T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

COVID-19 PNÖMONİSİ NEDENİYLE YATIRILAN HASTALARDA ANTİ-ENFLAMATUVAR/ANTİ-SİTOKİN TEDAVİ PRATİĞİNİN (PULSE STEROİD, ANAKİNRA, TOSİLİZUMAB) DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Özge Yasun

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2022

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

COVID-19 PNÖMONİSİ NEDENİYLE YATIRILAN HASTALARDA ANTİ-ENFLAMATUVAR/ANTİ-SİTOKİN TEDAVİ PRATİĞİNİN (PULSE STEROİD, ANAKİNRA, TOSİLİZUMAB) DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Özge Yasun

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Esra Ataoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık ihtisasımın sonuna yaklaştığım bu günlerde Haseki'de geçirdiğim 4 yılımda üstümde emeği olanları düşünüyorum ve tek tek teşekkür etmekle işin içinden çıkamayacağım sonucuna varıyorum.

Öncelikle 4 yıl önce asistanlığa başladığım ilk gün geldiğim odasından bugün kendisinden hekimlik nosyonu adına çok şey öğrenerek çıktığım; çok sevdiğim, saygı duyduğum, her zaman şefkatli bir mentör olan aynı zamanda tez danışmanım sayın Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu hocama teşekkürlerimi sunuyorum.

Eğitimimde pay sahibi, gece gündüz demeden ne zaman hasta danışmak için arasam telefonunu açan, hep yardımsever ve güleryüzlü olan başta Prof. Dr. Evrim Çakır, Prof. Dr. Savaş Öztürk, Doç. Dr. Egemen Cebeci, Doç. Dr. Serhat Karadağ, Doç. Dr. Sami Uzun, Doç. Dr. Mesut Ayer, Doç. Dr. Turan Çalhan ve Prof. Dr. Şule Poturoğlu olmak üzere tüm hoca ve uzmanlarıma teşekkürü borç bilirim.

Asistanlık gibi yıpratıcı bir süreci birlikte geçirip, zorlu nöbetlerde sorumluluk paylaştığımız başta eş kıdemlerim ve 4 dahiliye klinik ekibi olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Birlikte gülüp, birlikte üzüldüğümüz, sevgisini ve desteğini her daim bildiğim ve hissettiğim tek tek sayamadığım ama hepsinin kendisini bildiği, yan yanayken mutluluktan birlikte kocaman güldüğümüz, zorlukları birlikte aştığımız dert ortaklarım, hayatımı güzelleştiren canım dostlarıma çok teşekkür ederim.

Son olarak annem ve babam başta olmak üzere tüm aileme her zaman destekleyici, sevgi dolu ve kucaklayıcı oldukları için sonsuz teşekkür ediyorum.

Pandemi sürecinde hayatını kaybetmiş tüm kahraman sağlık şehidi meslektaşlarımın hatıralarına saygılarımı sunuyor, hepsine rahmet diliyorum.

Bu tez çalışması, eğitim hayatımdaki tüm başarıların en büyük ortağı olan ve hep minnettar kalacağım canım anneme ithaf edilmiştir.

Dr. Özge Yasun

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ……..i

İÇİNDEKİLER ……ii

SİMGELER VE KISALTMALAR …….……...…….iv

TABLO LİSTESİ ……vi

ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ……...…….vii

ÖZET.……..……..viii

ABSTRACT.…….x

1. GİRİŞ VE AMAÇ…….1

2. GENEL BİLGİLER.……..2

2.1. Koronavirüsler……. ……...2

2.1.1.Yapısı .……..2

2.1.2. Tarihçesi…..……3

2.2 SARS-CoV-2…. …….3

2.2.1. Bulaş Yolu ……..……3

2.2.2. Klinik Seyir ve Laboratuvar Bulguları……6

2.2.3. Risk Faktörleri.. ……...…….……10

2.2.4. Prognoz ve Mortalite ……..……...10

2.2.5. Radyolojik Bulgular ……...…….……..11

2.2.6. Tedavi…… ……...12

2.2.6.1. Antiviral Tedavi……...…….……..12

2.2.6.1.1. Molnupravir……12

2.2.6.1.2. Favipravir…….……13

2.2.6.1.3. Remdesivir…….……..14

2.2.6.1.4.Hidroksiklorokin Ve Lopinavir/Ritonavir.....14

2.2.6.2. Antikoagülan tedavi …….……..14

2.2.6.3. Konvalesan (İmün) Plazma…….. …….….15

2.2.6.4. İntravenöz İmmünglobulin (İVİG)…...……..…… 15

2.2.6.5. Antienflamatuvar Tedavi…….……..…….15

2.2.6.6. Antisitokin Tedavi …….…….16

3. GEREÇ VE YÖNTEM...……...…….……17

4. BULGULAR.……..19

5. TARTIŞMA……34

6. SONUÇ.……..40

7. KAYNAKLAR..…….42

SİMGELER VE KISALTMALAR

229E: İnsan Koronavirüsü 229E

ACE-2: Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin transaminaz

ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu

AST: Aspartat transaminaz

BT: Bilgisayarlı tomografi

COVİD-19: Yeni koronavirüs hastalığı

CRP: C-reaktif protein

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

FCOV: Feline koronavirüs

FİO2: Fraction of inspired oxygen/ Havanın oksijen yüzdesi

GGT: Gama-glutamil transpeptidaz

HB: Hemoglobin

HKU1: İnsan koronavirüsü HKU1

HLH: Hemofagositik lenfohistiyositoz

IGG: İmmünoglobülin G

IGM: İmmünoglobülin M

IL-1: İnterlökin-1

IL-6: İnterlökin-6

IVIG: İntravenöz immünglobulin

LDH: Laktat dehidrogenaz

MAS: Makrofaj aktivasyonu sendromu

MAX: Maksimum

MERS: Orta Doğu solunum sendromu

MG: Magnezyum

MIS-C: Multisistem enflamatuvar sendromu

MİN: Minimum

NL63: İnsan koronavirüsü NL63

OC43: İnsan koronavirüsü OC43

PAO2: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı

PEDV: Domuz salgını ishal virüsü

PHEV: Domuz hemaglutinasyon ensefalomiyelit virüsü

PRO-C: Prokalsitonin

RNA: Ribonükleik asid

RT-PCR: Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu

SARS: Şiddetli akut solunum yolu sendromu

SARS-COV-2: Yeni koronavirüs

SPO2: Kan oksijen doygunluğu

STD: Standart sapma

TGEV: Bulaşıcı gastroenterit virüsü

VB: Ve benzeri

WBC: Beyaz küre

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Çalışmaya alınan hastaların demografik, klinik ve radyolojik özellikleri

Tablo 2: Çalışmaya dahil edilen hastaların komorbid hastalık durumları

Tablo 3: Tedavide kullanılan ajan çeşitleri ve hastaların komorbid hastalıklarının mortalite ile ilişkisi

Tablo 4: Cinsiyete göre ajan çeşidi ile yoğun bakıma gidiş ve mortalite ilişkisi

Tablo 5: Cinsiyetlere göre anti-sitokin/anti-enflamatuvar tedavi ihtiyacı dağılımı

Tablo 6: Yaş grupları arasında tedavi çeşidi ile mortalite ilişkisi

Tablo 7: Toraks BT tutulum şiddeti ile ajan türlerinin mortalite ile ilişkisi

Tablo 8: Hastaların tedavi süresi, toplam hastane yatış günü, ilk başvuru Spo2 düzeyi ile mortalite arasındaki ilişkisi

Tablo 9: Ajan gruplarında yoğun bakım ve toplam hastane yatış gün sayısı dağılımı

Tablo 10: Ajan grupları arasında tedavi başlangıç günleri ve mortalite ilişkisi

Tablo 11: Laboratuvar sonuçlarının deltalarının mortalite grupları ile ilişkisi

ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

Şekil 1: Koronavirüsün yapısı

Şekil 2: Covid-19 enfeksiyonun evreleri

Şekil 3: Covid-19 pnömonisi Toraks BT tutulum şiddeti sınıflaması

Grafik 1: Yaş gruplarının cinsiyetlere dağılımı

Grafik 2: Hastaların servisten sağ taburcu, ybü'ye sevk ve serviste ölüm oranları

Grafik 3: Ybü sevki yapılmış hastaların mortalitesi

Grafik 4: Hastaların servisten sağ olarak taburcu, hastane içi vefat ve yoğun bakıma sevk sonrası sağ taburculuk oranları

Grafik 5: Tedavide kullanılan ajanların dağılımı

Grafik 6: Anti-enflamatuvar tedavi sonrası anti-sitokin tedavi ihtiyacı gelişen hastaların dağılımı

Grafik 7: Ajan türleri ile mortalite ilişkisi

Grafik 8: Cinsiyetlere göre anti-sitokin/anti-enflamatuvar tedavi ihtiyacı dağılımı

Grafik 9: Toraks BT Tutulum Şiddeti ile Mortalite İlişkisi

ÖZET

Amaç: Ağır hastalık grubundaki Covid-19 hastalarında kullanılan anti-enflamatuvar ve anti-sitokin tedavi pratiğinin değerlendirilmesini ve bu tedavilerin hastane yatış süresi, yoğun bakıma gidiş ve mortalite üstüne etkilerini karşılaştırarak elde ettiğimiz veriler ışığında efektif tedavi uygulamasının belirlenmesine katkıda bulunmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pandemi Dahiliye servisinde 2020-2021 yıllarında yatırılarak tedavi edilmiş 900 hasta tarandıktan sonra içerisinden oksijen ihtiyacı gelişmemiş, anti-enflamatuvar veya anti-sitokin tedavi almamış hastalar çıkarılarak; ağır hasta grubunda bulunan 302 hasta ile yapılmıştır. Hastaların başvuru anı klinik, radyolojik, laboratuvar bulguları, tedavilerinde kullanılan ajan çeşitleri (250mg metilprednizolon "pulse steroid", anakinra, tosilizumab), yatış süreleri, hastaneden çıkış şekilleri kaydedilmiş ve birbirleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Hastalar sağ taburcu olanlar ile hastane içinde vefat edenler; ve sağ olarak servisten taburcu edilenler, yoğun bakıma sevk edilenler ve vefat edenler olarak iki ve üç ayrı grup şeklinde analiz edilmiştir.

Bulgular: Hastaların 177'si (%58,6) erkektir. Ortalama yaşları (yıl) 59,34±14,6'dır. Hastaların 87'si hastane yatışı sırasında ölmüştür. Hastalarda en fazla görülen komorbid hastalık hipertansiyondur (%48,7). Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek yetmezliği, solid organ tümör öyküsü ve nörolojik hastalığı bulunan hastalarda ölüm oranı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. (sırasıyla p=0,014, p<0,001, p=0,001, p=0,017, p=0,031). Hastaların 250'sinin (%83) tedavisinde yalnızca pulse steroid, 33'ünde (%11) anakinra ve 19'unda(%6) ise tosilizumab kullanılmıştır. 18'i anakinra 3'ü tosilizumab grubunda olmak üzere toplam 21 (%7) hastada pulse sonrası anti-sitokin tedavi ihtiyacı gelişmiştir. Ajan gruplarının mortaliteleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark görülmemiştir. Yoğun bakıma giden ve ölen hastaların tedavi süresi sağ taburcu olan hastalara göre anlamlı olarak daha kısaydı (p=0,036). Servisten sağ taburcular, ybü'den sağ taburcular ve vefat edenlerin sırasıyla ortalama hastane yatış süresi 13,6±7,5,

26,3±17,8, 20,9±16,4'tür. Tüm hastaların hastane yatış süresi uzunluğu ile mortalitesi arasında anlamlı ilişki vardır ($p<0,001$). Pulse steroid, anakinra ve tosilizumab ajanlarının sağ grupta ortalama tedavi başlanma günü sırasıyla 3,79±3,02, 6,29±4,09, 4,3±2,39'dur. Sağ olarak taburcu olanlar arasında tosilizumab grubunda olanların tedavilerine başlanma zamanının vefat edenlere göre anlamlı ölçüde daha erken olduğu saptanmıştır ($p=0,011$).

Sonuç: Covid-19 pnömonisinin ağır hasta grubunun tedavisinde kullanılan birçok ajan olmakla birlikte hala kesin ve net olarak belirlenmiş bir tedavi algoritması yoktur. Anti-enflamatuvar ve anti-sitokin tedavilerin prognoz ya da mortalite üzerindeki etkilerinin standart tedavilerle veya plasebo grupları ile karşılaştırılmasının yanı sıra birbirleri arasında etkinliklerinin karşılaştırılması da oldukça önemlidir. Çalışmamızda 250 mg pulse steroid, anakinra ve tosilizumab tedavilerinin prognoz ve mortalite üzerindeki etkileri arasında fark var mı görmek istedik ve sonucunda aralarında bir fark olmadığını gösterdik.

Anahtar sözcükler: Anakinra, Covid-19, mortalite, pulse steroid, tosilizumab

ABSTRACT

Aim: Evaluation of anti-inflammatory and anti-cytokine therapy practice used in Covid-19 patients of severe disease group; In the light of the data we obtained by comparing the effects of these treatments on length of hospital stay, icu admission and mortality, we aimed to contribute to the determination of the clinically most effective treatment practice.

Materials and Methods: This study was conducted with 302 patients from the severe disease group by screening 900 patients who were hospitalized and treated in the Pandemic Internal Medicine Service of Sultangazi Haseki Training and Research Hospital in the years 2020-2021. The patients who did not receive oxygen support and who did not treated with anti-inflammatory or anti-cytokine agents, were excluded. The clinical, radiological and laboratory findings of the patients at hospital admission, the types of agents used in their treatment (250mg methylprednisolone pulse steroid, anakinra, tocilizumab), hospital length of stay, and the way they were discharged from the hospital were recorded then the relationship between each other was examined. The patients were analyzed as two and three separate groups as those who were discharged alive and those who died in the hospital; those who were discharged from the ward alive, those who were transferred to the icu, and those who died in hospital.

Results: 177 (58.6%) of the patients were male. Mean age (years) of all patients was 59.34±14.6 years. 87 of them died during hospitalization. The most common comorbid disease was hypertension (48.7%). The mortality rate was found to be significantly higher in patients with hypertension, cardiovascular disease, chronic renal failure, solid organ tumor history and neurological disease. ($p=0.014$, $p<0.001$, $p=0.001$, $p=0.017$, $p=0.031$, respectively). Pulse steroid alone was used in the treatment of 250 (83%) patients, anakinra was used in 33 (11%) and tocilizumab in 19 (6%). A total of 21 (7%) patients, 18 of whom were in the anakinra group and 3 in the tocilizumab group, showed up with the need of anti- cytokine therapy after pulse steroid treatment. When the mortality rates of the agent groups were compared, there was no significant difference between them. The treatment period of the patients who went to the intensive care unit and died was significantly shorter than the patients who

were discharged alive (p=0.036). The mean length of hospital stay (day) for those who were discharged from the service alive, discharged from the ICU alive, and those who died were 13.6±7.5, 26.3±17.8, 20.9±16.4 respectively. There was a significant relationship between the length of hospital stay and mortality in all patients (p<0.001). The mean initiation day of treatment with pulse steroid, anakinra and tocilizumab in the alive group were 3.79±3.02, 6.29±4.09, 4.3±2.39 respectively. In the tocilizumab group it was found that who were discharged alive, the start day of treatment was significantly earlier than those who died (p=0.011).

Conclusion: Although there are many agents used in the severely ill patient group in Covid-19 pneumonia, there is still no definite and clearly defined treatment algorithm. It is very important to compare the effectiveness of anti-inflammatory and anti-cytokine therapies to standard treatments or placebo groups as well as comparing their efficacy among each other on prognosis and mortality. We wanted to see if there was a difference between the effects of pulse steroid, anakinra and tocilizumab treatments on prognosis and mortality, and as a result of our study, we showed that there was no difference between them.

Key Words: Anakinra, Covid-19, mortality, pulse steroid, tocilizumab

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kasım 2019'dan bu yana SARS-CoV-2 pandemisi nedeniyle milyonlarca pnömoni vakası görülmüş olup Covid-19'un klinik prezentasyonu asemptomatik hasta grubundan sitokin fırtınasının da görülebildiği ağır hastalık grubuna kadar değişmektedir.[1] Sitokin fırtınası gelişmiş ağır hasta grubunda enflamatuvar süreci baskılayan ve bu amaçla daha önceleri romatoid artrit tedavisinde de kullanılan anakinra, IL-1 antagonizması aracılığı ile; yine başta romatoid artrit olmak üzere enflamasyonla seyreden romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan tosilizumab, IL-6 antagonizması yaparak ve son olarak yüksek doz glukokortikoidler (>100 mg/gün) hücre zarlarına girip, plazma zarından katyon taşınımını bozup mitokondriden protonları sızdırarak ve pulse dozu arttıkça apopitotik özellik göstererek etkili olurlar.[2-4] ARDS yanında aşırı enflamatuvar yanıt nedeniyle ağır hastalık grubunda değerlendirilen hastalarda anakinra ve tosilizumab umut verici ajanlar olarak görülmüştür.[5]

Bu ajanlar Covid-19 enfeksiyonuna bağlı ağır hastalık geçiren hasta gruplarında kullanılmakta olup literatüre bakıldığında etkinlikleri genelde plasebo ya da standart tedaviyle (antibiyoterapi ve antikoagülasyon) karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Biz ise çalışmamızda oksijen ihtiyacı bulunan, klinik ve/veya laboratuvar olarak ağır hastalık grubunda değerlendirilen hastaların demografik özellik, komorbid durumlar, başvuru anındaki parmak ucu saturasyonları, radyolojik tutulumları ile mortalite arasındaki ilişkiyi görmek ve 250 mg metilprednizolon (pulse steroid), anakinra ve tosilizumab tedavilerinin varsa mortalite, yoğun bakıma gidiş oranı ve hastane yatış süresi üzerindeki etkileri arasındaki farkı ortaya koyarak literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

Bunlara ek olarak anti-sitokin tedaviler ve yoğun bakım ünitesi hasta bakımı maliyet olarak pahalı uygulamalardır. Bu bağlamda ağır hastalık grubundaki Covid-19 hastalarında kullanılan anti-enflamatuvar ve anti-sitokin tedavi pratiğinin değerlendirilmesi; bu tedavilerin hastane yatış süresi, yoğun bakıma gidiş ve mortalite üzerindeki etkilerini karşılaştırarak elde ettiğimiz sonuçlarla efektif tedavi uygulamasının belirlenmesine katkıda bulunmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KORONAVİRÜSLER

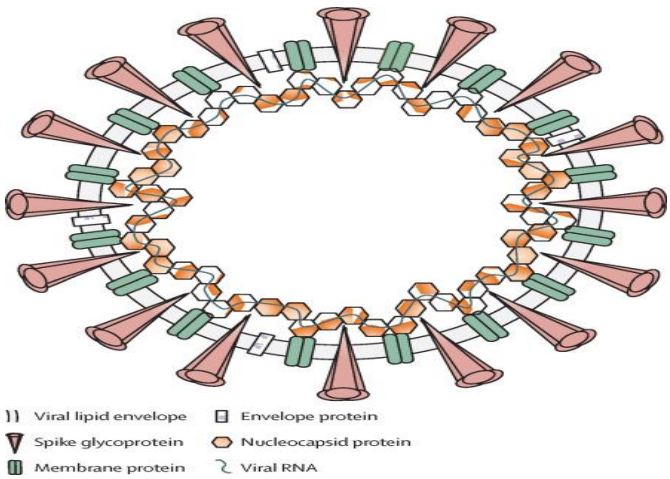
İnsanlarda koronavirüsün neden olduğu hastalık spektrumu basit soğuk algınlığından ağır akut solunum sendromuna kadar değişkenlik gösterebilmektedir. İnsan ve hayvanlarda çeşitli derecelerde respiratuvar, enterik, hepatik, nefrotik ve nörolojik tutulumlarla seyreden klinik tablolara da neden olabilmektedir.[6]

Koronavirüsler (CoV'ler), Coronaviridae, Arteriviridae, Mesoniviridae ve Roniviridae ailelerini içeren Nidovirales takımına ait en büyük virüs grubudur. Coronaviridae ailesindeki iki alt aileden biri Coronavirinae iken diğeri ise Torovirinae'dir. Coronavirinae ayrıca alfa, beta, gama ve delta koronavirüsler olmak üzere dört cinse ayrılır. [7]

2.1.1 Koronavirüslerin Yapısı

Koronavirüsler tek parça halinde, tek iplikli, artı kutuplu bir RNA genomuna ve sarmal bir nükleokapside sahip zarflı virüslerdir. [8]

SARS-CoV-2, Betacoronavirus cinsinde yeni bir virüstür ve genom yapısı, doku tropizmi ve viral patogenez açısından SARS-CoV ile benzerlikler gösterir. Fakat SARS-CoV-2 daha bulaşıcıdır ve immün yanıt çeşitliliği henüz tam olarak anlaşılamamıştır.[9]



Şekil 1: Koronavirüsün yapısı[10]

2.1.2 Koronavirüslerin Tarihçesi

İnsan koronavirüsleri (HCoVs) koronavirüs ailesine üye olan ve soluk algınlığından bronşiolite ve pnömoniye kadar farklı tablolarda solunum yolu hastalıklarına sebep olabilen virüslerdir. İnsan koronavirüsleri 21. yüzyılın başından beri periyodik olarak dünyanın farklı yerlerinde ölümcül pnömoni şeklinde ciddi salgınlara neden olmuştur. İlk HCoV salgını SARS-CoV nedeniyle Kasım 2002'de Foshan, Çin'de başlamış olup, 2003'te dünya genelinde %10 mortaliteye neden olan global bir enfeksiyona dönüşmüştür. 10 yıl sonra Haziran 2012'de Jeddah, Suudi Arabistan'da başlayan MERS-CoV nedenli dünya genelinde %35 mortaliteye sebep olan ikinci bir HCoV pandemisi yaşanmıştır. Üçüncü büyük HCoV salgını ise Aralık 2019'da Wuhan, Çin'de ortaya çıkan, SARS-CoV-2 olarak sınıflandırılmış virüsün neden olduğu COVİD-19'dur.[11] 2002-2003 yıllarında görülen SARS ile 2012 yılında görülen MERS salgınları, yeni ortaya çıkan korona virüslerin hayvandan-insana ve insandan-insana bulaş olasılığını ortaya koymuştur.[12]

2.2 SARS-CoV-2

2.2.1 Bulaş Yolu

SARS-CoV-2'nin ana bulaş yolu solunum sistemidir.[13] Bir virüs solunum yolu ile yayıldığında, bunu ya büyük damlacıklar üzerinde asılı duran virionlarla ya da hastanın solunum yolundan atılan ince aerosollerle yapar. Damlacıklar tipik olarak yaklaşık 6 fit içinde yere düşen 5 μm'den büyük partiküller, aerosoller ise 5 μm'den küçük havada uzun süre asılı kalabilen partiküller olarak kabul edilir; ancak klinik ortamlarda damlacık ve aerosol geçişini ayırt etmek zordur.[14, 15]

Şarkı söyleme gibi aerosol üretilen ve etrafa saçılan durumlar ile havalandırmanın yetersiz olduğu kapalı ortamlarda virüsün belirli mesafeden bulaşması muhtemeldir.[16, 17] Bununla birlikte mesafe, bulaşma riskinde kilit bir belirleyicidir. Yakın mesafenin enfeksiyon riskini arttırıyor olması göstermiştir ki klasik damlacık bulaşı aerosol bulaşından daha önemlidir. [18]

İnsanlarda SARS-CoV-2'nin doğrudan temas ya da fomitle bulaşı konusunda kesin bit kanıt yoktur. Yapılan çalışmalarda fomitle bulaşın koşullara bağlı olduğu düşünülmüştür. Örneğin Çin'de alışveriş merkezi kaynaklı bir dizi enfeksiyonda

etkilenen hastaların birbiri ile doğrudan teması olmadığı fakat asansörler ve tuvaletler gibi ortak kullanım alanları olduğu belirlenmiş olup bu da fomit ve solunum bulaşını desteklemektedir. [19]

Yapılan bazı çalışmalarda SARS-CoV-2'nin kediler, köpekler ve yaban gelinciği dahil evcil hayvanları enfekte edebileceğini göstermiştir. Evcil hayvanlardan insanlara bulaştığına dair ise doğrulanmış bir vaka yoktur.[20]

6 adet Covid-19 RT-PCR pozitif annenin yenidoğan bebeklerinde kanda IgG ve IgM antikorları saptanmış olmasına karşın boğaz sürüntülerinde RT-PCR negatif görülmüşlerdir. 5 yenidoğanda IgG seviyesi yüksek görülürken, 2 tanesinde IgM yüksek görülmüştür. IgG plasental geçişi olan bir antikorken IgM'nin plasental geçişi yoktur, bu da virüsün plasentayı geçebileceğini ve yenidoğanın kendisinin IgM üretebileceğini gösterebilir.[21] IgM plasentayı geçememesine ve bu sebeple serumda varlığı in-utero enfeksiyonu göstermesine karşın IgM özellikle ciddi enflamasyon durumlarında yanlış pozitifliğe eğilimlidir.[22]

Yapılan bir çalışmada Covid-19 ile enfekte 18 kadından toplanan anne sütü örneklerinden yalnızca birinde SARS-CoV-2 RNA saptanmış olup bu örneğin viral kültürü negatif gelmiştir. Bu durum anne sütündeki virüsün replikasyon yetkinliği olmadığını ve bebek için bir enfeksiyon kaynağı olmayabileceğini düşündürmüştür.[23]

SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş kadınlardan alınan anne sütünde viral RNA tespiti nadir görülmekte olup anne sütü yoluyla bulaş kaydedilmemiştir. Tespit edilen viral RNA'lar sporadik bulunmuşken bu süt numunelerininin hiçbirinde replikasyon yeteneği olan aktif bulaşıcı virüs izole edilmemiştir.[24]

Yapılan çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde SARS-CoV-2'nin vertikal geçişinin oldukça nadir gerçekleşebileceğini göstermektedir.[20]

Salgının ilk dönemlerinde ince bağırsaktaki yüksek ACE-2 reseptörü yoğunluğu nedeniyle fekal-oral bulaş olasılığı teorik olarak düşünülmüştür.[25] Dışkıda yaygın olarak viral RNA saptanmasına rağmen, canlı virüs nadiren izole edilmiştir. Bu durum tuvalet sifonu ile viral aerosolizasyonun bulaşmaya yol açıp açmayacağının merak edilmesine neden olmuştur.[26]

Yapılan bir çalışmada Wuhan'daki bir hastanede, hasta tuvaleti yakınındaki hava örneklerinde düşük seviyede RNA düzeyleri tespit edildiği bulunmuş fakat bu örneklerde canlı virüs izole edilememiştir.[27]

Canlı virüsün dışkıdan oldukça nadir şekilde izole edildiği göz önüne alındığında, tuvalet sifonu yoluyla dışkıdan aerosol haline gelebilecek düşük replikasyon yetkinliğindeki virüs düzeylerinin, olağandışı veya olağanüstü durumlar dışında enfeksiyona neden olması pek olası görünmemektedir.[20]

Güncel hiçbir veri SARS-CoV-2'nin cinsel yolla bulaşını desteklememektedir. Semende viral RNA tespit edilmesine karşın replike olabilen enfeksiyöz virüs izole edilememiştir.[28] Yapılan başka bir çalışmada klinik özellikleri benzer Covid-19 ile enfekte 10 kadından alınan vajinal sıvı örneğinin hepsi virüs-negatif gelmiştir.[29]

Yapılan bir çalışmada hastaneye yatışı gereken 28 kişiden 22'si dahil olmak üzere Covid-19 ile enfekte ve semptomatik 85 kişiden alındın kan örneklerinin %32.9'unda viral RNA tespit edilmiştir.[30] Başka bir çalışmada ise SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %27'sinin kan örneklerinde, ayaktan takip edilen hastaların ise %13'ünün kan örneklerinde viral RNA tespit edilmiştir. Günümüze kadar, alınan kan örneklerinden replikasyon yetkin bir virüs henüz izole edilmemiş olup bildirilmiş kan yoluyla bulaş vakası yoktur. [31]

Khalili ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta analiz çalışmasında inkübasyon süresi ortalama 5.84 (%99 Güven Aralığı 4.8-6.8) gün olarak hesaplanmıştır. Ortanca inkübasyon süresi ise 4.8 gündür. Genel olarak inkübasyon süresi 2-14 gün arasında değişmekle birlikte Covid-19'un bulaştırıcılık süresi kesin olarak bilinmemektedir. Semptomatik dönemden 1-2 gün önce başlayıp semptomların kaybolmasıyla sona erdiği düşünülmektedir.[6]

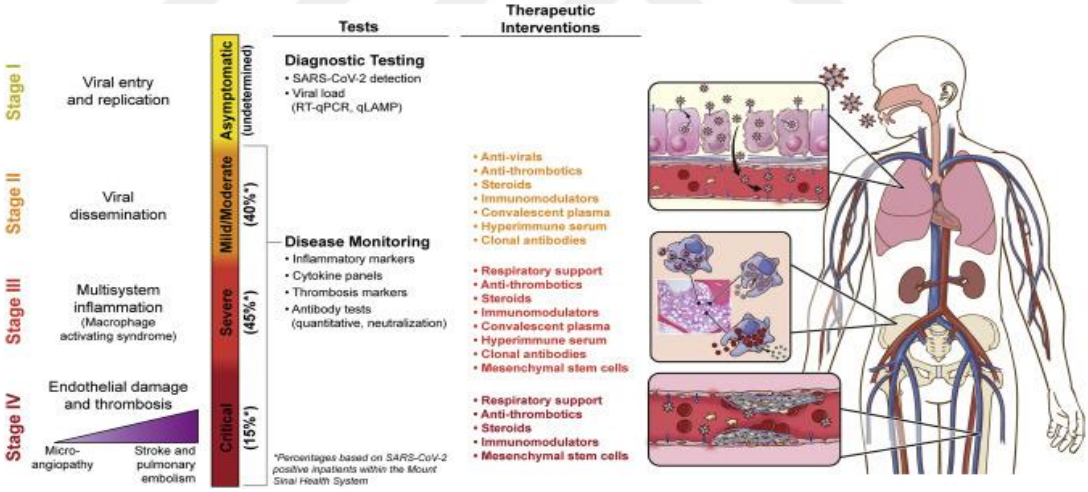
Yapılan başka bir çalışmada ise Covid-19 enfeksiyonunun bulaşılabilirliğinin semptomların başlangıcından bir gün önce pik yaptığı gösterilmiştir. 5.2 günlük bir kuluçka dönemi olduğu, bulaşıcılığın semptom başlangıcından 2.3 gün önce başladığı, semptom başlangıcından yaklaşık bir gün önce zirveye ulaştığı ve 7 gün içinde hızla düştüğü tahmin edilmektedir.[32]

2.2.2 Klinik Seyir ve Laboratuvar Bulguları

Enfeksiyonun yaygın belirtileri solunum semptomları, ateş, öksürük ve dispnedir. Baş ağrısı, boğaz ağrısı, burun akıntısı, kas ve eklem ağrıları, aşırı halsizlik, yeni ortaya çıkan koku ve tat alma duyusu kaybı, ishal gibi belirtiler de görülebilmektedir. Hastalık asemptomatik geçirilebilmekle birlikte, ciddi vakalarda, pnömoni, ağır akut solunum yolu enfeksiyonu, böbrek yetmezliği ve hatta ölüm gelişebilmektedir.[6]

Hafif hastalık grubu ile karşılaştırıldığında ateş ile başvuran hastaların daha çok orta ya da ağır hastalık grubunda olduğu görülmüştür.[33] Ayrıca hafif hastalığı olanlarda, orta ve şiddetli hastalığı olanlara göre daha sık boğaz ağrısı ve burun akıntısı gözlemlenmiştir. Bu durum hafif hastalığı olan grupta virüsün yayılımının üst solunum yolu ile sınırlı olduğunu düşündürmektedir.[33]

Covid-19'un klinikopatolojik evrelemesinde altta yatan mekanizmalar, klinik progresyon ve hastalığın şiddeti esas alınmıştır: [34]



Şekil 2: Covid-19 enfeksiyonun evreleri[34]

Evre 1- Viral Giriş ve Replikasyon: Çoğunlukla asemptomatik evre olup RT-PCR pozitifliği ile tanınır. Bulaştırıcılığı olabileceğinden enfeksiyonun yayılımının önlenmesi, izolasyon ve izlem açısından önemlidir.[34]

Asemptomatik enfeksiyon: Literatürde ve toplumda yapılan taramalarda asemptomatik kişilerde de kantitatif RT-PCR (nazofaringeal sürüntü örnekleri) test pozitifliği bildirilmiştir. Asemptomatik olguların büyük bir kısmında enfeksiyonun

daha sonraki aşamasında bazı semptomlar gelişmiştir, ancak klinik izlem süresi boyunca asemptomatik olan olgular da mevcuttur.[6] Asemptomatik taşıyıcıların bulaştırıcılığı ile ilgili çeşitli raporlar yayınlanmış olup veriler çoğunlukla SARS-CoV-2'nin asemptomatik enfeksiyon geçirenler tarafından bulaştırılabildiği yönündedir.[35]

Evre 2- Viral Yayılım (Hafif-Orta Hastalık): Bu evrede hastalar şu semptomlardan bir ya da daha fazlası ile başvurabilir; ateş, üşüme-titreme, halsizlik, kas ağrısı, baş ağrısı, tat ve koku kaybı, boğaz ağrısı, burun akıntısı, bulantı ya da diyare. Hastaların ağır hastalık evresine (evre 3 ve evre 4) ilerleyip ilerlemeyeceği açısından prokalsitonin, C-reaktif protein (CRP) ve d-dimer gibi laboratuvar testlerinin çalışılması bu evrede faydalıdır. Klinik olarak ise aralıklı pulse oksimetre ile periferik oksijen saturasyonunun kontrolü önerilmektedir. Bu evre aktif viral replikasyon evresi olup anti-viral ajanlar, anti-trombotikler ve gerekirse steroid tedavisi başta olmak üzere çeşitli tedavi protokolleri uygulanır.[34]

Evre 3- Multisistem Enflamasyon (Ağır Hastalık): Genelde semptomların başlangıcından 1-2 hafta sonra nefes darlığının arttığı, hipoksinin derinleştiği hastaneye yatış gerektiren ağırlaşmış bir tablodur. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerindeki subklinik yükselmeler yanında d-dimer artışı gibi koagülasyon testlerinde bozulmalar görülebilir ve bunlar evre-4'e ilerleyiş açısından gösterge olabilir. Covid-19 enfeksiyonun progresyonunda nötrofiller ve makrofajlar anahtar rol oynamaktadır. Aşırı hemofagositoz yanında devam eden MAS (Makrofaj Aktivasyon Sendromu), HLH (Hemofagositik lenfohistiyozis) ve MIS-C (Çocuklarda Multisistem Enflamatuvar Sendrom) benzeri bir hiper-enflamatuvar süreç görülebilir ve bu süreçte başta IL-6 olmak üzere artmış interlökin ve ferritin seviyeleri saptanabilir. Bu dönemde hastaya oksijen desteği sağlanması oldukça önemli olup anti-enlamatuvar ve immünmodulatuvar tedaviler, anti-trombotikler ve mesenkimal kök hücre tedavisi gibi seçenekler değerlendirilmelidir.[34]

Evre 4- Endotel Hasarı, Tromboz ve Multi-Organ Disfonksiyonu (Kritik Hastalık): Hastaların ufak bir kısmı yüksek mortalite ile ilişkili evre-4'e ilerler. Bu evre difüz endotel hasarı ile karakterize olup hiperenflamasyon ve hiperkoagülasyon süreçleri daha ağırdır. Bu süreçler sonuncunda mikrotrombüs oluşumları ve sistemik miksrovasküler disfonskiyon görülür. Ağır hipoksemik solunum yetmezliğinin eşlik

ettiği çoklu organ yetmezliği (miyokard hasarı, aritmiler, renal replasman tedavisi gerektiren akut böbrek hasarı, akut nörolojik olaylar, venöz ve arterial tromboembolik olaylar, persistan hiperglisemi ya da ketoz gibi metabolik bozukluklar vb) görülebilir.[34]

Post-mortem incelemelerde başta akciğer, kalp ve beyin olmak üzere birçok farklı organda mikrtrombüsler saptanmıştır. Evre-4 hastalarda SARS-CoV-2'ye karşı yüksek antikor titreleri saptanmış olsa da aktif viral enfeksiyon bulunmamaktadır. Bu da gösteriyor ki bu evrede altta yatan ana patofizyolojik mekanizma direkt viral hasardan daha çok aşırı enflamatuvar yanıt ve koagülopatidir. Uç organ hasarı çok hızlı gelişebilir ve tedavisi zordur fakat anti-trombotik ve anti-enflamatuvar tedaviler ile bazı ilerlemeler kaydedilmiştir.

Ağır Covid-19 pnömonili hastalarda görülen sistemik hiperenflamasyon durumu; makrofaj aktivasyon sendromu(MAS), sekonder hemofagositik lenfohistiyozis (HLH) ya da sitokin fırtınası şemsiyesi altında değerlendirilir.[36]

- MAS tanısı konurken, bir kez yapılan ölçüme dayanan kesitsel değerlendirmelerden kaçınılmalıdır. Klinik ve laboratuvar bulgularının ardışık değerlendirmelerinin yapılması sonucu, saatler ya da günler içerisinde gelişen değişimler takip edilmeli ve tedavi kararı bu şekilde verilmelidir. Tedaviye rağmen MAS geliştiğini göstermeye yardımcı bulgular aşağıda tanımlanmıştır[37]:
  - Devam eden dirençli ateş
  - Devamlı yüksek seyreden ya da artmaya devam eden CRP
  - Normalin üst sınırlarının üzerinde olan ve artmaya devam eden ferritin değerleri (> 700 μg/L)
  - D-dimer yüksekliği
  - Lenfopeni, trombositopeni ve nötrofili
  - Karaciğer fonksiyon testlerinde (ALT, AST, LDH) bozulma
  - Diğer nedenlerle gelişen MAS tablolarından farklı olarak hipofibrinojenemi geç dönemde görülebilir.
  - Trigliserid artışı ve organomegali ise COVID-19 hastalarında saptanmayabilir.

- Eşlik eden sekonder enfeksiyonunun olmadığının negatif kalan kültürler ve normal prokalsitonin değerleri ile gösterilmiş olması gereklidir.
- Özellikle sepsis sırasında prokalsitonin yüksekliğine eşlik eden artmış ferritin ve d-dimer değerlerinin yanıltıcı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.
- Sonuç olarak, bu laboratuvar bulguları için bir eşik değer belirlenmesinden ziyade, ardışık ölçümlerde CRP, ferritin, d-dimer değerlerinde artış ve/veya lenfosit, trombosit sayılarındaki düşmelerin dikkate alınması ve prokalsitonin değerlerinin normal bulunması gelişmekte olan MAS bulgularını yakalamak açısından önem taşımaktadır.

Sonuç olarak MAS tablosunun eşlik ettiği Covid-19 pnömonisi olgularında tipik olarak IL-1 VE IL-6 yüksekliklerinin saptandığı ARDS (akut solunum sıkıntısı sendromu) tablosu görülür.[36]

Yoğun Bakım İhtiyacı Açısından Değerlendirilmesi Gereken Hasta Grubu[38]:

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

2.2.3 Risk Faktörleri

İleri yaş, pnömoni şiddeti ile güçlü olarak ilişkili görülmüş olup asemptomatik enfeksiyon tüm yaş gruplarında görülüyor olsa da daha çok çocuk ve genç erişkinlerde görülmektedir.[33, 34] Covid-19 enfeksiyonunda kısaca kötü prognoz belirteçleri; erkek cinsiyet, ileri yaş, yüksek viral yük, hipertansiyon, diyabet ve koroner arter hastalığı gibi komorbid hastalıkların varlığıdır.[34]

2.2.4 Prognoz Ve Mortalite

Hayvan koronavirüsleri (TGEV, PEDV, PHEV, FCoV vb) hayvanlarda çok çeşitli hastalıklara neden olabilir, özellikle domuz, inek, tavuk, kedi ve köpek gibi çiftlik hayvanları ve evcil hayvanlarda ağır hastalık oluşturabilme kabiliyeti nedeniyle 20. yüzyılın ikinci yarısında kayda değer çalışmalar yapılmıştır.[7] İnsan koronavirüsleri 229E, OC43, NL63 ve HKU1 ise her yıl soğuk algınlığı gibi hafif solunum yolu hastalığı şeklinde karakterize olan tüm üst solunum yolu enfeksiyonlarının %10 ile %30'undan sorumludur.[39] SARS-CoV salgınından önce koronavirüslerin insanda yalnızca hafif, kendi kendini sınırlayan solunum yolu enfeksiyonuna neden olduğu düşünülüyordu.[7]

Buna karşın SARS-CoV (Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu), MERS-CoV (Orta Doğu Solunum Yolu Sendromu) ve SARS-CoV-2'nin ağır solunum yolu hastalıklarına sebep olarak yüksek mortaliteye yol açabildiği görüldü. 2002-2003 arasında SARS-CoV ile enfekte bildirilen 8,096 vakanın 774'ü ölümle sonuçlanmıştır (vaka-ölüm oranı yaklaşık %10).[40] Tüm dünya genelinde Ocak 2020'ye kadar ise toplamda MERS-CoV'lu 2500 vaka ve 800 ölüm raporlanmıştır. (vaka-ölüm oranı yaklaşık %34)[41] 2019 yılı Aralık ayı sonuna gelindiğinde ise etiyolojik ajan olarak SARS-CoV-2 adında, SARS-CoV ile %80 oranda genomik dizilim benzerliği bulunan yeni bir betacoronavirusün izole edildiği ve tanımlandığı kitlesel ağır pnömoni vakaları bildirilmeye başlanmıştır.[42]

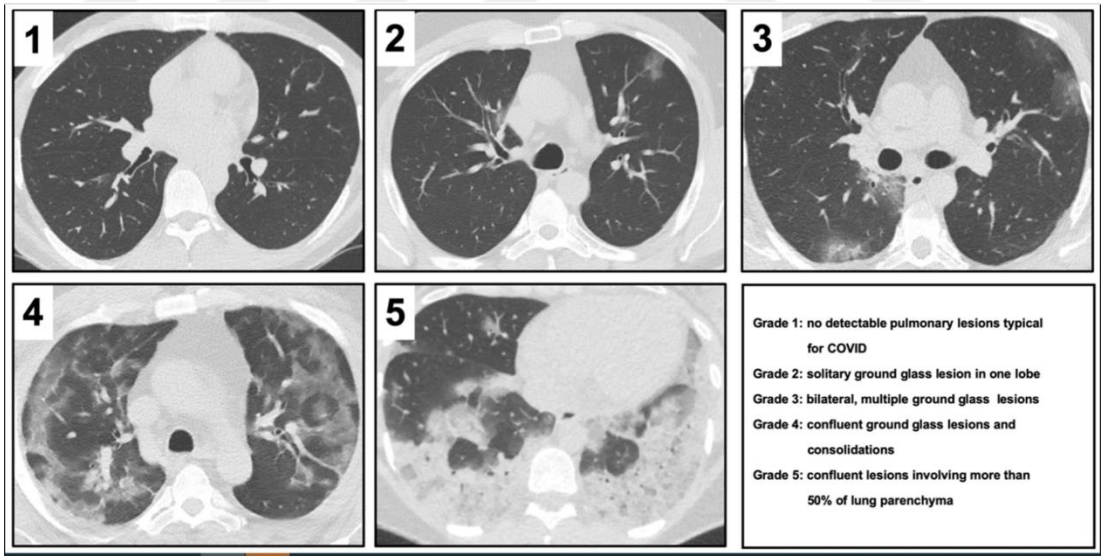
SARS-CoV-2 genel olarak ateş, öksürük, halsizlik, bulantı, nefes darlığı gibi semptomların görüldüğü Covid-19'a sebep olmaktadır.[9] Ayrıca Koronavirüs hastalığı 2019 (Covid-19) bu mikroorganizmanın neden olduğu; ağır solunum yolu sendromun, karakteristik bir hiperenflamatuvar yanıt, vasküler hasar, mikroanjiyopati,

anjiyojenez ve yaygın tromboza yol açan enfeksiyöz bir hastalıktır. COVİD-19'un dört aşaması vardır: birinci aşama üst solunum yolu enfeksiyonu şeklindedir, ikinci aşama dispne ve pnömoni tablosunun başlamasıdır, üçüncü aşama sitokin fırtınası ve takip eden hiperenflamatuvar süreç sonucu klinik senaryonun kötüleşmesidir ve son olarak dördüncü aşama ölüm ya da iyileşmedir.[43]

Dünyada şu ana kadar Covid-19 pandemisinde görülen vaka sayısı 450 milyonu geçmiş durumdayken, Covid-19 nedeniyle hayatını kaybedenlerin sayısı 6 milyonun üzerindedir.[44]

2.2.5 Radyolojik Bulgular

Covid-19 pnömonili hastaların akciğer bilgisayarlı tomografilerinde tipik olarak bilateral, periferal buzlu cam opasiteleri görülmektedir.[45, 46] SARS-CoV-2 RNA RT-PCR testi pozitif saptanmadan hastada BT bulguları görülebilir ya da RT-PCR ile tanı konduktan sonra iki gün içerisinde hasta normal BT bulguları ile prezente olabilir. Bunların yanında BT bulguları spesifik olmadığından ve radyolojik yoruma bağlı olduğundan tek başına tanı koydurucu tetkik olarak önerilmez.[47]



Şekil 3: Covid-19 pnömonisi Toraks BT tutulum şiddeti sınıflaması [48]

Klinik kötüleşmenin olduğu durumlarda, Covid-19 progresyonunu, pulmoner emboli veya üstüne eklenen bakteriyel pnömoni gibi sekonder kardiyopulmoner anormallikleri veya muhtemel Covid-19 miyokard hasarına sekonder kalp yetmezliğini değerlendirmek için BT görüntüleme önerilmektedir. Bununla birlikte

takip süresinde tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde BT'nin rutin kullanımı önerilmemektedir. Klinik ve laboratuvar parametreleri daha duyarlıdır. Ancak tedavi kararını etkileyebilecek akut pulmoner tromboemboli gibi ek patolojilerden kuşkulanıldığı durumlarda -eğer renal yetmezlik eşlik etmiyorsa- kontrastlı BT çekilmesi gerekebilir.[6]

2.2.6 Tedavi

2.2.6.1 Antiviral tedavi: Birçok ülkede salgının başından itibaren kullanılmaya başlanan çeşitli anti-viral ajanların klinik faydaları hala net olarak kanıtlanmamış olsa da bir kısmının karantina ile birlikte erken dönemde kullanımları salgın boyutunda ve pik insidansında azalma sağlamıştır.[49]

2.2.6.1.1 Molnupiravir: Viral RNA replikasyonunu inhibe ederek etki gösteren bir anti-viral ajan olan molnupiravir ilk olarak 4 Kasım 2021'de Birleşik Krallık'ta onay almıştır. Sonrasında Amerika, Japonya ve Avrupa birliği ülkeleri ve ülkemiz de dahil kullanımına başlanmıştır.[38] Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında molnupiravir kullanılan hastalarda viral RNA sayısında azalma görülmüş olup yan etki oluşturmayan efektif dozu 5 gün boyunca ve 12 saatte bir olacak şekilde 800mg şeklindedir.[50, 51]

Molnupiravir; tanısı RT-PCR ile doğrulanmış, hafif-orta seyirli, semptomlarının ilk 5 gününde, ağır Covid-19'a ilerleme açısından yüksek riskli olan ve aşağıda verilmiş gruplarda yer alan erişkin (≥18 yaş) Covid-19 hastalarında, aşılama durumuna bakılmaksızın kullanılması önerilmektedir.[38]

- ≥65 yaş olanlar

-Primer immün yetmezlikler

-Son 1 yılda kemoterapi almış solid veya hematolojik kanser hastaları

-Son 6 ayda radyoterapi almış kişiler

-Solid organ nakli yapılmışlar

-Kemik iliği nakli yapılmışlar

-AIDS (CD4<200/mikrolitre olanlar)

-Son bir yıl içerisinde Rituksimab tedavisi alan ve halen tedavisi devam eden kişiler

Molnupiravir tedavisinin yukarıda belirtilen hasta gruplarında ve semptom başlangıcı baz alındığında erken dönemde başlanması terapötik faydayı arttırmaktadır.[51] Molnupiravirin proflaksi amacıyla kullanılması ayrıca çocuklarda, gebelerde ve ağır Covid-19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda önerilmemektedir.[38, 50]

2.2.6.1.2 Favipiravir: Viral RNA bağımlı RNA polimeraz enzimini selektif inhibe ederek etki gösterir ve aslında mevsimsel influenza dışında daha ağır hastalığa neden olan yeni influenza tiplerinin tedavisinde kullanılmaktadır.[52] Yapılan çeşitli randomize kontrollü klinik çalışmalarda hafif-orta şiddette hastalığa sahip grupta erken dönemde başlanan favipiravir tedavisinin viral klirensi arttırdığı ve kontrol akciğer BT'lerde iyileşme sağladığı görülmüştür.[49] Bunun yanında yapılan başka randomize kontrollü çalışmalar favipiravir kullanımının ayaktan hastaların hastane yatışını veya Covid-19'a bağlı ölümü azaltma açısından standart tedaviye karşı bir üstünlük göstermediğini ortaya koymuş olup bu sebeple semptom sürelerini azaltabileceği bildirildiğinden, bu ajanın hasta değerlendirilerek hekiminin uygun görmesi halinde kullanılabileceği düşünülmektedir.[38]

200 mg'lık tablet formu bulunan favipiravirin ilk gün yükleme dozu olarak günde iki kez 8'er tablet sonrasında 2-5 gün arasında günde iki kez 3'er tablet şeklinde kullanılması önerilir.[49] Gebelerde, ağır hepatik ve böbrek yetmezliği olanlarda ise kontraendikedir.[52]

2.2.6.1.3. Remdesivir: Viral RNA bağımlı RNA polimeraz enzimini inhibe edip RNA sentezi ve viral replikasyonu önleyerek etki gösteren bir ön ilaçtır. Ekim 2020'de FDA tarafından hastanede Covid-19 enfeksiyonu nedeniyle yatan hastalarda kullanım için onaylanan ilk ajandır. Güncel çalışmalara göre remdesivirin COVID-19'un klinik iyileşme sürecini ve hastane yatışını kısalttığı gösterilmiştir.[53] Buna karşı yapılan bazı çalışmalarda ise Covid-19 nedeniyle hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastaların mortalitesi üzerine etkisi gösterilememiştir.[54] DSÖ sağkalım üstüne anlamlı bir etkisi gösterilmediğinden hastalığın şiddetine bakılmaksızın

hastanede yatarak tedavi gören tüm Covid-19 enfeksiyonlu hastalar için remdesivir kullanımını sınırlandırmıştır.[55]

2.2.6.1.4. Hidroksiklorokin ve lopinavir/ritonavir: Bu ajanlarla ilgili güvenilir randomize kontrollü çalışma sonuçları pandeminin daha erken döneminde ortaya çıkmış ve bu ilaçların Covid-19 tedavisinde yeterince etkili olmadıkları görülerek kullanımlarından vazgeçilmiştir.[38]

2.2.6.2 Antikoagülan tedavi

Tüm hastaneye yatırılan Covid-19 hastalarında aktif kanama veya trombositopeni (<25-30.000/µl) olmadığı sürece tromboz profilaksisi uygulanmalıdır. Profilakside önerilen tedavi DMAH (enoksaparin)'dır. Tromboz profilaksisinde düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) standart heparine tercih edilerek önerilmektedir. Çünkü DMAH daha nadir trombositopeni yapar ve daha seyrek enjeksiyon gerektirir. D-Dimer yüksekliği (>2 kat normal yükseklik) venöz tromboembolizm açısından yüksek risklidir ve >45 gün antikoagulan profilaksisi önerilmektedir.[37]

Tedavi dozunda antikoagülasyon sadece aşağıdaki durumlarda önerilmekte olup tercih edilen ajan yine DMAH'dır[37]:

a. Tromboembolik bir komplikasyon saptanması

b. Muhtemel bir tromboembolik komplikasyon durumu var ancak görüntüleme yapılamadığından net ortaya konulamamakta ise; örneğin ani ciddi solunum sıkıntısı gelişen olgularda pulmoner emboli düşünülmesi vb.

c. Standart antikoagulasyona rağmen yineleyen kateter veya vücut dışı dolaşım yollarının trombozu durumunda standart dozdan orta doza veya tedavi dozuna antikoagülasyon önerilmektedir (Örneğin; DMAH dozunu %25 veya %30 artırılması vb.).

Yapılan farklı çalışmalarda Covid-19 enfeksiyonu tedavisinde direkt oral antikoagülanlar veya K vitamini antagonistleri ile iyi klinik sonuçlar alınmıştır fakat antiplateletler için bu geçerli değildir.[56]

2.2.6.3 Konvalesan (imün) plazma tedavisi

Erken dönemdeki Covid-19 hastalarına, hastalığı daha önce geçirmiş olan bireylerden imün plazma transferi esasına dayanmakta olup hala kesin endikasyon ile kullanılacak hasta grubunu belirleyen sayıda ve içerikte yeterince çalışma yoktur.[57]

2.2.6.4 İntravenöz immünglobulin (ivig) tedavisi

İvig tedavisi teorik olarak hem profilaktik hem de teröpotik amaçla kullanılabilir. Profilaktik olarak risk grubundaki kişilerde kullanılabilir (Sağlık çalışanları ve dissemine enfeksiyon riski taşıyanlar.). Tedavi amacıyla kullanımının net endikasyonu içinse daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.[58]

2.2.6.5 Anti-enflamatuvar tedavi

Özellikle hiperenflamatuvar yanıt gelişen hastalarda glukokortikoid tedavi son derece önemlidir. Oksijen ihtiyacı gelişen hastalarda ilk aşamada deksametazon tavsiye edilmektedir. Hafif-orta şiddette hastalık bulunan ve oksijen ihtiyacı olmayan hastalarda ise kullanımı önerilmemektedir.[59]

Solunum sıkıntısı nedeniyle oksijen tedavisi desteğine ihtiyacı olan hastalarda 6 mg/gün deksametazon veya 0.5-1 mg/kg prednizolon veya eşdeğeri metilprednizolon 10 gün kadar kullanılabilir. Bu tedaviye rağmen 24 saat içinde oksijen ihtiyacı veya akut faz yanıtı artan hastalarda, hastanın risk faktörleri de göz önüne alınarak, daha yüksek dozda glukokortikoid (pulse: ≥250 mg/gün metilprednizolon) verilmesine karar verilebilir. Yüksek doz glukokortikoid tedavisi vaka bazında olmak üzere değerlendirilip bazı durumlarda sorumlu hekimin ve/ veya romatoloji uzmanının önerisi ile 3 güne kadar kullanılabilir. Yüksek doz steroid (pulse) uygulaması sonrasında 6 mg/gün deksametazon veya 0.5-1 mg/kg prednizolon veya eşdeğeri metilprednizolon ile tedaviye devam edilmelidir.[37]

2.2.6.6. Anti-sitokin tedavi

En az 3 gün süreyle kullanılan glukokortikoid tedavisine cevap vermeyerek enflamasyon bulguları devam eden olgularda ya da çok hızlı ilerleyen ciddi MAS tablolarında anti-sitokin ilaçların kullanılması düşünülmelidir.[37]

Bir rekombinant IL-1 reseptör antagonisti olan anakinra ile bakteriyel sepsise sekonder gelişen makrofaj aktivasyon sendromu ve diğer hiperinflamatvuar durumlarda umut verici sonuçlar elde edildiğinden pandeminin ilk günlerinden itibaren SARS-CoV-2 tarafından indüklenen ve interlökin IL-1 ve IL-6 yolunun dahil olduğu hiperinflamatuvar sendromu kontrol etmek amacıyla bu ajan mantıklı bir aday olarak seçilmektedir.[60]

Bir IL-6 reseptör monoklonal rekombinant insan antikoru olan tosilizumabın da yapılan bazı çalışmalarda Covid-19 hastalarında kullanımı ile klinik yararı arasında ilişki görülmüş olup yine de IL-6 inhibisyonunun SARS-CoV-2 enfeksiyonunun neden olduğu ciddi vakalarda şiddeti ve mortaliteyi azaltmadaki rolü hala tartışmalıdır.[61]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma tek merkezli, retrospektif bir kohort çalışmasıdır. Çalışmaya SARS-CoV-2 bağlı pnömoni tanısı ile Ocak 2020 ile Ağustos 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatmış olan 18 yaşından büyük, başvuru anında ya da yatışı sırasında oksijen ihtiyacı gelişmiş olan ve tedavisinde 250 mg metilprednizolon (pulse steroid), IL-1 antagonisti (anakinra) veya IL-6 antagonisti (tosilizumab) kullanılan hastalar dahil edildi. Bu üç tedaviden herhangi birini almamış olan, oksijen ihtiyacı olmayan, gebe olan ve 18 yaş altında olan hastalar çalışmanın dışında tutulmuştur. Öncelikle Sağlık Bakanlığı onayı sonrasında TUEK ve etik kurul onayları alınmıştır. Etik kurul karar numarası: 25-2022 ve onay tarihi 09.03.2022'dir.

Toplam 302 adet anti-enflamatuvar/anti-sitokin tedavi almış olan hastadan 250 tanesi tek başına olmak üzere toplam 271 tanesi 250 mg metilprednizolon (250mg pulse steroid), 33 tanesi IL-1 antagonisti (anakinra), 19 tanesi ise IL-6 antagonisti (tosilizumab) almış olup bunlardan 18 tanesi pulse steroid sonrası anakinra, 3 tanesi ise pulse steroid sonrası tosilizumab almıştır. Bu hastaların dosyaları taranmış olup yatış (ilk yatışları esnasında) ve çıkış (taburculuk, yoğun bakıma sevk ya da vefat) kan tetkikleri (tam kan sayımı, üre, kreatinin, ast, alt, ggt, alp, ldh, ferritin, albümin, fibrinojen, d-dimer, pro-kalsitonin) ile yatış esnasındaki parmak ucu oksijen saturasyonları, başvuru sırasındaki toraks BT tutulum şiddetleri, RT-PCR sonuçları, komorbidite durumları, servis ve varsa yoğun bakım yatış süreleri (gün), hangi anti-enflamatuvar tedaviyi kaç gün ve hangi dozda aldıkları, tedavinin hastane yatışından itibaren kaçıncı günde başlandığı ve servisten çıkış şekilleri (sağ taburcu, yoğun bakıma sevk ve hastane içi vefat) kaydedilmiştir. Her parametrenin tanımlayıcı istatistikleri yapılmış olup mortalite grubu sağ olarak taburcu (servisten sağ olarak taburcu olanlar ve yoğun bakımdan sağ olarak taburcu olanlar) ve vefat edenler (servis yatışında ya da yoğun bakım yatışı sırasında vefat edenler) olarak belirlenmiştir. Prognoz ile labroratuvar bulguları, BT tutulum oranları, komorbid durumlar, geliş parmak ucu saturasyonu, servis ve yoğun bakım yatış süreleri, uygulanan tedavi çeşidi, tedaviye başlanma günü arasındaki ilişkiye bakılmıştır.

Laboratuvar bulguları olarak hemogramda beyaz küre sayısı, hemoglobin, nötrofil, trombosit, eosinofil, monosit, bazofil; biyokimyasal tetkiklerde sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, magnezyum, ast, alt, ggt, alp, kreatinin, üre, ürik asit, ldh, albümin, ferritin, crp , prokalsitonin ve koagülasyon testlerinde fibrinojen ile d-dimer yatış ve çıkış tetkikleri değerleri alınmış olup bu değerler üstünden deltaları ve delta değerleri hesaplanmıştır. Delta formülü olarak "delta=son değer–ilk değer" kullanılmış olup delta değer hesaplamasında ise "delta değer % = 100 × (son değer – ilk değer) / önceki değer formülü kullanılmıştır.

Radyolojik gruplandırmada ise toraks BT'lerin tutulum şiddeti yüzde elli üstünde olanlar şu kriterlere sahipti: bilateral tutulum, birkaç lobda tutulum, subsegmental konsolidasyon alanları ve iki taraflı yaygın buzlu cam opasitesi alanları.[48, 62]

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri Windows IBM SPSS 22.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Dağılımlar Kolmogorow-Smirnow testi ile değerlendirilirken 2 grubun karşılaştırılması için normal dağılım olan sayısal veriler student t test ile değerlendirildi. Dağılım normal değilse sayısal veriler için ikili karşılaştırmalarda Mann Withney U testi kullanıldı. Normal dağılım koşulu sağlandığında One Way Anova, sağlanmadığında Kruskal Wallis test ile sayısal değişkenlerin ikiden çok grup karşılaştırmaları yapıldı. Alt grup analizleri parametrik testte Bonferroni düzeltmesine göre analiz edildi. Kategorik değişkenler ise ki kare testi ile değerlendirildi. Anlamlılık bütün değerler için $p<0,05$ düzeyine göre değerlendirildi.

4. BULGULAR

Tablo 1: Çalışmaya alınan hastaların demografik, klinik ve radyolojik özellikleri

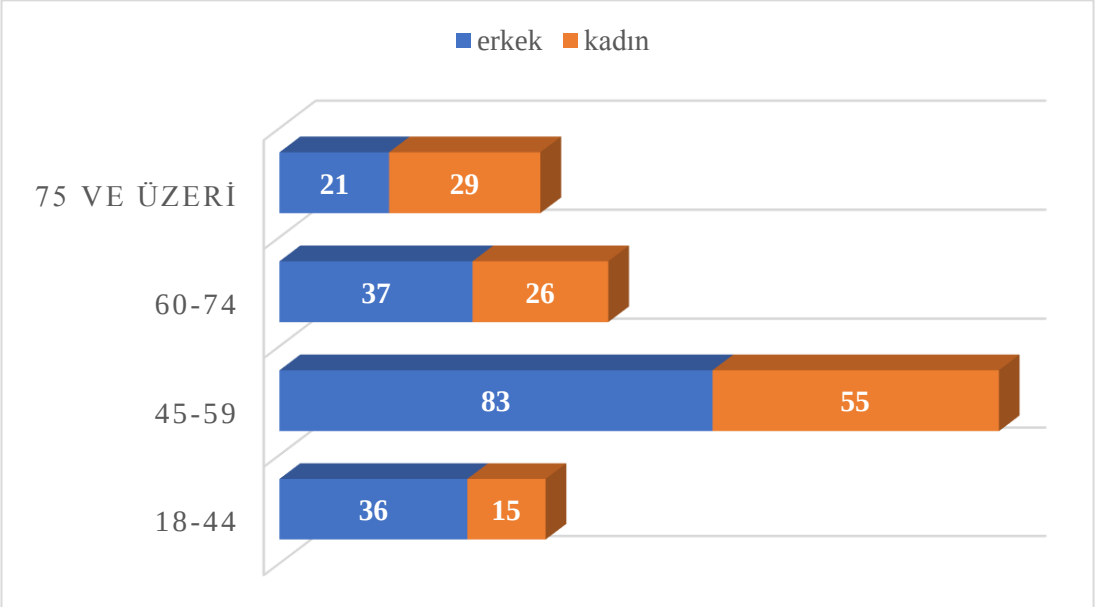
Cinsiyet, n/N(%)	**kadın** **erkek**	125/302(%41,4) 177/302(%58,6)
Yaş(yıl), ortalama+std, **min/max**		59,34±14,6 23/102
RT-PCR sonucu n/N (%)	**pozitif** **negatif**	271/302(%89,7) 31/302(%10,3)
Mortalite, n/N(%)	**sağ** **vefat**	215/302(%71,2) 87/302(%28,8)
Toraks BT tutulum, n/N(%)	**<%50** **>%50**	166/302(%55) 136/302(%45)
İlk başvuru parmak ucu saturasyonu,% **ortalama+std, min/max**		86,59±7,1 53/98
250mg pulse alanlar n/N (%)		271/302(%89,7)
Yalnızca 250mg pulse alanlar n/N (%)		250/302 (%82,8)
Yalnızca anakinra alanlar n/N (%)		15/302 (%5)
Pulse+anakinra alanlar n/N (%)		18/302 (%6)
Yalnızca tosilizumab alanlar n/N (%)		16/302 (5,2)
Pulse+tosilizumab alanlar n/N (%)		3/302 (%1)
Toplam hastane yatış süresi (gün), **ortalama+std, min/max** **Yoğun bakım yatış süresi (gün)** **ortalama+std, min/max**		17,7±13,4 2/115 14,4±12,4 1/70

Çalışmaya dahil edilen toplam 302 hastanın 125'i kadın (%41,4), 177'si erkek (58,6) olup tüm hastaların yaş ortalaması 58,34'tür ve en genç hasta 23 yaşında iken en ileri yaşlı hasta 102 yaşındadır diğer hastaların yaşları bu minimum ve maksimum değerler arasında bulunmaktadır.

Hastaların 271 tanesinin (%89,7) RT-PCR sonucu pozitif sonuçlanmışken 31 tanesinin (%10,7) en az iki kez alınan kombine (nazofarengeal-orofarengeal) sürüntüsü negatif sonuçlanmıştır. Hastaların 166 tanesinin (%55) toraks BT tutulum şiddeti %50'nin altında iken 136 tanesinin (%45) tutulumu %50 üstündedir. Hastaların ilk başvurudaki parmak ucu oksijen saturasyonu ortalaması %86,59'dur, en düşük başvuru saturasyonu %53 olup en yüksek %98'dir ve tüm hastaların başvuru anından itibaren ya da yatışı sırasında oksijen ihtiyacı mevcuttur. Tüm hastaların hastane içi mortalite oranı ise %28,8 (87 hasta) olup 215 hasta (%72,2) ise servis ya da ybü'den sağ olarak taburcu edilmiştir.

Covid-19 pnömonisinde gelişen sitokin fırtınası nedeniyle başlanan tedavilerde hastaların 250 tanesi (%82,8) yalnızca 250 mg metilprednizolon, 33 tanesi anakinra (%11), 19 tanesi (%5,2) tosilizumab almıştır. Anakinra verilen 33 hasta içerisinde 18 tanesi 250 mg pulse steroid sonrası, tosilizumab verilen 19 hasta içerisinde 3 tanesi ise yine pulse steroid sonrası bu tedavileri almışlardır.

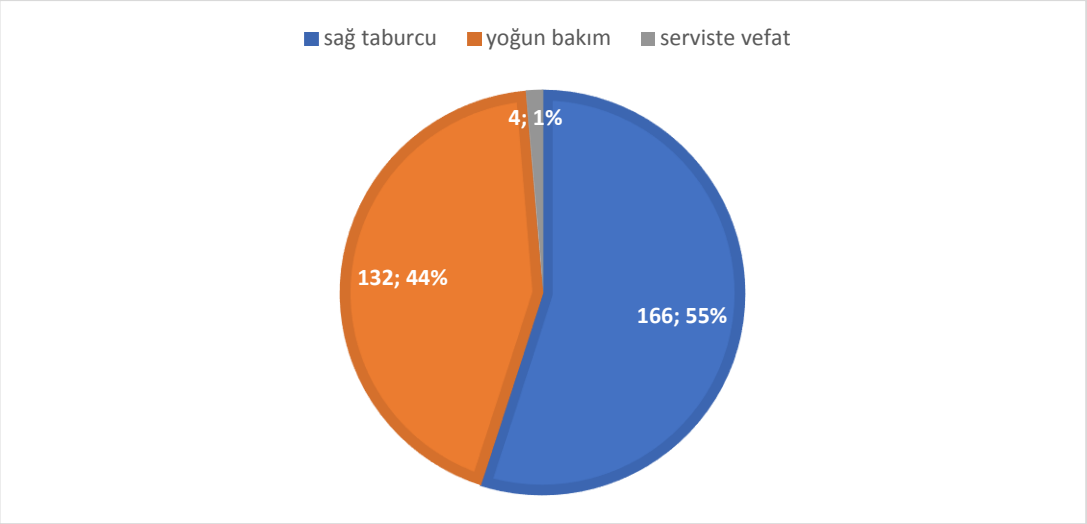
Hastaların toplam hastane yatış sürelerinin ortalaması 17,7 gün olup yoğun bakıma sevk edilen hastaların ortalama ybü yatış süresi 14,4 gündür.



Grafik 1: Yaş gruplarının cinsiyetlere dağılımı

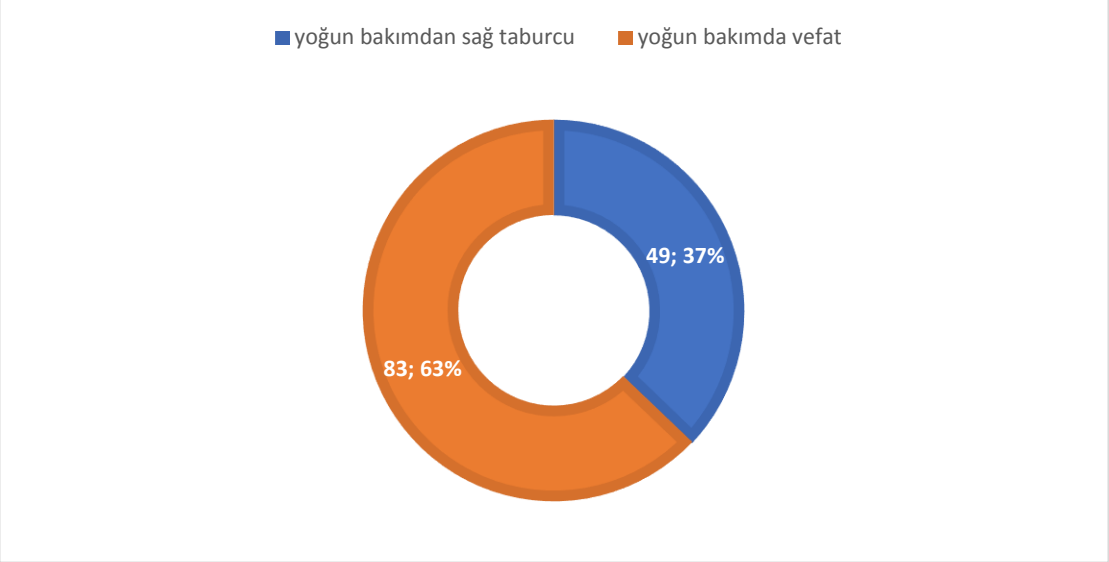
Hastaların 177'si erkek cinsiyette olup bunların %47'si (83 hasta) 45-59 yaş aralığındadır. Kadın hastaların ise %44'ü (55 hasta) bu gruptadır. Her iki grupta da en

fazla bulunan yaş aralığı 45-59 yaş aralığıdır. 75 yaş ve üzerindeki hasta grubu ise tüm erkek hastalar içerisinde %12'yi oluştururken, kadın hastalar içerisinde %23,2'sini oluşturmaktadır. Erkeklerde 45-59 yaş, kadınlarda ise 75 yaş ve üzeri yaş grubu anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır (p=0,032).



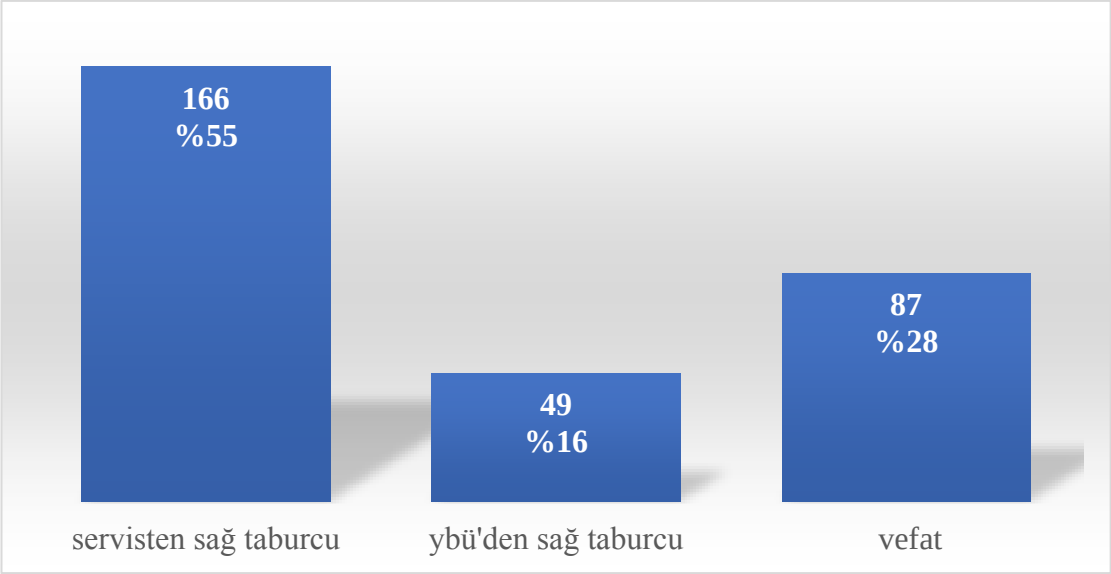
Grafik 2: Hastaların servisten sağ taburcu, ybü'ye sevk ve serviste ölüm oranları

Hastaların 166'sı servisten sağ olarak taburcu edilirken, 132 tanesi ybü'ye sevk edilmiştir, 4 tanesi ise serviste vefat etmiştir.



Grafik 3: Ybü sevki yapılmış hastaların mortalitesi

Yoğun bakıma sevk edilen hastaların 83'ü (%63) ölmüşken, 49'u (%37) hayatta kalarak ybü'den taburcu edilmiştir.



Grafik 4: Hastaların servisten sağ olarak taburcu, hastane içi vefat ve yoğun bakıma sevk sonrası sağ taburculuk oranları

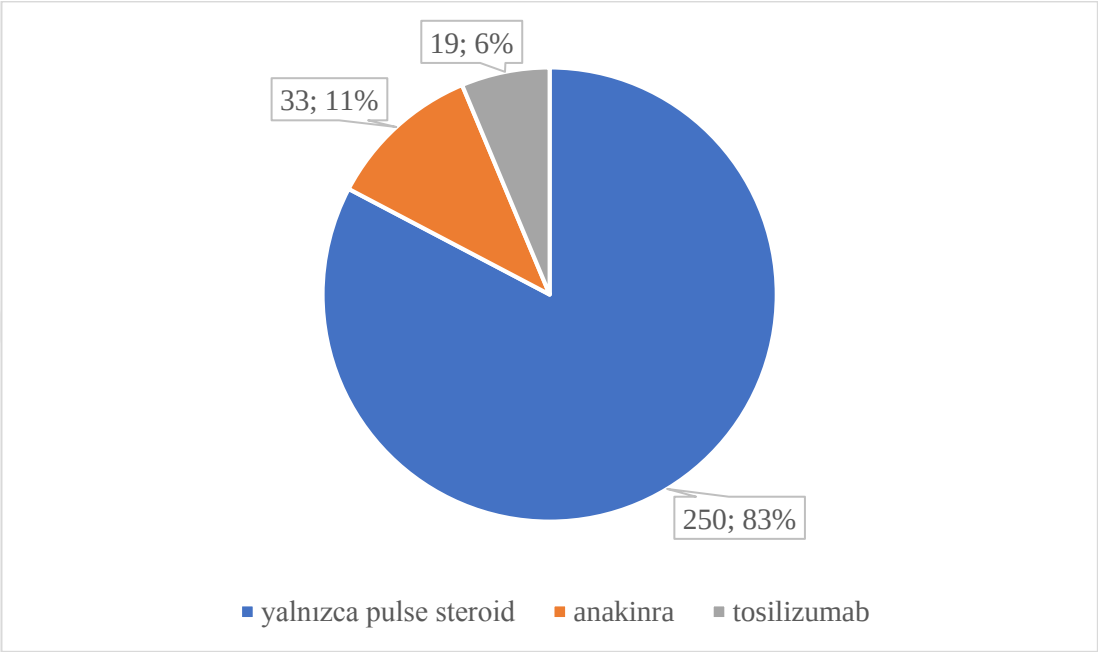
Hastaların 166'sı (%55) servisten sağ olarak taburcu olmuşken 49 tanesi (%16) yoğun bakıma sevk sonrası sağ olarak taburcu olmuştur ve 87 tanesi (%28) hastane içinde vefat etmiştir.

Tablo 2: Çalışmaya dahil edilen hastaların komorbid hastalık durumları

Komorbid Hastalıklar, n/N (%)	**Var**	**Yok**
Diyabetes mellitus	109/302(%36,1)	193/302(%63,9)
Hipertansiyon	147/302(%48,7)	155/302(%51,3)
Kronik böbrek yetmezliği	44/302(%14,6)	258/302(%85,4)
KAH/KKY	67/302(%22,2)	235/302(%77,8)
SVH/Demans	15/302(%5)	287/302(%95)
Solid organ malignitesi öyküsü	14/302(%4,6)	288/302(%95,4)
Hipotiroidi	17/302(%5,6)	285/302(%94,4)
KOAH/Astım	36/302(%11,9)	266/302(88,1)

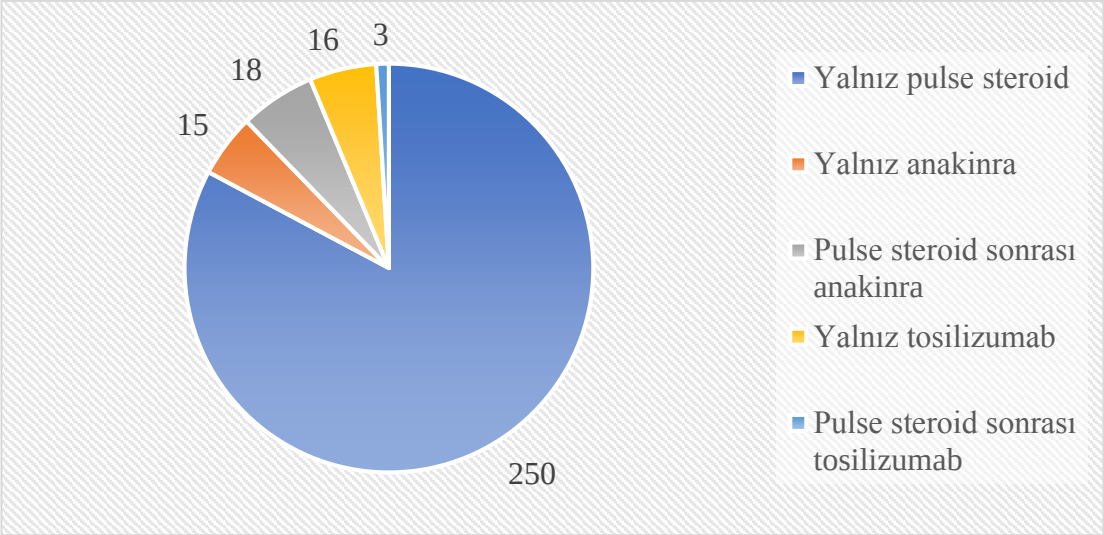
Toplamdaki 302 hastanın hastane yatışından önce bilinen komorbid hastalıkları incelendiğinde 147'sinde (%48,7) hipertansiyon olup hastalarda en sık görülen komorbid hastalıktır. Sonrasında görülme sıklığına göre sırasıyla 109'unda (%36,1) diyabet, 67'sinde (%22,2) koroner arter hastalığı ya da konjestif kalp yetmezliği,

44’ünde (%14,6) kronik böbrek yetmezliği, 36’sında (%11,9) koah ya da astım, 17’sinde (%5,6) hipotiroidi, 15’inde (%5) serebrovasküler hastalık ya da demans ve 14’ünde (%4,6) solid organ malignitesi öyküsü bulunmaktadır.



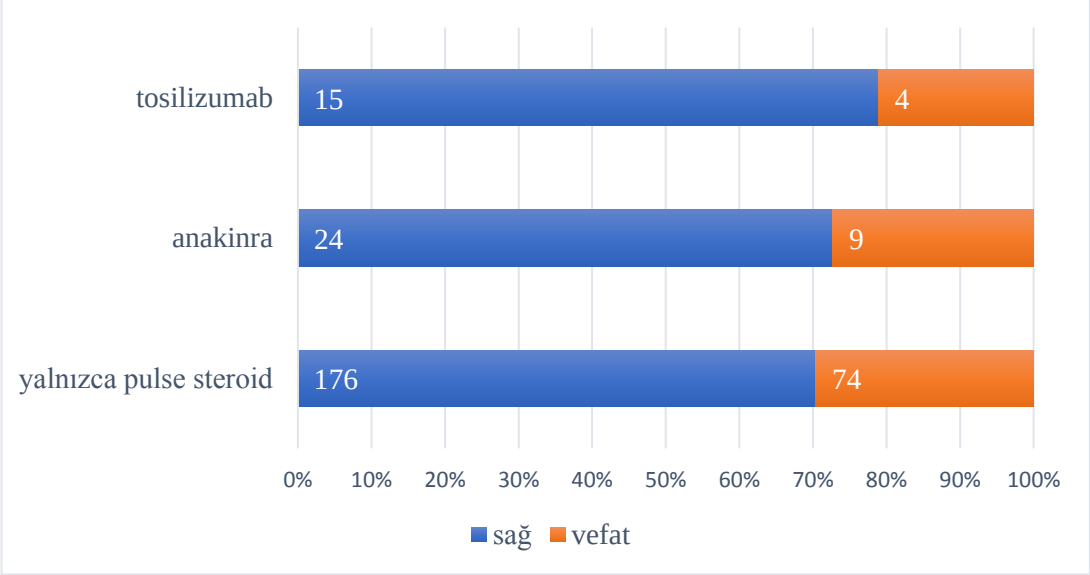
Grafik 5: Tedavide kullanılan ajanların dağılımı

Hastaların 250 tanesinin tedavisinde yalnızca pulse steroid (250 mg metilprednizolon), 33 tanesinde anakinra ve 19 tanesinde ise tosilizumab kullanılmıştır. (Anakinra ve tosilizumab gruplarına pulse steroid ile kombine tedavi alan hastalar dahildir.)



Grafik 6: Anti-enflamatuvar tedavi sonrası anti-sitokin tedavi ihtiyacı gelişen hastaların dağılımı

Toplamda 21 hastada (18 kişide pulse sonrası anakinra, 3 kişide pulse sonrası tosilizumab tercih edilmiştir.) pulse steroid sonrasında anti-sitokin tedavi ihtiyacı gelişmiştir, bu hastaların tüm hastalar içindeki oranı yaklaşık %7'dir.



Grafik 7: Ajan türleri ile mortalite ilişkisi

Anakinra ve tosilizumab alan hasta gruplarına pulse ile kombine verilenler dahil edildiğinde tedavi sütununu üç gruba, mortalite grubunu ise sağ olarak taburcu edilenler ve hastane içinde vefat edenler olarak iki gruba ayırdığımızda yalnızca pulse steroid almış 250 hasta içinde 74 tanesi (%29,6), anakinra almış 33 hasta içinde 9

tanesi (%27,2) ve tosilizumab almış 19 hasta içinde 4 tanesi (%21) ölmüştür. Üç ajanın verileri birbiri ile karşılaştırıldığında mortalite üzerindeki etkileri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Tablo 3: Tedavide kullanılan ajan çeşitleri ve hastaların komorbid hastalıklarının mortalite ile ilişkisi

	MORTALİTE		
	Sağ N:215	**Vefat** N:87	**p**
Tedavide Kullanılan Ajan Çeşidi, n/N (%)			0,83
Pulse steroid	176/215 (%81,9)	74/87(%85,1)	
Anakinra,	11/215 (%5,1)	4/87 (%4,6)	
Pulse steroid sonrası anakinra	13/215 (%6)	5/87 (%5,7)	
Tosilizumab	12/215 (%5,6)	4/87 (%4,6)	
Pulse steroid sonrası tosilizumab	3/215 (%1,4)	0/87 (%0)	
Komorbid Hastalıklar, n(%)			
Diyabetis mellitus	74(%67,9)	35(%32,1)	0,34
Hipertansiyon	95(%64,6)	52(%35,4)	**0,014**
İskemik kalp hastalığı/ Kronik kalp yetmezliği	34(%50,7)	33(%49,3)	**0**
Kronik böbrek yetmezliği	22(%50)	22(%50)	**0,001**
Koah/astım	25(%69,4)	11(%30,6)	0,8
Solid orgam tümör öyküsü	6(%42,9)	8(%57,1)	**0,017**
Svh/demans	7(%46,7)	8(%53,3)	**0,031**
Hipotiroidi	14(%82,4)	3(%17,6)	0,29

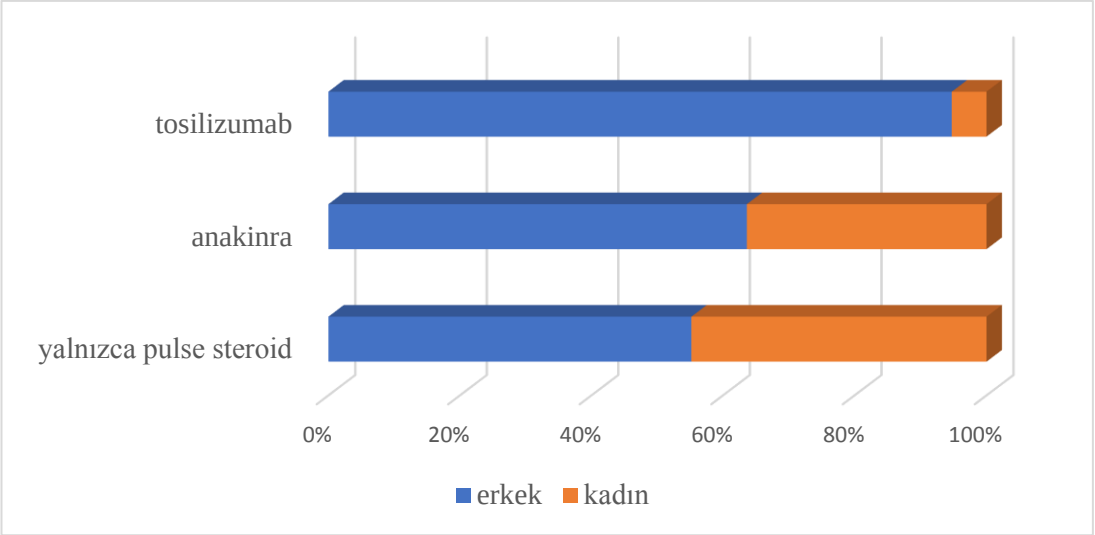
Hastaların tedavilerinde kullanılan ajanların mortalite üstüne etkisi kombine tedaviler ayrı olarak değerlendirildiğinde de birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir, yalnız pulse, pulse sonrası anakinra ve tosilizumab ile tek başına anakinra ve tosilizumab uygulanan gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Komorbid hastalıklar arasından hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek yetmezliği, solid organ tümör öyküsü ve nörolojik hastalığı bulunan hastalarda ölüm oranı anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla p=0,014, p<0,001, p=0,001, p=0,017, p=0,031). Diyabet, hipotiroidi ve solunum hastalıklarının ise mortalite ile anlamlı ilişkisi saptanmamıştır.

Tablo 4: Cinsiyete göre ajan çeşidi ile yoğun bakıma gidiş ve mortalite ilişkisi

			MORTALİTE						
			Servisten Sağ		YBÜ'den Sağ		Vefat		p
Cinsiyet			n	%	n	%	n	%	
Erkek	**Ajan Çeşidi**	**Pulse steroid**	78	56,5%	22	15,9%	38	27,5%	0,585
		Yalnız anakinra	5	62,5%	2	25,0%	1	12,5%	
		Pulse sonrası anakinra	7	53,8%	2	15,4%	4	30,8%	
		Yalnız tosilizumab	10	66,7%	1	6,7%	4	26,7%	
		Pulse sonrası tosilizumab	1	33,3%	2	66,7%	0	0,0%	
Kadın	**Ajan Çeşidi**	**Pulse steroid**	61	54,5%	15	13,4%	36	32,1%	**0,012**
		Yalnız anakinra	3	42,9%	1	14,3%	3	42,9%	
		Pulse sonrası anakinra	0	0,0%	4	80,0%	1	20,0%	
		Yalnız tosilizumab	1	100%	0	0,0%	0	0,0%	

Kadınlarda tedavide tercih edilen ajan çeşitleri karşılaştırıldığında mortalite oranlarında anlamlı fark saptanmıştır (p=0,012). Pulse steroid sonrası anakinra ve yalnızca tosilizumab kullanılan hastaların diğerlerine göre ölüm oranı daha düşükken pulse steroid sonrası anakinra kullananlarda ise yoğun bakımdan sağ taburculuk oranı daha yüksek saptanmıştır. Erkekler hastalarda ise sağ taburculuk, ybü sevki sonrası sağ taburculuk ve ölüm grupları arasında ajan gruplarının mortalitelerinde herhangi bir fark saptanmamıştır.



Grafik 8: Cinsiyetlere göre anti-sitokin/anti-enflamatuvar tedavi ihtiyacı dağılımı

Kadın hastalarda yalnızca pulse steroid tedavisi alanlar tüm kadın hastaların %89,6'sı (112 kişi) iken erkek hastalarda yalnızca pulse steroid alanların oranı %78 (138 kişi) idi. Cinsiyetler karşılaştırıldığında kadınlarda tek başına pulse steroid tedavisinin erkeklere göre anlamlı olarak daha fazla kullanıldığı saptanmıştır (p=0,003).

Tablo 5: Cinsiyetlere göre anti-sitokin/anti-enflamatuvar tedavi ihtiyacı dağılımı

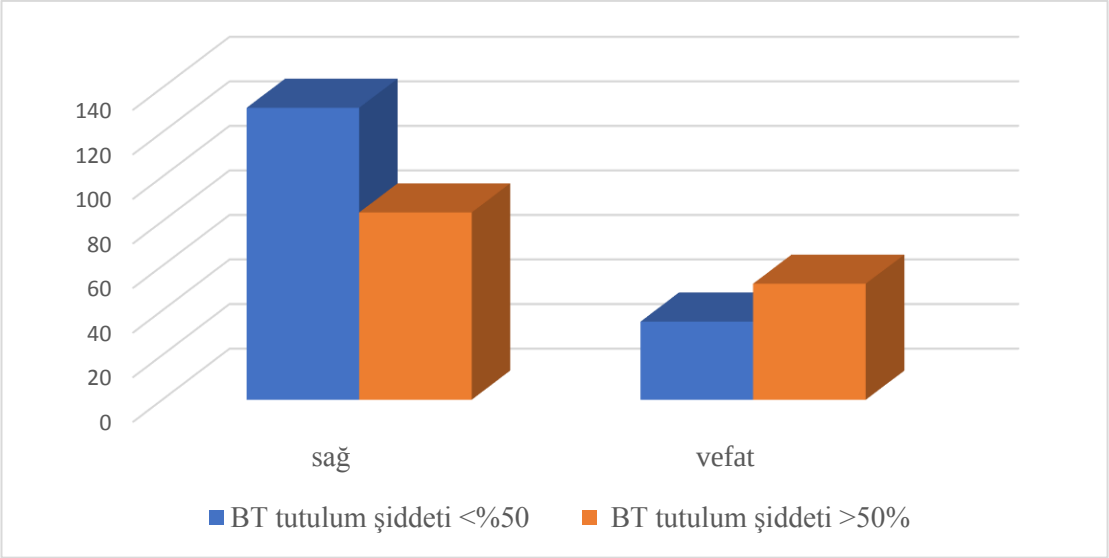
		Toplam		**Erkek n=177 (58,6%)**		**Kadın n=125 (41,4%)**		
		n	%	n	%	n	%	**p**
Ajan Çeşidi	**Pulse steroid**	250	82,80%	138	78,00%	112	89,60%	**0,011**
	Yalnız anakinra	15	5,00%	8	4,50%	7	5,60%	
	Pulse sonrası anakinra	18	6,00%	13	7,30%	5	4,00%	
	Yalnız tosilizumab	16	5,30%	15	8,50%	1	0,80%	
	Pulse sonrası tosilizumab	3	1,00%	3	1,70%	0	0,00%	

Tosilizumab kullanan toplam 19 hastanın 18 tanesi erkek, 1 tanesi kadındı. Pulse steroid tedavisi sonrası anti-sitokin alan toplam 21 hastanın ise 16'sı erkekti. Erkeklerde anti-sitokin tedavi ihtiyacı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p=0,011).

Tablo 6: Yaş grupları arasında tedavi çeşidi ile mortalite ilişkisi

Yaş		MORTALİTE						p
		Servisten Sağ		YBÜ'den Sağ		Vefat		
	Ajan çeşidi	n	%	n	%	n	%	
18-44	**Pulse steroid**	24	60,0%	13	32,5%	3	7,5%	0,559
	Yalnız anakinra	4	66,7%	2	33,3%	0	,0%	
	Pulse sonrası anakinra	0	,0%	1	100%	0	,0%	
	Yalnız tosilizumab	1	33,3%	1	33,3%	1	33,3%	
	Pulse sonrası tosilizumab	24	60,0%	13	32,5%	3	7,5%	
45-59	**Pulse steroid**	74	66,1%	14	12,5%	24	21,4%	**0,009**
	Yalnız anakinra	2	66,7%	0	,0%	1	33,3%	
	Pulse sonrası anakinra	3	27,3%	5	45,5%	3	27,3%	
	Yalnız tosilizumab	8	80,0%	0	,0%	2	20,0%	
	Pulse sonrası tosilizumab	0	,0%	2	100%	0	,0%	
60-74	**Pulse steroid**	20	39,2%	7	13,7%	24	47,1%	0,556
	Yalnız anakinra	1	25,0%	1	25,0%	2	50,0%	
	Pulse sonrası anakinra	4	66,7%	0	,0%	2	33,3%	
	Yalnız tosilizumab	2	100%	0	,0%	0	,0%	
>75	**Pulse steroid**	21	44,7%	3	6,4%	23	48,9%	1,000
	Yalnız anakinra	1	50,0%	0	,0%	1	50,0%	
	Yalnız tosilizumab	0	,0%	0	,0%	1	100%	

44-59 yaş grubunda diğer yaş grupları ile karşılaştırıldığında tedavide kullanılan ajan çeşitleri arasında mortalite üstünde anlamlı fark saptanmıştır (p=0,009). Pulse steroid tedavisi sonrası anakinra ve pulse steroid sonrası tedavisi sonrası tosilizumab verilen hastalarda yoğun bakımdan sağ olarak taburculuk oranı anlamlı olarak daha yüksektir. Diğer gruplar arasında ise anlamlı bir fark görülmemiştir.



Grafik 9: Toraks BT Tutulum Şiddeti ile Mortalite İlişkisi

Toraks BT'deki tutulum şiddeti %50'den daha fazla olan hastaların ölüm oranı BT tutulum şiddeti %50'den daha az olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksektir (p=0,01).

Tablo 7: Toraks BT tutulum şiddeti ile ajan türlerinin mortalite ile ilişkisi

		MORTALİTE						
		Servisten Sağ		YBÜ'den Sağ		Vefat		p
BT Tutulumu	**Ajan Türü**	n	%	n	%	n	%	
<%50	**Pulse steroid**	90	67,2%	14	10,4%	30	22,4%	0,536
	Anakinra	12	60,0%	4	20,0%	4	20,0%	
	Tosilizumab	9	75,0%	2	16,7%	1	8,3%	
<%50	**Pulse steroid**	49	42,2%	23	19,8%	44	37,9%	0,540
	Anakinra	3	23,1%	5	38,5%	5	38,5%	
	Tosilizumab	3	42,9%	1	14,3%	3	42,9%	

Toraks BT tutulum şiddetlerine göre %50 üstünde ve altında tutulumu olan hastalarda kullanılan ajan türünün mortalite üstünde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.

Tablo 8: Hastaların tedavi süresi, toplam hastane yatış günü, ilk başvuru Spo2 düzeyi ile mortalite arasındaki ilişkisi

	MORTALİTE			
	Servisten Sağ	**YBÜ'den Sağ**	**Vefat**	
	Ort.±SD Min-Max	Ort.±SD Min-Max	Ort.±SD Min-Max	**p**
Asıl Ajanla Tedavi Süresi*	3,22±1,81 1-10	2,82±1,89 1-8	2,74±1,69 1-10	**0,036**
Toplam Yatış Gün Sayısı**	13,6±7,5 4-72	26,3±17,8 9-115	20,9±16,4 2-99	**<0,001**
İlk başvuru SpO2***	88,3±5,6 65-98	83,9±9,7 53-98	84,9±7,3 65-98	**<0,001**

**Pulse steroid ile kombine biçimde anakinra ve tosilizumab verilen hastalarda anakinra ve tosilizumab tedavi süresi baz alınmıştır.*

*** Yoğun bakıma sevk edilen hastalarda servis ve yoğun bakım yatış süreleri toplanarak toplam yatış gün sayısı hesaplanmıştır.*

**** İlk hastane başvurusundaki parmak ucu oksijen saturasyonu*

Mortalite grupları arasında asıl ajanla tedavi süresi, toplam yatış gün sayısı ve ilk başvurudaki parmak ucu Spo2 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla; p=0,036, p<0,001, p<0,001). Prognoz kötüleştikçe tedavi süresinde anlamlı ölçüde kısalma görülmüştür. Anlamlı olarak en uzun süre hastane yatışı bulunan hasta grubu yoğun bakımdan taburcu olan hastalardır. Yine hastaların prognozları kötüleştikçe ilk başvuru saturasyonlarının da anlamlı ölçüde düştüğü görülmüştür.

Tablo 9: Ajan gruplarında yoğun bakım ve toplam hastane yatış gün sayısı dağılımı

		Ort.±SD		Min	Maks	p
ybü gün	Pulse steroid	15,06	13,20	1,00	70,00	0,35
	Anakinra	11,05	8,70	2,00	43,00	
	Tosilizumab	11,00	8,40	2,00	27,00	
toplam gün	Pulse steroid	18,80	14,30	2,00	115,00	0,52
	Anakinra	19,10	8,20	5,00	49,00	
	Tosilizumab	14,70	6,90	7,00	32,00	

Pulse steroid verilen ve yoğun bakıma gidenlerin ortalama yatış günü 15±13,2, anakinra ve tosilizumab verilip yoğun bakıma gidenlerin ise sırasıyla 11±8,7 ve 11±8,4'tür. Toplam hastane yatış günleri ortalamaları ise yine sırasıyla 17,8±14,3, 19±8,2, 14,7±6,9'dur. Ajan türlerinin yoğun bakım ve toplam hastane yatış süresi üzerine etkisine bakıldığında ajanlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bonferroni düzeltmesinde de ajanların ikili olarak karşılaştırılmasında birbilerine üstünlüğü saptanmamıştır.

Tablo 10: Ajan grupları arasında tedavi başlangıç günleri ve mortalite ilişkisi

	Mortalite		
	Sağ	**Vefat**	
Ajan Başlangıç Günü*	Ort.±SD Min-Max	Ort.±SD Min-Max	**p**
Pulse steroid	3,79±3,02 1-24	3,28±2,08 1-10	0,353
Anakinra	6,29±4,09 2-16	7,11±3,26 3-12	0,360
Tosilizumab	4,3±2,39 2-9	7,50±1,73 5-9	**0,011**

**Hastanın yatışından itibaren ajanın yatışının kaçıncı gününde başlandığı*

Pulse steroid, anakinra ve tosilizumab ajanlarının sağ grupta ortalama tedavi başlanma günü sırasıyla 3,79±3,02, 6,29±4,09, 4,3±2,39'dur. Sağ olarak taburcu olanlar arasında tosilizumab grubunda olanların tedavilerine başlanma zamanının vefat edenlere göre anlamlı ölçüde daha erken olduğu saptanmıştır (p=0,011).

Tablo 11: Laboratuvar sonuçlarının deltalarının mortalite grupları ile ilişkisi

	Sağ			Vefat			
	Ort± SD	Min	Max	Ort± SD	Min	Max	p
Delta wbc	72,7±117,3	-77,8	1075	152,8±230,1	-82,7	1245	**0,019**
Delta hb	-3,0±12,4	-33,6	89,4	-12,0±17,2	-76,6	38,8	**<0,001**
Delta platelet	44,8±69,1	-87,8	300,9	-10,7±61,5	-96,4	182,9	**<0,001**
Delta lenfosit	98,8±114,6	-76,2	557,1	19,7±117,3	-93,5	582,6	**<0,001**
Delta neutrofil	76,7±141,4	-86	1166	193,7±325	-82,5	1893,9	**0,003**
Delta euzinofil	296,9±663	-100	3900	242,0±638	-100	2000	0,064
Delta monosit	173,6±251	-86,9	1550	118,7±261,5	-100	1115	**<0,001**
Delta bazofil	-6,5±128,3	-100	500	-23,3±142,2	-100	600	0,191
Delta üre	17,3±53,8	-86,5	425	71,5±136,3	-86,7	766,7	**0,002**
Delta ast	-5,8±139,4	-93,8	1810	1251±3085	-83,3	16047	**<0,001**
Delta alt	145,0±255	-86	2600	1576±4469	-74,6	35993	**0,031**
Delta alp	6,2±49,6	-77,8	476,7	88,2±208,7	-70,1	1654,1	**<0,001**
Delta ggt	83,8±204,5	-85,2	1623	122,4±293	-89,1	2116,1	0,788
Delta albümin	-3,8±14,0	-34,3	86,7	-25,8±18,1	-57,1	38,9	**<0,001**
Delta sodyum	0,7±3,0	-8,4	11,7	3,7±4,6	-5,7	17,6	**<0,001**
Delta kalsiyum	3,2±9,1	-41,1	53,6	-4,1±15,8	-34,8	102,5	**<0,001**
Delta potasyum	0,6±17,1	-48	61,5	7,6±29,2	-51,5	109,1	0,15
Delta kreatinin	-10,7±24,1	-76,3	142,9	40,5±127,8	-89,1	661,3	**0,013**
Delta pro-c	-45,6±53,6	-97,1	366,7	1852±6374	-93,8	54354	**<0,001**
Delta CRP	-75,7±69,6	-99,7	637,5	260,5±1467	-98,5	13600	**<0,001**
Delta trigliserid	27,3±58,9	-77,2	272	27,7±63,9	-55,1	368	0,944
Delta ldh	-13,3±41,9	-79,8	239,6	285,0±750	-59,8	5344	**<0,001**
Delta fosfor	7,5±32,9	-72	146,7	64,0±121,7	-69,9	830,4	**<0,001**
Delta mg	-1,6±15,6	-54,3	62,5	12,3±29,9	-52	133,3	**<0,001**
Delta ferritin	0,8±119,7	-94,9	1269	1920±5473	-65,7	37121	**<0,001**
Delta fibrinojen	-25,2±65,9	-89,2	847,5	-8,7±38,9	-87,5	125,8	**<0,001**
Delta d-dimer	7346±51727	-95,6	713195	5989±28061	-85,9	227119	**<0,001**

Hemogram parametreleri incelendiğinde sağ olarak taburcu olan hastaların delta beyaz küre ve delta nötrofil sayıları hastane içi vefat eden hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşüktür (sırasıyla p=0,019, p=0,003). İki grup arasında delta hemoglobin, delta trombosit, delta lenfosit ve delta monositlere bakıldığında ise sağ grupta ölen hastalara göre daha yüksek görülmüştür (sırasıyla p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001). Delta eosinofil ve delta bazofilde ise anlamlı fark saptanmamıştır.

Biyokimyasal parametreler incelendiğinde delta üre ve delta kreatinin iyileşerek taburcu olan hastalara göre ölen hastalarda anlamlı ölçüde yükselmiştir (sırasıyla p=0,002, p=0,013). İyileşerek taburcu olan hastaların delta ast, delta alt, delta alp düzeyleri ölen hastalarda anlamlı olarak yüksek saptanırken delta albümin ise düşük saptanmıştır (sırasıyla p<0,001, p=0,031, p<0,001, p<0,001). İyileşerek taburcu olmuş hastaların başvuru ast değerlerinin taburculukta düştüğü de saptanmıştır (ort+std 5,8±139,4)

Elektrolitlere bakıldığında delta sodyum, delta magnezyum ve delta fosfor vefat grubunda anlamlı olarak yüksek bulunurken delta kalsiyum bu grupta düşük bulunmuştur (p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001). Delta potasyumda ise anlamlı fark görülmemiştir.

Mas tablosunun kriterlerinden de olan akut faz reaktanları incelendiğinde delta ferritin ve delta crp sağ ve ölüm grupları arasında ölen hastalarda anlamlı düzeyde artmış olarak görülmüştür (sırasıyla p<0,001, p<0,001). Yine delta prokalsitonin ve delta ldh düzeylerinde de ölen hastalarda iyileşerek taburcu olanlara göre anlamlı bir yükseklik saptanmıştır (sırasıyla p<0,001, p<0,001).

Mas tablosunda bakılan başka bir parametre olan trigliseritte ise taburcu ve vefat grupları arasındaki delta trigliseritlerde anlamlı fark görülmemiştir.

Son olarak koagülasyon parametrelerinden fibrinojen ve d-dimer değerleri analiz edildiğinde delta fibrinojen ve delta d-dimer ölen hastalarda sağ kalanlardan anlamlı olarak daha düşüktür (sırasıyla p<0,001, p<0,001).

5. TARTIŞMA

Çalışmaya alınan 302 hastanın 125'ini (%41) kadın, 177'sini (%59) erkekler oluşturmakta olup tüm hastalar pulse steroid ve/veya antisitokin tedavi gerektiren ağır hastalık grubundadır. 85 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında erkeklerin kadınlara oranla Covid-19'a daha fazla yakalandığı ve hastalığı ağır geçirme riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür.[63] Yine Çin'de yapılan tanımlayıcı bir çalışmada ileri yaş ve komorbid durumların hastalığın şiddetini arttıran faktörler olduğu, erkeklerin ise kadınlardan daha fazla hastalığa yakalandığı gösterilmiştir.[64]

Çalışmamıza dahil olan ağır hasta grubunun yaklaşık yüzde altmışı ve hastane içinde vefat edenlerin %54'ü erkektir ve bunların yanında anti-sitokin tedavi ihtiyacı erkek cinsiyette anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p= 0,003). Bu da ağır hastalık geçirme riskinin erkeklerde daha fazla olduğu yönündeki görüşü desteklemektedir. Kadın cinsiyet grubundaki hastalar erkek cinsiyete göre daha ileri yaşta olup erkek hastalar anlamlı olarak daha erken yaşlarda hospitalizasyon ihtiyacı göstermiştir (p=0,032). Mortalite açısındansa erkek ve kadın cinsiyeti arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Yapılan literatür taramalarında 55 yaş üstü hastalarda hastalığın şiddeti ve mortalitenin arttığı görülmüştür.[65] Çalışmamızda sağ olarak taburcu olmuş hastaların yaş ortalaması 56 iken hastane içi vefat eden hastaların yaş ortalaması 67 olarak saptanmıştır ve ileri yaş ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki görülmüştür ($p<0.001$).

Çalışmamızda sağ olarak taburcu olan hastaların ortalama ilk başvuru parmak ucu oksijen saturasyon değeri %87,2 iken hastane içinde vefat etmiş hastaların ortalama değeri %84,9 idi. Servisten sağ olarak taburcu edilen hastalarla yoğun bakıma sevk edilen ve/ veya hastane içi vefat eden hastalar karşılaştırıldığında da yoğun bakıma sevk edilen hastalar ve vefat eden hastaların geliş SpO2 düzeyleri servisten sağ olarak taburcu edilen hastalara oranla düşüktü ($p<0,001$). Yapılan bir çalışmada parmak ucu saturasyon değeri %90 altında olan hastalarda mortalitenin arttığı

gösterilmiş olup bizim çalışmamızda da hastaların saturasyon değeri düştükçe mortalite anlamlı olarak artmıştır (p=0,01).[66]

Servisten sağ olarak taburcu edilen hastaların toplam hastane yatış gün sayısı yoğun bakıma sevk edilen ve vefat eden hastalara göre anlamlı olarak düşüktür. Bu da gösteriyor ki yatış süresi uzadıkça yoğun bakıma gidiş ve mortalitede artış gözlenmektedir (p<0,001). Çalışmamızda elde edilen bu sonuç, vefat eden hasta grubunun %95'inin yoğun bakıma sevk sonrası vefat etmiş olduğu düşünüldüğünde, uzamış yatış süresinin yoğun bakıma gidiş ve mortalite ile ilişkisi olduğunun gösterildiği yaklaşık 70 bin hastanın değerlendirmeye alındığı bir derleme çalışması ile paraleldir.[67]

99 hasta ile yapılmış olan bir çalışmada hastaların göğüs görüntülemeleri incelenmiş olup %75'inde bilateral pnömoni saptanmış olup %14'ünde ise multiple yaygın beneklenme ve buzlu cam opasiteleri saptanmıştır.[64] Ağır ve kritik hasta gruplarında hastaların çoğunda akciğer lobları multiple olarak tutulmaktadır (5 lob).[68] Çalışmamızda da toraks BT tutulum şiddeti %50 üstünde olan hastaların mortalitesi tutulum şiddeti %50'nin altında olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,01).

2699'u ağır hasta grubunda olmak üzere toplam 10948 hastanın incelendiği 24 çalışmalık bir meta-analize göre komorbid hastalık bulunması Covid-19 enfeksiyonunun şiddetini ve ybü'ye gidiş oranını arttırırken mortalite üzerinde anlamlı bir fark yaratmamıştır.[69] Buna karşın yapılan başka bir çalışmada kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek yetmezliği ve kanser hastalarında ölüm oranının anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür.[70] Çalışmamızda ise kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği ve solid organ malinitesi öyküsü olan hastalarda mortalite anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla p<0,001, p=0,014, p=0,001,p= 0,017). Ek olarak çalışmamıza göre hastalarda herhangi bir komorbid hastalık bulunması yoğun bakıma gidişin üzerine etki etmezken, kardiyovasküler hastalığı bulunanların yarısından fazlasının ybü'ye gittiği görülmüştür. Ayrıca tek başına kronik böbrek yetmezliğinin yoğun bakıma gidiş riskini arttırdığı görülmüştür (p=0,048).

Yapılan bir meta-analizde plasebo ile karşılaştırıldığında Covid-19 nedeniyle anakinra verilen grupta mortalitede azalma görülmüş olsa da anakinra ve tosilizumabın

mortalite ile ilişkisinin karşılaştırılmalı olarak incelendiği başka bir meta-analize göre prospektif çalışmalarda tosilizumab kullanılan hastaların göreceli mortalite riskinin anakinra kullananlara göre daha düşük olduğu görülmüştür.[60, 71]

143 hasta ile yapılan bir çalışmada ise hastalar üç gruba ayrılmış olup ilk grup 74 hastadan oluşan pulse şeklinde metilprednizolon alan 74 hasta, ikinci grup pulse metilprednizolon sonrası tosilizumab verilen 59 hasta, üçüncü grup ise anakinra verilen 10 hastadan oluşmaktadır ve çalışma sonucunda anakinra alan grupta mortalite pulse steroid ve pulse steroid sonrası tosilizumab alan gruplara göre daha düşük görülmüştür.[72] Kısa süreli (3-5 gün) ve yüksek doz metilprednizolon tedavisi ise ağır hastalık grubunda düşük doz deksametazon tedavisine göre mortalitede anlamlı olarak düşüş sağlamıştır.[73] 84 hastanın bulunduğu çok merkezli bir kohort çalışmasına göre ise sitokin fırtınasındaki hastalarda uygulanan subkutan anakinra (beraberinde IVIG uygulanmış) ile intravenöz tosilizumab tedavisi arasında mortalite, entübasyon oranı, hastane yatış süresi ve yoğun bakıma gidiş oranı arasında anlamlı herhangi bir fark görülmemiştir.[5] Yapılan başka bir retrospektif çalışmada ise tosilizumab ve pulse steroid kombinasyon tedavisi ile yalnız pulse steroid tedavisinin benzer oranlarda mortaliteyi düşürdüğü görülmüştür.[74]

Çalışmamızda 250 kişilik yalnızca 250 mg metilprednizolon pulse tedavisi alan hasta, 33 kişilik anakinra tedavisi verilen hasta ve 19 kişilik tosilizumab tedavisi verilen hasta grupları bulunmakta olup bu üç grup karşılaştırıldığında mortalite üzerinde herhangi bir fark görülmemiştir. Bu üç grup birbiri ile yoğun bakıma gidiş, toplam hastane yatış süresi ve yoğun bakımda yatış süresi açısından karşılaştırıldığında sonuçlar benzer görülmüş olup aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Kadın ve erkek hastalar karşılaştırıldığında ise pulse steroid sonrası anakinra verilen kadın hastalarda ve yalnız tosilizumab verilen kadın hastalarda hastane içi vefat oranı düşük gözlenmişken, pulse steroid sonrası anakinra verilen kadın hastalarda yoğun bakımdan sağ taburcu olma oranı yüksek gözlenmiştir ($p=0,012$).

44-59 yaş grubunda tedavide kullanılan ajan çeşitleri arasında mortalite üstünde anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,009$). Pulse steroid sonrası anakinra verilen ve

pulse steroid sonrası tosilizumab verilen hastaların yoğun bakımdan sağ taburculuk oranı daha yüksektir.

Anakinra, servis ya da yoğun bakımdan sağ olarak taburcu edilmiş grupta hasta başı ortalama 26 adet kullanılmışken vefat grubunda ortalama yaklaşık 18 adet kullanılmıştır. Tedavide kullanılan toplam anakinra adet sayısı ile mortalite arasında anlamlı ilişki yoktur.

Pulse steroid grubunda sağ olarak taburcu olan hastalarda ajan başlangıç günü hastaneye yatışın ortalama 3,8. günü olup hastane içi vefat eden hastalarda ortalama 3,3. gündür. Anakinra ve tosilizumab gruplarında ise sırasıyla sağ gruplarda ajan başlangıç günü ortalamaları 6,2 ve 4,3'tür. Bu bağlamda pulse steroid ve anakinra gruplarında tedaviye başlangıç günü ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken tosilizumab kullanılan hastalarda tedaviye erken başlanması ile mortalitede anlamlı derecede azalma görülmüştür (p=0,011). Tosilizumabın hastane eczanesinden temin edilebilmesi fakat anakinranın hastane eczanesinden temin edilememesi ve endikasyon dışı ilaç başvurusu sürecindeki prosedürler nedeniyle tosilizumab başlanan hastaların ajana başlangıç günlerinin anakinradan daha erken olması sonucunun ortaya çıkması muhtemeldir.

Ajan tedavi süreleri karşılaştırıldığında ise vefat edenlerin asıl ajanla (pulse ile kombine anakinra ve tosilizumab tedavilerinde asıl ajan anti-sitokin ajan olarak seçilmiştir.) tedavi süresi servisten sağ olarak taburcu olanlarda daha düşüktür (p=0,017).

4663 hastanın dahil olduğu bir derleme ve meta-analiz çalışmasında crp ve ldh seviyelerindeki artış ile lenfopenideki derinleşme hastalığın şiddeti ile ilişkili görülmüştür.[75] Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarda da ölen hastaların crp ve ldh değerlerindeki artış iyileşerek taburcu edilen hastaların değerlerine göre belirgindir (sırasıyla p<0,001, p<0,001). Bunun yanında ölen hastaların lenfosit değerlerindeki ilk başvuru ve son laboratuvar sonuçları arasındaki farka bakıldığında lenfopeni ölüm grubunda anlamlı düzeyde derinleşmiştir (p<0,001).

Lökositoz ile mortalite ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada hayatını kaybeden hastaların beyaz küre sayısı, hayatta kalan hastaların beyaz küre sayısına oranla yüksek

bulunmuştur.[76] Yaptığımız çalışmada da ölen hastaların yatış süresi boyunca lökosit sayılarındaki artış oranı iyileşen hasta grubuna göre daha fazladır (p=0,019).

Ağır hastalığın güçlü belirteçlerinden bir diğeri de trombositopenidir ve covid hastalarında trombosit sayısındaki düşüş prognozu kötü etkilemektedir.[77] Çalışmamızın vefat grubundaki hastaların başvuru ve çıkış tetkik sonuçları arasındaki ortalama fark göz önüne alındığında bu gruptaki hastaların trombosit sayısındaki düşme görülmekte olup sağ grubun başvuru ve çıkış trombosit tetkikleri arasındaki fark ile karşılaştırıldığında mortalite üstünde anlamlı bir fark görülmektedir (p<0,001).

Covid-19 enfeksiyonuna bağlı sitokin fırtınası ve mas tablosunda artan crp, ferritin ve d-dimer seviyelerinin hastalığın progresyonu ve prognozu ile ilgili güçlü birer gösterge olarak kabul edildiği bilinmektedir.[78, 79] Çalışmamızda da crp, ferritin ve d-dimer seviyelerinin başvuru ve çıkış tetkikleri analiz edildiğinde ölen hastaların iyileşen gruptaki hastalardan daha fazla artış yaşadığı gözlenmiştir.

4659 hastalık bir derleme ve meta-analiz çalışmasından elde edilen sonuçlara göre artmış kreatinin ve alt değerleri ile düşen albümin değerleri mortalite ile ilişkili görülmüştür.[80] Bir negatif akut faz reaktanı olan, nutrisyon durumunu ve karaciğer fonksiyon kapasitesini de gösteren albümin yaptığımız çalışmada iyileşerek taburcu olan ve ölen hastaların hepsinde başvuru anına göre düşse de birbiri ile karşılaştırıldığında ölüm grubunda anlamlı ölçüde daha fazla düştüğü görülmektedir (p<0,001).[81] Covid-19 sonrası hayatta kalan ve hayatını kaybeden hastalar arasında yapılan bir başka çalışmada ast-alt değerlerindeki ciddi artışın mortalite ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir.[82] Yaptığımız çalışmada da ölüm grubundaki hastaların ilk başvuru ile son kreatinin ve ast-alt değerleri analiz edildiğinde artış saptanmıştır (sırasıyla p=0,013, p<0,001, p=0,031).

Hafif-orta şiddette hasta grubu ile ağır hasta grubu karşılaştırıldığında hastalık şiddetlendikçe serum kalsiyumunda düşüş görülmüştür. Kalsiyum Covid-19'da hastalığın şiddeti ve prognoz üzerine güçlü bir indikatör olarak düşünülmeye başlanmıştır.[83] Serum kalsiyumundaki düşüşün mortalite, yoğun bakıma gidiş ve hastane yatış süresi üzerinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.[84] Çalışmamızdaki hasta grupları karşılaştırıldığında da vefat grubunda hastaların son

kalsiyum seviyesinde gelişlerine göre düşüş görülmekte olup bu düşüş sağ olan gruba göre anlamlıdır ($p<0,001$).

Limitasyonlar: Çalışmamız retrospektif ve tek merkezlidir. Hastaların anamnezlerine sistemden ulaşılmış olup hasta beyanları esas alınmıştır. Hastane eczanesinde anakinra bulunmadığından temini eczacılar birliğinden yapılmış olup hasta yakınlarına verilen reçete ile hasta yakınları tarafından teslim alınmıştır. Bu da bu gruptaki hastaların tedavi başlangıç gününü muhtemel olarak etkilemiş olabilir.

6. SONUÇ

Covid-19 pnömonisi nedeniyle tüm dünyada milyonlarca kayıp verilmiş olup bu pandeminin tüm ülkelerde doğurduğu tıbbi, ekonomik ve sosyal sonuçlar nedeniyle ağır hastalık açısından yüksek riskteki hastaların erken dönemde tespit edilip en efektif tedavi rejimlerinin uygulanması mühimdir.

Yaptığımız bu çalışmada Covid-19 pnömonisi nedeniyle hastaneye yatmış ağır hasta grubunda kullanılan 250 mg metilprednizolon, anakinra ve tosilizumab tedavilerinden hangisinin mortalite üzerinde daha etkin olduğunu saptamaya çalıştık. Üç ajanın da istatistiksel olarak oksijen ihtiyacı mevcut olan hastalarda kullanıldığını gözlemledik.

Tedavide yüksek doz metilprednizolon, anakinra ya da tosilizumab kullanılması gereken ağır hastalık sonucu yoğun bakıma sevk edilme ve ölüm oranlarını arttıran risk faktörleri ileri yaş, toraks BT'de yüzde elliden daha fazla tutulum olması, geliş parmak ucu oksijen saturasyonunun düşük olması, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, kardiyovasküler ve nörolojik hastalık öyküsü ile solid organ malignitesi öyküsü bulunması olarak belirlenmiştir. Erkek hastaların kadın hastalara göre daha fazla ağır hastalık geçirdiği ve anti-sitokin ihtiyacının daha fazla olduğu da görülmektedir.

Pulse steroid, anakinra ve tosilizumab tedavilerinin yoğun bakıma gidiş, hastane yatış süresi ve mortalite üstünde farklarının olmadığı görülmüştür. Tedavi süresi kısaldıkça prognoz ve mortalite anlamlı olarak kötüleşmiştir. Tosilizumabın anakinradan daha erken başlanmış olması bu grupta mortaliteyi iyileştirmiştir. Başta beyaz küre, crp, ldh, ast, ferritin ve d-dimer ölen hastaların yatışından ölümüne kadar süreçte anlamlı ölçüde daha fazla artmış olup; lenfosit ve trombosit sayısı ile kalsiyum ve albümin düzeylerinde ise ölen hastaların sağ hastalara göre yatışları boyunca anlamlı ölçüde düşme gözlenmiştir.

Covid-19 pnömonisine bağlı ağır hasta grubunda kullanılan birçok ajan olmakla birlikte hala kesin ve net olarak belirlenmiş bir tedavi algoritması yoktur. Anti-enflamatuvar ve anti-sitokin tedavilerin prognoz ya da mortalite üzerindeki

etkilerinin stardart tedavilerle veya plasebo grupları ile karşılaştırılmasının yanı sıra birbirleri arasında etkinliklerinin karşılaştırılması da oldukça önemlidir. Yalnızca klinik olarak değil maliyet farkı, ithal ajan temini ve şehir dışından ajanın getirilmesindeki olası zorluklar da düşünüldüğünde pulse steroid, anakinra ve tosilizumab tedavilerinin prognoz ve mortalite üzerindeki etkileri arasında fark var mı görmek istedik ve çalışmamız sonucunda aralarında bir fark olmadığını gösterdik.

Sonuç olarak bahsedilen risk faktörleri dikkatlice değerlendirilerek yüksek riskli hastalar çabuk tanınıp ivedilikle internasyonu yapılmalı, sonrasında sitokin fırtınası konusunda uyanık olunmalı ve anti-enflamatuvar ya da anti-sitokin tedaviler gecikmeden ağır hastalığa gidişin erken döneminde başlanarak yoğun bakıma gidiş ve ölüm riskinin önüne geçilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Xu, X., et al., *Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2.* European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2020. **47**(5): p. 1275-1280.
2. Waugh, J. and C.M. Perry, *Anakinra.* BioDrugs, 2005. **19**(3): p. 189-202.
3. Oldfield, V., S. Dhillon, and G.L. Plosker, *Tocilizumab.* Drugs, 2009. **69**(5): p. 609-632.
4. Sauñe, P.M., et al., *Methylprednisolone pulse therapy: An alternative management of severe COVID-19.* Respiratory medicine case reports, 2020. **31**: p. 101221.
5. Zantah, M., et al., *Anakinra and intravenous IgG versus tocilizumab in the treatment of COVID-19 pneumonia.* MedRxiv, 2020.
6. T.C. Sağlık Bakanlığı, *COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı* in *T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü*. 2020. p. 1-32.
7. Fehr, A., et al., *An overview of their replication and pathogenesis; section 2 genomic organization.* Methods in Molecular Biology, 2015. **1282**: p. 1-23.
8. Lange, *Coronaviruses*. 2008, Lange.
9. Harrison, A.G., T. Lin, and P. Wang, *Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis.* Trends in immunology, 2020. **41**(12): p. 1100-1115.
10. Poland, G.A., I.G. Ovsyannikova, and R.B. Kennedy, *SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates.* The Lancet, 2020. **396**(10262): p. 1595-1606.
11. Kirtipal, N., S. Bharadwaj, and S.G. Kang, *From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses.* Infection, Genetics and Evolution, 2020. **85**: p. 104502.
12. Cui, J., F. Li, and Z.-L. Shi, *Origin and evolution of pathogenic coronaviruses.* Nature Reviews Microbiology, 2019. **17**(3): p. 181-192.
13. Lu, J., et al., *COVID-19 outbreak associated with air conditioning in restaurant, Guangzhou, China, 2020.* Emerging infectious diseases, 2020. **26**(7): p. 1628.
14. Klompas, M., M.A. Baker, and C. Rhee, *Airborne transmission of SARS-CoV-2: theoretical considerations and available evidence.* Jama, 2020. **324**(5): p. 441-442.
15. Wei, J. and Y. Li, *Airborne spread of infectious agents in the indoor environment.* American journal of infection control, 2016. **44**(9): p. S102-S108.
16. Grinshpun, S., et al., *COVID-19 Patients in 752 Earlier Stages Exhaled Millions of SARS-CoV-2 per Hour.* C lin. Infect. Dis, 2020. **753**.
17. Lednicky, J., et al., *Viable SARS-CoV-2 in the air of a hospital room with COVID-19 patients. medRxiv.* Preprint posted online, 2020. **4**.
18. Chu, D.K., et al., *Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis.* The lancet, 2020. **395**(10242): p. 1973-1987.

19. Cai, J., et al., *Indirect virus transmission in cluster of COVID-19 cases, Wenzhou, China, 2020.* Emerging infectious diseases, 2020. **26**(6): p. 1343.
20. Meyerowitz, E.A., et al., *Transmission of SARS-CoV-2: a review of viral, host, and environmental factors.* Annals of internal medicine, 2021. **174**(1): p. 69-79.
21. Zeng, H., et al., *Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia.* Jama, 2020. **323**(18): p. 1848-1849.
22. Kimberlin, D.W. and S. Stagno, *Can SARS-CoV-2 infection be acquired in utero?: more definitive evidence is needed.* Jama, 2020. **323**(18): p. 1788-1789.
23. Chambers, C., et al., *Evaluation for SARS-CoV-2 in breast milk from 18 infected women.* Jama, 2020. **324**(13): p. 1347-1348.
24. Spatz, D.L., et al., *Promoting and protecting human milk and breastfeeding in a COVID-19 world.* Frontiers in pediatrics, 2021. **8**: p. 1000.
25. Gu, J., B. Han, and J. Wang, *COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal–oral transmission.* Gastroenterology, 2020. **158**(6): p. 1518-1519.
26. Wang, W., et al., *Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens.* Jama, 2020. **323**(18): p. 1843-1844.
27. Liu, Y., et al., *Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals.* Nature, 2020. **582**(7813): p. 557-560.
28. Li, D., et al., *Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019.* JAMA network open, 2020. **3**(5): p. e208292-e208292.
29. Qiu, L., et al., *SARS-CoV-2 is not detectable in the vaginal fluid of women with severe COVID-19 infection.* Clinical Infectious Diseases, 2020. **71**(15): p. 813-817.
30. Hogan, C., B. Stevens, and M. Sahoo, *High frequency of SARS-CoV-2 RNAemia and association with severe disease. medRxiv.* Preprint posted online, 2020. **1**.
31. Fajnzylber, J., et al., *SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality.* Nature communications, 2020. **11**(1): p. 1-9.
32. He, X., et al., *Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19.* Nature medicine, 2020. **26**(5): p. 672-675.
33. Pongpirul, W.A., et al., *Clinical course and potential predictive factors for pneumonia of adult patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a retrospective observational analysis of 193 confirmed cases in Thailand.* PLoS neglected tropical diseases, 2020. **14**(10): p. e0008806.
34. Cordon-Cardo, C., et al., *COVID-19: staging of a new disease.* Cancer Cell, 2020. **38**(5): p. 594-597.
35. Gandhi, M., D.S. Yokoe, and D.V. Havlir, *Asymptomatic transmission, the Achilles' heel of current strategies to control Covid-19.* 2020, Mass Medical Soc. p. 2158-2160.
36. McGonagle, D., et al., *The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease.* Autoimmunity reviews, 2020. **19**(6): p. 102537.

37. T.C. Sağlık Bakanlığı, *COVİD-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) ANTİSİTOKİN-ANTİİNFLAMATUAR TEDAVİLER, KOAGÜLOPATİ YÖNETİMİ*, in *T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü*. 2020. p. 1-18.
38. T.C. Sağlık Bakanlığı, *COVİD-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) ERİŞKİN HASTA TEDAVİSİ* in *T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü*. 2022. p. 1-20.
39. Fung, T.S. and D.X. Liu, *Human coronavirus: host-pathogen interaction.* Annual review of microbiology, 2019. **73**: p. 529-557.
40. De Wit, E., et al., *SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses.* Nature Reviews Microbiology, 2016. **14**(8): p. 523-534.
41. WHO, *Middle East respiratory syndrome coronavirus*. 2020, World Health Organization.
42. Wu, F., et al., *A new coronavirus associated with human respiratory disease in China*. Nature, 2020. **579**(7798): p. 265-269.
43. Stasi, C., et al., *Treatment for COVID-19: An overview.* European journal of pharmacology, 2020. **889**: p. 173644.
44. Center, J.H.C.R., *COVID-19 dashboard. JHU* 2021, Johns Hopkins Coronavirus Resource Center: https://coronavirus.jhu.edu/map.html
45. Lei, J., et al., *CT imaging of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia.* Radiology, 2020. **295**(1): p. 18-18.
46. Ai, T., et al., *Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases.* Radiology, 2020. **296**(2): p. E32-E40.
47. CDC, *Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19)*. 2021, Centers For Disease Control And Prevention.
48. Burian, E., et al., *Intensive care risk estimation in COVID-19 pneumonia based on clinical and imaging parameters: experiences from the Munich cohort.* Journal of clinical medicine, 2020. **9**(5): p. 1514.
49. Joshi, S., et al., *Role of favipiravir in the treatment of COVID-19.* International Journal of Infectious Diseases, 2021. **102**: p. 501-508.
50. Fischer, W.A., et al., *A Phase 2a clinical trial of Molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus.* Science translational medicine, 2021. **14**(628): p. eabl7430.
51. Arribas, J.R., et al., *Randomized trial of molnupiravir or placebo in patients hospitalized with Covid-19.* NEJM Evidence, 2022. **1**(2): p. EVIDoa2100044.
52. Boretti, A., *Favipiravir use for SARS CoV-2 infection.* Pharmacological Reports, 2020. **72**(6): p. 1542-1552.
53. Lin, H.X.J., et al., *Remdesivir in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment: a review of evidence.* Infection, 2021. **49**(3): p. 401-410.
54. Ansems, K., et al., *Remdesivir for the treatment of COVID-19.* Cochrane Database of Systematic Reviews, 2021(8).
55. WHO, *WHO recommends against the use of remdesivir in COVID-19 patients*. 2020.

56. Fröhlich, G.M., et al., *Impact of oral anticoagulation on clinical outcomes of COVID-19: a nationwide cohort study of hospitalized patients in Germany.* Clinical Research in Cardiology, 2021. **110**(7): p. 1041-1050.
57. Focosi, D., et al., *Convalescent plasma therapy for COVID-19: state of the art.* Clinical microbiology reviews, 2020. **33**(4): p. e00072-20.
58. Pourahmad, R., B. Moazzami, and N. Rezaei, *Efficacy of plasmapheresis and immunoglobulin replacement therapy (IVIG) on patients with COVID-19.* SN Comprehensive Clinical Medicine, 2020. **2**(9): p. 1407-1411.
59. National Institutes of Health, *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines*. 2022.
60. Kyriazopoulou, E., et al., *Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis.* The Lancet Rheumatology, 2021. **3**(10): p. e690-e697.
61. Wei, Q., et al., *Tocilizumab treatment for COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis.* Infectious diseases of poverty, 2021. **10**(1): p. 1-17.
62. Singh, D., V. Kumar, and M. Kaur, *Classification of COVID-19 patients from chest CT images using multi-objective differential evolution–based convolutional neural networks.* European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2020. **39**(7): p. 1379-1389.
63. Ortolan, A., et al., *Does gender influence clinical expression and disease outcomes in COVID-19? A systematic review and meta-analysis.* International Journal of Infectious Diseases, 2020. **99**: p. 496-504.
64. Chen, N., et al., *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.* The lancet, 2020. **395**(10223): p. 507-513.
65. Gallo Marin, B., et al., *Predictors of COVID-19 severity: a literature review.* Reviews in medical virology, 2021. **31**(1): p. 1-10.
66. Mejía, F., et al., *Oxygen saturation as a predictor of mortality in hospitalized adult patients with COVID-19 in a public hospital in Lima, Peru.* PloS one, 2020. **15**(12): p. e0244171.
67. Serafim, R.B., et al., *Clinical course and outcomes of critically ill patients with COVID-19 infection: a systematic review.* Clinical Microbiology and Infection, 2021. **27**(1): p. 47-54.
68. Feng, Y., et al., *COVID-19 with different severities: a multicenter study of clinical features.* American journal of respiratory and critical care medicine, 2020. **201**(11): p. 1380-1388.
69. Liu, H., et al., *Comorbid chronic diseases are strongly correlated with disease severity among COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis.* Aging and disease, 2020. **11**(3): p. 668.
70. Sanyaolu, A., et al., *Comorbidity and its impact on patients with COVID-19.* SN comprehensive clinical medicine, 2020. **2**(8): p. 1069-1076.
71. Khan, F.A., et al., *Systematic review and meta-analysis of anakinra, sarilumab, siltuximab and tocilizumab for COVID-19.* Thorax, 2021. **76**(9): p. 907-919.

72. Aomar-Millán, I.F., et al., *Anakinra after treatment with corticosteroids alone or with tocilizumab in patients with severe COVID-19 pneumonia and moderate hyperinflammation. A retrospective cohort study.* Internal and emergency medicine, 2021. **16**(4): p. 843-852.
73. Hasan, S.S., et al., *Does methylprednisolone reduce the mortality risk in hospitalized COVID-19 patients? A meta-analysis of randomized control trials.* Expert review of respiratory medicine, 2021. **15**(8): p. 1049-1055.
74. Van den Eynde, E., et al., *Corticosteroids and tocilizumab reduce in-hospital mortality in severe COVID-19 pneumonia: A retrospective study in a Spanish hospital.* Infectious Diseases, 2021. **53**(4): p. 291-302.
75. Zhang, Z.-L., et al., *Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis.* Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation, 2020. **80**(6): p. 441-447.
76. Sayad, B., et al., *Leukocytosis and alteration of hemoglobin level in patients with severe COVID-19: Association of leukocytosis with mortality.* Health science reports, 2020. **3**(4).
77. Lippi, G., M. Plebani, and B.M. Henry, *Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis.* Clinica chimica acta, 2020. **506**: p. 145-148.
78. Pourbagheri-Sigaroodi, A., et al., *Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis.* Clinica chimica acta, 2020. **510**: p. 475-482.
79. Para, O., et al., *Ferritin as prognostic marker in COVID-19: the FerVid study.* Postgraduate medicine, 2022. **134**(1): p. 58-63.
80. Tian, W., et al., *Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis.* Journal of medical virology, 2020. **92**(10): p. 1875-1883.
81. Don, B.R. and G. Kaysen. *Poor nutritional status and inflammation: serum albumin: relationship to inflammation and nutrition*. in *Seminars in dialysis*. 2004. Wiley Online Library.
82. Boregowda, U., et al., *Serum activity of liver enzymes is associated with higher mortality in COVID-19: a systematic review and meta-analysis.* Frontiers in medicine, 2020: p. 431.
83. Zhou, X., et al., *Low serum calcium: a new, important indicator of COVID-19 patients from mild/moderate to severe/critical.* Bioscience reports, 2020. **40**(12).
84. Alemzadeh, E., et al., *The effect of low serum calcium level on the severity and mortality of Covid patients: A systematic review and meta-analysis.* Immunity, Inflammation and Disease, 2021. **9**(4): p. 1219-1228.