

COVID-19 HASTALARINDA KORTİKOSTEROİD TEDAVİSİ: NE ZAMAN VE NASIL?

CORTICOSTEROID TREATMENT OF COVID-19 PATIENTS: WHEN AND HOW?

Münire ÇAKIR¹, Mehtap ÇAKIR²

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları A. D. Isparta

²Özel Kent Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği İzmir

Cite this article as: Çakır M, Çakır M. Corticosteroid Treatment Of Covid-19 Patients: When And How?. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):197-208.

Öz

Çin'in Wuhan şehrinde ilk vakanın görülmesinden bu yana COVID-19 dünyada 2,7 milyondan fazla insanın hayatını kaybetmesine neden olmuştur. COVID-19'a bağlı ölümün başlıca nedenleri ARDS, sepsis ve/veya septik şoktur. Hastalığın etkinliği kanıtlanmış bir tedavisi henüz mevcut değildir. COVID-19'a bağlı oluşan hiperinflamasyon ve sitokin fırtınasının kontrolünde sentetik kortikosteroidlerin etkili olabileceği düşünülmüş ve klinik çalışmalar bu grup ilaçların mortaliteyi ve mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltmada etkili olduklarını göstermiştir. Dünya Sağlık Örgütü, ciddi ve kritik hastalarda kortikosteroidlerin kullanımını güçlü öneri ile desteklerken ciddi olmayan hastalıkta kullanımdan kaçınılmasına koşullu öneri getirmiştir. Bu öneriler, sekiz randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda, tedavide en sık tercih edilen kortikosteroid molekülü metilprednizolon olmakla birlikte, deksametazon, hidrokortizon ve diğer sentetik glukokortikoidler de kullanılmaktadır. Kortikosteroidlerin mortalite üzerine etkilerinin ortaya konulduğu çalışmalarda genellikle düşük-orta dozda ilaç kullanılmış olup doz karşılaştırmalarının yapıldığı prospektif çalışmalar literatürde henüz mevcut değildir. Kortikosteroid tedavisi ile ilgili çekincelerden biri, tedavinin viral klirens üzerine etkisidir. Düşük dozda kortikosteroidlerin viral klirens üzerine az etkileri olduğu ya da etkilerinin olmadığı bildirilmekle birlikte, yüksek doz uygulamala-

rın viral klirens üzerine etkisi ve yine gecikmiş viral klirensin klinik önemi net değildir. Kortikosteroidlerin en sık yan etkileri olan hiperglisemi ve sekonder bakteriyel infeksiyonlar yönünden hastaların yakın takip edilmeleri ve ciddi-kritik COVID-19 hastalarında, kritik-hastalıkla ilişkili kortikosteroid yetmezliği de bulunabileceğinden, tedavinin dikkatlice kesilmesi büyük önem taşımaktadır. COVID-19 tedavisinde kullanılacak kortikosteroidlerin türü, ideal zamanlaması, dozu, diğer ilaçlarla birlikte kullanımı konularında ve oluşabilecek muhtemel yan etkiler açısından daha fazla araştırmaya gerek vardır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, tedavi, kortikosteroidler, deksametazon, metilprednizolon

Abstract

COVID-19 caused death of more than 2,7 million people all over the world since the first case seen in the Wuhan city of China. The primary causes of death due to COVID-19 are ARDS, sepsis and/or septic shock. There is no proven effective therapy for COVID-19 yet. It was considered that synthetic corticosteroids may be effective in the control of hyperinflammation and cytokine storm due to COVID-19 and clinical trials have shown that this group of drugs are effective in reducing mortality and the need of mechanical ventilation. World Health Organisation made a strong recommendation for systemic corticosteroid therapy

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: dr.munire@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 30.03.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 09.04.2021

ORCID IDs of the authors: M.Ç. 0000-0001-8650-3722; M.Ç. 0000-0002-5971-7685

in patients with severe and critical COVID-19 and a conditional recommendation not to use corticosteroid therapy in patients with non-severe COVID-19. These recommendations are based on the results of eight randomized controlled trials. Although the most widely preferred corticosteroid molecule in the trials till now is methylprednisolone; dexamethasone, hydrocortisone and other synthetic glucocorticoids are also used. In studies revealing the effect of these drugs on mortality, generally low to moderate doses are used and comparative prospective studies of dosing do not exist in literature yet. One of the drawbacks of corticosteroid treatment is the effect of treatment on viral clearance. Although low-dose steroids are reported to have little or no effect on viral clearance, the effect of

applying high doses on viral clearance as well as the clinical importance of delayed viral clearance is not clear. Follow-up of patients for the most frequent side effects such as hyperglycemia and secondary bacterial infections and a cautious dose tapering, since critical illness-related corticosteroid insufficiency may exist in patients with severe-critical COVID-19, are of paramount importance. More investigations are needed about the type, optimal timing and dosing of steroid preparations for COVID-19 treatment as well as usage of them with other drugs and potential side effects.

Keywords: COVID-19, treatment, corticosteroids, dexamethasone, methylprednisolone

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünyada SARS-CoV-2 ile enfekte kişilerin sayısı 126 milyon kişiyi ve COVID-19 (coronavirus disease-19) nedeniyle hayatını kaybedenlerin sayısı ise 2,7 milyon kişiyi aşmış durumdadır (1). COVID-19'un neden olduğu küresel yük, hem sağlık sistemleri üzerine getirdiği yük hem de ekonomik boyutu ile giderek artmaktadır. Öte yandan, COVID-19'a yönelik, etkinliği güvenilir çalışma sonuçları ile kanıtlanmış, bilinen bir tedavi henüz yoktur. Etkili olması muhtemel tedavilerin değerlendirildiği iki mega çalışmada (RECOVERY ve SOLIDARITY çalışmaları), hastaneye yatan COVID-19 hastalarında, lopinavir-ritonavir, remdesivir, hidroksiklorokin ve interferon-beta'nın mortalite üzerine etkili olmadığı ortaya konulmuştur (2,3).

Ateş, halsizlik, miyalji ve kuru öksürükle başlayan COVID-19 semptomları bazı hastalarda iyileşme ile sonuçlanırken bazılarında progresif dispne, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişimi ve ölümlerle sonuçlanmaktadır. Hastalığın ilk görüldüğü ülke olan Çin'de, tanısı doğrulanmış 44.500 olgudan elde edilen verilere göre, COVID-19 hastalık spektrumu; %81 olguda görülen ve yaklaşık 2 haftada iyileşmesi beklenen hafif hastalıktan (pnömoni gözlenmeyen veya hafif pnömonili) %14 olguda gözlenen ve 3-6 haftada iyileşme beklenen ciddi hastalığa (dispne, hipoksi veya 24-48 saat içinde görüntüleme >%50 akciğer tutulumu) ve %5 olguda gözlenen kritik hastalığa (ARDS, sepsis, septik şok veya multiorgan yetmezlik sendromu) kadar değişkenlik göstermektedir (4). Klinik spektumdaki bu değişkenliğin, konağın immün cevabı ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. Havayolu epitel hücrelerinin ve tip 2 pnömositlerin ACE2 reseptörlerine bağlanarak hücreleri invaze eden virüs, bu hücreler içinde çoğalarak immün cevabı uyarmakta, oluşan bu immün cevap çoğu hastada viral eliminasyonu sağlamaktadır. İmmün cevabın yetersiz olduğu ya da respiratuvar hiperinflamasyonun gözlemlendiği bir grup hastada ise ciddi solunum sıkıntısı ve ARDS tablosu gelişmektedir (5). Pulmoner fazı takiben ortaya çıkan proinflamatuvar fazda, enfekte hedef hücreler ve lenfositler SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yoğun cevabı sürdürerek proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımına neden olmakta, bu durum ise akut akciğer hasarına ve sistemik inflamasyon yolu ile sitokin fırtınasına yol açmaktadır. Son olarak gelişen protrombotik fazda ise yaygın trombosit agregasyonu ve tromboz, hastanın koagülopati ve multiorgan yetmezliği ile hayatını kaybetmesine neden olmaktadır (6).

Kortikosteroidler (KS), anti-inflamatuvar özellikleri ile, çeşitli endikasyonlarda uzun yıllardır kullanılmakta olup COVID-19'un proinflamatuvar fazında da etkili olabilecekleri düşünülmüş ve yapılan çalışmalar sonucunda bu grup ilaçlar COVID-19'da mortaliteyi azalttığı gösterilen ilk ilaçlar olmuştur (7,8).

Kortikosteroidlerin Etki Mekanizmaları

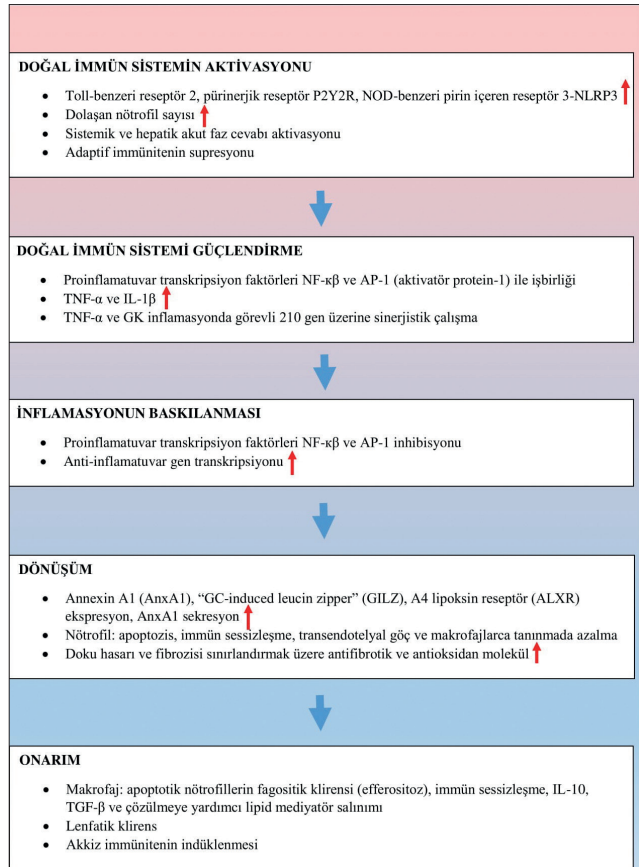
KS, değişen oranlarda glukokortikoid (GK) ve mineralokortikoid (MK) etkiye sahip olan, steroid yapıda doğal veya sentetik hormonlardır. Hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) aks yaşam için mutlak olan nöro-hormonal bir sistemdir. HPA aks, dış ve iç faktörlerdeki (stres, enfeksiyon, ağrı gibi) değişiklikleri göz önüne alarak, "geri-bildirim" ve "ileri-bildirim" döngüleri ile dinamik bir dengede adrenal bezin temel GK'i olan kortizolün salınımını kontrol eder (9). Kortizolün gün boyu salınımının pulsasyon amplitüdünü temel olarak hipotalamik suprakiazmatik nükleus ("santral sirkad-

yen jeneratör”) retinadan gelen aydınlık/karanlık uyarısına göre ve yirmi dört saat için ayarlar (sirkadyen ritm) (10). Bunun yanında hipofiz-adrenal etkileşimi ile değişen amplitüdlere daha küçük pulsasyonlar (ultradian ritm) da vardır (11). Değişen koşullara adapte olan ve dalgalanma gösteren bu sinyalin şifresi tüm dokularda hücresele seviyede reseptörler vasıtasıyla çözülür (11). Dışardan herhangi bir uzun etkili sentetik GK verildiğinde dolaşımda devamlı yüksek GK seviyesi olacağından endojen ACTH/kortizol salınımı baskılanır, ultradian ve sirkadyen pulsasyon kaybolur. Bu durum GK bağımlı çalışan pek çok dokunun fizyolojik kontrolünü bozarak olumsuz etkilene potansiyeline sahiptir. Dekametazona maruz bırakılmış insan periferik mononükleer hücrelerinde yapılan gen ekspresyon analizinde GK’lerin bazı durumlarda insan genomunun %20’sini kontrol edebildiği gösterilmiştir (12). Sentetik GK’lerin çoğu uzun yarı ömre sahiptir, serum proteinlerine daha az bağlanırlar ve hücelere daha kolay etki ederler.

Hücresele düzeyde GK etkisi nükleer reseptör süper ailesine mensup, NR3C1 geni ile kodlanan ve daha önceleri tip 2 KS reseptör adı verilmiş olan GR (glukokortikoid reseptör) ve NR3C2 geni ile kodlanan daha önce tip 1 KS reseptör olarak tanımlanan MR (mineralokortikoid reseptör) aracılığı ile olur (11). GR vücutta hemen hemen tüm hücrelerde değişen yoğunlukta vardır (nötrofillerde ~5000/hücre, makrofajlarda ~10.000/hücre) ve anti-inflamatuvar etkiler ağırlıklı olarak GR α izoformu üzerinden gerçekleşir (13). GK’ler GR’e bağlandığında sitoplazmada yerleşmiş olan reseptör yapısal değişikliğe giderek, nükleusa transloke olur, DNA ve bazı proteinlere bağlanarak bir dizi hücresele olayı başlatır (14). GK’lerin etkileri hücre ve doku spesifiktir, genomik ve genomik olmayan etkileri vardır (15). GK’lerin genomik etkileri dimerik reseptör-ligand kompleksinin hedef genlerde GK cevap elementleri (GRE)’ne bağlanarak transkripsiyonu indüklemesi (“transaktivasyon”) veya inhibe etmesi (“transrepressiyon”) aracılığı ile olur (14, 15). Genomik olmayan etkileri ise plazma membranı ile etkileşim, intrasellüler kalsiyum mobilizasyonu, sitoplazmik sinyalizasyon kaskadları üzerine etki ve mitokondriyal translokasyon ile gerçekleşir (14).

Sağlıklı insanlarda adrenal GK’ler anti-inflamatuvar ve immün modülatuvar etkiye sahiptir. Anti-inflamatuvar etkilerin ortaya çıkışında genomik ve genomik olmayan etkiler birbirini tamamlayıcı rol oynar (16). Genomik etkilerin ortaya çıkması için zamana ihtiyaç varken genomik olmayan etkiler hemen ortaya çıkar. Enfeksiyon ya da travmaya cevaben gelişen akut adrenal GK salınımının immünolojik aşırı cevabı önlemeye yönelik dengeleyici (homeostatik) bir mekaniz-

ma olduğu düşünülmektedir (11). Böyle bir durumda GK’ler nöroendokrin ve immün sistem aracılığı ile yeterli bir cevap oluşmasına aracılık ederken homeostatik düzenlemenin üç aşaması olduğu düşünülmektedir (13). Birinci aşama doğal immünitenin aktivasyonu ve güçlendirilmesi, ikinci aşama inflamasyonun baskılanması, üçüncü aşama ise dönüşüm ve onarım olarak tanımlanabilir, bu aşamaların detayları Şekil 1’de gösterilmiştir (13).



Şekil 1

GK’lerin homeostatik düzenleme mekanizmaları ve aşamaları

Sepsis ya da ARDS hastalarında bu nöroendokrin homeostatik kompansasyon mekanizmanın tükendiği ve ciddi hastalık ilişkili göreceli bir KS eksikliği (“critical illness-related corticosteroid deficiency”-CIRCI) geliştiği bilinmektedir (13). Ancak bu göreceli KS eksikliğinde gerçek anlamda organik bir HPA aks hasarı yoktur (17). Bu konuda 2017 yılında SCCM (Corticosteroid Guideline Task Force of The Society of Critical Care Medicine) ve ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) yoğun bakım hastalarında GK tedavisine dair bir kılavuz yayınlamışlardır (18). Kritik hastalarda bu KS eksikliğine sekonder gelişen

kontROLSÜZ sistemik inflamasyon ve mitokondriyal disfonksiyonun akut/kronik kritik hastalıkta morbidite ve mortalitede temel mekanizma olduğu düşünülmektedir (13). Dolayısıyla bu noktada verilen KS tedavisinin hastalığın rezolüsyonunu hızlandırdığı bilinmesine karşın, bu GK tedavisinin prensiplerine kılavuzluk edebilecek randomize kontrollü çalışmalar azdır (13). Buna sebep çalışmalarda hasta popülasyonunda etiyojinin ve hastalık şiddetinin heterojen olması, farklı KS tiplerinin değişen doz ve sürede verilmesi, KS tedavisi zamanlamasının değişken olmasıdır (13). Doz açısından, ARDS'de günlük 1500 mg hidrokortizona eşdeğer GK (300 mg metilprednizolon veya 56.3 mg deksametazon) yüksek doz, 500-1500 mg hidrokortizona eş değerler ise orta düzeyde kabul edilebilirler (13). Deneysel ve klinik araştırmalar puls dozlarda (1000 mg/gün) metilprednizolonun ARDS'de fayda getirmediğini göstermiştir (19-21). GK tipinin seçiminde ise ilgili GK'in akciğer penetrasyonu, akciğerde inaktivasyon düzeyi ve klasik genomik ve klasik olmayan etkiler bakımından taşıdığı güç olmak üzere üç temel başlık önemlidir. Akciğer penetrasyonu açıs-

sından yapılan bir çalışmada, bir akciğer segmentine direk endotoksin uygulanmadan önce kısa süreli sistemik deksametazon infüzyonu yapılan gönüllülerde, sistemik ve akciğer bazındaki anti-inflamatuvar etkiler kıyaslandığında, sitokin düzeylerinde azalma anlamında belirgin farklılık ve akciğer üzerine çok düşük bir etki görülmüştür (22). Bu durum alveolar aralığa kısıtlı erişimi nedeniyle deksametazonun epitelyal etkisinin daha çok sistemik olduğunu düşündürmektedir. İnaktivasyon cephesinden baktığımızda ise, ilgili GK'in, aktif GK'i inaktif kortizona dönüştüren, tip 2 alveolar hücre ve endotelde bulunan 11-β hidrosisteroid dehidrogenaz enzimi için ne kadar iyi substrat olduğu önem kazanır. Bu anlamda hızla inaktive edilebilen hidrokortizonun akciğerde etkisi az olurken metilprednizolon ve deksametazon 11-β hidrosisteroid dehidrogenaz enzimi için iyi birer substrat değildirlir (13). Son olarak klasik genomik ve klasik olmayan etkiler bakımından GK'lerin göreceli yaklaşık güçleri Tablo 1'de, GK'lerin GK ve MK etki anlamında eşdeğer dozları ise Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1 GK'lerin etki açısından kıyaslaması (23,24).

Glukokortikoid	Klasik Olmayan Etki Deksametazona kıyasla göreceli potentslik	Klasik Genomik Etki Deksametazona kıyasla göreceli potentslik
Deksametazon	100	100
Metilprednizolon	200	42
Hidrokortizon	27	9

Tablo 2 GK'lerin eşdeğer dozları (17).

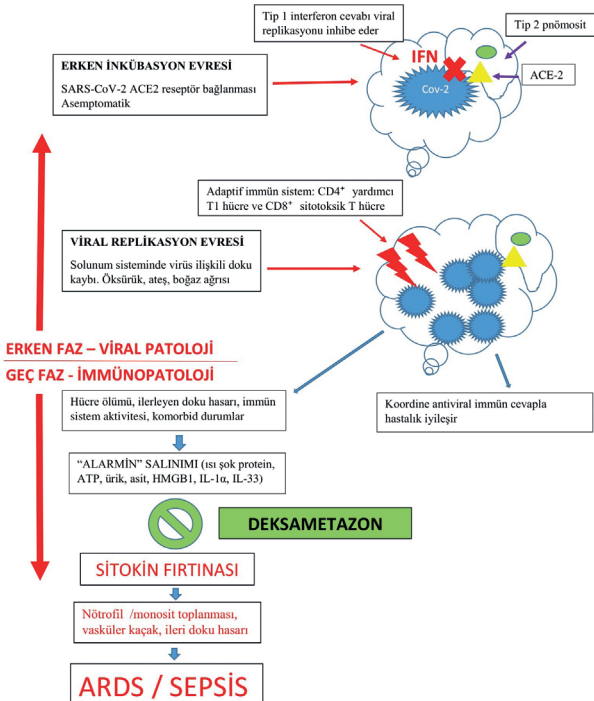
	GK Eşdeğer	MK Eşdeğer
Kortizol (endojen GK)	1	1
Hidrokortizon	1	1
Kortizon asetat	0.8	0
Prednizolon	4	0.8
Deflazakort	4	1
Metilprednizolon	5	0.5
Triamsinolon	5	0
Fludrokortizon	12	125
Betametazon	25	0
Deksametazon	26	0

GK'lerin metabolizma, hücre büyümesi, apoptozis üzerine etkileri olmakla birlikte, COVID-19 tedavisindeki katkıları muhtemelen immünsupresif özelliklerinden kaynaklanmaktadır (14,25). GK'lerin immün modülatuar etkileri hücre tipine özeldir. B hücrelerinde B hücre reseptör ve Toll-benzeri reseptör 7 sinyalizasyonu ile ilişkili genlerde azalma yaparken, anti-inflamatuvar sitokin IL-10'u artırır (26). Benzer şekilde T hücrelerinde T hücre reseptör sinyalizasyonunu ve sitokin ekspresyonunu azaltırlar (14). Yine, dendritik hücrelerde antijen sunumu, sitokin üretimi, yardımcı uyarıcı moleküllerin ekspresyonunu azaltırlar. İnsan nötrofil hücrelerinin akut (5 dakika) metilprednizolon veya hidrokortizona maruz kalması genomik olmayan yollar üzerinden nötrofil degranülasyonunu inhibe etmektedir (27). En potent anti-inflamatuvar etkileri ise damar yapısında vazodilatasyon ve lökosit toplanmasına sebep olan pro-inflamatuvar sitokinler (IL-1, TNF, IL-6), kemokinler ve diğer çözünür mediyatörlerin (prostaglandin E2, lökotrien, histamin) üretimini inhibe etmeleri ile gerçekleşir (14,25). Bir randomize kontrollü çalışmada (RECOVERY) mortalite üzerinde etkisi gösterilen ilk ilaç olan ve 6 mg/gün dozunda uygulanan deksametazonun, yüksek doz GK tedavi yan etkilerine sebep olmadan, endojen kortizol aktivitesini tamamladığı ve COVID-19 ilişkili immüнопатolojiyi

baskıladığı düşünülmektedir (14). COVID-19'un muhtemel patofizyolojisi ve tedavide deksametazonun yeri Şekil 2'de şematize edilmiştir. Bunun yanında deksametazonun, remdesivir gibi ama ondan daha güçlü bir şekilde, SARS-CoV-2'nin temel proteazına bağlandığı üç boyutlu bir bilgisayar programı ile gösterilerek bu etkileşimin önemli bir mekanizma olabileceği de rapor edilmiştir (28).

COVID-19 Tedavisinde KS'nin Etkinliğini Araştıran Çalışmalar

Geçtiğimiz yıl boyunca COVID-19 hastalarında KS'nin kullanımı ile ilgili onlarca olgu sunumu, olgu serisi, gözlemsel çalışma yanında randomize kontrollü çalışmalar ile birçok sistematik derleme ve meta-analiz yayınlanmıştır (7,8,29-45). Ancak, bu konuda dönüm noktası olarak nitelenebilecek çalışma, İngiltere'de çok merkezli olarak gerçekleştirilen, ilk sonuçları Haziran 2020'de halka duyurulan, açık etiketli ve kontrollü bir çalışma olan RECOVERY'dir (Randomized Evaluation of COVID-19 Therapies) (7). Çalışmada, COVID-19 klinik şüphesi veya tanısı ile hastaneye yatan hastalarda KS'ler, hidroklorokin, lopinavir/ritonavir gibi etkili olması muhtemel bazı tedavilerin olağan standart bakım ile kıyaslanması amaçlanmıştır. KS tedavisi grubundaki hastalara 10 gün süreyle veya taburculuğa kadar, oral veya IV 6 mg/gün dozunda deksametazon uygulanmıştır. Çalışmada değerlendirilecek primer sonuç 28 günlük mortalite, sekonder sonuçlar ise taburculuğa kadar geçen süre ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olarak belirlenmiştir. Çalışma sonucunda, deksametazon grubunda (n=2104) ölüm oranı, standart bakım alanlardan (n=4321) daha düşük (%22,9'a karşılık %25,7, p<0,001) olarak saptanmıştır. Alt grup analizlerinde, deksametazonun en fazla yarar gören invaziv mekanik ventilasyon uygulanan grup olup, bu grupta mortalitede %12 düzeyinde mutlak azalma gözlenmiştir [RR 0,64 (%95 CI, 0,51-0,81)]. Çalışmada, mekanik ventilatöre bağlı olmayıp oksijen desteği gereken grupta da deksametazonun mortaliteyi azalttığı saptanırken, oksijen desteği dahi gerekmeyen hafif hastalarda deksametazon, önceki grupların aksine, mortalitede artışa yol açmıştır (7). RECOVERY çalışmasından sonra, KS'lerin ciddi-kritik COVID-19 hastalığında etkilerini araştıran üç randomize kontrollü çalışma yayınlanmıştır. Sekiz ülkede ve 121 merkezde gerçekleştirilen REMAP-CAP (Randomized, Embedded, Multifactorial, Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia) çalışmasında, respiratuvar veya kardiyovasküler organ desteğine ihtiyaç duyarak yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatan ciddi COVID-19 hastalarında hidrokortizonun, organ desteğinden bağımsız gün sayısı ve mortalite üzerine etkileri araştırılmıştır. RECOVERY çalışmasının sonuçlarının açıklanması üzerine, hasta



Şekil 2
COVID-19'un muhtemel patofizyolojisi ve deksametazonun tedavideki yeri

alımı erken sonlandırılan bu çalışmada; 21 günlük peyotta organ desteğinden bağımsız günlerde iyileşme olasılığı hidrokortizon verilmeyen gruba göre, 7 gün süreyle sabit doz (n=137) hidrokortizon verilen grupta %93, şok-bağımlı dozlamaya (n= 141) ile hidrokortizon uygulanan grupta ise %80 yarar ihtimali ortaya koymuştur (29). Fransa'da yapılan ve benzer şekilde erken sonlandırılan CAPE-COVID çalışmasında ise çalışmayı tamamlayan 148 kritik COVID-19'lu hastanın (muhtemelen istatistiksel analiz için yetersiz sayı) 76'sına düşük doz hidrokortizon 72'sine plasebo uygulanmış, hidrokortizon ve plasebo uygulanan grupta 21. günde tedavi başarısızlığı oranı sırasıyla %42,1 ve %50,7 (p=0,29) olarak saptanmıştır (30). Aynı dönemde yayınlanan ve Brezilya'da yapılan çok merkezli, randomize, açık etiketli CoDEX çalışmasında ise orta-şiddetli ARDS eşlik eden 299 COVID-19 olgusunda, deksametazon uygulamasının, 28 günlük ventilatörden bağımsız gün sayısını istatistiksel olarak önemli düzeyde artırdığı gözlenmiştir (31). Bu çalışmalardan sonra, DSÖ REACT (Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies) çalışma grubu yukarıda sözü geçen 3 çalışmayı da içeren 7 randomize çalışmanın (toplam 1703 kritik COVID-19 hastası) verilerini bir meta-analizle değerlendirmiş ve sistemik steroid uygulamasının, standart bakım veya plasebo ile kıyaslandığında, tüm nedenlere bağlı 28 günlük mortaliteyi azalttığı sonucuna varmıştır (8).

Pandeminin ilan edilmesinden sonraki ilk aylarda DSÖ, viral pnömoni tedavisinde sistemik KS'lerin rutin kullanımına karşı olumsuz görüş bildirmiş, ancak astım veya KOAH ataklarında, septik şok veya ARDS durumlarında kararın yarar/zarar analizine göre bireysel olarak verilmesini önermiştir. Hem etkinlik hem de güvenliliğin değerlendirilmesi yönünden KS'lerin klinik çalışmalarda kullanılmasının ise uygun olduğunu açıklamıştır (45). DSÖ'nün bu kararında, ciddi akut respiratuvar sendrom (SARS) ve Orta Doğu respiratuvar sendromu (MERS) etkenleri olan önceki koronavirüs salgınları ile influenza salgınlarında steroidlerin yararının gösterilememesi, hatta viral klirenste gecikme gibi olumsuz etkilerin gözlenmesi etkili olmuştur. Ancak yukarıdaki randomize kontrollü çalışmaların sonuçlanmasıyla birlikte DSÖ, 2 Eylül 2020'de COVID-19'da KS'lerin kullanımına ilişkin bir kılavuz yayınlamış ve bu kılavuzda, ciddi ve kritik hastalarda kullanımı güçlü öneri ile desteklerken ciddi olmayan hastalıkta kullanımdan kaçınılmasına koşullu öneri getirmiştir (46). Bu önerilerin temel aldığı sekiz randomize kontrollü çalışmanın özellikleri Tablo 3'te görülmektedir. Son güncellemesi Ocak 2021'de olan DSÖ yaşayan kılavuzu ve aynı dönemde güncellenen Sepsiste Sağlıkım Seferberliği Kılavuzu da benzer önerileri içermektedir (47,48). Aralık 2020'de yayınlanan,

randomize kontrollü ve gözlemsel 44 çalışmayı içeren (20.197 hasta) ve COVID-19'da KS'lerin etkinliği ve güvenliliğini değerlendiren bir meta-analizde de, dahil edilen çalışmaların yüksek heterojeniteye sahip olması bir dezavantaj olsa da, kortikosteroidlerin kısa vadede mortaliteyi [OR 0,72 (95%CI 0,57-0,87)] ve mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltmada etkili oldukları gösterilmiştir (44).

Ülkemizde, T. C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından 12 Ekim 2020 tarihinde yayınlanan "Erişkin Hasta Tedavisini" Kılavuzunda; takipnesi olup (≥ 30 /dakika), oda havasında SpO₂ düzeyi ≤ 90 olan, akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın ($> 50\%$ tutulum) pnömoni bulgusu saptanan hasta "ağır pnömoni olgusu" olarak tanımlanmış ve bu grup hastalarda hidrosiklorokin ve/veya favipiravir tedavisinin yanısıra, oksijen ihtiyacı olanlarda 6 mg/gün deksametazonun (veya eşdeğeri glukokortikoidler örneğin 40 mg/gün prednisolon veya 32 mg/gün metilprednisolon) 10 gün kadar kullanılabilceği bildirilmiştir (49). T. C. Sağlık Bakanlığı tarafından 7 Kasım 2020'de yayınlanan "Ağır pnömoni, ARDS, Sepsis ve Septik Şok Yönetimi" başlıklı kılavuzda ise; kortikosteroid kullanımına ilişkin olarak, 6 mg deksametazon veya 0.5-1 mg/kg prednizolon tedavisi başlanmasına rağmen 24 saat içinde oksijen ihtiyacı artan veya akut faz reaktanları yükselen hastalarda, risk durumları göz önüne alınarak, yüksek doz (pulse, ≥ 250 mg/gün metilprednizolon) steroid verilebileceği belirtilmiştir (50).

COVID-19'da Kortikosteroid Tedavisi Hangi Hastalara Ve Ne Zaman Uygulanmalı?

RECOVERY çalışmasında deksametazonun mortalite üzerine etkisinin, randomizasyon sırasında ya invaziv mekanik ventilasyon ya da oksijen tedavisi alan hastalarda gözlenmediği, solunum desteği almayan hastalarda ise gözlenmediği rapor edilmiştir (7). Çoğunluğu gözlemsel nitelikte 73 çalışmayı içeren bir meta-analizde de KS'lerin mortalite üzerine yararı yalnız ciddi COVID-19 hastalarında gösterilmiştir [OR, 0,65; 95% CI, 0,51-0,83; p= 0,0006] (43). Benzer şekilde, farklı hastalık şiddetine sahip COVID-19 hastalarında KS'lerin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir meta-analizde, tedavinin olumlu etkileri yalnız ciddi hasta grubunda gösterilebilmiştir (51).

DSÖ KS'lerin kritik ve ciddi COVID-19 hastalarında kullanımını önermekte, ciddi olmayan hastalıkta ise kullanımdan kaçınılmasını koşullu olarak önermektedir (46). DSÖ rehberlerinde kritik hastalık; ARDS, sepsis, septik şok veya mekanik ventilasyon (invaziv veya noninvaziv) ya da vazopressör tedavi gibi yaşamı sürdürme tedavilerinin uygulanmasını gerektiren

diğer durumlar şeklinde tanımlanmaktadır. Ciddi hastalık tanımı ise; aşağıdakilerden herhangi birinin varlığını gerektirmektedir:

- Oda havasında oksijen saturasyonunun <90 olması.
- Erişkinlerde ve 5 yaşından büyük çocuklarda solunum hızının dakikada >30 soluk; 2 aydan küçük çocuklarda ≥ 60 soluk; 2-11 aylık çocuklarda ≥ 50 soluk ve 1-5 yaş arası çocuklarda ≥ 40 soluk olması.

- Ciddi solunum sıkıntısı belirtileri (örn. yardımcı kasların kullanımı, bir cümleyi tamamlayamama; çocuklarda göğüs duvarında çok şiddetli çekilmeler, inleme, santral siyanoz veya herhangi bir diğer genel tehlike işaretinin varlığı).

Ciddi veya kritik COVID-19 bulgularından hiçbirinin olmadığı hastalar ise "ciddi olmayan" hastalar olarak sınıflandırılmaktadır. RECOVERY çalışması yanında, beş gözlemsel çalışmayı içeren ve kritik-olmayan

Tablo 3

COVID-19'da sistemik kortikosteroidlerin etkileri ile ilgili, DSÖ sistematik derlemesine dahil edilen çalışmaların özellikleri (46).

	DEXA-COVID19 (NCT04325061)	CoDEX (NCT04327401)	RECOVERY (NCT04381936)	CAPE-COVID (NCT02517489)	COVID STEROID (NCT04348305)	REMAP-CAP (NCT02735707)	Steroids-SARI (NCT04244591)	GLUCOCOVID	MetCOVID (NCT04343729)
Planlı örneklem büyüklüğü (N)	200	350	Mevcut değil	290	1000	Mevcut değil	80	180	420
Seçilme kriterleri	Entübe, mekanik ventilasyonda, Berlin kriterlerine göre orta-şiddetli ARDS; doğrulanmış COVID-19	Entübe, mekanik ventilasyonda, Berlin kriterlerine göre orta-şiddetli ARDS, ARDS başlangıcı < randomizasyondan 48 saat önce, muhtemel veya doğrulanmış COVID-19	Entübe, kuşku veya doğrulanmış COVID-19 (bu meta-analiz için)	Minimum şiddet: YBÜ veya ara yoğun bakım ünitesine yatırılmış, oksijen tedavisi altında (minimum 6 L/dk), muhtemel veya doğrulanmış COVID-19	Minimum şiddet: oksijen tedavisi altında (minimum 10 L/dk), doğrulanmış COVID-19	FiO ₂ en az 0.4 ve 30 L/dk veya daha yüksek olmak üzere yüksek akım nazal oksijen alan ve YBÜ'ye yatan; noninvaziv veya invaziv ventilatuar destek; veya vazopressörler alan, muhtemel veya doğrulanmış COVID-19	Pozitif basınçlı ventilasyon altında (invaziv veya non-invaziv) veya yüksek akım nazal kanülle 45 L/dk dan fazla iken PaO ₂ /FiO ₂ < 200 ile YBÜ'de yatan, doğrulanmış COVID-19	Semptom süresi en az 7 gün, akciğer grafisi veya BT'de akciğer hastalığının radyolojik kanıtı olan, anormal gaz değişimi ile orta-şiddetli hastalık: PaFi (PaO ₂ /FiO ₂) < 300, veya SAFI (SaO ₂ /FiO ₂) < 400, veya Brescia-COVID Respiratuar Şiddet Skalası'ndan en az iki kriteri bulunmuş; laboratuvar parametreleri hiper-inflamatuvar durumu düşündürdü: serum C reaktif protein (CRP) > 15 mg/dL, D-Dimer > 800 mg/dL, ferritin > 1000 mg/dL veya IL-6 düzeyleri > 20 pg/mL	COVID-19 için klinik ve/veya radyolojik kanıt ile hastanede yatan hastalar (ateş ve öksürük, dispne gibi herhangi bir solunumsal semptom ve/veya BT'de buzlu cam görünümü veya pulmoner konsolidasyon), dahil edilme tarihinde 18 yaşında veya daha büyük olan; oda havasında SpO ₂ ≤ 94 veya destek oksijen tedavisi kullanan veya invaziv mekanik ventilasyon uygulanan
Kortikosteroid girişi ve düşük veya yüksek doz olarak sınıflama	Yüksek: Günde 20 mg IV Deksametazon x 5 gün, sonra günde 10 mg IV x 5 gün	Yüksek: Günde 20 mg IV Deksametazon x 5 gün, sonra günde 10 mg IV x 5 gün	Düşük: Günde 6 mg Deksametazon oral/IV	Düşük: Hidrokortizon IV devamlı infüzyon x 8 veya 14 gün (Günde 200 mg x 4 veya 7 gün, Günde 100 mg x 2 veya 4 gün, Günde 50 mg x 2 veya 3 gün)	Düşük: Hidrokortizon Günde 200 mg IV x 7 gün (devamlı veya 6 saatte bir bolus olarak)	Düşük: Hidrokortizon 6 saatte bir 50 mg IV x 7 gün	Yüksek: Metilprednizolon 12 saatte bir 40 mg IV x 5 gün	Yüksek: Metilprednizolon 12 saatte bir 40 mg IV x 3 gün ve sonra 12 saatte bir 20 mg IV x 3 gün	Yüksek: Metilprednizolon 12 saatte bir 0,5 mg/kg IV x 5 gün

Tablo 3
Devamı

COVID-19'da sistemik kortikosteroidlerin etkileri ile ilgili, DSÖ sistematik derlemesine dahil edilen çalışmaların özellikleri (46).

	DEXA-COVID19 (NCT04325061)	CoDEX (NCT04327401)	RECOVERY (NCT04381936)	CAPE-COVID (NCT02517489)	COVID STEROID (NCT04348305)	REMAP-CAP (NCT02735707)	Steroids-SARI (NCT04244591)	GLUCOCOVİD	MetCOVID (NCT04343729)
Kontrol girişimi	Standart bakım	Standart bakım	Standart bakım	Plasebo	Plasebo	Standart bakım	Standart bakım	Standart bakım	12 saatte bir salın solüsyonu x 5 gün
Primer sonuç	60 günlük mortalite	Ventilatörden bağımsız günler	28 günlük mortalite	21 günlük tedavi başarısızlığı (ölüm veya mekanik ventilasyona ya da yüksek akım oksijen tedavisine ısrarlı bağımlılık)	28. günde yaşam desteği olmaksızın sağ geçirilen günler	21. güne kadar hastane mortalitesi ve YBÜ'de organ desteği olmadan geçen günlerin bileşimi	7. ve 14. günlerde aşağı akciğer hasarı skoru	Hastanede tüm nedenlere bağlı mortaliteyi, YBÜ'ye yatışta artışı veya solunum yetmezliğinde non-invaziv ventilasyon gerektirecek progresyonu içeren bileşik sonlanım noktası	28 günlük mortalite
Mortalite sonucu	28 günlük	28 günlük	28 günlük	21 günlük	28 günlük	28 günlük	30 günlük	Hastanede	28 günlük
Ciddi advers olayların tanımlanması	Sekonder enfeksiyonlar: pnömoni, sepsis ve benzeri; pulmoner embolizm	Mortalite; enfeksiyonlar; insülin kullanımı	Etkene-özel mortalite; ventilasyon; renal diyaliz; kardiyak aritmiler (bir alt grupta); çalışma tedavisine bağlı olduğu düşünülen diğer ciddi advers olaylar	Protokolda belirtilen bazıları ile hastanın hastalığı ya da komorbiditelerine bağlı olarak beklenen advers olaylar dışındaki tüm ciddi advers olaylar	Yeni septik şok epizotları (Sepsis-3 kriterleri); invaziv fungal enfeksiyon; klinik olarak önemli GI kanama; anafilaksi	ICH-GCP* ile (önceden çalışma sonlanım noktası olarak alınmayan olaylar, örn. mortalite) ve akla uygun şekilde çalışmaya katılmadan dolayı ortaya çıkmış olabilecek olay	Sekonder bakteriyel enfeksiyonlar; barotrauma; ciddi hiperglisemi; transfüzyon gerektiren GI kanama; edinilmiş güçsüzlük (bu olaylar ciddi ve ciddi olmayan şekilde kategorize edilmemişti)	Hiperglisemi	Sepsis veya 7. Günde alınan kan kültüründe pozitiflik; hiperglisemiye bağlı insülin
Yer	İspanya	Brezilya	Birleşik Krallık	Fransa	Danimarka	Avustralya, Yeni Zelanda, Birleşik Krallık; Kanada, Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa Birliği	Çin	İspanya	Brezilya

*ICH: The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, GCP: Good Clinical Practice.

hastalarda KS tedavisi sonuçlarını değerlendiren bir sistematik derleme, DSÖ'nün bu hastalardaki önerisini destekler sonuca ulaşmıştır (52).

KS'ler inflamatuvar cevabı baskıladıklarından COVID-19 hastalarında tedavinin zamanlaması da önemlidir. KS'leri çok erken dönemde kullanmak, immün aktivasyonu baskılayıp viral klirensi zayıflatabilir, çok geç dönemde kullanmak ise geri çevrilmesi güç olan ARDS tablosundaki bir hastada etkisinin yetersiz kalmasına yol açabilir. RECOVERY çalışmasında semptomların başlamasının 7. gününden sonra tedavi verilen hastalarda başarı gözlenirken, daha erken dönemde tedavi başlanan grupta aynı sonuca ulaşamamıştır (7). KS tedavinin hastalığın 2. haftasında uygulanması ile 1. ve 3. haftalarda uygulanmasını hiç tedavi verilmemesi ile karşılaştıran retrospektif bir çalışmada da, ikinci hafta metilprednizolon puls tedavisi uygulanan hastaların, KS almayanlara göre COVID-19 nedeni ölüm veya ölüm/endotrakeal entübasyon sonuç parametreleri açısından avantajlı olduğu gözlenirken; 1. veya 3. hafta metilprednizolon

puls uygulanan hastaların KS almayanlara göre daha yüksek risk taşıdıkları saptanmış ve tedavide zamanlamanın önemi vurgulanmıştır (53).

KS'lerin terapötik penceresi muhtemelen aşırı inflamasyonun erken dönemidir ve bu dönem muhtemelen kişiden kişiye ve dinamik olarak değişkenlik göstermektedir. Terapötik pencere dönemi için muhtemel bir belirtecin araştırıldığı Li ve arkadaşlarının çalışmasında ise, radyolojik progresyon olan hastalarda, progresyona eşlik eden, hatta öncesinde değerinde yükselme olan belirteç LDH olarak belirlenmiş; LDH düzeyi >2xNÜS (normal üst sınır) olanların almayanlara göre kritik hastalık geliştirme oranları %30'a karşılık %4,3 olarak bulunmuştur. Araştırmacılar KS'lerin özellikle LDH, normalin üst sınırının 2 katına ulaşmadan önce verilmesinin, yani terapötik pencerede uygulanmasının, anlamlı olduğu sonucuna varmışlardır. Hem belirtecin ortaya konulduğu hasta grubunda hem de doğrulama kohortunda, KS'lerin erken (LDH < 2xNÜS iken) verildiği hastalarda, kontrol grubuna (ya daha geç tedavi verilen ya da KS verilmeyen hastalar)

göre invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacının daha düşük olduğu görülmüştür (Shangai grubunda %10,6'ya karşı %33,3; doğrulama kohortunda ise %45'e karşılık %74,2) (54).

COVID-19 Tedavisinde Hangi KS Molekülü Tercih Edilmeli?

Sentetik KS'lerin ortak anti-inflamatuvar etkileri olsa da, biyoeşdeğerlikleri ve farklı kinetikleri de göz önünde bulundurulmalıdır (55). Hidrokortizon, septik şokta, 200-400 mg/gün dozunda kritik hastalığa bağlı kortikosteroid yetmezliğinden (CIRCI) sakınmada endikedir, anti-inflamatuvar etkinliği düşük olup, yarı ömrünün kısa olması nedeniyle 8 saatte bir uygulanmalıdır. Buna karşılık, metilprednizolon, ciddi ARDS'de 0,5-2 mg/kg/gün dozunda endikedir; uzun yarı ömrü olup akciğere penetrasyonu iyidir ve günde bir kez uygulanabilir. Son olarak, en güçlü sentetik KS olan deksametazon ise, yaygın olarak anti-ödem özelliği nedeniyle kullanılır ve en tutarlı etki süresine sahip olan KS'dir (55). İki büyük meta-analizde COVID-19 hastalarının tedavisinde en sık tercih edilen KS metilprednizolon olmuştur (43,44). Yapılan deneysel bir çalışmada da SARS-CoV-2'nin oluşturduğu hücresel değişiklikleri geri çevirmede en etkili KS'nin metilprednizolon olduğu saptanmıştır (56).

Literatürde farklı KS moleküllerinin COVID-19'da klinik etkinliğini kıyaslayan iki küçük çalışma mevcuttur (57,58). Her ikisi de Pakistan'da yapılmış olan çalışmaların ilkinde, ara yoğun bakımda BiPAP tedavisi alan ve tedavide metilprednizolon ve deksametazon tercih eden iki farklı ekibin hastalarından oluşan 30'ar kişilik iki grubun verileri retrospektif olarak değerlendirilmiş ve deksametazonun PaO₂/FiO₂ oranını düzeltmede daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (57). Diğer çalışmada ise, deksametazon (n=35) veya metilprednizolon (n=65) tedavisi verilen hasta grupları arasında ne yoğun bakıma transfer, ventilatör ihtiyacı ve mortalite yönünden, ne de yan etkiler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (58). Daha önce sözü edilen ve kritik hastalarda KS'lerin mortaliteyi azalttığına dair meta-analizde de deksametazon ve hidrokortizonun benzer etkiye sahip olduğu saptanmıştır (8).

COVID-19'da KS Tedavi Dozu ve Süresi

DSÖ ciddi/kritik COVID-19 hastalarında 6 mg oral veya IV deksametazon ya da 8 saatte bir 50 mg IV hidrokortizon tedavisinin, 7-10 gün süreyle uygulanmasını önermektedir. Tedavide çoğunlukla metilprednizolonun kullanıldığı yakında yayınlanmış iki meta-analizde ise metilprednizolon dozu çoğu hastada <2 mg/kg/gün olarak belirtilmektedir (43,44). Ancak literatürde, KS'lerin daha yüksek dozlarda uygulan-

dığı az sayıda çalışma da mevcuttur. Üç gün puls steroid (500-1000 mg metilprednizolon) tedavisinin uygulandığı ve azaltılarak kesildiği yedi olgudan oluşan bir seride, tüm olguların bir hafta içinde mekanik ventilatörden ayrılabilirdikleri bildirilmiştir (59). Puls steroid tedavisi ile ilgili olarak yapılmış tek propektif çalışma, İran'da yapılan tek-kör randomize-kontrollü çalışmadır (60). Standart bakım (n= 34) ile buna ilave 3 gün 250 mg IV metilprednizolon uygulanmasını (n= 34) karşılaştıran çalışmada, iyileşme ve ölüm oranları açısından metilprednizolon lehine anlamlı farklılık saptanmıştır. Ancak, çalışma düzenindeki kısıtlılıklar ve dahil edilen hasta sayısının azlığı nedeniyle çalışma sonuçlarının dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir (61). Ciddi COVID-19 hastalarında, yüksek (≥ 250 mg/gün) (n=177) ve standart doz ($\leq 1,5$ mg/kg/gün) (n=396) metilprednizolon tedavilerinin retrospektif olarak karşılaştırıldığı bir gözlemsel çalışmada ise yüksek doz alan grupta standart doz alan gruba göre mortalite çok daha yüksek bulunmuş (%18,6'ya karşılık %39), bu durumun yüksek doz alan grubun hastalık şiddetinin fazla olmasına bağlı olabileceği düşünülse de, mortalite oranının gençlerde benzer iken, yaş arttıkça artması nedeniyle, özellikle 70 yaş üzerindeki hastalarda puls steroid tedavisi uygulanırken çok dikkatli olunması gerektiği vurgulanmıştır (62). Literatürde bu konuya ilişkin olarak, yüksek doz steroid tedavisinin, deneyimli göğüs hekimleri ve radyologlar tarafından tanı konulan COVID-19 organize pnömoni veya akut fibrinöz ve organize pnömoni olgularında uygulanması önerisi de mevcuttur (63).

Tedavi süresi ile ilişkili olarak ise, uzamış KS tedavinin hastalık sonrası fibrozisi önlediğine dair bir kanıt bulunmaması ve aksine trombotik komplikasyonları ve uzamış COVID sendromu semptomlarını kötüleştirebilme olasılığı nedeniyle 10 günden daha uzun süreli tedaviden kaçınılması önerilmiştir (64).

COVID-19'da Uygulanan Kortikosteroid Tedavisinin Yan Etkileri

COVID-19 hastalarında KS tedavisi uygulanırken en önemli çekincelerden birisi tedavinin viral klirens üzerine etkisidir. İki büyük meta-analizin sonuçları incelendiğinde, dahil edilen çalışmaların bazılarında KS'lerin viral klirens uzamaya yol açtığı gözlenirken, bazılarında sürenin değişmediği, az sayıda çalışmada ise KS uygulanan grupta sürenin daha kısa olduğu görülmüştür. Düşük doz KS tedavinin viral klirens üzerine etkilerinin az olduğu, öte yandan viral klirens gecikmenin prognoz ile ilişkisinin net olmadığı belirtilmiştir (43,44).

KS tedavisinin sekonder infeksiyon gelişimi üzerine etkileri, van Paassen ve arkadaşlarının meta-analizin-

de, 44 çalışmanın altısında araştırılmıştır (44). Bu altı çalışmanın üçünde KS grubunda geniş spektrumlu antibiyotikler daha sık kullanılmış, ikisinde sekonder infeksiyonlar ve sepsis atakları daha sık tanımlanmıştır. Sadece bir çalışmada ise KS grubunda sekonder infeksiyonlar daha düşük oranda saptanmıştır. Cano ve arkadaşlarınınca yayınlanan meta-analizde ise KS grubunda kan infeksiyonları, sekonder infeksiyonlar ve pulmoner aspergillozun daha sık gözlemlendiği çalışmalar mevcuttur (43). Aynı meta-analizde KS alan ve almayan hasta gruplarında hiperglisemi oranı, sırasıyla %60 ve %48 olarak saptanmıştır, bu nedenle özellikle diyabetik COVID-19 hastalarında glisemik kontrolün güç olacağı akılda tutulmalıdır. COVID-19 tedavisinde KS ve heparin birlikte uygulandığında gastrointestinal kanama riskinin artması beklenen bir durumdur. Yine bu hastalara özgü olarak, pnömotoraks iyileşmesinde gecikme (yüksek elastansa sahip H fenotipli hastalarda yüksek PEEP ve yüksek ortalama basınç, barotravma riskini artırır), mekanik ventilatöre bağlı hastalarda nöromusküler blokaj yapan ajanlara direncin artması gibi yan etkiler beklenebilir (65).

KS'lerle ilgili diğer bir durum da, kesilirken dikkatli olunmasıdır, çünkü HPA aks baskılanması nedeniyle hastalarda gelişebilecek adrenal yetmezlik natural killer hücre fonksiyonlarında önemli kayba yol açarak virüsle infekte hücrelerin eliminasyonunu bozabilir.

Sonuç olarak, kortikosteroidler ciddi-kritik COVID-19 hastalarında mortaliteyi azaltmaktadır. Ancak bu hastalarda KS tedavisinin türü, uygun dozu, zamanlaması, tedavi süresince takip edilecek parametreler, KS'lerin diğer ilaçlarla etkileşimi veya birlikte kullanımı gibi konularda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. WHO. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Recovery Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020; 396 (24): 1345-1352.
3. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - interim WHO Solidarity trial results. *N Engl J Med* 2021; 384 (6): 497-511.
4. 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): 1239-1242.
5. Esmailzadeh A, Elahi R. Immunobiology and immunotherapy of COVID-19: A clinically updated overview. *J Cell Physiol* 2020 Oct 6; 10.1002/jcp.30076.
6. Lee C, Choi WJ. Overview of COVID-19 inflammatory pathogenesis from the therapeutic perspective. *Arch Pharm Res* 2021 Jan 4; 1-18.
7. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al; RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - Preliminary report. *N Engl J Med* 2020 Jul 17; NEJMoa2021436.
8. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta-analysis. *JAMA* 2020 Oct 6; 324(13): 1-13.
9. Oster H, Challet E, Ott V, Arvat E, de Kloet ER, Dijk DJ, et al. The functional and clinical significance of the 24-hour rhythm of circulating glucocorticoids. *Endocr Rev* 2017; 38 (1): 3-45.
10. Kim P, Oster H, Lehnert H, Schmid SM, Salamat N, Barclay JL, et al. Coupling the circadian clock to homeostasis: the role of period in timing physiology. *Endocr Rev* 2019; 40 (1): 66-95.
11. Lightman SL, Birnie MT, Conway-Campbell BL. Dynamics of ACTH and cortisol secretion and implications for disease. *Endocr Rev* 2020; 41 (3): 470-490.
12. Galon J, Franchimont D, Hiroi N, Frey G, Boettner A, Ehrhart-Bornstein M, et al. Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells. *FASEB J* 2020; 16(1): 61-71.
13. Meduri GU, Annane D, Confalonieri M, Chrousos GP, Rochweg B, Busby A, et al. Pharmacological principles guiding prolonged glucocorticoid treatment in ARDS. *Intensive Care Med* 2020; 46(12): 2284-2296.
14. Cain DW, Cidlowski JA. After 62 years of regulating immunity, dexamethasone meets Covid-19. *Nat Rev Immunol* 2020; 20(10): 587-588.
15. Quatrini L, Ugolini S. New insights into the cell- and tissue-specificity of glucocorticoid actions. *Cell Mol Immunol* 2021; 18(2): 269-278.
16. Panettieri RA, Schaafsma D, Amrani Y, Koziol-White C, Ostrom R, Tilba O. Non-genomic effects of glucocorticoids: an updated view. *Trends Pharmacol Sci* 2019; 40(1): 38-49.
17. Ferrau F, Ceccato F, Cannavò S, Scaroni C. What we have to know about corticosteroid use during Sars-Cov-2 infection. *J Endocrinol Invest* 2021; 44(4): 693-701.
18. Annane D, Pastores SM, Rochweg B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part 1): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Crit Care Med* 2017; 45(12): 2078-2088.
19. Teng D, Pang QF, Yan WJ, Zhao Xin W, Xu CY. The harmful effect of prolonged high-dose methylprednisolone in acute lung injury. *Int Immunopharmacol* 2013; 15(2): 223-226.
20. Takaki M, Ichikado K, Kawamura K, Gushima Y, Suga M. The negative effect of initial high-dose methylprednisolone and tapering regimen for acute respiratory distress syndrome: a retrospective propensity matched cohort study. *Crit Care* 2017; 21(1): 135-141.
21. Kido T, Muramatsu K, Asakawa T, Otsubo H, Ogoshi T, Oda K, et al. The relationship between high-dose corticosteroid treatment and mortality in acute respiratory distress syndrome: a retrospective and observational study using a nationwide administrative database in Japan. *BMC Pulmonary Med* 2018; 18(1): 28-34.
22. Bartko J, Stiebellehner L, Derhaschnig U, Schoergenhofer C, Schwameis M, Prosch H, et al. Dissociation between systemic and pulmonary anti-inflammatory effects of dexamethasone in humans. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 81(5): 865-877.
23. Croxtall JD, Van Hal PTW, Choudhury Q, Gilroy DW, Flower RJ. Different glucocorticoids vary in their genomic and non-genomic mechanism of action in A549 cells. *Br J Pharmacol* 2002; 135(2): 511-519.
24. Buttgerit F, Brand MD, Burmester GR. Equivalent doses and relative drug potencies for nongenomic glucocorticoid effects: a novel glucocorticoid hierarchy. *Biochem Pharmacol* 1999;

- 58(2): 363-368.
25. Alexaki VI, Henneicke H. The role of glucocorticoids in the management of COVID-19. *Horm Metab Res* 2021; 53(1): 9-15.
 26. 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. *J Exp Med* 2019; 216(2): 384-406.
 27. Liu L, Wang YX, Zhou J, Long F, Sun HW, Liu Y, et al. Rapid non-genomic inhibitory effects of glucocorticoids on human neutrophil degranulation. *Inflamm Res* 2005; 54(1): 37-41.
 28. Ghosh R, Chakraborty A, Biswas A, Chowdhuri S. Potential therapeutic use of corticosteroids as SARS CoV-2 main protease inhibitors: a computational study. *J Biomol Struct Dyn* 2020 Oct 23: 1-14.
 29. 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): 1317-1329.
 30. Dequin P-F, Heming N, Meziani F, Plantegève F, Voiriot G, Badié J, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19. *JAMA* 2020; 324(13): 1298-1306.
 31. 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): 1307-1316.
 32. Li H, Chen C, Hu F, Wang J, Zhao Q, Gale RP, Liang Y. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia* 2020; 34(6): 1502-1511.
 33. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020; 81(1): e13-e20.
 34. Veronese N, Demurtas J, Yang L, Tonelli R, Barbagallo M, Lopalco P, et al. Use of corticosteroids in coronavirus disease 2019 pneumonia: A systematic review of the literature. *Front Med (Lausanne)* 2020 Apr 24; 7: 170.
 35. Lu S, Zhou Q, Huang L, Shi Q, Zhao S, Wang Z, et al. Effectiveness and safety of glucocorticoids to treat COVID-19: A rapid review and meta-analysis. *Ann Transl Med* 2020; 8(10): 627.
 36. Singh AK, Majumdar S, Singh R, Misra A. Role of corticosteroids in the management of COVID-19: A systemic review and a clinician's perspective. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14(5): 971-978.
 37. Hasan SS, Capstick T, Ahmed R, Kow SC, Mazhar F, Merchant Ha, et al. Mortality in COVID-19 patients with ARDS and corticosteroids use: A systematic review and metaanalysis. *Exp Rev Respir Med* 2020; 14(11): 1149-1163.
 38. Yousefifard M, Mohamed Ali K, Aghaei A, Zali A, Madani Neishaboori A, Zarghi A, et al. Corticosteroids in the management of COVID-19: A systemic review and metaanalysis. *Iran J Public Health* 2020; 49(8): 1411-1421.
 39. Sarkar S, Khanna P, Soni KD. Are the steroids a blanket solution for COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2021; 93(3): 1538-1547.
 40. Cheng W, Li Y, Cui L, Chen Y, Shan S, Xiaou D, et al. Efficacy and safety of corticosteroid treatment in patients with COVID-19: A systematic review and metaanalysis. *Front Pharmacol* 2020 Sep 9; 11: 571156.
 41. Tlayjeh H, Mhish OH, Enani MA, Alruwaili A, Tleyjeh R, Thalib L, et al. Association of corticosteroids use and outcome in COVID-19 patients: A systematic review and metaanalysis. *J Infect Public Health* 2020; 13(11): 1652-1663.
 42. Budhathoki P, Shrestha DB, Rawal E, Khadka S. Corticosteroids in COVID-19: Is it rational? A systematic review and metaanalysis. *SN Compr Clin Med* 2020 Oct 19; 1-21.
 43. 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 metaanalysis. *Chest* 2021;159(3):1019-1040. (Epub 2020 Oct 28.)
 44. Van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, Neumann KMI, Boot PC, Arbous SM. Corticosteroid use in COVID 19 patients: A systematic review and metaanalysis on clinical outcomes. *Critical Care* 2020 Dec 14; 24(1): 696.
 45. WHO. Clinical management of COVID-19 interim guidance. 27 May 2020. www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/publications-and-technical-guidance/2020/clinical-management-of-covid-19-interim-guidance,-27-may-2020.
 46. WHO. Corticosteroids for COVID-19. WHO/2019-nCoV/Corticosteroids/2020.1.
 47. WHO. COVID-19 Clinical management: living guidance. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
 48. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, Møller MH, Ostermann M, Prescott HC, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Crit Care Med* 2021 Mar 1; 49(3): e219-e234.
 49. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi. 12 Ekim 2020. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39061/0/covid-19rehberieriskinhastatedavisipdf.pdf>
 50. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Ağır pnömoni, ARDS, sepsis ve septik şok yönetimi. 7 Kasım 2020. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39297/0/covid-19rehberiaagirpnomoniardssepsisve-septiksokyonemipdf.pdf>
 51. Pasin L, Navalesi P, Zangrillo A, Kuzovlev A, Likhvantsev V, Ludhmila AJ, et al. Corticosteroids for patients with coronavirus disease 2019 with different disease severity: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2021; 35(2): 578-584.
 52. Shuto H, Komiya K, Yamasue M, Uchida S, Ogura T, Mukae H, et al. A systematic review of corticosteroid treatment for noncritically ill patients with COVID-19. *Sci Rep* 2020 Dec 1; 10(1): 20935.
 53. Ruiz-Irastorza G, Pijoan JI, Bereciartua E, Dunder S, Dominguez J, Garcia-Escudero P, et al. Second week methyl-prednisolone pulses improve prognosis in patients with severe coronavirus disease 2019 pneumonia: An observational comparative study using routine care data. *PLoS One* 2020 Sep 22; 15(9): e0239401.
 54. Li Y, Zhou X, Li T, Chan S, Yu Y, Ai J-W, et al. Corticosteroid prevents COVID-19 progression within its therapeutic window: a multicentre, proof-of-concept, observational study. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9(1): 1869-1877.
 55. Berton AM, Prencipe N, Giordano R, Ghigo E, Grotoli S. Systemic steroids in patients with COVID-19: pros and contras, an endocrinological point of view. *Endocrinol Invest* 2021 Apr; 44(4): 873-875. (Epub 2020 Jun 8).
 56. Draghici S, Nguyen TM, Sonna LA, Ziraldo C, Vanciu R, Fadel R, et al. COVID-19: disease pathways and gene expression changes predict methylprednisolone can improve outcome in severe cases. *Bioinformatics* 2021 Mar 9; btab163.
 57. 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.
 58. Fatima SA, Asif M, Khan KA, Siddique N, Khan AZ. Comparison of efficacy of dexamethasone and methylprednisolone in moderate to severe covid 19 disease. *Ann Med Surg* 2020 Dec; 60: 413-416.
 59. So C, Ro S, Murakami M, Imai R, Jinta T. High dose, short-term corticosteroids for ARDS caused by COVID-19: a case series.

- Respirol Case Rep 2020 Jun 4; 8(6): e00596.
60. Edalatfard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J* 2020 Dec 24; 56(6): 2002808.
 61. Chalmers JD. Pandemic trials: evidence-based medicine on steroids. *Eur Respir J* 2020 Dec 24; 56(6): 2004116.
 62. Monreal E, Sainz de la Maza S, Natera-Villalba E, Beltrán-Corbellini Á, Rodríguez-Jorge F, Fernández-Velasco JI, et al. High versus standard doses of corticosteroids in severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021 Apr; 40(4): 761-769. (Epub 2020 Oct 20)
 63. Gogali A, Kyriakopoulos C, Kostikas K. Corticosteroids in COVID-19: One size does not fit all. *Eur Respir J* 2021 Feb 11; 2100224.
 64. Mishra GP, Mulani J. Corticosteroids for COVID-19: the search for an optimum duration of therapy. *Lancet* 2021 Jan 9: e8.
 65. 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. *Respir Physiol Neurobiol* 2020 Sep; 280: 103492.