



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

**COVID 19 PNÖMONİSİ İLE YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN
PULSE STEROİD TEDAVİSİ ALMIŞ HASTALARDA
TOCİLİZUMAB TEDAVİSİNİN
SUPERENFEKSİYON GELİŞİMİNE ETKİSİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ayşe Gök Ceyhan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2022



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

**COVID 19 PNÖMONİSİ İLE YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN
PULSE STEROİD TEDAVİSİ ALMIŞ HASTALARDA
TOCİLİZUMAB TEDAVİSİNİN
SUPERENFEKSİYON GELİŞİMİNE ETKİSİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ayşe Gök Ceyhan

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ali Sait Kavaklı

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANTALYA/2022

TEŞEKKÜR

Tez konumun planlanmasından bitişine kadar her aşamasında desteklerini esirgemeyen, bilgisini ve tecrübesini bizlerin eğitimine adanmış, örnek kişiliği ve sevecen davranışlarıyla, her zaman arkadaş edasıyla derdimi anlatabildiğim kıymetli tez hocam Sayın Doç. Dr. Ali Sait KAVAKLI'ya;

Kıymetli tecrübeleri ve bilgisi ile bütün asistanlık sürecimde yardımını esirgemeyen, bizlere her zaman bir baba gibi davranan, mesleki disiplinin önemini vurgulayan, dürüst ve adil bir hekim olmamız için daima nasihatlerde bulunan Sayın Prof. Dr. Sadık ÖZMEN'e;

Kararlı duruşu, bilgisi ve tecrübeleri ile bizlere örnek olan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Nilgün KAVRUT ÖZTÜRK'e;

Her daim hoşgörülü olan, bilimsel ve insani anlamda çok şeyler öğrendiğim, tecrübelerini bizlerden esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Kerem İNANOĞLU'na;

Uzmanlık eğitimim boyunca tecrübelerini bizlerden esirgemeyip, derdimizi dinleyen, bir abla gibi samimi davranan hocam Sayın Doç. Dr. Ziyet Asuman ARSLAN ONUK'a;

Tezimin her aşamasında kıymetli bilgilerini esirgemeyip destek olan, bilimsel anlamda bana çok şey katan, bir abla gibi sıcakkanlı ve her daim derdimi dinleyip çözümler sunan kıymetli hocam Sayın Doç. Dr. Arzu KARAVELİ'ye;

Uzmanlık eğitimim süresince tecrübelerinden faydalandığım ve tez sürecimde kıymetli desteklerini esirgemeyen hocam Sayın Doç. Dr. Erhan ÖZYURT'a;

Tanıştığımız günden bu yana benim için bir abi, bir arkadaş olan, tez sürecimde desteklerini esirgemeyen Sayın Uzm. Dr. Tayfun SÜGÜR'e;

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve çok kıymetli anılar biriktirdiğim tüm asistan arkadaşlarıma, tecrübeleriyle bana katkı sağlayan anestezi uzmanları, anestezi teknisyenleri ve yoğun bakım ekibine;

Beni bu günlere bin bir emekle getiren ve her zaman destekleri ile yanımda olan canım annem, canım babam, canım ablam Menekşe ve canım abim Barış'a;

Bana hayatımın her aşamasında sevgisi ve özverisiyle destek olan, kendini geliştirmeye ve bilime adanmış değerli eşim Dt. Gökem Buğra CEYHAN ve hayatımıza girdikleri günden bu yana sevgilerini her geçen gün daha fazla hissettiğim köpeğim Amber, kedilerim Çakıl, Tokyo ve Sanji'ye;

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Ayşe GÖK CEYHAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLOLAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. COVID-19 TANIMI.....	3
2.2. TARİHÇE.....	3
2.3. EPIDEMİYOLOJİ.....	4
2.4. ETKEN	6
2.5. RİSK FAKTÖRLERİ	8
2.6. PATOFİZYOLOJİ.....	9
2.7. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR.....	10
2.8. LABORATUVAR BULGULARI.....	14
2.9. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	17
2.10.TANI.....	18
2.11.TEDAVİ	19
3. MATERYAL VE METOD	27
3.1. HASTALARIN YÖNETİMİ	28
3.2. PULSE STEROİD VE TOCİLİZUMAB TEDAVİSİ.....	29
3.3. LABORATUVAR PARAMETRELERİ	29

3.4. KÜLTÜR.....	30
3.5. VERİ KAYDI.....	30
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	42
6. KAYNAKLAR	47
7. EKLER	55
7.1. ETİK KURUL ONAY FORMU	55
7.2. ÖZGEÇMİŞ.....	57

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Covid-19	Coronavirüs disease-19
SARS-CoV-2	Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü-2
ACE-2	Anjiotensin dönüştürücü enzim-2
IL-6	Interlökin-6
ARDS	Akut solunum sıkıntısı sendromu
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
RNA	Ribonükleik asit
2019-nCoV	2019-Novel koronavirüs
MERS-CoV	Orta doğu solunum sendromu koronavirüsü
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
DM	Diabetes Mellitus
HT	Hipertansiyon
S protein	Spike protein
M proteini	Membran protein
N protein	Nükleer protein
E proteini	Envelope (zarf) proteini
HE	Hemaglutinin Esteraz
CDC	Amerika Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi
APC	Antijen sunum hücreleri (Antigen Presenting Cell)
BT	Bilgisayarlı Tomografi
VTE	Venöz tromboemboli
SVH	Serebrovasküler hastalık
CRP	C-reaktif protein
LDH	Laktat dehidrogenaz
IL-1	Interlökin-1
TNF- α	Tümör nekroz faktörü- α

BT	Bilgisayarlı tomografi
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
EIA	Enzim immünoassay
FDA	Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
NIH	Ulusal Sağlık Örgütü (National Institutes of Health)
RA	Romatoid artrit
EKG	Elektrokardiyo grafi
IFN	Interferon
TGF- β	Tümör Growth Faktör- β
STROBE	Gözlemsel çalışmaların raporlanmasının güçlendirilmesi
CO-RADS	Covid-19 Raporlama ve Veri Sistemi
AST	Aspartat aminotransferaz
ALT	Alanin aminotransferaz
DTA	Derin trakeal aspirat
SS	Standart sapma
IQR	Ortanca (interquarter range)
PLT	Trombosit

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Demografik veriler ve başvuru sırasındaki biyokimyasal değerler	34
Tablo 4.2. Kültür sonuçlarının karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.3. Kan kültürü için örnek alınan toplam 251 hastanın kültür sonuçları.....	37
Tablo 4.4. Derin trakeal aspirat kültürü için örnek alınan toplam 198 hastanın kültür sonuçları	38
Tablo 4.5. İdrar kültürü için örnek alınan toplam 237 hastanın kültür sonuçları.....	39
Tablo 4.6. Hastaların yoğun bakım ünitesinde yatış süreleri ve mortalite oranları .	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Akış diyagramı.....	32
Şekil 4.2. Kan, derin trakeal ve idrar kültürlerinde üremelerin gruplara göre karşılaştırılması.....	35
Şekil 4.3. DTA kültüründe üreme olan ve olmayan hastaların yoğun bakım ünitesinde eksitus olma veya servise transfer edilme oranları.....	40
Şekil 4.4. Kan kültüründe üreme olan ve olmayan hastaların yoğun bakım ünitesinde eksitus olma veya servise transfer edilme oranları.....	40
Şekil 4.5. İdrar kültüründe üreme olan ve olmayan hastaların yoğun bakım ünitesinde eksitus olma veya servise transfer edilme oranları.....	41

ÖZET

Amaç: Coronavirüs disease-19 (Covid-19), şiddetli akut solunum yolu yetmezliği sendromu koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2) virüsünün yol açtığı, ağırlıklı olarak solunum yollarını tutan, asemptomatik klinikten ağır pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), şok ve ölüme kadar geniş bir yelpazede klinik tabloya yol açabilen bir enfeksiyon hastalığıdır. Bu enfeksiyon hastalığı, hastaların immün sistemini belirgin düzeyde etkileyebilmekte ve çeşitli immün yetersizlik komplikasyonlarına yatkın hale getirebilmektedir. Covid-19 hastalarında mortaliteyi etkileyen en önemli faktörlerden biri ikincil bir enfeksiyon oluşumu gibi bir komplikasyonun olası tabloya eklenmesidir.

Bu çalışmanın amacı, Covid-19 hastalığı sebebiyle yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) tedavi edilen ve pulse steroid tedavisi alan hastalarda, steroid tedavisine ek olarak tocilizumab kullanımının süperenfeksiyon gelişimi üzerine etkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli, retrospektif ve kohort çalışmaya, Mart 2020 ve Ocak 2022 tarihleri arasında S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi yetişkin YBÜ’de Covid-19 pnömoni tanısıyla takip edilen ve pulse steroid tedavisi başlanan hastalar dahil edildi. Çalışmanın birincil sonuç değişkeni, YBÜ’de Covid-19 pnömoni tanısı ile takip edilen ve pulse steroid tedavisi alan hastalarda, tedaviye ek olarak bir monoklonal antikor olan tocilizumab kullanımının süperenfeksiyon gelişimi üzerine etkisinin değerlendirilmesidir. İkincil sonuç değişkenleri ise pulse steroid ve pulse steroid ile birlikte tocilizumab tedavisi alan hastalarda YBÜ’ne yatışından itibaren ilk 48 saatten sonra alınan kültürlerindeki enfeksiyon etkenleri, destekleyici laboratuvar parametreleri, hastanede kalış süreleri, mortalite ve morbidite oranları ve hastalardaki komorbiditenin yaş ve cinsiyete göre olası etkisinin değerlendirilmesi olarak belirlenmiştir.

Hastalar sadece pulse steroid tedavisi alan grup (Grup KS) ve pulse steroid tedavisi ile birlikte tocilizumab tedavisi alan grup (Grup KS+TCZ) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların demografik verileri, komorbiditeleri, uygulanan tedaviler, göğüs

bilgisayarlı tomografi (BT) raporları, kombine burun-boğaz sürüntülerinde gerçek-zamanlı reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) sonuçları, laboratuvar sonuçları, kan kültürü, idrar kültürü ve derin trakeal aspirat (DTA) kültürü sonuçları kayıt altına alındı.

Bulgular: Çalışmada Covid-19 tanısı ile takip edilen 583 hastanın verilerine ulaşıldı. Kriterleri karşılamayan 140 hasta çalışma dışı bırakıldı ve 443 hastanın verileri analiz edildi. Sadece pulse steroid tedavisi alan 328 hasta (Grup KS) ve pulse steroid tedavisi ile birlikte tocilizumab tedavisi alan 115 hastanın (Grup KS+TCZ) olduğu saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 61.7 ± 15.6 yıl olarak tespit edildi. Hastaneye başvuru sırasında en çok saptanan komorbid hastalıkların oranı %43.6 HT, %29.8 DM, %20.8 kardiyak hastalıklar, %14.2 pulmoner hastalıklar ve %7.7 renal hastalıklar olarak bulundu. Grup KS'deki hastalardan 183'ünden (%55.8) kan kültürü, 133'ünden (%40.5) DTA kültürü ve 176'ünde (%53.7) ise idrar kültürü alındığı saptandı. Grup KS+TCZ'deki hastalardan 68'inden (%59.1) kan kültürü, 65'inden (%56.5) DTA kültürü ve 61'inden (%53) ise idrar kültürü alındığı tespit edildi. Kültür sonuçlarına göre en fazla üreme (%62.1) DTA kültürlerinde olduğu gözlenirken, bunu sırasıyla kan ve idrar kültürünün (%51 ile ve %21.1, sırasıyla) takip ettiği saptandı. Kan, DTA ve idrar kültürlerinde en çok izole edilen etkenin bakteriyel etkenler olduğu tespit edildi. Kültür sonuçları pozitif olan hastaların toplam kültür alınan hasta sayılarına oranları karşılaştırıldığında; Grup KS'de kan ve DTA kültür üremelerinin daha az ve idrar kültür üremelerinin daha fazla olduğu gözlemlenmekle birlikte her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.219$, $p=0.413$, $p=0.752$, sırasıyla). Grup KS'deki hastaların YBÜ'nde yatış süresi 14.8 ± 13.1 gün ve mortalite oranının %67.4, Grup KS+TCZ'deki hastaların ise YBÜ'nde yatış süresinin 18.5 ± 16.9 gün ve mortalite oranının %56.8 olduğu saptandı ($p=0.017$, $p=0.049$, sırasıyla).

Sonuç: Covid-19 tanılı hastalarda tedavi süreçlerinde ikincil bir enfeksiyon kliniklerde değişen oranlarda saptanan, mortaliteyle ilişkili bir komplikasyondur. Her ne kadar yoğun immunsupresif tedaviler, invaziv müdahaleler ve enfeksiyon kontrol önlemlerindeki olası başarısızlığın superenfeksiyon gelişimine zemin hazırladığı gösterilmiş olsa da çalışmamızda Covid-19 pnömoni tanısıyla takip edilen ve pulse

steroid tedavisine tocilizumab tedavisinin eklenmesinin süper enfeksiyon gelişimine bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Tocilizumab, Covid-19, Yoğun Bakım, Sekonder Enfeksiyon.



ABSTRACT

Aim: Coronavirus disease-19 (Covid-19), acute respiratory distress syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) virus, which involves the respiratory tract as a target and result in from asymptomatic clinically to severe pneumonia, acute respiratory distress syndrome (ARDS) is an infectious disease that can lead to a wide range of clinical results from shock to death. This disease significantly affects the immune system of patients and may predispose them to various immune deficiency complications. One of the most important factors in the incidence of death in Covid-19 patients is the probable outcome of a residence such as having a secondary infection.

The aim of this study is to evaluate the effect of tocilizumab use in addition to steroid treatment on the incidence of superinfection in patients treated in the intensive care unit (ICU) due to Covid-19 disease and receiving pulse steroid therapy.

Materials and Methods: This single-center, retrospective, cohort study was performed between March 2020 and January 2022 at S.B.Ü. Antalya Training and Research Hospital. Patients who were followed up with the diagnosis of Covid-19 pneumonia in the adult ICU and were started on pulse steroid therapy were included. The primary outcome of the study was to evaluate the effect of the use of tocilizumab, a monoclonal antibody, in addition to the treatment, on the incidence of superinfection in patients followed up in the ICU with the diagnosis of Covid-19 pneumonia and receiving pulse steroid therapy. Secondary outcomes were to compare the effects of pulse steroid and pulse steroid plus tocilizumab treatment on the infection factors in the cultures taken after the first 48 hours after hospitalization in the ICU, supportive laboratory parameters, length of hospital stay, mortality and morbidity rates, and the comorbidity in the patients according to age and gender determined as an assessment of its potential impact.

The patients were divided into two groups: The group receiving pulse steroid treatment only (Group KS) and the group receiving pulse steroid treatment plus tocilizumab treatment (Group KS + TCZ). Demographic data of patients,

comorbidities, treatments applied, chest computed tomography (CT) reports, real-time reverse transcription polymerase chain reaction (rRT-PCR) results in combined nose-throat swabs, laboratory results, blood culture, urine culture and deep tracheal aspirate (DTA) culture results were recorded.

Results: In our study, the data of 583 patients who were followed up with the diagnosis of Covid-19 were obtained. 140 patients who did not meet the criteria were excluded from the study and the data of 443 patients were analyzed. It was determined that there were 328 patients (Group KS) who received only pulse steroid treatment and 115 patients (Group KS + TCZ) who received tocilizumab treatment together with pulse steroid treatment. The mean age of the patients included in the study was 61.7 ± 15.6 years. The rate of the most common comorbid diseases at the time of admission to the hospital was found to be 43.6% HT, 29.8% DM, 20.8% cardiac diseases, 14.2% pulmonary diseases and 7.7% renal diseases. When the culture results are analyzed, it was determined that samples were taken for blood culture from 251 (56.7%) patients, DTA culture from 198 (44.7%) patients, and urine culture from 237 (53.4%) patients. It was determined that 183 (55.8%) blood cultures, 133 (40.5%) DTA cultures, and 176 (53.7%) urine cultures were obtained from patients in Group KS. It was determined that blood cultures were obtained from 68 (59.1%) patients, DTA cultures from 65 (56.5%) and urine cultures from 61 (53%) patients in Group KS+TCZ. According to the culture results, the highest growth rate (62.1%) was observed in DTA cultures, followed by blood and urine cultures (51% and 21.1%, respectively). Bacterial agents were found to be the most isolated agents in blood, DTA and urine cultures. When the ratio of the patients with positive culture results to the total number of cultures was compared; although it was observed that blood and DTA culture growths were less and urine culture growths were higher in Group KS, no statistically significant difference was found between the two groups ($p=0.219$, $p=0.413$, $p=0.752$, respectively). While the length of stay in the ICU of the patients in Group KS was 14.8 ± 13.1 days and the mortality rate was 67.4%, in the patients in Group KS+TCZ, the length of stay in the ICU was 18.5 ± 16.9 days and the mortality rate was 56.8% ($p=0.017$, $p=0.049$, respectively).

Conclusion: A secondary infection in the treatment processes of patients with a diagnosis of Covid-19 is a mortality-related complication that is detected at varying

rates in clinics. Although it has been shown that intense immunosuppressive treatments, invasive interventions, and possible failure in infection control measures predispose to the development of superinfection, our study showed that adding tocilizumab treatment to pulse steroid therapy, followed by the diagnosis of Covid-19 pneumonia, did not affect to the development of superinfection.

Keywords: Tocilizumab, Covid-19, Intensive Care Unit, Secondary Infection.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Coronavirüs disease-19 (Covid-19) ülkemizde, Mart 2020'den itibaren, tüm dünya ile birlikte gündemimizde yer almıştır. Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2) diğer koronavirüslerden farklı olarak, tüm vücutta damar endotel yapısında da bulunan anjiotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörlerine bağlandığında sistemik olarak inflamatuvar bir süreç başlatır. Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilen hastalarda özellikle akciğerlerdeki inflamasyon ve vücudun ona karşı geliştirdiği inflamatuvar yanıt daha güçlü olmaktadır. Hastalığın tedavisinde antiviral ilaçların yanı sıra antiinflamatuvar etkili immünmodülatör ilaçların da etkin olduğu gösterilmiştir. Pnömoni, SARS-CoV-2 enfeksiyonundan kaynaklanan bir hastalık olan Covid-19'un en sık görülen ve ciddi komplikasyonudur. Özellikle, SARS-CoV-2 enfeksiyonu, tipik radyolojik bulgularla ve çoğu kritik hastada, "sitokin fırtınası" ile karakterize edilen, Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (Akut Respiratuvar Distress Sendromu; ARDS) ile ilişkili aşırı ve anormal bir konakçı bağışıklık tepkisine neden olur. Akciğer dokusunda uzun süreli hasar ve fibrozis üreten birçok sitokin plazma artışı ile karakterizedir(1).

Interlökin-6 (IL-6) bir pleiotropik proinflamatuvar çok işlevli çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen sitokindir. IL-6, T hücrelerinin aktivasyonu, akut faz proteinlerinin uyarılması, hematopoietik öncü hücrelerin büyümesinin ve farklılaşmasının uyarılması, hepatik, kutanöz ve nöral hücre proliferasyonu, metabolizma kemiği, lipid metabolizması ve doku fibrozu gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde yer alır. IL-6'nın yüksek doku ve serum seviyeleri, birçok romatizmal hastalık formu dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar ve otoimmün bozuklukların patogenezinde yer alır. Covid-19, yüksek IL-6 seviyeleri ile seyreden bağışıklık düzensizliği ve hiperinflamasyon ile ilişkilidir. IL-6 reseptörüne karşı monoklonal bir antikör olan tocilizumab'ın kullanımı, vaka raporlarında ve geriye dönük gözlemsel kohort çalışmalarında şiddetli Covid-19 pnömonisi olan hastalarda daha iyi sonuçlara yol açmıştır (2).

Ülkemizde Covid-19 tanısı ve tedavi sürecinin her basamağında T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan güncel rehberler kullanılmıştır. Sağlık Bakanlığı

rehberine uygun olarak hastaların tedavisinde favipravir (antiviral), kortikosteroid, antikoagülan ve semptomatik destek tedavi yer almaktadır. YBÜ’de takip edilen Covid-19 hastalarındaki sistemik inflamasyon ve vücudun ona karşı geliştirdiği inflamatuvar yanıt çok güçlü olabilmektedir. Bu sebeple kullanılan bir immünmodülatör ajan olan kortikosteroidlerin; T hücre ve B hücre cevabını baskılaması ile bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlara yatkınlığı artırdığı bilinen bir gerçektir. Bu nedenle steroid tedavi sonrası superenfeksiyonlarda artış olması beklenebilir (3). Covid-19 hastalığında steroid tedavisi tocilizumab ile kombine olarak tercih edilmiş bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışmalar tocilizumab ve kortikosteroid kombinasyonunun Covid-19 hastalığında hastane mortalitesinin azaltılması yönünde katkı yaptığını bildirmektedir (4). Kliniğimizde akciğer tutulumunun fazla olduğu ve YBÜ’de takip edilen Covid-19 hastalarında, üç günlük pulse steroid [250 mg/günlük, intravenöz (iv), prednizolon] tedavisine rağmen akciğer bulgularında iyileşme olmayan ve ARDS tablosu gelişen seçilmiş olgularda [aktif hepatit B ve C enfeksiyonu olmayan, aktif tüberküloz enfeksiyonu olmayan, prokalsitonin yüksek olmayan] IL-6 reseptör antagonistleri (tocilizumab) kullanılmıştır.

Çalışmamızın ana hipotezi, Covid-19 hastalığı sebebiyle YBÜ’de edilen ve pulse steroid tedavisine rağmen hiperimmün durumu devam eden hastalarda tedaviye ek olarak bir monoklonal antikor olan tocilizumab kullanımının, superenfeksiyon gelişme insidansını artıracaktır. Literatür taramamızda pulse steroid kullanan hastalar ve bu hastalardan tocilizumab kullanımı için seçilmiş hastalarda superenfeksiyon üzerine etkilerini değerlendiren bir çalışmaya rastlanamamıştır. Bu çalışmanın amacı, YBÜ’de takip edilen Covid-19 hastalarında, pulse steroid tedavisine ek olarak bir IL-6 reseptör antagonisti olan tocilizumab kullanımının superenfeksiyon insidansı üzerine etkisinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19 TANIMI

Çin'in Hubei bölgesinin Wuhan şehrinde Aralık 2019'da nedeni belirlenemeyen akut solunum sıkıntısı ve pnömoni vakalarının hızlı bir şekilde arttığının bildirilmesi üzerine etken araştırmaları başlatılmıştır. Yapılan çalışmalarla, etkenin bir Ribonükleik Asid (RNA) virüsü olan koronavirüs ailesinden olduğu rapor edilmiştir. Çin'de konu ile ilgilenen bilim insanları Ocak 2020'de etkeni koronavirüslerin bugüne kadar insanlarda hastalık oluşturmamış olan yeni bir türü olarak tanımlamışlar ve 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) adı ile kayıt altına almışlardır (5).

Yapılan filogenetik çalışmalarda virüsün, geçmişte insanlarda ciddi salgın hastalıklara sebep olan şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus; SARS-CoV) ve orta doğu solunum sendromu koronavirüsü (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus; MERS-CoV) gibi betakoronavirüs sınıfından olduğu bulunmuştur. Bu filogenetik benzerlikten dolayı virüs SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır (6).

Covid-19 hastalığının kliniği hafif semptomlarla seyredebileceği gibi şiddetli veya kritik hastalık bulunan olgularda solunum sıkıntısı bulgularından, ARDS ve diğer organ yetmezliklerine kadar geniş bir klinik yelpazeye sebep olabildiği de görülmüştür.

2.2. TARİHÇE

Aralık 2019'da ortaya çıkan ve Ocak 2020'de 2019-nCoV olarak adlandırılan virüs, kısa zaman sonrasında The New England Journal of Medicine dergisinde yayımlanan bir makalede yeni tip korona virüsü, insanları enfekte edebilen koronavirüs ailesinin yedinci üyesi olarak tanımlanmıştır (7). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 30 Ocak 2020 tarihinde küresel boyutta acil bir halk sağlığı durumu olduğuna karar verilmiştir. Resmi olarak 12 Şubat tarihinde SARS-CoV-2 ve

Covid-19 tanımlamaları yapılmıştır. 11 Mart 2020 tarihinde DSÖ tarafından pandemi olarak tüm dünyaya ilan edilmiştir (8).

Ülkemizde ilk Covid-19 vakası 11 Mart 2020’de tespit edilmiş ve Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmıştır.

2.3. EPIDEMIOLOJİ

Aralık 2019’da Çin’in Wuhan kentinde etkeni bilinmeyen pnömoni vakaları bildirilmiş ve etken araştırmaları başlatılmıştır. Etkenin tüm genom dizini çıkarılması sonucu, bir RNA virüsü olan koronavirüs ailesinin betakoronavirüs grubundan bir türü olduğu gösterilmiştir (9).

Covid-19 hastalığının tanımlanmasından Mart 2021’de pandemi olarak ilan edilmesine kadar geçen kısa süre zarfında tüm dünyada 130 milyonun üzerinde vaka ve yaklaşık 3 milyon ölüm kayıt altına alınmıştır. Asemptomatik olanlar, tanı almayanlar ve dahası düşünülünce tüm dünyada vaka sayısının çok daha fazla olduğu tahmin edilerek seroprevelans çalışmaları yapılmış ve virus ile karşılaşmış kişilerin bildirilen vaka sayılarının en az on katı olduğu gösterilmiştir (10).

SARS-CoV-2 ile enfekte olduğu bildirilen ilk vakaların kaynak araştırmaları sırasında, Wuhan’daki deniz ürünleri ve canlı hayvan pazarı ile ilişkili olduğu görülmesi üzerine virüsün zoonotik kökenli olabileceği düşünülmüştür. Bunun üzerine yapılan filogenetik çalışmalarda bazı yarasa türlerinden elde edilen SARS virüsü ile etken virus arasında %88 benzerlik olduğu gösterilmiştir (11). Daha sonrasında yayınlanan çalışmalarda virüsün canlı hayvan pazarı ile ilişkisi olmayan insanlar arasında da hızla yayılım gösterdiği görülmüştür. Lancet’te yayınlanan bir çalışmada bulaş zinciri değerlendirmesi sonucunda virüsün insandan insana geçiş yolu ile yayıldığı gösterilmiştir (12). Bugün için kabul edilen temel bulaş yolu insandan insana, solunum sisteminden çıkan damlacıkların yakın mesafede olan insanların mukozasına teması veya kontamine yüzeylerden elle mukozalara teması şeklinde olduğudur.

Virus solunum yolu sekresyonları dışında kan, gaita, sperm, oküler sekresyon, perikard sıvısı gibi çok çeşitli vaka spektrumunda izole edilmiştir. Kan ve kan ürünleri ile bulaşma gösterilememiş olsa da kandaki viral RNA yükü hastalığın

şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. Fekal-oral bulaşın olabileceği ifade edilmiştir. Virüsün dikey ve transplasental geçişine dair kanıtlar bulunmakta ancak anne sütünden virus izolasyonuna rağmen süt ile bulaş gösterilememiştir (13).

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun kişiden kişiye bulaş şekli; maruziyetin süresi, maruziyetin sıklığı, maruziyetin mesafesi, maruziyetin türü ve önleyici tedbirlerin varlığına bağlı olarak değişmektedir. Virüsün en bulaşıcı olduğu dönem ise solunum yolları mukozasında bulunan viral yükün en yüksek seviyede olduğu dönem olarak düşünülmektedir. Bulaşıcılığın virüs ile enfekte kişinin semptomları başlamadan bir gün öncesinden başladığı ve semptomları başladıktan sonrasında bir hafta içerisinde azalarak bittiği düşünülür. Bunu destekleyen bir çalışmada viral yükün semptomlar başladıktan sonra ilk 5 gün en fazla olduğu, viral yük ile hastalığın şiddetinin korelasyon gösterdiği, yük ne kadar fazla ise hastalık şiddetinin de korele yüksek olduğu gösterilmiştir (14). SARS-CoV-2 virüsünün temasından enfeksiyon oluşmasına kadar 10-14 günlük bir inkübasyon periyodu bulunmaktadır. Bu sürenin 30 güne kadar uzayabileceği düşünülmekte ancak literatürde en fazla 24 gün olacağına ilişkin yayınlar bulunmaktadır. Yapılan birkaç vaka çalışmasında virüs ile enfekte immunsuprese hastaların solunum yollarından virüsün aylarca izole edilebildiği gösterilmiştir. Örneğin enfekte immunsuprese bir vakada virüs 70. günde ve viral dökülme 105. günde hala elde edilebilmiştir. Bu durum immunsuprese hastalarda bulaştırıcılığın uzayabildiğini göstermektedir (15).

Bulaştırıcılık açısından semptomik hastaların dışında özellikle asemptomatik enfekte bireylerin belirlenmesi önem arz etmektedir. Virüs ile enfekte asemptomatik bireylerin oranının belirlenmesi için fabrikalar, hapishaneler gibi toplu yaşam alanlarından verilerin toplandığı bir meta-analizde, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) pozitifliği veya antikor pozitifliği ile tanı alan enfekte kişilerin en az üçte birinin tanı anında ve bunların da yaklaşık dörtte üçünün takip süresi boyunca asemptomatik kaldığı belirlenmiştir. Bu durum da göz önüne alındığında Covid-19 hastalığının yayılma potansiyelinin yüksek bir hastalık olduğu anlaşılabilir görülmektedir (16).

Covid-19 hastalığı bulaş riski açısından bireysel olarak değerlendirildiğinde yaş (10 yaş altında riskin azaldığı ve 60 yaş üzerinde riskin arttığı görülmüştür),

erkek cinsiyet, ek hastalık varlığı, viral yük ve genetik yatkınlık bulaşma riskini artırır. Çevresel sebepler değerlendirildiğinde ise sosyo-ekonomik şartlar, kalabalık ev içi ortam, kötü ve kalabalık çalışma şartları, mevcut kötü hijyen durumu, koruyucu ekipman yetersizliği de bulaş riskinde önemli rol oynamaktadır (17).

Pandeminin erken dönemlerinde Çin’de yapılan bir veri değerlendirme çalışmasında Covid-19 tanısı almış olan 72.314 vakanın incelenmesi sonucunda [%62’si reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) testi pozitifliği ile doğrulanmış, kalanı klinik, laboratuvar ve görüntüleme sonuçlarıyla tanı almış], hastaların %2’sinin 20 yaş altında, %8’inin 20-29 yaş arasında ve %87’sinin 30-79 yaş aralığında olduğu görülmüştür. Enfeksiyon spektrumu %81 hafif (pnömonisi olmayan veya hafif pnömoni), %14 şiddetli (dispne, solunum sayısı >30/dakika, parsiyel oksijen saturasyonu <%93, akciğer tutulumu >%50), %5 kritik (solunum yetmezliği, şok, çoklu organ yetmezliği) olarak izlenmiştir. Ölüm oranı %2.3 olarak sonuçlanmıştır. İleri yaş, kritik seyir ve komorbid hastalıkların olduğu gruplarda ölüm oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. İleri yaş (80 yaşından büyük) hastalarda ölüm oranı %14.8, kritik hastalarda ölüm oranı %49 olarak görülmüştür. Komorbid hastalığı olan grup incelendiğinde, %10.5 kardiyovasküler hastalıklar, %7.3 diyabetes mellitus (DM), %6.3 kronik solunum hastalığı, %6 hipertansiyon (HT), %5.6 malignite varlığı görülmektedir (18). Çocuklarda ise ek hastalıkların bulunmaması yetişkinlere göre Covid-19 geçirme riski aynı olsa da geçirme şiddetinin daha hafif olmasının nedeni gibi değerlendirilebilir.

15 Ağustos 2022 tarihi itibarı ile Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanmış 530 milyonun üzerinde vaka bulunmaktadır. Toplam ölüm sayısı ise 6 milyonun üzerindedir.

2.4. ETKEN

Koronavirüsler, Nidovirüs ailesinden zarflı virüslerdir. Segmentsiz, pozitif polariteli ve tek iplikçikli RNA’ya sahiptirler. Genellikle solunum ve gastrointestinal bazen de santral sinir sistem enfeksiyonlarına sebep olurlar. Koronavirüs ailesi; alfa, beta, gama ve delta olmak üzere dört türe ayrılmaktadır. İnsanlarda yaygın olan türler alfa (HCoV- 229E, HCoV-NL63) ve beta (HCoV-HKU1, HCoV-OC43, MERS-CoV, SARS-CoV, SARSCoV-2)’dır. Bu türlerden dördü; -229E, -NL63, -HKU1 ve -

OC43 bağışıklık sistemi normal bireylerde tipik soğuk algınlığı semptomlarına sebep olmaktadır. Daha ölümcül sonuçlar doğurabilen SARS-CoV 2002-2003 yıllarında Çin'de, MERS-CoV ise 2012 yılında Orta Doğu'da şiddetli solunum yolu hastalığı salgınlara yol açmıştır. Yakın zamanda tanımlanan SARS-CoV-2 insanlarda hastalık yapan yedinci suş olarak kayıt altına alınmıştır (17).

SARS-CoV-2'nin yapılan tiplendirme çalışmalarında, genom analizi sonucu MERS-CoV ile %50 ve SARS-CoV ile %79 benzerlik göstermiştir (11). SARS-CoV-2'nin tam uzunluktaki genom analiziyle yapılan filogenetik çalışmalarda, Çin'de bulunan bir yarasa koronavirüsü olan Bat-CoV ve RaTG13 arasında %96 benzerlik olduğu gösterilmiştir. Bunun sonucu olarak da SARS-CoV-2'nin diğer SARS-CoV'lardan farklı bir soy olduğu kabul edilmiş ve betakoronavirüs cinsi, sarbecovirüs alt ailesine yerleştirilmiş ve yarasalardan kaynaklandığı düşünülmüştür (19).

SARS-CoV-2'nin mutasyonlar sonucu bugüne kadar tanımlanmış 5 varyantı bulunmaktadır. Eylül 2020'de Birleşik Krallıkta ortaya çıkan alfa varyantı (B.1.1.7), Ekim 2020'de Güney Afrikada ortaya çıkan beta varyantı (B.1.351), Kasım 2020'de Brezilya'da ortaya çıkan gama varyantı (P.1), Aralık 2020'de Hindistan'da ortaya çıkan delta varyantı (B.1.617.2) ve Kasım 2021'de ortaya çıkan omicron varyantı (B.1.1.529)'dır. Bu varyantların ortaya çıkışı, doğal ve aşı kaynaklı bağışıklıktan kaçarak viral bulaşabilirliği, virülansı ve yeniden enfeksiyon oranını etkileyebileceğinden endişe vericidir (20).

Koronavirüsler, elektron mikroskopundaki taç görünümünden dolayı bu adla anılmışlardır. Koronavirüs genomundabaşlıca S, M, N ve E olmak üzere dört yapısal protein sentezlenir.

S (spike) proteini: Karakteristik taç yapısını oluştururlar. Reseptörün virüse bağlanmasına ve virüsün konak hücre zarı ile birleşmesine aracılık eder. İmmün sistemde antikor yanıtına neden olan antijenler buradadır ve sitotoksik lenfositlerin bir numaralı hedefi olmaktadır. İki parçası bulunmaktadır. Sars-CoV-2 virüsünde ACE-2'in bağlandığı bölgedir. Tedavi ve aşı geliştirme çalışmalarında önemli bir yer tutmaktadır.

M (membran) proteini: Viral füzyonda etkilidir.

N (nükleer) protein: Genom replikasyonu için viral genomla birlikte bulunur.

E (envelope; zarf) proteini: Diğer proteinler ile birlikte çalışarak virüsün düzgün şekilde toplanmasını sağlar ve virülansı oluşturan temel proteindir.

HE (Hemagglütinin Esteraz) proteini: Betakoronavirüslerinde bulunur ve membran ile ilk buluşmayı sağlar. Bağlantı için konak hücrenin nöraminik asitini kullanır.

2.5. RİSK FAKTÖRLERİ

Covid-19 hastalığı için yapılan çalışmalar, edinilen klinik deneyimler sonucunda başlıca risk faktörlerinin yaş ve komorbid hastalıklar olduğunda hemfikir olunmuştur. Çin'de yapılan bir meta-analizde eşlik eden komorbid hastalıklar değerlendirildiklerinde en sık karşılaşılanların azalan oran ile HT, DM, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kardiyovasküler hastalıklar ve nörolojik hastalıklar olduğu görülmüştür. Ayrıca bu çalışmaya göre renal hastalıklar, karaciğer sorunları ve malignite risk faktörü olarak anlamlı bulunmamıştır (21). Buna karşın benzer zamanlarda İtalya'da yapılan bir çalışmada ise kronik böbrek yetmezliği ve malignite de mortalite ve morbiditeyi etkileyen risk faktörleri arasında görülmüştür. Bu çalışmada ek olarak sigara kullanımı, hiperlipidemi ve obezite de listeye dahil edilmiştir (22).

Pandemi erken dönemlerinde Çin'de yapılan bir çalışmada Covid-19 tanısı almış olan 72.314 vakanın incelenmesi sonucunda (%62'si RT-PCR testi pozitifliği ile doğrulanmış, kalanı klinik, laboratuvar ve görüntüleme sonuçlarıyla tanı almış) hastaların %2'si 20 yaş altında, %8'i 20-29 yaş arasında, %87'si 30-79 yaş aralığında ve %3'ünün 80 yaş üzerinde olduğu görülmüştür. Ayrıca vaka ölüm oranları incelendiğinde genel vaka ölüm oranı %2.3 iken, 80 yaş üzeri ölüm oranı %14.8 olarak saptanmıştır (23).

Amerika Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (Centers for Disease Control and Preventations; CDC)'nin 1.3 milyon hastayı kapsayan geniş bir çalışmasında, hastaların %14'ünün hastanede yatarak tedavi gördüğü, hastanede yatanların %2'sine YBÜ'sinde takip ihtiyacı duyulduğu ve YBÜ hastalarının da

%5'inin tedavi sürecinin mortal seyrettiği gözlenmiştir. Hastalar hastanede yatarak tedavi gerekliliği, YBÜ takip ihtiyacı ve mortalite açısından değerlendirildiğinde 80 yaşın üzerindeki hastalarda en yüksek, 20 yaşın altındaki hastalarda ise en düşük olduğu gözlenmiştir. Hastaların %22'sine komorbid hastalıklar eşlik etmektedir. Karşılaşılan komorbid hastalıklardan en sık bildirilenleri kardiyovasküler hastalıklar (%32), DM (%30) ve kronik akciğer hastalığı (%18)'dir. Eşlik eden komorbid hastalığı olanlardan olmayanlara göre hastaneye yatış oranı 6 kat ve mortalitenin ise 12 kat daha fazla olduğu raporlanmıştır (24).

Amerika'da Rosenthal ve ark'nın yaptıkları bir çalışmada Covid-19 tanılı 64.781 hasta analiz edilmiş (%45.5 ayakta tedavi, %54.5 hastanede yatarak tedavi almıştır) ve medyan yaş ayakta tedavi görenler için 46 (33-59), yatarak tedavi görenler için 65 (52-77) ve ölenler için 76 (66-84) olarak belirlenmiştir. Çalışma dahilinde 65 yaş ve üstü hastalar, tüm hastaların %35.4'üdür ve bu yaş grubundaki ölüm sayısı tüm ölümlerin %77.5'ini oluşturduğu görülmüştür. Bu çalışmada mortalitenin en önemli risk faktörü ileri yaş olarak raporlanmıştır. Çalışmada en sık görülen komorbid hastalıklar olarak sırasıyla HT, hiperlipidemi, DM, kronik akciğer hastalığı ve böbrek hastalığı kayıt altına alınmıştır. Mortalite oranı hastanede yatarak tedavi gören erkek hastalarda, kadın hastalara göre %18 kat daha fazladır (25).

2.6. PATOFİZYOLOJİ

SARS-CoV-2'nin konak hücre teması S proteini ve ACE-2 reseptörü üzerinden olduğu bilinmektedir. ACE-2 proteini akciğer, ince bağırsak, endotelial hücreler ve düz kas hücrelerinde yüksek oranda üretilmektedir. ACE-2 proteininin bulunduğu yerler ve işlevleri değerlendirildiğinde; inflamatuvar yanıt, hücre proliferasyonu, hipertrofi, kan basıncı gibi fizyolojik olaylarda etkinliği görülmektedir. SARS-CoV-2'nin multisistemik bir enfeksiyona yol açmasının sebebi de bu yaygın dağılımıdır.

Virüsün ACE-2 reseptörleri aracılığıyla hücre girişi sonrası antijen sunum hücreleri (Antigen Presenting Cell; APC), antijen sunumuna başlar. Bu antijen sunumu konakçıda bir inflamasyon süreci başlatır. Bu süreç bazı hastalarda aşırıya kaçmakta, doku hasarı ve kontrolsüz bir sistemik inflamatuvar yanıtı sebep olmaktadır. Bu tablo bir "sitokin fırtınası" olarak adlandırılabilir. Aşırı ve anormal

inflamatuvar süreç yüksek miktarlarda proinflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin salınımı ile kendini göstermektedir. Gelişen inflamatuvar kaskad akciğer dokusunda interstisyel sıvı artışı ve alveolar sıvı birikimi sonrası fibrin oluşumuna zemin hazırlar. Bu fibrozis tablosu ise solunum yollarında şant ve hipoksemiye sebep olur. SARS-CoV-2'nin sebep olduğu ağır pnömoniler ve ARDS benzeri tablolara bu aşırı sitokin cevabı ve hızlı virüs replikasyonunun görülmesi açıklık getirmiştir (26).

Virüsün en sık kendini gösterme şekli nazal pasajdan geçerek sıklıkla akciğer ve alveol tutulumu olsa da, literatürde gastrointestinal sistemden merkezi sinir sistemine kadar tutulum yapabildiği, bunun sonucu olarak da diyare, koku kaybı gibi çeşitli semptomlara sebep olduğu vaka raporlarında kaydedilmiştir (27).

Covid-19 hastalık kliniğinin çocuklarda ve genç yetişkinlerde daha az oranda ve görece daha hafif klinikle seyretmesinin olası sebepleri arasında, eşlik eden komorbiditenin daha az görülmesi, sigara dumanına maruziyetin az olması, ACE-2 reseptör dağılımı, olgunlaşması ve işleyişinin farklı olmasının patojenlere karşı değişen inflamatuvar yanıtlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (28). Ek olarak da bir diğer önemli etken ise ailelerin koruyucu etkisinden dolayı küçük yaş grubunun daha az virüse maruz kalması olabilir.

2.7. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Covid-19 hastalık seyri, asemptomatik enfeksiyondan ölümle sonuçlanan ciddi sonuçlara kadar geniş bir yelpazede kendini göstermektedir.

SARS-CoV-2 enfeksiyonuna nüfusun her yaş grubunun duyarlı olduğu görülmektedir. Enfektif bireyler değerlendirildiğinde medyan yaş 50 olarak değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, klinik belirtiler yaşa göre farklılık gösterir. Genel olarak, eşlik eden hastalıkları olan yaşlı erkeklerin (>60 yaş) hastaneye yatmayı gerektiren ciddi solunum yolu hastalığı geliştirmesi ve hatta ölmesi daha olasıyken, çoğu genç ve çocuğun yalnızca hafif hastalıkları (pnömoni olmayan veya hafif pnömoni) vardır veya asemptomatiktir. Hamile kadınlar için hastalık riski aynı yaş grubundaki diğer bireylerden daha yüksek olmadığı görülmektedir. İzole bir vaka olmasına rağmen, enfekte bir anneden yenidoğana SARS-CoV-2'nin transplasental geçişine dair kanıtlar bildirilmiştir (29). Çoğu insanda 1-14 günlük (genellikle, yaklaşık 5 gün) bir kuluçka döneminden sonra

hastalık belirtileri görülmekte ve hastalığın başlangıcından itibaren ortalama 8 günlük bir süre içinde dispne ve pnömoni geliştiği görülmektedir (29). Çin'de 72.314 vakalık bir raporda, vakaların %81'i hafif, %14'ü YBÜ'de ventilasyon gerektiren ciddi vakalar ve %5'i kritik (solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ disfonksiyonu veya yetmezliği gelişen hastalar) olarak sınıflandırılmıştır (29).

Enfeksiyonda en sık görülen semptomlar ateş, yorgunluk ve kuru öksürüktür. Çin'deki hastalarda yapılan çalışmalarda yoğun balgam üretimi, baş ağrısı, hemoptizi, ishal, anoreksi, boğaz ağrısı, göğüs ağrısı, titreme, bulantı ve kusma daha az görülen semptomlardır. İtalya'da yapılan bir çalışmada koku alma ve tat bozuklukları da semptomlar arasına eklenmiştir. 202 hastanın dahil edildiği çalışmada, hastaların dört haftalık takip süresi sonrasında %89'unun tat ve koku duyularının düzeldiği görülmüştür (30). Ek olarak, konjonktivit az da olsa görülen semptomlardandır.

Başvuru sırasında toraks BT'de buzlu cam opasitesi en yaygın radyolojik bulgudur. Çoğu hastada ayrıca SARS ve MERS hastalarında gözlemlenene benzer şekilde belirgin lenfopeni geliştiği ve mortal sonuçlanan hastalarda ise zamanla daha şiddetli lenfopeni geliştiği görülmüştür. YBÜ'de takip edilmeyen hastalarla YBÜ hastaları karşılaştırıldığında, YBÜ'de takipli hastaların plazma sitokin seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu da bir sitokin fırtınasının neden olduğu immünopatolojik bir süreci düşündürmektedir (29).

Covid-19 hastalığında en sık karşılaşılan komplikasyonlar solunum yetmezliği, kardiyovasküler hastalıklar, pıhtılaşma bozuklukları, nörolojik ve inflamatuvar komplikasyonlar ile sekonder enfeksiyonlardır. Solunum yetmezliği sık karşılaşılan, ciddi bir komplikasyondur. Chang ve arkadaşlarının 49 çalışmayı içeren 17.639 hastanın dahil edildiği metaanalizinde semptomların başlamasını takiben ortalama 8 gün içerisinde ARDS geliştiği bildirilmiştir. Hastane yatışı olan hastaların YBÜ kabul oranı %21 ve YBÜ hastalarının mekanik ventilasyon ihtiyacı oranı %69'dur. YBÜ mortalite oranı %28.3 ve mekanik ventilatördeki hastalar için mortalite %74 olarak bildirilmektedir. YBÜ'de kalış süresi ortalama 7.78 gün, mekanik ventilatörde kalma oranı ortalama 10 gündür (31).

Covid-19 hastalığı ACE-2'ye bağı alveolar hasar ve hipoksiden sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna ve abartılı sitokin salınımına ilerler. Bunun sonucunda prokoagülan durumlar nedeniyle miyokardiyal arz-talep uyumsuzluğu, plak yırtılması ve tromboz olabilir. Covid-19 hastalarında kalp yetmezliği, hastalığın erken evrelerinde korunmuş ejeksiyon fraksiyonu olan hafif kalp yetmezliğinden şiddetli son dönem kalp yetmezliğine ve yüksek mortalite oranlarına sahip kardiyojenik şoka kadar değişebilir. Altta yatan kalp yetmezliği olan hastalarda mortalite ve morbidite riski de daha yüksektir. Viral enfeksiyonlar miyokarditin en yaygın etiyolojisidir ve çoğu vakada sekel olmaksızın kendi kendini sınırlar. Covid-19'un patofizyolojisi, ateşin başlamasından birkaç gün sonra saptanması bakımından miyokardit ile aynıdır (32). Covid-19 hastalarında miyokard hasarının altında yatan mekanizma, kardiyovasküler sistemdeki ACE-2'nin up-regülasyonu ile ilgilidir. Kardiyak belirteçlerdeki artış yalnızca miyokarditle ilişkili olmayabilirken, yüksek troponin ve beyin natriüretik peptit seviyeleri daha kötü sonuçlarla ilişkilidir (32). Taşıaritmiler ve bradiaritmiler gibi kardiyak aritmiler, Covid-19 hastalarında sıklıkla görülen diğer kardiyovasküler komplikasyonlardır. Çin'de yapılan bir çalışmada, kardiyak aritmi prevalansı YBÜ'si hastalarında, YBÜ'de olmayan hastalara göre daha yüksektir (%44.4'e karşı %6.9) (32). Yine Çin'de yapılan farklı çalışmalara dayanarak akut koroner sendrom insidansı, Covid-19 hastalarında %7.2 ile %19.7 arasında değişmektedir (32).

Covid-19 hastalığında tanımlanan koagülopati, hastalarda şiddetli bir inflamatuvar yanıt ve hipoksi ile birlikte trombotik olay riskini artırabilir. Enfekte hastalarda farklı trombotik komplikasyonların prevalansı hakkında birkaç rapor detaylandırılmıştır. Hollanda'da üç hastanede yapılan bir çalışmada arteriyel trombotik olaylarla (hastaların %3.7'si) karşılaştırıldığında, çoğunluğu venöz tromboemboli (VTE) olan (hastaların %27'si) %31'lik bir trombotik komplikasyon oranı gözlemlenmiştir (32). Benzer şekilde, enfekte hastalarda VTE'nin %20.6'sı gibi yüksek bir pulmoner emboli insidansı gözlemlenmiştir. Ek olarak, bu oran bir önceki yılın aynı zaman aralığındakinin yaklaşık olarak iki katıdır. Bazı araştırmacılar, YBÜ'deki hastalarda, özellikle de ARDS'li hastalarda rutinden daha yüksek VTE profilaksi dozu önermişlerdir. Antikoagülanlarla kronik tedavi gören hastalar için, başvuru sırasında parenteral ajanlara geçilmesi önerilir (32).

Sanchez ve ark'nın yaptığı bir çalışmada, hastanede yatan 2.750 hastanın sadece 71'inde (%2.6), çalışma süresi boyunca en az bir nörolojik komplikasyon (toplamda 77 farklı nörolojik tanı) yaşanmıştır. En sık görülen tanı nöromusküler rahatsızlıklar (%33.7), serebrovasküler hastalıklar (SVH) (%27.3), akut ensefalopati (%19.4), nöbetler (%7.8) ve hıçkırık, miyoklonik tremor, Horner sendromu ve transvers miyelit olarak tespit edilmiştir. SVH ve ensefalopati, genellikle daha sonra ortaya çıkan nöromusküler bozukluklara kıyasla Covid-19 pandemisinin erken evresinde yaygın olarak gözlemlenmiştir. Mortalite, SVH grubunda daha yüksek olarak tespit edilmiştir (33).

Enflamatuvar komplikasyonlar incelendiğinde; kritik Covid-19 hastalarında C-reaktif protein (CRP), laktat dehidrogenaz (LDH), ferritin, D-dimer ve prokalsitonin gibi akut faz reaktanlarının ve interlökin-1 (IL-1), IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin yükseldiğini tespit edilebilir. Sepsisdeki hastalarla karşılaştırıldığında; D-dimer seviyelerinin kritik Covid-19 tanılı hastalarda, sepsisli hastalara göre 5 kat fazla yükseldiği görülmektedir. Ek olarak; prokalsitoninin ise Covid-19 tanılı hastalarda belirgin yükselmediği fakat sepsisli hastalarda belirgin olarak yükseldiği görülmüştür. Bununla birlikte; Covid-19 tanılı hastalarda CRP, LDH ve ferritin sepsisli hastalarla benzer oranda yükselmiş olduğu tespit edilmiştir. Covid-19 tanılı hastalarda, sepsis ve sitokin salınımı sendromuna göre IL-6 seviyesi belirgin olarak daha az yükselmiştir. IL-6 seviyesi Covid-19 hastalığında çok belirgin yükselme görülmemekle birlikte, ferritin değerleri belirgin yüksek saptanmaktadır (34).

Mevcut tıbbi literatürlerde koronavirüs enfeksiyonları ile başvuran hastalar için bildirilen bakteriyel veya fungal koenfeksiyon oranları düşük görünmektedir. Covid-19 vakalarında bakteriyel ko-enfeksiyon bildiren 9 çalışma dahilinde 806 vakadan 62'sinde ko-enfeksiyon varlığı rapor edilmiştir (35). Ancak virüslerin, bakteriyel patojenlerin solunum yolu epiteline yapışmasını kolaylaştırarak bakteriyel süperenfeksiyonu arttırdığı çalışmalar mevcuttur. Wuhan'da değerlendirilen bir kohortta; hastanede yatarak tedavi gören Covid-19 tanılı hastalardan, ölen hastaların %50'sinde ikincil bir enfeksiyon geliştiği bildirilmiştir (36). Yine hastanede yatarak tedavi gören Covid-19 hastalarının değerlendirildiği İspanya'da yapılan bir çalışmada; Covid-19 hastalarının önceki yıllarda aynı dönemde Covid-19 tanısı

olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında bakteriyemi oranı Covid-19 tanılı hastalarda %2.5 daha fazla bulunmuştur. Ek olarak yine aynı çalışmada, Covid-19 tanılı hastalarda nozokomiyal bakteriyemi ve kataterle ilişkili bakteriyemi daha fazla görülürken Covid-19 tanısı olmayan hastalarda daha çok toplum kökenli bakteriyemi görülmüştür (37).

2.8. LABORATUVAR BULGULARI

Laboratuvar testleri hastalıkların tanı ve izlemi, morbidite ve mortalitesini belirleme, sekonder bakteriyel enfeksiyon gibi koenfeksiyon durumlarını saptama konularında önem arz etmektedir. Covid-19 enfeksiyonu kapsamında tanı ve tedavi sürecinde önem arz eden laboratuvar testleri sırasıyla şunlardır:

2.8.1. Lökosit

Bilindiği üzere lökositler; kemik iliğinde üretilen ve olgunlaşan hücrelerdir. Bu hücrelerin %80-90'ı kemik iliğinde depolanır. Lökositlerin görevleri kandaki fonksiyonunu kaybetmiş, yaşlanmış hücreleri ve patojenleri temizlemektir. Kronik enflamatuvar hastalıklarda, lösemi lenfoma miyeloproliferatif hastalıklar gibi malign hastalıklarda, egzersiz ve yanık gibi stres durumlarında ve enfeksiyonlarda kan seviyeleri yükselir. Sepsiste önemli belirteçlerden biridir. Lökositozun Covid-19 hastalığında prognoza etkisini araştıran bir meta-analizde, lökositoz kötü prognozla, lökopeni ise iyi prognozla ilişkilendirilmiştir (38).

2.8.2. Lenfosit

T lenfositler, B lenfositler ve natürel killer hücreler olarak sınıflandırılmaktadırlar. Kanda total lenfosit alt sınırı $1500/\text{mm}^3$ 'dür. Lenfosit sayısının $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olması lenfopeni olarak değerlendirilir. Lenfopeninin Covid-19'da, hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceği savunulmaktadır. Hastanede tedavi gören kritik hastaların %80'inde lenfopeni görülmüştür. Covid-19'da lenfopeninin çeşitli mekanizmaları üzerinde durulmuştur. Bunlardan başlıcaları, virüsün doğrudan lenfositlerin ACE-2 reseptörlerine bağlanarak bu hücreleri öldürmesi, IL-6 ve tümör nekrozis faktör- α (TNF-alfa) gibi sitokinlerin artmasıyla lenfosit apoptozisinin artması, metabolik bozukluklarda laktik asidozun artarak T lenfositlerin üretimini baskılaması ve fonksiyonunu bozması, virüsün doğrudan dalak ve timüs gibi lenfatik organları tutması gibi mekanizmalar araştırılmaktadır (39).

2.8.3. C-Reaktif Protein

Akut faz reaktanlarından biri olan CRP enfeksiyon veya doku hasarına bağılı inflamasyonda artış göstermektedir. Karaciğerde sentezlenir. Nonspesifik bir proteindir. Sağlıklı bir yetişkinde serum düzeyi 0.3 mg/dL'den azdır. 0.3-1.0 mg/dL arası normal veya minör yükseklik kabul edilir ve sigara, obezite gibi durumlarda görülebilir. 1.0-10.0 mg/dL arası orta şiddetli kabul edilir ve sistemik enflamasyon düşündürür. 10.0 mg/dL üzerindeki değerler belirgin yükselme olarak görülür ve enfeksiyon durumlarında görülür. 10.0-50.0 mg/dL arası şiddetli yükselme, 50.0 mg/dL üzerindeki değerler %90 akut bakteriyel enfeksiyonlarda görülür (40). Enfeksiyon tanı ve tedavi yanıtını değerlendirmede klinikte sıkça kullanılmaktadır. Sitokinlerin CRP transkripsiyonundan sorumlu gen üzerine etkisi ile serumda artar, nekrotik ve apoptotik hücrelerin temizlenmesini sağlar (40). CRP hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar özelliklere sahiptir. Enflamatuvar bir uyarı ile 4-6 saat içerisinde artmaya başlar, her 8 saatte katlanarak artar ve 36.-50. saatler arasında pik yapar. Bu proteinin yarı ömrü 19 saattir. Eğer tedaviye yanıt alınıyorsa kan düzeyi hızla düşer. CRP kan düzeyi sistemik steroid kullanımından etkilenmemektedir. Ayrıca, kronik enflamatuvar hastalıklarda kanda uzun süreli yüksek seviyelerini koruyabilir. Bakteriyel enfeksiyonlar ve malignitelere de yüksek CRP değerleri görülebilmektedir ve bu durum yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Covid-19 hastalığında yüksek CRP değerlerinin; hastaların akciğer BT görüntülemelerindeki bulguların şiddeti, yatarak tedavi gören hastaların süreçleri ve hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterdiğini belirten çalışmalar mevcuttur (41).

2.8.4. Prokalsitonin

Nöroendokrin C hücreleri tarafından tiroid dokusunda üretilen protein yapıda bir prohormondur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda sepsis, pnömoni gibi bakteriyel enfeksiyonlarda prokalsitonin seviyelerinin artış gösterdiği gösterilmiştir. Sitokinler, bakteriyel toksinler tarafından uyarılabilmektedir. Hastalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonuna sekonder gelişen bakteriyel enfeksiyonlarda da prokalsitonin artışı görülmüştür (42). Bu artışın görülmüş olması da bizim tedavimizi şekillendirmekte ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Prokalsitonin artışını uyaran sitokinlerin (TNF-alfa gibi) viral enfeksiyonlarda ise salınımı baskılanır ve

prokalsitonin düzeyi bakteriyel enfeksiyonlarda olduğu gibi yükselmez. Viral enfeksiyonlarda prokalsitonin artışı görülürse bu durum tabloya ikincil bir bakteriyel enfeksiyonun eklendiğini düşündürmelidir. Prokalsitonin 4. saatte yükselmeye başlar, 6-12 saatte pik değerine ulaşır ve yarı ömrü 22-29 saattir. Tedavi başlangıcından 24-36 saat sonrasında kandaki düzeyi %50 oranında azalır. Bu bize tedavi cevabını değerlendirme fırsatı verir. Antibiyoterapi kesilme kararı almak için prokalsitonin düzeyinin 0.5 ng/mL'nin altına düşmesi önerilir (43).

2.8.5. Ferritin

Demirin hücre içi depolanmasını sağlayan proteindir. Enfeksiyon, enflamasyon gibi durumlarda sitokinlerce uyarılan ve salınımı sağlanan bir akut faz reaktandır. Covid-19 hastalık sürecinde özellikle de sitokin fırtınasında serum ferritin düzeyi belirgin artar. 18 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde kritik Covid-19 hastalarında serum ferritin düzeyleri belirgin yüksek bulunmuştur. Ferritin değişimi değerlendirildiğinde yükselme trendi YBÜ'de tedavi ihtiyacı ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (44).

2.8.6. D-dimer

Fibrin yıkım ürünüdür. Trombüsün parçalanması ile oluşur ve pıhtılaşma sistemi aktivasyonu ile ilgili bilgi verir. Sepsis, travma, pulmoner emboli ve derin ven trombozu gibi çeşitli sebeplerle D-dimer seviyeleri yükselir. Kritik Covid-19 hastalarında D-dimerin yükselmesine sebep olan en sık durum pulmoner trombozudur. Yüksek D-dimer seviyeleri kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Buna ilişkin bir çalışmanın bulgularına göre 2.0 µg üzerindeki D-dimer seviyelerinde hastaların ölüm oranı yüksek seyretmiş ve bu seviyenin hastane içi mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür (45).

2.8.7. Laktat Dehidrogenaz

Hücrelerin sitoplazmasında bulunan hidrojen taşıyıcı bir enzimdir. Dokularda serum konsantrasyonundan yaklaşık 500 kat fazla bulunmaktadır. LDH'nin kan düzeyi yükseldiğinde bu bize doku hasarını gösterir. Çeşitli çalışmalardan varılan sonuca göre başvuru sırasında yüksek LDH değeri, hastalık şiddet ve mortalitesi ile ilişkilidir (46).

2.8.8. Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Enflamasyon varlığında bazı protein yapıları, kırmızı kan hücreleri ile bir araya gelir ve eritrositlerin daha hızlı çökmesine yol açar. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) kanın şekilli elemanlarının santrifüj edilerek çökelme sağlanmasına dayanan bir testtir. Enflamasyon varlığı hakkında fikir verir. Yapılmış bir çalışmaya göre; orta ve ağır Covid-19 enfeksiyonunda ESH'nin CRP ile birlikte arttığı görülmüştür. Çalışma ESH ve CRP'nin birlikte yükseldiği durumların Covid-19 enfeksiyonu varlığını desteklediğini ve takibinde kullanılabileceğini öngörmüştür (47).

2.8.9. Interlökin-6

Hücre içi sinyallerde görevli proenflamatuvar bir sitokindir. IL-6 seviyeleri Covid-19 hastalarında, Covid-19 dışı sitokin salınım durumlarına görece daha az yükselmiştir (34). Bazı çalışmalarda 80pg/ml üzerindeki IL-6 değerlerinde, hastalarda solunum yetmezliği ve mortalite riskinin arttığı gösterilmiştir (48).

2.9. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Covid-19 enfeksiyonu, hafif hastalıkta veya enfeksiyonun erken dönemlerinde görüntüleme bulgusu oluşmayabilmektedir. Akciğer grafisi normal veya nonspesifik bulgular içerebilir. Hastalığın ilerlemesi ve tipik pnömoni, ARDS benzeri tablolar oluştuğunda akciğer grafisinde tipik olarak alt zonlarda, bilateral ve periferik yerleşimli konsolidasyon alanları ve buzlu cam opasiteleri görülmektedir. Hastalığın ilerlemesi ile de buzlu cam görünümü belirginleşmektedir. Genellikle ileri evrelerdeki kompliyansı azalmış olan akciğerde pnömotoraks gelişebilmektedir ve akciğer grafisi ile bunu saptamak ve takibini yapmak pratik olmaktadır.

Toraks BT'sinde Covid-19 hastalığı bulguları akciğer grafisine göre daha ayrıntılı görülebilmektedir. Genellikle değişiklikler bilateral ve periferik yerleşimli olmakta ve en sık buzlu cam opasiteleri, komşu plevra kalınlaşmaları, interlobüler septal kalınlaşmalar ve hava bronkogramları görülmektedir. Daha az oranda ise çılgın-döşeme paterni (crazy-paving pattern), plevral efüzyon ve bronşektazi bulgular arasındadır (49).

BT bulguları aynı zamanda diğer viral pnömonilerde görülen bulgularla benzer olmaktadır, fakat Covid-19 hastalığında buzlu cam opasitelerinin daha fazla oranda ve tipik periferik yerleşimle başlaması bize ayrımda kolaylık sağlamaktadır. BT bulgularının Covid-19 spesifik bulgularının olmaması BT'yi tanı aracı olmaktan çıkarmıştır. Değerlendirilen birçok çalışmada BT'nin Covid-19 için tanı aracı olmadığı belirtilmiştir. Bununla birlikte tanı konulan hastalarda takip amacıyla kullanılabilir. Ek olarak BT görüntüleri RT-PCR testi pozitifleşmeden bulgu verdiği için klinik şüphesinin desteklenmesi amacıyla tercih görmektedir.

2.10. TANI

Bugün için SARS-CoV-2 enfeksiyonu için mikrobiyolojik tанда altın standart, viral RNA varlığının RT-PCR testi ile gösterilmesidir. RT-PCR testi için DSÖ nazofarengeal ve orofarengeal sürüntünün birlikte alınmasını önermektedir.

Bazı çalışmalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu kliniği, laboratuvar ve radyolojik bulguları mevcut olan olguların %30-60'ında RT-PCR testinin pozitif bulunabildiği görülmüştür. Enfeksiyon şüphesi olan ama RT-PCR testi negatif sonuçlanan hastalarda 24-48 saat arayla testin tekrarlanması önerilmektedir. Belirgin akciğer bulguları olan ciddi hastalık durumlarında tanı için alt solunum yolları örneklerinin tercih edilmesi önerilir. Kuvvetli klinik tablosu olan, temas öyküsü mevcut, tipik radyolojik bulguların eşlik ettiği fakat RT-PCR testi tekrarlayıcı negatif gelen hastalarda, test tanıyı dışlama ölçütü olarak kullanılmamalı ve uygun tedaviye başlanmalıdır (50).

SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı önlem almak için düzenli aralıklarla sekans analizi yapılması önerilmektedir. Sekans analizi; virüs kaynağını belirleme, yayılma yollarını izleme, uğradığı mutasyonları tanımlama ve böylece bulaşıcılık, virülans, reseptöre tutunma, enfeksiyon seyri, tedavi alternatifleri gibi enfeksiyon parametrelerini belirlemek için elde edilen örneklerden yapılmaktadır (50).

Diğer virüs kaynaklı enfeksiyonlarda olduğu gibi Covid-19 enfeksiyonu tanısında da rutinde kültür önerilmemektedir. Eğer kültür değerlendirmesi planlanırsa, üretimi için yüksek miktarda canlı virüs gerekli olduğu için 3. düzey biyogüvenlik laboratuvarı ve yetkin personel gerekmektedir (50).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu tanısı için hızlı ve kullanımı kolay testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun başlıca sebepleri; artan hasta sayısı, laboratuvar ve yetkin personelin kısıtlı olmasıdır. Genel itibari ile serolojik testlerin çalışma mantığı; balgam, nazofaringeal sürüntü, boğaz sürüntüsü vb. solunum sistemi örneklerinde SARS-CoV-2 proteinlerinin veya enfeksiyona yanıt olarak üretilen antikorların serumda saptanmasına dayanmaktadır. Bir serolojik test olan kromatografik testler hasta başında kullanılmaktadır. Test şeridindeki antikorların SARS-CoV-2 dışındaki virüslerle çapraz reaksiyon vermesi sonucu yalancı pozitif sonuçlar elde edilebilmektedir. Bu sebeptendir ki DSÖ, hasta başı immüno-kromatografik testlerin sadece araştırmalarda kullanılmasını önermektedir (51).

Enzim immünoassay (EIA) testlerin kullanımları kolay ve görece kısa sürede sonuç verirler. Ancak akut enfeksiyonda erken aşamada antikor testleri kullanılamadığı ve tedavi süresini etkilemediği için klinik tanıda kullanımları sınırlıdır. Bununla birlikte sonuçların kesin olmaması tanıda zorluk yaratmaktadır (51).

2.11. TEDAVİ

SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda altta yatan hastalık ve klinik tablonun şiddetine göre tedavinin geciktirilmeden planlanması gerekmektedir. Altta yatan hastalığı bulunmayan, asemptomatik veya hafif semptomatik hastalarda ise ayaktan tedavi başlatılması ve izolasyonunun sağlanarak takip edilmesi önerilir (52).

Günümüzde Covid-19 hastalığına spesifik bir tedavi yöntemi hala bulunmamaktadır. Pandemi sürecinin ilk zamanları tedavi araştırmaları antiviraller üzerinde yoğunlaşmış olsa da daha sonrasında immün sistem üzerine yoğunlaştırılmıştır. Bu değişimin sebebi sorgulandığında, Covid-19 enfeksiyonunda kötü prognozu yaratan etkenin immün sistemin aşırı reaksiyon göstermesi olarak düşünülebilir. Tedavi planlaması pandemi sürecinde sağlık bakanlığımız tarafınca düzenli olarak yayımlanan rehberler aracılığı ile şekillendirilmiştir.

2.11.1. Semptomatik ve destek tedavisi

Dispne, takipne, hipoksi vb. bulguları olmayan hafif semptomatik hastalarda istirahat, sıvı dengesine dikkat etme, sağlıklı ve dengeli beslenme gibi destekleyici tedaviler önerilir.

2.11.2. Antibiyotik tedavisi

Hastaların tedavisinde rutin olarak antibiyoterapiye ihtiyaç yoktur. 3338 hastayı içeren bir çalışmada, hastaların sadece %6,9'unda sekonder bakteriyel enfeksiyon saptanmasına rağmen, hastaların %71,9'unda tedavisine antibiyoterapi eklendiği bildirilmiştir. Değerlendirilen çalışmalardan da destek alarak, sekonder bakteriyel enfeksiyonun klinik veya laboratuvar kanıtı mevcut olmadıkça antibiyoterapi tercih edilmemelidir (53).

2.11.3. Antiviral tedavi

Covid-19 hastalığı için onaylanmış spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Pandemi süresince farklı ajanlar denenmiş ve belirgin bir sonuç alınmamıştır.

2.11.3.1. Klorokin/hidroksiklorokin

Sıtma, lupus eritematozus, romatoid artrit tedavisinde kullanılan antimalaryal ilaçlardır. ACE-2 glikozilasyonunu inhibe ederek virüsün hücre girişini inhibe ederler. Konak hücrede otofaji ve lizozomal aktiviteyi inhibe ederler ve anti-inflamatuar etki ile sitokin üretimini de azaltırlar. 150 hastayı içeren bir çalışmada standart bakım ile standart bakım hidroksiklorokin kombinasyon tedavisi karşılaştırılmış, 28 günün sonunda viral klerens ve semptomların iyileşme hızında bir fark olmadığı görülmüştür (54). Covid-19 pnömonisi nedeniyle hastaneye yatarak tedavi gören 181 hastadan 84'üne 48 saat içerisinde hidroksiklorokin başlanmış, Hidroksiklorokin alan ve almayan iki grup morbidite ve mortalite açısından değerlendirilmiş ve anlamlı bir fark bulunamamıştır. Hidroksiklorokin grubunun %10'unda ise ilacı kesmeyi gerektirecek düzeyde elektrokardiyografi (EKG) değişikliği gözlenmiştir (55).

Kardiyak yan etkilerinin fazla olması üzerine hidroksiklorokin tedavisi Mayıs 2021 tarihli Sağlık Bakanlığı tedavi rehberinden çıkartılmıştır.

Randomize kontrollü çalışmalarda da klinik faydalarının olmadığı ve aritmi potansiyeli sebebiyle kullanılmaması önerilmiştir (56). Ek olarak American Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından acil kullanım izni kaldırılmıştır.

2.11.3.2.Favipravir

Bir guanin analogu RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörüdür. Virüsün çoğalmasını ve ilerlemesini durdurmayı hedefler. Hem ayaktan hem yatarak tedavi gören hasta grubunda kullanılmaktadır. 2*1600mg yükleme ardından 2*600mg idame olarak kullanılması önerilmiştir . Daha sonrasında endikasyon doğrultusunda bazı hastaların favipravir tedavisi uzatılmış ve 10 güne tamamlanmıştır.

Bosaeed ve ark'nın 231 hastayı içeren bir randomize kontrollü çalışmasında 112 hastaya favipravir ve 119 hastaya plasebo uygulandı. Ancak veri ve güvenlik izleme kurulu, ara analizdeki yararsızlık nedeniyle kaydı durdurulmasını tavsiye etti. Çalışmadan elde edilen sonuçlara bakıldığında; viral klerens medyan süresi favipravir grubunda 10 gün, plasebo grubunda 8 gün idi. Klinik iyileşmeye kadar geçen süre favipravir grubunda 7 gün ve plasebo grubunda da 7 gün idi. Hastaneye yatış sekonder sonuçlarında her iki grup arası fark olmadığı gözlemlendi (57).

2.11.3.3.Lopinavir-Ritonavir

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunda kullanılmakta olan proteaz inhibitörleridir. SARS-CoV-2 enfeksiyon tedavisinde lopinavir-ritonavir kullanımı ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Standart bakım ile karşılaştırıldıkları bir çalışmada klinik iyileşmenin lopinavir-ritonavir grubunda daha hızlı olduğu ve mortalitenin belirgin olarak daha az olduğu saptanmıştır (58).

2.11.3.4.Remdesivir

Covid-19 hastalığı tedavisinde yerini almış, FDA tarafından onaylı, nükleotid analogu bir antiviral ilaçtır. Ulusal Sağlık Örgütü (National Institutes of Health; NIH) hastanede yatarak tedavi gören ve oksijen desteğine ihtiyaç duyan hipoksemili hastalarda (hafif ve orta şiddette) tek başına veya deksametazonla kombinasyon halinde kullanımı önermektedir. Fakat şiddetli Covid-19 hastalığında, yüksek düzeyde oksijen ihtiyacında remdesivir monoterapisi önerilmez. Kullanım dozajı; 12 yaş üzeri veya 12 yaş altı 40 kg üzeri olan hastalarda; ilk gün 200 mg tek doz ve devamında günlük 100 mg'dır. 12 yaş altı ve 40 kg altı, 3.5 kg üzeri hastalarda ise

kullanım dozu; ilk gün 5 mg/kg ve idame tedavide 2.5 mg/kg günlük tez doz şeklinde kullanılabilir. Toplam uygulanma süresi 5 gündür. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli olabilir.

2.11.3.5. Tocilizumab

SARS-CoV-2 ile enfekte bireylerde hastalığın prognozu inflamatuvar cevaba ve bunun yönetimine göre değişmektedir. Bu cevapta hem inflamatuvar (D-dimer, ferritin, CRP) hem de proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6) etkinliği yüksektir. IL-6 bir pleiotropik proinflamatuvar çok işlevli çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen sitokindir. IL-6, T hücrelerinin aktivasyonu, akut faz proteinlerinin uyarılması, hematopoietik öncü hücrelerin büyümesinin ve farklılaşmasının uyarılması, hepatik, kutanöz ve nöral hücre proliferasyonu, metabolizma kemliği, lipid metabolizması ve doku fibrozu gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde yer alır. IL-6'nın yüksek doku ve serum seviyeleri, birçok romatizmal hastalık formu dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar ve otoimmün bozuklukların patogeneğinde yer alır (2).

Tedavi sürecinde prognozu iyileştirmeye yönelik sitokin salınımının baskılanması hedeflenen stratejide IL-6 inhibitörü olan tocilizumab ve sarilumab kullanılmaktadır. Tocilizumab ve sarilumab IL-6 salınımını inhibe eden monoklonal antikorlardır. Hastalığı kritik düzeyde geçirmekte olan veya oksijen ihtiyacı hızla artan hastalarda kullanımları önerilmektedir (59). Bu amaçla kullanılan tocilizumab 8mg/kg dozunda, tek seferlik, intravenöz ve klinik kötüleşmenin öngörüldüğü hastalarda 24-48 sa içerisinde uygulanması önerilmektedir (60).

Yoğun bakımda takip edilmekte olan, solunum paterni kötüleşen, oksijen destek ihtiyacı artan, inflamatuvar belirteçlerden özellikle CRP'nin 75mg/L nin üzerine çıktığı vakalarda tocilizumab tek başına veya bir antiinflamatuvar ajan olan steroidlerle kombine olarak kullanılabilir (60).

Tocilizumabın kullanılmasının sakıncalı olduğu durumlar ise tocilizumaba karşı bilinen anafilaksi öyküsü olan hastalar, nötrofil sayısı $<500 /\text{mm}^3$, trombosit (PLT) $<50.000 /\text{mm}^3$, Covid-19 dışı enfeksiyonu olan, karaciğer fonksiyon testleri normalin 5 katı olan hastalardır (60). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'na yayınlanan Covid-19 tedavi rehberinde sitokin fırtınası görülen hastalarda kullanılması önerilmiştir.

Değerlendirilen bazı çalışmalarda, şiddetli Covid-19 pnömonisi olan hastaların tocilizumab tedavisi sonrası yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri, mekanik ventilasyon kullanımı ve ölüm oranlarının düştüğü gösterilmiştir (61).

2.11.4. Steroid Tedavisi

Yoğun bakımda takip edilen Covid-19 hastalarındaki sistemik inflamasyon ve vücudun ona karşı geliştirdiği inflamatuvar yanıt çok güçlü olabilmektedir. Bu sebeple, seçilen vakalarda bir immünmodülatör ajan olan kortikosteroidler tedaviye eklenmektedir (3). Hastanede yatarak tedavi edilen, oksijen destek ihtiyacı olan hastalarda 10 gün veya hastaneden taburcu olana kadar 6 mg/gün kullanımının (eşdeğerleri; hidrokortizon 150 mg/gün, metilprednizolon 32 mg/gün, prednizon 40 mg/gün) mortaliteyi azaltmasından dolayıdır ki hipoksemisi olan hastalarda tedaviye eklenmesi önerilir (62). Hafif ve orta dereceli, oksijen tedavisi almayan hastalarda kortikosteroidlerin kullanımı önerilmez. Bunun sebebi; kortikosteroidler T hücre ve B hücre cevabını baskılayarak bakteriyel, viral ve fungal ikincil enfeksiyonlara yatkınlığı artırmasıdır (3).

Covid-19 hastalığında farklı mekanizmalarla ortak antiinflamatuvar etki oluşturan steroidler tocilizumab ile kombine olarak tercih edilmektedirler. Yapılan çalışmalar tocilizumab ve kortikosteroid kombinasyonunun Covid-19 hastalığında hastane mortalitesinin azaltılması yönünde katkı yaptığını bildirmektedir (4). Özellikle akciğer tutulumunun fazla olduğu ve yoğun bakımda takip edilen Covid-19 hastalarında, 3 günlük pulse steroid (250 mg/günlük, iv, prednizolon) tedavisine rağmen akciğer bulgularında iyileşme olmayan ve ARDS tablosu gelişen seçilmiş olgularda (aktif hepatit B ve C enfeksiyonu olmayan, aktif tüberküloz enfeksiyonu olmayan, prokalsitonin yüksek olmayan) IL6 reseptör antagonistleri (tocilizumab) de tedaviye eklenebilir.

2.11.5. Noninvaziv ve invaziv oksijen desteği

Kritik Covid-19 pnömonisi tablosunda oksijen saturasyon düzeyi $>94\%$ olacak şekilde oksijen desteği önerilmektedir. Oksijen ihtiyacının düzeyine göre ilk tercih basit veya rezervuarlı maske ile oksijenizasyon olmalıdır. Oksijenizasyonun hala yeterli olmadığı durumlarda bir ileri adım olarak yüksek akımlı nazal kanül ile oksijen desteği tercih edilmelidir. Fakat noninvaziv solunum desteğine rağmen

solunum sıkıntısı devam eden ve oksijen saturasyonu $<92\%$ olan hastalarda endotrakeal entübasyon ile mekanik ventilasyon desteği sağlanmalıdır (23).

2.11.6.İmmün Plazma Tedavisi

Daha önceden hastalığı geçirmiş ve iyileşmiş kişilerden alınan immün plazmadaki antikorların erken immünite oluşturarak hastalığın erken evresinde uygulanması ile etkili olabileceği düşünülmektedir. Covid-19'un erken aşamalarında kullanılması önemli olmaktadır. Özellikle bağışıklık yetersizliği olan veya herhangi bir sebepten ötürü antikor sentezi yapamayan hasta grubunda kullanılması etkin olabileceği düşünülmektedir (63).

Şiddetli Covid-19 hastalığına sahip 10 hastayla yapılmış olan bir çalışmada; plazma transfüzyonu sonrası 1-3 gün içerisinde semptomlarda düzelme ve izlemi sırasında akciğer lezyonlarında radyolojik düzelme gösterdiği bildirilmiştir (64). Dört çalışmayı içeren bir meta-analizde plazma tedavisinin mortaliteyi azalttığı ancak klinik seyir üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (65). Bir diğer çalışmada plazma antikor titrelerinin (yüksek, orta, düşük titrelili antikor) klinik seyir üzerine olan etkileri karşılaştırılmış ve herhangi bir fark saptanmamıştır (66).

2.11.7.Diğer

Baricitinib, bir janus kinaz inhibitörü romatoid artrit ilacıdır. İmmünmodülatördür ve virüs girişini etkiler. Hastanede tedavi görmesi gereken, hipoksemisi olan veya mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda FDA remdesivir ile kombine acil kullanım için onaylamıştır (67).

Bamlanivimab ve Etesevimab, ayakta tedavi gören ancak yüksek riskli değerlendirilen hastalarda FDA acil kullanım izni vermiştir (67).

REGEN-COV (Casirivimab ve Imdevimab kombinasyonu), ayakta tedavi gören ancak yüksek riskli değerlendirilen hastalarda FDA acil kullanım izni vermiştir (67).

Lopinavir ve Ritonavir, HIV hastalarında kullanılan proteaz inhibitörleridir. SARS-CoV-2 için in vitro etki görülmüş ama klinik etki görülememiştir (68).

İvermektin, klinik etki için yeterli veri bulunmamaktadır.

Anakinra, Covid-19 hastalığı sırasında salınımı yüksek sitokinlerden birisi olan IL-1 inhibitörüdür. Covid-19 hastalığında IL-1'in salınımı enflamasyon ve fibrozis oluşumunda etkin olmasındandır. Yapılan çalışmalarda YBÜ'nde takip edilen mekanik ventilatör desteğindeki hastalarda Anakinra'yı kullanan hastalarda kullanmayan hastalara göre daha fazla mekanik ventilatörden ayrılma başarısı elde edilmiştir (69).

Antikoagülan tedavi, hem Covid-19 hastalığının ACE-2 reseptörleri üzerinde damar yapısını etkilemesi hem de hastanede tedavi gören hastaların mobilitelerinin kısıtlanmasına bağlı profilaktik dozda kullanılması önerilmektedir (70).

Covid-19 tedavisi planlanan her hastaya profilaktik antibiyoterapi düzenlenmesi Birleşik Devletler NIH tarafından önerilmemektedir (71).

C ve D vitamini ve Çinko gibi destekleyici tedavide kullanımı açısından yeterli veri ve inceleme yoktur.

2.12. SİTOKİN FIRTINASI SENDROMU

Sitokinler, bağışıklık sistemi hücreleri tarafından salınan proteinlerdir. Görevleri hücre-hücre etkileşimini ve iletişimini sağlamaktır. Bağışıklık sistemi tepkilerinin düzenlenmesinde, gözle görülmeyen etkenlere karşı koruyucu bağışıklık yanıtta, enflamatuvar yanıtta, doku iyileşmesinde rol alırlar. Yüksek miktarlarda salındıklarında özellikle de proinflamatuvar sitokinlerin yüksek salınımlarında 'sitokin fırtınası' adı verilen sistemik bir tablo oluşur.

"Sitokin fırtınası (cytokine storm syndrome)"na bağlı hastalık belirtileri, klinikte sistemik enflamasyon, çoklu organ yetmezliği ve ölümlle sonuçlanabilen ağır klinik tablolara yol açabilir. Ağır seyreden bu tabloyu başlatıcı faktörler romatolojik, onkolojik veya enfeksiyon kaynaklı olabilir.

Sitokin fırtınası hekimler tarafından ilk olarak sepsiste fark edilmiştir. William Osler, 1904'te yazdığı Modern Tıbbın Evrimi (The Evolution of Modern Medicine) kitabında, sepsisin sonuçlarının patojene değil de ortaya çıkan bağışıklık yanıtına bağlı olduğundan gözlemlerine dayanarak bahseden ilk bilim insanıdır. Sitokin fırtınası; proenflamatuvar sitokinlerin aşırı ve/veya kontrolsüz salınımına yol

açan, art arda birçok hücrenin karmaşık olarak etkin duruma gelmesi (aktivasyonu) sonucu gelişir. Sitokin fırtınası ile ilişkili enflamasyon önce lokal olarak başlar, daha sonra dolaşım yoluyla bütün vücuda yayılır ve çoklu organ yetmezliği, ARDS gibi ağır klinik tablolara neden olabilir.

Sitokin fırtınası, Covid-19'un seyrinde anahtar bir etkindir: sadece enflamasyonu değil, aynı zamanda apoptoza bağlı olarak bağışıklığın baskılanmasını da uyarmaktadır. Sitokin fırtınasının temel özellikleri; ateş, ilerleyici solunum zorluğu, takipne, IL-6, CRP, ferritin ve diğer inflamatuvar göstergelerin yüksekliğidir (72). Sitokin fırtınası ayrıca T lenfositlerin (CD3, CD4, CD8) tükenmesine, apoptoza ve lenfopeniye neden olmaktadır.

İnflamatuvar sitokinlerin düzeylerinin yüksek olduğu Covid-19 olgularında YBÜ'de izlemi gerekli iken, bu düzeylerin düşük olduğu Covid-19 hastalarında enfeksiyonun daha az şiddette seyrettiği ve YBÜ'de izlenimine gerek olmadığı gözlenmiştir. Pro-inflamatuvar sitokinlerin [interferon (IFN)- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , tümör growth faktör (TGF)- β] ve kemokinlerin (CXCL10, CXCL8, CXCL9, CCL2, CCL3, CCL5) büyük miktarlarda salınımı anormal sistemik inflamatuvar yanıtın hızlanmasına ve sürmesine neden olmaktadır (72).

Sitokin aşırı salınımı ve hiperinflamasyon durumu özellikle ek hastalığı olan hastalarda daha sıkıntılı bir sürece sebep olabilmektedir. Örneğin DM'da yağ dokuda zaten bir inflamasyon durumu bulunmaktadır, bir de Covid-19'a bağlı sitokin salınımı olması kliniği ağırlaştırabilir ve prognozu etkileyebilir. Buna dayanarak da ek hastalıkların kliniğe kötü etkilerinin olabileceği düşünülebilir (72).

3. MATERİYAL ve METOD

Bu tek merkezli retrospektif ve kohort çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Komitesi tarafından değerlendirildi ve onaylandı (tarih: 06.05.2022, karar no: 126959). 01.03.2020-01.01.2022 tarihleri arasında Covid-19 pnömoni tanısı ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Covid-19 YBÜ'nde takip edilen hastaların verileri geriye yönelik olarak incelendi. Veriler hastane veri tabanından ve YBÜ klinik arşivlerinin taranması ile elde edildi. Çalışmanın raporlanması sırasında Epidemiyoloji'de Gözlemsel Çalışmaların Raporlanmasının Güçlendirilmesi (The Strengthening The Reporting Observational Studies in Epidemiology, STROBE) yönergeleri takip edildi.

Çalışmaya, Mart 2020 ve Ocak 2022 tarihleri arasında YBÜ'de Covid-19 RT-PCR test pozitifliği gösteren ve Covid-19 ilişkili pnömoni nedeni ile pulse steroid tedavisi başlanan ve steroid tedavisine ek olarak tocilizumab tedavisi başlanmış veya başlanmamış 18 yaş üzeri hastalar dahil edildi. Covid-19 dışı nedenlerle YBÜ'de takip edilen, Covid-19 pnömoni tanısı alan 18 yaş altı hastalar, Covid-19 pnömoni tanısıyla yoğun bakım yatışı gerektirmeyerek serviste takip edilen hastalar, YBÜ'de yattığı sürede pulse steroid tedavisi başlanmayan veya sadece tocilizumab tedavisi başlanan hastalar, hastaneye yatışından önceki son üç ay içerisinde herhangi bir sebeple immunsupresif tedavi başlanmış hastalar ve dosya taraması sırasında verilerine ulaşılamayan ve/veya verileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmanın birincil sonuç değişkeni, YBÜ'de Covid-19 pnömoni tanısı ile takip edilen ve pulse steroid tedavisi alan hastalarda, tedaviye ek olarak bir monoklonal antikor olan tocilizumab kullanımının süperenfeksiyon insidansı üzerine etkisinin değerlendirilmesidir. İkincil sonuç değişkenlerimiz ise pulse steroid ve pulse steroid ile birlikte tocilizumab tedavisi alan hastalarda YBÜ'ne yatışından itibaren ilk 48 saatten sonra alınan kültürlerindeki enfeksiyon etkenleri, destekleyici laboratuvar parametreleri, hastanede kalış süreleri, mortalite ve morbidite oranları üzerine etkisinin karşılaştırılması ve hastalardaki komorbiditenin yaş ve cinsiyete göre olası etkisinin değerlendirilmesi olarak belirlenmiştir.

Hastane ve YBÜ'si kayıtlarından elde edilen veriler doğrultusunda hastalar sadece pulse steroid tedavisi alan grup (Grup KS) ve pulse steroid tedavisi ile birlikte tocilizumab tedavisi alan grup (Grup KS+TCZ) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

3.1. HASTALARIN YÖNETİMİ

Hastaların YBÜ'ndeki takip süreçleri, solunum desteklerinin zamanlaması ve seçimi, mekanik ventilasyon desteklerinin yönetimi, sıvı resüsitasyonları, profilaktik destekleyici ajanlar ve antiviral ajan seçimi Sağlık Bakanlığı Covid-19 Tedavi Rehberleri esas alınarak düzenlendi (73).

Tüm hastalarda Covid-19 tanısı nazofarengeal ve orofarengeal sürüntüye uygulanan pozitif RT-PCR testi ile konfirme edildi. Covid-19 ilişkili pnömoni tanısı hastanın klinik bulgularının yanı sıra arterial kan gazında hipoksemi bulguları ve bilgisayarlı tomografide periferik yerleşimli konsolidasyon ve buzlu cam alanlarının olması ile desteklenerek konuldu. Solunum yetmezliği 6 L/dk maske oksijen tedavisine rağmen PaO_2/FiO_2 oranının 300 altında olması olarak tanımlandı. Hastaların akciğer BT bulguları, Covid-19 Raporlama ve Veri Sistemi (CO-RADS) kullanılarak sınıflandırıldı. Ancak, akciğer BT'sinin CO-RADS evrelemesinin hastanemizde kullanıma geçmesi uzun zaman aldığından çalışma grubumuzdaki hastaların sadece belirli bir kısmında CO-RADS evrelemesi bulunmaktadır. Bu nedenle, gruplar arası homojenitenin sağlanması amacıyla, CO-RADS evrelemesi çalışmada değerlendirilmeye alınmamıştır.

Hastaların YBÜ'ndeki takipleri sırasında akciğer tutulum ve klinik korelasyon takipleri, daha az radyasyon içermesi ve özellikle de orotrakeal entübe hastalarda yatak başı uygulanım kolaylığı sağlaması nedeni ile akciğer grafisi ile yapıldı. Hastaların akciğer grafisi değerlendirilmesinde iki parametreye dikkat edildi. Birinci parametre, normal veya patolojik akciğer grafisi olan hastaların YBÜ'ndeki takip sürecinde akciğer grafi bulgularının değişimi. İkinci parametre ise etkilenen akciğer tarafının takip sırasındaki değişimi olarak belirlendi.

3.2. PULSE STEROİD VE TOCİLİZUMAB TEDAVİSİ

Hastanemizde, Covid-19 pnömoni tanısı ile yatarak tedavi endikasyonlarını karşılayan hastalar yoğun bakım uzmanı yanı sıra ilgili klinisyenler tarafından da değerlendirilerek rutin tedavileri düzenlenmektedir. Solunum sıkıntısı nedeniyle oksijen desteği ihtiyacı olan hastalarda Sağlık Bakanlığı'nın Covid-19 tedavi rehberinde de belirtildiği üzere immunmodülasyon amacıyla 1 mg/kg/gün iv dozunda metilprednizolon tedavisi başlanmaktadır. Metilprednizolon tedavisi, 2-3 gün aralıklarla doz azaltmak suretiyle, 10 güne tamamlanmakta ve sonrasında tedavi sonlandırılmaktadır. YBÜ'ndeki takipleri sırasında klinik olarak yavaş yavaş kötüleşen ve/veya erken dönemde hızlı kötüleşmesi öngörülen hastalarda pulse steroid tedavisi 250 mg/gün iv metilprednizolon olarak başlanmakta ve 3 günlük tedavi olarak uygulanmaktadır. Bu hastalarda pulse steroid tedavisi, yine 2-3 gün aralıklarla doz azaltılarak, 10 güne tamamlanmaktadır. Pulse steroid tedavisine rağmen akciğer bulgularında iyileşme saptanmayan ve/veya ARDS tablosu gelişen seçilmiş olgularda [aktif hepatit B ve C ve/veya aktif tüberküloz enfeksiyonu olmayan, prokalsitonin düzeyi düşük seyreden, immunsupresif tedavi almayan, nötrofil düzeyi $>500 /\text{mm}^3$, trombosit düzeyi $>50000 /\text{mm}^3$ olan hastalar] bir IL-6 reseptör antagonistlerinden olan tocilizumab; 8 mg/kg (max 800 mg) ve 12 saat ara ile iki eşit dozda iv olarak uygulandı. Tocilizumab kullanımı için kontrendikasyonlar; sekonder bakteriyel enfeksiyon şüphesi (prokalsitonin $>0.5 \text{ mg/dL}$), kültür sonuçları ile teyit edilmiş enfeksiyon varlığı, nötrofil sayısı $<500 /\text{mm}^3$ ve trombosit sayısının $<50000 /\text{mm}^3$ olması olarak değerlendirildi.

3.3. LABORATUVAR PARAMETRELERİ

Covid-19 tanısı alan tüm hastalardan Sağlık Bakanlığı Covid-19 tedavi rehberine (73) uygun olarak tam kan sayımı, biyokimya [üre, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total bilirubin, LDH], D-dimer, troponin, fibrinojen, CRP ve koagülasyon tetkikleri alındı. Sekonder bakteriyel enfeksiyon durumu tespitinde ise prokalsitonin düzeyi dikkate alındı.

3.4. KÜLTÜR

Hastaların tedavi sonrası gelişen enfeksiyon oranlarının ayrımı yapılabilmesi için tedavi bitiminden 48 saat geçtikten sonra alınan kültürler değerlendirildi. Yeni gelişen klinik enfeksiyon bulgusu, 37.5 üzeri ateş varlığı ve/veya prokalsitonin düzeyi >0.5 ng/mL üzerinde olan hastalarda kan, idrar ve derin trakeal aspirat (DTA) örnekleri kültüre gönderildi. Hastaların kültür sonuçları günlük olarak takip edilen ve üreme varlığı tespit edilen hastaların antibiyoterapisi Enfeksiyon Hastalıkları tarafından, kültür sonuçlarına göre revize edildi.

Kan kültürü; hastanemizde olası enfeksiyon kaynak kontrolü amacıyla hastalardan çift kol ve eş zamanlı olarak alındı. Hastanın bir santral venöz kateteri mevcut ise kateterden de ek kan kültürü alınarak laboratuvara gönderildi. Kan kültürü için uygun bölge sterilize edildikten sonra tek kan kültür şişesine 5-10 mL venöz kan alınarak en geç 2 saat içerisinde laboratuvara ulaştırıldı

İdrar kültürü; hastanemizin yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda üriner kataterizasyon yolu ile alındı. İdrar kültürü için üriner kateter 1-2 dk klemplendikten sonra 5-10 mL idrar kültür kabına konularak laboratuvara gönderildi.

Derin trakeal aspirat kültürü; yoğun bakım ünitesinde entübe olarak takip edilen hastalarda trakeal aspirasyon seti kullanılarak alınan örnekler laboratuvara gönderildi. Entübe olmayan hastada ise, hasta bilgilendirildikten sonra, en az 3 mL balgam örneği uygun steril bir kaba eklenerek laboratuvara gönderildi.

3.5. VERİ KAYDI

Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, komorbidite), laboratuvar değerleri, YBÜ'de kalış süreleri, tedavi sürecinin sonucu (mortalite veya servise transfer) kayıt altına alındı. Çalışmamıza dahil edilen hastaların tamamı serolojik olarak Covid-19 tanısı doğrulanmış, klinik ve akciğer BT'sinde Covid-19 ilişkili pnömoni bulguları olan ve takip sürecinde 3 gün süreyle 250 mg/gün iv dozunda metilprednizolon tedavisi alan hastalardı. Tocilizumab tedavisi, Sağlık Bakanlığı'nın tocilizumab alma endikasyonlarını karşılayıp kontrendikasyonlarını bulunmayan hastalardan oluşmaktaydı. Laboratuvar değerleri; hastaların YBÜ'ne kabulündeki ve

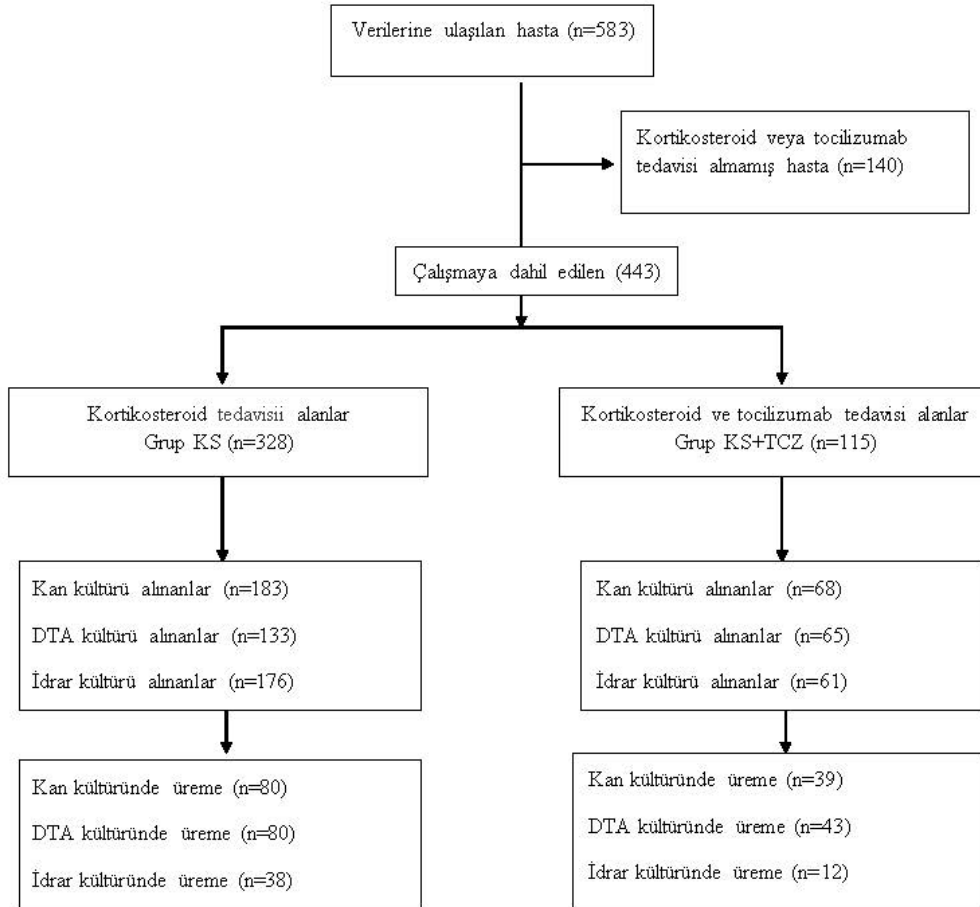
kültür ile eş zamanlı alınan değerler kayıt altına alındı. YBÜ'deki yatış süresi, hastanın YBÜ'ne girişinden çıkışına kadar geçen süre olarak belirlendi.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Hastaların verileri SPSS versiyon 23.0 kullanılarak değerlendirildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS) veya ortanca (interquarter range; IQR) ve kategorik değişkenler mutlak frekans (yüzde) olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normallik analizi için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizinde Student-t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin analizinde Mann Whitney-U testi ve kategorik değişkenlerin analizi için Pearson ki-kare veya Fisher exact test kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda, 01.03.2020-01.01.2021 tarihleri arasında Covid-19 pnömoni tanısı ile YBÜ’ümüzde takip ve tedavi edilen toplam 583 hastanın verilerine ulaşıldı. YBÜ’de pulse steroid tedavisi başlanmayan veya sadece tocilizumab tedavisi başlanan toplam 140 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışma protokolüne uygun toplam 443 hastanın verileri analiz edildi. Covid-19 hastalığı sebebiyle YBÜ’lerinde takip edilen 443 hastadan 328 hasta sadece steroid tedavisinin başlandığı (Grup KS, n=328) ve 115 hastaya da pulse steroid tedavisine ek olarak tocilizumab tedavisinin başlandığı (Grup KS+TCZ, n=115) tespit edildi (Şekil 4.1).



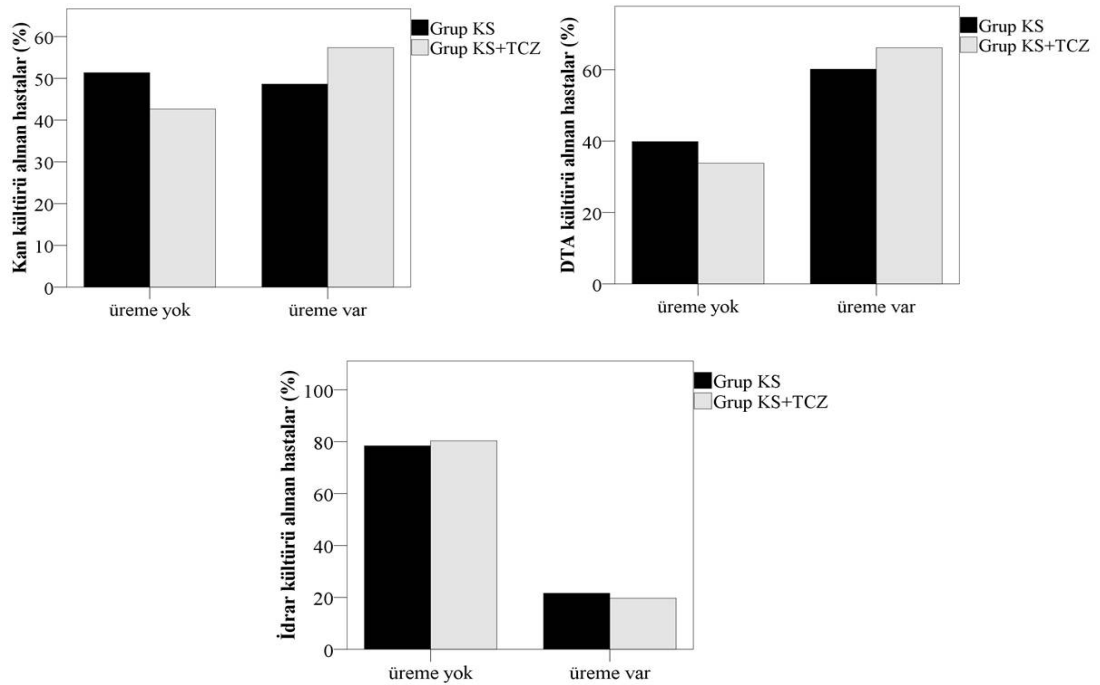
Şekil 4.1. Akış diyagramı

Çalışmaya dahil edilen toplam 443 hastanın yaş ortalaması 61.7 ± 15.6 yıl olarak tespit edildi. Hastaların 297'si (%67) erkek ve 146'sı (%33) kadın cinsiyetti. Hastaneye başvuru sırasında geçmişinde 92 (%20.8) hastada kardiyak, 63 (%14.2) hastada pulmoner, 34 (%7.7) hastada renal hastalık, 193 hastada (%43.6) HT ve 132 hastada (%29.8) DM öyküsü mevcuttu. Grup KS'deki hastaların yaş ortalaması Grup KS+TCZ'ye göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (65.4 ± 14.6 yıl ve 51.3 ± 13.7 yıl, sırasıyla, $p=0.001$). YBÜ'ne yatışı sırasında pulmoner hastalık öyküsü her iki grupta da istatistiksel olarak benzerken, kardiyak hastalık ve renal hastalık öyküsünün Grup KS'de, Grup KS+TCZ ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p=0.353$, $p=0.001$, $p=0.004$, sırasıyla). Benzer şekilde HT ve DM öyküsünün Grup KS'de anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p=0.001$, $p=0.033$, sırasıyla) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Demografik veriler ve başvuru sırasındaki biyokimyasal değerler (Veriler ortalama±SS veya n (%) olarak sunulmuştur)

Değişken	Toplam (n=443)	Grup KS (n=328)	Grup KS+TCZ (n=115)	P Değeri
Yaş, yıl	61.7±15.6	65.4±14.6	51.3±13.7	0.001
Cinsiyet				
Erkek	297 (%67)	217 (%66.2)	80 (%69.6)	0.565
Kadın	146 (%33)	111 (%33.8)	35 (%30. 4)	
Ek Hastalık				
Pulmoner	63 (%14.2)	50 (%15.2)	13 (%11.3)	0.353
Kardiyak	92 (%20.8)	83 (%25.3)	9 (%7.8)	0.001
Renal	34 (%7.7)	32 (%9.8)	2 (%1.7)	0.004
Hipertansiyon	193 (%43.6)	165 (%50.3)	28 (%24.3)	0.001
Diabetes mellitus	132 (%29.8)	107 (%32.6)	25 (%21.7)	0.033
Biyokimyasal değerler				
C-reaktif protein, mg/L	151.8±103.6	155.7±105.5	142±98.4	0.279
Ferritin, mL/ng	758.7±748.6	750.9±767.8	776.2±707.5	0.790
Lenfosit, mcL	0.8±0.8	0.9±0.9	0.8±0.4	0.539
Laktat dehidrogenaz, U/L	515.9±214.1	478±192.6	611.9±235.9	0.001
Lökosit, mcL	10.1±5.1	9.9±5.3	10.5±4.5	0.339
Sedimentasyon, mm/s	44.6±21.1	46.7±21.7	40.2±19.1	0.025
Fibrinojen, mg/dL	574.8±196.5	585.8±198.8	547.7±189.1	0.117

Kültür sonuçları analiz edildiğinde çalışma protokolüne uygun olarak 251 (%56.7) hastadan kan kültürü, 198 (%44.7) hastadan DTA kültürü ve 237 (%53.4) hastadan idrar kültürü için örnek alındığı tespit edildi. Grup karşılaştırmalarında Grup KS'de 183 (%55.8) hastadan kan kültürü, 133 (%40.5) hastadan DTA kültürü ve 176 (%53.7) hastadan idrar kültürü alındığı saptandı. Grup KS+TCZ'de ise 68 (%59.1) hastadan kan kültürü, 65 (%56.5) hastadan DTA kültürü ve 61 (%53) hastadan idrar kültürü alındığı tespit edildi. Kültür sonuçlarına göre en fazla üreme DTA kültürlerinde gözlenirken (%62.1), bunu kan kültürleri (%51) ve idrar kültürlerinin (%21.1) takip ettiği saptandı. Kültür sonuçları pozitif olan hastaların toplam kültür alınan hasta sayılarına oranları karşılaştırıldığında; kan ve DTA kültür üremelerinin Grup KS'de, Grup KS+TCZ ile karşılaştırıldığında, daha az olduğu [kan kültürü; Grup KS'de %48.6 ve Grup KS+TCZ'de %57.4; $p=0.219$ - DTA kültürü; Grup KS'de %60.2 ve Grup KS+TCZ'de %66.2; $p=0.413$] ve idrar kültür üremelerinin ise Grup KS'de, Grup KS+TCZ ile karşılaştırıldığında, daha fazla olduğu [idrar kültürü; Grup KS'de %21.6 ve Grup KS+TCZ'de %19.7; $p=0.752$] gözlemlenmekle birlikte her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil 4.2, Tablo 4.2).



Şekil 4.2. Kan, derin trakeal ve idrar kültürlerinde üremelerin gruplara göre karşılaştırılması

Tablo 4.2. Kültür sonuçlarının karşılaştırılması (Veriler n (%) olarak sunulmuştur)

Kültürler	Grup KS (n=328)				Grup TCZ+KS (n=115)				P değeri
	Pozitif sonuç (�reme var)	Negatif sonuç (�reme yok)	Kültür alınmayan hasta	Pozitif sonuçlarının kültür alınan toplam hasta sayısına oranı	Pozitif sonuç (�reme var)	Negatif sonuç (�reme yok)	Kültür alınmayan hasta	Pozitif sonuçlarının kültür alınan toplam hasta sayısına oranı	
Kan	89 (%27.1)	94 (%28.7)	145 (%44.2)	89/183 (%48.6)	39 (%33.9)	29 (%25.2)	47 (%40.9)	39/68 (%57.4)	0.219
DTA	80 (%24.4)	53 (%16.2)	195 (%59.4)	80/133 (%60.2)	43 (%37.4)	22 (%19.1)	50 (%43.5)	43/65 (%66.2)	0.413
�drar	38 (%11.6)	138 (%42.1)	152 (%46.3)	38/176 (%21.6)	12 (%10.4)	49 (%42.6)	54 (%47)	12/61 (%19.7)	0.752

Kan kültürü sonuçları incelendiğinde (251 kültür/128 üreme); 120 (%47.8) kültürde bakteriyel etkenler izole edilirken, 8 (%3.2) kültürde fungal etkenler tespit edildi. 123 (%49) kültürde herhangi bir üreme saptanmadı. Her iki grup için kan kültürlerinde en sık izole edilen mikroorganizmanın, 68 (%27.1) kültürde üreme ile stafilokoklar olduğu belirlendi. Kan kültürlerinde en sık üreyen ikinci etken ise 27 (%10.8) kültürde üreme ile acinetobakterler oldu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Kan kültürü için örnek alınan toplam 251 hastanın kültür sonuçları (Veriler n (%) olarak sunulmuştur)

	Grup KS (n=183)	Grup KS+TCZ (n=68)
Staphylococcus epidermidis	14 (%7.7)	5 (%7.4)
Staphylococcus hominis	22 (%12)	12 (%17.7)
Staphylococcus haemolyticus	7 (%3.8)	5 (%7.4)
Staphylococcus maltophilia	3 (%1.6)	0
Acinetobacter baumannii	16 (%8.7)	11 (%16.2)
Escherichia coli	5(%2.7)	0
Klebsiella pneumoniae	4 (%2.2)	2 (%2.9)
Enterococcus faecium	3 (%1.6)	1 (%1.5)
Enterococcus faecalis	1 (%0.6)	0
Difteroid basil	1 (%0.6)	0
Pseudomonas aeruginosa	2 (%1.1)	1 (%1.5)
Enterobacter aerogenes	0	1 (%1.5)
Streptococcus pneumoniae	1 (%0.6)	0
Corynebacterium afermentans	1 (%0.6)	0
Leifsonia aquatica	2 (%1.1)	0
Candida tropicalis	1 (%0.6)	1 (%1.5)
Candida glabrata	2 (%1.1)	0
Candida krusei	1 (%0.6)	0
Candida dubliniensis	2 (%1.1)	0
Candida albicans	1 (%0.6)	0
Üreme yok	94 (%51.4)	29 (%42.6)

Tüm kültürler içerisinde oransal olarak en fazla üreme olan (%62.1) DTA kültür sonuçları incelendiğinde (toplam 198 kültür/123 üreme); bakteriyel etkenler 105 (%53) kültürde izole edilirken fungal etkenler 18 (%9.1) kültürde izole edildi. 75 (%37.9) kültürde herhangi bir üreme saptanmadı. Her iki grup için DTA kültürlerinde en çok üreyen mikroorganizmanın acinetobakterler olduğu belirlendi. DTA kültürü alınan toplam 198 hastanın 47'sinde (%23.7) acinetobakter ürediği tespit edildi. En sık üreme olan diğer mikroorganizmalar her iki grup için de candida tipi fungal etkenler olarak belirlendi (198 kültür/15 üreme; %7.6) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Derin trakeal aspirat kültürü için örnek alınan toplam 198 hastanın kültür sonuçları (Veriler n (%) olarak sunulmuştur)

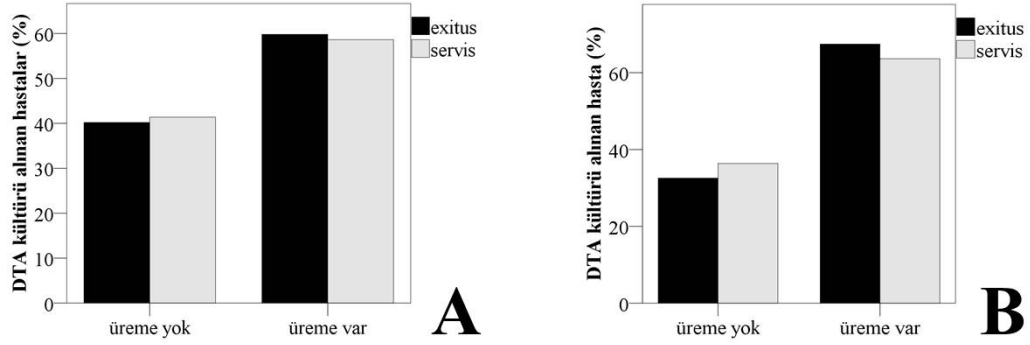
	Grup KS (n=133)	Grup KS+TCZ (n=65)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	30 (%22.6)	15 (%23.1)
<i>Acinetobacter pittii</i>	2 (%1.5)	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18 (%13.5)	12 (%18.5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 (%7.5)	6 (%9.2)
<i>Escherichia coli</i>	1 (%0.7)	2 (%3.1)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	1 (%1.5)
<i>Enterobacter asburiae</i>	2 (%1.5)	0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	1 (%1.5)
<i>Enterococcus faecium</i>	0	1 (%1.5)
Difteroid basil	0	1 (%1.5)
<i>Serratia marcescens</i>	0	1 (%1.5)
<i>Citrobacter braakii</i>	1 (%0.7)	0
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (%0.7)	0
<i>Candida albicans</i>	8 (%6)	2 (%3.1)
<i>Candida tropicalis</i>	1 (%0.7)	0
<i>Candida krusei</i>	1 (%0.7)	0
<i>Candida dubliniensis</i>	2 (%1.5)	0
<i>Aspergillus fumigatus</i>	3 (%2.6)	1 (%1.5)
Üreme yok	53 (%39.9)	22 (%33.9)

İdrar kültürü sonuçları incelendiğinde (toplam 237 kültür/50 üreme); 26 (%11) kültürde bakteriyel etkenler izole edilirken 24 (%10.1) kültürde fungal etkenler tespit edildi. 187 (%78.9) kültürde üreme saptanmadı. Her iki grup için de en sık izole edilen etkenin, 14 (%5.9) üreme ile *Candida albicans* olduğu belirlendi. İdrar kültürlerinde en sık üreyen ikinci etken ise 8 (%3.4) üreme ile *Escherichia coli* oldu (Tablo 4.5).

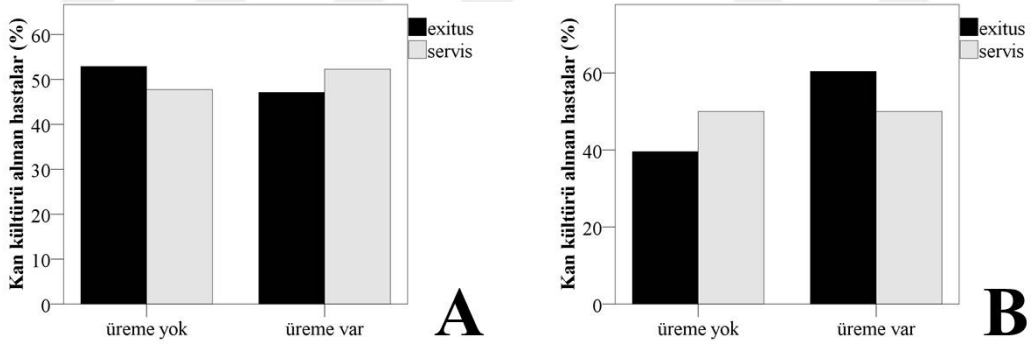
Tablo 4.5. İdrar kültürü için örnek alınan toplam 237 hastanın kültür sonuçları (Veriler n (%) olarak sunulmuştur)

	Grup KS (n=176)	Grup KS+TCZ (n=61)
<i>Escherichia coli</i>	5 (%2.8)	3 (%4.9)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3 (%1.7)	1 (%1.6)
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (%1.7)	0
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (%0.6)	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (%1.7)	1 (%1.6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (%1.4)	2 (%2.3)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (%0.6)	0
<i>Providencia rettgeri</i>	1 (%0.6)	0
<i>Candida albicans</i>	11 (%6.3)	3 (%4.9)
<i>Candida tropicalis</i>	3 (%1.7)	1 (%1.6)
<i>Candida glabrata</i>	3 (%1.7)	0
<i>Candida parapsilosis</i>	2 (%1.4)	0
<i>Candida krusei</i>	0	1 (%1.6)
Üreme yok	138 (%78.4)	49 (%80.3)

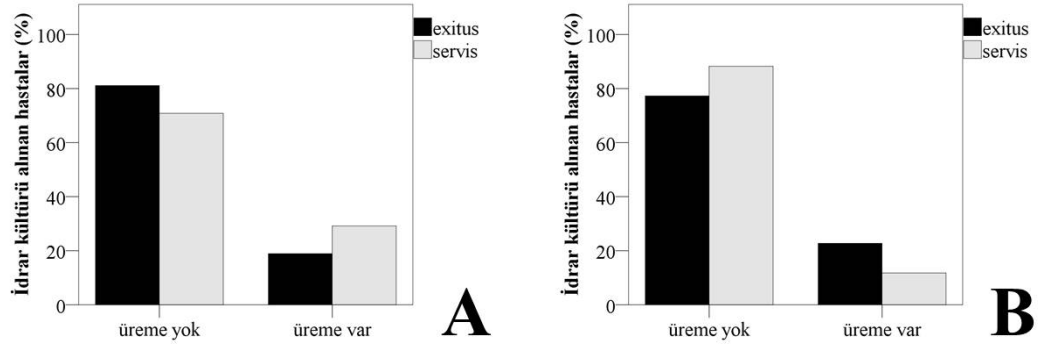
DTA, kan ve idrar kültürlerinde üreme olan ve olmayan hastaların yoğun bakım ünitesindeki mortalite ve servise transfer edilme oranları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Şekil 4.3, Şekil 4.4 ve Şekil 4.5).



Şekil 4.3. DTA kültüründe üreme olan ve olmayan hastaların yoğun bakım ünitesinde eksitus olma veya servise transfer edilme oranları (A: Grup KS; p=0.550, B: Grup KS+TCZ; p=0.429)



Şekil 4.4. Kan kültüründe üreme olan ve olmayan hastaların yoğun bakım ünitesinde eksitus olma veya servise transfer edilme oranları (A: Grup KS; p=0.550, B: Grup KS+TCZ; p=0.429)



Şekil 4.5. İdrar kültüründe üreme olan ve olmayan hastaların yoğun bakım ünitesinde eksitus olma veya servise transfer edilme oranları (A: Grup KS; p=0.142, B: Grup KS+TCZ; p=0.334)

YBÜ'nde yatış süreleri incelendiğinde, Grup KS'de YBÜ'yoğun bakım ünitesinde yatış sürelerinin, Grup TCZ+KS ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha kısa olduğu tespit edildi (14.8 ± 13.1 gün ve 18.5 ± 16.9 gün, sırasıyla, $p=0.017$). Gruplar arasında mortalite oranları karşılaştırıldığında, Grup KS'de mortalite oranlarının Grup KS+TCS'e göre daha yüksek olduğu belirlendi (%67.4 ve %56.8, sırasıyla, $p=0.049$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastaların yoğun bakım ünitesinde yatış süreleri ve mortalite oranları (Veriler ortalama $\pm$ SS veya n (%) olarak sunulmuştur)

	Toplam (n=443)	Grup KS (n=328)	Grup KS+TCZ (n=115)	P Değeri
Yoğun bakım yatış süresi, gün	15.8 $\pm$ 14.3	14.8 $\pm$ 13.1	18.5 $\pm$ 16.9	0.017
Mortalite	268 (%64.6)	205 (%67.4)	63 (%56.8)	0.049

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçları YBÜ’nde Covid-19 hastalığı tedavisinde kullanılan pulse steroid tedavisine eklenen tocilizumab tedavisinin, tedavi sonrasında sekonder enfeksiyon gelişimi üzerine bağımsız bir faktör olarak herhangi bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Her ne kadar oransal olarak DTA kültürlerinde kan ve idrar kültürlerine göre daha fazla üreme olsa da tocilizumab kullanımı sadece steroid kullanımına kıyasla bu üremelere ek bir katkıda bulunmamaktadır. Genel olarak tedavi sonrasında en fazla üreme bakteriyel etkenlerde olmakta ve bunu fungal etkenler takip etmektedir. YBÜ’nde kalış süreleri sadece pulse steroid tedavisi alan hastalarda daha kısa olmakla birlikte tocilizumab kullanımının mortalite üzerine olumlu etkisinin olduğu tespit edilmiştir.

Covid-19 hastalığı asemptomatik bir klinikten, multiorgan yetmezliğine ve hatta ölümlle sonuçlanabilen ağır bir kliniğe kadar geniş bir spektruma sebebiyet verebilen viral bir enfeksiyon hastalığıdır. Bir enfeksiyon varlığında immün sistem zayıflar ve bu da özellikle viral enfeksiyonlardan sonra ikincil bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık oluşması gerçeğine yol açar. Literatürde gösterildiği üzere, viral pnömoni üzerine eklenen bakteriyel bir enfeksiyon hastaların mortalitesini arttıran bir komplikasyondur (74). Pandeminin başlarında YBÜ’nde takip edilen Covid-19 hastalarındaki sekonder enfeksiyon gelişimi üzerine veriler sınırlı olsa da daha sonradan yayınlanan raporlarda bulgular Covid-19’da sekonder enfeksiyon gelişimi oranlarının daha fazla olduğu üzerinedir (75). Benzer şekilde Buetti ve ark’nın 321 Covid-19 hastasını içeren çalışmasında, Covid-19 için kullanılan tedavilerin Covid-19 nedeniyle YBÜ’nde takip edilen hastalarda sekonder enfeksiyon oranını arttırdığı gösterilmiştir (76).

Kurt ve ark’nın yoğun bakım ünitesinde takip edilen Covid-19 hastalarında kan dolaşımı enfeksiyonlarının insidansı, risk faktörleri ve prognozunu değerlendirdikleri çalışmasında, en sık izole edilen gram negatif etkenin acinetobacter baumannii ve gram pozitif etkenin ise stafilokoklar olduğu bildirilmiştir (75). Bizim çalışmamızda, Covid-19 pnömonisi nedeni ile pulse steroid tedavisi ve/veya beraberinde tocilizumab kullanan hastalarda en sık izole edilen ilk

iki etkenin kan kültüründe stafilokok ve acinetobakter, DTA kültüründe acinetobakter ve candida tipi fungal etkenler ve idrar kültüründe ise candida albicans ve escherichia coli olduğu tespit edildi. Acinetobacter baumannii YBÜ'ndeki endemik suşlardan birisi olduğu için, çalışmamızda da bu mikroorganizmanın baskınlığı şaşırtıcı değildir. Bununla birlikte, daha yüksek bakteriyel enfeksiyon oranları ve bu endemik suşların prevalansı, büyük olasılıkla enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanmasındaki başarısızlık, artan iş yükü ve eğitimsiz personelin pandemi sırasında YBÜ'nde çalışmak üzere yeniden atanmasından kaynaklanmış olabilir (75).

Tüm dünyada Covid-19 tedavisinde, başta kortikosteroid ve tocilizumab gibi immün sistem üzerine etkili ilaçlar olmak üzere birçok ajana acil kullanım izni verilmiş ve güncel rehberler oluşturulmuştur (61). Kyriakopoulos ve ark'nın 9 randomize kontrollü çalışma ve 43 gözlemsel çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, tocilizumab kullanımı hastanede yatan hastalarda daha düşük mortalite ve entübasyon riski ile ilişkilendirilmiştir. Dahası çalışmada, sistemik kortikosteroidlerle birlikte tocilizumab uygulamasının sinerjistik bir etki oluşturarak daha düşük mortalite ile sonuçlandığı da gösterilmiştir. Eynde ve ark'nın ciddi Covid-19 pnömonisinde kortikosteroidler ve tocilizumab kullanımının hastane içi mortalite üzerine etkisini değerlendirdikleri çalışmasında, kortikosteroidler ve tocilizumabın kombine kullanımının mortaliteyi yaklaşık %25 oranında azalttığı ve tek başına kortikosteroid kullanımının standart tedaviye oranla daha düşük hastane içi mortalite ile ilişkili olduğunu bulunmuştur (77). Nitekim çalışmamızda, pulse steroid ile birlikte tocilizumab tedavisi başlanan hastalarda, sadece pulse steroid kullanılan hastalarla karşılaştırıldığında, mortalite oranlarının anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu, immünomodülatör tedavi olarak pulse steroid tedavi ve tocilizumab kombine kullanımının sinerjistik etki göstermesi ve mortaliteyi azaltmasından kaynaklanabileceği düşünmekteyiz. Ancak, bu tedavi yaklaşımının yan etki profili, özellikle de ikincil enfeksiyon görülme oranları dışlanamaz durumdadır.

Literatürde pek çok çalışmada kortikosteroidler ve/veya tocilizumab kullanımı ile ikincil enfeksiyon gelişimi arasındaki bir ilişki gösterilememiştir (75). Abelenda-Alonso ve ark'nın 2005 Covid-19 hastasını dahil ettikleri çalışmasında,

immünmodölatör tedavilerin, kortikosteroid veya tocilizumab veya kombinasyon tedavisi, kan dolaşımı enfeksiyonu için risk faktörü olarak değerdendirilemeyeceğı savunulmuştur (78). Öte yandan, Catano-Correa ve ark'nın 399 Covid-19 hastasında bakteriyel superenfeksiyon oranları ve olası risk faktörlerini inceledikleri çalışmasında steroid kullanımı ile %57.4 gibi yüksek birliktelik oranı göstermiştir (79). Buetti ve ark'nın Covid-19 ile yoğun bakım ünitesinde takipli hastaların kan dolaşımı enfeksiyon risk faktörlerini değerdendirdikleri çalışmasında, tocilizumab kullanan hastalarda superenfeksiyon insidansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (76). Her ikisi de immünmodölatör ajan olan kortikosteroidler ve tocilizumabın ayrı ayrı değerdendirildikleri çalışmalarda ise superenfeksiyon oranlarında artış gözlenmiştir (76, 79). Yine, Kurt ve ark'nın çalışmasında metilprednizolon ve tocilizumab kombine kullanımının superenfeksiyon için bağımsız risk faktörlerinden biri olduğu açıkça görölmektedir (75). Çalışmamızda her ne kadar tedaviler sonrası kültürlerde belirgin üremeler gözlenirse de tocilizumab tedavisinin sadece steroid kullanımına göre bu üremelere ek bir katkıda bulunmadığı gözlenmiştir. Her iki grupta gözlenen üremedeki bu artışın sebebi kümülatif yüksek doz kortikosteroidin, immünosupresyona katkıda bulunması, tocilizumabın da eklenmesiyle ikincil enfeksiyon gelişimini kolaylaştırması olabilir.

Rodriguez-Bano ve ark'nın çalışmasında sadece pulse steroid tedavi alanların yaş ortalaması 71 yıl, kombinasyon tedavi alanların ortalaması ise 65 yıl'dır (80). Narain ve ark'nın çalışmasında sadece steroid tedavi alanların yaş ortalaması 66.5 yıl ve kombinasyon tedavisi alanların yaş ortalaması ise 64.5 yıldır (81). Bizim çalışmamız kapsamındaki hastalardan sadece pulse steroid tedavi alan hastaların yaş ortalaması 65.4 yıl, hem pulse steroid hem de tocilizumab alan hastaların yaş ortalaması ise 51.3 yıl olmak üzere gruplar arasında belirgin yaş farkı olduğu tespit edildi. Çalışmamızda her iki grup arasında yaş yönünden belirgin farklılık olması, tocilizumab tedavi planlamasının ve hasta seçiminin, hastanemiz Covid-19 tedavi komite ekibinin ve klinisyenlerin ortak kararları ile yapılması ve göreceli olarak komorbiditesi daha düşük, daha genç hastaların seçilmiş olması sebebiyle olabilir. Aynı zamanda, Narain ve ark'nın immünmodölatör tedavilerin karşılaştırmalı değerdendirmesini yaptıkları çalışmalarında, yaş açısından gruplar arası homojeniteyi sağlamış olmalarına rağmen, sadece steroid alan grubun ek hastalık öyküsü varlığının

tocilizumab ile kombinasyon tedavisi alan hasta grubuna göre belirgin derecede fazla olduğunun görülmesi, tedavi rejimlerinin belirlenmesi aşamasındaki klinisyen kararlarının değişkenlikler oluşturabildiğini bize düşündürmektedir (81). Çalışmamızda cinsiyet dağılımları açısından gruplar arası oranlar benzerdi. Yine, çalışmamızda sadece kortikosteroid tedavi alan hastalarda, tocilizumabla kombine tedavi alanlarla kıyaslandığında, DM, HT, kardiyak hastalıklar ve renal hastalıklara sahip olma oranlarının daha yüksek olduğu da gözlemlenmiştir. Hastalardaki ek hastalık varlığının yaş ile oransal benzerlik göstermesi, tocilizumab tedavisinin göreceli olarak seçilmiş hasta gruplarında kullanılmasından kaynaklandığını destekler niteliktedir.

Çalışmamızda sadece pulse steroid alan hastaların tocilizumab ile kombine tedavi alanlara oranla yoğun bakım yatış süresinin daha kısa olmasıyla birlikte, mortalitenin daha yüksek olduğu görülmüştür. Ek hastalıkları ve yaş ortalaması da belirgin olarak yüksek olan, sadece pulse steroid tedavi uygulanmış olan hastaların bulguları birbirini destekler niteliktedir. Ro ve ark'nın 17 Covid-19 hastasında pulse steroid tedavi sonrası değerlendirilmelerinde mortal seyreden grubun yaş ortalaması, iyileşen grubun yaş ortalamasından belirgin olarak (79'a 64,5 yıl) daha yüksek ve mortal seyreden grubun ek hastalık oranı iyileşen gruptan belirgin fazla olduğu gösterilmiştir (82).

Çalışmamızın bazı limitasyonları bulunmaktadır. İlk olarak çalışmanın retrospektif gözlemsel tasarımı ve kombine tedavi ile tedavi edilen hasta sayısının azlığı tedavinin etkinliği ve olası komplikasyonlar hakkında kesin yargıya varmayı zorlaştırmaktadır. Ayrıca nispeten büyük örneklem boyutuna rağmen gruplar arasındaki küçük farklılıkları ortaya koymak için kullanılan örneklem sayıları yeterli olmayabilir ve tedavi grupları arasında farkı belirlemek için daha büyük örneklem gruplarına ihtiyaç duyulabilir. İkinci olarak gruplar arasındaki yaş farkı göz önünde bulundurulduğunda potansiyel bir yanlılık göz ardı edilemez. İki grup arasında yaş ortalamalarındaki farklılığın hastalığın seyrini değiştirebileceği ve tedaviye cevap sürecini etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Üçüncü olarak çalışmanın tasarımı gereği örneklemün yoğun bakımda yatan hasta popülasyonundan seçilmesi çalışmanın sonuçlarının Covid-19 sebebiyle tedavi edilen tüm hasta popülasyonlarına genellenmesini engeller. Son olarak çalışmanın tek merkezin verilerini yansıtması

sekonder ve süperenfeksiyon tanılarında karmaşaya yol açabilir. Kùltürlerden izole edilen patojenler ve üreme oranları mevcut yoğun bakımların kendi floraları, farklı tedavi protokolleri gibi etkenler de dikkate alındığında merkezler arasında farklılık gösterebilir.

Sonuç olarak, Covid-19 gibi immün sistemi etkileyen bir hastalık durumunda, ikincil enfeksiyonlar yoğun bakımda takip edilen Covid-19 hastalarında sık görülen bir komplikasyondur ve mortaliteye yol açabilir. Bu hastalarda mevcut tedavilere ek olarak kullanılan tocilizumab ve yüksek doz kortikosteroid uygulaması gibi immün modölatör tedaviler hastaları ikincil bir enfeksiyon gelişimine yatkın hale getirirler. Etken dağılımı serilere göre değişmekle birlikte en sık görülen mikroorganizmalar bakteriyel etkenlerdir. Yoğun immünespresif tedaviler, invaziv müdahaleler ve enfeksiyon kontrol önlemlerindeki olası başarısızlık, ikincil enfeksiyon gelişimine zemin hazırlayabilir. Bununla beraber mevcut çalışmanın sonuçları Covid-19 tedavisinde pulse steroid tedavisine eklenen tocilizumab tedavisinin sekonder enfeksiyon gelişimine bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Çalışmanın sonuçlarını destekleyecek çok merkezli, geniş örneklem büyüklüğüne sahip, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020;92:424-32.
2. Rosas IO, Brau N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384:1503-16.
3. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-Garcia E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:83-8.
4. Rubio-Rivas M, Ronda M, Padulles A, Mitjavila F, Riera-Mestre A, Garcia-Forero C, et al. Beneficial effect of corticosteroids in preventing mortality in patients receiving tocilizumab to treat severe COVID-19 illness. *Int J Infect Dis*. 2020;101:290-7.
5. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. *JAMA*. 2020;323:709-10.
6. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5:536-44.
7. 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;382:727-33.
8. J. K. WHO 11 march report Orphanet *J Rare Dis*. 2020;21:1-9.
9. Organization WH. Novel Coronavirus. *Situat Rep*. 2020;205:1-19.
10. Havers FP, Reed C, Lim T, Montgomery JM, Klena JD, Hall AJ, et al. Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *JAMA Intern Med*. 2020.
11. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395:565-74.

12. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395:514-23.
13. Remaues K, Savchenko J, Brismar Wendel S, Brusell Gidlof S, Graner S, Jones E, et al. Characteristics and short-term obstetric outcomes in a case series of 67 women test-positive for SARS-CoV-2 in Stockholm, Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99:1626-31.
14. Richards KA G, Netea MG. Impact of SARS-CoV-2 Viral Load on Risk of Intubation and Mortality Among Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019. *European Neuropsychopharmacology*. 2015;26:1-15.
15. Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, Pryce R, Williamson BN, Anzick SL, et al. Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer. *Cell*. 2020;183:1901-12 e9.
16. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic : A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2021;174:655-62.
17. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe*. 2021;2:e13-e22.
18. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323:1239-42.
19. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270-3.
20. Mistry P, Barmania F, Mellet J, Peta K, Strydom A, Viljoen IM, et al. SARS-CoV-2 Variants, Vaccines, and Host Immunity. *Front Immunol*. 2021;12:809244.
21. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12:6049-57.
22. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. 2020;15:e0241955.

23. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8:420-2.
24. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:759-65.
25. Rosenthal N, Cao Z, Gundrum J, Sianis J, Safo S. Risk Factors Associated With In-Hospital Mortality in a US National Sample of Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e2029058.
26. Boopathi S, Poma AB, Kolandaivel P. Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *J Biomol Struct Dyn.* 2021;39:3409-18.
27. Sun T, Guan J. Novel coronavirus and the central nervous system. *Eur J Neurol.* 2020;27:e52.
28. Balasubramanian S, Rao NM, Goenka A, Roderick M, Ramanan AV. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children - What We Know So Far and What We Do Not. *Indian Pediatr.* 2020;57:435-42.
29. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19:141-54.
30. Boscolo-Rizzo P, Borsetto D, Fabbris C, Spinato G, Frezza D, Menegaldo A, et al. Evolution of Altered Sense of Smell or Taste in Patients With Mildly Symptomatic COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;146:729-32.
31. Chang R, Elhusseiny KM, Yeh YC, Sun WZ. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes-A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16:e0246318.
32. Talasaz AH, Kakavand H, Van Tassell B, Aghakouchakzadeh M, Sadeghipour P, Dunn S, et al. Cardiovascular Complications of COVID-19: Pharmacotherapy Perspective. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021;35:249-59.
33. Portela-Sanchez S, Sanchez-Soblechero A, Melgarejo Otalora PJ, Rodriguez Lopez A, Velilla Alonso G, Palacios-Mendoza MA, et al. Neurological complications of COVID-19 in

hospitalized patients: The registry of a neurology department in the first wave of the pandemic. *Eur J Neurol*. 2021;28:3339-47.

34. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020;8:1233-44.

35. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020;71:2459-68.

36. 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;395:1054-62.

37. Mormeneo Bayo S, Palacian Ruiz MP, Moreno Hijazo M, Villuendas Uson MC. Bacteremia during COVID-19 pandemic in a tertiary hospital in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2021.

38. Yamada T, Wakabayashi M, Yamaji T, Chopra N, Mikami T, Miyashita H, et al. Value of leukocytosis and elevated C-reactive protein in predicting severe coronavirus 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;509:235-43.

39. Xu H ZL, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020;12:1-5.

40. Nehring SM, Goyal A, Patel BC. C Reactive Protein. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2022.

41. Chen W, Lan Y, Yuan X, Deng X, Li Y, Cai X, et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9:469-73.

42. Henry BM, Benoit SW, de Oliveira MHS, Hsieh WC, Benoit J, Ballout RA, et al. Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis and review. *Clin Biochem*. 2020;81:1-8.

43. Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med*. 2014;34:263-73.

44. 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;34:e23618.

45. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1324-9.
46. Li C, Ye J, Chen Q, Hu W, Wang L, Fan Y, et al. Elevated Lactate Dehydrogenase (LDH) level as an independent risk factor for the severity and mortality of COVID-19. *Aging (Albany NY)*. 2020;12:15670-81.
47. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57:389-99.
48. Chen LYC, Hoiland RL, Stukas S, Wellington CL, Sekhon MS. Confronting the controversy: interleukin-6 and the COVID-19 cytokine storm syndrome. *Eur Respir J*. 2020;56.
49. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol*. 2020;17:701-9.
50. Wang R, Qian C, Pang Y, Li M, Yang Y, Ma H, et al. opvCRISPR: One-pot visual RT-LAMP-CRISPR platform for SARS-cov-2 detection. *Biosens Bioelectron*. 2021;172:112766.
51. Gao HX, Li YN, Xu ZG, Wang YL, Wang HB, Cao JF, et al. Detection of serum immunoglobulin M and immunoglobulin G antibodies in 2019 novel coronavirus infected patients from different stages. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133:1479-80.
52. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020;10:102-8.
53. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:1622-9.
54. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;369:m1849.
55. Mahevas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ*. 2020;369:m1844.
56. Group RC, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:2030-40.

57. M. B. Efficacy of favipravir in adults with mild Covid-19. *Clinical Microbiology and Infection*. 2022;28:602-8.
58. 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;382:1787-99.
59. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;323:1824-36.
60. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health*. 2020;25:278-80.
61. Veiga VC, Prats J, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ*. 2021;372:n84.
62. 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;384:693-704.
63. Clark E, Guilpain P, Filip IL, Pansu N, Le Bihan C, Cartron G, et al. Convalescent plasma for persisting COVID-19 following therapeutic lymphocyte depletion: a report of rapid recovery. *Br J Haematol*. 2020;190:e154-e6.
64. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, Sachais BS, Shaz B, Winters JL, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest*. 2020;130:2757-65.
65. Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM, Gloy V, Ebrahimi F, Hepprich M, et al. Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2021;325:1185-95.
66. Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, et al. Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:1015-27.
67. FDA. Emergency Use Authorization. 2020.
68. Consortium WHOIST, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384:497-511.

69. 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. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:e325-e31.
70. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1023-6.
71. Contou D, Claudinon A, Pajot O, Micaelo M, Longuet Flandre P, Dubert M, et al. Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. *Ann Intensive Care*. 2020;10:119.
72. 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. *Lancet*. 2020;395:497-506.
73. Organization WH. Timeline of WHO's response to Covid-19,2020. 2020.
74. 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;323:1061-9.
75. Kurt AF, Mete B, Urkmez S, Demirkiran O, Dumanli GY, Bozbay S, et al. Incidence, Risk Factors, and Prognosis of Bloodstream Infections in COVID-19 Patients in Intensive Care: A Single-Center Observational Study. *J Intensive Care Med*. 2022;37:1353-62.
76. Buetti N, Ruckly S, de Montmollin E, Reignier J, Terzi N, Cohen Y, et al. COVID-19 increased the risk of ICU-acquired bloodstream infections: a case-cohort study from the multicentric OUTCOMEREA network. *Intensive Care Med*. 2021;47:180-7.
77. Van den Eynde E, Gasch O, Oliva JC, Prieto E, Calzado S, Gomila A, et al. Corticosteroids and tocilizumab reduce in-hospital mortality in severe COVID-19 pneumonia: a retrospective study in a Spanish hospital. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53:291-302.
78. Abelenda-Alonso G, Rombauts A, Gudiol C, Oriol I, Simonetti A, Coloma A, et al. Immunomodulatory therapy, risk factors and outcomes of hospital-acquired bloodstream infection in patients with severe COVID-19 pneumonia: a Spanish case-control matched multicentre study (BACTCOVID). *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:1685-92.

79. Catano-Correa JC, Cardona-Arias JA, Porras Mancilla JP, Garcia MT. Bacterial superinfection in adults with COVID-19 hospitalized in two clinics in Medellin-Colombia, 2020. *PLoS One*. 2021;16:e0254671.
80. Rodriguez-Bano J, Pachon J, Carratala J, Ryan P, Jarrin I, Yllescas M, et al. Treatment with tocilizumab or corticosteroids for COVID-19 patients with hyperinflammatory state: a multicentre cohort study (SAM-COVID-19). *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:244-52.
81. Narain S, Stefanov DG, Chau AS, Weber AG, Marder G, Kaplan B, et al. Comparative Survival Analysis of Immunomodulatory Therapy for Coronavirus Disease 2019 Cytokine Storm. *Chest*. 2021;159:933-48.
82. Ro S, Nishimura N, Imai R, Tomishima Y, So C, Murakami M, et al. Identification of patients with COVID-19 who are optimal for methylprednisolone pulse therapy. *Multidiscip Respir Med*. 2021;16:781.