



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ÜMRANIYE SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**COVID-19 TANILI HASTALARDA
ANAKİNRA TEDAVİSİNİN KLİNİK VE
LABORATUAR SONUÇLARI ÜZERİNE
ETKİSİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr.Özge Siyer



SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ÜMRANIYE SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**COVID-19 TANILI HASTALARDA
ANAKİNRA TEDAVİSİNİN KLİNİK VE
LABORATUAR SONUÇLARI ÜZERİNE
ETKİSİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Özge Siyer

Tez DanıŐmanı: Prof. Dr. Sema Basat

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda yol gösteren, engin bilgi ve tecrübesi ile yoluma ışık tutan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Sema Basat'a,

Kliniklerinde mesleki tecrübeler edindiğim diğer klinik şefi hocalarım Prof.Dr.Kamil Özdil, Prof.Dr.Dede şit, Prof.Dr.Hasan Kayabaşı, Prof.Dr.Mazhar Müslüm Tuna 'ya,

Asistanlık hayatım boyunca benden yardımlarını ve ilgilerini esirgemeyen, kliniğimizin tüm uzman hekimlerine,

Birlikte çalışmış olmaktan her zaman mutlu olduğum tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Kliniğimizin çok değerli hemşireleri ve tüm sağlık personeline,

Bu zorlu süreçte her zaman yanımda olan sevgisini, desteğini her zaman hissettiğim çok sevgili annem Kader Kıran'a, babam İlyas Kıran'a, kardeşim Yiğit Kıran'a ve çok değerli eşim ve meslektaşım Mehmet Cengiz Siyer'e ;

En içten dileklerle; teşekkür ederim.

Özge Siyer

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ.....	ix
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2-GENELBİLGİLER.....	3
2.1.Coronavirüsler:.....	3
2.2.Covid-19 Enfeksiyonu.....	3
2.3.Laboratuar Bulguları.....	4
2.4.Radyolojik Bulgular:	4
2.5.Tedavi.....	5
2.6.Covid-19’da Makrofaj Aktivasyon Sendromu.....	9
3-GEREÇ VE YÖNTEM	14
4-BULGULAR.....	16
5-TARTIŞMA	28
6-SONUÇLAR	32
7-KAYNAKLAR.....	33
8-ÖZGEÇMİŞ	39

ÖZET

AMAÇ: Covid-19 enfeksiyonunun seyri sırasında gelişen ve sitokin fırtınası olarak tanımlanan hiperenflamatuar durumu kontrol altına almak amaçlı bazı anti-sitokin tedaviler denenmektedir. Bu çalışmada amacımız bir IL-1 antagonisti olan anakinranın Covid-19 tanısı ile hastanede yatan hastalarda klinik ve laboratuvar üzerine olan etkisini incelemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM: Bu çalışma retrospektif bir çalışma olarak planlanmıştır. Hastanemizde 23.11.2020-23.01.2021 tarihleri arasında Covid-19 tanısı ile yatarak tedavi gören ve çalışmaya dahil edilen toplam 66 Anakinra uygulanan hastanın yaş , cinsiyet ve mevcut komorbiditeleri incelendi. Anakinra tedavi öncesi ve sonrasındaki oksijen ihtiyacı miktarı (L/dak), oksijen desteği şekli, oksijen saturasyonu, radyolojik görüntü,WBC , lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, C-reaktif protein, ldh, ferritin, fibrinojen, D-dimer değerleri incelendi. Hastaların yatış süresi, oksijen ihtiyacı süresi ve çıkış şekli değerlendirildi. Anakinra tedavisinin erken (semptom başlangıç tarihinden itibaren 9 günden önce veya sonra) başlanmasının prognoz üzerine olan etkisi değerlendirildi. İstatistiksel analizde SPSS 21.0 programı kullanılıp istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR:Çalışmaya 66 hasta dahil edildi. Hastaların prognozunda cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu. Komorbiditesi olan hastalarda istatistiksel olarak kötüye gidişte anlamlı fark izlendi($p=0,004$). Erken anakinra başlanan hastalarda yoğun bakım ihtiyacı ve ölüm daha az görüldü($p=0,019$). Anakinra uygulanma sonrası öncesi ile karşılaştırıldığında wbc sayısında ($p=0,045$), nötrofil sayısında ($p=0,016$), lenfosit sayısında ($p=0,001$), crp düzeyinde ($p=0,000$), LDH seviyesinde ($p=0,005$), ferritin düzeyi($p=0,02$) ve fibrinojen düzeyinde($p= 0,01$) anlamlı iyileşme izlendi.

SONUÇ: Biz çalışmamız sonucunda makrofaj aktivasyon sendromu belirtileri gösteren Covid-19 hastalarında bir antisitokin tedavi olan anakinra tedavisinin erken ve doğru kullanımının, hastalarda oksijen ihtiyacını azalttığını, laboratuvar ve radyolojik iyileşmeye katkı sağladığını ve en önemlisi yoğun ihtiyacının azalttığını tespit ettik.

Anahtar Kelimeler:Covid-19, anakinra, makrofaj aktivasyon sendromu

ABSTRACT:

INTRODUCTION and AIM: Some anti-cytokine treatments are being tried to control the hyper-inflammatory state that develops during the course of the Covid-19 infection and is defined as cytokine storm. In this study, our aim is to examine the clinical and laboratory effects of anakinra, an IL-1 antagonist, in hospitalized patients with the diagnosis of Covid-19.

MATERIAL and METHODS: This study was planned as a retrospective study. Age, gender and current comorbidities of 66 patients who were hospitalized with the diagnosis of Covid-19 and included in the study, and who were treated with Anakinra between 23.11.2020-23.01.2021 in our hospital were examined. The amount of oxygen demand (L/min), oxygen support type, oxygen saturation, radiological image, WBC, lymphocyte count, neutrophil count, C-reactive protein, ldh, ferritin, fibrinogen, D-dimer values were examined before and after anakinra treatment. The length of hospital stay, the duration of oxygen demand, and the way of discharge were evaluated. The effect of early initiation of anakinra treatment (before or after 9 days of symptom onset) on prognosis was evaluated. SPSS 21.0 program was used in statistical analysis and statistical significance was accepted as $p < 0.05$.

RESULTS: 66 patients were included in the study. There was no significant gender difference in the prognosis of the patients. A statistically significant difference in worsening was observed in patients with comorbidities ($p=0.004$). The need for intensive care and death were less in patients with early anakinra ($p=0.019$). WBC count ($p=0.045$), neutrophil count ($p=0.016$), lymphocyte count ($p=0.001$), crp level ($p=0.000$), LDH level ($p=0.005$), ferritin level (p) after anakinra administration compared with before = 0.02) and fibrinogen level ($p = 0.01$) significant improvement was observed.

CONCLUSION: As a result of our study, we determined that the early and correct use of anakinra treatment, which is an anticytokine treatment, in Covid-19 patients showing macrophage activation syndrome symptoms, reduces the oxygen need in the

patients, contributes to the laboratory and radiological recovery, and most importantly, reduces the intense need.

Keywords: Covid-19, anakinra, macrophage activation syndrome



SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE: Angiotensin Converting Enzyme

ALT: Alanin aminotransferaz

ARDS: Akut respiratuar distress sendromu

AST: Aspartat aminotransferaz

CCL3: Chemokine ligand 3

CK: Kreatin Kinaz

COVID-19: Coronavirus disease-19

CRP: C-Reaktif protein

DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon

DSÖ: Dünya sağlık örgütü

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

FDA: U.S. Food and Drug Administration

G-CSF: Granülosit stimüle edici faktör

HBV: Hepatit B Virüsü

HCV: Hepatit C Virüsü

HIV: İnsan immün yetmezlik Virüsü

IL: İnterlökin

İV: İntravenöz

LDH: Laktat Dehidrogenaz

MAS: Makrofaj Aktivasyon Sendromu

MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1

MERS: Ortadoğu Solunum Sendromu

NIMV: Non-invaziv mekanik ventilasyon

RT-PCR: Real time polimeraz zincir reaksiyonu

SARS-COV-2: Şiddetli Akut Respiratuar Sendromu 2

SC: Subkutan

TLR: Toll Like Reseptör

TNF: Tümör nekrozis faktör

TÖ: Tedavi Öncesi

TS: Tedavi sonrası

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

WBC: White blood Cell



TABLolar VE ŐEKİLLER

Tablo-1:Parametrelerin dağılıımı ve yüzdesi

Tablo-2:Parametrelerin kötü seyir(eksitus-ybü) ve iyi seyir(taburcu) ile karşılaştırılması

Tablo-3: Parametrelerin ortalama - standart sapma verileri ve p değerler

Tablo-4:Tedavi öncesi tüm parametrelerin ortalama ve standart sapma değerleri

Tablo-5:Tedavi öncesi parametrelerin kendi arasında korelasyon analizi

Şekil 1-8:Parametrelerin grafiksel ve sayısal olarak yükselme-düşme seyri

Şekil 9-16:Parametrelerin grafiksel ve sayısal olarak farklı gruplarda seyri

1.GİRİŞ VE AMAÇ:

Çok sayıda müdahaleye rağmen, Covid-19 tedavisinde henüz kanıtlanmış bir tedavi yoktur.

Yaygın olarak kullanılan bir anti-sıtma ilacı olan klorokin, potansiyel bir geniş spektrumlu anti-viral ilaç olarak bildirilmiştir. Gao ve arkadaşları, Covid-19 tanılı 100 hasta ile yürüttüğü klinik çalışmada klorokin, pnömoninin alevlenmesini önlemede, akciğer görüntülemesini iyileştirmede ve hastalığın seyrini kısaltmada yararlı olduğunu göstermiştir. Bu etkisi virüsün reseptöre bağlanmasını ve membran füzyonunun inhibe etmesi ile birlikte bağışıklık modülasyonu sağladığı düşünülmüş ardından uzmanlar grubu tarafından Covid-19'un neden olduğu pnömoninin önlenmesi, teşhisi ve tedavisi için kılavuzlara eklendi(1).

Lopinavirin-Ritonavir, Sars-CoV'ye karşı in vitro inhibitör aktiviteye sahip olduğu belirlenen bir antiviral ajandır. Ancak Covid-19 hastalarında yapılan çalışmalarda lopinavir-ritonavir tedavisinin mortaliteyi azaltmadığı, klinik iyileşmeyi hızlandırmadığı görülmüştür(2).

Remdesivirin Sars-CoV-2 enfeksiyonunda yapılan araştırmalarda Remdesivir grubundaki hastaların, plasebo grubuna kıyasla daha kısa iyileşme ve hastanede kalış süresine sahip olduğu görülmüştür(3). Ancak etkinliği ortaya koymak için çalışmalar devam etmektedir.

Favipiravir RNA'ya bağımlı RNA polimeraz inhibitörü olan bir antiviral ajandır. Çin'de Covid-19 tanılı 80 hasta ile yapılan çalışmada favipiravir ile tedavi edilen hastalarda Sars-CoV-2 hastalık süresinde önemli bir azalma tespit edilmiştir (4).

Covid-19'un patofizyolojisinin temelinde sitokinler vardır. Bu sitokin yanıtlarından IL-7 gibi bazıları iyileşme süreci için faydalı iken, özellikle IL-1, IL-6, TNF-alfa gibi sitokinler organizmaya zarar vermektedir. Bu bilgiler ışında Covid-19 tanılı hastaların tedavisinde bir takım antisitokin tedaviler gündeme gelmiştir. IL-6 reseptör inhibitörleri (tocilizumab, sarilumab) ve IL-6 inhibitörleri (siltuximab, clazakizumab, sirukumab), IL-1 reseptör inhibitörleri (anakinra), IL-1'i hedefleyen bir monoklonal antikor(canakinumab) gibi antisitokin tedavilerin faydaları gösterilmiştir(5).

Covid-19 enfeksiyonu seyrinde gelişen sitokin fırtınası sendromu buna yönelik araştırmaları tekrar canlandırmaktadır. Bu araştırmalar sonucu ciddi Covid-19 enfeksiyonu olan hastalarda yükselen interlökin düzeyinin kötü seyir ile ilişkili olduğu tespit edilmiş ardından anti-inflamatuar ve anti-sitokin tedavilere yönelik araştırmalar hızlanmıştır.Gün geçtikçe artan kanıtlar ışığında anti-sitokin tedavilerin umut verici seçenekler olduğu düşünölmektedir. Özellikle anti-sitokin tedavilerden IL-6 ve IL-1 inhibisyonuna yönelik çok sayıda çalışma yürütölmüş ve umut vadedici sonuçlar ortaya çıkmıştır. Birçok klinikte, daha çok tocilizumab ve daha az anakinra, Covid-19 hastalarını tedavi etmek için kullanılmakta ancak hasta seçimi, dozlama ve tedavi yanıtının izlenmesine rehberlik edecek çok az bilgi bulunmaktadır. Bu sebeple halen daha bu tedaviler için destekleyici kontrollü klinik çalışmaların devam etmesine ihtiyaç vardır.

Biz bu çalışmada Covid-19 tanısı ile yatarak takip edilen hastalarda anakinra tedavisinin klinik ve laboratuvar olarak prognoza etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER:

2.1.CORONAVİRÜSLER: Coronavirüsler Coronaviridae ailesinin alt ailesi Coronavirinae ait bir virüs grubudur. Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus ve Deltacoronavirus olmak üzere dört alt gruba ayrılır. Coronavirüslerin genomu, 5'-cap yapısı ve 3'-poly-A kuyruğu olan tek sarmallı pozitif zincirli bilinen en büyük genoma sahip RNA virüsüdür(6).

Koronavirüs viryonları yaklaşık 125 nm çapında ve küresel görünümündedir. Virion üzerindeki sivri çıkıntılar virionun tanımlayıcı bir özelliğidir ve onlara koronavirüs adını veren taç görünümü verir(7).

2.2.COVID-19 ENFEKSİYONU: Coronavirüsler son yirmi yılda şiddetli akut solunum sendromu(SARS), Orta Doğu solunum sendromu (MERS) ve şimdi de Sars-CoV-2 virüsünün neden olduğu Covid-19 olmak üzere üç tane büyük çaplı salgına neden oldu. Yapılan çalışmalar Covid-19 salgının etiyolojik ajanını bir beta-coronavirüs olan Sars-CoV ile ilişkili bir virüs olduğunu tespit etti ve bu ajan sonrasında Sars-CoV-2 olarak adlandırıldı(8).

Yapılan araştırmalar sonucunda Covid-19'un çapraz türler ve insandan insana geçişinin esas olarak virüsün spike proteini ile konakta ACE-2 reseptörüne bağlanma sonucu olduğu tespit edildi. ACE-2 reseptörleri, virüsün konakçı hücrelere girişini ve ardından viral replikasyonu sağlar. ACE-2 reseptörleri, akciğer (tip II alveolar hücreler), ileum, kolon, böbrek, miyokard, mesane ve oral mukozada tanımlanmıştır(9).

Hastalık oldukça bulaşıcıdır. Özellikle konuşma, öksürme veya hapşırma ile yüz yüze maruz kalma sırasında dışarı atılan damlacıklar en yaygın bulaşma şeklidir. Enfekte bir kişiye uzun süre maruz kalma ve semptomatik olan kişilere daha kısa maruz kalma yüksek bulaş riski ile ilişkilidir. Üzerinde virüs bulunan bir yüzeye temas ile olan yayılma başka bir olası bulaşma şeklidir(10).

Hastalarda en sık semptom ateş (% 70 -90)'dir. Bunu takip eden semptomlar öksürük (% 60 -86), nefes darlığı (%53 -80), yorgunluk (% 38), bulantı, kusma veya ishal (% 15 -39), anozmi ve tat kaybı(%3) görülebilir(11).

2.3.LABORATUAR BULGULARI: Covid-19 enfeksiyonunun seyrinde çeşitli laboratuvar anormallikleri görülür. Bir çalışmada başvuru anında hastaların% 83,2'sinde lenfopeni, % 36,2'sinde trombositopeni ve % 33,7'sinde lökopeni, hastaların çoğunda yüksek C-reaktif protein seviyeleri(CRP), alanin aminotransferaz(ALT), aspartat aminotransferaz(AST), kreatin kinaz(CK) ve D- dimer düzey yüksekliği tespit edilmiştir(12).

Bazı çalışmaların analizinde lenfosit, nötrofil sayısı, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı(ESR), IL-6, D-Dimer, ferritin, fibrinojen gibi parametrelerin Covid-19 tanılı hastalarının prognozu ve çıkış şekli ile ilişkili olduğu görüldü(13). Yine Covid-19 tanılı 41 hasta ile yapılan bir kohort çalışmada hastaların çoğunda başvuru sırasında normal prokalsitonin seviyeleri tespit edilmiş olup daha sonra gelişen prokalsitonin yüksekliği sekonder enfeksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir(14).

Bir meta-analizde, trombositopeninin şiddetli Sars - CoV-2 enfeksiyonu için bir belirteç olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada trombosit sayımlarının Covid-19 ve Covid-19 dışı enfeksiyonları ayırt etmek için bir belirteç olarak kullanılabileceği öngörülmüştür. Ayrıca bu parametrenin takibinin Covid-19 enfeksiyonlarında ilerlemenin izlenmesinde kullanılabileceği vurgulanmıştır(15).

IL-6 ve D-dimer yüksekliğinin Covid-19 hastalığının şiddetini tahmin etmek için kullanılabileceği düşünülmekte, bu sebeple takiplerinde ölçümü önerilmektedir(16).

2.4.RADYOLOJİK BULGULAR: Covid-19 hastalarında akciğerde tek taraflı veya bilateral sıklıkla periferik ve subplevral buzlu cam opasiteleri sıklıkla görülmektedir. Alveolar ödem ve interstisyel hasara bağlı 'crazy paving pattern' olarak tanımlanan düzensiz kaldırım taşı görüntüsü ve interlobüler septal kalınlaşmalar görülebilir. Bunların

yanı sıra bronşektazi ve bronşiyal duvar kalınlaşmasını, fibroz veya fibröz şeritler ve lenfadenopati izlenebilir(17).

2.5.TEDAVİ: İnsan koronavirüs enfeksiyonları için henüz herhangi bir ilaç onaylanmadı. Ancak salgın aciliyeti göz önünde bulundurulduğunda HIV, HBV, HCV enfeksiyonlarında onaylı, SARS ve MERS gibi insan coronavirüslerinin neden olduğu enfeksiyonlarda ise klinik deneyime bağlı kullanılan ilaçların kullanımı gündeme gelmiştir.

2.5.1.Klorokin/Hidroksiklorokin: Klorokin, 1934'ten beri bilinen bir 9-aminokinolindir. Sıtma önleyici bir ajan olarak kullanılmak üzere özel olarak sentezlenen klorokin ve onun hidroksi-analoğu hidroksiklorokin, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde immünomodülatör olarak kullanılmıştır(18).

Klorokin/hidroksiklorokinin lenfosit ve makrofajlarda birikiminin tespit edilmesi makrofajlarda TNF-alfa birikimi ile karakterize romatoid artrit, lupus eritematosus ve sarkoidoz gibi hastalıklarda kullanımına neden olmuştur(19).

Geniş antiviral aktivite spektrumunun yanı sıra TNF-alfa ve interlökin-6 üretimi ve salınımı üzerindeki süpresan etkileri nedeniyle, bağışıklık hiperaktivasyon durumlarının tedavisinde de kullanılabileceği düşünülmüştür(20). 10.659 hastayı içeren 12 gözlemsel ve 3 randomize çalışmanın bir gözden geçirilmesinde klorokin ve hidroksiklorokinin klinik ve laboratuvar üzerinde iyileştirici etkisinin olmaması ortaya konulmuş, bunun yanı sıra ciddi aritmi riski olduğu belirtilmiştir(21).

2.5.2.Azitromisin: Azitromisin yaygın olarak mikobakteriyelenfeksiyon, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar ve çeşitli bakteriyel enfeksiyonların tedavisi veya profilaksisi için kullanılır.

Covid-19 hastalarında azitromisin hidroksiklorokin tedavisi ile kombinasyon halinde kullanılmış ve bu konularda çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Hidroksiklorokin azitromisin ile ve azitromisinsiz kullanımı incelenmiştir. Sonuç olarak ne tek başına

hidroksiklorokin alan hastalarda ne de azitromisin ile hidroksiklorokin alan mortalite riskinin azalmadığı görülmüştür(22).

Tersine, büyük bir retrospektif kohort çalışmasında, tek başına hidroksiklorokin veya hidroksiklorokin ile birlikte azitromisin alan hastanede yatan hastalar arasında, hiçbir ilacı almayanlara kıyasla bir hayatta kalma avantajı bildirmiştir(23).

2.5.3.Favipiravir: Favipiravir RNA bağlı RNA polimerazı kompetitif inhibe eden pürin nükleozid analogudur. Özellikle influenza A ve B olmak üzere, arenavirüs, bunyavirüs, flavivirüs, alfavirüs, norovirüslere gibi RNA virüslerine karşı etkinliği bulunan geniş spektrumlu bir antiviral ajandır. Aynı zamanda Sars-CoV-2 ye karşı in vitro etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir(24).

Çin'de Covid-19 tanılı 80 hasta ile yapılan çalışmada lopinavir-ritonavir ile tedavi edilen ve favipiravir ile tedavi edilen hastalar karşılaştırılmış ve bunun sonucunda Sars-CoV-2'nin viral klirens süresinde azalma görülmüştür. Aynı zamanda radyolojik olarak 14.günde favipiravir kolundaki hastaların % 91.4'ünde, lopinavir-ritonavir kolunda % 62.2'de radyolojik iyileşme görülmüştür. Favipiravir alan grupta daha az yan etkiye rastlanmıştır(25).

Favipiravirin Sars-CoV-2'ye karşı gösterdiği in vitro aktivitesi ve klinik deneyimde yararlı etkilerinin görülmesi nedeni ile Covid-19 hastalığına karşı etkisini tespit etmek için çalışmalara devam edilmektedir.

2.5.4.Lopinavir-Ritonavir: SARS enfeksiyonu sırasında insan immün yetmezlik virüsü(HIV) tip-1 proteaz inhibitörü olan lopinavirin, insanlarda SARS'a neden olan virüs olan Sars-CoV'ye karşı in vitro inhibitör aktiviteye sahip olduğu belirlendi(26). Cao ve arkadaşlarının Sars-CoV-2 enfeksiyonu olan 199 hasta ile yaptığı çalışmada lopinavir-ritonavir tedavisi ile standart tedavi arasında klinik iyileşmeye kadar geçen sürede fark görülmedi. 28 günlük mortalite benzer görüldü. Aynı zamanda gastrointestinal advers olaylar lopinavir-ritonavir grubunda daha fazla izlendi(3).

2.5.5.Remdesivir: Remdesivir RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörü adenozin nükleotid analogu bir ön ilaçtır. Remdesivirin prelinik çalışmalarında koronavirüslere karşı güçlü antiviral aktivite göstermesi, Sars-CoV-2 enfeksiyonunda da kullanılmasını akıllara getirdi. Covid-19 tedavisinde remdesivirin Faz III değerlendirmesi 2020'nin başlarında başladı ve řu ana kadar umut verici sonuçlar verdi(27). Yapılan bir faz 2 çalışmasında 5 günlük remdesivir tedavisi alan orta derecede Covid-19 pnömonisi olan hastaların, standart bakım alanlara göre 11. günde klinik iyileşme gösterme olasılığı anlamlı derecede daha yüksek bulundu(28).

2.5.6.Ribavirin: Ribavirin geniş spektrumlu bir antiviral ajan içeren bir guanozin analogudur ve kronik hepatit C'nin tedavisinde kullanılır. Ribavirinin Sars-CoV-2 enfeksiyonunda gelişen akut respiratuar distress sendromunda(ARDS) lopinovir-ritonavirin ile birlikte kullanımında yalnız lopinovir-ritonavir kullanımına kıyasla daha düşük ölüm riski olduğu görülmüştür(29).

Ribavirin aynı zamanda SARS salgını sırasında da yaygın olarak kullanılmıştır (30).

2.5.7.Kortikosteroidler: Şiddetli enfeksiyonlarda kortikosteroidlerin yeri tartışmalıdır. Kortikosteroidler, SARS ve MERS salgınları sırasında yaygın olarak kullanılmıştır ve bu bilgiler ışında Covid-19 tanılı hastalarda da diğer tedavilere ek olarak kullanılmaktadır. Akut akciğer hasarı ve ARDS kısmen konakçının bağışıklık yanıtı nedeni ile oluşur. Kortikosteroidler bu akciğerdeki iltihabı durumu baskılar ancak aynı zamanda bağışıklık tepkisini ve patojen temizlenmesini de engeller(1). Bir çalışmada 3-7 gün süreyle 2 bölünmüş doz halinde 0,5 ile 1 mg / kg / gün metilprednizolon tedavisi alan orta ve şiddetli Covid-19'u olan hastanede yatan hastalarda ölüm, yoğun bakım ünitesi transferi ve mekanik ventilasyon oranlarında azalma görülmüştür(32).

2.5.8.Antisitokin tedaviler: Sitokinler hücreler arası sinyalleşme ve iletişim amacıyla hücreler tarafından salgılanan çeşitli küçük proteinler grubudur. Spesifik sitokinler reseptör bağlanma yoluyla, sitokine ve hedef hücreye bağlı olarak çeşitli

yanıtlar ortaya çıkarabilir. Sitokinlerin işlevleri arasında hücre proliferasyonunun ve farklılaşmasının kontrolü, anjiyogenez ile immün ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesi yer alır. Sitokin fırtınası ile ilişkili sitokinler interferonlar, interlökinler, kemokinler, koloni stimüle edici faktörler ve TNF 'lerdir(33). İnterlökinler, temel olarak bağışıklık hücresi farklılaşması ve aktivasyonunda işlev gören çeşitli bir bağışıklık sistemi düzenleyici ailesidir. Pro veya antiinflamatuvar olabilirler ve tüm sitokinler gibi çok çeşitli yanıtlar ortaya çıkarırlar(34).

Covid-19 enfeksiyonunun asemptomatik hastalıktan sitokin fırtına sendromu ve akut solunum sıkıntısı sendromu ile sonuçlanan makrofaj aktivasyon sendromu gibi immünolojik komplikasyonlara kadar heterojen bir seyri vardır.

Sitokin fırtınası gibi immünolojik komplikasyonlar oluştuğunda, tek başına antiviral tedavi yeterli değildir ve uygun anti-inflamatuvar ajanlar tedaviye eklenmelidir(35). Covid-19 bazı hastalarda ferritin, D-dimer yüksekliği, hepatik disfonksiyon, tromboza yatkınlık, intravasküler pıhtılaşma(DIC) ve sekonder hemofagositik lenfohistiyositoz olarak da bilinen makrofaj aktivasyon sendromunun (MAS) ortaya çıkmasına neden olur.

Hızlı ve iyi koordine edilmiş bir doğal immün yanıt, viral enfeksiyonlara karşı ilk savunma hattıdır, ancak düzensiz ve aşırı immün yanıtlar vasküler bariyer hasarı, kılcal damar hasar, yaygın alveolar hasar gibi immünopatolojiye neden olabilir. Sitokin fırtınası aşırı ve kontrolsüz proinflamatuvar sitokinlerin salınımı anlamına gelir. Bu durum Covid-19 pnömonisinde hiperinflamatuvar yanıtla bağlı akut akciğer hasarı, ARDS ve ölüme neden olabilir(36).

Romatologların bakış açısına göre, kritik Covid-19 hastalarının ortak özellikleri vardır:

- 1) Hastalığın başlangıcından yaklaşık bir ile iki hafta süre sonra ani kötüleşme
- 2) Çok düşük lenfosit sayısı
- 3) CRP ve pro-enflamatuvar sitokinler (IL-6, TNFa, IL-8 ve diğerleri) dahil olmak üzere yüksek enflamatuvar parametrelerin izlenmesi
- 4) Akciğerleri infiltre eden çoğu monosit ve makrofajlar olan immün hücreler
- 5) Vaskülit, hiperkoagulopati ve çoklu organ hasarı

Covid-19'un bu immünolojik özelliklerine dayanarak, tedavi stratejileri geliştirilmeye çalışılmıştır(41).

Enfeksiyona yanıt olarak sitokin salınımı, hafif veya şiddetli klinik belirtilere yol açabilir. Enfeksiyona karşı hafif sitokin salım yanıtında lokal sıcaklık artışı, miyalji, artralji, bulantı, döküntü, depresyon ve diğer hafif grip benzeri semptomlar görülür. Bağışıklık aktivasyonu ile eşzamanlı olarak doku ve organ işlevini eski haline getirmek için telafi edici onarım süreçleri başlar(37).

Sitokin fırtınası, bağışıklık sistemi enfeksiyon, ilaç veya diğer uyaranlarla aşırı aktif hale geldiğinde ortaya çıkar ve sitokinlerin fazla miktarda ve yaygın bir şekilde dolaşımı salınmasına neden olur. Bunun sonucunda da organ harabiyeti ortaya çıkar(38).

Bugüne kadar, yüksek sitokin salınımı sonucu oluşan inflamatuvar yanıtı karşı oluşan konakçı tepkisinin şiddetini nelerin belirlediği henüz netleşmemiştir. Genel olarak bağışıklık sistemindeki düzenleyicinin dengesizliğinden kaynaklandığı varsayılmaktadır. Bu sitokin fırtınası durumu tedavi edilmediği takdirde doku hasarı ve ölüme yol açan ciddi bir süreçtir.

2.6.COVID-19'DA MAKROFAJ AKTİVASYON SENDROMU: Makrofaj aktivasyon sendromu bir sistemik hiperenflamasyon durumudur. Genellikle enfeksiyon, malignite veya sistemik juvenil idiyopatik artrit, still hastalığı gibi romatolojik hastalıklarda gözlenen bir hiperaktif bağışıklık tepkisidir(39).

Pnömoni tablosunda da ortaya çıkabilmesine rağmen genel olarak klasik MAS tablosu en sık akciğerlerin dışında ortaya çıkar ve ateş, lenfadenopati, hepatosplenomegali, sitopeniler, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve inflamasyona sekonder intravasküler pıhtılaşma kaskadlarının aktivasyonu şeklinde kendini gösterir. Buna belirgin hipersitokinemi eşlik eder(40).

Yüksek CRP ve ferritin değerleri, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, koagülopati, sitopeniler, trigliserid ve D-dimer yüksekliği gibi serolojik belirteçler makrofaj aktivasyon sendromu tanısı için anahtar rol oynar(41).

Covid-19 tanılı hastalarda makrofaj aktivasyon sendromuna benzer özellikte bir sitokin profili, özellikle artmış IL-1, IL-2, IL-6, IL-17, IL-8, TNF düzeyleri kaydedilmiştir(42).

IL-1 ile birlikte TNF- α ve IL-6, sinerjistik olarak inflamasyonu aktive eden ve artıran bir dizi inflamatuvar yolu tetikler(43).

Toll like reseptörlerine(TLR) Covid-19 virüsünün bağlanması sonucunda IL-1 dahil olmak üzere enflamatuar sitokinlerin salınımı olur ve inflamatuvar süreç başlar. IL-1 daha sonra makrofajın dışına salgılanarak akciğer iltihabına, ateşe ve fibroza aracılık eder, ciddi solunum problemlerine neden olur. Bu sebeple IL-1 reseptör antagonisti gibi anti-inflamatuar sitokinlerin sistemik enflamasyonda tedavi edici olabileceği düşünülmektedir(44).

Akut akciğer hasarı bir sitokin fırtınasını sonucudur ve akut mononükleer hücre birikimi ile birlikte enflamatuar yanıt ve sonrasında kronik fibroproliferatif faz ile karakterizedir. Akciğer ve akciğer dışı enfeksiyonlara bağlı şiddetli sepsisi olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, zamanla değişen karakteristik plazma sitokin profilleri göstermektedir.

Akut yanıt sitokinleri TNF, IL-1, IL-8 enfeksiyondan sonraki ilk dakikalar ve saatlerde artar sonrasında IL-6 seviyesinde artış izlenir. Bir anti-enflamatuar sitokin olan IL-10, vücudun akut sistemik enflamatuar yanıtı kontrol etmeye çalıştığı sırada ortaya çıkar(44). Özellikle IL-1, akciğer hasarı olan hastaların bronkoalveolar lavaj sıvısında da izlenen, proinflamatuar aktiviteyi yönlendiren anahtar bir sitokindir(45).

Covid-19 ile ilişkili hiperinflamasyonun klinik özellikleri makrofaj aktivasyon sendromu ile benzerlik gösterir. Şiddetli Covid-19 pnömoni hastalarında IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-17 ve TNF- α 'nın oldukça yüksek seviyelere ulaştığı bildirilmiştir. Özellikle IL-2, IL-7, TNF- α , G-CSF, ve MCP-1 plazma seviyeleri, YBÜ'de tedavi almayan hastalara oranla YBÜ'de tedavi edilen hastalarda daha yüksek bulunmuştur(46).

Covid-19 seyrinde görülen hiperinflamasyon durumunun makrofaj aktivasyon sendromu ile ortak birçok özelliği olmasına rağmen bazı farklılıkları da mevcuttur.

Hiperferritinemi Covid-19 pnömonisinin ayırt edici özelliğidir. Wuhan'da yapılan bir kohort çalışmasında hastaların serum ferritin konsantrasyonu ortalama 800 ng/ml

bulunmuştur(47). Ancak bu değer çoğu MAS tanılı hastadan daha düşük düzeydedir. Kritik Covid-19 enfeksiyonunda görülen ferritin ve CRP değerlerindeki yükseklikler, MAS'da tipik olarak görülenlere kıyasla orta düzeydedir.

Aynı zamanda daha önce belirtildiği gibi MAS'a intravaksüler koagulopatiji gösteren azalmış fibrinojen ve trombosit sayısı ile birlikte artmış D-dimer değerleri eşlik eder. Oysaki Covid-19 hastalarında yalnızca yüksek D-dimer değerleri tespit edilmiş, fibrinojen ve trombosit değerlerinde düşüş saptanmamıştır. Bir başka ayırıcı nokta ise MAS'da hepatosplenomegali gözlenirken Covid-19 hastalarında bu bulgunun olmamasıdır(48).

MAS için standart tedavi, steroidler, kalsinörin inhibitörleri veya anti-timosit globulin gibi çeşitli immünosüpresif ilaçları içerir(49). Bu kadar geniş immünosupresyona rağmen, şiddetli MAS semptomlarını hafifletmek zordur. Bu nedenle makrofaj aktivasyon sendromunda yüksek sitokin düzeylerinin tespiti, tedavide de antisitokin tedavilerin kullanımını gündeme getirmiştir. Şiddetli akut enfeksiyon sırasında, bağışıklık tepkisinin zaman zaman güçlendirilmesi ve zaman zaman bastırılması gerekmektedir. Hastaları doğru immünomodüle edici ilaçlarla ancak yanlış zamanda tedavi etmek klinik sonucu kötüleştirebilir. İmmünomodüle edici ilaçların gelişmiş kullanımı Sars-CoV-2'nin bozulmuş klirensi ve ikincil enfeksiyonlar için artan risk meydana getirmektedir.

Antisitokin Tedaviler: Covid-19 hastaları MAS'a benzeyen semptomları gösterdiğinden MAS'da kullanılan anti-sitokin tedavilerin Covid-19 da etkili olup olmadığı gündeme gelmiştir. IL-1'i hedefleyen Anakinra'nın ve IL-6 yolunu hedefleyen Tocilizumab, Siltuximab ve Sarilumab'ın etkinliği üzerine çeşitli klinik araştırmalar devam etmektedir.

Çin Bilim ve Teknoloji Üniversitesi tarafından yapılan bir denemede, şiddetli Covid-19 vakalarında tocilizumabın kullanımı ile crp değerlerinde ve ateşte düşme, periferik oksijen saturasyonunda iyileşme bildirildi. Aynı zamanda bu hastaların %90'ı 3 hafta içinde taburcu oldu(50).İtalya'dan 100 Covid-19 hastasının katıldığı daha yeni bir

çalışma, tocilizumab tedavisi ile şiddetli ARDS durumundaki hızlı iyileşmeyi de göstermiştir(51).

Anakinra: İnterlökin-1 inhibitörleri Anakinra, Rilonacept ve Canakinumab'dır. Anakinra ve Rilonacept hem IL-1 alfa hem de IL-1 beta'yı bloke eder. IL-1 beta, sistemik inflamatuvar hastalıklarda baskın olduğu için, bu farkın ajanlar arasında önemli bir farkı temsil ettiği kanıtlanmamıştır(52). Anakinra, proinflamatuvar sitokinler IL-1 alfa ve IL-1 beta'nın aktivitesini bloke eden ve otoinflamatuvar bozuklukları tedavi etmek için kullanılan bir interlökin -1 reseptör antagonistidir(53). Genel olarak orta ile şiddetli romatoid artriti olan hastalar ve kriyoprin ile ilişkili periyodik sendromları olan hastalar için ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Avrupa İlaç Ajansı ise bu endikasyonlara ek olarak Still hastalığı için anakinra tedavisini onayladı. Anakinra'nın rutin olarak kullanıldığı diğer endikasyonlar arasında kolşisine dirençli idiyoPATİK tekrarlayan perikardit, otoinflamatuvar hastalıklar ve özellikle nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, glukokortikoidler ve kolşisin ile geleneksel tedaviye kontrendikasyonları olan hastalarda gut alevlenmelerinde kullanılmaktadır(54).

Sitokin bloke edici ajanlar sitokin fırtınasına benzeyen hiperinflamatuvar durumlar için etkin bir tedavidir. Özellikle diğer sitokin bloke edici ajanlar ile karşılaştırıldığında anakinranın 3 saat ile kısa yarılanma ömrü ile iyi bir güvenlik profili sağlanması kayda değer bir özellik olup kiritik hastalarda kullanımı için uygundur. Yetişkin hastalarda bu ilaç genellikle 100 mg / gün standart bir dozda deri altından uygulanır(55). Ancak, yüksek doz intravenöz anakinra gibi makrofaj aktivasyon sendromu gibi hiperinflamatuvar durumların tedavisinde endikasyon dışı kullanılır(56). IL-1 alfa ve IL-1 beta'nın bağışıklık fonksiyonlarına rağmen, IL-1 inhibisyonunun insan hastalarda enfeksiyon riski üzerindeki etkisi şaşırıcı bir şekilde beklenilenden az miktarda olmuştur. Ancak enfeksiyona yatkınlık yaratan diğer komorbiditeleri olan hastalarda uzun süreli kullanım muhtemelen risk artışı ile sonuçlanır(57).

IL-1 beta'nın doku makrofajları tarafından aşırı üretimi, makrofaj aktivasyon sendromu olarak da adlandırılan ikincil hemofagositik lenfohistiyositoz tetikler; bu pansitopeni, hiper pıhtılaşma, akut böbrek hasarı ve hepatobiliyer disfonksiyon ile

karakterizedir(58). IL-1 beta ve IL-1 alfa'nın rekombinant çözünür reseptör antagonisti olan Anakinra'nın ikincil hemofagositik lenfositik belirtileri olan hastalarda uygulanması mortaliteyi %30 oranında azaltmıştır(59).

Coronavirüsler, interlökin (IL)-1 β , IL-6, TNF ve otoinflamatuvar bozukluklarda rol oynayan diğer sitokinlerin üretimini indükleyebilir. Bir rekombinant IL-1 reseptör antagonisti olan anakinranın, arasında akut solunum sıkıntısının bir nedeni olarak kabul Sars-CoV-2 ile ilişkili hiperinflamatuvar durumu nötralize etmeye yardımcı olabileceği varsayılmıştır(60).

Covid-19'un geç evrelerinde (yaklaşık 7-10 gün) ani ve hızla ilerleyen klinik kötüleşmeden yaygın olarak bahsedilmektedir. Bu genellikle semptomların beklenmedik bir şekilde şiddetlenmesi (ateş, nefes darlığı) olarak ortaya çıkar ve akut faz reaktanlarının (ESR, CRP, ferritin), koagülopati (yüksek D-dimer titreleri, yaygın damar içi pıhtılaşma) ve hücre lizisi ile ilişkilidir. En şiddetli hastalarda, klinik ve laboratuvar parametreleri, sitokin fırtınasını çağrıştıran proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1 beta, IL-1 alfa, IL-6, TNF- α) artan seviyeleri ile koreledir(61).

Yunanistanda temmuz 2020'de Covid YBÜ'de mekanik ventilasyon başlatılan 7 hasta ile yapılan çalışmada yedi hasta mekanik ventilasyon başlatıldıktan sonra Anakinra tedavisine başlanmış; 28. günde üç hasta ölmüş, altı hastada 7 günlük tedavinin sonuna uygulanan vazopressör dozu azaltılmıştır(62). Başka bir çalışmada çoğunluğu pO_2 / FiO_2 'si 100 mmHg'nin altında olan ve intravenöz olarak Anakinra ile tedavi edilen şiddetli Covid-19 enfeksiyonuna sahip 29 hastada 21. günde ölüm oranları %10 görülmüş ve bu oranın standart bakım tedavisi alan hastalar ile karşılaştırıldığında %44 daha düşük olduğu saptanmıştır(63).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER:

Bu çalışma 20.01.2021-20.03.2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi pandemi kliniklerinde yatan hastalarda retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir.

Hastanemiz etik kurulundan 14/01/2021 tarihinde karar no:05 ile etik kurul onayı alındı.

3.1.ÇALIŞMA DİZAYNI VE POPÜLASYONU: Çalışmamız retrospektif bir çalışma olarak tasarlandı. Çalışmamıza Covid-19 tanısı alarak pandemi servislerine interne edilen 66 hasta dahil edildi.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri: Hastanemiz pandemi servisinde yatmış olmak ve anakinra tedavisi almış olmaktır.

Tüm hastaların ayrıntılı anamnezleri ve fizik muayene bulguları retrospektif olarak sistemden incelendi. Biyokimyasal kan testleri (WBC, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, CRP, LDH, D-dimer, ferritin, fibrinojen) sonuçları incelendi. Hastaların internasyon öncesi toraks tomografisindeki tutulumları hafif, orta ve ağır aynı zamanda bilateral, unilateral şeklinde sınıflandırıldı. Yatışları süresince aldıkları kortikosteroid tedavisi dozu ve toplam tedavi süresi (gün) saptandı.

Hastaların semptomlarının başlama süresi, başvurudan kaç gün sonra anakinra aldığı, anakinra tedavisi öncesi ve sonrası oksijen saturasyonları ve arada geçen süre (gün) kaydedildi. Hastalar çıkış şekline göre taburcu, yoğun bakım ünitesine sevk ve eksitus şeklinde 3 gruba ayrıldı.

Çalışmamızda anakinra tedavisinin hastaların hastaneden çıkış şekillerine, L/dk oksijen desteği ihtiyacına ve laboratuvar parametrelerindeki prognostik belirteçlerin yükseliş-alçalış trendi değerlendirildi. Aynı zamanda erken anti-sitokin tedavisinin hastaların prognozu üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Hemogram parametreleri Mindray MC6800 cihazı (Shenzhen, P. R. China.) ile elektriksel empedans yöntemiyle ölçüldü. D-dimer, STA-Liatest cihazı

(Asnières-sur-Seine, Fransa) ile immünoturbidimetrik yöntemle ölçüldü. CRP nefelometrik yöntem ile Architect plus c4000 (Abbott, ABD) ile ölçüldü. Fibrinojen 27 zamana bağımlı yöntem ile ölçüldü ve Sta cihazı kullanıldı. LDH enzimatik yöntem ile Architect cihazı kullanılarak ölçüldü.

3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analizde veriler ortalama \pm SD olarak ifade edildi, normal dağılım Kolmogorov-Smirnov testi ile doğrulandı, gruplar arasındaki farklar için one-way anova (tukey), kruskal wallis testi, tek değişkenli korelasyonlar için Pearson r katsayısı kullanıldı. SPSS 21.0 kullanılıp istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Örneklem büyüklüğünü belirlemek amacıyla G*Power(v3.1.9) programı kullanılarak güç analizi yapıldı. Çalışmanın gücü $1 - \beta$ (β =II. tip hata olasılığı) olarak ifade edilmekte ve %80 güce sahiptir. Cohen tarafından belirlenen etki büyüklüğü katsayılarına göre etki büyüklüğü ($d=0.311$) gözleneceği varsayılarak, en az 66 hasta sayısı gerektiği saptanmıştır.

4.BULGULAR:

Parametrelerin cinsiyet, komorbidite, evde tedavi alıp almama durumu, çıkış şekli, oksijen desteği şekli ve akciğer tutulumu ağırlığına göre dağılımı Tablo-1 de verilmiştir.

Tablo-1:Parametrelerin dağılımı ve yüzdesi

		N	%
Cinsiyet	Kadın	21	31,8
	Erkek	45	68,2
Komorbidite	Var	51	77,3
	Yok	15	22,7
Evde Tedavi	Var	35	53
	Yok	31	47
Çıkış Şekli	Eksitus-Ybü	21	31,8
	Taburcu	45	68,1
Oksijen Desteği	High Flow	26	39,3
	Maske	28	42,4
	Nazal	12	18,1
Akciğer Tutulumu	Orta-Bilateral	20	30,3
	Ağır-Bilateral	46	69,7

Yapılan analize göre hastalığın seyirinde her iki cinsiyet arasında anlamlı fark bulunmamış ancak hastalarda en az bir komorbiditenin bulunması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.Yani en az bir komorbiditesi olan hastaların kliniği daha kötü seyretmiştir(Tablo-2).

Tablo-2:Parametrelerin kötü seyir(eksitus-ybü) ve iyi seyir(taburcu) ile karşılaştırılması

		Kötü Seyir		İyi Seyir		P
		N	%	N	%	
Cinsiyet	Kadın	7	35	14	30,4	0,714
	Erkek	13	65	32	69,6	
Komorbidite	Var	20	100	31	67,4	0,004
	Yok	0	0	15	32,6	
Evde Tedavi	Yok	7	35	24	52,2	0,199
	Var	13	65	22	47,8	
Oksijen Desteği	High flow	9	50	15	33,3	0,064
	Maske	9	50	19	42,2	
	Nazal	0	0	11	24,4	
Uygulama	İv	16	80	35	76,1	0,727

Yolu	Sc	4	20	11	23,9	
Tutulmuş Şekli	Ağır	17	85	29	63	0,074
	Orta	3	15	17	37	

Bu tabloda kötü seyir grubundaki hastaların ortalama yaşının iyi seyir gösteren gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülmektedir. Aynı bağlamda kötü seyir gösteren hastalarda da istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek doz anakinra tedavisi uygulanmasına ihtiyaç olduğu görülmektedir. Yine bu analize göre hastaların ilk semptom tarihi ile ilk anakinra uygulandığı tarih arasındaki gün sayısı ne kadar fazla prognozunun o kadar kötü olduğu tespit edilmiştir.(Tablo-3).

Tablo-3: Parametrelerin ortalama – standart sapma verileri ve p değerler

	Seyir Durumu	Ort ± SS	p
Yaş (yıl)	Genel	62 ±16	0,045
	Kötü	67,9 ±10,8	
	İyi	59,5 ±16,8	
Yatış süresi (gün)	Genel	17±7	0,208
	Kötü	15 ±7,5	
	İyi	17 ±6,3	
Uygulanan doz (mg)	Genel	332±134	0,000
	Kötü	425 ±125	
	İyi	291 ±117	
Uygulanan gün sayısı	Genel	5±2	0,110
	Kötü	4,6 ±2,5	
	İyi	5,6 ±2,2	
Ateş (°C)	Genel	36,6±0,4	0,578
	Kötü	36,6 ±0,25	
	İyi	36,6 ±0,43	
Steroid dozu (mg)	Genel	301±200	0,331
	Kötü	264 ±140	
	İyi	316 ±220	
Anakinra tedavisi ile ilk semptom tarihi arasındaki gün sayısı	Genel	10,2±5,0	0,019
	Kötü	12,4±6,4	
	İyi	9,3±3,9	

Tedavi öncesi prognostik belirteçlerin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo-4 de belirtildiği şekildedir.

Tablo-4:Tedavi Öncesi Tüm parametrelerin Ortalama ve standart sapma değerleri

	Ort±SS
Wbc	11,1±3,8
Nötrofil	9,8±3,6
Lenfosit	0,8±0,57
CRP	9,43±6,16
D-dimer	1316±1640
LDH	489±205
Ferritin	1558±2394
Fibrinojen	634±140

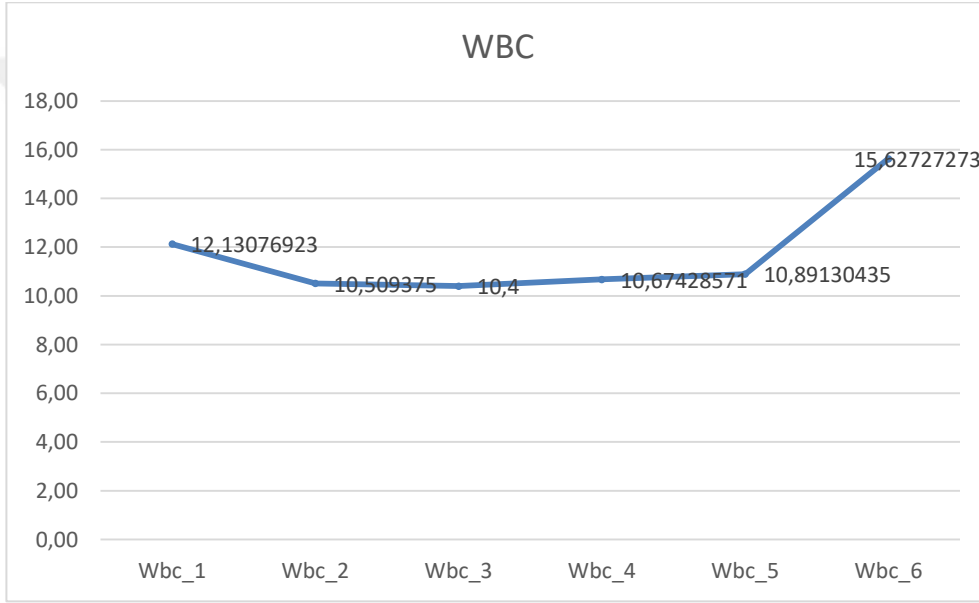
Yapılan korelasyon analizine göre WBC ile nötrofil($r=0,976$ $p=0,000$), lenfosit($r=0,439$ $p=0,000$), nötrofil ile lenfosit($r=0,295$ $p=0,016$), CRP ile fibrinojen($r=0,455$ $p=0,000$), LDH ile ferritin($r=0,480$ $p=0,000$), ferritin ile D-dimer($r=0,497$ $p=0,000$) arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır(Tablo-6).

Tablo-5: Tedavi öncesi parametrelerin kendi arasında korelasyon analizi

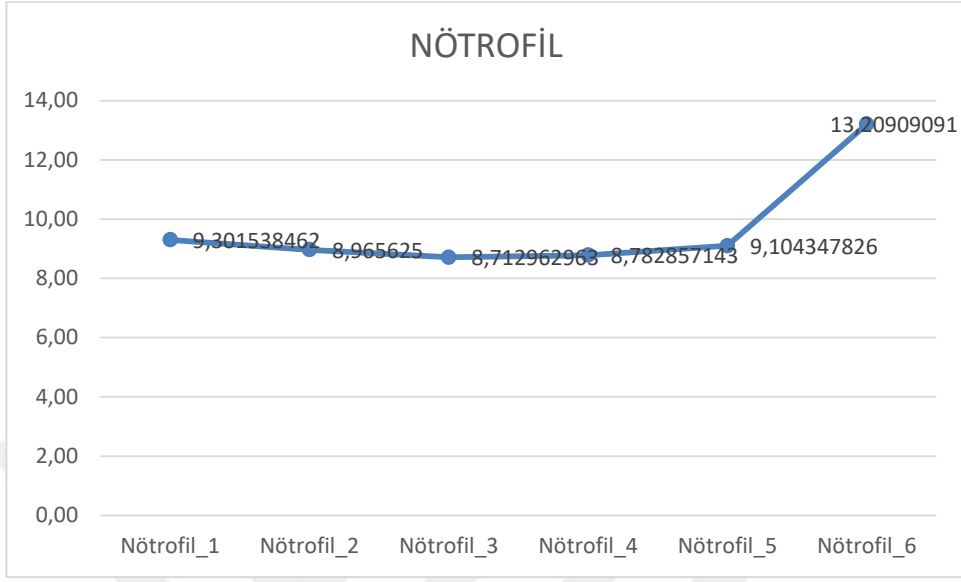
		WBC	NÖTRO FİL	LENFO SİT	CRP	LDH	D-Dİ MER	FERRİ TİN	FİBRİNOJ EN
WBC	R	1,00 0	,976**	,439**	,047	,123	,095	-,066	,145
	P	.	,000	,000	,705	,495	,461	,623	,256
NÖTROFİ L	R	,976**	1,000	,295*	,114	,132	,132	-,069	,150
	P	,000	.	,016	,362	,463	,304	,606	,241
LENFOSİ T	R	,439**	,295*	1,000	-,08 6	-,14 9	-,06 5	,103	,093
	P	,000	,016	.	,494	,409	,615	,443	,470
CRP	R	,047	,114	-,086	1,00 0	,286	,211	,060	,455**
	P	,705	,362	,494	.	,106	,097	,653	,000
LDH	R	,095	,132	-,065	,211	,497**	1,00 0	,480**	,045
	P	,461	,304	,615	,097	,003	.	,000	,733
D-DİMER	R	,123	,132	-,149	,286	1,00 0	,497**	,211	,009
	P	,495	,463	,409	,106	.	,003	,280	,959
FERRİTİ N	R	-,06 6	-,069	,103	,060	,211	,480**	1,000	-,007

	P	,623	,606	,443	,653	,280	,000	.	,956
FİBRİNOJ EN	R	,145	,150	,093	,455 **	,009	,045	-,007	1,000
	P	,256	,241	,470	,000	,959	,733	,956	.

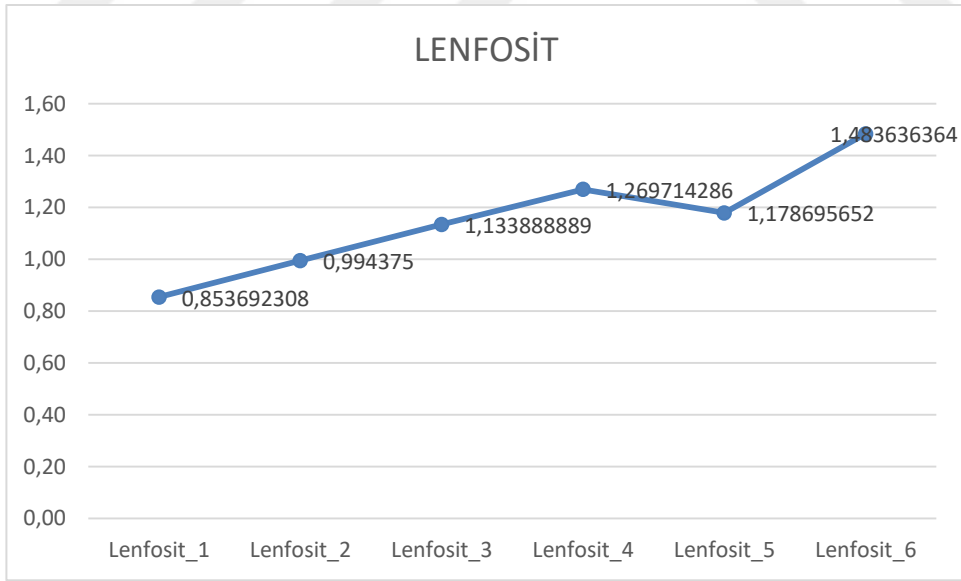
Parametrelerin tedavi sonrası grafiksel ve sayısal seyri şekil 1-8'de verilmiştir.



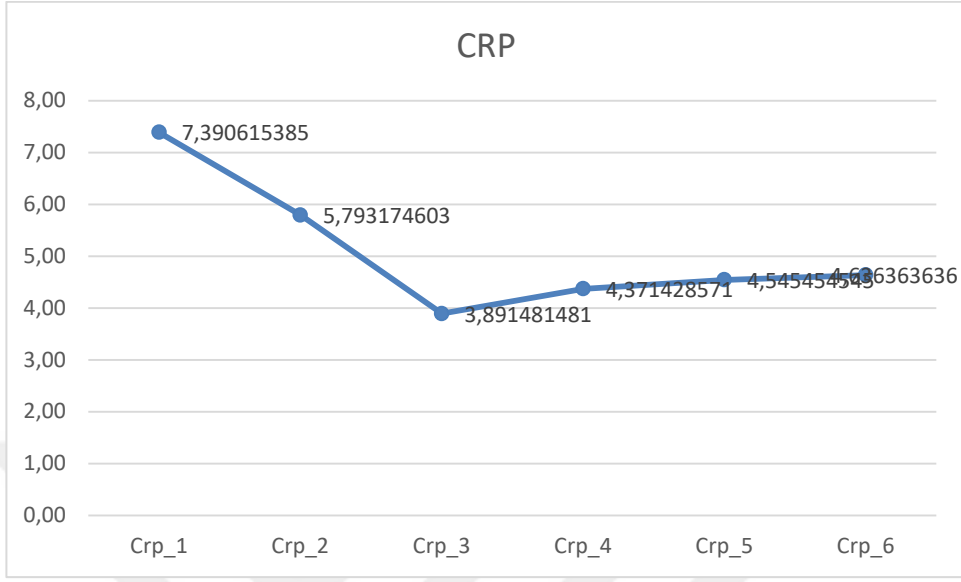
Şekil-1: Tedavisi sonrası WBC değerlerinin grafiksel ve sayısal seyri



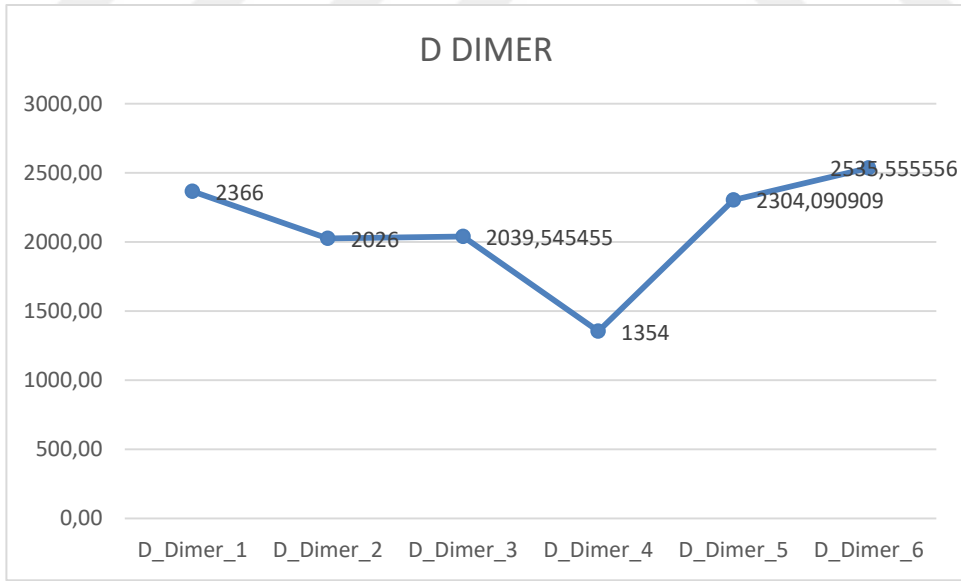
Şekil-2 : Tedavisi sonrası nötrofil değerlerinin grafiksel ve sayısal seyiri



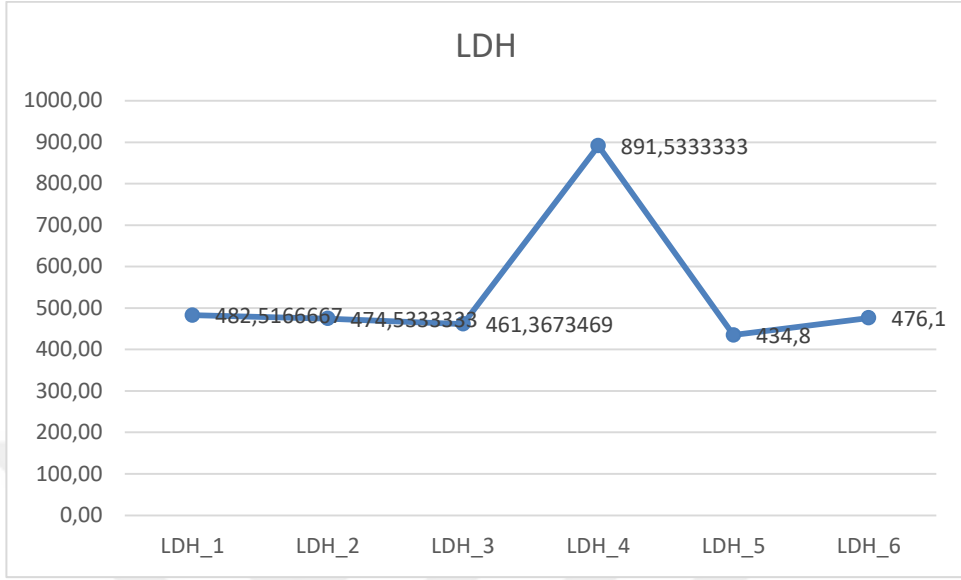
Şekil-3: Tedavisi sonrası lenfosit değerlerinin grafiksel ve sayısal seyiri



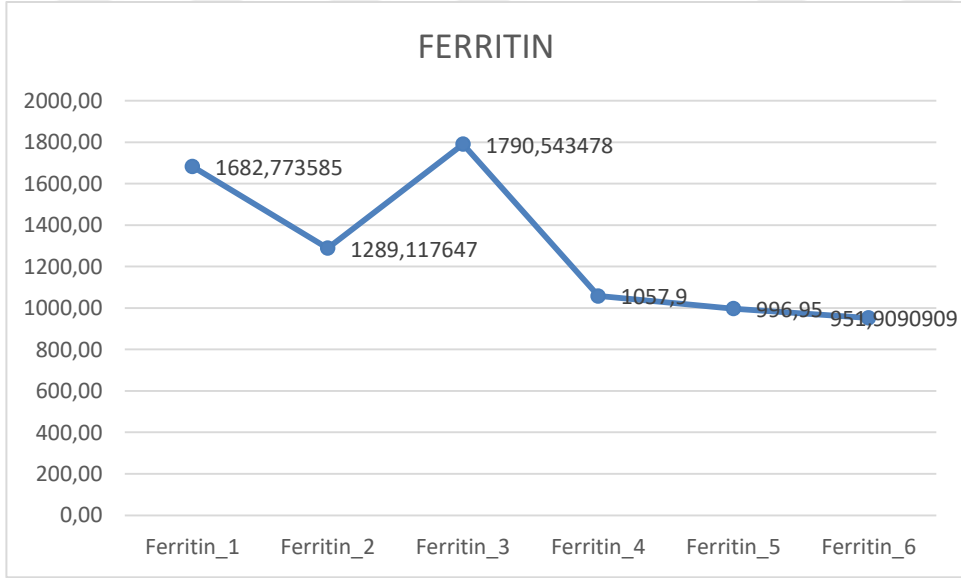
Şekil-4: Tedavisi sonrası CRP değerlerinin grafiksel ve sayısal seyiri



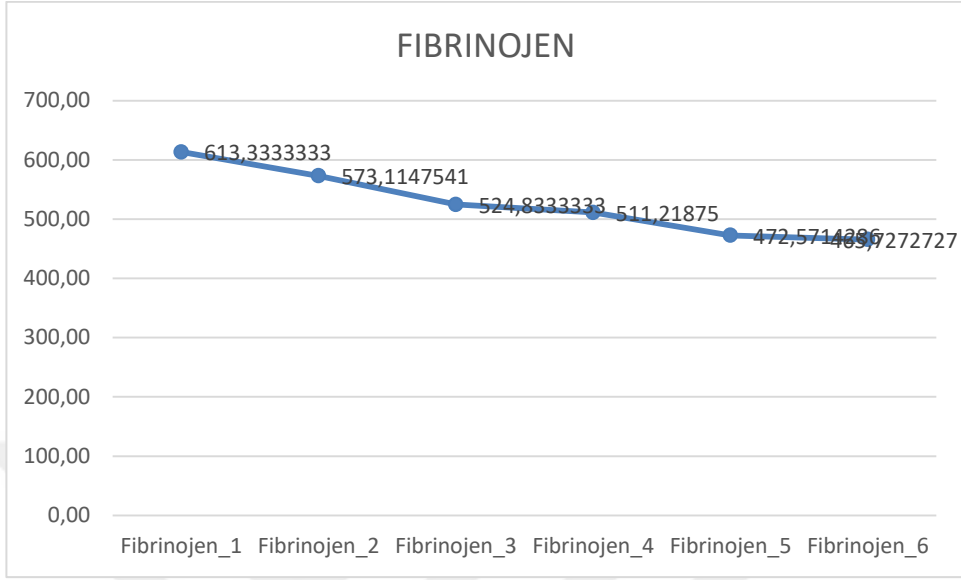
Şekil-5: Tedavisi sonrası D-dimer değerlerinin grafiksel ve sayısal seyiri



Şekil-6: Tedavisi sonrası LDH değerlerinin grafiksel ve sayısal seyiri

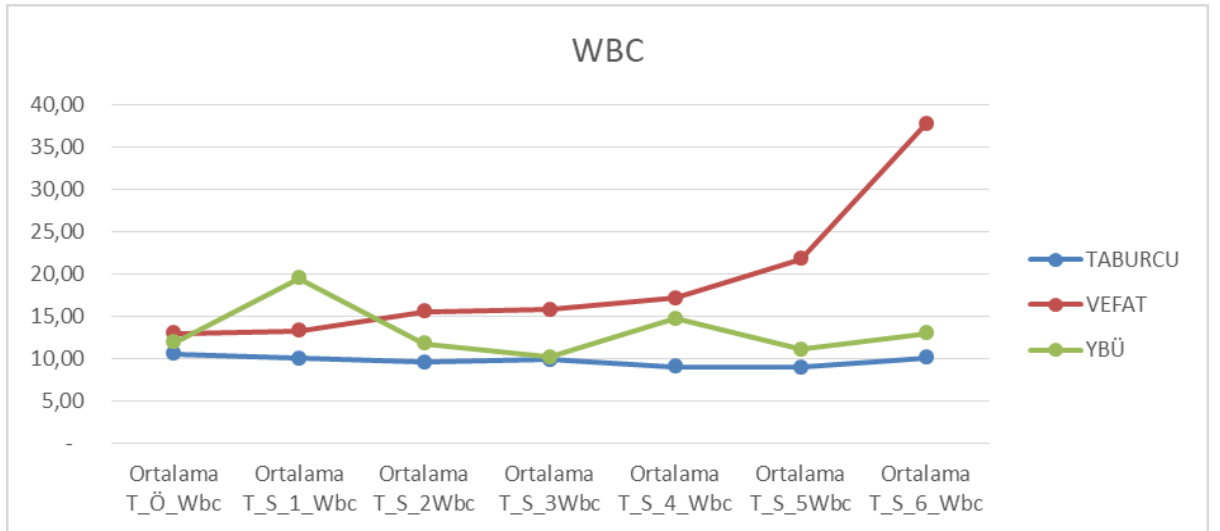


Şekil-7: Tedavisi sonrası ferritin değerlerinin grafiksel ve sayısal seyiri

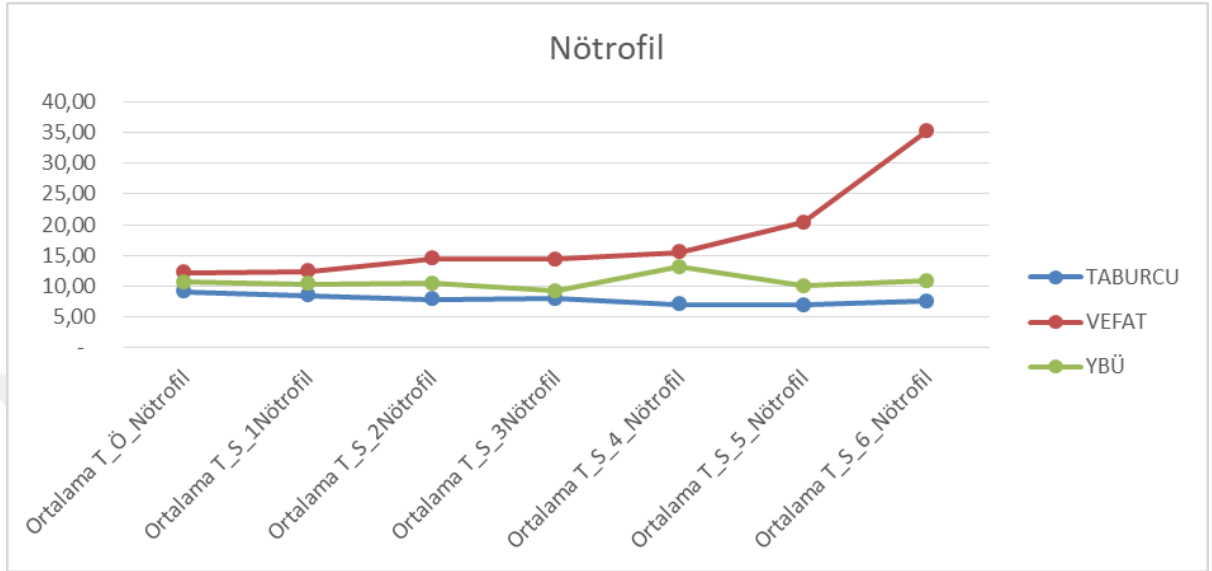


Şekil-8: Tedavisi sonrası fibrinojen değerlerinin grafiksel ve sayısal seyiri

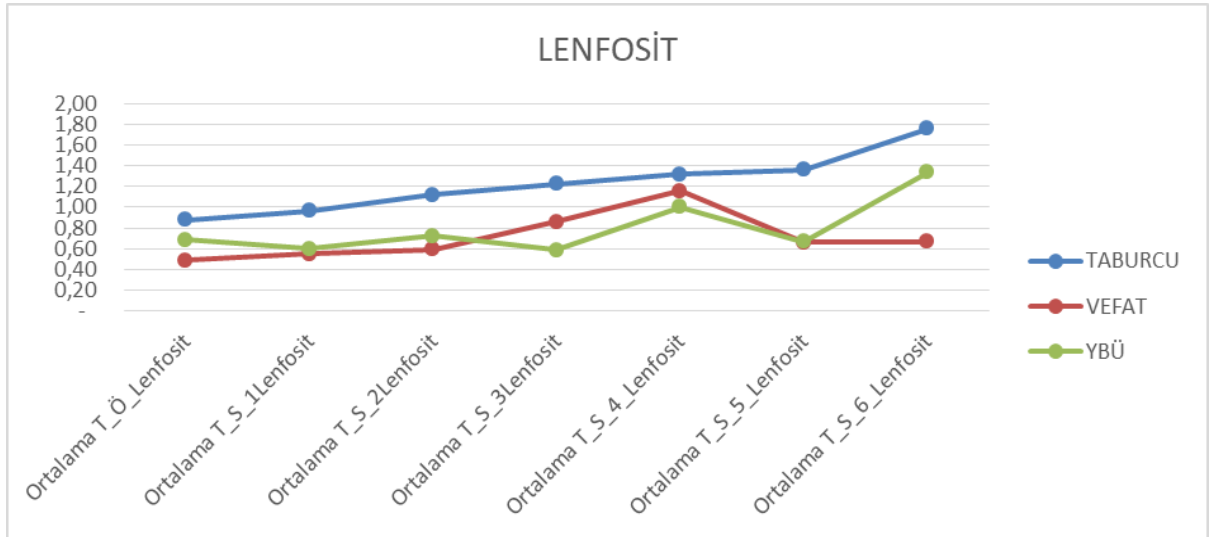
Parametrelerin tedavi sonrası grafiksel ve sayısal olarak farklı gruplarda seyiri şekil 9-15’de verilmiştir.



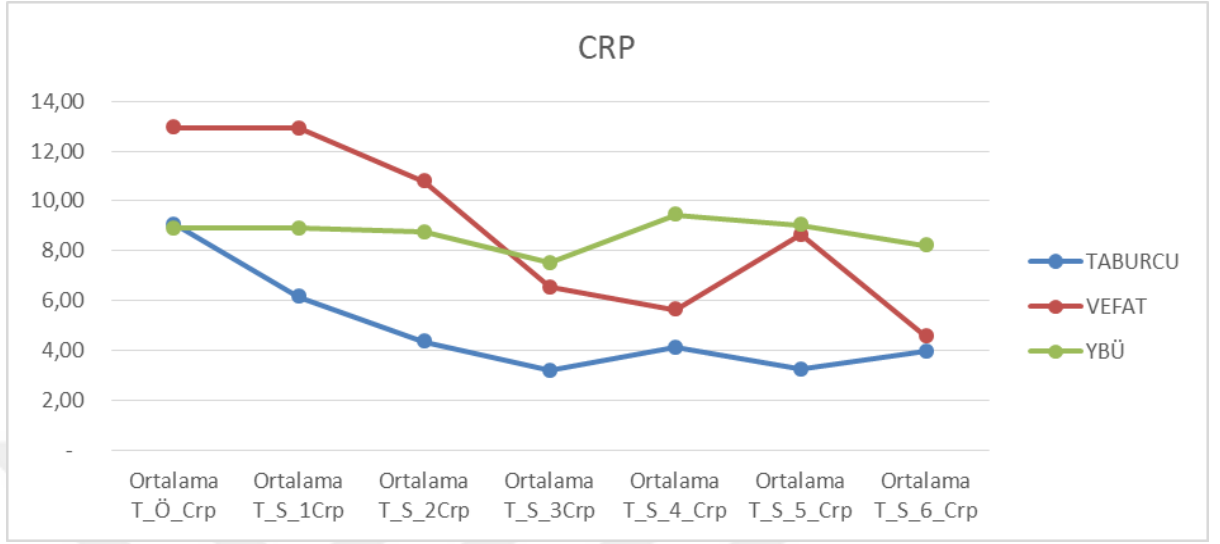
Şekil-9: Tedavisi sonrası WBC değerlerinin farklı gruplarda grafiksel ve sayısal seyiri



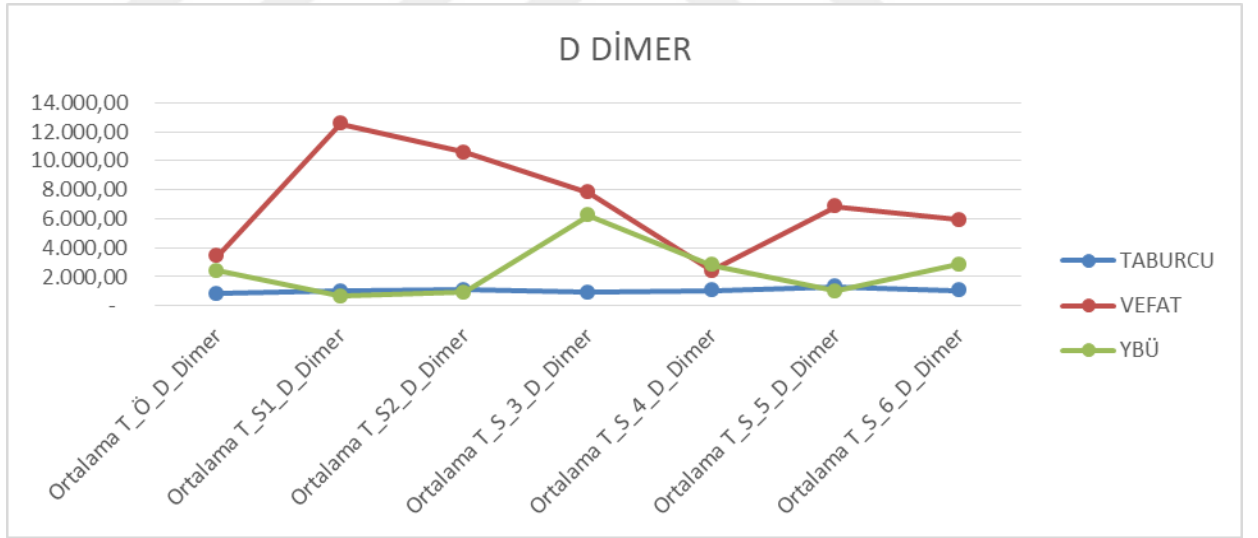
Şekil-9: Tedavisi sonrası nötrofil değerlerinin farklı gruplarda grafiksel ve sayısal seyiri



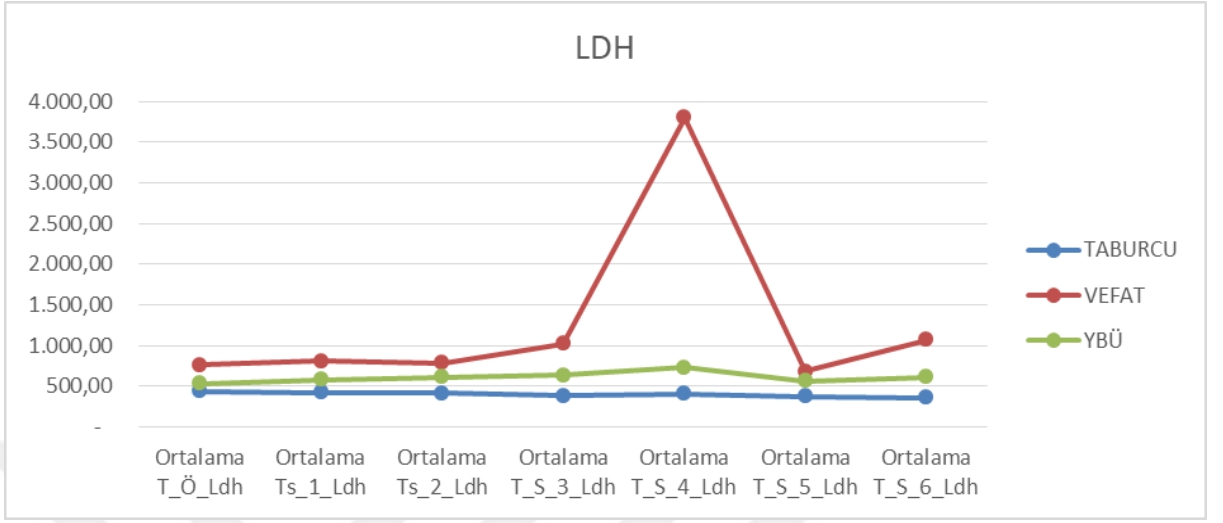
Şekil-10: Tedavisi sonrası lenfosit değerlerinin farklı gruplarda grafiksel ve sayısal seyiri



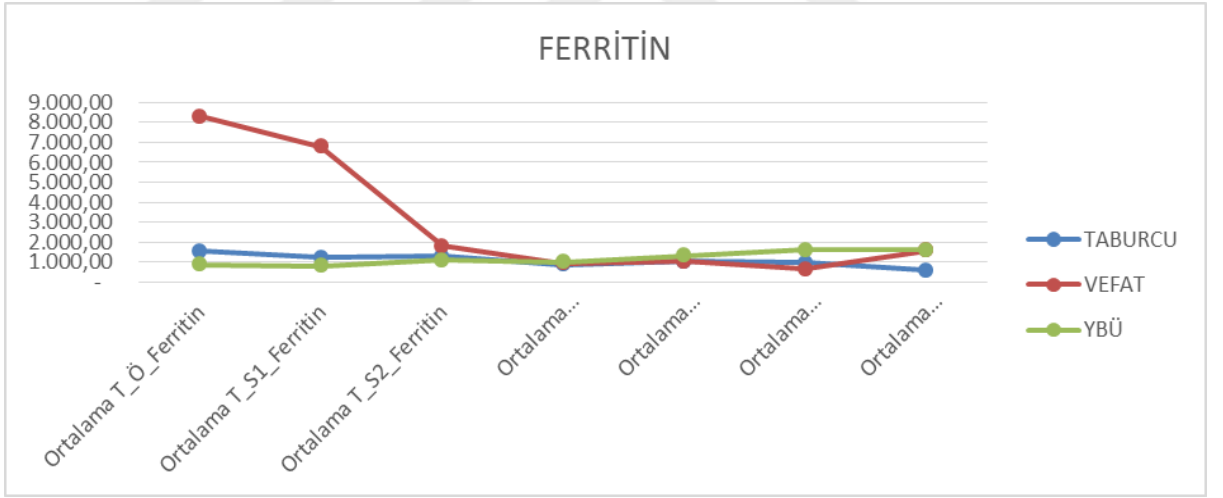
Şekil-11: Tedavisi sonrası CRP değerlerinin farklı gruplarda grafiksel ve sayısal seyiri



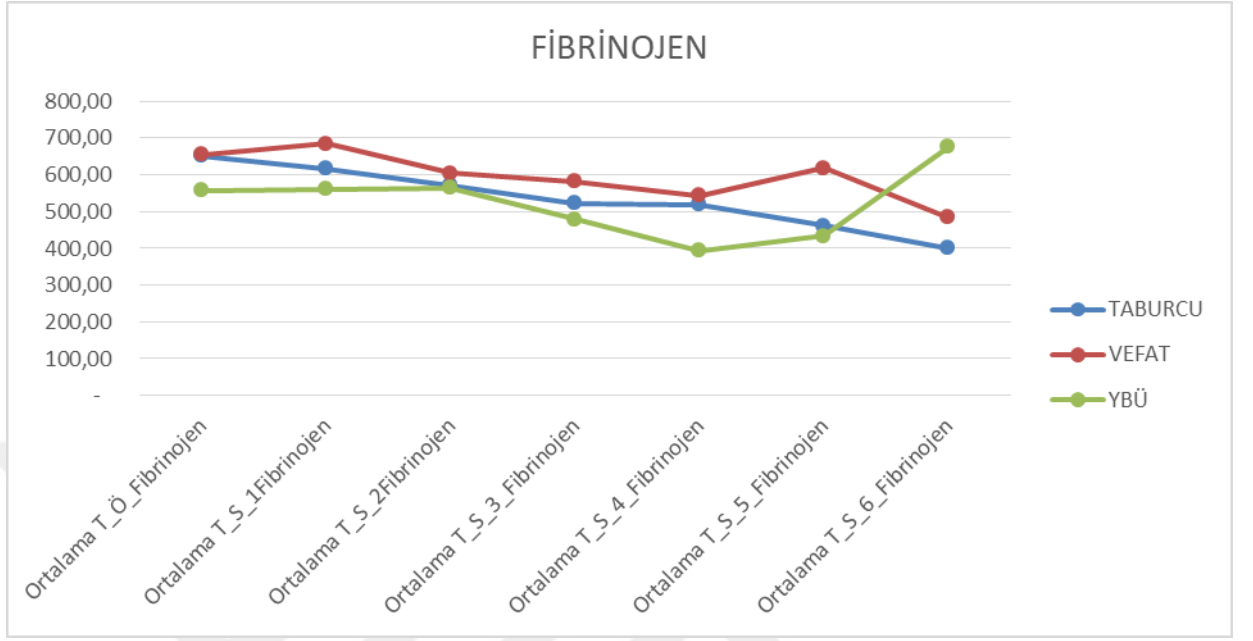
Şekil-12: Tedavisi sonrası D-dimer değerlerinin farklı gruplarda grafiksel ve sayısal seyiri



Şekil-13: Tedavisi sonrası LDH değerlerinin farklı gruplarda grafiksel ve sayısal seyiri



Şekil-14: Tedavisi sonrası ferritin değerlerinin farklı gruplarda grafiksel ve sayısal seyiri



Şekil-15: Tedavisi sonrası fibrinojen değerlerinin farklı gruplarda grafiksel ve sayısal seyiri

5-TARTIŞMA:

Biz bu çalışmada makrofaj aktivasyon sendromu belirtileri gösteren Covid-19 hastalarında anakinra tedavisinin sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık. Erken ve doğru zamanda anakinra tedavisinin kullanımının, hastalarda oksijen ihtiyacını azalttığını, laboratuvar ve radyolojik olarak iyileşmeye katkı sağladığını ve en önemlisi yoğun bakım ihtiyacını azalttığını tespit ettik.

Bizim çalışmamızda kötü seyir gösteren hastaların %65'ini erkekler %35'ini ise kadınlar oluşturmaktaydı. Ocak 2020-Mayıs 2020 tarihlerinde Çin'in Wuhan kentine bir hastanede gerçekleştirilen, Covid-19 enfeksiyonu sonrası taburculuk sonuçlarını değerlendiren bir çalışmanın demografik verilerinde high flow oksijen desteği, non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) veya invaziv mekanik ventilasyon gerektirip yoğun bakım takibi yapılan hastaların %64'ünü erkeklerin , %36'sının kadın olduğu tespit edilmiştir(64).

Yine Amerikada yapılan bir çalışmada coronovirüs enfeksiyonu ile YBÜ'ye kabul edilen hastaların %55'inin erkek %45'inin kadın olduğu tespit edilmiştir. Ancak YBÜ mortalite oranında iki cinsiyet arasında fark gözlenmemiştir(65).Çin'de 8916 kişi ile yapılan bir çalışmada erkeklerin yüksek hastalık ciddiyet oranına sahip olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada solunum sistemi hastalıkları başta olmak üzere hipertansiyon, diyabet, malignite, kardiyovasküler hastalık, koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı gibi komorbiditeler, hastalığın ciddiyeti ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (66). Bizim çalışmamızda da kötü seyir gösteren hastaların %100'ünde komorbidite, iyi seyir gösteren grubun ise %67,4'ünde komorbidite saptanmıştır.

Hasta popülasyonumuzun verileri ile yapılan analizde hastaların ilk semptom tarihi ile anakinra tedavisi alış tarihi arasında geçen süre kötü seyirli hastalarda 12,4 gün, iyi seyirli hastalarda ise 9,3 gündü. Bu veri bize hastalığın seyrinde hastalığın tedavisinin erken başlanmasının kötü seyre gidişi azalttığını göstermektedir. Yapılan bir çalışmada kan serumunda ölçülen yüksek sitokin seviyelerinin enflamatuvar süreç ve hastalığın ciddiyeti ile korele olduğu gösterilmiştir(67). Fransa'da 22 hasta ile yapılan çalışmada

akut solunum yetmezliği ve sistemik enflamasyon bulguları gösteren ve standart bakım alan 10 hasta ile erken anakinra başlanan 12 hastanın karşılaştırıldığı çalışmada erken anakinra kullanımınının kötü gidişatı engellediği gösterilmiş ve klinik gidişatın kötüleştiği hastalarda erken kullanımına karar verilmesinin klinik öneminden bahsedilmiştir(68).Bu sebeple hastalığın şiddetinin erken öngörülmesi ve sitokin fırtınasına gidişatın IL-1 antagonisti gibi anti-sitokin tedavilerin gecikme olmaksızın zamanında kullanılarak engellenmesi hastalığın prognozunu doğrudan etkilemektedir. Çalışmamızdaki veriler de bunu desteklemektedir.

Sepsis tedavisinde interlökin-1 reseptör antagonistinin değerlendirildiği bir çalışmada anakinra tedavisini doza bağımlı, 28 günlük bir sağkalım yarar ile ilişkilendirilmiştir. Aynı çalışmada 25 plasebo hastası arasında 11 (% 44) ölüm; IL-1 reseptör antagonisti 17 mg / saat alan 25 hasta arasında sekiz (% 32) ölüm; IL-1 reseptör antagonisti 67 mg / saat alan 24 hasta arasında altı (% 25) ölüm; ve IL-1 reseptör antagonisti 133 mg / saat alan 25 hasta arasında dört (% 16) ölüm tespit edilmiştir. Çalışma başlangıcında septik şoklu hastalarda IL-1 reseptör antagonisti infüzyonu ile doza bağı bir sağkalım yararı gözlenmiştir(69). Bizim çalışmamızda da anakinra tedavisi kötü seyirli hastalarda 425 ± 125 mg, iyi seyirli hastalarda 291 ± 117 mg uygulanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Bu sonuçlar neticesinde ciddi seyir gösteren hastalara toplamda daha yüksek doz anakinra tedavisi uygulandığı görülmüştür.

Hastaneye yatırılan Covid-19 hastalarından oluşan en büyük vaka serilerinden biri olan Mart-Nisan 2020 tarihinde Newyork'da 5700 hasta ile yapılan çalışmada hastaların %14,02'si (373 hasta) yoğun bakımda tedavi edilmiş, hastaların %12,2'sine mekanik invaziv ventilasyon uygulanmış hastaların %9,7'si ise ex olmuştur(70).Çin'in Wuhan kentinde yapılan diğer bir çalışmada ise Covid-19 pnömonisi ile hastanede yatarak takip edilen 41 hastanın %32' si; yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaların % 15'i ise ex olmuştur (71).Bizim çalışmamızda ise çalışmaya dahil edilen hastaların %30,3'ü ex olmuş veya YBÜ'ye nakil olmuş, %69,7'si ise taburcu olmuştur. Cavalli ve arkadaşlarının İtalya'da yaptığı retrospektif bir kohort çalışmasında hiperinflamasyon belirtileri gösteren ve noninvaziv mekanik ventilasyon desteği alan Covid-19 tanılı hastalara iv yoldan günde

iki kez 5 mg/kg dozunda anakinra uygulanan hastalar ile plasebo veya standart bakım uygulanan hastalar karşılaştırılmıştır. Yirmibir günlük hayatta kalma oranı anakinra grubunda % 90, standart bakım veya plasebo alan grupta %56 saptanmıştır (72). Diğer bir Fransa’da yapılan tek merkezli vaka-kontrol çalışmada bilateral Covid-19 pnömonisi olup 6 lt/dk oksijen desteği altında oksijen saturasyonu <% 93 olan hastalara subkutan yolla 72 saat boyunca günde iki kez 100 mg ardından 7 gün boyunca günde bir kez 100 mg anakinra uygulanmış, invaziv mekanik ventilasyon ve/veya ölüm oranı anakinra grubunda %25, standart bakım veya plasebo grubunda ise %73 bulunmuştur(76).

Hastanede yatan Covid-19 hastalarında altta yatan hastalıkların prevalansını incelediği bir çalışmada yapılan analizler sonucu en sık karşılaşılan komorbiditenin hipertansiyon olduğu saptanmıştır(73).

Mevcut Covid-19 pandemisi ile ilgili verilerin ışığında uzmanlar herhangi bir komorbidite sahibi olmanın hastaların seyrini ciddi derecede etkileyebileceğine inanmaktadır. Bu bağlamda bu konu üzerinde bir çok çalışma yapılmıştır. Bunlardan biri olan 27 çalışmanın dahil edildiği bir derlemede Covid -19 tanılı hastaların %57,7’sinin kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diyabet, kronik böbrek yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, malignite ve diğerleri olarak sınıflanan komorbiditelerden en az birine sahip olduğu, %42,3’ünün ise herhangi bir komorbiditeye sahip olmadığı görülmüştür. Komorbidite dağılımı kardiyovasküler hastalıklar (%10,7), hipertansiyon(%33,1), diyabet (%21), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (%9,1), malignite (%3), kronik böbrek hastalığı (%4,3) ve diğer (%18,8) olarak tespit edilmiştir. Bir veya daha fazla komorbidite ile genel olarak 2,57 kat artmış ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir. Bir derleme sonucunda hem ölümcül hem de ölümcül olmayan sonuçlara ilişkin verileri bildiren çalışmalara dayanarak, komorbidite ve Covid-19 ölüm arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve bir veya daha fazla komorbiditeye sahip olmak ile ölüm arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir(74). Bizim çalışmamızda eksitus-ybü olarak değerlendirilen kötü seyir gösteren hastaların %100’ünde en az bir komorbidite olduğu görülmüş, taburucu olup iyi seyir gösteren hastaların ise %64,4’ünde komorbidite tespit edilmiştir.

Covid-19 hastalarında şiddetli hematolojik, biyokimyasal, inflamatuvar belirteçler

tanımlanmıştır. Covid-19 hastalarında hematolojik belirteç olarak yüksek wbc, nötrofil sayısı, düşük lenfosit, trombosit sayısı, T, B ve NK hücre sayısı, biyokimyasal belirteç olarak yüksek ALT, AST, bilirubin, kan üre azotu, kreatinin, CK, LDH, miyogloblin, düşük albumin seviyesi, pıhtılaşma belirteci olarak yüksek protrombin zamanı ve D-dimer seviyeleri inflamatuvar belirteç olarak yüksek ESR, CRP, ferritini, IL- 1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 seviyeleri tespit edilmiştir(75).

Wuhan'da yapılan bir çalışmada Covid-19 pnömosi olan 95 vakanın klinik özelliklerinin ve laboratuvar bulgularının retrospektif incelenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre yüksek ateş, kan lökosit sayısı, nötrofil sayısı, nötrofil yüzdesi, CRP, D-dimer seviyesi, ALT, AST, LDH ve CK ve düşük lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi ve toplam protein seviyesi ciddi Covid-19 pnömonisi ve bileşik son nokta (YBÜ'ye kabul veya mekanik ventilasyon veya ölüm) ile ilişkili bulunmuştur. WBC > $10 \times 10^9/L$, nötrofil sayısı > $7 \times 10^9/L$, nötrofil yüzdesi > %85, lenfosit sayısı < $0.4 \times 10^9/L$, lenfosit yüzdesi < %10, CRP >150 mg/L, D-dimer seviyesi >1 mg/L, ve LDH >720 U/L açıkça ölüm ile ilişkili saptanmıştır(76).

Qin ve arkadaşlarının 450 Covid-19 hastası ile yaptığı bir kohort çalışmasında ciddi vakalarda hafif vakalara kıyasla daha düşük lenfosit, monosit, eozinofil ve bazofil sayısı, daha yüksek lökosit sayısı ve nötrofil lenfosit oranına sahip olduğu bildirildi (77). Başka bir çalışmada ise lenfosit sayısının <500/ml olması ölüm ile ilişkilendirilmiştir(78).

Bizim hasta grubumuzda da anakinra tedavisi uygulanması planlanan hastaların tedavi öncesi ortalama lökosit sayısı $11,1 \times 10^9/L$, nötrofil sayısı $9,8 \times 10^9/L$ ile yüksek, lenfosit sayısı $0,8 \times 10^9/L$ ile düşük saptanmıştır. Hastaların tedavi seyri boyunca toplam wbc ve nötrofil sayıları yüksek olup, anakinra tedavisi ile lenfosit sayılarında iyileşme tespit edilmiştir. Bu da diğer çalışmaların bulgularına paralel olarak hastalık ciddiyetini göstermektedir.

Biyokimyasal belirteçler incelendiğinde ise, Chenve arkadaşlarının 799 hasta ile yaptığı çalışmada ALT, AST, kreatinin, CK, LDH, D-dimer seviyeleri kötü seyir gösteren hastalarda iyi seyir gösterenlere göre belirgin şekilde daha yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmiştir(79). Bizim çalışmamızda da vefat eden hastalarda taburcu olan hastalara göre d-dimer seviyeleri ilk günden itibaren yüksek seyretmiştir.

6-SONUÇLAR:

Bu çalışmada sitokin fırtınası belirtileri gösteren Covid-19 tanılı hastalarda anakinra uygulanmasının hem laboratuvar hem de klinik iyileşme üzerine olumlu etkisi olduğunu ve yoğun bakım ihtiyacında azalma sağladığını tespit ettik.

Çalışmamızda ayrıca prognostik belirteçler olarak kabul edilen WBC, nötrofil, lenfosit sayısı, CRP, LDH, ferritin ve fibrinojen düzeylerinde anakinra tedavisi sonrası olumlu yönde iyileşme saptandı.

Araştırmamızın sonucunda hastaların iyi seyir veya kötü seyir göstermesinde cinsiyetin rolü olmadığı gösterildi. Ancak bir veya birden fazla komorbiditenin oluşu kötü seyir ile doğrudan ilişkili bulundu.

Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda kötü seyir (eksitus-ybü) gösteren hastaların ortalama yaşı, iyi seyir gösteren hastaların yaş ortalamasından daha yüksekti.

Diğer önemli bir nokta ise hastaların ilk semptom tarihinden itibaren anakinra tedavisi aldığı tarihe kadar geçen süre kötü seyirli hastalarda, iyi seyirli hastalara göre daha uzun bulundu. Erken anakinra tedavisi alanlarda prognozun daha iyi olduğu saptandı.

KAYNAKLAR:

- 1- Meo, S. A., D. C. Klonoff, and J. Akram. "Efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 24.8 (2020): 4539-4547.
- 2- Guan, Wei-jie, et al. "Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China." *New England journal of medicine* 382.18 (2020): 1708-1720.
- 3- Beigel, John H., et al. "Remdesivir for the treatment of Covid-19—preliminary report." *New England Journal of Medicine* (2020).
- 4- Coomes, Eric A., and Hourmazd Haghbayan. "Favipiravir, an antiviral for COVID-19?." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 75.7 (2020): 2013-2014.
- 5- Jamilloux, Yvan, et al. "Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions." *Autoimmunity reviews* 19.7 (2020): 102567.
- 6- Chen, Yu, Qianyun Liu, and Deyin Guo. "Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis." *Journal of medical virology* 92.4 (2020): 418-423.
- 7- Fehr, Anthony R., and Stanley Perlman. "Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis." *Coronaviruses* (2015): 1-23.
- 8- Harrison, Andrew G., Tao Lin, and Penghua Wang. "Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis." *Trends in immunology* (2020).
- 9- Umakanthan, Srikanth, et al. "A rapid review of recent advances in diagnosis, treatment and vaccination for COVID-19." *AIMS Public Health* 8.1 (2021): 137.
- 10- Wiersinga, W. Joost, et al. "Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review." *Jama* 324.8 (2020): 782-793..
- 11- Mao, Ren, et al. "Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis." *The lancet Gastroenterology & hepatology* 5.7 (2020): 667-678.
- 12- Guan, Wei-jie, et al. "Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China." *New England journal of medicine* 382.18 (2020): 1708-1720.
- 13- Ponti, Giovanni, et al. "Biomarkers associated with COVID-19 disease progression." *Critical reviews in clinical laboratory sciences* 57.6 (2020): 389-399.
- 14- Yang, Xiaobo, et al. "Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study." *The Lancet Respiratory Medicine* 8.5 (2020): 475-481..
- 15- Memar, Elmira Haji Esmaeil, et al. "COVID-19 and congenital heart disease: a case series of nine children." *World Journal of Pediatrics* 17.1 (2021): 71-78.

- 16- Gao, Yong, et al. "Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19." *Journal of medical virology* 92.7 (2020): 791-796.
- 17- Ye, Zheng, et al. "Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review." *European radiology* 30.8 (2020): 4381-4389.
- 18- Zhao, Jing-Ya, Jia-Yang Yan, and Jie-Ming Qu. "Interpretations of "diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (trial version 7)"." *Chinese medical journal* 133.11 (2020): 1347.
- 19- Esdaile, J. M., et al. "Canadian consensus conference on hydroxychloroquine." *Journal of Rheumatology* 27.12 (2000): 2919-2921.
- 20- Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet*. 2003;361(9363):1111-1118. doi:10.1016/S0140-6736(03)12888-7.
- 21- Elavarasi, Arunmozhimaran, et al. "Chloroquine and hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis." *Journal of general internal medicine* (2020): 1-7.
- 22- Pereira, Boscolli Barbosa. "Challenges and cares to promote rational use of chloroquine and hydroxychloroquine in the management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a timely review." *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B* 23.4 (2020): 177-181.
- 23- Cavalcanti, Alexandre B., et al. "Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19." *New England Journal of Medicine* 383.21 (2020): 2041-2052.
- 24- Arshad, Samia, et al. "Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19." *International journal of infectious diseases* 97 (2020): 396-403.
- 25- Furuta, Yousuke, et al. "Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor." *Antiviral research* 100.2 (2013): 446-454.
- 26- Guan, Wei-jie, et al. "Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China." *New England journal of medicine* 382.18 (2020): 1708-1720.
- 27- Lamb, Yvette N. "Remdesivir: first approval." *Drugs* (2020): 1-9.
- 28- Hashemian, Seyed MohammadReza, Tayebeh Farhadi, and Ali Akbar Velayati. "A review on remdesivir: a possible promising agent for the treatment of COVID-19." *Drug design, development and therapy* 14 (2020): 3215.
- 29- Lu, Chih-Chia, Mei-Yu Chen, and Yuh-Lih Chang. "Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far." *Journal of the Chinese Medical Association* (2020).
- 30- Falzarano, Darryl, et al. "Inhibition of novel β coronavirus replication by a combination of interferon- α 2b and ribavirin." *Scientific reports* 3.1 (2013): 1-6.
- 31- Russell, Clark D., Jonathan E. Millar, and J. Kenneth Baillie. "Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury." *The Lancet* 395.10223 (2020): 473-475.
- 32- Fadel, Raef, et al. "Early short-course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19." *Clinical Infectious Diseases* 71.16 (2020): 2114-2120.

33- Tisoncik, Jennifer R., et al. "Into the eye of the cytokine storm." *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 76.1 (2012): 16-32.

34- Brocker, Chad, et al. "Evolutionary divergence and functions of the human interleukin (IL) gene family." *Human genomics* 5.1 (2010): 1-26.

35- Li, Yan-Chao, Wan-Zhu Bai, and Tsutomu Hashikawa. "The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients." *Journal of medical virology* 92.6 (2020): 552-555.

36- Channappanavar, Rudragouda, and Stanley Perlman. "Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology." *Seminars in immunopathology*. Vol. 39. No. 5. Springer Berlin Heidelberg, 2017.

37- Zhang, Wen, et al. "The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China." *Clinical immunology* 214 (2020): 108393.

38- Kaplan, David M. "Ethical implications of a critical legal case for the counseling profession: *Ward v. Wilbanks*." *Journal of Counseling & Development* 92.2 (2014): 142-146..

39- Tisoncik, Jennifer R., et al. "Into the eye of the cytokine storm." *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 76.1 (2012): 16-32.

40- Crayne, Courtney B., et al. "The immunology of macrophage activation syndrome." *Frontiers in immunology* 10 (2019): 119.

41- Velazquez-Salinas, Lauro, et al. "The role of interleukin 6 during viral infections." *Frontiers in microbiology* 10 (2019): 1057.

42- Bracaglia, Claudia, Giusi Prencipe, and Fabrizio De Benedetti. "Macrophage activation syndrome: different mechanisms leading to a one clinical syndrome." *Pediatric Rheumatology* 15.1 (2017): 1-7.

43- Wan, Suxin, et al. "Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP)." *MedRxiv* (2020).

44- Tay, Matthew Zirui, et al. "The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention." *Nature Reviews Immunology* 20.6 (2020): 363-374.

45- Conti, P., et al. "Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies." *J Biol Regul Homeost Agents* 34.2 (2020): 1.

46- Pugin, Jerome, et al. "Proinflammatory activity in bronchoalveolar lavage fluids from patients with ARDS, a prominent role for interleukin-1." *American journal of respiratory and critical care medicine* 153.6 (1996): 1850-1856.

- 47- Yang, Xiaobo, et al. "Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study." *The Lancet Respiratory Medicine* 8.5 (2020): 475-481.
- 48- Chen, Nanshan, et al. "Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study." *The Lancet* 395.10223 (2020): 507-513.
- 49- McGonagle, Dennis, et al. "Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia." *The Lancet Rheumatology* 2.7 (2020): e437-e445.
- 50- Schulert, Grant S., and Alexei A. Grom. "Macrophage activation syndrome and cytokine-directed therapies." *Best practice & research Clinical rheumatology* 28.2 (2014): 277-292.
- 51- Xu, Xiaoling, et al. "Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 117.20 (2020): 10970-10975.
- 52- Toniati, Paola, et al. "Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: a single center study of 100 patients in Brescia, Italy." *Autoimmunity reviews* 19.7 (2020): 102568.
- 53- Dinarello, Charles Anthony. "The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases." *Nature Reviews Rheumatology* 15.10 (2019): 612-632.
- 54- Cavalli, Giulio, and Charles A. Dinarello. "Treating rheumatological diseases and co-morbidities with interleukin-1 blocking therapies." *Rheumatology* 54.12 (2015): 2134-2144.
- 55- Nigrovic, Peter A., and Elizabeth TePas. "Interleukin 1 inhibitors: Biology, principles of use, and adverse events."
- 56- Cavalli, Giulio, et al. "Treating life-threatening myocarditis by blocking interleukin-1." *Critical care medicine* 44.8 (2016): e751-e754.
- 57- Ulloa-Gutierrez, Rolando, et al. "Kawasaki disease-associated cytokine storm syndrome." *Cytokine Storm Syndrome*. Springer, Cham, 2019. 393-406.
- 58- Opal, Steven M., et al. "Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, doubleblind, placebo-controlled, multicenter trial." *Critical care medicine* 25.7 (1997): 1115-1124.
- 59- Kyriazopoulou, Evdoxia, et al. "Macrophage activation-like syndrome: an immunological entity associated with rapid progression to death in sepsis." *BMC medicine* 15.1 (2017): 1-10.
- 60- Shakoory, Bitu, et al. "Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of the macrophage activation syndrome: Re-analysis of a prior Phase III trial." *Critical care medicine* 44.2 (2016): 275.
- 61- Chandel, Vaishali, et al. "In silico identification and validation of triarylchromones as potential inhibitor against main protease of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2." *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* (2021): 1-16.

- 62- Zhou, Fei, et al. "Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study." *The lancet* 395.10229 (2020): 1054-1062.
- 63- Dimopoulos, George, et al. "Favorable anakinra responses in severe Covid-19 patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis." *Cell host & microbe* 28.1 (2020): 117-123.
- 64- Cavalli, Giulio, et al. "Interleukin 1 α : a comprehensive review on the role of IL-1 α in the pathogenesis and targeted treatment of autoimmune and inflammatory diseases." *Autoimmunity Reviews* (2021): 102763.
- 65- Huang, Chaolin, et al. "6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study." *The Lancet* 397.10270 (2021): 220-232.
- 66- Auld, Sara C., et al. "ICU and ventilator mortality among critically ill adults with coronavirus disease 2019." *Critical care medicine* (2020).
- 67- Fang, Xiaoyu, et al. "Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis." *Aging (Albany NY)* 12.13 (2020): 12493.
- 68- Cauchois, Raphaël, et al. "Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 117.32 (2020): 18951-18953.
- 69- Han, Huan, et al. "Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors." *Emerging microbes & infections* 9.1 (2020): 1123-1130.
- 70- Fisher Jr, Charles J., et al. "Initial evaluation of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of sepsis syndrome: a randomized, open-label, placebocontrolled multicenter trial." *Critical care medicine* 22.1 (1994): 12-21.
- 71- Cavalli, Giulio, et al. "Interleukin 1 α : a comprehensive review on the role of IL-1 α in the pathogenesis and targeted treatment of autoimmune and inflammatory diseases." *Autoimmunity Reviews* (2021): 102763.
- 72- Huet, Thomas, et al. "Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study." *The Lancet Rheumatology* 2.7 (2020): e393-e400.
- 73- Emami, Amir, et al. "Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis." *Archives of academic emergency medicine* 8.1 (2020).
- 74- Bajgain, Kalpana Thapa, et al. "Prevalence of comorbidities among individuals with COVID-19: A rapid review of current literature." *American journal of infection control* 49.2 (2021): 238-246.
- 75- Ponti, Giovanni, et al. "Biomarkers associated with COVID-19 disease progression." *Critical reviews in clinical laboratory sciences* 57.6 (2020): 389-399.
- 76- Zhang, Gemin, et al. "Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis." *Respiratory research* 21.1 (2020): 1-10.

77- Zhang, Bicheng, et al. "Immune phenotyping based on the neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG level predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19." *Frontiers in molecular biosciences* 7 (2020): 157.

78- Bo, X. U., et al. "Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: a clinical retrospective study in Wuhan, China." *Journal of Infection* 81.1 (2020): e51-e60.

79- Chen, Tao, et al. "Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study." *bmj* 368 (2020).

