

COVID-19 TEDAVİSİNİN NADİR YAN ETKİSİ: FEMUR BAŞI AVASKÜLER NEKROZU

Arda KAYA¹, Hüseyin Aytaç ERDEM¹, Dündar SABAH², Tansu YAMAZHAN¹, Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN¹

A. Kaya: 0000-0003-3491-5412, H. A. Erdem: 0000-0001-7375-977X, D. Sabah: 0000-0002-3391-2597, T. Yamazhan: 0000-0001-5950-0702, M. I. Taşbakan: 0000-0002-4689-720X

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZ

2019 yılının son günlerinde, Çin'in Hubei eyaletinden etiyolojisi bilinmeyen ardışık pnömoni vakaları bildirilmeye başlanmış ve daha sonra SARS-CoV2 olarak adlandırılacak olan bu yeni tip Coronavirus kısa sürede tüm dünyaya hızla yayılarak bir pandemiye dönüşmüştür. Bu süreçte tedavide birçok yeni molekül ile birlikte steroidlerin de kullanım sıklığı artmıştır. Steroidlerin pek çok yan etkisi bulunmaktadır ve femur başı avasküler nekrozu steroidlerin uzun süreli kullanımı sonucu görebildiğimiz önemli yan etkilerinden biridir. Bu yazıda COVID-19 pnömonisi nedeniyle yoğun bakım ünitesi ve ardından serviste izlenen bir hastada kısa süreli steroid kullanımı sonucu gelişen bilateral femur başı avasküler nekrozu olgusu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: COVID-19, femur başı avasküler nekrozu, steroid, yan etki

ABSTRACT

A Rare Side Effect of COVID-19 Treatment: Avascular Femoral Necrosis

In the last days of 2019, consecutive pneumonia cases of unknown etiology started to be reported from China's Hubei province, this new type of Coronavirus, which would be named as SARS-CoV2 quickly spread all over the world and turned into a pandemic. During the pandemic, the frequency of use of steroids has increased along with many new molecules in treatment. Steroids have many side effects and, avascular femoral necrosis is one of the important side effects that we can see as a result of long-term use of steroids. In this article, a case of a patient who developed bilateral avascular femoral necrosis as a result of short-term-steroid use for COVID-19 pneumonia was presented.

Keywords: COVID-19, avascular femoral necrosis, side effect, steroid

GİRİŞ

Tüm dünyada ekonomik ve sosyal anlamda günlük hayatı tamamiyle değiştirecek olan yeni bir yılın gelişiminin kutlandığı sıralarda, Çin'in Hubei Eyaleti Wuhan şehrinde 31 Aralık 2019'da etiyolojisi bilinmeyen ardışık pnömoni vakaları bildirilmeye başlanmıştır. Etkenin Ocak 2020'de daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir *Coronavirus* olarak tanımlanması sonrasında, COVID-19 pandemisi günümüze kadar tüm dünyada 584 milyon vaka ve 6 milyondan fazla insanın hayatını kaybetmesine neden olmuştur.⁽¹⁸⁾ Tüm bilinmezlikleri ile acı bir şekilde yüzleşmek zorunda kaldığımız COVID-19 pandemisinde hidroksiklorokin, azitromisin, oseltamivir, lopinavir-ritonavir, kolşisin, IVIG, ivermektin, immün plazma, favipiravir gibi birçok tedavi sınırlı bilimsel kanıt ışığında çaresizlik ve umutla denenmiş, ancak istenen tedavi başarısı tam olarak elde edilememiştir^(14,20).

COVID-19 hastalığının klinik seyri sırasında hücrel ve humoral immünite, kompleman sistemi aktivasyonu, sitokin salınımı, endotel hasarı, koagülasyon kaskadı ve inflamasyon ile birlikte aşırı immün yanıtın ortaya çıkması solunum yetmezliği, sepsis ve hatta ölüm gibi klinik tablolara sebep olabileceği düşünülmektedir⁽⁸⁾. Bu patofizyolojinin yavaş yavaş kavranması ile birlikte özellikle oksijen tedavisi ve yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda aşırı immün yanıtı engellemek amacıyla steroid, baricitinib, tocilizumab,

İletişim adresi: Arda Kaya. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

GSM: (0539) 831 04 83

e-posta: ardaky95@gmail.com

Received/Geliş: 31.10.2022 Accepted/Kabul: 27.03.2023 Published Online/Online Yayın: 28.04.2023

Atıf/Cite as: Kaya A, Erdem HA, Sabah D, Yamazhan T, Işıkgöz Taşbakan M. COVID-19 tedavisinin nadir yan etkisi: Femur başı avasküler nekrozu. ANKEM Derg. 2023;37(1):33-37.

bebtelovimab gibi immün modulator özellikleri ön planda olan ajanların kullanımı ile daha etkin yanıtlar alınmaya başlanmıştır^(7,11,19). Steroidler ilk olarak 19. yüzyılda Thomas Addison tarafından daha sonra kendi adıyla tanımlanacak olan kronik yorgunluk, kaslarda güçsüzlük, kilo kaybı ve ciltte koyulaşma ile karakterize olan Addison hastalığına sahip olan kişilerin adrenal özütlerden fayda görebileceğini bildirmiştir.

Tedavi edici olarak kullanılması ise romatolog Philip Hench tarafından denenmiştir. Nobel ödülünü 1950 yılında birlikte kazanacağı Tadeus Reichstein da adrenal dokudan ilk kez kortizol hormonunu izole etmeyi başarmıştır. Anti-inflamatuar etkinliğinin keşfinden sonra steroidler mucizevi ilaçlar olarak tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır⁽¹⁶⁾. Ancak steroidlerin sık kullanımı osteoporoz, bozulmuş glukoz toleransı, gastrointestinal kanama, fırsatçı enfeksiyonlar gibi yan etkilerinin karşımıza daha fazla çıkmasına neden olmaktadır. Steroid kullanımında karşılaşılan yan etkiler hem doz hem de kullanım süresi ile ilişkilidir⁽⁶⁾. Uzun süreli ve yüksek doz kullanımda, yan etkiler daha fazla görülse de kısa süreli ve yüksek doz kullanımında da yan etkiler görülebilmektedir⁽⁹⁾. Femur başı avasküler nekrozu (FBAVN) steroidlerin genellikle uzun süreli kullanımı sonucu görülebilen ve öncelikle ilk 6-12 ayda trabeküler kemik ve ardından kortikal kemiklerde kemik kütlesi kaybı sonucu kırıklara yol açabilen ciddi bir klinik tablodur⁽²²⁾. Bu yazıda, literatürde nadiren bildirilen, kısa süreli uygulanmış olmasına rağmen yüksek doz steroid kullanımı sonrası bilateral FBAVN gelişen bir olgu sunulmuştur.

OLGU

Öncesinde bilinen kronik hastalığı olmayan 61 yaşında erkek hasta, Nisan 2021 tarihinde öksürük, nefes darlığı, ishal ve ateş şikayetleri ile acil servise başvurmuş ve COVID-19 tanısı almıştır. Hastada solunum sıkıntısı gelişmesi nedeniyle non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanmış ve yoğun bakıma yatırılmıştır. Hastanın başvurusunda lökosit değeri $15.76 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$, nötrofil %72.4, sedimentasyon 96 mm, CRP 53 mg/L iken vital bulguları; vücut sıcaklığı 37.8 °C, kan basıncı 122/76 mmHg, oda havasında bakılan oksijen saturasyonu % 89 ve kardiyak nabızı 87/dakika olarak saptanmıştır. Hasta 12 gün yoğun bakımda izlenmiş olup, ilk iki gün 250 mg, 9 gün boyunca da 80 mg metilprednisolon tedavisi almıştır. Hastaya metilprednisolon tedavisinin yanısıra; C vitamini, N-asetilsistein gibi destek tedaviler ve favipiravir, piperasilin-tazobaktam tedavisi de uygulanmıştır. Klinik takibinde oksijen ihtiyacı azalan hastaya 13 gün boyunca 40 mg ve dört gün boyunca da 20 mg olmak üzere toplamda 1820 mg metilprednisolon tedavisi verilmiştir. Salah ile taburcu olduktan üç hafta sonra yaygın kalça ağrısı nedeni ile ortopedi polikliniğine başvuran hastaya sağ ve sol kalça manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) bilateral FBAVN tanısı konularak sağ kalça protezi uygulanmıştır. Ancak hasta, operasyondan iki hafta sonra operasyon hattında başlayan ve dış merkezde ampirik olarak verilen amoksisilin/klavulanik asit ve siprofloksasin tedavisine rağmen geçmeyen kızarıklık ve akıntı şikayetleri ile polikliniğimize başvurmuştur. Hastanın vital bulgularında vücut sıcaklığı 36.5°C, tansiyonu 110/70 mmHg, oda havasında bakılan oksijen saturasyonu %98, kardiyak nabızı 83/dakika olarak saptanmış; destekle mobilize olduğu görülmüştür. Sağ kalçadaki operasyon hattında kızarıklık ve ısı artışı olduğu görülen hastanın diğer sistem muayenelerinde herhangi bir patolojik bulgu saptanmamıştır. Hemogram ve biyokimyasında lökosit $10.14 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$, nötrofil %72.3, sedimentasyon 100 mm, CRP değeri 26.18 mg/L olarak gelen hasta; cerrahi alan enfeksiyonu ön tanısıyla servisimize yatırılmıştır.

Şekil 1’de gösterilen grafi ve yara yerine yapılan yüzeysel doku ultrasonunda post-op seroma tespit edilen ve kontrol MRG’sinde “protez etrafında ödem, sıvı koleksiyonu, abse” saptanan hastaya cerrahi girişim gereksinimi açısından ortopedi konsültasyonu istenmiştir. Ortopedi hekimleri tarafından hastanın yaşı ve postoperatif dönemde yaşanabilecek komplikasyonlar nedeniyle girişim veya drenaj planlanmamıştır. Ampirik olarak damar içi yoldan meropenem 3x1 g ve linezolid 2x600 mg başlanmıştır. Üç haftalık antibiyotik tedavisi sonrasında şikayetleri azalan hastanın enfektif göstergeleri kontrol kanlarında CRP 4.13 mg/L, sedimentasyon 23 mm/saat, lökosit değeri $8.73 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$, nötrofil %57 olarak belirlenmiştir. Parenteral tedavinin 21. gününde herhangi bir yakınması olmayan hasta, yerel ve hastanemize ait etken ve antibiyotik direnç profilleri göz önünde bulundurularak oral siprofloksasin 500 mg tablet 2x1 ile poliklinik kontrolü ile tedavisinin üç aya tamamlanması planlanarak taburcu edilmiştir. Olgu sunumu amacıyla hastadan yazılı onam alınmıştır.

Şekil 1. Hastaya ait pelvis AP grafisi.



TARTIŞMA

Genellikle solunum sistemi yakınmaları ile karşımıza çıkan COVID-19 hastalığının tedavisinde pek çok ilaç denenmektedir. Kullandığımız her yeni molekül doğal olarak farklı yan etkilerin görülme riskini de beraberinde getirmektedir. COVID-19 tedavisinde etkinliği en çok kabul gören ve yan etki profili en çok bilinen ilaçlardan olan steroidler, sitokin fırtınasını engellemek amacıyla özellikle oksijen alan hastalarda kullanılmaktadır. Steroidlerin IL-1, IL-2, IL-6 TNF- α ve IFN- γ gibi birçok proinflamatuvar proteinlerin salınımını ve lökositlerin migrasyonunu engelleyerek sitokin fırtınası ve ARDS gibi ciddi klinik tabloların gelişmesini önlediği düşünülmektedir⁽¹³⁾. Van Paassen ve ark.'nın⁽¹⁷⁾ COVID-19'da steroid kullanımının etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren 44 çalışmayı ve 20197 hastayı dahil ettikleri sistematik derlemelerinde, steroid kullanımının COVID-19 mortalitesini önemli şekilde azalttığı (OR 0.72 (95%CI 0.57–0.87) gösterilmiştir. Steroid kullanımında osteoporoz, bozulmuş glukoz toleransı, gastrointestinal kanama gibi yan etkiler sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. AVFN, yaklaşık %3-40 oranda uzun süreli ve yüksek doz steroid kullanan hastada oluşan ve birçok morbiditeye neden olan bir hastalıktır^(2,12). Osteonekroz açısından özellikle uzun dönem günlük 20 mg üstünde prednizolon kullanan kişiler, sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalığı ile takipli hastalar ve çocuklar risk altındadır⁽²²⁾. AVFN genellikle steroid kullanımı, travma, pankreatit, alkol bağımlılığı, orak hücreli anemi ve radyasyon gibi nedenlerle de oluşabilmekle birlikte, femur başını tutarak kalça ve dizde yansıyan ağrıya neden olabilir⁽¹⁵⁾. İlerlemiş AVFN'nun tedavisi ise genellikle total kalça protezi veya artroplastidir^(4,21). Bu olguda kalça protezi uygulanmış olup klinik iyileşme sağlanmış ancak takibinde gelişen cerrahi alan enfeksiyonu nedeniyle ek tedavi ihtiyacı gelişmiştir. Kalça protezi operasyonlarında enfeksiyon gelişme riski % 0.5-1 arasındadır⁽¹⁰⁾. Enfeksiyon patogenezi lokal, operasyon sırasında, komşuluk yolu ile veya hematogen yolla gelişebilir. Bu olguda enfeksiyon operasyondan sonraki 2. haftada gelişmiş olup, erken protez enfeksiyonu olarak sınıflandırılmıştır. Erken protez enfeksiyonlarında en sık etken *Staphylococcus aureus* olup, genellikle intraoperatif kontaminasyon sonucu gelişmektedir⁽¹⁾. Bu noktada olgumuzda COVID-19 tedavisi sonrası gelişen avasküler nekroz gelişimi ve buna bağlı operasyon geçirmesi, ardından cerrahi alan enfeksiyonu ve ek tedavi ihtiyacının gerekmiş olduğu düşünüldüğünde, genel olarak COVID-19 enfeksiyon süreci başarılı olarak atlatılmış olsa bile ardından doğal olarak yaşanabilecek komplikasyonlar ile sağlık bakım maliyetlerinin, iş yoğunluğunun, olası manevi kayıpların daha da artabileceği aşikardır. Abse ve cerrahi alan enfeksiyonu gelişen olgumuzda cerrahi girişim yapılamamış olması, laboratuvar ve klinik iyileşme sağlansa da klinik izlemde tedavi başarısızlığı veya takipte ek komplikasyonlar ile karşılaşmamıza neden olabilecek bir eksikliklerdir.

COVID-19'a bağlı gelişebilecek beklenen mortalite ve morbiditenin yanısıra COVID-19 sonrası uzun süre devam eden yorgunluk, nefes darlığı, halsizlik, eklem ağrısı, anozmi, psikolojik ve nörokognitif fonksiyonlarda bozulma gibi semptomların eşlik ettiği ve uzun COVID olarak tanımlanan klinik tablo en az pandemi kadar dikkat çekmeye başlamıştır⁽³⁾. Bununla birlikte özellikle IL-6 reseptör antagonistlerin ve steroidlerin yoğun kullanıldığı kişilerde aspergilloz, mukormikoz gibi invaziv fungal enfeksiyonların yanı sıra Hepatit B ve tüberküloz reaktivasyonlarının da görülebiliyor olması, COVID-19 geçiren riskli kişilerde sıkı bir takip sürecini gerektirmektedir⁽⁵⁾. Ancak; tüm COVID-19 süreci sonrasında bazı hastalarda kardiyovasküler, respiratuar ve nöromuskuler sistem ile ilişkili yakınmalarının uzun bir süre daha devam etmesi, özellikle gelişebilecek fırsatçı enfeksiyonlar ve metabolik bozukluklar klinisyenleri doğru tanıya ulaşmada zorlayan bir basamaktır. Bu nedenle özellikle yüksek doz steroid tedavisi almış olan hastalarda AVFN gibi nadir de olsa karşılaşılabilecek farklı klinik tabloların da akla gelmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial support: No financial support was received for the project.

KAYNAKLAR

1. Alwan NA, Johnson L. Defining long COVID: Going back to the start. *Med (New York, N.Y.)*. 2021;2(5):501-4. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.03.003>.
2. Assouline-Dayan Y, Chang C, Greenspan A, et al. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;32(2):94-124. <https://doi.org/10.1053/sarh.2002.33724b>
3. Campbell C, Andersson MI, Ansari MA, et al. Risk of reactivation of hepatitis B virus (HBV) and tuberculosis (TB) and complications of hepatitis C virus (HCV) following tocilizumab therapy: a systematic review to inform risk assessment in the COVID-19 era. *Front Med*. 2021;8:706482. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.706482>.
4. Fye MA, Huo MH, Zatorski LE, et al. Total hip arthroplasty performed without cement in patients with femoral head osteonecrosis who are less than 50 years old. *J Arthroplasty*. 1998;13(8):876-81. [https://doi.org/10.1016/s0883-5403\(98\)90193-0](https://doi.org/10.1016/s0883-5403(98)90193-0).
5. Hoenigl M, Seidel D, Sprute R, et al. COVID-19-associated fungal infections. *Nat Microbiol*. 2022;7(8):1127-40. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01172-2>
6. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1119-24. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.092163>
7. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2021;9(12):1407-18. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00331-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00331-3)
8. Mavi D, İnkaya AÇ. COVID-19 İmmün patogenezi. *FLORA*. 2020;25 <https://doi.org/10.5578/flora.69606>
9. Min KH, Rhee CK, Jung JY, et al. Characteristics of adverse effects when using high dose short term steroid regimen. *Korean J Audiol*. 2012;16(2):65-70. <https://doi.org/10.7874/kja.2012.16.2.65>
10. Parvizi J, Fassihi SC, Enayatollahi MA. Diagnosis of periprosthetic joint infection following hip and knee arthroplasty. *Orthop Clin North Am*. 2016;47(3):505-15. <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2016.03.001>
11. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N England J Med*. 2021;384(8):693-704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.

12. Seamon J, Keller T, Saleh J, et al. The pathogenesis of nontraumatic osteonecrosis. *Arthritis*. 2012;60:1763. <https://doi.org/10.1155/2012/601763>
13. Strehl C, Ehlers L, Gaber T, et al. Glucocorticoids-All-Rounders Tackling the Versatile Players of the Immune System. *Front Immunol*. 2019;10:1744. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01744>.
14. Şimşek-Yavuz S, Komsuoğlu Çelikyurt Fİ. An update of anti-viral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci*. 2021;51(SI-1):3372-90. <https://doi.org/10.3906/sag-2106-250>
15. Tierney Jr. LM, McPhee SJ, Papadakis MA. *Current Medical diagnosis and treatment*. 36. Baskı, s. 798-799, Stamford: Appleton & Lange, New York (1997).
16. Timmermans S, Souffriau J, Libert C. A General Introduction to Glucocorticoid Biology. *Front Immunol*. 2019;10:1545. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01545>
17. van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, et al. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care*. 2020; 24(1):696. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03400-9>
18. WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update 14. Edition 105. 17 August 2022. [<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---17-august-2022>]. (Erişim Tarihi: 13/09/2022)
19. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.11330>
20. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19, Interim WHO solidarity trial results. *N England J Med*. 2021;384(6):497-511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>
21. Widmer AF. New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopedic implants. *Clin Infect Dis*. 2001;33(Suppl 2):S94-106. <https://doi.org/10.1086/321863>
22. Yasir M, Goyal A, Sonthalia S. Corticosteroid adverse effects. 2022 In StatPearls. İnternet adresi: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462/>] Erişim Tarihi: (15/09/2022)