



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AĞIR COVID-19 PNÖMONİSİ TANISI ALAN
HASTALARDA SİTOKİN ADSORBSİYON KOLONU
UYGULAMASININ KLİNİK VE BİYOKİMYASAL
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Burak ERBAĞCI
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Gülseren ELAY**

TEMMUZ 2021

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AĞIR COVID-19 PNÖMONİSİ TANISI ALAN
HASTALARDA SİTOKİN ADSORBSİYON KOLONU
UYGULAMASININ KLİNİK VE BİYOKİMYASAL
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Burak ERBAĞCI
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Gülseren ELAY**

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tezin Adı: AĞIR COVID-19 PNÖMONİSİ TANISI ALAN HASTALARDA SİTOKİN ADSORBSİYON KOLONU UYGULAMASININ KLİNİK VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ

DR. BURAK ERBAĞCI

13.07.2021

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza).....
Prof. Dr. Can DEMİREL
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza)
Prof. Dr. Murat Taner GÜLŞEN
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Doç. Dr. Gülseren ELAY
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof.Dr. Murat Taner GÜLŞEN
2. Doç.Dr. Gülseren ELAY
3. Dr.Öğr.Üyesi Nimet YILMAZ
4. Doç.Dr. A.Emre YILDIRIM
5. Prof.Dr. Vahap OKAN

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasının her aŐamasında bana yol gosteren, bilgi ve deneyimlerini aktaran kıymetli hocam, tez danıŐmanım sayın Dr. Öğr. Üyesi Gülseren ELAY'a gösterdiği anlayıŐlı tavırdan dolayı teŐekkürü borç bilirim.

Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Murat Taner GÜLŞEN'in Őahsında tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve her zaman beraber çalıŐmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma Őükranlarımı sunarım.

Tez çalıŐmam sırasında destek ve katkılarından dolayı Hematoloji Bilim Dalı'ndan değerli hocamız Prof. Dr. Vahap OKAN'a, Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Dr. Öğr. Gör. Tanyeli KAZAZ'a ilgilerinden ve desteklerinden dolayı teŐekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca desteklerini benden esirgemeyen, beni bugünlere getiren aileme teşekkür ederim.

Dr. Burak ERBAĞCI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET.....	IV
ABSTRACT	V
KISALTMALAR	VI
TABLO LİSTESİ	VIII
ŞEKİL LİSTESİ.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Covid-19.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Etiyoloji.....	3
2.1.3. Bulaş.....	3
2.1.4. Patofizyoloji	5
2.1.5. Klinik	7
2.1.6. Laboratuvar Bulguları	7
2.1.7. Görüntüleme Bulguları.....	8
2.1.8. Tanı	9
2.1.9. Farmakolojik Tedavi	10
2.1.9.1. Hidroksiklorokin	10
2.1.9.2. Favipravir	10
2.1.9.3. Lopinavir/Ritonavir.....	10
2.1.9.4. Remdesivir	10
2.1.9.5. Kortikosteroidler	11
2.1.9.6. IL-6 Reseptör Antagonistleri.....	11
2.1.9.7. IL-1 Reseptör Antagonistleri.....	11
2.1.10. Renal Replasman Tedavisi (RRT)	12
2.1.10.1 Sürekli Venovenöz Hemofiltrasyon	12
2.1.10.2 Sürekli Venovenöz Hemodiyafiltrasyon	12
2.1.10.3. Sürekli Arteriyovenöz Hemofiltrasyon	12
2.1.10.4. Sürekli Arteriyovenöz Hemodiyaliz	12

2.1.10.5. Membranlar	13
2.1.10.6. Replasman Sıvıları	13
2.1.11. Renal Replasman Tedavisi Komplikasyonları	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	15
3.1. Araştırmanın Türü	15
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	15
3.3. Çalışmanın Dizaynı ve Hasta Özellikleri	15
3.4. Araştırma Planı ve Takvimi	17
3.5. İstatistiksel Analiz	17
3.6. Etik Kurul Onayı	18
4. BULGULAR	19
4.1. Hastaların Genel Özellikleri	19
4.2. Hastaların Aldıkları Tedaviler	20
4.3. Hastaların Sitokin Adsorbsiyon Kolonu Uygulaması Öncesi Değerleri	21
4.4. Hastaların Sitokin Adsorbsiyon Kolonu Uygulaması Sonrası Değerleri	22
4.5. Hastaların Sağkalım Analizi	26
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	33
KAYNAKLAR	34

ÖZET

Ağır Covid-19 Pnömonisi Tanısı Alan Hastalarda Sitokin Adsorbsiyon Kolonu Uygulamasının Klinik ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi

Dr. Burak ERBAĞCI

Uzmanlık Tezi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Gülseren ELAY
2021

Amaç: Çalışmamızda ağır Covid-19 pnömonisi tanısı alan hastalarda sitokin adsorbsiyon kolonu uygulamasının klinik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi, ölüm ve kısa süreli sağkalım ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları 16 yataklı Covid-19 Yoğun Bakım Ünitesi'nde (YBÜ) 01.04.2020 ile 31.12.2020 tarihleri arasında, 18 yaş üstü, yaşam beklentisi 48 saatin üzerinde olan, PCR testi ile Covid-19 tanısı aldıktan sonra 24 saat içerisinde ağır Covid-19 pnömonisi nedeniyle yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalar değerlendirilmiştir. Bu hastalar içerisinde akut böbrek yetmezliği olan ve bu nedenle sürekli renal replasman tedavisi (SRRT) alan hastalardan sitokin fırtınası gelişen ve sitokin adsorbsiyon kolonu (Cytosorb®) uygulaması yapılan 30 hasta araştırmaya dahil edilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro Wilk testi ile test edilmiştir. Analizlerde SPSS 22,0 Windows versiyon paket programı kullanılmıştır. $P < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir. Yaşam sürelerinin tahmini için Kaplan Meier yöntemi kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 58 (19 -84) olarak tespit edildi. Hastaların 23'ü (% 76,3) erkek olup 7 hasta (% 23,7) kadındı. Hastaların yoğun bakım ünitesinde ortalama yatış günü $18,62 \pm 11,56$ olarak hesaplanmıştır. APACHE 2 Skoru ortalama $19,5 \pm 7,52$, SOFA skoru ortalama $11,25 \pm 3,15$ olarak bulunmuştur. Hastaların pH değerleri incelendiğinde YBÜ'ye yatış anı ve yatışın 24. Saatindeki ölçümler arasından anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,008$). Elektrolitler incelendiğinde YBÜ'ye yatış anı ve yatışın 24. saatindeki potasyum, magnezyum, fosfor ölçümleri arasında anlamlı ilişki izlenmiştir ($p=0,008$) ($p=0,001$) ($p=0,014$). Böbrek fonksiyonlarına bakıldığında üre ve kreatinin ölçümlerinin YBÜ'ye yatış anı ve yatışın 24. saatindeki değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,001$) ($p=0,001$).

Sonuç: Çalışmaya alınan hastaların hemodinamik parametreleri (kan basıncı, vazotropik inotrop skoru) YBÜ'ye yatış ve 24. saatindeki düzeyleri kendi içinde kıyaslandığında anlamlı farklılık görülmemiştir. Etkin SRRT sonrası asidoz ve elektrolit imbalansı düzelmiş olup inflamatuvar sitokinlerin vücuttan uzaklaştırılması sonrası akut faz reaktanlarında gerileme göze çarpmıştır. Hemogram parametrelerine bakıldığında lökosit ve trombosit düzeyleri antibiyotik tedavi ve inflamatuvar yanıtın bastırılmasına sekonder olarak gerilemiştir

Anahtar Kelimeler: Renal replasman tedavisi, COVID-19, Cytosorb®, pnömoni

ABSTRACT

Effect of Adsorption Column Application on Clinical and Biochemical Parameters in Patients Diagnosed with Severe Covid-19 Pneumonia

Dr. Burak ERBAĞCI

Uzmanlık Tezi

Department of Internal Medicine

Thesis advisor: Dr. Öğr. Üyesi Gülseren ELAY
2021

Aim: Effect of cytokine adsorption column application on clinical and biochemical parameters, and its relationship with death and short-term survival in patients diagnosed with severe Covid-19 pneumonia were evaluated.

Materials and Methods: The study was carried out in Gaziantep University Şahinbey Research and Application Hospital Internal Medicine 16-bed Covid-19 Intensive Care Unit (ICU) between 01.04.2020 and 31.12.2020, over 18 years old, with a life expectancy above 48 hours, diagnosed with Covid-19 by PCR test positivity. Thirty patients with acute renal failure who were admitted to the intensive care unit due to severe Covid-19 pneumonia within 24 hours and who received continuous renal replacement therapy (CRRT) for this reason, who developed cytokine storm and who underwent cytokine adsorption column (Cytosorb®) application were included in the study. The conformity of the numerical variables to the normal distribution was tested with the Shaphiro Wilk test. SPSS 22.0 Windows version package program was used in the analysis. $P < 0.05$ was considered significant. Kaplan Meier method was used to estimate the lifespan.

Results: The mean age of the patients in the study was 58 (19 -84). Twenty-three (76.3%) of the patients were male and 7 patients (23.7%) were female. The mean hospitalization day of the patients in the intensive care unit was calculated as 18.62 ± 11.56 . The mean APACHE 2 score was 19.5 ± 7.52 , and the SOFA score was 11.25 ± 3.15 on average. When the pH values of the patients were examined, a significant correlation was found between the measurements at the time of admission to the ICU and the measurements at the 24th hour of hospitalization ($p=0.008$). When the electrolytes were examined, a significant correlation was observed between the measurements of potassium, magnesium and phosphorus at the time of admission to the ICU and at the 24th hour of admission ($p=0.008$) ($p=0.001$) ($p=0.014$). When the kidney functions were examined, a significant correlation was found between the values of urea and creatinine measurements at the time of admission to the ICU and at the 24th hour of admission ($p=0.010$) ($p=0.001$).

Conclusion: When the hemodynamic parameters (blood pressure, vasotropic inotrope score) of the patients in the study were compared within themselves, there was no significant difference between the levels of admission to the ICU and that of 24th hour. Acidosis and electrolyte imbalance improved after effective CRRT, and acute phase reactants regressed after removal of inflammatory cytokines from the body. Considering the hemogram parameters, leukocyte and thrombocyte levels improved secondary to antibiotic treatment and suppression of the inflammatory response.

Keywords: Renal replacement therapy, COVID-19, Cytosorb®, pneumonia

KISALTMALAR

ABH	: Akut Böbrek Hasarı
ACE	: Angiotensin Dönüştürücü Enzim
ALT	: Alanin Aminotransferaz
APACHE 2	: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
AST	: Aspartat Aminotransferaz
COVID-19	: Koronavirüs Hastalığı 2019
CPK	: Kreatin Fosfokinaz
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diyabetes Mellitus
HT	: Hipertansiyon
IL-1	: İnterlökin-1
IL-12	: İnterlökin-12
IL-6	: İnterlökin-6
KVH	: Kardiyovasküler Hastalıklar
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MCP1	: Monosit Kemotaktif Protein
MERS	: Middle East Respiratory Syndrome
MIP1A	: Makrofaj İnflamatuar Protein 1A
MV	: Mekanik Ventilasyon
PEEP	: Pozitif Ekspiryum Sonu Basıncı
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
rRT-PCR	: Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS NCOV-2	: Severe Acute Respiratory Syndrome Novel Coronavirüs 2
SARS	: Severe Acute Respiratory Syndrome

SOFA	: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru
SRRT	: Sürekli Renal Replasman Tedavisi
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü Alfa
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: DSÖ güncel verileri (28 Haziran 2021).....	4
Tablo 2: Hastaların genel özellikleri	19
Tablo 3: Hastaların yoğun bakım ünitesinde yatarken aldıkları tedaviler	20
Tablo 4: Sitokin adsorbsiyon kolonu uygulaması öncesi parametreler	21
Tablo 5: Sitokin adsorbsiyon kolonu uygulaması öncesi laboratuvar değerleri	22
Tablo 6: İşlem sonrası 24. Saate ait parametreler	23
Tablo 7: İşlem sonrası 24. Saate ait laboratuvar değerleri	23
Tablo 8: Başlangıç ve 24. Saate ait değerlerde anlamlı fark olan ve dikkate değer parametreler.....	26
Tablo 9: Hastaların sağkalım analizi.....	27
Tablo 10: 30 günlük takip sonrası toplam ölüm ve sağkalım değerleri	27

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Koronavirüsün şematik görünümü	4
Şekil 2: Covid-19 patogenezi	6
Şekil 3: Covid-19 tanılı hastada radyolojik görünüm.....	9



1. GİRİŞ VE AMAÇ

İlk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde tanısı konulan koronavirüs hastalığı (COVID-19) tüm dünyaya yayılmış bir pandemi haline gelmiştir (1). Akciğer COVID-19'un ana hedef organı olup hafif üst solunum yolu enfeksiyonundan hayatı tehdit edici alt solunum yolu enfeksiyonlarına kadar değişkenlik gösteren bir yelpazede pulmoner tutulumlar mevcuttur. COVID-19 hastalarında yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ve mekanik ventilasyon (MV) gereksinimi % 5 ile % 10 arasında değişmektedir (2).

Hastalığın temel bulaş yollarının aerosol ve damlacık olduğu gösterilmiştir. Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2) yüzeylerde yaşayabildiği, plastik ve paslanmaz çelik üzerinde bulaştıktan sonra 72 saate kadar canlı kalabildiği gösterilmiştir (3). Yüzeyle direkt temas sonrası göze veya solunum yoluna taşınmasıyla bulaşabildiği bildirilmiştir (4). SARS-CoV-2 hücre içine giriş için anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE 2) reseptörünü kullanır. Virüs hücre içine girdikten sonra, konakçıda bağışıklık sisteminde oluşan reaksiyonu aşırı düzeyde tetiklemektedir. Sitokin fırtınası, pro-enflamatuar sitokinlerin aşırı ve kontrolsüz salınımını ifade eder. Akut böbrek hasarı (ABH), COVID-19 hastalarında meydana gelebilecek bir durum olup çalışmalarda sırasıyla % 10,6 ve % 14,9 oranında izlenmiştir (4,5). Bu olay kritik durumdaki COVID-19 hastalarında çoklu organ yetmezliğine gidiş açısından klinik önem arz etmektedir.

Sürekli renal replasman tedavileri (SRRT), ABH tanısı konulan şoktaki hastaların tedavisinde çeşitli avantajlar sağlamıştır. Bunların başında sürekli solüt klirensi ve ultrafiltrasyon sağlayarak normal böbrek fonksiyonlarını taklit etmesi gelir (5). Hemodinamik parametreleri dengeli olmayan ve aşırı sıvı yüklenmesi olan hastalarda en iyi tedavi şekli SRRT'dir. Kandan toksik maddelerin giderilmesini kalitatif ve kantitatif bir şekilde yaparak komplikasyonların önlenmesini sağlar. Sitokin adsorbsiyon kolonu uygulaması renal replasman tedavisine de eklenebilen ekstrakorporeal bir uygulama olup COVID-19 hastalarında sitokin fırtınası gelişmesi

durumunda uygulanabilmektedir. Hastanın sürekli ekstrakorporeal dolaşıma bağlanması nedeniyle hareket kısıtlılığı olması, işlemin güvenli bir şekilde yapılabilmesi için sedasyon gerekmesi SRRT'nin dezavantajlarını oluşturmaktadır (5).

Çalışmamızın amacı şiddetli COVID-19 pnömonisi tanısı alan yoğun bakım ünitesi hastalarında sitokin adsorbsiyon kolonu uygulamasının klinik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi, ölüm ve kısa süreli sağkalım ile ilişkisinin değerlendirilmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Covid-19

2.1.1. Tanım

COVID-19 yeni bir koronavirüsün neden olduğu ve ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde tespit edilen bir solunum yolu hastalığıdır. Hastalık oldukça bulaşıcı olup Çin'in Wuhan şehrinde 2019 'un sonunda ilk bildirilen COVID-19 vakasından bu yana, COVID-19 hızla Çin'in her yerine ve ardından dünyanın tüm ülkelerine yayılmıştır Ana semptomları ateş, kuru öksürük, yorgunluk, kas ağrısı ve nefes darlığıdır (6).

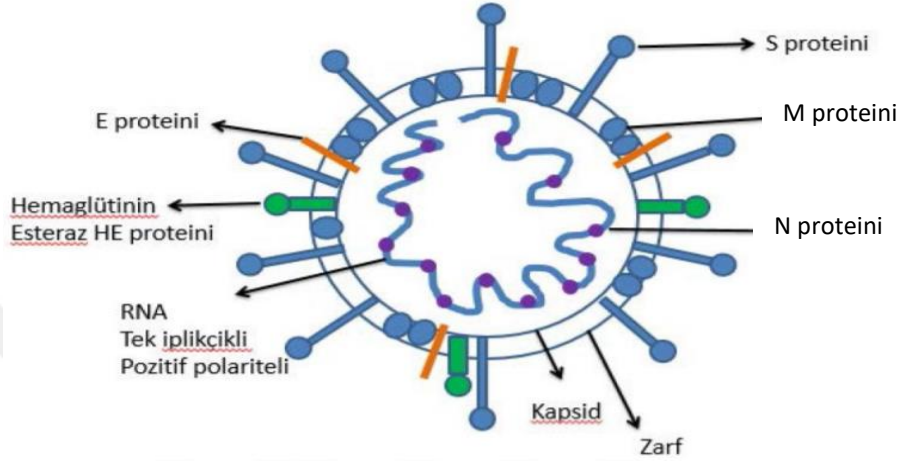
2.1.2. Etiyoloji

COVID-19 Koronavirüsler (SARS CoV-2), Coronaviridae familyasındaki Orthocoronavirinae alt familyasına ait olan tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. Orthocoronavirinae alt ailesi içinde genomu zarflı, pozitif tek sarmallı RNA ve boyutu 26 kb ila 32 kb arasında değişen virüslerdir. SARS-CoV-2 insanları ve hayvanları enfekte edebilen zarflı, tek sarmallı RNA virüstür (Betacoronavirüs). Betacoronavirüslerin neden olduğu son iki viral pnömoni salgını, şiddetli akut solunum sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome = SARS) ve Orta Doğu Solunum Sendromudur (Middle East Respiratory Syndrome = MERS). COVID-19 koronavirüsün zarf proteini insanın anjiyotensin dönüştürücü enzim II (ACE2) reseptörünü giriş reseptörü olarak tanır ve insan hücre içine girer. ACE2 reseptörü akciğer, bağırsak, böbrekler, kalp, tiroid ve yağ dokusu dahil olmak üzere birçok insan dokusunda mevcut olup virüs tercihen akciğer epitel hücrelerini ve tüm organ sistemlerini enfekte eder (7). Şekil 1'de virüsün şekli görülmektedir.

2.1.3. Bulaş

COVID-19, MERS ve SARS ile kıyaslandığında; virüsün insandan insana yayılımının damlacıkların direk ya da fekal-oral yolla temasıyla geçişi nedeniyle çok daha bulaşıcıdır ve enfekte olan yüzeylere dokunma sonrasında ağız-burun teması da

diğer bir bulaş yolu olarak bilinmektedir (8). Buna ek olarak virüsün asemptomatik ya da inkübasyon periyodundaki bireylerden de bulaşabilme ihtimalinin olması hastalığın yüksek bulaşıcılığını göstermektedir (9). COVID-19 enfeksiyonunun maruziyet sonrası 2-14 günlük bir inkübasyon periyodu olup, semptomların çoğu maruziyetten 4-5 gün sonra çıkmaktadır (10). Aşağıda 28 Haziran 2021 tarihli Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verileri Tablo 1’de gösterilmiştir (11).



Şekil 1: Koronavirüsün şematik görünümü (7)

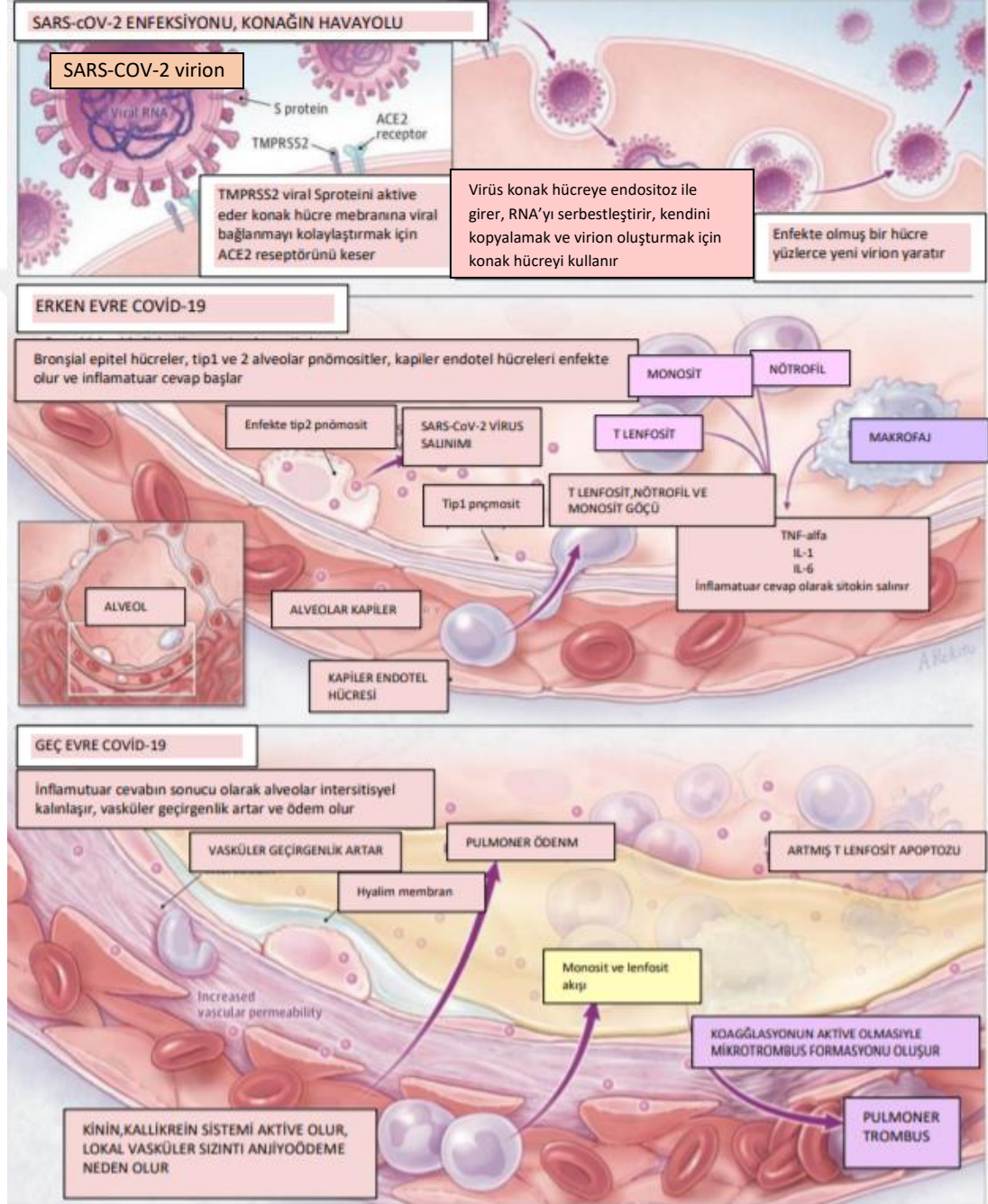
Tablo 1: DSÖ güncel verileri (28 Haziran 2021)				
İsim	Toplam Vaka Sayısı	Son 24 Saat İçerisindeki Vaka Sayısı	Toplam Ölüm Sayısı	Son 24 Saat İçerisindeki Ölüm Sayısı
Küresel	179.686.071	437.764	3.899.172	9.218
Amerika	71.448.935	215.818	1.878.358	5.105
Avrupa	55.595.648	57.126	1.178.896	994
Güneydoğu Asya	34.435.926	81.803	480.681	1.930
Doğu Akdeniz	10.827.780	34.454	214.390	493
Afrika	3.911.303	30.513	93.519	419
Batı Pasifik	3.465.715	18.050	53.315	277
Amerika Birleşik Devletleri	33.257.768	14.239	597.727	355
Hindistan	30.134.445	51.667	393.310	1.329
Brezilya	18.169.881	115.228	507.109	2.392
Fransa	5.655.376	1.796	110.001	44
Rusya	5.409.088	20.393	132.064	301
Türkiye	5.393.248	5.703	49.417	59

2.1.4. Patofizyoloji

SARS-CoV-2'nin hücelere giriş şekli bilindiği üzere SARS-CoV'a benzer şekilde ACE-2 reseptörleri üzerinden olur. ACE-2 hücre yüzeyinde bulunan ve anjiyotensin-1'i anjiyotensin-2'ye çeviren bir karboksipeptidazdır. ACE-2 reseptörleri yalnızca akciğerde değil karaciğer, böbrek, kalp, ileum ve kolonda da eksprese olmaktadır ve bu yüzden bir diğer çalışma COVID-19 hastalarının % 12'sinde miyokardiyal fonksiyon kaybıyla seyreden kardiyovasküler hastalıklar (KVH), % 7'sinde ise ABH ve gastrointestinal bulgularla seyreden klinik tablolar olduğunu belirtmiştir (12). Böbreklerde ACE-2 reseptörleri en sık proksimal tübül hücrelerinde eksprese olur böbrek hasarının muhtemel mekanizması direk renal parankim infeksiyonu kaynaklı olduğu düşünülmektedir (13). COVID-19 hastalarından alınan renal doku örneklerinde yapılan ışık mikroskopisinde akut tubuler nekroz, tübüler atrofi, vakuoler dejenerasyona bağlı küboidal epiteldeki fırçamsı sınır kaybı ve peritübüler kapillerde eritrosit agregatlarına bağlı obstrüksiyon gözlenmiş olup aynı dokuların elektron mikroskopisinde incelenmesiyle proksimal tübül epitel sitoplazması ve podositlerde SARS-CoV-2'ye ait nükleus ve eritrosit kümelenmeleri gözlenmiştir (8). Su ve ark.'nın (14) yaptığı otopsi çalışmasında COVID-19 hastalarından alınan böbrek biyopsilerinde peritübüler lümeni ve glomerüler kapillerleri tıkama eğilimi gösteren eritrosit agregatları gösterilmiştir. İnflamasyonla indüklenen eritrosit kümelenmeleri oksidatif stresi potansiyalize eder ve kompleman aktivasyonu yaratarak mikrovasküler hasara yol açar (8).

Patogeneizde düzeyi yüksek plazma inflamatuvar sitokinler (interlökinler (IL-1, IL-6, IL8, IL-12), tümör nekroz faktörü (TNF- α) ve interferon gama (IFN- γ) ve kemokinleri içeren bir sitokin fırtınası yer alır (15). Sitokin üretimine toll like reseptör (TLR) etkileşimi ve indirekt olarak hasarlı hücelerden salınan moleküller aracılık eder (15). Tip 1 interferon (IFN) sinyalinin aracılık ettiği kemoatraktan yollar ve antiviral yanıt, COVID-19 patogenezinde çok önemli görünmektedir (16). Benzer şekilde, yoğun bakım ünitelerindeki COVID-19 hastalarında IL-6, IL-2, IL-7, IL-10, IFN γ ile monosit kemotaktik protein (MCP1), makrofaj inflamatuvar protein (MIP1A) ve TNF- α plazma düzeyleri daha yüksek saptanmıştır (17). SARS-CoV-2, T lenfosit hücrelerini enfekte edip öldürdüğünde, hastalarda derin lenfopeni gelişebilir ve sonrasında viral inflamatuvar yanıt sonucunda lenfosit apoptozu ortaya çıkar ve bu

durum lenfopeniyi derinleşebilir (18). Hastalarda gelişen lenfopeni ve nötrofilinin sonucu olarak, nötrofil/lenfosit oranı artmış olup bunun hastalığın ciddiyetini öngörebileceğine dair veriler mevcuttur (19). Şekil 2’de hastalığın patogenezi aktarılmıştır (18).



Şekil 2: COVID-19 patogenezi

2.1.5. Klinik

COVID-19'da erişkinlerde semptomlar hafiften ağıra değişmekle birlikte; ateş, halsizlik, kırgınlık, öksürük, yaygın kas ağrısı ve genellikle 1 hafta içerisinde gerileyen dispne ile karakterize bir klinikle karşımıza çıkmaktadır (20). Bazı hastalarda semptomların fazik şekilde görüldüğü bildirilmiş olsa da çoğunlukla aşamalı şekilde asemptomatik halden ağır kliniğe doğru bir gidiş izler (20). Diğer yaygın semptomlar arasında halsizlik, yorgunluk, nörolojik semptomlar, baş ağrıları, ishal ve anosmi bulunmaktadır (21). Bir çalışmada yapılan çalışmalarda, hafif ve orta tutulumlu hastalar arasında koku ve tat bozuklukları ile başvuruların sayısının % 34-87 arasında değiştiği görülmüştür (22). Semptomlar açısından, gastrointestinal semptomu olan hastalarda, pulmoner ve sistemik belirtiler daha baskındır ve gastrointestinal semptomlar düşünülenden daha yaygındır (20). Semptomların başlamasından 7 ile 10 gün sonra bazı hastaların, patofizyolojik olarak sitokin salgılanmasının neden olduğu ikinci faza geçtikleri bulunmuştur (23). Bu aşamada, hastalar tipik olarak akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve / veya çoklu organ disfonksiyonu gelişebilir ve bu hastaların yoğun bakımda takip edilmesi gerekebilir (24). COVID-19 hastalarının bu küçük bir kısmı, solunum yetmezliği, (ARDS), çoklu organ yetmezliği ve potansiyel olarak ölüm dâhil olmak üzere şiddetli hastalık (% 8- % 15) geliştirecek şekilde ilerleyecektir (25). Yayınlanmış vaka serilerinde medyan inkübasyon süresi yaklaşık 4 gündür ve semptom başlangıcından itibaren yoğun bakım ünitesine transfere kadar geçen medyan süre yaklaşık 10 gündür (26). Yoğun bakım ihtiyacı gelişen hastaların özellikleri arasında 60 yaş üstü, erkek cinsiyet, aktif sigara içiciliği veya geçmişte sigara öyküsü, kalp hastalığı, diyabetes mellitus (DM) ve kronik akciğer hastalığı gibi komorbiditeler yer alır (27). Bu komorbid durumlara ilaveten, Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi, risklerine ilişkin spesifik verileri sınırlı olsa da; immün yetmezlik durumları, ciddi obezite (vücut kitle indeksi ≥ 40) ve karaciğer hastalığını da ciddi/şiddetli COVID-19 için potansiyel risk faktörü olarak kabul etmektedir (28).

2.1.6. Laboratuvar Bulguları

Hastaneye yatırılmış COVID-19 hastaları arasında yaygın laboratuvar bulguları arasında lenfopeni, yüksek aminotransaminaz düzeyleri, yüksek laktat dehidrojenaz düzeyleri ve yüksek inflamatuvar belirteçler (örn. Ferritin, C-reaktif

protein ve eritrosit sedimentasyon hızı) bulunmaktadır (29-31). Başvuru sırasında, pnömonili birçok hasta normal serum prokalsitonin düzeylerine sahiptir. Bununla birlikte yoğun bakım takibi gereken hastalarda daha yüksek olma olasılığı da mevcuttur (30). Rodriguez ve ark. (24) tarafından yapılan sistematik bir incelemeye göre, laboratuvar parametrelerinde en yaygın değişiklikler albümin seviyesinin azalması (% 75,8), artan C-reaktif protein (CRP) seviyeleri (% 58,3), yüksek laktat dehidrogenaz (LDH) seviyeleri (% 57,0), ve lenfopenidir (% 43,1). Koagülopati ile bağlantılı olarak, protrombin zamanlarının orta derecede uzaması (hastaların > % 5' inde uzamış), hafif trombositopeni (hastaların yaklaşık % 30'unda mevcut) ve yükselmiş D-dimer değerleri (hastaların% 43-60'ında mevcut) yaygındır. Bununla birlikte bu laboratuvar özelliklerinin çoğu spesifik değildir ve pnömoni gelişen hastalarda yaygın görülür. Daha şiddetli laboratuvar anormallikleri, daha şiddetli enfeksiyonla ilişkilendirilmiştir (32). Şiddetli hastalık riskiyle önemli ölçüde ilişkili laboratuvar anormallikleri arasında lenfopeni, yüksek troponin, yüksek kreatin fosfokinaz (CPK), yüksek LDH, yüksek D-dimer, uzamış protrombin zamanı ve artmış CRP bulunurken; prokalsitonin ve toplam lökosit sayısı genellikle normaldir (33).

2.1.7. Görüntüleme Bulguları

COVID-19 için karakteristik göğüs bilgisayarlı tomografik görüntüleme anormallikleri, yaygın, periferik buzlu cam opasiteleridir (Şekil-4). Buzlu cam opasitelerinde iyi tanımlanmamış kenarlar, hava bronkogramları, pürüzsüz veya düzensiz interlobüler veya cilt arası kalınlaşma ve bitişik plevrada kalınlaşma vardır (34). BT görüntüleme, COVID-19'u diğer bulaşıcı pnömoni nedenlerinden güvenilir bir şekilde ayırt etmez, ancak SARS-CoV-2, opasitelerin tercihen periferik dağılımı, plevral efüzyonların olmaması ve lenfadenopatinin olmaması ile ilişkilendirilmiştir (35).

COVID-19 hastalarının toraks bilgisayarlı tomografi taramasında, buzlu cam görünümü vakaların % 74'ünde konsolidasyondan daha yaygın, % 26'sında ise bunun tersi bulunmuştur (36). Mevcut raporları değerlendirirken, vakaların % 76-93'ünde 2'den fazla lob etkilenmiş, vakaların % 2-91'inde bilateral akciğer tutulumu ve hafif sağ akciğer (% 60) baskın olduğu bulunmuştur (36). COVID-19 un neden olduğu ARDS seyri sırasında, artan buzlu cam opasiteleri ve multilobüler yayılma ile radyolojik özelliklerde belirgin değişme olur ve ardından hastalığın seyri boyunca

artan konsolidasyon ve fibrozis görülür (37). Daha şiddetli hastalık vakalarında konsolidasyonun ilerlemesi ile, plevral kalınlaşma ve periferik konsolidasyon görülebilmektedir (38).



Şekil 3: COVID-19 pnömoni tanısı ile takip edilen 67 yaşında bir erkeğin, semptom başlangıcından 12 gün sonra, subplevral buzlu cam opasitesi ve subplevral konsolidasyonu gösteren transvers ince kesit bilgisayarlı tomografik taraması (34)

2.1.8. Tanı

Bugüne kadar mevcut olan COVID-19 tanı testlerinin çoğu, viral taşıma ortamında laboratuvara gönderilmesi gereken nazofarengeal sürüntülerin toplanmasını gerektirir (20). COVID-19 vakalarının kesin tanısı, bir nükleik asit amplifikasyon testi olan, eş zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) ile, virüs RNA'sının sekanslarının gösterilmesiyle konulur (39). Tipik olarak nazal sürüntü, bunun yanında balgam ve bronşial lavaj örnekleri de bu testler için örnek olarak kabul edilebilir. Buna ek olarak, yüksek riskli bulaş alanlarında bu yüksek duyarlılığı olan testin artmış yanlış pozitif oranı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (20). Yapılan çalışmalarda, rRT-PCR testinin duyarlılığı, temastan 4 gün sonra % 33, semptom başlangıcında % 62 ve semptom başlangıcından 3 gün sonra % 80 oranında olduğu bildirilmiştir (40). Alt hava yollarından alınan örneklerin, üst hava yollarına göre daha duyarlıdır. Enfeksiyonun ilk 5 günü içerisinde IgM antikoru tespit

edilebilir ve hastalığın 2 ile 3.haftalarında hala yüksek seyredebilir. IgG yanıtı ise semptom başlangıcından yaklaşık 14 gün sonra görebilir.

2.1.9. Farmakolojik Tedavi

2.1.9.1. Hidroksiklorokin

Antimalaryal bir ilaç olan hidroksiklorokin SARS-CoV-2'nin viral girişini ve endositozunu in vitro inhibe eden ve in vivo faydalı immünmodülatör etkilere sahip olabileceğini göstermiştir ancak COVID-19 nedeni ile hastanede yatan hastalar üzerinde yapılan klinik çalışmalarda net bir fayda göstermediği izlenmiştir (41). Aynı zamanda QT uzaması gibi kardiyak yan etkilerin bulunması ve ispatlanmış etki nedeni ile bakanlık tedavi kılavuzundan kaldırılmıştır.

2.1.9.2. Favipravir

Favipiravir influenza tedavisi için onaylanmış bir guanin analogudur. RNA bağımlı RNA polimeraz enzimini inhibe eder. Shenzhen'de yapılan 80 hastalık bir çalışmada favipiravir alan 35 hastanın, favipiravir almayan 45 hastaya kıyasla daha kısa viral klirens süresi gösterdiği bulunmuştur (medyan 4 güne karşı medyan 11 gün). X-ray görüntüleme incelemeleri de favipiravir alan hastaların görüntülemelerinde daha yüksek bir iyileşme oranı olduğunu göstermiştir (% 91,43 e karşı % 62) (42).

2.1.9.3. Lopinavir/Ritonavir

HIV tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörleridir. Lopinavir ve ritonavirin başlangıçta SARS ve MERS'in 3- kimotripsin benzeri proteazını inhibe ettiği varsayılmış ve randomize olmayan bir çalışmada SARS hastalarının klinik sonuçlarının iyileşmesiyle ilişkili olduğu görülmüştür (43). İn vitro viral replikasyonu bozan bu antiviral ajanların kullanımını, ciddi COVID-19 tanısı olan 199 hasta üzerine yapılan randomize kontrollü bir çalışmada standart bakım ile karşılaştırıldığında herhangi bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir (44).

2.1.9.4. Remdesivir

RNA bağımlı RNA inhibitörlerinden olan remdesivir COVID-19 tedavisinde ümit vaat etmektedir. COVID-19 ile hastaneye yatırılan 1063 yetişkinin bulunduğu randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmanın ilk ön sonuçları, 10 gün remdesivir olarak randomize edilen hastaların iyileşme süresinin, plasebo grubundaki hastalara göre daha kısa olduğunu saptamıştır (11'e karşı 15 gün) (45). Alt grup analizine bakıldığında bu faydanın yüksek akımlı nazal oksijen, noninvaziv mekanik

ventilasyon, invaziv mekanik ventilasyon ya da ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu ihtiyacı olan hastalardan ziyade, oksijen ihtiyacı olan hastalarda görüldüğü bulunmuştur (45).

2.1.9.5. Kortikosteroidler

Randomize kontrollü olarak yapılmış olan COVID-19 Terapisinin Rastgele Değerlendirilmesi (RECOVERY) çalışmasında, COVID-19 tanısı alan 2104 hastaya, 10 gün süre ile deksametazon 6 mg/gün dozunda verilmiş ve 4321 hasta normal bakım almış olup çalışmanın sonucunda deksametazon alan hastaların 28 günlük mortalitelerinin azaldığı gösterilmiştir (% 21,6'ya karşı % 24,6) ($p= 0,001$) ve en çok fayda semptomları 7 günden fazla süredir devam eden ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda gözlenmiştir (46). Uzun vadeli mortalite verilerinin görülmeye devam ettiği ve kontrol grubu mortalitesinin bildirilen aralıkların üst ucunda olduğu konusundaki uyarılarla, bu bulgular şiddetli COVID19'da glukokortikoidlerin terapötik etkisi olduğu görüşünü desteklemektedir (46). Bu çalışmaların 7'sinden elde edilen verilerle yapılan yakın tarihli bir meta analizi, steroid tedavisi gören hastalarda daha düşük mortalite göstermiştir ve RECOVERY sonuçlarına olan güveni arttırmıştır (47).

2.1.9.6. IL-6 Reseptör Antagonistleri

İnterferon gama, interlökin 1, interlökin 6 ve kompleman faktör 5a gibi anahtar inflamatuvar araçlara karşı yönlendirilen monoklonal antikorların tümü, SARS-CoV-2 enfeksiyonunu takiben oluşan, organ hasarına neden olan aşırı enflamatuvar yanıtı önlemeyi hedefler (48). Bunlar içinde IL-6 inhibitörlerinden tocilizumab ve sarilumab en iyi bilinenler olup, bu antikorlarla ilgili devam eden çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan COVID-19 tedavi protokolünde, tocilizumab kullanımı, kritik hastalarda veya makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelişenlerde, 8 mg/kg (maksimum 800 mg) intravenöz tek doz veya 400 mg ilk dozdan 12-24 saat sonra 200-400 mg ek doz uygulanması şeklindedir.

2.1.9.7. IL-1 Reseptör Antagonistleri

IL-1 reseptör antagonisti olan anakinra, tocilizumaba göre kısa yarılanma ömrü olması nedeni ile, bazı uzmanlar tarafından daha çok tercih edilmektedir (tocilizumab yarı ömrü 11-13 gün iken, anakinra yarı ömrü 4-6 saattir). İtalya'da yapılan, hiperinflamatuvar yanıt göstermiş olan hastaları içeren retrospektif kohort çalışmasında,

anakinra standart ve yüksek doz olarak verilmiş ve yüksek doz verilen hasta grubunda sağ kalım ve mekanik ventilatörden ayrı geçen gün sayısı daha fazla bulunmuştur (49).

2.1.10. Renal Replasman Tedavisi (RRT)

En sık kullanılan RRT tipleri şunlardır: Aralıklı hemodiyaliz, sürekli venovenöz hemofiltrasyon, sürekli venovenöz hemodiyaliz, sürekli venovenöz hemodiyafiltrasyon, sürekli yavaş ultrafiltrasyon olarak sınıflanır.

2.1.10.1 Sürekli Venovenöz Hemofiltrasyon

Sürekli venovenöz hemofiltrasyon, yoğun bakımda RRT'lerden en çok sıklıkla kullanılandır. Diyaliz ile arasındaki en önemli fark, yarı geçirgen bir zar boyunca basınç farkının olması ve transmembran basınç farkının bulunmasıdır. Bu da filtrenin kan dolaşımı tarafındaki pozitif hidrostatik basınç ve/veya diyalizat tarafındaki negatif basınç ile sağlanır (50). Transmembran basınç farkından başka, kan akımı, diyalizat akımı ve membran özellikleri de membrandaki ultrafiltrasyon hızını belirler. Hemofiltrasyon düşük ve orta ağırlıklı moleküllerin uzaklaştırılmasını sağlar. Hemokonsantrasyondan dolayı, % 20'den daha fazla filtrasyon fraksiyonu önerilmez. Sürekli venovenöz hemofiltrasyon ile 100-300 ml/dk olacak filtrasyon hızlarına ulaşabilir (45).

2.1.10.2 Sürekli Venovenöz Hemodiyafiltrasyon

Sürekli venovenöz hemofiltrasyona diyaliz devresinin eklenmesi ile tanımlanan işlemdir. Bu yöntem hem hemodiyalizin hem de sürekli venovenöz hemofiltrasyonun avantajları bir aradadır. Diyaliz ile karşılaştırıldığında, hemodinamik bozukluğa neden olmadan solüt klirens oranları ve biyokimyasal kontrol sağlar (50).

2.1.10.3. Sürekli Arteriyovenöz Hemofiltrasyon

Çoklu organ yetersizliği veya sepsis nedeniyle takip edilen hastaların tedavisi esnasında uygulanan kan ürünleri, intravenöz tedaviler ve parenteral beslenme ürünleri ABH meydana geldiğinde volüm yüküne neden olabilir. SRRT, yavaş ve sürekli solüt ve sıvı uzaklaştırılmasını sağlayarak, tedavinin kesintiye uğramadan devam etmesine yardımcı olur (50).

2.1.10.4. Sürekli Arteriyovenöz Hemodiyaliz

Sürekli yavaş diyaliz yapmasından dolayı ani sıvı, elektrolit, asit-baz ve üre değişimini ve bundan doğabilecek komplikasyonların oluşmasını önler; kanın dengeli

olarak temizlenmesini sağlar. Uygun sıvı dengesini korur. Bundan dolayı, diyalize bağlı diyaliz dengesizlik sendromu ile karşılaşılmaz (46).

2.1.10.5. Membranlar

Çok çeşitli membranlar kullanılmasına rağmen, bunlar biyouyumlu olanlar ve olmayanlar olarak sınıflandırılabilir. Biyouyumluluk, kanın membran ile temas ettiğinde nötrofilleri, mast hücreleri, monositleri, trombositleri ve kompleman sistemini aktive etme derecesi olarak tanımlanabilir. Bu moleküllerin aktivasyonu, lökotrien, histamin, tromboksan, prostaglandin, TNF alfa ve beta mikroglobulinler gibi enflamatuvar mediyatörlerin salınımına ve bu mediyatörlerin aktivasyonu ile bronkokonstriksiyon, vazokonstriksiyon ve hipotansiyon meydana gelir (50). SRRT’de spesifik membranların kullanılması veya spesifik membranlardan kaçınılması konusunda öneriler yapılamayabilir. Ancak, aksi kanıtlanana kadar selüloza dayalı sentetik membranların kullanılmasının uygun olduğuna dair fikir birliği vardır. Poliakrilonitril membran ile karşılaştırıldığında, polisülfon membranlar daha az trombojeniktir (50). Günümüzde kullanılan sentetik membranların en önemli faydaları, sistemik enflamatuvar yanıt sendromunda rol alan mediyatörleri adsorbe edebilme özelliğidir.

2.1.10.6. Replasman Sıvıları

Tüm plazma iyonları diyalizat kompartmanına geçtiği an, kanın en çok konsantre olduğu andır. Bundan dolayı kan hastaya geri dönmeden önce replasman sıvıları kana eklenir. Replasman sıvısı devre ısıtıcısından geçtikten sonra filtrenin postdilüsyon veya predilüsyon ucuna pompalanır. Replasman sıvısının diyalizata eklenmesi ve bileşimi, dönen kanın hematokrit, elektrolit ve arter kan pH değerlerinin düzenlenmesini sağlar (51). SRRT sırasında kullanılan diyalizat veya replasman sıvısı, aşırı elektrolit dengesizliği olan hastalar dışında fizyolojik elektrolit konsantrasyonlarında olmalıdır. SRRT uygulanan hastaların çoğunda, metabolik asidozun düzeltilmesi için hem laktat hem de bikarbonat tampon olarak kullanılabilir. Sitrat kullanılarak yapılan diyalizde replasman sıvıları çoğunlukla arter kan pH’ya göre titre edilmeyip antikoagülasyon için titre edilirse hem metabolik alkaloz hem de metabolik asidoza neden olur. Laktik asidoz ve/veya karaciğer yetersizliği olan hastalarda ve yüksek hacim hemofiltrasyonda laktat içermeyen solüsyonlarla birlikte tampon olarak bikarbonat tercih edilir (51). Replasman için kullanılan sıvıların steril

olması zorunlu olsa da SRRT diyalizati için bakteriyolojik gereksinimler net değildir ama yüksek akımlı diyalizde ise diyaliz cihazı içerisinde geri akım olacağı için diyalizat steril olmalıdır.

2.1.11. Renal Replasman Tedavisi Komplikasyonları

Kullanılan diyaliz solüsyonunun içeriğine göre, bikarbonatlı veya asetatlı olmak üzere iki tür hemodiyaliz uygulanabilir. Asetatlı hemodiyalizde hipotansiyon ve hipokalsemi sık görülen komplikasyonlardır (52). RRT sonrası görülen komplikasyonlar ve yan etkiler arasında en önemlisi hemodinamik stabilitenin bozulmasıdır. Hipotansiyon en çok rastlanan komplikasyondur, yüksek miktarda ya da hızlı sıvı çekilmesinden dolayı gelişir. Hipotansiyonun kapiller doluşu olumsuz etkilediği durumlarda (anemi, hipoalbüminemi gibi), kardiyak/nörolojik humoral reflekslerin zayıflığı ya da vasküler yapı yanıtının yetersizliğinde veya biyoyumlu olmayan zarların kullanımına bağlı gelişebilir. Santiago ve ark.'nın (52) SRRT uygulanan 174 çocuk hastada yaptıkları bir çalışmada, hastaların % 7,4'ünde venöz kateterizasyon ile ilişkili sorunlara rastlanırken, % 10,3'ünde belirgin kanama sorunu görülmüş, % 30,4'ünde ise cihaza bağlanma sırasında hipotansiyon gözlenmiştir. SRRT sırasında, antikoagülasyon kullanıldığı için, bu hastalarda kanama gelişebilen komplikasyonlardandır. Orta-uzun süreli RRT gerektiren hastalarda B9, B12, D vitaminleri, aminoasit, fosfat, magnezyum ve eser element eksikliği meydana gelebilir. Elektrolit bozukluğu hipotansiyondan sonra en sık gözlenen komplikasyonlar arasındadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü

İlaç dışı klinik araştırma

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile 01.04.2020-31.12.2020 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları/COVID-19 Yoğun Bakım Ünitesi'nde tedavi görmekte olan 30 hasta üzerinde yürütülmüştür.

3.3. Çalışmanın Dizaynı ve Hasta Özellikleri

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları 16 yataklı COVID-19 Yoğun Bakım Ünitesi'nde 01.04.2020 ile 31.12.2020 tarihleri arasında nazofarenks ve orofarenkten alınan üst solunum yolu örneklerinin PCR testi ile COVID-19 tanısı alan hastalar dahil edilmiştir. PCR pozitifliği sonrası 24 saat içerisinde Sağlık Bakanlığı kılavuzuna göre ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, takipnesi (≥ 30 /dakika) mevcut, oda havasında oksijen saturasyon düzeyi ≤ 90 altında olan ve akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan ağır pnömoni tablosunda yoğun bakım ünitesine kabul edilmiş, 18 yaş üzeri, yaşam beklentisi 48 saatin üzerinde olan hastalar değerlendirilmiştir. Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçları İyileştirme (KDIGO)'ye göre akut böbrek yetmezliği olan ve bu nedenle SRRT uygulanan hastalar taranarak bu hastalardan sitokin fırtınası gelişen ve medikal tedaviye rağmen kontrol edilemeyen hastalara sitokin adsorbsiyon kolonu (Cytosorb®) uygulaması yapılmış olup kriterleri karşılayan tüm hastalar (30 hasta) dahil edilmiştir. Sitokin fırtınası, Sağlık Bakanlığı kılavuzuna göre tedaviye rağmen devam eden dirençli ateş, devamlı yüksek seyreden ya da artmaya devam eden CRP, normalin üst sınırlarının üzerinde olan ve artmaya devam eden ferritin değerleri ($> 700 \mu\text{g/L}$), d-dimer yüksekliği, lenfopeni, trombositopeni ve nötrofili, karaciğer fonksiyon testlerinde (Alanin aminotransferaz (ALT), Aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrogenaz

(LDH)) bozulma olan hastalar için kullanılan tanımlamadır. Hastaların sitokin adsorbsiyon kolonu uygulaması başlangıcında ve 24 saat sonunda çeşitli klinik ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak taranmıştır.

KDIGO tanım ve sınıflamasına göre: serum kreatinin düzeyinde 48 saat içinde ≥ 0.3 mg/dl artış olması veya serum kreatinin düzeyinde 7 gün içinde bilinen veya tahmin edilen bazal değere göre ≥ 1.5 kat artış olması veya son 6 saat için idrar volümü $< 0,5$ ml/kg/saat olması akut böbrek yetmezliği olarak değerlendirilmiştir. Ağır COVID-19 pnömonisi tanısı almış, akut böbrek yetmezliği olan ve bu sebeple SRRT uygulanan hastalara, standart SRRT cihaz ekipmanına ek olarak takılan Cytosorb® kolonu aracılığıyla sitokin uzaklaştırma işlemi yapılmıştır.

Çalışmada hastalardan rutin olarak bakılmakta olan demografik, biyokimyasal ve klinik parametreler retrospektif olarak dosya taraması yapılarak kaydedilmiştir.

Başlangıçta ve 24 saatlik sitokin adsorbsiyon kolonu uygulaması sonrasında incelenmiş olan klinik parametreler aşağıdaki şekildedir:

- Vital bulguları:
- Ateş
- Nabız
- Kan basıncı
- Ortalama arteryel basınç
- Solunum sayısı

Başlangıçta ve 24 saatlik sitokin adsorbsiyon kolonu uygulaması sonrasında incelenmiş olan biyokimyasal ve hematolojik parametreler aşağıdaki şekildedir:

Biyokimyasal parametreler

- Sodyum
- Potasyum
- Magnezyum
- Fosfor
- Kreatinin
- Üre
- Ferritin
- Prokalsitonin
- CRP

- AST
- ALT
- Koagülasyon testleri:
 - Uluslararası normalleştirilmiş oran (INR)
 - D-dimer
 - Fibrinojen
- Kan Gazı
- Hemogram

Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet, sağlık durumu (diyabetes mellitus, kanser, kronik böbrek hastalığı, karaciğer hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyon varlığı), inotropik ilaç kullanımı ile ilgili verileri de dosyalardan incelenerek kaydedildi.

3.4. Araştırma Planı ve Takvimi

Yıl	2020		2021					
Ay	11	12	1	2	3	4	5	6
Literatür tarama								
İzinlerin alınması								
Veri analizi								
Yazım								

3.5. İstatistiksel Analiz

Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılan değişkenlerin iki bağımlı ölçümünün karşılaştırılmasında Eşleştirilmiş t testi, normal dağılmayan değişkenlerin iki bağımlı ölçümünün karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 22,0 Windows versiyon paket programı kullanılmıştır. $P < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir. Yaşam sürelerinin tahmini için Kaplan Meier yöntemi kullanılmıştır.

3.6. Etik Kurul Onayı

Araştırma için Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Etik kurul onay tarihi 14.04.2021, karar numarası 2021/164'tür. Etik kurul onayı ektedir (Ek:1).



4. BULGULAR

4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya alınan 30 hastanın ortalama yaşı 58 (19-84) olarak tespit edildi. Hastaların 23'ü (% 76,3) erkek olup 7 hasta (% 23,7) kadındı. Ek hastalıklara bakıldığında; 6 hastada (% 20,0) kalp yetmezliği, 5 hastada (% 16,7) kronik böbrek yetmezliği, 9 hastada (% 30,0) diyabetes mellitus, 15 hastada (% 50,0) hipertansiyon, 2 hastada (% 6,7) kronik obstruktif akciğer hastalığı, 3 hastada (% 10,0) astım, 1 hastada (% 3,3) solid organ kanseri, 1 hastada (% 3,3) hematolojik kanser öyküsü saptandı. Tablo 2'de hastalara ait özellikler verilmiştir.

Özellik	n	%
Cinsiyet		
Erkek	23	76,7
Kadın	7	23,3
Kalp Yetmezliği		
Var	6	20,0
Yok	24	80,0
Kronik Böbrek Yetmezliği		
Var	5	16,7
Yok	25	83,3
Diyabetes Mellitus		
Var	9	30,0
Yok	21	70,0
Hipertansiyon		
Var	15	50,0
Yok	15	50,0
Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı		
Var	2	6,7
Yok	28	93,3
Astım		
Var	3	10,0
Yok	27	90,0

Tablo 2: Hastaların genel özellikleri (Devamı)		
Solid Organ Kanseri		
Var	1	3,3
Yok	29	96,7
Hematolojik Kanser		
Var	1	3,3
Yok	29	96,7

4.2. Hastaların Aldıkları Tedaviler

Tablo 3'te hastaların yoğun bakım ünitesinde yatarken aldıkları tedaviler gösterilmiştir.

Tablo 3: Hastaların yoğun bakım ünitesinde yatarken aldıkları tedaviler		
Tedavi	n	%
Makrolid		
Evet	5	16,7
Hayır	25	83,3
Kinolon		
Evet	25	83,3
Hayır	5	16,7
Tigesiklin		
Evet	12	40,0
Hayır	18	60,0
Linezolid		
Evet	11	36,7
Hayır	19	63,3
Piperasilin - Tazobaktam		
Evet	0	0,0
Hayır	30	100,0
Karbapenem		
Evet	29	96,7
Hayır	1	3,3
Vankomisin		
Evet	15	50,0
Hayır	15	50,0
Trimetoprim - Sülfometoksazol		
Evet	2	6,7
Hayır	28	93,3
Sefalosporin		
Evet	8	26,7
Hayır	22	73,3
Aminoglikozid		
Evet	3	10,0
Hayır	27	90,0

Kolistin		
Evet	4	13,3
Hayır	26	86,7
Antifungal		
Evet	10	33,3
Hayır	20	66,7
Tocilizumab		
Evet	22	73,3
Hayır	8	26,7
Favipiravir		
Evet	15	50,0
Hayır	15	50,0
Oseltamivir		
Evet	4	13,3
Hayır	26	86,7

4.3. Hastaların Sitokin Adsorbsiyon Kolonu Uygulaması Öncesi Değerleri

Hastaların YBÜ’de ortalama yatış günü $18,62 \pm 11,56$ olarak hesaplanmıştır. Hastaların YBÜ’ye ilk yatış anındaki Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE 2) skoru ortalama $19,5 \pm 7,52$, Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme (SOFA) skoru ortalama $11,25 \pm 3,15$ olarak bulunmuştur. Hastaların sitokin adsorbsiyon kolonu uygulaması öncesi parametreleri Tablo 4’te verilmiştir.

Tanıtcı Özellikler	Ortalama+SS	Ortanca (Min-Max)
Başlangıç Dakika Nabız Sayısı	$91,83 \pm 22,5$	90 (49 -130)
Başlangıç Ateş	$36,48 \pm 0,27$	36,5 (36,2 -37,4)
Başlangıç Sistolik Kan Basıncı	$111,93 \pm 14,64$	110 (85 -143)
Başlangıç Diyastolik Kan Basıncı	$66,62 \pm 11,66$	66 (52 -91)
Başlangıç Ortalama Arterial Basınç	$81,72 \pm 10,55$	83 (64,33 -98,67)
Başlangıç Vazotropik İnotrop Skoru	$24,21 \pm 16,73$	20 (0 -60)
Başlangıç Dakika Solunum Sayısı	$18,80 \pm 5,17$	18 (12 -35)
Başlangıç PEEP	$8,96 \pm 2,49$	10 (5 -16)
Başlangıç FiO ₂ (%)	$81,48 \pm 21,43$	90 (40 -100)
Başlangıç PaO ₂ /FiO ₂	$85,88 \pm 52,92$	72 (30 -227,5)
Başlangıç Oksijen Saturasyonu (%)	$90,00 \pm 6,18$	92 (78 -100)
Başlangıç Arter kan pH	$7,26 \pm 0,13$	7,25 (7,05 -7,49)
Başlangıç Laktat (mmol/L)	$2,82 \pm 1,69$	2,15 (1 -6,7)

Tablo 4: Sitokin adsorbsiyon kolonu uygulaması öncesi parametreler (Devamı)		
Başlangıç PaCO ₂ (mm/Hg)	51,87 ± 15,32	51,5 (25 -78)
Başlangıç PaO ₂ (mm/Hg)	60,90 ± 25,38	57 (30 -129)
Başlangıç Bikarbonat (mmol/L)	20,62 ± 6,02	20 (8,5 -36)
PaCO ₂ : Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı, PaO ₂ : Parsiyel arteriyel oksijen basıncı, FiO ₂ : Solunan havadaki fraksiyone oksijen oranı, SS: Standart Sapma		

Hastaların sitokin adsorbsiyon kolonu uygulaması öncesi laboratuvar değerleri Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5: Sitokin adsorbsiyon kolonu uygulaması öncesi laboratuvar değerleri		
Tanıttıcı özellikler	Ortalama+SS	Ortanca (Min-Max)
Başlangıç Sodyum (mmol/L)	139,97 ± 5,18	139 (129 -149)
Başlangıç Potasyum (mmol/L)	4,70 ± 0,60	4,7 (3,4 -5,9)
Başlangıç Magnezyum (mmol/L)	2,59 ± 0,62	2,5 (1,8 -5,2)
Başlangıç Fosfat (mg/dL)	5,01 ± 2,44	3,95 (1,4 -10)
Başlangıç Kreatinin (mg/dL)	2,82 ± 1,21	2,46 (1,78 -7,2)
Başlangıç Üre (mg/dL)	149,93 ± 49,38	142 (74 -283)
Başlangıç AST (U/L)	49,83 ± 27,02	51 (13 -160)
Başlangıç ALT (U/L)	41,14 ± 27,16	37 (4 -123)
Başlangıç LDH (U/L)	749,69 ± 444,05	646 (37 -2797)
Başlangıç Hemoglobin (g/dL)	11,40 ± 2,17	11,8 (7,3-15,6)
Başlangıç Lökosit (µL)	17038,33± 10042,95	13940(5750-43980)
Başlangıç Lenfosit (µL)	914,33 ± 674,01	815 (100 -3040)
Başlangıç Trombosit (x10 ³ /µL)	205,53 ± 130,31	176,5 (18 -669)
Başlangıç INR	1,36 ± 0,59	1,2 (0,9 -3,8)
Başlangıç Fibrinojen (mg/dL)	602,50 ± 225,78	608,5 (157 -1200)
Başlangıç D-dimer (ng/mL)	11,49 ± 8,52	13,05 (1,26 -20)
Başlangıç CRP (mg/L)	181,73 ± 105,81	153 (5,9 -410)
Başlangıç Prokalsitonin (ng/mL)	7,74 ± 13,76	1,89 (0,1 -54,8)
Başlangıç Ferritin (ng/ml)	1151,17 ± 755,65	929 (275 -3195)
SS: Standart Sapma		

4.4. Hastaların Sitokin Adsorbsiyon Kolonu Uygulaması Sonrası Değerleri

Hastalar sitokin adsorbsiyon kolonu uygulaması sonrası 24. Saatte yeniden değerlendirilmiş bu değerler Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6: İşlem sonrası 24. Saate ait parametreler		
Tanıtcı özellikler	Ortalama+SS	Ortanca (Min-Max)
24.Saat Dakika Nabız Sayısı	95,45 ± 20,45	92 (64 -146)
24.Saat Ateş	36,42 ± 0,28	36,4 (36 -37,1)
24.Saat Sistolik Kan Basıncı	114,24 ± 13,14	114 (84 -139)
24.Saat Diyastolik Kan Basıncı	66,14 ± 10,61	65 (42 -85)
24.Saat Ortalama Arterial Basınç	82,17 ± 9,62	82,33 (56 -97)
24.Saat Vazotropik İnotrop Skoru	37,47 ± 35,24	36 (0 -135)
24.Saat Dakika Solunum Sayısı	18,41 ± 3,24	18 (14 -27)
24.Saat PEEP	9,12 ± 3,29	10 (5 -20)
24.Saat FiO ₂ (%)	80,96 ± 22,54	90 (40 -100)
24.Saat PaO ₂ /FiO ₂	88,55 ± 48,41	81,56 (28 -222,5)
24.Saat Oksijen Saturasyonu (%)	90,86 ± 7,10	93 (70 -99)
24.Saat Arter kan pH	7,32 ± 0,11	7,35 (7,02 -7,51)
24.Saat Laktat (mmol/L)	2,38 ± 1,10	2,1 (1 -5,4)
24.Saat PaCO ₂ (mm/Hg)	48,02 ± 9,52	45 (35 -70)
24.Saat PaO ₂ (mm/Hg)	61,10 ± 28,96	60 (18 -133)
24.Saat Bikarbonat (mmol/L)	23,24 ± 5,39	24 (13 -36,9)
PaCO ₂ : Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı, PaO ₂ : Parsiyel arteriyel oksijen basıncı, FiO ₂ : Solunan havadaki fraksiyone oksijen oranı, SS: Standart Sapma		

Hastalara sitokin adsorbsiyon kolonu uygulaması sonrası 24. saate ait laboratuvar değerleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: İşlem sonrası 24. Saate ait laboratuvar değerleri		
Tanıtcı özellikler	Ortalama+SS	Ortanca (Min-Max)
24.Saat Sodyum (mmol/L)	140,00 ± 6,44	141 (127 -153)
24.Saat Potasyum (mmol/L)	4,29 ± 0,74	4,3 (3 -6,1)
24.Saat Magnezyum mmol/L	2,27 ± 0,41	2,3 (1,4 -3,3)
24.Saat Fosfat (mg/dL)	3,98 ± 2,34	3,1 (1,3 -10,8)
24.Saat Kreatinin (mg/dL)	2,18 ± 1,09	1,9 (1,1 -5,6)
24.Saat Üre (mg/dL)	122,75 ± 50,64	114 (48 -257)
24.Saat AST (U/L)	178,48 ± 529,07	48 (21 -2784)
24.Saat ALT (U/L)	70,56 ± 98,54	48 (12 -537)
24.Saat LDH (U/L)	667,14 ± 508,55	548 (347 -3099)
24.Saat Hemoglobin (g/dL)	11,08 ± 2,05	11 (7,1 -16,9)

24.Saat Lökosit (μL)	15082,41 \pm 11481,24	10330 (4070 -54050)
24.Saat Lenfosit (μL)	988,28 \pm 797,89	770 (190 -3440)
24.Saat Trombosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	176,07 \pm 95,15	166 (28 -406)
24.Saat INR	1,47 \pm 0,67	1,2 (1 -3,6)
24.Saat Fibrinojen (mg/dL)	424,28 \pm 279,84	345 (115 -1203)
24.Saat D-dimer (ng/mL)	10,88 \pm 8,21	11 (1 -20)
24.Saat CRP (mg/L)	151,45 \pm 97,24	124 (3 -472)
24.Saat Prokalsitonin (ng/mL)	3,99 \pm 7,86	0,85 (0,1 -34)
24.Saat Ferritin (ng/ml)	880,54 \pm 510,93	743,5 (215 -2216)
SS: Standart Sapma		

Hastaların sitokin adsorbsiyon kolonu uygulaması öncesi ve sitokin adsorbsiyon kolonu uygulaması sonrası 24. saatteki parametreleri kendi içlerinde anlamlı istatistiksel ilişki açısından değerlendirilmiş olup sitokin adsorbsiyon kolonu uygulaması öncesi ve sitokin adsorbsiyon kolonu uygulaması sonrası 24. saatteki vital bulgularına bakıldığında nabız değerleri ve ateş ölçümleri açısından anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,195$) ($p=0,344$). Sitokin adsorbsiyon kolonu uygulaması öncesi ve sitokin adsorbsiyon kolonu uygulaması sonrası 24. saatteki sistolik, diyastolik ve ortalama arter kan basıncı değerlerine bakıldığında ikisinde de anlamlı ilişki görülmemiştir ($p=0,515$) ($p=0,667$) ($p=0,998$). İşlem öncesi ve sonrası 24. Saatteki adrenalin tedavisi alması arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,395$). İşlem öncesi ve sonrası 24. saatteki vazotropik inotrop skoruna bakıldığında aralarında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,395$). Dakikada solunum sayıları incelendiğinde işlem öncesi ve sonrası 24. saatteki değerler arasında anlamlı ilişki mevcut değildir ($p=0,725$). Pozitif ekspiryum sonu basıncı (PEEP) açısından işlem öncesi ve sonrası 24. saatteki değerleri arasında anlamlı ilişki görülmemiştir ($p=0,717$). FiO_2 değerlendirildiğinde iki farklı mezkûr zaman arasında anlamlı ilişki görülmemiştir ($p=0,721$).

Hastaların arter kan pH değerleri incelendiğinde işlem öncesi ve sonrası 24. saatteki ölçümler arasından anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,008$). Benzer şekilde bikarbonat değerlerine bakıldığında da sitokin adsorbsiyon kolonu uygulaması öncesi ve sonrasındaki 24. saatteki ölçümler arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,031$).

Elektrolitler incelendiğinde sitokin adsorbsiyon kolonu uygulaması öncesi ve sonrasındaki 24. saatteki potasyum, magnezyum, fosfor ölçümleri arasında anlamlı ilişki izlenmiştir ($p=0,008$) ($p=0,001$) ($p=0,014$). Böbrek fonksiyonlarına bakıldığında üre ve kreatinin ölçümlerinin sitokin adsorbsiyon kolonu uygulaması öncesi ve sonrasındaki 24. saatteki değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,001$) ($p=0,001$). LDH değerlerinin sitokin adsorbsiyon kolonu uygulaması öncesi ve sonrasındaki 24. saatteki ölçümleri arasında anlamlı ilişki izlenmiştir ($p=0,015$). Hemogram parametreleri incelendiğinde lökosit ve trombosit değerlerinin sitokin adsorbsiyon kolonu uygulaması öncesi ve sonrasındaki 24. saatteki ölçümleri arasında kendi içlerinde anlamlı ilişki görülmüştür ($p=0,008$) ($p=0,004$). Sitokin adsorbsiyon kolonu uygulaması öncesi ve sonrasındaki 24. saatteki fibrinojen düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,001$). Ferritin ve prokalsitonin düzeyleri kendi içlerinde ayrı ayrı ele alındığında sitokin adsorbsiyon kolonu uygulaması öncesi ve sonrasındaki 24. saatteki ölçümleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,002$) ($p=0,001$). Başlangıç ve 24. Saat sonrası değerlerde anlamlı fark olan ve dikkate değer parametreler Tablo 8’de gösterilmiştir.

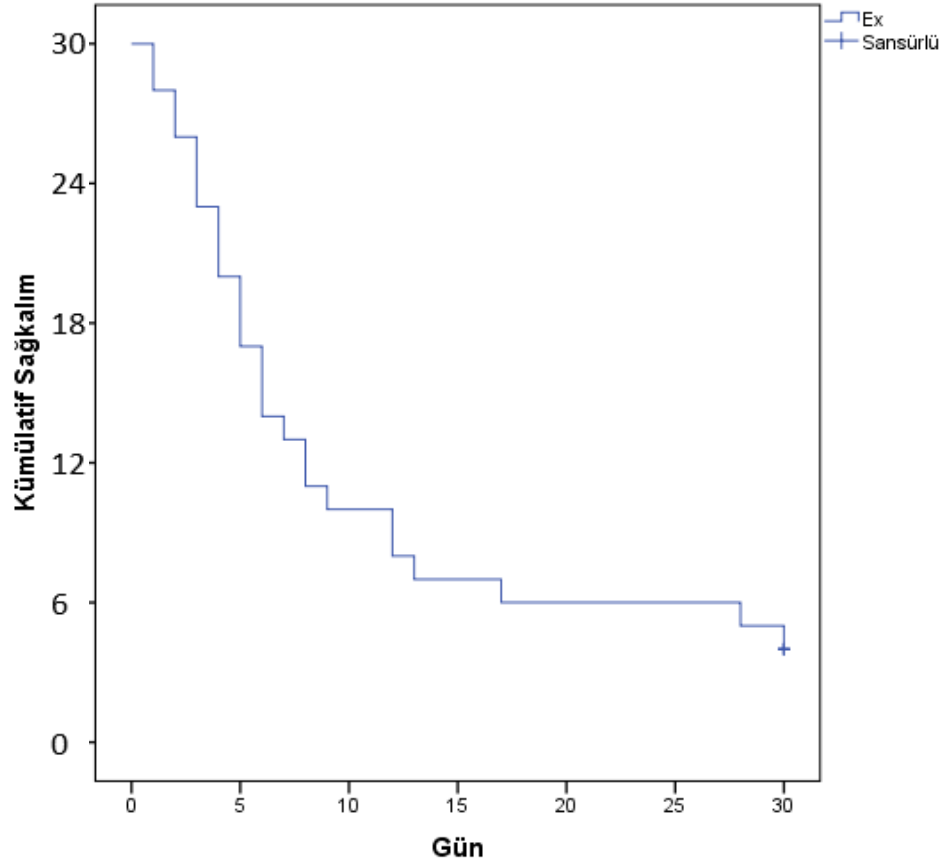
Tablo 8: Başlangıç ve 24. Saate ait değerlerde anlamlı fark olan ve dikkate değer parametreler					
Tanıttıcı Özellikler	Başlangıç Değerleri		24.Saat Değerleri		P
	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Max)	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Max)	
Arter kan pH	7,26 ± 0,13	7,25 (7,05 -7,49)	7,32 ± 0,11	7,35 (7,02 -7,51)	0,008
Bikarbonat	20,62 ± 6,02	20 (8,5 -36)	23,24 ± 5,39	24 (13 -36,9)	0,031
Potasyum	4,70 ± 0,60	4,7 (3,4 -5,9)	4,29 ± 0,74	4,3 (3 -6,1)	0,008
Magnezyum	2,59 ± 0,62	2,50 (1,8 -5,2)	2,27 ± 0,41	2,3 (1,4 -3,3)	0,001
Fosfat	5,01 ± 2,44	3,95 (1,4 -10)	3,98 ± 2,34	3,1 (1,3 -10,8)	0,014
Kreatinin	2,82 ± 1,21	2,46 (1,78 -7,2)	2,18 ± 1,09	1,9 (1,1 -5,6)	0,001
Üre	149,93 ± 49,38	142 (74 -283)	122,75 ± 50,64	114 (48 -257)	0,001
LDH	749,69 ± 444,05	646 (37 -2797)	667,14 ± 508,55	548 (347 -3099)	0,015
Lökosit	17038,33 ± 10042,95	13940(5750-43980)	15082,41 ± 11481,24	10330 (4070 -54050)	0,008
Trombosit	205,53 ± 130,31	176,5 (18 -669)	176,07 ± 95,15	166 (28 -406)	0,004
Fibrinojen	602,50 ± 225,78	608,5 (157 -1200)	424,28 ± 279,84	345 (115 -1203)	0,001
Prokalsitonin	7,74 ± 13,76	1,89 (0,1 -54,8)	3,99 ± 7,86	0,85 (0,1 -34)	0,001
Ferritin	1151,17 ± 755,65	929 (275 -3195)	880,54 ± 510,93	743,5 (215 -2216)	0,002
Lenfosit	914,33 ± 674,01	815 (100 -3040)	988,28 ± 797,89	770 (190 -3440)	0,439
CRP	181,73 ± 105,81	153 (5,9 -410)	151,45 ± 97,24	124 (3 -472)	0,073
D-dimer	11,49 ± 8,52	13,05 (1,26 -20)	10,88 ± 8,21	11 (1 -20)	0,187
AST	49,83 ± 27,02	51 (13 -160)	178,48 ± 529,07	48 (21 -2784)	0,516
ALT	41,14 ± 27,16	37 (4 -123)	70,56 ± 98,54	48 (12 -537)	0,259
Ateş	36,48 ± 0,27	36,5 (36,2 -37,4)	36,42 ± 0,28	36,4 (36 -37,1)	0,344

4.5. Hastaların Sağkalım Analizi

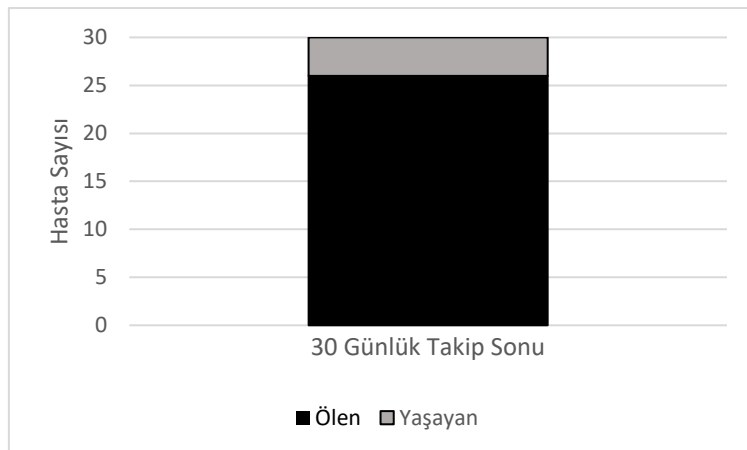
Hastaların ortanca sağkalım süresi gün olarak 6,00±1,37 olarak bulunmuştur. Sağkalım süresi düşük olduğu için kısa süreli sağkalım analizleri yapılmış ve çıkan sonuçlara göre 7 günlük sağkalım % 76,7±7,7 15 günlük sağkalım % 56,7±9,0 30

günlük sağkalım % $13,3 \pm 6,2$ olarak hesaplanmıştır. Tablo 9’da hastaların sağkalım analizi gösterilmiştir. 30 günlük takip sonrası yaşayan hasta sayısı 4 olup toplam ölüm ve sağkalım değerleri Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 9: Hastaların sağkalım analizi



Tablo 10: 30 günlük takip sonrası toplam ölüm ve sağkalım değerleri



5. TARTIŞMA

COVID-19 tanısı alan 191 hastanın klinik gidişat ve mortalite için risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmada ferritin düzeyinin $> 300 \mu\text{g/L}$ ve LDH düzeyinin $> 245 \text{ U/L}$ olmasının mortalite ile anlamlı ilişkileri gösterilmiştir ($p=0,001$), ($p=0,008$) (53). Araştırmacılar bu durumu hiperferritineminin yarattığı inflamatuvar süreç ve gelişen doku hasarına bağlı LDH yüksekliği ile ilişkilendirmiştir. Çalışmamızın sonuçlarına göre ferritin ve LDH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. Hastalarımızın sitokin adsorbsiyon kolonu uygulaması öncesi ve sonrasındaki 24. saatteki düzeyleri kıyaslandığında düşüş lehine anlamlı istatistiksel ilişki kurulmuştur ($p=0,002$) ($p=0,015$). Bu durum YBÜ'ye yatış sonrası hastaların etkin Cytosorb kolonu uygulaması sonrası inflamatuvar sitokinlerin kandan uzaklaştırılması ve buna bağlı olarak vücutta inflamatuvar yanıtın azalması, akut faz reaktanlarının gerilemesi ile ilişkilendirilmiştir. Hiperferritinemi; yoğun bakım ünitesine yatış ve yüksek mortalite ile ilişkili olabilen enfeksiyonun neden olduğu aşırı inflamasyondan kaynaklanır (54). Serum ferritini; COVID-19 hastalarında iyileşmeyi geciktiren ve viral enfeksiyonların bir komplikasyonu olarak bilinen hemofagositik lenfohistiositozisin bir özelliği olarak karşımıza çıkar (53). Cheng ve ark. (54) yaptığı 10614 COVID-19 tanılı hastada ferritin rolünü araştırdıkları 52 çalışmayı inceleyen metaanalizde ferritin düzeyi yüksek hastalarda ek hastalık oranı daha yüksek bulunmuştur, çalışmacılar bu durumu kanser, tromboembolizm gibi hastalıkların yarattığı inflamasyona bağlamıştır. Bizim çalışmamızda genel hasta sayısının ve benzer hastalıkların az olması nedeni ile bu ilişki değerlendirilememiştir. Cheng ve ark. (54) yaptığı çalışmada hastalar YBÜ'de yatan ve YBÜ'de yatmayan hastalar olarak ikiye ayrıldığında ferritin düzeyi ile tedavi yanıtı arasında fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamız yalnızca YBÜ'de yatan hastaları içerdiği için bu parametre değerlendirilememiştir. COVID-19'da görülen sitokin fırtınası esnasında salınan IL-1, TNF-alfa, INF-gama gibi sitokinler; hepatositleri, Kupffer hücrelerini ve

makrofajları ferritin sekrete etmeleri için uyarır. Gelişen bu kontrolsüz immün yanıt makrofaj aktivasyonu (hiperferritinemi sendromu) ve trombotik fırtına ile ilişkilidir ve bu sürecin sonunda çoklu organ yetmezlikleri meydana gelir. Buradaki önemli nokta; ferritinin sadece aşırı inflamasyonun bir sonucu değil aynı zamanda inflamasyonda patojenik rolü de olmasıdır. Bu olay ferritinin T-hücre immünglobulin ve müsin domain (TIM-2) proteinine bağlanması ve bu proteinin birçok inflamatuvar sitokinin ekspresyonunu artırması ilişkilidir (55). Ayrıca, Torti ve ark. (55) demir metabolizmasını incelediği çalışmada ferritinin beta zincirinin inflamatuvar sitokin sekrete etmek üzere makrofajları doğrudan aktive ettiği gösterilmiştir.

Dong ve ark. (56) yoğun bakım ünitesinde yatan kritik COVID-19 hastalarında LDH'nin prognostik değeri üzerine yaptıkları 119 hastayı içeren çalışmada LDH değeri Yoden indexi ve Kaplan Meier yöntemine göre hesaplanarak 353.5 U/L cut-off değer alınmış ve bu değerden daha yüksek LDH düzeyi olan hastalar ile daha düşük LDH düzeyi olan hastaların sağkalımları arasında LDH düzeyi düşük olanlar lehine anlamlı istatistiksel sonuç izlenmiştir (p=0,001). Bu çalışmada LDH yüksekliğinin, LDH'nin çoklu izoenzimi olduğu için birden fazla dokunun hasarını yansıtması (kalp hasarı, ARDS, ABH gibi) ve multi organ yetmezliğinin mortalite ile ilişkisinden bahsedilmiştir. Bizim çalışmamızda hasta sayısının daha az olması ve ölen ile yaşayan hasta sayısı arasındaki dengesizlik nedeniyle kontrol grubu oluşturulamayıp bu parametre değerlendirilememiştir.

Çalışmamızda hastaların ortanca yaşı 58 (19 -84) olarak hesaplandı. Eriksson ve ark. (57) yoğun bakım ünitesindeki kritik hastalarda sitokin adsorbsiyon kolonu uygulamasının renal sonuçlarını inceleyen çalışmada yaş ortancasını 60 (54-65) olarak bulmuştur. Başka bir çalışmada ise yaş ortalama olarak hesaplandığında 67,3 ±12,6 olarak saptanmıştır (58). Cinsiyete göre bakıldığında çalışmamızda 23 hasta % (76,3) erkek, 7 hasta (% 23,7) kadın olduğu görüldü. Diğer çalışmalarda bu oranlar % 90,2 erkek ve % 9,8 kadın (57), % 76,1 erkek ve % 23,9 kadın olarak tespit edilmiştir (58).

Hastaların aldığı tedaviler incelendiğinde Xiang ve ark. (58) YBÜ'de yatan SRRT uygulanan hastalarda yaptığı çalışmada antibiyotikler ayrıntılı belirtilmemiş olup herhangi bir antibiyotik tedavi alan hasta oranı % 88 olarak bulunmuştur. Takibimizde olan hastaların YBÜ ortanca yatış günü 12,5 (4 -114) olup COVID-19

hastalarında sitokin adsorbsiyon kolonu etkilerini araştıran başka çalışmalarda sırası ile ortalama $23,6 \pm 15,6$, ortanca 16 (10-24) gün olarak gözlenmiştir (58,59). Literatürdeki başka çalışmalarda ise hastaların YBÜ'de ortalama yatış süresi gün olarak $20,7 \pm 8,83$, ortanca değer olarak 11 (2-104) olarak bulunmuştur (59,60). Literatürde çalışmamıza benzer YBÜ yatış günü değerleri olup bu farklılığın çalışmanın yapıldığı hasta gruplarının kritiklik düzeyi, ek hastalık gibi durumlara bağlı olduğu dşnlmştir. Çalışmamızda APACHE 2 skoruna bakıldığında ortalama $19,5 \pm 7,52$ olup septik şokta olan hastalarda sitokin adsorbsiyon kolonu uygulamasının etkilerinin araştırıldığı çalışmada ise $24,4 \pm 6,01$ olarak bulunmuştur (61). SOFA skoru incelendiğinde çalışmamızda $11,25 \pm 3,15$ olarak bulunmuş olup Alharthy ve ark. (59) COVID-19 tanısı almış kritik hastalarda sitokin adsorbsiyon kolonunun etkilerini incelediği çalışmada ise $9,86 \pm 1,94$ olarak grlmştir.

Singh ve ark. (61) septik şoktaki hastalarda sitokin adsorbsiyon kolonu uygulamasını değerlendiren çalışmasında prokalsitonin ve lökosit açısından sitokin adsorbsiyon kolonu uygulaması öncesi ve sonrasındaki 24. saatteki değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,433$) ($p=0,969$). Bu değerlerin 48. Ve 72. Saatteki değerlerine bakıldığında da anlamlı istatistiksel ilişki görülmemiştir. Bizim alışmamızda ise prokalsitonin düzeyinin sitokin adsorbsiyon kolonu uygulaması öncesi ve sonrasındaki 24. saatteki değerleri karşılaştırıldığında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p= 0,001$). Singh ve ark. (61) alışmasındaki hastalar COVID-19 hastaları olmayıp bizim çalışmamızdaki hastaların COVID-19 hastaları olması ve COVID-19'da endotel disfonksiyonu görülmesine bağlı olarak sitokin kolonunun buna olumlu etkisi nedeni ile çalışmamızda anlamlı ilişki görüldüğü dşnlmştir. Lökosit sayısına bakıldığında işlem öncesi ve sonrası 24. saatteki değerleri karşılaştırıldığında prokalsitonine benzer şekilde anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,008$). Ankawi ve ark. (62) yaptığı sitokin adsorbsiyon kolonu uygulamasının hastaların laboratuvar parametreleri üzerindeki etkisinin incelendiği çalışmada prokalsitonin ve lökosit değerleri işlem öncesine göre düşmüş olup bu durum akut faz reaktanlarını uyaran sitokinlerin kandan uzaklaştırılmasına ve üretim uyarısının ortadan kalkmasıyla ilişkili olarak yorumlanmıştır.

Hastalarımızın laboratuvar değerlerinin işlem öncesi ve sonrası 24. saatindeki düzeyleri kendi içinde kıyaslandığında arter kan pH değerinde anlamlı yükselme

gözlenmiştir ($p=0,008$). Bu yükselme metabolik asidozun diyalize bağlı olarak düzelmesi olarak yorumlanmış olup doğrudan sitokin kolonu uygulamasıyla birebir ilişkilendirilememiştir. Bikarbonatın sitokin adsorbsiyon kolonu uygulaması öncesi ve sonrasındaki 24. saatteki düzeyleri kendi içinde kıyaslandığında anlamlı yükseliş olduğu izlenmiştir ($p=0,031$). Bu durum arter kan pH yükselmesi ile paralel olarak aynı nedene bağlanmıştır. Çalışmamıza alınan hastaların potasyum, magnezyum ve fosfor parametrelerinin sitokin adsorbsiyon kolonu uygulaması öncesi ve sonrasındaki 24. saatteki düzeyleri kendi içinde kıyaslandığında her üç parametrede de başlangıca göre düşüş açısından anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır. Sırasıyla; ($p=0,008$) ($p=0,001$) ($p=0,014$). Bu durum RRT sonrası elektrolit imbalansının düzeltilmesi ve buna bağlı yüksek olan elektrolit değerlerinin düşmesi ile ilişkilendirilmiştir. Böbrek fonksiyonlarına bakıldığında çalışmamızda üre ve kreatinin düzeylerinin 24. saat kontrolünde başlangıca göre RRT sonrası anlamlı düşüş görülmüştür ($p=0,001$) ($p=0,001$). Bu durum diyalize bağlı olarak değerlendirilmiştir. Eriksson ve ark. (57) yoğun bakım ünitesindeki kritik hastalarda sitokin adsorbsiyon kolonu uygulamasının renal sonuçlarını inceleyen çalışmasında ise aksi yönde bulgular verip belirtilen iki farklı zaman arasındaki düzeyler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,473$) ($p=0,090$).

Çalışmamızda hastaların vazotropik inotrop skoru incelendiğinde sitokin adsorbsiyon kolonu uygulaması öncesi ve sonrasındaki 24. saatteki düzeyleri kendi içinde kıyaslandığında anlamlı istatistiksel ilişki kurulamamıştır ($p=0,395$). Bottari ve ark. (63) yaptığı çalışmada Cytosorb kolonu uygulaması sonrası vazotropik inotrop skorunda anlamlı düşüş saptanmıştır (öncesi 40, sonrası 8,89) ($p=0,007$). Bu çalışmada sitokin düzeyleri de incelenmiş olup Cytosorb kolonu uygulaması sonrası IL-6 düzeyinden anlamlı düşüş gözlenmiştir ($p=0,018$). Çalışmamızda maliyet kaynaklı nedenlerden dolayı sitokin düzeylerine bakılamamıştır. Pozitif ekspiryum sonu basıncı (PEEP) açısından işlem öncesi ve sonrası 24. saatteki değerleri arasında anlamlı ilişki görülmemiştir ($p=0,717$). FiO₂ değerlendirildiğinde iki farklı mezkûr zaman arasında anlamlı ilişki görülmemiştir ($p=0,721$).

Çalışmamızda ortalama sağkalım $6,00\pm 1,37$ gün olarak tespit edilmiştir, ek olarak 7 günlük sağkalım oranı % $76,7\pm 7,7$, 15 günlük sağkalım oranı % $56,7\pm 9$, 30 günlük sağkalım oranı % $13,3\pm 6,2$ olarak hesaplanmıştır. Diğer çalışmalara

bakıldığında ise Eriksson ve ark. (57) yoğun bakım ünitesindeki kritik hastalarda sitokin adsorbsiyon kolonu uygulamasının renal sonuçlarını inceleyen çalışmasında 60 günlük mortalite % 45,1, Fominskiy ve ark. (64) ABH gelişen ve SRRT uygulanan COVID-19 hastalarını inceleyen çalışmasında ise ortalama sağkalım sitokin adsorbsiyon tedavisi alan grupta 29 gün almayan grupta 15 gün olarak saptanmış, iki grup arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,338$). Trager ve ark. (60) farklı nedenlere bağlı sitokin kolonu uygulamasının tedavi sonuçlarını değerlendirdiği çalışmasında mortalite oranı % 61, YBÜ’de yatış süresi ortalama 18 gün olarak bulunmuştur. Singh ve ark. (61) septik şoktaki hastalarda sitokin kolonu uygulamasının incelendiği çalışmasında 36 hasta incelenmiş ve ölüm gözlenmemiş, YBÜ yatış süresi ortalama 7,6 gün olarak saptanmıştır. Literatürdeki farklı ölüm oranı ve sağkalım yüzdelerinin nedeni, hasta sayılarındaki değişkenlik ve çalışmalardaki hastaların tamamının ABH tanısı olmamasına bağlanmıştır.

Özet olarak çalışmaya alınan hastaların hemodinamik parametreleri (kan basıncı, vazotropik intorop skoru) sitokin adsorbsiyon kolonu uygulaması öncesi ve sonrasındaki 24. saatteki düzeyleri kendi içinde kıyaslandığında anlamlı farklılık görülmemiştir. Etkin RRT sonrası asidoz ve elektrolit imbalansı düzelmiş olup inflamatuvar sitokinlerin vücuttan uzaklaştırılması sonrası akut faz reaktanlarında gerileme göze çarpmıştır. Hemogram parametrelerine bakıldığında lökosit ve trombosit düzeyleri antibiyotik tedavi ve inflamatuvar yanıtın bastırılmasına sekonder olarak gerilemiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu araştırmada aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

1. Cytosorb adsorbsiyon kolonu uygulaması sonrasında inflamatuvar sitokinlerin kandan uzaklaştırılması sonrası CRP ve prokalsitonin düzeyi azalmış olup bu baskılanma hastalarda sitokin fırtınasının olumsuz sonuçlarının etkisini azaltmıştır.

2. Etkin SRRT sonrası hastaların asidozu düzelmiş ve hemodinamisi korunmuş olup bunun olumlu sonuçları kan gazına yansımıştır ancak laboratuvardaki düzelmenin klinik karşılığının daha net değerlendirilmesi için daha çok sayıda hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. Etkin SRRT sonrası hastaların elektrolit imbalansı düzelmiş ve bu düzelme yaşanacak konvulsiyon, kardiyak bulgular, gastrointestinal şikayetler vb. gibi ek sorunların önüne geçmiştir. Daha fazla hasta ile yapılacak çok merkezli çalışmalarda bu düzelmenin yalnızca biyokimyasal iyilik hali mi yoksa klinik karşılık mı olduğu daha net anlaşılacaktır.

4. Hastalarda IL-1, IL-6, TNF-alfa ve INF-gama gibi sitokin düzeylerinin ölçülmesi pahalı olmasına rağmen çalışılması durumunda işlemin etkinliği hakkında farklı yaklaşımlar sunacaktır.

Yapılacak benzer çalışmaların daha fazla örneklem içermesi verilen parametrelerin kendi içinde ilişkisinin araştırılması adına faydalı olacaktır. Çalışmayı yapacak ilgili merkezin maliyet karşılayabilmesi halinde özellikle inflamatuvar belirteçleri içeren daha fazla laboratuvar parametresinin çalışılması hastaların takibi ve prognozu açısından katkı sağlayacaktır. Yoğun bakımda kritik hastalarda yapılan çalışmalarda arşiv kayıtlarının önem arz etmesinden dolayı olası çalışmalar için hasta kayıtları düzenli ve kronolojisine uygun bir şekilde tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33.
2. Poston JT, Patel BK, Davis AM. Management of Critically Ill Adults With COVID-19. *JAMA.* 2020;323(18):1839-41.
3. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564-7.
4. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):29.
5. Forni LG, Hilton PJ. Continuous hemofiltration in the treatment of acute renal failure. *N Engl J Med.* 1997;336(18):1303-9.
6. Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(4).
7. Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA. Coronaviruses. *Fenner and White's Medical Virology.* 2017;437-446.
8. Gagliardi I, Patella G, Michael A, Serra R, Provenzano M, Andreucci M. COVID-19 and the Kidney: From Epidemiology to Clinical Practice. *J Clin Med.* 2020;9(8).
9. Lantos JD. Ethical Problems in Decision Making in the Neonatal ICU. *N Engl J Med.* 2018;379(19):1851-60.
10. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-207.

11. Organisation WH. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. 202AD. Available from: <https://covid19.who.int/table>
12. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*. 2020;395(10223):497-506.
13. Zhang J, Litvinova M, Wang W, Wang Y, Deng X, Chen X, et al. Evolving epidemiology of novel coronavirus diseases 2019 and possible interruption of local transmission outside Hubei Province in China: a descriptive and modeling study. *MedRxiv*. 2020.
14. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020;98(1):219-27.
15. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(2):327-31.
16. Pfortmueller CA, Spinetti T, Urman RD, Luedi MM, Schefold JC. COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (CARDS): current knowledge on pathophysiology and ICU treatment-a narrative review. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2020.
17. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, 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):507-13.
18. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782-93.
19. Ma A, Cheng J, Yang J, Dong M, Liao X, Kang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for moderate-severe ARDS in severe COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020;24(1):288.

20. Stawicki SP, Jeanmonod R, Miller AC, Paladino L, Gaieski DF, Yaffee AQ, et al. The 2019-2020 Novel Coronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) Pandemic: A Joint American College of Academic International Medicine-World Academic Council of Emergency Medicine Multidisciplinary COVID-19 Working Group Consensus Paper. *J Glob Infect Dis.* 2020;12(2):47-93.
21. da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, Farias de Oliveira T, Campos Alcantara R, Monteiro Arnozo G, et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wien Klin Wochenschr.* 2021;133(7-8):377-82.
22. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(8):2251-61.
23. Sherren PB, Ostermann M, Agarwal S, Meadows CIS, Ioannou N, Camporota L. COVID-19-related organ dysfunction and management strategies on the intensive care unit: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2020;125(6):912-25.
24. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, Villamizar-Pena R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101623.
25. Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Liang Y, Huang TB, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(6):577-83.
26. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020;8(5):475-81.
27. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive care medicine.* 2020;46(5):846-8.

28. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD) D of VD. Do I need to Take Extra Precautions Against COVID-19. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/index.html>
29. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*. 2020;382(18):1708-20.
30. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9.
31. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2372-4.
32. Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Kambhampati A, Chai SJ, Reingold A, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Children Aged <18 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 1-July 25, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(32):1081-8.
33. Chivukula RR, Maley JH, Dudzinski DM, Hibbert K, Hardin CC. Evidence-Based Management of the Critically Ill Adult With SARS-CoV-2 Infection. *J Intensive Care Med*. 2021;36(1):18-41.
34. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet infectious diseases*. 2020;20(4):425-34.
35. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, Halsey K, Choi JW, Tran TML, et al. Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT. *Radiology*. 2020;296(2):E46-E54.
36. Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, Kunishima N, Watanabe S, Suzuki Y, et al. Erratum: Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship "Diamond Princess" with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2):e204002.

37. Zhou Y, Ren Q, Chen G, Jin Q, Cui Q, Luo H, et al. Chronic Kidney Diseases and Acute Kidney Injury in Patients With COVID-19: Evidence From a Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:588301.
38. Peng QY, Wang XT, Zhang LN, Chinese Critical Care Ultrasound Study G. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):849-50.
39. World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. WHO - Interim Guid. 2020;2019(January):1-7.
40. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020;323(18):1843-4.
41. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings TH, Hardin JW, Sutton SS, et al. Outcomes of Hydroxychloroquine Usage in United States Veterans Hospitalized with COVID-19. *Med (N Y)*. 2020;1(1):114-27 e3.
42. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)*. 2020;6(10):1192-8.
43. Zumla A, Chan JF, Azhar EI, Hui DS, Yuen KY. Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(5):327-47.
44. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787-99.
45. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-26.
46. Group RC, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704.

47. Sterne JA, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *Jama*. 2020;324(13):1330-41.
48. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;323(18):1824-36.
49. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology*. 2020;2(6):e325-e31.
50. Faber P, Klein AA. Acute kidney injury and renal replacement therapy in the intensive care unit. *Nurs Crit Care*. 2009;14(4):207-12.
51. Kellum JA, Mehta RL, Angus DC, Palevsky P, Ronco C, Workgroup A. The first international consensus conference on continuous renal replacement therapy. *Kidney Int*. 2002;62(5):1855-63.
52. Santiago MJ, Lopez-Herce J, Urbano J, Solana MJ, del Castillo J, Ballesteros Y, et al. Complications of continuous renal replacement therapy in critically ill children: a prospective observational evaluation study. *Crit Care*. 2009;13(6):R184.
53. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062.
54. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal*. 2020 Oct;34(10):e23618.
55. Torti SV, Torti FM. Winning the war with iron. *Nature nanotechnology*. 2019;14(6):499-500.
56. Dong X, Sun L, Li Y. Prognostic value of lactate dehydrogenase for in-hospital mortality in severe and critically ill patients with COVID-19. *International journal of medical sciences*. 2020;17(14):2225.

57. Eriksson KE, Campoccia-Jalde F, Rysz S, Rimes-Stigare C. Continuous renal replacement therapy in intensive care patients with COVID-19; survival and renal recovery. *J Crit Care*. 2021;64:125-30.

58. Xiang H, Song B, Zhang Y, Zhang J, Xiong J. The effectiveness of continuous renal replacement therapy in critical COVID-19 patients with cytokine release syndrome: a retrospective, multicenter, descriptive study from Wuhan, China. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(7):9243.

59. Alharthy A, Faqih F, Memish ZA, Balhamar A, Nasim N, Shahzad A, et al. Continuous renal replacement therapy with the addition of CytoSorb cartridge in critically ill patients with COVID-19 plus acute kidney injury: A case-series. *Artif Organs*. 2021;45(5):E101-E12.

60. Trager K, Skrabal C, Fischer G, Schroeder J, Marenski L, Liebold A, et al. Hemoadsorption treatment with CytoSorb((R)) in patients with extracorporeal life support therapy: A case series. *Int J Artif Organs*. 2020;43(6):422-9.

61. Singh YP, Chhabra SC, Lashkari K, Taneja A, Garg A, Chandra A, et al. Hemoadsorption by extracorporeal cytokine adsorption therapy (CytoSorb((R))) in the management of septic shock: A retrospective observational study. *Int J Artif Organs*. 2020;43(6):372-8.

62. Ankawi G, Xie Y, Yang B, Xie Y, Xie P, Ronco C. What have we learned about the use of cytosorb adsorption columns? *Blood purification*. 2019;48(3):196-202.

63. Bottari G, Guzzo I, Marano M, Stoppa F, Rava L, Di Nardo M, et al. Hemoperfusion with Cytosorb in pediatric patients with septic shock: A retrospective observational study. *Int J Artif Organs*. 2020;43(9):587-93.

64. Fominskiy EV, Scandroglio AM, Monti G, Calabro MG, Landoni G, Dell'Acqua A, et al. Prevalence, Characteristics, Risk Factors, and Outcomes of Invasively Ventilated COVID-19 Patients with Acute Kidney Injury and Renal Replacement Therapy. *Blood Purif*. 2021;50(1):102-9.