



Abdullah Özdemir,
Başar Erdivanlı,
Asiye Özdemir,
Hızır Kazdal,
Leyla Kazancıoğlu,
Tolga Koyuncu,
Ayşe Hızal,
Tahir Ersöz

Geliş Tarihi/Received : 13.07.2020
Kabul Tarihi/Accepted : 21.09.2020

©Telif Hakkı 2020 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından yayınlanmıştır.

Abdullah Özdemir
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Rize,
Türkiye

Başar Erdivanlı
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Rize,
Türkiye

Asiye Özdemir
T.C Sağlık Bakanlığı, Recep Tayyip Erdoğan
Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Rize, Türkiye

Hızır Kazdal
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Rize,
Türkiye

Leyla Kazancıoğlu
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Rize,
Türkiye

Tolga Koyuncu
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Rize,
Türkiye

Ayşe Hızal
T.C Sağlık Bakanlığı, Recep Tayyip Erdoğan
Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Rize, Türkiye
Tahir Ersöz
T.C Sağlık Bakanlığı, Recep Tayyip Erdoğan
Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Rize, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Abdullah Özdemir (✉),
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Rize,
Türkiye

E-posta : abduallah.1565@gmail.com

Tel. : +90 464 213 04 91

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-4778-9622

Adjuvan Tedavilerin COVID-19 Pozitif Yoğun Bakım Hastalarının Morbidite ve Mortalitetlerine Etkisi

The Effect of Adjuvant Therapies on the Morbidity and Mortality of Intensive Care Patients with COVID-19

ÖZ Amaç: İmmün plazma tedavisi (IPT) pasif bağışıklık transferidir ve etkisi kanıtlanmış bir tedavidir. Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi döneminde aşı ve spesifik tedavinin olmaması nedeni ile IPT yoğun bakımdaki (YB) hastalar için umut olmuştur. Bu retrospektif çalışmada, YB’de takip ettiğimiz hastalarda IPT ve destekleyici tedavinin morbidite ve mortalite üzerine olan etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: COVID-19 pandemisi döneminde YB’de tedavi gören hasta dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hasta karakteristikleri, COVID-19 hastalığına özgü destek tedavilerin (IPT, C vitamini, metilprednizolon, n-asetil sistein) doz ve süreleri, vital bulguları, hemodinamik ve solunumsal fonksiyon parametreleri, COVID-19 enfeksiyonuna yönelik belirteçler, morbiditeler ve mortalite gibi çıktılar kaydedildi.

Bulgular: COVID-19 tanısı kesinleşmiş ve IPT ve destek tedavisi alan toplam 5 hastanın verileri analiz edildi. Üç hasta tedavi edilerek eve taburcu edildi. Kontrolsüz diabetes mellitus öyküsü olan bir hasta YB’ye yatışının 32. gününde öldü. Kontrolsüz hipertansiyon öyküsü olan bir hasta kronik solunum yetmezliği nedeniyle trakeotomize edilerek ev tipi mekanik ventilatör desteğinde palyatif bakıma devredildi.

Sonuç: Bu veriler ışığında COVID-19 hastalığının tedavisinde kullanılan IPT ve destek tedavisinin pozitif etkilerinin olabileceğini ancak çalışmanın kısıtlılıklardan dolayı literatür eşliğinde çok sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, yoğun bakım, immün plazma tedavisi, adjuvan tedavi

ABSTRACT Objective: Immune plasma therapy (IPT) is an established therapy that involves transfer of passive immunity. Given the lack of vaccine and specific therapy for Coronavirus diseases-2019 (COVID-19), IPT has been successfully used in intensive care units (ICUs). This study aimed to investigate the effect of IPT and adjuvant therapies on the morbidity and mortality of patients with COVID-19.

Materials and Methods: Data of patients who were treated in ICUs during the COVID-19 pandemic were retrospectively reviewed. Patient characteristics, dose and duration of adjuvant therapies specific for COVID-19 (IPT, vitamin C, methylprednisolone, n-acetyl cysteine), vital signs, hemodynamic and respiratory function, COVID-19 infection parameters, and outcomes such as morbidities and mortality were recorded.

Results: Data of five patients with COVID-19 who underwent IPT were analyzed. Three patients without comorbidities recovered and were sent home. One patient with a history of uncontrolled diabetes mellitus died on day 32 of admission in the ICU. Yet another patient with a history of hypertension was tracheotomized and discharged to a palliative care center with a home ventilator because of chronic respiratory insufficiency.

Conclusion: These results suggest that IPT may have positive effects on COVID-19 infection. However, given the limited number of cases treated in several discrete centers, there is a need for meta-analysis or a randomized clinical trial.

Keywords: COVID-19, intensive care, immune plasma therapy, adjuvant therapy

Giriş

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan eyaletinden başlayıp tüm dünyaya yayılan Koronavirüs ailesinden ağır akut solunum yolu yetersizliği sendromu koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2) virüsü, yüz binlerce insanın ölümüne neden oldu. Bu virüse bağlı ortaya çıkan pnömoniden çok sayıda insan etkilendi ve halen etkilenmeye de devam etmektedir. Virüse karşı spesifik bir ilaç ve aşı bulunamadı. Bazı insanlarda hastalık asemptomatik geçirilirken bazılarında ise yoğun bakımda (YB) tedavi gerektirecek kadar progresif seyretmektedir. Bu sürecin başından itibaren, ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nca yayınlanan kılavuzlar eşliğinde pandemi süreci yönetilmeye devam etmektedir. Bu kılavuzlarda önerilenlerin yanında literatürlerden de destek alınarak birtakım tedaviler kullanıldı (1).

İmmün plazma tedavisi (IPT), yaklaşık 100 yılı aşkın süredir kullanılmış ve tıp tarihinde yerini almış bir tedavidir. Herhangi bir hastalığa yakalanan kişi hastalıkla savaşmak için vücudunda antikor üretir. Hastalığı geçirmiş ve iyileşmiş kişilerden toplanan antikor içeren kanın hasta kişiye verilerek tedavi edilmesi öngörülmektedir (2).

COVID-19 pandemisinde aşı ve spesifik tedavinin olmaması nedeni ile IPT tedavisi YB'deki hastalar için umut olmuştur.

Destekleyici tedaviler içinde vitamin C, metilprednizolon n-asetil sistein gibi antioksidan, immünosüpresif ve antienflamatuvar özellikleri olan ajanları sayabiliriz (3-5).

Bu çalışmada Mart-Temmuz 2020 döneminde YBÜ'de takip ettiğimiz hastaların rutin tedavilerinin yanında immünplazma ve destekleyici tedavinin morbidite ve mortalite üzerine olan etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Kurulu ve Yerel Etik Kurulu'nun onayı (no: 2020/148) alınarak, COVID-19

pandemisinde YBÜ'de takip edilen erişkin hastalar çalışmaya dahil edildi. COVID-19 tanısı kesinleşmeyen, beyin ölümü gelişen, YB'de 24 saatten kısa süre kalan, İPT verilmeyen ve gebe hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Retrospektif olarak taranan hasta dosyalarından hasta karakteristikleri (yaş, cinsiyet, kan grubu, ek hastalıklar) ve mortalite ve morbidite belirteçleri (taburculukta invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi, hastanede ve YB'de yatış süresi, yeni gelişmiş organ disfonksiyonu, kalıcı organ disfonksiyonu, eksitus) kaydedildi.

Hastaların vital bulguları, hemodinamik ve solunumsal fonksiyon parametreleri (ateş, arteriyel kan basıncı, nabız, PO₂/FiO₂, mekanik ventilasyon destek parametreleri), COVID-19 enfeksiyonuna yönelik hematolojik belirteçler [nötrofil/lenfosit oranı, C-reaktif protein (CRP), D-dimer] belirli aralıklarda (IPT öncesi, IPT uygulamasından 48 saat sonra, 96 saat sonra, 5-7 gün sonra, YB çıkışında ve hastaneden taburculuk esnasında), COVID-19 hastalığına özgü destek tedavilerin (IPT, C vitamini, metilprednizolon, n-asetil sistein) doz ve süreleri değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde R 3.5.2 istatistik programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerle özetlendi. Hasta sayısı 5 ile sınırlı kaldığından gruplama yapılamadı. COVID-19 hastalığına özgü destek tedavilerinin mortalite ve morbidite üzerindeki etkileri incelendi.

Bulgular

Toplam 42 hastanın dosyaları incelendi. COVID-19 tanısının kesinleşmemesi nedeniyle 5 hasta, İPT verilmemiş olması nedeniyle 32 hasta çalışma dışında bırakıldı. Toplam 5 hastanın verileri analiz edildi. Bu hastaların demografik verileri, ek hastalıkları hastaların yatış sırasına göre numaralandırılarak Tablo 1'de verildi. Toplam 3 hasta (1, 2 ve 4 numaralı hastalar) tedavi edilerek servise taburcu edildi; 3 numaralı hasta YB'ye

Tablo 1. Demografik veriler

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	Kan grubu	HT	DM	KAH	KOAH	Akıbet
1	64	Kadın	O Rh +					Servis
2	54	Erkek	A Rh+					Servis
3	61	Erkek	A Rh+	1	1			Eksitus
4	81	Erkek	A Rh+	1		1		Servis
5	72	Erkek	A Rh+	1		1*	1	Palyatif

HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, *: Koroner arter baypas cerrahisi öyküsü

yatışının 32. gününde eksitus oldu; 5 numaralı hasta ise kronik solunum yetmezliği nedeniyle trakeotomize edilerek ev tipi mekanik ventilatörle palyatif bakım ünitesine taburcu edildi. Hastaların İPT öncesi ve sonrası dönemde nabız değerleri Grafik 1’de verilmiştir.

Hastaların İPT öncesi ve sonrası dönemde ortalama arter basınç değerleri Grafik 2’de verilmiştir.

Hastaların İPT öncesi ve sonrası dönemde PO_2/FiO_2 oranları Grafik 3’de verilmiştir.

Hastaların serviste ve YBÜ’de kalma süreleri ile mekanik ventilasyon süreleri Tablo 2’de verilmiştir. İlk iki hastamız YB’ye kabul edildikten sonra uyanık spontan solunumda

sırası ile 2 ve 3 kere, 12 saatlik pron pozisyonuna alındı. Her iki hastaya 2’şer gün yüksek akışlı nazal oksijen tedavisi (HFNO) uygulandı. Beş numaralı hasta YB tedavisi sırasında entübe edilerek farklı dönemlerde 12’şer saatlik pron pozisyonuna alındı. Her iki hastamıza entübe olmadığı dönemlerde pron pozisyonu ve HFNO tedavisi sırasında sağlık çalışanlarının güvenliği açısından cerrahi maske takıldı.

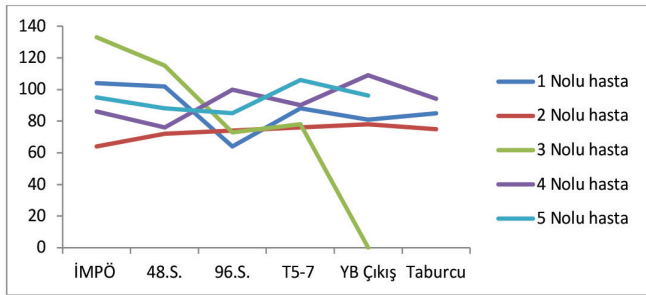
COVID-19 enfeksiyonuna yönelik hematolojik belirteçlerden lenfosit değerlerindeki değişiklikler Grafik 3’de verilmiştir.

Hastaların nötrofil/lenfosit oranları Tablo 3’te verilmiştir.

Hastaların İPT öncesi ve sonrası dönemde CRP değerlerindeki değişiklikler Grafik 4’de verilmiştir.

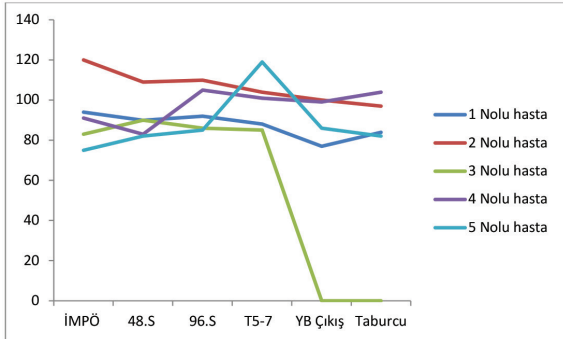
Hastaların İPT öncesi ve sonrası dönemde D-dimer değerlerindeki değişiklikler Grafik 5’de verilmiştir.

İPT transfüzyonu çalışmanın yürütüldüğü dönemde Sağlık Bakanlığı tarafından Nisan 2020 tarihinde yayınlanan kılavuza göre uygulandı (6). Çalışma süresince toplam altı hastaya



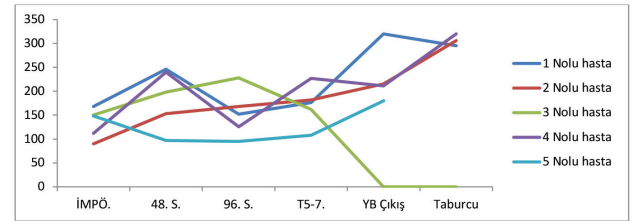
Grafik 1. Hastaların nabız değerleri (/dk)

İMPÖ: İmmün plazma öncesi, YB: Yoğun bakım



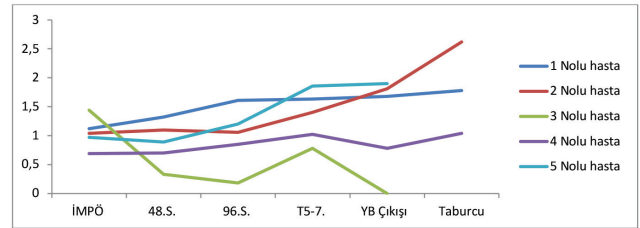
Grafik 2. Hastaların ortalama arter basınç değerleri (mmHg)

İMPÖ: İmmün plazma öncesi, YB: Yoğun bakım



Grafik 3. Hastaların PO_2/FiO_2 oranları

İMPÖ: İmmün plazma öncesi, YB: Yoğun bakım



Grafik 4. Hastaların lenfosit değerleri ($10^3/uL$)

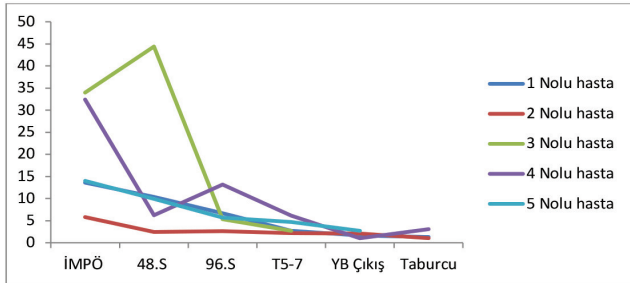
İMPÖ: İmmün plazma öncesi, YB: Yoğun bakım

Tablo 2. Hastaların invazif ve noninvazif mekanik ventilasyon uygulama sürelerinin gün olarak tablosu

Hasta no	YB öncesi servis yatışı	YB yatış süresi	İMV süresi	NİMV süresi	Hastanede yatış
1	2	27	20	5	43
2	9	6	0	5	13
3	3	32	32	0	32
4	0	30	17	6	40
5	6	90	90	0	98

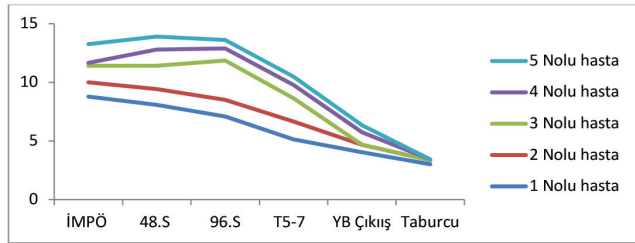
YB: Yoğun bakım, İMV: İnvazif mekanik ventilasyon, NİMV: Non-İnvazif mekanik ventilasyon

PaO₂/FiO₂ oranının <300 olması, mekanik ventilasyon ihtiyacı, vazopressör ihtiyacı, kötü prognostik faktörler (lenfopeni; CRP, ESH, ferritin, LDH, D-dimer yüksekliği) nedeniyle İPT endikasyonu kondu. Bu hastalardan birinde İPT



Grafik 5. Hastaların CRP değerleri (mg/L)

İMPÖ: İmmün plazma öncesi, CRP: C reaktif protein



Grafik 6. Hastaların D-dimer değerleri (µg/dL)

İMPÖ: İmmün plazma öncesi, YB: Yoğun bakım

temini beklenirken klinik olarak iyileşme göstermesi üzerine İPT replasmanı uygulanmadığı saptandı. Tüm hastalara İPT öncesi 48. ve 96. saatlerde PCR testi çalışıldı. İPT verilen hastaların yatışlarında ve İPT öncesindeki PCR testleri pozitif iken, İPT sonrası PCR testlerinin negatifleştiği saptandı.

Dosya kayıtlarından İPT'nin 1 numaralı hastaya YB'ye yatışının 15. ve 19. günlerinde, 2 numaralı hastaya 14. gününde, 3 numaralı hastaya 23. gününde, 4 numaralı hastaya 22. gününde, 5 numaralı hastaya ise 30. gününde verildiği; tedavilerin lojistik nedenlerle en erken ikinci haftada verilebileceği; İPT talebinden 2 ila 3 gün sonra gerçekleştiği saptandı.

İPT haricindeki adjuvan tedavilerin doz ve süreleri Tablo 4'te verilmiştir.

Tartışma

SARS-CoV-2 virüsü 21. yüzyılda karşılaşılan en büyük halk sağlığı sorunlarından biridir. COVID-19 hastalığının insanlar arasındaki yaş ve cinsiyet dağılımına bakıldığında yaşlı popülasyonun ve erkek cinsiyetin daha fazla olduğunu gösteren literatür bilgileri vardır. Garg ve ark.'nın (7) Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri için hazırladıkları raporda hastaneye yatırılan 1482 hastanın %74'ü 50 yaşın üzerinde ve %54,4'ü erkek olduğu bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise YB'de takip edilen 24 hastanın yaş

Tablo 3. Nötrofil/lenfosit oranı

Hasta no	İPT öncesi	İPT sonrası 48. saat	İPT sonrası 96. saat	Yoğun bakımdan taburculuk sırasında	Hastaneden taburculuk sırasında
1	6,33	5,51	4,18	2,43	3,32
2	3,89	3,63	3,86	2,29	1,04
3	5,34	44,8	61,1	Eksitus	Eksitus
4	4,26	6,17	3,9	3,6	2,9
5	11,35	7,95	6,65	3,89	Palyatif

İPT: İmmün plazma tedavisi

Tablo 4. Adjuvan tedavi doz ve süreleri

Hasta no	C vitamini dozu (gram) ve süresi (gün)	Metilprednizolon dozu (mg) ve süresi (gün)	N-asetilsistein dozu (mg) ve süresi (gün)
1	4/26	80/11	900/41
2	4/14	-	600/17
3	8/32	80/9	1200/32
4	8/18	-	1800/29
5	8/38	80/29	1200/92

ortalaması 64 (23-97) ve %63'ü erkek olarak bildirilmişti (8). Çalışmamızda ise yaş ortalamamız 66,4 (54-81) ve %75'i erkekti.

Guan ve ark.'nın (9) yaptığı bir çalışmada 1.590 COVID-19 pozitif hastanın sahip oldukları ek hastalıklar incelendiğinde ilk sırada hipertansiyon (%16,9) ve ikinci sırada diabetes mellitus (DM) (%8,2) görüldü. Bir diğer çalışmada hipertansiyon sıklığının %50'ye DM sıklığının ise %28'e kadar yükseldiği gösterilmiş (7).

Bir ve iki numaralı hastalarımızın komorbid hastalıklarının olmayışı, hasta yaş ortalamasının daha küçük olması özellikle 2 numaralı hastanın YB sürecinin kısa ve invazif mekanik ventilasyon ihtiyacının daha az olması diğer hastalarımıza göre daha erken dönemde servise çıkmasına neden olduğunu düşünüyoruz. Üç numaralı hasta sekonder enfeksiyona bağlı septik şok sonucunda böbrek ve akciğer yetmezliği nedeni ile eksitus oldu. Bu hastanın var olan kontrolsüz DM ve hipertansiyonu (HT) mortaliteyi artırmış olabilir. Dört numaralı hastanın daha yaşlı olmasına rağmen invazif mekanik ventilasyon süresinin diğer hastalara göre daha az fakat noninvazif mekanik ventilasyon ihtiyacı diğer hastalara göre daha fazlaydı. Beş numaralı hastamızda HT ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) mevcuttu. Literatürde COVID-19 pozitif hastaların komorbid hastalıklarına bakıldığında yalnızca %2-3'ünde daha önce KOA mevcudiyeti söz konusu iken KOA ile beraber HT ve Koroner Arter Hastalığı (KA) beraberliği daha sıktır (10). Uzun YB süreci sonrasında akciğer iyileşmesi parankimal bant ve fibrozis ile gerçekleştiği radyolojik raporla gösterilmiş olup ev tipi mekanik ventilatör ile palyatif ünitesine gönderildi.

COVID-19 enfeksiyonu diğer enfeksiyonlar gibi sepsis ve septik şok tablosunu ortaya çıkarabilir. Şok tablosu vazodilatasyon, hipotansiyon, sistemik vasküler direnç ve hipoksi ile karakterizedir. Bizde hastalarımıza sepsis kılavuzları eşliğinde ortalama arter basıncını 65 mmHg üzerinde tutmak ve doku perfüzyonunu takip ederek organ perfüzyonunu korumayı amaçladık (11). Tüm hastalarımıza hemodinamik stabiliteyi sağlamak için belli aralıklarla tedavilerine inotrop olarak noradrenalin ilave ettik.

Hastalarımızın hepsi İPT öncesinde akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) Berlin Kriterleri'ne göre orta ve ağır ARDS tablosunda idi (12). Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan tüm hastalarımızda akciğer koruyucu ventilasyon kriterleri [p_{peak} <30 cmH₂O, tidal volüm: 4-8 mL/kg, pO₂>60 mmHg, SpO₂>%90, sürücü basınç [P_{plato}-ekspiryum sonu pozitif basınç (PEEP) <15] uygulandı (10).

Hastaların solunum yetmezliği yönetiminde belirleyici kriter hastaların oksijen tedavisine verdikleri yanıt ve solunum iş yükünün azalmasıdır. Sağlık Bakanlığı'nın 14 Nisan 2020 tarihinde yayınladığı kılavuzdaki kriterlere göre öncelikli olarak uygun hasta grubunda invazif mekanik ventilasyon (IMV) ihtiyacı ortaya çıkana kadar ki dönemde prone pozisyonu, rezervuarlı oksijen tedavisi, HFNO, non-invazif mekanik ventilasyon (NIMV) gibi tedaviler uygulandı.

Gattinoni ve ark. (13) tarafından yayınlanan bir çalışmada COVID-19 hastalığına bağlı ortaya çıkan ARDS tablosunda 2 fenotipten bahsedilmektedir (13). Literatür ışığında 3 numaralı hastamızın rekrutment, prone pozisyonlama ve yüksek PEEP'nin olumlu etkilerinden fayda görmediği için L fenotipte olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca literatürde İPT replasmanı sonrası PO₂/FiO₂ oranları artış görülen çalışmalar bildirilmiştir (14). İMV olan hastalarda İPT tedavisi sonrası 5 numaralı hasta haricinde PO₂/FiO₂ oranları artış görüldü. 5 numaralı hastanın komorbid hastalık olarak KOA ve KA'ya sahip olması bu sonucu doğurduğu kanaatindeyiz.

Literatürde lenfopeninin COVID-19 hastalığının şiddetini tahmin etmede kullanılabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur. 1, 2, 4 ve 5 numaralı hastalarımızda İPT sonrası lenfosit artışı görüldü (15).

Plazma D-dimerleri endojen fibrinolitik sistemin fibrini yıkması ile oluşur. D-dimer seviyeleri fibrinin oluştuğu, plazmin tarafından yıkıldığı her durumda ve sistemik pro-enflamatuvar aktivasyon sonucunda artar. Türk kardiyoloji derneğinin uzlaşma raporunda hastaneye yatırılan COVID-19'lu hastaların yaklaşık yarısında D-dimer seviyeleri yüksek bulunmuş. COVID-19 nedeniyle ölen olgularda D-dimer düzeyleri anlamlı derecede yüksekliği gösterilmiş (16). Çalışmamızda ise tüm hastalarımızın D-dimer seviyeleri yüksekti ve klinik iyileşmeyle birlikte seviyelerinde azalma görüldü.

Wang'ın (17) COVID-19'lu hastaların akciğer lezyonları ve hastalığın şiddeti ile CRP seviyeleri arasında korelasyon olduğunu gösteren çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da 1, 2, 4 ve 5 numaralı hastaların İPT sonrası CRP seviyelerinde azalmalar görüldü.

İPT, COVID-19 hastalığının etkin bir tedavisinin geliştirilmesine kadar bağışıklık sistemin aktifleştirilmesi için bir köprü tedavisi seçeneği olabilir (18).

İPT transfüzyonu; Sağlık Bakanlığı'nın Nisan 2020 tarihinde yayınladığı kılavuzdaki kriterlere göre, hastalığın ilk 14 gününde semptomların başlamasından 7-10 gün

sonra kullanılmasını önermektedir. İPT transfüzyonu; Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı kılavuzdaki kriterler:

*BT bulgularının COVID-19 ile uyumlu olması ve bilateral yaygın tutulum varlığı

*Solunum sayısı >30/dakika

*PaO₂/FiO₂ <300 mmHg

*5 litre/dakika ve üstünde nazal oksijen desteğine rağmen oksijen satürasyonu <%90

*5 litre/dakika ve üstünde nazal oksijen desteğine rağmen parsiyel oksijen basıncı <70 mmHg

*Mekanik ventilasyon ihtiyacı

*Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) skorunda artış

*Vazopressör ihtiyacı

*Hızlı klinik progresyon beklenen hastalara, kötü prognostik parametreleri olanlara (lenfopeni; CRP, ESH, Ferritin, LDH, D-dimer yüksekliği)

Bizim İPT uyguladığımız hastalarımızın PaO₂/FiO₂ <300 mm Hg, mekanik ventilasyon ihtiyacı, vazopressör ihtiyacı, kötü prognostik faktörleri olan hastalardı. Bir hastamızda ise İPT istemi yapıldığında PaO₂/FiO₂ <300 mmHg, 5 litre/dakika ve üstünde nazal oksijen desteğine rağmen oksijen saturasyonu <%90, 5 litre/dakika ve üstünde nazal oksijen desteğine rağmen parsiyel oksijen basıncı <70 mmHg idi. İPT temin edilinceye kadar klinik olarak iyileşme göstermesi üzerine İPT replasmanı uygulanmadı (6).

Hastalarımızın hepsi tüm kriterleri sağlamaktaydı. Fakat İPT'nin ülkemiz şartlarında gündeme gelmesi ve uygun vericilerin bulunması 1, 3, 4 ve 5 numaralı hastalarda zaman almış ve ancak 14. günden sonra gerçekleşmiştir.

İlk hastamıza YB ünitesine yatışının 15. gününde İPT tedavisi uygulandı. 1. İPT tedavi sonrası PO₂/FiO₂ oranlarının 48. saatten sonra düşmesi, mekanik ventilasyon basınç desteğinin artması gibi kliniğindeki negatif bulguların ortaya çıkması sonrası 2. doz İPT verildi. Üç numaralı hasta kandida sepsisine girerek eksitus oldu. Dört numaralı hastamızda transfüzyondan 96 saat sonra PO₂/FiO₂ oranlarında düşme oldu ancak klinik takibinde ikinci bir İPT'ye gerek kalmadan iyileşme görüldü. İki ve beş numaralı hastalarımızda İPT sonrası PO₂/FiO₂ oranlarında yükselme görüldü.

Dünya Sağlık Örgütü COVID-19 pozitif hastaların yönetiminde hastalıktan korunmayı, hastalığın erken tanınmasını, takibini ve destekleyici tedavilerini önermektedir (19).

Askorbik asit kritik hastalarda kullanılan antiviral özellikleri olan bir vitamindir (20). Özellikle literatürde yüksek doz (15 g/

gün) vitamin C ile ilgili yayınların yanında daha düşük dozlarda (1-4 g/gün) kullanımını tavsiye eden yazılar da bulunmaktadır (21,22). Bir ve iki numaralı hastalarımızın diğer hastalara oranla vücut kilolarının düşük olması, YB ünitesindeki yatış sürelerinin daha kısa olması, hem de klinik seyirlerinin diğer hastalara oranla daha iyi seyretmesi nedeni ile 4 g/gün dozunda vitamin C tedavisi uygulandı.

Teorik olarak SARS-CoV, Orta Doğu solunum sendromu (MERS) gibi enflamasyonun hakim olduğu akciğer hastalıklarında kortikosteroidlerin kullanımı enflamasyonu baskılayabilir. Russell ve ark.'nın (23) derlemede respiratuvar sinsityal virüs, influenza, SARS-CoV veya MERS-CoV'ye bağlı solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kortikosteroidlerden net fayda sağlandığını gösteren hiçbir klinik veri olmadığı belirtilmiştir (23). Bununla birlikte COVID-19 kaynaklı akciğer hasarı tedavisinde steroid kullanılmamasını önermişlerdir. Metilpredizolonun enflamasyonu baskılamasının yanında ciddi COVID-19 olgularında pulmoner fonksiyonların iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur (24). 1, 3 ve 5 numaralı hastalarımızın tedavilerine metilpredizolon 80 mg/günlük ilave edildi. 1 ve 3 numaralı hastalarda klinik olarak iyileşme görüldü.

N-asetil sisteinin, viral pnömoni ve ARDS dahil birçok pulmoner hastalıklarda antienflamatuvar ve antioksidan özelliklerinden yararlanılmaktadır (25). Solunum yollarındaki bulunan mukus tabakasının glikoprotein yapısındaki disülfid bağlarını parçalayarak mukolitik etkiler de gösterir. COVID-19 hastalarında rutin tedavi prokollerinde yer almamasına karşın hastaların sekresyon durumuna göre klinisyen tarafından tedavilere ilave edilebilir. Son üç hastamızın hem entübe takip edilen gün sayısının fazla olması hem de sekresyon kıvamının daha yoğun ve koyu olması nedeni ile n-asetilsistein dozu diğer hastalara göre daha yüksek kullanılmıştır (5).

COVID-19 hastalığı olan ve YB'de takip edilen hastaların çoğunda solunum sıkıntısı gelişir ve mekanik ventilasyon ihtiyacı doğar. Ziehr ve ark.'nın (26) çalışmasında 66 hastanın tamamının entübe edildiği, 1 hastaya NIMV uygulandığı, 1 hastaya HFNO uygulandığı ve 31 hastaya pron pozisyonu verilmesi belirtilmiştir. Elharrar ve ark.'nın (27) çalışmasında YB'de takip edilen 15 hastanın 6 tanesi uyanık pron pozisyonunu tolere etmiş ve bazal PO₂ değerlerine göre %20'lik bir artış görülmüştür.

Pron pozisyonu ile hastaların solunumsal değerlerinde iyileşme görülebilir. COVID-19 sürecinde hipoksinin önlenmesinde invazif entübasyondan kaçınmak ve ötelemek

için pron pozisyonu iyi bir yöntem olabilir. Fakat bu, klinisyenin vereceği bir karar olmalıdır. Öte yandan COVID-19 hastalarına NİMV uygulamaları, sağlık çalışanları açısından sakıncalı olabilmektedir. İlk hastamıza YB ünitesine alındıktan sonra pron pozisyonu uygulandı. PO_2/FiO_2 değerleri yeteri kadar iyileşme göstermemesi üzerine entübe edilerek invazif mekanik ventilasyona geçildi. 2. hastamızda ise pron pozisyonu ile kombine NIMV uygulamaları sayesinde İMV ihtiyacı olmadı.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

COVID-19 pandemisi döneminde retrospektif olarak gerçekleştirilen bu çalışmanın başlıca kısıtlılıkları yetersiz hasta sayısı, COVID-19 hastalığının yeni tanınmasından dolayı adjuvan tedavilerin doz ve süreleri ile ilgili literatürde yeterli veri olmamasıdır.

Sonuç

Bu veriler ışığında COVID-19 hastalığının tedavisinde kullanılan İPT ve destek tedavisinin (vitamin C, metilprednizolon ve n-asetil sistein) pozitif etkilerinin olabileceğini, klinik bulgular ve hematolojik belirteçlerle

takibinin uygun olabileceğini saptadık. Ancak çalışmamızdaki yetersiz hasta sayısı, adjuvan tedavilerin doz ve süreleri ile ilgili literatürde net veri olmaması gibi kısıtlılıklardan dolayı literatür eşliğinde çok sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (karar no: 2020/148, tarih: 02.07.2020).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: H.K., L.K., Konsept: B.E., T.K., Dizayn: H.K., T.K., Veri Toplama veya İşleme: A.H., T.E., Analiz veya Yorumlama: B.E., A.Ö., Literatür Arama: A.Ö., H.K., Yazan: A.Ö., As.Ö., B.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Bilim kurulu çalışması, covid-19 (sars-cOV-2 enfeksiyonu) rehberi, 14 Nisan 2020. Available from: URL: https://www.fip.org/files/content/priority-areas/coronavirus/mo-resources/Turkey_SARSCoV2InfectionGuide.pdf
2. Hacibekiroğlu T, Yiğenoglu TN, Kalpakçı Y. Convalescent (Immune) Plasma erapy in the Treatment of Critical Patients Infected with SARS-Cov-2. *J Biotechnol and Strategic Health Res* 2020;1(Özel Sayı):128-34.
3. Carr AC. A new clinical trial to test high-dose vitamin C in patients with COVID-19. *Crit Care* 2020;24.
4. Draghici S, Nguyen TM, Sonna LA, Ziraldo C, Vanciu RL, Fadel R, et al. COVID-19: disease pathways and gene expression changes predict methylprednisolone can improve outcome in severe cases. medRxiv doi: 10.1101/2020.05.06.20076687v1
5. Bauer SR, Kapoor A, Rath M, Thomas SA. What is the role of supplementation with ascorbic acid, zinc, vitamin D, or N-acetylcysteine for prevention or treatment of COVID-19? *Cleveland Clin J Med* doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc046
6. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Covid-19 İmmün (konvalesan) Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi, Nisan 2020 Available from: URL: <http://etikkurul.gantep.edu.tr/upload/files/COV%20-%20B0D-19%20-%20C4%20M%20-%20C3%20-%20PLAZMA%20TEDAR%20-%20B0K%20-%20VE%20-%20KULLANIM%20-%20REHBER%20-%20B0.pdf>
7. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019-COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR* 2020;69.
8. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region-Case Series. *N Engl J Med* 2020;382:2012-22.
9. Guan WJ, Liang Wh, Zhao Y, Liang Hr, Chen Zs, Li Ym, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020;55:2000547.
10. Coronovirüs Hastalığı 2019 (COVID 19) ve Akciğer: Göğüs Hastalıkları Uzmanların Bilmesi Gerekenler Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 27 Nisan 2020, Available from: URL: <http://www.solunum.org.tr/TusadData/userfiles/file/EJP-EK-SAYI-COVID19-29042020.pdf>
11. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43:304–77.
12. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012;307:2526–33.
13. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care* 2020;24.
14. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA* 2020;323:1582-9.
15. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5.
16. Aktöz M, Altay H, Aslanger E, Atalar E, Atar İ, Aytakin V, et al. Türk Kardiyoloji Derneği Uzlaşa Raporu: COVID-19 Pandemisi ve Kardiyovasküler Hastalıklar Konusunda Bilinmesi Gerekenler. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2020;48(Suppl 1):1-87.
17. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect* 2020;50:332–4.
18. Fischer JC, Zänker K, Griensven MV, Schneider M, Milles DK, Knoefel WT, et al. The role of passive immunization in the age of SARS-CoV-2: an update. *Eur J Med Res* 2020;25:16.
19. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. 2020. Available from: URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov>
20. Biancatelli RMLC, Berrill M, Catravas JD, Marik PE. Quercetin and Vitamin C: An Experimental, Synergistic Therapy for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Related Disease (COVID-19). *Front Immunol* 2020;11:1451.
21. Fowler AA, Truweit JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priddy A, et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;322:1261-70.
22. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C as a Possible Therapy for COVID-19. *Infect Chemother* 2020;52:222-3.
23. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020;395:473-5.
24. Liu J, Zheng X, Huang Y, Shan H, Huang J. Successful use of methylprednisolone for treating severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:325-7.
25. Sadowska AM, Manuel-Y-Keenoy B, De Backer WA. Antioxidant and anti-inflammatory efficacy of NAC in the treatment of COPD: discordant in vitro and in vivo dose-effects: a review. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20:9-22.
26. Ziehr DR, Alladina J, Petri CR, Maley JH, Moskowitz A, Medoff BD, et al. Respiratory Pathophysiology of Mechanically Ventilated Patients with COVID-19: A Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1560-4.
27. Elharrar X, Trigui Y, Dols AM, Touchon F, Martinez S, Prud'homme E, et al. Use of prone positioning in nonintubated patients with COVID-19 and hypoxemic acute respiratory failure. *JAMA* 2020;323:2336-8.