

AĞIR COVID-19 PNÖMONİSİNDE PULSE STERÖİD TEDAVİSİNİN MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ

EFFECT OF PULSE STEROID THERAPY ON MORTALITY IN SEVERE COVID-19 PNEUMONIA

Ahmet BİNDAL¹

¹ Şanlıurfa Eğitim Araştırma Hastanesi, Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi, ŞANLIURFA

Cite this article as: Bindal A. Effect of Pulse Steroid Therapy on Mortality in Severe COVID-19 Pneumonia. Med J SDU 2021; 28(3): 479-486.

Öz

Amaç

COVID-19 hastalığının süreci esnasında ortaya çıkan hiperinflatuar fazda kullanılan pulse steroid tedavisinin hastaların inflamatuvar belirteçlerine ve klinik durumlarına etkisini gözlemlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada hiperinflatuar faz nedeniyle pulse steroid (yüksek doz metilprednizolon) ile tedavi edilen, COVID-19 PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) testi pozitif olan 30 hasta değerlendirildi. Hastaların klinik durumları ve inflamatuvar belirteçleri retrospektif olarak incelendi. Hastalar; yaş, cinsiyet, entübasyon durumu, klinik düzelme, taburculuk, mortalite oranı, tedavi başlangıcından 24-48-72. saat ve 7. günde ölçülen; C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, ferritin, oksijen saturasyon değeri ve lenfosit sayısı açısından değerlendirildi.

Bulgular

Toplamda pulse steroid tedavisi alan 21 erkek, 9 kadın olmak üzere 30 hasta incelendi. Ortanca yaş 66 [31-88] olarak hesaplandı. Çalışmada 15 (%50) hasta vefat etmiş olup, bunun 11'i erkek, 4'ü kadın hastaydı. Yaşayan ve ölen hastalar karşılaştırıldıklarında; pulse steroid tedavisi sonrası 72. saat ve 7. günde ölçülen ferritin, CRP, prokalsitonin değerlerinin yaşayan hasta grubunda anlamlı olarak azaldığı görüldü. (sırasıyla

72. saat p= 0,01; 0,08 ; <0,05) (sırasıyla 7. gün p = 0,01; 0,07 ; <0,05)

Sonuç

Pulse steroid tedavisi sonrası ferritin, CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin anlamlı olarak azalması ve bu azalmanın yaşayan hasta grubunda daha belirgin olması, steroidlerin hiperinflatuar süreçlerde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, pulse steroid tedavisi, CRP, ferritin

Abstract

Objective

We aimed to observe the effect of pulse steroid therapy used in the hyperinflammatory phase that occurs during the course of the COVID-19 disease on the inflammatory markers and clinical conditions of the patients.

Materials and Methods

In this study, 30 patients with positive COVID-19 PCR (polymerase chain reaction) test who were treated with pulse steroid (high-dose methylprednisolone) due to the hyperinflammatory phase were evaluated. The clinical conditions and inflammatory markers of the patients were retrospectively analyzed. Patients were evaluated in terms of age, gender,

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: dr.ahmetbindal@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 12.08.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 25.08.2021

ORCID IDs of the authors: A.B: 0000-0002-1971-6856

intubation status, clinical improvement, discharge, mortality rate, 24th, 48th, 72nd hours and 7th days after treatment initiation, C-reactive protein (CRP), procalcitonin, ferritin, oxygen saturation values, lymphocyte count.

Results

A total of 30 patients; 21 male and 9 female, who received pulse steroid therapy were examined. The median age was calculated as 66 [31-88]. In the study, 15 (50%) patients died, of which 11 were male and 4 were female. When the survived and deceased patients were compared, it was observed that the values of ferritin, CRP procalcitonin measured at

72 hours and 7 days after pulse steroid treatment decreased significantly in the survived patient group. (72nd hour p-values=0.01-0.08- <0.05, respectively) (7th day p-value=0.01-0.07-<0.05, respectively)

Conclusion

The significant decrease in inflammatory markers such as ferritin and CRP after pulse steroid therapy and the fact that this decrease is more obvious in the survived patient group suggests that steroids can be used in hyperinflammatory processes.

Keywords: COVID-19, pulse steroid therapy, CRP, ferritin

Giriş

SARS-CoV-2'nin (severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2) sebep olduğu COVID-19 (coronavirus disease-19) hastalığı, ilk defa Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde tanımlanmıştır. SARS-CoV-2 Betacoronavirüs ailesinden tek sarmallı RNA virüsüdür. COVID-19 tanısı alan hastaların %80'inde semptom görülmezken ya da hafif semptomlar görülürken, %20'sinde hastane yatışı gerekmektedir. Hastanede takip edilen hastaların %5'inde yoğun bakım ihtiyacı olmaktadır. Yoğun bakımda takip edilen hastalarda da %70'e yakın mortalite oranları görülmektedir (1-3).

Hastalığın başlangıç evresinde solunum yollarında viral enfeksiyon izlenirken (faz 1), tablonun ilerlemesiyle birlikte gelişen pnömoni ile non- hipoksik (faz 2a), hipoksik (faz 2b) dönem ve sonrasında hiperinflamatuar (faz 3) dönem görülebilmektedir (4). Hiperinflamatuar faza sebep olan hiperinflamatuar yanıt; proinflamatuar sitokinlerin aşırı yapımının neden olduğu çoklu organ yetmezliği ve ölümlü sonuçlanabilen klinik durumdur (5).

Hiperinflamatuar cevapta mortalitenin yüksek olması ve pandemi nedeniyle de hasta sayısı beklentisinin çok fazla olması hiperinflamatuar faza yönelik birçok tedavi yönteminin denenmesine sebep olmuştur (6-8). Bu amaçla IL (interlökin)-1 reseptör antagonistleri (anakinra), IL-6 reseptör antagonistleri (tocilizumab) ve son dönemde de kullanımı yaygınlaşmaya başlayan yüksek doz steroid tedavileri kullanılmaktadır (9-11). Hiperinflamatuar fazda olup pulse steroid tedavisi alan hasta gruplarında; kontrol grubuna kıyasla, klinik düzelmenin daha hızlı olduğu ve mortalite oranlarında belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (12).

Bu çalışmada hiperinflamatuar fazda olan hastalarda

kullanılan pulse steroid tedavisinin laboratuvar ve klinik etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada çalışma sürecince etik ilkelere uyularak, Mayıs 2020- Mart 2021 tarihleri arasında Şanlıurfa Eğitim Araştırma Hastanesi Erişkin Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen ve COVID-19 PCR testi pozitif olup yaygın pulmoner infiltrasyonları olan ve/veya takipleri esnasında infiltrasyonları artan, laboratuvar ve klinik olarak hiperinflamatuar fazda olduğu düşünülerek standart tedaviye ilave olarak pulse steroid tedavisi uygulanan hastalar, retrospektif olarak klinik ve inflammatuar belirteç seviyeleri açısından incelendi. Çalışmadaki hastalara, intravenöz yoldan 1 gr (gram) metilprednizolon 3 gün ve takibinde 7 gün 1 mg/kg (miligram/kilogram) metilprednizolon olacak şekilde 10 günlük tedavi protokolü uygulandı.

Hastalar; yaş, cinsiyet, entübasyon durumu, klinik düzelme durumu, taburculuk, mortalite oranı, tedavi öncesi ve tedavi başlaması sonrası 24-48-72. saat ve 7. gün C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, ferritin, oksijen saturasyonu değerleri ve lenfosit sayısı açısından incelendi.

Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 15.12.2021 tarih ve 04 sayılı oturuma ait 33 numaralı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilken istatistiksel analizler için "SPSS for windows v.15" istatistiksel paket programı kullanılmıştır.

Normal dağılan değişkenler ortalama \pm Standart Sapma (SS) şeklinde, normal dağılmayan değişkenler ise

median [minimum (min)- maksimum (max)] olarak sunulmuştur. Bağımlı değişkenler normal dağılmıyor ise Friedman testi ile, normal dağılıyorsa tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile; bağımsız değişkenler normal dağılmıyorsa Mann Whitney U testi ile, normal dağılıyorsa bağımsız örneklem T testi ile incelenmiştir. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Toplamda pulse steroid tedavisi alan 21 erkek, 9 kadın olmak üzere 30 hasta incelendi. Ortanca yaş 66 [31-88] olarak hesaplandı. 20 hastada (%66) klinik düzelme olurken, klinik düzelme olan bu 20 hastanın 15'i (%75) başka servislere taburcu oldu. Klinik düzelme olan hastalar içerisindeki 5 hasta yoğun bakım takipleri esnasında ikincil bakteriyel enfeksiyon nedeniyle öldü. Çalışmada 15 (%50) hasta ölmüş olup bunun 11'i erkek, 4'ü kadın hastaydı. Erkek hastaların %52'si, kadın hastaların %44'ü öldü. Pulse steroid uyguladığımız 20 hasta entübe, 10 hasta yüksek akım nazal oksijen tedavisi ve aralıklı CPAP (sürekli pozitif havayolu basıncı) tedavisi ile izlendi. (Tablo 1)

Pulse steroid tedavisi başlanması sonrası, 48. saat ferritin değeri (median değeri: 1153 ng/dl [228- 2236]) ile 7. gün ferritin değeri (median değeri: 807 ng/dl [316-

1675] arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. ($p=0,003$) (Tablo 2) Yaşayan ve ölen hastalar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında; ölen hasta grubunda 72. saat ferritin median değerinin 1135 ng/dl [724- 828], yaşayan grupta 72. saat ferritin median değerinin 817 ng/dl [205- 1233] olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ($p=0,01$) Ölen hasta grubunda 7. gün ferritin median değeri 945 ng/dl [412- 1675] saptanırken, yaşayan grupta 7. gün ferritin median değeri 646 ng/dl [316- 1609] olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ($p=0,01$) (Tablo 2)

Pulse steroid tedavisi başlanması sonrası, 72. saat CRP değeri (median değeri: 93 mg/l [5- 211]) ile 7. gün CRP değeri (median değeri: 45 mg/l [4- 309]) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlendi. ($p:0,003$) (Tablo 3) Yaşayan ve ölen hastalar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında; ölen hasta grubunda 72. saat CRP median değerinin 136 mg/l [20-211], yaşayan grupta 72. saat CRP median değerinin 62 mg/l [5- 185] olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ($p=0,008$) Ölen hasta grubunda 7. gün CRP median değeri 88 mg/l [25-309] saptanırken, yaşayan grupta 7. gün CRP median değeri 34 mg/l [4- 129] olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ($p=0,007$) (Tablo 3)

Tablo 1 Demografik veriler

Toplam hasta sayısı n=30	Kadın n=9	Erkek n=21	
Ortanca yaş (genel:)	67	66	66
Ölen	n:4	n:10	n:15
Yaşayan	n:5	n:11	n:15
Entübasyon durumu	n:5	n:15	

Tablo 2 Ferritin değerlerinin karşılaştırılması

	48. saat	7. gün	P değeri
Ferritin	1153 ng/dl [228- 2236]	807 ng/dl [316- 1675]	0,003
	yaşayan	ölen	
Ferritin (72. saat)	817 ng/dl [205- 1233]	1135 ng/dl [724- 828]	0,01
Ferritin (7. Gün)	646 ng/dl [316- 1609]	945 ng/dl [412- 1675]	0,01

Pulse steroid tedavisi öncesi prokalsitonin median değeri 0,22 ng/ml [0,04- 0,5], 72. saat prokalsitonin median değeri 0,16 ng/ml [0,04- 2,96] ve 7. gün prokalsitonin median değeri 0,11 ng/ml [0,01- 4,28] olarak bulundu. Tedavi öncesi prokalsitonin değeri, 72. saat ve 7. günle karşılaştırıldığında; tedavi öncesi döneme göre, prokalsitonindeki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0,004$ - $p=0,02$) (Tablo 4). Ölen ve yaşayan hastalar karşılaştırıldıklarında; ölen hasta grubu için prokalsitonin 72. saat median değeri (0.31 ng/ml [0.07- 2.96]) ile yaşayan grup prokalsitonin 72. saat median değeri (0.07 ng/ml [0.04- 0.46]) arasında anlamlı fark izlendi ($p<0,05$). Ölen ve yaşayan hastalar tedavinin 7. günü karşılaştırıldıklarında; ölen grup için prokalsitonin 7. gün değeri (median değeri:0.40 ng/ml [0.08- 4,28]), yaşayan gruba göre (median: 0.11 ng/ml [0.01- 0.20]) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4).

Pulse steroid tedavisi öncesi lenfosit sayısı ve tedavinin 7. günü lenfosit sayısı karşılaştırıldığında tedavi öncesi lenfosit sayısı (705 ± 230 1/mm³) ve tedavinin 7. günü lenfosit sayısı (842 ± 467 1/mm³) arasında anlamlı fark saptandı. ($p=0,04$) (Tablo 5) Ölen ve yaşayan hastalar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında; tedavinin 72. saatinde ölen hasta grubunda lenfosit sayısı (493 ± 189 1/mm³), yaşayan gruba göre (750 ± 79 1/mm³) anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,04$) (Tablo 5).

Pulse steroid tedavisi öncesi saturasyon değeri ($84\pm 4,9$) ile tedaviye başladıktan sonra 24. saat ($86\pm 4,9$), 48. saat ($87\pm 5,3$) ve 72. saatlerinde ($88\pm 5,3$) ölçülen saturasyon değeri arasında anlamlı olarak fark saptandı (sırası ile $p= 0,001$, $p=0,006$, $p=0,02$) (Tablo 6).

Tablo 3 CRP değerlerinin karşılaştırılması

CRP	72. saat	7. gün	P değeri
	93 mg/l [5- 211]	45 mg/l [4- 309]	0,03
	yaşayan	ölen	
CRP (72. saat)	62 mg/l [5- 185]	136 mg/l [20-211]	0,008
CRP (7. Gün)	34 mg/l [4- 129]	88 mg/l [25-309]	0,007

Tablo 4 Prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	72. saat	7. gün	P değeri
Prokalsitonin	0,22 ng/ml [0,04- 0,5]	0,16 ng/ml [0,04- 2,96]	0,11 ng/ml [0,01- 4,28]	0,004* 0,002†
	yaşayan	ölen		
Prokalsitonin (72. saat)	0,07 ng/ml [0.04- 0.46]	0,31 ng/ml [0,07- 2,96]		<0,05
Prokalsitonin (7. gün)	0,11 ng/ml [0.01- 0,02]	0,4 ng/ml [0,08- 4,28]		<0,05

*Tedavi öncesi değer 72.saat değeriyle karşılaştırılması †Tedavi öncesi değer 7.gün değeriyle karşılaştırılması

Tablo 5 Lenfosit sayılarının karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	7. gün	P değeri
Lenfosit sayısı	705 ± 230 1/mm ³	842 ± 467 1/mm ³	0,04
	yaşayan	ölen	
Lenfosit sayısı (72. saat)	750 ± 79 1/mm ³	493 ± 189 1/mm ³	0,04

Tablo 6

Tedavi öncesi saturasyon değeriyle tedavinin 24., 48. ve 72. saatindeki saturasyonun karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	24. saat	48. saat	72. saat	P değeri
Saturasyon	84±4,9	86±4,9	87±5,3	88±5,3	p=0,001* p=0,006† p=0,02‡

*Tedavi öncesi ve 24.saatteki değerin karşılaştırılması † Tedavi öncesi ve 48.saatteki değerin karşılaştırılması

‡ Tedavi öncesi ve 72.saatteki değerin karşılaştırılması

Tartışma

Hiperinflatuar faza sebep olan hiperinflatuar yanıt; proinflatuar sitokinlerin aşırı yapımının neden olduğu çoklu organ yetmezliği ve ölümlü sonuçlanabilen klinik durumdur (5). Hiperinflatuar süreçte virüsün neden olduğu makrofaj, natural killer ve sitotoksik lenfosit gibi hücrelerin sürekli uyarılmasının sonucu olarak aşırı sitokin yapımı söz konusudur (13). Bu süreçte ortaya çıkan sitokinler de vasküler geçirgenlik artışından, endotel hasarına kadar organ disfonksiyonu ile sonuçlanan durumlara yol açabilmektedir (14).

Pandemi sürecinin devam etmesi ve etkilenen hasta sayısının fazla olması hiperinflatuar süreçte bu kasıtlı kırabilecek tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini ya da uygulanmasını gündeme getirmiştir. Kortikosteroidler inflammatuar süreçlerde yer alan farklı hücre tiplerini etkileyerek antiinflammatuar etkinlik göstermektedir. Makrofaj ve fibroblastların proliferasyon ve fonksiyonlarını inhibe ederler. Benzer şekilde IL-1, IL-6, TNF (tümör nekroz faktör) alfa gibi sitokinlerin hem yapımını hem de serbestleşmesini inhibe ederek antiinflammatuar etkinlik göstermektedir (15). Araşidonik asit metabolitlerinin yapımını etkiler ve aynı zamanda endotel hücrelerindeki proinflatuar cevabı baskırlarlar (16).

Steroidlerin antiinflammatuar etkisinin olması COVID-19 enfeksiyonu sonrası gelişen hiperinflatuar durumlarda; inflamasyonu baskılamak, inflammatuar etkileri sınırlamak amacıyla kullanımını akla getirmiştir. Bu ilaçlar klinik pratikte çok yaygın olarak kullanılmaktadır (17-21). Birçok klinisyen tarafından yaygın olarak kullanılması uygulanabilme kolaylığı oluşturmuş; düşük maliyeti ve olası yanıtlarıyla da hiperinflatuar yanıtı baskılamada alternatif bir tedavi yöntemi olabileceğini düşündürmüştür. COVID-19 hastalarında kortikosteroid kullanımı konusu halen belirsizliğini korumakla beraber daha önce ortaya çıkan SARS-CoV olgularında kortikosteroid kullanımı tartışılmış, etkinliği veya klinik faydası olmadığına yönelik tartışmalar netlik kazanmamıştır (22-24).

Sung ve arkadaşları SARS-CoV hastalarında anti-viral tedaviye eklenen yüksek doz metilprednizolon tedavisinin klinik düzelmeye neden olduğunu ancak bu etkinliği kanıtlamak için daha fazla randomize kontrollü çalışmaların olması gerektiğini göstermiştir (25). David ve arkadaşları yaptığı çalışmada, MERS-CoV (middle east respiratory syndrome- coronavirus) hastalığında kortikosteroid kullanımının viral klirensi azalttığını belirterek steroid kullanımının olası zararlarını ortaya koymuştur (26). Wang ve arkadaşlarının yayınladıkları 52 çalışmayı içeren meta-analizde, toplamda incelenen 15710 olguda; kortikosteroid tedavisi alan COVID-19 hastalarında klinik olarak düzelmeye izlenmediği, bu grupta viral klirensin azaldığı, sağ kalıma herhangi faydasının olmadığı ve kortikosteroid kullanılacaksa bile son derece dikkatli kullanılması gerektiğini vurgulamışlardır (27). Russel ve arkadaşları yaptıkları çalışmada COVID-19 hastalığında kortikosteroid tedavisinin klinik olarak bir faydasının olmadığını; daha önceki yıllarda ortaya çıkmış SARS-CoV ve MERS-CoV hastalığında oluşan akut akciğer hasarının düzelmesinde faydasının olmadığı gibi yine bu gruplarda yapılan çalışmalarda kortikosteroid nedenli avasküler nekroz, osteoporoz gibi komplikatif durumların geliştiğini belirtmişlerdir (6). Bu çalışmada sadece pulse steroid tedavisi alan hastalar incelendiği için klinik seyir veya mortalite açısından karşılaştırılma yapılamamıştır. Hastalarda kortikosteroid ilişkili olduğu düşünülen herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır.

Horby ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çalışmada (RECOVERY) deksametazon tedavisi alan 2014 hasta, standart tedavi alan 4321 hastayla karşılaştırılmış, deksametazon alan hasta grubunda; oksijen desteği ve mekanik ventilatör gereksiniminin olduğu hastalarda mortalitenin belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir (28). Ancak RECOVERY çalışmasında kullanılan deksametazon dozunun (6 mg), bu çalışmada kullanılan eş değer kortikosteroidde göre oldukça düşük düzeyde olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Colledge ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; sitokin fırtınasında olan hastalar 2 gruba

ayrılıp 1. grup hastalar standart tedaviye ek olarak tocilizumab tedavisi, diğer grup da bu tedavilere ilave olarak glukokortikoid tedavisi ile tedavi edilmiş. Her iki grup hastada da inflamatuvar belirteçlerin belirgin olarak azaldığı ancak sağ kalımın standart tedavi+ tocilizumab tedavisi+ glukokortikoid tedavisi alan grupta belirgin olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (29). Yaptığımız çalışmada diğer tedavi seçenekleri ile ilgili bir karşılaştırma yapılmamıştır.

Bu çalışma ile hiperinflamatuvar sürecin önemli bir belirteci olan ferritin seviyesinin; tedavinin başlamasıyla anlamlı olarak gerilediğini, yine klinik düzelmeye olan hastalarda da bu belirtecin ölen hasta grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu saptandı. Lopez ve arkadaşları yüksek doz kortikosteroid kullandıkları hastalarda mortalitenin belirgin olarak azaldığını ve 30 günlük süreçte bakılan proinflamatuvar sitokinlerin, ferritin, IL-6, D-dimer, LDH (laktat dehidrogenaz), CRP değerlerinin yaşayan hasta grubunda belirgin olarak düşük olduğunu belirtmişlerdir (30). Muhammad ve arkadaşları; COVID-19 sonrası gelişen ARDS (akut respiratuar distress syndrome) tablosunda olan, günde 2 kez 8 mg deksametazon ve günde 2 kez 40 mg metilpredizolon alan 2 hasta grubunu karşılaştırdıkları çalışmada her iki grupta da parsiyel oksijen basıncında artma ve ferritin, CRP değerlerinde azalma saptamışlardır (31). Tarafımızca yapılan bu çalışma ile tedavi grupları karşılaştırılmamıştır ancak pulse steroid tedavisi başlanması sonrası 7. günde değerlendirilen CRP değerleri ölen hasta grubunda, yaşayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi, ölen hasta grubunda görülen bakteriyel enfeksiyonlar olabilir ancak CRP yüksekliğinin sebat etmesinin hastalığın klinik seyrini ön görmede yeri olabileceği düşünülmüştür. Mareev ve arkadaşlarının yapmış olduğu kontrollü çalışmada 1 gr metilprednizolon verdikleri hastaları (n: 17, kontrol grubu:17) D-dimer, CRP, radyolojik görüntüleme açısından retrospektif olarak incelemişler. Metilprednizolon tedavisi alan grupta CRP, D-dimer seviyelerinde ve hastaların solunum sıkıntısında belirgin olarak azalma ve oksijen saturasyon değerlerinde düzelmeye saptamışlardır (32). Miguel ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada; 3 gün yüksek doz steroid tedavisi sonrası verilen deksametazon tedavisinin CRP, D-dimer ve LDH (laktat dehidrogenaz) değerlerinde azalma ve iyileşme süresinin kısaltıldığını göstermiştir (33). Pularkurthi ve arkadaşlarının yayınladıkları meta-analizde inceledikleri 7 randomize kontrollü çalışma ve inceledikleri standart tedavi (n: 4942), standart tedavi + kortikosteroid tedavisi (n:2795) alan 7737 hastada, kortikosteroid alan grupta mortalitenin ve mekanik ventilatör gereksiniminin daha az olduğunu gözlemişlerdir (34). Çalışmamızda ise farklı tedavi pro-

tokolleri ile karşılaştırma yapılmasa da; ferritin, CRP, prokalsitonin düzeylerinde anlamlı azalma saptandı. Özellikle ölen hasta grubunda inflamasyon belirteçlerinin daha yüksek seyrettiği görüldü. Bu belirteçlerin hastalık seyrini öngörmeye kullanılabileceği düşünülmüştür.

Steroid tedavisinin lenfopeniye neden olma ya da var olan lenfopeniyi derinleştirme gibi bir etkisi olsa da son yıllarda yapılan çalışmalarda lenfopeninin hem COVID-19 hastalarında hem de rastlantısal olarak saptanan lenfopeninin mortalite ile ilişkisinin olabileceği gösterilmiştir (35, 36). Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 115 COVID-19 hastası incelenmiş, 54 hastanın yoğun bakım kabulünde lenfopenik olduğu, lenfopenik olan hastalarda da pnömoninin daha ağır olduğunu belirtilmiştir (37). Bu çalışma ile yukarıda belirtilen çalışmaları destekleyecek şekilde; ölen ile yaşayan hasta grupları tedavinin 72. saatindeki lenfosit sayıları açısından kıyaslandığında, ölen hastalardaki lenfosit sayısında anlamlı bir düşüklük olduğu saptanmıştır. Ölen hastalarda lenfosit sayısının anlamlı olarak düşük olması; tedavi etkinliğini değerlendirmede ve hastalık seyrini öngörmeye lenfosit sayısının belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür.

Sonuç

Çalışmamızda saptanan; pulse steroid tedavisi sonrası ferritin, CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin anlamlı olarak azalması ve bu azalmanın yaşayan hasta grubunda daha belirgin olması, steroidlerin hiperinflamatuvar süreçlerde kullanılabileceği düşüncesini ortaya koymaktadır. Kontrol grubunun olmaması çalışmamızın önemli bir kısıtlılığıdır. COVID-19'a bağlı hiperinflamatuvar durumlarda pulse steroidlerin kullanımının, tedavi protokolünde yerini belirlemek amacıyla daha geniş serilerle randomize kontrollü çalışmalar yapılmalı ve bu çalışmaların meta-analizlerin yorumlanması gerektiği düşüncesindeyiz.

Etik Kurul İzni

Bu çalışma, Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 15.02.2021 tarihli 04 sayılı oturumun 33 numaralı kararı ile çalışma sürecinde etik ilkelere bağlı kalınarak yapılmıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışmada belirtilmesi gereken herhangi çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Teşekkür

Çalışma herhangi kurum desteği alınmadan yapılmıştır.

Kaynaklar

- [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi*. 2020;41(2):145-51. PubMed PMID: 32064853. Epub 2020/02/18.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10223):497-506. PubMed PMID: 31986264. Pubmed Central PMCID: PMC7159299. Epub 2020/01/28. eng.
- Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. COVID-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *The New England journal of medicine*. 2020;382(21):2012-22. PubMed PMID: 32227758. Pubmed Central PMCID: PMC7143164. Epub 2020/04/01. eng.
- Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2020;39(5):405-7. PubMed PMID: 32362390. Pubmed Central PMCID: PMC7118652. Epub 2020/05/05. eng.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10229):1033-4. PubMed PMID: 32192578. Pubmed Central PMCID: PMC7270045. Epub 2020/03/21. eng.
- Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020;395(10223):473-5. PubMed PMID: 32043983. Pubmed Central PMCID: PMC7134694. Epub 2020/02/12. eng.
- 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. PubMed PMID: 32031570. Pubmed Central PMCID: PMC7042881. Epub 2020/02/08. eng.
- Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clinical immunology*. 2020;214:108393. PubMed PMID: 32222466. Pubmed Central PMCID: PMC7102614. Epub 2020/03/31. eng.
- Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, Lavie CJ, Rizk Y, Forthal DN. Pharmaco-Immunomodulatory Therapy in COVID-19. *Drugs*. 2020;80(13):1267-92. PubMed PMID: 32696108. Pubmed Central PMCID: PMC7372203 Epub 2020/07/23. eng.
- Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2020;117(20):10970-5. PubMed PMID: 32350134. Pubmed Central PMCID: PMC7245089. Epub 2020/05/01. eng.
- Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, Lam JL, Benedetti G, Mak SM, et al. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Annals of the American Thoracic Society*. 2021;5(5):799-806. PubMed PMID: 33433263. Pubmed Central PMCID: PMC8086530. Epub 2021/01/13. eng.
- Edalatfard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *The European respiratory journal*. 2020;56(6). PubMed PMID: 32943404. Pubmed Central PMCID: PMC7758541 Epub 2020/09/19. eng.
- Aricò M, Danesino C, Pende D, Moretta L. Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *British journal of haematology*. 2001;114(4):761-9. PubMed PMID: 11564062. Epub 2001/09/21. eng.
- Wang H, Ma S. The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome. *The American journal of emergency medicine*. 2008;26(6):711-5. PubMed PMID: 18606328. Epub 2008/07/09. eng.
- Awasthi S, Wagner T, Venkatakrishnan AJ, Puranik A, Hurchik M, Agarwal V, et al. Plasma IL-6 levels following corticosteroid therapy as an indicator of ICU length of stay in critically ill COVID-19 patients. *Cell death discovery*. 2021;7(1):55. PubMed PMID: 33723251. Pubmed Central PMCID: PMC7958587 Epub 2021/03/17. eng.
- Zielińska KA, Van Moortel L, Opendakker G, De Bosscher K, Van den Steen PE. Endothelial Response to Glucocorticoids in Inflammatory Diseases. *Frontiers in immunology*. 2016;7:592. PubMed PMID: 28018358. Pubmed Central PMCID: PMC5155119. Epub 2016/12/27. eng.
- Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine*. 2020;8(3):267-76. PubMed PMID: 32043986. Epub 2020/02/12. eng.
- Zhang G, Wang J, Yao G, Shi B. Efficacy of high-dose methylprednisolone pulse therapy in the treatment of enterovirus 71 encephalitis. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*. 2016;29(4 Suppl):1421-7. PubMed PMID: 27592493. Epub 2016/09/07. eng.
- Fujinaga S, Sakuraya K. Inhibitory effect of steroid on absorption fever after percutaneous renal biopsy. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. 2019;61(5):512-3. PubMed PMID: 31099057. Epub 2019/05/18. eng.
- Vatti RR, Ali F, Teuber S, Chang C, Gershwin ME. Hypersensitivity reactions to corticosteroids. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2014;47(1):26-37. PubMed PMID: 23567983. Epub 2013/04/10. eng.
- Ko FW, Chan KP, Hui DS, Goddard JR, Shaw JG, Reid DW, et al. Acute exacerbation of COPD. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2016;1(7):1152-65. PubMed PMID: 27028990. Pubmed Central PMCID: PMC7169165. Epub 2016/03/31. eng.
- Fernández-Cruz A, Ruiz-Antorán B, Muñoz-Gómez A, Sanchó-López A, Mills-Sánchez P, Centeno-Soto GA, et al. A Retrospective Controlled Cohort Study of the Impact of Glucocorticoid Treatment in SARS-CoV-2 Infection Mortality. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2020;64(9). PubMed PMID: 32571831. Pubmed Central PMCID: PMC7449182. Epub 2020/06/24. eng.
- Selvaraj V, Dapaah-Afryie K, Finn A, Flanigan TP. Short-Term Dexamethasone in Sars-CoV-2 Patients. *Rhode Island medical journal (2013)*. 2020;103(6):39-43. PubMed PMID: 32570995. Epub 2020/06/24. eng.
- Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS medicine*. 2006;3(9):e343. PubMed PMID: 16968120. Pubmed Central PMCID: PMC1564166. Epub 2006/09/14. eng.
- Sung JJ, Wu A, Joynt GM, Yuen KY, Lee N, Chan PK, et al. Severe acute respiratory syndrome: report of treatment and outcome after a major outbreak. *Thorax*. 2004;59(5):414-20. PubMed PMID: 15115870. Pubmed Central PMCID: PMC1746995. Epub 2004/04/30. eng.
- Hui DS. Systemic Corticosteroid Therapy May Delay Viral Clearance in Patients with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018;197(6):700-1. PubMed PMID: 29227752. Epub 2017/12/12. eng.
- Wang J, Yang W, Chen P, Guo J, Liu R, Wen P, et al. The proportion and effect of corticosteroid therapy in patients with COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS one*. 2021;16(4):e0249481. PubMed PMID: 33882090. Pubmed Central PMCID: PMC8059814. Epub 2021/04/22. eng.

28. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2021;384(8):693-704. PubMed PMID: 32678530. Pubmed Central PMCID: PMC7383595. Epub 2020/07/18. eng.
29. Callejas Rubio JL, Luna Del Castillo JD, de la Hera Fernández J, Guirao Arrabal E, Colmenero Ruiz M, Ortego Centeno N. Effectiveness of corticoid pulses in patients with cytokine storm syndrome induced by SARS-CoV-2 infection. *Medicina clinica*. 2020;155(4):159-61. PubMed PMID: 32532461. Pubmed Central PMCID: PMC7250763 patients. Epub 2020/06/14. eng
30. López Zúñiga M, Moreno-Moral A, Ocaña-Granados A, Padilla-Moreno FA, Castillo-Fernández AM, Guillamón-Fernández D, et al. High-dose corticosteroid pulse therapy increases the survival rate in COVID-19 patients at risk of hyper-inflammatory response. *PloS one*. 2021;16(1):e0243964. PubMed PMID: 33507958. Pubmed Central PMCID: PMC7842890. Epub 2021/01/29. eng.
31. Rana MA, Hashmi M, Qayyum A, Pervaiz R, Saleem M, Munir MF, et al. Comparison of Efficacy of Dexamethasone and Methylprednisolone in Improving PaO2/FiO2 Ratio Among COVID-19 Patients. *Cureus*. 2020;12(10):e10918. PubMed PMID: 33194485. Pubmed Central PMCID: PMC7657375. Epub 2020/11/17. eng.
32. Mareev VY, Orlova YA, Pavlikova EP, Matskeplishvili ST, Krasnova TN, Malahov PS, et al. Steroid pulse -therapy in patients With coronAvirus Pneumonia (COVID-19), sYstemic inFLammation And Risk of vEnous thRombosis and thromboembolism (WAYFARER Study). *Kardiologiya*. 2020;60(6):15-29. PubMed PMID: 32720612. Epub 2020/07/29. eng
33. Pinzón MA, Ortiz S, Holguín H, Betancur JF, Cardona Arango D, Laniado H, et al. Dexamethasone vs methylprednisolone high dose for Covid-19 pneumonia. *PloS one*. 2021;16(5):e0252057. PubMed PMID: 34033648. Pubmed Central PMCID: PMC8148307. Epub 2021/05/26. eng.
34. Pulakurthi YS, Pederson JM, Saravu K, Gupta N, Balasubramanian P, Kamrowski S, et al. Corticosteroid therapy for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*. 2021;100(20):e25719. PubMed PMID: 34011029. Pubmed Central PMCID: PMC8137023. Epub 2021/05/21. eng.
35. Tavakolpour S, Rakhshandehroo T, Wei EX, Rashidian M. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunology letters*. 2020;225:31-2. PubMed PMID: 32569607. Pubmed Central PMCID: PMC7305732. Epub 2020/06/23. eng.
36. Zidar DA, Al-Kindi SG, Liu Y, Krieger NI, Perzynski AT, Osnard M, et al. Association of Lymphopenia With Risk of Mortality Among Adults in the US General Population. *JAMA network open*. 2019;2(12):e1916526. PubMed PMID: 31790569. Pubmed Central PMCID: PMC6902755 Epub 2019/12/04. eng.
37. Liu J, Li H, Luo M, Liu J, Wu L, Lin X, et al. Lymphopenia predicted illness severity and recovery in patients with COVID-19: A single-center, retrospective study. *PloS one*. 2020;15(11):e0241659. PubMed PMID: 33206680. Pubmed Central PMCID: PMC7673513. Epub 2020/11/19. eng.