



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**SARS-COV-2 VİRÜSÜNE BAĞLI PNÖMONİ, ARDS
(AKUT RESPIRATUVAR DİSTRES SENDROMU),
MAKROFAJ AKTİVASYON SENDROMU GELİŞEN VE
STANDART YOĞUN BAKIM TEDAVİSİNE EK
OLARAK ANAKİNRA TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA
KLİNİK PROFİLİN VE LABORATUVAR BULGULARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Süleyman Emre DEDE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**SARS-COV-2 VİRÜSÜNE BAğLI PNÖMONİ, ARDS
(AKUT RESPIRATUVAR DİSTRES SENDROMU),
MAKROFAJ AKTİVASYON SENDROMU GELİşEN VE
STANDART YOğUN BAKIM TEDAVİSİNE EK
OLARAK ANAKİNRA TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA
KLİNİK PROFİLİN VE LABORATUVAR BULGULARIN
DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Süleyman Emre DEDE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gül GÜRSOY

Yardımcı Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Uğur ÖZDEMİR

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

Deneyim ve bilgisini bizlere aktardığı, eğitimimiz süresince en iyi olmamız için yüksek enerjisiyle sarf ettiği çabalardan dolayı kliniğimiz eğitim sorumlusu sayın Prof. Dr. Gül GÜRSOY’a, idari sorumlumuz sayın Doç. Dr. Mustafa Kemal KILIÇ’ a,

Eğitimimde önemli yeri olan, özellikle tez süresince özverili bir şekilde her türlü desteği gösteren, fikirleri, önerileri ve eleştirileriyle bana yol gösteren değerli tez danışmanım sayın Uzm. Dr. Uğur ÖZDEMİR ‘e,

Zorlu iç hastalıkları eğitim süresince mesleğimin tüm zorluklarını ve de keyfini beraber paylaştığım gerek uzmanlığını alan gerekse halen eğitim süresi devam eden tüm asistan arkadaşlarıma,

Eğitim hayatım boyunca sürekli mesaide olduğumuz hemşire arkadaşlarıma ve tüm yardımcı sağlık personellerine

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, büyük fedakârlıklarla bu konuma gelmemde büyük pay sahibi olan, canım annem Sultan DEDE, kıymetli babam Cafer DEDE’ye, tüm aileme ve değerli eşim Tülin DEDE ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Süleyman Emre DEDE

İÇİNDEKİLER TABLOSU

TEŞEKKÜR	i
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iii
TABLO VE ŞEKİLLER	vi
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.KORONAVİRÜS.....	3
2.1.1.Coronaviridae Yapısı.....	3
2.1.3.Bulaş Yolları	4
2.1.4.Klinik Seyir	5
2.1.5. Laboratuvar Bulguları	6
2.1.6.Radyolojik Bulgular	6
2.1.7.Tanı.....	8
2.1.9. Tedavi.....	9
2.2.MAKROFAJ AKTİVASYON SENDROMU.....	16
2.2.1 Makrofaj Aktivasyon Sendromu Kliniği.....	16
2.3.2 COVID-19’da Makrofaj Aktivasyon Sendromu:	17
3.GEREÇ VE YÖNTEM	18
4.BULGULAR	20
4.TARTIŞMA	47
5.SONUÇ	57
KAYNAKLAR.....	58
EKLER	68
ÖZGEÇMİŞ	75

SİMGELER VE KISALTMALAR

ARDS: Akut Respiratuvar Distress Sendromu

CP: Konvalesan plazma

CRP: C-reaktif protein

DIK: Dissemine İntravasküler Koagülasyon

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

FIB: Fibrinojen

IFN: İnterferon

ACE2: Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2

ALT: Alanin aminotransferaz

aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

AST: Aspartat aminotransferaz

BT: Bilgisayarlı tomografi

COVID-19: Koronavirüs hastalığı 2019

CK: Kreatinin Kinaz

DSÖ: Dünya sağlık Örgütü (WHO)

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

E (Envelope) Protein: Zarf Protein

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

G-CSF: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör

HCoV: İnsan Korona Virüsü

HE: Hemaglutinin Esteraz

IDSA: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği

IL-1: İnterlökin

IL-6: İnterlökin 6

IL-8: İnterlökin 8

IL-10: İnterlökin 10

IL-1a: İnterlökin 1 alfa

IL-1b: İnterlökin 1 beta

IL-6R: İnterlökin 6 Reseptörü

M protein: Membran Protein

MAS: Makrofaj Aktivasyon Sendromu

MCP1: Monosit Kemoatraktan Protein

MHC-1: Majör Doku Uygunluk Kompleksi

N protein: Nükleokapsid Protein

RNA: Ribonükleik Asit

HCV: Hepatit C Virüsü

IVIG: İntravenöz immünglobulin

RSV: Respiratuvar Sinsityal Virüs

CCL3: Chemokine ligand 3

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

SRRT: Sürekli Renal Replasman Tedavisi

IMV: İnvaziv Mekanik Ventilasyon

HFNO: Yüksek Akımlı Nazal Oksijen

ACTT-1: Adaptive COVID-19 Treatment Trial-1

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation

MAS: Makrofaj Aktivasyon Sendromu

GA:Güven Aralığı

HR:Tehlike Oranı

SuPAR: Soluble urokinase plasminogen activator

SAE:Steroida Anti-Enflamatuar

MERS: Middle East Respiratory Syndrome (Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu)

NLO: Neutrophil/Lymphocyte oranı (Nötrofil/Lenfosit oranı)

RT-PCR: Reverse Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome (Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu)

TABLO VE ŞEKİLLER

Şekil 1. Koronavirüsün şematik yapısı	3
Şekil 2. İki taraflı buzlu cam opasiteleri olan göğüs röntgeni (Çalışmaya katılan hastalarımızdan seçtiğimiz Akciğer grafisi röntgeni)	7
Şekil 3. Bazı subplevral parankimal bantların ortaya çıktığı, buzlu cam opasiteleri bırakan bilateral, multilobar hava sahası konsolidasyon alanları ile göğüs BT'si.(Çalışmaya katılan hastalarımızdan seçtiğimiz BT görüntüsü).....	8
Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik verilerinin mortaliteye göre dağılımı.....	21
Tablo 2. Covid 19 pnömonisi ile yoğun bakıma kabul edilen hastalarda mortaliteye göre semptomların dağılımı	23
Tablo 3. Covid 19 pnömonisi ile yoğun bakıma kabul edilen hastalarda yatış anında klinik verilerin mortaliteye göre dağılımı.....	24
Tablo 4. Covid 19 pnömonisi ile yoğun bakıma kabul edilen hastalarda yatış anında kan gazı değerleri, oksijen gereksinimi ve solunum desteğinin tüm hastalarda ve mortaliteye göre dağılımı	26
Tablo 5. Covid 19 pnömonisi ile yoğun bakıma kabul edilen hastalarda yatış anında laboratuvar bulgularının mortaliteye göre dağılımı.....	27
Tablo 6. Covid 19 pnömonisi ile yoğun bakıma kabul edilen hastalarda pozitif MAS kritlerinin ve MAS ile ilişkili klinik verilerin dağılımı	29
Tablo 7. Covid 19 pnömonisi ile yoğun bakıma kabul edilen hastalarda spesifik MAS gününe ait bazı laboratuvar bulgularının mortaliteye göre dağılımı	30
Tablo 8. Covid 19 pnömonisi ile yoğun bakıma kabul edilen hastalarda mortalite üzerine etkili faktörlerin linear regresyon ile değerlendirilmesi	43

Figür 1. Anakinra tedavisinin mortaliteye göre MAS günleri içerisinde hastalar tarafından kullanım yüzdesinin dağılımı, gruplar arasındaki p değeri = 0,020	31
Figür 2. : MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre serum CRP değerinin dağılımı p=0,001	32
Figür 3. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre Kan total lökosit sayısının dağılımı p=0,001	33
Figür 4. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre Kan total nötrofil sayısının dağılımı p=0.001	34
Figür 5. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre Lenfosit sayısının dağılımı p=0,020	35
Figür 6. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre Trombosit sayısının dağılımı p=0,0001	36
Figür 7. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre AST sayısının dağılımı P=0,005	37
Figür 8. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre ALT sayısının dağılımı P=0,197	38
Figür 9. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre D-DİMER sayısının dağılımı P=0,438.....	39
Figür 10. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre Sedimantasyon sayısının dağılımı P=0,005.....	40
Figür 11. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre Fibrinojen sayısının dağılımı P=0,071	41
Figür 12. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre BUN sayısının dağılımı P=0,0001	42
Figür 13. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre Kreatin sayısının dağılımı P=0,0001	42
Figür 14. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre LDH sayısının dağılımı P=0,197	43
Figür 15. MAS döneminin 7. gününe ait CRP değerinin mortaliteyi ön gören cut-off değeri = 36,5 olarak hesaplanmıştır (AUC (Eğri altında kalan alan)=0,667, p=0,036 olmak üzere, LR (Olasılık oranı)=2,5, %62 spesifite ve %76 sensitivite)...	45

Figür 16. APACHE II skorunun mortaliteyi ön gören cut-off değeri = 14,5 olarak hesaplanmıştır (AUC (Eğri altında kalan alan)=0,766, p=0,001 olmak üzere, LR (Olasılık oranı)=2,5, %70 spesifite ve %70 sensitivite)..... 46



ÖZET

AMAÇ: COVID-19 hastalığı, koronavirüsün ailesine ait yeni genotipik özelliğe sahip virüsün (SARS-CoV-2) neden olduğu primer olarak solunum sistemini tutan bulaşıcı bir hastalıktır. COVID-19 hastalığı 2019 yılından itibaren pandemiye yol açarak dünya genelinde ve ülkemizde sağlık sistemine ait kapasiteyi aşacak ölçüde hasta yüküne sebep olmuştur. Özellikle yoğun bakım (YB)'da takip edilen hastalarda makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) bulguları gösteren hasta sayısında belirgin bir artış olmuş ve bazı hastalarda klasik steroidallı antienflamatuvar (SAE) tedavi ile klasik yoğun bakım tedavileri sistemik enflamasyonu kontrol altına almakta yeterli olamamıştır. Bu nedenle özellikle MAS bulguları devam eden hastalarda daha önceki deneyimlerimizden (romatolojik hastalıklar veya sepsis yönetimi) aşına olduğumuz anakinra kullanımı gündeme gelmiştir. Bizde COVID-19 pandemisi boyunca YB'da COVID-19 pnömonisi ile takip edilen ve MAS bulguları gerilemeyen hastalara Sağlık Bakanlığımızın önerileri doğrultusunda gerekli hastalarda anakinra tedavisini kullanmış bulunuyoruz. Bu çalışmada; Covid-19 pnömonisi nedeniyle yoğun bakımda takip edilmekte olan klinik olarak MAS bulguları gösteren ancak standart yoğun bakım tedavisi ve SAE ilaç kullanımına rağmen klinik durumu kötüleşen MAS bulguları gerilemediği için anakinra tedavisi başlanan hastaların klinik ve laboratuvar bulgularını gözlemlemek ve bu hasta grubunda mortalite ile olası ilişkili etkenleri tespit edebilmek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamıza SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Numune Ek Yerleşkesi C blok 3. Basamak Covid Genel Yoğun Bakım Ünitesinde 15 Eylül 2020-10 Ocak 2022 tarihleri arasında yatarak tedavi gören 58 COVID-19 hastaları dahil edildi. Hastaların bilgileri, retrospektif olarak klinik dosyalar, hasta başı hemşire gözlemleri, hastanemizin kullandığı bilgi işlem sisteminden alınmıştır. Hastaların MAS kriterleri, aldığı SAE ve diğer standart tedavi bilgileri, ARDS(Akut respiratuvar distres sendromu) durumları, oksijen gereksinimleri ve solunum desteği, MAS dönemine ait laboratuvar bulguları, anakinra tedavi protokolü gibi klinik bilgiler toplanmıştır.

BULGULAR: Çalışmamıza 58 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması $59,9 \pm 9,6$ ve 29'u erkek (%50), 29'u kadındı (%50). Hastaların yoğun bakım takibinde 21'i (%36) yaşamını yitirmiştir ve diğer 37 (%64) hasta hastane içi başka klinik yataklı servislere nakledilmiştir. Hastaların tümünün başvuru anında Modifiye Berlin kriterine göre ağır ARDS oldukları ($PaO_2/FiO_2 < 100$) anlaşılmaktadır. Yoğun bakıma yatan hastalarda yatışın en önemli sebebi viral ve bakteriyel pnömoni ve ilişkili sepsis olarak tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar protokol dahilinde anakinra tedavisi almıştır. Hastaların takiplerinde MAS dönemine ait laboratuvar bulgularından serum CRP ($p=0,001$), kan total lökosit sayısı ($p=0,001$), nötrofil sayısı ($p=0,001$), lenfosit sayısı ($p=0,020$), trombosit sayısı ($p=0,0001$), serum AST ($p=0,005$), sedimantasyon ($p=0,005$), BUN ($p=0,0001$) ve kreatinin ($p=0,0001$) değerleri mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahipti. Bunun dışında YB yatışında APACHE II skoru ($p=0,001$), SOFA skoru ($p=0,002$), semptom başlangıcı ile yoğun bakım girişi arası geçen süre ($p=0,036$), nefrolojik bir patoloji ile ilişkili olarak yoğun bakıma yatış ($p=0,012$), MAS 7. Gün CRP değeri ($p=0,036$), MAS.8 gün trombosit değeri ($p=0,058$), MAS 5. Gün BUN değerleri ($p=0,001$), MAS 5. Gün kreatin değerlerinin ($p=0,022$) hastaların mortalitesine göre gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Mortalite açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip veriler lojistik regresyon analizine sokulduğunda tek başına MAS döneminin 7. Günü CRP değerinin, APACHE II skorunun ve MAS döneminde ilk günde anakinra tedavisinin başlanmasının mortalite açısından bağımsız risk faktörü olduğu anlaşılmıştır (sırasıyla $OR=1,020$ ve $p=0,025$, $OR=2,082$ ve $p=0,013$, $OR=807$ ve $p=0,038$). Anakinra tedavisi ile SAE tedavisi altında izlenen hasta grubunda MAS dönemine ait 7.gün CRP değerinin 36,5 'dan büyük olması %62 spesifite ve %76 sensitivite ile mortaliteyi ön görebilmektedir (AUC (Eğri altında kalan alan) =0,667, $p=0,036$ olmak üzere, LR (Olasılık Oranı) =2,5).

SONUÇ: YB'da etyolojiden bağımsız olarak ağır ARDS nedeniyle takip edilen hasta grubunda mortalitenin genel bilgilerimize göre %50-75 arasında olduğu ve kendi hasta grubumuzda mortalite oranının %36 olduğu düşünülürse klasik yoğun bakım tedavisi ile SAE tedavisi ve anakinra tedavisinin bu hasta grubu için uygun bir tedavi olduğu

söylenebilir. Bu çalışmanın sonucu ile MAS döneminde uygulanan antienflamatuvar tedavilerin takibinde özellikle 7. Gün CRP değerin önemli bir prognostik gösterge olduğu anlaşılmaktadır. Dolayısıyla bu hasta grubunda enflamasyonun ilk 7 gün içerisinde hızlıca düzeltilebilmesi sağkalım açısından oldukça önemlidir.

Anahtar kelimeler: Covid-19, MAS, ARDS, Anakinra, Mortalite



ABSTRACT

INTRODUCTION and AIM: COVID-19 disease is an infectious disease that primarily affects the respiratory system, caused by the new genotypic virus (SARS-CoV-2), belonging to the family of coronavirus. COVID-19 disease has caused a pandemic since 2019, causing a patient load that exceeds the capacity of the health system worldwide and in our country. There has been a significant increase in the number of patients with macrophage activation syndrome (MAS), especially in patients followed up in the intensive care unit (ICU), and in some patients, classical steroidal anti-inflammatory (SAE) treatment and classical intensive care treatments were not sufficient to control systemic inflammation. For this reason, the use of anakinra, which we are familiar with from our previous experience (rheumatological diseases or sepsis management), has come to the fore, especially in patients with ongoing MAS symptoms. We have used anakinra treatment for patients who were followed up in the ICU with COVID-19 pneumonia during the COVID-19 pandemic and whose MAS symptoms did not regress, in line with the recommendations of our Ministry of Health. In this study; Observing the clinical and laboratory findings of the patients who were followed up in the intensive care unit due to Covid-19 pneumonia, who showed clinical signs of MAS, but whose clinical condition did not regress despite the use of standard intensive care treatment and SAE medication, and whose clinical condition was not regressed, and for whom anakinra treatment was started, and to identify possible factors associated with mortality in this patient group. is to detect.

MATERIAL and METHODS: Our study included 58 COVID-19 patients who were hospitalized between 15 September 2020 and 10 January 2022 in SBU Ankara Training and Research Hospital Numune Additional Campus, C block 3rd Stage Covid General Intensive Care Unit. The information of the patients were obtained retrospectively from the clinical files, nurses' observations at the bedside, and the data processing system used by our hospital. Clinical information such as MAS criteria, SAE and other standard treatment information, ARDS (Acute respiratory distress syndrome) status, oxygen requirements and respiratory support, laboratory findings of the MAS period, anakinra treatment protocol were collected.

RESULTS: 58 patients were included in our study. The mean age of the patients participating in the study was 59.9 ± 9.6 years and 29 (50%) were male and 29 (50%) were female. During the intensive care follow-up, 21 (36%) of the patients died and the other 37 (64%) patients were transferred to other in-hospital clinical inpatient services. It was understood that all of the patients had severe ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$) according to the Modified Berlin criteria at the time of admission. Viral and bacterial pneumonia and associated sepsis were identified as the most important reason for hospitalization in intensive care unit patients. All patients included in the study received anakinra treatment within the protocol. In the follow-up of the patients, laboratory findings of the MAS period include serum CRP ($p=0.001$), blood total leukocyte count ($p=0.001$), neutrophil count ($p=0.001$), lymphocyte count ($p=0.020$), platelet count ($p=0.0001$), serum AST ($p=0.005$), sedimentation ($p=0.005$), BUN ($p=0.0001$) and creatinine ($p=0.0001$) values had statistically significant differences in terms of mortality. In addition, APACHE II score ($p=0.001$), SOFA score ($p=0.002$), time between symptom onset and admission to the intensive care unit ($p=0.036$), admission to the intensive care unit due to a nephrological pathology ($p=0.012$), MAS 7th day CRP value ($p=0.036$), MAS.8 day platelet value ($p=0.058$), MAS 5th day BUN values ($p=0.001$), MAS 5th day creatinine values ($p=0.022$) It was determined that there was a significant difference between the groups according to the mortality rate. When the data with statistically significant difference between the groups in terms of mortality were included in the logistic regression analysis, it was understood that the CRP value on the 7th day of the MAS period, the APACHE II score and the initiation of anakinra treatment on the first day of the MAS period were independent risk factors for mortality (OR=1.020 and $p=0.025$, OR=2.082 and $p=0.013$, OR=807 and $p=0.038$). In the patient group followed up under anakinra treatment and SAE treatment, a CRP value greater than 36.5 for the MAS period can predict mortality with 62% specificity and 76% sensitivity (AUC (Area under the curve)=0.667, $p=0.036$ as, LR (Probability Ratio)=2.5).

CONCLUSION: Considering that the mortality rate in the patient group followed up for severe ARDS in the ICU is between 50-75% according to our general knowledge and the mortality rate is 36% in our patient group, classical intensive care treatment, SAE treatment and anakinra treatment are an appropriate treatment for this

patient group. can be said to be. As a result of this study, it is understood that especially the 7th day CRP value is an important prognostic indicator in the follow-up of anti-inflammatory treatments applied during the MAS period. Therefore, it is very important for survival in this patient group to be able to quickly correct the inflammation within the first 7 days.

Keywords: Covid-19, MAS, ARDS, Anakinra, Mortality



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüs sıklıkla mevsimsel döngüler ile üst solunum yolu ve nadiren alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olan mortalitesi düşük bir patolojik etken olduğu bilinmektedir. Ancak 2019 'un sonu itibari ile Çin'in Wuhan şehrinden kaynaklanarak tüm dünyaya yayılım göstererek pandemiye yol açan yeni tip koronavirüs patojeni (SARS-CoV-2) tespit edilmiş olup daha fazla alt solunum yolu enfeksiyonu ve ilişkili komplikasyonlara neden olması, damlacık yolu ile daha fazla yayılım göstermesi ve mortalite hızının daha yüksek olması sebebiyle sağlık alt yapısı üzerinde aşırı yüklenemeye neden olan global bir sorun haline gelmiştir. SARS-CoV-2'den etkilenenler ortalama 47-56 yaşındakiler ve bu gurubun yaklaşık yarısını erkekler oluşturmaktadır (1). Ortalama inkübasyon periyodu yaklaşık 4 gün ve etkilenenlerin yaklaşık %98'i 11,5 gün içinde semptom göstermektedir (2). Klinik belirtiler değişken olup pnömoni, akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ya da asemptomatik olabilir (1). Dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen bu hastalığın, özellikle ileri yaş ve komorbitesi olan kişilerde daha yüksek komplikasyon, mortalite ve morbiditeye neden olduğu bilinmektedir. Daha önce koronavirüs patojeni ile meydana gelen pandemi örneklerine (SARS VE MERS) kıyasla COVID-19 hastalığının dünya genelindeki yayılımı daha fazla ancak mortalite olasılığı daha düşük olmuştur (3).

Güncel bilgilere göre tüm pandemi süresince hastaların yoğun bakım prevalansı yüzde 5-8 olarak gerçekleşmiştir ve günümüzde 2022 itibariyle dünya çapında 531 milyon onaylanmış COVID-19 vakası mevcut olup 6 milyondan fazlasında ölüm meydana gelmiştir. COVID-19 pandemi mortalitesinin büyük çoğunluğu yoğun bakımda yatan hastalarda görülmekte olup, yoğun bakımda yatan hastalara yönelik tedaviler çok önem arz etmektedir (5).

Covid-19 'a bağlı klinik durum asemptomatik, akut respiratuar distres sendromu (ARDS), viral sepsise bağlı olarak çoklu organ yetersizliği, yoğun bakım gereksinimi olacak kadar ağır klinik durum ve geniş bir spektruma sahiptir. Covid-19 hastalığının patofizyolojisinde enflamasyon kritik rol oynamaktadır ve bu hastalarda plazma sitokin düzeyleri ve özellikle pro-enflamatuvar sitokin düzeyleri belirgin düzeyde yükselmiştir. Dolayısıyla enflamasyonun şiddeti ile hastalığın şiddeti veya hastaların prognozu arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Özellikle ağır klinik duruma sahip ve yoğun bakımda takip edilmekte olan ve ciddi hiperenflamasyon bulguları gösteren hastaların klinik bulguları makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ile benzerlik göstermektedir. MAS hiperferritinemi, ateş, pansitopeni, hepatobiliyer

disfonksiyon, dissemine intravasküler koagülasyon ile karakterize klinik bir tablodur. Pro-enflamatuvar sitokinlerden birisi de interlökin (IL)-1 β 'dır. IL-1 β MAS gelişmesinde önemli bir yeri vardır ve diğer sitokinlerin üretiminde artışa, endotel aktivasyonuna, damar içi sıvının ekstrasvazasyonuna ve hipotansiyona neden olabilmektedir (4). IL-1 β blokajının MAS tedavisinde faydalı olduğu gösterilmiştir (8).

Anakinra 17 kilodalton büyüklüğünde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş IL-1 reseptör antagonistidir. Anakinra günümüzde Romatoid artrit ve Still hastalığının tedavisinde ruhsatlı bir şekilde kullanılmaktadır. Bunun dışında hepatobilyer disfonksiyon ve dissemine intravasküler koagülasyon gösteren sepsis hastalarında benzer şekilde MAS (eski terminoloji ile sekonder hemofagositik lenfositosis) klinik bulguları olan hastalarda kullanımı mortalite üzerine belirgin şekilde fayda sağlayıcı etki göstermiştir (6). Aynı zamanda T.C. Sağlık Bakanlığının "COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Antisitokin-Antiinflamatuvar tedaviler, Koagülopati Yönetimi" başlıklı rehberinde Covid-19 ile ilişkili MAS tanımlanmış ve tedavisinde anakinra tedavisine yer verilmiştir (7). Ülkemizde Covid-19'a bağlı MAS gelişen hastalarda steroid almayan (SAE) ilaçlara yanıtı yok ise anakinra için endikasyon dışı ilaç kullanım başvurusu yapılarak ilaç TİTCK (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu)'dan temin edilebilmektedir. Covid-19 nedeniyle meydana gelen pandeminin Ülkemizde de etkin olmaya başlaması ile hastanemizde de ilgili vakalar takip edilmeye başlanmıştır. Kötüleşen hastaların yoğun bakımda takip edilmeleri gerekmiştir ve bu hastalarda pandemi döneminde MAS klinik bulguları olan ve SAE ilaçlar ile kontrol alınamayan klinik durumları kötüye giden entübe edilmiş veya entübasyon sınırında olan hastalarda Sağlık Bakanlığımızın tedavi kılavuzuna uygun olarak anakinra kullanımı için TİTCK başvurusu yapılarak hasta yakınlarının onamı alınarak tedavi uygulanmıştır.

Bu araştırmada; Covid-19 pnömonisi nedeniyle yoğun bakımda takip edilmekte olan klinik olarak MAS bulguları gösteren ancak standart yoğun bakım tedavisi ve SAE ilaç kullanımına rağmen klinik durumu kötüleşen, MAS bulguları gerilemeyen ve anakinra tedavisi alması gereken hastalarda klinik profil ve laboratuvar bulgularının gözlemlenmesi, MAS dönemine ait tedavi protokolleriyle birlikte enflamatuvar parametrelerin nasıl değiştiğinin tespiti, mortalite açısından olası bağımsız risk faktörlerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

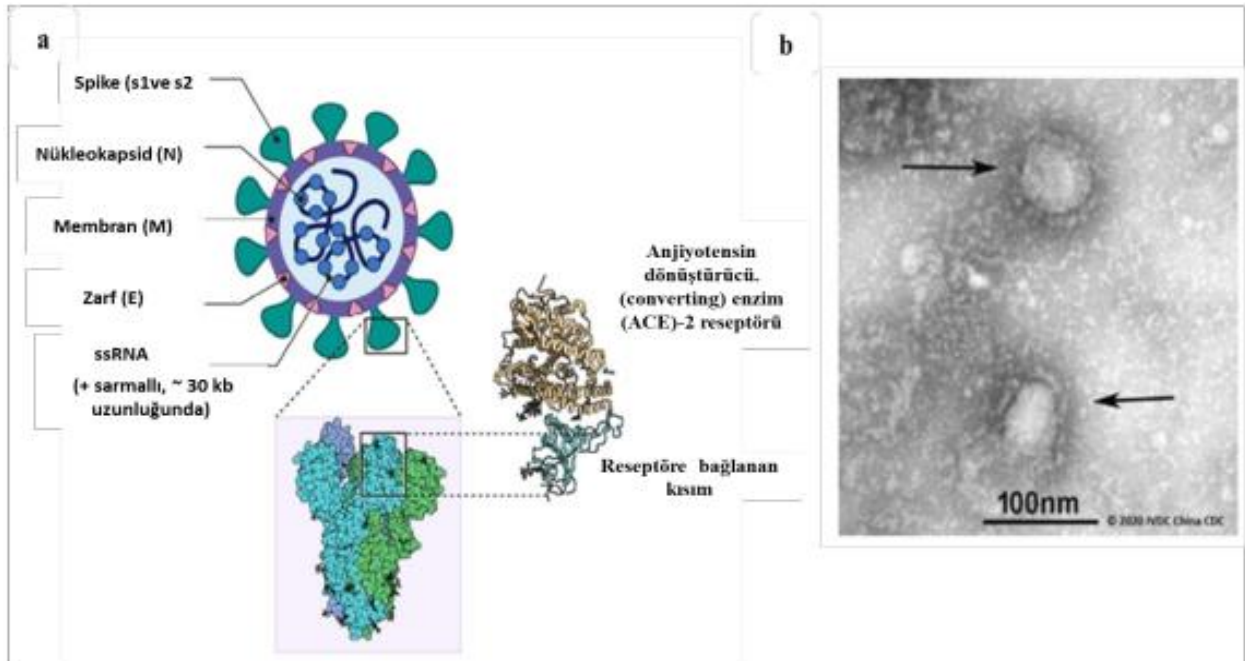
2.GENEL BİLGİLER

2.1.KORONAVİRÜS

Şiddetli Akut Solunum Yetersizliği Sendromu- Koronavirüs 2 etkeni (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu COVID-19 hastalığı, dünya çapında önemli morbidite ve mortalite ile sonuçlanmıştır. Delta (B.1.617.2 soyu) ve Omicron varyantı (B.1.1.529 soyu) gibi çeşitli varyantlar tanımlanmıştır. Delta varyantının, yüksek bulaşıcılık ve kötü hasta sonuçları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Omicron varyantı, Delta varyantına kıyasla yaklaşık 3,2 kat daha fazla bulaşıcıdır. Hastaların %80'inden fazlası hafif semptomlar yaşarken, yaşlılar ve komorbiditeleri fazla olan hastalarda yoğun bakım ihtiyacı artış göstermektedir (9).

2.1.1.Coronaviridae Yapısı

Coronaviridae ailesi, Nidovirüsler sınıfına ait, pozitif polariteli ve tek zincirli RNA'ya sahip, insanlarda ve hayvanlarda enfeksiyona sebep olabilen zarflı bir virüslerdir. Sferik veya pleomorfik şekilleri olup çapları 80-120 nm arasında değişebilmektedir (10). Bilinen RNA virüsleri arasındaki en büyük genoma sahip olanlarındandır. Genetik yapısına göre dört türü vardır. Alfakoronavirüs, Betakoronavirüs, Gammakoronavirüs ve Deltakoronavirüstür (11).



Şekil 1. Koronavirüsün şematik yapısı

Koronavirüs (CoV) yapısal olarak dört proteinden oluşur: Bunlar, Nükleokapsid (N) proteini, Transmembran (M) proteini, Zarf (E) proteini ve Spike (S) proteinidir. Birçok koronavirüs türü enfeksiyöz bir virion oluşturmak için bu dört proteine birden ihtiyaç duyarken bazı türlerde ise farklı yapıda proteinler de bulunabilmektedir (12).

N proteini nükleokapsidi oluşturur ve CoV ailesindeki tüm üyelerde benzer yapıdadır. Viral RNA replikasyonunda ve konağın viral enfeksiyona karşı verdiği hücresel yanıtta rol alır.

S proteini glikoprotein yapısındadır. Koronavirüsün taç yapısındaki sivri uçlarını oluşturur. S1 ve S2 olmak üzere iki alt birimi vardır. Virüsün hedef hücreyi enfekte edebilmesi için S proteininin hücre üzerindeki hedef reseptörlere bağlanması gerekmektedir.

M proteini sayıca diğer yapısal proteinlerden daha fazladır. Diğer yapısal proteinler ile etkileşimi viral zarfın şeklinin oluşmasını sağlamaktadır. Ayrıca M proteini ve E proteini birlikte virüs benzeri partiküllerin (VLPs) salınımında önemli bir görev almaktadır.

E proteini koronavirüs genomunun kodladığı yapısal en küçük proteindir. Virüsün konak hücreye girişi ile çok sayıda E proteini eksprese edilmektedir. Bu proteinin çok küçük bir kısmı viral zarfa dahil edilirken, büyük kısmı ise hücre içi membran trafiğine katılmaktadır. Membranın iç tarafında kalan kısmı virionların salınmasına aracılık eder (13).

2.1.2. Epidemiyoloji

COVID-19 hastalığı, yeni keşfedilen bir koronavirüs patojeninin (SARS-CoV-2) sebep olduğu bulaşıcı önemli bir hastalıktır. Günümüzde 2022 itibariyle dünya çapında 531 milyon onaylanmış koronavirüs vakası ve covid-19 nedeni 6 milyondan fazla ölüm meydana gelmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre Ocak 2020'nin son günlerinde Amerika ve Avrupa ülkelerinden ilk COVID-19 vakaları bildirilmeye başlanmıştır. Şubat 2020 itibariyle İspanya, İngiltere, Brezilya, İtalya başta olmak üzere birçok ülkede salgın kendini göstermiştir. DSÖ'nün pandemi ilan etmesi ile eş zamanlı olarak Türkiye'de ilk vaka 10 Mart 2020 tarihinde ortaya çıkmıştır. 10 Haziran 2022 itibariyle Türkiye'de 15.073.722 onaylanmış Covid-19 vakası ve 98.969 ölüm meydana gelmiştir (5).

2.1.3. Bulaş Yolları

Viral partiküller solunum yolu damlacıkları, aerosoller, kan, oküler sekresyonlar, idrar ve dışkıda bulunur, ancak esas olarak doğrudan kişiden kişiye solunum yoluyla yayılır. Virüs

ağızdan ve burundan damlacıklar ve daha küçük aerosol haline getirilmiş parçacıklar halinde yayılır, bunlar havaya karışabilir ve nazofarenks mukozasından geçebilirler. Not olarak, virüsün bireyler arasındaki translokasyonunda %50'den fazla sebep asemptomatik bireylerin taşıdığı viral yüküdür ve viral yükü pozitif olan bireylerde semptomların başlamasından 3 gün önce virüsün başka bireylere dağılımı mümkün olabilmektedir (14).

Semptomların başlamasıyla viral yük zirve yapar (14). Kirlenmiş yüzeylerin önemli bir bulaşma nedeni olduğu düşünülmesine de bir kişi kontamine ellerle gözlerine, burnuna veya ağzına dokunursa enfeksiyon yine de ortaya çıkabilir. Prodrom süresi tipik olarak 4 ila 5 gündür, ancak 1 ila 14 gün arasında değişebilir (15).

2.1.4.Klinik Seyir

Covid-19 hastaları klinik olarak; asemptomatikten, pnömoni ve ARDS'ye kadar değişen geniş bir spektrumda bulunabilirler. Hastalık hafif, orta, ciddi ve kritik şiddetli olarak sınıflandırılabilir (1).

SARS-CoV-2'den etkilenenler genellikle orta ve ileri yaştaki bireyler olup yaklaşık yarısını erkekler oluşturmaktadır. Hastalığın inkübasyon periyodu yaklaşık olarak 4 gün ve etkilenenlerin büyük çoğunluğu ilk 11,5 gün içerisinde semptom göstermektedir (2). Başlangıçta en sık görülen semptomlar ateş, öksürük ve yorgunluk iken daha az hastada gastrointestinal sistem semptomları görülmüştür (1).

Yapılan ilk çalışmaların verilerine göre hastane yatış oranları ve mortalite oranlarında belirgin yükseklik görülmüştür. Ancak zamanla hastalığın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması, mevcut tedavi protokollerinin geliştirilmesi ve global aşılama programları ile hastaneye yatış, mekanik ventilasyon ve mortalite hızlarında azalma sağlanmıştır. Pandeminin başlarında hastanede yatan hastaların mortalite oranları %20, yoğun bakım ünitesinde genel mortalite yaklaşık olarak %40'a ulaşmıştı. Pandemi ilerledikçe, genel yoğun bakımda hayatta kalma oranları %58'den %80'e yükselmiştir (16). Aşılama sonrası açıklanan daha yeni literatür verileri, yaşa bağlı olmakla birlikte, COVID-19 hastalığına bağlı vaka ölüm oranının %2'nin altında olduğunu göstermektedir. 60 yaş üstü kişilerde bu oran %6.4'e, 80 yaş üstü kişilerde %13'ün üzerinde ve 90 yaş üstü kişilerde ölüm oranı %25'in üzerindedir (17).

Covid-19 hastalığı özellikle ileri yaş ve komorbitesi olan kişilerde daha yüksek komplikasyon, mortalite ve morbiditeye neden olduğu bilinmektedir (1).

2.1.5. Laboratuvar Bulguları

COVID-19 hastalarında hematolojik, biyokimyasal ve enflamatuvar belirteçler tanımlanmıştır. Hematolojik belirteç olarak yüksek lökosit sayısı, nötrofil sayısı, düşük lenfosit, düşük trombosit sayısı, T-lenfositleri, B-lenfositleri ve doğal öldürücü hücrelerin sayısı, biyokimyasal belirteç olarak yüksek ALT, AST, bilirubin, kan üre azotu, kreatinin, CK, LDH, miyogloblin, düşük albumin seviyesi, pıhtılaşma belirteci olarak da yüksek protrombin zamanı ve D-dimer seviyeleri, inflamatuvar belirteç olarak yüksek eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, ferritin, IL- 1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 seviyeleri tespit edilmiştir (18). İnflamatuvar belirteçler: C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin, üzerinde durulan diğer parametrelerdir. CRP daha fazla olmak üzere, ikisinin de yüksek değerlerinin şiddetli hastalık ile ilişkili olduğu ve kötü prognozu gösterdikleri saptanmıştır. Çin’de yapılan 140 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, başvuru sırasında hastaların %65’inde CRP yüksekliği ve %5,7’sinde prokalsitonin yüksekliği saptanmış olup; her ikisi de şiddetli tutulum olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (19). COVID-19 hastalığının hiperkoagülabilite ile ilişkisinin olabileceği düşünülmektedir. Yüksek d-dimer değerlerinin, mortalite ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır (20).

Hayatta kalamayan hastalarda daha yüksek d-dimer ve artmış fibrin yıkım ürünleri, protrombin zamanı (PT) ve aPTT artışı saptanmıştır. Koagülopati ve dissemine intravasküler koagülasyon mortalite ile ilişkili görünmektedir.

Kötü prognoz bir diğer göstergesi artmış serum ferritin ve laktat dehidrogenaz (LDH) seviyeleridir. Ciddi seyreden covid-19 hastalarında sekonder hemofagositik lenfositik sendrom (sHLH) ve sitokin fırtınasına bağlı olarak yüksek ferritin seviyeleri gözlenmiştir.

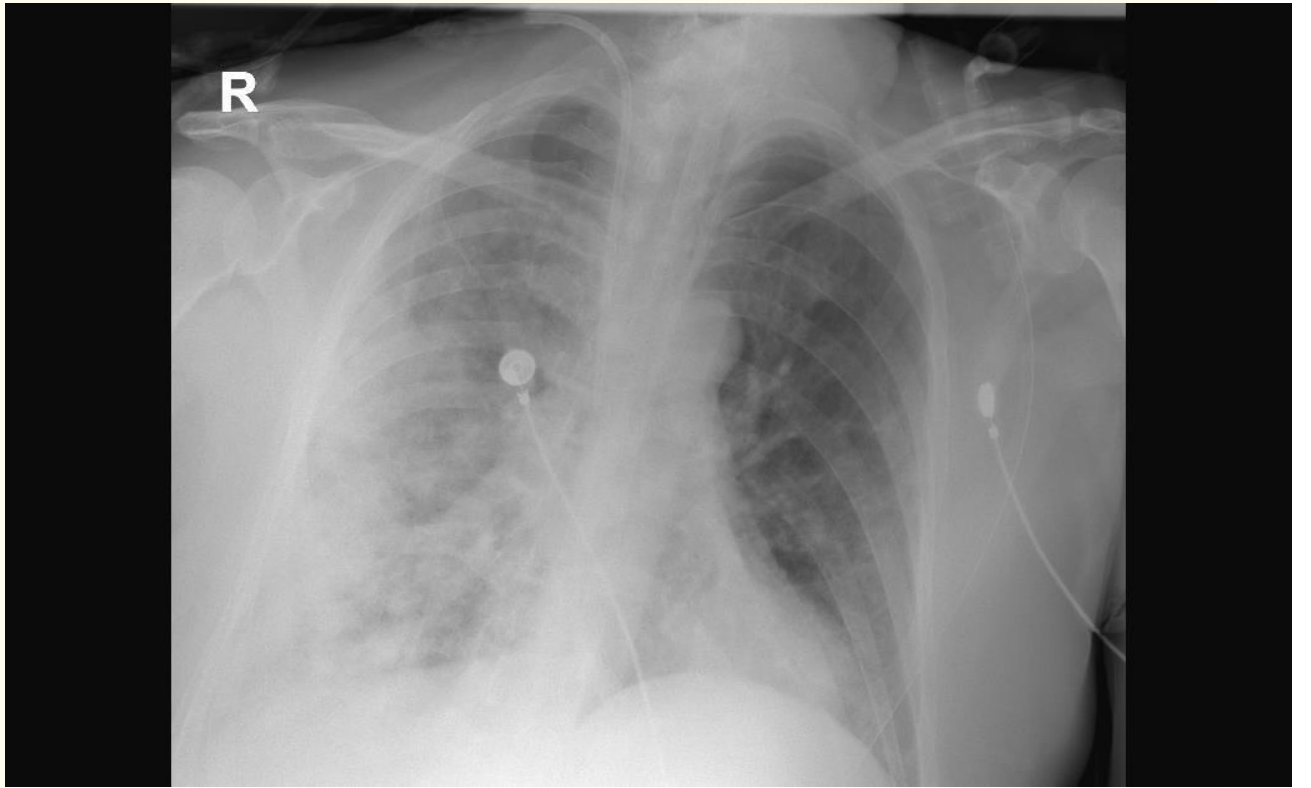
Kalp hasarına işaret eden yüksek troponin I seviyeleri kritik hastalarda mortalite belirteci olarak kullanılabilmektedir (21).

2.1.6. Radyolojik Bulgular

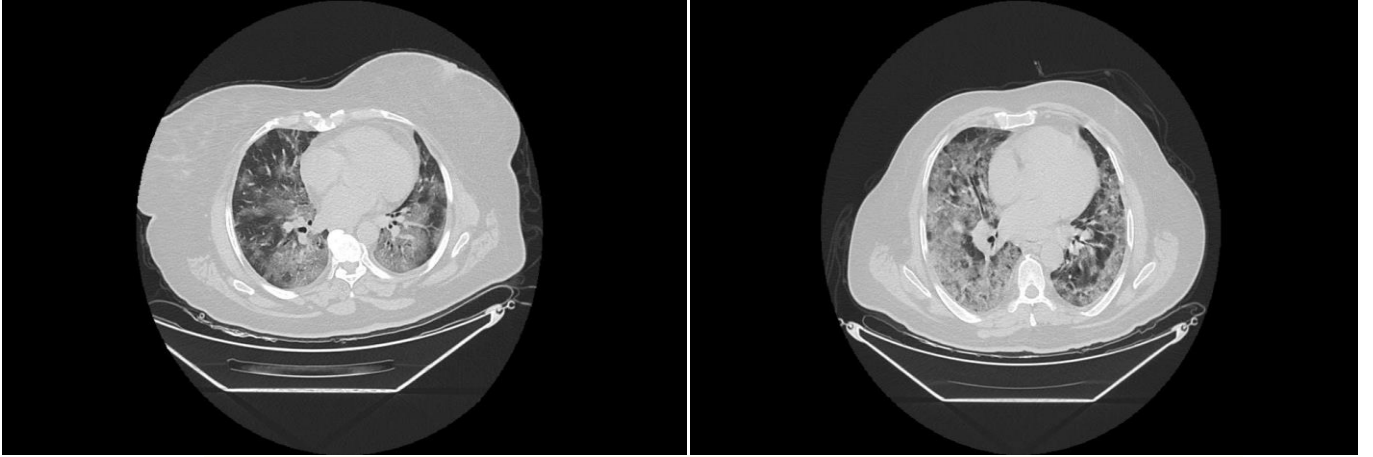
Çalışma bulgularının sıklığında önemli farklılıklar olduğu görülse de solunum semptomları olan COVID-19 hastalarının ilk değerlendirmesi için genellikle göğüs radyografisi kullanılır. COVID-19 hastalarının önemli bir kısmında tanı anında (%5,6-53.6) normal bir göğüs röntgeni bulunabilirken daha sonraki dönemlerinde anormal bulgular (%10,9) görülmüştür. En yaygın

anormal göğüs röntgeni bulguları arasında periferik konsolidasyonlar (%5,3-88,9) veya buzlu cam opasiteleri (%14,1-63,1) bulunur; ikincisi sırada ise retiküler konsolidasyonla birlikte hava bronkogramında puslu görünüm ve atenüasyon gibi tanımlar mevcuttur (Şekil 3).

Hastalarda en sık bilateral akciğer tutulumu (%76'ya kadar) vardır. Kontrastsız göğüs bilgisayarlı tomografisi (BT), akciğer anormalliklerini saptamak için iyi duyarlılığa sahiptir (duyarlılık %87,9 ila %90,6 arası) ve tanısal olmayan göğüs direkt grafisine rağmen ciddi solunum semptomları olan COVID-19 hastalarında yaptırılması düşünülmelidir (Şekil 2). (22,23)



Şekil 2. İki taraflı buzlu cam opasiteleri olan göğüs röntgeni (Çalışmaya katılan hastalarımızdan seçtiğimiz Akciğer grafisi röntgeni)



Şekil 3. Bazı subplevral parankimal bantların ortaya çıktığı, buzlu cam opasiteleri bırakan bilateral, multilobar hava sahası konsolidasyon alanları ile göğüs BT'si. (Çalışmaya katılan hastalarımızdan seçtiğimiz BT görüntüsü)

Covid 19 hastalarında %10'a kadar normal bir akciğer BT'si tespit edilebilir. Hastalığın şiddetini radyolojik olarak yapabilmek için 4 aşamalı bir sınıflandırma sistemi önerilmiştir. 1. aşama buzlu cam görünümünü içerir (0-4. günler), 2. aşama kaldırım taşı modelidir (5-8. günler), 3. Aşama konsolidasyondan oluşur (9-13. günler) ve 4. aşama kademeli iyileşme dönemini içerir (günler $\geq$ 14) (24).

2.1.7.Tanı

COVID-19 enfeksiyonunun tanımlanması büyük ölçüde, nazofaringeal numuneler veya solunum yoluna ait alınan numunelerden yapılan SARS-CoV-2 virüsü için nükleik asit amplifikasyon testlerine (NAAT) ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen yaygın yöntemleri içeren ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testlerine dayanmaktadır. RT-PCR'nin orofarengeal örneklemedeki %70'lik duyarlılığı endişelere sebep olmuş ancak daha sonradan duyarlılık nazal vestibüler, orta konka sürüntüleri veya tükürük kullanımı ile önemli ölçüde iyileşmiştir. Örnekleme yapılan sürüntüde 500–5000 viral RNA/mL dan fazla viral kopyanın bulunması durumunda duyarlılık %100'e yaklaşabilmektedir (25). Dolayısıyla testin alınma şekli ve alınma yeri testin duyarlılığını değiştirebilmektedir. Bununla birlikte test zamanlaması da çok önemlidir. Semptom başlangıcından 2-3 gün sonra en yüksek hassasiyet elde edilirken, prodrom döneminin başlangıcında alınan örnekleme ile düşük hassasiyet görülebilir (26).

Çin kaynaklı 1014 hastayı kapsayan bir çalışmada, 601 hasta (%59) PCR pozitif, 888 hasta (%88) BT pozitif sonuçlanmıştır. Hastalarda PCR test sonucu referans olarak alındığında

BT bulgularına bakılarak BT'nin hastalığı tespit etmedeki sensitivitesi %97 olarak görülmüştür. Dolayısıyla güncel olarak COVID-19 hastalığının tespitinde akciğer BT'si tarama testi olarak kullanabileceği öngörülmüştür (27).

2.1.8. Hastaların Klinik Sınıflandırması

COVID-19 enfeksiyonu genellikle semptomatik ve asemptomatik olarak ikiye ayrılır ve semptomatik vakalar ayrıca kritik, şiddetli ve şiddetli olmayan olarak kategorize edilir (2).

Hastaların çoğunda hafif hastalık vardır (%80'in üzerinde). PCR test sonucu pozitif olan vakaların %33'ünde asemptomatik enfeksiyon mevcut olabilir. Genel olarak hastaların %15'inden fazlasında ciddi hastalık, %5 inde ise kritik hastalığın ortaya çıkabileceği vurgulanmıştır, ancak bu durum araştırılan hasta popülasyonuna, hastaların komorbite durumlarına göre değişiklik gösterebilmektedir (28,29). Pozitif test sırasında semptom beyan etmeyen kişilerin yarısından fazlasının daha sonra hastalık ile ilişkili semptom geliştirdiği bir çalışmada vurgulanmıştır (30).

2.1.9. Tedavi

COVID-19 salgınıyla mücadele etmek için aşılar ve ilaç tedavileri de dahil olmak üzere tıbbi önlemlerin keşfi ve geliştirilmesinde büyük çaba sarf edilmiştir. COVID-19 aşısı geliştirmesi, COVID-19 pandemisinin başlamasından bir yıldan daha kısa bir süre içinde ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) acil kullanım iznini alan birkaç aşısı adayını sunarak bilimsel araştırmalar ile devamlılık gösteren atılımlar gerçekleştirdi. COVID-19 aşıları, aşılanmış popülasyonda morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltmıştır (31). Bununla birlikte, Aralık 2020'deki ilk aşısı onayından bu yana COVID-19 aşılarının kullanımından elde edilen bilgiler, COVID-19 aşılamaının tek başına mevcut pandemiye etkili bir şekilde kontrol altına alamayacağını ve bu pandeminin ağır yükünü sona erdirmek için ek tedavi seçeneklerinin gerekli olduğunu göstermektedir. COVID-19 aşılamaı, dünya çapında COVID-19 enfeksiyonlarını kontrol etmek için birçok engelle karşı karşıya kalmıştır. Örneğin aşılara küresel erişimde eşitsizliğe neden olan sınırlı bulunabilirlik, özel saklama koşulları gerektiren aşıları uzak bölgelere dağıtmak için lojistik zorluklar, bazı aşılamaın tatmin edici bir bağışıklık oluşturmaı için 2 doz gerekliliğı (32), ilk aşısı uygulamasının tamamlanmasından sonra 6 ay gibi kısa bir süre içinde bağışıklığın azalması ve dolayısıyla rapel doz uygulamasının gerekli olması (33) ve aşılamaın neden olduğı bağışıklığa dirençli SARS-CoV-2 varyantlarının ortaya çıkışı

(34) bu zorlukların ana başlıklarını oluşturmaktadır. Yakın zamanda ortaya çıkan SARS-CoV-2 Omicron varyantı ile aşılanmış popülasyonlarda sıçrayıcı vasıfta gelişen (yeni pik oluşturan) enfeksiyonlar, COVID-19 aşılarının bu sınırlamalarından bazılarının etkisini belirginleştirdi ve dolayısıyla diğer tedavi edici ilaç seçeneklerinin tercih edilmesi yönünde bir gereklilik oluşturmuştur.

2.1.9.1.Hidroksiklorokin/Klorokin:

Anti-malaryal ve anti-romatizmal etkileri sebebiyle uzun süredir kullanımda olan bu ilaçlar Covid-19 tedavisinde de kullanılmıştır. Hücre içi PH'ı düşürerek viral replikasyonun azalmasında etkili olabileceği öngörülmüş ve pandeminin başında sıklıkla tercih edilmiştir. Ancak hidroksiklorokin, ölüm oranını veya ciddi hastalığa ilerlemeyi azalttığı gösterilememiştir. Yakın tarihli bir in vitro çalışmada hidroksiklorokin ve klorokin SARS-CoV-2 virüsünün insan akciğer hücrelerine girişini ve ardından akciğer dokusu yoluyla yayılmasını engelleyemediği gösterilmiştir (35).

Hidroksiklorokin ve azitromisin potansiyel kardiyotoksitesi, bu ilaçlarla COVID-19 tedavisinde yaygın olarak paylaşılan bir endişe haline gelmiştir. Hidroksiklorokinle birlikte azitromisin alan hastalarda QT aralığındaki uzaması insidansı standart bakım alanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bir çalışmada gösterilmiştir. Ek olarak, hidroksiklorokin ve azitromisin kombinasyonu aynı zamanda ciddi ventriküler aritmiler ile ilişkili kardiyak arrest gibi komplikasyon oranlarının artmasıyla ilişkiliydi ve bu olayların insidansı %12 olarak tespit edilmiştir. Standart tedaviye kıyasla yüksek doz (>600 mg/gün) hidroksiklorokin monoterapisinde kardiyak olmayan ciddi yan etkilerin (mide bulantısı, kusma ve/veya ilacın kesilmesini gerektiren diyare) daha sık görülebilmesi de ayrı bir sorun oluşturmaktadır (35). Tüm bu sebeplerden dolayı kinin türevi ilaçların COVID-19 hastalığındaki kullanımı ülkemizin de dahil olduğu farklı ülkelerde sınırlandırılmış veya kaldırılmıştır.

2.1.9.2 Favipiravir:

Favipiravir, virüsün RNA bağımlı RNA kinazını inhibe ederek viral replikasyonu durdurur. Influenzanın yanı sıra arenavirüs, bunyavirüs, flavivirüs ve filovirüs türleri gibi birçok RNA virüsü üzerine etkili olduğu bilinmektedir (36).

Hastanede yatarak tedavi gören ve hafif-orta klinik ağırlık derecesine sahip 80 hasta ile yapılan bir çalışmada; hastalar favipiravir (birinci gün 2x1600 mg/gün, sonra 2x600 mg/gün, 14 gün boyunca almış) ile birlikte inhaler interferon beta tedavisi alan hastalar veya lopinavir/ritonavir(2x400 mg/100mg, 14gün) ile* birlikte inhaler interferon beta tedavisi alan hastalar olmak üzere iki gruba ayrılmış ve favipiravir alan hasta grubunun, viral klirens süresinin diğer gruba kıyasla daha kısa (4 güne karşı 11 gün), radyolojik iyileşme hızının diğer gruba kıyasla daha iyi (%91 e karşı %62) olduğu bildirilmiştir. Ayrıca favipiravir kolunda yan etki sıklığı da daha az görülmüştür (37). Favipiravir, Sağlık Bakanlığının COVID-19 erişkin hasta tanı ve tedavi kılavuzunda da yer almaktadır (38).

2.1.9.3.Lopinavir/ritonavir:

HIV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörü ilaçlardır. SARS-CoV-2'ye karşı lopinavirin, viral replikasyonu engelleyerek etkisini gösterdiği düşünülmüştür.

47 doğrulanmış COVID-19 hastası ile yapılan bir çalışmada, lopinavir/ritonavir kombinasyonu ile tedavi edilen grupta, kontrol grubuna göre daha kısa sürede RT-PCR negatifliği olduğu görülmüştür (39). Hafif orta kliğine sahip 199 hastadan oluşan lopinavir/ritonavir alan grup ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada; klinik iyileşmeye kadar geçen sürelerde, viral klirenste ve mortalitede anlamlı farklılık saptanmadığı görülmüştür (40). Yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş olup lopinavir/ritonavir tedavisinin yeri tartışmalıdır.

Yakın zamanda güncellenen COVID-19 Tedavi Yönergeleri için NIH Paneli (16 Haziran 2020), COVID-19 enfeksiyonunda lopinavir/ritonavir veya diğer HIV proteaz inhibitörlerinin kullanılmasını önermiyor. Bunun nedeni, olumsuz farmakodinamik veriler ve esas olarak klinik çalışmaların COVID-19 hastalarında net bir klinik yarar göstermemiş olmasıdır (41).

Sonuç olarak, hidrosiklorokin/klorokin, azitromisin ve lopinavir/ritonavir, yaygın olarak kullanılmasına rağmen, geniş popülasyonlarla yapılan büyük çalışmalardan sonra fayda göstermediği için şu anda COVID tedavisinde yerleri yoktur (41).

2.1.9.4.Remdesivir:

Aktif adenosin trifosfata metabolize olan monofosfat formunda bir ön ilaçtır. Koronavirüsler de dahil olmak üzere birkaç RNA virüsü ailesinin replikasyonunu engeller. Klinik öncesi veriler, erken

tedavinin viral yükü azaltabileceği, akciğer hasarını azaltabileceği ve sağkalımı iyileştirebileceğini gösterdi.

Bugüne kadar, ilaç FDA ve EMA tarafından şiddetli hastalar için onaylanmış olmasına rağmen, bazı klinik deneyler uyumsuz sonuçlar gösterdiğinden, sonuçlar tek tip olarak kesin olarak kabul edilememiştir (42). Remdesivir ile yapılan ilk randomize plasebo kontrollü faz III klinik çalışması 2020'de yayınlandı. 10 gün tedavi gören ciddi hastalığı ve O₂ desatürasyonu olan 237 hastayı içeriyordu. Bu çalışmada hiçbir klinik fayda elde edilmedi ancak tedaviye erken başlandığında iyileşme yönünde bir eğilim gözlemlendi (43). 30 ülkeden 405 hastanenin katıldığı dayanışma çalışmasında da olumsuz sonuçlara ulaşıldı. 2.750'si remdesivir alan toplam 11.330 hasta farklı gruplara dahil edildiği çalışmada klinik sonuç veya mortalitede herhangi bir iyileşme gözlenmedi (44). Bununla birlikte, 1.200'den fazla randomize hastayla yapılan ACTT-1 çalışmasında, remdesivir alan hastalarda plaseboya kıyasla daha hızlı bir klinik iyileşme ve hatta tüm nedenlere bağlı ölümlerde azalma olduğu gösterildi. Bu deneme, ilacın FDA tarafından onaylanmasına yol açtı (45).

Son çalışmalar, 3 gün boyunca remdesivir ile tedavi edilen, yüksek progresyon riski taşıyan ayaktan hastalarda COVID ile ilişkili hastaneye yatış ve tüm nedenlere bağlı ölümün birleşik son noktasında %87'lik bir azalma olduğunu göstermiştir (46).

2.1.9.5. Interferonlar ve Ribavirin:

Ribavirin, nükleozid analogu bir antiviraldir. Hepatit C virüsü (HCV), respiratuvar sinsityal virüs (RSV) enfeksiyonu, Kırım-Kongo kanamalı ateşi gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Çin COVID-19 tedavi kılavuzunda (47), ribavirin + inhale IFN tedavi kombinasyonu tedavide önerilmektedir (48).

2.1.9.6. Kortikosteroidler:

Viral pnömonilerde inflamatuvar organ hasarında kortikosteroidlerin etkinliği tartışmalıdır. SARS-CoV-2 enfeksiyonu sıklıkla iki fazlı bir patern ile kendini gösterir: 7-10 gün süren ilk viremik faz, ardından hastaların yaklaşık %20'sinde sitokin fırtınası ve solunum yetmezliği ile karakterize ikinci bir inflamatuvar faz gelir. Viral pnömonilerde organ yetmezliğinin patofizyolojik etkilerinde konakçı immün yanıtının anahtar bir rol oynadığı göz önüne alındığında, kortikosteroidlerin pulmoner ve sistemik inflamasyon üzerinde etkisi olabileceği hipotezi ileri sürülmüştür (49,50).

Önceki çalışmalar, kortikosteroidlerin SARS-CoV, MERS-CoV veya influenzanın neden olduğu viral pnömoniler üzerinde negatif veya nötr etkileri olduğunu bildirmiştir. Yapılan gözlemsel çalışmalarda, steroid tedavisi ile daha fazla ikincil enfeksiyon, gecikmiş viral klirens, artmış mortalite ve psikoz, hiperglisemi ve avasküler nekroz gibi daha fazla yan etki göstermiştir. Ayrıca kortikosteroid kullanımı, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ciddi bir komplikasyonu olan akut solunum sıkıntısı sendromunda (ARDS) rol oynayabilir. Bununla birlikte, COVID-19'da sıklıkla görülen hiperinflamatuvar yanıt, diğer viral enfeksiyonlarda doğrulanmamıştır (51).

Yakın zamanda, akciğer koruyucu mekanik ventilasyon altında ARDS'li, COVID-19 olmayan hastalarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, rutin yoğun bakıma kıyasla yüksek doz deksametazon tedavisinin faydalı olduğu bildirilmiştir. 60 günde, deksametazon grubundaki hastaların %21'i, kontrol grubundaki hastaların %36'sı ölmüş ($p = 0.0047$) ve gruplar arasında yan etki açısından anlamlı farklılıklar yoktu (52). ARDS gelişen COVID-19 hastalarının geriye dönük bir kohort analizi, metilprednizolon tedavisinin ölüm riskinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (53). Tek merkezli bir retrospektif kohort çalışması, hastanede yatan ve steroidle tedavi edilen COVID-19 hastalarının, steroid almayanlara göre daha düşük bir ölüm oranına sahip olduğunu (%13,9'a karşı %23,9'a) bildirdi ($p = 0.044$) (54).

Mevcut kanıtlara dayanarak, kritik hastalığı olan veya ek oksijene ihtiyaç duyan seçilmiş COVID-19 hastaları için düşük dozlu sistemik steroidler düşünülebilir. Bununla birlikte, özellikle hafif semptomları olan hastalarda veya hastalığın erken evrelerinde rutin kortikosteroid kullanımı, astımın alevlenmesi veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), septik şok veya ARDS gibi başka bir nedenle endike olmadıkça kaçınılabilir.

2.1.9.7. İmmün (Konvalesan) Plazma Tedavisi:

İmmün plazması, COVID-19'dan iyileşen kişilerden elde edilir. Primer konak immün yanıtı enfeksiyondan 10 ila 14 gün sonra ortaya çıktığı için, SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonraki ikinci veya üçüncü haftadan önce donörlerden plazma toplanmalıdır (55).

Plazma, antikorlara dayalı pasif bağışıklık sağladığından hastalığın hem şiddetini hem de süresini azaltabilir, bu nedenle hastanede yatan hastalarda ve yetersiz antikor üretimi olan bağışıklığı baskılanmış hastalarda endike olabilir. Bir insan kan ürünü olarak, transfüzyonlarla aynı reaksiyonlara neden olabilir (alerjik ve anafilaktik reaksiyonlar, hemoliz, aşırı sıvı yüklenmesi, vb.),

ancak çalışmalar sürekli olarak plazma transfüzyonunun normal transfüzyonlara benzer etkilerle güvenli olduğunu göstermektedir (56).

Ancak kullanımının gerekçesine, diğer viral salgınlardaki deneyimlere ve güvenilirliğine rağmen, etkinlik açısından hala net sonuçlar yoktur. ABD dışında, İspanya'daki 27 hastanede yapılan randomize kontrollü bir klinik araştırmada (57) mortalite açısından hiçbir fark elde edilmemiştir (tedavi edilen grupta %11,7 ve kontrol grubunda %16,4) $p = 0.205$. Hindistan'da yürütülen PLACID çalışmasında hastalık progresyonu ve mortalitede bir azalma gösterilememiştir (58).

Bu bulgular göz önüne alındığında, FDA, bir "kanıt toplamının" immün plazmasının faydalarının risklerinden daha ağır basacağını ne sürdüğünü ve etkili tedavilerin olmaması nedeniyle Acil Kullanım İzni verdiğini ve üretim ve kullanım hakkında rehberlik sağladığını savundu (56).

2.1.9.8. Diğer tedaviler:

COVID-19 nedeniyle ortaya çıkan aşırı immün yanıtı engellemek amacıyla IL-1 antagonisti Anakinra ve IL-6 reseptör antagonisti Tosilizumabın Sağlık Bakanlığı tarafından oluşturulan tedavi rehberlerinde glukortikoid tedaviye yanıt alınamayan ve hızlı ilerleyen MAS olgularında hematoloji/romatoloji uzmanları gözetiminde kullanımı önerilmiştir (38).

2.1.9.8.1 İnterlökin-1 inhibitörleri:

şiddetli COVID-19'lu bazı hastalarda sitokin fırtınası olarak bilinen hiperinflamatuvar bir fenotip gelişir. Sitokin fırtına sendromu, aşırı sistemik inflamasyon, hiperferritinemi, hemodinamik instabilite ve çoklu organ yetmezliği ile karakterize, yoğun bakım gerektiren ve yüksek ölüm oranına sahip, hayatı tehdit eden bir durumdur. Sitokin fırtınası sendromunun tetikleyicisi, yaygın hücre ölümü olabilir, bu da proinflamatuvar hücre içi aracılarnın ve özellikle IL-1 α dahil olmak üzere tehlike sinyallerinin büyük lde salınmasına neden olabilir.

COVID-19 hastalarında doku hasarına karşı inflamatuvar yanıtları düzenleyen aracılarnın ağı, IL-1 α ve IL-1 β 'yi içerir. Özellikle IL-1 α , len epitelyal ve endotelyal hücreler tarafından salınırken, IL-1 β sızan monositler, makrofajlar ve nötrofiller tarafından salınır (59). IL-1 reseptör antagonisti, IL-1 aracılı inflamasyonu önleyen ana endojen düzenleyici bir mekanizmadır (60). Sitokin içeriği için seri bronkoalveolar lavaj sıvılarını değerlendiren bir ARDS alışmasında, IL-1 β konsantrasyonlarının hastalık başlangıcında doruk seviyelere ulaştığı gösterilmiştir; bununla

birlikte IL-1 reseptör antagonisti daha yavaş bir artış takip eder, bu da akciğerdeki aşırı inflamatuvar yanıtı azaltmak için fizyolojik bir mekanizma sağlar (61).

Anakinra, proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 α ve IL-1 β 'nin aktivitesini bloke eden bir interlökin (IL)-1 reseptör antagonistidir ve otoinflamatuvar bozuklukların (örneğin, erişkin başlangıçlı still hastalığı, sistemik başlangıçlı juvenil idiyopatik artrit ve ailesel akdeniz ateşi) tedavisinde kullanılır (62). Şiddetli seyreden makrofaj aktivasyon sendromlu COVID-19 hastalarında IL-1, IL-6, IL-18 ve interferon salınımı ile sitokin fırtınasına benzeyen hiperinflamatuvar semptomlar görülür (63). Yüksek doz anakinra da dahil olmak üzere sitokin bloke edici ajanlar, bu bozukluklar için etkili tedavilerdir (63). Bununla birlikte, diğer sitokin bloke edici ajanlarla karşılaştırıldığında anakinra kısa bir yarı ömre sahiptir, kayda değer bir güvenlik endişesi olduğunda derhal kesilmesine izin verir ve bu nedenle kritik hastalarda kullanım için uygundur (64). Sepsiste anakinranın önceki faz 3 randomize kontrollü çalışmasından elde edilen verilerin yeniden analizi ile hiperinflamasyonlu hastalarda önemli sağkalım yararları gösterilmiştir (65).

SAVE-MORE çalışması, suPAR kullanarak olumsuz sonuç alma riski taşıyan hastaların erken tanımlanmasına ve anakinra ile hedefli tedavinin sağlanmasına dayanan COVID-19'un yönetimi için yeni bir yaklaşımı değerlendirdi. Sonuçlar, plazma suPAR ≥ 6 ng ml⁻¹ olan COVID-19 hastalarında anakinranın 10 günlük subkutan uygulamasının önemli ölçüde etkili olduğunu göstermiştir. SAVE çalışması, standart bakıma kıyasla anakinra tedavisi ile ciddi solunum yetmezliğine ilerleme riskinde %70'lik bir azalma ve 28 günlük mortalitede önemli bir azalma gösterdi. 28 ve 14. günlerde başlangıca göre WHO-CPS skorunda ve 7. güne kadar başlangıca göre Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) skorundaki düşüşler, plaseboya karşı anakinra ile anlamlı ölçüde daha fazlaydı. Ayrıca anakinra grubunda hastaneden ve yoğun bakım ünitesinden (YBÜ) taburcu olana kadar geçen ortalama süre sırasıyla 1 ve 4 gün daha kısaydı (66).

2.1.9.8.2 İnterlökin-6 inhibitörleri:

Şiddetli COVID-19'da solunum yetmezliği sıklıkla yüksek serum IL-6 konsantrasyonları ile karakterize edilir. Aşırı IL-6, akciğer epitel hücrelerini inflamatuvar yanıtları artırmak için indükleyebilir, bu da artan makrofaj yanıtına ve nihayetinde pulmoner hasara yol açar. IL-6, hem doku hem de vasküler endotel hücre hasarı ile ilişkili olduğu için trombosit agregasyonuna ve anjiyotensin II mikrovasküler disfonksiyonuna katkıda bulunarak tromboza önemli bir katkıda bulunabilir. Tersine, enfeksiyonlara T hücresi tepkilerini organize etmede kritik bir sitokin olarak IL-6, COVID-19'da faydalı bir rol oynayabilir. Viral reaktivasyonu baskılayabilir,

süperenfeksiyona karşı korur, viral yaralanmadan sonra akciğer onarımını ve yeniden şekillenmeyi kolaylaştırır (67).

Tocilizumab, rekombinant hümanize bir anti-insan IL-6 reseptörü monoklonal antikoru olarak, IL-6 reseptörüne yüksek afinite ile bağlanabilir, böylece IL-6'nın kendisinin reseptörüne bağlanmasını engelleyerek hedef hücrelere immün hasar veremez hale getirebilir ve inflamatuvar yanıtları baskılar.

SARS-CoV-2 ve ARDS hastalarında sırasıyla 21 ve 51 hastayı kapsayan iki retrospektif çalışmada, standart bakım tedavisine ek olarak bazı klinik faydalar gösterilmiştir (68). Mekanik ventilasyon gerektiren 154 COVID-19 hastasını içeren başka bir tek merkezli çalışma tocilizumabın etkinliğini ve güvenliğini değerlendirdi. İlaç yüksek enfeksiyon oluşumuna rağmen daha düşük mortalite ile ilişkilendirildi (69).

2.2.MAKROFAJ AKTİVASYON SENDROMU

2.2.1 Makrofaj Aktivasyon Sendromu Kliniği:

MAS, sistemik bir hiperinflamasyon durumudur ve sıklıkla enfeksiyon, malignite veya sistemik juvenil idiopatik artrit (SJIA) gibi romatolojik hastalıkları olan hastalarda gözlenir. MAS, sitokin fırtınası olarak adlandırılan proinflamatuvar sitokinlerin belirgin şekilde yukarı regüle edilmiş ekspresyonu ile tanımlanır. Herhangi bir terapötik müdahale olmadan, bu güçlü inflamasyon, ciddi doku hasarına ve hastanın ölümüne sebep olur (70).

Yapılan birkaç araştırmada, özellikle TNF- α , IL-6 ve IL-1 β olmak üzere belirli sitokinlerin bu fenomene dahil olduğu ortaya konmuştur (71). Billio ve ark. MAS'tan mustarip hastaların karaciğerindeki makrofajların TNF- α ve IL-6'yı eksprese ettiğine dair histopatolojik kanıtları bildirdiler (72). IL-1, TNF- α ve IL-6 enflamasyonu sinerjistik olarak aktive eden ve artıran bir dizi inflamatuvar yolakları tetikler (73). Bu nedenle, bu sitokinlerin serum seviyeleri MAS hastalarında genellikle yüksek seviyededir (71).

Enflamasyonun pıhtılaşma ve fibrinoliz arasındaki dengeyi bozduğu bilinmektedir. TNF- α ve IL-1 gibi belirli inflamatuvar sitokinler, monositlerden ve makrofajlardan doku faktörü üretimini başlatıp (74) pıhtılaşmanın aktivasyonuna yol açarken, IL-1 ve IL-6 plazminojen aktivatör inhibitörünün

üretimini artırır (75). Bu nedenle, MAS ile inflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi de intravasküler pıhtılaşmayı teşvik eder (71).

Bu kadar geniş bir immünsupresyona rağmen, şiddetli MAS semptomlarını hafifletmek zordur. Bu nedenle, önceki araştırmalar çabalarını yeni bir terapötik hedef bulma arayışına harcadılar. Bu bağlamda, MAS hastalarında yüksek oranda üretilen sitokinler potansiyel adaylardır ve bazı klinik raporlar sitokin hedefleme tedavisi ile umut verici sonuçlar vermiştir.

2.3.2 COVID-19’da Makrofaj Aktivasyon Sendromu:

COVID-19 ile ilişkili hiperinflamasyon, klinik özelliklerini daha önce bildirilen MAS semptomlarıyla paylaşır. IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-17 ve TNF- α ’nın şiddetli COVID-19 pnömonisi olan hastalarda yüksek olduğu bildirildi (73). Özellikle, IL-2, IL-7, TNF- α , G-CSF, CXCL10, CCL3 ve MCP1’in plazma seviyeleri, yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen hastalarda, yoğun bakım ünitesinde olmayanlara kıyasla çok daha fazla yüksek seyrettiği görülmüştür (76).

Sadece hipersitokinemi değil, aynı zamanda artan serum ferritin, CRP ve D-dimer seviyeleri, COVID-19 hastalarında MAS benzeri şiddetli inflamasyon ve fibrinoliz gelişimini gösterir (53). Ayrıca, MAS’a azalmış fibrinojen ve trombosit sayısı ve artmış d-dimer eşlik eder, bu da sistemik yayılmış intravasküler pıhtılaşmayı gösterir (71). Özetle, en azından biriken klinik kanıtlar, MAS benzeri hiperinflamasyonun COVID-19 pnömonisi ile çakıştığını ima etmektedir; bununla birlikte immünolojik ve patolojik belirtileri esas olarak ARDS ile ilişkili olan akciğerde gözlenmiştir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Numune Ek Yerleşkesi C blok 3. Basamak Covid Genel Yoğun Bakım 15 Eylül 2020-10 Ocak 2022 tarihleri arasında tarihleri arasında ICD 10 tanı kodlama sistemine göre ‘U07.3 COVID-19’ tanısı alarak, yoğun bakım da yatarak anakinra tedavisi alan 58 hasta hasta dahil edildi.

Çalışmamıza dahil edilme kriterleri: Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)

COVID-19 pandemisi boyunca Hastanemiz Numune Hastanesi Ek Binası C blok Covid yoğun bakım’da takipli hastalar (15 Eylül 2020-10 Ocak 2022 tarihleri arasında)

Dahil etme kriterleri:

Covid 19 enfeksiyonu RT-PCR (+) olarak tespit edilmiş hastalar

- 1) Akciğer tutulumu bilgisayarlı akciğer tomografisi çekilerek belirlenmiş hastalar (periferik yerleşimli ön planda bilateral ve multifokal yamasal buzlu cam görünümü)
- 2) Orta veya ağır ARDS olan ($PaO_2/FiO_2 < 200$ olmak) hastalar
- 3) Viral enfeksiyona ait semptom başlangıcından en az 1 hafta süre geçmiş olmak
- 4) MAS klinik tablosuna sahip olmak (Sağlık bakanlığının tanı kriterlerine uygun olarak)
- 5) Standart yoğun Bakım tedavisi ve steroid alantienflamatuvar tedavi verilmesine rağmen MAS bulguları düzelmeyen ve kliniği düzelmeyen ve hatta kötüleşen hastalar
- 6) Anakinra tedavisi almış olmak
- 7) 18 yaşından büyük olmak
- 8) Yoğun bakımda yatıyor olmak
- 9) Takipne $> 30/dk$ olması

Dışlama kriterleri

- 1) Yaşın > 75 olması
- 2) Eşlik eden hematolojik veya solid organ malignitenin bulunması
- 3) Aktif hepatotrop viral enfeksiyon bulgularının ve serolojisinin olması
- 4) Geçirilmiş veya aktif tüberküloz enfeksiyonuna ait anamnez veya klinik şüphesi olması

Hastaların bilgileri, retrospektif olarak hastanemizin kullandığı bilgi sisteminden, hastaların dosyalarından, hasta başı hemşire gözlemlerinden alınmıştır. Hastaların kullandığı ilaçların bilgileri anamnez doğrultusunda hasta yakınlarından veya bilinç durumu ve eğitim durumu uygun olan hastaların kendisinden alınmıştır.

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS istatistik programı versiyon 22 ile yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları araştırılmıştır. Bunun için histogram, Kolmogorov-Smirnov testi, Skewness ve Kurtosis parametreleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip sürekli değişkenler ortalama değer $\pm$ standart deviasyon ile ve normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler ise medyan [çeyrekler arası aralık] olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler sıklık (yüzde değeri) olarak ifade edilmiştir. Vakalar kendi arasında yaşamını yitiren hastalar ve sağ kalan hastalar olarak iki gruba kategorize edilmiştir. Mortaliteye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip veriler Mann-Whitney U testine göre araştırılmıştır. Ki-kare testi gruplar arasındaki kategorik değişkenlerin farklılıklarının araştırılması için kullanılmıştır. Lojistik regresyon analizi gruplar arasındaki bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi için kullanılmıştır. Bağımsız risk faktörü olarak tespit edilen parametrelerin gruplar arasındaki farklılığı ön görebilecek cut-off değerinin araştırılması için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılmıştır ve ilgili sensitivite ve spesifitesi değerleri tespit edilmiştir. P değerinin $<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Gruplar arasındaki verilerin ardışık günlerdeki değişkenlikleri arasındaki farklılıklar Friedman test analizi yapılarak elde edilmiştir.

Çalışma Helsinki Deklarasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine uygun olarak planlandı ve Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından E-21-739 karar numarası ile 23.03.2022 tarihinde onaylanmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmamıza 58 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması $59,9 \pm 9,6$ ve 29'u erkek (%50), 29'u kadındı (%50). Hastaların yoğun bakım takibinde 21'i (%36) yaşamını yitirmiştir ve diğer 37 (%64) hasta hastane içi başka klinik yataklı servislere nakledilmiştir. Hastaların başvuru anında hepsinde Modifiye Berlin kriterine göre ağır ARDS oldukları ($PaO_2/FiO_2 < 100$) anlaşılmaktadır. Hastaların tümünde ciddi solunum sıkıntısı ve arteriyel oksijen saturasyon düşüklüğü meydana geldikten sonra yoğun bakıma kabul edilen hasta grubu oldukları anlaşılmaktadır.

Yoğun bakıma yatan hastalarda yatışın en önemli sebebi viral ve bakteriyel pnömoni ve ilişkili sepsis olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların yatış anında 4 (%6,9) ü entübe olarak kabul edilmiş olup takiplerde 20 (%34,5) hastanın yoğun bakım içinde entübasyonu gerekmiştir, invaziv mekanik ventilasyon ile takip edilen hastaların 2 (%8,3)'si trakeostomize bir şekilde takip edilmiş olup, 4 (%16,6) kişide başarılı weaning sağlanabilmiştir. Trakeostomi açılan 2 hasta takip edildiği palyatif merkezde dekanülize edilebilmiştir. Dolayısıyla total başarılı weaning edilen hasta sayısı 6 (%25) dir. Hastaların yoğun bakım takip FiO_2 değeri 83 ± 12 dir, 46 (%79,3) hastada HFNO ,15 (%25,9) hastada NIMV ile takip sağlanmıştır.

Hastaların takip boyunca 3 (%5,2)'ünde HD ihtiyacı gelişmiştir, bunun haricinde 13 (%22,4)'ünde SRRT ihtiyacı doğmuştur. Böbrek fonksiyon bozukluğu meydana gelip HD ve SRRT ihtiyacı duyulan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Yoğun bakımdan sağ olarak çıkan hastaların 30'u (%51,7) nazal kanül ile, 2 si (%3,4) normal yüz maskesi ile taburcu edilmiştir. Taburculuk anında NIMV ihtiyacı olan hasta mevcut değildir.

Tek komorbitesi olan hasta sayısı 16 (%27,6),iki komorbitesi olan hasta sayısı 13 (%22,4),üç veya daha fazla komorbitesi olan hasta sayısı 8 (%13,7) olduğu görülmüş. Bir ya da daha fazla komorbitesi olan hasta sayısı 37 (%63,8) dir. Yukarıda bahsedilen komorbite gruplarının mortalite açısından anlamlı bir farklılığa sahip olmadığı görülmüş (sırasıyla p değerleri 0,900, 0,401, 0,847, 0,366). Hastalar birden fazla komorbite bulunduran ve bulundurmayan olarak iki gruba ayrıldığında gruplar arasında yaş, cinsiyet, SOFA skoru, FiO_2 , serum sodyum, BUN 5.gün değeri ve CRP 7.gün değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip olduğu anlaşılmıştır (sırasıyla p değerleri 0,046, 0,015, 0,014, 0,017, 0,041, 0,030, 0,050). Komorbitesi bulunmayan grupta yaş= $56,3 \pm 10,8$, 15 erkek (%71,4), 6 kadın (%28,6), SOFA= $4,2 \pm 1,5$, FiO_2 $87,6 \pm 10,4$,

sodyum $135,8 \pm 6,5$, MAS 5. gün BUN değeri $26,4 \pm 13,4$, MAS 7. Gün CRP değeri 11 [5-44] olarak tespit edilmiştir. En az bir komorbitesi bulunan hasta grubunda yaş= $61,9 \pm 8,3$, 14 erkek (%37,8), 23 kadın (%62,2), SOFA= $4,8 \pm 1,1$, FiO₂ $80,6 \pm 12,4$, sodyum $135,1 \pm 4,6$, MAS 5. gün BUN değeri $35,7 \pm 19,8$, MAS 7. Gün CRP değeri 34 [8-135] olarak tespit edilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik verilerinin mortaliteye göre dağılımı

Parametre	Tüm Hastalar (N=58)	Yaşamını kaybeden hastalar (N=21)	Sağ kalan hastalar (N=37)	P- değeri
Yaş ortalama $\pm$ SS	$59,9 \pm 9,6$	$63,1 \pm 7,2$	$58,2 \pm 10,4$	0.058
Cinsiyet, kadın, n(%)	29 (50)	10 (47,6)	19 (51,4)	0.787
YB yatış süresi*	12[7,7-17,5]	14[7,5-22,5]	12 [7,5-17]	0,319
Semptom-YB süresi*	8.5 [4,7-10,2]	6 [1,5-9,5]	9 [6-11]	0.036
Semptom-MAS süresi*	8.5 [4,7-10,2]	6 [1-10]	9[6,5-12,5]	0.032
Semptom-Anakinra süresi*	10,5 [6,7-14]	10 [3-12]	12 [8-14]	0.043
Anakinra YB günü*	2 [1-3,2]	2 [1-3]	2 [0,5-4]	0.850
APACHE II skoru*	$14,6 \pm 4,1$	$16,9 \pm 4,2$	$13,3 \pm 3,4$	0,001
SOFA skoru*	$4,6 \pm 1,3$	$5,3 \pm 1,5$	$4,2 \pm 1$	0,002
ARDS evrelendirmesi*	3 [3-3]	3 [3-3]	3 [3-3]	-
YB öncesi entübasyon, n (%)	4 (6,9)	2 (9,5)	2 (5,4)	1
YB takibinde maksimal FiO ₂ *, (%)	$83,2 \pm 12,2$	$84,4 \pm 9,7$	$82,4 \pm 13,4$	0,838
YB takibinde HFNO gereksinimi, n (%)	46 (79,3)	16 (76,2)	30 (81,1)	0,661
YB takibinde NIV gereksinimi, n (%)	15 (25,9)	6 (28,6)	9 (24,3)	0,725

YB takibinde entübasyon, n (%)	20 (34,5)	19 (90,5)	1 (2,7)	0,0001
YB takibinde trakeostomi, n (%)	2 (3,4)	-	2 (5,4)	0,282
YB takibinde IMV gereksinimi, n (%)	24 (41,4)	21 (100)	3 (8,1)	0,0001
YB takibinde başarılı weaning, n (%)	4 (6,9)	3 (14,3)	1 (2,7)	0,097
Konvansiyonel HD, n (%)	3 (5,2)	3 (14,3)	-	0,019
SRRT, n (%)	13 (22,4)	12 (57,1)	1 (2,7)	0,0001
YB çıkışında N-O₂ gereksinimi, n (%)	30 (51,7)	0	30 (81,1)	0,0001
YB çıkışında RM-O ₂ gereksinimi, n (%)	2 (3,4)	0	2 (5,4)	0,282
YB çıkışında NIV gereksinimi, n (%)	0	0	0	0
Altta yatan patolojiler, n (%)				
Esansiyel Hipertansiyon	26 (44,8)	10 (47,6)	16 (43,2)	0,750
Diyabetes Mellitus	24 (41,4)	9 (42,8)	15 (40,5)	0,864
Kardiyovasküler Sistem Patolojileri	10 (17,2)	6 (28,6)	4 (10,8)	0,088
Astım	9 (15,5)	4 (19)	5 (13,5)	0,579
Nefrolojik patolojiler	6 (10,3)	5 (23,8)	1 (2,7)	0,012
Romatolojik patolojiler	5 (8,6)	3 (14,3)	2 (5,4)	0,251
Nörolojik patolojiler	3 (5,2)	1 (4,8)	2 (5,4)	0,916

*: ortanca değer [çeyrekler arası dağılım];

SS: standart sapma; YB: Yoğun Bakım; Semptom-YB süresi: HD: Hemodiyaliz; SRRT: Sürekli renal replasman tedavileri (sürekli venövenöz hemodiyaliz-hemofiltrasyon); IMV: İnvaziv mekanik ventilasyon; Semptom başlangıcı ile YB giriş tarihi arası geçen süre (gün); Semptom-MAS süresi: Semptom başlangıcı ile MAS tanı tarihi arası geçen süre (gün); Semptom-Anakinra süresi: Semptom başlangıcı ile Anakinra tedavisinin başlangıç tarihi arası geçen süre

(gün); Ankinra YB günü: Anakinra tedavisinin YB yatışının kaçınıcı günü başladığı; MAS: Makrofaj aktivasyon sendromu; YB: Yoğun Bakım; APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; ARDS: Akut respiratuvar distres sendromu; N-O₂: Nazal oksijen tedavisi; M-O₂: Maske ile oksijen tedavisi; NIV: Ev tipi non-invaziv ventilasyon tedavisi; FiO₂: Solunan havadaki oksijen yüzdesi;

Tablo 1 de hastaların mortalite durumlarına göre klinik verilerinin dağılımları gösterilmiştir. Bu veriler içerisinde “Semptom başlangıcı ile Yoğun Bakıma giriş tarihleri arasındaki süre farkı”, “Semptom başlangıcı ile MAS başlangıcı tarihleri arasındaki süre farkı”, “Semptom başlangıcı ile anakinra başlangıcı tarihleri arasındaki süre farkı”, APACHE II skoru, SOFA skoru, IMV gereksinimi, konvansiyonel HD ve SRRT açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur (Tablo1).

Hastaların altta yatan kronik rahatsızlıkları incelendiğinde en sık görülen hastalık 26 (%44,8) hastada esansiyel hipertansiyon ve 24 (%41,4) hastada diabetes mellitüsdü. Nefrolojik patolojisi olan 6 hastanın 5'i ex olmuştur. Yaptığımız istatistiğe göre nefrolojik bozukluk mortalite açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılığa sahipti.

Tablo 2. Covid 19 pnömonisi ile yoğun bakıma kabul edilen hastalarda mortaliteye göre semptomların dağılımı

Semptomlar n(%)	Tüm hastalar (N=58)	Yaşamını kaybeden hastalar (N=21)	Sağ kalan hastalar (N=37)	P değeri
Disepne	57 (98,3)	20 (95,2)	37 (100)	0.184
Halsizlik	46 (79,3)	18 (85,7)	28 (75,7)	0.100
Öksürük	37 (63,8)	15 (71,4)	22 (59,5)	0.366
İştahsızlık	19 (32,8)	8 (38,1)	11 (29,7)	0.518
Üşüme ve titreme	18 (31)	10 (47,6)	8 (21,6)	0.041
Baş ağrısı	17 (29,3)	7 (33,3)	10 (27)	0.615
Ateş yüksekliği	12 (20,7)	5 (23,8)	7 (18,9)	0.661
Sırt Ağrısı	11 (19)	3 (14,8)	8 (21,6)	0.497
Burun akıntısı	4 (6,9)	2 (9,5)	2 (5,4)	0.555
Boğaz ağrısı	4 (6,9)	3 (14,3)	1 (2,7)	0.097

Göğüs ağrısı	2 (3,4)	1 (4,8)	1 (2,7)	0,682
Terleme	1 (1,7)	-	1 (2,7)	0,451
Baş dönmesi	1 (1,7)	-	1 (2,7)	0,451

N,n: Hasta sayıları

Hastaların yoğun bakıma girişlerinde alınan anamnez esnasında bahsettikleri başlangıç şikayetlerine göre en sık gözlenen semptomlar dispne, halsizlik ve öksürük idi. Diğer semptomların tüm hastalar arasındaki ve mortaliteye göre dağılımı tablo 2 içerisinde belirtilmiştir. Bu semptomlar arasında “üşüme titreme” semptomu sağ kalan ve kalmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip iken diğer semptomların anlamlı bir farklılık göstermediği anlaşılmaktadır.

Tablo 3. Covid 19 pnömonisi ile yoğun bakıma kabul edilen hastalarda yatış anında klinik verilerin mortaliteye göre dağılımı

Parametreler	Tüm hastalar (N=58)	Yaşamını kaybeden hastalar (N=21)	Sağ kalan hastalar (N=37)	P değeri
Yoğun bakıma yatış tanıları, n (%)				
Viral pnömoni	58 (100)	21 (100)	37 (100)	1
Bakteriyel pnömoni	13 (22,4)	6 (28,6)	7 (18,9)	0,401
Sepsis	52 (89,7)	21 (100)	31 (83,8)	0,520
Septik şok	-	-	-	-
Kardiovasküler sistem patolojileri	2 (3,4)	1 (4,8)	1 (2,7)	0,682
Nefrolojik patolojiler	9 (15,5)	7 (33,3)	2 (5,4)	0,005
Nörolojik patolojiler	1 (1,7)	0	1 (2,7)	0,451

Endokrinolojik patolojiler	2 (3,4)	0	2 (5,4)	0,282
Yoğun bakım yatışında vital bulgular, (ortalama $\pm$ standart sapma)				
Sistolik KB (mmHg)	128,8 $\pm$ 14,7	125,7 $\pm$ 19,2	130,5 $\pm$ 11,4	0,391
Diastolik KB (mmHg)	73,4 $\pm$ 10,8	73,4 $\pm$ 11,3	73,4 $\pm$ 10,6	0,910
SpO2 (%)	84,1 $\pm$ 26,9	77,4 $\pm$ 12,3	87,9 $\pm$ 31,9	0,066
Vücut Sıcaklığı	36,6 $\pm$ 0,3	36,5 $\pm$ 0,3	36,7 $\pm$ 0,4	0,762
Nabız (/dk)	86,5 $\pm$ 13	89,1 $\pm$ 14,2	85 $\pm$ 12,3	0,212
Solunum Sayısı (/dk)	26 $\pm$ 5,8	26 $\pm$ 5,5	26 $\pm$ 6	0,700

Yoğun bakımımıza kabul edilen hastalarda yatış anında tamamında viral pnömoni mevcut olup 13 (%22,4) hastada üzerine bakteriyel pnömoni eklenmiştir. 52 (%89,7) hastada sepsis tablosu mevcut olup 2 (%3,4) hastada kardiovasküler sistem patolojisi, 9 (%15,5) hastada nefrolojik patoloji, 1(%1,7) hastada nörolojik patoloji ve 2 (%3,4) hastada endokrinolojik patoloji mevcuttur. Nefrolojik patolojisi olan 9 hastanın 7 si ex olmuştur. Yaptığımız analize göre nefrolojik patoloji mortaliteyle ilişkili bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür. Hastaların yoğun bakıma yatış tanılarına ait diğer veriler ve mortaliteye göre dağılımı Tablo 3 içerisinde sunulmuştur. Tablo 3 içerisinde aynı zamanda yoğun bakıma yatış esnasındaki vital bulgular tüm hastalar için belirtilmiş ve mortalite açısından istatistiksel farklılık olup olmadıkları sunulmuştur. Ancak yoğun bakım yatışındaki vital bulgular ile mortalite açısından anlamlı farklılık gösteren veri tespit edilememiştir.

Tablo 4 içerisinde yoğun bakıma yatış esnasındaki kan gazı parametreleri, yoğun bakıma yatış anındaki oksijen gereksinimleri ve yoğun bakıma yatış anındaki solunum destek tedavi çeşitlerinin kullanımı tüm hastalar için belirtilmiş ve mortalite açısından istatistiksel farklılık olup olmadıkları sunulmuştur. Ancak yoğun bakım yatışındaki kan gazı parametrelerine göre mortalite açısından anlamlı farklılık gösteren veri tespit edilememiştir. Bunun dışında benzer şekilde yoğun bakım yatışındaki oksijen gereksinimi ve solunum destek tedavi çeşitleri

içerisinde mortalite durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren veri tespit edilememiştir

Tablo 4. Covid 19 pnömonisi ile yoğun bakıma kabul edilen hastalarda yatış anında kan gazı değerleri, oksijen gereksinimi ve solunum desteğinin tüm hastalarda ve mortaliteye göre dağılımı

Yoğun bakım yatışında oksijen gereksinimi ve solunum desteği				
Fio2(%),(ortalama ± SS)	83,2±12,2	84,4±9,7	82,4±13,4	0,838
IMV ile takip, n (%)	4 (6,9)	2 (9,5)	2 (5,4)	0,555
NIMV ile takip, n (%)	15 (25,9)	6 (28,6)	9 (24,3)	0,725
HFNO ile takip, n (%)	46 (79,3)	16 (76,2)	30 (81,1)	0,661
Nazal kanül ile takip, n (%)	2 (3,4)	1 (4,8)	1 (2,7)	0,682
Geri solunmasız RM, n (%)	44 (75,9)	14 (66,7)	30 (81,1)	0,222
Yoğun bakım yatışında kan gazı değerleri, (ortalama ± standart sapma)				
PH	7,41 ± 0,7	7,39 ± 0,1	7,43 ± 0,07	0,178
HCO3 (mEq/L)	24,7 ± 4,16	23,4 ± 4	25,5 ± 4,1	0,086
Laktat(mmol/L)	1,9 ± 0,8	1,9 ± 1	1,9 ± 0,8	0,897
pCO2 (mmHg)	39,2 ± 6,9	39,7 ± 8,8	38,8 ± 5,7	1
SO2 (%)	63,1 ± 18,2	63,4 ± 16,9	62,9 ± 19,2	0,929
pO2 (mmHg)	39,4 ± 11,4	38,3 ± 11	39,9 ± 11,7	0,639
Hematokrit (%)	41,6 ± 7,7	41 ± 6,3	42 ± 8,4	0,588

*N,n: hasta sayıları; KB: kan basıncı; PH: power of the hydrogen; HCO3: bikarbonat; pCO2: parsiyel karbondioksit basıncı; SO2: kanda ölçülen oksijen saturasyon değeri; pO2: parsiyel

oksijen basıncı; IMV: invaziv mekanik ventilasyon; NIMV: non-invaziv mekanik ventilasyon; HFNO: Yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi; RM: Rezervuarlı maske SS: standart sapma;

Hastaların yatışında 19 unda (%32,8) mekanik ventilasyon ihtiyacı mevcut olup 4 (%6,9) hastada IMV, 15'inde (%25,9) NIMV ile takip edilmiştir. Yatışında mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayan hastalardan 46 (%79,3) sında HFNO, 44 (%75,9) ünde geri solumasız RM , 2 (%3,4) si de nazal kanül ile kombine veya tek olarak solunum desteği sağlanmıştır.

Tablo 5. Covid 19 pnömonisi ile yoğun bakıma kabul edilen hastalarda yatış anında laboratuvar bulgularının mortaliteye göre dağılımı

Parametreler	Tüm hastalar (N=58)	Yaşamını kaybeden hastalar (N=21)	Sağ kalan hastalar (N=37)	P değeri
CRP*, (mg/L)	170,1 ± 99,6	183,4 ± 102,3	162,5 ± 98,7	0,544
Sedim*, (mm/h)	48,6 ± 24,6	48,9 ± 25,7	48,4 ± 24,3	0,929
Prokalsitonin**, (µg/L)	0,18[0,10- 0,42]	0,21 [0,13 - 0,42]	0,15 [0,09 - 0,42]	0,219
D-Dimer**, (µg/L)	975 [516 - 2660]	970 [795 - 2455]	1020 [455 - 2680]	0,467
BUN*, (mg/dL)	22,6 ± 10,18	22 ± [17 - 34]	20,4 ± 7,2	0,115
Kreatinin*, (mg/dL)	0,94 ± 0,36	1,15 ± 0,45	0,82 ± 0,23	0,004
Sodyum *, (mmol/L)	135,3 ± 5,3	136,9 ± 4,	134,5 ± 6,6	0,239
Potasyum*, (mmol/L)	4,5 ± 0,6	4,7 ± 0,7	4,5 ± 0,6	0,491
Kalsiyum*, (mg/dL)	8,69 ± 0,4	8,5 ± 0,4	8,77 ± 0,4	0,119

AST**, (U/L)	40 [28,5 - 57]	36 [25,5 - 59,5]	40 [29,5 - 57,5]	0,656
ALT**, (U/L)	28 [21 - 48]	28 [19 - 40,5]	28 [23 - 54]	0,348
GGT**, (U/L)	58 [25,5 - 93,5]	38 [21 - 106]	58 [29,5 - 94,5]	0,585
Total Bilirubin*, (mg/dL)	0,52 ± 0,31	0,39 ± 0,27	0,60 ± 0,32	0,012
Direk Bilirubin*, (mg/dL)	0,23 ± 0,15	0,23 ± 0,19	0,23 ± 0,13	0,522
Hemoglobin*, (g/dL)	12,8 ± 1,6	12,7 ± 1,7	13 ± 1,6	0,645
Lökosit sayısı*, (10 ⁹ /L)	12,2 ± 6,7	12,1 ± 6,3	12,3 ± 7,1	0,968
Lenfosit sayısı*, (10 ⁹ /L)	600 [427 - 905]	670 [465 - 1160]	600 [395 - 790]	0,264
Nötrofil sayısı*, (10 ⁹ /L)	10,1 ± 4,9	9,6 ± 5,1	10,3 ± 4,9	0,668
Trombosit sayısı*, (10 ⁹ /L)	268 ± 99	281 ± 120	260 ± 87	0,482
Fibrinojen*, (mg/dL)	620,7 ± 171,7	604 ± 181	628 ± 168	0,682
INR**	1,11[1,03-1,18]	1,13 [1,02-1,17]	1,1 [1,03 - 1,18]	0,887
aPTT*, (saniye)	31,8 ± 5,8	31,7 ± 5,0	31,8 ± 6,2	0,774

*: ortalama değer ± standart sapma

** : ortanca değer [Çeyrekler arası dağılım]

CRP: C-reaktif protein; BUN: Kan üre azotu; AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; GGT: Gama glutamil transferaz;

Hastaların yoğun bakıma yatış anındaki laboratuvar verilerinin tüm hastalar, sağ kalan ve kalmayan hastalar içerisindeki dağılımı ve gruplar arasındaki değişiklikler tablo 5 içerisinde sunulmuştur. Yoğun bakıma yatış laboratuvar bulguları arasında serum kreatinin ve total bilirubin değerlerinin mortalite açısından anlamlı farklılığa sahip olduğu tespit edilmiştir, diğer laboratuvar parametreleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Tablo 6. Covid 19 pnömonisi ile yoğun bakıma kabul edilen hastalarda pozitif MAS kriterinin ve MAS ile ilişkili klinik verilerin dağılımı

Parametreler	Tüm hastalar (N=58)	Yaşamını kaybeden hastalar (N=21)	Sağ kalan hastalar (N=37)	P değeri
Lenfopeni, n (%)	56 (96,6)	21 (100)	35 (94,6)	0,282
D-Dimer, n (%)	55 (94,8)	20 (95,2)	35 (94,6)	0,448
Nötrofili, n (%)	54 (93,1)	21 (100)	33 (89,2)	0,122
CRP, n (%)	50 (86,2)	21 (100)	29 (78,4)	0,023
Ferritin, n (%)	42 (72,4)	17 (81)	25 (67,6)	0,084
KCFT bozukluğu, n (%)	15 (25,9)	10 (47,6)	5 (13,5)	0,005
Ateş, n (%)	12 (20,7)	8 (38,1)	4 (10,8)	0,015
Trombositopeni, n (%)	9 (15,5)	5 (23,8)	4 (10,8)	0,193
MAS ile ilişkili diğer klinik veriler				
MAS süresi*, (gün)	10,9 ± 4,0	10,5 ± 3,4	11,2 ± 4,3	0,797
Deksametazon tedavisi, n (%)	4 (6,9)	1 (4,8)	3 (8,1)	0,632
Metilprednizolon tedavisi, n (%)	57 (98,3)	21 (100)	36 (97,3)	0,451

Anakinra kullanım süresi*, (gün)	6,7 ± 2	6,3 ± 2	6,9 ± 2	0,842
----------------------------------	---------	---------	---------	-------

*: ortalama değer ± standart sapma

MAS: Makrofaj aktivasyon sendromu

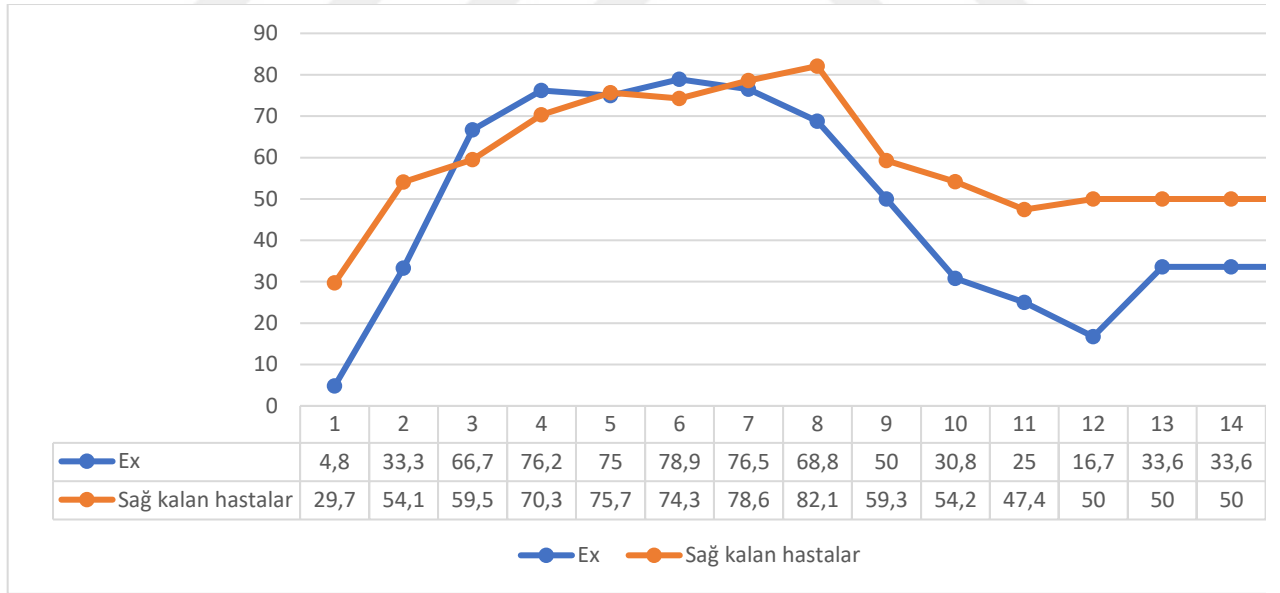
Hastaların MAS tanısı aldığında MAS kriterlerini karşılama durumları araştırıldığında hastaların çoğunda lenfopeni (%96,6) sonrasında d-dimer yüksekliği olduğu anlaşılmaktadır (%94,8). MAS ile ilişkili klinik kriterlerin karşılama durumları ve sağ kalan ile kalmayan hastalar arasındaki dağılımı tablo 5 içerisinde sunulmuştur. Bu MAS kriterleri açısından mortaliteye göre gruplar arasında anlamlı farklılık gösteren parametreler MAS tanı anında serum CRP değeri, KCFT bozukluğu ve ateştir. Hastalarda MAS süresi $10,9 \pm 4$ gün olarak hesaplanmış ve bu süre içerisinde kullanılan steroid ve anakinra tedavi süreleri Tablo 6 içerisinde belirtilmiş. Steroid tedavi süresi ve anakinra tedavi süresinin mortaliteye göre anlamlı bir farklılığa sahip olmadıkları anlaşılmaktadır.

Tablo 7. Covid 19 pnömonisi ile yoğun bakıma kabul edilen hastalarda spesifik MAS gününe ait bazı laboratuvar bulgularının mortaliteye göre dağılımı

Parametreler	Tüm hastalar (N=58)	Yaşamını kaybeden hastalar (N=21)	Sağ kalan hastalar (N=37)	P değeri
8. gün Trombosit sayısı*, ($10^9/L$)	268 ± 99	269,6 ± 135,4	347,4 ± 113,4	0,058
7. gün CRP**, (mg/L)	152 [93 - 243]	74 [9 - 148]	15 [7 - 38,5]	0,036
7. gün Nötrofil sayısı*, ($10^9/L$)	10,1 ± 4,9	14,1 ± 9,9	10,7 ± 4,2	0,085
7. gün Lökosit sayısı*, ($10^9/L$)	12,2 ± 6,7	15,4 ± 10,5	11,8 ± 4,4	0,088
6. gün AST**, (U/L)	40 [28,5 - 57]	32 [23 - 64]	29 [22 - 41,5]	0,222

6. gün Sedim*, (mm/h)	48,6 ± 24,6	39,6 ± 26,9	36,7 ± 19,6	0,765
5. gün BUN*, (mg/dL)	22,6 ± 10,18	43,4 ± 24,7	26,0 ± 8,5	0,001
5. gün Kreatinin*, (mg/dL)	0,94 ± 0,36	1,47 ± 1,39	0,75 ± 0,22	0,022
3. gün Lenfosit sayısı*, (10 ⁹ /L)	600 [427 - 905]	620 [410 - 720]	580 [445 - 930]	0,780

Sağ kalan ve sağ kalmayan hastalar arasında spesifik MAS günlerine göre laboratuvar değerlerinin istatistiksel farklılık olup olmadığı Tablo 7 içerisinde sunulmuştur. MAS 7. Gününe ait serum CRP değeri, MAS 5. Gününe ait serum BUN ve serum kreatinin değerlerinin mortalite açısından gruplar arasında anlamlı farklılığa sahip olduğu anlaşılmıştır (sırasıyla p=0,036, p=0,001, p=0,022).

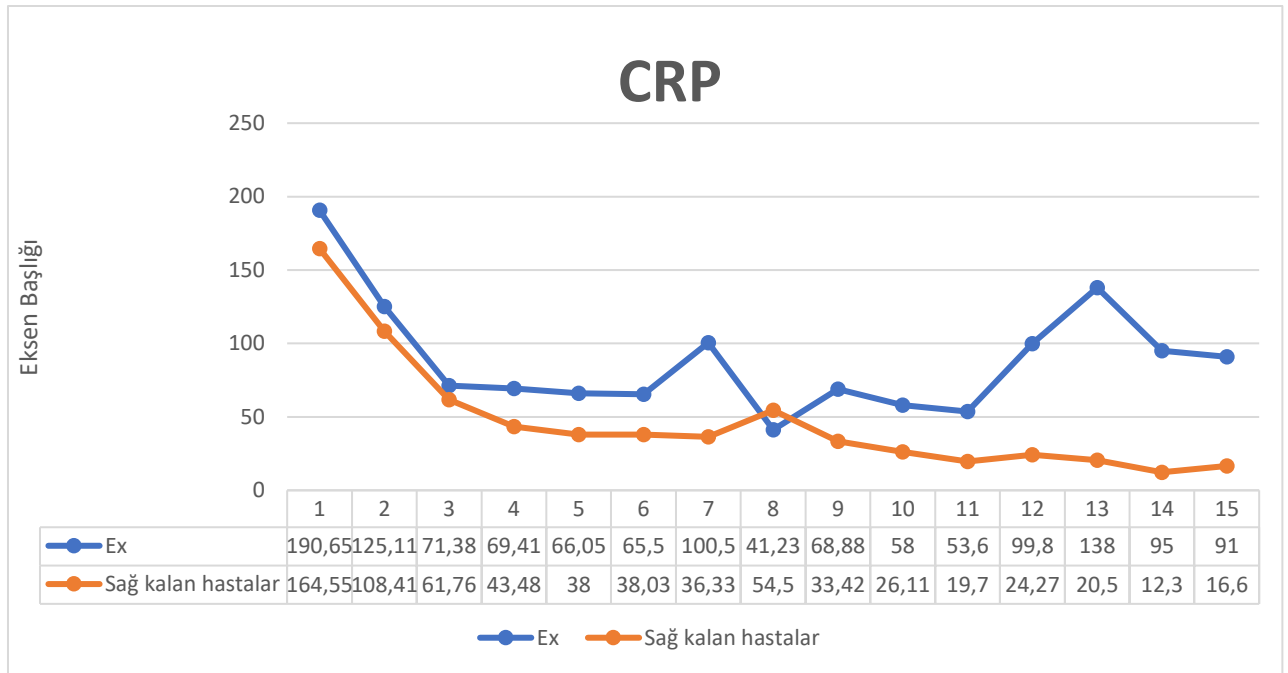


Figür 1. Anakinra tedavisinin mortaliteye göre MAS günleri içerisinde hastalar tarafından kullanım yüzdesinin dağılımı, gruplar arasındaki p değeri = 0,020

Hastaların MAS süresi boyunca anakinra tedavi kullanım yüzdelerindeki değişimin mortaliteye göre farklılıklarının MAS günlerine göre nasıl değiştiği figür 1 içerisinde sunulmuştur. MAS

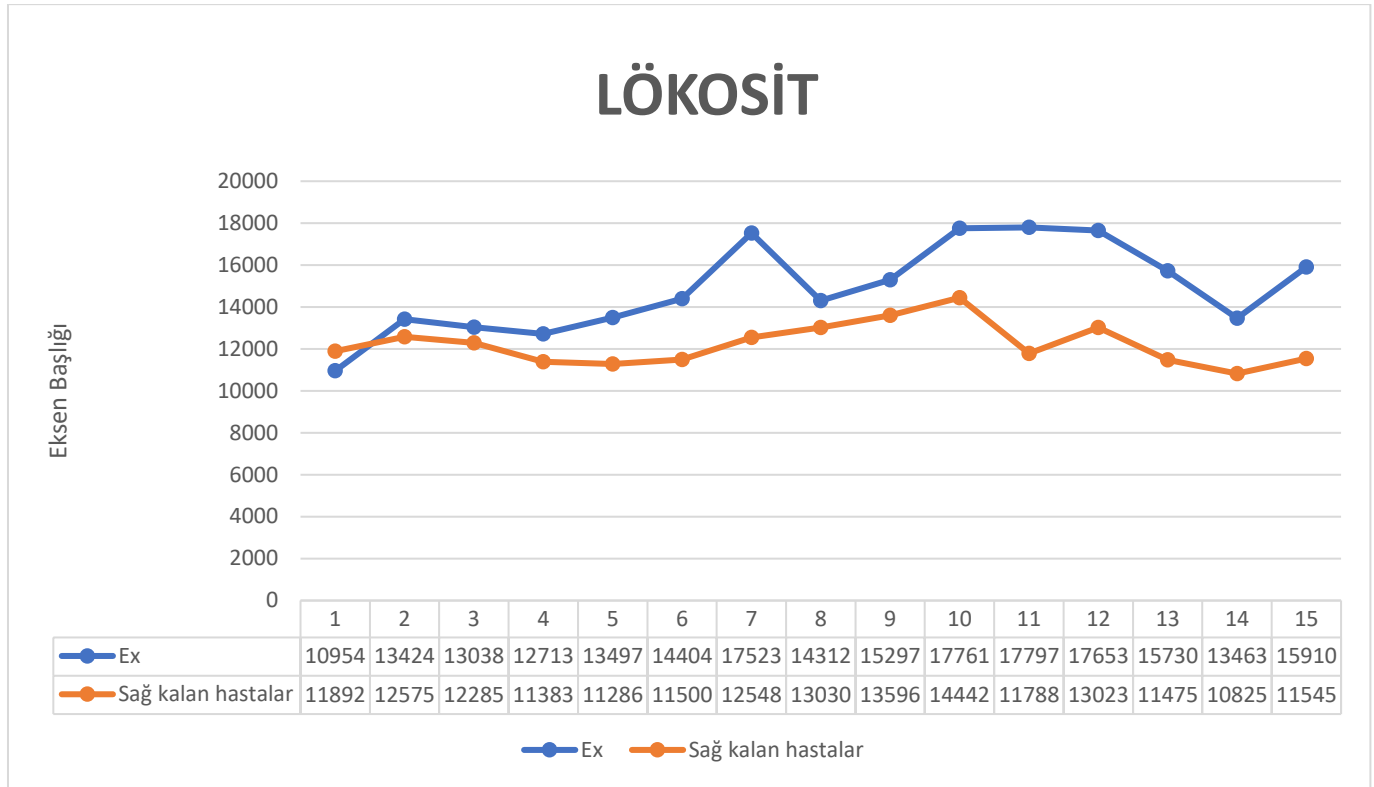
günlerine göre anakinra kullanım yüzdesinin mortaliteye göre gruplar arasında farklılık gösterdiği anlaşılmaktadır (p=0,020).

Çalışmamızda MAS dönemine ait tüm günleri kapsayacak şekilde serum CRP, kan total lökosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, serum AST, serum ALT, serum d-dimer, sedimentasyon, serum fibrinojen, BUN ve kreatinin değerlerindeki değişimler kayıt altına alınmış ve mortalite açısından farklılıklarını belirtmek üzere grafler oluşturulmuştur. Bunlardan ilki MAS döneminde CRP' nin mortaliteye göre değişimini günlerin ilerleyişine göre gösteren figür 2'dir.



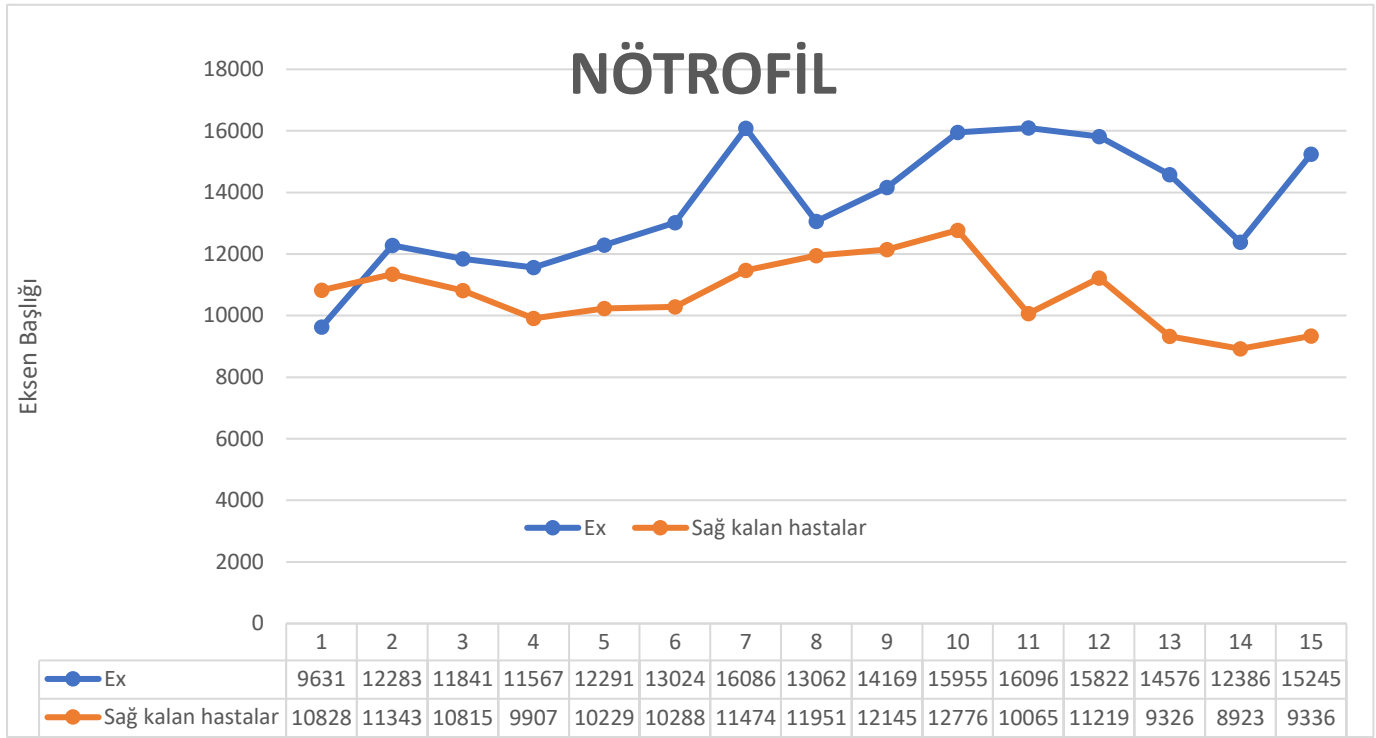
Figür 2. : MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre serum CRP değerinin dağılımı p=0,001

Figür 2 incelendiğinde MAS döneminde serum CRP değerinin mortaliteye göre dağılımını gösteren grafikler arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmiştir. (p=0,0001). Bunun dışında figür 2 incelendiğinde gruplar arasında 3. günden itibaren farklılık oluşmaya başlamakta ve özellikle MAS 7. günde bu farkın belirginleştiği anlaşılmaktadır.



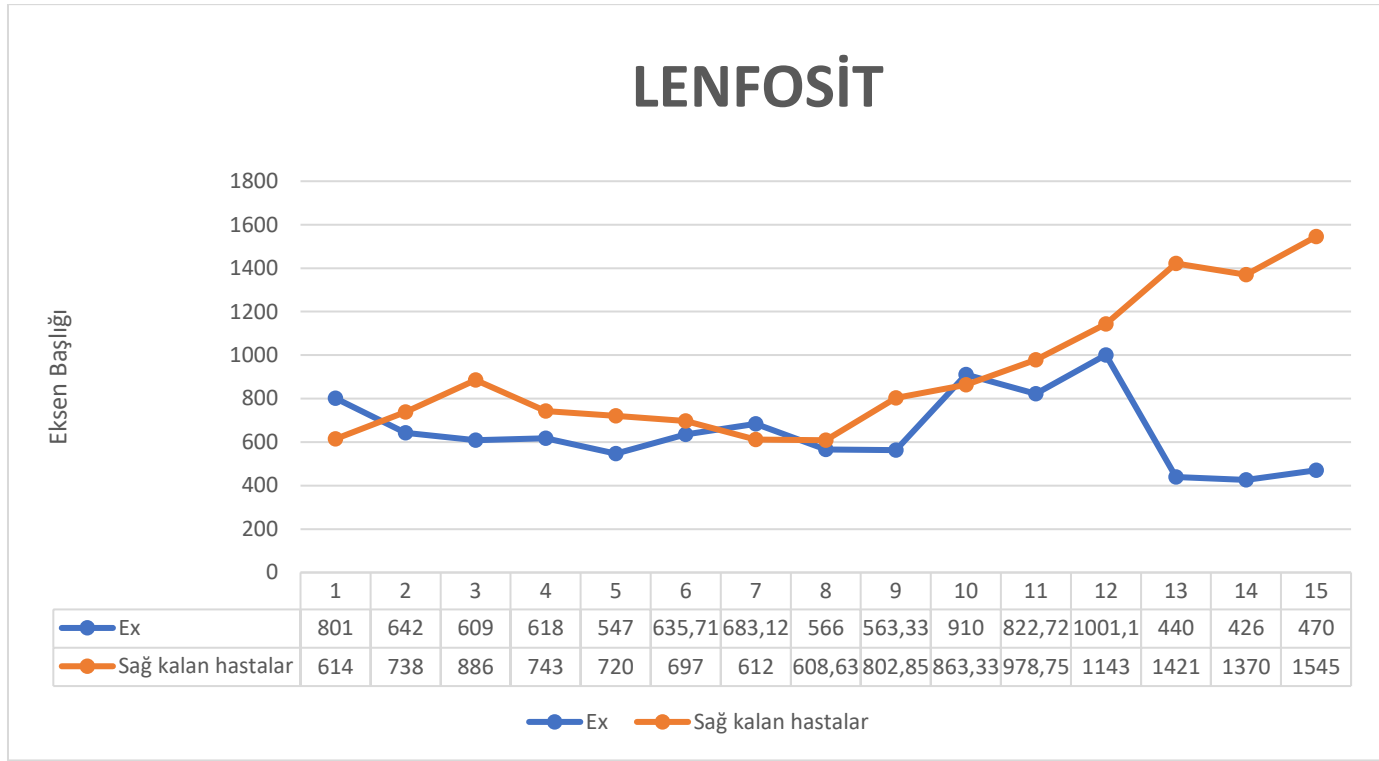
Figür 3. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre Kan total lökosit sayısının dağılımı $p=0,001$

Figür 3 incelendiğinde MAS döneminde serum lökosit değerinin mortaliteye göre dağılımını gösteren grafikler arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmiştir. ($p=0,001$). Bunun dışında figür 3 incelendiğinde gruplar arasında 3. günden itibaren farklılık oluşmaya başlamakta ve özellikle MAS 7. günde bu farkın belirginleştiği anlaşılmaktadır.



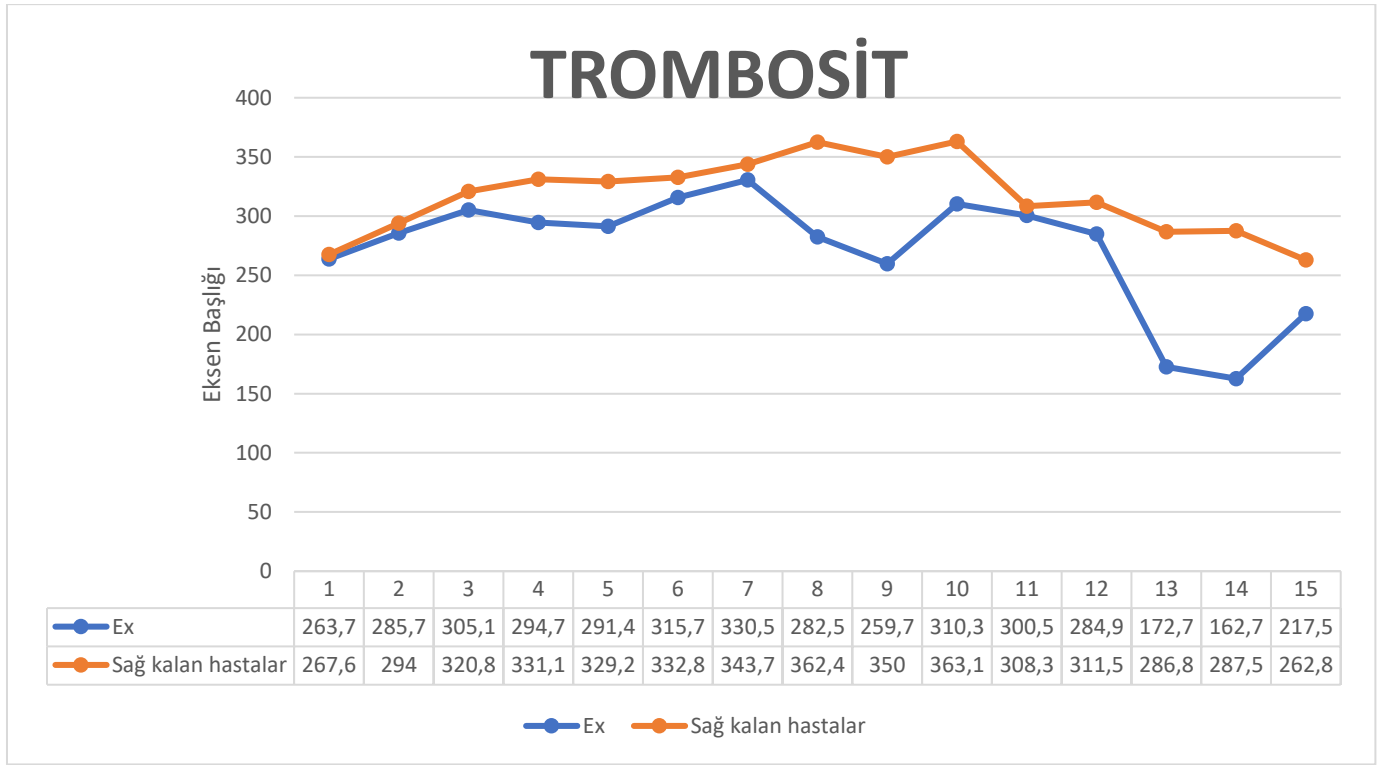
Figür 4. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre Kan total nötrofil sayısının dağılımı $p=0.001$

Figür 4 incelendiğinde MAS döneminde serum nötrofil değerinin mortaliteye göre dağılımını gösteren grafikler arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmiştir. ($p=0,001$). Bunun dışında figür 4 incelendiğinde gruplar arasında 2. günden itibaren farklılık oluşmaya başlamakta ve özellikle MAS 7. günde bu farkın belirginleştiği anlaşılmaktadır.



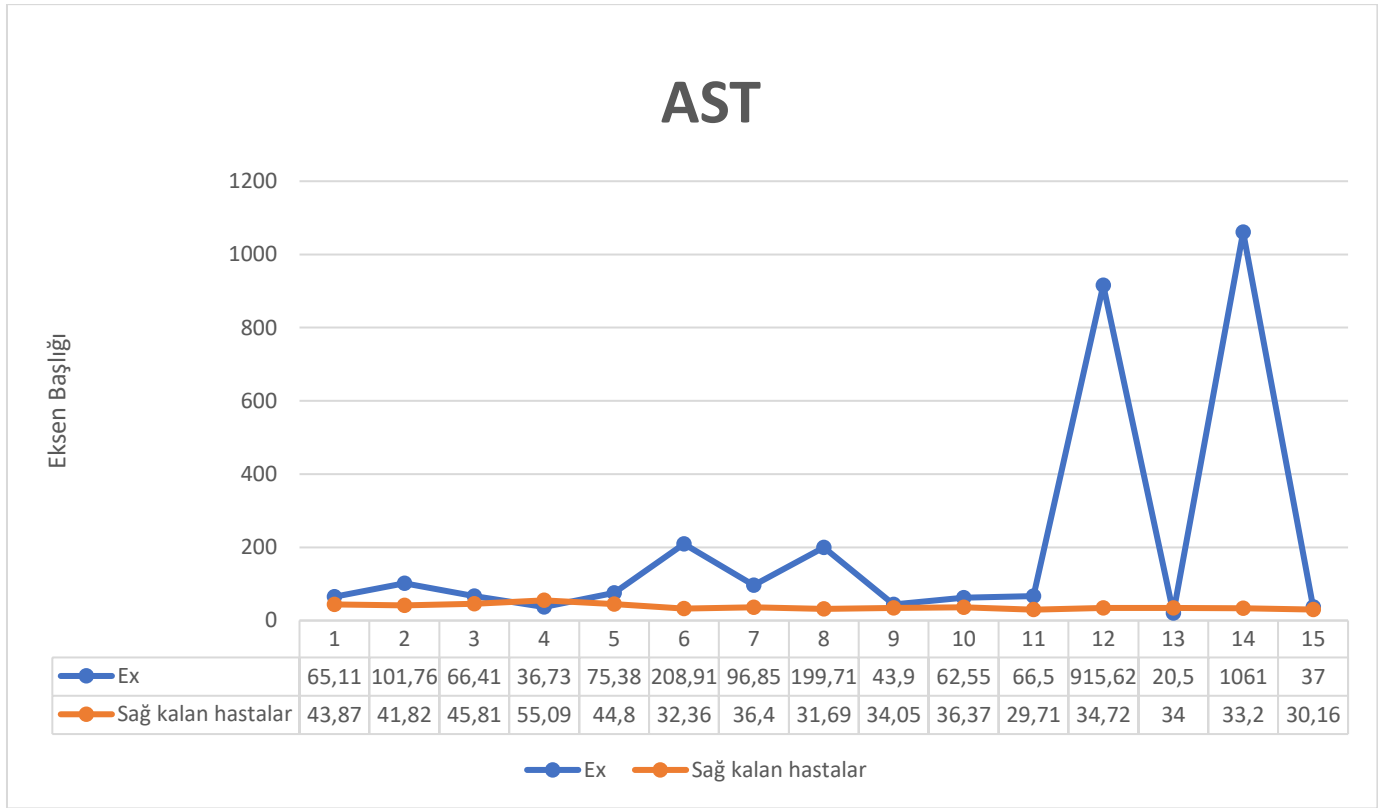
Figür 5. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre Lenfosit sayısının dağılımı
p=0,020

Figür 5 incelendiğinde MAS döneminde serum lenfosit değerinin mortaliteye göre dağılımını gösteren grafler arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmiştir. (p=0,020). Bunun dışında figür 5 incelendiğinde gruplar arasında 2. günden itibaren farklılık oluşmaya başlamakta ve özellikle MAS 3. günde bu farkın belirginleştiği anlaşılmaktadır.



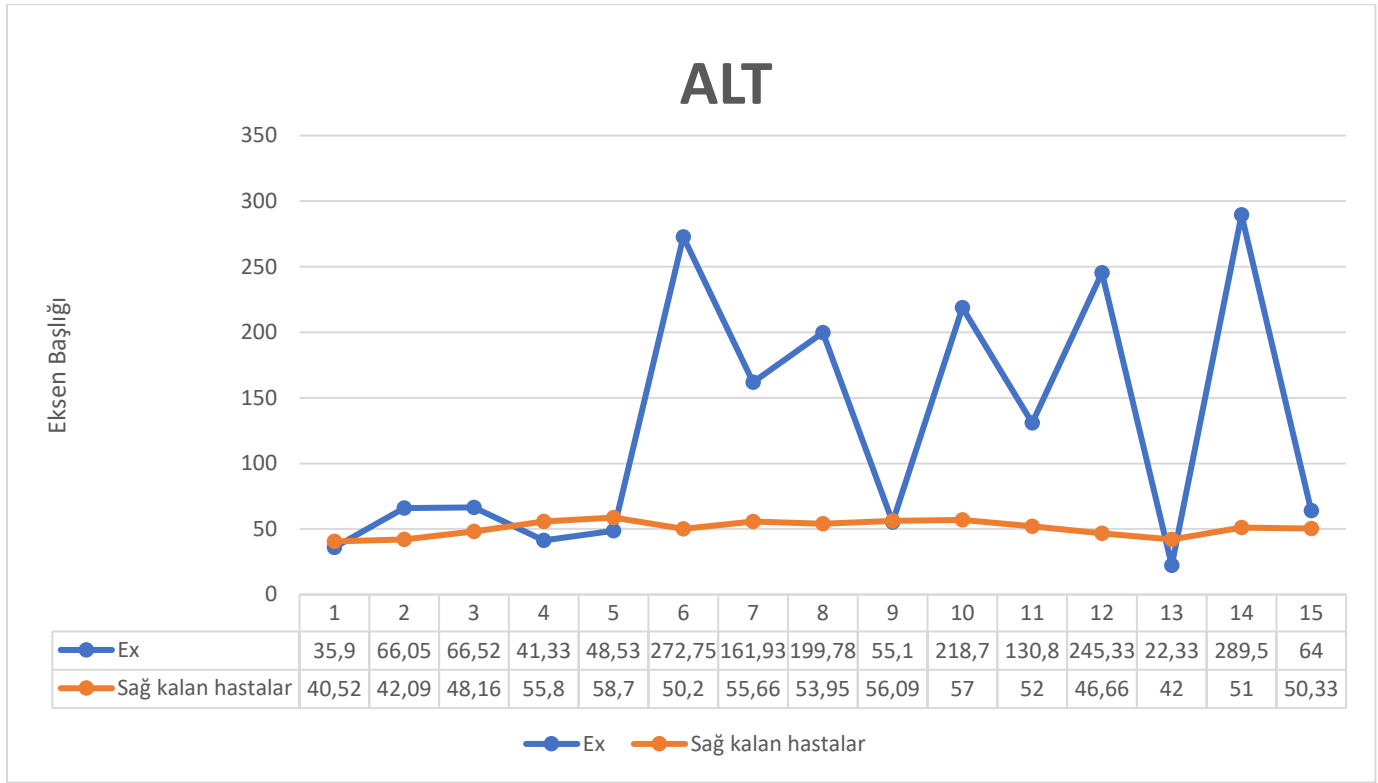
Figür 6. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre Trombosit sayısının dağılımı
p=0,0001

Figür 6 incelendiğinde MAS döneminde serum trombosit değerinin mortaliteye göre dağılımını gösteren grafikler arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmiştir. (p=0,0001). Bunun dışında figür 6 incelendiğinde gruplar arasında 3. günden itibaren farklılık oluşmaya başlamakta ve özellikle MAS 8. günde bu farkın belirginleştiği anlaşılmaktadır.



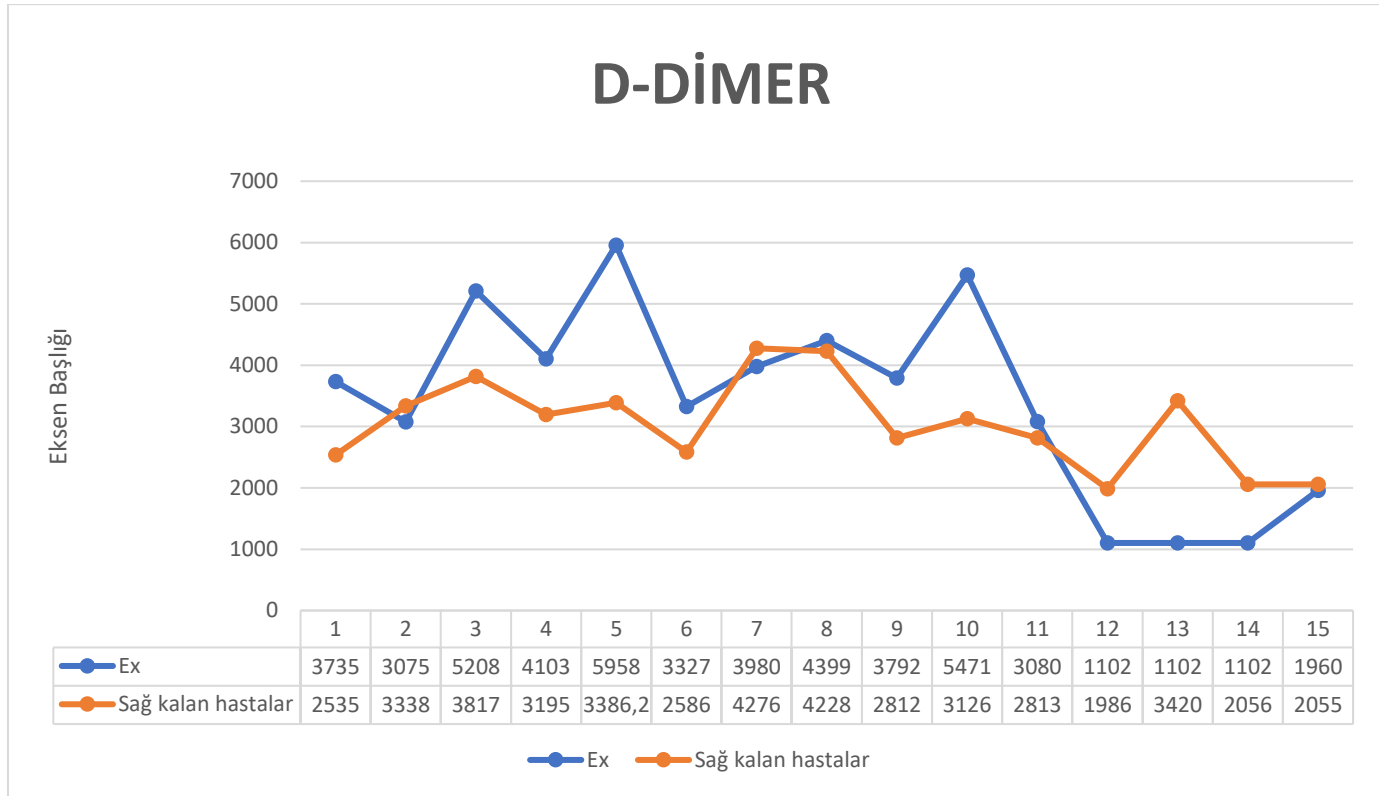
Figür 7. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre AST sayısının dağılımı
P=0,005

Figür 7 incelendiğinde MAS döneminde serum AST değerinin mortaliteye göre dağılımını gösteren grafikler arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmiştir. ($p=0,005$). Bunun dışında figür 7 incelendiğinde gruplar arasında 5. günden itibaren farklılık oluşmaya başlamakta ve özellikle MAS 6. günde bu farkın belirginleştiği anlaşılmaktadır.



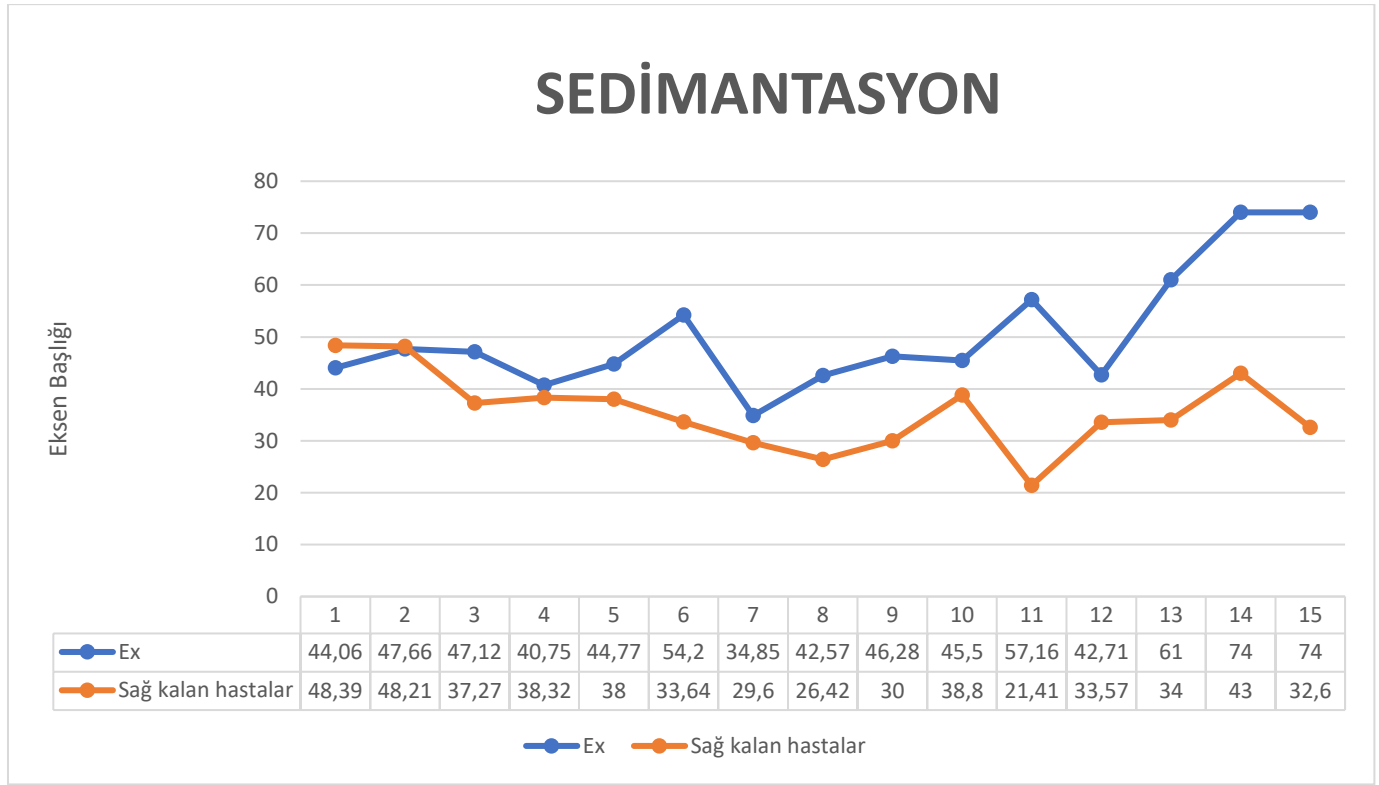
Figür 8. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre ALT sayısının dağılımı
P=0,197

Figür 8 incelendiğinde MAS döneminde serum ALT değerinin mortaliteye göre dağılımını gösteren grafikler arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir. (p=0,197)



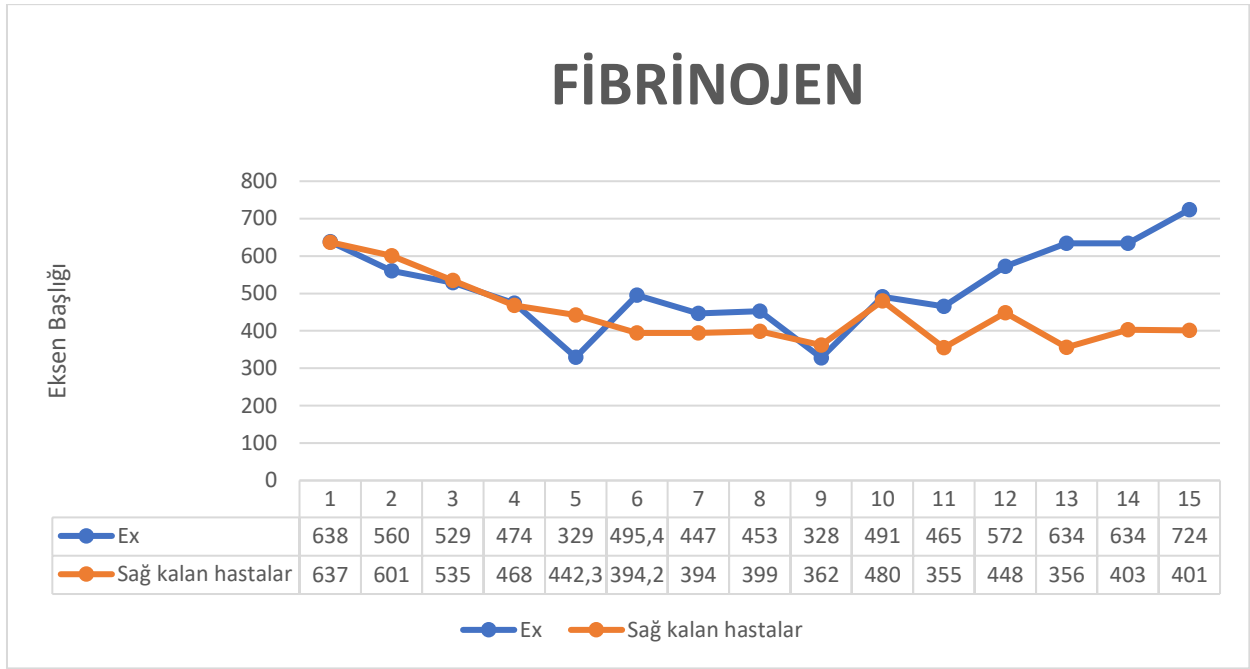
Figür 9. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre D-DİMER sayısının dağılımı
P=0,438

Figür 9 incelendiğinde MAS döneminde serum d dimer değerinin mortaliteye göre dağılımını gösteren grafikler arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir. (p=0,438)



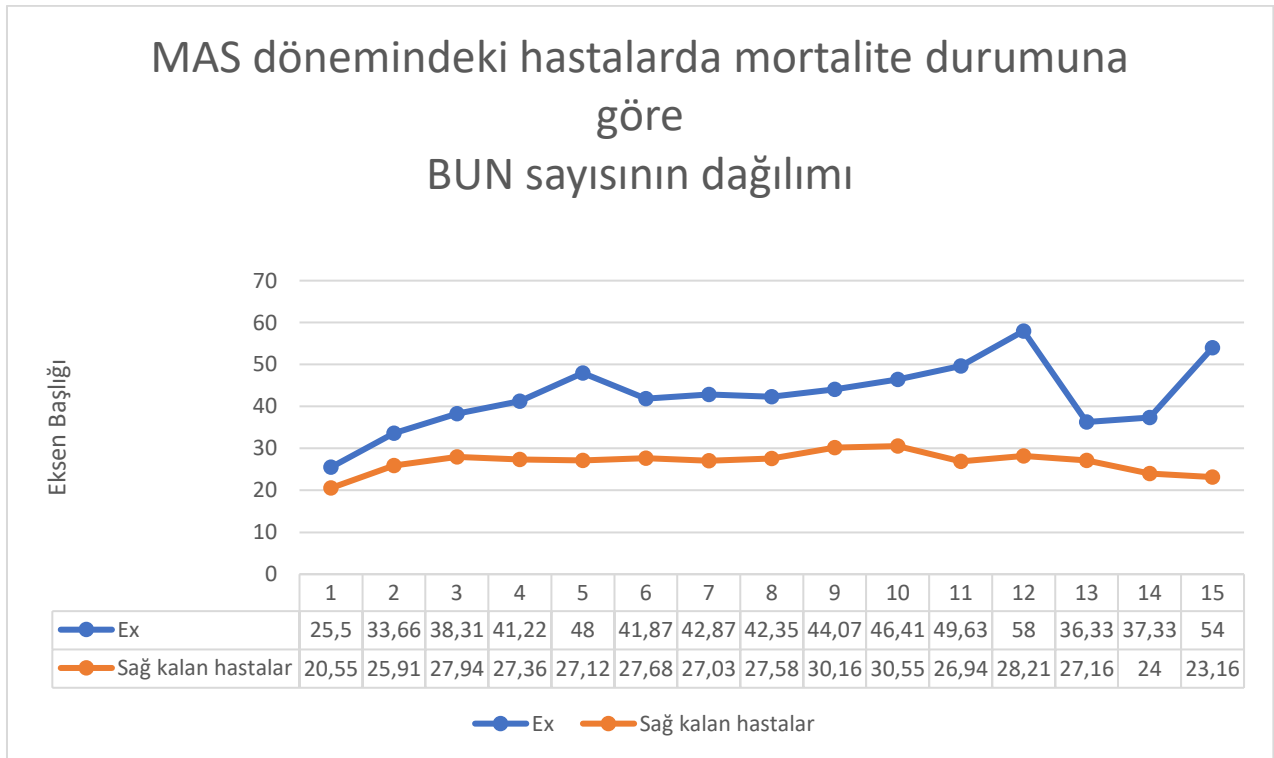
Figür 10. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre Sedimentasyon sayısının dağılımı $P=0,005$

Figür 10 incelendiğinde MAS döneminde serum sedimentasyon değerinin mortaliteye göre dağılımını gösteren grafikler arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmiştir. ($p=0,005$). Bunun dışında figür 10 incelendiğinde gruplar arasında 4. günden itibaren farklılık oluşmaya başlamakta ve özellikle MAS 6. günde bu farkın belirginleştiği anlaşılmaktadır.



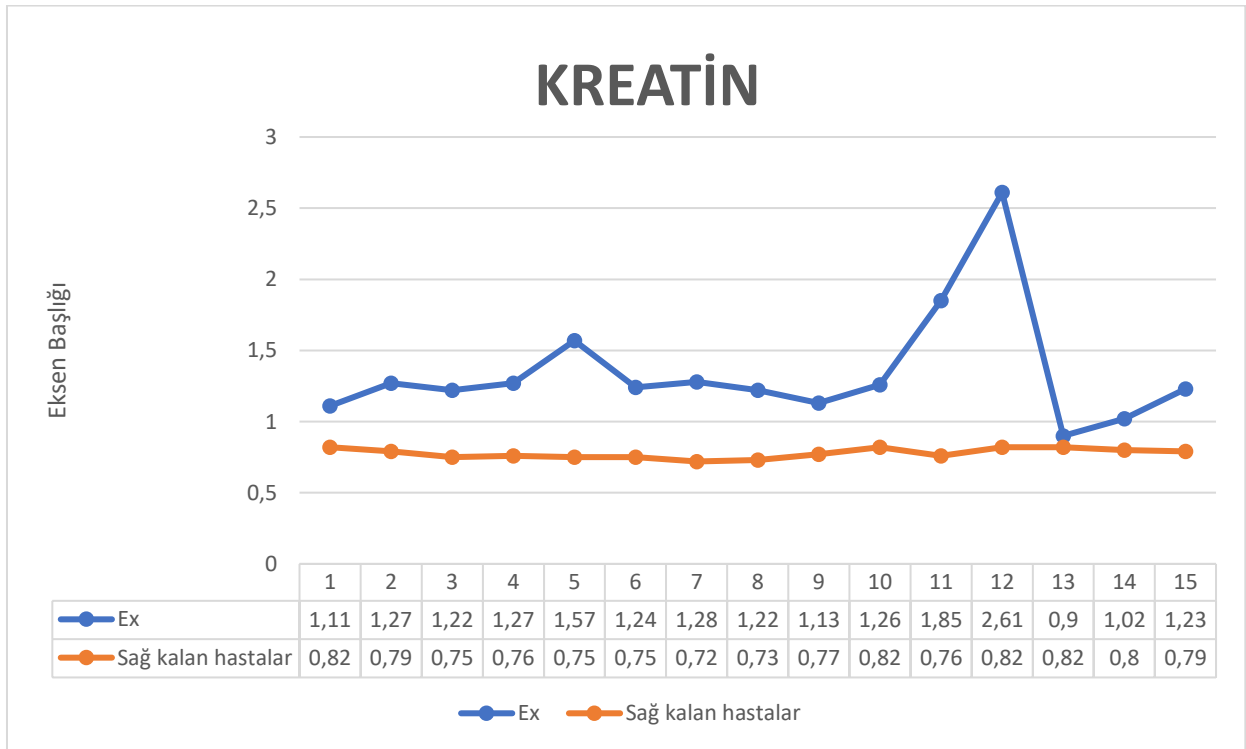
Figür 11. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre Fibrinojen sayısının dağılımı
P=0,071

Figür 11 incelendiğinde MAS döneminde serum fibrinojen değerinin mortaliteye göre dağılımını gösteren grafikler arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir. (p=0,071)



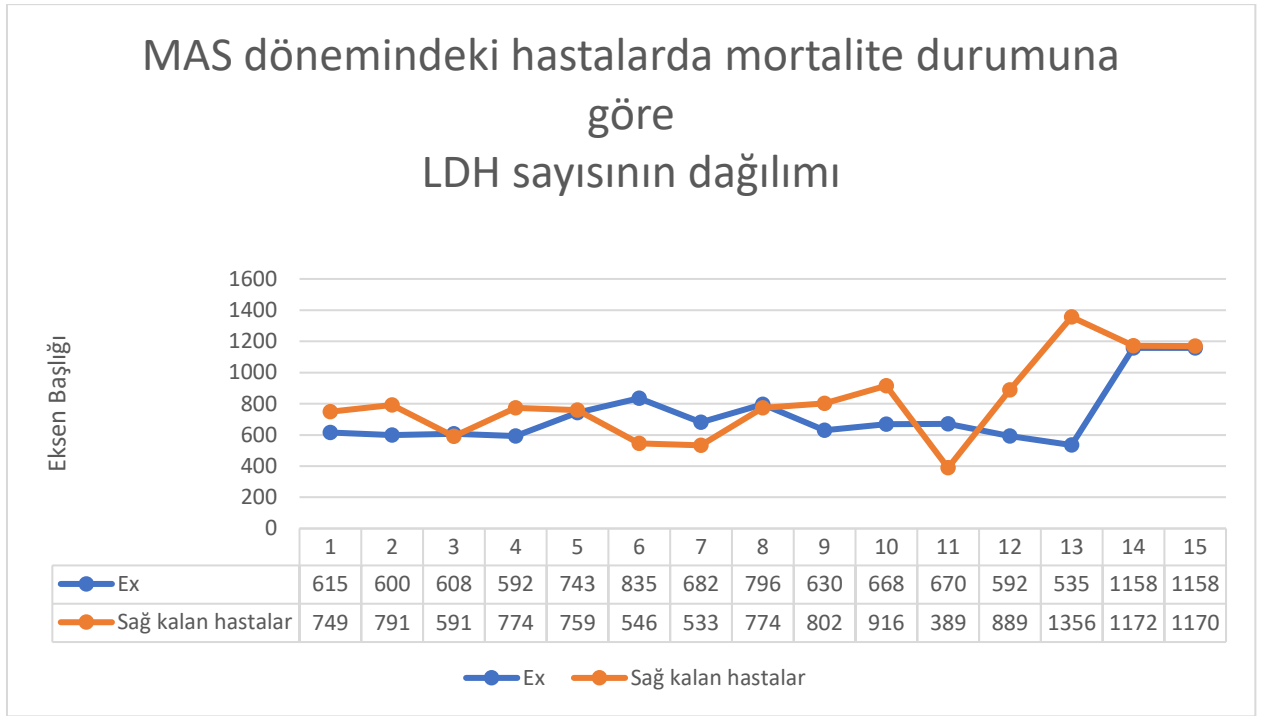
Figür 12. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre BUN sayısının dağılımı
P=0,0001

Figür 12 incelendiğinde MAS döneminde serum bun değerinin mortaliteye göre dağılımını gösteren grafikler arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmiştir. (p=0,0001). Bunun dışında figür 12 incelendiğinde gruplar arasında 2. günden itibaren farklılık oluşmaya başlamakta ve özellikle MAS 5. günde bu farkın belirginleştiği anlaşılmaktadır.



Figür 13. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre Kreatin sayısının dağılımı
P=0,0001

Figür 13 incelendiğinde MAS döneminde serum kreatin değerinin mortaliteye göre dağılımını gösteren grafikler arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmiştir. (p=0,0001). Bunun dışında figür 13 incelendiğinde gruplar arasında 2. günden itibaren farklılık oluşmaya başlamakta ve özellikle MAS 5. günde bu farkın belirginleştiği anlaşılmaktadır.



Figür 14. MAS dönemindeki hastalarda mortalite durumuna göre LDH sayısının dağılımı
P=0,197

Figür 14 incelendiğinde MAS döneminde serum fibrinojen değerinin mortaliteye göre dağılımını gösteren grafikler arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir. (p=0,197)

Tablo 8. Covid 19 pnömonisi ile yoğun bakıma kabul edilen hastalarda mortalite üzerine etkili faktörlerin linear regresyon ile değerlendirilmesi

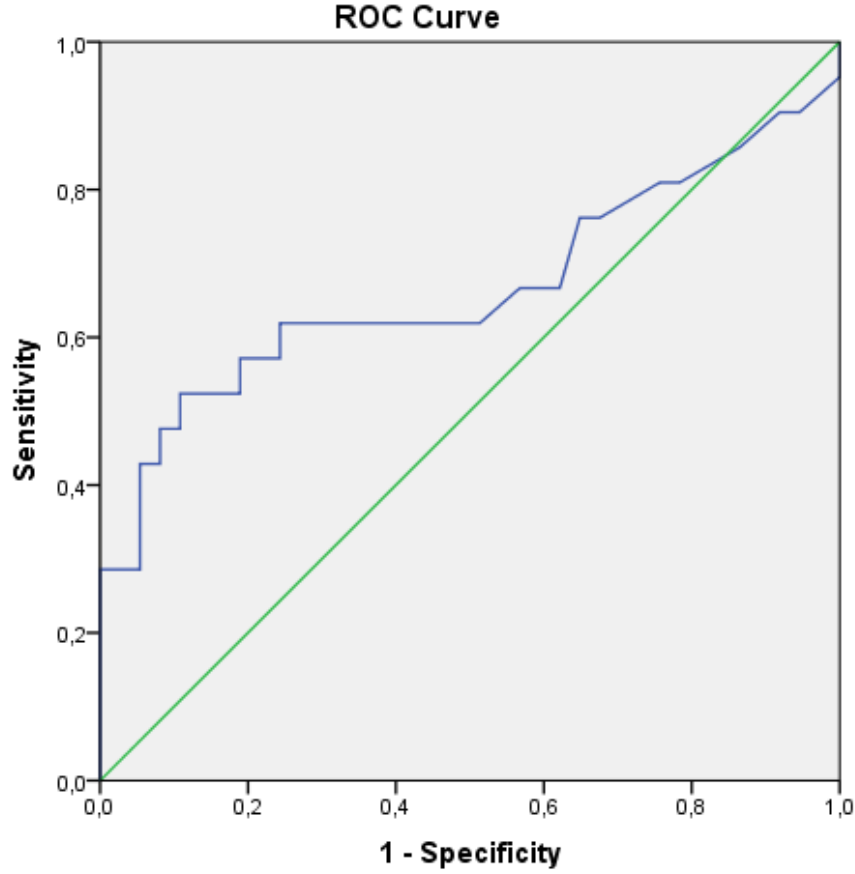
Faktörler	Wald	P değeri	Risk Oranı [Exp(B)]
APACHE II skoru	6,179	0,013	2,082 [1,167 – 3,712]
SOFA skoru	0,343	0,558	0,608 [0,115 – 3,217]
Semptom-YB arası süresi	0,004	0,950	1,008 [0,776 – 1,311]
Nefrolojik sebeple YB yatışı	1,549	0,213	8,494 [0,292 – 246,806]
MAS 7.gün CRP değeri	5,040	0,025	1,020 [1,003 – 1,038]
MAS 8.gün trombosit değeri	1,316	0,251	1,000 [1,000 – 1,000]

MAS 5. gün BUN değeri	1,064	0,302	1,047 [0,960 – 1,142]
MAS 1. Gün anakinra tedavisi başlanması	4,312	0,038	807,259 [1,456 – 447514]

Semptom-YB arası süresi: Semptom başlangıcı ile Yoğun Bakım yatış tarihi arası geçen süre (gün); YB: Yoğun Bakım; APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment;

Klinik olarak mortaliteye göre gruplar arasında anlamlı farklılığa sahip verilerin binary lojistik regresyon analizi ve değerlendirilmesi Tablo 8 içerisinde sunulmuştur. Yapılan lojistik regresyon analizinin Nagelkerke R korelasyon katsayı değeri: 0,733 ve Hosmer ve Lemeshow P değeri: 0,916 olarak tespit edilmiştir. Buna göre yapılmış olan binary lojistik regresyon analizine ait sunulan verilerin güvenilirliği yüksektir. Lojistik regresyon analizine göre MAS 7. günü CRP değerinin, yoğun bakım yatışındaki ilk 24 saatte en kötü klinik verilere göre hesaplanan APACHE II skorunun, MAS'ın tespiti sonrasında anakinra tedavisinin ilk gün başlanma durumunun tek başına mortalite açısından bağımsız risk faktörü olduğu tespit edilmiştir.

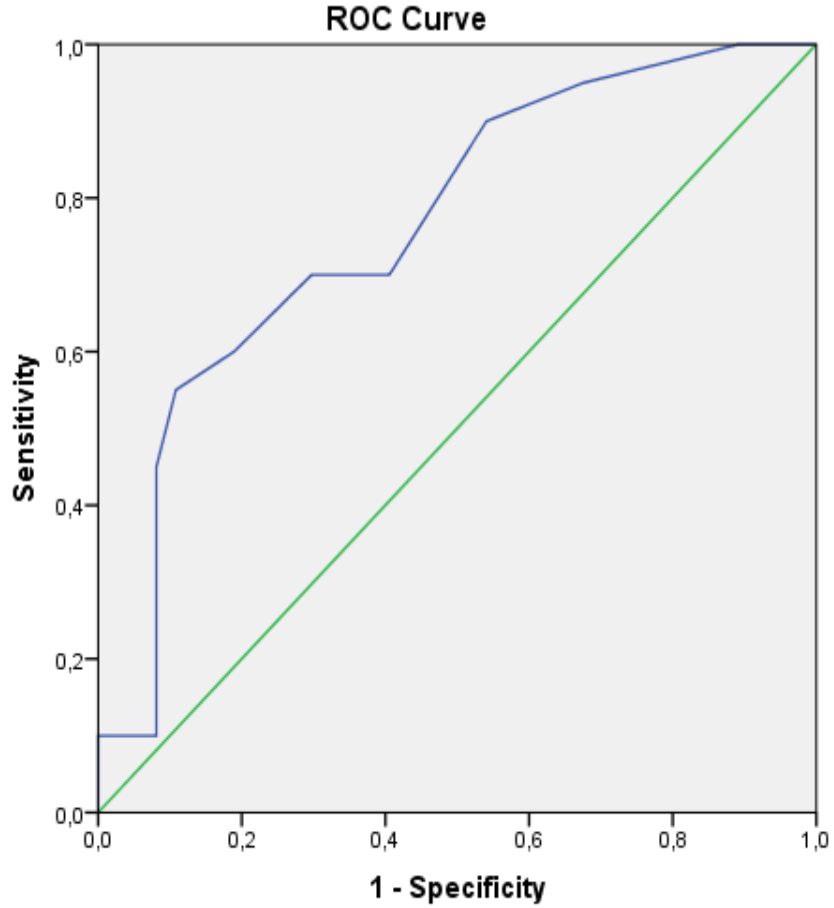
MAS döneminde anakinra başlanan hastalarda 7. Gün CRP değeri tek başına bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir. MAS dönemine ait 7. Gün CRP değerinin mortalite belirteci olarak sınır değerinin tespit edilebilmesi açısından ROC analizi yapılmıştır ve ROC analizi figür 15 içerisinde sunulmuştur. ROC analizine göre MAS dönemine ait 7. Gün değerinin 36,5'ten fazla olması %62 spesifite ve %76 sensitivite ile bu hasta grubunda mortaliteyi öngörebilmektedir (eğri altında kalan alan=0,667, p=0,036, LR=2,5).



MAS döneminde 7. gün CRP değeri ile mortalite ilişkisi ROC grafiği

Figür 15. MAS döneminin 7. gününe ait CRP değeri ile mortaliteyi ön gören cut-off değeri = 36,5 olarak hesaplanmıştır (AUC (Eğri altında kalan alan) =0,667, p=0,036 olmak üzere, LR (Olasılık oranı)=2,5, %62 spesifite ve %76 sensitivite)

COVID-19 pnömonisi ile takip edilen ve MAS bulguları gelişen hasta grubunda yoğun bakımın ilk gününe ait en kötü klinik değerler üzerinden hesaplanan APACHE II skoru mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir. APACHE II skorunun mortalite belirteci olarak sınır değerinin tespit edilebilmesi açısından ROC analizi yapılmıştır ve ROC analizi figür 16 içerisinde sunulmuştur. ROC analizine göre APACHE II skorunun 14,5'ten fazla olması %70 spesifite ve %70 sensitivite ile bu hasta grubunda mortaliteyi öngörebilmektedir (eğri altında kalan alan=0,766, p=0,001, LR=2,5).



APACHE II skorunun mortaliteye göre ROC grafisi

Figür 16. APACHE II skorunun mortaliteyi ön gören cut-off değeri = 14,5 olarak hesaplanmıştır (AUC (Eğri altında kalan alan) =0,766, $p=0,001$ olmak üzere, LR (Olasılık oranı) =2,5, %70 spesifite ve %70 sensitivite)

Son olarak MAS tespit edilmesi durumunda ilk gün anakinra tedavisinin başlanmaması mortaliteyi belirgin şekilde arttırdığı istatistiksel olarak tespit edilmiştir.

4.TARTIŞMA

Bu araştırmada; Covid-19 pnömonisi nedeniyle yoğun bakımda takip edilmekte olan klinik olarak MAS bulguları gösteren ancak standart yoğun bakım tedavisi ve SAE ilaç kullanımına rağmen klinik durumu kötüleşen MAS bulguları gerilemediği için anakinra tedavisi başlanan hastaların klinik ve laboratuvar bulgularını gözlemlemek ve bu hasta grubunda mortalite ile olası ilişkili etkenleri tespit edebilmek amaçlanmıştır.

Çalışmamızda yoğun bakımda takip edilen, özel bir hasta grubuna dahil edilmiş hastalar değerlendirilmiştir. Bu hastaların hepsinin ağır ARDS ($PaO_2/FiO_2 < 100$) ile takip ediliyor olmaları, standart yoğun bakım tedavisi ile sistemik enflamatuar yanıtların kontrol altına alınamaması, MAS bulgularının kontrol altına alınabilmesi için sistemik steroidallı antienflamatuar ilaçlarla beraber anakinra tedavi gereksinimi, non-invaziv solunum destek sistemleri ile yeterli solunum desteği sağlanamaması sebebiyle yoğun bakım içerisinde entübasyon durumunun fazla gözlenmesi bu grubun temel özelliklerini yansıtmaktadır. Bunun haricinde yoğun bakıma yatış öncesi altta yatan komorbiditeler açısından esansiyel hipertansiyon ve tip 2 diabetes mellitusun hastaların %40'ından fazlasında gözlenmesi çalışmamıza dahil edilen hastaların özellikleri açısından önem arz etmekteydi.

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalarda yoğun bakım içi mortalite hızı yüzdesi %36 idi. Aynı zamanda hastaların yoğun bakıma yatışının ilk 24 saatindeki en kötü klinik verilere göre hesaplanan APACHE II skoru 14,6 idi. Bu APACHE II skoruna göre beklenen mortalite hızı %30 olarak hesaplanmıştır, dolayısıyla APACHE II skoru değerine göre ön görülen mortalite hızı ile tespit ettiğimiz mortalite hızı birbirlerine yakın çıkmıştır. Aynı zamanda APACHE II skorunun mortaliteye göre gruplar arasında bağımsız risk faktörü olduğu anlaşılmıştır. Dolayısıyla APACHE II skorunun çalışmamızdaki hasta grubuna benzer hastalarda mortalite ön görü aracı olarak kullanılabilmesi mümkündür. Ağır ARDS olup yoğun bakımda takip edilen ve MAS bulguları gelişen 75 yaşından küçük hastalarda APACHE II skorunun 14,5 'den büyük olması mortalite açısından güçlü bir göstergedir. Hastalarımızın yoğun bakıma yattıkları an içinde ileri solunum yetmezlik bulguları göstermeleri ve ağır ARDS olmaları sebebiyle mortalite hızlarının daha yüksek olması yönündeki beklenti aşıkardır. Çünkü etyoloji ne olursa olsun genel olarak ARDS'de mortalite hızı en iyi merkezlerde bile %58'e kadar varabilmektedir ve klinik durumun ağırlaştığı ağır ARDS durumunda beklenen mortalite daha yüksek olabilmektedir (28). Bunun dışında COVID 19 spesifik gelişen ARDS durumunda yoğun bakım içi gelişen mortalite ile ilgili oluşturulan verilerde mortalite

hızı %60 düzeyinde olduğu bilinmektedir (77). Çalışmamızın mortalite hızı literatürdeki veriler ile kıyaslandığında beklenenden daha düşük gelişmiştir. Bunun en olası sebebi MAS bulguları standart yoğun bakım tedavisi ve sistemik steroid alantienflamatuvar tedaviler ile kontrol altına alınamayan hastalarda anakinra tedavisi uygulaması ile enflamasyonun hızlıca düzeltilerek akciğerde ve diğer uç organlardaki enflamatuvar hasarın önüne geçilmesidir. Çalışmamızda her ne kadar anakinra alan ve almayan hastalar birbirleri ile kıyaslanmamış olsa da bazı kritik bulgularımız anakinranın olası faydalı etkisine işaret etmektedir. Bunlardan birincisi elbette ağır ARDS veya COVID-19 spesifik ARDS grubunda beklenen mortalite hızlarının çalışmamızdaki mortalite hızından daha fazla oluşudur. Bunun haricinde özellikle mortal seyreden ve seyretmeyen hastaların anakinra tedavi süreçleri incelendiğinde hayatta kalan hastaların daha büyük bir kısmında daha erken anakinra tedavisi başlanmış olduğu anlaşılmaktadır. Çünkü mortaliteye göre gruplar arasında MAS gelişen hastalarda 1. gün anakinra tedavisi başlanmaması mortalite açısından belirgin bir risk faktörü olarak çalışmamızda tespit edilmiştir. Bu tespit edilen güçlü vurguya rağmen MAS gelişen ağır ARDS'li hastalarda ilk gün SAE ilaçlara ilave olarak anakinra tedavisinin mutlaka başlanması gibi bir öneri verilebilmesi mümkün değildir. Çünkü anakinra tedavisinin potansiyel yan etkileri mevcuttur ve hala anakinra tedavisi için uygun hasta seçimi önem arz etmektedir. Anakinra kullanımına bağlı olarak en sık hastalarda enjeksiyon bölgesinde lokal cilt lezyonları, alerjik reaksiyonlar gözlenebilmektedir ve bu lezyonlar antihistaminik veya SAE ilaçların kullanımına oldukça iyi yanıt vermektedir (86). Bunun haricinde daha az sıklıkta olmakla birlikte cilt enfeksiyonları ve akciğer enfeksiyonları %2-3 olasılıkla gözlenebilmekte, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk %4-5 olasılıkla olabilmektedir. Çok nadiren ciddi karaciğer yetmezliği bulguları yapabilmektedir (111). Anakinra kullanımının solid organ tümörleri, bazı lenfomalar ve diğer hematolojik malignitelerin gelişme riskini artırma olasılığı olduğu bilinmektedir. Yine de tüm bu yan etkilerin ilacın önerilen sürelerde kullanılması ve sonlandırılması ile belirgin ölçüde engellenebildiği de bilinmektedir (86). Dolayısıyla ağır ARDS bulguları ile yoğun bakımda takip edilen COVID-19 pnömonili hastalarda MAS bulguları varsa hastanın klinik ağırlık derecesine göre SAE ilaçları uygun endikasyonda başlanmalı ve antienflamatuvar yanıt ve klinik durum yakın gözetim altında tutulmalıdır. Kısa sürede istenilen ölçüde antienflamatuvar yanıt elde edilemeyen hastalarda anakinra tedavisine başlanılabilir ve anakinra tedavisi başlanması planlandıktan sonra tedavinin geciktirilmemesi önem arz etmektedir.

Çalışmamızın diğer önemli bir noktası SAE ilaçlar ile anakinra tedavisi alan hastalarda enflamasyon göstergesi olarak serum CRP değerlerinin takip edilmesidir. Özellikle MAS dönemine ait 7. Gün CRP değeri mortalite göstergesi olarak önemli bir kırılım noktasıdır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre söyleyebiliriz ki MAS tedavisinin 7. Gününde CRP değeri hâlâ 36,5 üzerinde

seyrediyorsa mortalite açısından önemli bir gösterge olduğu unutulmamalıdır. Bu durum elbette ki hastanın sistemik enflamasyonunun uygun bir şekilde kontrol edilebilmesi ile ilişkilidir. Ciddi COVID-19 pnömonisi ve sonrasında ARDS gelişiminin hastalarda proinflatuvar sitokinlerin aşırı salınımı ve kontrolsüz aşırı immün yanıtın sonucunda özellikle akciğer gibi hayati organlarda makrofaj, monosit, CD4⁺ ve CD8⁺ lenfositlerin akümüasyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir (125). Dolayısıyla bu hasta grubunda hiperenflamasyonun hastaya yararından daha çok zararı olmaktadır ve enflamasyonun kontrol altına alınması oldukça önem arz etmektedir.

Emma ve arkadaşlarının 60 hasta grubundan seçtiği 21'i anakinra tedavisi alan 39'u kontrol grubu olan prospektif çalışmada, temel hasta özellikleri ve yoğun bakım ünitesine kabuldeki klinik parametreler gruplar arasında benzerdi. Anakinra grubunda aspartat aminotransferaz (AST) ($p=0.0002$), ferritin ($p=0.009$) ve sıcaklık ($p=0.001$) plazma seviyeleri önemli ölçüde daha yüksekti. Tedaviyi takiben, her iki grup arasında dolaşımdaki sitokinlerin kinetiğinde önemli bir farklılık gözlenmedi. Ateş ($p = 0.03$), beyaz kan hücresi sayıları ($p = 0.02$) ve plazma ferritin seviyeleri ($p = 0.003$), prokalsitonin ($p = 0.001$), kreatinin ($p = 0.03$) ve bilirubin ($p = 0.007$) dahil olmak üzere klinik parametrelerde azalma ($p= 0.01$) anakinra grubunda daha belirgindi. Gruplar arasında mekanik ventilasyon süresi veya YBÜ'de kalış süresi açısından fark gözlenmedi. Duyarlılık analizleri bu sonuçları doğruladı (78).

Bizim çalışmamızda MAS dönemine ait tüm günleri kapsayacak şekilde serum CRP, kan total lökosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, serum AST, serum ALT, serum d-dimer, sedimentasyon, serum fibrinojen, BUN ve kreatinin değerlerindeki değişimler kayıt altına alınmış ve mortalite açısından değerlendirdiğimizde CRP ($p=0,001$), kan total lökosit sayısı ($p=0,001$), nötrofil sayısı ($p=0,001$), lenfosit sayısı ($p=0,020$), trombosit sayısı ($p=0,0001$), serum AST ($p=0,005$), sedimentasyon ($p=0,005$), BUN ($p=0,0001$) ve kreatinin ($p=0,0001$) değerlerinin anakinra tedavisi altında mortalite açısından anlamlı bulunmuştur.

İtalya'nın Milano kentinde bulunan San Raffaele Hastanesi'nde 29'u anakinra tedavisi alan ve 16'sı standart tedavi alan retrospektif bir kohort çalışmada, orta-şiddetli ARDS ve hiperinflamasyonu (serum C-reaktif protein ≥ 100 mg/L, ferritin ≥ 900 ng/mL veya her ikisi olarak tanımlanır) olan yoğun bakım dışında takip edilen hastaları (≥ 18 yaş) dahil edilerek yapılan çalışmada hastaların sağkalımı, mekanik ventilasyonsuz sağkalımı, C-reaktif proteindeki değişiklikleri, solunum fonksiyonları karşılaştırılmış. 21 günde yüksek doz anakinra ile tedavi, serum C-reaktif proteininde azalma ve 29 hastanın 21'inde (%72) solunum fonksiyonunda ilerleyici iyileşmeler ile ilişkilendirildi; yüksek doz anakinra grubunda sağkalım %90 ve standart

tedavi grubunda %56 idi ($p=0.009$). Mekanik ventilasyonsuz sağkalım anakinra grubunda %72 iken standart tedavi grubunda %50 idi ($p=0.15$) (79). Aynı şekilde Iris Navarro-Millán ve arkadaşlarının yaptığı 14 kişilik çalışmada akut hipoksemik solunum yetmezliğinin başlangıcından hemen sonra başladığında sitokin fırtına sendromu kanıtı olan COVID-19 hastalarının tedavisinde verilerine bakarak anakinranın faydalı olabileceğini düşünmüşlerdir (80).

Bizim çalışmamızda da anakinra tedavisi altında C-reaktif proteinde (CRP) anlamlı düşüş gözlemlendi. Fakat biz çalışmamıza yoğun bakımda takip edilen sitokin fırtınasına giren, ağır ARDS'li TİTCK e anakinra başvuru standartlarına uyan hastaları aldığımız için mortalitenin yüksek çıkması beklenen bir durumdu. Aslında bu çalışmaların bize gösterdiği üzere yoğun bakım öncesi erken anakinra verilmesi sağ kalım üzerinde önemli bir derece üstünlük sağlamaktadır.

Nitekim Yaseen M. Arabi ve arkadaşlarının 138 hastayla yapılan bir çalışmasında, 36 hasta yoğun bakım ünitesine yatırıldı ve yoğun bakım ünitesine kabul gerektirmeyen hastalardan önemli ölçüde daha yaşlıydı (51 yıla kıyasla medyan 66) ve altta yatan komorbitesi daha yüksek oranda görüldü (%72, %37 ile karşılaştırıldığında). Yoğun bakım ünitesinde hastaların 4'üne (%11) yüksek akışlı nazal kanül ve 15'ine (%44) noninvaziv ventilasyon uygulandı. 4'ü (%11) kurtarma tedavisi olarak ekstrakorporeal membran oksijenasyonu alan 17 hastada (%47) invazif mekanik ventilasyon gerekti (81). İlginç bir şekilde, %44'ünün yoğun bakım ünitesinde aritmi geliştirdiği bildirildi. 52 kritik hastalığı olan yetişkin hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada, hastaların %40'ının en az bir kronik hastalığı olduğu ve ortalama yaşlarının 60 olduğu görüldü. Bu hastaların %67'sinde ARDS, %29'unda akut böbrek hasarı, %23'ünde kalp hasarı ve %29'unda karaciğer fonksiyon bozukluğu gelişti. Hastaların %71'inde invaziv veya noninvaziv mekanik ventilasyon gerekmiş. 28. günde hastaların %62'si ölmüş (82) olup bizim çalışmamızda anakinra tedavisi altında mortalite oranı %36,2'dir. Bu da bize anakinranın mortalite üzerinde etkili bir ilaç tedavisi olduğunu ve erken tedaviye başlamanın hem klinik hem mortalite üzerine etkili olduğunu düşündürmektedir.

Fransada yapılan bir çalışmada anakinra grubuna 52 hasta dahil edildi ve Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph de COVID kohort çalışmasından 44 hasta tespit edilip karşılaştırıldı. Bu 52 hastaya anakinra 3 gün boyunca günde iki kez 100 mg, ardından 7 gün boyunca günde 100 mg dozda subkutan olarak uygulandı. Anakinra grubunda 13 (%25) hastada ve diğer grupta 32 (%73)

hastada invaziv mekanik ventilasyon için yoğun bakım ünitesine kabul veya ölüm meydana geldi (tehlike oranı [HR] 0.22 [%95 GA 0.11– 0.41; $p < 0.0001$). Anakinranın tedavi etkisi, çok değişkenli analizde önemli olarak görüldü. (HR 0.22 [%95 GA 0.10–0.49]; $p = 0.0002$). Anakinra grubunda 7 (%13) hastada ve diğer grupta 4 (%9) hastada karaciğer aminotransferazlarında bir artış meydana geldi. Bu çalışmada anakinra hem invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacını hem de ciddi yan etkiler olmaksızın ciddi COVID-19 formları olan hastalarda mortaliteyi azalttı (83).

Bizim çalışmamızda da anakinra tedavisi aynı şekilde uygulandı. Biz kontrol grubu seçmediğimiz için anakinranın mortalite üzerinde istatistiksel olarak etkisini gözlemleyemedik ama anakinra verdiğimiz hastaların klinik ve laboratuvar parametrelerinde düzelme gözlemledik. Anakinra tedavisine geçince hastaların oksijen ihtiyacının azaldığını, MAS'daki sitokin fırtınasına etkili olduğunu ve enfektif parametrelerde anlamlı düşüş sağladığını gözlemledik.

ABH, böbrek fonksiyonunun ani kaybından kaynaklanır ve morbidite ve mortalitedeki artışla güçlü bir şekilde ilişkilidir. 2003 yılındaki SARS-CoV salgını sırasında ABH insidansı 536 hastada %6,7 olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte, böbrek yetmezliği olanlarda ölüm oranı %91,7 iken, böbrek yetmezliği olmayanlarda %8,8 idi (85). Çin'de yapılan retrospektif çalışmalara göre hastanede yatan SARS-CoV-2 hastalarında ABH prevalansı yaklaşık %3 iken, kritik hastalarda %29'a yükseldi (76,87,88). Cheng ve meslektaşları Çin'de hastanede yatan 701 SARS-CoV-2 hastasını değerlendirdiler ve ABH insidansının %5 olduğunu ancak kronik böbrek hastalığı (KBH) öyküsü olanlarda önemli ölçüde artarak %12'ye çıktığını gözlemlediler (89). KBH'lı olanların, böbrek yetmezliği öyküsü olmayanlara kıyasla hastane içi mortaliteleri %13'ten %34'e kadar arttı. Yang ve meslektaşları tarafından 52 SARS-CoV-2 hastası arasında yoğun bakım ünitesine kabul edildikten sonra 28 günlük mortalite üzerine yapılan bir araştırma, ABH prevalansının hayatta kalanlarda %15 iken hayatta kalmayanlarda %38 olduğunu göstermiştir (87). Li ve meslektaşları tarafından yapılan çok merkezli bir çalışma, ABH gelişen SARS-CoV-2 hastalarında ABH olmayanlara kıyasla mortalitede 5,3 kat artış olduğunu göstermiştir (90). Yang ve Li tarafından yapılan araştırmalar ayrıca kritik durumdaki SARS-CoV-2 hastalarında ABH'nın ARDS'den sonra en yaygın 2. ölüm nedeni olduğunu göstermiştir (87,90) Bu çalışmaların bulguları, ABH 'nın ARDS'ye benzer şekilde SARS-CoV-2'de ortaya çıkan bir morbidite ve mortalite nedeni olduğunu göstermektedir.

Bizim çalışmamızda da hem yatış anında nefrolojik hastalığı olan hem de nefrolojik hastalığı olmayıp yatış anında veya takiplerinde böbrek fonksiyonları bozulup ABH tanısına giren hastalarda mortalite açısından anlamlı farklılıklar bulunmuş olup bu çalışma verileriyle

örtüşmektedir. KBH ve ABH'nın klinik ve mortalite açısından önemli belirteçler olduğu gösterilmiştir.

Karaciğer hasarı parametrelerinin spesifik ve dinamik modeli ile ilgili olarak Lei ve ark., 5771 hastadan oluşan COVID-19 kohort kaynaklı geniş retrospektif çok merkezli çalışmada, AST'nin diğer parametrelere kıyasla mortalite riski ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bildirilmiş (91).

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da hastalarımızda KCFT bozukluğu (%25,9) görülmüş olup, yoğun bakıma yatışında KCFT bozukluğu olan hastalar daha mortal seyretmiştir ($p=0,005$). Ayrıca MAS döneminde serum AST değerinin mortaliteye göre dağılımını gösteren grafikler arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmiş ($p=0,005$) ve diğer karaciğer hasarı parametrelerine kıyasla mortalite riski ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bildirmiştir.

Chen et ve arkadaşlarının yapmış olduğu 799 hastadan oluşan bir kohortta (113 sağ kalan ve 161 iyileşen) gözlenen ALT, AST, kreatinin, CK, LDH, kardiyak troponin I, N-terminal ön beyin natriüretik peptidi ve D-dimer mortal seyreden hastalarda belirgin şekilde daha yüksek bulunmuş (84).

Genel olarak bizim yapmış olduğumuz çalışmalarda bu verilerle örtüşmektedir. Hastalarımız da lenfopeni(%96,6), d-dimer yüksekliği (%94,8), beyaz küre yüksekliği (%93,1), CRP yüksekliği (%86,7), ferritin yüksekliği (%72,4), KCFT bozukluğu (%25,9), ateş (%20,7), trombositopeni, (%15,5) görülmüştür. Bu kriterler arasından; serum CRP değeri, KCFT bozukluğu ve ateş mortalite açısından anlamlı bulunmuştur.

Covid-19 hastalarında hematolojik, biyokimyasal ve inflamatuvar belirteçler tanımlanmıştır. Hematolojik belirteç olarak yüksek wbc, nötrofil sayısı, düşük lenfosit, trombosit sayısı, T, B ve NK hücre sayısı, biyokimyasal belirteç olarak yüksek ALT, AST, bilirübin, kan üre azotu, kreatinin, CK, LDH, miyogloblin, düşük albumin seviyesi, pıhtılaşma belirteci olarak yüksek protrombin zamanı ve D-dimer seviyeleri ve inflamatuvar belirteç olarak yüksek ESR, CRP, ferritin, IL- 1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 seviyeleri tespit edilmiştir (92).

Beyaz kan hücresi (WBC), lenfopeni, CRP ve LDH, kreatin kinaz (CK) ve troponin gibi bazı biyokimyasal parametreler dahil olmak üzere bazı hematolojik parametrelerin COVID-19 şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (93,94).

Yang et ve arkadaşlarının yapmış olduğu (87) kritik hastalığı olan yetişkin COVID-19 hastalarının %80'inde lenfopeni bildirilirken, Chen ve ark. (95), hafif COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların sadece %25'inde lenfopeni bildirdi. Bu gözlemler, lenfopeninin enfeksiyon şiddeti ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Qin et ve arkadaşları 450 COVID-19 pozitif hastadan oluşan bir kohortta bağışıklık tepkisinin düzensizliği ile ilgili belirteçleri analiz etti ve ciddi vakaların daha düşük lenfosit, daha yüksek lökosit sayısı ve daha yüksek NLO ile daha düşük monosit, eozinofil ve bazofil yüzdelerine sahip olma eğiliminde olduğunu bildirdi (96). Benzer şekilde, Henry ve ark. 3377 COVID-19 pozitif hastayı içeren 21 çalışma üzerinde yaptıkları bir meta-analizde, şiddetli ve ölümcül hastalığı olan hastaların; hafif şiddetli ve hayatta kalanlara kıyasla WBC'yi önemli ölçüde artırdığı ve lenfosit ve trombosit sayılarını azalttığı sonucuna varmış (97).

32 COVID-19 hastasıyla yapılan başka bir çalışmada, eozinofil sayısında azalma %66 olarak kaydedilmiştir (98). Eozinofil sayıları, lenfosit sayısı ile pozitif korelasyon göstermiştir (99). 140 COVID-19 hastasıyla yapılan başka bir çalışmada, %52,9'unda eozinofili bildirilmiştir ve eozinofil sayısı, hafif ve şiddetli hastalarda lenfosit sayısı ile pozitif olarak ilişkilendirilmiştir (100). Du et ve arkadaşları başvuru sırasında %81,2 hastada çok düşük eozinofil sayıları bildirmiştir ve bu durum kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (101). Liu et ark. ayrıca hastaneye ilk yatışta düşük eozinofil değerleri bildirdi ve bu değerlerin taburcu edilmeden önce normale döndüğü bildirildi ve artan eozinofillerin klinik COVID-19 iyileşmesinin bir göstergesi olabileceği sonucuna vardı (102).

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da hastalarımızda lenfopeni görülmüş olup, MAS döneminde serum lenfosit değerinin mortaliteye göre sağ kalan ve sağ kalmayan hastalar kıyaslandığında, lenfosit değeri mortalite açısından anlamlı bulunmuştur ($p=0,020$).

Trombosit sayısı basit, ucuz ve kolayca bulunabilen bir biyobelirteç olduğundan ve yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) hastalık şiddeti ve ölüm riski ile bağımsız olarak ilişkilendirildiğinden (103-104), COVID-19 için potansiyel bir biyobelirteç olarak hızla benimsenmiştir. Trombosit sayısının COVID-19 hastalarında önemli ölçüde azaldığı (105,106) ve hayatta kalamayan hastalarda, hayatta kalanlara kıyasla (107) daha düşük olduğu bildirildi. Düşük trombosit sayısı, COVID-19 hastaları için artan ciddi hastalık ve ölüm riski ile ilişkilendirilmiş ve hastanede yatış sırasında kötüleşen klinik hastalığın bir göstergesi olarak belirtilmiştir (108). Başka bir araştırma grubu, SARS-CoV2'nin neden olduğu ciddi pnömonisi olan hastaların, SARS-CoV2 olmayanların neden olduğu hastalardan daha yüksek trombosit sayısına sahip olduğunu

göstermişlerdir (109). Tedavi sırasında önemli ölçüde yüksek trombositleri ve daha yüksek trombosit-lenfosit oranı (PLR) olan hastaların ortalama hastanede yatış günlerinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir (110).

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada hastalarımızda trombositopeni (%15,5) görülmüş olup, MAS döneminde serum trombosit değerinin mortaliteye göre sağ kalan ve sağ kalmayan hastalar kıyaslandığında, trombosit değeri mortalite açısından anlamlı bulunmuştur ($p=0,0001$).

D-dimer, plazmin (antitrombotik) enzimi tarafından metabolize edilen fibrin (herhangi bir trombotik durumda üretilen) son ürünlerini temsil eder. Yüksek d-dimer seviyeleri, yalnızca SARS-CoV-2'de protrombotik bir durumu değil, özellikle yüksek protrombin zamanı ve kısmi tromboplastin zamanı olanlarda meydana gelen muhtemelen yayılmış intravasküler pıhtılaşma (DIC) sürecini temsil eder. Bu nedenle, mikro-trombozun SARS-CoV-2 enfeksiyonlarında organ disfonksiyonunun patogenezinde potansiyel olarak önemli bir rol oynayabileceği şüphesi vardır. Birkaç gözlemsel çalışma, SARS-CoV-2'li hastalarda d-dimer seviyelerinde belirgin bir yükselme olduğunu göstermiştir ve %25'e varan oranda venöz tromboembolizme (VTE) sahip olduğu görülmüştür (2,112,89,113,114). Su ve meslektaşlarının otopsi bulguları, SARS-CoV-2 hastalarının %73'ünde d-dimer'in belirgin şekilde yükseldiğini gösterdi. (115). Tang ve meslektaşları, yüksek d-dimerlerin SARS-CoV-2 hastalarında daha yüksek bir ölüm oranı (hayatta kalanlarda %72, hayatta kalanlarda %0,6) ile ilişkili olduğunu ortaya çıkardı (116).

Bizim çalışmamızda d-dimer yüksekliği (%94,8) görülmüştür. MAS döneminde ve yoğun bakım yatışında d-dimer yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Epidemiyoji ile ilgili Çin'de 69 çalışma kriterleri ile yapılan ve 10.000'den fazla COVID-19 vakası içeren 61 çalışma kantitatif sentez için uygun bulunmuş. Bu çalışmada erkeklerin anlamlı olarak daha yüksek hastalık şiddetine ($p < 0.001$) ve daha prognostik sonlanım noktalarına sahip olduğu görülmüş (117). Yine Çin'de 72.314 vaka ile yapılan büyük bir epidemiyolojik araştırmada hastaların %51,0'nin erkek, %49,0'unun kadın olduğu gözlemlenmiş (118). Guan WJ ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise hastaneye yatırılan 1.590 COVID-19 hastasının erkek oranı %57,3 olarak görülmüştür (119). Amerika'da yapılan bir çalışmada da coronavirüs enfeksiyonu ile YBÜ'ye kabul edilen hastaların %55'inin erkek %45'inin kadın olduğu tespit edilmiştir. Ancak YBÜ mortalite oranında iki cinsiyet arasında fark gözlenmemiştir (120). Bizim çalışmamızda kötü seyir gösteren hastaların %50'sini erkekler %50'sini ise kadınlar oluşturmakta olup; mortalite açısından cinsiyet anlamlı bulunmamıştır ($p=0,787$).

Epidemiyolojik faktörlere ek olarak, komorbiditeler de COVID-19'un hastalık şiddetini ve prognozunu etkileyebilecek potansiyel olarak önemli hususlardır. Karyono DR ve Wicaksana AL, araştırmalarında hipertansiyon, diyabet ve diğer kardiyovasküler hastalıkları olan COVID-19 hastalarının ölüm oranının daha yüksek olduğunu bildirdi (121). ABD'de yapılan bir çalışmada COVID-19 ölümleri arasında önde gelen komorbiditeler hipertansiyon (%55,4), diyabet (%37,3), hiperlipidemi (%18,5) olarak gözlemlenmiş (122). New York City bölgesinde COVID-19 nedeni ile hastaneye yatırılan 5700 hastayı içeren çalışmada ise en yaygın komorbiditeler hipertansiyon (3026, %56,6), obezite (1737, %41,7) ve diyabet (1808, %33,8) olarak gözlemlenmiştir (123). Irawaty Djaharuddin ve arkadaşlarının 454 hasta ile yapmış olduğu çalışmada 52'si (%66,67) erkek ve 26'sı (%33,33) kadın olmak üzere 78 (%17,18) hastanın COVID-19 nedeniyle ex olduğu tespit edilmiş olup, ex olan hastalarda en fazla görülen komorbidite hipertansiyon (%42,31), kardiyovasküler hastalık (%30,77) ve diyabet (%28,21) olarak gözlemlenmiştir. Hastaların yarısından fazlasının iki veya daha fazla komorbiditesi olduğu belirtilmiştir (124).

Guan WJ et ve arkadaşları, Çin'in 31 ilindeki 575 hastaneden 1590 yatan hastalardan elde edilen verileri inceledi. Bu çalışma, yoğun bakım ünitesine kabul, invaziv ventilasyon veya ölümden oluşan verileri analiz etti. Laboratuvar da doğrulanmış COVID-19 vakaları arasında, herhangi bir komorbiditesi olan hastaların, olmayanlara göre daha kötü klinik sonuçlar verdiği görülmüş. Yaş ve sigara içme durumu için düzeltme yapıldıktan sonra, KOAH, diyabet, hipertansiyon ve malignitenin mortalite için risk faktörleri olduğu gözlemlenmiştir. Birden fazla sayıda komorbiditesi olan hastaların klinik sonuçları, kötü prognoz ve mortalite ile korele olduğu görülmüştür (119).

Çin'de yapılan başka bir çalışmada ileri yaş ve kronik böbrek hastalığı çoğunlukla ölüme neden olduğu görülmüş. Bu çalışma, ileri yaş ve komorbiditelerin, COVID-19'un şiddeti ve prognozu ile ilişkili güçlü epidemiyolojik kanıtlara sahip olduğunu vurgulamıştır (117). Ayrıca Huang et ve arkadaşları da başka bir çalışmada, 41 COVID-19 vakadan yoğun bakım ünitesine kabul için demografik ve komorbidite faktörlerinin katkısını araştırmış ve bu çalışma için anlamlı bir bulgu saptayamamış (111). Çalışmanın devamında ise taburcu olan 137 ve ölen 54 hasta ile geriye dönük bir kohort çalışması yürütmüş, ileri yaş ve komorbiditelerin COVID-19 prognozu ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (113). Wu ve arkadaşları, 201 hasta ile yapılan başka bir çalışmada ileri yaştan daha yüksek ARDS ve ölüm riski ile ilişkili olduğunu bulmuşlar (53). 1.590 hastayla yapılan başka bir çalışmada ise komorbiditelerin daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (119).

Bizim yaptığımız çalışmada bir veya daha fazla komorbitesi olan hasta sayısı 37 (%63,8) dir. Hastaların altta yatan kronik rahatsızlıkları incelendiğinde en sık görülen hastalık 26 (%44,8) hastada esansiyel hipertansiyon ve 24 (%41,4) hastada diabetes mellitüs olarak gözlemlenmiştir. Nefrolojik patolojisi olan 6 hastanın 5'i ex olmuştur. Yaptığımız istatistiğe göre nefrolojik bozukluk mortalite açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip olmuştur. Çalışmamızda komorbitenin mortalite ile direkt ilişkili olduğunu bulmasak da komorbitesi olan hastaların klinik seyrinin daha kötü olduğu gözlemlenmiştir.



5.SONUÇ

COVID-19 pandemisi sırasında hastanemize bağılı olarak çalışan 3. basamak yoğun bakımlarda ağıır ARDS olguları takip edilmek durumunda kalınmış ve bu hasta grubunun yoğun bakımlardaki miktarında belirgin artış olmuştur. Bu hasta grubunda uygun tedavi verilmemesi durumunda mortalite hızları yüksektir. Yoğun bakımda ağıır ARDS bulguları ile takip edilen ve MAS tanısı konulan hastalarda standart yoğun bakım tedavisi ve SAE ilaçları ile sistemik enflamasyonun ilk 48 saatte kontrol altına alınamadığı hastalarda anakinra tedavisinin uygun endikasyonlar dahilinde başlanması, hiperenflamasyonun hayati organlarda geri dönüşümsüz hasara yol açmadan önce zamanında kontrol altına alınmasında önemli olacağı anlaşılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre APACHE II skorunun bu hasta grubunda mortalite n gr aracı olarak kullanılması faydalıdır. Ancak yoğun bakımın ilk günü hesaplanan SOFA skoru mortalite n gr aracı olarak kullanılmasının bir faydası yoktur. COVID-19 pnömonisi sonucu gelişen ağıır ARDS ve MAS olgularında SAE başlanması ile sistemik enflamasyon kontrol altına alınamayan hastalarda anakinra başlanmasını takiben serum CRP değerleri iyi bir takip aracıdır. Özellikle MAS döneminin 7. Günündeki CRP değeri mortalite açısından önemli bir göstergedir.

Sonuç olarak COVID-19 pnömonisi neticesinde gelişen ağıır ARDS ve MAS olgularında SAE başlanması ile sistemik enflamasyon kontrol altına alınamayan hastalarda anakinra tedavisinin başlanması hiperenflamasyonun kontrolü açısından önemli bir tedavi aracıdır. Hiperenflamasyonun düzeyi ve tedaviye olan yanıtı seri serum CRP lmleri vasıtasıyla yapılması uygundur.

KAYNAKLAR

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS, China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* (In press). doi:10.1056/NEJMoa2002032
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395: 497–506, 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
3. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2020. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services, 2020.
4. Schulert GS, Grom AA. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine-directed therapies. *Annu Rev Med*. 2015;66:145-59. doi: 10.1146/annurev-med-061813-012806. Epub 2014 Nov 5.
5. World Health Organization coronavirus disease (covid-19) dash board www.covid19.who.int
6. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, Cron RQ, Opal SM. 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. *Crit Care Med*. 2016 Feb;44(2):275-81. doi: 10.1097/CCM.0000000000001402
7. AntisitikinAntiinflamatuvarTedavilerKoagülopatiYönetimi.07.07.2021.“<https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66341/antisitikin-antiinflamatuvar-tedaviler-koagulopati-yonetimi.html>”
8. Chen, Yu, Qianyun Liu, and Deyin Guo. "Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis." *Journal of medical virology* 92.4 (2020): 418-423.
9. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation
Brit Long, MD,^{a,*} Brandon M. Carius, DSc, MPAS, PA-C,^b Summer Chavez, DO, MPH,^d Stephen Y. Liang, MD, MPHS,^c William J. Brady, MD,^e Alex Koyfman, MD,^f and Michael Gottlieb, MD^g
10. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu Rev Microbiol* (2019)73:529-557.
11. National Center for Biotechnology Information. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reference genome; 2020.
12. Perlman S, Netland J. Koronavirüs post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7 (6): 439-450.
13. Satija N, Lal SK. Themolecularbiology of SARS coronavirus. *Ann NY AcadSci* 2007; 1102:26- 38
14. Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020;324(8):782–793.

15. anche S., Lin Y.T., Xu C., et al. High contagiousness and rapid spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7):1470–1477
16. Dennis J.M., McGovern A.P., Vollmer S.J., Mateen B.A. Improving survival of critical care patients with coronavirus disease 2019 in England: a National Cohort Study, march to June 2020. *Crit Care Med.* 2021 Feb 1;49(2):209–214
17. Levin A.T., Hanage W.P., Owusu-Boaitey N., et al. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *Eur J Epidemiol.* 2020 Dec;35(12):1123–1138.
18. Tregoning J.S., Flight K.E., Higham S.L., Wang Z., Pierce B.F. Progress of the COVID-19 vaccine effort: Viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat. Rev. Immunol.* 2021;21:626–636. doi: 10.1038/s41577-021-00592-1
19. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y. Et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactiveprotein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol.* 2020 Jun;127:104370
20. Ye W, Chen G, Li X, Lan X, Ji C, Hou M. et al. Dynamic changes of D-dimer and neutrophil lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19. *RespirRes.* 2020 Jul3;21(1):169
21. Lippi G., Lavie C.J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardio vasc Dis.* 2020 - PMC –PubMed
22. Sadiq Z., Rana S., Mahfoud Z., Raoof A. COVID-19'daki göğüs radyografisi (CXR) bulgularının sistematik incelemesi ve meta-analizi [baskıdan önce çevrimiçi olarak yayımlandı, 2021 27 Temmuz] *Clin Imaging.* 2021; 80 :229–238
23. Borakati A., Perera A., Johnson J., Sood T. COVID-19'da BT'ye karşı X-ray'in tanısal doğruluğu: eğilim uyumlu bir veritabanı çalışması. *BMJ Açık.* 2020; 10 (11):e042946
24. Pan F., Ye T., Sun P., et al. Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) Radyolojisinden iyileşme sırasında göğüs BT'sinde akciğer değişikliklerinin zaman süreci . 2020; 295 (3):715–721
25. Yohe S. 2021. How good are COVID-19 diagnostic PCR tests? College of American Pathologists. Accessed May 7, 2021
26. Kucirka L.M., Lauer S.A., Laeyendecker O., Boon D., Lessler J. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction-based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):262–267
27. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W. et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2020 Feb 26;200642
28. Paolone S. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) for Lung Injury in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): Review of the Literature. *Clin Nurs Res.* 2017 Dec;26(6):747-762. doi: 10.1177/1054773816677808.
29. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020;41(2):145–151

30. Oran D.P., Topol E.J. The proportion of SARS-CoV-2 infections that are asymptomatic : a systematic review. *Ann Intern Med.* 2021;174(5):655–662
31. Tregoning J.S., Flight K.E., Higham S.L., Wang Z., Pierce B.F. Progress of the COVID-19 vaccine effort: Viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat. Rev. Immunol.* 2021;21:626–636. doi: 10.1038/s41577-021-00592-1
32. Arunachalam P.S., Scott M.K.D., Hagan T., Li C., Feng Y., Wimmers F., Grigoryan L., Trisal M., Edara V.V., Lai L., et al. Systems vaccinology of the BNT162b2 mRNA vaccine in humans. *Nature.* 2021;596:410–416. doi: 10.1038/s41586-021-03791-x
33. Homas S.J., Moreira E.D., Jr., Kitchin N., Absalon J., Gurtman A., Lockhart S., Perez J.L., Pérez Marc G., Polack F.P., Zerbini C., et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine through 6 Months. *N. Engl. J. Med.* 2021;385:1761–1773. doi: 10.1056/NEJMoa2110345
34. Ai J., Zhang H., Zhang Y., Lin K., Zhang Y., Wu J., Wan Y., Huang Y., Song J., Zhangfan F., et al. Omicron variant showed lower neutralizing sensitivity than other SARS-CoV-2 variants to immune sera elicited by vaccines after boost. *Emerg. Microbes Infect.* 2022;1:337–343. doi: 10.1080/22221751.2021.2022440.
35. Hoffmann M, Mösbauer K, Hofmann-Winkler H, Kaul A, Kleine-Weber H, Krüger N, et al. Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-CoV-2. *Nature.* 2020. Epub 2020/07/23. 10.1021/acscchembio.0c00553
36. Du YX, Chen XP. Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Apr 4
37. Khamis F, Al Naabi H, Al Lawati A, Ambusaidi Z, Al Sharji M, Al Barwani U, Pandak N, Al Balushi Z, Al Bahrani M, Al Salmi I, Al-Zakwani I. Randomized controlled open label trial on the use of favipiravir combined with inhaled interferon beta-1b in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 pneumonia. *Int J Infect Dis.* 2021 Jan;102:538-543. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.008. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33181328; PMCID: PMC7833906.
38. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2) Enfeksiyonu Erişkin Hasta Tedavi Rehberi. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid19rehberi/COVID19_REHBERI_ERISKIN_HAS TA_TEDAVISI.pdf erişim şubat 19, 2021.
39. Ye XT, Luo L, Xia SC, Sun QF, Ding JG, Zhou Y. et al. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Mar;24(6):3390-3396
40. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *NEngl J Med* 2020;382:1787–99
41. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: status report. *Immunity.* 2020;52:583–589.
42. Lai CC, Chen CH, Wang CY, Chen KH, Wang YH, Hsueh PR. Clinical efficacy and safety of remdesivir in patients with COVID-19: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(8):1962-8. doi: 10.1093/jac/dkab093

43. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al.. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569-78. doi: 10.1016/s0140-6736(20)31022-9
44. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, et al.. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19-Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497-511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184
45. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al.. Remdesivir for the Treatment of Covid-19-Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-26. doi: 10.1056/NEJMoa200776
46. Hill JA, Paredes R, Vaca C, BJ W, Perez G, Oguchi G, et al., editors. Remdesivir for the Treatment of High-Risk Non-Hospitalized Individuals With COVID-19: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Breaker Abstracts: COVID-19 Treatment and Prophylaxis. ID Week 2021; 2021; USA: IDSA*
47. National Health Commission of the People's Republic of China: [New coronavirus pneumonia prevention and control program (seventh trial edition)]. Beijing: China National HealthCommission,2020Available at:<http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>2020.
48. The State Council The People's Republic of China. Treatment Plan Edition 5. Availableat:www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202002/05/5474791/files/de44557832ad4be1929091dcbcfca891.pdf.
49. Shang L, Zhao J, Hu Y, et al. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet*. 2020;395:683–684
50. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transpl*. 2020;39:405–407.
51. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3:e343
52. Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8:267–276
53. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180:1–11
54. Fernández Cruz A, Ruiz-Antorán B, Muñoz Gómez A, et al. Impact of glucocorticoid treatment in SARS-COV-2 infection mortality: a retrospective controlled cohort study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(9):e01168–20.

55. Zuo Z, Wu T, Pan L, Zuo C, Hu Y, Luo X, et al.. Modalities and Mechanisms of Treatment for Coronavirus Disease 2019. *Front Pharmacol.* 2020;11:583914. doi: 10.3389/fphar.2020.583914.
56. Katz LM. (A Little) Clarity on Convalescent Plasma for Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(7):666-8. doi: 10.1056/NEJMe2035678
57. Avendaño-Solá C, Ramos-Martínez A, Muñoz-Rubio E, Ruiz-Antorán B, Malo de Molina R, Torres F, et al.. A multicenter randomized open-label clinical trial for convalescent plasma in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *J Clin Invest.* 2021. doi: 10.1172/jci152740
58. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *Bmj.* 2020;371:m3939. doi: 10.1136/bmj.m3939
59. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood.* 2011;117:3720–3732.
60. Cavalli G, Dinarello CA. Treating rheumatological diseases and co-morbidities with interleukin-1 blocking therapies. *Rheumatology.* 2015;54:2134–2144.
61. Park WY, Goodman RB, Steinberg KP. Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1896–1903.
62. Mehta P, McAuley DF, Brown M. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395:1033–1034
63. Giavridis T, van der Stegen SJC, Eyquem J, Hamieh M, Piersigilli A, Sadelain M. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nat Med.* 2018;24:731–738.
64. Cavalli G, Fallanca F, Dinarello CA, Dagna L. Treating pulmonary silicosis by blocking interleukin 1. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:596–598.
65. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW. 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. *Crit Care Med.* 2016;44:275–281.
66. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial Evdoxia Kyriazopoulou,¹ Garyfallia Poulakou,² Haralampos Milionis,³ Simeon Metallidis,⁴ Georgios Adamis,⁵ Konstantinos Tsiakos,⁶ Archontoula Fragkou,⁷ Aggeliki Rapti,⁶ Christina Damoulari,¹ Massimo Fantoni,⁸ Ioannis Kalomenidis,⁹ Georgios Chrysos,¹⁰ Andrea Angheben,¹¹ Ilias Kainis,¹² Zoi Alexiou,¹³ Francesco Castelli,¹⁴ Francesco Saverio Serino,¹⁵ Maria Tsilika,¹ Petros Bakakos,¹⁶ Emanuele Nicastri,¹⁷ Vassiliki Tzavara,¹⁸ Evangelos Kostis,¹⁹ Lorenzo Dagna,²⁰ Panagiotis Koufargyris,¹ Katerina Dimakou,²¹ Spyridon Savvanis,⁷ Glykeria Tzatzagou,²² Maria Chini,²³ Giulio Cavalli,²⁰ Matteo Bassetti,²⁴ Konstantina Katrini,¹ Vasileios Kotsis,²⁵ George Tsoukalas,²⁶ Carlo Selmi,²⁷ Ioannis Bliziotis,²⁸ Michael Samarkos,²⁹ Michael Doumas,³⁰ Sofia Ktena,¹ Aikaterini Masgala,³¹ Ilias Papanikolaou,³² Maria Kosmidou,³ Dimitra-Melia Myrodis,² Aikaterini

- Argyrazi,33 Chiara Simona Cardellino,11 Katerina Koliakou,34 Eleni-Ioanna Katsigianni,34 Vassiliki Rapti,2 Efthymia Giannitsioti,10 Antonella Cingolani,8 Styliani Micha,34 Karolina Akinosoglou,35 Orestis Liatsis-Douvitsas,34 Styliani Symbardi,36 Nikolaos Gatselis,37 Maria Mouktaroudi,1,34 Giuseppe Ippolito,17 Eleni Florou,34 Antigone Kotsaki,1 Mihai G. Netea,38,39 Jesper Eugen-Olsen,40 Miltiades Kyprianou,34 Periklis Panagopoulos,41 George N. Dalekos,37 and Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis^{1,3}
67. Tocilizumab for Treatment of Mechanically Ventilated Patients With COVID-19 Emily C Somers,1,2,3 Gregory A Eschenauer,4 Jonathan P Troost,5 Jonathan L Golob,1 Tejal N Gandhi,1 Lu Wang,6 Nina Zhou,6 Lindsay A Petty,1 Ji Hoon Baang,1 Nicholas O Dillman,7 David Frame,4 Kevin S Gregg,1 Dan R Kaul,1 Jerod Nagel,7 Twisha S Patel,7 Shiwei Zhou,1 Adam S Laurant,1 David A Hanauer,8 Emily Martin,9 Pratima Sharma,1 Christopher M Fung,10 and Jason M Pogue⁴
 68. Gritti G, Raimondi A, Ripamonti D, al. e. IL-6 signalling pathway inactivation with siltuximab in patients with COVID-19 respiratory failure: an observational cohort study. *EClinicalMedicine* 2020; published online, 100418
 69. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa954
 70. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front Immunol.* 2019;10(FEB):1–11
 71. Schulert GS, Grom AA. Macrophage activation syndrome and cytokine-directed therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28(2):277–92
 72. Billiau AD, Roskams T, Van Damme-Lombaerts R, Matthys P, Wouters C. Macrophage activation syndrome: characteristic findings on liver biopsy illustrating the key role of activated, IFN- γ -producing lymphocytes and IL-6- and TNF- α -producing macrophages. *Blood.* 2005;105(4):1648–51.
 73. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020:1–12.
 74. Witkowski M, Landmesser U, Rauch U. Tissue factor as a link between inflammation and coagulation. *Trends Cardiovasc Med [Internet].* 2016;26(4):297–303 Available from
 75. Dong J, Fujii S, Imagawa S, Matsumoto S, Matsushita M, Todo S, et al. IL-1 and IL-6 induce hepatocyte plasminogen activator inhibitor-1 expression through independent signaling pathways converging on C/EBP δ . *Am J Physiol - Cell Physiol.* 2007;292(1):209–15.
 76. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
 77. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020 May;8(5):475–481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. Epub 2020 Feb 24. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2020 Apr;8(4):e26.
 78. Anakinra treatment in critically ill COVID-19 patients: a prospective cohort study Emma J. Kooistra^{1,2†}, Nicole J. B. Waalders^{1,2†}, Inge Grondman^{2,3}, Nico A. F. Janssen^{2,3}, Aline H. de Nooijer^{2,3}, Mihai

G. Netea^{2,3,4}, Frank L. van de Veerdonk^{2,3}, Esther Ewalds⁵, Johannes G. van der Hoeven^{1,2}, Matthijs Kox^{1,2†} and Peter Pickkers^{1,2*†} on behalf of the RCI-COVID-19 Study Group

79. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study
Giulio Cavalli 1 2, Giacomo De Luca 2, Corrado Campochiaro 2, Emanuel Della-Torre 2, Marco Ripa 1 3, Diana Canetti 3, Chiara Oltolini 3, Barbara Castiglioni 3, Chiara Tassan Din 3, Nicola Boffini 2, Alessandro Tomelleri 2, Nicola Farina 2, Annalisa Ruggeri 4, Patrizia Rovere-Querini 1 5, Giuseppe Di Lucca 6, Sabina Martinenghi 6, Raffaella Scotti 6, Moreno Tresoldi 6, Fabio Ciceri 1 4, Giovanni Landoni 1 7, Alberto Zangrillo 1 7, Paolo Scarpellini 3, Lorenzo Dagna 1 2
80. Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series Iris Navarro-Millán 1, Sebastian E Sattui 2, Amit Lakhanpal 2, Diane Zisa 2, Caroline H Siegel 2, Mary K Crow 2
81. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Çin'in Wuhan kentinde 2019 yeni koronavirüs bulaşmış pnömonisi ile hastaneye kaldırılan 138 hastanın klinik özellikleri. JAMA. 2020
82. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Çin'in Wuhan kentindeki SARS-CoV-2 pnömonisi olan kritik hastaların klinik seyri ve sonuçları: tek merkezli, geriye dönük, gözlemsel bir çalışma. Lancet Respir Med. 2020
83. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study Thomas Huet, MD,^a Hélène Beaussier, Pharm D,^b Olivier Voisin, MD,^c Stéphane Jouveshomme, MD,^d Gaëlle Dauriat, MD,ⁱ Isabelle Lazareth, MD,^e Emmanuelle Sacco, PhD,^b Jean-Marc Naccache, MD,^d Yvonnick Bézie, Pharm D,^f Sophie Laplanche, Pharm D,^g Alice Le Berre, MD,^h Jérôme Le Pavec, MD,ⁱ Sergio Salmeron, MD,^d Joseph Emmerich, Prof, MD,^{e,j} Jean-Jacques Mourad, Prof, MD,^c Gilles Chatellier, Prof, MD,^k and Gilles Hayem, MD,^{a,*}
84. Chen T, Wu D, Chen H, et al.. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ. 2020;368:m1091
85. Chu KH, Tsang WK, Tang CS. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. Kidney Int. 2005;67(2):698–705
86. Imazio M, Lazaros G, Gattorno M, Abbate A, Brucato A. Gli antagonisti dell'interleuchina-1: una nuova classe di farmaci per il trattamento della pericardite ricorrente. Una guida pratica per il cardiologo clinico [Anti-interleukin-1 agents: a new class of drugs for recurrent pericarditis. A practical guide for cardiologists]. G Ital Cardiol (Rome). 2021 Oct;22(10):833-843. Italian. doi: 10.1714/3666.36514.
87. Yang X, Yu Y, Xu J, et al.. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020;8(5):475–481.
88. Chen N, Zhou M, Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet. 2020;395(10223):507–513

89. Cheng Y, Luo R, Wang K. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829–838
90. Li Z, Wu M, Yao J, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients.:25.47. Li Z, Wu M, Yao J, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients.:25.
91. Lei F, Liu Y-M, Zhou F, et al. Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China. *Hepatology.* 2020
92. Ponti, Giovanni, et al. "Biomarkers associated with COVID-19 disease progression." *Critical reviews in clinical laboratory sciences* 57.6 (2020): 389-399.
93. Du R-H, Liang L-R, Yang C-Q, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2020;55:2000524.
94. Zhang G, Zhang J, Wang B, et al.. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Respir Res.* 2020;21(1):74.
95. Chen N, Zhou M, Dong X, et al.. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513.
96. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa248
97. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020.
98. Yun H, Sun Z, Wu J, et al.. Laboratory data analysis of novel coronavirus (COVID-19) screening in 2510 patients. *Clin Chim Acta.* 2020;507:94–97
99. Qian G-Q, Yang N-B, Ding F, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective, multi-centre case series. *QJM Mon J Assoc Phys.* 2020
100. Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020
101. Du R-H, Liang L-R, Yang C-Q, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2020;55:2000524
102. Liu F, Xu A, Zhang Y, et al.. Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. *Int J Infect Dis.* 2020;95:183–191
103. Khurana D, Deoke SA. Thrombocytopenia in critically ill patients: clinical and laboratorial behavior and its correlation with short-term outcome during hospitalization. *Indian J Crit Care Med.* 2017;21(12):861–864.
104. Hui P, Cook DJ, Lim W, et al.. The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness: a systematic review. *Chest.* 2011;139(2):271–278
105. Yang Z, Shi J, He Z, et al.. Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Aging.* 2020;12:6037–6048

106. Ganji A, Farahani I, Khansarinejad B, et al.. Increased expression of CD8 marker on T-cells in COVID-19 patients. *Blood Cells Mol Dis.* 2020;83:102437
107. Tang N, Bai H, Chen X, et al.. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094–1099
108. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145–148
109. Yin S, Huang M, Li D, et al. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis.* 2020
110. Qu R, Ling Y, Zhang Y-H-Z, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol.* 2020
111. Murray GM, Ng SK, Beasley D, Johansen L, Ramanan AV. Severe hepatotoxicity as a rare side effect of anakinra in a patient with systemic JIA. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Sep 1;60(9):e307–e308. doi: 10.1093/rheumatology/keab202.
112. Guan W, Ni Z, Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720
113. Zhou F, Yu T, Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062
114. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1421–1424
115. Su H, Yang M, Wan C. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020 doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003. Published online AprilS0085253820303690
116. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844–84
117. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis Xiaoyu Fang,^{1,2,*} Shen Li,^{3,*} Hao Yu,^{4,*} Penghao Wang,^{3,*} Yao Zhang,² Zheng Chen,² Yang Li,⁵ Liqing Cheng,⁶ Wenbin Li,⁷ Hong Jia,^{1,#} and Xiangyu Ma^{2,#}
118. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020; 41:145–151. 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
119. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, Liu XQ, Chen RC, Tang CL, Wang T, Ou CQ, Li L, Chen PY, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020; 55:2000547. 10.1183/13993003.00547-2020
120. Huang, Chaolin, et al. "6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study." *The Lancet* 397.10270 (2021): 220-232
121. Karyono D.R., Wicaksana A.L. Current prevalence, characteristics, and comorbidities of patients with COVID-19 in Indonesia. *J Community Empower Heal.* 2020;3:77

122. Sanyaolu A., Okorie C., Marinkovic A., et al. Comorbidity and its impact on patients with COVID-19. *SN Compr Clin Med.* 2020;2:1069–1076
123. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA – J Am Med Assoc.* 2020;323:2052–2059
124. Comorbidities and mortality in COVID-19 patients☆ Irawaty Djaharuddin,a,* Sitti Munawwarah,a Asvin Nurulita,b Muh Ilyas,a Nur Ahmad Tabri,a and Nurjannah Lihawaa
- 125..Marik PE, Iglesias J, Varon J, Kory P. A scoping review of the pathophysiology of COVID-19. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2021 Jan-Dec;35:20587384211048026. doi: 10.1177/20587384211048026. PMID: 34569339; PMCID: PMC8477699.



EKLER

Ek 1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tez Onay Belgesi

Evrak Tarih ve Sayısı: 17.09.2021-62238



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gölhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100-62238
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik
Kurula Kararları

17.09.2021

DAĞITIM YERLERİNE

Gölhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 16 Eylül 2021 tarihinde saat 14:00'da Dekan Yardımcısı Prof.Dr. Sedat YILMAZ başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online olarak katılması ile toplanmıştır. Toplantıda, Dekanlığımızda afiliye olan SUAM'larda görevli 45 (kırk beş) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek-Kurul Kararı

Dağıtım:
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığına
Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Sani Ulas Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Keçiören Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne

Bu belge, gıvendi elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : "B5MHD5UB1C" Pin Kodu :57352
Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gölhane Yerleşkesi Emekli Mah. 0618
Etilik/Keçiören/ANKARA
Telefon:0 312 304 61 73 Faks:0 312 304 61 90
Web:mp://sbu.edu.tr
Kapı Adresi:sbag@sbu.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.saglik.gov.tr/sbu-oby>

Bilgi için: Lavent YILDIRIM
Ünvanı: Uzman



S NO	ADI SOYADI	GÖREVLİ OLDUĞU SUAM	TEZ KONUSU	SONUÇ
1	Dr. Süleyman Emre DEDE	Ankara Sağlık SUAM	Sars-CoV-2 virüsüne bağlı pnömoni ARDS (akut respiratuvar distress sendromu makrofaj aktivasyon sendromu gelişen ve standart yoğun bakım tedavisine ek olarak Anakinra tedavisi alan hastalarda klinik profil ve laboratuvar bulguların değerlendirilmesi	Kabul edildi.
2	Dr. Aybüke Kevser ABASIYANIK	Ankara Sağlık SUAM	Epilektik gebelerde hastalık seyri ile ilaç kullanımının gebelik ve yenidoğan sonuçlarına etkisi	Kabul edildi.
3	Dr. Merve Sultan AKÇAM	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	Probiyotik kullanımının uzamış sarılığa etkisi	Kabul edildi.
4	Dr. Aslan Ali KIRGIN	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	Çocuk Acil polikliniğine başvuran hastaların başvuru ve izlemlerinde stres hiperigliseminin değerlendirilmesi	Kabul edildi.
5	Dr. Abdullah KILAVUZ	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	Obes Çocuk ve Adolesanlarda tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi	Kabul edildi.
6	Dr. Merve SARIYILDIZ PEHLIVAN	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	Body Roundness Index'in (vücut yuvarlak indeksi BR1) spinal anestezi duyu blok seviyesi üzerine etkisi	Kabul edildi.
7	Dr. Fatma BETÜL ŞAHİN	Ankara Sağlık SUAM	Kategori II FHR izmesine sahip fetüslerin erken neonatal sonuçlarını incelenmesi	Kabul edilmedi; Başvuru usul ve esaslarına aykırı bulunduğundan başvuru reddedilmiştir.
8	Dr. Taner KARLIDAĞ	Ankara Sağlık SUAM	Akut Ağıl Tendon Ruptürü Tamirinde Açık ve Minimal İnvasiv Cerrahi Yöntemlerinin Klinik ve Fonksiyonel Sonuçlarının Karşılaştırılması	Kabul edildi.
9	Dr. Seher KÖKÇEOĞLU	Ankara Sağlık SUAM	EWGSCP2 kriterlerine göre sınıflandırılan diyabetik yaşlı hastalarda hastalık ilişkili parametrelerin ve diyabetik tedavilerin incelenmesi	Kabul edildi.
10	Dr. Mustafa İLDEŞ	Ankara Sağlık SUAM	Kesici Delici alet yaralanması nedeniyle genel cerrahi servisine yatırılan hastalarda glukoz/potasyum oranını travma şiddet morbidite mortalite ve operasyon gereksinimini değerlendirmede kullanılabilirliği araştırılacaktır.	Kabul edildi.
11	Dr. Orhan AHMEDOV	Ankara Sağlık SUAM	Kolorektal kanserlerde açık ve laparoskopik cerrahinin karşılaştırılması	Kabul edildi.
12	Dr. Gülşah MİROĞLU	GTF Mik.ve Kİ.Mik.AD.Bşk.İği	Pozitif sinyal veren kan kültür şişelerinden MALDI TOF MS ile direkt tanımlama ve BD phocnixotomize sistemi ile direkt antibiyotik duyarlılık testi çalışması	Kabul edildi.
13	Dr. Nedalet SALDI	GTF Aile Hek.AD.Bşk.İği	Hekimlerin defansif (çekinik) tip hakkındaki görüşlerinin değerlendirilmesi	Kabul edildi.
14	Dr. Nuh ÇAN KOÇAK	Ankara Sağlık SUAM	Tam manyetik yükseltilmeli sol ventrikül destek cihazının in vitro dolaşımında düşük ve yüksek devirlerdeki çalışmasının hemoliz ve tromboz üzerine etkisi	Kabul edilmedi; Program yöneticisi/tez danışmanın hakem üye olması uygun değildir.
15	Dr. Hacer Sena BALABAN	GTF Aile Hek.AD.Bşk.İği	Kronik ağrısı olan hastalarda opioid reçete etme konusunda aile hekimlerinin bilgi tutum ve davranışları ve engelleyen durumların saptanması	Kabul edildi.
16	Dr. Osman Kaan KALKAN	Ankara Sağlık SUAM	Ankara ili Hastane acil servislerine 112 ambulansı ile alandan nakledilen ve reddedilerek ankara şehir hastanesi acil tip kliniğine getirilen hastaların retrospektif değerlendirilmesi	Kabul edilmedi; Program yöneticisi/tez danışmanın hakem üye olması uygun değildir. Hakem değerlendirme

Ek 2. SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Onayı



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Y. C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ T. C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
MÜDÜRLÜĞÜ 15.09.2021/1713 31490 1074

Sayı : E-93471371-514.99
Konu : E.Kurul – E-21-739- Etik Kurul
Kararı

739 - no'lu çalışma

SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nden "SARS-CoV-2 Virüsüne Bağlı Pnömoni ARDS (Akut Respiratuvar Distres Sendromu), Makrofaj Aktivasyon Sendromu Gelişen ve Standart Yoğun Bakım Tedavisine Ek Olarak Anakinra Tedavisi Alan Hastalarda Klinik Profilin ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

15/09/2021
Prof. Dr. Uğur KOÇER
Etik Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile onaylanmıştır.
SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi - Etik Kurul Başkanı, Haceriye Mülk.
Ulucanlar Cad. No:89 Altındağ / ANKARA
Telefon: Faks No: 0312 363-33 96

Bilgi için: Ayşe ÖZKUL
TIBBİ SEKRETER



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		SARS-CoV-2 Virüsüne Bağlı Pnömoni ARDS (Akut Respiratuvar Distres Sendromu), Makrofaj Aktivasyon Sendromu Gelişen ve Standart Yoğun Bakım Tedavisine Ek Olarak Anakinaz Tedavisi Alan Hastalarda Klinik Profilin ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ	Etik Kurul Sekreterliği Sakarya Mah. Uluçarlar Cad.No:89 Altındağ/Ankara
	TELEFON	0312 598 36 00
	FAKS	0312 363-33 96
	E-POSTA	aeohetikkurul06@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Göl GÜRSOY			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Gözlemsel Çalışma a-)Prospektif Gözlemsel(Olgu Kontrol/Kontroll)	☐		
		b-)Prospektif Çalışma c-)Retrospektif Çalışma	☐		
		FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
İlaç dışı klinik araştırma		☒			
İn vitro tıbbi tıbbi cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
Diğer ise belirtiniz:					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	SARS-CoV-2 Virüsüne Bağlı Pnömoni ARDS (Akut Respiratuvar Distres Sendromu), Makrofaj Aktivasyon Sendromu Gelişen ve Standart Yoğun Bakım Tedavisine Ek Olarak Anakinaza Tedavisi Alan Hastalarda Klinik Profilin ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dil			
	DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU				Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	
OLGU RAPOR FORMU				Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SIGORTA	☐					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒					
	BİYOLEKİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐					
	ILAN	☐					
	YILLIK BİLDİRİM	☐					
	SONUÇ RAPORU	☐					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 739/2021	Tarih: 15/09/2021					
	Yukarıda bilgileri verilen SBU Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği'nden Prof. Dr. Gai GÜRSOY, Uzm. Dr. Uğur ÖZDEMİR tarafından yapılması planlanan ve Dr. Süleyman Emre DEDE' nin Tez çalışması olan "SARS-CoV-2 Virüsüne Bağlı Pnömoni ARDS (Akut Respiratuvar Distres Sendromu), Makrofaj Aktivasyon Sendromu Gelişen ve Standart Yoğun Bakım Tedavisine Ek Olarak Anakinaza Tedavisi Alan Hastalarda Klinik Profilin ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.						
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolekik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Uğur KOÇER					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlgili	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Uğur KOÇER	Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi	S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐
Prof. Dr. Barış DÜZÜÇAKIT	Fizik Tıp ve Rehabilitasyon	S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Prof. Dr. Bahya BAŞAR	Anestezi ve Reanimasyon	S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Prof. Dr. Hatice ÇELİK	Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ağrı Yık ve Çene Cerrahisi	S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Doç. Dr. Güney SOYDAN	Farmakoloji	Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐
Doç. Dr. Pınar Selma ÖZTEKİN	Radyoloji	S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		SARS-CoV-2 Virüsüne Bağlı Pnömoni ARDS (Akut Respiratuvar Distres Sendromu), Makrodaj Aktivasyon Sendromu Gelişen ve Standart Yoğun Bakım Tedavisine Ek Olarak Anakirra Tedavisi Alan Hastalarda Klinik Profilin ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi					
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		-					
Uzm. Dr. Varun Ersoy BULUT	Halk Sağlığı	Ankara Halk Sağlığı Müdürlüğü	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐
Öğr. Gör. Dr. Seyhan DEMİR KARABULUT	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	Bağkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Prof. Dr. Nurettin ÖNEL	Özge Hastalıkları	S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Doç. Dr. Buket ÖZKAL SAK	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Av. Muhammed KARABIYİK	Avukat	Ankara Barosu/Serbest Avukat	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐
Meh. Alperen ORHAN	Biyoetik/Mühendis	S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐
Öğr. Mustafa Sadık ÖZCAN	Öğretim	Ankara Kız Anadolu İhtisari Halko Lisesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐

ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Süleyman Emre DEDE

Doğum yeri ve Tarihi:

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu:

Yabancı dili: İngilizce

II-Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru):

03.07.2018'den itibaren S.B.Ü. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi- İç hastalıkları asistanı

2010 – 2017: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

2006 – 2010: Prof.Dr.İlhan Kılıçözlü Kırşehir Fen Lisesi

2003 – 2006: Özel Kılıçarslan İlköğretim Okulu

1998-2003: Vali Mithat Saylam İlköğretim Okulu

III-Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru):

01.02.2018-27.06.2018: Erzincan Tercan Devlet Hastanesi- Pratisyen hekim

03.07.2018'den itibaren S.B.Ü. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi- İç hastalıkları asistanı

IV-Mesleki Deneyimi:

01.02.2018-27.06.2018: Erzincan Tercan Devlet Hastanesi- Pratisyen hekim

03.07.2018'den itibaren S.B.Ü. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi- İç hastalıkları asistanı