



# Orta ve Şiddetli COVID-19 Hastalarında Tek Doz Yüksek D<sub>3</sub> Vitamini Uygulamasının Hastanede Kalma Süresi Üzerindeki Etkisi: Randomize Klinik Çalışma

\*Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSD, et al.  
Effect of a single high dose of Vitamin D<sub>3</sub> on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19 A randomized clinical trial.  
JAMA February 17, 2021: E1-E8.

Manolya Kara<sup>1</sup>([iD](#))

<sup>1</sup> VM Medical Park Pendik Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

D vitamini, doğal ve adaptif immüniteyi arttırabilir. Anti-jen sunan hücreler, 25-OH D vitamininden 1,25-OH D vitamini sentezleyebildiğinden, D<sub>3</sub> vitamini takviyesinin makrofajların ve dendritik hücrelerin işlevini iyileştirerek genel immün yanıtı arttırabileceği bildirilmiştir. Çok sayıda bulaşıcı olmayan hastalık ve viral enfeksiyonlar dahil akut solunum yolu hastalıkları için vitamin D yetersizliği potansiyel risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Optimal serum 25-OH D vitamini seviyelerinin immüno-modülatör ve antiinflamatuvar özelliklere sahip olabileceği ve COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda faydalı olabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte; COVID-19 hastalarına D<sub>3</sub> vitamini takviyesinin faydası spekülatif olup literatürde gözlemsel çalışmalar ve bir tane küçük-randomize olmayan çalışma ile kısmen desteklenmektedir.

Bu makale, orta ve ağır şiddetteki COVID-19 enfeksiyonu olan hastalara D<sub>3</sub> vitamini uygulamasının hastane yatış süresi, klinik yanıt ve advers yanıtlar üzerine olan etkisini değerlendiren randomize bir klinik çalışmayı özetlemektedir. Çalışmadaki ana hipotez, 200.000 IU D<sub>3</sub> vitamini uygulamasının 25-OH D vitamini düzeylerini arttıracağı ve hastanede kalış süresini kısaltacağı şeklindedir.

Çok merkezli, çift-kör, randomize plasebo kontrollü bu çalışmaya Sao Paulo'daki iki merkezden Haziran-Ağustos 2020 tarihleri arasında izlenen hastalar dahil edilmiştir. Çalışma öncesi tüm hastaların yazılı onamı alınmıştır.

18 yaşından büyük, nazofarengeal aspirat örneğinden polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile COVID-19 pozitif saptanan ya da hastalıkla uyumlu toraks bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları olan (bilateral multifokal buzlu cam opasitesi  $\geq$ 50); ve solunum yolu enfeksiyonu sebebi ile hastaneye yatış kriterlerini karşılayıp [dakika solunum sayısı >24, oda havasında oksijen saturasyonu <%93 veya komplikasyonlar açısından risk faktörlerinin olması (örn. kalp hastalığı, diyabet, sistemik arteriyel hipertansiyon, neoplazmlar, immünosupresyon, pulmoner tüberküloz, obezite)] sonrasında COVID-19 tanısı doğrulanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Yazılı onamı alınamayan, öncesinde hastanede yatmakta olup mekanik ventilatöre bağlı, böbrek yetmezliği olan, >1000 IU/gün D<sub>3</sub> vitamini replasmanı alan, hiperkalsemisi olan, gebe ya da emziren, ve 24 saatten daha kısa süre hastanede kalması öngörülen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastalar D<sub>3</sub> vitamini veya plasebo grubuna 1:1 oranında, bilgisayar programı kullanılarak randomize edilmiştir. D<sub>3</sub> vita-

## Yazışma Adresi / Correspondence Address

Manolya Kara

VM Medical Park Pendik Hastanesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,  
İstanbul-Türkiye

E-mail: manolya\_kara@yahoo.com

Geliş Tarihi: 19.02.2021

Kabul Tarihi: 24.02.2021

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 02.04.2021

mini grubundaki hastalara 10 ml fıstık yağında çözülmüş 200 000 IU D<sub>3</sub> vitamini içeren solüsyon verilmiştir. Plasebo grubu aynı tat ve kokuda, D<sub>3</sub> vitamini içermeyen fıstık yağı çözeltisi almıştır.

Değerlendirilen 1240 hastadan kriterleri karşılayan 240 hasta randomizasyona dahil edilmiştir. 240 hastadan sadece onamını geri çeken 3 hasta (eksik verilerin %1.25'i) analizden çıkarılmıştır. Genel olarak, 210 hastanın 125'inde (%59.5) COVID-19 ile uyumlu BT bulguları, 237 hastanın 147'sinde (%62) yatış sırasında PZR pozitifliği mevcut bulunmuştur. Geri kalan tüm hastalar, hastanede kaldıkları süre boyunca SARSCoV-2'ye karşı IgG antikor yanıtını tespit etmek için ELISA ile onaylanmış bir tanı almışlardır. Semptomların başlangıcından randomizasyona kadar geçen ortalama süre (SD); 10.3 (4.3) gün, hastane yatışından randomizasyona kadar geçen ortalama süre (SD) 1.4 (0.9) gün bulunmuştur. %43.9'unun kadın olduğu hasta grubunda yaş, vücut kitle indeksi ortalamaları (SD) sırası ile 56.2 (14.4) ve 31.7 (7.1) saptanmıştır. Olguların %89.5'inde (212 hasta) oksijen ihtiyacı (31 hastada non-invaziv mekanik ventilasyon) mevcuttur.

Ortanca [IQR] hastane yatış süresi açısından her iki grup arasında [D<sub>3</sub> vitamini grubu 7.0 (4.0-10.0) gün; plasebo grubu 7.0 (5.0-13.0) gün] anlamlı fark bulunmamıştır. Yine her iki grup arasında, hastaların tamamı ya da D vitamini eksikliği olan hastalar kendi içinde değerlendirildiğinde hastane içi mortalite, yoğun bakım ünitesine yatış ya da mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 1).

Tek doz yüksek D<sub>3</sub> vitamini uygulaması sonrasında D<sub>3</sub> vitamini grubunda ortalama (SD) 25-OH D vitamini düzeyi [21.2 (10.1) ng/mL'den 44.4 (15.0) ng/mL'ye] plasebo grubuna kıyasla [20.6 (8.1) ng/mL ve 19.8 (10.5) ng/mL] anlamlı ölçüde artmıştır (p < 0.001). Her iki grup arasında total kalsiyum, kreatinin, C-reaktif protein ve D-dimer seviyeleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ölen hastaların, hastane yatışının 90. persentilini değerlendiren post-hoc analizde her iki grup arasında ortanca (IQR) hastane yatış süresi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Benzer şekilde her iki grupta ölüme kadar geçen süre ortanca değerleri arasında fark saptanmamıştır. Çalışma genelinde tek doz yüksek D<sub>3</sub> vitamini iyi tolere edilmiş olup; uygulamadan hemen sonra kusan bir hasta hariç ciddi yan etki bildirilmemiştir.

Yazarlar tarafından çalışmanın kısıtlı yanları, az sayıda hasta içermesi, hastaların farklı kronik rahatsızlıklar nedeniyle heterojen ilaç kullanımının olması şeklinde belirtilmiştir. Yine, yazarlar hastaların aynı coğrafyada yaşamaları sebebi ile bazal D vitamini düzeylerinin benzer ve eksikliğinin diğer çalışma kohortlarından daha az olması ve D<sub>3</sub> vitamini uygulamasının nispeten geç oluşunun (semptom başlama süresi ve randomizasyon arası süre yaklaşık 10.3 gün) klinik bulguları etkileyebileceğini belirtmişlerdir.

Bu çalışmanın sonucu olarak; COVID-19 enfeksiyonu nedeni ile hastanede yatan hastalarda tek doz yüksek D<sub>3</sub> vitamini uygulaması plasebo ile karşılaştırıldığında hastane yatış süresini belirgin olarak kısaltmamıştır. Bu bulgular, orta ve ağır COVID-19 olgularında D<sub>3</sub> vitamini kullanımını desteklememektedir.

**Tablo 1.** Orta - ağır COVID-19 hastalarında tek doz yüksek D<sub>3</sub> vitamini uygulamasının etkisi

Sonuç	Hastalar (95% CI), %		Gruplar arası fark (95% CI), %	p
	Vitamin D <sub>3</sub>	Plasebo		
<b>Tüm hastalar</b>	<b>n= 119</b>	<b>n= 118</b>		
Hastane içi mortalite	7.6 (3.5-13.9)	5.1 (1.9-10.7)	2.5 (-4.1-9.2)	.43
YBÜ yatış	16.0 (9.9-22.5)	21.2 (14.2-29.7)	-5.2 (-15.1-4.7)	.30
MV ihtiyacı	7.6 (3.5-13.9)	14.4 (8.6-22.1)	-6.8 (-15.1-1.2)	.09
<b>25-OH D vitamini eksikliği olan hastalar (&lt;20 ng/mL)</b>	<b>n= 57</b>	<b>n= 58</b>		
Hastane içi mortalite	7.0 (1.9-17.0)	1.7 (0.04-9.2)	5.3 (-3.3-15.1)	.21
YBÜ yatış	19.3 (10.0-31.9)	15.5 (7.4-27.4)	3.8 (-10.3-17.8)	.59
MV ihtiyacı	7.0 (1.9-17.0)	8.6 (2.9-19.0)	-1.6 (-12.5-9.2)	>.99

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, MV: Mekanik ventilasyon.