21(4):494-500.

90. Stephanie S, Shum T, Cleveland H, Challa SR, Herring A, Jacobson FL, et al. Determinants of chest radiography sensitivity for COVID-19: a multi-institutional study in the United States. Radiology: Cardiothoracic Imaging. 2020;2(5):e200337.

91. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. Radiology. 2020;296(2):E115-E7.

92. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) CT findings: a systematic review and meta-analysis. Journal of the American college of radiology. 2020;17(6):701-9.

93. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. Ajr Am J Roentgenol. 2020;215(1):87-93.

94. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time course of lung changes at chest CT during recovery from coronavirus disease 2019 (COVID-19). Radiology. 2020;295(3):715-21.

95. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clinical infectious diseases. 2020;71(15):732-9.

96. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Chloroquine and Hydroxychloroquine [Available from: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and.

97. Group RC. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. New England Journal of Medicine. 2020;383(21):2030-40.

98. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. bmj. 2020;369.

99. Bakanlığı TCS. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin hasta tedavisi Apr. 12, 2022 [Available from: https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/43095/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivetedavi-12042022pdf.pdf.

100. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). Nature reviews Drug discovery. 2020;19(3):149-50.

101. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, et al. AVIFAVIR for treatment of patients with moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19): interim results of a phase II/III multicenter randomized clinical trial. Clinical Infectious Diseases. 2021;73(3):531-4.

102. Solaymani-Dodaran M, Ghanei M, Bagheri M, Qazvini A, Vahedi E, Saadat SH, et al. Safety and efficacy of Favipiravir in moderate to severe SARS-CoV-2 pneumonia. International immunopharmacology. 2021;95:107522.

103. Bosaeed M, Mahmoud E, Alharbi A, Altayib H, Albayat H, Alharbi F, et al. Favipiravir and hydroxychloroquine combination therapy in patients with moderate to severe COVID-19 (FACCT Trial): an open-label, multicenter, randomized, controlled trial. Infectious diseases and therapy. 2021;10:2291-307.

104. Zumla A, Chan JF, Azhar EI, Hui DS, Yuen K-Y. Coronaviruses—drug discovery and therapeutic options. Nature reviews Drug discovery. 2016;15(5):327-47.

105. Horby PW, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Emberson J, et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. The Lancet. 2020;396(10259):1345-52.

106. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. Science translational medicine. 2017;9(396):eaal3653.

107. Mulangu S, Dodd LE, Davey Jr RT, Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. New England journal of medicine. 2019;381(24):2293-303.

108. Consortium WST. Repurposed antiviral drugs for Covid-19—interim WHO solidarity trial results. New England journal of medicine. 2021;384(6):497-511.

109. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, López JRA, Cattelan AM, Viladomiu AS, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. Jama. 2020;324(11):1048-57.

110. Merck. Merck and Ridgeback's Investigational Oral Antiviral Molnupiravir Reduced the Risk of Hospitalization or Death by Approximately 50 Percent Compared to Placebo for Patients with Mild or Moderate COVID-19 in Positive Interim Analysis of Phase 3 Study 2021 [Available from: https://www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-investigational-oral-antiviral-molnupiravir-reduced-the-risk-of-hospitalization-or-death-by-approximately-50-percent-compared-to-placebo-for-patients-with-mild-or-moderat/.

111. Chivukula RR, Maley JH, Dudzinski DM, Hibbert K, Hardin CC. Evidence-based management of the critically ill adult with SARS-CoV-2 infection. Journal of Intensive Care Medicine. 2021;36(1):18-41.

112. Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Camacho B, Gallo JE, et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. Autoimmunity reviews. 2020;19(7):102554.

113. Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM, Gloy V, Ebrahimi F, Hepprich M, et al. Association of convalescent plasma treatment with clinical outcomes in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Jama. 2021;325(12):1185-95.

114. Group RC. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. Lancet (London, England). 2021;397(10289):2049.

115. Domingo P, Mur I, Mateo GM, del Mar Gutierrez M, Pomar V, de Benito N, et al. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a meta-analysis. Jama. 2021;326(6):499-518.

116. Kyriazopoulou E, Huet T, Cavalli G, Gori A, Kyprianou M, Pickkers P, et al. Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis. The Lancet Rheumatology. 2021;3(10):e690-e7.

117. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. Allergy, Asthma & Clinical Immunology. 2013;9:1-25.

118. Çayakar A. Klinik pratikte steroid kullanımı. Journal of Turkish Society for Rheumatology. 2021;13(2).

119. Quatrini L, Ugolini S. New insights into the cell-and tissue-specificity of glucocorticoid actions. Cellular & molecular immunology. 2021;18(2):269-78.

120. Bornstein SR, Engeland WC, Ehrhart-Bornstein M, Herman JP. Dissociation of ACTH and glucocorticoids. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2008;19(5):175-80.

121. Braukyliene R, Aldujeli A, Haq A, Maciulevicius L, Jankauskaite D, Jurenas M, et al. Impact of Mineralocorticoid Receptor Gene NR3C2 on the Prediction of Functional Classification of Left Ventricular Remodeling and Arrhythmia after Acute Myocardial Infarction. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2023;20(1):12.

122. Zhang Z, Burch PE, Cooney AJ, Lanz RB, Pereira FA, Wu J, et al. Genomic analysis of the nuclear receptor family: new insights into structure, regulation, and evolution from the rat genome. Genome research. 2004;14(4):580-90.

123. Hayashi R, Wada H, Ito K, Adcock IM. Effects of glucocorticoids on gene transcription. European journal of pharmacology. 2004;500(1-3):51-62.

124. Buckingham JC. Glucocorticoids: exemplars of multi-tasking. British journal of pharmacology. 2006;147(S1):S258-S68.

125. Panettieri RA, Schaafsma D, Amrani Y, Koziol-White C, Ostrom R, Tliba O. Non-genomic effects of glucocorticoids: an updated view. Trends in pharmacological sciences. 2019;40(1):38-49.

126. Lightman SL, Birnie MT, Conway-Campbell BL. Dynamics of ACTH and cortisol secretion and implications for disease. Endocrine reviews. 2020;41(3):bnaa002.

127. Meduri GU, Annane D, Confalonieri M, Chrousos GP, Rochwerg B, Busby A, et al. Pharmacological principles guiding prolonged glucocorticoid treatment in ARDS. Intensive care medicine. 2020;46:2284-96.

128. Ferraù F, Ceccato F, Cannavò S, Scaroni C. What we have to know about corticosteroids use during Sars-Cov-2 infection. Journal of endocrinological investigation. 2021;44:693-701.

129. Alexaki VI, Henneicke H. The Role of Glucocorticoids in the Management of COVID-19. Hormone and Metabolic Research. 2021;53(01):9-15.

130. Cain DW, Cidlowski JA. After 62 years of regulating immunity, dexamethasone meets COVID-19. Nature Reviews Immunology. 2020;20(10):587-8.

131. Franco LM, Gadkari M, Howe KN, Sun J, Kardava L, Kumar P, et al. Immune regulation by glucocorticoids can be linked to cell type–dependent transcriptional responses. Journal of Experimental Medicine. 2019;216(2):384-406.

132. Liu L, Wang Y, Zhou J, Long F, Sun H, Liu Y, et al. Rapid non-genomic inhibitory effects of glucocorticoids on human neutrophil degranulation. Inflammation research. 2005;54:37-41.

133. Song Y, Zhang M, Yin L, Wang K, Zhou Y, Zhou M, et al. COVID-19 treatment: close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). International journal of antimicrobial agents. 2020;56(2):106080.

134. Izda V, Jeffries MA, Sawalha AH. COVID-19: A review of therapeutic strategies and vaccine candidates. Clinical Immunology. 2021;222:108634.

135. Van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, Neumann KM, Boot PC, Arbous SM. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. Critical Care. 2020;24:1-22.

136. 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):1019-40.

137. Mattos-Silva P, Felix NS, Silva PL, Robba C, Battaglini D, Pelosi P, et al. Pros and cons of corticosteroid therapy for COVID-19 patients. Respiratory physiology & neurobiology. 2020;280:103492.

138. ÇAKIR M, ÇAKIR M. COVID-19 HASTALARINDA KORTİKOSTEROİD TEDAVİSİ: NE ZAMAN VE NASIL? SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2021;28(Özel Sayı 1 (COVID-19 Özel Sayısı)):197-208.

139. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Available from: https://covid19.who.int.

140. T.C Sağlık Bakanlığı. Türkiye COVID-19 Tablosu 2023 [Available from: https://covid19.saglik.gov.tr.

141. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or moderate Covid-19. New England Journal of Medicine. 2020;383(18):1757-66.

142. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International journal of antimicrobial agents. 2020;56(1):105949.

143. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. Jama. 2020;324(13):1307-16.

144. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, Gómez-Barquero J, Abadía-Otero J, García-Ibarbia C, et al. Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia: An open-label randomized trial (GLUCOCOVID). Wiener klinische Wochenschrift. 2021;133:303-11.

145. Wu R, Wang L, Kuo H-CD, Shannar A, Peter R, Chou PJ, et al. An update on current therapeutic drugs treating COVID-19. Current pharmacology reports. 2020;6:56-70.

146. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines NIH [Available from: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov.

147. T.C Sağlık Bakanlığı. COVİD-19 Erişkin Hasta Tedavisi [Available from: https://drive.google.com/file/d/1B9VXPHncwYqbNpSntRir8gisbFuBNfvn/view?pli=1.

148. Kokturk N, Babayigit C, Kul S, Cetinkaya PD, Nayci SA, Baris SA, et al. The predictors of COVID-19 mortality in a nationwide cohort of Turkish patients. Respiratory medicine. 2021;183:106433.

149. Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J, et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. Journal of Clinical Virology. 2020;127:104364.

150. Dastenae ZH, Bahadori A, Dehghani M, Asadi-Samani M, Izadi I, Shahraki HR. Comparison of the effect of intravenous dexamethasone and methylprednisolone on the treatment of hospitalized patients with COVID-19: a randomized clinical trial. International Journal of Infectious Diseases. 2022;122:659-64.

151. Edalatifard 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. European Respiratory Journal. 2020;56(6).

152. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, et al. Early short-course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. Clinical Infectious Diseases. 2020;71(16):2114-20.

153. Ranjbar K, Moghadami M, Mirahmadizadeh A, Fallahi MJ, Khaloo V, Shahriarirad R, 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 infectious diseases. 2021;21:1-8.

154. Fatima SA, Asif M, Khan KA, Siddique N, Khan AZ. Comparison of efficacy of dexamethasone and methylprednisolone in moderate to severe covid 19 disease. Annals of Medicine and Surgery. 2020;60:413-6.

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

156. Berton A, Prencipe N, Giordano R, Ghigo E, Grottoli S. Systemic steroids in patients with COVID-19: pros and contras, an endocrinological point of view. Journal of endocrinological investigation. 2021;44(4):873-5.

157. Saeed MAM, Mohamed AH, Owaynat AH. Comparison between methylprednisolone infusion and dexamethasone in COVID-19 ARDS mechanically ventilated patients. The Egyptian journal of internal medicine. 2022;34(1):1-9.

158. Buso R, Cinetto F, Dell'Edera A, Veneran N, Facchini C, Biscaro V, et al. Comparison between dexamethasone and methylprednisolone therapy in patients with COVID-19 pneumonia admitted to non-intensive medical units. Journal of Clinical Medicine. 2021;10(24):5812.

159. Watanabe Y, Nakamura I, Sato S, Fujita H, Kobayashi T, Watanabe H. Comparison of methylprednisolone pulse vs conventional dexamethasone for adult cases of COVID-19 requiring oxygen; a Japanese retrospective cohort study. Journal of Infection and Chemotherapy. 2023;29(3):269-73.

EK

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2021/68	
	PROTOKOL ADI	Covıd-19 Tanılı Hastalarda Sistemik Steroid Kullanımı	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Dr. Öğr. Üyesi Bilkay SEREZ KAYA	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:17/22**	**Tarih:06.09.2021**
	Fakültemiz Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Bilkay SEREZ KAYA'nın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Tuğberk TÜRKOĞLU'nun tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi	

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sernaz UZUNOĞLU Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Sezgi SARIKAYA SOLAK Üye	Deri ve Zührevi Hastalıklar	T.Ü.T.F. Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Doğan ALBAYRAK Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Burhan Can ÇANAKÇI Üye		T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E	E H	E H	
Doç. Dr. Hilal KEKLİCEK Üye		T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a.
Dekan Yrd.