

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

COVİD-19 İLİŞKİLİ SİTOKİN SALINIM SENDROMU GELİŞEN HASTALARDA TOCİLİZUMABIN ETKİNLİĞİ RETROSPEKTİF GÖZLEMSEL ÇALIŞMA

Dr. Gülser DEĞİRMENCİOĞLU

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2022



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

COVİD-19 İLİŞKİLİ SİTOKİN SALINIM SENDROMU GELİŞEN HASTALARDA TOCİLİZUMABIN ETKİNLİĞİ RETROSPEKTİF GÖZLEMSEL ÇALIŞMA

Dr. GÜLSER DEĞİRMENCİOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Beliz BİLGİLİ

İSTANBUL 2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin oluşum sürecinde her türlü desteği sunan, sorularıma sıkılmadan cevap veren, sorunlarıma çözüm üreten, yeri geldiğinde pandemide en önde beraber savaşma onuruna eriştiğim çok değerli hocam Doç. Dr. Beliz BİLGİLİ başta olmak üzere,

Asistanlık sürecim boyunca bilgi birikimlerini ve deneyimlerini paylaşarak eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. İsmail Cinel ve Prof. Dr. Alper Kararmaz'a, başasistanlık sürecim boyunca benden desteklerini esirgemeyen yol göstericim olan değerli hocam Tümay Umuroğlu'na, kritik hasta yönetiminde fark yaratmamızı sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Ayten Saraçoğlu'na, yoğun bakım bilgilerini paylaşan hem pratik hem teorik anlamda beni ileri taşıyan hocam Doç. Dr. Fethi Gül'e,

Her zaman öğrenilecek yeni şeyler olduğunu gösteren yeri geldiğinde abimiz ablamız olmaktan çekinmeyen Uzm. Dr. Gülşen Teomete ve Uzm. Dr. Ruslan Abdullayev'e, sadece Anesteziyoloji alanında değil her konuda konuşmaktan, fikir alışverişi yapmaktan büyük keyif aldığım Uzm. Dr. Adem Halis'e, yoğun bakımda beraber çalışırken çok şey öğrendiğim birikimiyle her zaman destek olan başta Dr. Ali Çetin olmak üzere yoğun bakım yan dal asistanlarına, her türlü zorlukta yanımda olan ve beni daima ileri taşıyan Dr. Erkal Erdem Mardin'e, beraber bu çileli süreci geçirmekten büyük keyif aldığım ve eş kıdem olmakla gurur duyduğum kardeşlerim Dr. Volkan Kuzlu ve Dr. Agşin Mirzayev'e, artık Marmara'da olmasalar dahi güzel kalpleri ve bilgi birikimleriyle her daim destekçim olan Dr. Aslı Karadeniz ve Dr. Gözde Çelik'e, bilgisine hayran olduğum Dr. Yusufcan Koşansu'ya ve çileli asistanlık sürecini çekilir kılan yol arkadaşım tüm asistan arkadaşlarıma, beraber çalışmaktan keyif aldığım tekniker arkadaşlarıma,

Yaptığım her şeyde destekçim olduklarını hissettiğim evlatları olmaktan onur duyduğum kıymetli annem, babam ve biricik kardeşime

Sonsuz teşekkürlerimi borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **iii**
TABLOLAR LİSTESİ ..... **v**
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **vii**
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ ..... **ix**
ÖZET ..... **xi**
ABSTRACT ..... **xiii**
1 GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2 GENEL BİLGİLER **3**
2.1 COVID-19 ..... **3**
2.1.1 TANIM 3
2.1.2 EPİDEMİYOLOJİ 3
2.1.3 ETKEN 4
2.1.4 PATOFİZYOLOJİ 6
2.1.5 KLİNİK SEYİR 8
2.1.6 LABORATUVAR BULGULARI 10
2.1.7 GÖRÜNTÜLEME BULGULARI 11
2.1.8 TEDAVİ 13
2.1.8.1 Hidroksiklorokin 14
2.1.8.2 Azitromisin 14
2.1.8.3 Favipiravir 15
2.1.8.4 Lopinavir-Ritonavir 16
2.1.8.5 Remdesivir 16
2.1.8.6 Konvelesan Plazma 17
2.1.8.7 Kortikosteroidler 18
2.1.8.8 İL-1 Reseptör Antagonistleri 20
2.2 SİTOKİN SALINIM SENDROMU **21**

2.3 TOCİLİZUMAB 24

3 MATERYAL VE METOD 28

3.1 İSTATİKSEL ANALİZ 54

4 TARTIŞMA 55

5 KISITLILIKLAR 63

6 SONUÇ 63

7 KAYNAKLAR 64

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1:Koronavirüs Ailesi Üyeleri 5

Tablo 4: Vaka-kontrol grubunda ve çalışma grubundaki hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıklarının dağılımı 32

Tablo 5: Vaka-kontrol ve çalışma gruplarındaki hastaların tanı günündeki solunum desteği tiplerine göre dağılımı 33

Tablo 6: Vaka-kontrol ve çalışma gruplarının invaziv mekanik ventilasyon, vazopresör tedavi, toplam hastanede yatış ve yoğun bakımda yatış sürelerinin karşılaştırılması 34

Tablo 7: Çalışma ve kontrol gruplarının sağ kalım, mv ihtiyacı, ECMO ihtiyacı, akut böbrek hasarı ve sağ kalım oranları açısından karşılaştırılması 35

Tablo 8: Vaka-koontrol ve çalışma grubunda yer alan hastaların enfeksiyon ve kolonizasyon özelliklerinin dağılımı 37

Tablo 9: Vaka-kontrol ve çalışma gruplarının enfeksiyon etkenlerinin dağılımı 38

Tablo 10: Vaka kontrol ve olgu gruplarının başlangıç laboratuvar ve muayene bulguları 40

Tablo 11: Vaka-kontrol ve çalışma gruplarının üçüncü gün laboratuvar ve muayene bulguları 41

Tablo 12: Tocilizumab kullanımına göre olguların beşinci gün gün laboratuvar ve muayene bulguları 42

Tablo 13: Vaka-kontrol ve çalışma grubundaki hastaların yedinci gün laboratuvar, muayene bulguları ve en düşük fibrinojen değeri 43

Tablo 14: Vaka-kontrol ve çalışma grubunda yer alan 65 yaş altında ve üzerinde olan hastaların ikincil enfeksiyon, mekanik ventilasyon ve sağ kalım oranlarının dağılımı 51

Tablo 15: P/F değeri 150 altında ve üstünde olan hastalarda gruplar arasında ikincil enfeksiyon, mekanik ventilasyon ve sağ kalım oranlarının karşılaştırılması..... 52

Tablo 16: CRP değeri 75'in altında ve üstünde olan hastalarda vaka-kontrol ve çalışma grupları arasında ikincil enfeksiyon, mekanik ventilasyon ve ölüm sıklığının karşılaştırılması 53

Tablo 17: Tocilizumab kullanımlarına göre olguların hipofibrinojenemi açısından karşılaştırılması 54

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: SARS-CoV-2 virüsü ve yapısal proteinleri, S spike proteini, E harfi E proteinini M harfi M proteinini ve HE hemaglütinin esteraz proteinini ifade etmektedir..... 6

Şekil 2: SARS-Şekil 2: SARS-CoV-2'nin hücre içine girişi, replikasyonu ve salınımıCoV-2'nin hücre içine girişi, replikasyonu ve salınımı[28]..... 8

Şekil 3:Covid-19 hastalarına ait akciğer filmi ve toraks tomografi görüntüleri58 13

Şekil 4:Tocilizumabın etki mekanizması[111] 26

Şekil 5: Çalışma gruplarının akış şeması 31

Şekil 6: Tocilizumab kullanımına göre sağkalım sıklığının grafiksel gösterimi 36

Şekil 7: Vaka-kontrol ve çalışma gruplarının ferritin değerlerinin günlere göre grafiksel gösterimi *: Gruplar arası karşılaştırma #: Grup içi karşılaştırma..... 44

Şekil 8: Vaka-kontrol ve çalışma gruplarının AST değerlerinin günlere göre grafiksel gösterimi *: Gruplar arası karşılaştırma #: Grup içi karşılaştırma..... 45

Şekil 9: Vaka-kontrol ve çalışma gruplarının ALT değerlerinin günlere göre grafiksel gösterimi *: Gruplar arası karşılaştırma #: Grup içi karşılaştırma..... 46

Şekil 10: Vaka-kontrol ve çalışma gruplarının CRP değerlerinin günlere göre grafiksel gösterimi *: Gruplar arası karşılaştırma #: Grup içi karşılaştırma..... 47

Şekil 11: Vaka-kontrol ve çalışma gruplarının fibrinojen değerlerinin günlere göre grafiksel gösterimi *: Gruplar arası karşılaştırma #: Grup içi karşılaştırma..... 48

Şekil 12: Vaka-kontrol ve çalışma gruplarının lenfosit değerlerinin günlere göre grafiksel gösterimi *: Gruplar arası karşılaştırma #: Grup içi karşılaştırma..... 49

Şekil 13: Vaka-kontrol ve çalışma gruplarının lenfosit ORANLARI günlere göre grafiksel gösterimi *: Gruplar arası karşılaştırma #: Grup içi karşılaştırma 50

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ABH : Akut böbrek hasarı

ACE : Angiotensin Converting Enzyme, anjiyotensin dönüştürücü enzim

ALT : Alanin transaminaz

AST : Aspartat transaminaz

ARDS : Acute respiratory distress syndrome, akut solunum yetmezliği sendromu

CAR-T : Chimeric antigen receptor T, kimerik antijen reseptörü T

COVID : Corona virüs disease, korona virüs hastalığı

CRE : Carbapenem resistance enterococus, karbapenem dirençli enterokok

CRP : C reaktif protein

DIC : Dissemine intravascular coagulation, yaygın damar içi pıhtılaşma

ECMO : Extra corporeal membran oxygenator

FDA : Food and drug administration agency, Amerika Gıda ve İlaç Dairesi

FGF : Fibroblast growth factor, fibroblast büyüme faktörü

GKS : Glaskow koma skalası

IFN : Interferon

HIV : Human Immundeficiency virüs, insan immün yetmezlik virüsü

KAH : Koroner arter hastalığı

KBY : Kronik böbrek yetmezliği

KKY : Konjestif kalp yetmezliği

KOAH : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

MERS-CoV : Middle east respiratory syndrome Corona Virus, Ortadoğu solunum sendromu korona virüs

mRNA : Mesajcı ribonükleik asit

MRSA : Metisilin resistance sstaphilococcus aureus, metisilin dirençli stafilokok aureus

MSSA : Metisilin sensitive staphilococcus aureus, metisilin duyarlı stafilokok aureus

MV : Mekanik ventilasyon

OAB : Ortalama arter basıncı

PaO2/FİO2 : Parsiyel oksijen basıncının fraksiyone oksijen basıncına oranı

PEEP : Pozitif end-ekspiratuvar basınç

PCR : Polymerase chain reaction, polimeraz zincir reaksiyonu

PLT : Platelet, trombosit

PT : Protrombin time, protrombin zamanı

RNA : Ribonükleik asit

RRT : Renal replasman tedavisi

SARS : Severe acute respiratory syndrome, ciddi akut solunum sendromu

SSS : Sitokin salınım sendromu

TLR : Toll like receptor

TNF : Tümör nekroz faktör

TMPRSS-2 : Transmembrane protease, serin 2; transmembran serin proteaz 2

PCR : Polymerase chain reaction, polimeraz zincir reaksiyonu

YBÜ : Yoğun bakım ünitesi

ÖZET

COVID-19 İlişkili Sitokin Salınım Sendromu Gelişen Hastalarda Tocilizumabın Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Giriş: Sitokin salınım sendromu COVID-19'a bağlı mortalitelerin önemli nedenlerinden biridir.[1–3] Sitokin salınım sendromu ve buna bağlı komplikasyonları tedavi altına almaya yönelik birden fazla ajanın klinikte kullanımı olsa da bunların etkinliği ile ilgili çalışmalar halen sürmektedir.[1] Çalışmamızda COVID-19 nedeniyle yoğun bakımda takip edilen hastalarda gelişen sitokin salınım sendromunda tocilizumabın etkinliğini, mortalite üzerine etkisini ve tocilizumaba bağlı ortaya çıkabilecek komplikasyonları araştırmayı hedefledik.

Materyal ve Metod: Etik kurul onayını takiben Ekim 2020-Ağustos 2021 tarihleri arasında COVID-19 nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip edilen sitokin salınım sendromu gelişen hastalar dahil edilmiş olup, hastalar tocilizumab alan ve tocilizumab almayan olmak üzere gruplandırılmıştır. Vaka-kontrol çalışması olarak planlanan çalışmada her iki grupta yer alan hastaların SOFA (Sequential organ failure assesment) ve GKS (Glascow koma skalası) skorları, P/F (Parsiyel oksijen basıncı/fraksiyone oksijen basıncı) değerleri, yoğun bakım tedavileri, laboratuvar parametreleri (tedaviyi aldığı gün, 3., 5., 7. günler), morbidite ve sağ kalımları karşılaştırıldı. $P<0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmanın yapıldığı tarih aralığında toplam 1509 COVID-19 hastası takip edilmiş olup, sitokin fırtınası tanısı alan 312 hasta vardır. Kriterlere uygun 50 hasta tocilizumab tedavisi almış olup, kontrol grubuna tocilizumab almayan 50 hasta dahil edildi. Her iki grupta yer alan hastalar demografik özellikler ve ek hastalık açısından benzerdi. Gruplar arasında ikincil enfeksiyon, mekanik ventilasyon ihtiyacı, mekanik ventilatörden ayrılma süresi ve sağ kalım açısından anlamlı fark yoktu. Tocilizumab grubunda ferritin düzeyleri tanı konduğu gün,3. ve 5. günlerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti(p:0,019). Tedavinin 5. gününde tocilizumab grubunda kontrol grubuna göre SOFA skoru, AST (Aspartat transaminaz) ve ALT (Alanin transaminaz) değerleri daha yüksekti (p:0,02, p:0,07, p:0,016). CRP (C-reaktif protein) değeri ve fibrinojen tocilizumab grubunda daha düşüktü ($p<0,001$).

Sonuç: Çalışmamızda tocilizumabın COVID-19 ilişkili sitokin salınım sendromunda mekanik ventilasyon ihtiyacı, mekanik ventilatörden ayrılma süresi, hastanede yatış süresi ve sağ kalım açısından standart tedaviye üstünlüğü olmadığı sonucuna vardık. Bununla birlikte tocilizumab tedavisinin sekonder enfeksiyon riskinde artış yapmadığı ancak hipofibrinojenemiye neden olduğunu tespit ettik.

Anahtar kelimeler: COVID-19, Sitokin salınım sendromu, Tocilizumab, Sağ kalım

ABSTRACT

Evaluation of the Efficacy of Tocilizumab in Patients Developing Cytokine Release Syndrome Due to COVID-19

Introduction: Cytokine Release Syndrome is one of the important causes of mortality due to COVID-19. Although more than one agent is used to treat cytokine release syndrome and its related complications, studies are still ongoing. In our study, we aimed to investigate the effectiveness of tocilizumab, its effect on mortality and complications that may occur due to tocilizumab in cytokine release syndrome developed in patients followed in the intensive care unit due to COVID-19.

Material and Method: Following the ethics committee approval, patients who developed cytokine release syndrome, who were being followed up in the intensive care unit due to COVID-19 between October 2020 and August 2021, were included. The patients were grouped as those who received tocilizumab and those who did not receive tocilizumab. In the study, which was planned as a case-control study, SOFA and GCS scores, P/F values, intensive care treatments, laboratory parameters (on the day of receiving the treatment, 3rd, 5th, 7th days), morbidity and survival of the patients in both groups were compared. $P<0.05$ was accepted as statistical significance.

Results: During the date of the study, a total of 1509 COVID-19 patients were followed, and there were 312 patients diagnosed with cytokine release syndrome. Fifty patients who received tocilizumab treatment were included study group, and 50 patients who did not receive tocilizumab were included in the control group. Patients in both groups were similar in terms of demographic characteristics and comorbidity. The two groups in the study were comparable in terms of secondary infection, mechanical ventilation, time to weaning and survival. Ferritin levels in the tocilizumab group were significantly higher on the day of diagnosis, on the 3rd day and on the 5th day compared to the control group (p:0.019). On the 5th day of treatment, SOFA score, AST and ALT values were higher in the tocilizumab group compared to the control group (p:0.02,p:0.07,p:0.016) CRP value and fibrinogen were lower in the tocilizumab group ($p<0.001$).

Conclusion: In our study, we concluded that tocilizumab was not superior to standard care in terms of mechanical ventilation, weaning time, length of hospital stay and survival in cytokine release syndrome caused by COVID-19. However, we found that tocilizumab treatment did not increase the risk of secondary infection but caused hypofibrinogenemia.

Keywords: COVID-19, Cytokine Relasing Syndrome, Tocilizumab, Mortality

1 GİRİŞ VE AMAÇ

COVID-19 konağın solunum yolundan damlacık yoluyla bulaşan ve konakta asemptomatikten kritik hastalık seviyesine değişen kliniklerde enfeksiyona neden olan zarflı, segmentsiz RNA virüsüdür[4] COVID-19 bağlantılı pnömoni vakalarının ilki 31 Aralık 2019 tarihinde Çin'in Wuhan kentinde bildirildi. Enfeksiyonun küresel olarak yayılması ve neden olduğu binlerce ölüm Dünya Sağlık Örgütü'nün 12 Mart 2020'de süreci pandemi ilan etmesine neden oldu. Genelde enfekte hastalar ateş, öksürük, baş ağrısı ve miyalji gibi hafif semptomlar gösterirler.[5]Ciddi COVID-19 enfeksiyonlarında solunum sıkıntısı, nefes darlığı, takipne izlenir ve bu enfeksiyon ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), sepsis ve çoklu organ yetmezliğine kadar ilerleyerek hasta sağ kalımını olumsuz etkiler.[5]

Virüsün konak hücreye girişi IL-1, IL-6 ve TNFα gibi inflamatuar sitokinlerin salınımını tetikler. Bu sitokinlerin kontrolsüz salınımı konak hücrede hasara neden olabilecek sitokin salınım sendromuna yol açar. İnflamatuar sitokinlerden IL-6 düzey yüksekliğinin ciddi enfeksiyon ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[6]Bu nedenle sitokin salınım sendromu gelişmiş ağır COVID-19 enfeksiyonlarında selektif sitokin inhibe edici ajanların kullanımı bir tedavi seçeneği olmuştur. IL-6 blokajı yapan tocilizumab da bu amaçla COVID-19 tedavisinde kullanılmaktadır. Ağır COVID-19 hastalarında tocilizumab tedavisinin klinik seyirde ve solunum fonksiyonlarında iyileşme, mekanik ventilasyon süresinde kısalma ve hasta sağ kalımında artış yaptığını gösteren gözlemsel çalışmalar mevcuttur.[7–9] Bunun yanında tocilizumab tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği prospektif randomize kontrollü çalışmada tocilizumabın standart tedaviye üstünlük sağlamadığı gösterilmiştir.[10] Çok merkezli randomize kontrollü faz 3 çalışmasında orta ciddiyetteki COVID-19 hastalarında standart tedaviye tocilizumab eklenmesi desteklenmez iken ağır COVID-19 hastalarında kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.[11] Günümüzde COVID-19

ilişkili sitokin salınım sendromu varlığında klinik olarak ağır seyreden vakalarda tocilizumab tedavisinin etkinliği net değildir.

Çalışmamızda sitokin salınım sendromu varlığında ağır seyreden COVID-19 hastalarında standart tedaviye tocilizumab eklenmesinin klinik durum ve sağ kalım üzerine etkilerini, tocilizumaba bağlı ortaya çıkabilecek komplikasyonları araştırmayı hedefledik.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 COVID-19

2.1.1 TANIM

Severe acute respiratuar syndrome coronavirus-2(SARS-CoV-2) konağın solunum yolundan damlacık yoluyla bulaşan ve konakta asemptomatikten kritik hastalık seviyesine değişen kliniklerde enfeksiyona neden olan coronaviridae familyası, betacoronavirus soyundan, nidovirales takımına ait zarflı, segmentsiz RNA (Ribonükleik asit) virüsüdür.[4]

2.1.2 EPİDEMİYOLOJİ

SARS-CoV-2 bağlantılı pnömoni vakalarının ilki 31 Aralık 2019 tarihinde Çin'in Wuhan kentinde bildirildi. SARS-CoV-2'nin küresel olarak yayılması ve hastalığın neden olduğu binlerce ölüm Dünya Sağlık Örgütü'nün 11 Mart 2020'de süreci pandemi ilan etmesine neden oldu.[12]

Dünya Sağlık Örgütü'nün son verilerine göre dünya genelinde onaylanmış COVID-19 vakalarının sayısı Ocak 2022 itibariyle 290.959.019, COVID-19'a bağlı ölenlerin sayısı ise 5.446.753 olarak açıklandı [13]. Ülkemizde COVID-19'a bağlı ilk vaka 11 Mart 2020 de bildirilmiş olup aktif mücadele halen devam etmektedir. Ülkemizde 13 Ocak 2021 tarihinde başlayan aşılama çalışmaları halen sürmektedir [14]. Ocak 2022 itibariyle toplumun %61'i tam aşılanmıştır. Dünya genelinde 2022 başına kadar 8,6 milyar doz aşı yapılmıştır [13].

SARS-CoV-2'nin kişiden kişiye yayılması çoğunlukla influenza yayılımına benzer şekilde damlacık yoluyla gerçekleşir. Enfeksiyonu olan bir kişi öksürdüğünde veya hapşırdığında solunum salgılarından salınan virüs, mukozalarla doğrudan temas ederse başka bir kişiye bulaşabilir[15]. SARS-CoV-2 dışkı, kan ve oküler sekresyonlar dahil olmak üzere solunum dışı örneklerde de tespit edilmiştir. Ancak bu bölgelerin hastalığın bulaşındaki rolü belirsizdir[16]. Özellikle bazı yayınlarda viral RNA üst solunum yolundaki örneklerden saptanamadıktan sonra bile dışkı örneklerinden SARS-CoV-2 RNA'sının saptandığı tanımlanmıştır [17].

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda bulaşma virüsü taşıyan bir kişiyle temasın süresine, önleyici tedbirlerin kullanımına ve taşıyıcıya ait solunum sekresyonlarındaki virüs miktarı gibi bireysel faktörlere göre değişiklik göstermektedir[18].Bulaş konusunda hala cevaplanması gereken bilinmeyenler bulunmaktadır. Bunlar kuluçka dönemi ve bulaş süresi, virüs yükü, asemptomatik vakaların insidansı ve bulaştırıcılıkları, damlacık yolu dışında bulaşma yolları ve etkenin dış ortamda enfektifliğini sürdürme süresidir[19]. Dünya Sağlık Örgütü'nün raporlarında ortalama kuluçka süresinin 4-5 gün olduğu ancak 14 güne kadar uzayabildiği bildirilmiştir[20]. İnkübasyon süresiyle ilgili yapılan son çalışmalarda ortalama 5,1 gün olduğunu gösterilmiştir[21].

SARS-CoV-2 enfeksiyonlu bir kişinin enfeksiyonu başkalarına bulaştırabileceği kesin aralık belirsizdir. Hastalığı bulaştırma potansiyeli semptomların gelişmesinden önce başlar ve hastalığın seyrinin erken dönemlerinde en yüksek düzeyde izlenir. Daha sonra bulaşma riski azalır. 7-10 günlük hastalıktan sonra bulaş, özellikle enfeksiyonu ciddi olmayan, bağışıklığı yeterli olan hastalarda olası değildir.

2.1.3 ETKEN

Koronavirüsler(CoV) doğada bulunan, insan ve hayvanlarda hastalık oluşturabilen geniş bir virüs ailesidir. Orthocoronavirinae alt ailesine ait tek zincirli, pozitif polariteli, zarfsız ve segmentsiz RNA virüsleridir. Alfa, beta, gama ve delta olmak

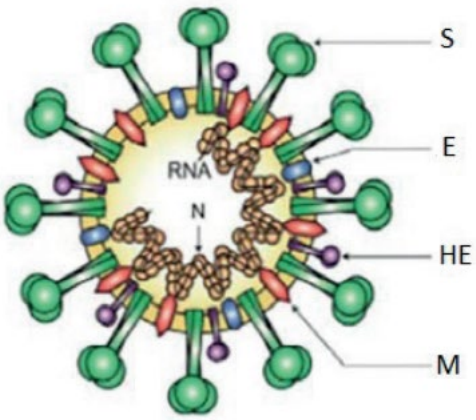
üzere 4 ana cins bulunmaktadır. Alfa ve beta cinsleri memelileri enfekte edebilirken insanlarda solunum yolu enfeksiyonlarına ve hayvanlarda enteritlere neden olmaktadır. Gama ve delta cinsleri kuşları enfekte etme eğilimindedir [22].

Tablo 1:Koronavirüs Ailesi Üyeleri

KORONAVİRÜS AİLESİ ÜYELERİ	
Alfakoronavirüs	İnsan CoV-299E, insan CoV-NL63, miniopterus yarasa koronavirüs HKU8,porcine epidemik diyare virüs, rhinolophus yarasa coronavirüs
Betacoronavirüs	SARS-CoV, SARS-CoV-2, MERS-CoV, insan CoV-OC43, Betacoronavirüs 1,Mürin koronavirüs
Gamakoronavirüs	Enfeksiyöz bornşit virüsü (IBV), beluga whale koronavirüs sw1
Deltacoronavirüs	Bulbul koronavirüs HKU11, porcine koronavirüs HCU15

Viral zarfta yer alan dört adet yapısal protein koronavirüsün dış yapısını oluşturmakta ve RNA'yı korumaktadır. Bu proteinler viriyonun birleşmesi ve enfeksiyonun başlaması için gereklidirler. Bunlar spike protein, m proteini, e proteini ve hemaglütinin esteraz proteinidir[23]. Spike proteini virüsün yüzeyinde belirgin dikensi yapılar oluşturarak taç şeklinde yapı kazanmasını ve koronavirüs olarak adlandırılmasını sağlamıştır. SARS-CoV-2 konakçı hücreye girmek için bu proteini kullanır. S proteini konakçı hücreye girerken SARS-CoV ile benzer şekilde ACE-2(Anjiyotensin converting enzyme) reseptörüne bağlanmaktadır[24]. M proteini membranın kavsini arttırır. E proteini virüsün birleşmesi, salınımı ve viral patogenezde

rol oynar[25]. Hemaglütinin esteraz proteini virüsün sialik asit içeren reseptörlere tutunmasında etkilidir[23].



Şekil 1: SARS-CoV-2 virüsü ve yapısal proteinleri, S spike proteini, E harfi E proteinini M harfi M proteinini ve HE hemaglütinin esteraz proteinini ifade etmektedir[26]

SARS-CoV-2 ile SARS-CoV arasında %79 oranında, MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Virus) ile %59 oranında benzerlik saptanmıştır. Ancak reseptör bağlayan gen bölgesinin yapısı SARS-CoV'un yapısına çok benzer. Virüsün hücre girişi için aynı reseptörü, ACE-2'yi kullandığı gösterilmiştir[27].

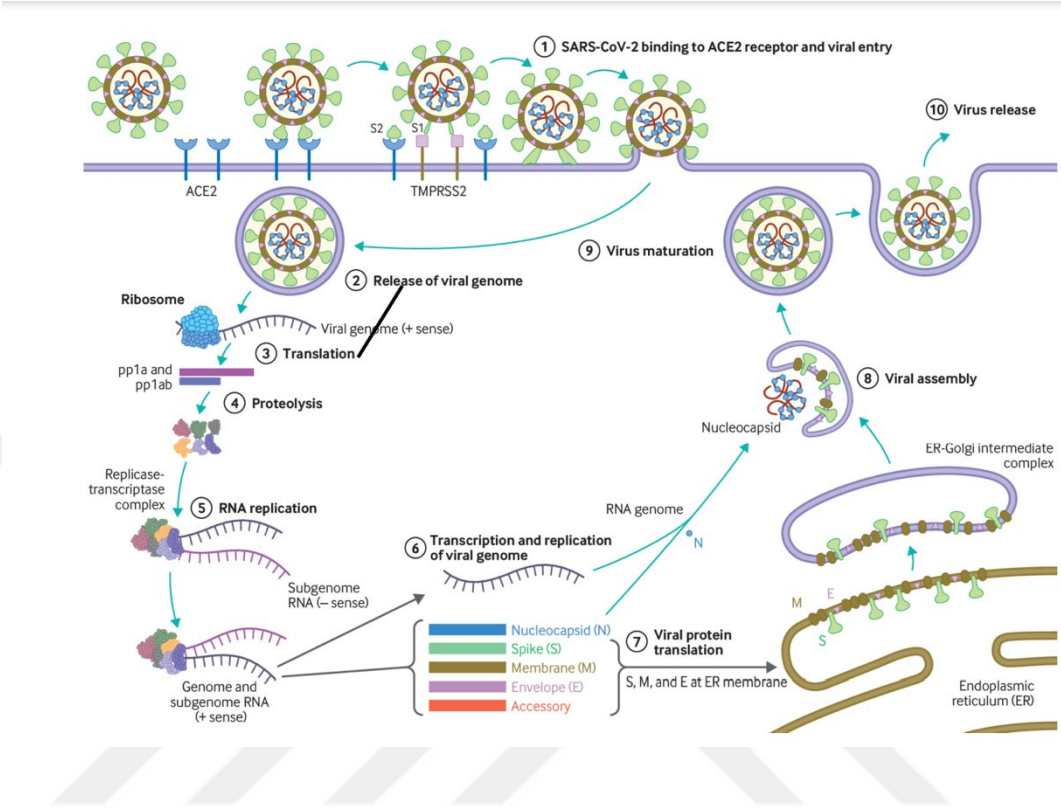
2.1.4 PATOFİZYOLOJİ

SARS-CoV-2'nin hücreye girişi konak hücre yüzeyindeki ACE-2 reseptörleri aracılığıyla olur. Akciğer hücrelerinde virüsün replikasyonu ve salınımı ateş, miyalji, baş ağrısı ve solunumsal semptomlar gibi nonspesifik şikayetlerin oluşumunda etkilidir. Deneysel bir hamster modelinde virüsün olfaktör epitel hücrelerinde geçici hasar yaparak olfaktör disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir[28]. Bu COVID-19'da

sıklıkla görülen geçici koku ve tat kaybını da açıklamaktadır. ACE-2 reseptörlerinin değişik dokulardaki dağılımı enfeksiyonun geliştiği bölgeleri ve semptomları da açıklamaktadır. Örneğin ACE-2 reseptörleri barsak epitel hücreleri, böbrek ve kan damarlarındaki endotel hücrelerinde de bulunur bu da COVID-19'a bağlı gastrointestinal semptomları ve kardiyovasküler komplikasyonları açıklamaktadır. COVID-19 nedeniyle ölen hastalara yapılan otopsilerde akciğer, kalp, böbrek ve karaciğerde lenfositik endolit ile beraber karaciğer nekrozu ve miyokard infarktüsü tespit edilmiştir. Bu bulgular virüsün SARS-CoV-1 ve influenzada olduğu gibi birçok organı doğrudan etkilediğini göstermektedir [28].

Virüsün yüzeyinde yer alan S proteini hedef hücreye girişte etkilidir. Bu Spike proteini hedef hücre yüzeyindeki ACE-2 reseptörü ile etkileşerek bir serin proteaz olan TMPRSS-2 (Transmembrane Serin Protease)'yi aktive eder ve bu enzim aracılığıyla konak hücre ve virüs yüzeyi arasında füzyon gerçekleşir. Böylece virüs genomu hücre içine aktarılmış olur[29]. Daha sonra viral RNA replikasyon için hücre çekirdeğine geçer. Viral mRNA (Messenger Ribonucleic Acid) viral proteinler yapmak için kullanılır. Oluşturulan viral partiküller ve bunların matürasyonu sonrası virüsün yayılımı da gerçekleşmiş olur.

SARS-CoV-2 hücre yüzeyindeki, örneğin pnömositlerdeki ACE-2 reseptörüne ve onun alt ünitesi toll like reseptörlere bağlandığında bir dizi patofizyolojik mekanizma gelişir. Virüs genomu replike olurken konağın immün sistemi de aktive olarak inflamatuar hücrelerin sentezini uyarır, daha sonra bu hücreler aracılığıyla proinflamatuar sitkoinlerin salınımı uyarılır. Devamlı viral replikasyon devamlı immün sistemin uyarılmasına bu da artmış inflamatuar yanıta neden olmaktadır. Bu kontrolsüz immün yanıt konakta ölümcül hasara neden olabilmektedir[30]. Virüs özellikle ACE-2 reseptörlerinin yoğun olarak bulunduğu apikal akciğer dokusunun epiteline ve alveolar epitele zarar vermektedir. SARS-CoV-2 ye karşı bu bölgede doğal immün yanıtı oluşturan elemanlar epitelyal hücreler, dentritik hücreler ve alveolar makrofajlardır. Bu hücreler tarafından T hücrelerine antijen sunumu gerçekleşir ve T hücre aracılı immün yanıt da devreye girer[31,32].



Şekil 2: SARS-Şekil 2: SARS-CoV-2'nin hücre içine girişi, replikasyonu ve salınımıCoV-2'nin hücre içine girişi, replikasyonu ve salınımı[28]

2.1.5 KLİNİK SEYİR

COVID-19 ile enfekte olan hastalar asemptomatik (%17,9 ila %33,3) olabilir veya nefes darlığı olmaksızın ateş, öksürük, miyalji ve baş ağrısı semptomları gösterebilir. Genç nüfusta yürütülen çalışmalarda asemptomatik hastaların oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur[33,34]. Genellikle hafiften orta dereceye değişen bir hastalık tablosu izlenir[35]. Öksürük, kas ağrısı ve baş ağrısı en sık bildirilen semptomlardandır. Bunun yanında hapşırma, burun tıkanıklığı gibi hafif üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile de karşılaşılabilir[36]. Hastalığın erken dönemlerinde ve yaşlı hastalarda ateş her zaman görülmeyebilir.

Hastaların klinik semptomları ve görüntülemeleri arasında uyumsuzluk olabilir. Çin'de 24 asemptomatik hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %50 sinde gelişlerinde, toraks bt taramasında bilateral buzlu cam opasitelerin olduğu tutulum izlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 5 hastada daha sonra COVID-19 için tipik veya atipik semptomlar ve düşük dereceli ateş geliştiği görülmüştür[33].Bu da bize asemptomatik olan hastaların preseptomatik dönemde olduğunu, ilerleyen günlerde semptomların gelişebileceğini gösterir. Yapılan bir başka çalışmada semptomların başlangıcının ilk pozitif PCR (Polymerase Chain Reaction) testinden ortalama 4 gün sonra meydana geldiğini gösterilmiştir[37].

38 COVID-19 çalışmasının dahil edildiği bir meta-analizde solunum sıkıntısı gelişen hasta insidansı %19,5 olarak bulunmuştur. Hastalarda en çok izlenen semptomları ateş, yorgunluk, öksürük, kas ağrısı, göğüste sıkışma hissi, nefes darlığı ve solunum sıkıntısı oluşturmuştur. Daha nadir olarak bulantı, kusma, baş ağrısı, ishal ve karın ağrısı görülmüştür. Yine bu çalışmada hastaların %75'inde bilateral akciğer tutulumu tespit edilmiştir[38]. Başka bir çalışmada hastaların %10'u solunum semptomu ve ateş olmaksızın gastrointestinal şikayetlerle başvurmuştur[39]. Cilt ve göz akciğer dışında tutulan diğer dokulardandır. İtalya'da yapılan bir çalışmada hastaların %20'sinde kutanöz belirtiler bildirilmiştir[40].

COVID-19 hastalarında tat ve koku alma bozuklukları da sık görülür. Koku bozukluklarının mekanizması olfaktör epitel hücre hasarı ile ilişkilidir. Olfaktör epitelin, virüsün hücreye girişine yardımcı moleküller salgılayan non-nöral hücrelerinin enfekte olmasının direk ya da indirek olarak COVID-19 enfeksiyonundaki koku kaybından sorumlu olabileceği gösterilmiştir[41]. İtalya'da 202 COVID-19 enfeksiyonu geçiren hasta üzerinde yapılan takiplerde %89'unda koku ve tat kaybının 4 hafta içinde iyiye gittiği ya da tamamen düzeldiğini gösterilmiştir[42].

COVID-19 tromboembolik olaylar ve hiperkoagülabilite ile de ilişkilendirilmiştir. Venöz tromboembolizm, derin ven trombozu ve pulmoner emboli yoğun bakım ünitesinde takip edilen COVID-19 hastalarında %10-%40 gibi oranlarda

izlenmektedir[43–45]. Özellikle yüksek fibrinojen ve d-dimer düzeyleri artmış trombotik komplikasyonlar ile ilişkilidir[46].

COVID-19 hastalarının bir kısmında solunum yetmezliği, ARDS, çoklu organ yetmezliği ve ölüme kadar gidebilen ciddi hastalık tablosu gelişir. Bu hastalardan yoğun bakım ünitesinde tedavi edilenlerin hasta bağımlı faktörlerden de etkilenmekle beraber mortalitesi %26-%61 arasında iken, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olanlarda ise bu oran %65,7-%94 gibi değerlere ulaşmaktadır[47]. İleri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, akut böbrek yetmezliği olanlarda COVID-19 ilişkili mortalitenin daha fazla olduğu gösterilmiştir[47–49].

2.1.6 LABORATUVAR BULGULARI

COVID-19'a yakalanan hastaların yarısına yakınında azalmış lökosit sayısı, lenfopeni veya trombositopeni izlenir. CRP (C-reactive Protein) değerleri çoğu hastada artmıştır ancak prokalsitonin sıklıkla normal değerlerde seyreder[50]. Ferritin değerlerinde yükseklik de bildirilmiştir[51]. Bütün bu değerler virüsün lenfositlere özellikle de T hücrelere etki ettiğini göstermektedir. Serumda proinflamatuar sitokinlerin yüksekliği ciddi hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Bazı hastalarda karaciğer enzimlerinde, kas kaynaklı enzimlerde ve glikozda artış gösterilmiştir. Karaciğer enzim yüksekliği her zaman karaciğer hasarı olduğunu göstermemektedir. Safra kanalındaki hücrelerin disfonksiyonu veya diğer nedenlerle ilişkili olabilir[52].

Bazı laboratuvar parametreleri şiddetli hastalıkta daha yüksek seyreder. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören COVID-19 hastalarında daha yüksek proinflamatuar sitokinlerin olduğu görülmüştür [4]. Yapılan bir çalışmada şiddetli hastalığı olanlarda lenfopeni ve lökopeninin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada hastalarda en sık görülen anormal laboratuvar bulgusu olarak lenfositopeni izlenmiştir. Trombositopeni, lökopeni ve yüksek CRP değerleri ikinci sıklıkta izlenen

laboratuvar bulgularını oluşturmuştur. Daha az olarak AST (Aspartate Transaminase), ALT (Alanin Transaminase), kreatinin kinaz ve D-dimer düzeylerinde artış izlenmiştir[53].

Şiddetli COVID-19 hastalarında karaciğer fonksiyon bozukluğu belirtileri olduğu izlenmiştir. Bu hastalarda AST, ALT ve billurubin değerlerinde yükselme görülmüştür. Bu yükselme sitokin salınım sendromuna bağlı inflamatuar süreçle ilgili olabileceği gibi kritik hastalığa bağlı karaciğer yetmezliğine bağlı da gelişebilir[54]. Yapılan çalışmalar hepatositlerde de ACE-2 reseptör ekspresyonu olduğunu ancak yapılan patolojik incelemelerde viral enfeksiyonu gösteren inklüzyon cisimciklerinin izlenmediğini göstermiştir[55].

COVID-19 hastalarında CRP yüksekliği de kritik hastalık ve mortalite ile ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada hayatta kalan hastaların median CRP değeri 40 mg/L iken ölen hastalarda 125 mg/L olarak bulunmuştur[53].

Anormal koagülasyon değerleri kötü prognoz göstergesidir. Yüksek d-dimer, fibrin yıkım ürünleri ve PT (Protrombine Time) değerlerinin ölen hastalarda hayatta kalan hastalara göre daha yüksek düzeylerde olduğu bulunmuştur[56].Koagülopatiler ve DİC mortaliteyle yakından ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda 1ug/L ve üzerinde d-dimer yüksekliği mortalite için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur[57].

2.1.7 GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

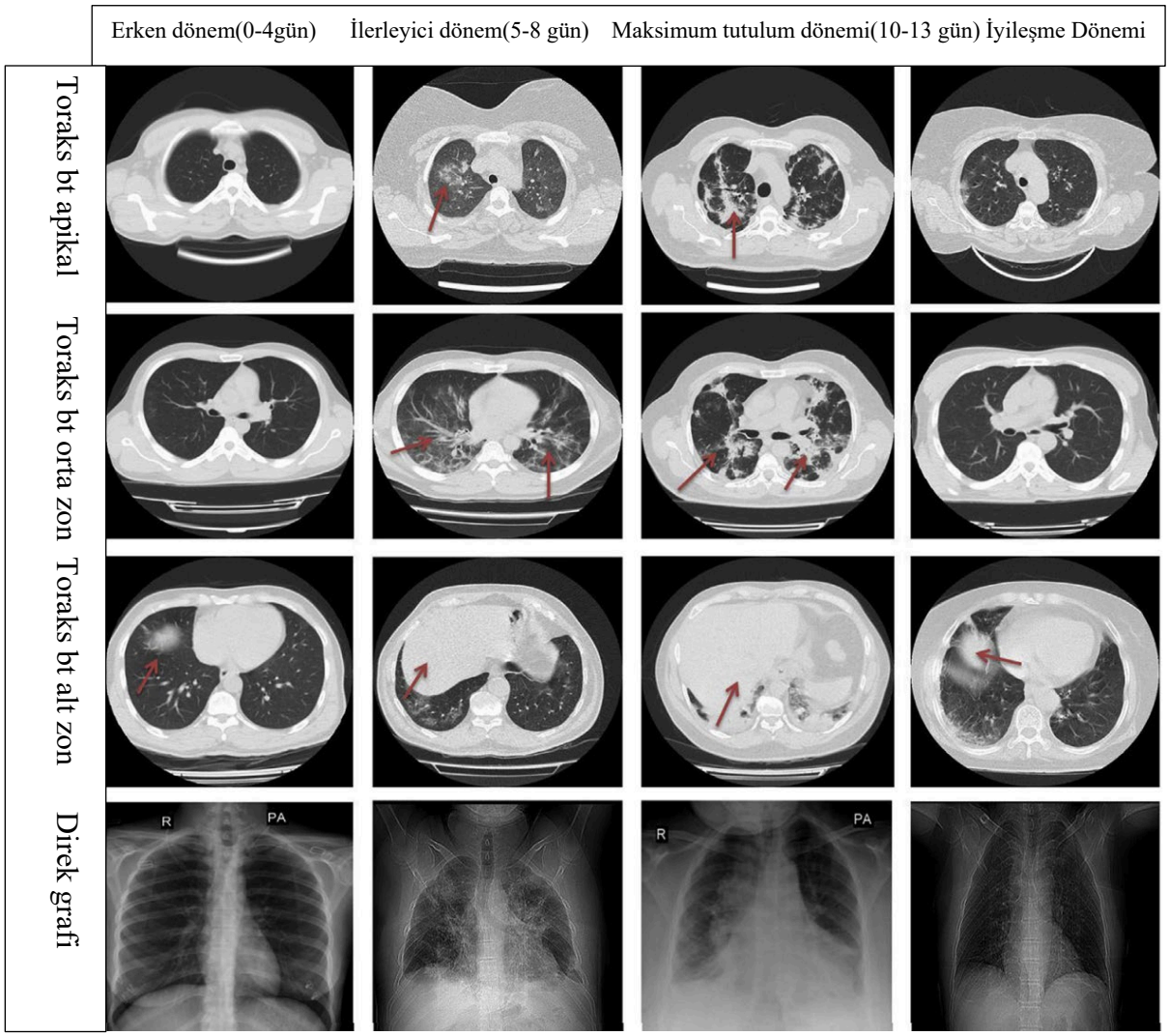
Radyolojik görüntüleme yöntemleri özellikle toraks bilgisayarlı tomografi COVID-19 tanısı konmasında ve hastalık seyrinin takibinde oldukça önemlidir. Özellikle risk taşıyan hastalarda görüntülemede anormal bulguların saptanması ve pnömoni tanısının en kısa sürede konması kritiktir. Akciğer görüntülemesi hastalığın tutulum derecesini ve kritiklik seviyesini belirler. Hastalığın seyrine bağlı olarak pnömoni bir veya daha fazla lobu tutabilir. COVID-19 hastalarının görüntülemelerinde septal kalınlaşma,

plevral efüzyon ve özellikle pozitif basınçla ventilasyona bağlı riskin arttığı pnömotoraks da izlenebilir[58].

Yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarından akciğer görüntülemesinde ciddi derecede patoloji saptananlarda genelde bilateral multipl lobüler tutulum izlenirken, yoğun bakımda takip edilmeyen hastalarda subsegmental konsolidasyon ve bilateral buzlu cam görünümü izlenmiştir[58]. Ciddi enfeksiyonda bilateral buzlu cam opasitelerin olduğu ve beyaz akciğer olarak da adlandırılan akciğerin neredeyse tamamının etkilendiği heterojen konsolidasyonların olduğu bir görünüm izlenir. Bu aşamada ventilasyona katılacak akciğer dokusu kalmayacağından ciddi solunum sıkıntısı ve hipoksi izlenir [59].

Çin' de 81 hasta üzerinde yapılan retrospektif çalışmada toraks BT' de en sık izlenen bulgular buzlu cam görünümü, interlobular septal kalınlaşma, hava bronkogramları ve septal kalınlaşma olarak bulunmuştur. Daha az sıklıkta görülen radyolojik bulgular nodül, kistik değişiklikler, bronşektazi, plevral effüzyon ve lenfadenopati olarak izlenmiştir[60].

Akciğer filmi tanı konması açısından yüksek duyarlılığa sahip değildir. Literatürde COVID-19 açısından akciğer filminin tanısal değeri %30-%60 arasında değişmektedir[61,62]. Özellikle hastalığın erken döneminde buzlu cam görünümü henüz oturmadığı süreçte yetersiz kalabilir. Bu nedenle COVID-19 enfeksiyonu tanısında ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak tercih edilmez. İnce kesit bilgisayarlı toraks tomografisi erken dönem COVID-19 tanısı konmasında daha kullanışlıdır[63]. COVID-19 enfeksiyonunda toraks tomografisinin tanı koymada etkinliğini değerlendiren bir çalışmada toraks bilgisayarlı tomografinin COVID-19 enfeksiyonunu tanıması açısından duyarlılığı %98 iken PCR testinin duyarlılığı %71 olarak bulunmuştur[64].



Şekil 3:Covid-19 hastalarına ait akciğer filmi ve toraks tomografi görüntüleri[52]

2.1.8 TEDAVİ

COVID-19 için henüz etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış spesifik bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır. Potansiyel tedavi ajanı olarak kullanılabilecek ilaçlarla ilgili geniş çaplı araştırmalar devam etmektedir. SARS ve influenzadan edinilen bilgiler antiviral tedavinin erken başlanmasının yararını gösterdiği için antiviral tedavinin mümkün olduğunca erken başlanması önerilmektedir. COVID-19 salgınının başından itibaren ülkemizde ve dünyada antiviral tedavi olarak farklı endikasyonlarda kullanımı olan in

vitro olarak da SARS-CoV-2 ye karşı etkili olduğu gösterilmiş hidroksiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir gibi ilaçlar kullanılmıştır.

2.1.8.1 Hidroksiklorokin

Hidroksiklorokin salgının başında COVID-19 hastalarının tedavisinde tercih edilmiştir. Lupusta immünmodülatör bir ajan olarak tedavide kullanılır. SARS ve mevsimsel koronavirüslere karşı antiviral etkinliği olduğu gösterilmiştir[65]. SARS-CoV-2'nin hücre içine girişi ve replikasyonu pH bağımlı endositoz ve lizozomal füzyon ile gerçekleşir. Hidroksiklorokin zayıf bir bazik ajan olduğundan bu asidik organelleri ve endozomları alkalileştirerek virüsün hücreye girişini ve replikasyonunu engeller. Ayrıca ACE-2 reseptörlerinde yapısal değişiklik yaparak virüs bağlanmasını engeller[66].

Hidroksiklorokinin SARS-CoV-2'ye karşı antiviral aktivitesi salgının erken döneminde in vitro olarak gösterilmiş ve hızla klinik kullanımına başlanmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda faydalı olduğu gösterilse de ilerleyen dönemde yapılan geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalarda tek başına ya da azitromisinle beraber kullanımında fayda sağlamadığı hatta mortaliteyi arttırdığı görülmüştür[67]. Bu çalışmaların ışığında klorokin tedavisinin SARS-CoV-2 enfeksiyonu tedavisinde yeterince güvenilir olmadığı sonucuna varılmıştır. Kardiyomiyopati, retinopati gibi yan etki profili de bu sonucu desteklemektedir. Ülkemizde de güncel tedavi algoritmasında klorokin ya da azitromisin yer almamaktadır[68].

2.1.8.2 Azitromisin

Makrolid gurubundan bir antibiyotik olan azitromisin SARS-CoV-2'ye karşı hidroksiklorokin ile beraber sinerjistik etki oluşturması sebebiyle salgının ilk dönemlerinde yoğun bir şekilde kullanılmıştır[69]. Antimikrobiyal etkinliğinin yanı sıra immünmodülatör etkinliğe de sahiptir[70]. Hidrokisklorokin ile beraber kullanımı onun

sebep olduğu kardiyak yan etkileri tetiklemekte ve proaritmojenik özellik göstermektedir. QT uzaması, buna bağlı taşiaritmiler ve kardiyak ölümlere de neden olabilmektedir[71]. Hidroksiklorokin ile beraber etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda mortalite üzerine olumlu etkisi olmaması nedeniyle rutin tedavide artık tercih edilmemektedir[67]. Ülkemiz COVID-19 güncel tedavi klavuzunda da azitromisin yer almamaktadır.

2.1.8.3 Favipiravir

Favipiravir virüsün insan hücrelerinde replikasyonunda etkili bir enzim olan RNA bağımlı RNA polimerazı inhibe ederek etki gösteren bir nükleozid analoğudur. Etki mekanizması nedeniyle etkinliği RNA virüs enfeksiyonları ile sınırlıdır. İnfluenza enfeksiyonunda pulmoner viral yükü azaltarak ve hava yolundaki TNF alfa (Tumor Necrosis Factor) salınımını azaltarak faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir in-vitro çalışmada favipiravirin de dahil olduğu 7 antiviral ajanın SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı etkinliği değerlendirilmiş ve hücrede viral yükü azalttıkları görülmüştür[72].Favipiravir ve lopinavir-ritonaviri karşılaştıran bir çalışmada favipiravirin viral yükü daha hızlı bir şekilde azalttığı ve radyolojik görüntülemede de daha hızlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir.[73] Çin'de yapılan çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada favipiravirin 7 gün içerisinde hastalarda klinik iyileşme sağladığı, ateş ve öksürük gibi semptomların sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Buna karşın COVID-19 enfeksiyonunda favipiravirin etkinliği ile ilgili yapılan çok merkezli randomize kontrollü çalışmada favipiravirin viral klirensi azaltmadığı hastalık süresini kısaltmadığı gösterilmiştir[74]. Yine favipiravirin etkinliğini değerlendiren bir meta-analizde COVID-19 enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan diğer antiviral ajanlara bir üstünlüğü olmadığı, klinik seyir ve mortalite üzerine anlamlı etkisi olmadığı gösterilmiştir[75]. Bu güncel çalışmaların ışığında favipiravir tedavisinin rutin kullanımı Sağlık Bakanlığı'nın erişkin tedavi algoritmasından kaldırılmış olup klinisyenin kararına bırakılmıştır[76].

2.1.8.4 Lopinavir-Ritonavir

Lopinavir-ritonavir HIV (Human Immundeficiency Virus) tedavisi için FDA (Food and Drug Administration)'dan onay almıştır. 3-kemotripsin benzeri proteaz inhibisyonu yoluyla koronavirüslere karşı in vitro aktivite göstermektedir[77].SARS ve MERS tedavisinde kullanımına ilişkin sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Özellikle ilaç uygulamasının viral replikasyonun pik döneminde yapılması oldukça önemlidir. Daha geç yapılan uygulamaların klinik fayda sağlamadığı gösterilmiştir. Bu ilaçların COVID-19 üzerine etkinliği ile ilgili az sayıda çalışma olduğundan etkinliğini belirlemek güçtür[78].COVID-19 enfeksiyonu olan 4 hastayı içeren bir çalışmada hastaların üçünde pnömoni ile ilişkili semptomlarda iyileşme gösterilmiştir.[79] 134 hastayı içeren bir retrospektif çalışmada lopinavir-ritonavir tedavisinin viral yükün azaltılmasına ve klinik iyileşmeye anlamlı etkisi olmadığı bulunmuştur [80]. Başka bir çalışmada da şiddetli COVID-19 hastalarında tedavi edici etkisi olmadığı gösterilmiştir [81]. Yapılan in vitro ve klinik çalışmalar SARS ve MERS enfeksiyonunda faydalı olduğunu gösterse de SARS-CoV-2 enfeksiyonu üzerine etkisi ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Yan etki profili de ilacın kullanımını sınırlandırmaktadır. En sık bulantı, kusma, ishal, hepatotoksisite ve kalp ileti bozuklukları gibi yan etkilere neden olmaktadır. Hastaların %50 sinde gastrointestinal yan etkilere neden olduğu ve %14 ünün bu nedenle ilaca devam edemediği bulunmuştur.[81] Başka ilaçlarla kombinasyon tedavisi bu yan etkileri şiddetlendirebilir. Ülkemizde lopinavir-ritonavir tedavisinin COVID-19 tedavisinde kullanımı tedavi protokülünde yer almamaktadır.

2.1.8.5 Remdesivir

Antiviral etkinlik gösteren bir nükleotid analoğudur. Virüse karşı viral RNA bağımlı RNA polimeraz aktivitesini azaltarak etki göstermektedir. Remdesivir geniş spektrumlu olup birçok koronavirüs enfeksiyonuna karşı güçlü etkinlik göstermektedir[72].MERS tedavisinde kullanımına ilişkin çalışmalarda viral enfeksiyona bağlı akciğer bulgularını azalttığı gösterilmiştir[82]. Yapılan çalışmalarda

COVID-19 tedavisinde de başarılı olabileceği bildirilmiştir[83]. Orta ve şiddetli COVID-19 enfeksiyonundaki antiviral etkinliği ile ilgili klinik çalışmalar sürmektedir. FDA tarafından COVID-19 tedavisinde kullanımı için Mayıs 2020'de acil kullanım izni verilmiştir. 237 hasta ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada remdesivir tedavisinin COVID-19 enfeksiyonunda istatistiksel olarak anlamlı klinik iyileşme sağlamadığı bulunmuştur.[84] ABD (Amerika Birleşik Devletleri) Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından yapılan bir çalışmada remdesivir tedavisi alan hastaların almayanlara göre hastane yatış sürelerinde kısalma olmuş ancak mortalite açısından anlamlı etkisi olmamıştır[85].

Karaciğer enzimlerinde artış ve nefrotoksik yan etkileri nedeniyle dikkatli kullanımı gerekmektedir. COVID-19 enfeksiyonu için kullanım dozu birinci gün 200mg sonraki günler 100mg olacak şekilde 10 gündür[86]. Ülkemizde klinisyenin seçimi doğrultusunda ruhsat dışı endikasyon ile COVID-19 hastalarında remdesivir tedavisi verilebilmektedir.

2.1.8.6 Konvelesan Plazma

Daha önce enfekte olup iyileşen hastaların antikorlarını içeren plazmasının yeni enfekte olmuş hastalara verilerek bu antikorların alıcıdaki viremiyi baskılaması amaçlanmaktadır. Viremi çoğu enfeksiyonda hastalığın ilk haftasında pik yapar. Hastada genellikle 10-14. günlerde bağışıklık yanıtı gelişir ve virüs klirensi bunu takip eder. Bu nedenle plazma tedavisinin hastalığın erken döneminde uygulanması önerilmektedir. İmmün plazma tedavisinde amaç enfekte hastada virüs nötralizasyonunu sağlamaktır. Bu yüzden tedavi için verilen plazmada yeterli miktarda nötralizan antikor olması gerekmektedir[87].

Plazma bağışı yapacak kişilerin hastalığı geçirdiklerine dair pozitif PCR sonuçlarının bulunması, COVID-19 ilişkili semptomlarının sonlanmasının üzerinden en az 14 gün geçmiş olması, solunum yolundan alınan en az 2 negatif PCR sonucu

olması, erkek veya gebelik öyküsü olmayan kadın donör olması, nötrolizan antikor titresi ölçülebiliyorsa en az 1/160 olması gerekmektedir.

FDA tarafından plazma tedavisi için yayınlanan rehberde plazma tedavisi verilecek hastalara ait bazı kriterler tanımlanmıştır. Bunlar, PCR pozitif Covid-19 enfeksiyonu olması, dispne, satürasyon değerinin 93 ve altında olması, solunum sayısının 30/dk ve üzerinde olması, P/F (Parsiyel oksijen basıncı/fraksiyone oksijen basıncı) oranının 300 ve altında olması ve 24 saat içerisinde akciğerdeki infiltratlarda %50'den fazla artış olmasıdır.

Çin'de ağır COVID-19 hastalarını içeren bir çalışmada standart tedavi ve standart tedavi ile beraber plazma alan hastalar karışılaştırılmış, klinik iyileşme ve 28 günlük sağ kalım açısından anlamlı fark saptanamamış ancak plazma uygulanan hastalarda nazofarengeal sürüntü örneklerinde daha erken viral yük kaybı olduğu tespit edilmiş. COVID-19 ve plazma tedavisiyle ilgili çalışmalar genelde plazma tedavisinin yanında antiviral tedavileri de alan hastalardan oluşan küçük vaka serileridir. Bu nedenle plazma tedavisinin etkinliğini tek başına değerlendirmek için yeterli çalışma bulunmamaktadır.

2.1.8.7 Kortikosteroidler

Kortikosteroidler sahip oldukları antiinflamatuar özellikleri nedeniyle COVID-19 enfeksiyonunda özellikle proinflamatuar dönemde etkilidir. Sağlıklı insanlarda kortikosteroidler antiinflamatuar ve immünmodülatör etkilere sahiptir. Antiinflamatuar sitokin interlökin 10'u arttırarak, T hücrelerinden sitokin salınımını azaltarak, dentritik hücrelerden antijen sunumunu ve sitokin salınımını inhibe ederek ve nötrofil degranülasyonunu inhibe ederek antiinflamatuar ve immünmodülatör etki gösterirler. Günlük 6mg/kg dozunda uygulanan deksametazonun yüksek doz glukokortikoidlere bağlı yan etkilere neden olmadan COVID-19 ile ilişkili immünopatolojiyi baskıladığı öngörülmektedir[88]. İngiltere'de yapılan çok merkezli

RECOVERY çalışmasında deksametazon ve standart bakım alan hastalar karşılaştırılmış ve deksametazon grubunda mortalitenin daha düşük olduğu bulunmuş. Deksametazondan en fazla fayda gören grubun invaziv mekanik ventilatör desteği ihtiyacı olan grup olduğu, bu gurupta mortaliteyi %12 düzeyinde azalttığı, oksijen ihtiyacı olmayan hafif hasta gurubunda ise mortaliteyi arttırdığı görülmüş[89].Gözlemsel 73 çalışmayı içeren bir meta-analizde kortikosteroidlerin sadece ciddi COVID-19 olgularında yararı olduğu gösterilmiş[90]. Dünya Sağlık Örgütü de kortikosteroidlerin kullanımını oda havasında satürasyonu 90 ve altında olan, solunum sayısı dakikada 30 ve üzerinde olan dispne ve solunum sıkıntısı bulguları olan, ARDS, sepsis, septik şok durumundaki ağır-kritik COVID-19 hastalarında önermektedir.

Kortikosteroidler inflamasyonu baskıladıkları için COVID-19 tedavisinde kulanılacakları zaman oldukça önem taşır. Erken dönemde kullanımları viral klirensi azaltabilir, geç dönemde kullanılması ise ARDS tablosundaki bir hastada etkilerinin yetersiz kalmasına neden olabilir. RECOVERY çalışmasında semptomların başlangıcından sonra 7. günde tedavi verilen hastalarda klinik sonuçların daha başarılı olduğu, semptomların başlamasından sonraki 5-7 gün içerisinde (viral faz) steroid kullanılmasının klinik fayda sağlamadığı gösterilmiş.[89]

Dünya Sağlık Örgütü ağır ve kritik hastalarda 6mg oral veya intravenöz deksametazon veya eş değeri kortikosteroid(30-40 mg metil prednizolon)tedavisinin 7-10 gün kullanılmasını önermektedir. Pulse steroid tedavisiyle ilgili 7 olgudan oluşan bir çalışmada hastaların 1 hafta içinde mekanik ventilatörden ayrıldıkları bildirilmiş[91]. Ancak bu konuyla ilgili yeterli sayıda çalışma mevcut değildir. Uzamış kortikosteroid tedavisinin artmış trombotik komplikasyonlar, nöromüsküler zayıflık, miyopati, yorgunluk ve psikiyatrik semptomlara neden olabilir. Bu nedenle COVID-19 enfeksiyonunda kortikosteroidlerin 10 günden uzun süreli kullanımı önerilmemektedir.[92]

COVID-19'da kortikosteroid tedavisi ile ilgili bir meta-analizde kortikosteroid tedavisi alan hastalarda ikincil enfeksiyonların, antibiyotik kullanımının ve sepsis

ataklarının daha sık olduğu görülmüş[93].Yayınlanan bir başka meta-analizin sonucuna göre kortikosteroid tedavisi alan hastalarda ikincil enfeksiyonlar ve pulmoner aspergillosun daha sık görüldüğü tespit edilmiş[90]. Kortikosteroid kullanan hastalarda hiperglisemi ve kan şekeri regülasyonunda bozulma olabilir. Heparinle kullanımı gastrointestinal kanama riskini arttırmaktadır. Yine bu hastalarda pnömotoraks iyileşmesinde gecikme, nöromuskuler blok yapan ajanlara artmış direnç de görülmektedir[94].Kortikosteroidler hipotalamohipofizyer aksı baskıladıkları için doz azaltılarak kesilmeli ve hasta adrenal yetmezlik açısından yakından takip edilmelidir.

2.1.8.8 İL-1 Reseptör Antagonistleri

COVID-19'da izlenen hiperinflamasyon ve buna bağlı gelişecek patolojileri önlemek için kortikosteroidler kullanılabildiği gibi direk hedefe yönelik etki sağlamak amacıyla salınımı artmış sitokinlerin blokajı da tedavi amaçlı kullanılabilir. Bu sitokin blokajı sağlayan ilaçlardan biri de IL-1 blokajı yapan anakinradır. Anakinra esas olarak sepsiste izlenen sitokin fırtınası ve ona bağlı gelişen doku hasarını önlemek amacıyla kullanılmıştır[95]. Aynı zamanda anakinra otoimmün, inflamatuar hastalıklar ve malignitelere bağlı gelişen sitokin fırtınasında da başarıyla kullanılmıştır.[96–98] COVID-19'da da anakinranın etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir retrospektif kohort çalışmasında anakinra ve standart tedavi alan hasta gurubu karşılaştırlmış, anakinra alan hastalarda yoğun bakım yatışlarında, ciddi yan etkiler göstermeksizin, invaziv mekanik ventilatör ihtiyacı ve mortalitede azalma olduğu gösterilmiş.[99] COVID-19 nedeniyle yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan Covid-19 hastalarında yapılan prospektif bir kohort çalışmasında anakinra alan hastalarla standart bakım alan hastalar karşılaştırılmış ateş, beyaz küre, ferritin, prokalsitonin ve billurubin değerlerinde anakinra grubunda düşüş olurken mekanik ventilasyon ihtiyacı ve yoğun bakım yatış süresi açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamış.[100]Başka bir çalışmada orta-şiddetli COVID-19 semptomları olan 5 COVID-19 hastasına erken dönem yüksek doz anakinra tedavisi verilmiş, hastaların tamamında oksijen ihtiyacında azalma, sistemik inflamasyon bulgularının gerilediği

ve radyolojik bulgularda da iyileşme olduğu gözlenmiş. Hastalarda ikincil enfeksiyonlar izlenmemiş. [101] Yapılan çalışmalar özellikle kritik hastalık grubundaki şiddetli semptomları olan hastalarda anakinra tedavisinin erken kullanımının klinik semptomları düzelttiği yönündedir.

2.2 SİTOKİN SALINIM SENDROMU

Sitokin salınım sendromu ya da sitokin fırtınası olarak da adlandırılabilen süreç aslında çeşitli hastalıklarda ortaya çıkan hiperinflamatuar bir süreçtir. Bu hiperinflamatuar süreç MAS (makrofaj aktivasyon sendromu) ya da HLH (hemofagositik lenfohistiyositoz) olarak da karşımıza çıkan ve sıklıkla romatolojik hastalıkların seyrinde görülen bir kliniktir. Bu tablo maligniteler, enfeksiyonlar ve bazı metabolik hastalıklarda da izlenir. İmmün sistemin aşırı aktivasyonuyla sekonder organ ve dokularda yıkıma neden olarak hayatı tehdit edici olabilir. Enfeksiyonlar bu süreçte sık görülen tetikleyicidir. Bu hastalarda makrofajların, NK (Natural Killer) hücrelerin ve sitotoksik T lenfositlerin sürekli aktivasyonu aşırı sitokin üretimiyle beraber çoklu organ yetmezliğe hatta ölüme neden olabilir. Koronavirüs enfeksiyonu sırasında görülen sitokin fırtınasında da hemofagositik lenfohistiyositozdakine benzer aynı zamanda da farklı laboratuvar ve klinik bulgularla ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular COVID-19'un seyrinde görülen MAS tablosunun HLH veya romatizmal hastalıklarda izlenen MAS tablosu ile benzer olsa da klasik HLH bulgularının birçoğunun bu hastalarda gelişmeyebileceği yönündedir. HLH hastalarında karaciğer enzimlerinde artış, LDH artışı, billurubin seviyelerinde artış, karaciğer fonsiyon bozukluğu, splenomegali, DİC (Dissemine İntravascular Coagulation) tablosu ve koagülasyon anormallikleri izlenir. Hastalarda aynı zamanda nörolojik bulgular da izlenebilir. Kardiyak tutulum ve buna bağlı hipotansiyon görülebilir. Deri tutulumu da gözlenen bulgulardandır. Diğer HLH sendromlarından farklı olarak COVID-19 hastalarında organomegali izlenmez. İnravasküler koagülopati COVID-19 hastalarında da izlenir ancak DİC diğer HLH hastalarında

görüldüğü kadar sık değildir. Bu nedenle diğer hastalıkların tanısında kullanılan skor ya da kriterler COVID-19 enfeksiyonu ilişkili tabloyu açıklamakta yeterli değildir. COVID-19 hastalarında artmış viral yük T hücre hiperaktivasyonuna neden olmakta bu da artmış sitokin salınımı ile sonuçlanmaktadır. Enfeksiyonun primer odağı akciğerdir. Genelde akciğere lokalize koagülopatiler izlenir, oluşan fibrin ve buna bağlı yıkım ürünleri d-dimer değerlerinde yükselmeye neden olur. Bu nedenle d-dimer yüksekliği erken laboratuvar parametrelerindendir. HLH tablolarında olduğu gibi koronavirüsün neden olduğu SARS ve MERS tablolarında da hemofagositoz izlenmiştir[102]. COVID ile ilgili çalışmalarda henüz bu bulguya rastlanmamıştır.[103]

Enfeksiyöz hastalıklara bağlı ortaya çıkan sitokin fırtınası çoğunlukla bölgesel bir enfeksiyon alanından kan yoluyla tüm vücuda yayılır. SARS ve MERS gibi koronavirüse bağlı pnömonilerde hızlı bir virüs replikasyonu, artmış inflamatuar hücre infiltrasyonu ve artan sitokinlere bağlı gelişen sitokin salınım sendromu ile akut akciğer hasarı, ARDS tablosu ve ölüme kadar gidebilen klinik tablolar izlenir.[104] Artmış sitokinlere bağlı vasküler permeabilite artışı alveollerde inflamatuar eksüdatif birikime neden olarak gaz alışverişini engeller ve hastalık seyrinde görülen dispne ve solunum yetmezliği tablosuna neden olur. Covid-19 ilişkili sitokin fırtınasında IL-1, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL12, TNFα, FGF (Fibroblast Growth Factor) gibi inflamatuar sitokinlerin seviyesinde artış olduğu gösterilmiş. Özellikle ciddi seyirli COVID-19 olgularında IL-2, IL-7, IL-10 ve TNFα seviyelerinin daha yüksek olduğu, IL-6 seviyelerinin kritik ve kritik olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık göstermediği bulunmuş.[4] Çin'de yapılan bir retrospektif kohort çalışmasında İL-6 seviyelerinin kritik hastalarda daha yüksek olduğu bulunmuş. 54Bir başka çalışmada COVID-19 hastalarında IL-6 yüksekliği ile mortalite arasında anlamlı ilişki olduğu bulunmuş. 49 Artan IL-6 seviyelerinin sitokin salınım sendromunda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Virüsün akciğer hasarı oluşum mekanizması olarak toll like reseptörlere bağlanması ile kaspaz 1 tarafından parçalanan pro-IL-1β'nın aktif IL-1β haline dönüşerek akciğerde inflamasyon ve fibrozise neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. [107] Kritik COVID-19 hastalarında aynı zamanda sedimentasyon

ve CRP değerlerinde de artış görülür. Bütün bu bulgular COVID-19'da izlenen sitokin fırtınası ile yakından ilişkilidir.

SARS ve MERS enfeksiyonlarının seyri sırasında IFN (Interferon)' lerin gecikmiş salınımı enfeksiyonun erken evrelerinde virüse immün yanıtı geciktirir. Sonrasında hızla artan sitokin ve kemokinler nötrofil ve makrofajlar gibi birçok immün hücreyi enfeksiyon bölgesine çeker, bu hücrelerden salınan sitokinler de vasküler geçirgenliği arttırarak hücresel elemanların ve eksudanın alveollerde birikmesine neden olur, bu da hastalığın şiddetini arttırır. Sitokin fsalınım sendromu ile ilişkili alveolar hasara neden olan bir diğer faktör sitokin yanıtının alveolar epitel hücrelerinde ve pulmoner vasküler bariyerde apoptoza neden olarak alveolar ödem oluşturmasıdır.

COVID-19 nedeniyle ölen hastalarda yürütülen otopsi çalışmalarında diğer sitokin salınım sendromu ilişkili hastalıklardan farklı olarak sekonder lenfoid dokularda harabiyet izlenmiş. Bu COVID-19 hastalarında izlenen lenfositopeniyi de açıklamaktadır. Özellikle ciddi COVID-19 hastalarında CD8 T hücrelerin ve NK hücrelerin sayısında azalma, CD8 hücrelerin sitotoksik komponentlerinde artış tespit edilmiş. COVID-19 nedeniyle yoğun bakımda takip edilen kritik hastalarda yüksek inflamatuar sitokin seviyelerinin ARDS, hiperkoagülasyon, DİC, tromboz, trombositopeni, ekstremite gangrenleri gibi klinik bulgularla yakın ilişkilidir. Bu nedenle sitokin fırtınasının akciğer bulguları gibi diğer ölümcül komplikasyonlarla da ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada kritik COVID-19 hastalarında sistemik hiperinflamasyon bulgularının olduğu görülmüş. Bu nedenle COVID-19'a bağlı ölüm oranlarını düşürmek için sitokin fırtınasını kontrol altına alacak antisitokin tedavi büyük önem taşımaktadır.[108]

Sağlık bakanlığının yayınladığı COVID-19 tedavi kılavuzunda da sitokin salınım sendromu tanısı koydurucu birtakım bulgular belirtilmiştir. Bunlar devam eden dirençli ateş, devamlı yüksek seyreden ve artmaya devam eden CRP, normalin üst sınırlarının üzerinde olan ve artmaya devam eden ferritin (>700 mcg/L), d-dimer yüksekliği, lenfopeni, trombositopeni ve nötrofili, ast, alt, ldh değerlerinde artış, eşlik

eden sekonder enfeksiyonun olmadığının negatif kültür sonuçları ve normal prokalsitonin değerleri ile gösterilmiş olmasıdır. Diğer MAS sendromlarından farklı olarak hipofibrinojenemi geç dönemde izlenebilir. Trigliserit artışı da klasik MAS sendromlarından farklı olarak izlenmeyebilir. Bu parametrelerin ardışık ölçümleri ile CRP, d-dimer ve ferritin değerinde artış veya lenfosit, trombosit sayısındaki azalma mutlaka dikkatle izlenmeli prokalsitonin değerlerinde de artış yoksa sitokin salınım sendromu tanısı ile antisitokin tedavinin başlanması gerekmektedir.[109]

COVID-19 seyrinde sitokin salınım sendromu erken tanı konup tedavi başlanılması gereken bir komplikasyondur. Erken tedavi başlanmadığında gelişen sitokin salınım sendromunu ve ona bağlı gelişecek komplikasyonları tedavi etmek oldukça güç hatta imkansız hale gelebilmektedir.[109]

2.3 TOCİLİZUMAB

SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında, virüs alveolar epitele bağlandığında hem doğal hem kazanılmış immün yanıtı aktive ederek yüksek miktarda sitokin salınımına neden olur. Bu sitokinlerin sitokin fırtınası oluşmasında en etkili olanlarından biri de IL-6'dır. IL-6 sitokin ağının önemli bir elemanıdır ve akut inflamasyonda merkezi bir rol oynar[110]. Birden fazla fonksiyonu olan bir sitokindir. Metabolizma üzerine, immün sistem hücrelerinin farklılaşması üzerine etkileri vardır. Proinflamatuar ve anti-inflamatuar etkileri bulunur. Çeşitli hastalıkların patogenezinde de etkili olduğu gösterilmiştir[111].

IL-6 stromal hücrelerin neredeyse tamamında ve B lenfosit, T lenfosit, makrofaj, monosit, dentritik hücre, mast hücresi gibi immün hücrelerde, lenfosittik olmayan fibroblast, endotel hücresi, keratinosit, glomeruler mezengiyal hücre, tümör hücreleri tarafından üretilebilir.[112] Enfeksiyöz inflamasyonun erken döneminde TLR (Toll Like Receptor) tarafından uyarılmaları yoluyla makrofaj ve monositlerden sentezlenir. Yanık gibi non-enfeksiyöz inflamasyon durumlarında ise alandaki hücrelerden TLR

aracılığıyla sentezlenebilir. Bu akut IL-6 üretimi çeşitli hücre gruplarını harekete geçirerek konak savunmasında önemli rol oynar.

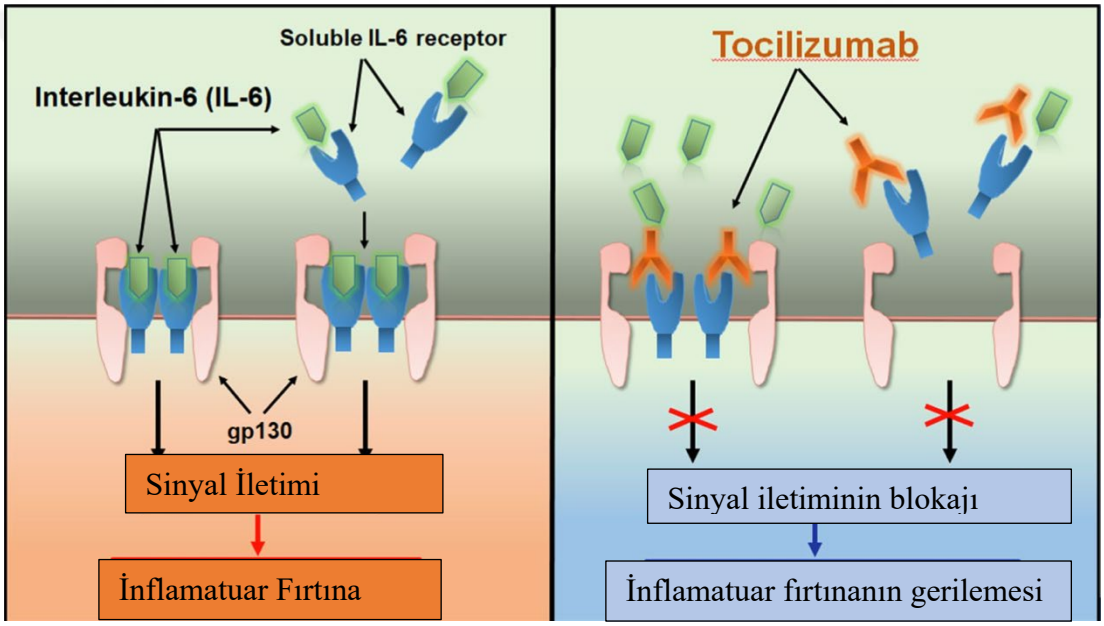
IL-6 sinyal iletiminde 3 ana yolak vardır. Klasik yolakta IL-6 önce reseptörü ile birleştikten sonra oluşturdukları kompleks daha sonrasında transmembran glikoprotein 130'a bağlanarak hücre içi sinyal iletimini başlatır. Bu iletim hücre içinde gen ekspresyonunu tetikler. İL-6 reseptörü sadece hücre yüzeyinde değil çözünebilir formda da bulunur.

IL-6 T lenfosit çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlar. Özellikle immatür hücrelerin sitotoksik T lenfosit yönünde farklılaşmasında etkilidir. Düzenleyici T hücrelerin (T regülatuar) aktivitesini inhibe ederek hücrenin ve vücudun kendisine zarar veren proinflamatuar CD4 T hücre yanıtı oluşmasına neden olur. B lenfositlerin çoğalmasını ve farklılaşmasını uyararak antikor üretimini tetikler. Özellikle B lenfositler antijen tarafından uyarıldıklarında farklılaşıp IgM, IgG ve IgA gibi antikorların salınımı için IL-6 gerekmektedir. IL-6 aynı zamanda hepatositlerden CRP gibi akut faz reaktanlarının salınımını uyarır. Diğer sitokinlerle beraber kemik iliğinden kök hücre sentezini de uyarır.

Hipergamaglobulinemi, miyokardiyal miksoma, mesane kanseri, kronik romatoid artrit, koroner ateroskleroz, miyokardiyal iskemi, konjestif kalp yetmezliği ve hipertansiyon gibi patolojilerde de IL-6 seviyelerinin yüksek olduğu gösterilmiş.[113–115]

Klasik IL-6 sinyal ileti yolağı IL-6 reseptörü bulunduran makrofaj, nötrofil ve T hücreleri gibi hücrelerle sınırlıdır. IL-6 ve IL6 reseptörü etkileştikten sonra glikopreotein130'a bağlanarak onda yapısal değişiklik oluşturur böylece uyarının hücre içindeki diğer yolaklara iletimi sağlanmış olur. Tocilizumab rekombinant monoklonal IL-6 reseptör antikorudur. IL-6'nın hem membranda yer alan hem de çözünebilir reseptörüne bağlanarak sinyal iletimini inhibe eder. Primer olarak romatoid artrit, juvenil idiopatik artrit gibi romatolojik hastalıkların tedavisinde

kullanılır.[116,117] Tocilizumabın sitokin salınım sendormu gelişen hastalarda da etkili olduğu gösterilmiştir.[118] Romatoid artritte önerilen dozu intravenöz 8mg/kg'dır. Her 4 haftada bir uygulanması önerilmektedir. Ağustos 2017'de FDA tocilizumabın CAR-T (Chimeric Antigen Receptor-T) immünoterapisi ilişkili sitokin salınım sendromunda kullanımını onaylamıştır.[119]



Şekil 4:Tocilizumabın etki mekanizması[120]

COVID-19 ilişkili sitokin sitokin salınım sendromunda steroid tedavisine rağmen klinik semptomları düzelmeyen hastalarda tocilizumab tedavisinin yararlı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. 21 COVID-19 hastası üzerinde yapılan bir çalışmada tocilizumab tedavisi alan hastaların %91'inde solunum fonksiyonlarında düzelme, klinik iyileşme ve hastanede yatış süresinde kısalma olduğu gösterilmiş.[121] İtalya'da 100 COVID-19 hastasının dahil edildiği prospektif bir çalışmada hastaların %58'inde klinik durumunda ve solunumsal durumunda iyileşme izlenmiş.[122]COVID-

19 hastalarının dahil edildiği tek merkezli gözlemsel bir çalışmada hastalar standart bakım alanlar ve standart bakımla beraber tocilizumab alanlar karşılaştırılmış, tocilizumab alan grupta klinik sonuçların daha başarılı olduğu görülmüş.[6] COVID-19 hastalarında tocilizumab tedavisiyle ilgili olumlu sonuçlar gösteren çalışmalar olmakla beraber steroidler gibi standart tedavilere üstünlüğünün olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. [2,10]

Sağlık bakanlığı da sitokin salınım sendromu bulguları gelişmiş ve glikokortikoid tedaviye yanıt alınamayan ya da hızlı ilerleyen sitokin salınım sendromu bulguları olan hastalarda tocilizumab tedavisini öneriyor. Tocilizumabın 8mg/kg dozunda (en fazla 800mg) kullanımı öneriliyor. Hastaların kliniğinin ciddiyetine göre tek seferde 400mg ya da 800mg intravenöz olarak uygulanabilir. İlk doz 400mg olarak uygulandığında klinik ve laboratuvar bulgularında iyileşme olmaması durumunda 24 saat içerisinde 400mg intravenöz tekrar uygulanabilir.

Tocilizumabın gebelik, nötropeni, aktif tüberküloz, aktif hepatit B, aktif hepatit C, tocilizumaba karşı alerji ya da hipersensistivite, sekonder enfeksiyon varlığı, organ transplantasyonu gibi durumlarda kullanımı kontrendikedir. Kullanımı sırasında karaciğer fonksiyonları ve trombosit sayısı yakından izlenmeli özellikle karaciğer fonksiyon testleri normalin 5 katı olan hastalarda kullanılmamalıdır. Divertikülit öyküsü olan hastalar da uygulama sonrası perforasyon açısından yakından takip edilmelidir. Tocilizumab uygulaması sonrası CRP değerlerinde de düşme olacağından özellikle ikincil enfeksiyon takibinde CRP kullanılmamalıdır. CRP düşüşü her zaman gözlenir ve tedaviye yanıttan bağımsızdır. Tocilizumabın etkinliğinin seyrinde IL-6 düzeylerinin kullanılması her zaman anlamlı olmayabilir. Serum IL-6 düzeyleri uygulama sonrası bir süre daha yüksek seyredebilir. Yeterli tocillizumab kan düzeyi olduğunda dolaşımdaki IL-6'da etkinlik gösteremeyecektir. Ferritin düşüşü her zaman hızlı bir şekilde gerçekleşmez, düşüşün olmaması tedavinin etkisiz olduğu anlamına gelmez. Tedavi yanıtı klinik ve laboratuvar olarak beraber değerlendirilmelidir. Ferritin, lökosit değerlerinde düşüş, oksijen ihtiyacında azalma, ateşin düşmesi gibi bulgular tedaviye yanıt alındığını gösterir.

3 MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Hastanesi Covid Yoğun Bakım ünitelerinde Ekim 2020 ile Ağustos 2021 tarihleri arasında yatmakta olan Covid-19 ilişkili sitokin salınım sendromu olduğu düşünülen 18 yaş ve üzerindeki hastaların dahil edildiği vaka-kontrol çalışmasıdır. Marmara Üniversitesi etik kurulunun 21.10.2021 tarih ve 09.2021.1014 numaralı onayı ile gerçekleştirildi.

COVID-19 enfeksiyonu tanısı nazofarengeal sürüntüden, SARS-CoV-2 için RT-PCR (Real Time Polymerase Chain Reaction) testinin pozitif olması olarak tanımlandı. Pnömoni tanısı pnömoni düşünüdürücü semptomlar ile akciğerin radyolojik görüntülemesinde yaygın buzlu cam görünümünün tespit edilmesi ile konuldu. Sitokin salınım sendromu tanısı konulmasında birden fazla yapılan ölçümde 38 derece ve üzerinde sebat eden ateş, soluk sayısının dakikada 30 ve üzerinde olması, oda havasında satürasyon değerinin 93 ve altında olması, oda havasında P/F değerinin 300 ve altında olması, CRP değerinin 75 mg/dL üzerinde olması ve artmaya devam etmesi, ferritin değerinin 700 mcg/L üzerinde olması ve artışının devam etmesi bulgularının en az üçünün varlığı ile konuldu. Hastanın COVID-19 dışında enfeksiyonu olması (prokalsitonin değerinin 0.5 mg/dL ve üzerinde olması, kültür sonuçlarında üretilmiş bir etkenin bulunması, lökosit değerinin 12bin ve üzerinde olması), oda havasında P/F değerinin 300'ün üzerinde olması, immünsupresif olması, uzun süreli kortikosteroid kullanımının olması, monoklonal antikorlara karşı alerji öyküsünün olması, nötrofil sayısının 500'den az olması, trombosit sayısının 50 binin altında olması, aktif ya da latent tüberküloz enfeksiyonun olması, aktif divertikülünün olması, inflamatuar barsak hastalığının olması, ciddi hematolojik veya renal patolojisinin olması, AST ve ALT değerlerinin normalin 5 katı ve üzerinde olması, aktif hepatitin olması dışlama kriterleri olarak kabul edildi.

Çalışmada yer alan tüm hastaların demografik özellikleri, eşlik eden komorbiditeleri, sitokin salınım sendromu tanısı konulan gündeki vital bulguları (OAB, KAH), Glaskow Koma Skalası ölçeği üzerinden bilinç durumları, SOFA (Sequential Organ Failure Assesment) skorları, P/F oranları, ferritin değeri, lökosit sayısı, lenfosit sayısı, lenfosit oranı, nötrofil/lenfosit oranı, laktat değeri, prokalsitonin değeri, kreatinin, trombosit sayısı, AST, ALT ve fibrinojen değerleri kaydedildi. Takip eden 3., 5., ve 7. günlerdeki ferritin değeri, AST, ALT değerleri, CRP, prokalsitonin, lenfosit sayısı, lenfosit oranı, nötrofil/lenfosit oranı, fibrinojen değeri, P/F değeri ve SOFA skoru kaydedildi. Hastaların sağ kalımlarının yanı sıra morbidite açısından da mekanik ventilasyon ihtiyaçları, toplam mekanik ventilasyon gün sayısı, ECMO (Extra Corporeal Membran Oxygenator) ihtiyacı, ikincil enfeksiyon varlığı, akut böbrek hasarı, renal replasman tedavisi ihtiyacı, hastanede toplam yatış süreleri ve yoğun bakımda yatış süreleri kaydedildi. Akut böbrek hasarı tanısı ve derecesi KDIGO akut böbrek hasarı klavuzuna göre belirlendi[123].

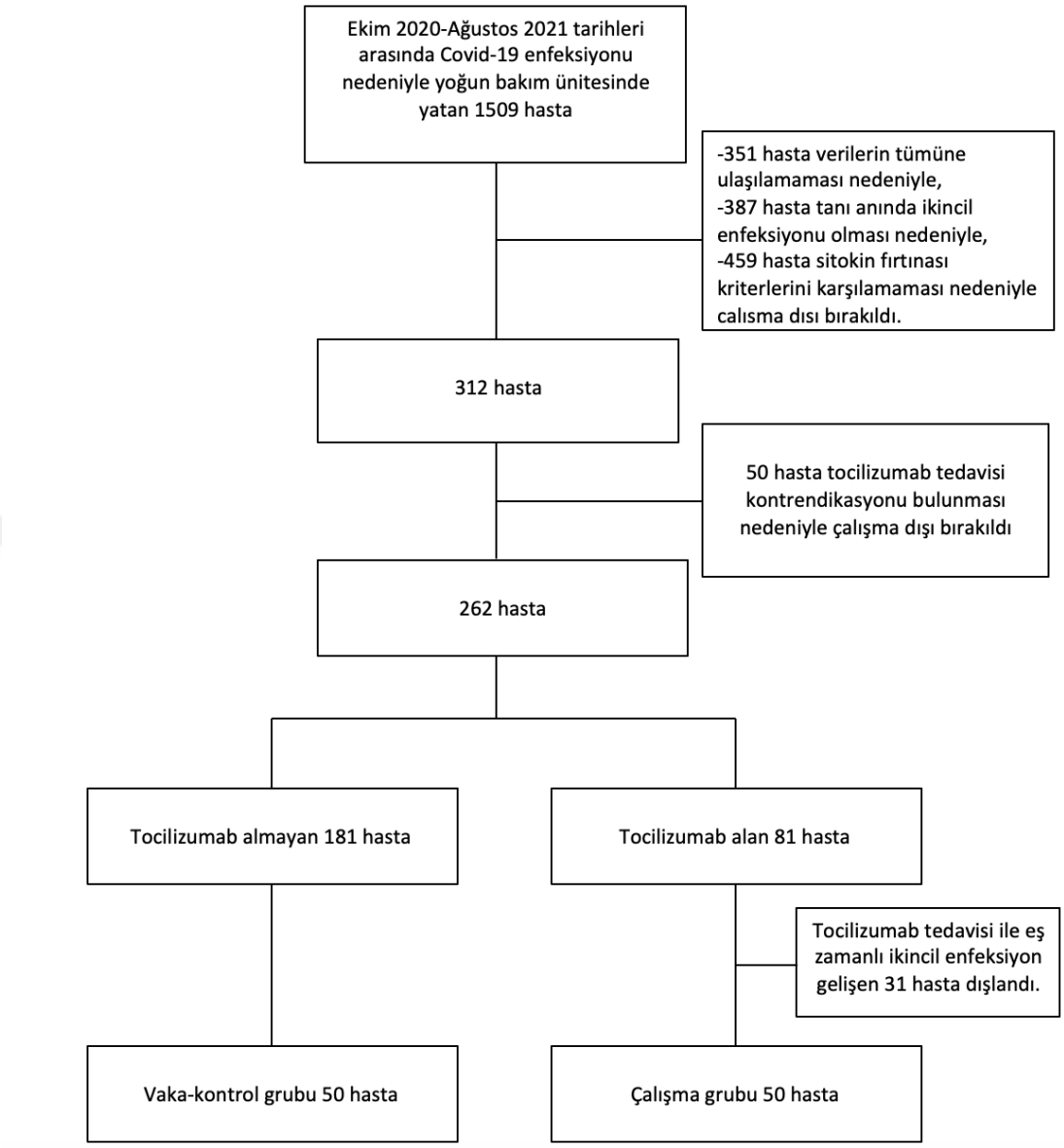
Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan COVID-19 tedavi rehberi ve COVID-19 antisitokin, antiinflamatuar tedavi kılavuzunda belirtilen standart bakımı aldı. Kontrendikasyonu olmayan tüm hastalar antiviral tedavi olarak favipiravir tedavisi, derin ven trombozu profilaksisi olarak düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi aldı. Oksijen ihtiyacı artan hastalara glukokortikoid tedavisi 6mg/gün deksametazon ya da eşdeğeri olacak şekilde başlandı. Solunum semptomlarına, periferik parsiyel oksiyen satürasyon değerlerine göre hastalar yüz maskesi, rezervuarlı maske, yüksek akışlı nazal kanül, non-invaziv mekanik ventilasyon ya da invaziv mekanik ventilasyon desteğine alındı. Uygulanacak olan basınçlar ve PEEP (Positive end expiratory pressure) değerleri akciğer koruyucu ventilasyon stratejisine göre belirlendi. Sıvı tedavisi hastanın sıvı durumuna göre belirlendi. Sıvı tedavisine yanıtsız hastalara vazopresör desteği başlandı. Klinik durumunda ikincil enfeksiyonu düşündürecek yeni başlayan ateş, lökosit sayısının 12 bin ve üzerine çıkması, prokalsitonin değerinin 0,5 ve üzerine çıkması durumunda kan, idrar, trakeal aspirat ve gerekirse yara yerinden kültür alınıp ampirik antibiyoterapi

muhtemel etkenleri kapsayacak şekilde başlandı. Üreyen etkenlere göre antibiyotik tedavileri gözden geçirildi ve yeniden düzenlendi. Tocilizumab tedavisi endikasyonu bulunan hastalara 8mg/kg (maksimum doz 800mg) dozunda tocilizumab uygulandı. Klinik iyileşme gözlenmeyen hastalara 24 saat içinde ikinci bir doz uygulandı. Oksijen ihtiyacında azalma olmayan klinik durumu düzelmeyen hastalara klinisyenin kararına göre üçüncü doz da uygulandı.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan endikasyonu olup tocilizumab tedavisi alanlardan çalışma grubu, endikasyonu olmasına rağmen ilaca ulaşılamaması nedeniyle tocilizumab alamayan hastalardan çalışma grubuna dahil edilen hastlara demografik, yandaş hastalık ve kinik ciddiyet olarak benzer hastalardan vaka-kontrol grubu oluşturuldu.

BULGULAR

Ekim 2020 ve Mart 2021 tarihleri arasında COVID-19 Yoğun Bakım Ünitelerinde yatan COVID-19 PCR pozitif olan 1509 hasta değerlendirildi. Bu hastalardan 387 tanesi tanı anında COVID-19 dışında ikincil enfeksiyonu bulunması nedeniyle, 351 hasta verilerin tümüne ulaşılamaması nedeniyle, 459 hasta sitokin salınımı sendromu kriterlerini karşılamaması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan 312 hastadan 50 hasta tocilizumab tedavisi kontrendikasyonu olması nedeniyle tocilizumab tedavisi almamıştır. 81 hasta tocilizumab tedavisi almış olup, bunlardan 31 tanesi tocilizumab tedavisi ile eş zamanlı ikincil enfeksiyonu olması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Standart tedaviye ek olarak tocilizumab alan 50 hasta çalışma grubunu oluştururken tocilizumaba ulaşılamaması nedeniyle sadece standart tedavi alan 181 hasta içinden çalışma grubuna demografik bulguları ek hastalıkları ve klinik ciddiyeti açısından benzer 50 hasta vaka-kontrol grubu olarak belirlendi.



Şekil 5: Çalışma gruplarının akış şeması

Toplam 100 hastanın verilerinin değerlendirildiği çalışmada olguların %81'i erkek %19'u kadındı ve yaş ortalaması 56,72 ± 9,80 (min-max: 27-85) idi. Çalışma ve vaka-kontrol grupları arasında cinsiyet, 65 yaş üzerindeki hastaların oranı ve ek hastalıklar bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05) (Tablo 4)

Tablo 2: Vaka-kontrol grubunda ve çalışma grubundaki hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıklarının dağılımı

Değişkenler	Vaka-Kontrol (n = 50)		Çalışma (n = 50)		*p*
	Sayı	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**	
Cinsiyet					
Erkek	41	82,0	40	80,0	0,799
Kadın	9	18,0	10	20,0	
Yaş					
<65	42	84,0	42	84,0	1,0
65 ve üzeri	8	16,0	8	16,0	
Ortalama yaş	55,98 ± 9,66		57,46 ± 9,99		0,453
Ek hastalık					
Yok	21	42,0	23	46,0	0,687
Var	29	58,0	27	54,0	
Diabetes mellitus	12	24,0	13	26,0	0,817
Endokrin hastalık	2	4,0	0	0,0	0,153*
Hipertansiyon	14	28,0	13	26,0	0,822
KAH	3	6,0	3	6,0	1,0*
Karaciğer hastalığı	1	2,0	1	2,0	1,0*
KBY	1	2,0	1	2,0	1,0*
KKY/Ritim bozukluğu	1	2,0	1	2,0	1,0*
KOAH	7	14,0	8	16,0	0,799
Nörolojik hastalık	0	0,0	1	2,0	0,315*
Obezite	2	4,0	4	8,0	0,400*

Veriler sayı (%) değerleri ile gösterilmiştir
*Fisher's exact test kullanılmıştır, diğer analizlerde Ki-kare testi kullanılmıştır
KAH: Koroner arter hastalığı, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Her iki grupta yer alan hastaları sitokin salınım sendromu tanısı aldığı günkü solunum desteği ihtiyaçlarına göre değerlendirdiğimizde, hem vaka-kontrol grubundaki hem de çalışma grubundaki hastalar en sık rezervuarlı maske ile solunum desteği alıyordu (%56 vs %46). İkinci sıklıkta kullanılan solunum desteği her iki grupta da HFNC idi (%20 vs %22). Çalışma grubunda 3. sıklıktaki solunum desteği tipi NİV iken vaka-kontrol grubunda NİV ve invaziv mekanik ventilasyon alan hastaların sayısı aynıydı. Çalışma grubunda invaziv mekanik ventilasyon alan hastaların oranı %14 idi (Tablo 5) .

Tablo 3: Vaka-kontrol ve çalışma gruplarındaki hastaların tanı günündeki solunum desteği tiplerine göre dağılımı

Gelişindeki Solunum Desteği Tipi	**Vaka-Kontrol (n = 50)**		**Çalışma (n = 50)**	
	Sayı	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**
İMV	6	12	7	14
NİV	6	12	9	18
HFNC	10	20	11	22
RYM	28	56	23	46

İMV: İnvaziv mekanik ventilasyon, NİV: Non-invaziv ventilasyon

HFNC: Yüksek akış nazal kanül, RYM: Rezervuarlı yüz maskesi

Her iki grupta yer alan hastalarda mekanik ventilasyon gün sayısı, vazopresör tedavisi gün sayısı, hastanede yatış gün sayısı ve yoğun bakımda toplam yatılan gün sayısı benzerdi. Gruplar arasında steroid tedavi süresi açısından anlamlı fark yoktu. (p>0,05) (Tablo 6)

Tablo 4: Vaka-kontrol ve çalışma gruplarının invaziv mekanik ventilasyon, vazopresör tedavi, toplam hastanede yatış ve yoğun bakımda yatış sürelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	**Vaka-kontrol (n = 50)**	**Çalışma (n = 50)**	***p***
İnvaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)	6,42 ± 11,49	4,48 ± 5,48	0,494*
Vazopressor süresi (gün)	5,42 ± 9,93	3,18 ± 4,53	0,900*
Hastanede yatış süresi (gün)	19,96 ± 11,38	18,08 ± 8,85	0,669*
Steroid tedavi süresi (gün)	19,94 ± 11,4	17,24 ± 8,01	0,458*
YBÜ yatış süresi (gün)	12,6 ± 12,02	10,66 ± 6,97	0,863*

Veriler sayı (%) değerleri ile gösterilmiştir
*Mann Whitney U testi kullanılmıştır, diğer karşılaştırmalarda bağımsız örneklemler t testi kullanılmıştır.
SSS: Sitokin salınım sendromu, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

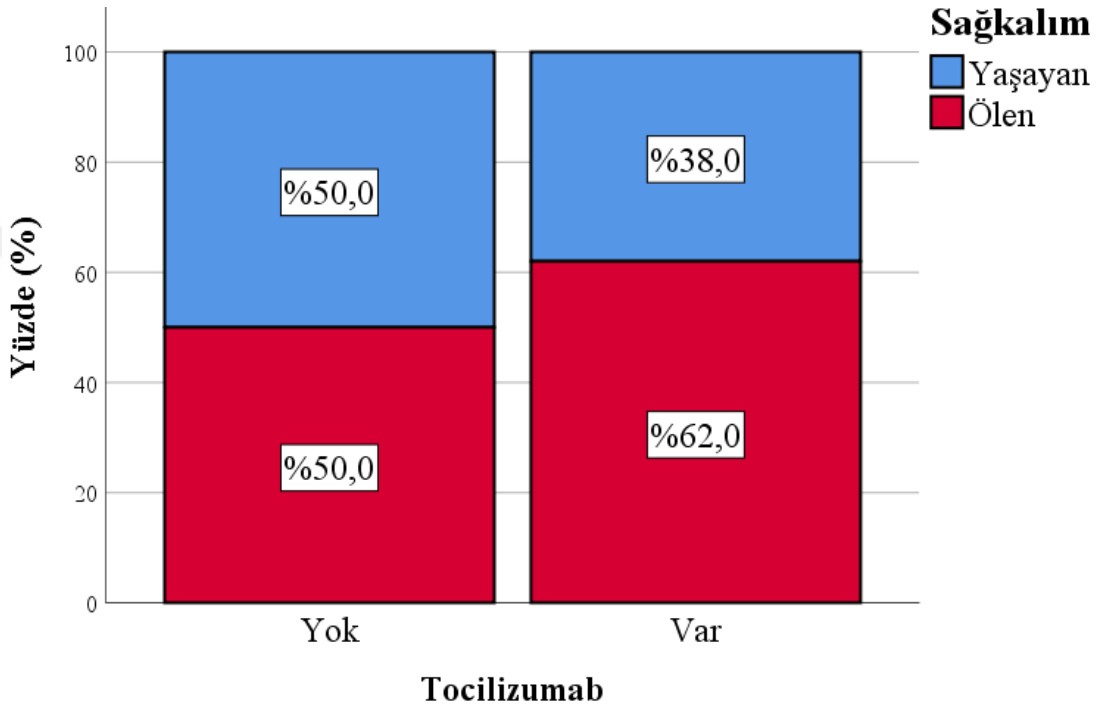
İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı oranı çalışma grubunda %68 iken vaka-kontrol grubunda %50 idi, gruplar arasındaki fark anlamlı değildi. ECMO ihtiyacı açısından iki gruptaki hastalar benzerdi. Çalışma grubunda 1 hastada ECMO ihtiyacı gelişirken, vaka kontrol grubunda 3 hastada gelişti. Akut böbrek hasarı varlığı ve akut böbrek hasarının derecelerinin oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,548, p=0,943). Çalışma grubunda %50 hastada, vaka-kontrol grubunda %56 hastada akut böbrek hasarı gelişmiş olup her iki grupta en sık evre 3 akut böbrek hasarı gelişti. RRT ihtiyacı açısından gruplar benzerdi (p=0,766). Çalışma grubunda 7 hastada, vaka-kontrol grubunda 6 hastada RRT ihtiyacı gelişti. (Tablo 7)

Tablo 5: Çalışma ve kontrol gruplarının sağ kalım, mv ihtiyacı, ECMO ihtiyacı, akut böbrek hasarı ve sağ kalım oranları açısından karşılaştırılması

Değişkenler	Vaka-kontrol (n = 50)		Çalışma (n = 50)		*p*
	Sayı	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**	
İMV ihtiyacı					
Yok	25	50,0	16	32,0	0,067
Var	25	50,0	34	68,0	
ECMO					
Yok	47	94,0	49	98,0	0,307*
Var	3	6,0	1	2,0	
ABH					
Yok	22	44,0	25	50,0	0,548
Var	28	56,0	25	50,0	
ABH skoru					
0	22	44,0	25	50,0	0,943
1	8	16,0	7	14,0	
2	6	12,0	5	10,0	
3	14	28,0	13	26,0	
RRT					
Yok	44	88,0	43	86,0	0,766
Var	6	12,0	7	14,0	
Sağkalım					
Hayatta	25	50,0	19	38,0	0,227
Ölen	25	50,0	31	62,0	

Veriler sayı (%) değerleri ile gösterilmiştir
*Fisher's exact test kullanılmıştır, diğer analizlerde Ki-kare testi kullanılmıştır
ABH: Akut böbrek hasarı, RRT Renal replasman tedavisi İMV: İnvaziv mekanik ventilasyon

Tocilizumab kullanmayan hastaların %50'si, kullanan hastaların %62'si öldü. Tocilizumab kullanan ve kullanmayan gruplar sağ kalım açısından benzerdi (p=0,227). (Şekil 6)



Şekil 6: Tocilizumab kullanımına göre sağkalım sıklığının grafiksel gösterimi

Çalışma grubunda ikincil enfeksiyon sıklığı % 66, vaka-kontrol grubunda % 52 olarak saptandı ve fark anlamlı değildi (p=0,155). İkincil enfeksiyon etkenleri değerlendirildiğinde bakteriyel ve mantar enfeksiyonlarının sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,099, p=1). Bakteriyel kolonizasyon açısından ve kolonize olan mikroorganizma çeşitleri açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (p=0,334). En sık kandida kolonizasyonu saptandı. (Tablo 8)

Tablo 6: Vaka-kontrol ve çalışma grubunda yer alan hastaların enfeksiyon ve kolonizasyon özelliklerinin dağılımı

Değişkenler	Vaka-kontrol (n = 50)		Çalışma (n = 50)		*p*
	Sayı	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**	
İkincil enfeksiyon					
Yok	24	48,0	17	34,0	0,155*
Var	26	52,0	33	66,0	
Bakteriyel enfeksiyon					
Yok	35	70,0	27	54,0	0,099*
Var	15	30,0	23	46,0	
Kolonizasyon					
Yok	41	82,0	37	74,0	0,334*
Var	9	18,0	13	26,0	
Akinetobakter	3	6,0	1	2,0	0,307
CRE	0	0,0	3	6,0	0,079
Enterokok	1	2,0	0	0,0	0,315
Kandida spp.	4	8,0	5	10,0	0,727
MRSA	1	2,0	2	4,0	0,558
Psödomonas	1	2,0	2	4,0	0,558
Diğer	1	2,0	1	2,0	1,0
Mantar					
Yok	47	94,0	47	94,0	1,0
Var	3	6,0	3	6,0	

Veriler sayı (%) değerleri ile gösterilmiştir
*Ki-kare testi kullanılmıştır, diğer analizlerde Fisher's Exact testi kullanılmıştır kullanılmıştır
CRE: Karbapenem rezistan enterokok, MRSA: Metisilin dirençli s.aureus

Vaka-kontrol grubunda %20, çalışma grubunda %18 olmak üzere en sık saptanan ikincil enfeksiyon etkeni *Akinetobakter* idi. İkinci sırada saptanan enfeksiyonu etkeni vaka-kontol grubunda *Enterococcus spp* (%16), çalışma grubunda *MRSA* (%8) ve *Escherichia coli* (%8) idi. Gruplar arasında enfeksiyon etkenlerinin dağılımı bakımından anlamlı fark yoktu (p>0,05). (Tablo 9)

Tablo 7: Vaka-kontrol ve çalışma gruplarının enfeksiyon etkenlerinin dağılımı

Enfeksiyon etkeni	**Vaka-kontrol (n = 50)**		**Çalışma (n = 50)**		***p***
	Sayı	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**	
Akinetobakter	10	20,0	9	18,0	0,799
CRE	0	0,0	1	2,0	0,315
Escherichia coli	1	2,0	4	8,0	0,169
Enterococcus spp	8	16,0	3	6,0	0,110
Haemophilus spp.	1	2,0	0	0,0	0,315
Kandida spp.	4	8,0	3	6,0	0,695
Klebsiella spp.	1	2,0	3	6,0	0,307
MRSA	0	0,0	4	8,0	0,117
MSSA	3	6,0	2	4,0	0,656
Psödomonas	1	2,0	2	4,0	0,558
Streptococcus spp.	1	2,0	1	2,0	1,0
Diğer	2	4,0	1	2,0	0,558

Veriler sayı (%) değerleri ile gösterilmiştir.
*Ki-kare testi kullanılmıştır, diğer analizlerde Fisher's Exact testi kullanılmıştır kullanılmıştır
CRE: Karbapenem rezistan enterokok, MRSA: Metisilin dirençli s.aureus, MSSA: Metisilin duyarlı s.aureus

Grupların başlangıç laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında, prokalsitonin, pH, PaO_2, laktat, lenfosit, kreatinin, LDH, PT, $PaO_2/FİO_2$ ve SOFA skorları benzerdi ($p>0.05$). IL-6 seviyesi vaka-konrol grubunda 67 ± 61,7, çalışma grubunda 129,63 ± 206,6 saptanmış olup, anlamlı fark bulunmadı (p=0,371).

Çalışma grubu ile vaka-kontrol grubu karşılaştırıldığında, başlangıç ferritin (ng/mL) değeri (1615,94 ± 824,59 vs 1277,26 ± 566,46), lökosit (x103/mcL) değeri (12,21 ± 5,03 vs 8,94 ± 3,48), nötrofil/lenfosit oranı (23,44±15,76 vs 14,22 ± 8,59), d-dimer (ng/mL) değeri (4,52 ± 5,85 vs 1 ± 1,34) çalışma grubunda anlamlı yüksek bulundu. (Sırasıyla: p=0,019, p=<0,001, p<0,001, p=0,001). CRP (mg/L) (125,34 ± 53,75 vs 93,28 ± 54,78), lenfosit oranı (%) (8,4 ± 4,84 vs 5,08 ± 2,95), fibrinojen (mg/dL) (632,18 ± 136,42 vs 556,06 ± 178) değerleri vaka-kontrol grubunda anlamlı yüksek saptandı (Sırasıyla: p=0,004, p<0,001, p=0,024). Platelet (x103/mcL) değerleri vaka-kontrol grubunda 228,7 ± 85,83, çalışma grubunda 292,2 ± 104,86 saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark olmasına rağmen klinik anlamlılık yoktu (p=0,001). Glaskow koma skoru vaka-kontrol grubunda 14,96 ± 0,28, çalışma grubunda 13,08 ± 4,23 saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark olmasına rağmen klinik anlamlılık yoktu, ortalama değerler her iki grup için 13 ve üzerindeydi (p=0,004). Kalp tepe atımı (/dk) vaka-kontrol grubunda 85,48±15,59, çalışma grubunda 91,72±14,43 bulundu, fark istatistiksel olarak anlamlı ancak her iki grup ortalama değerleri <100/dk olduğu için klinik olarak anlamsızdı (p=0,040). Her iki grup hastalarda başlangıç ortalama arter basıncı benzerdi (p=0.078). Gruplar arasında başlangıç günündeki SOFA skorları açısından anlamlı fark izlenmedi (p=0,758). (Tablo 10)

Tablo 8: Vaka kontrol ve olgu gruplarının başlangıç laboratuvar ve muayene bulguları

Değişkenler	**Vaka-Kontrol (n = 50)**	**Çalışma (n = 50)**	***p***
Ferritin (ng/mL)	1277,26 ± 566,46	1615,94 ± 824,59	**0,019**
PCT (ng/mL)	0,12 ± 0,04	0,13 ± 0,07	0,441*
CRP (mg/L)	125,34 ± 53,75	93,28 ± 54,78	**0,004**
pH	7,37 ± 0,43	7,44 ± 0,05	0,407*
PaO_2 (mmHg)	74,26 ± 23,49	78,92 ± 28,57	0,533*
Laktat (mg/dL)	2,38 ± 0,88	2,61 ± 0,84	0,176
Lökosit ($x10^3$/mcL)	8,94 ± 3,48	12,21 ± 5,03	**<0,001**
Lenfosit (/mcL)	668 ± 292,38	566 ± 221,88	0,052
Lenfosit oranı (%)	8,4 ± 4,84	5,08 ± 2,95	**<0,001**
Nötrofil/lenfosit	14,22 ± 8,59	23,44 ± 15,76	**<0,001**
Platelet ($x10^3$/mcL)	228,7 ± 85,83	292,2 ± 104,86	**0,001***
Kreatinin (mg/dL)	0,8 ± 0,23	0,72 ± 0,34	0,167
LDH (U/L)	618,38 ± 213,79	668,57 ± 233,66	0,357
Fibrinojen (mg/dL)	632,18 ± 136,42	556,06 ± 178	**0,024**
PT (sn)	15,24 ± 2,92	20,99 ± 35,79	0,261
D-dimer (ng/mL)	1 ± 1,34	4,52 ± 5,85	**0,001***
$PaO_2/FİO_2$	89,14 ± 32,14	100 ± 48,17	0,188
ALT (U/L)	55,02 ± 49,49	65,24 ± 81,95	0,762*
AST (U/L)	66,36 ± 55,14	47,34 ± 26,5	**0,031**
IL-6 (pg/ml)	67 ± 61,7	129,63 ± 206,6	0,371*
OAB (mmHg)	88,56 ± 12,99	83,12 ± 13,75	0,078*
Kalp tepe atımı (/dk)	85,48 ± 15,59	91,72 ± 14,43	**0,040**
Glaskow koma skoru	14,96 ± 0,28	13,08 ± 4,23	**0,004***
SOFA skoru	4,24 ± 0,87	4,78 ± 2,48	0,758*

Veriler ortalama ± standart sapma değerleri ile özetlenmiştir.
*Mann Whitney U testi kullanılmıştır, diğer karşılaştırmalarda bağımsız örneklemler t testi kullanılmıştır. OAB: Ortalama arter basıncı. PT: Protrombin time

Üçüncü günde vaka-kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, çalışma grubunun ferritin değeri ve SOFA skoru istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla, CRP değeri ve fibrinojen düzeyi anlamlı daha düşüktü. (Sırasıyla: p=0.049, p=0.026, p<0.001,p<0.001). (Tablo 11)

Tablo 9: Vaka-kontrol ve çalışma gruplarının üçüncü gün laboratuvar ve muayene bulguları

Üçüncü gün	**Vaka-Kontrol (n = 50)**	**Çalışma(n = 50)**	***p***
Ferritin (ng/mL)	1197,96 ± 549,36	1563,19 ± 1197,95	**0,049***
PCT (ng/mL)	0,28 ± 1,09	1,25 ± 4,97	0,331*
Lenfosit (/mcL)	628 ± 330,15	758,33 ± 440,9	0,100
Lenfosit oranı (%)	5,93 ± 2,88	16,65 ± 71,39	0,291
Nötrofil/lenfosit	9,62 ± 2,88	10,06 ± 4,54	0,568
Fibrinojen (mg/dL)	560,84 ± 147,43	373,7 ± 151,83	**<0,001**
ALT (U/L)	63,86 ± 42,23	114,69 ± 156,75	0,286*
AST (U/L)	52,94 ± 32,03	76,46 ± 124,1	0,198
CRP (mg/L)	63,58 ± 69,22	25,02 ± 29,66	**<0,001***
PaO_2 (mmHg)	75,02 ± 29	79,65 ± 25,89	0,155*
$PaO_2/FİO_2$	93,88 ± 54,1	100,78 ± 46,7	0,213*
SOFA	3,98 ± 1,15	5,61 ± 3,27	**0,026***

Veriler ortalama ± standart sapma değerleri ile özetlenmiştir.
*Mann Whitney U testi kullanılmıştır, diğer karşılaştırmalarda bağımsız örneklemler t testi kullanılmıştır.

Beşinci günde çalışma grubu olgularında vaka-kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, olguların ferritin, lenfosit sayısı, ALT, AST değeri ve SOFA skoru istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla, fibrinojen ve CRP düzeyi daha düşüktü (Sırasıyla: p=0,017, p=0,046, p=0,016, p=0,007, p=0,02). (Tablo 12)

Tablo 10: Tocilizumab kullanımına göre olguların beşinci gün gün laboratuvar ve muayene bulguları

Beşinci gün	**Vaka-kontrol (n = 50)**	**Çalışma(n = 50)**	***p***
Ferritin (ng/mL)	1219,46 ± 835,97	2459,7 ± 5096,8	**0,017***
PCT (ng/mL)	0,33 ± 0,66	1,01 ± 3,79	0,164*
Lenfosit (/mcL)	660 ± 408,08	851,11 ± 511,96	**0,046**
Lenfosit oranı (%)	5,36 ± 3,3	6,36 ± 5,03	0,246
Nötrofil/lenfosit	11,84 ± 5,43	14,04 ± 7,78	0,117
Fibrinojen (mg/dL)	492,68 ± 134,8	302,78 ± 124,05	**<0,001**
ALT (U/L)	84,82 ± 111,14	174,07 ± 357,58	**0,016***
AST (U/L)	51,16 ± 38,38	98,69 ± 188,3	**0,007***
CRP (mg/L)	62,53 ± 74,38	16,56 ± 49,41	**<0,001***
$PaO_2/FİO_2$	98,24 ± 38,78	108,87 ± 56,19	0,686*
SOFA	4,37 ± 1,67	6,36 ± 3,9	**0,020***

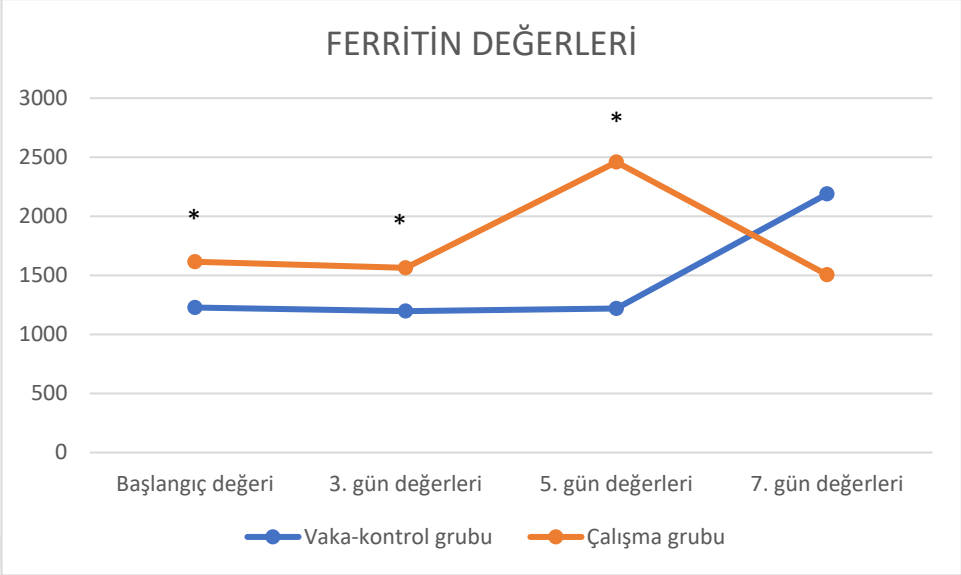
Veriler ortalama ± standart sapma değerleri ile özetlenmiştir.
*Mann Whitney U testi kullanılmıştır, diğer karşılaştırmalarda bağımsız örneklemler t testi kullanılmıştır.

Yedinci günde vaka-kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, çalışma grubunda ALT ve AST düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek, fibrinojen ve CRP düzeyi anlamlı düşüktü (Sırasıyla p<0,001, p=0,01, p<0,01). (Tablo 13)

Tablo 11: Vaka-kontrol ve çalışma grubundaki hastaların yedinci gün laboratuvar, muayene bulguları ve en düşük fibrinojen değeri

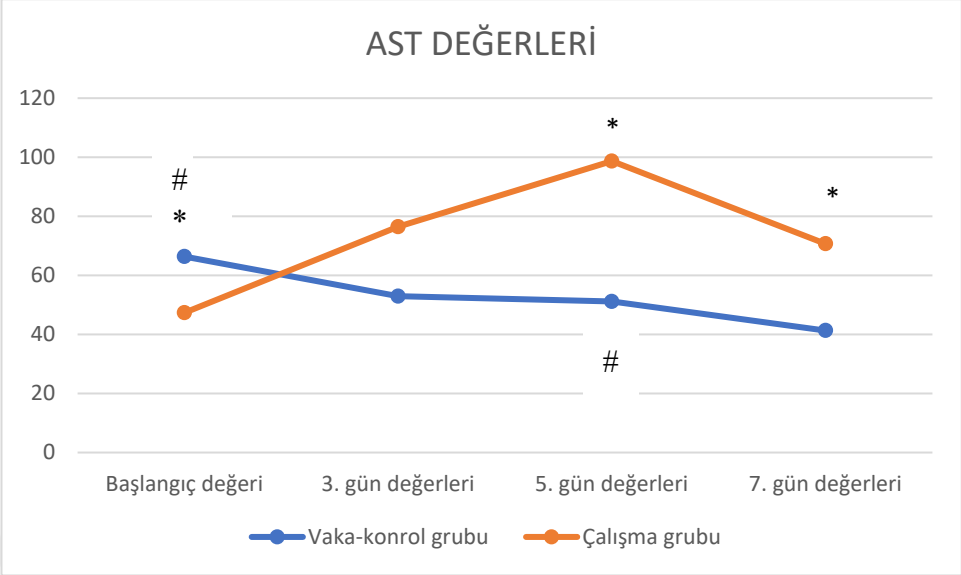
Yedinci gün	**Vaka-kontrol (n = 50)**	**Çalışma (n = 50)**	***p***
Ferritin (ng/mL)	2189,64 ± 7194,69	1505,22 ± 999,14	0,568
PCT (ng/mL)	1,72 ± 7,93	0,79 ± 2,3	0,113*
Lenfosit (/mcL)	704 ± 493,2	867,57 ± 511,56	0,136
Lenfosit oranı (%)	5,02 ± 3,79	7,11 ± 7,84	0,142
Nötrofil/lenfosit	14,71 ± 8,33	15,01 ± 8,12	0,870
Fibrinojen (mg/dL)	478,06 ± 192,41	275,18 ± 123,47	**<0,001**
ALT (U/L)	72,68 ± 65,75	155,68 ± 240,99	**<0,001***
AST (U/L)	41,3 ± 22,19	70,7 ± 51,86	**0,001***
CRP (mg/L)	85,34 ± 111,34	18,04 ± 47,37	**<0,001***
$PaO_2/FİO_2$	110,2 ± 54,38	128,46 ± 72,67	0,186
SOFA	5,71 ± 3,97	7,05 ± 4,96	0,444*

Veriler ortalama ± standart sapma değerleri ile özetlenmiştir.
*Mann Whitney U testi kullanılmıştır, diğer karşılaştırmalarda bağımsız örneklemler t testi kullanılmıştır .



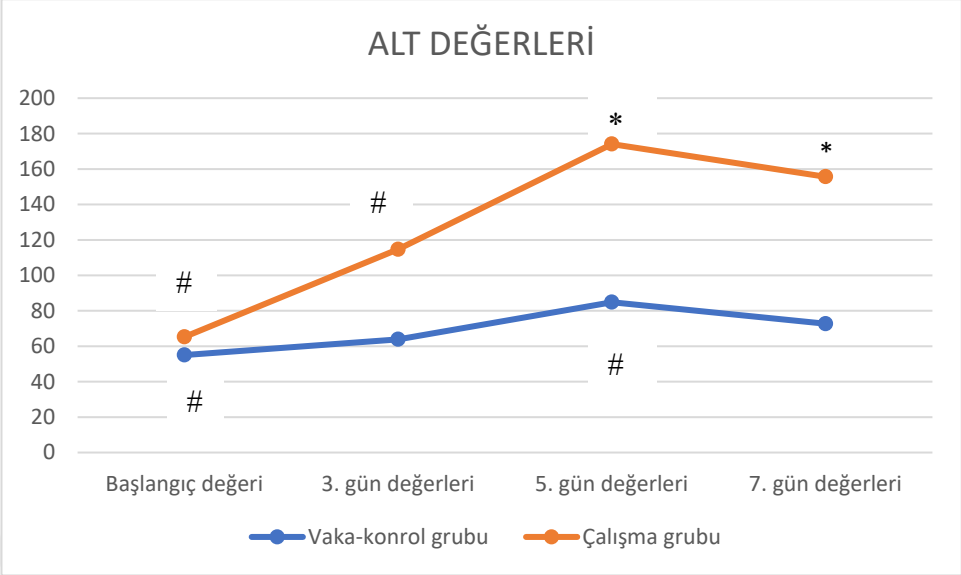
*Şekil 7: Vaka-kontrol ve çalışma gruplarının ferritin değerlerinin günlere göre grafiksel gösterimi *: Gruplar arası karşılaştırma #: Grup içi karşılaştırma*

Ferritin değerleri açısından grup içi değerlendirme yapıldığında hem vaka kontrol grubunda hem çalışma grubunda günler arasında anlamlı fark izlenmedi (p=0,106 vs p=0,201).



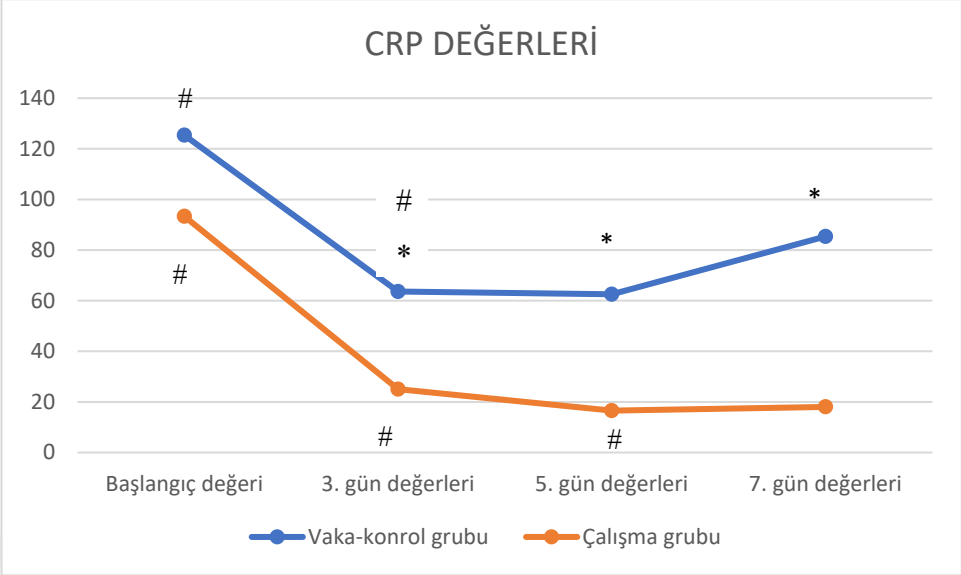
*Şekil 8: Vaka-kontrol ve çalışma gruplarının AST değerlerinin günlere göre grafiksel gösterimi *: Gruplar arası karşılaştırma #: Grup içi karşılaştırma*

Ast değerleri açısından grup içi değerlendirme yapıldığında, çalışma grubunda anlamlı fark yokken vaka-kontrol grubunda başlangıç gününden 5. güne anlamlı bir düşüş mevcut olup 5 ve 7. günlerdeki değerler kendi içinde 3. Gündeki değer diğer günlerle benzerdi (p=0,06 vs p=0,002).



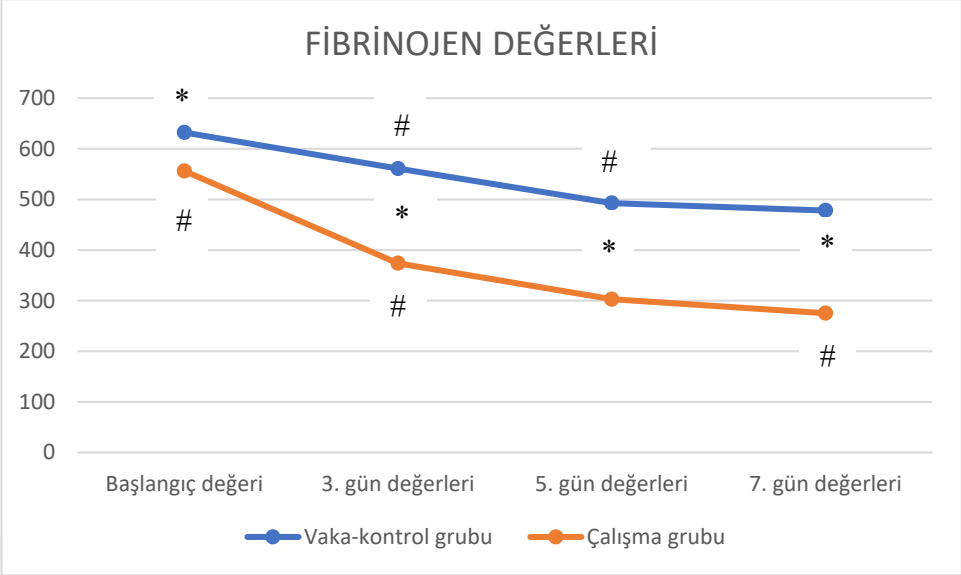
*Şekil 9: Vaka-kontrol ve çalışma gruplarının ALT değerlerinin günlere göre grafiksel gösterimi *: Gruplar arası karşılaştırma #: Grup içi karşılaştırma*

Alt değerleri açısından grup içi değerlendirme yapıldığında çalışma grubunda başlangıç gününden 3. güne anlamlı bir artış izlenirken 3.,5. Ve 7. gündeki değerler kendi içinde benzerdi. Vaka-kontrol grubunda başlangıç gününden 5. güne anlamlı bir artış varken 5. Ve 7. gündeki değerler kendi içinde 3. gündeki değer ise diğer günlerle benzerdi. ($p<0,001$ vs $p=0,002$).



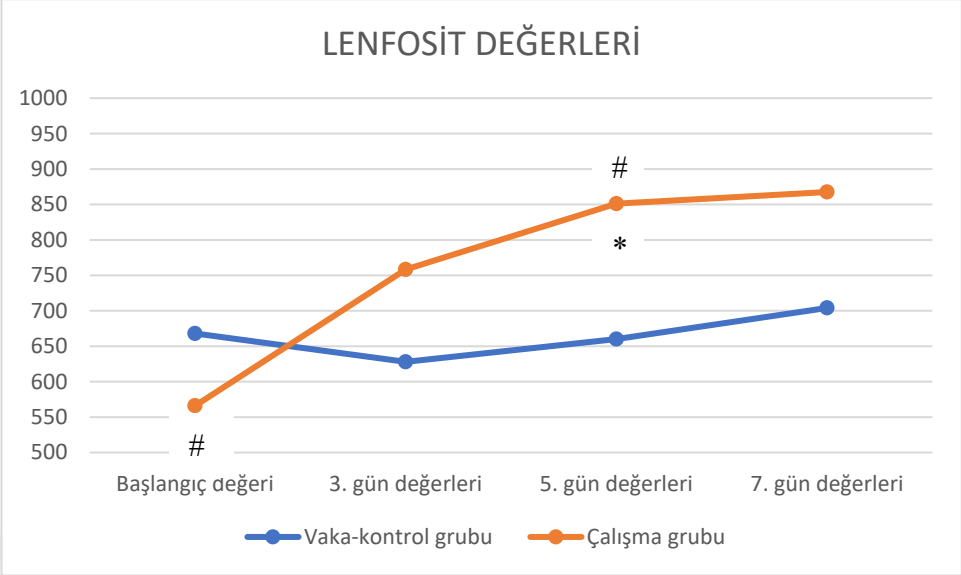
*Şekil 10: Vaka-kontrol ve çalışma gruplarının CRP değerlerinin günlere göre grafiksel gösterimi *: Gruplar arası karşılaştırma #: Grup içi karşılaştırma*

CRP değerleri açısından grup içi değerlendirme yapıldığında çalışma grubunda başlangıç gününden 3. ve 5. güne doğru anlamlı bir düşüş olurken 5. ve 7. gündeki değerler benzerdi. Vaka-kontrol grubuna baktığımızda başlangıç gününden 3. güne anlamlı bir düşüş olurken 3, 5 ve 7. günler kendi içinde benzerdi ($p<0,001$ vs $p<0,001$).



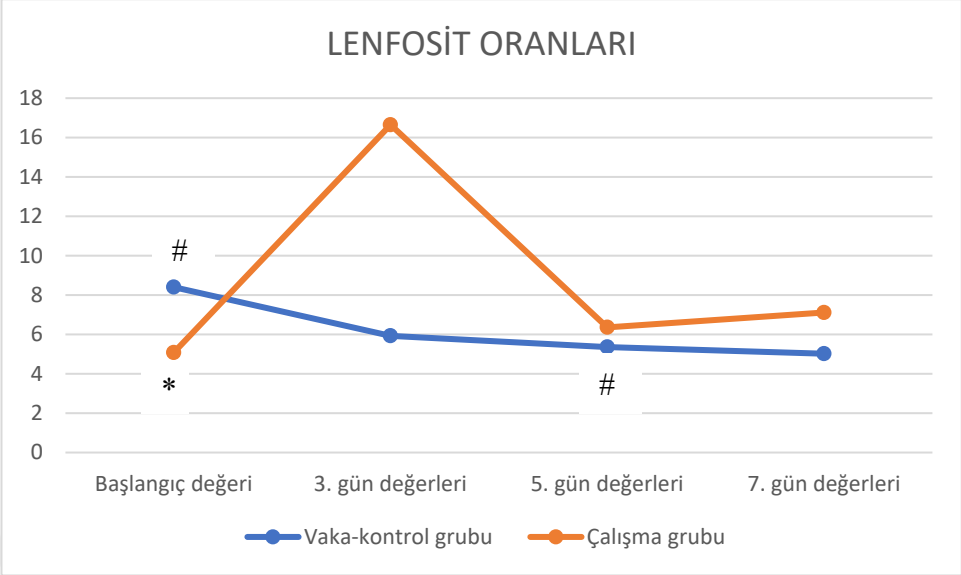
*Şekil 11: Vaka-kontrol ve çalışma gruplarının fibrinojen değerlerinin günlere göre grafiksel gösterimi *: Gruplar arası karşılaştırma #: Grup içi karşılaştırma*

Fibrinojen değerleri açısından grup içi değerlendirme yapıldığında çalışma grubunda başlangıç gününden 3. güne ve 7. güne anlamlı düşüş mevcutken 5. Gündeki değer diğer günler ile benzerdi. Vaka-kontrol grubunda başlangıç günü ile 3. Gündeki değerler benzer olup 3. Günden 5. Güne anlamlı bir düşüş izlenmektedir. 5. Ve 7. Gündeki değerler kendi içinde benzerdir ($p<0,001$ vs $p<0,001$).



*Şekil 12: Vaka-kontrol ve çalışma gruplarının lenfosit değerlerinin günlere göre grafiksel gösterimi *: Gruplar arası karşılaştırma #: Grup içi karşılaştırma*

Lenfosit değerleri açısından grup içi değerlendirme yapıldığında çalışma grubunda başlangıç gününden 5. güne anlamlı bir yükseliş olurken 3. Gündeki değer diğer günlerle ve 5 ile 7. günler kendi içinde benzerdi. Vaka kontrol grubunda anlamlı fark izlenmedi (p=0,004 vs p=0,775)



*Şekil 13: Vaka-kontrol ve çalışma gruplarının lenfosit oranları günlere göre grafiksel gösterimi *: Gruplar arası karşılaştırma #: Grup içi karşılaştırma*

Lenfosit oranları açısından grup içi değerlendirme yapıldığında çalışma grubunda günlere göre anlamlı fark izlenmedi. Vaka-kontrol grubunda başlangıç gününden 5. Güne anlamlı bir düşüş izlenirken 3. gün ve 7. gündeki değerler diğer günler ile benzerdi ($p=0,309$ vs $p<0,001$).

Her iki gruptaki hastalar COVID-19 için risk olarak belirlenen 65 yaş açısından karşılaştırıldığında <65 yaş (42 vs 42) ve ≥ 65 (8 vs 8) yaş olgu sayısı benzerdi. 65 yaş altı ve üstü hastalar karşılaştırıldığında, ikincil enfeksiyon, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve sağ kalım açısından anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). (Tablo 14)

Tablo 12: Vaka-kontrol ve çalışma grubunda yer alan 65 yaş altında ve üzerinde olan hastaların ikincil enfeksiyon, mekanik ventilasyon ve sağ kalım oranlarının dağılımı

Değişkenler	<65 yaş			65 yaş ve üzeri		
	Vaka-kontrol (n=42)	Çalışma (n=42)	p	Vaka-kontrol (n=8)	Çalışma (n=8)	p
İkincil enfeksiyon						
Yok	22 (%52,4)	18 (%42,9)	0,382	2 (%25)	0 (%0)	0,131*
Var	20 (%47,6)	24 (%57,1)		6 (%75)	8 (%100)	
Mekanik Ventilasyon						
Yok	22 (%52,4)	16 (%38,1)	0,188	3 (%37,5)	0 (%0)	0,055*
Var	20 (%47,6)	26 (%61,9)		5 (%62,5)	8 (%100)	
Sağ kalım						
Hayatta	22 (%52,4)	19 (%45,2)	0,513	3 (%37,5)	0 (%0)	0,055*
Ölen	20 (%47,6)	23 (%54,8)		5 (%62,5)	8 (%100)	

Toci: Tocilizumab
Veriler sayı (%) değerleri ile gösterilmiştir
*Fisher's exact test kullanılmıştır, diğer analizlerde Ki-kare testi kullanılmıştır

PaO_2/FiO_2 değeri için kritik eşik değer olarak kabul ettiğimiz 150 için grupları değerlendirdiğimizde, 150'nin altında ve 150 ve üzerinde olan hastalarda vaka-kontrol ve çalışma grupları arasında ikincil enfeksiyon, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve ölüm sıklığı benzer düzeydeydi ($p>0,05$). (Tablo 15)

Tablo 13: P/F değeri 150 altında ve üstünde olan hastalarda gruplar arasında ikincil enfeksiyon, mekanik ventilasyon ve sağ kalım oranlarının karşılaştırılması

	<150 PaO_2/FiO_2			**150 ve üzeri PaO_2/FiO_2**		
Değişkenler	**Vaka-kontrol (n=45)**	**Çalışma (n=39)**	**p**	**Vaka-kontrol (n=5)**	**Çalışma (n=11)**	**p**
İkincil enfeksiyon						
Yok	20 (%44,4)	12 (%30,8)	0,198	4 (%80)	6 (%54,5)	0,330*
Var	25 (%55,6)	27 (%69,2)		1 (%20)	5 (%45,5)	
Mekanik Ventilasyon						
Yok	22 (%48,9)	13 (%33,3)	0,149	3 (%60)	3 (%27,3)	0,210*
Var	23 (%51,1)	26 (%66,7)		2 (%40)	8 (%72,7)	
Sağkalım						
Hayatta	22 (%48,9)	13 (%33,3)	0,149	3 (%60)	6 (%54,5)	0,838*
Ölen	23 (%51,1)	26 (%66,7)		2 (%40)	5 (%45,5)	

PFO: PaO_2/FiO_2, Toci: Tocilizumab
Veriler sayı (%) değerleri ile gösterilmiştir
*Fisher's exact test kullanılmıştır, diğer analizlerde Ki-kare testi kullanılmıştır

CRP düzeyi 75 mg/L'in altında ve 75 mg/L ve üzerinde olan iki grupta vaka-kontrol ve çalışma grubundaki hastalar arasında sekonder enfeksiyon, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve ölüm sıklığı benzer düzeydeydi (p>0,05). (Tablo 16)

Tablo 14: CRP değeri 75'in altında ve üstünde olan hastalarda vaka-kontrol ve çalışma grupları arasında ikincil enfeksiyon, mekanik ventilasyon ve ölüm sıklığının karşılaştırılması

	CRP <75 mg/L			**CRP 75 mg/L ve üzeri**		
Değişkenler	**Vaka-kontrol (n=9)**	**Çalışma (n=21)**	**p**	**Vaka-kontrol (n=41)**	**Çalışma (n=29)**	**p**
İkincil enfeksiyon						
Yok	6 (%66,7)	10 (%47,6)	0,338*	18 (%43,9)	8 (%27,6)	0,164
Var	3 (%33,3)	11 (%52,4)		23 (%56,1)	21 (%72,4)	
Mekanik ventilasyon						
Yok	6 (%66,7)	7 (%33,3)	0,091*	19 (%46,3)	9 (%31)	0,198
Var	3 (%33,3)	14 (%66,7)		22 (%53,7)	20 (%69)	
Sağ kalım						
Hayatta	6 (%66,7)	9 (%42,9)	0,232	19 (%46,3)	10 (%34,5)	0,321
Ölen	3 (%33,3)	12 (%57,1)		22 (%53,7)	19 (%65,5)	

Veriler sayı (%) değerleri ile gösterilmiştir
*Fisher's exact test kullanılmıştır, diğer analizlerde Ki-kare testi kullanılmıştır.

Vaka-kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, çalışma grubunda hipofibrinojenemi sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla bulundu (p<0,001). (Tablo 17)

Tablo 15: Tocilizumab kullanımlarına göre olguların hipofibrinojenemi açısından karşılaştırılması

	Vaka-Kontrol (n = 50)		**Çalışma (n = 50)**		
Değişkenler	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**	***p***
Fibrinojen					
Hipofibrinojenemi	6	12,0	25	50,0	**<0,001**
Normal	44	88,0	25	50,0	

Veriler sayı (%) değerleri ile gösterilmiştir
Ki-kare testi kullanılmıştır

3.1 İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmanın analizleri SPSS 21.0 paket programı ile yapılmıştır. Kategorik değişkenler sayı, yüzde, sürekli sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma değerleri ile özetlenmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırmasında Pearson Ki-kare testi ve Fisher's Exact testi kullanılmıştır. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenlerin bağımsız iki grup arasında karşılaştırmasında bağımsız örneklemler t testi (student t), normal dağılıma uymayan sayısal değişkenlerin bağımsız iki grup arasında karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak p değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

4 TARTIŞMA

COVID-19 ilişkili sitokin salınım sendromu gelişen hastalarda tocilizumabın etkinliğini değerlendirdiğimiz çalışmada, tocilizumab tedavisi alan grup ile standart tedavi uygulanan grup karşılaştırıldığında tocilizumab tedavisinin mekanik ventilasyon ihtiyacı ve mortalite üzerine olumlu etkileri olmadığı sonucuna vardık. Her iki grupta ikincil enfeksiyon oranları benzer olup tocilizumab tedavisi ikincil enfeksiyon artışına neden olmadı. Buna karşın morbidite açısından tocilizumab grubunda karaciğer enzimlerinde anlamlı artış ve fibrinojen düzeylerinde anlamlı düşüklük tespit edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan tocilizumab tedavisi alan ve almayan gruplar yaş, cinsiyet ve ek hastalıklar açısından benzerdi. Bu tocilizumab tedavisine yanıtın bu değişkenlerden etkilenmeden değerlendirilmesine imkan sağladı. Her iki grupta da erkek hastaların yüzdesi daha fazlaydı. Bu açıdan literatürdeki tocilizumab tedavisinin değerlendirildiği çalışmalarla benzer cinsiyet dağılımına sahipti.[1248] Jie Qian ve arkadaşları [125] COVID-19'da yaşa bağlı cinsiyet farklılıklarını araştırdıkları çalışmalarında ciddi enfeksiyon oranının erkek hastalarda daha fazla olduğunu tespit ettiler. Jin ve arkadaşları [126] COVID-19'da cinsiyete göre hastalık şiddetini araştırdıkları çalışmalarında erkek hastalarda hastalık şiddetinin daha fazla olduğunu gösterdiler. Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz tüm hastalar ciddi hastalık grubunda olmakla beraber hem tocilizumab tedavisi alan hem de almayan grupta erkek cinsiyet çoğunluktaydı. Bu da literatürdeki çalışmaların verileriyle benzerlik göstermektedir.

Ağır Covid-19 enfeksiyonunda görülen klinik tablodan inflamatuar sitokinlerin artmış üretimi sorumlu tutulmaktadır. Özellikle artmış CRP, ferritin ve IL-6 düzeylerinin mortalite ile ilişkili olduğu görüldü. Ağır COVID-19 enfeksiyonu olup ölen hastalarda IL-6 düzeylerinin daha yüksek olduğu bulundu.[127]Bu nedenle sitokin salınım sendromu düşünülen COVID-19 hastalarında hem hücre yüzeyinde hem de sitozolde yer alan IL-6 reseptör blokajı yaparak etki gösteren tocilizumab ve sarilumab

gibi ajanların tedavide kullanımına başlandı. Dünya Sağlık Örgütü COVID-19 tedavi kılavuzunda tocilizumab ve sarilumabın ağır ve kritik COVID-19 hastalarında kullanımını güçlü olarak önermektedir.[128] Tocilizumab tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği birçok çalışma yapılmış olup bu konuda halen yürütülen çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda tedavinin mortalite ve morbidite üzerine etkileri ile ilgili çok farklı sonuçlar gösterilmektedir.

COVID-19 pnömonisinde tocilizumab kullanımının kısa dönem morbidite ve mortaliteye etkisini gösteren çalışmalardan olan Fisher ve arkadaşları [129] kritik COVID-19 pnömonisi nedeniyle invaziv mekanik ventilasyon altında takip edilen 115 hastayı dahil ettikleri retropsektif kohort çalışmasında tocilizumab tedavisinin mortaliteye olumlu katkısı olmadığını ve mekanik ventilasyon gün sayısını kısaltmadığını gösterdiler. Mehta ve arkadaşları [130] tocilizumabın kısa dönem morbidite ve mortaliteye etkisini değerlendirdikleri 33'ü tocilizumab tedavisi alan 107 hastayı dahil ettikleri retrospektif olgu kontrol çalışmasında, tocilizumabın sağ kalım üzerine olumlu etkileri olmadığı ve hipoksemide düzelme yapmadığını tespit ettiler. Çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmaya dahil edilen grup steroid tedavisi almayan, hastalık ciddiyeti daha az hastalardan oluşuyordu. Bu çalışmada çalışmamızla benzer şekilde tocilizumab tedavisinin ikincil enfeksiyon sıklığını arttırmadığı gösterildi. Campochiaro ve arkadaşlarının [131] yaptığı tocilizumabın şiddetli COVID-19 hastalarında 28 günlük klinik iyileşme ve mortalite üzerine etkilerini araştıran 65 hastanın dahil edildiği retrospektif kohort çalışmasında, standart bakıma göre tocilizumab tedavisinin klinik seyirde ve mortalitede anlamlı fark oluşturmadığı gösterildi. Çalışmamıza yakın sayıda hastanın değerlendirildiği ve benzer sonuçların çıktığı bu çalışmada, çalışmamızda olduğu gibi P/F değeri ve yaş için belli eşik değerlere göre sağ kalım ve klinik iyileşme ayrıca değerlendirilmiş olup, 75 yaş ve altında olan hastaların daha yüksek sağ kalım oranlarına sahip olduğu, başlangıç P/F değeri 100 ve üzerinde olanların klinik iyileşme oranlarının daha yüksek olduğu bulundu. Çalışmamızda COVID-19 için risk faktörü olarak belirlenen 65 yaşı eşik değer olarak kabul edip hem tocilizumab tedavisi alan hem de standart bakım alan

hastaları sağ kalım ve morbidite oranları açısından karşılaştırdığımızda iki grup arasında anlamlı fark olmadığını bulduk. Klinik üzerine etkisinin en fazla olduğunu düşündüğümüz P/F 150 değerini eşik değer olarak kabul edip iki hasta grubumuzu karşılaştırdığımızda standart bakıma göre sağ kalım ve morbidite gelişme oranları açısından tocilizumab tedavisi alanlarda anlamlı fark izlemedik.

COVID-19 pnömonisi ile takip edilen hastalarda tocilizumab tedavisinin klinik durum üzerine etkinliğini değerlendiren çok merkezli çalışma olan Salvarani ve arkadaşlarının [10] yaptığı prospektif randomize kontrollü çalışmada, tocilizumab tedavisinin standart bakıma göre anlamlı bir klinik iyileşme yapmadığı gösterildi. Çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada ileriye dönük değerlendirme yapıldı ve sadece P/F değeri 200 ile 300 aralığında olan serviste takip ve tedavi edilen hastalar dahil edildi. Çalışmamıza benzer şekilde bu çalışmada da erkek hastalar çoğunluktaydı. Arvinder ve arkadaşlarının[11] yaptığı tocilizumabın standart tedaviye göre etkinliğini değerlendiren açık etiketli, randomize kontrollü, çok merkezli prospektif COVINTOC çalışmasında tocilizumab tedavisi alan hastalarla yalnızca standart tedavi alan hastalar arasında klinik durumda düzelme, mekanik ventilasyon ihtiyacı, yoğun bakım yatış süresi ve sağ kalım açısından anlamlı fark izlenmedi. Ancak ağır COVID-19 enfeksiyonu olan ve mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişmemiş hastalarda tocilizumabın hastalık seyrini olumlu yönde etkilediği ve mortaliteyi azalttığı tespit edildi. Bu çalışmada çalışmamızdan farklı olarak sadece ağır ve kritik hastalar değil orta şiddetteki COVID-19 hastaları da dahil edildi. Hastalık şiddetine göre tocilizumab etkinliğinde farklılık olabileceği ortaya kondu.

Çalışmamızdan farklı olarak tocilizumab tedavisinin COVID-19 pnömonisi hastalarında klinik iyileşme veya sağ kalımda artış sağladığı yönünde sonuçların çıktığı çalışmalar da literatürde mevcuttur. Bunlardan biri olan Guaraldi ve arkadaşlarının[8] yaptığı retrospektif kohort çalışmasında tocilizumabın etkinliği 544 hastada değerlendirildi. Çalışmamıza benzer şekilde bu çalışmanın birincil amacı tocilizumabın invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ve sağ kalım üzerine etkinliğini göstermekti. Çalışmaya daha edilen hastalarda erkek hastalar çoğunluktaydı.

Tocilizumab grubunda invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ve mortalite standart tedavi grubuna göre düşük bulundu yanı sıra tocilizumabın yan etkileri açısından bakıldığında ikincil enfeksiyonların tocilizumab grubunda daha yüksek olduğu bulundu. Her iki grupta da en sık bakteriyel pnömonilerin ikincil enfeksiyon olarak görüldüğü tespit edildi. İkinci sıklıkta her iki grupta da kan dolaşımı enfeksiyonu görülmekle beraber enfeksiyon etkeni ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Çalışmamıza bu açıdan baktığımızda tocilizumab kullanan hastalarda ikincil enfeksiyon sıklığında anlamlı artış tespit etmedik. Yüzde olarak bakıldığında tocilizumab tedavisi alan hasta grubunda %48 hastada ikincil enfeksiyon izlenirken, standart tedavi grubunda %34 hastada ikincil enfeksiyon izlendi. Her iki hasta grubunda en sık görülen enfeksiyon etkeni *candida spp.* idi. Literatüre baktığımızda Mirsaeidi ve arkadaşları[132] yaptıkları retrospektif çalışmada kritik COVID-19 hastalarında tocilizumab tedavisinin ikincil bakteriyel enfeksiyonlarda özellikle hastane kaynaklı pnömoni ve ventilatör ilişkili pnömonide artış yaptığını gösterdi. Tocilizumab grubunda 3 hastada fungal enfeksiyon gelişirken standart tedavi grubunda fungal enfeksiyon izlenmedi. Tocilizumabın COVID-19 enfeksiyonunda etkinliği ve ikincil enfeksiyonlar üzerine etkisini araştıran bir sistematik derlemede 400mg ve 400-800mg dozunda tocilizumab tedavisi alan hastalarda ikincil enfeksiyonların sıklığında istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi.[133] Retrospektif olarak tocilizumabın ikincil enfeksiyonlarla ilişkisini değerlendiren Warner ve arkadaşlarının[134] yaptığı çalışmada tocilizumab tedavisi alan kritik COVID-19 hastalarında ikincil enfeksiyonların daha sık olduğu gösterildi. Ignatius ve arkadaşlarının[135] COVID-19 hastalarında tocilizumab tedavisinin etkinliğini değerlendiren retrospektif kohort çalışmasında tocilizumabın ikincil enfeksiyon riskini arttırmadığı gösterildi. Bu çalışmada toclizumab tedavisi alan ve almayan hasta gruplarının her ikisinde de en sık izlenen enfeksiyonların fungal enfeksiyonlar olduğu tespit edildi. COVID-19'da tocilizumab tedavisi ve etkililiği ile ilgili Aziz ve arkadaşlarının[136] 23 çalışmayı incelediği sistematik meta-analizde 9 çalışmada tocilizumab tedavisinin ikincil enfeksiyon oranlarında artış yaptığı ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterildi. Tocilizumabın ciddi ve kritik COVID-19 hastalarında etkinliği ve güvenilirliğini araştıran bir sistematik derlemede

tocilizumab tedavisinin standart tedaviye göre ikincil enfeksiyon riskini arttırmadığı tespit edildi.[137]

Tocilizumab tedavisinin etkinliğini retrospektif olarak değerlendiren Abdelnaby ve arkadaşları[138] yaptıkları çalışmada tocilizumab tedavisinin standart tedaviye göre 28 günlük mortaliteyi anlamlı ölçüde azalttığı, klinik iyileşmeyi arttırdığı ayrıca 14 günlük takipte tocilizumab grubunda CRP, LDH, prokalsitonin ve ferritin değerlerinin anlamlı ölçüde gerilediğini gösterdi. Çalışmamızda tocilizumab grubunda yer alan hastaların başlangıç ferritin değerleri standart tedavi grubuna göre daha yüksekti, takip eden 3. ve 5. günlerdeki ferritin değerleri de anlamlı ölçüde daha yüksekti. CRP değeri tocilizumab grubunda başlangıçta anlamlı olarak daha düşüktü, takip eden 3.,5. Ve 7. günlerde de standart tedavi grubuna göre daha düşüktü. IL-6 blokajı yapan tocilizumab hepatositlerden akut faz reaktanlarının sentezini de engelleyeceğinden tedavi sonrası CRP düşüşü izlenmektedir.[139] Yine çalışmamızda AST ve ALT değerlerinin tocilizumab tedavisi alan grupta 5. ve 7. günde anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulduk. Bu da tocilizumab tedavisinin karaciğer fonksiyonlarını etkilediğini gösteren çalışmalarla paralellik göstermektedir. Tocilizumab gibi IL-6 blokajı yapan ajanlar dirençli romatoid artrit vakalarında tedavi seçeneği olarak tercih edilmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalarda tocilizumab tedavisinin karaciğer fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilediği, transaminaz yüksekliği yaptığı hatta karaciğer yetmezliğine gidebilen tabloların geliştiğini göstermektedir[140]. Bunun yanında literatürde COVID-19 hastalarında tocilizumab kullanımına bağlı transaminaz yüksekliği ya da karaciğer fonksiyon bozukluğu geliştiğini gösteren yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Tocilizumab ve hepatotoksisite ilişkisini içeren çalışmalar daha çok romatolojik hastalıklardaki kullanımıyla ilgilidir. Morena ve arkadaşları[141] COVID-19 pnömonisinde tocilizumab kullanımının klinik üzerine etkilerini araştırdıkları prospektif çalışmalarında tocilizumab tedavisinin 7. gününde aminotransferaz seviyelerinde anlamlı yükseliş tespit ettiler. Gatti ve arkadaşları[142] COVID-19 da tocilizumab tedavisine bağlı gelişen yan etkileri değerlendikleri çalışmada sitokin salınım sendromu nedeniyle tocilizumab tedavisi alan hastalarda hepatik yetmezlik

hatta hepatik nekroz gelişebildiğini gösterdiler. Ancak bu çalışma hepatik hasarın COVID-19 enfeksiyonuna mı yoksa tocilizumab kullanımına mı bağlı olduğunu göstermek açısından yetersizdir. COVID-19 enfeksiyonu tocilizumab tedavisi olmaksızın karaciğer hasarına neden olabilmektedir. Çalışmamızda başlangıç değerleri açısından anlamlı fark olmayan hasta gruplarından tocilizumab tedavisi alanlarda tedavinin ilerleyen günlerinde transaminaz yüksekliği olduğunu gösterdik, bu da COVID-19 enfeksiyonundan bağımsız olarak tocilizumabın anlamlı karaciğer hasarı oluşturabildiğini göstermesi açısından önemlidir.

Çalışmamızda tocilizumab tedavisi alan grupta tedavinin ilerleyen günlerinde hipofibrinojenemi geliştiğini tespit ettik. Tocilizumab tedavisine bağlı hipofibinojenemi geliştiğini bildiren çalışmalar bulunmakta olup, hepsi romatolojik hastalıkların tedavisinde tocilizumab uygulanan hastalardır. Literatürde COVID-19 tanısı ile tocilizumab uygulanan hastalarda hipofibrinojenemi bildiren bir çalışmaya rastlamadık. Geniş damar vaskülitlerinde tocilizumab kullanımına bağlı hipofibrinojenemi gelişen 7 hastalık vaka raporu ve romatoid artritte tocilizumab tedavisi sonrası hipofibrinojenemi gelişen 2 hastayı içeren vaka raporu tocilizumab tedavisinin hipofibrinojenemi ilişkisini gösteren çalışmalardandır.[143,144]

COVID-19 hastalarında çeşitli tedavi seçeneklerini değerlendiren en büyük çalışmalardan biri olan prospektif, randomize kontrollü açık etiketli RECOVERY[145] çalışmasında, 4116 hasta rastgele tocilizumab grubuna ve standart bakım grubuna atandı. Oda havasında hipoksemisi olan ve CRP >75 mg/L olup hastanede yatan hastaların dahil edildiği çalışmada, dahil edilen hastaların yoğun bakım yatış oranı belirtilmedi. Tocilizumab tedavisi alan grupta invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ve mortalite daha az, hastaneden taburcu olma süreleri daha kısa bulundu. Randomizasyon sırasında ventilasyon desteği almayan (%45) veya non-invaziv mekanik ventilasyon desteği alan hastalar (%41) incelendiğinde tocilizumab tedavisinin invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ve ölüm oranını anlamlı şekilde azalttığı tespit edildi. Ancak randomizasyon sırasında ventilasyon desteği almayan hastalarda bu tedavi non-invaziv veya invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacında bir fark

oluşturmadı. Aynı zamanda tocilizumab tedavisinin randomizasyon sırasında invaziv mekanik ventilasyon altındaki hastalarda (%14) mekanik ventilasyondan ayrılma oranında farka neden olmadığı tespit edildi. Tocilizumab tedavisine cevapta hastalık ciddiyet dereceleri önemli etken olarak göze çarpmaktadır. Çalışmamızda tocilizumab tedavisi alan grupta yoğun bakım yatışı boyunca invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişme oranı %50 iken, standart bakım grubunda %68 olarak bulundu. Tocilizumab tedavisi alan grupta invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı oranları daha az bulunsa da istatistiksel olarak anlamlılık yoktu (p=0,067).

Martinez-Sanz ve arkadaşları[146] 1229 hastayı dahil ettikleri retrospektif kohort çalışmasında başlangıç CRP değeri 150 ve üzerinde olan tocilizumab tedavisi alan hastalarda invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacında ve ölüm oranında azalma saptadılar. Bu çalışma çok merkezli olması, hasta sayısının daha fazla olması ve sadece yoğun bakım ünitesinde değil serviste takip edilen COVID-19 hastalarını da dahil etmesi açısından çalışmamızdan farklıydı. COVID-19 enfeksiyonunda IL-6 antagonistleri olan tocilizumab ve sarilumabın etkinliğini değerlendiren Gordon ve arkadaşları [147] çok merkezli, prospektif REMAP-CAP adlı çalışmada yoğun bakım ünitesinde herhangi bir organ destek cihazına ihtiyaç duyan kritik 895 COVID-19 hastasını randomize etti. Randomizasyon sırasında solunum desteği tipleri HFNC %29, NIV %42 ve invaziv mekanik ventilasyon %29 idi. Çalışma sonucunda tocilizumabın sağ kalımı arttırdığı ve klinik durumu iyileştirdiğini gösterdiler. Organ destek sistemi alınmayan gün sayısını tocilizumab alan hastalarda 10 gün, sarilumab alanlarda 11 gün, standart bakım alan hastalarda 0 gün olarak saptadılar. Tocilizumab alan hastalarda sağ kalım için medyan tahmini rölatif risk 1.64, sarilumab alanlarda 2.01 idi. COVID-19 pnömonisi nedeniyle hastaneye yatan, non invaziv ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayan hastalarda tocilizumabın standart tedaviye karşı etkinliğini değerlendiren 389 hastanın dahil edildiği randomize kontrollü çift kör EMPACTA[148] çalışmasında, 28 günlük takiplerde mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişimi veya ölüm oranlarının tocilizumab tedavisi alan hastalarda standart tedavi grubuna göre daha düşük olduğu bulundu. Genel ölüm oranları açısından bakıldığında

iki tedavi grubu arasında anlamlı fark bulunmadı. Bu çalışmada çalışmamızdan farklı olarak kritik hastalar dahil edilmemiş olup sadece orta ciddiyetteki COVID-19 olguları dahil edildi. Bu da tocilizumab tedavisine yanıtın hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğuna ilişkin görüşü desteklemektedir. COVID-19 kaynaklı pnömoni vakalarında tocilizumab tedavisinin etkinliğini değerlendiren çok merkezli çift kör randomize kontrollü COVACTA[149] çalışmasında tocilizumabın plaseboya göre 28 günlük takiplerde yoğun bakım ve hastanede yatış süresinin kısalttığı ancak anlamlı klinik iyileşme yapmadığı ve sağ kalımı arttırmadığı gösterildi. Çalışmada hastaların klinik durumu 7 aşamalı bir skalaya göre değerlendirilmiş olup 1 hastaneden taburcu olmaya hazır hastayı gösterirken 7 ECMO ihtiyacı ya da mekanik ventilasyon dışında bir organ destek ihtiyacı olan hastayı göstermek için kullanıldı. Bu klinik değerlendirme skalasında ≥2 basamak iyileşme gerçekleşmesi için geçen gün sayısı tocilizumab grubunda 14 gün iken standart bakım grubunda 18 gün olarak bulunmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tocilizumab grubunda ventilatörden ayrı gün sayısı median değeri 22, standart bakım grubunda 16,5 olarak bulundu. Randomizasyon sırasında mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayan hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişme oranları oranları tocilizumab grubunda %27.9, standart bakım grubunda %36,7 olarak bulunmuş olup fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Fransa'da gerçekleştirilen çok merkezli açık etiketli randomize CURIMINO-TOCI 1[150] çalışmasında COVID-19'a bağlı orta ya da şiddetli pnömonisi olan hastalarda tocilizumab tedavisinin klinik üzerine etkileri değerlendirildi. Tocilizumab tedavisinin hastalarda 14. günde mekanik ventilasyona gidişi ve mortaliteyi azaltabileceği ancak 28 günlük mortalitede anlamlı azalma yapmadığı gösterildi. Tocilizumabın etkinliğini değerlendiren sistematik analizde, kritik COVID-19 hastalarında tocilizumab tedavisinin etkinliğini değerlendiren 23 çalışma incelendi ve tocilizumab tedavisinin azalmış mortalite ile ilişkili olduğu tespit edildi. Ancak dahil edilen çalışmaların hasta popülasyonu sadece yoğun bakıma yatan kritik hastaları içermemektedir. Alt grup analizlerinde ciddi COVID-19 hastalarında tocilizumabın hasta sağ kalımını olumlu etkilediği ortaya konmuş olmakla birlikte ciddi hastaların içinde yoğun bakımda takip edilen hasta oranları belirtilmemiştir. Yüksek kaliteli çalışmalardan oluşturulan alt

grup analizinde tocilizumab tedavisinin mekanik ventilasyon ihtiyacında azalmaya neden olmadığı belirlendi[136].

5 KISITLILIKLAR

Çalışmamızın retrospektif olması, tek merkezdeki hastaları değerlendirmesi, belirlediğimiz tarih aralığında tocilizumab tedavisini endikasyona uygun şekilde alan hasta sayısının 50 kişi ile sınırlı olması tocilizumab tedavisinin COVID-19 hastalarındaki etkinliği ile ilgili nihai çıkarımlarımızı sınırlandırmıştır. Tocilizumabın COVID-19 tedavisinde etkinliğini değerlendirmek için ileriye dönük daha geniş hasta gruplarını içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle tocilizumab tedavisinin uygulama zamanının da tedavi etkinliğine katkısı olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda tedavi başlangıç zamanı eşik laboratuvar parametreleri belirtilse dahi klinisyen bağımlıdır. Bunun tedavi sonuçlarını etkilemesi muhtemeldir. Pandemi süresince personel ve ekipman yetersizliği, ilaca ulaşmadaki sıkıntılar, yoğun bakım ünitelerindeki doluluk gibi faktörler hasta bakım standartlarını olumsuz yönde etkilemiştir. Bunun yanında mevcut geniş çaplı araştırmalar dahi COVID-19 hastalarındaki tocilizumaba bağlı gelişen tüm yan etkileri göstermesi açısından yetersizdir.

6 SONUÇ

Covid-19 ilişkili sitokin salınım sendromu gelişen hastalarda tocilizumabın etkinliğini değerlendirdiğimiz çalışmada, tocilizumab tedavisi alan grup ile standart tedavi uygulanan grup karşılaştırıldığında tocilizumab tedavisinin mekanik ventilasyon ihtiyacı ve mortalite üzerine olumlu etkileri olmadığı sonucuna vardık. Ayrıca tocilizumab tedavisinin bu hasta grubunda hipofibrinojenemiye neden olduğu

belirlenmiştir. Farklı hastalık ciddiyetinde tocilizumab tedavisinin etkinliğinde değişkenlikler olabileceği için çok merkezli, prospektif, belirli hasta gruplarını hedefleyen çalışmalar bu konuya daha fazla katkıda bulunacaktır.

7 KAYNAKLAR

1. Hu, B., Huang, S. & Yin, L. The cytokine storm and COVID-19. *Journal of Medical Virology* **93**, 250–256 (2021).

2. Mehta, P. *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet* **395**, 1033–1034 (2020).

3. Hojyo, S. *et al.* How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflammation and Regeneration* **40**, 1–7 (2020).

4. C, H. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)* **395**, 497–506 (2020).

5. Coronavirüsün (COVID-19) Özellikleri, Değerlendirilmesi ve Tedavisi - PubMed. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150360/.

6. Mikulska, M. *et al.* Tocilizumab and steroid treatment in patients with COVID-19 pneumonia. *PLOS ONE* **15**, e0237831 (2020).

7. Abani, O. *et al.* Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet* **397**, 1637–1645 (2021).

8. Tonelli, R. *et al.* Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology* **2**, e474–e484 (2020).

9. Klopfenstein, T. *et al.* Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. *Médecine et Maladies Infectieuses* **50**, 397–400 (2020).

10. Salvarani, C. *et al.* Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine* **181**, 24–31 (2021).

11. Soin, A. S. *et al.* Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Respiratory medicine* **9**, 511–521 (2021).

12. Ciotti, M. *et al.* The COVID-19 pandemic. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* **57**, 365–388 (2020).

13. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. https://covid19.who.int/.

14. T.C. Sağlık Bakanlığı. https://covid19asi.saglik.gov.tr/.

15. Doremalen, N. van *et al.* Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973* **382**, 1564–1567 (2020).

16. Zheng, S. *et al.* Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ* **369**, (2020).

17. KS, C. *et al.* Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* **159**, 81–95 (2020).

18. COVID-19: Epidemiyoloji, viroloji ve önleme - UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention.

19. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü: COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) REHBERİ. Bilim Kurulu Çalışması, T.C. Sağlık Bakanlığı 12 Nisan 2020, Ankara. - Google'da Ara. https://www.google.com/search?q=T.C.+Sa%C4%9Fl%C4%B1k+Bakanl%C4%B1%C4%9F%C4%B1+Halk+Sa%C4%9Fl%C4%B1%C4%9F%C4%B1+Genel+M%C3%BCd%C3%BCrl%C3%BC%C4%9F%C3%BC%3A+COVID-19+(SARS-CoV-2+ENFEKS%C4%B0YONU)+REHBER%C4%B0.+Bilim+Kurulu+%C3%87al%C4%B1%C5%9Fmas%C4%B1%2C+T.C.+Sa%C4%9Fl%C4%B1k+Bakanl%C4%B1%C4%9F%C4%B1+12+Nisan+2020%2C+Ankara.&rlz=1C5CHFA_enTR956TR956&oq=T.C.+Sa%C4%9Fl%C4%B1k+Bakanl%C4%B1%C4%9F%C4%B1+Halk+Sa%C4%9Fl%C4%B1%C4%9F%C4%B1+Genel+M%C3%BCd%C3%BCrl%C3%BC%C4%9F%C3%BC%3A+COVID-19+(SARS-CoV-2+ENFEKS%C4%B0YONU)+REHBER%C4%B0.+Bilim+Kurulu+%C3%87al%C4%B1%C5%9Fmas%C4%B1%2C+T.C.+Sa%C4%9Fl%C4%B1k+Bakanl%C4%B1%C4%9F%C4%B1+12+Nisan+2020%2C+Ankara.&aqs=chrome..69i57.608j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8.

20. Situation Report-30.

21. Lauer, S. A. *et al.* The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *https://doi.org/10.7326/M20-0504* **172**, 577–582 (2020).

22. Weiss, S. R. & Leibowitz, J. L. Coronavirus pathogenesis. *Advances in virus research* **81**, 85–164 (2011).

23. TANRİVERDİ, E. S., YAKUPOĞULLARI, Y. & OTLU, B. COVID-19 Etkeninin Özellikleri. *Türkiye Klinikleri COVID - 19* **1**, 7–14 (2020).

24. Hoffmann, M. *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* **181**, 271-280.e8 (2020).

25. Chen, Y., Liu, Q. & Guo, D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of medical virology* **92**, 418–423 (2020).

26. Weiss, S. R. & Leibowitz, J. L. Coronavirus Pathogenesis. *Advances in Virus Research* **81**, 85 (2011).

27. Lu, R. *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet (London, England)* **395**, 565–574 (2020).

28. Cevik, M., Kuppalli, K., Kindrachuk, J. & Peiris, M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ* **371**, (2020).

29. Yuki, K., Fujiogi, M. & Koutsogiannaki, S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology* **215**, 108427 (2020).

30. Soy, M. *et al.* Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. doi:10.1007/s10067-020-05190-5.

31. Hu, B., Huang, S. & Yin, L. The cytokine storm and COVID-19. *Journal of Medical Virology* **93**, 250–256 (2021).

32. Hu, Z. *et al.* Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Science China Life Sciences 2020 63:5* **63**, 706–711 (2020).

33. Wang, Y. *et al.* Clinical Outcomes in 55 Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Who Were Asymptomatic at Hospital Admission in Shenzhen, China. *The Journal of Infectious Diseases* **221**, 1770–1774 (2020).

34. Guan, W. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032* **382**, 1708–1720 (2020).

35. Stokes, E. K. *et al.* Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* **69**, 759–765 (2020).

36. Sakurai, A. *et al.* Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *The New England journal of medicine* **383**, 885–886 (2020).

37. Zhu, J. *et al.* Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis. *Journal of Medical Virology* **92**, 1902–1914 (2020).

38. Wang, D. *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* **323**, 1061–1069 (2020).

39. Recalcati, S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* **34**, e212–e213 (2020).

40. Brann, D. H., Tsukahara, T., Weinreb, C., Logan, D. W. & Datta, S. R. Non-neural expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory epithelium suggests mechanisms underlying anosmia in COVID-19 patients. doi:10.1101/2020.03.25.009084.

41. Boscolo-Rizzo, P. *et al.* Evolution of Altered Sense of Smell or Taste in Patients With Mildly Symptomatic COVID-19. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery* **146**, 1–5 (2020).

42. Klok, F. A. *et al.* Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis research* **191**, 145–147 (2020).

43. Bilaloglu, S. *et al.* Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA* **324**, 799–801 (2020).

44. Moll, M. *et al.* VTE in ICU Patients With COVID-19. *Chest* **158**, 2130 (2020).

45. Helms, J. *et al.* High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Medicine* **46**, 1 (2020).

46. Wu, C. *et al.* Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine* **180**, 934–943 (2020).

47. Dessie, Z. G. & Zewotir, T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infectious Diseases* **21**, 1–28 (2021).

48. Albitar, O., Ballouze, R., Ooi, J. P. & Sheikh Ghadzi, S. M. Risk factors for mortality among COVID-19 patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* **166**, (2020).

49. Wu, J. *et al.* Clinical Characteristics of Imported Cases of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Jiangsu Province: A Multicenter Descriptive Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **71**, 706–712 (2020).

50. Habibzadeh, P. & Stoneman, E. K. The Novel Coronavirus: A Bird's Eye View. *Int J Occup Environ Med (The IJOEM)* **11**, 1921-65–71 (2020).

51. Abbasi-Oshaghi, E., Mirzaei, F., Farahani, F., Khodadadi, I. & Tayebinia, H. Diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Laboratory, PCR, and chest CT imaging findings. *International Journal of Surgery (London, England)* **79**, 143 (2020).

52. Velavan, T. P. & Meyer, C. G. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *International Journal of Infectious Diseases* **95**, 304–307 (2020).

53. Ali, N. & Hossain, K. Liver injury in severe COVID-19 infection: current insights and challenges. (2020) doi:10.1080/17474124.2020.1794812.

54. Xu, Z. *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine* **8**, 420–422 (2020).

55. Tang, N., Li, D., Wang, X. & Sun, Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* **18**, 844–847 (2020).

56. Zhou, F. *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**, 1054–1062 (2020).

57. Huang, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)* **395**, 497–506 (2020).

58. Zu, Z. Y. *et al.* Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology* **296**, E15–E25 (2020).

59. Shi, H. *et al.* Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases* **20**, 425–434 (2020).

60. Kerpel, A. *et al.* Diagnostic and Prognostic Value of Chest Radiographs for COVID-19 at Presentation. *Western Journal of Emergency Medicine* **21**, 1067 (2020).

61. ORIGINAL RESEARCH • THORACIC IMAGING. doi:10.1148/radiol.2020201160.

62. Wei, J. *et al.* 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia: Serial Computed Tomography Findings. *Korean Journal of Radiology* **21**, 501–504 (2020).

63. Fang, Y. *et al.* Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology* **296**, E115–E117 (2020).

64. Savarino, A., Boelaert, J. R., Cassone, A., Majori, G. & Cauda, R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *The Lancet Infectious Diseases* **3**, 722–727 (2003).

65. Vincent, M. J. *et al.* Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology Journal* **2**, 69 (2005).

66. Magagnoli, J. *et al.* Outcomes of Hydroxychloroquine Usage in United States Veterans Hospitalized with COVID-19. *Med* **1**, 114-127.e3 (2020).

67. Danışma, B. & Çalışması, K. ERİŞKİN HASTA TEDAVİSİ.

68. Gautret, P. *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International journal of antimicrobial agents* **56**, (2020).

69. Gensel, J. C., Kopper, T. J., Zhang, B., Orr, M. B. & Bailey, W. M. Predictive screening of M1 and M2 macrophages reveals the immunomodulatory effectiveness of post spinal cord injury azithromycin treatment. *Scientific Reports* **7**, (2017).

70. Sapp, J. L. *et al.* Guidance on Minimizing Risk of Drug-Induced Ventricular Arrhythmia During Treatment of COVID-19: A Statement from the Canadian Heart Rhythm Society. *Canadian Journal of Cardiology* **36**, 948–951 (2020).

71. Wang, M. *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research 2020 30:3* **30**, 269–271 (2020).

72. Q, C. *et al.* Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing, China)* **6**, 1192–1198 (2020).

73. Bosaeed, M. *et al.* Efficacy of favipiravir in adults with mild COVID-19: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial clinical trial. *Clinical Microbiology and Infection* (2022) doi:10.1016/J.CMI.2021.12.026.

74. Özlüşen, B. *et al.* Effectiveness of favipiravir in COVID-19: a live systematic review. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* **40**, 2575–2583 (2021).

75. Danışma, B. & Çalışması, K. ERİŞKİN HASTA TEDAVİSİ.

76. CM, C. *et al.* Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* **59**, 252–256 (2004).

77. TT, Y., JD, Q., WY, Z., Y, W. & GQ, W. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *Journal of medical virology* **92**, 556–563 (2020).

78. Wang, Z., Chen, X., Lu, Y., Chen, F. & Zhang, W. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *BioScience Trends* **14**, 2020.01030 (2020).

79. Jun, C., Yun, L., Xiuhong, X., Ping, L. & Feng, L. Yeni koronavirüs pnömonisinin tedavisinde lopinavir/ritonavir ve abidolün etkinlikleri. *Çin dergisi* (2020).

80. Cao, B. *et al.* A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282* **382**, 1787–1799 (2020).

81. TP, S. *et al.* Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature communications* **11**, (2020).

82. Holshue, M. L. *et al.* First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191* **382**, 929–936 (2020).

83. Wang, Y. *et al.* Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet* **395**, 1569–1578 (2020).

84. Mcmahon, J. H., Udy, F. R. A. C. P. A., Anton, F. C. I. C. M. & Peleg, Y. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *https://doi.org/10.1056/NEJMc2022236* **383**, 992–994 (2020).

85. L, D., S, H. & J, G. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug discoveries & therapeutics* **14**, 58–60 (2020).

86. K, D. *et al.* Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **117**, 9490–9496 (2020).

87. Cain, D. W. & Cidlowski, J. A. After 62 years of regulating immunity, dexamethasone meets COVID-19. *Nature Reviews Immunology 2020 20:10* **20**, 587–588 (2020).

88. P, H. *et al.* Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine* **384**, 693–704 (2021).

89. Cano, E. J. *et al.* Impact of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* **159**, 1019 (2021).

90. So, C., Ro, S., Murakami, M., Imai, R. & Jinta, T. High-dose, short-term corticosteroids for ARDS caused by COVID-19: a case series. *Respirology Case Reports* **8**, 596 (2020).

91. Mishra, G. P. & Mulani, J. Corticosteroids for COVID-19: the search for an optimum duration of therapy. *The Lancet Respiratory Medicine* **9**, e8 (2021).

92. J, van P. *et al.* Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Critical care (London, England)* **24**, (2020).

93. Mattos-Silva, P. *et al.* Pros and cons of corticosteroid therapy for COVID-19 patients. *Respiratory Physiology & Neurobiology* **280**, 103492 (2020).

94. B, S. *et al.* Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Critical care medicine* **44**, 275–281 (2016).

95. HE, S., S, D., Y, B. & S, Ö. Anakinra treatment in macrophage activation syndrome: a single center experience and systemic review of literature. *Clinical rheumatology* **37**, 3329–3335 (2018).

96. PA, N. *et al.* Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis and rheumatism* **63**, 545–555 (2011).

97. CM, H., N, B., B, F. & M, G. Anakinra: a safe and effective first-line treatment in systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA). *Rheumatology international* **32**, 3525–3530 (2012).

98. Huet, T. *et al.* Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *The Lancet Rheumatology* **2**, e393–e400 (2020).

99. Kooistra, E. J. *et al.* Anakinra treatment in critically ill COVID-19 patients: a prospective cohort study. *Critical Care 2020 24:1* **24**, 1–12 (2020).

100. Pontali, E. *et al.* Safety and efficacy of early high-dose IV anakinra in severe COVID-19 lung disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* **146**, 213 (2020).

101. Devecioğlu, Ö. COVID-19 ve Hemofagositik Lenfohistiyositoz COVID-19 and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. doi:10.26650/JARHS2020-S1-0006.

102. P, M. *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet (London, England)* **395**, 1033–1034 (2020).

103. Channappanavar, R. & Perlman, S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in Immunopathology* **39**, 529 (2017).

104. Zhou, F. *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**, 1054–1062 (2020).

105. Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L. & Song, J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine 2020 46:5* **46**, 846–848 (2020).

106. P, C. *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. *Journal of biological regulators and homeostatic agents* **34**, 327–331 (2020).

107. Zhang, W. *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 (Orlando, Fla.)* **214**, 108393 (2020).

108. Danışma, B. & Çalışması, K. ANTİSİTOKİN-ANTİİNFLAMATUAR TEDAVİLER, KOAGÜLOPATİ YÖNETİMİ.

109. Scheller, J. & Rose-John, S. Interleukin-6 and its receptor: from bench to bedside. *Medical Microbiology and Immunology 2006 195:4* **195**, 173–183 (2006).

110. Hunter, C. A. & Jones, S. A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nature Immunology 2015 16:5* **16**, 448–457 (2015).

111. Jones, S. A. & Jenkins, B. J. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer. *Nature Reviews Immunology 2018 18:12* **18**, 773–789 (2018).

112. Qu, D., Liu, J., Lau, C. W. & Huang, Y. IL-6 in diabetes and cardiovascular complications. *British Journal of Pharmacology* **171**, 3595–3603 (2014).

113. Kraakman, M. J. *et al.* Blocking IL-6 trans-Signaling Prevents High-Fat Diet-Induced Adipose Tissue Macrophage Recruitment but Does Not Improve Insulin Resistance. *Cell Metabolism* **21**, 403–416 (2015).

114. Johnson, D. E., O'Keefe, R. A. & Grandis, J. R. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology 2018 15:4* **15**, 234–248 (2018).

115. Yokota, S. *et al.* Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti–interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism* **52**, 818–825 (2005).

116. Navarro, G., Taroumian, S., Barroso, N., Duan, L. & Furst, D. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of efficacy and selected clinical conundrums. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* **43**, 458–469 (2014).

117. Winkler, U. *et al.* Cytokine-Release Syndrome in Patients With B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia and High Lymphocyte Counts After Treatment With an Anti-CD20 Monoclonal Antibody (Rituximab, IDEC-C2B8). *Blood* **94**, 2217–2224 (1999).

118. Le, R. Q. *et al.* FDA Approval Summary: Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome. *The Oncologist* **23**, 943–947 (2018).

119. Fu, B., Xu, X. & Wei, H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med* **18**, 164 (2020).

120. Xu, X. *et al.* Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **117**, 10970–10975 (2020).

121. Toniati, P. *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**, 102568 (2020).

122. Appendices, O. KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR ACUTE KIDNEY INJURY. (2012).

123. Toniati, P. *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**, 102568 (2020).

124. Qian, J., Zhao, L., Ye, R. Z., Li, X. J. & Liu, Y. L. Age-dependent Gender Differences in COVID-19 in Mainland China: Comparative Study. *Clinical Infectious Diseases* **71**, 2488–2494 (2020).

125. Jin, J. M. *et al.* Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Frontiers in Public Health* **8**, 152 (2020).

126. Henry, B. M., de Oliveira, M. H. S., Benoit, S., Plebani, M. & Lippi, G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* **58**, 1021–1028 (2020).

127. Lamontagne, F. *et al.* A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* **370**, (2020).

128. Fisher, M. J., Marcos Raymundo, L. A., Monteforte, M., Taub, E. M. & Go, R. Tocilizumab in the treatment of critical COVID-19 pneumonia: A retrospective cohort study of mechanically ventilated patients. *International Journal of Infectious Diseases* **103**, 536 (2021).

129. Mehta, M. *et al.* What about tocilizumab? A retrospective study from a NYC Hospital during the COVID-19 outbreak. *PLOS ONE* **16**, e0249349 (2021).

130. Campochiaro, C. *et al.* Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *European Journal of Internal Medicine* **76**, 43–49 (2020).

131. Mirsaeidi, M. *et al.* IL-6 Inhibition in Critically Ill COVID-19 Patients Is Associated With Increased Secondary Infections. *Frontiers in Medicine | www.frontiersin.org* **7**, 583897 (2020).

132. Peng, J. *et al.* Efficacy and secondary infection risk of tocilizumab, sarilumab and anakinra in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Medical Virology* (2021) doi:10.1002/RMV.2295.

133. Warner, A. *et al.* 342. Secondary Infections following Tocilizumab for Treatment of COVID-19 Pneumonia. *Open Forum Infectious Diseases* **8**, S275–S275 (2021).

134. Ignatius, E. H. *et al.* Tocilizumab for the Treatment of COVID-19 Among Hospitalized Patients: A Matched Retrospective Cohort Analysis. *Open Forum Infectious Diseases* **8**, (2021).

135. Aziz, M. *et al.* Efficacy of tocilizumab in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology* **93**, 1620–1630 (2021).

136. Rezaei, S. *et al.* Efficacy and safety of Tocilizumab in severe and critical COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1908128* **17**, 499–511 (2021).

137. Abdelnaby, H. *et al.* Outcomes of tocilizumab therapy in severe or critical COVID-19 patients: A retrospective cohort, single-centre study. *Tropical Medicine & International Health* **26**, 1689–1699 (2021).

138. Schmidt-Arras, D. & Rose-John, S. IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy. *Journal of Hepatology* **64**, 1403–1415 (2016).

139. Mahamid, M., Mader, R. & Safadi, R. Hepatotoxicity of tocilizumab and anakinra in rheumatoid arthritis: management decisions. *Clinical pharmacology : advances and applications* **3**, 39 (2011).

140. Morena, V. *et al.* Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy. *European Journal of Internal Medicine* **76**, 36–42 (2020).

141. Gatti, M. *et al.* Serious adverse events with tocilizumab: Pharmacovigilance as an aid to prioritize monitoring in COVID-19. *British Journal of Clinical Pharmacology* **87**, 1533–1540 (2021).

142. Vitiello, G. *et al.* Sustained tocilizumab-induced hypofibrinogenemia and thrombocytopenia. Comment on: "Tocilizumab-induced hypofibrinogenemia: A report of 7 cases" by Martis et al., Joint Bone Spine 2016, doi: 10.1016/j.jbspin.2016.04.008. *Joint bone spine* **84**, 649–650 (2017).

143. Tocilizumab: Hypofibrinogenemia: 2 case reports - ProQuest. https://www.proquest.com/openview/e537d85043f81b72f5c22592c9692289/1?pq-origsite=gscholar&cbl=43703.

144. Abani, O. *et al.* Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet* **397**, 1637–1645 (2021).

145. Martínez-Sanz, J. *et al.* Effects of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: a multicentre cohort study. *Clinical Microbiology and Infection* **27**, 238–243 (2021).

146. Gordon, A. C. *et al.* Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine* **384**, 1491–1502 (2021).

147. Salama, C. *et al.* Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *New England Journal of Medicine* **384**, 20–30 (2021).

148. Rosas, I. O. *et al.* Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. *medRxiv* 2020.08.27.20183442 (2020) doi:10.1101/2020.08.27.20183442.

149. Hermine, O. *et al.* Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia A Randomized Clinical Trial Supplemental content. *JAMA Intern Med* **181**, 32–40 (2021).