Kısa Bildiri/Short Communication *Mikrobiyol Bul 2023;57(1):97-107*/doi: 10.5578/mb.20239908

Geliş Tarihi (Received): 29.03.2022 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 27.10.2022

Yoğun Bakımda COVID-19 Tanılı Hastalarda Tosilizumab Kullanımının Oksijen Parametreleri, Enflamatuvar Belirteçler ve Sağkalım Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Effects of Tocilizumab Use on Oxygen Parameters, Inflammatory Markers and Survival in Patients Diagnosed with COVID-19 in Intensive Care Unit

Berna YILMAZ[1](ID), Mustafa DOĞAN[2](ID), Büşra ERGUT SEZER[2](ID)

[1] Manisa Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji Reanimasyon ve Yoğun Bakım Kliniği, Manisa.
[1] *Manisa City Hospital, Clinic of Anesthesiology Reanimation and Intensive Care, Manisa, Türkiye.*

[2] Tekirdağ Çorlu Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Tekirdağ.
[2] *Tekirdağ Çorlu State Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Tekirdag, Türkiye.*

**Bu çalışma, 21. Ulusal Yoğun Bakım Kongresi (17-20 Mart 2022, Antalya)'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur (Abstract No: S-006).*

Makale Atıfı: *Yılmaz B, Doğan M, Ergut Sezer B. Yoğun bakımda COVID-19 tanılı hastalarda tosilizumab kullanımının oksijen parametreleri, enflamatuvar belirteçler ve sağkalım üzerine etkilerinin değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul 2023;57(1):97-107.*

ÖZ

Koronavirüs hastalığı-2019 [Coronavirus disease-2019 (COVID-19)] enfeksiyonunun, akut viral hastalıktan organ yetmezliği ve ölüme kadar ilerlemesinde hiperenflamasyon anahtar rol oynamaktadır. IL (interlökin)-6 blokeri olan tosilizumab, COVID-19 enfeksiyonu seyri sırasında gelişen hiperenflamatuvar sendromda tercih edilen bir ajan olarak güncelliğini korumaktadır. Bu çalışmada, COVID-19 tanısıyla üçüncü basamak yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilen ve izleminde hiperenflamatuvar sendrom nedeniyle tosilizumab uygulanılan hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında oksijen parametrelerinde ve enflamatuvar belirteçlerdeki değişikliklerin değerlendirilmesi, sağkalım oranlarının ve komplikasyonların tanımlanması amaçlanmıştır. Çalışmamız, retrospektif gözlemsel bir araştırma olarak planlanmıştır. Tüm olguların yaş, komorbidite, SOFA (ardışık organ yetmezliği değerlendirme skoru) ve APACHE 2 (akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi 2) skorları, mekanik ventilatörde kalma süreleri, yoğun bakım süreleri, Rt-PCR [gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (real-time polymerase chain reaction)] pozitifliği, akciğer tomografisi bulguları, sağkalım ile ilgili veriler, yatış günü, tosilizumab uygulanan gün, uygulama sonrası 1, 3, 5, ve 7. günlere ait laboratuvar parametreleri, laktat, parsiyel oksijen basıncı (PaO_2), parsiyel karbondioksit basıncı (PCO_2), oksijen satürasyonu (SPO_2 %) ve parsiyel oksijen/inspire edilen oksijen basıncı oranı (PaO_2/FiO_2: P/F), uygulanan tedaviler ve komplikasyonlar kaydedilmiştir. Elde edilen veriler tıp fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalında değerlendirilmiştir. COVID-19 tanısı ile YBÜ'de takip edilen 132 hastanın 36'sı kadın, 96'sı ise erkek hasta olarak saptanmıştır (p= 0.972). Yaş ortalaması 61.9 ± 1.07; APACHE 2 skoru ortalaması ± SD 14.89 ± 5.22, mortalite ise %41.7 olarak belirlenmiştir. Hastaların ortalama mekanik ventilatörde kalma süresi 9.54 ± 15.63 ve ortalama yoğun bakımda yatış

İletişim (Correspondence): *Dr. Berna Yılmaz, Manisa Şehir Hastanesi Anesteziyoloji Reanimasyon ve Yoğun Bakım Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye.* ***Tel (Phone):*** *+90 (236) 229 2600,* ***E-posta (E-mail):*** *berna_ylmz@yahoo.com*

süresi 20.5 ± 15.48 gün olarak belirlenmiştir. YBÜ'ye yatış günündeki PaO_2, SPO_2 ve PaO_2/FIO_2 ile tosilizumab verilmesi sonrası bir, üç, beş ve yedinci günlerdeki değerler arasında; tosilizumab uygulanan gün ile bir, üç, beş ve yedinci gün PaO_2, SPO_2 ve PaO_2/FIO_2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p< 0.001$). Tosilizumab verilmesinden sonraki birinci ve yedinci gün arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p= 0.019$). Çalışmada enflamatuvar parametreler incelendiğinde ferritin, D-dimer ve C-reaktif protein düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ve lenfosit sayısında anlamlı artış olduğu görülmüştür ($p< 0.05$). Hastalığın seyri sırasında transaminaz yüksekliği (n= 36), akut böbrek hasarı (n= 25), atriyal fibrilasyon (n= 10), pnömotoraks (n= 10) ve pnömomediastinum (n= 6) en sık görülen komplikasyonlar olarak belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda tosilizumab uygulanması sonrasında ilk günden itibaren enflamatuvar parametrelerde ve oksijen parametrelerinde anlamlı düzelme olduğu görülmüştür. Tosilizumab uygulanması sonrası ilk yedi günde P/F oranlarında düzelme ile birlikte hasta mortalitesi sıfır olarak belirlenmiştir. Bu veriler tosilizumab tedavisinin COVID-19 enfeksiyonunda etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini desteklemektedir. Kritik COVID-19 hastalarında potansiyel faydaları yanında ilacın kullanımına ilişkin yan etkilerinin de yakın takip edilmesi gerekir. Özellikle kritik hasta grubunda tromboembolik olayların erken tanınması ve müdahale edilmesi sağkalımı arttırmaktadır.

Anahtar kelimeler: *COVID-19; PaO_2/FiO_2; tosilizumab; hiperenflamatuvar sendrom.*

ABSTRACT

Inflammation plays a key role in the progression of COVID-19 infection from acute viral disease to organ failure and death. Tocilizumab maintains its current place as a frequently preferred agent in hyperinflammatory syndrome in COVID-19 infection. This study was aimed to evaluate changes in oxygen parameters and inflammatory markers before and after treatment, to define survival rates and complications in the patients who have been followed up in the tertiary intensive care unit of our hospital with the diagnosis of COVID-19 and who have been administered tocilizumab for hyperinflammatory syndrome in the follow-up. This study was planned as a retrospective observational study. A total of 132 patients were included in the study. The patient's data; age, comorbidities, sequential organ failure assessment (SOFA) and acute physiologic assessment and chronic health evaluation II (APACHE II) scores, duration of stay on a mechanical ventilator, duration of stay in the intensive care unit, positivity of real-time polymerase chain reaction (Rt-PCR), the presence of lung tomography findings specific to SARS-CoV-2 pneumonia, survival data, laboratory parameters, lactate mmol/L, partial pressure of oxygen (PaO_2), partial pressure of carbon dioxide (PCO_2), oxygen saturation % (SpO_2) and partial pressure of oxygen/inspired oxygen (PaO_2/FiO_2) values on hospitalization date, tocilizumab administration date and post-administration days one, three, five, and seven; treatments administered and drug complications were recorded. IBM SPSS Version 25.0 statistical package program was used for statistical analysis. Of the 132 patients, 36 were female and 96 were male ($p= 0.972$). The mean age was 61.9 ± 1.07 years, the mean APACHE 2 score ± standard deviation (SD) was 14.89 ± 5.22 and mortality was 41.7%. The mean duration on a mechanical ventilator was 9.54 ± 15.63 days and the mean length of stay in the intensive care unit was 20.50 ± 15.48 days. A statistically significant difference was found between the PaO_2, SpO_2, and the PaO_2/FiO_2 values on the day of hospitalization and days one, three, five, and seven after tocilizumab administration, and also between the day of tocilizumab administration and days following the administration ($p< 0.001$). There was a significant decrease in ferritin, D-dimer, and C-reactive protein levels, and a significant increase in the lymphocyte count ($p< 0.05$). Elevated transaminases (n= 36), acute renal injury (n= 25), atrial fibrillation (n= 10), pneumothorax (n= 10), and pneumomediastinum (n= 6) were the most common complications during the disease. In our study, a significant improvement was observed in inflammatory parameters and oxygen parameters from the first day after tocilizumab administration. In the first seven days patient mortality was zero with improvement in the P/F ratios. These data supported the opinion that tocilizumab might be an effective treatment option for COVID-19 infection. In addition to the potential benefits of tocilizumab in critical COVID-19 patients, it is essential that the side effects related to the use of the drug be closely monitored, and early identification of and intervention in thromboembolic events increases survival.

Keywords: *COVID-19; PaO_2/FiO_2; tocilizumab; hyperinflammatory syndrome.*

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı-2019 [Coronavirus disease-2019 (COVID-19)] enfeksiyonunun en korkulan komplikasyonları COVID-19 ilişkili akut solunum zorluğu sendromu (ARDS), akut böbrek hasarı, kalp yetmezliği gibi organ yetmezliklerinin gelişimidir. Hastaların yaklaşık %20'sinde ilerleyici dispne ve giderek artan oksijen ihtiyacı mevcuttur[1]. Organ yetmezliklerinin patogenezinde sıklıkla koagülasyon bozuklukları ve abartılı enflamatuvar yanıt bulunmaktadır. Dirençli ateş, C-Reaktif Protein (CRP), ferritin, D-dimer yüksekliği, lenfopeni ve trombositopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma gibi bulgular hiperenflamatuvar sendrom gelişimini desteklemektedir[2]. CD4+/CD8+ T lenfosit hücrelerinin aktivasyonu sonucu salınan proenflamatuvar sitokinler, vücudun viral replikasyona doğal ve kazanılmış immün yanıtıdır; virüsün yayılımını sınırlar ve enfekte hücrelerin uzaklaştırılmasını sağlar. Bununla birlikte virüsün neden olduğu doku hasarı, makrofaj ve granülositlerin aktivasyonunu tetikleyerek proenflamatuvar sitokinlerin aşırı miktarda salınımına yol açabilir. Bu abartılı immün yanıt çoklu organ yetmezliğine neden olan acil bir durumdur[3-5]. Güncel yayınlar eşliğinde sık revize edilen tanı ve tedavi rehberlerinde sitokin seviyelerinin takip edilmesi ve immün sistem üzerine etkili tedavilerin kullanılması önerilmektedir[6]. Pandemi sürecinde hastalığın tedavisinde antiviraller, kortikosteroidler ve interlökin (IL) blokerleri gibi immün sistemi düzenleyen ilaçlar olası faydaları nedeniyle kullanılmıştır[7-9].

Virüs proteini potent proenflamatuvar sitokinlerden akut enflamasyonda anahtar rol oynayan IL-6, IL-1 and TNFα'nın up-regülasyonunu tetikler. Romatoid artrit ve kimerik antijen reseptör T hücre tedavisine bağlı gelişen sitokin salınım sendromunda yıllardır kullanılan bir IL-6 blokeri olan tosilizumab, COVID-19 enfeksiyonu seyri sırasında gelişen hiperenflamatuvar sendromda sık tercih edilen bir ajan olarak güncelliğini korumaktadır[4,10,11].

Bu çalışma, COVID-19 tanısıyla üçüncü basamak yoğun bakım ünitesinde takip edilen ve izleminde hiperenflamatuvar sendrom nedeniyle tosilizumab uygulanılan hastaların tedavi öncesi ve sonrasında oksijen parametreleri ile enflamatuvar belirteçlerdeki değişikliklerin değerlendirilmesini, sağkalım oranlarının ve komplikasyonlarının tanımlanmasını amaçlamıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Karar No: 2021.197.07.05 ve Tarih: 27/07/21).

Retrospektif gözlemsel bir araştırma olan çalışmaya, Mart 2020-Kasım 2021 tarihleri arasında COVID-19 enfeksiyonu tanısıyla yoğun bakımda takip edilen ve tosilizumab tedavisi verilen 18 yaş üzeri toplam 132 hasta dahil edildi. Çalışmanın yapıldığı tarih aralığında, Türkiye'de baskın varyant B.1.17 İngiltere ve Delta varyantı olarak belirlenmiştir. Tüm olguların yaş, komorbidite, ardışık organ yetmezliği değerlendirme skoru [sequential organ failure assessment score (SOFA)] ve akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme-

si [acute physiology and chronic health evaluation (APACHE 2)] skorları, mekanik ventilatörde kalma süreleri, yoğun bakım süreleri, gerçek zamanlı revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu [real-time reverse transcriptase PCR (rRT-PCR)] pozitifliği, COVID-19 pnömonisine özgü akciğer tomografisi bulguları varlığı, sağkalım ile ilgili veriler, yatış günü, tosilizumab uygulanan gün, uygulama sonrası 1, 3, 5 ve 7. günlere ait laboratuvar parametreleri [lökosit, lenfosit ve trombosit sayısı (Pentra DF Nexus, Horiba Medical, Japonya), ferritin (Architect plus i 2000 SR Abbott, ABD), D-dimer (ACL TOP CTS 300, ABD), laktat dehidrogenaz (LDH), CRP, alanin amino transferaz, aspartat aminotransferaz, albümin (Mindray BS 800 M, ABD), arteriyal kan gazından alınan laktat, parsiyel oksijen basıncı (PaO_2), parsiyel karbondioksit basıncı (PCO_2), oksijen satürasyonu (SPO_2 %) ve parsiyel oksijen/inspire edilen oksijen basıncı oranı (PaO_2/FiO_2: P/F) değerleri (ABL 800 Flex, Radiometer Medical, Danimarka)], uygulanan tedaviler ve komplikasyonlar kaydedildi. Alınan nazofarengeal ve boğaz sürüntüsü örnekleri, viral nükleik asit tamponu (Bio-Speedy vNAT, Bioeksen, Türkiye) içinde ve uygun koşullarda hastane merkez mikrobiyoloji laboratuvarında RT-PCR testi (Biospeedy SARS CoV-2 Double Gene RT-qPCR Kiti, Biospeedy SARS CoV-2 + VOC202012/01 RT- qPCR Kiti, Biospeedy SARS CoV-2 Emerging Plus, Coronagen RT-qPCR COVID 19 Mutation Detection Kit V2.0, Coronagen RT-qPCR SARS-CoV-2 Variants Detection Kit V1.0, Türkiye) Biorad CFX96 (ABD) cihazı ile çalışıldı.

Solunum yetmezliği tedavisinde rezervuarlı maske ile oksijen desteği, yüksek akış oksijen tedavisi (HFO), noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) ve gereğinde invaziv mekanik ventilasyon (IMV) desteği kullanıldı. Medikal tedavide tüm hastalara metilprednizolon veya deksametazon, enoksiparin, B, C ve D vitamini desteği ve antiviral tedavi verildi. Solunum yetmezliğinde artış, ateş yüksekliği, LDH, ferritin, D-dimer, CRP artışı, lenfopeni ve karaciğer fonksiyon bozukluğu kriterlerinden beş tanesinin bir arada varlığında tosilizumab tedavisi 400 mg (12 saat ara ile iki doz) intravenöz olarak uygulandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde IBM SPSS Versiyon 25.0 istatistiksel paket programı kullanıldı. Kategorik verilerin gruplar açısından incelenmesinde Pearson ki-kare testi uygulandı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığının incelenmesinde, Shapiro-Wilk normallik testi kullanıldı. Veriler normal dağılmadığından, sonuç değişkeni gibi iki bağımsız grubun medyan değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Laboratuvar verilerinin karşılaştırılmasında, ikiden çok bağımlı grupta Friedman testi kullanıldı, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan gruplarda post hoc karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Tüm hipotez testlerinde anlamlılık düzeyi 0.05 alındı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 132 hastanın 36'sı kadın, 96'sı ise erkek hasta olarak belirlenmiştir (p= 0.972). Yaş ortalaması 61.9 ± 1.07; APACHE 2 skoru ortalaması ± SD 14.89 ± 5.22 (4-30), 28 günlük mortalite ise %41.7 olarak saptanmıştır. APACHE 2 skoru, mortalite yüzdesi, yaş, HFO, NIMV, IMV süresi, yoğun bakım yatış sürelerinin ortalama ± SD, medyan, minimum ve maksimum değerleri Tablo I'de verilmiştir.

Tablo I. *APACHE 2 Skoru, Mortalite Yüzdesi, Yaş, SOFA Skoru, HFO, NIMV, MV Süresi, Yoğun Bakım Yatış Süresinin Ortalama ± SD, Medyan, Minimum ve Maksimum Değerleri*

n= 132	APACHE 2	Mortalite %	Yaş	SOFA Yatış	HFO Süresi	NIMV Süresi	MV Süresi	YB Yatış Süresi
Ortalama	14.89	22.88	61.91	3.3	6.68	3.95	9.53	20.5
Standart Sapma (SD)	.45	1.13	1.07	2.19	.6	.47	1.36	1.34
Ortanca	15	20.9	62.5	3	.6	1	5,5	17
Standart Sapma (SD)	5.22	13.09	12.31	1.48	6.89	5.49	15.62	15.48
Minimum	4	5	31	2	.0	.0	.0	5
Maksimum	30	70.3	91	9	32	32	137	137
p	p= 0.002	p= 0.002	p= 0.002	p= 0.002	p= 0.168	p= 0.001	p= 0.00	p= 0.944

APACHE 2: Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi (acute physiology and chronic health evaluation), Mortalite %: APACHE 2 skoruna göre hesaplanan mortalite yüzdesi, SOFA: Ardışık organ yetmezliği değerlendirme skoru (sequential organ failure assessment score), HFO: Yüksek akış oksijen tedavisi (high flow, oxygen therapy), NIMV: Noninvaziv mekanik ventilasyon, IMV: İnvaziv mekanik ventilasyon, YB: Yoğun bakım. $p< 0.05$ anlamlılık düzeyi.

Hastaların YBÜ'ye yatışı sırasında %96.2'sinin PCR sonucu pozitif, %3.8'inin ise negatif bulunmuştur. Bilgisayarlı tomografi bulgularına bakıldığında %77.3 CO-RADS 5 (COVID-19 Reporting and Data System)12, %9.1 CO-RADS 4, %4.5 CO-RADS 3, %0.8'i ise CO-RADS 1 olarak yorumlanmıştır. PCR pozitifliği ile YBÜ'ye yatış arasındaki süre ortalama 5 ± 3.23 (1-15) gün, yatış sonrasında tosilizumab tedavisi başlanması arasında geçen süre ise ortalama 5 ± 4.05 (1-26) gün olarak saptanmıştır. Hastaların COVID-19'a eşlik eden hastalıklarına bakıldığında; %22.7 hastanın eşlik eden hastalığı saptanmazken %11.4'ünde hipertansiyon, %8.3'ünde diyabetes mellitus (DM), %6.1'nde hipertansiyon ve DM, %3'ünde koroner arter hastalığı, %2.3'ünde astım en sık görülen hastalıklar olarak belirlenmiştir. Hastaların ortalama mekanik ventilatörde kalma süresi 9.54 ± 15.63 (medyan= 5.5; maks= 137) ve ortalama yoğun bakımda yatış süresi 20.5 ± 15.48 (min= 5; maks= 137) gün olarak tespit edilmiştir.

PaO_2, PCO_2, SPO_2, PaO_2/FiO_2 oranı ve laktat düzeylerinin tosilizumab uygulanan gün, sonraki 1, 3, 5 ve 7. günlerdeki değişimi Tablo II'de verilmiştir.

YBÜ'ye yatış günündeki PaO_2, SPO_2 ve PaO_2/FiO_2 ile tosilizumab verilmesi sonrası 1, 3, 5 ve 7. günlerdeki değerler arasında; tosilizumab uygulanan gün ile 1, 3, 5 ve 7. gün PaO_2, SPO_2 ve PaO_2/FiO_2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p< 0.001$). Tosilizumabdan sonraki birinci gün ile yedinci gün arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p= 0.019$).

Çalışmada WBC, LDH, trombosit, albümin ve troponin düzeylerinde tosilizumab uygulanması sonrasında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir ancak; ferritin, D-dimer ve CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ve lenfosit sayısında anlamlı artış olduğu görülmüştür ($p< 0.05$) (Tablo III).

Tablo II. *PaO_2, PCO_2, SPO_2, PaO_2/FiO_2 Oranı ve Laktat Düzeylerinin Tosilizumab Uygulanan Gün, Sonraki 1, 3, 5 ve 7. Günlerdeki Değişimi (1: Sağ, 2: Eksitus)*

	p		Tosilizumab	Gün	3. Gün	5. Gün	7. Gün
PaO_2 mmHg	< 0.001	1	55.78 ± 25.76	87.95 ± 41.62	94.88 ± 33.91	96.83 ± 33.62	101.6 ± 32.9
		2	63.89 ± 23.29	85.89 ± 30.06	88.73 ± 30.71	88.02 ± 32.66	92.63 ± 33.96
PCO_2 mmHg	< 0.001	1	38.14 ± 6.62	39.68 ± 5.81	40.35 ± 9.01	40.8 ± 8.07	40.96 ± 9.55
		2	44.32 ± 13.1	45.34 ± 15.2	45.53 ± 15.16	47.08 ± 12.16	49.65 ± 16.13
SpO_2 %	< 0.001	1	79.52 ± 21.14	91.95 ± 10.02	94.28 ± 8.7	96.62 ± 9.32	96.03 ± 4.74
		2	85.7 ± 14.06	93.19 ± 6.89	93.26 ± 9.13	93.82 ± 6.11	93.24 ± 7.01
PaO_2/FiO_2 Oranı	< 0.001	1	119.33 ± 50.15	205.38 ± 99.98	239.43 ± 108.93	276.56 ± 125.28	337.23 ± 165.23
		2	98.33 ± 48.46	122.19 ± 55.46	129.1 ± 71.22	125.35 ± 60.11	136.26 ± 74.83
Laktat mmol/L	.078	1	2.04 ± 1.67	1.61 ± 0.75	1.61 ± 0.7	1.94 ± 1.2	1.95 ± 1.94
		2	2.37 ± 0.9	2.64 ± 1.24	3.12 ± 2.19	3.49 ± 3.11	3.84 ± 4.45

PaO_2: Parsiyel oksijen basıncı, PCO_2: Parsiyel karbondioksit basıncı, SPO_2: Oksijen satürasyonu %, PaO_2/FIO oranı: Parsiyel oksijen/inspire edilen oksijen basıncı oranı. p değeri < 0.05 anlamlılık düzeyi

Tablo III. *APACHE 2 Skoru, Mortalite Yüzdesi, Yaş, SOFA Skoru, HFO, NIMV, MV Süresi, Yoğun Bakım Yatış Süresinin Ortalama ± SD, Medyan, Minimum ve Maksimum Değerleri*

	Yatış	Tosilizumab	1. Gün	3. Gün	5. Gün	7. Gün
WBC $\times 10^9$ /L	8 ± 4.17	10.58 ± 4.28	10.02 ± 4.22	11.49 ± 5.89	11.76 ± 6.45	11.09 ± 5.99
Lenfosit %	11.78 ± 7.3	6.87 ± 4.53	7.76 ± 5.17	8.74 ± 5.8	10.95 ± 7.63	12.67 ± 9.87
Lenfosit sayısı µL	0.76 ± 0.35	0.67 ± 0.42	0.68 ± 0.42	0.86 ± 0.57	1.02 ± 0.61	1.09 ± 0.68
Nötrofil sayısı µL	7.64 ± 10.85	10.32 ± 10.44	10.45 ± 12.57	10.4 ± 8.76	9.83 ± 6.09	9.71 ± 9.02
CRP mg/dL	135.18 ± 87.33	125.66 ± 84.05	76.09 ± 70.99	88.76 ± 666.75	20.66 ± 31.89	21.37 ± 39.29
LDH IU/L	507.39 ± 192.69	570.11 ± 292.89	599.78 ± 439.54	571.29 ± 386.49	568.48 ± 471.16	558.08 ± 441.87
Ferritin ng/mL	927.7 ± 616.81	1055.49 ± 772.96	939.6 ± 639.05	878.9 ± 748.24	801.13 ± 609.89	837.75 ± 981.01
D-dimer µg/mL	3334.95 ± 13393.15	4727.24 ± 10472.5	3294.64 ± 4512.1	2762.4 ± 3729.53	2193.99 ± 2908.87	1688.66 ± 2275.29

WBC: Lökosit sayısı X 10^9 µL, Lenfosit sayısı: µL, Nötrofil sayısı: µL, CRP: C-reaktif protein (mg/dL), LDH: Laktat dehidrogenaz (U/L), ferritin (mL/ng), D-dimer (mg/mL)

Tablo IV. *Hastalığın Seyri Sırasında Gelişen Komplikasyonlar*

Komplikasyon	**Hasta Sayısı (n= 132)**
Transaminaz Yüksekliği	36
Akut Böbrek Yetmezliği	25
Atriyal Fibrilasyon	10
Pnömotoraks	10
Subkutan Amfizem + Pnömomediastinum	6
Gastrointestinal Sistem Kanaması	6
Bradikardi	4
Serebrovasküler Olay	3
Rektus Hematomu	2
Polinöropati	2
Pulmoner Fibrozis	1
Extremitede Siyanoz	1
Burun Kanaması	1
Hemoroidal Kanama	1
Derin Ven Trombozu	1
Hematüri	1

Hastalığın seyri sırasında transaminaz yüksekliği (n= 36), akut böbrek yetmezliği (n= 25), atriyal fibrilasyon (n= 10), pnömotoraks (n= 10) ve pnömomediastinum (n= 6) en sık görülen komplikasyonlar olarak bulunmuştur (Tablo IV).

TARTIŞMA

Sistemik enflamatuvar biyobelirteçlerin yüksek saptandığı kritik COVID-19 hastalarında tosilizumab tedavisinin CRP, IL-6, LDH, ferritin ve WBC de azalma ile birlikte akciğer komplikasyonlarında azalma, mekanik ventilasyon süresi ve yoğun bakım yatış süresinde kısalma, mortalitede azalma gibi olumlu etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir[13-16]. Bu çalışmayla amaç tosilizumab verilmesi sonrasında hastalarda laboratuvar verilerinde düzelme ile birlikte oksijen parametrelerinde düzelme, mekanik ventilatör ihtiyacında azalma gibi klinik iyileşmeye etkisinin gösterilmesidir. Çalışmada YBÜ'ye yatış ile tedavi arasında geçen süre ortalama 6.13 ± 2.12 gün bulunmuştur; 30 hastada bu süre ≤ 3 gün olarak belirlenmiştir (p= 0.018). Sciascia ve arkadaşlarının çalışmasında[17] tedavinin altı günden erken uygulanması artmış sağkalım oranları ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada, literatürü destekler şekilde erken tedavi verilen hastalarda sağkalım oranları daha yüksek saptanmıştır (mortalite %33.3-41.7).

COVID-19 enfeksiyonu seyri sırasında meydana gelen immün-enflamatuvar stres ve oksidatif stresin hematopoezi etkilediği gösterilmiştir. WBC artışı, lenfopeni, trombositopeni gelişimi ön planda olmak üzere tam kan sayımında değişiklikler, hastalığın ciddiyeti ile ilişkili bulunmuştur. Sistemik enflamasyonun eritropoez ve demir metabolizmasına

etkisinde, TNF ilişkili eritroid öncü hücrelerin baskılanması ve IL-6 ilişkili makrofaj demir retansiyonu en çok suçlanan mekanizmalardır[18]. Virüsün eritroid öncü hücreleri istila etmesi ile eritrositlerin membranlarında meydana gelen deformiteler oksijen transportunda bozulmaya neden olmaktadır. Bu çalışmada, YBÜ'ye yatış günü ve uygulama günü PaO_2, SPO_2 ve P/F düzeyi ile tosilizumab uygulanması sonrası 1, 3, 5 ve 7. günlerdeki değerler karşılaştırıldığında oksijen parametrelerinde anlamlı bir artış saptanmıştır ($p< 0.001$). P/F oranı ortalaması tedavi öncesi 110.35 ± 53.06 iken, tedavi sonrası yedinci günde 230.66 ± 160.62 düzeyine ulaşmıştır. Sciascia ve arkadaşlarının[17] çalışmasında tosilizumabın ilk dozundan hemen sonra oksijenasyonda düzelmenin başladığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada laboratuvar verilerinin ortalama ve SD değerlerine bakıldığında WBC, LDH, trombosit, albümin, troponin düzeylerinde tosilizumab uygulanması sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir ancak; ferritin, D-dimer ve CRP düzeylerinde anlamlı bir azalma ve lenfosit sayısında anlamlı artış olduğu görülmüştür ($p< 0.05$). Ferritin, CRP gibi akut faz belirteçlerindeki değişiklikler hastalığın düzelmesinde tek başına güvenilir biyobelirteçler olmasa da klinik veriler ile birlikte değerlendirildiğinde hastalığın iyileşme göstergesi olarak yol göstericidir. Hastalarda enflamatuvar biyobelirteç düzeylerindeki iyileşmenin oksijen parametrelerindeki düzelmeye eşlik ettiği görülmüştür.

Hastalığın mortal seyrettiği kişilerde tüm laboratuvar verilerinin ortalama değerleri yaşayan hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksektir. Hastaların YBÜ'ye yatış gününde ortalama CRP düzeyi 135.18 ± 87.33 ve lenfosit sayısı ise 0.76 ± 0.35 (%64.4 hastada $< 0.8 \times 10^9$/L düzeyinin altında) olarak belirlenmiştir. CRP, ferritin düzeyi ve lenfopeni varlığı hastalığın tanısı, progresyonu ve iyileşme izleminde en çok takip edilen parametrelerdir. Çok merkezli gözlemsel bir çalışmada, tosilizumab uygulanması sonrası 3, 7 ve 14. günlerde CRP'de azalma saptanmıştır[19]. Çalışmamızda ise tosilizumab uygulanması sonrası CRP düzeyinde birinci günden itibaren belirgin bir azalma olduğu görülmüştür. COVID-19 enfeksiyonunda tromboembolik olaylar önemli morbidite ve mortalite nedenidir. D-dimer yüksekliği ile giden hiperkoagülabilite durumu sitokin fırtınası gelişmeyen, hatta genç hasta grubunda bile görülmüştür[20]. Çalışmamızda D-dimer düzeyindeki zamana bağlı azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p< 0.05$). Bir hastada derin ven trombozu, bir hastada ayak amputasyonuna yol açan tromboz ve üç hastada serebrovasküler olay tespit edilmiştir (Tablo IV).

Tosilizumabın kritik COVID-19 hastalarında potansiyel faydaları yanında ilacın kullanımına ilişkin yan etkilerinin de yakın takip edilmesi önemlidir. Hastalarda %27.2 transaminaz yüksekliği, %18.9 akut böbrek hasarı, %7.5 atriyal fibrilasyon, %7.5 oranında pnömotoraks ve pnömomediastinum sırasıyla en sık görülen komplikasyonlardır. Mortaliteyi etkileyen faktörlerin çeşitliliği göz önünde bulundurulduğunda bu çalışmada yedi günlük ve 28 günlük mortalite oranları ayrı ayrı değerlendirilmiş; ilk yedi günde ölüm görülmemiştir ancak 28 günlük mortalite %41.7 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak, çalışmamızda tosilizumab uygulanması sonrasında birinci günden itibaren enflamatuvar belirteçler ve oksijen parametrelerinde anlamlı düzelme olduğu görülmüştür. Bu veriler tosilizumab tedavisinin COVID-19 enfeksiyonunda etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini desteklemektedir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Onay Kodu: 2021.197.07.05, Tarih: 27/07/2021) ve T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Bilimsel Araştırmalar Kurulu (Tarih: 30/05/2021, Sayı: 2021-05-28T12_21_33) onayı ile İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu ve Helsinki Bildirgesi ilkeleri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He JX, et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; 382: 1708-20. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032
2. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JC, et al. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020; 395(10229): 1033-4. Epub 2020 Mar 16. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0
3. Zhong J, Tang J, Ye C, Dong L. The immunology of COVID-19: Is immune modulation an option for treatment? Lancet Rheumatol 2020; 2(7): e428-36. https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30120-X
4. Price CC, Altice FL, Shyr Y, Koff A, Pischel L, Goshua G, et al. Tocilizumab treatment for cytokine release syndrome in hospitalized patients with Coronavirus disease 2019 survival and clinical outcomes. CHEST 2020; 158(4): 1397-408. https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.006
5. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. Interleukin-6 use in COVID-19 pneumonia related macrophage activation syndrome. Autoimmunity Reviews 2020; 19(6): 102537. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537
6. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). Mil Med Res 2020; 7(1): 4. https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6
7. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbas H, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): A randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet 2021; 397(10285): 1637-45. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0
8. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: A systematic review and metaanalysis. J Infect 2020; 81(1): e13-e20. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.062
9. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure. Autoimmun Rev 2020; 19(7): 102568. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102568
10. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19. Lancet Rheumatol 2020; 2(8): e474-e484. https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9

11. REMAP-CAP Investigators; Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. N Engl J Med 2021; 384(16): 1491-502. Epub 2021 Feb 25. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100433
12. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus document on reporting chest CT findings related to COVID-19: Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. Radiol Cardiothorac Imaging 2020; 2(2): e200152. https://doi.org/10.1148/ryct.2020200152
13. Chen CC, Yang YP, Tsai HL, Tung TH. Effects of tocilizumab on adults with COVID-19 pneumonia: A meta-analysis. Front Med 2022; 9: 838904. https://doi.org/10.3389/fmed.2022.838904
14. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VCC, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Last updated November 18, 2021 and posted online at www.idsociety.org/COVID19guidelines. Clin Infect Dis 2020; ciaa478. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa478
15. Scavone C, Brusco S, Bertini M, Sportiello L, Rafaniello C, Zoccoli A, et al. Current pharmacological treatments for COVID-19: What's next? Br J Pharmacol 2020; 177(21): 4813-24. https://doi.org/10.1111/bph.15072
16. Sarhan RM, Madney YM, Abou Warda AE, Boshra MS. Therapeutic efficacy, mechanical ventilation, length of hospital stay, and mortality rate in severe COVID-19 patients treated with tocilizumab. Int J Clin Pract 2021: 75(6): e14079. Epub 2021 Mar 17. https://doi.org/10.1111/ijcp.14079
17. Sciascia S, Aprà F, Baffa A, Baldovino S, Boaro D, Boero R, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. Clin Exp Rheumatol 2020; 38(3): 529-32. Epub 2020 May 1.
18. Marchi G, Bozzini C, Bertolone L, Dima F, Busti F, Castagna A, et al. Red blood cell morphologic abnormalities in patients hospitalized for COVID-19. Front Physiol 2022; 13: 932013. https://doi.org/10.3389/fphys.2022.932013
19. Biran N, Ip A, Ahn J, Go RC, Wang S, Mathura S, et al. Tocilizumab in the treatment of critical COVID-19 pneumonia: A retrospective cohort study of mechanically ventilated patients. Lancet Rheumatol 2020; 2(10): e603-e612. Epub 2020 Aug 14.
20. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol 2020; 75(23): 2950-73. Epub 2020 Apr 17. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031