



MALTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TOCİLİZUMAB UYGULANAN VE UYGULANMAYAN
SARS COVID-19 ENFEKSİYON GEÇİREN HASTA
GRUPLARININ MORBİDİTE VE MORTALİTE
ORANLARI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. MAHİZAR MAMMADOVA**

**DANIŞMAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ FATİH ÖNER KAYA**

İSTANBUL-2022

MALTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TOCİLİZUMAB UYGULANAN VE UYGULANMAYAN
SARS COVID-19 ENFEKSİYON GEÇİREN HASTA
GRUPLARININ MORBİDİTE VE MORTALİTE
ORANLARI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. MAHİZAR MAMMADOVA**

**DANIŞMAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ FATİH ÖNER KAYA**

İSTANBUL-2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, tecrübe ve yardımlarıyla yol gösteren, her zaman desteğini hissettiğim,ailem kadar bana yakın olan çok değerli hocam Dr Fatih Öner Kaya'ya ; Tezimin hazırlık ve çalışma aőamalarında emeğini ve desteğini esirgemeyen, Maltepe Üniversite hastanesi Bilgi iőlem çalıőanlarına ,izole covid servis hemőirelerine personellerine .Yaőamımın her anında desteğini esirgemeyen aileme ,eőime ve Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıőtıęım, tüm asistan doktor arkadaşlarıma, sağlık personellerine;

TEŞEKKÜR EDERİM

Dr. MAHİZAR MAMMADOVA

İstanbul - 2022

ÖZET

Bu çalışmada tocilizumabisimli interlökin -6 blokeri kullanımının, Covid (SARS-CoV-2) hastalarında çok sık görülen sitokin fırtınası ve buna bağlı gelişen makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ile oluşan pnömoni üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Yapılan çalışmada 100 kişilik hastaretrospektif olarak incelenmiş olup, hastalardan 50 tanesinetocilizumab kullanılmış ve tedavi süreci izlenmiştir. Diğer 50 hastada ise tocilizumab kullanımı olmaksızın tedavi süreci izlenmiştir. Çalışmamızda hastaların takip ve tedavi süreci dosyaüzerinden retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamız kapsamında, hastaların ferritin, CRP (c reaktif protein) ve LDH (laktat dehidrogenaz) dahil inflamasyon belirteçleri tüm hastalarda değerlendirilmiştir. Çalışmaya konu olan tocilizumab kullanımının, covid geçiren hastaların ortalama ferritin ($1432,30 \pm 1307,96$ ng/mL)ve ortalama CRP değeri (13.01 ± 7.79 mg/dL)üzerinde etkili olduğu, bu değerleri referans aralığına getirdiği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Tocilizumab, Pnömoni, Sitokin Fırtınası.

ABSTRACT

In this study, the effects of tocilizumab use on Sitokin storm and Pneumonia during the Covid period were investigated. In the study, 100 patients were examined and 50 of them were treated by using tocilizumab and the treatment process was followed. In the other 50 patients, the treatment process was followed without the use of tocilizumab. The study was conducted in a retrospective manner.

Within the scope of the study, inflammation markers including ferritin, CRP and LDH were monitored in almost all patients. The use of tocilizumab, which was the subject of the study, was found to be effective on mean ferritin (1432.30 ± 1307.96 ng/mL) and mean CRP value (13.01 ± 7.79 mg/dL), and mainly regulated these values.

Keywords: Tocilizumab, Pneumonia, Sitokin Storm.

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

RTPCR : Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu

BT : Bilgisayarlı Tomografi

SARS : Şiddetli Akut Solunum Sendromu

TNF : Tümör Nekroz Faktörü

IFN : İnterferon

ALT : Alanin aminotransferaz

AST : Aspartat aminotransferaz

CRP : C reaktif protein

LDH : Laktat dehidrogenaz

İL : İnterlökin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
GİRİŞ	1
BİRİNCİ BÖLÜM:	3
GENEL BİLGİLER.....	3
1.1. Tanım ve Hedefler:.....	3
1.2. Çalışma Tasarımı ve Vaka izlemesine İlişkin Arka Plan.....	5
1.3 Önceki Çalışmalarda Laboratuvar Test Bildirimi	9
İKİNCİ BÖLÜM	11
YÖNTEM VE MATERYAL	11
2.1. Değişkenlerin Sunumuna İlişkin	14
2.1.1. Sedimentasyon Değeri Hakkında.....	14
2.1.2. D-dimer, LDH, Ferritin Lenfosit Değeri Hakkında	17
2.1.3. Lenfopeni	19
2.1.4. Trombosit.....	19
2.1.5. CRP	21
2.1.6. Ferritin.....	21
2.1.7. IL-6.....	21
2.1.8. Biyokimyasal monitörizasyon	21
2.1.9. Albümin	22
2.1.10. Biyobelirteçler	22
2.1.10.1. Kardiyak	22
2.1.10.2. Hepatik.....	23

2.1.10.3. Renal	23
2.1.10.4. Koagülasyon	25
2.1.11. Parametrik Değerlerin Seçkis	26
2.2. Uygulama Yöntemi	28
ÜÇÜNCÜ BÖLÜM:	30
BULGULAR	30
DÖRDÜNCÜ BÖLÜM: Tartışma	46
BEŞİNCİ BÖLÜM: Sonuç ve Öneriler	48
KAYNAKLAR	51



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Covid 19 Laboratuvar Test Bildirimleri	13
---	----



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. COVID-19 Hastalarında Tocilizumab Kullanımını İÇeren Vaka Raporları.	10
Tablo 2: Çalışmaya Dahil Edilen Laboratuvar Testleri	27
Tablo 3. Elli Yaş Altındaki Hastalarda Tocilizumab Kullanımı.....	30
Tablo 4. 50+ Yaş Grubundaki Yoğun Bakım Tedavisi Gerekli Görülen Hastaların Sunumu	31
Tablo 5. Tocilizumab Kullanan ve Kullananmayan Hastaların Karşılaştırmalı Olarak Sunumu ve Klinik Değerleri	32
Tablo 6. Mortalite Sunusu.....	34

GİRİŞ

Pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromuna neden olan aşırı immün yanıtı nedeniyle COVID-19'un en sık görülen ve ciddi komplikasyonudur [1–5].

İnterlökin 6 (IL-6), çeşitli romatizmal hastalıklarda ve sitokin fırtınasında rol oynayan bir proinflamatuvar sitokin olarak bilinmektedir. Tocilizumab, IL-6 reseptörüne yönelik monoklonal bir antikör olarak görülmektedir. Şiddetli romatoid artrit, sistemik juvenil idiyopatik poliartrit ve kimerik antijen reseptörü T hücreleri (CAR-T) tarafından indüklenen ciddi sitokin fırtınası tedavisinde endike olduğu Çinli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir[6, 7].

Çinli araştırmacılar, ciddi veya kritik COVID-19 pnömonisi olan 21 hastayı oksijen gereksiniminin azaltılması (15/20), radyolojik akciğer lezyonlarının gerilemesi (19/21), lenfosit sayısının normalleştirilmesi açısından 400 mg iv tocilizumab ile tedavi öne sürülmektedir (10/19) . Bu çalışmalar sonucu yeni variant COVID-19 tedavisinde tocilizumab kullanımı ,lobaratuvar sonuçlarına ve klinik duruma dramatik olumlu yanıt göstermektedir.Bu çalışmamızın tanımlama ve hedefleri de dahil olmak üzere kullanılan parametrelerin olası ilişkileri ve 20.04.2019 ile 20.04.2022 tarihleri arasında tocilizumab tedavisi almış veya almamış olan 100 hastanın klinik/ labaratuvar bulgularına ve tocilizumab kullanımı ile tedavi edilen ve tocilizumab dışı tedavi edilen vaka bildirimlerinin retrospektif olarak karşılaştırılması hedeflenmiştir. Bu çalışmanın asıl ve alt amaçlarını şu şekilde açıklamak mümkündür:

Çalışmamız ile 20.04.2019 ila 20.04.2022 tarihleri arasında pnömoni ve sitokin fırtınası görülen vakalardaki tocilizumab etkisini gösterebilmektir.Klinik ve lobaratuvar parametrelerin tocilizumab kullanan hastalarda olumlu sonuçlarını

göstermektedir .Tocilizumab kullanan hastaların yoğun bakım ihtiyacının azaldığı tespit edilmektedir. Çalışmamızdaki ana motivasyon, tocilizumab'ın tedavi sürecindeki önemini göstermektir.



BİRİNCİ BÖLÜM:

GENEL BİLGİLER

1.1. Tanım ve Hedefler:

Pnömoni, COVID-19'un sık görülen ve ciddi komplikasyonlarından birisidir. Hastalığın tanısında gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) öncelikle kullanılmakla birlikte, hatalı negatiflik durumunda akciğer bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesi COVID-19 hastalığının tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır[1]. Daha ciddi olgularda şiddetli akut solunum sendromu (SARS) gelişebilmektedir. Koronavirüs ile ilişkili SARS patogenezi, yüksek serum proinflatuvar sitokin ve kemokinler [interlökinler 1, 6, 8 ve 12 (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12), tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa ve interferon (IFN)-gama] içeren bir sitokin fırtınası ile ilişkilidir[2]. COVID-19 tedavisi için tüm dünyada çok sayıda ilaç araştırması yapılmaktadır. Tedavi seçiminde genellikle iki seçenek söz konusudur; birinci seçenek erken dönemde antiviral tedavi ile virüsü baskılamak, diğeri ise ilerlemiş hastalık tablosunda (yoğun bakım) IL-1 ve IL-6'nın sebep olduğu sitokin fırtınasını kontrol etmektir. Özellikle ikinci aşamada kullanılacak ilaçların seçimi ve başlanma zamanı çok kritiktir[3]. Son dönemde bir monoklonal antikor olan tocilizumab tedavisi özellikle ciddi seyreden COVID-19 pnömonisi tedavisinde önemli bir seçenek olarak kabul edilmektedir[4].

COVID-19 ile hastaneye kabul edilen hastalarda anti-IL-6 reseptör antikorunu tocilizumabın küresel randomize kontrollü çalışmaları, çelişkili sonuçlar gösterdiği bilinmektedir[5]. Tocilizumab, geniş popülasyonunda mekanik ventilasyona

ilerlemeyi ve ölümü azalttığını bildiren çalışmalar, genellikle düşük orta gelirli bir ülkede yapılan ilk çok merkezli randomize kontrollü tocilizumab denemesi sonuçlarıyla sunulmaktadır[6].

Tocilizumab, bazı IL-6 aracılı inflamatuvar bozuklukların tedavisi için endike olan bir anti-IL-6 reseptörü- α monoklonal antikor olarak bilinmektedir. Vaka raporları ve gözlemsel çalışmalar, tocilizumabın COVID-19 ile ilişkili pnömonide umut verici bir tedavi seçeneği olabileceğini öne sürülmektedir[7]. Bununla birlikte, randomize kontrollü çalışmalarda daha fazla araştırmayı desteklemektedir. Bu çalışmanın başladığı sırada COVID-19'lu hastalarda tocilizumabı değerlendiren hiçbir randomize kontrollü çalışmalar bu çalışmanın başlama tarihi olan 20.04.2019 tarihine kadar görülmemektedir.

Buradan hareketle, bu çalışmanın ağır pnömoni ve sitokin fırtınası (ateş, yüksek crp, ferritin > 700, d-dimer yüksek, lenfopeni , nötrofil, trombositopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma) belirtileriyle varlığını gösteren hasta gruplarından elde edilen verilerle araştırmanın derinleştirilmesi gerektiği görülmektedir.

Bu çalışmada ağır pnömonisi ve sitokin fırtınası (ateş, yüksek crp, ferritin > 700, d-dimer yüksek, lenfopeni , nötrofil, trombositopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma) tespit edilen 50 covid 19 hastası tocilizumab uygulanarak, aynı şartlardaki bir diğer 50 hasta ise tocilizumab kullanılmaksızın tedavi edilerek izlenmiştir. Her iki grup yoğun bakıma yatış, hastalık durumu ve ölüm oranları açısından karşılaştırılarak sunulmuştur.

1.2. Çalışma Tasarımı ve Vaka izlemesine İlişkin Arka Plan

Çalışmanın bu bölümünde iş bu çalışma devam ederken oluşmaya başlayan literatür değerlendirmeleri ve çalışma sırasında uygulanan adımların düzenlenmesi sunulmaktadır. Çin'de 21 şiddetli COVID-19 pnömonisi olan 21 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada Tocilizumab tedavisinin ciddi klinik faydaları olduğu bildirilmiştir[8]. Cellina ve arkadaşları paylaştıkları olgu bildiriminde, 64 yaşında şiddetli COVID-19 pnömonisi olan ve yatışının yedinci gününde ventilatör desteğine alınan hastaya, 12 saat arayla iki kez Tocilizumab (8 mg/kg) tedavisi verdiklerini ve hastanın ventilatör desteğinin yavaş yavaş kesildiği ve 14 gün içerisinde klinik ve radyolojik bulgularında bariz düzelme olduğunu bildirmişlerdir[9]. Michot ve arkadaşları da benzer şekilde, SARS tablosunda olan ve ek komorbid hastalıkları olan 42 yaşındaki erkek hastada iki kez uygulanan Tocilizumab tedavisine iyi yanıt aldıklarını bildirmişlerdir[10]. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü, COVID-19 İnfeksiyonu Rehberi'nde şiddetli COVID-19 pnömonisi olan hastalarda Tocilizumab tedavisini önermektedir[11].

Ciddi COVID-19 pnömonisi olan hastalarda aşırı sitokinem salınımı (IL-1, IL-6, IFN-gama vb.) tablosuna bağlı olarak makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ve sekonder lenfositik lenfositosis tablosu gelişebilmektedir. Bu hastalarda SARS tablosunun yanı sıra, ateş, lenfadenopati, hepatosplenomegali, anemi ve koagülasyon fonksiyon bozuklukları oluşabilmektedir. Laboratuvar bulgularında ise özellikle ardışık ölçümlerde CRP, ferritin, D-dimer değerlerinde artış ve/veya lenfosit, trombosit sayılarındaki düşmelerin dikkate alınması gelişmekte olan MAS bulgularını yakalamak açısından önem taşımaktadır[12].

COVID-19 hastalarındaki MAS tablosunda özellikle IL-6 yüksekliği dikkat çekici görölmektedir[13]. Bu nedenle bu hastaların tedavisinde sitokin süpresyon tedavileri gündeme gelmiştir[14]. Tocilizumab, IL-6 monoklonal antagonisti olarak işlev gösteren, romatoid artrit, juvenil idiyopatik artrit ve dev hücreli arterit gibi bazı otoimmün hastalıklarda kullanılan bir ajan olarak öne çıkmaktadır[15]. Tocilizumab, son dönemde ciddi COVID-19 pnömonisinde klinik iyileşmede ciddi faydaları gösterilmiş bir ilaç olarak gündeme gelmiştir. Gerçekleştirdiğimiz bu çalışmada da değişkenler Sağlık Bakanlığı Halk Müdürlüğünce bildirilen rehber dahilindeki izlemler esas alınarak gerçekleştirilmiştir. Klinik vaka incelemesine dahil edilen bir vaka incelemesi şu şekilde gerçekleştirilmiştir;

Kırk dokuz yaşında kadın hasta 6 Nisan tarihinde ateş ve öksürük şikayeti ile acil servise başvurdu. Hastanın muayenesinde ateş: 38.2°C, tansiyon: 110/85 mmHg, solunum hızı: 21/dk olarak saptanırken, laboratuvar tetkiklerinde; beyaz küre: 4400 mm³/L (4.5-10.5), total lenfosit: 1000 mm³/L (600-3400), prokalsitonin: 0.02 ng/mL (0- 0.5), C-reaktif protein: 37.9 mg/L (0-5), ferritin: 89.6 (13-150) ng/mL, D-dimer: 0.20 (0-0.5), karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal olarak saptandı.

Hastaya çekilen akciğer BT'de; her iki akciğer orta ve alt zonlarda periferik yerleşimli fokal odaklar şeklinde buzlu cam görünümlünde infiltrasyon alanları saptandı. Hastanın hikayesinde eşi ve kızının da COVID-19 tanısıyla hastanede yattığı öğrenildi.

Hasta COVID-19 infeksiyonu ön tanısıyla infeksiyon hastalıkları kliniğine yatırıldı. Hastadan nazofarengeal sürüntü örneği alınıp SARS-CoV-2 virüs için RT-PCR testi

gönderildi , azitromisin tablet ve faviripravir tablet tedavileri başlandı. Yatışının ikinci gününde ateşi normale dönen ve takiplerinde bir sorun olmayan hastanın 11 Nisan günü ateş yüksekliği (38.5°C) ve takipnesi (25/dk) gelişti.

Oda havasında oksijen saturasyonu (SaO2): %88 olması üzerine hastaya 4 L/dk'dan nazal O2 tedavisi başlandı. Laboratuvar tetkiklerinde; beyaz küre: 7400 mm³/L, lenfosit sa-yısı: 400 mm³/L, CRP: 139 mg/L, prokalsitonin: 0.03 ng/mL, ferritin: 480 ng/mL, D-dimer: 0.80 olarak saptanırken, HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV testleri negatif olarak saptandı. Çekilen kontrol akciğer BT'de; bilateral akciğer üst loblarda, sağda orta lobda ve her iki akciğer bazalde periferik yerleşimli çok sayıda fokal buzlu cam görünümü (mevcut infiltrasyon alanlarında artma) saptandı.

Hastanın beyaz küre yüksekliği olmaması ve prokalsitonin değerinin yükselmemesi nedeniyle sekonder bakteriyel infeksiyon olasılığı dışlandı. Bunun üzerine hastaya ek olarak 11 ve 12 Nisan tarihlerinde 4 mg/kg/gün (intravenöz infüzyon şeklinde) dozunda Tocilizumab tedavisi başlandı. Hastanın 13 Nisan günü takiplerinde ateşi olmadı ve solunum sıkıntısı düzeldi. Klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme (beyaz küre: 7100 mm³/L, lenfosit sayısı: 860 mm³/L, CRP: 49 mg/L, prokalsitonin: 0.02 ng/ mL, ferritin: 120 ng/mL, D-dimer: 0.30) olan hasta 16 Nisan tarihinde hastaneden taburcu edildi. Hastanın takiplerinde alınan laboratuvar testlerindeki değişiklikler not alınmıştır.

Biz de hastamızda solunum sıkıntısı, takipne ve akciğer BT'de infiltrasyonların arttığı dönemde 24 saat arayla intravenöz infüzyonla verilen Tocilizumab (4 mg/kg/gün) tedavisi sonrasında hızlı bir şekilde takipne ve solunum sıkıntısının düzeldiğini gözlemledik. Sonuç olarak, şiddetli COVID-19 hastalarında, hastanın SARS tablosunun hemen başında tocilizumab tedavisi uygulanmasının, hastaların

ventilatör desteğine ihtiyacı azaltmada ve akciğer fonksiyonlarının iyileşmesinde etkili olduğu düşüncesini pekiştirmiştir. İzleme bu tip vakalarla devam ettirilmiştir. 100 hasta üzerinde yapılan izlemde 50 hastanın Tocilizumab tedavisine maruz bırakılması ve aynı tip belirtileri gösteren diğer 50 hastaya ise Tocilizumab tedavisinden mahrum bırakılması sonuçları retrospektif çalışma ile gerçekleştirilerek karşılaştırma sağlanmıştır.

Çalışmamızda, COVID-19 nedeniyle hastanemize başvuran ve hayatını kaybeden hastaların klinik özelliklerini ortaya koymayı hedeflediğimiz bu çalışmanın alt amaçları arasında laboratuvar parametreleri ile Tocilizumab tedavisinin gerçekleştirilmesi halinde mortalite arasındaki ilişkileri belirlemek bulunmaktadır.

1.3 Önceki Çalışmalarda Laboratuvar Test Bildirimi

COVID-19 enfeksiyonunun belirti ve bulguları diğer virüslerin neden olduğu üst solunum yolu enfeksiyonlarından ayırt edilmelidir. COVID- 19 pnömoni; İnfluenza, adenovirüs, respiratuar sinsityal virüs ve mikoplazma pnömonisi gibi diğer viral pnömonilerle karıştırılabilir. COVID-19'u diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından güvenilir bir şekilde ayıran spesifik klinik özellikler yoktur. Şüpheli durumlarda, diğer viral ajanlar için hızlı antijen testi ve/veya süperenfeksiyon PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) kullanılmalıdır. Ayrıca COVID-19'un solunum sisteminin diğer hastalıkları ile eş zamanlı olarak gözlemlenebileceğini de belirtmek gerekir. Ayrıca vaskülit, dermatomyozit ve organize pnömoni gibi bulaşıcı olmayan hastalıklardan da ayırt edilmesi gerekli görüldüğü bildirilmiştir [13]. Bu da ancak laboratuvar bildirimine dayanan testlerle mümkün olmaktadır.

Bununla birlikte Covid 19 sürecinde tocilizumab kullanıldığını bildiren çalışmalara Tablo 1’de yer verilmektedir.

Tablo 1. COVID-19 hastalarında tocilizumab kullanımını içeren vaka raporları.

Yazar (Yıl)	Kronik hastalık	Belirtiler	COVID-19 nedeniyle ikili yamalı buzlu cam opasiteleri	Mekanik havalandırma	TCZ dozağı
Ferrey (2020)	ESRD, CAD, CMOP	Öksürük, ateş, N/V, SOB, ishal, miyalji, afib, ARDS	Evet	Evet	NR
Michot (2020)	mCCRCC	Öksürük, ateş, SOB	Evet	Numara	8 mg/kg IV x 2 doz
Mihai (2020)	SSc-ILD, T2DM, obezite	Öksürük, baş ağrısı, halsizlik	Numara	Numara	4 haftada bir x 3 yılda bir 8 mg/kg IV
Zhang (2020)	AA	Göğüs sıkışması, SOB	Evet	Numara	8 mg/kg IV x 1 doz

Çalışmaların 2020 yılındaki sergileri küçük çalışma grupları ile sunulmaktadır. Yazarlar tek vaka sunumlarını yazmış, incelemelerin genellikle tek vaka ile incelendiği görülmektedir. Araştırma konuları ise 1 vakaya dayalı olarak sunulmaktadır.

İKİNCİ BÖLÜM

YÖNTEM VE MATERYAL

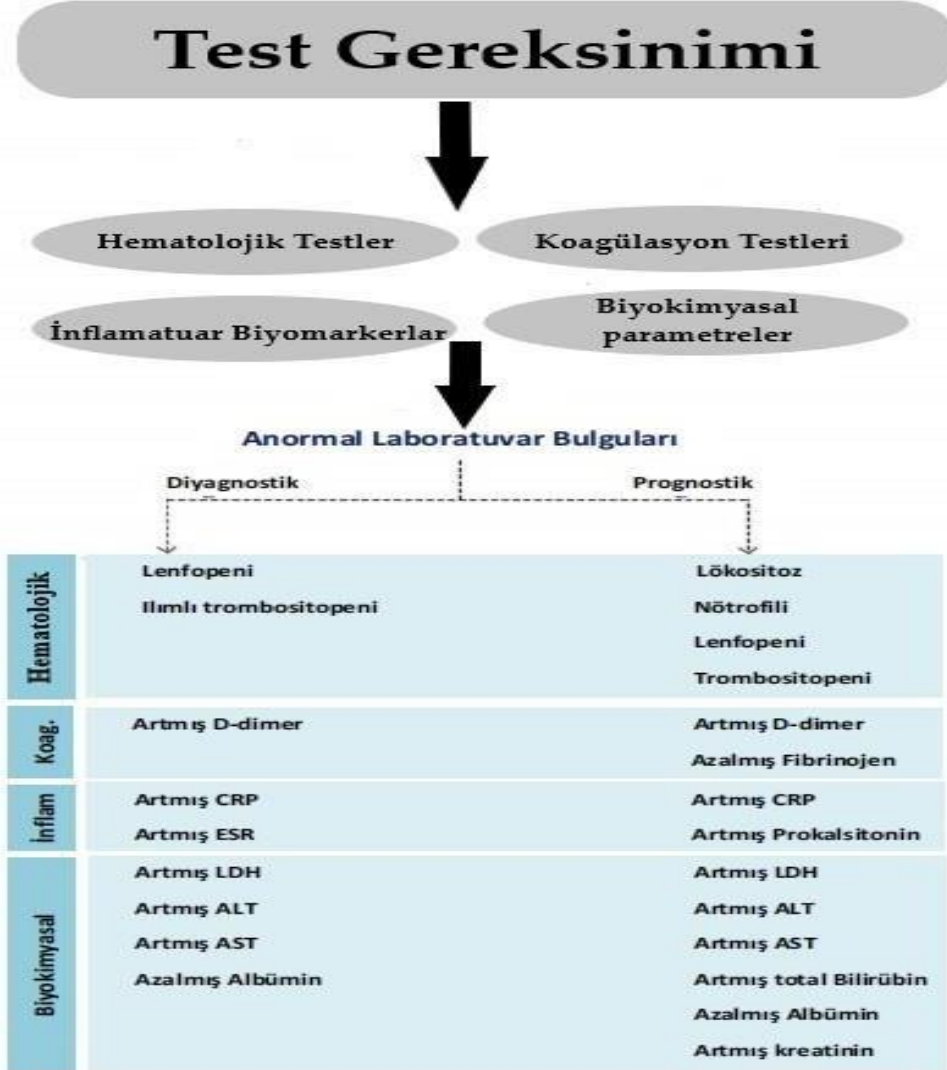
COVID-19 günümüzde ciddi bir sorun oluşturmaya devam ediyor. Özellikle son aylarda ortaya çıkan mutasyonlar var olan bir hastalığa yeni sorunlar ekleyebilmektedir. Hastayı teşhis etmek ve değerlendirmek için kullanılan testler pozitif çıktıktan sonra; klinik sonlanım noktaları, göğüs BT (Bilgisayarlı Tomografi) görüntüleme ve takip sırasında kullanılan laboratuvar sonuçları, yaygın olarak kullanılan parametreler olarak kabul edilmektedir [14]. Mikrobiyolojik testler, Viral enfeksiyonların tanısında klasik olarak; virüs kültürü, moleküler yöntemler ve serolojik testler kullanılmaktadır. Tanıda altın standart olan virüs kültürü , biyogüvenlik riski nedeniyle tanıda önerilmemektedir

Temel olarak kullanılan moleküler yöntemler; PCR ve sekanslama tekniklerinden biri olan Moleküler tanı testi, viral RNA'nın tespitinde kullanılan yöntem ve reaktiflerin yanı sıra test edilecek klinik örneğin cinsi, kalitesi ve hastalığın evresine göre örnek alınma zamanı kritik derecede önem arz etmektedir. PCR testi duyarlı bir yöntem olmasına rağmen, yalancı negatiflik olasılığı nedeniyle izolasyon ve tedavi kararı verilirken klinik bulgular, akciğer tomografisi bulguları ve laboratuvar veriler birlikte değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır. Antijen saptayan serolojik tanı testleri ise, enfeksiyon sırasında oluşan viral bileşenleri saptarken, antikor testleri daha geç dönemde virüse karşı gelişen bağışıklığı yani antikorları saptaması yönüyle kullanılmaktadır. Antijen tanı testi uygulaması ise, tespit edilen antijenler sadece virus replikasyonu sırasında olduğundan, akut enfeksiyonun tanısında kullanılırlar. Testin duyarlılığı ve özgüllüğü, örneğin alındığı hastalık dönemi, viral yük, örnek

kalitesi gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değerlendirilmektedir. Farklı duyarlılık oranları nedeniyle yanlış negatifler veya yanlış pozitif sonuçlar ortaya çıkabileceği için hastaların önemli bir bölümünün gözden kaçırılacağına dikkat edilmesi gerekliliği göz önünde bulundurularak testin tekrarlı yapılması önemli kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda da bu sebeple testin iki kez negatif çıkması hali bu çalışma için önemli görülmüş, hasta takibinin sağlanması ancak iki negatif bildirim sonrasında sonlandırılmıştır.

Kullanılan testler arasında akut enfeksiyonların tanısı için antikor tanı testi de bulunmaktadır. Ancak, bu testin kullanımı, semptomların ortaya çıktığı zaman ile sınırlı olduğundan ivedilikle netice alınacak testler arasında yer almamaktadır. Bununla birlikte hastalık tanısı için değil tanının devamı halinde kullanılmaktadır. Bizim yaptığımız çalışmada ise negatiflik bildirim için etkili kabul edilmemiştir. Çalışmamızda esas aldığımız testler ise Laboratuvar testleri Rutin biyokimyasal, hematolojik ve immünohistokimyasal testler, hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi, uygun tedavi seçeneklerinin seçilmesi ve hastalığa verilen yanıtın izlenmesi için önemli kabul edilen testlerdir. Hastalık şiddeti ile laboratuvar anormallikleri arasındaki ilişkili olarak net kabul edilen testler ve onların parametrelerini içermektedir. COVID-19 hastaları için istenen majör rutin testler arasında pıhtılaşma ve fibrinoliz basamaklarını (PT, aPTT ve fibrinoliz) inceleyen tam kan sayımı (TKS) ve D-dimerler ile ilgili parametreler bulunmaktadır. İnflamasyon (ESR, CRP, ferritin ve prokalsitonin) virüs, kalp, karaciğer ve böbrekler gibi birçok hayati organı ciddi şekilde bozma yeteneğine sahiptir. Biyokimyasal parametrelerin analizi, bu organların fonksiyonel aktivitelerini değerlendirmenin uygun bir yolunu

sunmaktadır. Laboratuvar test verilerine ilişkin bir akışa Şekil 1.1.'de yer verilmektedir.



Şekil 1. Covid 19 Laboratuvar test Bildirimleri

Şekil 1.'de sunulan akışla bu çalışmanın parametreleri, esas olarak laboratuvar çıktıları sunmaktadır.

2.1. Değişkenlerin Sunumuna İlişkin

2.1.1. Sedimentasyon Değeri Hakkında

Tocilizumabın bilinen güvenlik profili ve COVID-19 ile hastaneye kabul edilen hastaların hastalık belirtileri temelinde güvenlik sonuçları beklendiği gibi olmuştur.

Sedimentasyon değerine dayanan rutin sınır değerler; saatlik milimetre cinsinden pıhtılaşma olarak belirlenmiş hal ile,

- 50 yaşın altındaki kadınlar için 0-20 mm/saat
- 50 yaşın altındaki erkekler için 0-15 mm/saat
- 50 yaşın üzerindeki kadınlar için 0-30 mm/saat
- 50 yaşın üzerindeki erkekler için 0-20 mm/saat

karakterizedir. Sedimentasyon düşüklüğü genel olarak normal kabul edilen bir durumdur. Bu parametredeki düşüklüğün bir sonucu ise, konjestif kalp yetmezliği olarak görülebilmektedir.

Sedimentasyon verisi yukarıda sayılan nedenlerinin yanı sıra, tetkik sonrasında elde edilen değerlerin bu sınırların üzerinde olması ise kişide iltihabi durumun tek başına tanısı değere sahip değildir. İleri yaş, çeşitli ilaçların kullanımı, gebelik, anemi (kansızlık), böbrek problemleri, kanser belirteçleri ve tiroid hastalıkları, sedimentasyon testinin sonuçlarını etkileyebilecek durumlar arasında yer almaktadır. Çalışma kapsamında sunulan , Sitokin fırtınası da Sedimentasyon sınır değerlerinin 50 yaş atındaki 10 kadın hasta için Sedimentasyon değeri 6 hastada 20 mm/saat üzerinde seyrettiği görülmüştür. Hastaların yaş aralığı 23-49 aralığında olup

Sedimantasyon sınır değeri üzerinde seyreden 50 yaş altı kadın hasta gruplarında, 42 yaşındaki kadın hastada 40; 37 yaşındaki kadın hastada 53 değeri ile sınır değerin çok üzerinde seyrettiği görülmüştür. İki kadın hasta haricinde sınır değeri yüksek olan 6 kadın hastadan 4'ünün semantasyon değerleri 21 ila 27 aralığında değiştiği görülmüştür. Bu değerlere sahip hastaların yaş aralıkları ise, 34 ila 40 aralığında olduğu görülmektedir.

Bu faktörlere ek olarak sedimantasyonun değerlendirilmesi kan örneğinin alınmasını takiben en geç 2 saat içerisinde yapılmalıdır. Daha fazla süre geçmesi kırmızı kan hücrelerinin şeklinin küre halini almasına neden olarak rulo formasyonu oluşumunu kolaylaştırıcı etki gösterebilir ve sonuçların normalden yüksek çıkmasına neden olabileceği düşünülerek takip sürecindeki değerlerin ortalamasının alınarak işlenmesi önemli görülerek bu ilke ile hareket edilmiştir. Sedimantasyon test değeri yüksek seyreden iki kadın hastadan 42 yaşındaki kadın hastanın yoğun bakım ihtiyacı bulunmamaktadır ve bu hastada Tocilizumab kullanımı geręekleřtirilmiřtir. Hasta tedavi edilerek yoğun bakıma alınmaksızın tedavi edilerek taburcu edilmiştir. 37 yaşında ve sedimantasyon değeri 53 olan kadın hastanın ise yoğun bakım ihtiyacı mevcut olup, Tocilizumab kullanımı sağlanmamıştır. Hasta yoğun bakım altında tedavi edilerek taburcu edilmiştir. 50 yaş altındaki 10 kadın hastanın yalnızca 37 yaşındaki kadın hasta için yoğun bakım ihtiyacı görülmüştür. 10 kadın hastadan 5'inde Tocilizumab tedavisi uygulanmıştır. 23 ila 49 aralığındaki kadın hasta grubunda mortalite yaşanmamıştır.

50 Yaş üzeri kadın hasta grubunda, yoğun bakım ihtiyacı bulunan 10 kadın hastadan yalnızca 2 tanesinin sedimantasyon değerleri 20 mm/saat altında olup, diğer 8 hastanın sedimantasyon değeri 34 ila 53 değerleri arasında seyrettiği görülmüştür.

Tocilizumab kullanımı bu hastalardan yalnızca biri için uygulandığı görülmüştür. 50 yaş üzeri ve yoğun bakıma ihtiyaç duymayan 24 hastadan 16'sında Tocilizumab kullanımı gerçekleştirilmiş olup, hastaların yoğun bakıma ihtiyacı olmaksızın tedavisi gerçekleştirilmiştir. Diğer 8 hasta için ise Tocilizumab kullanımı sağlanmamıştır. 50 yaş ve üzeri yoğun bakıma ihtiyaç duymayan 24 kadın hastadan sedimantasyon değeri normal (0-30 mm/saat) olan 12 kadın hasta olduğu görülmüştür. Bu hastalardan yalnızca 8'inde Tocilizumab tedavisi uygulanmıştır. Sedimantasyon değeri normal seyreden ve yoğun bakım ihtiyacı bulunmayan kadın hastaların yaş aralığı; 55 ila 81 aralığında değişkenlik göstermesi, yalnız sedimantasyon değerine bakılarak hastalığın seyri hakkında fikir yürütülemeyeceğinin en bağlantılı kanıtını göstermektedir. Bu sebeple pnömoni ve sitokin fırtınası belirteçleri de parametrelere dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil olan 41 kadın hastanın sedimantasyon ve yoğun bakım ihtiyacı parametreleri ile yukarıda sunulmaktadır. Bununla birlikte, çalışmaya dahil olan 59 Erkek hasta bulunmaktadır.

2.1.2. D-dimer, LDH, Ferritin Lenfosit Değeri Hakkında

Hekimlerin yüksek sedimantasyon değeri ile ilişkili olabileceği sağlık problemini tespit etmesinin ardından bu nedene yönelik tedavi planlaması yapılır ve sedimantasyon değerinin tekrar normal sınırlara gerilemesi sağlanabilmektedir.

Otoimmün hastalıklara bağlı iltihaplanma durumlarında hekimler nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar veya kortikosteroid tedavileri ile mevcut inflamasyonun kontrol altına alınmasını sağlarken bakteriyel enfeksiyon hastalığına bağlı yüksek tespit edilen sedimantasyon antibiyotik tedavisi ile birlikte düşürülebilir.

İlerleyen lenfopeni (Lenfosit 4 mg/L) eklem ağrıları ile de karakterizedir.

- D-dimer (>1 mcg/mL),
- LDH (>250 U/L),
- ferritin ferritin (>500 mcg/L) hastaların takibinde klinik tablo ile birlikte /L) hastaların takibinde klinik tablo ile birlikte hastalığın takibinde kullanılmaktadır.

Bununla birlikte COVID 19 pnömönisi bildiriminde ferritin değeri 700 ve üzerindeki hastalara odaklanıldığından; bu değere sahip hasta grubunda bir ölümlü vaka bulunduğu görülmektedir. Hastanın ferritin değeri 759 olarak ölçülen 73 yaşındaki kadın hastanın tedavisinde Tocilizumab kullanımına imkan bulunmamıştır.

Ferritin seviyesi 700 üzerindeki hali ile 61 ila 90 yaş aralığındaki kadın hastalardan 3'ü için Tocilizumab tedavisi gerçekleşmiş, ölüm vakası bir adet Tocilizumab kullanmayan hastada gerçekleşmiş olup, 5 hastanın tedavisi tamamlanmıştır. Ferritin seviyesi 1041 düzeyinde olan 60 yaşında ve yoğun bakım ihtiyacı bulunan bir kadın

hasta ve ferritin 895 düzeyindeki 65 yaşındaki yoğun bakım ihtiyacı olan bir kadın hasta ve ferritin 905 düzeyindeki yoğun bakım ihtiyacı bulunmayan 90 yaşındaki bir kadın hastaya uygulanmış olup tedavisi gerçekleştirilmiştir.



2.1.3. Lenfopeni

COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda sık görülen bir bulgudur ve ciddi hastalıktan ayırt etmek için önemli bir parametredir. Virüse karşı hatalı bir bağışıklık tepkisini temsil ettiği düşünülmektedir. COVID-19 enfeksiyonundan ölen insanların çoğunda ciddi lenfositopeni olduğu göz önüne alındığında, lenfosit sayılarının COVID-19'da hastalık şiddetini tahmin etmek için hızlı ve yaygın bir laboratuvar parametresi olduğunu varsaymak makul kabul edilmektedir. Son meta-analizler, ölen 5 ila 75 hastada lenfopeninin geliştiğini göstermiştir. Pediyatrik hastalarda lenfopeni daha az görüldüğü bildirilmektedir [17,18,19]. Lökositoz , COVID-19'lu az sayıda hastada görüldü ve bakteriyel enfeksiyon veya süperenfeksiyon önerisi de önemli kabul edilen bir başka parametreyi ifade etmektedir [17]. Nötrofil COVID-19 enfeksiyonunda önemli bir genetik role sahip olan sitokin fırtınası ve hiperinflamatuvar durumun bir tezahürü olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca bakteriyel süperenfeksiyonun bir işareti olarak kabul edilebilmektedir [18].

2.1.4. Trombosit

COVID-19, hastalık şiddetini gösteren önemli bir parametre olarak trombosit sayımı karşımıza çıkmaktadır. Bir tükenme pıhtılaşma bozukluğu nedeniyle geliştiği düşünülen bu parametrenin semantasyon değeri ile birlikte yorumu önemli görülmektedir. Şiddetli enfeksiyonu olan hastalarda ve az belirgin COVID-19 semptomlarının birleşimi bulunmaktadır. Trombosit sayısı $150 \times 10^9/L$, kötü prognozu öngörmek için bir sınır değer olarak tanımlanması bu parametre hakkında fikir vermektedir.

Hafif trombositopeni ile beyaz kan hücresi sayısında azalma, STK'da en sık görülen anormal bulgulardan biri olarak kabul edildiğinden çalışmamızda bir parametrik değer olarak yerini almaktadır.

0,8x10⁹/L'nin altındaki beyaz kan hücresi sayısı COVID-19'un ciddiyetine göre değişiklik göstermesi önemli bir parametrik değer olarak görülmektedir. 3.5x10⁹/L'den büyük nötrofil sayısı kötü bir prognozu yansıttığı kabul edilmektedir. Bu nedenle, yüksek bir nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve trombosit-lenfosit oranının (PLR) prognostik potansiyele sahip olduğu kabul edilmektedir [19].

Proinflamatuvar sitokinler, özellikle interlökin (IL)-6 ve tümör nekroz faktörü- α 'da (TNF- α) bir artış, hastalık şiddetine karşılık gelen gözlemlendi ve ölüm oranı ile önemli ölçüde ilişkilidir. Önemli olarak, proinflamatuvar sitokinler sadece biyobelirteçler değil, aynı zamanda COVID-19'un mortalitesi ve ilerlemesindeki faktörler gibi görünmektedir. Klinik laboratuvar uygulamalarında sitokinlerin ölçümü yaygın olmasa da, ferritin, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) dahil olmak üzere inflamasyonun biyokimyasal belirteçleri yaygın değildir. 19 ve hastalık şiddetini değerlendirmede yardımcı olabilir. Şiddetli COVID-19 vakalarında büyük bir proinflamatuvar yanıtın veya sitokin fırtınasının çoklu organ yetmezliğine (MOF) ilerleyebileceğine inanılmaktadır. [19]. Bu sebeple parametrik değerler arasında yerini almaktadır.

2.1.5. CRP

COVID-19 hastalarında CRP seviyeleri yükselir ve hastalığın şiddeti ve prognozu ile ilişkilidir. Sağ kalanların ortalama CRP değeri 0 mg/L civarında bulunurken, sağ kalanların ortanca değeri 125 mg/L olarak bulunmuştur.[20]

2.1.6. Ferritin

Ferritin ölçümü tanısal değere sahiptir ve COVID-19'da tanı amaçlı kullanılabilir. Şiddetli COVID-19 hastalarında sekonder lenfositoz ve sitokin fırtına sendromuna bağlı çok daha yüksek ferritin seviyeleri görülür ve kötü prognoza işaret eder. Yüksek serum ferritin düzeylerinin, ciddi şekilde etkilenen COVID-19 hastalarında daha büyük organ hasarını gösterebileceği tartışılabilir. [21,22]

2.1.7. IL-6

Son meta-analizlerde, komplike COVID-19 hastalarında serum IL-6 seviyeleri 2,9 kat daha yüksekti. ARDS'ye ilerleyen COVID-19 hastalarında önemli ölçüde artmış IL-6 seviyeleri bulundu (ortalama 6,29 pg/mL'ye karşı ortalama 7,39 pg/mL). Klinik seyirde vefat eden hastalarda IL-6 ve serum ferritin seviyeleri yükselir ve hastalık kötüleştikçe yükseldiği gözlenmekte olan bir parametreyi ifade etmektedir [23].

2.1.8. Biyokimyasal monitörizasyon

COVID-19 hastaların biyokimyasal monitörizasyonu, enflamatuvar profilin değerlendirilmesinin yanı sıra rutin laboratuvar testleri yoluyla da kalp, böbrek ve karaciğer hasarının erken tanınmasını sağlayan dizini sunmaktadır.[24]

2.1.9. Albümin

Düşük serum albümin seviyeleri, COVID-19 hastalarında kötü prognoz ile ilişkilidir. Artan LDH, ALT ve total bilirubin seviyeleri ile azalmış albümin seviyeleri, şiddetli COVID-19 enfeksiyonu olan hastaları ayırt edebilen biyobelirteçler olarak tanımlanmıştır[25].

2.1.10. Biyobelirteçler

2.1.10.1. Kardiyak

Kardiyak troponin değerleri yüksek olan hastaların yoğun bakım ünitesine kabul edilmeleri ve hastanede ölmeleri daha olasıdır. COVID-19'lu hastanın bazılarında kardiyak fonksiyon bozukluğu ve aritmilerle sonuçlanan miyokardiyal hasar tespit edilmesiyle sergilenmektedir. Hastalık ilerledikçe, kardiyak troponin ve diüretik sodyum peptid gibi kardiyak biyobelirteçlerin izlenmesi hasta risk sınıflandırması için faydalı olabileceği kanaatini ifade etmektedir. Kardiyak troponin sadece miyokard enfarktüsünün teşhisi için değil, aynı zamanda iskemik ve iskemik olmayan kardiyak disfonksiyonun prognostik bir belirteci olarak da düşünülmektedir.

Ayrıca hastaların triyajına alınmasında ve uygun tedavilerin seçilmesinde son derece yardımcı olabileceği düşünülmüş olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Bununla birlikte, COVID-19'lu hastalarda kardiyovasküler komplikasyonları öngören mekanizmalar şunları içerir: viral miyokardit, doğrudan miyokard hasarı, sitokin kaynaklı miyokard hasarı, mikrovasküler hastalık ve koroner kalp hastalığının alevlenmesi olarak bilinmektedir.

2.1.10.2.Hepatik

AST, ALT, GGT ve LDH'nin yüksek seviyeleri karaciğer hasarını göstermekte ve COVID-19 hastalığında karaciğer fonksiyon bozukluğunun arkasındaki potansiyel klinik mekanizmaların açıklanmasını gündeme taşımaktadır.

Şiddetli inflamatuvar yanıtla bağlı immün aracılı hasar, hücrelerde aktif viral replikasyona bağlı doğrudan sitotoksikite Biliyer epitel hücreleri ACE2 eksprese eder, hipoksik hepatit ve ilaca bağlı karaciğer hasarı özellikle kritik görülmektedir.

Hiperbilirubinemi bir dizi karaciğer ve safra yolu hastalığında bulunmuştur ve yüksek total bilirubin düzeylerinin kabul edilen COVID-19 hastaları, yoğun bakım ve daha az ciddi hastalığı olan hastalar arasında ayırım yapabileceği gösterilen çalışmalar bulunmaktadır [26,27].

Kötü prognozun diğer belirleyicileri arasında serum laktat dehidrojenaz (LDH) bulunur. Yüksek serum LDH seviyeleri, LDH eksprese eden birçok hücre tipinden biri hasar gördükten sonra belirlenebilir. Kötü prognozu öngörmek için 280 U/L'lik bir eşik değeri önerilmiştir. [28] Bu çalışmada bu öneri dikkate alınarak parametrik dizine dahil edilen testleri sunmaktadır.

2.1.10.3. Renal

Akut böbrek hasarı (ABH) insidansı, COVID-19 hastalarında yapılan çeşitli çalışmalarda %0,5 ile %19,1 arasında değişmektedir[29]. ABH'i saptamak için mevcut yöntem esas olarak serum kreatininindeki akut değişikliklere dayansa da, serum kreatinin testinin sıklığının saptama oranları üzerinde önemli bir etkisi vardır. Serum ve albüminüri ve sistemik inflamasyon ve enfeksiyona karşı sitokin inflamatuvar yanıtları, böbrek dokusu üzerinde doğrudan sitozolik etkiler, organ

Çapraz reaktivitesi (örn., Kardiyomiyopati ve miyozit) akut viral kalp hastalığı, renal ven tıkanmasına, hipotansiyona ve böbrek perfüzyonunun azalmasına neden olur) Bu sebeple çalışmaya Üre değeri, kreatininin ve albümin parametrelerinin yanı sıra çalışmaya dahil edilmiştir.



2.1.10.4. Koagülasyon

Yüksek D-dimer pıhtılaşma parametreleri, hastalığın ilerlemesi ve pulmoner mikrotromboz, derin ven trombozu, açık pulmoner emboli ve hatta yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) dahil olmak üzere COVID-19 hastalarında çok çeşitli tromboembolik olaylar geliştirme riski ile ilişkilidir. [12]

Anormal pıhtılaşma parametreleri ile kötü prognoz arasında bir korelasyon vardır. Bu deneklerde önemli ölçüde daha yüksek plazma D-dimer konsantrasyonları ve fibrinolitik ürünleri (FDP) gözlemlendi ve yüksek protrombin süreleri (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin (APTT) gözlemlendi. Hasta COVID-19 enfeksiyonundan öldü. [22] Koagülopati ve açık DIC, yüksek mortalite ile ilişkili görünmektedir. Pıhtılaşma parametreleri arasında, D-dimerlerinin $>1 \mu\text{g/L}$ yükselmesi, mortalitenin en güçlü bağımsız belirleyicisi olarak kabul edildi. [30]

Özellikle CRP, lenfopeni ve LDH yüksekliği olan hastalar uygun tedavi almalı ve gerekirse yoğun bakıma sevk edilmelidir. [21] Proteinin COVID-19 hastalarında prognostik bir gösterge olarak da faydalı olabileceği gösterilmiştir. Böbrek fonksiyon bozukluğunda rol oynayan potansiyel mekanizmalar: Özellikle CRP, lenfopeni ve LDH yüksekliği olan hastalar uygun tedavi almalı ve gerekirse yoğun bakım ünitesine sevk edilmesi gerektiği talimatlarda bildirilmektedir[13].

2.1.11. Parametrik Değerler

Tablo 2’de parametrik değerlerin sunumuna ve anlamlarına yer verilmektedir. Yukarıda açıklanan her parametrik değer ve sonrasında uygulanması gereken prosedürler dikkate alınarak oluşturulmuş tabloya tocilizumab uygulamasına bağlı olarak yorumlamave anlaşılmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.



Tablo 2: Çalışmaya Dahil Edilen Laboratuvar Testleri

PARAMETRİK DEĞER	PROSEDÜR
Artmış CRP	Ciddi viral enfeksiyon, viremi dahil
Artmış Prokalsitonin	Bakteriyel süperenfeksiyon
Artmış LDH	Akciğer hasarı / multiorgan hasar
Artmış Aminotransferazlar	KC hasarı / multiorgan hasar
Artmış Bilirubin	KC hasarı
Artmış Kreatinin	Renal hasarı
Artmış Kardiyak Troponin	Kardiyak hasarı
Azalmış Albümin	Bozulmuş KC fonksiyonu
Uzamış Protrombin zamanı (PT)	Tükenme Koagülopatisi
Uzamış APTT	Tükenme Koagülopatisi
Artmış D-dimer ve/veya FDP	Tükenme Koagülopatisi

Yukarıda sunulan parametrik değerler çalışmanın ağır Covid süreci geçiren hastaların rutin kontrol değerleri olarak bilinmektedir[22]. Bununla birlikte Tocilizumab kullanımı ile ağır semptomların indirgenmesi için izlenecek parametrik değerler olduğunu da göstermektedir.

2.2. Uygulama Yöntemi

Araştırma Türkiye Merkezli ve T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından uygulanması bildirilen talimatname esas alınarak 20.04.2019 ile 20.04.2022 yılları arasında Türkiye’de 100 hastanın dahili ile gerçekleştirilmiştir.

Araştırma grubu 18 yaş üstü Covid-19 pozitif Sitokin fırtınası yaşayan Tocilizumab kullanımı gerçekleştirilmiş 50 hastanın takibi ile ve aynı durumu yaşayan 50 Tocilizumab kullanımı gerçekleştirilmemiş hasta ile karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmanın arka planında yer alan Tocilizumab kullanan ve kullanmayan hastaların her birinin Covid-19 pozitif olması, Sitokin fırtınası yaşaması ve 18 yaş üstü birey olması çalışma için gerekli olan dahil etme kriterlerini sunmaktadır. Çalışmaya 18 yaş altı, Covid-19 negatif kişiler dahil edilmemiştir. Çalışma kapsamında izlenen hastanın Covid-19 testinin 2 kere negatif olması durumunda hasta izlemi sonlandırılmıştır.

Covid-19 pozitif sitokin fırtınası döneminde tocilizumab kullanan 50 hasta, kullanmayan 50 hasta tedavi süresi ve sonrasında klinik kıyaslanması, Retrospektif Çalışma biçiminde yürütülmüştür. Çalışma boyunca elde edilen veriler, son durum da dahil edilerek başlangıçtan itibaren araştırmaya dahil edilen parametrelerin sunumu ile sağlanmıştır. ALT, AST,CRP,GGT, Ferritin, D-Dimer,

Sedimentasyon, Albumin, LDH, Lokosit, Hemoglobin, Trombosit

Lenfosit, Üre, Kreatinin, Yoğun Bakım İhtiyacı, Tocilizumb Kullanımı, Ölüm izlemesi ile sağlanmıştır. İzlemlerin parametrik durumuna değişkenlerin

sunumu başlığında yer verilmektedir. Değerlere dayalı sonuçların çözümü için SPSS 24v paket programın kullanımı sağlanmıştır.



ÜÇÜNCÜ BÖLÜM:

3. BULGULAR

Çalışmanın bu bölümünde verilerden elde edilen bulgulara yer verilmektedir. İncelenen hasta yaş grubu 23 ile 96 aralığında değişmektedir. 50 yaş altında 23 hasta bulunmaktadır. Hastalardan 11'i kadın, 12'si ise erkektir. Hastalardan 10'ununda Tocilizumab kullanımı gerçekleştirilmiştir. Hastalardan 4'ü kadın 6'sı ise erkektir. Tablo 3'de 50 yaş altındaki hastaların Tocilizumab kullanım durumuna yer verilmiştir.

Tablo 3. Elli yaş altındaki hastalarda Tocilizumab kullanımı

YAŞ	CİNSİYET	YOGUN BAKIMI İHTİYACI	TOCİLİZUMB
28	Kadın	2	2
43	Erkek	1	2
23	Erkek	1	2
40	Erkek	1	2
37	Erkek	2	2
47	Kadın	1	2
36	Kadın	1	2
49	Erkek	1	2
50	Erkek	1	2
50	Kadın	2	2

Tablo 3'te yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar ve Tocilizumab kullanımı gerçekleştirilen hastalar 2 sayısı ile kodlanmıştır. Çalışma kapsamında 50 yaş altında

Tocilizumab kullanan hastalar arasında yoğun bakım ihtiyacı olan 3 hasta bulunmaktadır. Hastaların tamamında iyileşme sağlanmıştır.

50 yaş üzeri hastalar için de benzer biçimde yoğun bakıma gereksinim duyan ve Tocilizumab kullanan hastalar 2 sayısı ile kodlanmıştır. 50 yaş üzerinde yoğun bakım ihtiyacı duyan erkek hasta sayısı 4'tür. 50 yaş üzeri kadın hasta sayısı ise 6'dır. 50+ yaş grubunda yoğun bakım ihtiyacı duyan 10 hastadan 9'unda Tocilizumab kullanımı gerçekleştirilmiştir. Bu hasta grubunda yoğun bakım ihtiyacı duyan yalnızca 1 erkek hastada Tocilizumab kullanımı gerçekleştirilmemiştir. Tablo 4'de Yoğun bakım ihtiyacı bulunan 50+ yaş grubundaki hastaların kümesine yer verilmektedir.

Tablo 4. 50+ Yaş Grubundaki Yoğun Bakım Tedavisi Gerekli Görülen Hastaların Sunumu

YAŞ	CİNSİYET	YOGUNBAKIMIHTİYACI	TOCİLİZUM B
54	Erkek	2	1
64	Kadın	2	2
60	Erkek	2	2
64	Kadın	2	2
64	Erkek	2	2
65	Kadın	2	2
65	Kadın	2	2
65	Erkek	2	2
65	Kadın	2	2
65	Kadın	2	2

Tablo 5'te Tocilizumab kullanan ve kullanmayan hastaların ikinci bölümde sunuları verilen parametrik değerler ile sunulmaktadır. Tocilizumab kullanmayan hastaların yoğun bakıma gerek duymayan 21 kadın hasta ve 26 erkek hasta ile sunumu

görülmektedir. Tablo 5’te aynı zamanda AST değerlerinin ortalaması ve standart sapma değeri (ssd) sunulmaktadır.

Tablo 5. Tocilizumb kullanan ve kullanmayan hastaların karşılaştırmalı olarak sunumu ve klinik değerleri

Tocilizumb kullanmayan hastalar			Tocilizumb Kullanan Hastalar		
Tocilizumab yok(n = 50)	Yoğun Bakım yok	ORT.	Tocilizumab (n = 50)	Yoğun Bakım (n = 34)	ORT
Yaş (yıl, ortalama ± SSD)	61,68 ± 25,60	63.58 ± 17.19	0,223	62,38 ± 13.49	63,22 ± 15,09
Kadın (n, %)	21 (26,0)	85 (44.7)	0,001	11 (30,3)	18 (23,3)
AST ortalama ± (SSD)	429,05 ± 154.50	331.19 ± 128.75	< 0,001	406.74 ± 143.30	279,35 ± 128,93
d-dimer (mcg/L, ortalama ± SSD)	2.88 ± 6.60	2,17 ± 4,78	0,37	2,65 ± 6,15	3,21 ± 7,06
C-reaktif protein (mg/dL, ortalama ± SSD)	13.01 ± 7.79	9,95 ± 5,71	0,001	11,62 ± 6,61	12,25 ± 7,1
ALT ortalama ± (SSD)	0.220 (0.400)	0.180 (0.420)	0.281	0,215 (0,403)	0,195 (0,324)
Ferritin (ng/mL, ortalama ± SSD)	1432,30 ± 1307,96	848,35 ± 684,84	< 0.001	1146.12 ± 1056.00	1249,73 ± 671,27
Serum kreatinin (mg/dL, ortalama ± SSD)	1,30 ± 1.85	1,12 ± 1,03	0,218	1,32 ± 2,06	1,15 ± 1,52

Tablo 5’te görülen ssd, ortamala SPSS v24 ile yapılan çözümlemeyi yansıtmaktadır. 60 yaş üstü kritik yaş hasta değeri, bu sayının üzerinde bir dağılma değerine sahip görülmektedir. Bu sebeple ssd değeri en alt hasta grubu olan 23’ün (1 kişi) en üst yaş grubu olan 65+ grup ile yüksek bir ssd vermesinin temel sebebi olarak kabul edilmiştir. Tablodan da anlaşılacağı üzere yoğun bakıma en fazla ihtiyaç duyan bu grup, ortalama yoğun bakım hasta sayısının ssd bildirimini de yükselttiği görülmektedir. Hastaların takibinde Ferritin değerinin yüksek olması, hasta grubunun 600 ila 1800 arasında bir bildirim sunması ile karakterize görülmektedir. Diğer taraftan, bu yüksek değerler ve yoğun bakım ihtiyacı bildirimini, sitokin fırtınası yaşayan hastaların C-reaktif protein (CRP) ve ferritin gibi akut faz reaktanlarında yüksekliğe yol açması bu yüksek dağılımı anlamlı kılmaktadır.

Bu riskli yaş grubundaki hastalar yüksek oranda tedavi edilerek taburcu edilmişlerdir. Mortalite bu hastaların 5inde görülmüştür. Mortalitenin görüldüğü hastaların ise yaş grubu 37 ila 80 yaşları arasında görülmektedir. <60 yaş grubunda 2 kişi, 60> yaş grubunda ise 4 hastanın bulunduğu görülmüştür. Tamamının yoğun bakım ihtiyacı olduğu görülen bu hastaların rutin takibi yapılmış olup değerlerin bazen iyileştiği görülse de, klinik iyileşmenin tamamıyla gerçekleşmediği görülmüştür. Takibe konu hasta bilgilerinin alt grup sunusuna Tablo 6’da yer verilmektedir.

Tablo 6. Mortalite Sunusu

Yaş	Cinsiyet	YOGUN BAKIM İHTİYACI	TOCİLİZUMB	ÖLÜM
80	1	2	2	2
30	2	2	2	2
67	2	2	2	2
73	1	2	2	2
73	1	2	2	2
57	2	2	2	2

100 kişiden 50 sinde kullanılan Tocilizumb etkisi, iyileştirmeye katkı sağladığı görülmektedir. Ancak yoğun bakımda yatan hastaların son bir gayret ile hayata tutundurma çabasına destek vermek üzere bu farmakolojik ajana tedavide yer verilmiştir.Tablo 4'te sunulan bu hastalar, Tocilizumb uygulaması sağlanmış düzensiz inflamatuvar yanıtı, inhibe etmek sezgisel görünmesi neticesinde gerçekleştirilmiştir. Enfeksiyonla mücadele ile ilişkili fizyolojik süreci köreltmenin getirdiği karmaşıklıkların da göz önünde bulundurulması gerekmektedir[31]. İnflamatuvar sitokinler, viral enfeksiyonlara karşı ilk doğuştan gelen bağışıklık yanıtında çok önemli bir rol oynamaktadır [32].

VERİ ANALİZİ

Veriler IBHasta poliklinikte görüldü.

Takipli hastalık :-

İlaç kullanımı: -

Operasyonlar: -

Allerjisi: -

Alışkanlıklar: -

Kardiyak durum >4met ekg nsr

Paac parankim havalanması yeterli

Lab operasyona engel dğeil. asal opere oalbilir. M SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değışkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile inHasta poliklinikte görüldü.

Takipli hastalık :-

İlaç kullanımı: -

Operasyonlar: -

Allerjisi: -

Alışkanlıklar: -

Kardiyak durum >4met ekg nsr

Paac parankim havalanması yeterli

Lab operasyona engel dgeil. asal opere oalbilir. celenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR: 25-75. persentil) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-kare, iki grup ortalama karşılaştırmalarında parametrik test varsayımları sağlanmadığı için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

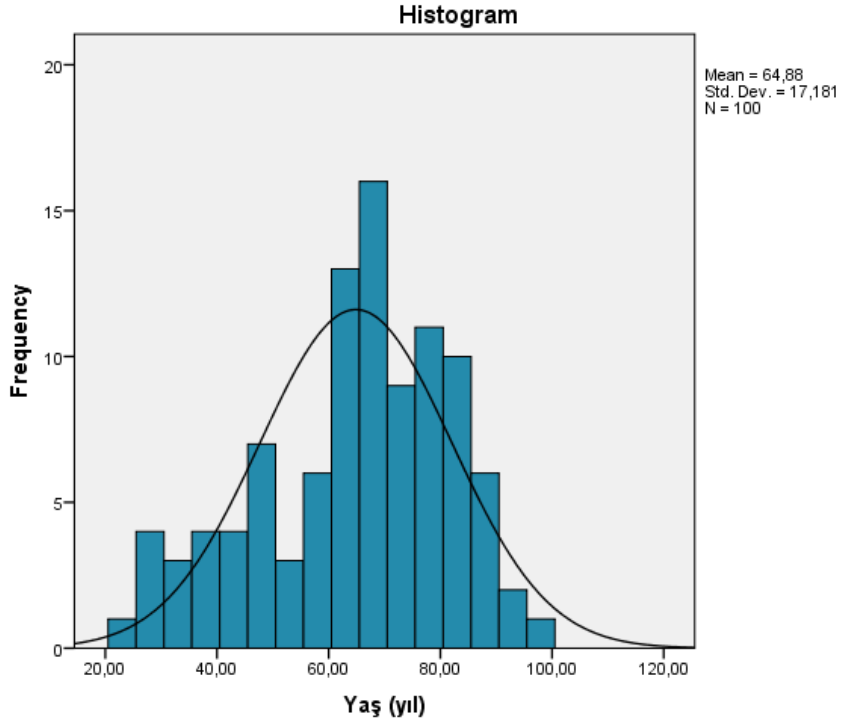
BULGULAR

Tablo 1. Demografik özellikler

Değişkenler (n=100)	Sayı(%)
Yaş (yıl), Ort±SS	64,88±17,18
Cinsiyet	
Kadın	46(46)
Erkek	54(54)



Grafik 1. Hastaların yaş histogramı



Tablo 2. Laboratuvar değerleri

Değişkenler (n=100)	Ort±SS	Medyan(IQR)
ALT	43,23±38,17	32(23,5-46,5)
AST	36,93±28,03	30(22-39)
CRP	20,83±25,49	11,2(5,4-24,5)
GGT	46,02±36,45	38(28-48,5)
Ferritin	448,93±498,11	260,5(125-490,5)
D dimer	4,62±13,89	0,4(0,15-1,28)
Sedimentasyon	40,63±25,82	34(21,5-53)
Albumin	3,29±0,5	3,2(2,97-3,5)
LDH	281,64±144,63	252,5(186,5-324,5)
Lökosit	8,44±4,39	7,6(5,2-10,32)
Hemoglobin	12,32±1,94	12,5(11-13,7)
Trombosit	223,07±101,85	193(146,5-267)
Lenfosit	16,75±14,63	11,1(7,95-23,3)
Üre	25,65±19,27	21(13,85-26,5)
Kreatinin	1,16±0,96	0,93(0,74-1,2)

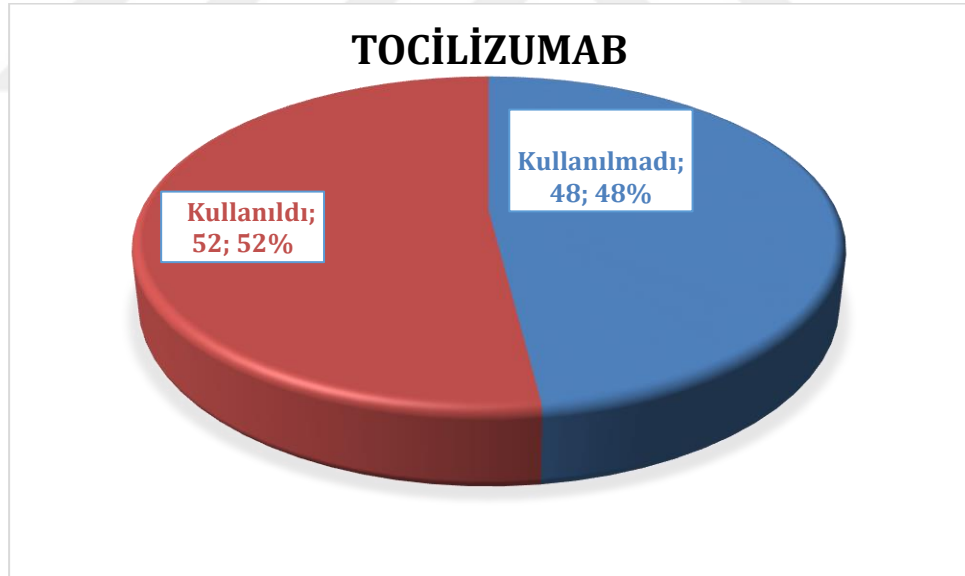
Tablo 3. Yoğun bakım ihtiyacı

Değişkenler (n=100)	Sayı(%)
Yoğun bakım ihtiyacı	
Yok	71(71)
Var	29(29)

Tablo 4. Tocilizumab kullanım durumu

Değişkenler (n=100)	Sayı(%)
Tocilizumab kullanımı	
Yok	48(48)
Var	52(52)

Grafik 2. Tocilizumab kullanımı



Tablo 5. Yatış gün sayısı

Değişkenler (n=100)	Sayı(%)
Yatış gün sayısı, Ort±SS	6,19±2,4
Yatış gün	
3	7(7)
4	22(22)
5	19(19)
6	16(16)
7	8(8)
8	12(12)
9	7(7)
11	6(6)
12	2(2)
14	1(1)

Tablo 6. Mortalite

Değişkenler (n=100)	Sayı(%)
Ölüm	
Sağ	97(100)
Exitus	3(0)

Tablo 5. Yatış gün sayısı

Değişkenler (n=100)	Sayı(%)
Yatış gün sayısı, Ort±SS	6,19±2,4
Yatış gün	
3	7(7)
4	22(22)
5	19(19)
6	16(16)
7	8(8)
8	12(12)
9	7(7)
11	6(6)
12	2(2)
14	1(1)

Tablo 6. Mortalite

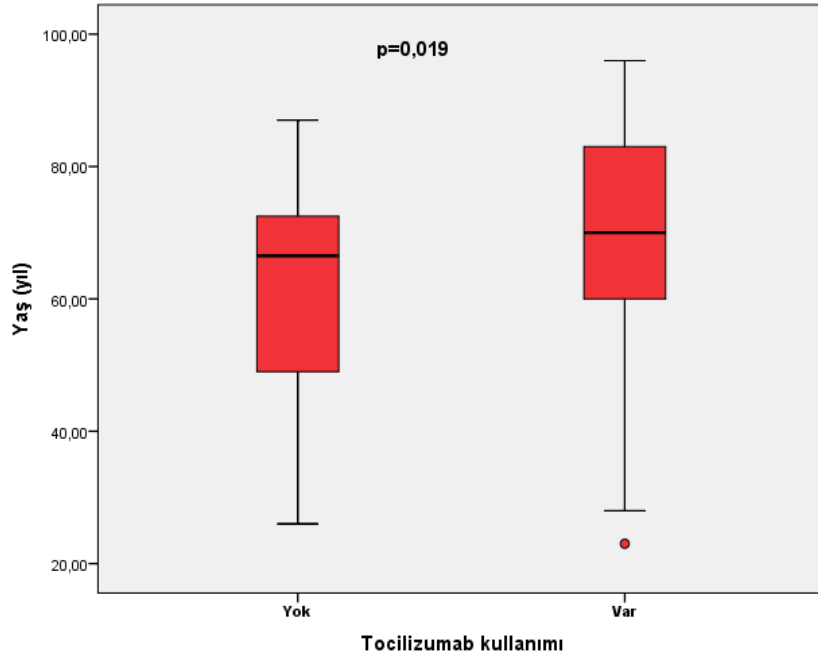
Değişkenler (n=100)	Sayı(%)
Ölüm	
Sağ	97(100)
Exitus	3(0)

Tablo 7. Tocilizumab kullanımına göre demografik özellikler

Değişkenler (n=100)	Tocilizumab kullanımı		p
	Yok	Var	
Yaş (yıl), Medyan(IQR)	66,5(49-72,5)	70(60-83)	0,019
Cinsiyet, n(%)			
Kadın	25(52,1)	21(40,4)	0,241
Erkek	23(47,9)	31(59,6)	

Mann Whitney U test, Pearson Ki kare test.

Grafik 3. Tocilizumab kullanımına göre yaş dağılımı

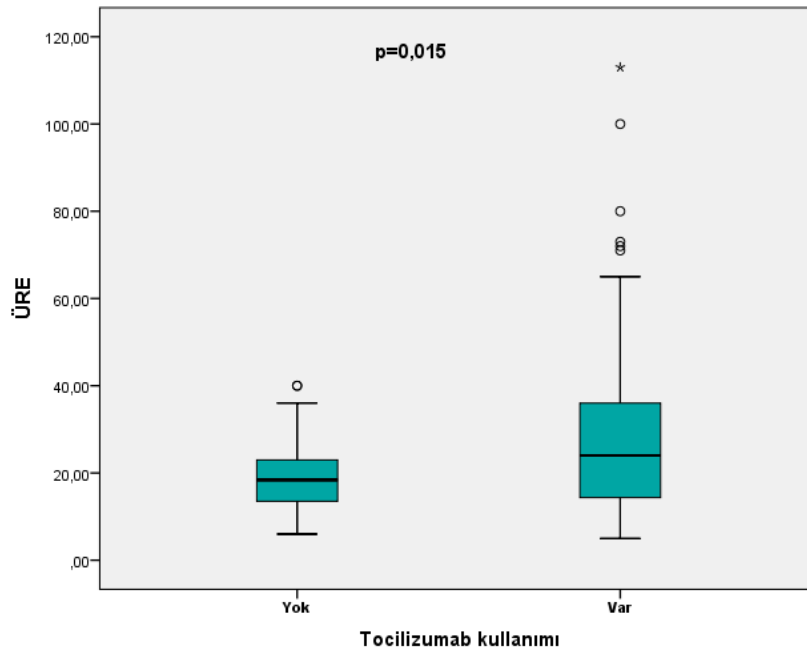


Tablo 8. Tocilizumab kullanımına göre laboratuvar değerleri

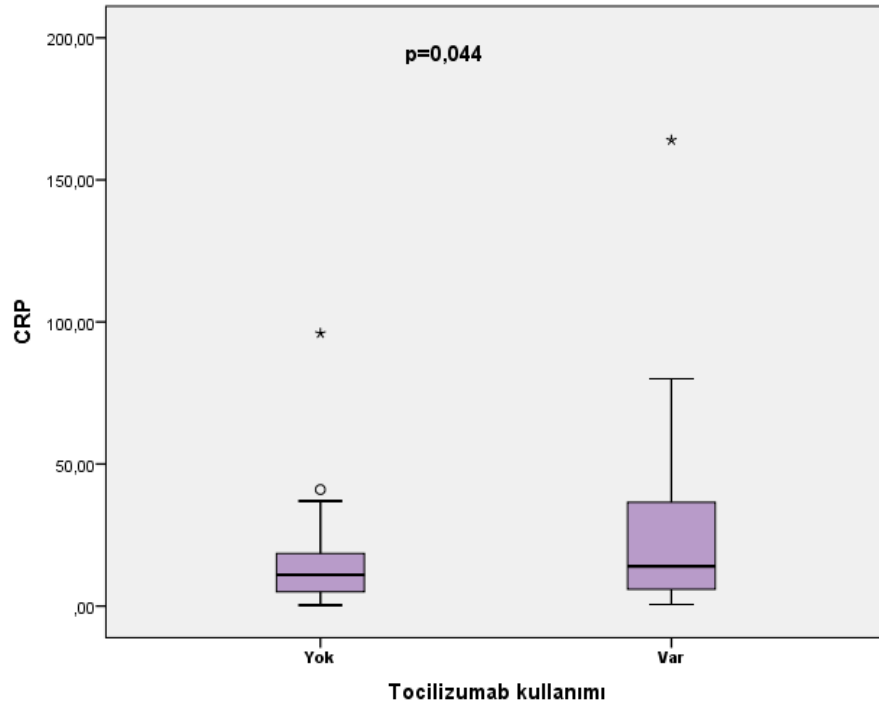
Değişkenler (n=100)	Tocilizumab kullanımı, Medyan(IQR)		p
	Yok	Var	
ALT	36(25-50)	28,5(23-43,5)	0,277
AST	29,5(23-35)	31(22-43,5)	0,528
CRP	11(5-18,5)	14(5,9-36,5)	0,044
GGT	38(28-52,5)	37(29,5-45)	0,733
Ferritin	200,5(94,7-322)	315(220-900)	0,001
D dimer	0,43(0,22-2,15)	0,3(0,15-1,06)	0,195
Sedimentasyon	29,5(15,5-53,5)	39,5(23-53)	0,091
Albumin, Ort±SS*	3,38±0,54	3,20±0,44	0,070
LDH	242(173-286,5)	269(196,5-338)	0,129
Lökosit	7,19(5,18-11,21)	7,85(5,2-10,32)	0,664
Hemoglobin, Ort±SS*	13,02±1,54	11,68±2,06	<0,001
Trombosit	214(157-266,5)	188(142-267,5)	0,252
Lenfosit	12,25(7,95-27,4)	11(7,97-22)	0,820
Üre	18,4(13,5-23)	24(14,35-36)	0,015
Kreatinin	0,9(0,75-1,14)	1,02(0,74-1,26)	0,155

Mann Whitney U test, *Independent Samples T testi.

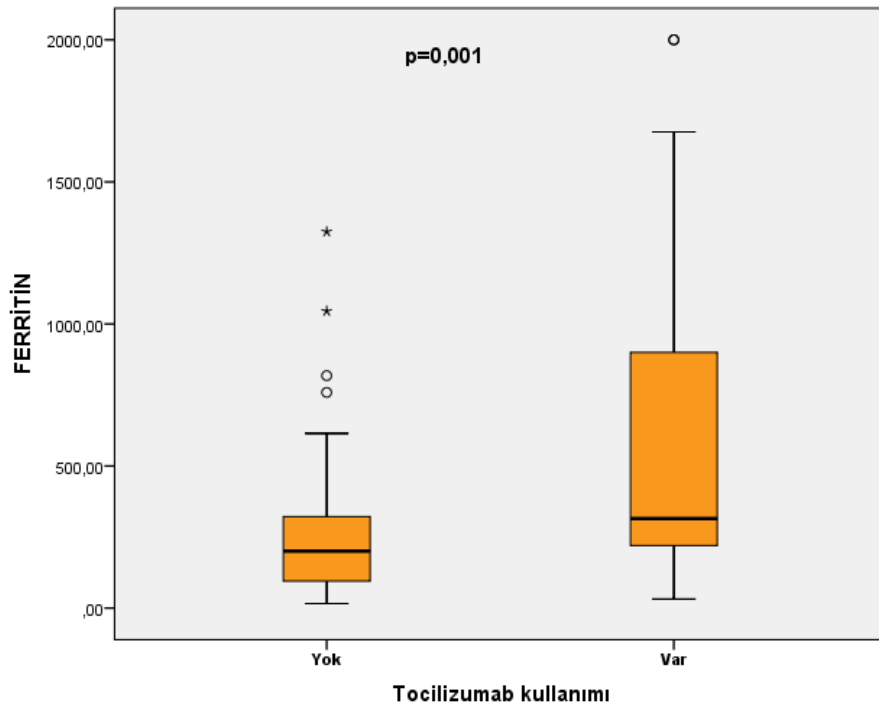
Grafik 4. Tocilizumab kullanımına göre üre değerleri

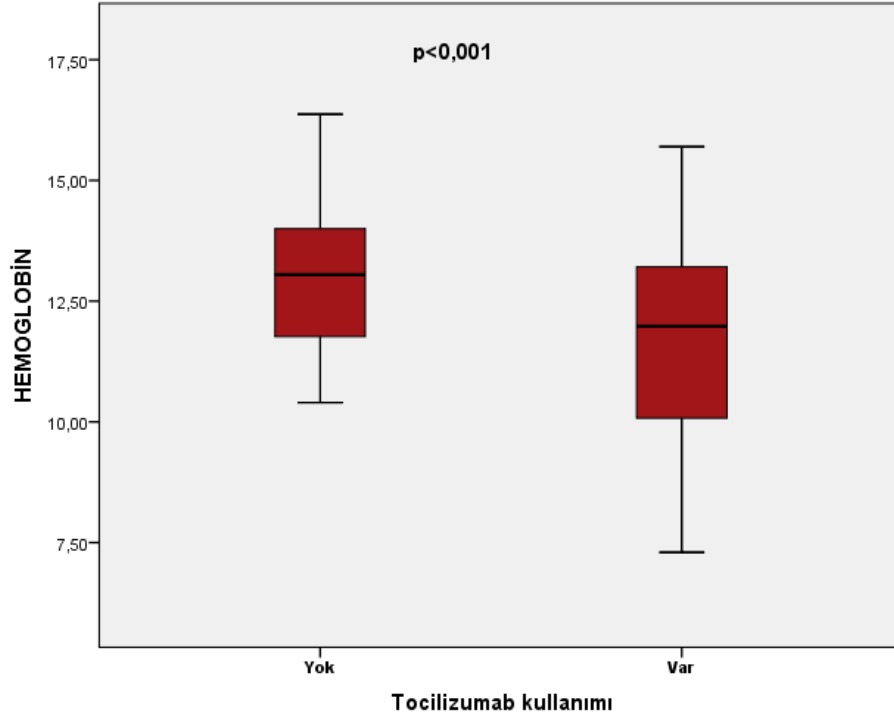


Grafik 5. Tocilizumab kullanımına göre crp değerleri



Grafik 6. Tocilizumab kullanımına göre ferritin değerleri





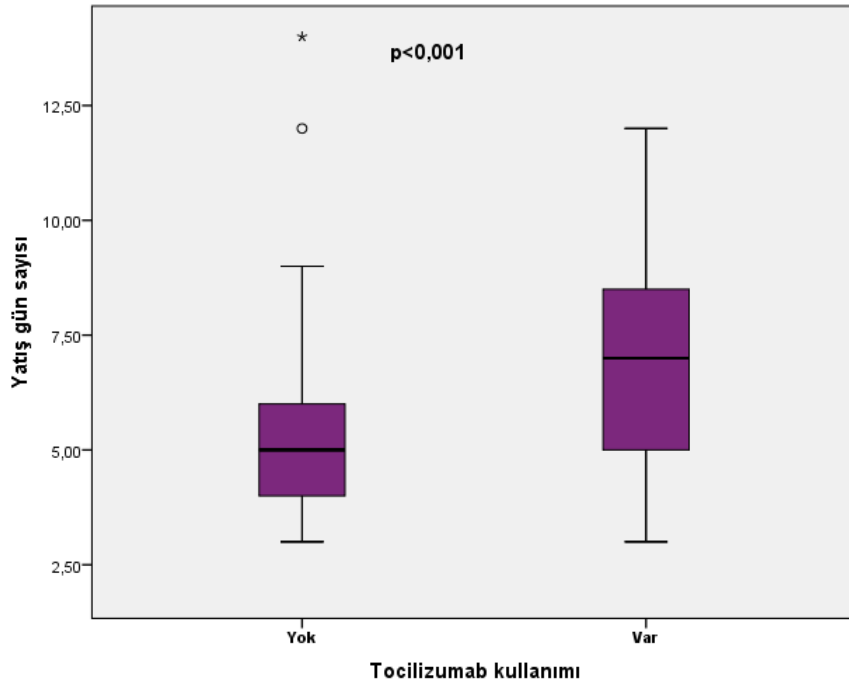
Grafik 7. Tocilizumab kullanımı hemoglobinin ilişkisi

Tablo 9. Tocilizumab kullanımına göre klinik özellikler

Değişkenler (n=100)	Tocilizumab kullanımı		p
	Yok	Var	
Yatış gün sayısı, Medyan(IQR)	5(4-6)	7(5-8,5)	<0,001
Yoğun bakım ihtiyacı, n(%)			
Yok	47(97,9)	24(46,2)	<0,001
Var	1(2,1)	28(53,8)	

Mann Whitney U test, Pearson Ki kare test.

Gratik 8. Tocilizumab kullanımına göre yatış gün sayısı



DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

4. TARTIŞMA

SARS-CoV-2'ye karşı tedavi algoritmasında erken dönemde (sitokin fırtınası oluşmadan) immüno modülatörlerin kullanılması yarardan çok zarar getirebilmektedir [33]. Sitokin fırtınasının sonrasında (geç dönem) tocilizumab kullanılması , inflamatuvar süreçte zaten oluşmuş akciğer dokusunda onarılamaz hasara katkıda bulunabilmektedir. Bu bilgi ışığında , kurumumuzda tocilizumab ile genel yönetim, solunum yetmezliğinin ağırlaşmasından önce ciddi hastaları hedef olarak uygulanmıştır. Bu analiz, tocilizumab ile tedavi edilen COVID-19 hastalarında, hastane içi mortalitesini değerlendirme amacına dayanmaktadır.

COVID-19'un patofizyolojisi hakkındaki mevcut bilgimiz göz önüne alındığında, araştırmacılar, sitokin fırtınasını engellemeye yardımcı olmak için IL-6 reseptör antagonistlerinin yeniden kullanılması önerisine yer verilmektedir. Tocilizumab'ın sitokin fırtınasının önlenmesinde kullanım için resmi yetkililerce onaylanmış olması, tocilizumab kullanımını arttırmıştır. IL-6 ile ilişkili ateşleri azaltmada ve önlemede potansiyel olarak etkili bir seçenek olarak ivme kazanmış olması, tocilizumab'u etkili kılmıştır. IL-6, bir proinflamatuvar sitokindir. IL-6'nın önemli biyolojik işlevleri inflamatuvar yanıtı uyarmayı içermektedir[36]. Spesifik olarak, COVID-19'da, tek başına IL-6'nın sinyalleşmesini engellemenin, takip eden sitokin fırtınasını bastırmak için yeterli olduğu tespit edilmektedir.

Vefat eden COVID-19 hastalarında daha yaygın olan birkaç demografik ve klinik özellik belirledik. Daha yaşlı hastalar ve özellikle kardiyovasküler ve solunum yolu hastalıkları olan hastalar daha fazla komorbiditeye sahip olduğu

görülmektedir[37,38] Yaşlı hastalar, ortaya çıkan enfeksiyonlara karşı uygun bir bağışıklık tepkisi yaşa bağlı azalmaktadır. Yeni naif T hücrelerinin üretimi 40 ila 50 yaşları arasında önemli ölçüde düşerek yaşlı yetişkinlerin SARS-CoV-19 gibi yeni virüslerle savaşıma yeteneğini azaltmaktadır [35]. Nüfus yaşlandıkça, iki veya daha fazla komorbiditesi olan bireyleri görmek daha yaygın hale gelmektedir. Kalp hastalığı, kemik hastalığı ve malignitenin SARS-CoV 19 enfeksiyonlarında kötü klinik sonuç riskini artırdığı belirlenmektedir.Özellikle COVID-19'da bulunan ilişkilerin arkasındaki mekanizmaları keşfetmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu da görülmektedir[39].

Küçük gözlemsel çalışmalar IL-6 blokajı daimi olarak araştırma konusu edinilmiş ancak küçük grup çalışmalarından anlamlı sonuçlar elde edilememiştir. Bununla birlikte, klinik sonuçlara odaklanma da yetersiz olmuştur [40] . Bu çalışmalar, bu değerlerdeki iyileşmenin klinik faydaya yol açacağı varsayımıyla laboratuvar verilerindeki iyileştirmelere (yani, IL- 6 , CRP'deki azalmalara) odaklanmıştır[33]. Virüs bağışıklığının hem erken hem de geç evreleri bu proinflatuar sitokinlerden etkilenmektedir. Bu nedenle, bulaşıcı hastalıklara karşı doğal koruyucu mekanizmalarımızı körelten immünomodülatör tedavilerde son derece dikkatli olunması gerekliliği de literatürde yer almaktadır. Tocilizumabın tedavide yeri olabilirken, daha fazla çalışma yapılınca kadar COVID-19'un rutin yönetiminde bir kurtarıcı olarak görülmektedir. Hastalara 4 mg tocilizumab dozu verilmesi, CRP'deki yükselmelerin önüne geçebilmektedir. Böylelikle pnömoninin azaltılabileceği yönünde bir fikir sunmaktadır. Tedavi esnasında klinisyen tarafından ek bir faydanın olası olduğu düşünülürse ikinci bir doz daha uygulamasının gerektiği de bu çalışma sırasında elde edilen bulgular arasında yerini

almaktadır. Mevcut uygulamada, CRP'deki yükselmelerin, vücuttan tocilizumabın temizlenmesiyle ters orantılı olduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle hastalara düşük doz alma riskini de göstermektedir. Ancak yüksek doz bildiriminde ilacın başka tesirlerinin olabileceğini göstermektedir. Ancak, sabit dozlama stratejisi temel olarak Xu ve meslektaşları tarafından yakın zamanda yayınlanan olumlu sonuçlara dayanıyordu [43]. Ek olarak, eğilim skoru eşleşmesine serum CRP konsantrasyonu dahil edildi. Ayrıca, tocilizumabın popülasyon farmakokinetik analizi, düz bir dozlama yaklaşımını desteklemektedir [22] . Tocilizumab daha şiddetli hastalara yönelik seçim yanlılığı riskini artırmış olabilemektedir. Tocilizumab kullanımı ile kullanım olmayan kişiler arasında yüksek olumlu farklılık göstermektedir.

Tocilizumab deneyiminden,yapılan ön analizler, çalışmanın son noktasına (ölüm veya gerekli ventilasyon bileşimi) ulaştığı için faydalı olduğu bildirimini ile öne çıkmaktadır. Genel sağkalım açısından herhangi bir kesin fayda beyanı yapmak için nihai veri analizlerine ihtiyaç bulunmak

BEŞİNCİ BÖLÜM

SONUÇ VE ÖNERİLER

Eğilim puanları, SPSS v24.0 kullanılarak oluşturulmuştur. Daha sonra, endikasyonla (klinisyenlerin sitokin fırtınası ve kötüleşen gidişat olarak algılanan hastalarda tocilizumab reçete etme eğilimi) tarafından etkilenen tedavi stratejisini hesaba katmak için eğilim skoru eşleştirmesi yapıldı. Eğilim puanları, tocilizumabın bağımlı değişken olduğu çok değişkenli bir lojistik regresyon modeli kullanılarak hesaplandı. Eğilim skoruna dahil edilen ortak değişkenler arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, seçilmiş bazal laboratuvar değerleri (laktik asit, ferritin, laktat dehidrojenaz (LDH), prokalsitonin, serum kreatinin), hipertansiyon ve komorbidite skoru yer aldı. Değişkenler, tedavi kararlarını yönlendirmek için reçete yazanlar tarafından kullanılanların yanı sıra hastalık durumuyla ilgili klinik öneme göre seçilmiştir. IL-6 hali hazırda mevcut olmamasına rağmen, sitokin ile güçlü ilişkisi nedeniyle CRP vekil bir işaretleyici olarak kullanıldı. IL-6, bilinen bir akut faz protein sentezi modülatörüdür ve karaciğer ve bağışıklık hücrelerinden CRP üretimini uyarır.[10]. Standartlaştırılmış ortalama önyargılar test edildi. Kategorik veriler, uygun şekilde ki-kare veya Fisher'in kesin testi kullanılarak analiz edildi. Verilerin normalliği, histogramların ve Mann-Whitney U'nun görsel incelemesi yoluyla değerlendirildi. Sürekli veriler, bağımsız örnekler t-testi veya uygun olduğu şekilde Wilcoxon-rank toplamı kullanılarak analiz edildi.

Hastanemizde COVID-19 yönetimi kapsamında tocilizumab alan toplam 50 hasta ve tocilizumab kullanılmadan tedavi edilen 50 hasta retrospektif olarak

yürütülmüştür. Eğilim skoru eşleştirme sürecinden sonra her grupta 50 hasta yer almıştır. Eşleştirme süreci ihtiyaçlar ve klinik değerler esas alınarak belirlenmiştir. Ancak benzer durumu yaşayan hastalar arasında ortak değişkenlerin hiçbiri arasında önemli bir fark gözlemlenmemiştir. Hasta demografisi ve ilgili temel laboratuvar değerleri Tablo 4'te sunulmuştur.. Çalışma popülasyonunun yaş ortalaması $61,68 \pm 19,55$ yıl olarak görülmektedir. Araştırmaya katılan hastalardan 47'si kadın olup, (%46,3) değerine sahip olarak görülmektedir. Araştırmadaki ölüm bildirimini ise Tablo 5'te sunulmakta, 3 kadın ölümü bildirilmiştir. Ölüm tocilizumab uygulamasına geç başlanmış olmasıyla karakterize görülmektedir.

Başlangıçta, ferritin, CRP ve LDH dahil inflamasyon belirteçlerinin hemen hemen tüm hastalarda yükseldiği bulundu. Ortalama ferritin $1432,30 \pm 1307,96$ ng/mL olarak yüksek bir bildirim sunmaktadır. Ortalama CRP değeri ise, $13,01 \pm 7,79$ mg/dL olarak görünmekte ve tocilizumab'ın esas olarak bu değerleri düzenlediği görülmüştür.

KAYNAKLAR

- 1 Agresti A, Caffo B. Oranlar ve oranlar farklılıkları için basit ve etkili güven aralıkları, iki başarı ve iki başarısızlığın toplanmasından kaynaklanır. Devletçiyim. 2000;54(4):280–8.
- 2 Giacobbe DR, Battaglini D, Ball L, Brunetti I, Bruzzone B, Codda G, et al. COVID-19'lu kritik hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonları. Eur J Clin Araştırma. 2020;50:e13319.
- 3 Piyano S, Dalbeni A, Vettore E, Benfaremo D, Mattioli M, Gambino CG, et al. Anormal karaciğer fonksiyon testleri, COVID-19'da yoğun bakım ünitesine transferi ve ölümü öngörür. Karaciğer İnt. 2020. <https://doi.org/10.1111/liv.14565>.
- 4 Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Hastanede yatan Covid-19 hastalarında deksametazon—ön rapor. N Engl J Med. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
- 5 Sanz Herrero F, Puchades Gimeno F, Ortega Garcia P, Ferrer Gomez C, Ocete Mochon MD, Garcia DM. Tocilizumab'a eklenen metilprednizolon, SARS-CoV-2 pnömonisinde mortaliteyi azaltır: gözlemsel bir çalışma. J Stajyer Med. 2020. <https://doi.org/10.1111/joim.13145>.
- 6 Desai A, Gyawali B. COVID-19 için tedavi seçeneklerine yönelik faz III randomize kontrollü çalışmalarda kullanılan son noktalar. EclinMed. 2020;23:100403.
- 7 Alattar R, İbrahim TBH, Shaar SH, Abdalla S, Shukri K, Daghfal JN, et al. Şiddetli koronavirüs hastalığının tedavisi için Tocilizumab 2019. J Med Virol.

2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25964>.

- 8 Albertini L, Soletchnik M, Razurel A, Cohen J, Bidegain F, Fauvelle F, et al. Şiddetli COVID-19'lu hastalarda tocilizumabın etiket dışı kullanımına ilişkin gözlemsel çalışma. *Eur J Hosp Ecz.* 2020. <https://doi.org/10.1136/ejhp arm-2020-002414>.
- 9 Cellina N, Ip A, Ahn J, Go RC, Wang S, Mathura S, 2020. Yoğun bakım ünitesindeki COVID-19 hastaları arasında Tocilizumab: çok merkezli gözlemsel bir çalışma. *Lancet Romatol.* 9913(20)30277-0.
- 10 MichotAntwi-Amoabeng D, Kanji Z, Ford B, Beutler BD, Riddle MS, Siddiqui F. Tocilizumab ile tedavi edilen COVID-19 hastalarında klinik sonuçlar: bireysel hasta verileri sistematik incelemesi. *J Med Virol.*
- 11 Capra R, De Rossi N, Mattioli F, Romanelli G, Scarpazza C, Sormani MP, et al. COVID-19 ile ilişkili pnömonisi olan hastalarda düşük doz tocilizumabın ölüm oranı üzerindeki etkisi. *Eur J Stajyer Med.* 2020;76:31–5.
- 12 Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, Balblanc JC, Badie J, Royer PY, et al. Tocilizumab tedavisi, COVID-19 hastalarında yoğun bakım ünitesi başvurularını ve/veya mortaliteyi azalttı. *Med Mal Enfeksiyonu.* 2020;50(5):397–400.
- 13 Sciascia S, Apra F, Baffa A, Baldovino S, Boaro D, Boero R, et al. Şiddetli COVID-19'lu hastalarda tocilizumabın etiket dışı kullanımına ilişkin pilot prospektif açık, tek kollu çok merkezli çalışma. *Clin Exp Romatol.* 2020;38(3):529–32.
- 14 Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, et al. Hiperinflamatuvar sendromlu ve akut solunum yetmezliği olan şiddetli COVID-19

pnömonisinin tedavisi için Tocilizumab: İtalya, Brescia'da 100 hasta üzerinde tek merkezli bir çalışma. *Otoimmün Rev.* 2020;19(7):102568.

- 15 Okoh AK, Bishburg E, Grinberg S, Nagarakanti S. COVID'de Tocilizumab kullanımı -19 ilişkili pnömoni. *J Med Virol.* 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.26471>.
- 16 Rojas-Marte G, Khalid M, Muhtar O, Hashmi AT, Waheed MA, Ehrlich S, et al. Tocilizumab ile tedavi edilen şiddetli COVID-19 hastalığı olan hastalarda sonuçlar: vaka kontrollü bir çalışma. *QJM.* 2020;113(8):546–50.
- 17 Jordan SC, Zakowski P, Tran HP, Smith EA, Gaultier C, Marks G, et al. SARS-CoV-2 pnömonisinin tedavisi için tocilizumabın tutkulu kullanımı. *Klinik Enfeksiyon Dis.* 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa812>.
- 18 Petrak RM, Skorodin NC, Van Hise NW, Fliegelman RM, Pinsky J, Didwania V, et al. SARS-CoV-2 ile enfekte kritik hasta hastalar için terapötik bir ajan olarak Tocilizumab. *Clin Transl Sci.* 2020. <https://doi.org/0.1101/2020.06.05.20122622>.
- 19 Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Şiddetli COVID-19 hastalarında Tocilizumab: geriye dönük bir kohort çalışması. *Lancet Romatol.* 2020;2(8):e474–84.
- 20 Colaneri M, Bogliolo L, Valsecchi P, Sacchi P, Zuccaro V, Brandolino F, et al. Şiddetli COVID-19 hastalarının tedavisi için Tocilizumab: SMATteo COvid19 Kayıt Defterinden (SMACORE) ön sonuçlar. *Mikroorganizmalar.* 2020;8(5):695.
- 21 Yi, Y., Lagniton, PNP, Ye, S., Li, E. & Xu, RH COVID-19: yeni koronavirüs hastalığı hakkında öğrenilenler ve öğrenilecekler. *Int. J. Biol. bilim* 16 (10), 1753-1766 (2020).

- 22 Ye, Q., Wang, B. & Mao, J. COVID-19'da 'Sitokin Fırtınası'nın patogenezi ve tedavisi. *J. Enfeksiyon*. 80 (6), 607-613 (2020).
- 23 Murthy, H., Iqbal, M., Chavez, JC & Kharfan-Dabaja, MA Sitokin salınım sendromu: Güncel bakış açıları. *İmmünoHedefler*. 8 , 43–52 (2019).
- 24 Mehta, P. *et al.* COVID-19: Sitokin fırtına sendromlarını ve immünosupresyonu düşünün. *Lancet* 395 (10229), 1033–1034 (2020).
- 25 Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., Song, J. Wuhan, Çin'den 150 hastanın verilerinin analizine dayanarak COVID-19'a bağlı mortalitenin klinik belirleyicileri. *Yoğun Bakım Med* . (2020).
- 26 Zhou, F. *et al.* Çin'in Vuhan kentinde yatan yetişkin COVID-19 hastalarının mortalitesi için klinik seyir ve risk faktörleri: Retrospektif bir kohort çalışması. *Lancet* 395 (10229), 1054-1062 (2020).
- 27 Lee, DW *ve ark.* Sitokin salınım sendromunun tanı ve yönetiminde güncel kavramlar. *Kan* 124 (2), 188–195 (2014).
- 28 Channappanavar, R. & Perlman, S. Patojenik insan koronavirüs enfeksiyonları: Sitokin fırtınasının ve immünopatolojinin nedenleri ve sonuçları. *Semin. immünopatol*. 39 (5), 529–539 (2017).
- 29 Kernan, KF & Carcillo, JA Hiperferritinemi ve inflamasyon. *Int. immünol*. 29 (9), 401–409 (2017).
- 30 von Elm, E. *ve ark.* Epidemiyolojide Gözlemsel Çalışmaların Raporlanmasının Güçlendirilmesi (STROBE) beyanı: Gözlemsel çalışmaların raporlanması için yönergeler. *BMJ* 335 (7624), 806-808 (2007).

- 31 Roumier, M., Paule, R., Groh, M., Vallee, A., Ackermann, F. Şiddetli COVID-19 için Interleukin-6 ablukası. medRxiv. 2020:2020.04.20.20061861.
- 32 Xu, X., Han, M., Li, T., Sun, W., Wang, D., Fu, B., et al. Tocilizumab ile şiddetli COVID-19 hastalarının etkili tedavisi. *Proc. Natl. Acad. bilim ABD* . (2020).
- 33 Zhang, C., Wu, Z., Li, JW, Zhao, H. & Wang, GQ Şiddetli COVID-19 ve interlökin-6 reseptörü (IL-6R) antagonisti tocilizumabın sitokin salınım sendromu (CRS) anahtar olabilir mortaliteyi azaltmak için. *Int. J. Antimikrobiyal. Ajanlar*. 29 , 105954 (2020).
- 34 Richardson, S., Hirsch, JS, Narasimhan, M., Crawford, JM, McGinn, T., Davidson, KW, et al. New York şehir bölgesinde COVID-19 ile hastaneye yatırılan 5700 hastanın özellikleri, komorbiditeleri ve sonuçları. *JAMA* . (2020).
- 35 Guan, WJ, Liang, WH, Zhao, Y., Liang, HR, Chen, ZS, Li, YM, et al. Komorbidite ve Çin'de Covid-19'lu 1590 hasta üzerindeki etkisi: Ülke çapında bir analiz. *Avro. Nefes al.* (2020).
- 36 Nikolich-Zugich, J., Knox, KS, Rios, CT, Natt, B., Bhattacharya, D., Fain, MJ SARS-CoV-2 ve yaşlı erişkinlerde COVID-19: patogenez, bağışıklık tepkileri hakkında neler bekleyebiliriz , ve sonuçlar. *Gerobilim* . (2020).
- 37 Coomes, EA, Haghbayan, H. Interleukin-6 in COVID-19: Sistematik bir gözden geçirme ve meta-analiz. medRxiv. 2020:2020.03.30.20048058.
- 38 Gritti, G., Raimondi, F., Ripamonti, D., Riva, I., Landi, F., Alborghetti, L., et al. Solunum desteği gerektiren COVID-19 pnömonisi olan hastalarda siltuximab kullanımı. medRxiv. 2020:2020.04.01.20048561.

- 39 Rubin, EJ, Harrington, DP, Hogan, JW, Gatsonis, C., Baden, LR, Hamel, MB
Covid-19 salgını sırasında bakımın aciliyeti—Giderken öğrenme. *N. İngilizce J. Med.* (2020).
- 40 Schmitz, N., Kurrer, M., Bachmann, MF & Kopf, M. Interleukin-1, akut akciğer immünopatolojisinden sorumludur, ancak solunum yolu influenza virüsü enfeksiyonunun hayatta kalmasını artırır. *J. Virol.* 79 (10), 6441-6448 (2005).
- 41 Tate, MD, Brooks, AG & Reading, PC Farelerin influenza virüsü enfeksiyonu sırasında üst ve alt solunum yollarındaki nötrofillerin rolü. *Nefes al. Araş.* 9 , 57 (2008).
- 42 Bastida, C. *et al.* Romatoid artritte sabit intravenöz tocilizumab dozu. Bir popülasyon farmakokinetik analizinden elde edilen sonuçlar. *Br. J. Clin. farmakol.* 84 (4), 716–725 (2018).
- 43 Perrone, F., Piccirillo, MC, Ascierio, PA, Salvarani, C., Parrella, R., Marata, AM, et al. COVID-19 pnömonisi olan hastalar için Tocilizumab. TOCIVID-19 2. aşama denemesi. medRxiv. 2020:2020.06.01.201119149.