



© Berna Yılmaz,  
© Büşra Ergut Sezer,  
© Mustafa Günkaya,  
© Lütfi Çağatay Onar,  
© Fatih Sivri

## Yoğun Bakımda COVID-19 Pnömonili Hastalarda Tosilizumab Kullanımı: Olgu Serisi

### COVID-19 Pneumonia Patients Using Tocilizumab In Intensive Care Unit: Case Series

Geliş Tarihi/Received : 10.07.2020  
Kabul Tarihi/Accepted : 13.09.2020

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

Berna Yılmaz, Mustafa Günkaya  
Tekirdağ Çorlu Devlet Hastanesi. Yoğun Bakım Kliniği,  
Tekirdağ, Türkiye

Büşra Ergut Sezer  
Tekirdağ Çorlu Devlet Hastanesi. Enfeksiyon  
Hastalıkları Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

Lütfi Çağatay Onar  
Tekirdağ Çorlu Devlet Hastanesi, Kalp Damar  
Cerrahisi Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

Fatih Sivri  
Tekirdağ Çorlu Devlet Hastanesi, Radyoloji Kliniği,  
Tekirdağ, Türkiye

Berna Yılmaz (✉),  
Tekirdağ Çorlu Devlet Hastanesi. Yoğun Bakım Kliniği,  
Tekirdağ, Türkiye

E-posta : berna\_ylmz@yahoo.com

Tel. : +90 530 414 95 34

ORCID ID : orcid.org/0000-0001-9624-1535

**ÖZ** Koronavirüs hastalığı (COVID-19) enfeksiyonu Aralık 2019 tarihinden itibaren tüm dünyada yayılarak pandemiye neden olan akut solunum yetersizliği sendromu-korona virüs-2 virüsü kaynaklı ve bazı olgularda septik tabloya bağlı ölümcül seyreden bir enfeksiyondur. Enfeksiyonun seyri sırasında, gelişen makrofaj aktivasyonu sendromu (MAS) tablosunun tedavisinde anti-sitokin tedavilerden yararlanabileceğini gösteren yayınlar bulunmaktadır. Hastanemizde COVID-19 pandemisi sürecinde 26 Mart-1 Temmuz 2020 tarihleri arasında yatan 10 hastaya yüksek olasılıklı veya kesin COVID-19 enfeksiyonu tanısı konulduktan sonra izleminde MAS sendromu gelişimi nedeniyle tosilizumab tedavisi uygulandı. Olguların yoğun bakıma kabul edildiğinde SOFA skoru (ortalama  $\pm$  standart sapma değeri)  $7,4\pm 3,47$ , akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirmesi 2 skoru ise  $28\pm 10,17$  idi. Hastaların tümünde akciğer tomografisinde COVID-19 pnömonisine özgü bulgular bulunmaktaydı ve 8 olguda polimeraz zincir reaksiyonu pozitifliği eşlik etmekteydi. Literatürde tosilizumabın 8 mg/kg dozunda kullanıldığında romatoid artritli hastalarda fungal enfeksiyon gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. On olgumuzdan 9'unun kültürlerinde literatürü destekler bir şekilde üreme saptanmış, yoğun bakımdan taburcu edilen 1 olgumuzda herhangi bir üreme olmamıştır. Yedi olguda COVID-19 enfeksiyonu mortal seyretmiş, 2 olgu taburcu edilmiş ve 1 olgunun ise tedavisine yoğun bakımda devam edilmiştir. Taburcu olan iki olgumuzda tosilizumab verildikten sonra klinik ve laboratuvar verilerine bakıldığında hızlı bir iyileşme kaydedilmiştir. Fungal enfeksiyon tanısı alan 4 olgunun birinde hem periferik kan kültürü hem de derin trakeal aspirat kültüründe; bir olguda derin trakeal aspirat kültüründe ve bir olguda ise idrar kültüründe *Candida albicans/parapsylosis* üremesi tespit edilmiştir. COVID-19 enfeksiyonu ile ilgili kesin bir yargıya varmak güçtür, tedavi algoritmaları yapılan çalışmaların sonuçlarına göre güncellenmektedir ve halen devam eden birçok çalışma bulunmaktadır. COVID-19 hastalarında uzun dönem sonuçları ve yan etkileri ile ilgili yeterli veri olmaması nedeniyle özellikle tosilizumab kullanımı sonrasında sekonder enfeksiyon gelişimi açısından dikkatli olunması gerektiğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, tosilizumab, makrofaj aktivasyon sendromu

**ABSTRACT** Coronavirus disease (COVID-19) infection is a fatal infection, caused by the acute respiratory failure syndrome-coronavirus-2 virus, which has spread worldwide all around the world. There are researches showing benefits of anti-cytokine treatments when macrophage activation syndrome (MAS) developed during COVID-19 infection. During the COVID-19 pandemic, tocilizumab treatment was applied to 10 patients, due to the development of MAS syndrome in their follow-up after a diagnosis of high probable or definitive COVID-19 infection in our hospital. When these cases were admitted, the SOFA score (mean  $\pm$  standard deviation value) was  $7.4\pm 3.47$ , and the acute physiological and chronic health evaluation 2 score was  $28\pm 10.17$ . All patients had symptoms specific to COVID-19 pneumonia on lung tomography, and polymerase chain reaction positivity was accompanied in 8 cases. The cultures of 9 cases were positive in a way that supports the literature, and 1 case discharged from the intensive care unit having no culture positivity. COVID-19 infection was mortal in 7 cases, 2 cases were discharged and 1 patient continued to be treated in intensive care unit. In two of our discharged cases, after tocilizumab was given, a rapid improvement was observed when clinical and laboratory data were examined. *Candida albicans/parapsylosis* were detected both in peripheral blood and deep tracheal aspirate culture in one of the 4 cases diagnosed with fungal infection; one case in deep tracheal aspirate and in other case it were detected in urine culture. It is difficult to make a recommendation about COVID-19 infection yet, treatment algorithms are updated according to the results of the studies, and there are many ongoing studies. Due to the lack of sufficient data on long-term results and side effects in COVID-19 patients, we think that attention should be paid especially in terms of secondary infection development after tocilizumab use.

**Keywords:** COVID-19, tocilizumab, macrophage activation syndrome

## Giriş

Koronavirüs hastalığı (COVID-19) enfeksiyonu Aralık 2019 tarihinden itibaren tüm dünyada yayılarak pandemiye neden olan Şiddetli Akut Solunum Yetersizliği Sendromu Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) virüsü kaynaklı bir enfeksiyondur ve bazı olgularda septik tabloya bağlı ölümcül seyretmektedir. Sepsis izleminde bazı hastalarda hiperenflamatuvar yanıtla bağlı sitokin fırtınası ile karakterize makrofaj aktivasyonu sendromu (MAS) bulgularının geliştiği bilinmektedir. Sitokin fırtınası, tanısı konulduktan sonra tedaviye erken başlanmaz ise geri dönüşümsüz olabilir. COVID-19 enfeksiyonunda gelişen MAS tablosunun yönetiminde anti-sitokin tedavilerin faydalı olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır (1-4). Tedaviye rağmen devam eden dirençli ateş, yüksek seyreden C-reaktif protein (CRP) ve ferritin değerleri, D-dimer yüksekliği, lenfopeni ve trombositopeni şeklinde sitopeniler, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hipofibrinojenemi veya trigliserid değerlerinde yükselme gibi bulgularının varlığı hastalık seyrine MAS tablosunun eşlik ettiğine işaret eder (2). Tedavide interlökin (IL)-1 ve IL-6 blokajı yapan ajanlar kullanılır. Hastanemizde SARS CoV-2 enfeksiyonu ile takip ettiğimiz hastalarımızda sitokin fırtınası bulguları geliştiğinde tedaviye tosilizumab eklenmektedir. Hastalarımıza tosilizumab tedavisi Sağlık Bakanlığı COVID-19 Enfeksiyonu Tedavi Rehberi'nin önerisi üzerine 400 mg intravenöz olarak tek doz veya 12 saat ara ile iki doz şeklinde uygulanmaktadır (2). Romatoid artrit (RA) başta olmak üzere otoimmün hastalıkların tedavisinde uzun süredir kullanılmasına rağmen,

tosilizumabın COVID-19'da kullanımı ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Daha geniş olgu serilerini içeren araştırmalar devam ederken kullanıma bağlı uzun dönem etkileri merak konusudur. Literatür verileri incelendiğinde bazı yayınlarda tosilizumab sonrası sekonder enfeksiyon riskinde artıştan söz edilmektedir (1,5-7). Hastanemiz 3. basamak yoğun bakım ünitesinde COVID-19 pnömonisi tanısı ile takip edilen 10 hastaya tosilizumab tedavisi uygulanmış olup bu olgu serisinde deneyimlerimizin paylaşılması amaçlanmıştır.

## Olgu Sunumu

Olgu serimizde hastanemiz 3. basamak yoğun bakım ünitesinde yatan COVID-19 tanısı alan ve tedavisinde tosilizumab uygulanmış hastaların dosyaları incelendi. Hastaların yaş (yıl), akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirmesi 2 (APACHE 2) skoru, tahmini mortalite yüzdesi (%), sıralı organ yetmezliği değerlendirmesi (SOFA) skoru patolojik tanıları gibi demografik verileri, yoğun bakım yatış süresi boyunca laboratuvar değerleri, polimeraz zincirleme reaksiyonu (PCR) pozitifliği, tomografi bulguları, kültür antibiyogram verileri, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım yatış süresi kayıt altına alındı.

## Bulgular

Olgularımızın yaş ortalaması 62'dir (minimum 47 maksimum 71) ve hepsi erkektir. On olgumuzun yaş,

**Tablo 1. Olguların yaş, komorbiditeleri, SOFA ve APACHE 2 skorları, mekanik ventilatörde kalma süreleri, yoğun bakım süreleri, PCR pozitifliği, SARS CoV-2 pnömonisine özgü akciğer tomografisi bulguları varlığı ve sağkalm**

Olgu no	Yaş	Komorbidite	SOFA skoru	APACHE 2/ Mortalite %	MV süresi	YB süresi	PCR	Toraks BT	Sonuç
1	69	Yok	5	37 (%86,8)	23	23	Negatif	Pozitif	Exitus
2*	47	Astım	4	20 (%35,5)	80	80	Pozitif	Pozitif	YB
3	66	DM, Tüberküloz	11	33 (%78,6)	21	21	Pozitif	Pozitif	Exitus
4	69	Yok	8	12 (%14,6)	45	45	Pozitif	Pozitif	Exitus
5*	67	KAH HT Aort anevrizması	12	37 (%86,8)	18	18	Negatif	Pozitif	Exitus
6	57	KBH HT DM	8	28 (%63,9)	0	23	Pozitif	Pozitif	Taburcu
7*	69	HT DM	12	40 (%91,1)	10	10	Pozitif	Pozitif	Exitus
8	66	HT KBY KOLON CA	7	28 (%63,9)	18	18	Pozitif	Pozitif	Exitus
9	40	HT	2	12 (%14,6)	0	15	Pozitif	Pozitif	Taburcu
10*	71	HT KAH CABG	5	33 (%78,6)	6	6	Pozitif	Pozitif	Exitus

\*: Fungal üremesi olan olgular işaretlenmiştir. DM: Diabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, HT: Hipertansiyon, KBH: Kronik böbrek hasarı, CABG: Koroner arter bypass grefti, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, SOFA: Sıralı organ yetmezliği değerlendirmesi, APACHE 2: Akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirmesi, MV: , BT: Bilgisayarlı tomografi. YB: Yoğun bakım yatışı devam etmektedir

komorbiditeleri, SOFA ve APACHE-2 skorları, mekanik ventilatörde kalma süreleri, yoğun bakım yatış süreleri, PCR pozitifliği, SARS-CoV-2 pnömonisine özgü akciğer tomografisi bulguları ve sağkalım ile ilgili verileri Tablo 1’de verilmiştir.

Olguların yoğun bakıma kabul edildiğinde SOFA skoru [ortalama  $\pm$  standart sapma (SS) değeri]  $7,4\pm 3,47$ , APACHE-2 skoru ise  $28\pm 10,17$ ’dir. Sekiz olgumuzda en az bir adet komorbidite bulunmaktadır. En sık hipertansiyon (%60), ikinci sırada diabetes mellitus (%30) ve koroner arter hastalığının (%20) eşlik ettiği görülmektedir. Yoğun bakıma yatış günü, 24 saat sonra ve tedavi sonunda alınan SARS COV-2 PCR örneklerinde pozitiflik oranı %80’dir. Tomografi bulguları incelendiğinde tüm hastalarda bilateral periferik yerleşimli buzlu cam alanları varlığı dikkat çekmektedir. Sekiz olgu invaziv mekanik ventilatör desteğinde ve 2 olgu ise spontan solunumda oksijen desteğinde takip edilmiştir. Mekanik ventilatör süresi ortalama  $\pm$  SS değeri  $22,1\pm 24,25$  ve yoğun bakımda izlem süresi  $25,9\pm 21,66$ ’dir. İnvaziv mekanik ventilatör desteği ihtiyacı olmayan 2 olgumuz 14 gün tedavi ve izolasyon süreci sonrasında eve taburcu edilmiş ve bir olgunun ise yoğun bakımda yatışı devam etmiştir. On olgudan 9’unun kültüründe üreme saptanmış, yoğun bakımdan taburcu edilen 1 olgumuzda herhangi bir üreme

olmamıştır (Tablo 2). Yedi olguda enfeksiyon tablosu mortal seyretmiştir.

Pandemi başlangıcından günümüze kadar literatür verileri incelendiğinde, ağır seyirli COVID-19 olgularında sitokin fırtınası geliştiği gösterilmiştir. Sekonder hemofagositik lenfositik lenfositik (sHLH), MAS gibi isimlendirmeleri olan bu hiperenflamasyon durumu, fulminan ve fatal hipersitokineminin eşlik ettiği çoklu organ yetmezliğiyle seyreden acil bir durumdur. Dolayısıyla erken tanınması ve tedavi edilmesi mortalitenin azaltılması açısından önemlidir. Çoğunlukla sHLH, viral enfeksiyonlar tarafından tetiklenir ve septik olguların %3,7-4,3’ünde görülmektedir (4). Ateş yüksekliği, sitopeniler, hiperferritinemi, pulmoner infiltrasyonlar hastaların %50’sine yakınında ortak bulgulardır (7). Olgularımızın başvuru sırasında %19 ateş, %33,3 öksürük ve %47,6’sında dispne şikayeti bulunmaktaydı. Bir meta-analiz çalışmasında vakaların ortak akciğer tomografisi bulgularının %80 buzlu cam opasiteleri, %57,3 üç lobtan fazla tutulum varlığı ve %25,9 fibröz bantlar olduğu gösterilmiştir (8). Akciğer tomografisi görüntülerinde COVID-19 pnömonisine özgü olarak kabul edilen periferik yerleşimli buzlu cam imajları tüm hastalarımızda bulunmakla birlikte 2 hastamızda PCR sonucunun negatif olduğu görülmüştür ancak klinik, laboratuvar ve tomografi bulguları birarada değerlendirildiğinde COVID-19 pnömonisi tanısı konulmuştur.

**Tablo 2. Tosilizumab sonrası hastaların mikrobiyolojik kültür sonuçları**

Olgu O	Üreme günü	Kültür	Bakteriyel etken	Fungal etken
1	23. gün	Derin trakeal aspirat	<i>Enterobacter Aerogenes + Echerichia Coli</i>	Yok
2	28. gün	Derin trakeal aspirat	<i>Enterococcus Faecalis</i>	<i>Candida Albicans</i>
3	3. gün	Derin trakeal aspirat	<i>Stenotrophomonas Maltophilia</i>	Yok
4	13. gün	Derin trakeal aspirat	<i>Serratia Marcescens</i>	Yok
5	7. gün	Derin trakeal aspirat + Periferik kan	<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	<i>Candida Parapsilozis</i>
6	1. gün	Periferik kan	<i>Staphylococcus Haemolyticus</i>	Yok
7	4. gün	İdrar	Yok	<i>Candida Albicans</i>
8	11.gün	Derin trakeal aspirat	<i>Acinetobacter Baumanni/Calcoaceticus</i>	Yok
9	Yok	Yok	Yok	Yok
10	1. gün	Derin trakeal aspirat	<i>Pseudomonas Aerruginosa</i>	<i>Candida Albicans</i>

**Tablo 3. Beyaz küre, lenfosit sayısı, C-reaktif proteinin tosilizumab öncesi ve tedavi sonrası 1., 5. ve 10. güne ait değerleri**

Ortalama/en yüksek-en düşük değer	Tedavi öncesi	1.gün	5.gün	10.gün
Beyaz küre sayısı $\mu$ L	10743/27700-2890	7512/14450-3500	10687/23980-5020	10726,67/19390-4900
Lenfosit sayısı $\mu$ L	924/1280-580	686/1990-300	876/2046-360	1082,22/1950-680
CRP mg/dL	147,72/289-7,82	258,882/299-69,44	27/49,84-2,46	48,93/74,5-0,2
CRP: C-reaktif protein				

IL-6 sitokin ağının önemli bir üyesidir ve akut enflamasyonda anahtar rol oynar. Bir IL-6 monoklonal antikor blokörü olan tosilizumab, RA ve kimerik antijen reseptör T-hücre tedavisine bağlı gelişen sitokin salınım sendromunda 2008'de Japonya, 2009'da Avrupa ve 2010'da Amerika'da kullanım onayı almıştır. Tosilizumabın etkisi ayrıca sepsis, Graft-Versus-Host Hastalığı ve MAS gibi aşırı sitokin salınımı ile ilişkili durumlarda da gösterilmiştir. Günümüzde pandemi sürecinde bu verilerin ışığında tosilizumab, COVID-19 tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Yirmi bir COVID-19 hastasını içeren bir olgu serisinde, tosilizumab uygulamasının respiratuar fonksiyonları iyileştirdiği, CRP düzeyleri ile ateşi azalttığı bildirilmiştir (3,9). Orta ve ağır 15 COVID-19 hastasını içeren başka bir çalışmada, tosilizumab IL-6 düzeylerini azaltmada başarılı bulunmuştur (10). P. Toniati ve ark. 100 hastayı içeren çalışmalarında, hastaların 1/3'ünde klinik düzelmeye birlikte IL-6 düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (11). Günümüzde tosilizumab ile ilgili birçok klinik araştırma devam etmektedir ve çalışmaların uzun dönem takip ve değerlendirmeleri henüz yayınlanmamıştır. Olgu sayısı azlığı ve kontrol grubunun olmaması günümüze kadar yayınlanan çalışmaların kısıtlılıkları olarak dikkat çekmektedir. Tosilizumab 4 mg/kg veya 8 mg/kg dozunda (400 mg ya da 800 mg IV olarak) uygulanabilir (2). Gebelik, nötropeni (<500/mm<sup>3</sup>), ciddi enfeksiyon, karaciğer enzim yüksekliği, allerji, hipersensitivite varlığında kullanılmaması gerektiği vurgulanmaktadır (9,12). Olgularımıza öncelikle hidroklorakın ve favipiravir tedavisi uygulanmış; izleminde beyaz kan hücre sayısı, nötrofil sayısı, CRP ve prokalsitonin değerleri göz önünde bulundurularak tosilizumab tedavisine uygunluklarına karar verilmiştir. Tedaviye yanıt alınan hastalarda klinik olarak iyileşme hipoksi, solunum yetmezliği, şok ve çoklu organ yetmezliği bulgularının ve enflamasyon belirteçlerinin (ateş, lökosit, CRP, ferritin, vb.) düzelmesine bakılarak değerlendirilmiştir.

Sağlık Bakanlığı tarafından pandemi hastanesi olarak belirlenen hastanemizde COVID-19 pandemisi sürecinde 26 Mart -1 Temmuz 2020 tarihleri arasında 3. basamak yoğun bakım ünitemizde takip edilen 10 hastaya tosilizumab tedavisi uygulanmıştır. Olguların yoğun bakıma kabul edildiğinde SOFA skoru (ortalama  $\pm$  SS değeri) 7,4 $\pm$ 3,47, APACHE 2 skoru ise 28 $\pm$ 10,17'dir. Hastaların tümünde akciğer tomografisinde COVID-19 pnömonisine özgü bulgular bulunmaktadır ve 8 olguda PCR pozitifliği eşlik etmektedir. Literatürde tosilizumabın 8 mg/kg dozunda kullanıldığında RA'lı hastalarda enfeksiyon gelişimi ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır (5,7,13). Olgularımızın 9'unda tedavi sonrası

ateş yüksekliği ve enfeksiyon şüphesi nedeniyle alınan kültürlerinde bakteriyel ve/veya fungal üreme saptanmıştır, yoğun bakımdan taburcu edilen 1 olgumuzda herhangi bir üreme olmamıştır. 7 olguda enfeksiyon tablosu mortal seyretmiş, 2 olgu taburcu edilmiş ve 1 olgunun ise tedavisine yoğun bakımda devam edilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada ciddi COVID-19 pnömonisi tanısıyla tosilizumab uygulanan 43 hastanın 3'ünde kandidemi saptanmış ve tosilizumab son dozu ile kandidemi teşhisi arasındaki ortalama süre 13 gün olarak bulunmuştur (1). Bizim olgularımızda tosilizumab verilmesi sonrasında enfeksiyon gelişimi arasında geçen süre ortalama 9,1 (min: 1, maks: 28) gündür. Fungal enfeksiyon tanısı alan 4 olgunun birinde hem periferik kan kültürü hem de derin trakeal aspirat kültüründe; bir olguda derin trakeal aspirat kültüründe ve bir olguda ise idrar kültüründe *Candida albicans/parapsylosis* üremesi tespit edilmiştir. Yoğun bakım ünitemizde standartlara uygun hepafiltre kullanılmakta ve yapılan girişimler enfeksiyon kontrol önlemleri alınarak yapılmaktadır. Literatürde en sık akciğer ve solunum yolu enfeksiyonu, ikinci sırada deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, üçüncü sırada ise ürogenital sistem ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları geliştiği bildirilmiştir (5,13). Kültür pozitifliğinin tosilizumab tedavisi sonrasında hangi gün olduğu, alınan kültürün yeri ve saptanan etkenler Tablo 2'de verilmiştir. Çalışmalarda COVID-19 olgularında en sık izole edilen bakteriler, *Acinetobacter baumannii* ve *Klebsiella pneumoniae*'dir. Diğer mikroorganizmaların *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus şavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* ve *Candida glabrata* olduğu bildirilmiştir (8,14).

Proenflamatuvar sitokin IL-6 eksikliği bulunan farelerle yapılan bir çalışmada, IL-6 pozitif olanlarla kıyaslandığında, sistemik kandida enfeksiyonuna yatkınlık artışı, sağkalım oranlarında azalma ve fungal yükte artış görülmüştür (6). Hastanemiz laboratuvarında IL-6 düzeyi bakılamamaktadır ancak, COVID-19 takibinde Sağlık Bakanlığı Tanı ve Tedavi Rehberi 'nde belirtilen diğer belirteçlere (D Dimer, ferritin, CRP vb) bakılarak sitokin fırtınası tanısı konmuş ve takibi yapılmıştır. Hastaneden taburcu olan 2 olguda tosilizumab tedavisi sonrasında hızlı bir klinik iyileşme görülmüştür. Bu iki olgunun ortak özelliğinin diğer olgulardan daha genç olmaları ve eşlik eden komorbiditelerinin az sayıda olmasıdır (Tablo 1). Yapılan çalışmalar göstermektedir ki, laboratuvar testleri COVID-19 hastalarında hastalığın iyileşme oranları, şiddeti, mortalitesi ve tedavinin takibi açısından çok önemlidir. COVID-19 olan hastalarda özellikle lenfopeni ve trombositopeni, D-dimer,

CRP, prokalsitonin değerlerindeki artışlar gerek enfeksiyonun şiddeti gerekse prognoz açısından takip edilmesi gereken belirteçler olarak öne çıkmaktadır (11). Olgularımızın beyaz küre sayısı, lenfosit sayısı ve CRP değerlerinin ortalama, en yüksek ve en düşük değerlerine Tablo 3'te yer verilmiştir. Beyaz küre sayısında 1. günde azalma, lenfosit sayısında 10. günde artış ve CRP de 5. günden itibaren azalmanın olduğu dikkat çekicidir. Pandemi sürecinde kısıtlı deneyimlerimize rağmen hastanemiz 3. basamak yoğun bakım ünitesinde COVID-19 tanısı ile tedavi gören 10 hastada tosilizumab kullanılmıştır. Bazı yayınlarda özellikle romatizmal hastalıklarda uzun süreli kullanımda tosilizumaba bağlı bakteriyel, fungal enfeksiyon eğilimi gösterilmiştir. Olgularımızın 8'inde bakteriyel enfeksiyon; 4 olguda ise periferik kan, derin trakeal aspirat ve idrar kültüründe fungal enfeksiyon tespit edilmiştir. COVID-19 enfeksiyonu ile ilgili kesin bir yargıya varmak güçtür, tedavi algoritmaları yapılan çalışmaların sonuçlarına göre güncellenmektedir ve halen devam eden birçok çalışma bulunmaktadır. COVID-19 hastalarında uzun dönem sonuçları ve yan etkileri ile ilgili yeterli veri olmaması

nedeniyle özellikle tosilizumab kullanımı sonrasında sekonder enfeksiyon gelişimi açısından dikkatli olunması gerektiğini düşünmekteyiz.

### **Etik**

**Hasta Onayı:** Hasta yoğun bakım ünitesine yattığı esnada hastanın birinci derece yakınından bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

### **Yazarlık Katkıları**

Cerrahi ve Medikal Uygulama: B.Y., Konsept: B.Y., B.E.S., F.S., M.G., L.Ç.O, Dizayn: B.Y, B.E.S, L.Ç.O, Veri Toplama veya İşleme: B.Y., B.E.S., M.G., F.S., Analiz veya Yorumlama: B.Y., B.E.S., M.G., L.Ç.O., F.S., Literatür Arama: B.Y., B.E.S., Yazan: B.Y., B.E.S., M.G.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. S. Antinori, C. Bonazzetti, G. Gubertini, et al., Tocilizumab for cytokine storm syndrome in COVID-19 pneumonia: an increased risk for candidemia?, *Autoimmunity Reviews* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102564>
2. Türkiye Sağlık Bakanlığı COVID-19 Tanı ve Tedavi Rehberi 1 Haziran 2020.
3. C. Zhang, Z. Wu, J.-W. Li, H. Zhao, G.-Q. Wang The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist tocilizumab may be the key to reduce the mortality *Int J Antimicrob Agents* (2020), 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
4. P. Mehta, McAuley DF, M. Brown, et al. COVID-19. consider cytokine storm syndromes and immunosuppression *Lancet* (2020), 10.1016/S0140-6736(20)30628-0 [March 13]
5. J. Morel, A. Constatin, G. Baron, et al. Risk factors of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in the French Registry *Regate Rheumatology* 2017;56:1746-1754 doi:10.1093/rheumatology/kex238 Advance Access publication 14 July 2017
6. F. H.J. Vand Enckevort, M.G. Netea, A.R.M. Hermus, et al. Increased susceptibility to systemic candidiasis in interleukin-6 deficient mice. *Med Mycol* 1999;37:419-26.
7. L. Campbell, C. Chen, S.S. Bhagat, R.A. Parker, A.J.K. Ostor Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials *Rheumatology*, 50 (2011), pp. 552-62.
8. 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 Feb 24. Pii:S2213-2600(20)30079-5.
9. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19?. *Journal of Translational Med* 2020;18:1-5.
10. Luo P, Liu Y, Qiu L, et al. (2020). Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *Journal of Med Vir.* DOI:10.1002/jmv.25801.
11. Toniattia P, Pivab S, Cattalinid M. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmunity Reviews* 19 (2020) 102568. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102568>
12. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(7):CD008331.)
13. M.H. Schiff, J.M. Kremer, A. Jahreis, et al. Integrated safety in tocilizumab clinical trials *Arthritis Res Ther*, 13 (2011), p. R141)
14. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13.