

### ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR/ORIGINAL RESEARCHES

*Standart Protokol ile Tedavi Edilen COVID-19 Pnömonisi Hastaları: Beş Yoğun Bakım Ünitesinin Gözlemsel Sonuçları*  
*Patients with COVID-19 Pneumonia Treated with the Standard Protocol: Observational Results of Five Intensive Care Units*  
Hande Simten Demirel Kaya, Orkhan Mammadov, Lerzan Dogan, Zeynep Tuğçe Sarıkaya, İlkay Kısa Özdemir, Sevdinaz Rasimoğlu, Ararso Kadir Jima, Aylin İlksöz, Duygu Emine Güdük, Emir Kılıç, Seher İrem Kiran, Merve Şeker, Rehile Zengin, Ayşe Sesin Kocagöz, Mustafa Şener Yıldırım, Şaban Selçuk Dinçer, Fatma Elif Gülek, İbrahim Dikmen, Filiz Tüzüner, Murathan Yazıcı, Serkan Ünsal, Taner Ljama, İsmail Demirel, Işıl Köylüoğlu, Aykut Aynıldız, Işıl Kesimci, Şahika Bolsoy Deveci, Canan Akıncı, Vildan Ersöz, Meltem Eren, Nilüfer Çeltik, Ahmet Ali, İbrahim Özkan Akıncı; İstanbul Türkiye **1**

*COVID-19 Hastalarında Cinsiyetin Enflamatuvar Belirteçlere Etkisi*  
*Effect of Gender on The Inflammatory Markers in COVID-19 Patients*  
Özlem Polat, İlkay Anaklı, Gülçin Hilal Alay, Emre Çelikkoy, Verda Tuna, Günseli Orhun, Mehmet Kılıç, Mutlu Mercan, Figen Esen, Arif Atahan Çağatay, Perihan Ergin Özcan; İstanbul Türkiye **14**

*COVID-19 Salgını için Türkiye’de Nisan Ayı Sonuna Kadar İhtiyaç Duyulan Yoğun Bakım Yatak Sayısı ve Hastane Kapasitesinin Dolaylı Tahmini*  
*Indirect Forecasting of the Number of Intensive Care Beds and Hospital Capacity for the COVID-19 Outbreak in Turkey Until the End of April*  
Handan Ankaralı, Seyit Ankaralı; İstanbul, Türkiye **22**

*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*  
Abdullah Özdemir, Başar Erdivanlı, Asiye Özdemir, Hızır Kazdal, Leyla Kazancıoğlu, Tolga Koyuncu, Ayşe Hızal, Tahir Ersöz; Rize Türkiye **31**

*Kritik COVID-19 Hastalarında İL-6 Düzeyleri ve Diğer Enflamatuvar Parametreler ile Akciğer Bilgisayarlı Tomografi Tutulum Skorları Arasında Korelasyon Var mıdır?*  
*Do IL-6 Levels and Other Inflammatory Parameters Correlate with the Lung Computed Tomography Involvement Scores in Critical COVID-19 Patients?*  
Abdulhalim Karayel, Asu Özgültekin, Buket Yağcı, Ahmet Sari, Yelda Balık, Sebahat Aksaray, Osman Ekinci; İstanbul, Türkiye **39**

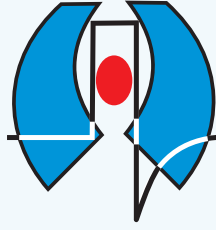
### OLGU SUNUMLARI/CASE REPORTS

*Spontaneous Hemopneumothorax During the Course of COVID-19 Pneumonia*  
*COVID-19 Pnömonisinde Görülen Spontan Hemopneumotoraks*  
Ayşe Vahapoğlu, Bektaş Akpolat, Zuhai Çavuş, Döndü Genç Moralar, Aygen Türkmen; İstanbul, Türkiye **46**

*COVID-19 ve Uyanık Pron Pozisyon*  
*COVID-19 and Awake Prone Position*  
Fisun Özbilen, Ali Aydın Altunkan; Mersin Türkiye **50**

*Yoğun Bakımda COVID-19 Seyrinde Makrofaj Aktivasyon Sendromu Gelişen Olgu: Olgu Sunumu*  
*Macrophage Activation Syndrome in COVID-19 Intensive Care: A Case Report*  
Tümay Çakır, Canan Gürsoy, Nuray Topçuoğlu; Muğla Türkiye **57**

*Yoğun Bakımda COVID-19 Pnömonili Hastalarda Tosilizumab Kullanımı: Olgu Serisi*  
*COVID-19 Pneumonia Patients Using Tocilizumab In Intensive Care Unit: Case Series*  
Berna Yılmaz, Büşra Ergut Sezer, Mustafa Günkaya, Lütü Çağatay Onar, Fatih Sivri, Tekirdağ Türkiye **61**



**Editör / Editor**

**Perihan Ergin Özcan**

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon  
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: pergin@istanbul.edu.tr

ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7986-4984

**Yardımcı Editör / Associate Editor**

**Ozan Akça**

University of Louisville

E-posta: ozan.akca@louisville.edu

**Murat Gündüz**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,  
İstanbul, Türkiye

E-posta: hmuratgunduz@gmail.com

**Murat Yılmaz**

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,  
İstanbul, Türkiye

E-posta: muryigit@yahoo.com

**Yazışma Adresi / Correspondence Address**

**Türk Yoğun Bakım Derneği**

İnönü Cad., Işık Apt., No: 53 Kat: 4 Gümüşsuyu, 34437 Taksim, İstanbul,  
Türkiye

Tel.: +90 212 292 92 70 Faks: +90 212 292 92 71

E-posta: dergi@yogunbakim.org.tr - info@yogunbakim.org.tr

URL: http://www.yogunbakimderg.com

**Yayın Kurulu / Editorial Board**

**Gökhan Aygün**

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
İstanbul, Türkiye

**Agop Çıtak**

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, İstanbul Türkiye

**Antonio Esquinas**

Mesguer Hastanesi Morales, Yoğun Bakım Ünitesi, Murcia, İspanya

**Can İnce**

Akademik Tıp Merkezi, Translasyonel Fizyoloji Anabilim Dalı, Amsterdam,  
Hollanda

**Ferda Kahveci**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,  
Bursa, Türkiye

**Zühal Karakurt**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

**Joseph Kesecioğlu**

Utrecht Üniversitesi Tıp Merkezi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü,  
Utrecht, Hollanda

**Zsolt Molnar**

Szeged Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,  
Szeged, Macaristan

**Birgül Büyükkıdan Yelken**

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon  
Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

©Her hakkı saklıdır. Bu dergide yer alan yazı, makale, fotoğraf ve illüstrasyonların elektronik ortamlarda dahil olmak üzere kullanma ve çoğaltılma hakları Türk Yoğun Bakım Dergisi'ne aittir. Yazılı ön izin olmaksızın materyallerin tamamının ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Dergi Basım Meslek İlkeleri'ne uymaktadır.

©All rights are reserved. Rights to the use and reproduction, including in the electronic media, of all communications, papers, photographs and illustrations appearing in this journal belong to the Turkish Journal of Intensive Care. Reproduction without prior written permission of part or all of any material is forbidden. The journal complies with the Professional Principles of the Press.



**Galenos Yayınevi Kurucusu ve Sahibi/  
Galenos Publishing House Owner and Publisher**  
Derya Mor  
Erkan Mor

**Genel Yayın Koordinatörü/Publication Coordinator**  
Burak Sever

**Web Koordinatörleri/Web Coordinators**  
Turgay Akpınar  
Fuat Hocalar

**Dijital Pazarlama Uzmanı/ Digital Marketing  
Specialist**  
Seher Altundemir

**Grafik Departmanı/Graphics Department**  
Ayda Alaca  
Çiğdem Birinci  
Gülşah Özgül

**Proje Koordinatörleri/Project Coordinators**

Duygu Yıldırım  
Gamze Aksoy  
Gülay Akın  
Hatice Sever  
Melike Eren  
Özlem Çelik  
Pınar Akpınar  
Rabia Palazoğlu  
Salih Tuğçe Evin

**Araştırma&Geliştirme/Research&Development**  
Mevlûde Özlem Küçüçük  
Mert Can Köse

**Finans Koordinatörü/Finance Coordinator**  
Sevinç Çakmak

**Yayınevi İletişim/Publisher Contact**

**Adres/Address:** Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1  
34093 İstanbul, Türkiye

**Telefon/Phone:** +90 (212) 621 99 25

**Faks/Fax:** +90 (212) 621 99 27

**E-posta/E-mail:** info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

**Web:** www.galenos.com.tr

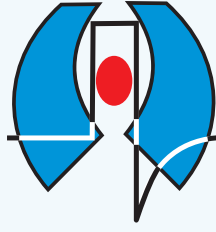
**Yayıncı Sertifika No/Publisher Certificate Number:** 14521

**Online Yayınlanma Tarihi/Online Printing Date:** Ekim 2020/October 2020

**E-ISSN:** 2602-2974

Üç ayda bir yayımlanan süreli yayındır.

International scientific journal published quarterly.



## AMAÇ VE KAPSAM

Türk Yoğun Bakım Dergisi (eski adı Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi ISSN: 2146-6416), Türk Yoğun Bakım Derneği'nin süreli yayın organı olup yoğun bakım içerikli, yayın dili Türkçe ve İngilizce olan, bağımsız ve önyargısız hakemlik ilkelerine dayanan ulusal, periyodik bir dergidir. Türk Yoğun Bakım Dergisi Mart, Haziran, Eylül, Aralık aylarında olmak üzere yılda dört sayı çıkar. Ayrıca yılda bir kez özel sayı yayınlanır.

Türk Yoğun Bakım Dergisi'nin hedefi nitelikli, sürekli ve yoğun bakım konusunda özgün bir periyodik olarak klinik ve bilimsel açıdan en üst düzeyde derlemeler, olgu sunumları ve araştırmalar yayınlamaktır. Dergi, yoğun bakım alanı ile ilgili olan hekimler, anesteziistler, cerrahlar, pediatristler ve bu alanla ilgili diğer uzmanlara yöneliktir.

Türk Yoğun Bakım Dergisi, **Emerging Sources Citation Index (ESCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), ProQuest Health & Medical Complete, EBSCO Database, British Library, Index Copernicus, Tübitak/ Ulakbim, Türk Tıp Dizini, Türkiye Atıf Dizini, Hinari, GOALI, ARDI, OARE, J-Gate, IdealOnline, ROOT INDEXING** ve **Türk Medline'da** indekslenmektedir.

### Açık Erişim Politikası

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/kurallari> esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmelidir.

### Abone İşlemleri

Türk Yoğun Bakım Dergisi, Türk Yoğun Bakım Derneği'ne üye olan ve tüm ilgili öğretim elemanlarına ücretsiz olarak dağıtılmaktadır. Derginin tüm sayılarına ücretsiz olarak [www.yogunbakim.org.tr](http://www.yogunbakim.org.tr) adresinden tam metin ulaşılabilir. Dergiye abone olmak isteyen kişiler Türk Yoğun Bakım Derneği'ne başvurmalıdır.

Adres: İnönü Cad. Işık Apt. No: 53 Kat: 4, 34437 İstanbul, Türkiye

Tel. : +90 212 292 92 70

Faks : +90 212 292 92 71

Web sayfası: [www.yogunbakim.org.tr](http://www.yogunbakim.org.tr)

E-posta: [dergi@yogunbakim.org.tr](mailto:dergi@yogunbakim.org.tr) - [info@yogunbakim.org.tr](mailto:info@yogunbakim.org.tr)

### Baskı İzinleri

CC BY-NC-ND lisansı altında yayınlanan materyalin ticari amaçlı kullanım (satış vb.) için telif hakkı sahibi ve yazar haklarının korunması için izin gereklidir. Baskı izinleri için başvurular Editör ofisine yapılmalıdır.

Editör: Prof. Dr. Perihan Ergin Özcan

Adres: İnönü Cad. Işık Apt. No: 53 Kat: 4, 34437 İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 292 92 70

Faks: +90 212 292 92 71

Web sayfası: [www.yogunbakimderg.com](http://www.yogunbakimderg.com)

E-posta: [dergi@yogunbakim.org.tr](mailto:dergi@yogunbakim.org.tr) - [info@yogunbakim.org.tr](mailto:info@yogunbakim.org.tr)

### Reklam

Reklam ile ilgili başvurular Türk Yoğun Bakım Derneği'ne yapılmalıdır.

Adres: İnönü Cad. Işık Apt. No: 53 Kat: 4, 34437 İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 292 92 70

Faks: +90 212 292 92 71

Web sayfası: [www.yogunbakimderg.com](http://www.yogunbakimderg.com)

E-posta: [dergi@yogunbakim.org.tr](mailto:dergi@yogunbakim.org.tr) - [info@yogunbakim.org.tr](mailto:info@yogunbakim.org.tr)

### Yayınevi Yazışma Adresi

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1 34093 İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 621 99 25

Faks: +90 212 621 99 27

E-posta: [info@galenos.com.tr](mailto:info@galenos.com.tr)

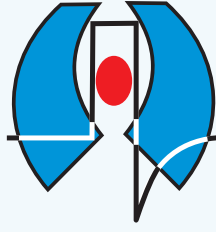
Web sayfası: [www.galenos.com.tr](http://www.galenos.com.tr)

### Yazarlara Bilgi

Yazarlara Bilgi dergi sayfalarında ve [www.yogunbakimderg.com](http://www.yogunbakimderg.com) web sayfasında yayınlanmaktadır.

### Materyal Sorumluluk Reddi

Türk Yoğun Bakım Dergisi'nde yayınlanan tüm yazılarda görüş ve raporlar yazar(lar)ın görüşüdür ve Editör, Editörler Kurulu ya da yayıncının görüşü değildir; Editör, Editörler Kurulu ve yayıncı bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir.



## **AIMS AND SCOPE**

Turkish Journal of Intensive Care (formerly called Journal of the Turkish Society of Intensive Care ISSN: 2146-6416) is the periodical of the "Turkish Society of Intensive Care" and it covers subjects on intensive care, being published in Turkish and English languages, and is an independent national periodical based on unprejudiced peer-review principles. Turkish Journal of Intensive Care is regularly published four times a year; in March, June, September and December. In addition, an annual special issue is published.

The aim of the Turkish Journal of Intensive Care is to publish original periodic research papers of highest scientific and clinical value on intensive care, reviews, case reports. It is directed towards those interested in intensive care, physicians, anesthesiologists, surgeons, pediatricians, and any other specialists concerned with these fields.

Turkish Journal of Intensive Care is indexed in **Emerging Sources Citation Index (ESCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), ProQuest Health & Medical Complete, EBSCO Database, British Library, Index Copernicus, Tübitak/Ulakbim Turkish Medical Database, Türkiye Citation Index, Hinari, GOALI, ARDI, OARE, J-Gate, IdealOnline, ROOT INDEXING** and **Turk Medline**.

### **Open Access Policy**

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Open Access Policy is based on rules of Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/>. By "open access" to [peer-reviewed research literature], we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

### **Subscription**

The Turkish Journal of Intensive Care is sent free of charge to the subscribers and to relevant academic members. All published volumes in full text can be reached free of charge through the web site [www.yogunbakim.org.tr](http://www.yogunbakim.org.tr). Requests for subscription should be addressed to Turkish Society of Intensive Care.

Address: İnönü Cad. Işık Apt. No: 53 Kat: 4, 34437 İstanbul, Turkey

Phone : +90 212 292 92 70

Fax : +90 212 292 92 71

Web page: [www.yogunbakim.org.tr](http://www.yogunbakim.org.tr)

E-mail: [dergi@yogunbakim.org.tr](mailto:dergi@yogunbakim.org.tr) - [info@yogunbakim.org.tr](mailto:info@yogunbakim.org.tr)

### **Print Permissions**

Permission, required for use any published under CC BY-NC-ND license with commercial purposes (selling, etc.) to protect copyright owner and author rights, may be obtained from the Editorial Office.

Editor: Prof. Dr. Perihan Ergin Özcan

Address: İnönü Cad. Işık Apt. No: 53 Kat: 4, 34437 İstanbul, Turkey

Phone: +90 212 292 92 70

Fax: +90 212 292 92 71

Web page: [www.yogunbakimderg.com](http://www.yogunbakimderg.com)

E-mail: [dergi@yogunbakim.org.tr](mailto:dergi@yogunbakim.org.tr) - [info@yogunbakim.org.tr](mailto:info@yogunbakim.org.tr)

### **Advertisement**

Applications for advertisement should be addressed to Turkish Society of Intensive Care.

Address: İnönü Cad. Işık Apt. No: 53 Kat: 4, 34437 İstanbul, Turkey

Phone: +90 212 292 92 70

Fax: +90 212 292 92 71

Web page: [www.yogunbakimderg.com](http://www.yogunbakimderg.com)

E-mail: [dergi@yogunbakim.org.tr](mailto:dergi@yogunbakim.org.tr) - [info@yogunbakim.org.tr](mailto:info@yogunbakim.org.tr)

### **Publisher Corresponding Address**

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1 34093 İstanbul, Turkey

Phone: +90 212 621 99 25

Fax: +90 212 621 99 27

Web page: [www.galenos.com.tr](http://www.galenos.com.tr)

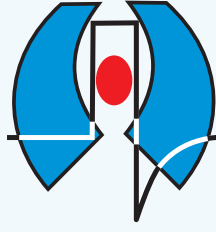
E-mail: [info@galenos.com.tr](mailto:info@galenos.com.tr)

### **Instructions to Authors**

Instructions to authors are published in the journal and on the web page [www.yogunbakimderg.com](http://www.yogunbakimderg.com).

### **Material Disclaimer**

The author(s) is (are) responsible from the articles published in the Turkish Journal of Intensive Care. The editor, editorial board and publisher do not accept any responsibility for the articles.



## YAZARLARA BİLGİ

Türk Yoğun Bakım Dergisi, Türk Yoğun Bakım Derneği'nin yayın organıdır. Dergi dört ayda bir (Nisan, Ağustos, Aralık) yayınlanan bağımsız, uluslararası hakemli bir dergidir.

Türk Yoğun Bakım Dergisi'ne gönderilen yazılar çift-kör hakemliğe tabi tutulur. Dergi Türkçe ve İngilizce dillerinde makaleler yayınlar.

Türk Yoğun Bakım Dergisi'nin kısa adı "Turk J Intensive Care"dir. Kaynaklarda kullanılırken bu şekilde belirtilmelidir.

Yoğun bakım alanına ilişkin özgün deneysel ve klinik araştırmaları, olgu sunumlarını, yayın kurulu kararı ile istenmiş derlemeleri, editöryal yorumları, editöre mektupları ve ulusal yoğun bakım kongrelerinde sunulan bildiri özetlerini yayımlar. Dergide yayınlanacak yazıların seçimine temel teşkil eden hakem heyeti, dergide belirtilen danışmanlar ve gerekirse yurt içi/dışı otörler arasında seçilir.

Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu temel alınmalıdır.

### Yazıların Gönderilmesi

Türk Yoğun Bakım Dergisi makale başvuru ücreti ve ya makale işlem ücreti uygulamamaktadır.

Yazılar sadece online olarak kabul edilmektedir. Yazarların makale gönderebilmesi için web sayfasına (<http://www.journalagent.com/tybdd/>) kayıt olup şifre almaları gereklidir. Bu sistem online yazı gönderilmesine ve değerlendirilmesine olanak tanımaktadır.

Makale gönderimi yapılrken sorumlu yazarın ORCID (Open Researcher and Contributor ID) numarası belirtilmelidir. <http://orcid.org> adresinden ücretsiz olarak kayıt oluşturulabilir.

Bu sistem ile toplanan makaleler International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), Index Medicus (Medline/PubMed) ve Ulakbim-Türk Tıp Dizini kurallarına uygun olarak sisteme alınmakta ve arşivlenmektedir.

Yayına kabul edilmeyen yazılar, sanatsal resimler hariç geriye yollanmaz.

Editör veya yardımcıları tarafından, etik kurul onayı alınması zorunluluğu olan klinik araştırmalarda onay belgesi (etik onay numarası ile birlikte), talep edilmektedir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur.

Yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermelidir. Daha önceki bilimsel toplantılarda 200 kelimeyi geçmeyen özet sunumlarının yayınları, durumu belirtilmek koşulu ile kabul edilebilir. Tüm

otörler bilimsel katkı ve sorumluluklarını bildiren toplu imza ile yayına katılmadıklarıdır.

Hastalar mahremiyet hakkına sahiptirler. Belirleyici bilgiler, hasta isimleri ve fotoğraflar, bilimsel olarak gerekli olmayan durumlarda ve hasta (ebeveyn veya koruyucu) tarafından yayınlanmasına yazılı olarak bilgilendirilmiş bir onay verilmediği sürece yayınlanmamalıdır.

Bu amaçla, bilgilendirilmiş onay, hastanın yayınlanacak belirli bir taslağı görmesini gerektirir. Eğer gerekli değilse hastanın belirleyici detayları yayınlanmayabilir. Tam bir gizliliği yakalamak oldukça zordur ancak eğer bir şüphe varsa, bilgilendirilmiş onay alınmalıdır. Örneğin, hasta fotoğraflarında göz bölgesini maskelemek, yetersiz bir gizlilik sağlanmasındır.

Yazarlar, takip edilen standartların, insan deneylerinden sorumlu komitenin (kurumsal ve ulusal) etik standartlarına ve 2013'de gözden geçirilmiş 1964 Helsinki Beyannamesine uygun olduğunu belirtmelidirler. Deney hayvanı ile olan çalışmalarda, yazarlar takip edilen standartların hayvan haklarına (laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanımı için rehber [www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) uygun olduğunu ve hayvan etik komitesinin onayını aldıklarını belirtmelidirler. Etik kurul onayı ve bilgilendirilmiş onam formu alındığı araştırmanın "Gereç ve Yöntem" bölümünde belirtilmelidir.

Yazıların bilimsel ve etik sorumlulukları yazarlara, telif hakkı ise Türk Yoğun Bakım Dergisi'ne aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Yazarlar, yayın haklarının devredildiğini belirten onay belgesini (Yayın Hakları Devir Formu) yazıları ile birlikte göndermelidirler. Bu belgenin tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergide gönderilmesi ile birlikte yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermiş, bilimsel katkı ve sorumluluklarını beyan etmiş sayılırlar.

### Makale Değerlendirmesi

Dergiye yayımlanmak üzere gönderilen tüm yazılar 'iThenticate' programı ile taranarak intihal kontrolünden geçmektedir. İntihal taraması sonucuna göre yazılar red ya da iade edilebilir.

Tüm yazılar, editör ve ilgili editör yardımcıları ile en az iki danışman hakem tarafından incelenir. Yazarlar, yayına kabul edilen yazılarda, metinde temel değişiklik yapmamak kaydı ile editör ve yardımcılarının düzeltme yapmalarını kabul etmiş olmalıdır.

Makalelerin formatı Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (<http://www.icmje.org/>) kurallarına göre düzenlenmelidir.

İncelemeye sunulan araştırmada olası bir bilimsel hata, etik ihlal şüphesi veya iddiasıyla karşılaşırsa, bu dergi verilen yazıyı destek kuruluşların veya diğer yetkililerin soruşturmasına sunma hakkını saklı tutar. Bu dergi sorunun düzgün biçimde takip edilmesi sorumluluğunu kabul eder ancak gerçek soruşturmayı veya hatalar hakkında karar verme yetkisini üstlenmez.

Yayın Politikası ve Makale Yazım Kuralları aşağıda belirtilen maddeler "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" (2016, <http://www.icmje.org/>) temel alınarak hazırlanmıştır.

Araştırma makalelerinin hazırlığı, sistematik derleme, meta-analizleri ve sunumu ise uluslararası kılavuzlara uygun olmalıdır.

Randomize çalışmalar için; CONSORT (Moher D, Schulz KF, Altman D, for the CONSORT Group. The CONSORT statement revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. JAMA 2001; 285:1987-91) (<http://www.consort-statement.org/>).

Sistematik derleme ve meta-analizlerin raporlamaları için; PRISMA (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 2009; 6(7): e1000097) (<http://www.prisma-statement.org/>).

Tanısal değerli çalışmalar için; STARD (Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al, for the STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. Ann Intern Med 2003;138:40-4) (<http://www.stard-statement.org/>).

Gözlemsel çalışmalar için; STROBE (<http://www.strobe-statement.org/>).

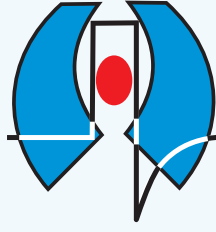
Meta-analizleri ve gözlemsel çalışmaların sistematik derlemeleri için; MOOSE [Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting "Meta-analysis of observational Studies in Epidemiology" (MOOSE) group. JAMA 2000; 283: 2008-12].

### YAZI ÇEŞİTLERİ

#### Özgün Araştırmalar

Yazının tümünün 5000 kelimedenden az olması gerekmektedir. İlk sayfa hariç tüm yazıların sağ üst köşelerinde sayfa numaraları bulunmalıdır. Yazıda, konunun anlaşılmasında gerekli olan sayıda ve içerikte tablo ve şekil bulunmalıdır.





## YAZARLARA BİLGİ

Başlık sayfası, kaynaklar, şekiller ve tablolar ile ilgili kurallar bu dergide basılan tüm yayın türleri için geçerlidir.

### 1) Başlık Sayfası (Sayfa 1)

Yazı başlığının, yazar(lar)ın bilgilerinin, anahtar kelimelerin ve kısa başlıkların yer aldığı ilk sayfadır.

Türkçe yazılarda, yazının İngilizce başlığı da mutlaka yer almalıdır; yabancı dildeki yayınlarda ise yazının Türkçe başlığı da bulunmalıdır.

Türkçe ve İngilizce anahtar sözcükler ve kısa başlık da başlık sayfasında yer almalıdır.

Yazarların isimleri, hangi kurumda çalıştıkları ve açık adresleri belirtilmelidir. Yazışmaların yapılacağı yazarın adresi de ayrıca açık olarak belirtilmelidir. Yazarlarla iletişimde öncelikle e-posta adresi kullanılacağından, yazışmaların yapılacağı yazara ait e-posta adresi belirtilmelidir. Buna ek olarak telefon ve faks numaraları da bildirilmelidir.

Çalışma herhangi bir bilimsel toplantıda önceden bildirilen koşullarda tebliğ edilmiş ya da özetı yayınlanmış ise bu sayfada konu ile ilgili açıklama yapılmalıdır.

Yine bu sayfada, dergiye gönderilen yazı ile ilgili herhangi bir kuruluşun desteği sağlanmışsa belirtilmelidir.

### 2) Özet (Sayfa 2)

İkinci sayfada yazının Türkçe ve İngilizce özetleri (her biri için en fazla 200 sözcük) ile anahtar sözcükler belirtilmelidir.

Özet bölümü; Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Sonuç şeklinde alt başlıklarla düzenlenir. Derleme, olgu sunumu ve eğitim yazılarında özet bölümü alt başlıklara ayrılmaz. Bunlarda özet bölümü, 200 kelimeyi geçmeyecek şekilde amaçlar, bulgular ve sonuç cümlelerini içermelidir.

Özet bölümünde kaynaklar gösterilmemelidir. Özet bölümünde kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Yapılacak kısaltmalar metindekiyle bağımsız olarak ele alınmalıdır.

### 3) Metin (Özetin uzunluğuna göre Sayfa 3 veya 4'den başlayarak)

Metinde ana başlıklar şunlardır: Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma.

Giriş bölümü, çalışmanın mantığı ve konunun geçmişi ile ilgili bilgiler içermelidir. Çalışmanın sonuçları giriş bölümünde tartışılmamalıdır.

Gereç ve Yöntem bölümü, çalışmanın tekrar edilebilmesi için yeterli ayrıntılar içermelidir. Kullanılan istatistik yöntemler açık olarak belirtilmelidir.

Bulgular bölümü de çalışmanın tekrar edilebilmesine yetecek ayrıntıları içermelidir.

Tartışma bölümünde, elde edilen bulguların doğru ve ayrıntılı bir yorumu verilmelidir. Bu bölümde kullanılacak literatürün, yazarların bulguları ile direkt ilişkili olmasına dikkat edilmelidir.

Teşekkür mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır. Her türlü çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer editöryal (istatistik analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım var ise metnin sonunda sunulmalıdır.

Metinde fazla kısaltma kullanmaktan kaçınılmalıdır. Tüm kısaltılacak terimler metinde ilk geçtiği yerde parantez içinde belirtilmelidir. Özet ve metinde yapılan kısaltmalar birbirinden bağımsız olarak ele alınmalıdır. Özet bölümünde kısaltması yapılan kelimeler, metinde ilk geçtiği yerde tekrar uzun şekilleri ile yazılıp kısaltılmadıklarıdır.

### 4) Kaynaklar

Kaynakların gerçekliğinden yazarlar sorumludur.

Kaynaklar metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Kullanılan kaynaklar metinde parantez içinde belirtilmelidir.

Kişisel görüşmeler, yayınlanmamış veriler ve henüz yayınlanmamış çalışmalar bu bölümde değil, metin içinde şu şekilde verilmelidir: [isim(ler), yayınlanmamış veri, 19...].

Kaynaklar listesi makale metninin sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Altıdan fazla yazarın yer aldığı kaynaklarda 6. isimden sonraki yazarlar için "et al" ("ve ark") kısaltması kullanılmalıdır. Dergi isimlerinin kısaltmaları Index Medicus'taki stile uygun olarak yapılır. Tüm referanslar Vancouver sistemine göre aşağıdaki şekilde yazılmalıdır.

a) Standart Makale: Intiso D, Santilli V, Grasso MG, Rossi R, Caruso I. Rehabilitation of walking with electromyographic biofeedback in foot-drop after stroke. Stroke 1994;25:1189-92.

b) Kitap: Getzen TE. Health economics: fundamentals of funds. New York: John Wiley & Sons; 1997.

c) Kitap Bölümü: Porter RJ, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. In: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. 6th ed. Norwalk, CN: Appleton and Lange; 1995. p. 361-80.

Birden fazla editör varsa: editors.

d) Toplantıda Sunulan Makale: Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10;

Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

e) Elektronik Formatta Makale: Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 1(1):[24 screens]. Available from: URL: http://www/cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm. Accessed December 25, 1999.

f) Tez: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (thesis). St. Louis (MO): Washington Univ; 1995.

### 5) Tablolar, Grafikler, Şekiller, Resimler

Tüm tablolar, grafikler veya şekiller ayrı bir kağıda basılmalıdır. Her birine metinde geçiş sırasına göre numara verilmeli ve kısa birer başlık yazılmalıdır. Kullanılan kısaltmalar alt kısımda mutlaka açıklanmalıdır. Özellikle tablolar metni açıklayıcı ve kolay anlaşılır hale getirme amacı ile hazırlanmalı ve metnin tekrarı olmamalıdır. Başka bir yayından alıntı yapılıyorsa yazılı baskı izni birlikte yollanmalıdır. Fotoğraflar parlak kağıda basılmalıdır. Çizimler profesyonellerce yapılmalı ve gri renkler kullanılmamalıdır.

### Özel Bölümler

1) **Derlemeler:** Dergiye derlemeler editörler kurulu daveti ile kabul edilmektedir. Derginin ilgi alanına giren derlemeler editörlerce değerlendirilir.

2) **Olgu Sunumları:** Nadir görülen ve önemli klinik deneyimler sunulmalıdır. Giriş, olgu ve tartışma bölümlerini içerir.

3) **Editöre Mektuplar:** Bu dergide yayınlanmış makaleler hakkında yapılan değerlendirme yazılarıdır. Editör gönderilmiş mektuplara yanıt isteyebilir. Metnin bölümleri yoktur.

### Yazışma Adresi

Tüm yazışmalar dergi editörlüğünün aşağıda bulunan posta veya e-posta adresine yapılabilir.

Türk Yoğun Bakım Derneği

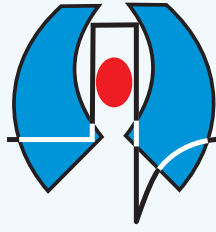
Adres: İnönü Cad. Işık Apt. No: 53 Kat: 4, 34437 İstanbul, Türkiye  
Tel.: +90 212 292 92 70

Faks: +90 212 292 92 71

Web sayfası: www.yogunbakimderg.com

E-posta: dergi@yogunbakim.org.tr

info@yogunbakim.org.tr



## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Turkish Journal of Intensive Care is the periodical of the Turkish Society of Intensive Care. The journal is an independent, peer-reviewed international, published quarterly in April, August, December.

Submitted manuscripts to Turkish Journal of Intensive Care are subjected for double-blind peer-review. The journal publishes articles in Turkish and English languages.

The abbreviation of the Turkish Journal of Intensive Care is "Turk J Intensive Care". It should be denoted as it when referenced.

It publishes original experimental and clinical researches, case reports, invited reviews, editorial comments, letters to editor on topics related to intensive care, and poster abstracts presented in national intensive care congresses/meetings. The scientific board guiding the selection of the papers to be published in the journal consists of elected experts of the journal and if necessary, selected from national and international authorities.

Turkish Language Institution dictionary and orthography guide should be taken as basic for literary language for Turkish manuscripts.

### Submission of Manuscripts

Turkish Journal of Intensive Care does not charge any article submission or processing charges.

Manuscripts can only be submitted electronically through the web site <http://www.journalagent.com/tybdd/> after creating an account. This system allows online submission and review.

The ORCID (Open Researcher and Contributor ID) number of the correspondence author should be provided while sending the manuscript. A free registration can be done at <http://orcid.org>

The manuscripts are archived according to International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), Index Medicus (Medline/PubMed) and Ulakbim-Turkish Medicine Index rules. Rejected manuscripts, except artwork are not returned.

In clinical trials in which the approval ethics committee is prerequisite, the certificate of approval (including approval number) will be requested by the editor/assistant editors.

The authors should guarantee that their manuscript has not been published and/or is under consideration for publication in any other periodical. Only those data presented at scientific meetings in form of abstracts that does not exceed 200 words could be accepted for consideration if notification of the scientific conference is made. The signed statement of scientific contributions and responsibilities of all authors, and statement on the absence of conflict of

interests are required.

Patients have a right to privacy. Identifying information, including the patients' names should not be published in written descriptions, and photographs, unless the information is scientifically essential and the patient (or parent or guardian) gives written informed consent for publication.

Identifying the patient details should be omitted if they are not essential. Complete anonymity is difficult to achieve, however, informed consent should be obtained if there is any doubt. For example, covering eyes with a band in the photographs is not sufficient to ensure confidentiality.

Authors should indicate in manuscript that the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1964, revised 2013. In experimental animal studies the authors should indicate that the procedures followed were in accordance with animal rights (Guide for the care and use of laboratory animals. [www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) and obtain animal ethics committee approval. The approval of the ethics committee and the fact that informed consent was given by the patients should be indicated in the Materials and Methods section.

The scientific and ethical liability of the manuscripts belongs to the authors and the copyright of the manuscripts belongs to the Turkish Journal of Intensive Care. Authors are responsible for the contents of the manuscript and accuracy of the references. All manuscripts submitted for publication must be accompanied by the Copyright Transfer Form [copyright transfer]. Once this form, signed by all the authors, has been submitted, it is understood that neither the manuscript nor the data it contains have been submitted elsewhere or previously published and authors declare the statement of scientific contributions and responsibilities of all authors.

### The Review Process

All manuscripts submitted to the Turkish Journal of Intensive Care are screened for plagiarism using the 'iThenticate' software. Results indicating plagiarism may result in manuscripts being returned or rejected.

All manuscripts are reviewed by editor, related associate editor and at least two experts/referees. The authors of the accepted manuscript for publication should be in consent of that the editor and the associate editors can make corrections without changing the main text of the paper.

Manuscripts format should be in accordance with Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (available at <http://www.icmje.org/>)

In case of any suspicion or claim regarding scientific shortcomings or ethical infringement, the Journal reserves the right to submit the manuscript to the supporting institutions or other authorities for investigation. The Journal accepts the responsibility of initiating action but does not undertake any responsibility for an actual investigation or any power of decision.

The Editorial Policies and General Guidelines for manuscript preparation specified below are based on "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" by the International Committee of Medical Journal Editors (2016, archived at <http://www.icmje.org/>).

Preparation of research articles, systematic reviews and meta-analyses must comply with study design guidelines:

CONSORT statement for randomized controlled trials (Moher D, Schultz KF, Altman D, for the CONSORT Group. The CONSORT statement revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. *JAMA* 2001; 285: 1987-91) (<http://www.consort-statement.org/>);

PRISMA statement of preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009; 6(7): e1000097.) (<http://www.prisma-statement.org/>);

STARD checklist for the reporting of studies of diagnostic accuracy (Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al., for the STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Ann Intern Med* 2003;138:40-4.) (<http://www.stard-statement.org/>);

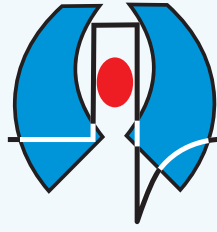
STROBE statement, a checklist of items that should be included in reports of observational studies (<http://www.strobe-statement.org/>);

MOOSE guidelines for meta-analysis and systemic reviews of observational studies (Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting Meta-analysis of observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000; 283: 2008-12).

### MANUSCRIPT TYPES

#### Original Researches

Manuscript should not exceed 5000 words. All pages of manuscript should be numbered at right top corner except the title page. In order to be comprehensible, papers should include sufficient number of tables and figures.



## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The style for title page, references, figures and tables should be unique for all kind of articles published in this journal.

### 1) Title Page (Page 1)

This page should include the titles of the manuscript, knowledge about author(s), key words and running titles.

English title should take place for every article in the title page. Likely, Turkish title should be mentioned for articles in foreign language.

Turkish and English key words and running titles should also be included in the title page.

The names and full postal addresses (including institutions addresses) of authors and the author to whom correspondence is to be addressed should be indicated separately. Especially as e-mail addresses will be used for communication, e-mail address of the corresponding author should be stated. In addition, telephone and fax numbers must be notified.

If the content of the paper has been presented before, the time and place of the conference should be denoted.

If there are any grants and other financial supports by any institutions or firms for the study, information must be provided by the authors.

### 2) Summary (Page 2)

In the second page, Turkish and English summaries of the manuscript (maximum 200 words for each), and the key words should take place.

The summary consists of the following sections separately: Objective, Materials and Methods, Results, Conclusion. Separate sections are not used in the summaries for the review articles, case reports and educational articles. For these articles, the summaries should not exceed 200 words and briefly present the scope and aims of the study, describe the salient findings and give the conclusions.

The references should not be cited in the summary section. As far as possible, use of abbreviations are to be avoided. If any abbreviations are used, they must be taken into consideration independently of the abbreviations used in the text.

### 3) Text (According to the length of the summaries Page 3 or 4 and etc.)

The typical main headings of the text are as follows: Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion.

The introduction, part should include the rationale for investigation and the background of the present study. Results of the present study should not be discussed in introduction part. Materials and methods section should be presented in sufficient detail to permit the repetition of the

work. The statistical tests used should be stated.

Results should also be given in detail to allow the reproduction of the study.

Discussion section should provide a thorough interpretation of the results. It is recommended that citations should be restricted to those which relate to the findings of the authors.

Acknowledgements should be as brief as possible. Any technical or financial support or editorial contributions (statistical analysis, English/Turkish evaluation) towards the study should appear at the end of the article.

The excessive use of abbreviations is to be avoided. All abbreviations should be defined when first used by placing them in brackets after the full term. Abbreviations made in the abstract and text are separately taken into consideration. Abbreviations of the full terms that are made in the abstract must be re-abbreviated after the same full term in the text.

### 4) References

Accuracy of reference data is the author's responsibility. References should be numbered according to the consecutive citation in the text. References should be indicated by parenthesis in the text.

Personal communications, unpublished observations, and submitted manuscripts must be cited in the text as "(name(s), unpublished data, 19...)"

The reference list should be typed on a separate page at the end of the manuscript and if there are more than 6 authors, the rest should be written as 'et al' or 've ark.' Journal titles should be abbreviated according to the style used in the Index Medicus. All the references should be written according to the Vancouver system as follows:

a) Standard Journal Article: Intiso D, Santilli V, Grasso MG, Rossi R, Caruso I. Rehabilitation of walking with electromyographic biofeedback in foot-drop after stroke. *Stroke* 1994;25:1189-92.

b) Book: Getzen TE. Health economics: fundamentals of funds. New York: John Wiley & Sons; 1997.

c) Chapter of a Book: Porter RJ, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. In: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology, 6th ed. Norwalk, CN: Appleton and Lange; 1995. p. 361-80.

If more than one editor: editors.

d) Conference Papers: Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th

World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

e) Journal on the Internet (e-Publishing): Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 1(1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidoc/EID/eid.htm>. Accessed December 25, 1999.

f) Thesis: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (thesis). St. Louis (MO): Washington Univ; 1995.

### 5) Tables, Graphics, Figures, and Pictures

All tables, graphics or figures should be presented on a separate sheet. All should be numbered consecutively and a brief descriptive caption should be given. Used abbreviations should be explained further in the figure's legend. Especially, the text of tables should be easily understandable and should not repeat the data of the main text. Illustrations that already published are acceptable if supplied by permission of authors for publication. Photographs should be printed on glossy paper. Figures should be done professionally and no gray colors be used.

### Special Parts

**1) Reviews:** The reviews within the scope of the journal will be taken into consideration by the editors; also the editors may solicit a review related with the scope of the journal from any authorized person in the field.

**2) Case Reports:** Case reports should present important and unique clinical experience. It consists of the following parts: Introduction, case, discussion.

**3) Letters to the Editor:** Views about articles published in this journal. The editor invites responses to letters as appropriate. Letters may be shortened or edited. There are no separate sections in the text.

### Address for Correspondence

All correspondences can be done to the following postal address or to the following e-mail address, where the journal editorial resides:

Türk Yoğun Bakım Derneği

Address: İnönü Cad. Işık Apt. No: 53 Kat: 4, 34437 İstanbul, Turkey

Phone: +90 212 292 92 70

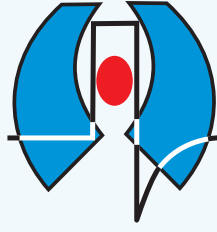
Fax: +90 212 292 92 71

Web page: [www.yogunbakimderg.com](http://www.yogunbakimderg.com)

E-mail: [dergi@yogunbakim.org.tr](mailto:dergi@yogunbakim.org.tr)

[info@yogunbakim.org.tr](mailto:info@yogunbakim.org.tr)





## İÇİNDEKİLER/CONTENTS

### ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR/ORIGINAL RESEARCHES

Standart Protokol ile Tedavi Edilen COVID-19 Pnömonisi Hastaları: Beş Yoğun Bakım Ünitesinin Gözlemsel Sonuçları  
*Patients with COVID-19 Pneumonia Treated with the Standard Protocol: Observational Results of Five Intensive Care Units*

Hande Simten Demirel Kaya, Orkhan Mammadov, Lerzan Dogan, Zeynep Tuğçe Sarıkaya, İlkyay Kısa Özdemir, Sevdinaz Rasimoğlu, Ararso Kedir Jima, Aysin Ilksöz, Duygu Emine Gündük, Emir Kılınc, Seher İrem Kiran, Merve Şeker, Rehile Zengin, Ayşe Sesin Kocagöz, Mustafa Şener Yıldırım, Şaban Selçuk Dinçer, Fatma Elif Gülek, İbrahim Dikmen, Filiz Tüzüner, Murathan Yazıcı, Serkan Ünsal, Taner Ljama, İsmail Demirel, Işıl Köylüoğlu, Aykut Ayyıldız, Işıl Kesimci, Şahika Bolsoy Deveci, Canan Akıncı, Vildan Ersöz, Meltem Eren, Nilüfer Çeltik, Achmet Ali, İbrahim Özkan Akıncı; İstanbul Türkiye

1

COVID-19 Hastalarında Cinsiyetin Enflamatuvar Belirteçlere Etkisi  
*Effect of Gender on The Inflammatory Markers in COVID-19 Patients*

Özlem Polat, İlkay Anaklı, Gülçin Hilal Alay, Emre Çeliksoy, Verda Tuna, Günseli Orhun, Mehmet Kılıç, Mutlu Mercan, Figen Esen, Arif Atahan Çağatay, Perihan Ergin Özcan; İstanbul Türkiye

14

COVID-19 Salgını için Türkiye’de Nisan Ayı Sonuna Kadar İhtiyaç Duyulan Yoğun Bakım Yatak Sayısı ve Hastane Kapasitesinin Dolaylı Tahmini  
*Indirect Forecasting of the Number of Intensive Care Beds and Hospital Capacity for the COVID-19 Outbreak in Turkey Until the End of April*

Handan Ankaralı, Seyit Ankaralı; İstanbul, Türkiye

22

Adjuvan Tedavilerin COVID-19 Pozitif Yoğun Bakım Hastaların Morbidite ve Mortalitetlerine Etkisi  
*The Effect of Adjuvant Therapies on the Morbidity and Mortality of Intensive Care Patients with COVID-19*

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

31

Kritik COVID-19 Hastalarında İL-6 Düzeyleri ve Diğer Enflamatuvar Parametreler ile Akciğer Bilgisayarlı Tomografi Tutulum Skorları Arasında Korelasyon Var Mıdır?  
*Do IL-6 Levels and Other Inflammatory Parameters Correlate with the Lung Computed Tomography Involvement Scores in Critical COVID-19 Patients?*

Abdulhalim Karayel, Asu Özgültekin, Buket Yağcı, Ahmet Sari, Yelda Balık, Sebahat Aksaray, Osman Ekinci; İstanbul, Türkiye

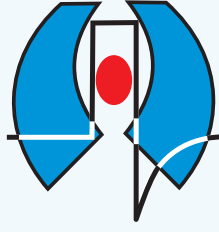
39

### OLGU SUNUMLARI/CASE REPORTS

Spontaneous Hemopneumothorax During the Course of COVID-19 Pneumonia  
*COVID-19 Pnömonisinde Görülen Spontan Hemopneumotoraks*

Ayşe Vahapoğlu, Bektaş Akpolat, Zuhâl Çavuş, Döndü Genç Moralar, Aygen Türkmen; İstanbul, Türkiye

46



## **İÇİNDEKİLER/CONTENTS**

COVID-19 ve Uyanık Pron Pozisyon

*COVID-19 and Awake Prone Position*

Fisun Özbilen, Ali Aydın Altunkan; Mersin Türkiye

**50**

Yoğun Bakımda COVID-19 Seyrinde Makrofaj Aktivasyon Sendromu Gelişen Olgu: Olgu Sunumu

*Macrophage Activation Syndrome in COVID-19 Intensive Care: A Case Report*

Tümay Çakır, Canan Gürsoy, Nuray Topçuoğlu; Muğla Türkiye

**57**

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

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

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

**61**



- Hande Simten Demirel Kaya  
● Orkhan Mammadov  
● Lerzan Doğan  
● Zeynep Tuğçe Sarıkaya  
● İlkay Kısa Özdemir  
● Sevdinaz Rasimoğlu  
● Ararso Kadir Jima  
● Aylin İlköz  
● Duygu Emine Gündük  
● Emir Kılınç  
● Seher İrem Kıran  
● Merve Şeker  
● Rehile Zengin  
● Ayşe Sesin Kocagöz  
● Mustafa Şener Yıldırım
- Şaban Selçuk Dinçer  
● Fatma Elif Gülek  
● İbrahim Dikmen  
● Filiz Tüzüner  
● Murathan Yazıcı  
● Serkan Ünsal  
● Taner Ljama#  
● İsmail Demirel  
● Işıl Köylüoğlu  
● Aykut Ayyıldız  
● Işıl Kesimci  
● Şahika Bolsoy Deveci  
● Canan Akıncı  
● Vildan Ersöz  
● Meltem Eren  
● Nilüfer Çeltik  
● Ahmet Ali  
● İbrahim Özkan Akıncı

Geliş Tarihi/Received : 29.05.2020  
Kabul Tarihi/Accepted : 21.07.2020

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

E-posta : orkhan-orkhan@yandex.com  
Tel. : +90 216 649 58 11  
ORCID ID : orcid.org/0000-0001-7648-2948

Hande Simten Demirel Kaya, Orkhan Mammadov, Lerzan Dogan, Zeynep Tuğçe Sarıkaya, İlkay Kısa Özdemir, Sevdinaz Rasimoğlu, Ararso Kadir Jima, Aylin İlköz, Duygu Emine Gündük  
Acıbadem Sağlık Grubu Altunizade Acıbadem Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul, Türkiye

Zeynep Tuğçe Sarıkaya, Emir Kılınç, Seher İrem Kıran, Merve Şeker  
Mehmet Ali Aydınlar Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul

Rehile Zengin, Ayşe Sesin Kocagöz  
Acıbadem Sağlık Grubu Altunizade Acıbadem Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ayşe Sesin Kocagöz  
Mehmet Ali Aydınlar Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

## Standart Protokol ile Tedavi Edilen COVID-19 Pnömonisi Hastaları: Beş Yoğun Bakım Ünitesinin Gözlemsel Sonuçları

Patients with COVID-19 Pneumonia Treated with the Standard Protocol: Observational Results of Five Intensive Care Units

**Öz Amaç:** Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19), hızlı yayılma potansiyeli, yüksek virülansı, henüz bir aşının ve etkisi kanıtlanmış bir antiviral tedavinin olmaması nedeniyle etkilediği ülkelerde hasta sayısında hızlı artışa, sağlık sistemlerinin kapasitelerinin aşılmasına ve ciddi kayıplara sebep olmuştur. Bu da bize, tedavi sürecinin doğru ve en az hatayla sürdürülebilmesi için, protokol bazlı tedavilerin önemli olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada “Sepsiste Sağkalım Kampanyası (SSC) COVID-19 Tedavi Kılavuzu” ile uyumlu hazırlanan protokol bazlı tedavinin sonuçlarının paylaşılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız, beş hastanenin verilerinin retrospektif ve prospektif olarak kaydedilmesi şeklinde yapılmıştır. Yoğun bakıma (YB) alınma ve tedavi yaklaşımları SSC COVID-19 Tedavi Kılavuzu’na göre hazırlanan, “COVID-19 yaklaşım protokolü” doğrultusunda yapılmıştır.

**Bulgular:** Beş hastaneye başvuran toplam 1.143 hasta COVID-19 ön tanısıyla yatırılarak tedavi altına alınmış olup, 115 hastanın YB ihtiyacı olmuştur. Bunlar içerisinde COVID-19 olmayan hastalar çıkarılmış ve dışlama kriterleri uygulanmış kalan 77 hasta değerlendirilmeye alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen 77 hastadan dokuzu (%11,7) kaybedilmiştir. Hastaların mortalitelerinde cinsiyete göre fark görülmezken ( $p=0,661$ ), mortal seyreden olguların yaş ortalamalarının anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ( $p=0,006$ ). Komorbiditelerine bakıldığında hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği ve kanser tanısı bulunan hastaların mortaliteleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ( $p=0,034$ ;  $p=0,014$ ;  $p=0,007$ ).

**Sonuç:** Serimizdeki mortalite oranına baktığımızda “SSC COVID-19 Tedavi Kılavuzu” doğrultusunda yapılan tedavilerin yararlı olduğunu söyleyebiliriz, ancak mortalite ve morbidite nedenleri ile değerlendirme yaptığımızda, nörolojik, enfektif, solunumsal ve immüniteye ait komplikasyonların iyi gözlemlenmesinin mortalitenin azaltılmasında ana etken olduğunu ve bunun da kılavuza dahil edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, ARDS, mekanik ventilasyon, pron pozisyonu, sepsis, Türkiye

Mustafa Şener Yıldırım, Şaban Selçuk Dinçer, Fatma Elif Gülek, İbrahim Dikmen, Acıbadem Sağlık Grubu Kozyatağı Acıbadem Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul, Türkiye

Filiz Tüzüner, Murathan Yazıcı, Serkan Ünsal, Taner Ljama, İbrahim Özkan Akıncı Acıbadem Sağlık Grubu Taksim Acıbadem Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul, Türkiye

İsmail Demirel, Işıl Köylüoğlu, Aykut Ayyıldız, Işıl Kesimci, Şahika Bolsoy Deveci, Acıbadem Sağlık Grubu Maslak Acıbadem Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul, Türkiye

Canan Akıncı, Vildan Ersöz, Meltem Eren, Nilüfer Çeltik Acıbadem Sağlık Grubu Fulya Acıbadem Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul, Türkiye

Achmet Ali İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Dr. Orkhan Mammadov (✉), Acıbadem Sağlık Grubu Altunizade Acıbadem Hastanesi, Genel Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul, Türkiye

#Taner Ljama isimli yazar geçtiğimiz günlerde aort yırtılması sonucu genç yaşta vefat etmiştir.

**ABSTRACT Objective:** The number of patients with COVID-19 has rapidly increased, thereby exceeding the capacities of health systems and causing serious losses in affected countries because of the rapid spreading potential, high virulence, and lack of vaccine and proven antiviral therapy. This may indicate the importance of protocol-based treatments in maintaining the treatment process accurately, with minimal errors. This study aimed to present the results of a protocol-based treatment prepared in accordance with the “Surviving Sepsis Campaign COVID-19 treatment guideline.”

**Materials And Methods:** This retrospective and prospective study used data of five hospitals. Intensive care and treatment approaches were carried out in accordance with the “COVID-19 approach protocol” prepared according to the “Surviving Sepsis Campaign COVID-19 treatment guideline.”

**Results:** A total of 1143 patients admitted to five hospitals were hospitalized with a pre-diagnosis of COVID-19, and 115 patients needed intensive care. Among them, patients without COVID-19 were excluded and the remaining 77 patients were evaluated. In this study, 9 (11.7%) of the 77 patients were lost. While the mortality rate did not differ by sex ( $p=0.661$ ), the mean age of deceased patients was significantly higher ( $p=0.006$ ). Considering their comorbidities, the mortality rates of patients with hypertension, chronic renal failure, and cancer were significantly higher ( $p=0.034$ ,  $p=0.014$ , and  $p=0.007$ , respectively).

**Conclusion:** The mortality rate in this series may suggest that the treatments performed in line with the “Survival in Sepsis Campaign COVID-19 treatment guideline” are useful. However, when the causes of mortality and morbidity were evaluated, good observation of neurological, infective, respiratory, and immune complications may be considered the main factor in reducing mortality and should be included in the guideline.

**Keywords:** COVID-19, ARDS, mechanical ventilation, prone position, sepsis, Turkey

## Giriş

Aralık 2019’da, Çin’in Wuhan şehrinde, Şiddetli Akut Solunum sendromu-koronavirüs (SARS-CoV-2) neden olduğu pnömoni olguları görülmeye başlanmış (1-3); Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) olarak tanımlanan bu hastalık, hızlı yayılma potansiyeli, yüksek virülansı, henüz bir aşının ve etkisi kanıtlanmış bir antiviral tedavinin olmaması nedeniyle etkilediği ülkelerde hasta sayısında hızlı artışa, sağlık sistemlerinin kapasitelerinin aşılmasına ve ciddi kayıplara sebep olmuştur (4-6). Çin ve İtalya’dan gelen deneyimler şu anda kıyaslama ölçütü olarak hizmet ederken, pandeminin hala dinamik bir aşamada olduğunu ve bu deneyim ve bilimsel kanıtların büyüyeceğini kabul etmek gerekir (7,8). Hastalar genellikle COVID-19’un bulguları olan ateş ve kuru öksürük şikayetleri ile hastaneye başvururlar. Hastaların yaklaşık %81’inde hastalık, asemptomatik veya hafif bulgularla seyreder, %14’ü ağır ve yaklaşık %5’i kritik derecede hastalanır (9-11). Ölüm hızı, bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte %1,4-4,3 olarak bildirilmiştir (10,11). Yoğun bakıma (YB) kabul edilen hastaların, oksijen tedavisine dirençli ciddi hipoksemiye rağmen, çoğunlukla şiddetli nefes darlığının olmaması, bilinci açık ve iyi koopere olmaları bu hastaları diğer hipoksemik tablolardan ayırır (12). COVID-19’da gelişen Akut Solunum Yetmezliği Sendromu (ARDS) tablosu her ne

kadar Berlin tanımını karşılarsa da (13) COVID-19 pnömonisi kendine özgü özellikleri olan spesifik bir hastalıktır. Başlıca özelliği, hipokseminin şiddeti ile, solunum mekaniğinin nispeten iyi korunması arasındaki ayrışmadır (12,14). Bu nedenle non-invazif ve invazif mekanik ventilasyon (MV) desteğinin ve süresinin, klasik yaklaşımdan farklı şekilde yönlendirilmesi gerekebilmektedir. Toplumdaki asemptomatik taşıyıcılar nedeniyle hızlı yayılım ve buna bağlı YB gereksinimi olan hasta sayısının artması, YB kapasitelerinin aşılmasına neden olabilir. Bu da bize, tedavi sürecinin doğru ve en az hatayla sürdürülebilmesi için, protokol bazlı tedavilerin önemli olabileceğini düşündürmektedir. Bu gözlemsel çalışmada beş farklı YB ünitesinde, “Sepsiste Sağlık Kampanyası (SSC) COVID-19 Tedavi Kılavuzu” (15) ile uyumlu olarak hazırlanan tedavi protokolü doğrultusunda yapılan tedaviler, gelişen komplikasyonlar ve bunların prognozla ilgili sonuçlarını paylaşmak amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamız, T.C. Sağlık Bakanlığı ve Mehmet Ali Aydınlar Acıbadem Üniversitesi Etik Kurul onayı (referans no: ATADEK 2020-10/12) alındıktan sonra veriler retrospektif ve prospektif olarak kaydedilerek yapılmıştır. Tüm hasta yakınlarının bilgi almak için dahi hastaneye gitmeleri yasak olduğundan,

verilerin kullanımı ve tedaviler konusunda telefon aracılığı ile sözel bilgilendirilmiş onam alınmış, hasta bilgilerinin gizli tutulacağı belirtilmiştir. Acıbadem Sağlık Grubu'na ait beş hastanenin [Altunizade (23 yatak), Maslak (12 yatak), Taksim (10 yatak), Fulya (10 yatak) ve Kozyatağı Hastaneleri (altı yatak)] COVID-19 hastaları için ayrılmış sekizi negatif basınçlı toplam 61 üçüncü düzey YB yatağında 11 Mart-20 Mayıs 2020 arasında tedavi gören 77 hastanın verileri çalışmaya dahil edilmiştir. COVID-19 tanısında, nazal ve/veya faringeal örnekler revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi ile SARS-CoV-2 RNA için test edilmiş; pozitif sonuçlar ile birlikte, yüksek ateş, kuru öksürük, solunum yetmezliği şikayetleri ile hastaneye başvurmuş ve nazal/faringeal sürüntü RT-PCR negatif ancak akciğer bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri COVID-19 ile uyumlu görülen hastalar da pozitif olarak değerlendirilmiştir. YB'ye alınma ve tedavi yaklaşımları SSC COVID-19 Tedavi Kılavuzu'na göre hazırlanan, "COVID-19 yaklaşım protokolü" doğrultusunda yapılmıştır. En az 24 saat arayla ikiden fazla COVID-19 RT-PCR sonucu negatif olan hastalar, kronik akciğer hastalığı olup YB girişinde bakteriyel enfeksiyon tespit edilen ve tedavi başlanılan hastalar, yeni tanı konmuş primer akciğer tümörü bulunan veya bir ay içerisinde ve tümöre yönelik tedavi almış hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Demografik veriler, klinik takip parametreleri, laboratuvar bulguları ve akciğer BT görüntüleri tıbbi kayıtlardan retrospektif olarak elde edilmiştir. Klinik karar, değerlendirme ve takip aşamasında öğretim görevlisi düzeyinde bir klinik sorumlu ve bir uzman doktor olmak üzere en az iki YB doktoru, gerekli durumlarda diğer branşların konsültan hekimlerinin de katılımı ile, elde edilen veriler tarafsız olarak incelenip klinik kararlar verilmiştir. Hasta bakımı tüm ünitelerde iki hastaya bir hemşire düşecek şekilde bir hemşire dağılımı ile sağlanmıştır. Bu süreçte tüm ünitelerde toplam bir YB profesörü, 25 anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanı, 140 YB hemşiresi ve 20 bakım-destek personeli vardiyalı olarak çalışmıştır. Weaning sürecinde tanımlandığı gibi hastaların sedasyonları kademeli olarak azaltılarak kesilmiş, 48 saatten uzun süren uyanma belirtilerinin gözlenmesi geç uyanma olarak tanımlanmıştır. Bu süreçte periferik güç kayıpları, gelişen nöbet, sedatif ajanlarla çözülemeyen, risperidon, ketiapin gibi antipsikotik tedavi başlanması gereken ajitasyonlar da nörolojik bulgular içerisinde kayda alınmıştır.

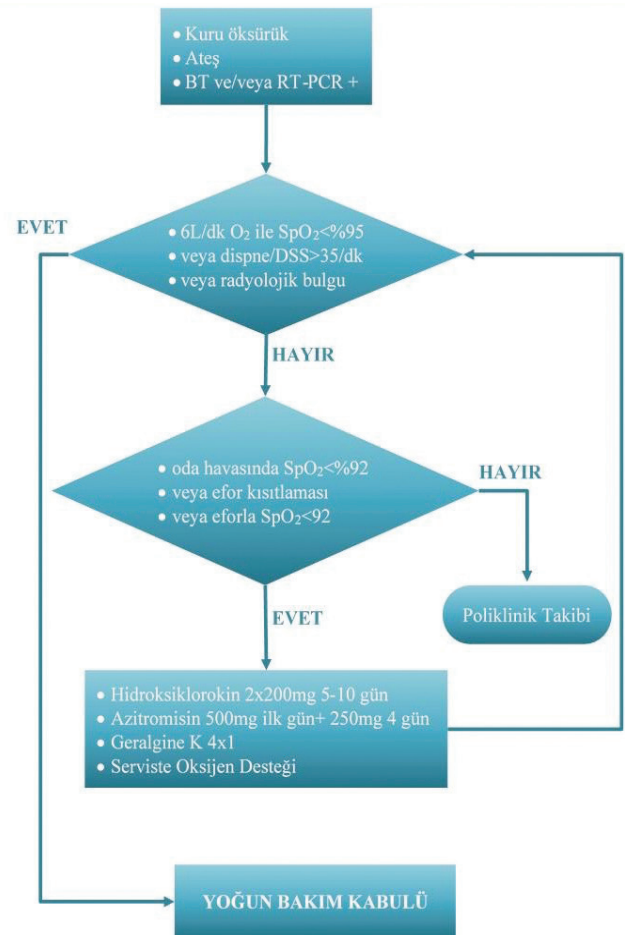
### COVID-19 Yaklaşım Protokolü

Tanı ve serviste tedavi yaklaşımı Şekil 1; YB aşaması tedavi yaklaşımı Şekil 2 olarak gösterilmiştir. "COVID-19

yaklaşım protokolü" adımları arasındaki geçişlerle ilgili açıklamalar Bulgular ve Tartışma bölümlerinde işlenmiştir. Detaylı bilgi Ek 1'de görülebilir.

### İstatistik Değerlendirme

Kategorik değerler sayı ve yüzde olarak verildi. Verilerin dağılımı Kurtosis ve Skewness testleri ile analiz edilmiş, dağılım aralıkları -1,5+1,5 olacak şekilde kabul edilmiştir. Normal dağılım gösteren veriler ortalama±standart sapma olarak sunulmuştur. Normal olmayan dağılım gösteren veriler medyan ve interquartile oran olarak verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmelerde t-test kullanılmıştır. Veriler arasındaki korelasyon değerlendirmesinde Spearman testi kullanılmıştır. Tüm veriler  $p < 0,05$  olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel analizlerde SPSS for Windows, versiyon 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılmıştır.



DSS: Dakika Solunum Sayısı

Şekil 1. Serviste uygulanan tanı ve tedavi akış şeması



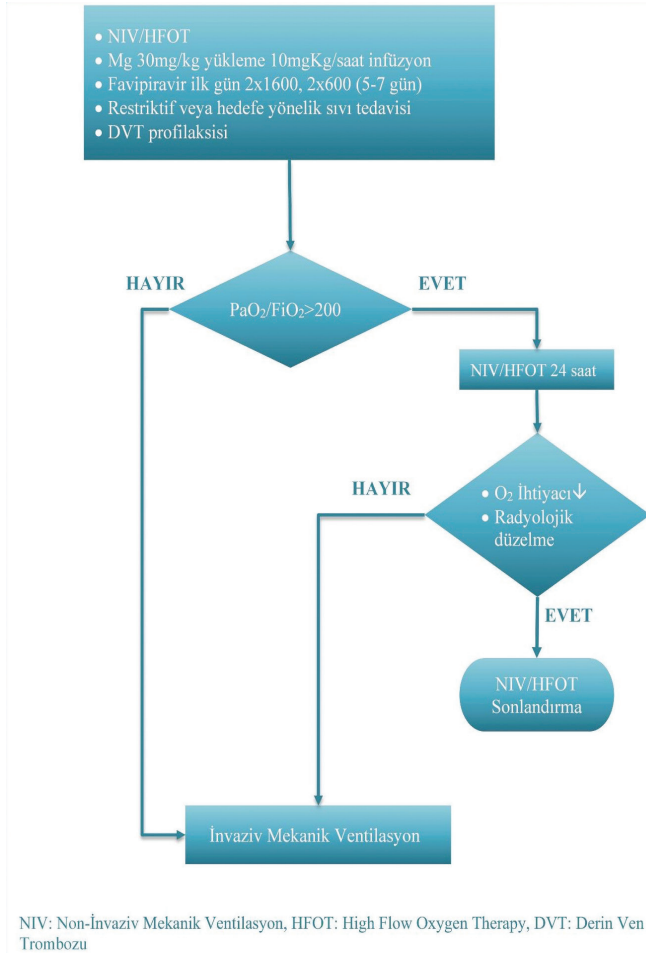
## Bulgular

Beş hastaneye başvuran toplam 1,143 hasta COVID-19 ön tanısıyla yatırılarak tedavi altına alınmış olup, 115 hastanın YB ihtiyacı olmuştur. Bunlar içerisinde COVID-19 olmayan hastalar çıkarılmış ve dışlama kriterleri uygulanmış kalan 77 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Hastalarımızın demografik verileri, giriş APACHE II değerleri, komorbiditeleri, bunların iyileşen ve vefat eden hastalara göre dağılımları Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların mortalitelerinde cinsiyete göre fark görülmezken ( $p=0,661$ ), mortal seyreden olguların yaş ortalamalarının anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ( $p=0,006$ ) (Tablo 1). Komorbiditelerine bakıldığında hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği ve kanser tanısı bulunan hastaların mortaliteleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ( $p=0,034$ ;  $p=0,014$ ;  $p=0,007$ ) (Tablo 1).

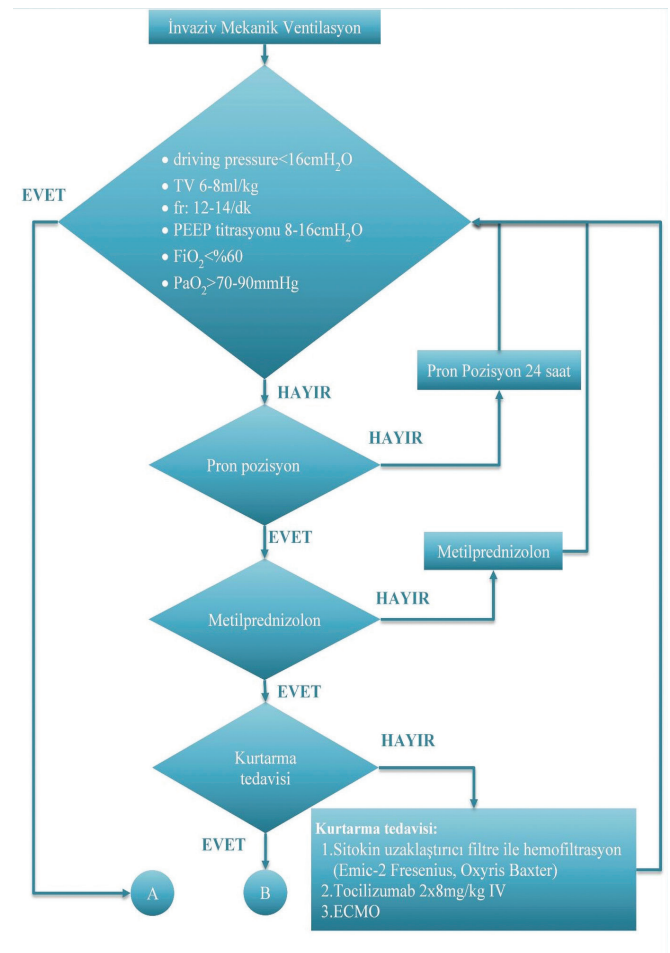
Toplam 15 (%19,5) hasta sadece non-invaziv desteklerle YB tedavisini tamamlarken, 52 (%80,5) hasta entübe olmuş

ve MV desteği almıştır. YB kalış sürelerine bakıldığında, mortal seyreden hastaların entübasyon süreleri anlamlı olarak daha uzun olsa da ( $p=0,003$ ) YB kalış sürelerinde fark gözlenmemiştir ( $p=0,466$ ) (Tablo 1). YB takiplerinde 56 (%73) hastada non-invaziv ventilasyon (NIV) destek, 28 (%36) hastada da HFOT kullanılmış, 23 hastaya ise NIV ve HFOT dönüşümlü olarak uygulanmıştır. İlk 24 saatte oksijenasyonda iyileşme ( $FiO_2 < 70$  mmHg,  $SpO_2 > \%94$ ), akciğer grafisinde aerasyonda artış veya volüm kazanımı görülmeyen hastalarda ya da NIV ile uyumsuz olan, ajitasyon gelişen hastalarda invazif ventilasyona geçilmiştir.

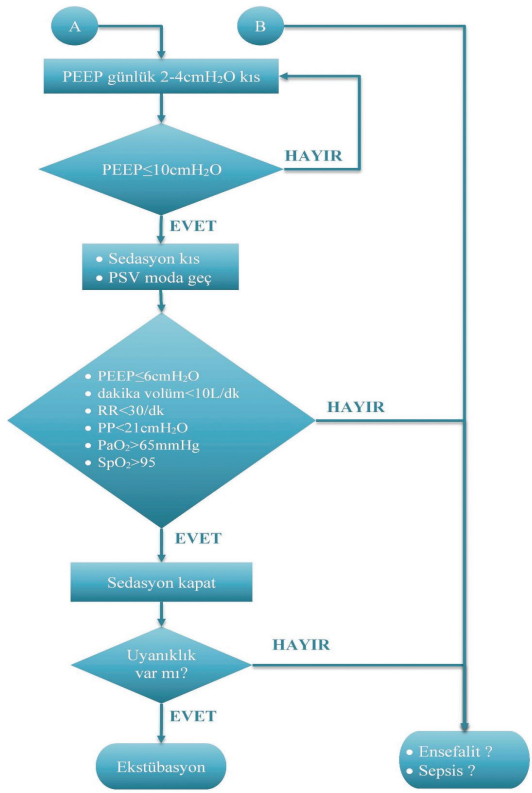
İnvaziv MV desteği sırasında kullanılan maksimum PEEP değeri ortalama  $13,4 \pm 2,4$  olmuştur. Akciğer kompliyansı  $> 50$  mL/cmH<sub>2</sub>O olan hastalarda tidal volüm (TV) liberal yaklaşım ile 7-8 mL/kg olacak şekilde ayarlamak için yaklaşık 14-16 cmH<sub>2</sub>O değerinde PEEP üstü destek sağlanarak kontrollü ventilasyon sağlanmıştır. Kompliyansı düşük olan ( $< 40$  mL/cmH<sub>2</sub>O) hastalarda ise 5-6 mL/kg TV sağlayacak şekilde PEEP



Şekil 2. Yoğun bakım aşaması tedavi akış şeması



Şekil 2 (devamı). Yoğun bakım aşaması tedavi akış şeması



PSV: Pressure Support Ventilation, RR: Respiratory Rate (solunum hızı), PP: Peak Pressure (tepe basıncı)

Şekil 2 (devamı). Yoğun bakım aşaması tedavi akış şeması

üstü basınç desteği ile kontrollü modda destek sağlanmıştır. Kontrollü ventilasyon modu olarak çoğunlukla PCV tercih edilmiştir. Plato basıncı <30 cmH<sub>2</sub>O, sürücü basınç (driving pressure) <15 cmH<sub>2</sub>O değerlerinin altında tutulması hedefleri doğrultusunda MV desteği sağlanmaya çalışılmıştır.

Ortalama MV süresi 11,2±4,6 gün, NIV ve HFOT kullanım süresi ise yaklaşık olarak iki (1-4) gün olmuştur. İyileşenler ile kaybedilen hastaların ihtiyaç duyduğu maksimum FiO<sub>2</sub> değerleri vefat eden hastalarda anlamlı düzeyde yüksek görüldü de (p=0,048) PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ve PaCO<sub>2</sub> değerlerinde bir fark gözlenmemiştir (p=0,513; p=0,194) (Tablo 2).

NIV'den weaning için eş düzeyde FiO<sub>2</sub> ve >40 L/dk akımla aralıklı HFOT uygulamaları yapılmış, desatürasyon görülmeyen olgularda NIV süreleri azaltılarak solunum fizyoterapisi amaçlı günde dört kez bir saat uygulanmıştır. Oksijenasyonda bozulma görülmeyen hastalarda nazal oksijen uygulamasına geçilmiş, O<sub>2</sub> <4 L/dk ile SpO<sub>2</sub> >%94 olan hastalar servise çıkarılmıştır. Genç, koopere olan dört hastada aralıklı hemipron pozisyonda maske ile NIV uygulanmış (Resim 1a ve 1b) ve uygulamanın en geç dördüncü gününde bu hastalar servise çıkarılmıştır.

İnvazif ventilasyondan weaning için FiO<sub>2</sub> <%60 ile SpO<sub>2</sub> >%93 olan ve 24 saat bu değerlerde stabil seyreden hastalarda PEEP titrasyonu yapılmış, 2 cmH<sub>2</sub>O düşürülmüştür. PEEP <10 cmH<sub>2</sub>O olduğunda sedasyon azaltılıp basınç

Tablo 1. Demografik özellikler

|                       | Toplam (n=77) | Yaşayan (n= 64) | Vefat (n=9) | p       |
|-----------------------|---------------|-----------------|-------------|---------|
| <b>Cinsiyet</b>       |               |                 |             |         |
| Erkek                 | 43 (56%)      | 37 (%58)        | 6 (%67)     | 0,661   |
| Kadın                 | 34 (44%)      | 27 (%42)        | 3 (%33)     |         |
| Yaş                   | 61±16         | 59±15           | 74±14       | 0,006*  |
| <b>Komorbiditeler</b> |               |                 |             |         |
| HT                    | 26 (%34)      | 21 (%31)        | 6 (%67)     | 0,034*  |
| KOAH                  | 9 (%12)       | 7 (%10)         | 3 (%33)     | 0,053   |
| DM                    | 13 (%17)      | 11 (%16)        | 2 (%22)     | 0,649   |
| KBY                   | 3 (%4)        | 2 (%3)          | 2 (%22)     | 0,014*  |
| Kanser                | 6 (%8)        | 4 (%6)          | 3 (%33)     | 0,007*  |
| Diğer                 | 8 (%10)       | 7 (%10)         | 1 (%11)     | 0,940   |
| APACHE-II             | 14,5 ± 7,5    | 13,6±7,1        | 20,4±10,2   | 0,013*  |
| Entübe hasta          | 56 (%73)      | 47 (%69)        | 9 (%100)    | 0,051   |
| Entübasyon >10 gün    | 34 (%44)      | 25 (%37)        | 9 (%100)    | <0,001* |
| Entübasyon süre (gün) | 10 (0-13)     | 9 (0-13)        | 11 (14-20)  | 0,003*  |
| YBÜ süre (gün)        | 14 (8-19)     | 14 (7-18)       | 16 (10-21)  | 0,466   |

HT: Hipertansiyon, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, DM: Diabetes Mellitus, KBY: Kronik böbrek hastalığı, APACHE-II: Akut Fizyoloji Kronik Sağlık Skoru, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

**Tablo 2. Mekanik ventilasyon ve oksijenasyon verileri**

|   | Toplam (n=77) | Yaşayan (n= 64) | Vefat (n=9)   | p      |
|---|---------------|-----------------|---------------|--------|
| <b>FiO<sub>2</sub> (%)</b>              |               |                 |               |        |
| Giriş                                   | 62±22         | 61±21           | 72±23         | 0,174  |
| Maksimum                                | 75±21         | 73±21           | 88±19         | 0,048* |
| <b>PaO<sub>2</sub> (mmHg) giriş</b>     | 98 (70-165)   | 98 (71-165)     | 125 (83-203)  | 0,339  |
| <b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>  |               |                 |               |        |
| Giriş                                   | 171 (115-280) | 178 (126-297)   | 165 (104-248) | 0,877  |
| En kötü                                 | 163 (100-269) | 163 (102-290)   | 146 (85-203)  | 0,513  |
| <b>PEEP (cmH<sub>2</sub>O) maksimum</b> | 13,4±2,4      | 13,4±2,3        | 13±3          | 0,651  |
| <b>PaCO<sub>2</sub> (mmHg) en kötü</b>  | 55±15         | 54±15           | 61±16         | 0,194  |
| <b>Prone (gün)</b>                      | 48 (24-64)    | 48 (24-64)      | 48 (24-70)    | 0,573  |
| Hemofiltrasyon                          | 16 (%22)      | 10 (%16)        | 6 (%67)       | 0,001* |
| Sitokin filtresi                        | 9 (%13)       | 5 (%8)          | 4 (%44)       | 0,002* |
| Vazopresör                              | 55 (%75)      | 46 (%72)        | 9 (%100)      | 0,067  |
| YB'da ek komplikasyonlar                | 18 (%23)      | 13 (%19)        | 5 (%56)       | 0,015* |

destekli moda geçilmiş, basınç destekli modda 24 saat stabil seyreden hastalarda ise sedasyon tamamen kesilip, PEEP 6 cmH<sub>2</sub>O değerine kadar düşürülmüştür. Bilinci açık, basit emirleri yerine getirmeye çalışan, öksürük refleksi olan hastalar easy breath trakeostomi filtresi ile (aerosol oluşumu ve bulaş riskini düşürmek için) 30 dakika spontan solunum denemesinden sonra ekstübe edilmişlerdir. Üç hasta 48 saat içinde yeniden entübe olurken, iki hasta YB'den çıkarıldıktan sonra tekrar eden solunum problemi ile YB'ye alınarak entübe edilmiş ve sonrasında ekstübe edilerek servise çıkarılmıştır.

### Takip Parametreleri

Hastaların genel takip laboratuvar sonuçları Tablo 3'de verilmiştir. Prokalsitonin, lökosit, kreatinin, üre ve uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) değerleri mortal seyreden hastalarda anlamlı düzeyde yüksek (p=0,034; p=0,001; p=0,001; p=0,001; p=0,001), yine bu grupta lenfosit değeri anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p=0,002) (Tablo 3).

### Destek Tedaviler

Hemipron pozisyon 36 hastaya (%46,7) toplam yaklaşık 48 saat (24-64) süreyle uygulanmıştır (Resim 1d). Vazopressör desteği hastaların %75'inde kullanılırken iyileşen ve kaybedilen hastalar arasında bir fark gözlenmemiştir (p=0,067) (Tablo 2). Yine steroid 55 hastada (%71,4) kullanılmış ve iki grup arasında fark gözlenmemiştir.

Sıvı tedavisinde hedefe yönelik, restriktif sıvı stratejisi uygulanmıştır. Gruplar arasında denge ve albumin kullanımı arasında fark gözlenmezken (p=0,435; p=0,407), mortalite



**Resim 1.** Hemipron pozisyonunda non-invaziv ventilasyon uygulaması (a, b); Helmet ventilasyonu (c); hemipron pozisyonunda invaziv mekanik ventilasyon desteği verilen hasta (d) (hasta izni alınarak fotoğraflar çekilmiş ve eklenmiştir)

grubunda taze donmuş plazma (TDP) kullanımında anlamlı yükseklik gözlenmiştir (p=0,004) (Tablo 4).

RRT tedavisi 16 (%20,8) hastamızda gerekli olurken, sitokin uzaklaştırıcı filtreler dokuz hastada kullanılmıştır. Mortal seyreden hasta grubunda hemofiltrasyon ve

sitokin filtresi kullanımının anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür (p=0,001; p=0,002) (Tablo 2). Yine mortal seyreden grupta komorbiditye olarak kronik böbrek yetmezliği ve takip süresince üre, kreatinin değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 1, 3).

**Tablo 3. Laboratuvar ve klinik veriler**

|   | Toplam (n=77)   | Yaşayan (n= 64) | Vefat (n=9)     | p       |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|---------|
| <b>CRP, &lt;0,50 mg/dL</b>                  |                 |                 |                 |         |
| Giriş                                       | 14,6±8,7        | 14,8±9,1        | 13,2±6,4        | 0,681   |
| Maksimum                                    | 27,2±12,2       | 26,7±11,6       | 30,7±16,1       | 0,360   |
| <b>PCT, ng/mL</b>                           |                 |                 |                 |         |
| Giriş                                       | 0,2 (0,1-0,4)   | 0,2 (0,1-0,4)   | 0,2 (0,1-0,6)   | 0,753   |
| Maksimum                                    | 1,1 (0,3-5,7)   | 0,7 (0,3-4,4)   | 6,1 (1,4-14,8)  | 0,034*  |
| <b>D-dimer, 0-0,5mg/L</b>                   |                 |                 |                 |         |
| Giriş                                       | 1,4 (0,8-3,5)   | 1,4 (0,7-4,3)   | 1,7 (0,9-3)     | 0,680   |
| Maksimum                                    | 5,9 (2,5-10,5)  | 5,5 (2,4-12,8)  | 5,9 (3,4-8,8)   | 0,985   |
| <b>Ferritin, 22-322 ng/mL</b>               |                 |                 |                 |         |
| Giriş                                       | 727 (291-1055)  | 801 (401-1079)  | 396 (253-988)   | 0,717   |
| Maksimum                                    | 1556 (536-1908) | 1433 (483-1908) | 1636 (996-2221) | 0,334   |
| <b>ALT, 12-59 IU/L</b>                      |                 |                 |                 |         |
| Giriş                                       | 41 (27-57)      | 41 (27-58)      | 44 (25-54)      | 0,853   |
| Maksimum                                    | 92 (56-147)     | 93 (61-148)     | 63 (49-363)     | 0,745   |
| <b>AST, 10-37 IU/L</b>                      |                 |                 |                 |         |
| Giriş                                       | 43 (32-66)      | 43 (33-65)      | 55 (32-69)      | 0,766   |
| Maksimum                                    | 84 (59-149)     | 84 (56-148)     | 70 (62-258)     | 0,902   |
| <b>Lökosit, 4,06-10,6x10<sup>3</sup>/uL</b> |                 |                 |                 |         |
| Giriş                                       | 8,6±3,9         | 8,3±3,5         | 10,9±5,6        | 0,06    |
| Maksimum                                    | 17,3±9,1        | 15,8±7,0        | 28,9±14,1       | <0,001* |
| <b>Lenfosit, 1,3-3,76x10<sup>3</sup>/uL</b> |                 |                 |                 |         |
| Giriş                                       | 1,0±0,5         | 1,0±0,5         | 0,8±0,4         | 0,301   |
| Minimum                                     | 0,5±0,3         | 0,5±0,3         | 0,2±0,1         | 0,002*  |
| Nötrofil/Lenfosit oranı                     | 7,1 (4,6-11,8)  | 6,3 (4,6-10,6)  | 11,9 (8,1-15,5) | 0,028*  |
| <b>Kreatinin, 0,55-1,02 mg/dL</b>           |                 |                 |                 |         |
| Giriş                                       | 0,9 (0,8-1,3)   | 0,9 (0,8-1,1)   | 1,6 (0,9-1,8)   | 0,013*  |
| Maksimum                                    | 1,1 (0,9-2,4)   | 1,1 (0,9-1,6)   | 3,4 (3,0-4,6)   | <0,001* |
| <b>Üre, 17-49 mg/dL</b>                     |                 |                 |                 |         |
| Giriş                                       | 31 (24-54)      | 30 (23-44)      | 67 (44-94)      | 0,05*   |
| Maksimum                                    | 79 (51-148)     | 71 (50-102)     | 250 (181-301)   | <0,001* |
| <b>INR, 0,85-1,25 INR</b>                   |                 |                 |                 |         |
| Giriş                                       | 1,2±0,2         | 1,1±0,1         | 1,2±0,2         | 0,852   |
| Maksimum                                    | 1,4±0,4         | 1,3±0,3         | 1,8±0,7         | 0,001*  |
| <b>CD4 300-1400 /uL</b>                     | 420 (255-583)   | 425 (287-598)   | 167 (86-732)    | 0,133   |
| <b>CD8 200-900 /uL</b>                      | 176 (109-365)   | 200 (117-366)   | 121 (17-304)    | 0,184   |

## Antiviral Tedaviler

Hastanede tedavi protokolü doğrultusunda hidrosiklorokin başlangıç tedavisi olarak uygulanmıştır. YB'ye alınan tüm hastalara, ilk dönemde lopinavir/ritonavir başlanmış, ilerleyen dönemde ülkemize favipiravirin gelmesi ve lopinavir/ritonavir ile ilgili negatif çalışmalar yayınlanması nedeniyle favipiravir başlanmıştır. Bu doğrultuda 56 hastada (%72,7) hidrosiklorokin kullanılırken, 65 hastada (%84,4) favipiravir kullanılmıştır. Bu tedavinin tamamlanmasına rağmen aralıklı ateş tablosu devam eden, bakteriyel enfeksiyon bulgusu olmayan, akciğer grafisinde ve oksijenasyonda belirgin iyileşme gözlenmeyen hastaların tedavisine beş-yedi gün süreyle lopinavir/ritonavir eklenmiştir (n=21; %27,3). Hidrosiklorokin; dört hastada bradikardi ve uzun QT gelişmesi üzerine kesilmiş, beş hastaya girişte bradikardik olmaları nedeniyle, 12 hastaya ise YB öncesi tedavi süresi tamamlandığı için başlanmamıştır.

## Komplikasyonlar

### Nörolojik Problemler

Çalışmamızda, YB sürecinde en sık nörolojik semptomlar gözlenmiştir (n=29; %37,66). Bu semptomlar: ciddi

antipsikotik tedavi gerektiren ajitasyon bulguları (n=13; %16,88), geç uyanma (n=14; %18,18), nöbet (n=2; %2,59), periferik nöropatidir (n=16; %20,77 ). YB girişinde bulunmayan fakat takip sürecinde gelişen nörolojik bulgular "geç nörolojik bulgular" olarak tanımlanmıştır. Ajitasyonu olan veya 48 saatte uyanma belirtileri göstermeyen 20 hastanın (%25,97) 12'sinin (%15,58) kraniyal manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde anormal bulgular kaydedilmiştir. Sekiz hastada ensefalit, bir hastada sinüs ven trombozu, bir hastada akut serebrovasküler olay, bir posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRESS) saptanmıştır. Ensefalit bulguları olan hastalarımıza lomber ponksiyon (LP) yapılmış ve beyin omurilik sıvısında analizinde normal glikoz ve yüksek protein düzeyleri saptanıp herhangi bir enfeksiyon ajanı bulunamamıştır. Bulgular otoimmün ensefalit lehine yorumlanmış bu nedenle albümin ile plazmaferez seansları yapılmıştır. Bir hastada YB tedavisinin 10. gününde körlük gelişmesi üzerine yapılan MR görüntüleme PRESS sendromu saptanmıştır. Nörolojik bulguları olan üç hasta kaybedilmiş, 24 hasta bilinci açık, koopere şekilde servise çıkarılmıştır. Bir hastanın YB tedavisi halen devam etmektedir.

**Tablo 4. Sıvı Yönetimi**

|                  | Toplam (n=77)    | Yaşayan (n= 64)  | Vefat (n=9)      | p     |
|------------------|------------------|------------------|------------------|-------|
| Denge (mL)       | 647 (-1892*2338) | 550 (-2040*2250) | 1750 (-400*4500) | 0,435 |
| Albumin %20 (mL) | 800 (400-1175)   | 700(300-1150)    | 1000 (600-1400)  | 0,407 |
| TDP              | 2 (0-4)          | 1 (0-3,5)        | 4 (2-9)          | 0,04* |

**Tablo 5. Enfeksiyon etkenlerinin dağılımı**

|   | Akciğer           | Kan Yolu          | İdrar yolu        |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|
| <b>YBÜ Giriş kültürü</b>                        |                   |                   |                   |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                 | 3                 | 0                 | 0                 |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                   | 1                 | 0                 | 0                 |
| <i>Klebsiella spp</i>                           | 2                 | 0                 | 0                 |
| <b>YBÜ Enfeksiyonları</b>                       |                   |                   |                   |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>                  | 10                | 2                 | 3                 |
| <i>Klebsiella pneumoniae/voricola/aerogenes</i> | 2/1/1             | 4/0/0             | 2/0/0             |
| <i>Klebsiella pneumoniae (panrezistan)</i>      | 2                 | 2                 | 1                 |
| <i>MRSA</i>                                     | 3                 | 2                 | 1                 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                   | 1                 | 0                 | 0                 |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>             | 1                 | 0                 | 0                 |
| <i>Escherichia Coli</i>                         | 0                 | 0                 | 1                 |
| <i>Candida albicans</i>                         | 0                 | 2                 | 3                 |
| <i>Candida krusei/glabrata</i>                  | 2/0               | 0/1               | 0/0               |
| <b>Toplam (%)</b>                               | <b>22 (%28,6)</b> | <b>13 (%16,9)</b> | <b>11 (%14,3)</b> |



## Enfeksiyon

Servise girişte alınan trakeal kültürlerinde altı hastada (%7,8) üreme görülmüştür. Üç hastada *Streptococcus pneumoniae*, bir hastada *Haemophilus influenzae*, iki hastada *Klebsiella* suşları saptanmış fakat bu hastaların YB'ye girişlerinden önce servis yatışları ve antibiyotik tedavileri başlanmıştır. Hastaların YB kalış süresi içerisinde akciğer enfeksiyonu görülme sıklığı %28,6 (n=22), kan yolu enfeksiyonu %16,9 (n=13), idrar yolu enfeksiyonu %14,3 (n=11) olarak görülmüştür. Tespit edilen tüm mikroorganizmaların dağılımı Tablo 5'te sunulmuştur.

## Pnömotoraks, Pnömomediastinum

Toplam dokuz (%11,7) hastada deri altı amfizem saptanmıştır. Kontrol akciğer BT'de beş (%6,49) hastada pnömomediastinum ile küçük pnömotoraks (<%10), dört (%5,1) hastada sadece pnömotoraks tespit edilmiş, pnömotoraks gelişen tüm hastalara toraks dreni takılmıştır. PEEP azaltılarak (2-4 cmH<sub>2</sub>O) endotrakeal tüp karınaya doğru ilerletilip pH 7,20-7,25 aralığında olacak şekilde PaCO<sub>2</sub> yüksekliğine izin verilmiştir. Buna rağmen cilt altı amfizemi artan hastalara mediastinal drenaj uygulanmış ve hemipron pozisyona çevrilerek tedavilerine devam edilmiştir. Bu hastalardan bir tanesi dirençli akciğer enfeksiyonundan kaybedilmiştir. Diğer hastaya oksijenasyonun düzeltilmemesi üzerine arteriovenöz ekstrakorporeal membran oksijenasyon (AV-ECMO) uygulanmış, fakat çoklu ilaç dirençli bakteriyel kan yolu enfeksiyonu ile septik şok tablosu gelişerek kaybedilmiştir.

## Mortalite

Çalışmaya dahil edilen 77 hastadan dokuz'u (%11,7) kaybedilmiştir. Beş hasta septik şok sebebiyle kaybedilmiştir ve ölüm sonrası devam eden kültürlerinde dirençli bakteriler üretilmiştir. Bir hasta akciğer kaynaklı sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu, iki hasta otoimmün ensefalit sonrası durdurulamayan nöbet ve bir hasta da akut SVO nedeniyle kaybedilmiştir. YB'de gelişen ek komplikasyonlar olarak pnömotoraks, pnömomediastinum, geç uyanma görme bozukluğu, ensefalit, kas zafiyeti, rabdomiyoliz değerlendirmeye alınmış ve kaybedilen hastalarda bu komplikasyonların anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 2).

## Tartışma

Toplam 77 COVID-19 hastasının tedavi edildiği seride uyguladığımız protokol bazlı yaklaşımda mortalite oranı

%11,7 olarak görülmüştür. Dirençli enfeksiyonlar ve nörolojik komplikasyonlar mortalite ile ilişkili saptanmıştır. Sadece bir hastada MV'ye ek olarak ECMO gereksinimi gösteren ciddi akciğer hasarı oluşmuştur. Bu sonuçlara göre, Du ve ark.'nın da belirttiği gibi (16) COVID-19 hastalarında standart YB yaklaşımları ile hastaların hemen tamamının solunum sorunları sağaltılabilirken mortalitenin nedeni gelişen komplikasyonlar ve komorbiditeler olarak görülmektedir.

SARS-CoV-2'nin henüz etkin bir tedavisinin bulunmaması nedeniyle, temel YB desteğinin ve gelişebilecek komplikasyonların takibinin tedavi başarısındaki en önemli etken olduğunu düşünüyoruz. YB desteğinde ilk adımın solunum yetmezliğinin tanınması, tedaviye doğru zamanda başlanması ve doğru MV stratejisinin belirlenmesi olduğunu düşünüyoruz (14).

YB girişinde entübe olmayan hastalarda NIV desteği kullanılmış, ara yüz olarak, elimizdeki imkanlar ölçüsünde yüz maskelerine göre daha kolay ve uzun süre tolere edilebileceğinden Helmet kullanımına öncelik verilmiştir (Resim 1c). Sadece 15 hastada YB süreci NIV desteği ile tamamlanabilmiştir. NIV uygulanan 24 saat içinde FiO<sub>2</sub> > %60, SpO<sub>2</sub> < %94 olan hastalara invaziv MV desteği sağlanmıştır. MV kararı alınan hastalarda Gattinoni'nin (14) uzman görüşü olarak sunduğu yüksek PEEP uygulamasından sakınılmasının (<16 cmH<sub>2</sub>O), liberal TV uygulamasının, özellikle düşük kompliyanslı grupta solunum desteğinin başarısında ana etken olduğunu düşünüyoruz. Bu uygulamanın; interstisyel akciğer ödeminin ön planda olduğu bu hasta grubunda, klasik ARDS hastasından (12,17) farklı olarak, ventile edilebilir akciğer volümünün daha yüksek olması, kapalı alveollerin çok yüksek olmayan PEEP değerleri ile açılırken, kabul edilir değerlerin üst sınırında (8 mL/kg) TV sağlanması ile akciğer kaynaklı enflamasyonun da azalması ile tedavi sürecine olumlu yansıtıldığını speküle edebiliriz.

Solunum konusunda ikinci önemli desteğin prone pozisyonu olduğunu ve zamanlama olarak SSC COVID-19 Tedavi Kılavuzu'nda önerildiği gibi erken uygulamanın etkin olduğunu düşünüyoruz (15). Entübasyon sonrası hızla yükseltilebilir PEEP değerine rağmen (ortalama 14 cmH<sub>2</sub>O PEEP) yeterli oksijenasyonu sağlamak için gereken FiO<sub>2</sub> değeri %60 ve üzerinde seyreden hastalar hemipron pozisyonuna alınmıştır. Hastaların tamamında hızlı klinik yanıt alınmıştır. SSC COVID-19 Tedavi Kılavuzu'ndan farklı olarak pron süreleri herhangi bir komplikasyon gelişmediği sürece 24-36 saat aralığında uygulanmıştır. Bu süreye çıkabilmemiz, hemipron diye adlandırdığımız, yüzüstü uyku pozisyonunu kullanmamız sayesinde olmuştur (Resim 1d). Yüzdeki

basının sadece yanağa indirgenmesi, entübasyon tüpünün kontrolünün elimizde olması, kûrar ihtiyacı olmaksızın analjezi ağırlıklı sedasyonun yeterli olması ve beslenmenin devam edebilmesi gibi yararları nedeniyle hemipron pozisyon tercih edilmiştir. Bu pozisyonda non-invaziv destek uyguladığımız uyanık ve koopere hastalarda, oturur pozisyona göre, oksijenasyonun çok daha hızlı düzeldiğini gözlemledik (18,19). Hastalarda önceki çalışmalara (%21) (12) benzer şekilde özellikle ilk 10 gün içerisinde aralıklı ateş atakları görülse de kültürlerde üreme çok nadir (%7,8) kaydedilmiştir. Bu dönemden sonra, kültürlerde, çoğunluğu hastane enfeksiyonu olarak tanımlanan etkenler üretildi. Viral aktivite ve ardından gelen ciddi enflamatuvar cevap düşünüldüğünde, YB kabulünde entübe olmayan birçok hastanın bilincinin açık olması, ajitasyon ve ciddi solunum sıkıntısı bulgularının görülmemesi, bu dönemde aşırı enflamatuvar aktivitenin henüz gelişmediğini düşündürüyor. Benzer şekilde birçok hastada kültürlerde üreme olmaksızın görülen aralıklı ateşler ve prokalsitonin düzeyinin yükselmeyip C-reaktif proteinin (CRP) artması, weaning periyodunda uyanmada gecikme, kas zafiyetinin görülmesi bize enflamatuvar sürecin geç başlayıp daha uzun sürdüğünü, bu durumun uzayan YB ihtiyacı ve gelişen komplikasyonlardan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (20). Lenfopenisi sebat eden hastalarda ciddi immünoşüpresyon düşünülerek CD4 ve CD8 takibi yapılmıştır. HIV tedavi protokollerinde olduğu gibi CD4 <200 olan hastalarda CMV, PCP, *Candida* profilaksi ve tedavilerine başlanmıştır. Bu nedenle uzamış YB kalış süresinin mortalitede anlamlı artışa yol açmadığını düşünmekteyiz.

Destek tedavide steroid kullanımı, SSSC COVID-19 Tedavi Kılavuzu'nda önerildiği gibi geç dönemde tercih edildi (15). Hastaların ateş atakları sonlanmasına rağmen oksijenasyonun yeterince düzelmemesi, akciğer grafisindeki yaygın konsolide görünümde düzelme görülmemesi üzerine metilprednizolon 1 mg/kg/gün dozunda başlandı ve 24-48 saat içerisinde her iki değerinde de klinik olarak anlamlı iyileşmeler gözlemlendi. Entübasyon sonrasında veya takiplerinde yüksek doz vazopressör ihtiyacı görülen hastalara hidrokortizon (4x50 mg) başlandı.

Hastaların %20,8'de sürekli renal replasman tedavisi uygulandı. Sitokin uzaklaştırıcı filtre dokuz hastada kullanıldı. Sitokin filtrelerinin seçiminde, oksijenasyonda ve akciğer grafisinde geç dönem (>10 gün) steroid tedavisine rağmen sebat eden bozukluklar göz önünde bulunduruldu. Sitokin filtresi ile rölatif bir iyileşme gözlemlense de hastaların klinik seyri

üzerine katkısı konusunda öneri getirmek için olgu sayısının yeterli olmadığı kanaatindeyiz.

Laboratuvar takip parametreleri kötüye gidişi gösterse de, her hastada benzer seyretmediği ve spesifitelerinin yeterli olmadığı anlaşılmıştır ve bunun belirlenebilmesi için geniş hasta sayıları ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu değerler içinde özellikle D-dimerin önemli olduğunu düşünüyoruz. Hastalığın seyrinde tromboza eğilim artışı ile pulmoner emboli riski mevcuttur. Bu tabloda antitrombin-3 (AT-3) eksikliği ve buna bağlı hiperkoagülabilité ana sebep olarak (21,22) gösterilirken, ilgili testlerin geç sonuç vermesi bizi INR değeri yükselen hastalarda TDP replasmanı yapmaya itmiştir. Tüm hastalara derin ven trombozu profilaksi dozunda düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi başlanırken D-dimer değeri normalin üç katına yükselenlerde doz iki katına çıkılarak tedaviye devam edilmiştir. Yükselmenin devam ettiği hastalarda AT-3 düzeyine göre TDP replasmanı yapılmıştır.

Sıvı tedavisinin de COVID-19 hastalarının tedavi stratejisinde önemli yeri olduğu gözlemlenmiştir. SSC COVID-19 Tedavi Kılavuzu'nda olduğu gibi akciğerlerin korunması ve kuru tutulabilmesi için restriktif sıvı stratejisi uygulanmıştır. Enflamatuvar bir cevap olarak düşük albümin düzeyine sık görülmüş ve yavaş, uzun süreli albümin infüzyonları ile albümin düzeyi >2,5 g/dL üzerinde tutularak günlük tahmini insensibl kaybın üzerinde sıvı verilmemesine çalışılmıştır. Bu düşük doz da olsa birçok hastamızda vazopressör destek ihtiyacı oluşturmuştur. Artan vazopressör ihtiyaçlarında yapılan sıvı resüsitasyonları neticesinde oksijenasyonda ve akciğer grafilerinde gelişen klinik kötülemeler de bize restriktif sıvı rejiminin önemini göstermiştir. Bu sıvı stratejisinin sürdürülebilmesinde, AT-3 replasmanı için kullanılan TDP'lerin yanında, laktat yükselmesi ve AV CO<sub>2</sub> parsiyel basınç farkının 6 mmHg üzerine çıkması durumunda da eritrosit replasmanlarından yararlanılmıştır.

Tedavi protokolünde tocilizumab ve mezenkimal kök hücre kurtarma tedavisi olarak görünseler de uygulama zamanları konusunda uyumsuzluklar olmuştur. Tocilizumab, hastaları serviste takip eden doktorların tasarrufu ile YB girişinden hemen önce veya girişinde kullanılmıştır; dört hastada geç dönemde diğer destek tedavilerine rağmen oksijen ihtiyacının düşmemesi ve akciğer grafisinde enflamatuvar diffüz opasite görünümünün sürmesi üzerine tedaviye eklenmiştir. Erken uygulamalarda beklenen oksijenasyon ve akciğer grafisinde hızlı klinik düzelme görülmezken geç uygulamalarda 24 saat sonunda kısmi de olsa klinik iyileşme

gözlenmiş, fakat bunun iyileşme ve hastane kalış süresine etkilerini belirlemek açısından yeterli uygulama olmadığı için yorum yapılamamıştır.

Hastalığın genellikle 10. gününden sonra kronik problemlerin ortaya çıktığı gözlenmiştir. En önemli problemin akut hayati risk doğurmasından dolayı, muhtemelen virüsün oluşturduğu mukozal hasara bağlı gelişen pnömomediastinum ve eşlik eden pnömotoraks olduğunu düşünüyoruz. Hastalarımızın yaklaşık %9'unda gördüğümüz bu tablo neticesinde beş hastaya mediastinotomi, dört hastaya toraks drenajı yapılmıştır. Bu hastalardan biri hariç tümünde oksijenasyon, PEEP ve peak basıncı düşülerek permisif hiperkapni uygulaması ve hemipron pozisyonla düzelmiş, bir hastada yeterli ventilasyonun sağlanamaması üzerine AV-ECMO uygulanmış fakat başarılı olmamış ve hasta kaybedilmiştir. Diğer önemli komplikasyon, hastaların akciğer fonksiyonlarının düzelmesi sonrası weaning amacıyla sedasyonun kesilmesinden 48 saat geçmesine rağmen uyanma bulguları olmayanlara serebral komplikasyonların değerlendirilmesi amacı ile çekilen kraniyal MR görüntülemelerde ensefalitle uyumlu değişikliklerin gözlenmesi olmuştur. Toplam 12 hastada farklı düzeylerde anormal kraniyal MR bulguları izlenmiştir. Kraniyal MR bulguları olup LP yapılan ve burada patolojik olarak protein yüksekliği saptanan altı hastaya plazmaferez uygulanmıştır. Dördünün plazmaferez sonrası bilinci açılmış ve ekstübe edilmiştir. İki hasta tedaviye dirençli epilepsi nedeniyle kaybedilmiştir.

Hasta takibi, tedavi ve klinik yaklaşıma yön veren laboratuvar tetkikleri olarak D-dimer, albümin, CRP ile prokalsitonin, AT-3 ve CD4 düzeyi öne çıkmıştır. Bu değerlerin özellikle beklenen komplikasyonların takibinde yarar sağladığı için mortalite ve morbiditeyi azaltmak yönünden de etkili olacağı düşüncesindeyiz.

Serimizdeki mortalite oranına baktığımızda "SSC COVID-19 Tedavi Kılavuzu" doğrultusunda yapılan tedavilerin yararlı olduğunu söyleyebiliriz, ancak mortalite ve morbidite nedenleri ile değerlendirme yaptığımızda, nörolojik, enfektif, solunumsal ve immüniteye ait komplikasyonların iyi gözlemlenmesinin mortalitenin azaltılmasında ana etken olduğunu ve bunun da kılavuza dahil edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

## Sonuç

COVID-19 primer tedavisinin olmaması ve ciddi komorbiditelere rağmen bu hasta grubunda mortalitenin düşük olduğu saptanmıştır. Uzun YB süreci ve gelişen komplikasyonların yönetiminin tedavinin ana eksenini oluşturduğu gözlemlenmiştir. Yalnızca akciğerle ilgili kayıpların azlığı, bilinen YB destek tedavilerinin yanı sıra gelişebilecek komplikasyonlara hazırlıklı olmanın başarıyı artıracaklarını göstermektedir.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** T.C. Sağlık Bakanlığı ve Mehmet Ali Aydınlar Acıbadem Üniversitesi Etik Kurul onayı (referans no: ATADEK 2020-10/12) alındıktan sonra veriler retrospektif ve prospektif olarak kaydedilerek yapılmıştır.

**Hasta Onayı:** Telefon aracılığı ile sözel bilgilendirilmiş onam alınmış, hasta bilgilerinin gizli tutulacağı belirtilmiştir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: H.S.D.K., O.M., L.D., Z.T.S., İ.K.Ö., S.R., A.K.J., A.İ., D.E.G., E.K., S.İ.K., M.Ş., R.Z., A.S.K., M.Ş.Y., Ş.S.D., F.E.G., İ.D., F.T., M.Y., S.Ü., T.L., İ.De., İ.K., A.A., İ.Ke., Ş.B.D., C.A., V.E., M.E., N.Ç., A.Al., İ.Ö.A., Konsept: H.S.D.K., O.M., A.S.K., İ.Ö.A., Dizayn: H.S.D.K., L.D., Z.T.S., A.K.J., D.E.G., Veri Toplama veya İşleme: H.S.D.K., O.M., L.D., Z.T.S., İ.K.Ö., S.R., A.K.J., A.İ., D.E.G., E.K., S.İ.K., M.Ş., R.Z., A.S.K., M.Ş.Y., Ş.S.D., F.E.G., İ.D., F.T., M.Y., S.Ü., T.L., İ.De., İ.K., A.A., İ.Ke., Ş.B.D., C.A., V.E., M.E., N.Ç., A.Al., İ.Ö.A., Analiz veya Yorumlama: H.S.D.K., A.S.K., A.A., İ.Ö.A., Literatür Arama: H.S.D.K., L.D., Z.T.S., A.K.J., S.İ.K., Yazan: H.S.D.K., O.M., A.S.K., İ.Ö.A.

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

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

## Kaynaklar

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-33.
2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020;5:536-44.
3. World Health Organization. Rolling Updates on Coronavirus Disease (Covid-19) Available from: URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>
4. Spina S, Marrazzo F, Migliari M, Stucchi R, Sforza A, Fumagalli R. The response of Milan's Emergency Medical System to the COVID-19 outbreak in Italy. *Lancet* 2020;395:e49-50.
5. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA* 2020;323:1545-6. [published online ahead of print, 2020 Mar 13]
6. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky AS. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Med* 2020;46:837-40.
7. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Marx G, Karagiannidis C. German recommendations for critically ill patients with COVID-19. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2020;1-4. [published online ahead of print, 2020 Apr 14]
8. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:1239-42. [published online ahead of print, 2020 Feb 24]
9. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20.
10. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-9. [published online ahead of print, 2020 Feb 7]
11. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it "typical" ARDS? *Crit Care* 2020;24. [Published 2020 May 6]
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;307:2526-2533.
13. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care* 2020;24.
14. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong M, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020;46:854-87.
15. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1372-9.
16. Gattinoni L, Meissner K, Marini JJ. The baby lung and the COVID-19 era. *Intensive Care Med* 2020;46:1438-40. [published online ahead of print, 2020 May 25]
17. Xu Q, Wang T, Qin X, Jie Y, Zha L, Lu W. Early awake prone position combined with high-flow nasal oxygen therapy in severe COVID-19: a case series. *Crit Care* 2020;24. [Published 2020 May 24]
18. Ng Z, Tay WC, Ho CHB. Awake Prone Positioning for Non-intubated Oxygen Dependent COVID-19 Pneumonia Patients. *Eur Respir J* 2020;56:2001198. [published online ahead of print, 2020 May 26]
19. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-4.
20. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thromb Haemost* 2020;120:998-1000.
21. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Poli MD, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* 2020;18:1747-51. [published online ahead of print, 2020 Apr 17]

**Ek 1. COVID-19 tedavi protokolü**

**1. Tanı + Hastane tedavisi:** Kuru öksürük ateş, BT veya akciğer grafisinde viral pnömoni ile uyumlu görüntü olması ve/veya test +/- , oda havasında SpO<sub>2</sub> <%92 ilave oksijen başlanır, normal SpO<sub>2</sub> olsa da efor kısıtlaması ve eforla hipoksemi SpO<sub>2</sub> <92, veya oksijen desteği gerektiren hasta (<4 L/dk) yatırılarak tedaviye alınır.

Osetamivir 2x75 (5 gün)

Hidroklorakin 2x200 (5-10 gün)

Azitromisin (5 gün) (500 mg + 250 mg 4 gün)

Geralgine K: 4x1

**2. YB aşaması:** YB endikasyonu: Oksijen >6 L/dk SpO<sub>2</sub> <%95 veya dispne takipne gelişmesi akciğer grafisinde aerasyonda azalma varsa

NIMV/HFOT başlanması

Bronkodilatasyon dozunda (30 mg/kg yükleme 10 mg/kg/saat infüzyon başlanması, MV ihtiyacı ile asetil sisteininin tedaviye eklenmesi

Tedaviye favipiravir 2x1600 2x600 (3-5 veya maksimum 7 gün)

Klinik düzelme görülmezse favipiravir sonrası

Kaletra (lopinavir + ritonavir) 2x2 eklenmesi (14 gün)

Ribavirin 3x6 adet 200 mg (favipiravir, kaletra bulunmadığında kombine tedavi için düşünülebilir (hangi ajanla olacağı isteği yapan enfeksiyon hastalıkları uzmanı ile tartışılmalı)

Restriktif veya hedefe yönelik sıvı tedavisi stratejisi uygulanması

DVT profilaksisi başlanması (enoksaparin 1x0,1)

Bakteriyel enfeksiyon şüphesi varsa kültür sonrası kaynağa yönelik erken antibiyoterapi başlanması

24 saatte klinikte düzelme (akciğer grafisinde aerasyon artışı veya bozulmanın durması PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> >200) varsa tedaviye aynen (NIV/HFOT) devam veya sadece oksijen desteği ile devam mekanik desteğin sonlandırılması kararı

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <200, FiO<sub>2</sub> ihtiyacı artıyor akciğer grafisi kötüleşiyor: Güvenlik koşulları sağlanarak entübasyon MV desteğine geçiş

MV: Koruyucu MV stratejisi uygulanması; Driving pressure <15 cmH<sub>2</sub>O hedefli, TV: 6-8 mL/kg, Fr: 12-14, ihtiyaca göre orta yüksek PEEP uygulaması (8-16 cmH<sub>2</sub>O)

Oksijenasyon hedefi FiO<sub>2</sub> <%60, PaO<sub>2</sub> >: 70-90 mmHg

MV esnasında fentanil, midazolam ile derin sedasyon hedefli kontrollü MV modlarının kullanımı

Özellikle ateşle birlikte oluşan solunum bozukluklarında aralıklı kürar düşün, devam eden solunum asenkronizasyonu varlığında 48 saate kadar kükar infüzyonu

Yukarıdaki hedefe ulaşılamazsa erken pron pozisyon 18-24 saat

Ateş kontrolünde parasetamol, gerekirse soğuk uygulama

Günlük akciğer grafisi ve kan gazı tetkikleri ile klinik takip

Oksijenasyon düzelmezse PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <200 metil prednizolon 1 mg/kg (2x40 mg) başlanması

Organ yetmezlikleri konusunda yakın takip gereğinde erken destek tedavilerin başlanması (renal, kardiyak, GİS, hematopoetik sistem takipleri)

Yakın enfeksiyon kontrolü, gereğinde kültür alımını takiben erken kaynağa yönelik antibiyotik erken tedavisi, kapalı aspirasyon sistemi kullanılması fakat günlük SF ambu aspirasyon ile sistemin etkinliğinin kontrolü

Restriktif yada hedefe yönelik sıvı rejiminin devamı

Beslenme: 30 cal/kg/gün hedef

Hedef PaO<sub>2</sub> ve FiO<sub>2</sub> değerinde stabilite (12-24 saat) PEEP değerinden günlük 2-4 cmH<sub>2</sub>O weaning

PEEP <10 cmH<sub>2</sub>O sedasyonun azaltılıp basınç destekli moda (PSV) geçilmesi

Spontan solunum denemesi kriterleri: PEEP <6, dakika volüm <10 L/dk RR <30 PP <21 cmH<sub>2</sub>O PaO<sub>2</sub> >65 SpO<sub>2</sub> >95

Ekstübasyon: 30 dk başarılı spontan solunum denemesi

**Kurtarma tedavisi protokolü**

PEEP >16

PaO<sub>2</sub> >70 mmHg

FiO<sub>2</sub> >%80

Akc grafisinin yaygın buzlu cam görünümünde olması ve kötüye gidişin gözlenmesi

Organ yetmezliklerinin gelişmesi (renal, kardiyak, GİS)

Sitokin uzaklaştırıcı filtreler ile (Emic-2 Ultraflex Fresenius, Oxyrris Baxter) ile hemofiltrasyon uygulanması

Tocilizumab 8 mg/kg iv (800 mg maksimum) uygulaması 4 saat sonra tekrar

*Not: Bu protokol genel yaklaşım şemamızı göstermekte olup hastanın kliniğinde oluşacak değişikliklere göre tedavi sıralamaları ve yaklaşımlar uygulayıcı hekim tarafından değiştirilebilir. Pandemi süresince çıkabilecek umut vadeden yeni antiviral tedaviler tıbbi etik gereği enfeksiyon ve göğüs hastalıkları uzmanlarının da görüşleri ile rutin tedavi protokolüne ilave edilebilir.*

**Kaynak**

Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). European Society of Intensive Care Medicine and Society of Critical Care Medicine 2020.

BT: Bilgisayarlı tomografi, YB: Yoğun bakım, NIMV: Non-invasiv mekanik ventilatörler, MV: Mekanik ventilatör, DVT: Derin ven trombozu, GİS: Gastrointestinal sistem





Özlem Polat,  
İlkay Anaklı,  
Gülçin Hilal  
Alay,  
Emre  
Çeliksoy,  
Verda Tuna,  
Günseli  
Orhun,

Mehmet Kılıç,  
Mutlu  
Mercan,  
Figen Esen,  
Arif Atahan  
Çağatay,  
Perihan Ergin  
Özcan

## COVID-19 Hastalarında Cinsiyetin Enflamatuvar Belirteçlere Etkisi

### Effect of Gender on The Inflammatory Markers in COVID-19 Patients

Geliş Tarihi/Received : 17.07.2020  
Kabul Tarihi/Accepted : 03.09.2020

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

Özlem Polat  
İstanbul Üniversitesi,  
İstanbul Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve  
Reanimasyon Anabilim  
Dalı, İstanbul, Türkiye

Anesteziyoloji ve  
Reanimasyon Anabilim  
Dalı, İstanbul, Türkiye

İlkay Anaklı  
İstanbul Üniversitesi,  
İstanbul Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve  
Reanimasyon Anabilim  
Dalı, İstanbul, Türkiye

Mehmet Kılıç  
İstanbul Üniversitesi,  
İstanbul Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve  
Reanimasyon Anabilim  
Dalı, İstanbul, Türkiye

Gülçin Hilal Alay  
İstanbul Üniversitesi,  
İstanbul Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve  
Reanimasyon Anabilim  
Dalı, İstanbul, Türkiye

Mutlu Mercan  
İstanbul Üniversitesi,  
İstanbul Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve  
Reanimasyon Anabilim  
Dalı, İstanbul, Türkiye

Emre Çeliksoy  
İstanbul Üniversitesi,  
İstanbul Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve  
Reanimasyon Anabilim  
Dalı, İstanbul, Türkiye

Figen Esen  
İstanbul Üniversitesi,  
İstanbul Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve  
Reanimasyon Anabilim  
Dalı, İstanbul, Türkiye

Verda Tuna  
İstanbul Üniversitesi,  
İstanbul Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve  
Reanimasyon Anabilim  
Dalı, İstanbul, Türkiye

Arif Atahan Çağatay  
İstanbul Üniversitesi,  
İstanbul Tıp Fakültesi  
Enfeksiyon Hastalıkları  
Anabilim Dalı, İstanbul,  
Türkiye

Günseli Orhun  
İstanbul Üniversitesi,  
İstanbul Tıp Fakültesi

Perihan Ergin Özcan  
İstanbul Üniversitesi,  
İstanbul Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve  
Reanimasyon Anabilim  
Dalı, İstanbul, Türkiye

Dr. Özlem Polat (✉),  
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,  
İstanbul, Türkiye

E-posta : ozlemp@yahoo.com.tr

Tel. : +90 533 411 65 45

ORCID ID : orcid.org/0000-0003-3806-5574

**ÖZ Amaç:** Kasım 2012 tarihinde Çin'in Wuhan şehrinde yeni tip Koronavirüse bağlı (SARS-CoV-2), Koronavirüse hastalığı-2019 (COVID-19) olarak isimlendirilen salgın bildirilmiştir. Mortaliteyi etkileyen risk faktörleri halen net olarak tanımlanmamıştır. Biz de çalışmamızda İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 18 Mart 2020 ile 30 Mayıs 2020 tarihleri arasında yoğun bakımda takip edilmiş olan laboratuvar ile onaylanmış 90 COVID-19 hastasında cinsiyetin enflamatuvar belirteçler üzerine etkisini saptamayı planladık.

**Gereç ve Yöntem:** İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 18 Mart 2020 ile 30 Mayıs 2020 tarihleri arasında yoğun bakımda takip edilmiş olan laboratuvar ile onaylanmış 90 COVID-19 hastası retrospektif olarak tarandı. elektronik medikal kayıtlardan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar kayıtlarına ulaşılmış, erkek ve kadın cinsiyetler arası karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** İstanbul Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Ünitesi'nde (YBÜ) takip ettiğimiz 90 hasta da erkek hasta sayısı, kadın hasta sayısına oranla daha fazla olup (erkek hasta sayısı 66, kadın hasta sayısı 24), hastaların klinik verileri ve demografik verileri arasında anlamlı olarak fark bulunmamıştır. YBÜ'ye yatış sırasında erkek hastaların interleükün (İL)-6 ve ferritin düzeyleri kadın hastaların düzeylerine göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Cinsiyetler arasında mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

**Sonuç:** COVID-19 hastalığına bağlı yoğun bakımda takip edilen hasta sayısı olarak erkek cinsiyet halen kadın cinsiyete göre yüksek olup mortalite üzerinde cinsiyetin anlamlı etkisi saptanmamıştır. Ancak erkek hastalarda enflamatuvar belirteçler olan İL-6 ve ferritin daha yüksek saptanması, hastalığın erkeklerde daha şiddetli geçmesine sebep olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, cinsiyet, enflamatuvar belirteçler

**ABSTRACT Objective:** In November 2019, an outbreak of coronavirus disease-2019 (COVID-19) caused by SARS-CoV-2, a new type of coronavirus from Wuhan, China, was reported. The risk factors affecting mortality are still not clearly defined. This study aimed to determine the effect of gender on the inflammatory markers in COVID-19 patients who were admitted in the intensive care unit (ICU).

**Materials and Methods:** Data of 90 COVID-19 patients who were admitted in the ICU of Istanbul Medical Faculty Hospital between March 18, 2020 and May 30, 2020, were retrospectively reviewed. Demographic, clinical, and laboratory records of the patients were obtained from electronic medical records, and male and female characteristics were compared.

**Results:** The number of male patients (n=66) was higher than that of female patients (n=24). No significant difference was found between the clinical and demographic data of the patients. During admission to the ICU, interleukin-6 (IL-6) and ferritin levels of the male patients were significantly higher than those of the female patients. However, no significant difference was noted between the genders in terms of mortality.

**Conclusion:** Among the COVID-19 patients in the ICU, the number of male patients was higher than that of the female patients, but gender had no significant effect on mortality. However, the presence of higher levels of inflammatory markers IL-6 and ferritin in the male patients may indicate a more severe disease in men.

**Keywords:** COVID-19, gender, inflammatory markers

## Giriş

Kasım 2019 tarihinde Çin'in Vuhan şehrinden yeni tip koronavirüse bağlı Şiddetli Akut Solunum sendromu-koronavirüs-2 (SARS-CoV-2), koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) olarak isimlendirilen salgın bildirilmiştir (1). Hızla tüm dünyaya yayılan ve 11 Mart tarihinde 4000'den fazla ölüme yol açan bu salgın Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından aynı tarihte resmen pandemi olarak ilan edildi (1). Sürecin başlangıcından itibaren COVID-19 hastalığının epidemiyolojik özellikleri, klinik seyri ve risk faktörleri hakkında birçok rapor yayınlanmıştır. Çin'de Li ve ark.'nın (2) yaptığı 425 hastayı kapsayan çalışmaya göre, hastaların büyük bir kısmı  $\geq 45$  yaş ve %56'sı erkek cinsiyet olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada yaşları ileri olan ve erkek hastalarda tablonun daha ağır seyrettiği izlenmiştir. Chen ve ark.'nın (3) yaptığı çalışmada COVID-19 nedeniyle takip edilen 99 hastada, ileri yaşlı erkeklerin hastalık için daha riskli olduğu ve bu hastalarda Akut Solunum Sıkıntısı sendromunu (ARDS) daha çabuk geliştiği ve bu tablonun hayati riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (3). COVID-19 enfeksiyondaki komorbiditeleri belirten bir meta analizde bu hastalığa yakalan hastaların yaklaşık %17'sinde hipertansiyon, %8'inde diyabet, %5'inde kronik kalp hastalığı ve %2'sinde kronik akciğer hastalığının olduğu belirtilmiştir (4). Biz de çalışmamızda İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 18 Mart 2020 ile 30 Mayıs 2020 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilmiş olan laboratuvar ile onaylanmış 90 COVID-19 hastasında cinsiyetin enflamatuvar belirteçler üzerine etkisini araştırmayı planladık.

## Gereç ve Yöntem

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 18 Mart 2020 ile 30 Mayıs 2020 tarihleri arasında yoğun bakımda takip edilmiş olan laboratuvar ile onaylanmış 90 COVID-19 hastası (18 yaş ve üzeri) retrospektif olarak incelenmiştir. COVID-19 tanısı hastaların nazofaringeal sürüntü örneğinin reverse transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu ile değerlendirmesi sonucu konulmuştur. SARS-CoV-2 pnömonisi DSÖ'nün rehberliğine göre teşhis edildi ve solunum desteğine ihtiyaç duyan veya standart oksijen maskesi ile % 90'ın altında oksijen saturasyonu olan hastalar YBÜ'ye kabul edildi. ARDS, Berlin tanımına göre tanımlandı (5). İstanbul Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Bilim Dalı araştırmacıları tarafından elektronik medikal kayıtlar ve hasta dosyaları incelenerek veriler toplandı. Üniversite Hastanesi Etik Komitesi çalışmayı

onayladı (08.05.2020/9 sayılı toplantı-dosya no:2020/523). Retrospektif çalışma olması nedeniyle her bir hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmadı. Semptomların başlamasından YBÜ'ye kabul ve entübasyon dönemlerine kadar geçen süre dahil demografik ve klinik veriler toplandı. Kaydedilen bilgiler yaş, cinsiyet, YBÜ'ye giriş hastalık şiddetini Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (APACHE II) ve Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) skorunu, altta yatan komorbiditeleri (kronik kardiyak hastalık, hipertansiyon, kronik akciğer hastalığı, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer yetmezliği, maligniteler, serebrovasküler hastalık, otoimmün hastalık ve immünoşüpresif durum) olarak sıralanmaktadır.

Hastaların yoğun bakıma kabulünde mevcut olan vital bulguları (ateş, kalp hızı, sitolik ve diyastolik kan basıncı), kabul sırasında tespit edilen enflamatuvar belirteçler ve 6 ve 12. günlerde ölçülen enflamatuvar marker düzeyleri [C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, interlökin-6 (IL-6), lökosit, ferritin, D-dimer], yoğun bakıma giriş, 6 ve 12. günlerdeki kan biyokimyası değerleri [glukoz, aspartat aminotransferaz (AST), alanin transaminaz (ALT), total bilirubin, laktat dehidrogenaz, laktat, pro-beyin natriüretik peptid, troponin-T], giriş, 6 ve 12. günlerdeki hematolojik parametreleri (hemoglobin, lenfosit, trombosit, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, AT-3, fibrinojen), klinik sonuç (yaşıyor, eksitus), yoğun bakım yatış gün sayısı, hastane yatış gün sayısı kaydedildi.

Hastalar cinsiyete göre bu klinik veriler ışığında karşılaştırıldı.

## İstatistiksel Analiz

Veri analizi SPSS (Windows IBM SPSS Statistics, Versiyon 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin ortalama, standart sapma değerleri, kategorik değişkenlerin sayı ve yüzde değerleri sunuldu. Sürekli değişkenlerin kadın ve erkek cinsiyetler arasındaki karşılaştırmasında normal dağılıma uyan veriler için Student's t-test, normal dağılıma uymayan veriler için Mann-Whitney U test uygulandı. Kategorik değişkenlerin ikili grup karşılaştırmasında ki-kare testi uygulandı. Başvuru zamanı, 6. gün ve 12. gün laboratuvar değerlerinin karşılaştırmasında Freidman analizi yapıldı ve anlamlı çıkan değişkenlerin post-hoc analizinde Wilcoxon Signed Rank test uygulandı. P değeri 0,05'den küçük olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Ortalama yaş erkeklerde  $65,3 \pm 14,9$  iken kadınlarda  $70 \pm 19,7$  idi. Medyan APACHE II ve yoğun bakıma kabul sırasındaki SOFA skorları arasında iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ). İki grup arasında yoğun bakıma alındıkları sıradaki vital bulgular (ateş, kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı) açısından fark bulunamadı ( $p > 0,05$ ). Başlangıç AT-3 düzeyleri kadın hastalarda anlamlı olarak yüksekti ( $p = 0,023$ ). IL-6 ve ferritin düzeyleri erkeklerde başlangıçta anlamlı olarak yüksekti ( $p = 0,047$ ,  $p = 0,006$ ). Yoğun bakıma kabul sırasında bakılan diğer enflamatuvar belirteçlerde her iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı. AST ve ALT düzeyleri anlamlı olarak kadınlarda giriş sırasında daha yüksek olarak bulundu ( $p = 0,029$ ). Semptomların başlangıcından yoğun bakıma girişe kadar olan süre, cinsiyetler arası fark göstermemektedir (kadınlarda  $7,3 \pm 6,2$ , erkeklerde  $8,5 \pm 7,3$  gün). Her iki grubun yoğun bakım ve hastane yatış süreleri benzerdi ( $p > 0,05$ ).

Her iki grupta da başlıca komorbiditeler Tablo 2'de gösterilmekte olup en sık kronik kardiyak hastalıklar, hipertansiyon ve diyabet olarak sayılabilmektedir. Komorbiditeler açısından gruplar arası fark yoktu ( $p > 0,05$ ). Yine mortalite gruplar arası fark göstermemektedir, frekansı kadın-erkeklerde sırasıyla 14 (%58,3) ve 37 (%56,1) idi.

Erkek hastaların giriş, 6 ve 12. günlerdeki enflamatuvar belirteçler Tablo 3'te gösterilmiştir. Altıncı ve 12. günlerde CRP ve prokalsitonin düzeyi anlamlı olarak azalmış olup ( $p = 0,11$ ,  $p = 0,048$ ), lenfosit ve AT-3 düzeyleri anlamlı olarak artmıştı ( $p = 0,035$ ,  $p = 0,015$ ). Ferritin ve IL-6 düzeylerinde ise 6 ve 12. günlerde anlamlı değişiklik olmamıştı ( $p = 0,122$ ,  $p = 0,230$ ). Kadın hastaların giriş, 6 ve 12. günlerdeki enflamatuvar markerları Tablo 4'te gösterilmiş olup anlamlı değişiklik saptanamamıştır ( $p > 0,05$ ).

Gruplar arası enflamatuvar marker düzeyleri arasındaki fark Tablo 5'te incelenmiştir. Altıncı gün ferritin düzeyi anlamlı olarak erkeklerde yüksek olup ( $p = 0,019$ ), diğer enflamatuvar belirteçler giriş, 6 ve 12. günlerde erkeklerde daha yüksek olmakla beraber istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ( $p > 0,05$ ).

## Tartışma

İstanbul Tıp Fakültesi YBÜ'de takip ettiğimiz 90 hastada erkek hasta sayısı, kadın hasta sayısına oranla daha fazla olup (erkek hasta sayısı 66, kadın hasta sayısı 24), hastaların klinik

verileri ve demografik verileri arasında anlamlı olarak fark bulunmamıştır. YBÜ'ye yatış sırasında erkek hastaların IL-6 ve ferritin düzeyleri kadın hastaların düzeylerine göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Cinsiyetler arasında mortalite açısından anlamlı fark saptanamamıştır.

Çin'de Li ve ark.'nın (2) yaptığı 425 hastayı kapsayan çalışmaya göre; hastaların büyük bir kısmı  $\geq 45$  yaş ve %56'sı erkek cinsiyet olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada yaşları ileri olan ve erkek hastalarda tablonun daha ağır seyrettiği izlenmiştir. Chen ve ark.'nın (3), yaptığı çalışmada COVID-19 nedeniyle takip edilen 99 hastada, ileri yaşlı erkeklerin hastalık için daha riskli olduğu ve bu hastalarda ARDS daha çabuk geliştiği ve bu tablonun hayati riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2), SARS-CoV-2 için hücrenin enfekte olmasına izin veren hücresel transmembran reseptör görevi görür. Değişken ACE2 ekspresyon paternleri dokular arasındaki hastalık duyarlılığını etkiler (örneğin; solunum epiteline karşı bağışıklık hücrelerine), ancak potansiyel olarak bireyler arasında (erkekler, kadınlara, çocuklara ve yetişkinlere karşı) hastalık duyarlılığını etkiler, bu nedenle hastalık ilerlemesini ve iyi sonuçlandırılmasını sağlar. ACE2 ekspresyonu çocuklarda ve genç kadınlarda en yüksektir, ekspresyonu yaşla birlikte azalır ve diyabet ve hipertansiyon da dahil olmak üzere kronik hastalığı olan kişilerde en düşüktür. ACE2 reseptörleri hücreye viral girişi kolaylaştırdığı gibi aynı zamanda enfeksiyon ve enflamasyon kontrolünde rol oynar. ACE2; ACE 2/anjiyotensin/makrofaj aktivasyon sisteminin bir parçası olarak anjiyotensin 2'nin pro-enflamatuvar etkilerini dengelemektedir. Bu yolla ACE2 doku enflamasyonunu sınırlarken tamir mekanizmalarını destekler. Ayrıca SARS-CoV-2 virüs partikülleri, hücre yüzeyi bağlanma bölgeleri ve hücresel alım için anjiyotensin 2 ile rekabet edebileceğinden, yüksek ACE2 ekspresyonu yararlı olabilir. Nispeten artmış ACE2 ekspresyonu, çocuklarda ve genç yetişkinlerde özellikle genç kadınların COVID-19 ve ilişkili komplikasyonlardan korunmasını açıklamaktadır (6). Bizim çalışmamızda da 90 hastanın 66'sı erkek (%73) idi. Bu hastaların yaş ortalaması  $65,3 \pm 14,9$  olarak bulunmuştur. COVID-19 enfeksiyondaki komorbiditeleri belirten bir meta analizde bu hastalığa yakalanan hastaların yaklaşık %17'sinde hipertansiyon, %8'inde diyabet, %5'inde kronik kalp hastalığı ve %2'sinde kronik akciğer hastalığının olduğu belirtilmiştir (4). Bizim çalışmamızda da erkek hastalarda hipertansiyon %43,9, diyabet %25,8, kronik kalp hastalığı %31,8, kronik akciğer hastalığı %22,7 oranında; kadın hastalarda hipertansiyon %58,3, diyabet %41,7, kronik kalp hastalığı

| <b>Tablo 1. Cinsiyetlere göre hastaların laboratuvar ve genel verilerinin dağılımı</b> |   |   |              |
|--|---|---|--------------|
|  | <b>Erkek<br/>N=66<br/>Ortalama ± SS</b> | <b>Kadın<br/>N=24<br/>Ortalama ± SS</b> | <b>p</b>     |
| <b>*Yaş</b>  | 65,3±14,9                               | 70±19,7                                 | 0,233        |
| Semptom başlangıcından YBÜ'ye yatışa kadar geçen süre                                  | 8,5±7,3                                 | 7,3±6,2                                 | 0,447        |
| YBÜ'ye yatış süresi  | 6,6±11,5                                | 4±3,9                                   | 0,351        |
| <b>*APACHE II</b>  | 21,1±7,8                                | 21,5±8,7                                | 0,857        |
| <b>Medyan (min-maks)</b>   | 21 (5-39)                               | 21,5 (4-44)                             |              |
| SOFA   | 6±3,4                                   | 4,9±2,7                                 | 0,295        |
| Medyan (min-maks)  | 5 (2-16)                                | 4 (0-11)                                |              |
| <b>*Maks SOFA</b>  | 10,5±5,6                                | 9,4±5,1                                 | 0,403        |
| <b>Medyan (min-maks)</b>   | 9,5 (2-24)                              | 9,5 (1-20)                              |              |
| <b>*SAPS II</b>  | 48,3±17,7                               | 44,7±14,7                               | 0,372        |
| <b>Medyan (min-maks)</b>   | 44,5 (15-87)                            | 48,5 (16-66)                            |              |
| <b>YBÜ'ye giriş ateş</b>   | 36,6±0,8                                | 36,4±0,8                                | 0,285        |
| <b>YBÜ'ye giriş kalp atım hızı</b>   | 98±19,8                                 | 97,1±21,1                               | 0,854        |
| <b>YBÜ'ye giriş sistolik kan basıncı</b>   | 125,4±33,1                              | 127,1±27,4                              | 0,829        |
| YBÜ'ye giriş diastolik kan basıncı   | 67,7±18,9                               | 71,7±24,3                               | 0,680        |
| <b>*CRP</b>  | 144,6±117,3                             | 133,2±102                               | 0,674        |
| Prokalsitonin  | 6,7±36                                  | 5,2±17,1                                | 0,767        |
| IL-6   | 2983,1±5695,4                           | 2643,3±6689,1                           | <b>0,047</b> |
| Ferritin   | 1609,6±2037                             | 812,2±1024,8                            | <b>0,006</b> |
| WBC (x10 <sup>3</sup> hücre/mm <sup>3</sup> )  | 10,7±11,5                               | 12,3±7,0                                | 0,422        |
| D-dimer  | 3736,1±4793,7                           | 2745,8±4033,2                           | 0,230        |
| <b>Trombosit (hücre/mm<sup>3</sup>)</b>  | 258292,4±135907,8                       | 259770,8±115764,4                       | 0,962        |
| <b>*AT-3</b>   | 73,7±22,5                               | 86±18,5                                 | <b>0,023</b> |
| <b>*Fibrinojen</b>   | 593,3±198,5                             | 555±203,4                               | 0,423        |
| Glukoz   | 144,8±78,9                              | 159,5±77,4                              | 0,357        |
| AST  | 54,4±41,5                               | 97,8±317,7                              | <b>0,029</b> |
| ALT  | 52,7±53,7                               | 85±279,8                                | <b>0,029</b> |
| Total bilirubin  | 0,5±0,6                                 | 0,4±0,2                                 | 0,606        |
| LDH  | 454,9±287,9                             | 416,9±192,9                             | 0,515        |
| Laktat   | 1,7±1,3                                 | 2,3±3,0                                 | 0,370        |
| Pro-BNP  | 2888,7±5219,1                           | 7380±11673,1                            | 0,138        |
| Troponin T   | 120±315,6                               | 102,2±262,5                             | 0,837        |
| Hemoglobin   | 11,9±4                                  | 10,2±2,3                                | 0,016        |
| Lenfosit   | 1,1±1,6                                 | 0,7±0,4                                 | 0,736        |
| Protrombin zamanı  | 17,2±9,9                                | 16,4±3,8                                | 0,837        |
| aPTT   | 36±10                                   | 34,9±7,9                                | 0,956        |
| YBÜ süresi   | 12,2±9,9                                | 9,9±6,3                                 | 0,470        |
| Hastane yatışı   | 22,8±15,3                               | 16,7±9,2                                | 0,076        |

SS: Standart sapma, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II, SOFA: Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi skoru, min: Minimum, maks: Maksimum, SAPS II: Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji skoru, CRP: C-reaktif protein, IL: İnterlökin, WBC: Beyaz kan hücreleri, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin transaminaz, BNP: Beyin natriüretik peptid, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, LDH: Laktat dehidrogenaz

**Tablo 2. Cinsiyetlere göre kronik hastalıkların dağılımı**

|                            | Erkek<br>N=66<br>n (%) | Kadın<br>N=24<br>n (%) | p     |
|----------------------------|------------------------|------------------------|-------|
| Kronik kalp hastalığı      | 21 (%31,8)             | 13 (54,2)              | 0,053 |
| Hipertansiyon              | 29 (%43,9)             | 14 (%58,3)             | 0,227 |
| Diabetes mellitus          | 17 (%25,8)             | 10 (41,7)              | 0,145 |
| Kronik akciğer hastalığı   | 15 (%22,7)             | 6 (%25)                | 0,822 |
| Serebrovasküler hastalık   | 3 (%4,5)               | 3 (%12,5)              | 0,336 |
| Organ nakli                | 1 (%1,5)               | 1 (%4,2)               | 0,464 |
| Malignite                  | 10 (%15,2)             | 4 (%16,7)              | 0,861 |
| Kronik böbrek hastalığı    | 6 (%9,1)               | 3 (%12,5)              | 0,696 |
| Kronik karaciğer hastalığı | 1 (%1,5)               | 1 (%4,2)               | 0,464 |
| Toplam ölüm sayısı         | 37 (%56,1)             | 14 (58,3)              | 0,847 |

**Tablo 3. Erkek cinsiyette enflamatuvar parametrelerin başvuru, 6. gün ve 12. gündeki karşılaştırılması**

|               | YBÜ'ye giriş               | YBÜ'de 6. gün              | YBÜ'de 12. gün | p      |
|---------------|----------------------------|----------------------------|----------------|--------|
| CRP           | 144,6±117,3 <sup>a,b</sup> | 98,7±105,2                 | 52,2±84,4      | 0,011  |
| Prokalsitonin | 6,7±36 <sup>c</sup>        | 2,1±5,9                    | 0,5±0,8        | 0,048  |
| IL-6          | 2983,1±5695,4              | 3093,8±7250                | 2291,9±6302,6  | 0,230  |
| Ferritin      | 1609,6±2037                | 1561,6±2067,8              | 1838,5±5196    | 0,122  |
| D-dimer       | 3736,1±4793,7              | 4718,3±4765,4              | 3521,5±3760,3  | 0,086  |
| Antitrombin 3 | 73,7±22,5 <sup>d</sup>     | 76,4±19,9 <sup>e</sup>     | 89,3±29,2      | 0,015  |
| Fibrinojen    | 593,3±198,5                | 551,3±190,5                | 450,5±173,7    | 0,141  |
| Pro-BNP       | 2888,7±5219,1              | 3588,1±6705,7              | 1476,6±1949,9  | 0,861  |
| Lenfosit      | 1171,2±1657,1 <sup>e</sup> | 1840,5±8294,1 <sup>f</sup> | 4376,6±18961,6 | 0,035  |
| Hemoglobin    | 11,9±4 <sup>g,h</sup>      | 10,9±2 <sup>i</sup>        | 10,1±1,5       | <0,001 |

<sup>a</sup>Giriş-6. gün: p=0,017, <sup>b</sup>Giriş-12. gün: p=0,001, <sup>c</sup>Giriş-12. gün: p=0,030, <sup>d</sup>Giriş-12. gün p=0,002, <sup>e</sup>Giriş-12. gün: p=0,047, <sup>f</sup>6. gün-12. gün: p<0,001, <sup>g</sup>Giriş-6. gün: p=0,034, <sup>h</sup>Giriş-12. gün: p=0,005, <sup>i</sup>6. gün-12. gün: p=0,001, CRP: C-reaktif protein, IL: İnterlökin, BNP: Beyin natriüretik peptid, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

**Tablo 4. Kadın cinsiyette enflamatuvar parametrelerin başvuru, 6. gün ve 12. gündeki karşılaştırılması**

|               | YBÜ'ye giriş  | YBÜ 6. gün    | YBÜ 12. gün   | p     |
|---------------|---------------|---------------|---------------|-------|
| CRP           | 133,2±102     | 90,2±86,5     | 77,1±86       | 0,368 |
| Prokalsitonin | 5,2±17,1      | 0,6±0,9       | 1±1,5         | 0,397 |
| IL-6          | 2643,3±6689,1 | 495,1±725,6   | 571±950,4     | 1,000 |
| Ferritin      | 812,2±1024,8  | 821±1196,1    | 923,8±564,7   | 0,794 |
| D-dimer       | 2745,8±4033,2 | 2749,4±2286,7 | 2847,4±2798,4 | 0,920 |
| Antitrombin 3 | 86±18,5       | 71,7±15,6     | 73,7±24,3     | 0,607 |
| Fibrinojen    | 555±203,4     | 539,3±125,3   | 462,3±167,3   | 0,178 |
| Pro-BNP       | 7380±11673,1  | 3652,4±5563,1 | 1989,4±3064,2 | 0,320 |
| Lenfosit      | 745,4±476,7   | 777,6±553     | 2089,2±3980,4 | 0,104 |
| Hemoglobin    | 10,2±2,3      | 9,7±1,3       | 8,9±1,7       | 0,368 |

CRP: C-reaktif protein, IL: İnterlökin, BNP: Beyin natriüretik peptid, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi



**Tablo 5. Cinsiyetler arası enflamatuvar parametrelerin 6. gün ve 12. gündeki karşılaştırılması**

|                         | Erkek<br>Ortalama $\pm$ SS<br>n= 66 | Kadın<br>Ortalama $\pm$ SS<br>n=24 | P            |
|-------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|--------------|
| <b>Fibrinojen 6</b>     | 551,3 $\pm$ 190,5                   | 539,3 $\pm$ 125,3                  | 0,813        |
| <b>Fibrinojen 12</b>    | 450,5 $\pm$ 173,7                   | 462,3 $\pm$ 167,3                  | 0,840        |
| <b>Hemoglobin 6</b>     | 10,9 $\pm$ 2                        | 9,7 $\pm$ 1,3                      | <b>0,033</b> |
| <b>Hemoglobin 12</b>    | 10,1 $\pm$ 1,5                      | 8,9 $\pm$ 1,7                      | <b>0,021</b> |
| <b>Antitrombin-3 6</b>  | 76,4 $\pm$ 19,9                     | 71,7 $\pm$ 15,6                    | 0,397        |
| <b>Antitrombin-3 12</b> | 89,3 $\pm$ 29,2                     | 73,7 $\pm$ 24,3                    | 0,156        |
| <b>CRP 6</b>            | 98,7 $\pm$ 105,2                    | 90,2 $\pm$ 86,5                    | 0,974        |
| <b>CRP 12</b>           | 52,2 $\pm$ 84,4                     | 77,1 $\pm$ 86                      | 0,296        |
| <b>Prokalsitonin 6</b>  | 2,1 $\pm$ 5,9                       | 0,6 $\pm$ 0,9                      | 0,111        |
| <b>Prokalsitonin 12</b> | 0,5 $\pm$ 0,8                       | 1 $\pm$ 1,5                        | 0,564        |
| <b>Interlökin-6 6</b>   | 3093,8 $\pm$ 7250                   | 495,1 $\pm$ 725,6                  | 0,132        |
| <b>Interlökin-6 12</b>  | 2291,9 $\pm$ 6302,6                 | 571 $\pm$ 950,4                    | 0,264        |
| <b>Ferritin 6</b>       | 1561,6 $\pm$ 2067,8                 | 821 $\pm$ 1196,1                   | <b>0,019</b> |
| <b>Ferritin 12</b>      | 1838,5 $\pm$ 5196                   | 923,8 $\pm$ 564,7                  | 0,190        |
| <b>D-dimer 6</b>        | 4718,3 $\pm$ 4765,4                 | 2749,4 $\pm$ 2286,7                | 0,057        |
| <b>D-dimer 12</b>       | 3521,5 $\pm$ 3760,3                 | 2847,4 $\pm$ 2798,4                | 0,668        |
| <b>Pro-BNP 6</b>        | 3588,1 $\pm$ 6705,7                 | 3652,4 $\pm$ 5563,1                | 0,603        |
| <b>Pro-BNP 12</b>       | 1476,6 $\pm$ 1949,9                 | 1989,4 $\pm$ 3064,2                | 0,817        |
| <b>Lenfosit 6</b>       | 1840,5 $\pm$ 8294,1                 | 777,6 $\pm$ 553                    | 0,645        |
| <b>Lenfosit 12</b>      | 4376,6 $\pm$ 18961,6                | 2089,2 $\pm$ 3980,4                | 0,874        |

%54,2, kronik akciğer hastalığı %25 oranında saptanmıştır. Cinsiyetler arasında komorbidite sıklıkları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. COVID-19 hastalarının bazılarında abartılı enflamatuvar yanıt gelişmekte ve buna bağlı bu hastalarda enflamatuvar belirteçlerde ( D-dimer, ferritin) ve proenflamatuvar sitokinlerde (IL-1, IL-6) artış izlenmektedir. Bu tablo da kritik ve ölümcül hastalıkla ilişkilendirilmiştir (7-9). Wang ve ark. (9) hastaların kan ve bronkoalveolar lavaj sıvılarında IL-6 seviyelerini karşılaştırılmışlar, bronkoalveolar sıvı örneğinde IL-6 seviyesi kana göre 10 kat daha fazla saptanmıştır. Bu tabloda lokal sitokin fırtınasının sistemik sitokin fırtınasından organ hasarı yaratmak açısından daha kötü olduğu sonucunu çıkarmışlardır. Bir çok çalışmada COVID-19 hastalarında ferritin ve IL-6 seviyesi yaşayan ve hayatını kaybedenler arasında karşılaştırılmış ve yaşayan hastalarda ferritin ve IL-6 seviyelerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (10-12). Ancak bu çalışmalarda cinsiyetler arası fark bakılmamıştır. SARS-CoV-2 virüsü epitel hücrelerindeki

reseptörlerine bağlanmayı takiben doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemini aktive eder, buna bağlı aralarında IL-6'nın da olduğu birçok sitokin salgılanır. IL-6; T-hücreleri, B-hücreleri, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endotelial hücreler, mezengial hücreler ve çeşitli tümör hücreleri tarafından sentezlenen çok işlevli bir sitokin olup hem proenflamatuvar, hem de anti-enflamatuvar etkilere sahiptir. IL-6, sitokin fırtınası sendromunda kilit rol oynamaktadır (13). COVID-19 hastalığında da gelişen sitokin fırtınası; akciğer hasarı, çoklu organ yetmezliği ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (14). Bizim çalışmamızda da erkek hastalarda YBÜ'ye girişte IL-6 ve ferritin düzeyleri kadın hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

## Sonuç

Her ne kadar çalışmamızda cinsiyetler arasında komorbiditeler, laboratuvar bulguları ve mortalite açısından

anlamli fark bulunmasa da yoğun bakıma yatış, enflamatuvar belirteğlerin daha yuğsek olmasının erkek cinsiyetin belirgin risk altında olduğunu gostermektedir.

### **Etik**

**Etik Kurul Onayı:** Üniğersite Hastanesi Etik Komitesi (08.05.2020/9 sayılı toplantı-dosya no: 2020/523).

**Hasta Onayı:** Retrospektif ęalıřma olması nedeniyle her bir hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmadı.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### **Yazarlık Katkıları**

Konsept: FE., A.A.Ç., PE.Ö., Dizayn: FE., A.A.Ç., PE.Ö., Veri Toplama ve İşleme: Ö.P., İ.A., G.H.A., E.Ç., V.T., G.O., M.M., M.K., Analiz ve Yorumlama: G.H.A., FE., A.A.Ç., PE.Ö., Literatür Tarama: Ö.P, Yazan: Ö.P

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından ęıkar ęatıřması bildirilmemiştir.

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

## Kaynaklar

1. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr* 2020;63:119-24.
2. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382:1199-207.
3. Chen L, Liu HG, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, et al. [Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia] *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020;43:E005.
4. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020;94:91-5.
5. 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.
6. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol* 2020;215:108448.
7. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao PJ, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
8. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-4.
9. Wang C, Kang K, Gao Y, Ye M, Lan X, Li X, et al. Cytokine Levels in the Body Fluids of a Patient With COVID-19 and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Case Report. *Ann Intern Med* 2020:L20-0354.
10. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62.
11. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;368:m1091.
12. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1763-70.
13. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrobial Agents* 2020;55:105954.
14. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol* 2020;11:1446.



Handan Ankaralı,  
Seyit Ankaralı

## COVID-19 Salgını için Türkiye’de Nisan Ayı Sonuna Kadar İhtiyaç Duyulan Yoğun Bakım Yatak Sayısı ve Hastane Kapasitesinin Dolaylı Tahmini

Indirect Forecasting of the Number of Intensive Care Beds and Hospital Capacity for the COVID-19 Outbreak in Turkey Until the End of April

Geliş Tarihi/Received : 05.04.2020  
Kabul Tarihi/Accepted : 10.04.2020

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

Handan Ankaralı  
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Biyostatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, İstanbul,  
Türkiye

Seyit Ankaralı  
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji  
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Handan Ankaralı (✉),  
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Biyostatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, İstanbul,  
Türkiye

E-posta : handanankarali@gmail.com

Tel. : +90 533 721 22 42

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-3613-0523

**ÖZ Amaç:** Yaklaşık 4 aylık süreçte tüm dünyayı ciddi düzeyde tehdit eden Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) salgınının başarılı yönetimi için alınacak tedbirlerin başında sağlık hizmetleri yönetimi gelmektedir. Geliştiği noktada yaşanan veya yaşanabilecek olan zorluklar arasında, sağlık personel eksikliği, sağlık ekipman yetersizliği ve alt yapı eksikliği sayılabilir. Bu problemlerin çözümünde veriye dayalı öngörüler büyük önem taşır. Bu çalışmada, nisan ayı ilk haftası itibarıyla, Türkiye’de COVID-19 salgınıyla mücadele eden illerin salgın indikatörlerini il ve bölge bazlı tanımlamak, illerin nüfus yoğunluğu ile olgu sayısı arasındaki ilişkiyi incelemek, yeni olgu oranındaki değişimi ortaya koymak ve nisan ayı sonuna kadar gün-gün ihtiyaç duyulan yoğun bakım yatak sayısı ve entübasyon sayısını tahmin etmek amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada yapılan değerlendirmeler için, T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından gün-gün açıklanan salgın göstergeleri ve test sayıları ile birlikte Dünya Sağlık Örgütü’nün yayınladığı bilgiler kullanıldı. Veri analizinde Spearman rank korelasyon analizi, Poisson regresyon modeli kullanıldı. Ayrıca ihtiyaç tahminleri yapmak için yeni bir algoritma önerildi.

**Bulgular:** Şehir yoğunluğu ile olgu sayısı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $r=0,464$ ,  $p<0,001$ ) ve kilometrekare başına düşen insan sayısı 1 kişi arttığı zaman toplam olgu sayısının da 1 artacağı tahmin edildi. 29 Mart ve 5 Nisan tarihleri arasında yapılan günlük testler içindeki yeni olgu oranında küçük değişiklikler gözlemlendi. Ayrıca 24 Mart tarihinden 7 Nisan’a kadar gün-gün açıklanan toplam yoğun bakım hasta sayısı, toplam entübe hasta sayısı, toplam evde karantinaya alınan veya hastanede normal serviste yatan hasta sayısı ve toplam iyileşen sayısı verileri ile birlikte toplam olgu sayıları kullanılarak, yoğun bakım yatak sayısı, entübe sayısı gibi hastanelerde verilecek hizmet alt yapı gereksinimleri tahmin edilerek tablolar halinde verildi.

**Sonuç:** Bu tip çalışmalar ile önceliklerin sorgulandığı şu günlerde en önemli sırada yer alan sağlık sorunlarını çözmeye yardımcı olunacağı unutulmamalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Yoğun bakım, entübasyon, COVID-19, zaman serileri, poisson regresyon

**ABSTRACT Objective:** The COVID-19 outbreak has been threatening the entire world for approximately 4 months. Healthcare management is one of the most important precautions to be taken for the successful management of this epidemic. Evidence-based estimates are of great importance in solving these problems. In this study, as of the first week of April, we provide a description of Turkey according to the indicators of the COVID-19 outbreak in each city and an evaluation of the relationship between the population density of each province and the number of cases. Additionally, we calculate the change in the new case rate and aim to estimate the number of intensive care beds and the number of intubations needed on a day-to-day basis.

**Materials and Methods:** The outbreak indicators and number of tests announced by the Ministry of Health of the Turkish Republic day-by-day were used. A Poisson regression model was used for data analysis. In addition, a new algorithm was proposed to estimate healthcare needs.

**Results:** The relationship between urban density and the total number of cases was found to be statistically significant ( $r=0.464$ ,  $p<0.001$ ). When the density increased by one person, the total number of cases was estimated to increase by one. Minor changes were observed in the rate of new cases within the daily tests between March 29 and April 5. The total numbers of intensive care

patients, intubated patients, patients quarantined at home or hospitalized in the normal service, and recovered patients, as well as the total case numbers were used in the calculations. By using the total forecasted cases, the service infrastructure requirements to be provided in hospitals, such as the number of beds and the number of intubations, were estimated and given in tables.

**Conclusion:** When priorities are questioned in the coming days, it should not be forgotten that these types of studies will be helpful to solve important health problems.

**Keywords:** Intensive care, intubation, COVID-19, time series, poisson regression

## Giriş

Yaklaşık 4 aylık süreçte tüm dünyaya yayılan Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi, sağlık alt yapısı, ekonomi, psikoloji, eğitim ve kısaca yaşamın her alanında ciddi tehditler ve dönüşümlere neden olmuştur. Nisan başı itibarıyla 200'ün üzerinde ülke bu salgınla mücadeleyi sürdürmekte olup çeşitli boyutlarda karşılaşılan problemlerle baş etmeye çalışmaktadır. Bu problemin küresel çözümü gerçekleşmeden ülkelerin refahı nerdeyse mümkün görünmemektedir. Bu amaçla ülkeler arası yardımlaşmalar veya politika paylaşımları, tedavi veya aşı çalışmaları, mevcut durumla baş etmek için veri tabanlarının açılması gibi birçok çaba ile karşı karşıyayız. Ayrıca koronavirüsün neden olduğu hastalık, insan-insan etkileşimiyle çok kolay bulaşan ve yayılan bir hastalık olduğu için "evde kal, evde hayat var" önlemleri, alınan/alınacak tedbirler arasında en önemli yeri teşkil etmektedir. Çünkü devletlerin kapasiteleri ve hizmet sunumları bir ülkenin tamamının enfekte olması durumunda yetersiz kalacaktır. Olgu sayısının artış gösterdiği dönemlerde karşılaşılabilecek en büyük problem sağlık alt yapısı yetersizliği veya uygunsuzluğudur. Bu sorunların incelenmesi veya salgın etkilerinin öngörülmesi, devlet tarafından sunulabilecek hizmet çeşitlerinin ve gerekli alt yapının sağlanabilmesi açısından büyük önem taşır. Mevcut veriler ışığında, yapılacak tahminler bu sorunların önceden öngörülmesini sağlayabilecektir.

Bu çalışmada, nisan ayı ilk haftası itibarıyla, Türkiye'de salgınla mücadele eden illerin salgın indikatörlerini il ve bölge bazlı tanımlamak, illerin kilometrekare başına düşen nüfus yoğunluğu ile olgu sayısı arasındaki ilişkiyi incelemek, yeni olgu oranındaki değişimi ortaya koymak ve nisan ayı sonuna kadar gün-gün ihtiyaç duyulan yoğun bakım yatak sayısı ve entübasyon sayısını tahmin etmek amaçlandı.

## Gereç ve Yöntem

### Veriler

Çalışmada yapılan değerlendirmeler için T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından gün-gün açıklanan salgın göstergeleri ve

test sayıları ile birlikte Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı bilgiler kullanıldı (1,2).

### İstatistik Analiz

İl yoğunlukları (kilometrekare başına düşen insan sayısı) ile toplam pozitif olgu sayısı arasındaki ilişki Spearman rank korelasyon analizi ile incelendi. Ayrıca yoğunluktaki 1 kişilik artışa karşılık toplam olgu sayısındaki değişim Poisson regresyon modeli ile değerlendirildi.

Yoğun bakımda ihtiyaç duyulacak yatak sayısı, entübasyon sayısı, hastanede servis hizmeti veya evde karantinaya alınan hasta sayısı ve iyileşen sayısının tahmininde aşağıda tanımlanan algoritma kullanıldı. Bu algoritma, çalışmanın yazarları tarafından özgün olarak üretilen bir algoritmadır.

Elde edilen sonuçlar, nokta tahmin ve %95 güven aralığı tahminleri olarak ifade edildi.

### Tahmin Algoritması

- **Birinci adım:** 11 Mart - 7 Nisan tarihlerinde açıklanan toplam olgu sayısına ait tahmin modeli geliştirilir ve 30 Nisan tarihine kadar gün-gün nokta ve %95 güven aralığı tahminleri elde edilir.
- **İkinci adım:** Toplam olgu sayısı ile ilgili ileri tarihler için bulunan nokta ve aralık tahminleri dikkate alınarak, yoğun bakımda yatacak hasta sayısı, entübe hasta sayısı, hastane servislerinde yatan veya evde karantinaya alınan hasta sayısı ve iyileşecek hasta sayısı hesaplanır. 27 Mart - 7 Nisan tarihleri arasında söz konusu göstergelerin toplam olgu içindeki payları küçük değişkenlik göstermektedir. Ancak son günlerde artan test sayısı nedeniyle, hastalığa erken döneminde teşhis konulabildiği için, toplam olgu içinde yoğun bakım ve entübe hasta oranında azalma eğilimi gözlenmiştir. Bu nedenle hesaplamalarda, günlere göre toplam olgu içindeki payın son birkaç gündeki eğilimi kullanıldı. Özetle ileri tarihli yaklaşık 1 aylık tahmini toplam olgu sayıları içinde yoğun bakım yatak sayısı ve entübasyon sayısı belirlenirken Tablo 2'nin alt satırında verilen oranlar kullanıldı.
- **İlgili indikatör için formül:** (Her bir gün için tahmini toplam olgu sayısı) x (indikatöre ait ortalama sıklık)



- Bulunan sayılar Türkiye için tahmini yoğun bakım yatak sayısı (= tahmini yoğun bakıma ihtiyaç duyan hasta sayısı) ve entübasyon sayısı (= tahmini entübe hasta sayısı) olarak kullanılabilir.

Ayrıca tahmin edilecek hastane servislerinde yatan veya evde karantinaya alınan hasta sayısı ve iyileşecek hasta sayısı farklı hizmetlerin gereksiniminde büyük önem taşır.

Salgın göstergelerinden birisi olan toplam olgu sayısı aşağıdaki gibi formülize edilir.

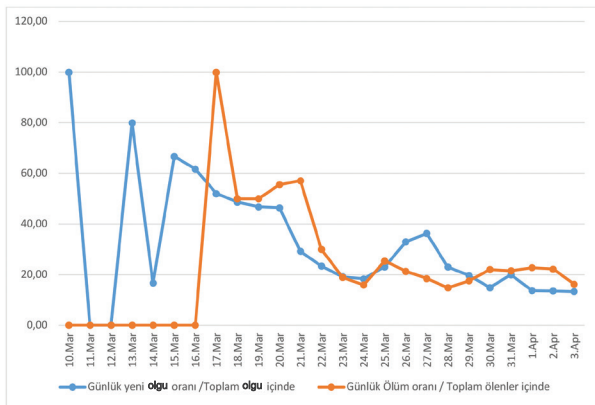
Toplam Olgu = Toplam Yoğun Bakım Hastası (Entübe veya Entübe değil) + Toplam Evinde Karantinada / Hastane Normal Serviste Yatan Hasta Sayısı + Toplam Ölüm + Toplam İyileşen

Grafikler, web tabanlı datawrapper görselleştirme aracında, veri analizleri ise STATA (ver. 14) programında gerçekleştirildi. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0,05$  kabul edildi.

## Bulgular

Türkiye’de 10 Mart tarihinden 3 Nisan tarihine kadar, toplam olgu sayısı içinde günlük olgu ve günlük ölüm oranları Şekil 1’de verildi. Şekil 1 incelendiğinde, 20 Mart tarihinden itibaren her iki oranın da %15-%40 arasında bir değişim gösterdiği, zaman geçtikçe daha dar bir aralıkta yer aldığı ve azalan yönde değişim gösterdiği görülür.

İllere düşen olgu sayısı ve ölüm sayısı Şekil 2-5 arasında özetlendi. Şekil 2’de kilometrekare başına düşen kişi sayısı (yoğunluk) dikkate alınarak toplam pozitif olgu sayısının illere göre dağılımı verildi. İstanbul’da, kilometrekare başına düşen kişi sayısına karşılık gelen toplam olgu sayısı oldukça



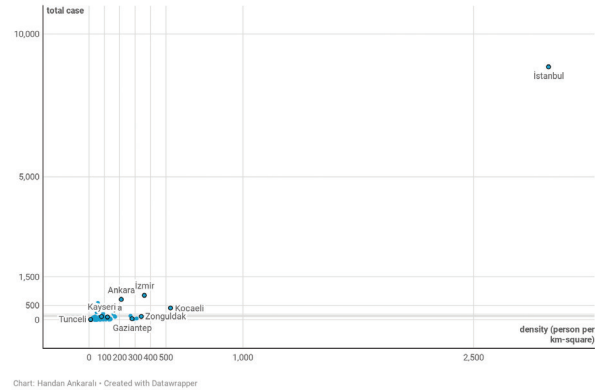
Şekil 1. Türkiye’de toplam olgu sayısı içinde günlük yeni olgu ve günlük ölüm oranları (%)

yüksektir. İstanbul hariç tutularak grafik yeniden çizildiğinde genel olarak il yoğunluğu artıça toplam olgu sayısında artış olduğu ancak Isparta, Sakarya gibi illerde yoğunluğun düşük olmasına karşın toplam olgu sayısının fazla olduğu görülür (Şekil 3). Ayrıca şehir yoğunluğu ile olgu sayısı arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $r=0,464$ ,  $p<0,001$ ) ve kilometrekare başına düşen insan sayısı 1 kişi arttığı zaman toplam olgu sayısının da 1 artacağı tahmin edildi. Bu sonuçlar olgu sayısının yoğunlukla ilişkili olduğunun bir göstergesidir ve yoğunluğun, toplam olgu sayısını tahmindeki başarısı %22’dir.

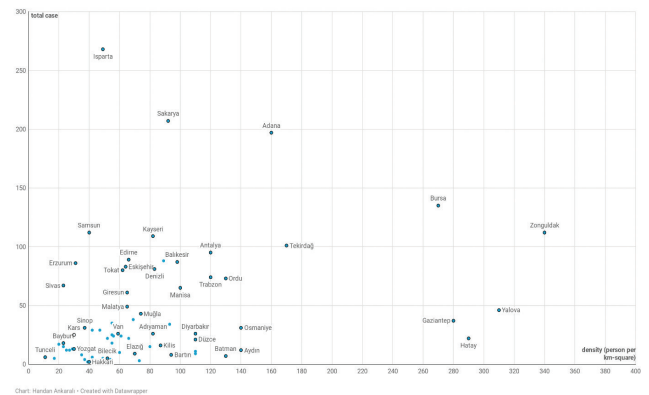
Toplam ölüm sayılarının şehir yoğunluklarına göre dağılımı Şekil 4 ve Şekil 5’te verildi. İstanbul’da ölüm oranı en yüksek olup, bunu İzmir, Ankara ve Konya izlemektedir.

Toplam olgu ve toplam ölüm sayılarının bölgelere göre dağılımı Tablo 1’de verildi.

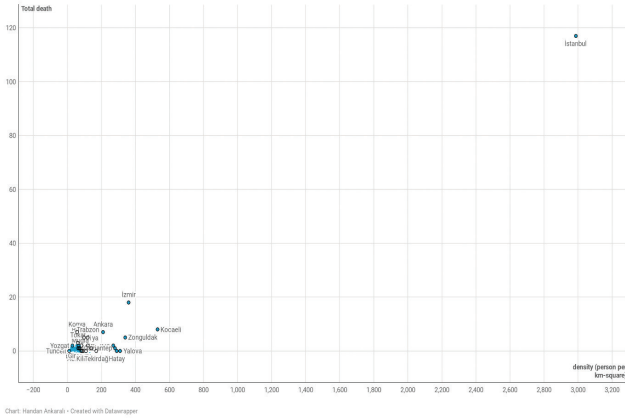
18 Mart ile 4 Nisan tarihleri arasında resmi olarak yayınlanan günlük test sayısı içinde yeni olgu oranı Şekil 6’da verildi.



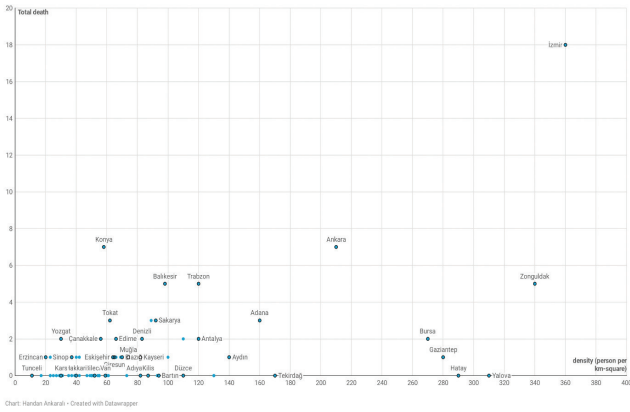
Şekil 2. Şehir yoğunluklarına göre toplam olgu sayısı



Şekil 3. İstanbul hariç tutulduğunda şehir yoğunluklarına göre toplam olgu sayısı



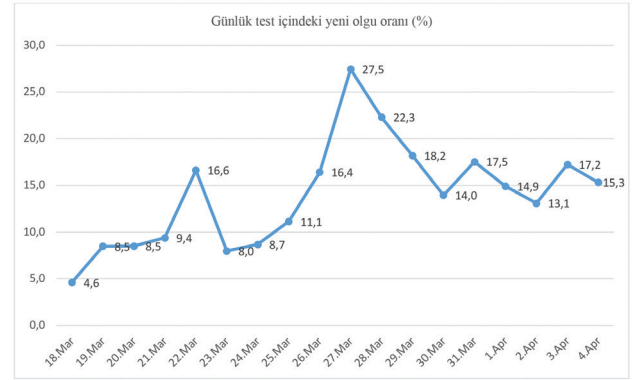
Şekil 4. Şehir yoğunluklarına göre toplam ölüm sayısı



Şekil 5. İstanbul hariç tutulduğunda şehir yoğunluklarına göre toplam ölüm sayısı

**Tablo 1. Bölgelere göre Koronavirüs hastalığı-19 salgın göstergeleri**

|                   | İl sayısı | Toplam olgu | Toplam ölüm |
|-------------------|-----------|-------------|-------------|
| Doğu Akdeniz      | 5         | 274         | 5           |
| Güneydoğu Anadolu | 9         | 162         | 3           |
| Sahil Ege         | 5         | 218         | 4           |
| Doğu Anadolu      | 14        | 350         | 3           |
| İç Anadolu        | 15        | 1.694       | 24          |
| Doğu Karadeniz    | 6         | 268         | 9           |
| Batı Karadeniz    | 7         | 377         | 8           |
| Marmara           | 9         | 9.697       | 131         |
| Orta Karadeniz    | 3         | 216         | 2           |
| Batı Akdeniz      | 4         | 408         | 4           |
| İç Ege            | 4         | 1.017       | 25          |



Şekil 6. Türkiye'de günlük test sayısı içinde yeni olgu oranı

Yeni olgu sayısındaki artış, salgın seyrinin hızlandığını göstereceği için önemli bir göstergedir. 23 Mart tarihinden itibaren gün-gün artan test sayısına karşılık özellikle 29 Mart'tan itibaren (son 1 haftadır) yeni olgu oranında çok büyük değişikliklerin olmadığı görülür.

24 Mart tarihinden 7 Nisan'a kadar gün-gün açıklanan toplam yoğun bakım hasta sayısı, toplam entübe hasta sayısı, toplam evde karantinaya alınan veya hastanede normal serviste yatan hasta sayısı ve toplam iyileşen sayısı, toplam olgu sayısına oranlanarak Tablo 2'de yer alan sonuçlar elde edildi. Tablo incelendiğinde, özellikle 27 Mart tarihinden itibaren söz konusu göstergelerde küçük farklılıklar mevcuttur. Özellikle yoğun bakımdaki hasta oranı ve entübe hasta oranında son birkaç günde ise genel bir düşüş eğilimi vardır. Son günlerde test sayısındaki artış, erken tanıya neden olacağı için bu oranın düşüş göstermesi beklenen bir sonuçtur. Gün-gün verilen bu oranlar içinde, her bir gösterge için ortalamaya yakın bir değer seçilerek, tahmin edilen toplam olgu sayısı ile çarpıldı ve göstergelerin tahmin değerleri bulundu (Tablo 4-7). Tablo 2'nin en alt satırında ileri tarihlerin tahminler için seçilen gösterge oranları yer almaktadır.

11 Mart-07 Nisan aralığındaki değişim hızları dikkate alınarak toplam olgu sayısı, toplam yoğun bakım yatak sayısı, toplam entübasyon sayısı, toplam ev-hastane servislerinde yatan hasta sayısı ve toplam iyileşen hasta sayısına ait 30 Nisan tarihine kadar yapılan tahminler Tablo 3-Tablo 7'de verildi. Tahminlerdeki isabet derecesi %99,9 modelin hatası 364,2 olarak hesaplandı. Tablo 3'te 10 Nisan'da tahmin edilen toplam olgu sayısı 45.553 kişi ve %95 ihtimalli aralık tahmini 42.928 ve 48.178'dir.

Tablo 4'te tahmin toplam olgu sayıları yer almaktadır. 10 Nisan'da tahmin edilen yoğun bakım yatak sayısı 1.822 olup

**Tablo 2. Günlere göre toplam olgu içinde yoğun bakım, entübe, servis bakımı alan ve iyileşen olgu oranları**

| Tarih  | Toplam yoğun bakım hasta sayısı/toplam olgu oranı | Toplam entübe hasta sayısı/toplam olgu oranı | Toplam ev-hastane normal tedavi alan hasta sayısı/toplam olgu oranı | Toplam iyileşen sayısı/toplam olgu oranı |
|--|---|--|---|--|
| 24 Mart  | 0,073   | 0,054  | 0,849   | 0,000                                    |
| 25 Mart  | 0,056   | 0,042  | 0,867   | 0,011                                    |
| 26 Mart  | 0,037   | 0,028  | 0,907   | 0,007                                    |
| 27 Mart  | 0,060   | 0,042  | 0,874   | 0,007                                    |
| 28 Mart  | 0,060   | 0,042  | 0,874   | 0,009                                    |
| 29 Mart  | 0,062   | 0,043  | 0,870   | 0,011                                    |
| 30 Mart  | 0,067   | 0,048  | 0,854   | 0,015                                    |
| 31 Mart  | 0,063   | 0,046  | 0,858   | 0,018                                    |
| 1 Nisan  | 0,062   | 0,044  | 0,855   | 0,021                                    |
| 2 Nisan  | 0,061   | 0,043  | 0,854   | 0,023                                    |
| 3 Nisan  | 0,060   | 0,041  | 0,855   | 0,023                                    |
| 4 Nisan  | 0,055   | 0,038  | 0,853   | 0,033                                    |
| 5 Nisan  | 0,051   | 0,035  | 0,855   | 0,038                                    |
| 6 Nisan  | 0,047   | 0,032  | 0,856   | 0,044                                    |
| 7 Nisan  | 0,042   | 0,029  | 0,889   | 0,046                                    |
| İleri tarihlere ait tahminler için seçilen oranlar | 0,04  | 0,03   | 0,85  | 0,045                                    |

**Tablo 3. Toplam olgu sayısına ait 30 Nisan tarihine kadar yapılan tahminler**

| Tarih      | Toplam olgu tahmini |                   |         |
|------------|---------------------|-------------------|---------|
|            | Nokta tahmin        | %95 Güven aralığı |         |
|            |                     | Alt               | Üst     |
| 08.04.2020 | 37.922              | 37.176            | 38.668  |
| 09.04.2020 | 41.738              | 40.139            | 43.336  |
| 10.04.2020 | 45.553              | 42.928            | 48.178  |
| 11.04.2020 | 49.368              | 45.565            | 53.172  |
| 12.04.2020 | 53.183              | 48.068            | 58.299  |
| 13.04.2020 | 56.999              | 50.448            | 63.549  |
| 14.04.2020 | 60.814              | 52.717            | 68.911  |
| 15.04.2020 | 64.629              | 54.880            | 74.378  |
| 16.04.2020 | 68.445              | 56.945            | 79.944  |
| 17.04.2020 | 72.260              | 58.917            | 85.604  |
| 18.04.2020 | 76.075              | 60.799            | 91.352  |
| 19.04.2020 | 79.891              | 62.596            | 97.185  |
| 20.04.2020 | 83.706              | 64.312            | 103.100 |
| 21.04.2020 | 87.521              | 65.950            | 109.093 |

**Tablo 3 devamı**

|            |         |        |         |
|------------|---------|--------|---------|
| 22.04.2020 | 91.337  | 67.511 | 115.162 |
| 23.04.2020 | 95.152  | 69.000 | 121.304 |
| 24.04.2020 | 98.967  | 70.417 | 127.518 |
| 25.04.2020 | 102.782 | 71.765 | 133.800 |
| 26.04.2020 | 106.598 | 73.046 | 140.150 |
| 27.04.2020 | 110.413 | 74.261 | 146.565 |
| 28.04.2020 | 114.228 | 75.413 | 153.044 |
| 29.04.2020 | 118.044 | 76.502 | 159.585 |
| 30.04.2020 | 121.859 | 77.530 | 166.188 |

%95 ihtimalli aralık 1.717-1.927'dir. Bu sayılar, tahmin edilen toplam olgu sayısının %4 ile çarpılmasıyla elde edilmiştir. Çünkü Tablo 2'den görüleceği üzere yoğun bakımda olan hasta oranı 27 Mart tarihinden bu yana %4,2 ile %6,7 arasında değişmektedir.

Tablo 5'te tahmin edilen entübasyon sayıları yer almaktadır. 10 Nisan'da tahmin edilen entübasyon sayısı

**Tablo 4. Toplam yoğun bakım yatak sayısına ait 30 Nisan tarihine kadar yapılan tahminler**

| Tarih      | Tahmini yoğun bakım yatak sayısı |                   |       |
|------------|----------------------------------|-------------------|-------|
|            | Nokta tahmin                     | %95 Güven aralığı |       |
|            |                                  | Alt               | Üst   |
| 08.04.2020 | 1.517                            | 1.487             | 1.547 |
| 09.04.2020 | 1.670                            | 1.606             | 1.733 |
| 10.04.2020 | 1.822                            | 1.717             | 1.927 |
| 11.04.2020 | 1.975                            | 1.823             | 2.127 |
| 12.04.2020 | 2.127                            | 1.923             | 2.332 |
| 13.04.2020 | 2.280                            | 2.018             | 2.542 |
| 14.04.2020 | 2.433                            | 2.109             | 2.756 |
| 15.04.2020 | 2.585                            | 2.195             | 2.975 |
| 16.04.2020 | 2.738                            | 2.278             | 3.198 |
| 17.04.2020 | 2.890                            | 2.357             | 3.424 |
| 18.04.2020 | 3.043                            | 2.432             | 3.654 |
| 19.04.2020 | 3.196                            | 2.504             | 3.887 |
| 20.04.2020 | 3.348                            | 2.572             | 4.124 |
| 21.04.2020 | 3.501                            | 2.638             | 4.364 |
| 22.04.2020 | 3.653                            | 2.700             | 4.606 |
| 23.04.2020 | 3.806                            | 2.760             | 4.852 |
| 24.04.2020 | 3.959                            | 2.817             | 5.101 |
| 25.04.2020 | 4.111                            | 2.871             | 5.352 |
| 26.04.2020 | 4.264                            | 2.922             | 5.606 |
| 27.04.2020 | 4.417                            | 2.970             | 5.863 |
| 28.04.2020 | 4.569                            | 3.017             | 6.122 |
| 29.04.2020 | 4.722                            | 3.060             | 6.383 |
| 30.04.2020 | 4.874                            | 3.101             | 6.648 |

1.367 olup %95 ihtimalli aralık tahmini 1.288-1.445'tir. Bu sayılar, tahmin edilen toplam olgu sayısının %3 ile çarpılmasıyla elde edilmiştir. Çünkü Tablo 5'ten görüleceği üzere entübasyon oranı 27 Mart tarihinden bu yana %2,9 ile %4,8 arasında değişmektedir.

Tahmini toplam ev veya hastane servislerinde yatan hasta sayısı Tablo 6'da verildi. 10 Nisan'da tahmin edilen sayı 38.720 olup %95 ihtimalli aralık tahmini 36.489-40.951'tir. Bu sayılar, tahmin edilen toplam olgu sayısının %85 ile çarpılmasıyla elde edilmiştir. Çünkü Tablo 6'dan görüleceği üzere ev veya hastane servislerinde yatan hasta oranı 27 Mart tarihinden bu yana %85,3 ile %88,9 arasında değişmekte olup genellikle %85 civarlarında değer almıştır.

**Tablo 5. Toplam entübasyon sayısına ait 30 Nisan tarihine kadar yapılan tahminler**

| Tarih      | Tahmin edilen entübasyon sayıları |                   |       |
|------------|-----------------------------------|-------------------|-------|
|            | Nokta tahmin                      | %95 Güven aralığı |       |
|            |                                   | Alt               | Üst   |
| 08.04.2020 | 1.138                             | 1.115             | 1.160 |
| 09.04.2020 | 1.252                             | 1.204             | 1.300 |
| 10.04.2020 | 1.367                             | 1.288             | 1.445 |
| 11.04.2020 | 1.481                             | 1.367             | 1.595 |
| 12.04.2020 | 1.595                             | 1.442             | 1.749 |
| 13.04.2020 | 1.710                             | 1.513             | 1.906 |
| 14.04.2020 | 1.824                             | 1.582             | 2.067 |
| 15.04.2020 | 1.939                             | 1.646             | 2.231 |
| 16.04.2020 | 2.053                             | 1.708             | 2.398 |
| 17.04.2020 | 2.168                             | 1.768             | 2.568 |
| 18.04.2020 | 2.282                             | 1.824             | 2.741 |
| 19.04.2020 | 2.397                             | 1.878             | 2.916 |
| 20.04.2020 | 2.511                             | 1.929             | 3.093 |
| 21.04.2020 | 2.626                             | 1.979             | 3.273 |
| 22.04.2020 | 2.740                             | 2.025             | 3.455 |
| 23.04.2020 | 2.855                             | 2.070             | 3.639 |
| 24.04.2020 | 2.969                             | 2.113             | 3.826 |
| 25.04.2020 | 3.083                             | 2.153             | 4.014 |
| 26.04.2020 | 3.198                             | 2.191             | 4.205 |
| 27.04.2020 | 3.312                             | 2.228             | 4.397 |
| 28.04.2020 | 3.427                             | 2.262             | 4.591 |
| 29.04.2020 | 3.541                             | 2.295             | 4.788 |
| 30.04.2020 | 3.656                             | 2.326             | 4.986 |

Tahmini iyileşen sayısı Tablo 7'de verildi. 10 Nisan'da tahmin edilen sayı 2.050 olup %95 ihtimalli aralık tahmini 1.932-2.168'dir. Bu sayılar, tahmin edilen toplam olgu sayısının %4,5 ile çarpılmasıyla elde edilmiştir. Çünkü Tablo 2'den görüleceği üzere iyileşen oranı 28 Mart tarihinden bu yana % 0.9 ile %4.5 arasında değişim göstermektedir.

## Sonuç

Türkiye ve dünyadaki birçok ülke, nisan ayı başı itibarıyla toplam olgu sayısında hızlı bir artış dönemine girmiştir. Bu dönemin en büyük zorlukları, sağlık personeli, sağlık ekipmanı ve alt yapı eksikliğidir. Bu problemlerin çözümünde veriye dayalı öngörüler büyük önem taşır (3,4).

**Tablo 6. Toplam ev-hastane servislerinde yatan hasta sayısına ait 30 Nisan tarihine kadar yapılan tahminler**

| Tarih      | Tahmini toplam ev-hastane servislerinde yatan hasta sayısı |                   |         |
|------------|--|-------------------|---------|
|            | Nokta tahmin   | %95 Güven aralığı |         |
|            |  | Alt               | Üst     |
| 08.04.2020 | 32.234   | 31.600            | 32.868  |
| 09.04.2020 | 35.477   | 34.118            | 36.836  |
| 10.04.2020 | 38.720   | 36.489            | 40.951  |
| 11.04.2020 | 41.963   | 38.730            | 45.196  |
| 12.04.2020 | 45.206   | 40.858            | 49.554  |
| 13.04.2020 | 48.449   | 42.881            | 54.017  |
| 14.04.2020 | 51.692   | 44.809            | 58.574  |
| 15.04.2020 | 54.935   | 46.648            | 63.221  |
| 16.04.2020 | 58.178   | 48.403            | 67.952  |
| 17.04.2020 | 61.421   | 50.079            | 72.763  |
| 18.04.2020 | 64.664   | 51.679            | 77.649  |
| 19.04.2020 | 67.907   | 53.207            | 82.607  |
| 20.04.2020 | 71.150   | 54.665            | 87.635  |
| 21.04.2020 | 74.393   | 56.058            | 92.729  |
| 22.04.2020 | 77.636   | 57.384            | 97.888  |
| 23.04.2020 | 80.879   | 58.650            | 103.108 |
| 24.04.2020 | 84.122   | 59.854            | 108.390 |
| 25.04.2020 | 87.365   | 61.000            | 113.730 |
| 26.04.2020 | 90.608   | 62.089            | 119.128 |
| 27.04.2020 | 93.851   | 63.122            | 124.580 |
| 28.04.2020 | 97.094   | 64.101            | 130.087 |
| 29.04.2020 | 100.337  | 65.027            | 135.647 |
| 30.04.2020 | 103.580  | 65.901            | 141.260 |

Bu çalışmada, yaklaşık önümüzdeki 1 aylık periyotta gereksinim duyulacak yoğun bakım yatak sayısı, entübe sayısı, hastane servislerinde yatacak hasta sayısının öngörülmesi amaçlanmıştır. Burada hesaplanan öngörüler, 11 Mart tarihinden itibaren gün-gün gerçekleşen toplam olgu sayısı, yoğun bakımda yatan hasta sayısı, entübe olan hasta sayısı ve hastane servislerinde kalan veya evde karantinaya alınan hasta sayısındaki gidişattan yola çıkılarak elde edildi. Sonuçlar, yaklaşık bir aylık ileri tahminler olduğu için salgın hızındaki değişimlerden etkilenebilir. Bu nedenle, özellikle nisan ayının ikinci yarısında nokta tahminlerin yanı sıra aralık tahminlerinin alt veya üst sınırına göre planlama yapılması önerilir. Uygun tahmin değerinin seçiminde

**Tablo 7. Toplam iyileşen sayısına ait 30 Nisan tarihine kadar yapılan tahminler**

| Tarih      | Tahmini toplam iyileşen sayısı |                   |       |
|------------|--------------------------------|-------------------|-------|
|            | Nokta tahmin                   | %95 Güven aralığı |       |
|            |                                | Alt               | Üst   |
| 08.04.2020 | 1.706                          | 1.673             | 1.740 |
| 09.04.2020 | 1.878                          | 1.806             | 1.950 |
| 10.04.2020 | 2.050                          | 1.932             | 2.168 |
| 11.04.2020 | 2.222                          | 2.050             | 2.393 |
| 12.04.2020 | 2.393                          | 2.163             | 2.623 |
| 13.04.2020 | 2.565                          | 2.270             | 2.860 |
| 14.04.2020 | 2.737                          | 2.372             | 3.101 |
| 15.04.2020 | 2.908                          | 2.470             | 3.347 |
| 16.04.2020 | 3.080                          | 2.563             | 3.597 |
| 17.04.2020 | 3.252                          | 2.651             | 3.852 |
| 18.04.2020 | 3.423                          | 2.736             | 4.111 |
| 19.04.2020 | 3.595                          | 2.817             | 4.373 |
| 20.04.2020 | 3.767                          | 2.894             | 4.640 |
| 21.04.2020 | 3.938                          | 2.968             | 4.909 |
| 22.04.2020 | 4.110                          | 3.038             | 5.182 |
| 23.04.2020 | 4.282                          | 3.105             | 5.459 |
| 24.04.2020 | 4.454                          | 3.169             | 5.738 |
| 25.04.2020 | 4.625                          | 3.229             | 6.021 |
| 26.04.2020 | 4.797                          | 3.287             | 6.307 |
| 27.04.2020 | 4.969                          | 3.342             | 6.595 |
| 28.04.2020 | 5.140                          | 3.394             | 6.887 |
| 29.04.2020 | 5.312                          | 3.443             | 7.181 |
| 30.04.2020 | 5.484                          | 3.489             | 7.478 |

gerçekleşen sayı ile tahmin edilen sayıların yakın olmasına dikkat edilmesi gerekir. Tahmini entübasyon sayısı, yeni üretim veya ihracattaki gereksinimleri ortaya koyabilir. Hastane servislerinde veya evde karantinaya alınan normal olgu sayıları, ülke için diğer tıbbi gereksinimleri belirlemede önem taşıyabilir. Ayrıca çalışmada tahmin edilen iyileşen kişi sayısı, kazanılan iş gücü veya bağışıklık kazanan toplum olarak adlandırılabilir için, ülkenin diğer problemlerinin çözümünde önem taşıyabilir.

Bu tip çalışmalar ile önceliklerin sorgulandığı şu günlerde en önemli sırada yer alan sağlık sorunlarını çözmeye yardımcı olunacağı unutulmamalıdır (3-7).



**Etik**

**Etik Kurul Onayı:** Sunulan çalışma metodolojik bir çalışma olup etik kurul onayına gerek duyulmamaktadır.

**Hasta Onayı:** Sunulan çalışma metodolojik bir çalışma olup hasta onayına gerek duyulmamaktadır.

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

**Yazarlık Katkıları**

Konsept: H.A., S.A., Dizayn: H.A., S.A., Veri Toplama veya İşleme: H.A., S.A., Analiz veya Yorumlama: H.A., Literatür Arama: H.A., S.A., Yazan: H.A., S.A.

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

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

## Kaynaklar

1. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 62. March 2020. Available from: URL: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200322-sitrep-62-covid-19.pdf?sfvrsn=755c76cd\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200322-sitrep-62-covid-19.pdf?sfvrsn=755c76cd_2) (Accessed April 4, 2020)
2. TC Sağlık Bakanlığı Web Sitesi <https://www.saglik.gov.tr/>
3. Angelo SA, Arruda EF, Goldwasser R, Lobo MSC, Salles A, Lapa e Silva JR. Demand Forecast and Optimal Planning of Intensive Care Unit (ICU) Capacity. Pesqui Oper doi: 10.1590/0101-7438.2017.037.02.0229
4. IHME COVID-19 health service utilization forecasting team, Murray CJL. Forecasting COVID-19 impact on hospital bed-days, ICU-days, ventilator-days and deaths by US state in the next 4 months. medRxiv doi: 10.1101/2020.03.27.20043752
5. Binti Hamza FA, Lau CH, Nazri H, Ligot DV, Lee G, Tan CL, et al. Corona Tracker: World-wide COVID-19 Outbreak Data Analysis and Prediction. Bull World Health Organ Available from: URL: [https://www.who.int/bulletin/online\\_first/20-255695.pdf](https://www.who.int/bulletin/online_first/20-255695.pdf)
6. Tsai TC, Jacobson B, Jha AK. American hospital capacity and projected need for COVID-19 patient care. Health Aff (Millwood) doi: 10.1377/hblog20200317.457910
7. Kucharski AJ, Russell TW, Diamond C, Liu Y, Edmunds J, Funk S, et al. Early dynamics of transmission and control of COVID-19: a mathematical modelling study. Lancet Infect Dis 2020;20:553-8.



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, immünoşüpresif ve antiinflamatuvar 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, PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, 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.

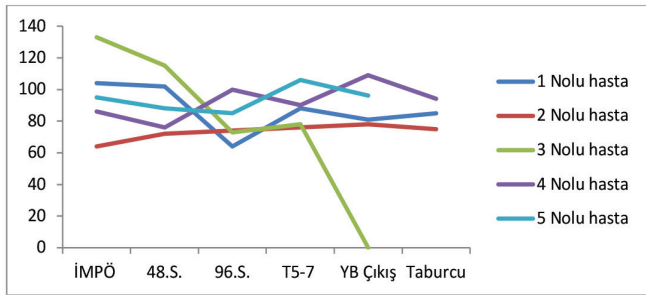
COVID-19 enfeksiyonuna yönelik hematolojik belirteçlerden lenfosit değerlerindeki değişiklikler Grafik 3’de verilmiştir.

Hastaların nötrofil/lenfosit oranları Tablo 3’te verilmiştir.

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

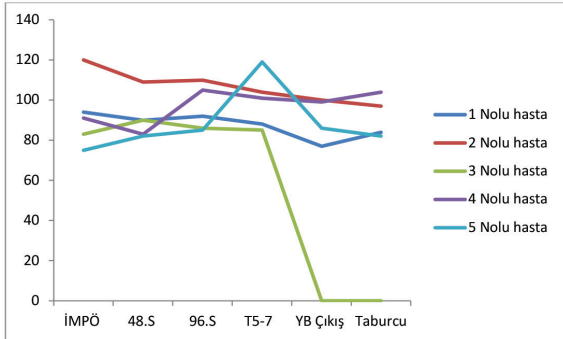
Hastaların İPT öncesi ve sonrası dönemde D-dimer değerlerindeki değişiklikler Grafik 5’de verilmiştir.

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



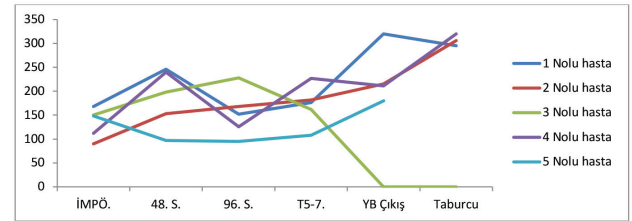
**Grafik 1.** Hastaların nabız değerleri (/dk)

İMPÖ: İmmün plazma öncesi, YB: Yoğun bakım



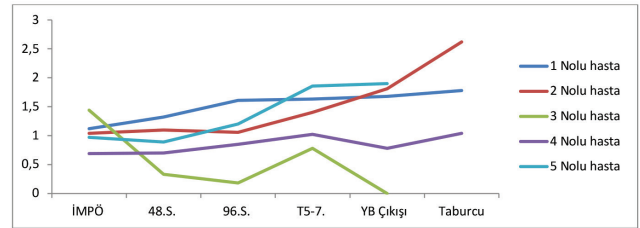
**Grafik 2.** Hastaların ortalama arter basınç değerleri (mmHg)

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

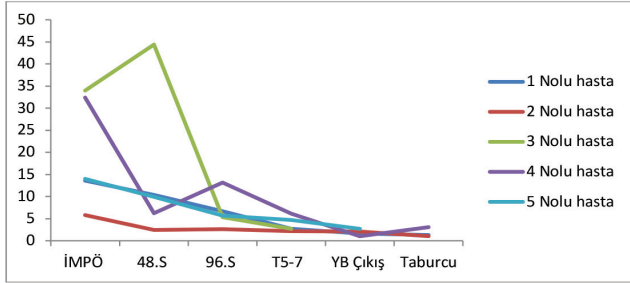
**Tablo 2.** Hastaların invazif ve noninvazif mekanik ventilasyon uygulama sürelerinin gün olarak tablosu

| 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

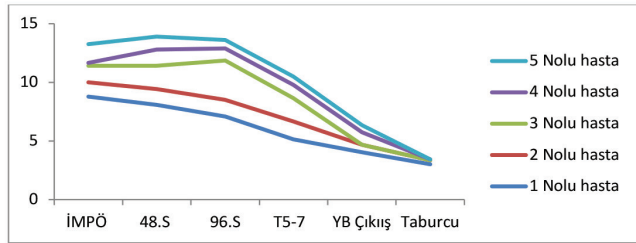


PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranının <300 olması, mekanik ventilasyon ihtiyacı, vazopressör ihtiyacı, kötü prognostik faktörler (lenfopeni; CRP, ESH, ferritin, LDH, D-dimer yüksekliği) nedeniyle İPT endikasyonu kondu. Bu hastalardan birinde İPT



**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 (KOAH) mevcuttu. Literatürde COVID-19 pozitif hastaların komorbid hastalıklarına bakıldığında yalnızca %2-3'ünde daha önce KOAH mevcudiyeti söz konusu iken KOAH ile beraber HT ve Koroner Arter Hastalığı (KAH) 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<sub>peak</sub> <30 cmH<sub>2</sub>O, tidal volüm: 4-8 mL/kg, pO<sub>2</sub>>60 mmHg, SpO<sub>2</sub>>%90, sürücü basınç [P<sub>plato</sub>-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 PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranları artış görülen çalışmalar bildirilmiştir (14). IMV olan hastalarda İPT tedavisi sonrası 5 numaralı hasta haricinde PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranları artış görüldü. 5 numaralı hastanın komorbid hastalık olarak KOAH ve KAH'ye 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 olduğu, plazmin tarafından yıkıldığı her durumda ve sistemik pro-enflamatuvar aktivasyon sonucunda artar. Türk kardiyoji 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

\*PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <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 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <300 mm Hg, mekanik ventilasyon ihtiyacı, vazopressör ihtiyacı, kötü prognostik faktörleri olan hastalardı. Bir hastamızda ise İPT istemi yapıldığında PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <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 PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 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 PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranlarında düşme oldu ancak klinik takibinde ikinci bir İPT'ye gerek kalmadan iyileşme görüldü. İki ve beş numaralı hastalarımızda İPT sonrası PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 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) derlemesinde 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 metilprednizolon 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 PO<sub>2</sub> 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](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? *Cleavelin 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%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.





Abdulhalim Karayel,  
Asu Özgültekin,  
Buket Yağcı,  
Ahmet Sari,  
Yelda Balık,  
Sebahat Aksaray,  
Osman Ekinci

## Kritik COVID-19 Hastalarında İL-6 Düzeyleri ve Diğer Enflamatuvar Parametreler ile Akciğer Bilgisayarlı Tomografi Tutulum Skorları Arasında Korelasyon Var mıdır?

### Do IL-6 Levels and Other Inflammatory Parameters Correlate with the Lung Computed Tomography Involvement Scores in Critical COVID-19 Patients?

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.

Abdulhalim Karayel  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji Ve  
Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Asu Özgültekin  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji Ve  
Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Buket Yağcı  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği,  
İstanbul, Türkiye

Ahmet Sari  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji Ve  
Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yelda Balık  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji Ve  
Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Sebahat Aksaray  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji  
Kliniği, İstanbul, Türkiye

Osman Ekinci  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji Ve  
Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Abdulhalim Karayel (✉),  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji Ve  
Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta : dr.northwest01@gmail.com

Tel. : +90 545 908 88 65

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-9835-9817

**ÖZ Amaç:** Bu çalışmada, ağır-kritik COVID-19 hasta grubunda yoğun bakım başvurusu sırasında interlökin (İL-6) ve diğer enflamatuvar belirteçler ile akciğer bilgisayarlı tomografi (BT) bulgularının ağırlığının korelasyonunu değerlendirdik.

**Gereç ve Yöntem:** Şüpheli COVID-19 tanısı ile yoğun bakıma yatırılan 90 hasta değerlendirildi ve tanı konulan [polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), spesifik BT bulgusu veya öykü-klinik bulgu-laboratuvar] ve yatış BT'leri ile İL-6, enflamatuvar parametre düzey ölçümleri eksiksiz elde edilen 30 hasta son analize alındı. Başvuru sırasında çekilen BT bulguları 40 puanlı bir sistem ile değerlendirildi ve yine yoğun bakım yatışı sırasında alınan İL-6, C-reaktif protein, prokalsitonin, lenfosit sayısı ve nötrofil/lenfosit oranları ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Aynı dönemde alınmış olan BT bulguları ile İL-6 seviyeleri arasında bir korelasyon bulunamadı. İL-6 düzeyleri, bakteriyel bir süper enfeksiyonu akla getirir şekilde prokalsitonin ve mortalite oranları ile paralellik gösterdi.

**Sonuç:** Çalışmamızda BT bulgularının ağırlığı ile İL-6 düzeylerinin yüksekliği paralellik göstermemiştir. Hücre ölümü, trombotik komplikasyonlar ve alveoler ödem oluşumu ile seyreden COVID-19 pnömonisinde, sitokin fırtınasının rolü ilerleyen çalışmalarla açıklanacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, BT skoru, İL-6, yoğun bakım

**ABSTRACT Objective:** In this retrospective study, we assessed if the admission levels of interleukin (IL)-6 and other inflammatory parameters correlate with the extension of lung involvement on computed tomography (CT) in severe-critical COVID patients.

**Materials and Methods:** Ninety patients with a diagnosis of COVID-19 in the intensive care unit were included; however, 30 of these patients who were diagnosed as COVID-19 [polymerase chain reaction (PCR), CT, or history-clinical presentation-laboratory] and whose CT and IL-6 inflammatory parameter results could be obtained were finally analyzed.

Admission CT scan findings were analyzed according to a 40-point system, and compared to the admission levels of plasma IL-6 as well as c-reactive protein, procalcitonin, lymphocyte, and neutrophil/lymphocyte ratios.

**Results:** No correlation was found between the IL-6 levels and CT scores taken in the same time period. IL-6 levels were correlated with procalcitonin levels and mortality rate suggesting that bacterial infections were supervened on the clinical scene of these patients.

**Conclusion:** In our study, we could not show any correlation between CT scores and an elevation of IL-6 levels. The role of the cytokine storm in COVID-19 pneumonia that manifests with cell death, thrombotic sequences, and alveolar edema might be explained by ongoing studies.

**Keywords:** COVID-19, CT score, IL-6, intensive care

## Giriş

COVID-19'lu hastaların çoğu asemptomatiktir veya hafif-orta ağırlıkta solunum yolu hastalığı yaşamaktadır. Ancak sepsis, septik şok ve çoklu organ disfonksiyon sendromu (MODS) gibi komplikasyonlara rastlanma oranı bugüne kadar toplanan veriler doğrultusunda %2-20 arasında bulunmuştur (1-3).

Virüsün giriş yolu olan akciğerlerde gösterilen fizyopatolojik bulgular, alveolar hyalin membranlar ve alveolar ödemin yanı sıra, yaygın endotel tutulumu ile ilişkili mikro ve makro düzeyde trombüs oluşumu nedenli embolileri göstermektedir (4).

Akciğerdeki yaygın hasarın nedeni direk virüs-ACE2 reseptör ilişkisi ile başlayan hasar ile birlikte lokal ve daha sonra sistemik etkiler gösteren sitokin fırtınası olarak açıklanmaktadır (5).

Bu süreçte COVID-19'un klinik tanısında olduğu kadar, hastalığın ağırlık derecesi ve prognostik takibinde de akciğer bilgisayarlı tomografisi (BT) ön plana çıkan ve faydalanılan bir değerlendirme aracı olmuştur (3,6).

Çalışmamızda COVID-19'un sitokin fırtınasında suçlanan önemli bir enflamatuvar sitokin olan interlökin (IL)-6 düzeyleri ile diğer enflamatuvar parametrelerin akciğer BT tutulum ağırlığı ile aralarında korelasyonun olup olmadığı araştırılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma gerekli Sağlık Bakanlığı izni ve etik kurul onayı 29/06/2020 tarihinde HNEAH-KAEK 2020/121 numarası ile alındıktan sonra pandemi yoğun bakımına çevrilen düzey III yoğun bakıma yatırılan, bakanlık rehberi tanımlamasına göre ağır-kritik düzeydeki COVID-19 hasta grubunda yapılmıştır (7). Hasta kayıtları retrospektif olarak incelenerek veriler değerlendirilmiştir. Pandemi dönemi yoğun bakıma yatan 90 hasta taranmıştır.

Pandemi döneminde hastaların polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testinin pozitif olması; BT'de COVID-19 spesifik bulguların olması (bkz. toraks BT değerlendirilmesi); yada PCR ve BT negatif olan hastalarda; yurt dışı seyahat hikayesi yada COVID-19 kesin tanıli hastalarla yakın temasın varlığı; ateş, kuru öksürük, anosmi, diyare, miyalji, hipoksi-solunum distressi gibi semptomların olması beraberinde lenfositopeni, D-dimer, ferritin, fibrinojen, C-reaktif protein (CRP) yüksekliği (normal düzeyde prokalsitonin) tanı kriterleri olarak kullanılmıştır. Bu kriterleri sağlayan tüm hastalar radyoloji-enfeksiyon hastalıkları-yoğun bakım uzmanları

tarafından değerlendirilmiş, COVID-19 tanısı konulanlar pandemi servisine veya yoğun bakımına alınmıştır.

Hastaların yoğun bakıma kabul gününde çekilen akciğer BT'leri radyoloji uzmanı tarafından tüm bulgularla detaylı olarak değerlendirilerek BT skorlaması yapıldı. Pandemi döneminde COVID-19 için rutin olarak yatış günü bakılan laboratuvar değerlerinden IL-6, prokalsitonin (PRC), CRP, lenfosit sayısı, nötrofil-lenfosit oranı (NLR) kaydedildi, BT skoru ile belirtilen parametreler arasında korelasyon olup olmadığı değerlendirildi.

### Toraks BT Protokolü

Toraks BT çekimleri hastanemizde bulunan 16-detektörlü, GE Optima CT520 model BT cihazı ile yapılmıştır. Görüntüler tek nefes tutma esnasında, eller yukarıda ve supin pozisyonda elde edilmiştir. Tüp voltajı standart 120 kV, akım 70 mA, pitch 1.375, FOV 512 mm, kesit kalınlığı 1,25 mm'dir.

### Görüntü Analizi ve Toraks BT Skoru Değerlendirmesi

Hastaların başvuru esnasındaki ilk BT leri, radyoloji uzmanı tarafından (B.Y.), klinik bilgilerden habersiz olarak değerlendirildi. Tüm görüntüler (Digital Imaging and Communications in Medicine) DICOM formatında, hastanemizin PACS sisteminde mevcuttur.

COVID-19 pnömonisi şiddetini-yaygınlığını daha anlaşılır ifade etmek amacıyla (CT severity score; CT-SS) BT skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu sistemde, akciğerlerin loblarının tutulum oranı semikantitatif olarak belirtilmektedir. Anatomik olarak her iki akciğerde toplam 5 lob ve 18 segment bulunmaktadır. Standardizasyonu sağlamak ve simetriyi korumak amacıyla 20 lob varmış gibi değerlendirme yapıldı (sol akciğer üst lob apikoposteriyor segment; apikal ve posteriyor segmentler olarak bölündü, sol akciğer alt lob anteromedial-bazal segment ise anterior ve bazal segmentler olarak bölündü) (6). BT görüntülerinde, hangi lobların tutulduğunu, lezyonların yerleşim yerini, akciğerlerin fokal ya da multifokal tutulumu değerlendirildi. Lezyonların paternleri; buzlu cam opasitesi (BCO), konsolidasyon, crazy paving (Arnavut kaldırımı), liner kalınlaşma, tree-in bud (tomurcuklanmış ağaç) olarak kategorize edildi (8,9). Hastaların COVID-19 için patognomonik BT bulguları tanımlandıktan sonra bu bulgulardan en az birinin varlığı o segmentin tutulumu olarak değerlendirildi. Tutulan her bir segment "0", "1" ve "2" olarak puanlandırıldı (segment parankiminde tutulum yok ise "0" puan, segmentin %0-50'sini kaplıyor ise "1" puan, %50'den fazlasını kaplıyor ise "2" puan). Akciğerin tarif edilen 20 bölgesine tek tek "0",

"1", "2" puan verildiğinde, BT-SS (skorlama sistemi) 0-40 puan aralığında olmaktadır (6).

### İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

### Bulgular

Pandemi döneminde yoğun bakım kliniğine yatmış olan 90 hasta retrospektif olarak taranarak hem tanısı kesin olan,

|                              | Min-Maks    | Ort ± SS              |
|------------------------------|-------------|-----------------------|
| İL-6 <sub>(medyan)</sub>     | 2-5400      | 385,65±978,69 (100,8) |
| PRC <sub>(medyan)</sub>      | 0,05-104,17 | 7,5±19,32 (0,4)       |
| CRP                          | 0,2-27,1    | 17,25±6,67            |
| Lenfosit <sub>(medyan)</sub> | 0,16-3      | 1,05±0,71 (0,8)       |
| NLR                          | 3,62-41,22  | 13,94±9,36            |

İL: İnterlökin, Min: Minimum, Maks: Maksimum, SS: Standart sapma

hem de istenilen laboratuvar parametreleri eksiksiz olan 30 hasta son analize dahil edilmiştir.

Kadın/erkek oranı 10/20 (%33,3/%66,7), yaş ortalaması 71,37±14,4'tür (32-93).

İL-6, prokalsitonin, CRP, lenfosit sayısı ve nötrofil/lenfosit oranı özetlenmiştir (Tablo 1).

30 hastanın 16'sında (%53,3) PCR sonucu negatifken, 14'ünde (%46,7) pozitif gelmiştir. Yine 30 hastanın 9'unda (%30) BT bulguları nonspesifik iken, 21 hastanın (%70) BT bulguları COVID-19 spesifik olarak yorumlanmıştır. Ayrıca 30 hastanın 3 tanesinde (%10) BT bulguları non-spesifik ve PCR negatif iken anamnez-klinik ve laboratuvar verilerine dayanılarak enfeksiyon hastalıkları-radyoloji ve yoğun bakım uzmanlarınca alınan ortak kararla COVID-19 tanısı konmuştur (Tablo 2a). BT skorlamasında bulunan skor aralığı 4-38'dir (Tablo 2b).

Olguların COVID-19 spesifik BT bulgularının olup olmayışı ya da PCR pozitifliği ile İL-6 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki yoktur ( $p > 0,05$ ).

Eksitus olanların İL-6 değerleri, taburcu olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p = 0,001$ ) (Tablo 2b).

İL-6 düzeyi ile yaş, BT skoru, CRP, lenfosit ve NLR parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 3).

| Sadece BT spesifik bulgu | BT spesifik ve PCR pozitif | Anamnez, klinik ve laboratuvar |
|--------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| 13 (%43,3)               | 14 (%46,7)                 | 3 (%10)                        |

PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu, BT: Bilgisayarlı tomografi

|       | n (30) | Sonuç        | İL-6                   |
|-------|--------|--------------|------------------------|
|       |        |              | Ort ± SS (medyan)      |
| PZR   | 16     | Negatif      | 455,48±1324,53 (83,6)  |
|       | 14     | Pozitif      | 305,84±315,57 (181)    |
|       |        | p            | 0,198                  |
| BT    | 9      | Non-spesifik | 696,47±1764,94 (90)    |
|       | 21     | Spesifik     | 252,44±284,19 (109)    |
|       |        | p            | 0,839                  |
| Sonuç | 18     | Eksitus      | 591,87±1230,84 (206,5) |
|       | 12     | Taburcu      | 76,31±99,71 (56,4)     |
|       |        | p            | 0,001                  |

PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu, İL: İnterlökin, Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma, BT: Bilgisayarlı tomografi

İL-6 düzeyi ile PRC değerleri arasında pozitif yönlü, %49,4 oranında ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ( $p=0,006$ ). (Tablo 3)

Korelasyon analizinde, İL-6 düzeyleri ile BT skoru, lenfosit sayısı ve NLR oranı arasında istatistiksel olmayan negatif yönde zayıf ( $p>0,05$ ), yaş ve CRP ile istatistiksel olmayan pozitif yönde ve zayıf ( $p>0,05$ ), PCT ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ( $p<0,05$ ) değişimler bulunmuştur (Tablo 4).

BT skoru ile yaş ve NLR değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif yönde, PRC, CRP ve lenfosit sayısı ile de istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönde değişimler vardır ( $p>0,05$ ).

| Tablo 3: İL-6 düzeyi ile yaş, BT skoru, PRC, CRP, lenfosit sayısı ve NLR parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi |   |        |
|--|---|--------|
|  |   | İL-6   |
| Yaş  | R | 0,004  |
|  | p | 0,984  |
| BT skor  | R | -0,119 |
|  | p | 0,533  |
| PRC+   | R | 0,494  |
|  | p | 0,006  |
| CRP  | R | 0,326  |
|  | p | 0,079  |
| Lenfosit+  | R | -0,325 |
|  | p | 0,08   |
| NLR  | R | -0,019 |
|  | p | 0,922  |

Pearson korelasyon analizi, +SpearmanRho korelasyon analizi, CRP: C-reaktif protein, BT: Bilgisayarlı tomografi, PRC: Prokalsitonin

| Tablo 4: BT skoru ile yaş, PRC, CRP, lenfosit ve NLR değerleri arasında korelasyon analizi |   |          |
|--|---|----------|
|  |   | BT skoru |
| Yaş  | R | 0.284    |
|  | p | 0.128    |
| PRC  | R | -0.152   |
|  | p | 0.422    |
| CRP  | R | -0.074   |
|  | p | 0.696    |
| Lenfosit   | R | -0.15    |
|  | p | 0.429    |
| NLR  | R | 0.191    |
|  | p | 0.313    |

Pearson korelasyon analizi, BT: Bilgisayarlı tomografi, CRP: C-reaktif protein, PRC: Prokalsitonin

## Tartışma

Ağır akut solunum sendromu-yeni koronavirüs-2 (SARS-COV-2) pandemisi sırasında, laboratuvar tanı araçlarının yetersizliği ve uzun zaman alması klinisyenleri daha hızlı tanı koyacak yöntemlere yöneltmiştir. Bunlardan özellikle akciğer tomografisinin tutulum özelliklerine göre daha hızlı tanı koymak mümkün hale gelmiş ve bu süreçte akciğer BT değerlendirilmesi, pratikte yaygın bir şekilde kullanılabilir hale gelmiştir. Beraberinde, COVID-19 spesifik akciğer tomografik tutulumu için özelliklerine ve tutulum ağırlığına göre çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiş ve skorlamanın hastalık şiddeti ile uyumlu olduğu bildirilmiştir (3,8).

Laboratuvar olarak birçok parametre hastalık şiddeti ile ilişkilendirilmiş olsa da özellikle İL-6 bu alanda en çok üzerinde durulan parametre olmuştur ve İL-6'nın da hastalık şiddetini öngördüğü bildirilmiştir (5).

Ağır-kritik COVID-19 hastalığı patofizyolojisinde sitokin fırtınası, ya da makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ya da sekonder hemofagositik lenfositosis (sHLH) adı verilen ve lokal olduğu kadar sistemik etkilerden de sorumlu tutulan tabloda, konağın virüse olan hiperimmün disregüle yanıtının, yani viral sepsis tablosunun ortaya çıktığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (10). Akciğer tutulumu ön planda olsa da, klasik MAS/sHLH tablosunda ateş, adenopati, hepatosplenomegali, sitopeni ve enflamasyona sekonder intravasküler koagülasyon ile sistemik immün cevaba bağlı organ etkilenimi görülür ve genellikle olaya belirgin hipersitokinemi eşlik eder (10). Primer MAS/sHLH hastalığı çocuklukta başlayan, otozomal resesif ve natural killer (NK), CD8+ sitotoksik T-hücre mutasyonuna sekonder bir hastalıktır. COVID-19 ile tetiklenen bu tabloyla örtüşen özelliklere sahip olan sekonder sHLH tablosunda da, primer hastalığa benzer şekilde ilk engel olan anti-viral savunma mekanizmasının yetersiz kalması, daha agresif bir immünite cevabı, abartılı bir İL-6 üretimi ile artmış doku hasarıyla sonlanan bir sekonder sitokin fırtınası söz konusudur (11).

COVID-19 hastalığında histopatoloji bulguları, viral MAS-benzeri bir immünopatolojinin yanı sıra, virüs-ACE2 reseptör ilişkili bir lokal endotel hasarının tablonun gelişmesinde belki de daha etkin bir mekanizma olduğunu düşündürmektedir. Virüsün primer giriş yeri olan solunum yolu ve akciğerin hastalığın primer odağı oluşu, belki de sitokin fırtınasına bağlı doku hasarından çok direk virüs ile infekte hücre ölümü (apoptosis) ve sekonder olarak gelişen sitokin fırtınasından

önce daha ılımlı bir lokal sitokin etkilenimini akla getirmelidir. Virüs etkisiyle tetiklenen lokal enflamatuvar cevap ile salınan pro-enflamatuvar ve prokoagülanlar kapiller ağa sızar. Alveoler yapının proksimalindeki vasküler sistemin düşük basınçlı yapısı ve ince damar duvarları çeşitli mekanizmalarla (pro-enflamatuvar sitokinlerin lokal yükselişleri, vasküler endotelial hasar ile doku faktörünün açığa çıkışı ve küçük damarlarda direk hasar oluşumu) immünotrombozu tetikler. Fibrinolitik aktivite artışı belirgin olsa da (D-dimer yüksekliği), aşırı mikrotrombüs formasyonunu kompanse edemez ve olay pulmoner mikro-makro infarktın gelişimi, yaygın kanamalar ve pulmoner intravasküler koagülopatinin neden olduğu pulmoner hipertansiyonla sonlanır. COVID-19 enfeksiyonunda normal bir bronkopnömoniden çok farklı olarak, tip II pnömositlerin üzerindeki ACE-2 reseptörlerinin yaygınlığı, hastalığın çok büyük bir akciğer yüzey alanını ilgilendirmesine neden olur ki bu durum COVID-19 enfeksiyonunun yol açtığı geniş tutulumlu buzlu cam-konsolidasyon-crazy-paving gibi tipik akciğer lezyon görüntülerini ortaya çıkarmakta etkindir. (12)

İL-6 enfeksiyon ve doku hasarına karşı konak cevabında önemli role sahip pro-enflamatuvar bir mediatördür ve COVID-19 hastalığında İL-10 ve CRP ile birlikte klinik tablonun ağırlığı ile düzeylerindeki artış ilişkili bulunmuştur (5).

BT bulguları ile hastalık ciddiyeti arasındaki ilişkiyi analize eden bir çalışmada, klinik olarak hafif tip grupta belirgin BT değişikliği yok veya hafif bulgular var iken, klinik olarak ağır olan hastaların BT bulgularında 21 hastanın 16'sında (%76), bilateral yaygın buzlu cam ve konsolidasyon alanları, ve kritik olan grupta ise (%4) atelektazi ve plevralefüzyon ile birlikte 'beyaz akciğer' tipi yaygın bir tutulum görülmüştür (13).

Çalışmamız yoğun bakımda, ağır-kritik COVID-19 hasta grubunda yapılmıştır. Hastaların 5'i (%16,7) ağır, 25'i (%83,3) kritik COVID-19 kliniğine sahiptir. BT skorlaması 20 ayrı bölge için 0-40 arasında puanlanmıştır. Otuz hastanın 21'inde BT skoru 20'nin üzerinde, yani kabaca akciğer alanlarının %50 sinin üzerinde tutulum göstermiştir. İL-6 düzeylerine baktığımızda ise, BT skorlamasından bağımsız olarak hastaların çoğunda ılımlı bir yükselme (<150 pg/mL) gördüğümüzü söyleyebiliriz. İL-6 düzeyi >200 pg/mL bulunan 8 hastanın kültür yollanan 5 tanesinde eş zamanlı bakteriyel enfeksiyon görülmüştür ki bu durum çalışmamızda görülen İL-6 düzeylerinin prokalsitonin seviyeleri ile pozitif yönde anlamlı ilişkisini açıklayabilir. İL-6 düzeylerinin bakteriyel sepsis ve sitokin fırtınası tablolarında daha yüksek düzeylere çıktığına ilişkin literatür bilgileri de

mevcuttur (14-16). Çalışmamızda İL-6 düzey yüksekliği aynı zamanda mortalite artışıyla da birliktedir ki, yüksek sitokin düzeyleri, klinik tablonun ağırlığı ve mortalite yüksekliğinin COVID-19 hastalığında paralellik gösterdiği bilinmektedir.

Yaptığımız çalışmada, bu iki hastalık şiddeti öngörücüsü olan İL-6 düzeyi ile BT skorunun korelasyonunu ortaya koymaya çalıştık. Çalışmamızda akciğer tutulumunun ağırlığını gösteren BT'de alan tutulum skorlaması ile İL-6 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Bunun yanı sıra, bakılan diğer laboratuvar parametrelerinde de BT skoru ile pozitif ya da negatif yönde değişimler görülsede, klinik ve istatistik açıdan bu korelasyonlar da herhangi bir anlam ifade etmemektedirler ( $p>0,05$ ).

BT bulguları ve hastalık dönemlerini karşılaştıran bir çalışma, erken dönemdeki hastalıkta (0-4 gün) BT'lerin %21 oranında normal, %76,5 oranında çoğunlukla periferik buzlu cam görüntüsü gösterdiğini, crazy-paving paterni (%36,1), konsolidasyon (%25,5) veya lineer opasite (%6,3) gibi bulguların erken dönem görülmesinin daha çok hızlı ve kötü seyirli ya da kısa ve iyi seyirli hastalıkta görüldüğünü bildirmiştir. Beşinci günden sonra progressif hastalıkta bu bulgular artış göstermektedir (17). Bizim grubumuz ağır-kritik COVID-19 hastalığına bağlı solunum desteği alan hastalardır. Genellikle pandemi servisinden kabul edilmiş, ilk hafta içinde hızlı kötüleşme gösteren vakalardır. Mortalite oranı %60 olan bu grupta solunum tutulumu ön plandadır ve hızlı kötüleşen hastalar vardır ancak tüm hastalarda MAS tipik bulgular gözlenmemiştir.

## Sonuç

Çalışmamızdaki sınırlı sayıda olguda, BT bulgularının ağırlığı ile İL-6 düzeylerinin yüksekliği paralellik göstermemiştir. COVID-19 enfeksiyonu primer giriş yolu olan akciğerlerde, diğer organ tutulumlarından daha erken, daha ağır ve daha yaygın bir hasar oluşturabilir. Bu tablo belki de sistemik sitokin fırtınasından önce, virüsün ACE-2 reseptörleri üzerinden alveoler tip 2 hücre hasarı ve akciğer kapiller endoteli tutulumu ve daha lokal bir sitokin etkisi ile ilişkili olabilir. Bu konudaki verilerin toplanması ve yayınlanması ile bu mekanizmalar netlik kazanacaktır.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma gerekli Sağlık Bakanlığı izni ve etik kurul onayı 29/06/2020 tarihinde HNEAH-KAEK 2020/121 numarası ile alınmıştır.



**Hasta Onayı:** Retrospektif bir çalışma olduğu için hasta onamına gerek duyulmamıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### **Yazarlık Katkıları**

Konsept: A.K., A.Ö., Dizayn: A.K., A.Ö., Veri Toplama veya İşleme: A.K., A.Ö., B.Y., A.S., Y.B., S.A., O.E., Analiz veya

Yorumlama: A.K., A.Ö., Literatür Arama: A.K., A.Ö., Yazan: A.K., A.Ö.

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

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

## Kaynaklar

1. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, 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;8:475-81.
2. Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *J Med Virol* 2020;92:612-7.
3. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020;34:101623.
4. Al-Ania F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res* 2020;192:152-60.
5. Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W, et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:1123-30.
6. Yang R, Li X, Liu H, Zhen Y, Zhang X, Xiong Q, et al. Chest CT Severity Score: An Imaging Tool for Assessing Severe COVID-19. *J Thorac Imaging* 2020;2.
7. T.C. Sağlık Bakanlığı. Covid 19 Salgın Yönetimi ve Çalışma Rehberi, Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. (05.07.2020) Available from: URL: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/38700/0/covid-19salginyonetimivecalismarehberipdfpdf.pdf>
8. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology* 2008;246:697-722.
9. Zhang R, Ouyang H, Fu L, Wang S, Han J, Huang K, et al. CT features of SARS-CoV-2 pneumonia according to clinical presentation: a retrospective analysis of 120 consecutive patients from Wuhan city. *Eur Radiol* 2020;30:4417-26.
10. Devocioğlu Ö. COVID-19 ve Hemofagositik Lenfositosis. *SABIAD* 2020;3:49-52.
11. Bıçakçı Z, Metin A. Hemofagositik Lenfositosis: Olası Patogeneze Bakış. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2011;20:241-50.
12. McGonagle D, Sharif K, O' Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev* 2020;19:102537.
13. Liu KC, Xu P, Lv WF, Qiu XH, Yao JL, Gu JF, et al. CT manifestations of coronavirus disease-2019: A retrospective analysis of 73 cases by disease severity. *Eur J Radiol* 2020;126:108941.
14. Jekarl DW, Lee SY, Lee J, Park YJ, Kim Y, Park JH, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker and IL-6 as a prognostic marker for sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;75:342-7.
15. Qu J, Lü X, Liu Y, Wang X. Evaluation of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6 & serum amyloid A as diagnostic biomarkers of bacterial infection in febrile patients. *Indian J Med Res* 2015;141:315-21.
16. Lacour AG, Gervais A, Zamora SA, Vadas L, Lombard PR, Dayer JM, et al. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr* 2001;160:95-100.
17. Ding X, Xu J, Zhou J, Long Q. Chest CT Findings of COVID-19 pneumonia by duration of symptoms. *Eur J Radiol* 2020;127:109009.



© Ayşe Vahapoğlu,  
© Bektaş Akpolat,  
© Zuhâl Çavuş,  
© Döndü Genç Moralar,  
© Aygen Türkmén

## Spontaneous Hemopneumothorax During the Course of COVID-19 Pneumonia

### COVID-19 Pnömonisinde Görülen Spontan Hemopneumotoraks

Received/Geliş Tarihi : 05.07.2020  
Accepted/Kabul Tarihi : 04.09.2020

©Copyright 2020 by Turkish Society of Intensive Care  
Turkish Journal of Intensive Care published by Galenos  
Publishing House.

**ABSTRACT** COVID-19 pneumonia can be very complicated, particularly if the patient is unresponsive to treatment. In addition to clinical and laboratory examinations, radiological examination can facilitate the early diagnosis and treatment of aggravating problems during follow-up. Here we present the case of a patient with COVID-19 pneumonia who experienced a serious complication of hemopneumothorax. Hemopneumothorax is rapidly diagnosed and treated with close monitoring in the case of COVID-19 pneumonia. Patients who have COVID-19 pneumonia and are unresponsive to treatment should be closely followed-up for complications.

**Keywords:** COVID-19 pneumonia, coronavirus, hemothorax

Ayşe Vahapoğlu  
University of Health Sciences Turkey, Gaziosmanpaşa  
Training and Research Hospital, Clinic of  
Anesthesiology and Reanimation, İstanbul, Turkey

Bektaş Akpolat  
University of Health Sciences Turkey, Gaziosmanpaşa  
Training and Research Hospital, Clinic of Thoracic  
Surgery, İstanbul, Turkey

Zuhâl Çavuş  
University of Health Sciences Turkey, Gaziosmanpaşa  
Training and Research Hospital, Clinic of  
Anesthesiology and Reanimation, İstanbul, Turkey

Döndü Genç Moralar  
University of Health Sciences Turkey, Gaziosmanpaşa  
Training and Research Hospital, Clinic of  
Anesthesiology and Reanimation, İstanbul, Turkey

Aygen Türkmén  
University of Health Sciences Turkey, Gaziosmanpaşa  
Training and Research Hospital, Clinic of  
Anesthesiology and Reanimation, İstanbul, Turkey

Ayşe Vahapoğlu MD (✉),  
University of Health Sciences Turkey, Gaziosmanpaşa  
Training and Research Hospital, Clinic of  
Anesthesiology and Reanimation, İstanbul, Turkey

E-mail : aysevahapoglu@yahoo.com

Phone : +90 212 945 30 00

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-6105-4809

**ÖZ** Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pnömonisi özellikle tedaviye yanıt vermeyen durumlarda daha karmaşık olabilir. Buna ilaveten klinik ve laboratuvar incelemeleri, radyolojik değerlendirme izlem sırasında ortaya çıkabilecek problemlere erken tanı koymayı kolaylaştırır. Biz bu olgu sunumunda COVID-19 pnömonili hastada ciddi bir komplikasyon olan hemopnömotoraks olgusunu değerlendirdik. COVID-19 pnömonili hastanın yakın takibi ile hemopnömotoraksa hızlıca tanı konulup, tedavi edildi. Özellikle tedaviye dirençli COVID-19 pnömonili hastalar, komplikasyonlar açısından yakın takibe alınmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19 pnömoni, koronavirüs, hemotoraks

## Introduction

A group of consecutive patients who has Coronavirus disease-2019 (COVID-19) Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) detected in Wuhan,

China and the disease spread to other countries and called pandemic (1). In March 2020, the disease has been detected in Turkey. Turkey Ministry of Health has issued a guideline for diagnosis and treatment of COVID-19, and the guideline has

been continuously updated. In COVID-19 patients, radiology together with clinical and reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) findings enables early diagnosis and treatment (2,3).

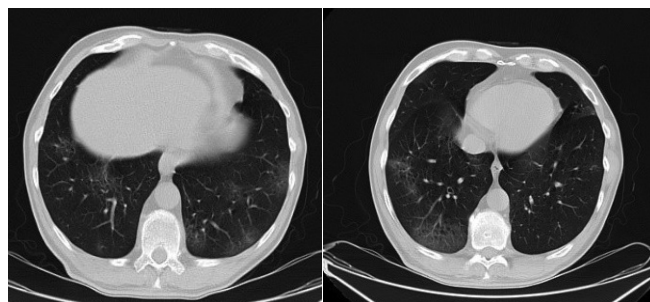
Fever and cough in addition to other non-specific symptoms, including dyspnea, headache, muscle soreness and fatigue are the most common clinical symptoms (4). In suspected of COVID-19 infection, thoracic radiological evaluation is often crucial to diagnosis (5). Chest radiograph shows low-density pneumonia foci (viral pneumonia), which mostly involve bilateral mid-lower zones in this disease. However, chest X-ray sensitivity is low (30-60%) (6), and normal chest radiography does not exclude pneumonia (3). Computed tomography (CT) findings have proven to be diagnostic in most of the cases with an initial false-negative RT-PCR screening test (7,8).

Beside initial diagnosis of COVID-19, it is essential to repeat the radiological evaluations if necessary for detecting adverse events. Adverse events should be kept in mind during treatment of COVID-19 pneumonia to manage them effectively. Here we presented a case of COVID-19 pneumonia complicated by hemopneumothorax. We suspected hemopneumothorax by clinical assessment and confirmed using the radiological examination. The patient was managed successfully and discharged.

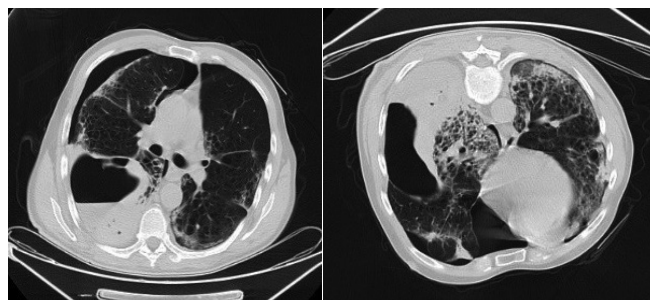
## Case Report

Fifty-nine years old male admitted to the emergency department with complaints of cough. His general condition was good at admission. He was ex-smoker and had no chronic disease. Laboratory findings showed a mild increase in liver functions, C-reactive protein, ferritin, D-dimer, procalcitonin, troponin. These values were considering COVID-19. Thorax CT revealed widespread bilateral ground-glass opacities, predominantly in lower lobes, coherent with COVID-19 pneumonia. With these findings, the patient was diagnosed as COVID-19 pneumonia and hospitalized to the ward. According to Ministry of Health COVID-19 guideline, hydroxychloroquine, azithromycin and low-molecular-weight heparin (LMWH) and nasal oxygen therapy were started. COVID-19 was verified by PCR. Five days later, favipiravir was added to the treatment as the patient's clinical findings worsened. Since he got worse on the twelfth day, tocilizumab was given. On the twentieth day of medical therapy, hemoptysis started. At that time, the

SpO<sub>2</sub> was 88% while the patient was receiving 4 L/min O<sub>2</sub> with a nasal mask. Thorax CT scan revealed bilateral cystic changes and hydropneumothorax. The patient underwent tube thoracostomy from the right hemithorax, and 600 cc blood was evacuated. Haemoglobin level reduced to 8.0 g/dL from 15.4 g/dL, and blood replacement was done. On the twenty ninth day, the operation was performed. Lower lobe segmentectomy + partial pleurectomy was done under right lateral thoracotomy, and 1200 cc hematoma was



**Figure 1a-1b.** At diagnosis, computed tomography scans show bilateral peripheral ground-glass opacities in the lower lobes (arrows)



**Figure 2a-2b.** On day 20<sup>th</sup>, computed tomography scans show bilateral consolidation, honeycomb, and right hydropneumothorax



**Figure 3.** Chest X-ray after discharged

aspirated. Emphysematous lung parenchyma, including bulla, was seen in the right upper lobe. Also, damaged lung parenchyma, including cystic changes, intraparenchymal haemorrhage were reported by pathologist in the lower lobe and lateral basal segments. After clinical observation in the intensive care unit for nine days, the patient was transferred to the thorax surgery ward; after a week, the patient was discharged by taking the thorax tube off.

## Discussion

We presented a case of COVID-19 pneumonia complicated with hemopneumothorax during therapy in the hospital. The patient underwent surgery to take control of the bleeding, and extensive cystic changes and damaged lung were seen throughout the right lung. He was managed successfully and discharged after twenty-nine days.

The clinical and radiological findings of COVID-19 have been fairly well documented in a short time. The most common complaints of COVID-19 were fever, fatigue, dry cough, anorexia, myalgia, dyspnea and sputum (9,10). Although it is not common, hemoptysis might be a possible clinical presentation of COVID-19 (10,11). In the study from China, hemoptysis was reported in two of 41 COVID-19 patients (1.43%) (9). Hemoptysis may develop due to parenchymal damage in progressive disease. Chest CT is an essential diagnostic tool for suspected COVID-19 patients because it is easy to use, and it has got high sensitivity. It also helps in early diagnosis of complications during follow-up. The most common CT finding in COVID-19 pneumonia is ground-glass opacities in the subpleural regions of the lower lobes (11). These findings are mainly seen in the early stages of COVID-19 pneumonia and may be attributed to alveolar swelling, exudation in the alveolar space, and alveolar septal inflammation caused by coronavirus (12). Cyst and pneumothorax are uncommon at diagnosis. Cystic parenchymal changes and pneumothorax often develop during the disease due to non-invasive or invasive mechanical ventilation. Both infection and mechanical ventilation can cause parenchymal damage (13,14). Pneumothorax, mediastinal emphysema and

hemothorax are well-known complications of mechanical ventilation in Acute Respiratory Distress syndrome (ARDS) (15). However, hemopneumothorax developed in our patient without mechanical ventilation support.

COVID-19 may predispose patients to thrombotic disease, both in the venous and arterial circulations, due to excessive inflammation, platelet activation, endothelial dysfunction, and stasis (16). The lungs affected by COVID-19 also showed distinctive vascular features, consisting of severe endothelial injury associated with the presence of the intracellular virus and disrupted cell membranes. Histologic analysis of pulmonary vessels in patients with COVID-19 showed widespread thrombosis with microangiopathy (17). Most autopsy reports describe hyaline membrane changes and microvessel thrombosis suggestive of early ARDS in patients with COVID-19 (12). Therefore, LMWH should be used for COVID-19 patients.

Our patient worsened over time despite medical therapy and hemopneumothorax developed while under nasal oxygen therapy. Diffuse lung damage was reported in the pathology report. Therefore, we think that parenchymal injury facilitated the development of hemopneumothorax. Severe cough and LMWH treatment in COVID-19 pneumonia may play a role as contributors for hemopneumothorax in the damaged lung.

Hemopneumothorax as an undesirable event should be kept in mind, especially in patients with COVID-19 pneumonia who do not respond to treatment.

## Ethics

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from patient who participated in this case.

**Peer-review:** Externally peer reviewed.

## Authorship Contributions

Concept: A.V., B.A., Design: Z.Ç., D.G.M., Data Collection or Processing: A.V., B.A., Analysis or Interpretation: Z.Ç., D.G.M., Writing: A.V., B.A., Critical Review: Ü.A.T., D.G.M., Other: A.V., Z.Ç., D.G.M.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study received no financial support.

## References

1. Jakovljevic M, Bjedov S, Jaksic N, Jakovljevic I. COVID-19 Pandemia and Public and Global Mental Health from the Perspective of Global Health Security. *Psychiatr Danub* 2020;32:6-14.
2. Aydın S, Öz G, Dumanlı A, Balcı A, Gencer A. A Case of Spontaneous Pneumothorax in Covid-19 Pneumonia. *J Surg Res* 2020;3:96-101.
3. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol* 2020;30:4381-9.
4. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020;92:441-7.
5. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology* 2020;295:685-91.
6. Yoon SH, Lee KH, Kim JY, Lee YK, Ko H, Kim KH, et al. Chest Radiographic and CT Findings of the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Analysis of Nine Patients Treated in Korea. *Korean J Radiol* 2020;21:494-500.
7. Huang P, Liu T, Huang L, Liu H, Lei M, Xu W, et al. Use of chest CT in combination with negative RT-PCR assay for the 2019 novel coronavirus but high clinical suspicion. *Radiology* 2020;295:22-3.
8. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology* 2020;296:E41-5.
9. 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;395:497-506.
10. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20.
11. Lin X, Gong Z, Xiao Z, Xiong J, Fan B, Liu J. Novel Coronavirus Pneumonia Outbreak in 2019: Computed Tomographic Findings in Two Cases. *Korean J Radiol* 2020;21:365-8.
12. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420-2.
13. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol* 2020;215:87-93.
14. Liu K, Zeng Y, Xie P, Ye X, Xu G, Liu J, et al. COVID-19 with cystic features on computed tomography: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e20175.
15. Sun R, Liu H, Wang X. Mediastinal Emphysema, Giant Bulla, and Pneumothorax Developed during the Course of COVID-19 Pneumonia. *Korean J Radiol* 2020;21:541-4.
16. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2950-73.
17. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:120-8.





© Fisun Özbilen,  
© Ali Aydın Altunkan

## COVID-19 ve Uyanık Pron Pozisyon

### COVID-19 and Awake Prone Position

Geliş Tarihi/Received : 17.07.2020  
Kabul Tarihi/Accepted : 04.09.2020

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

Fisun Özbilen  
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve  
Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı,  
Mersin, Türkiye

Ali Aydın Altunkan  
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve  
Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı,  
Mersin, Türkiye

Prof Dr. Ali Aydın Altunkan (✉),  
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve  
Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı,  
Mersin, Türkiye

E-posta : aaltunkan@hotmail.com  
Tel. : +90 532 284 65 43  
ORCID ID : orcid.org/0000-0001-6860-9718

**ÖZ** Dünyanın yaşadığı en son pandemi 1918 yılındaki İspanyol gribi olarak hafızalarda yer almaktayken, Dünya Sağlık Örgütü 2019 Aralık ayında Çin’de başlayıp tüm dünyaya yayılan, koronavirüs ailesinden olan Akut Respiratuvar Sendrom Koronavirüs-2’nin (SARS-CoV-2) neden olduğu bir pandemi duyurusunda bulundu.

SARS-CoV-2 virüsünün sebep olduğu enfeksiyonun ateş, nefes darlığı ve akut solunum yolu semptomları ile seyreden ve Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) olarak adlandırılan bir klinik tablo olduğu tespit edildi. COVID-19 pnömonisi hastalarda asemptomatik seyredebileceği gibi pulmoner ödem, Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) ve/veya çoklu organ yetmezliğine de neden olabileceği kısa sürede anlaşıldı.

Yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalarında ARDS prevalansının %17 oranında görüldüğü ve oksijenasyonun sürdürülmesinin en büyük problem olduğu fark edildi. Takip ve tedavilerde COVID-19 pnömonisinde gelişen solunum yetmezliği ve ağır hipoksemi varlığında, ARDS tedavisinde kullanılan pron pozisyonunun adjuvan tedavi yöntemi olarak oksijenasyonun düzeltilmesi amacıyla kullanılabileceği ortaya konuldu. Pron pozisyonu oksijenasyonun kötüleşmesi (supin pozisyonuna göre  $PaO_2/FiO_2$ ’de %20 azalma), uygulamaya bağlı komplikasyonların gelişmemesi durumunda (bası ülserleri, brakial pleksus hasarı, korneal/konjunktival hasar, fasiyal/periorbital venöz kateter ile ilgili problemler gibi),  $PaO_2/FiO_2 \geq 150$  mmHg, pozitif ekspirasyon sonu basınç  $\leq 10$  cm  $H_2O$ ,  $FiO_2 \leq 0,60$  olana kadar en az 4 saat süre ile supin pozisyonu ile dönüşümlü olarak uygulanabilir.

Biz bu yazı ile 68 ve 81 yaşında COVID-19 ön tanısı ile yoğun bakımımıza kabul ettiğimiz 2 olguda hipoksi tedavisi amacı ile uyguladığımız pron pozisyonunun sonuçlarını sunmayı amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Koronavirüs hastalığı-2019, pron pozisyon, solunum yetmezliği, Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu

**ABSTRACT** While the last pandemic in the world has been in memory as Spanish Flu in 1918, the World Health Organization announced a pandemic caused by the corona virus family, Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), which started in China in December 2019 and spread all over the world.

It was determined that the symptoms of the infection caused by the SARS-CoV-2 virus is a clinic with fever, shortness of breath and especially acute respiratory symptoms called Coronavirus disease-2019 (COVID-19). It was understood in a short time that COVID-19 pneumonia may be asymptomatic in patients as well as cause pulmonary edema, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and/or multiple organ failure.

Studies have shown that the prevalence of ARDS is 17% in COVID-19 patients and sustaining oxygenation is the biggest problem. In the presence of respiratory failure and severe hypoxemia in COVID-19 pneumonia during follow-up and treatments, It was revealed that the prone position used in ARDS treatment can be used as an adjuvant treatment method to increase oxygenation. Prone position can be used worsening oxygenation (20% reduction in  $PaO_2/FiO_2$  compared to supine position), if complications do not develop (such as pressure ulcers, brachial plexus injury, corneal/conjunctival damage, facial/periorbital venous catheter related problems), It can be performed alternately with the supine position for at least 4 hours until  $PaO_2/FiO_2 \geq 150$  mmHg, positive end-expiratory pressure  $\leq 10$  cm  $H_2O$ ,  $FiO_2 \leq 0.60$ .

In this article, we aimed to present the results of the prone position we used for the treatment of hypoxia in 2 cases that we admitted in our intensive care unit with the pre-diagnosis of COVID-19 at the age of 68 and 81.

**Keywords:** Coronavirus disease-2019, prone position, respiratory failure, Acute Respiratory Distress Syndrome

## Giriş

Bilindiği üzere Akut Respiratuvar Sendrom Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) virüsü, Aralık 2019'dan beri Dünya çapında 150'den fazla ülkede 560.000'dan fazla ölüme neden oldu. Çin hastalık kontrol ve önleme merkezinin raporunda 44,500 doğrulanmış SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu enfeksiyon tablosunda %81 hafif hastalık semptomları (hafif pnömoni veya pnömoni olmadığı durumlar), %4 ileri hastalık semptomları (hipoksemi, nefes darlığı, akciğer radyolojisinde %50'den fazla tutulum), %5'inde ise kritik hastalık bulguları (solunum yetmezliği, şok, multiorgan yetmezliği gibi) olduğu bildirildi (1).

Gattinoni ve ark. (1,2) tarafından hipoksemi kliniği, pulmoner perfüzyonun disregülasyonu, akciğer parankiminde mikrotrombüsler ve kardiyojenik olmayan pulmoner [Akut Solunum Sıkıntısı sendromu (ARDS) benzeri] ödem olarak 3 farklı mekanizma ile açıklanmaktadır. Hastalar H ve L olmak üzere 2 fenotipe ayrılmaktadır. Fenotip L olan hastalardaki mekanizma, pulmoner perfüzyonda disregülasyon ve mikrotrombüslerle açıklanırken bu fenotipe sahip hastaların elastanslarının ve ventilasyon-perfüzyon oranlarının düşük olduğu, hastaların rekrutment manevrası, pron pozisyonu ve yüksek pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP) cevap vermedikleri gözlenmektedir. Bu hastalarda şant fraksiyonu yüksek olduğundan sağ kalp venöz doluşunu etkileyecek yüksek PEEP uygulanması vazoaktif ajan gereksinimini artırabilmektedir. Fenotip H'deki hastalarda ise elastans yüksek ve kompliyans düşük olarak saptanmıştır. Bu hastalarda rekrutment manevrası, pron pozisyonu ve yüksek PEEP uygulamasının ARDS tedavisine benzer şekilde olumlu etkileri olduğu gözlenmektedir. Hastalığın ilerleyen safhalarında L fenotipinden H fenotipine geçiş olabileceği belirtilmektedir (1,2).

Pron pozisyonu oksijenasyonun düzeltilmesi amacıyla ARDS tedavisinde sıkça kullanılan bir mekanik ventilasyon stratejisidir (3). Pron pozisyonunda oksijenasyonun düzeltilmesinin en önemli nedenlerinden biri kan akımının ventile olmayan alanlardan ventile olan alanlara redistribüsyonu ve böylece ventilasyon perfüzyon oranının düzeltilmesidir. Bu durum daha önceden atelektatik olan ancak sağlıklı alveollerin açılması ile açıklanmaktadır (4). Diğer bir mekanizma ise end ekspiratuvar akciğer volümünün pron pozisyonunda iken artmasıdır (5). Mekanizma ne olursa olsun pron pozisyonu ile ARDS hastalarının %60-70'inde oksijenasyonda iyileşme gözlenmektedir. Pron ve supin pozisyonlarında yapılan akciğer tomografisi incelemelerinde,

dansitelerde yer çekimi ile ilgili bir değişiklik gözlenmiş ve bu değişim doku dansitesindeki değişime bağlanmıştır (6). Yapılan çalışmalarda entübe olmamış hastalarda entübe hastalara oranla pron pozisyonunun oksijenin düzeltilmesinde daha faydalı olabileceği böylece hem entübasyondan kaçınılacağı gibi entübasyonun ve mekanik ventilasyonun neden olabileceği olası komplikasyonlardan da kaçınılabileceği gösterilmiştir (7).

Olgu sunumumuzda oksijen tedavisi gerektiren, uyanık pron pozisyonu uygulanan Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pnömonisi olan iki hastada pron pozisyonunun oksijenasyonun düzeltilmesi üzerindeki etkilerini paylaşmayı amaçladık.

## Olgu 1

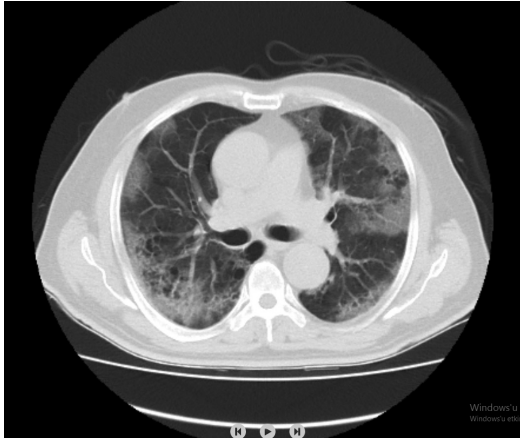
Altmış sekiz yaşında, kronik hastalık öyküsü bulunmayan, 10 gündür devam eden solunum sıkıntısı şikayeti olan hastanın başvuru esnasında bilinci açık, koopere, oryante, kan basıncı 168/53 mmHg, nabız hızı 104/dakika, oksijen saturasyonu %83, solunum sayısı 24/dakika, vücut ısısı 38,5 °C, fizik muayenede dinlemekle akciğer seslerinde iki taraflı kaba ral, ronküs mevcut idi. Hemogram sonucunda hemoglobin 14,7 gr/dL, hemotokrit %46, trombosit 262.000/µL, beyaz küre 7,230/µL, lenfosit 980/µL idi. Hastada lenfopeni mevcut olup koagülasyon değerleri ise normal olarak değerlendirildi. Laboratuvar parametrelerinden sadece aspartat aminotransferaz: 113 Ü/Lt, alanin aminotransferaz: 65 Ü/Lt değerleri anormal olarak tespit edildi. Akciğer grafisinde bilateral alt loblarda opasite artışı mevcut olup (Resim 1), çekilen bilgisayarlı toraks tomografisinde (BT)



**Resim 1.** Birinci olgunun başvuru esnasında çekilen akciğer grafisi

her iki akciğerde alt loblarda ve periferik kesimlerde daha belirgin yaygın buzlu cam dansiteleri ve Arnavut kaldırımı görünümünde alanlar olduğu gözlemlendi (Resim 2). Hastanın ilk kan gazı örneğinde pH: 7,49, kısmi karbondioksit basıncı (PCO<sub>2</sub>): 30 mmHg, PaO<sub>2</sub>: 33 mmHg, SpO<sub>2</sub>: %70, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: 25 mmol/L, BE: 0 mmol/L olarak saptandı.

Mevcut klinik bulgularıyla Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) testi için sürüntü örneği alınan ve COVID-19 pnömonisi ön tanısı ile yoğun bakıma kabul edilen hastaya invaziv monitörizasyon uygulandı. Nazal kanül ile 6-8 Lt/dakika oksijen, plequenil 2x200 mg/gün, enfluvir 2x75 mg/gün, levofloksasin 2x500 mg/gün, meropenem 3x1 g/gün tedavileri başlandı. Hipoksemisi mevcut olan hastaya non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) uygulanması planlandı

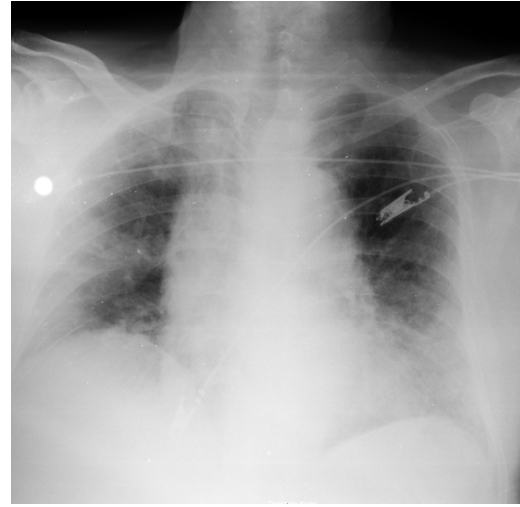


**Resim 2.** Birinci olgunun başvuru esnasında çekilen toraks BT görüntüsü  
BT: Bilgisayarlı tomografi

ancak hastanın NIMV'ü tolere edememesi üzerine tekrar nazal kanül ile 6-8 Lt/dk oksijen tedavisine devam edildi. Hasta 4 saat pron, 4 saat supin pozisyonu dönüşümlü olacak şekilde uyanık halde takip edildi. Hastanın kan gazı takipleri Tablo 1'de yer almaktadır. Hastanın oksijenasyonunun normalleşmesi, entübasyon ihtiyacının olmaması ve akciğer grafisinde belirgin düzelme olması (Resim 3) üzerine, COVID-19 pnömoni tedavisinin sonlandırılmasını takiben 5. gününde göğüs hastalıkları anabilim dalına devredildi.

## Olgu 2

Seksen bir yaşında, ani gelişen nefes darlığı ve ateş şikayeti olan hastanın bilinen diabetes mellitus, hipertansiyon,



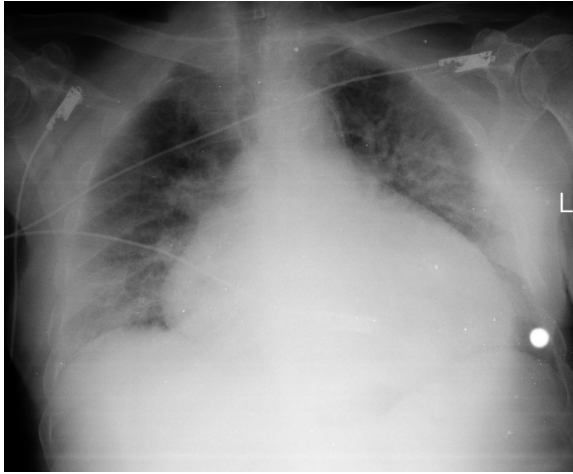
**Resim 3.** Birinci olgunun pron pozisyonu sonrası çekilen akciğer grafisi

**Tablo 1. Birinci olgunun kan gazı takipleri**

|                               | 02.04.2020          | 03.04.2020  |              | 04.04.2020  |              | 05.04.2020  |              | 06.04.2020  |              |
|-------------------------------|---------------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
|                               | İlk kan gazı sonucu | Pron öncesi | Pron sonrası | Pron öncesi | Pron sonrası | Pron öncesi | Pron sonrası | Pron öncesi | Pron sonrası |
| <b>pH</b>                     | 7,49                | 7,52        | 7,53         | 7,52        | 7,53         | 7,52        | 7,53         | 7,54        | 7,52         |
| <b>PCO<sub>2</sub> mm/Hg</b>  | 30,2                | 28,2        | 27,8         | 28,7        | 27,3         | 27,9        | 26,3         | 26,7        | 28,1         |
| <b>PaO<sub>2</sub> mm/Hg</b>  | 33                  | 52          | 54           | 52,6        | 54,7         | 52,3        | 55,3         | 52,6        | 69,1         |
| <b>SAT %</b>                  | 70                  | 88          | 89           | 88,1        | 89,1         | 86,8        | 91,6         | 88,2        | 94,9         |
| <b>HCO<sub>3</sub> mmol/L</b> | 25                  | 26,3        | 26,1         | 26,3        | 26,2         | 25,7        | 25,3         | 26          | 25,6         |
| <b>BE mmol/L</b>              | 0                   | 1,2         | 1,0          | 1,2         | 1,0          | 0,4         | -0,2         | 0,6         | 0,2          |
| <b>Solunum sayısı/dk</b>      | 22                  | 22          | 21           | 23          | 21           | 23          | 24           | 22          | 20           |
| <b>FiO<sub>2</sub></b>        | %50                 | %50         | %50          | %50         | %50          | %50         | %50          | %50         | %45          |

SAT: Scholastic Aptitude test, PCO: Kısmi karbondioksit basıncı

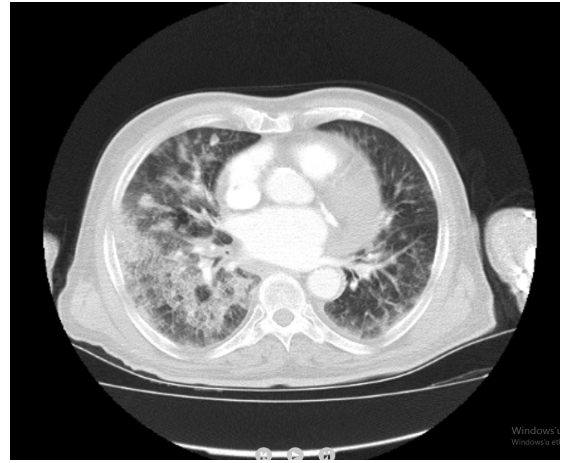
kalp yetmezliği tanıları mevcut olup başvuru esnasında bilinci açık, koopere, oryante idi. Kan basıncı 158/88 mmHg, nabız hızı 110/dakika, oksijen satürasyonu %68, solunum sayısı 29/dakika, vücut ısısı 38,2 °C, fizik muayenesinde akciğer seslerinde iki taraflı kaba ral mevcuttu. Hemogram sonucunda hemoglobin 13,3 gr/dL, hemotokrit %40, trombosit 240.000/ $\mu$ L, beyaz küre 9.880/ $\mu$ L, lenfosit 1.130/ $\mu$ L olan hastanın koagülasyon değerleri normal olarak tespit edildi. Laboratuvar parametrelerinden sadece C-reaktif protein: 40,66 mg/dL, kan şekeri: 158 mg/dL, üre: 50,7 mg/dL değerleri anormal olarak tespit edildi. Akciğer grafisinde her iki akciğerde özellikle orta-alt zonlarda perihiler parakardiyak alanlarda fokal retiküler ve buzlu cam dansitesinde alanlar saptandı (Resim 4), çekilen toraks BT'sinde her iki akciğerde tüm loblarda konsolidasyon ve buzlu cam alanları ve septal kalınlaşmalar



Resim 4. İkinci olgunun başvuru esnasında çekilen akciğer grafisi

mevcuttu (Resim 5). Hastanın ilk kan gazı örneğinde; pH: 7,37,  $PCO_2$ : 46 mmHg,  $PaO_2$ : 42,4 mmHg,  $SpO_2$ : %68,4,  $HCO_3$ : 24 mmol/Lt, BE: 1,7 mm/L olarak saptandı.

PCR testi için sürüntü örneği alınan COVID-19 ön tanısı ile yoğun bakıma yatırılan hastaya invaziv monitorizasyon uygulandı. Nazal kanül ile 6-8 lt/dk oksijen, plequenil 2x200 mg/gün, enfluvir: 2x75 mg/gün, levofloksasin: 2x500 mg/gün tedavileri başlandı. Hasta diğer hastada olduğu gibi 4 saat pron, 4 saat supin pozisyonu dönüşümlü olacak şekilde uyanık halde takip edildi. Hastanın kan gazı takipleri Tablo 2'de gösterilmektedir. Hastanın takip ve tedavisi esnasında  $PaO_2$ 'de belirgin artış ve akciğer grafisinde opasitelerde azalma, buzlu cam görünümünde düzelme olması (Resim 6) ve hastanın klinik olarak stabil seyretmesi üzerine tedavinin 5. gününde göğüs hastalıkları anabilim dalına devredildi.



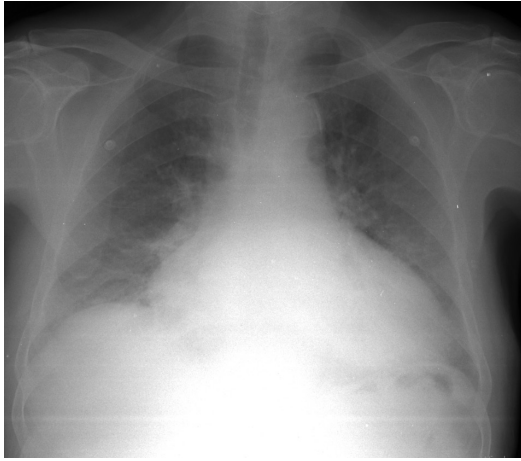
Resim 5. İkinci olgunun başvuru esnasında çekilen toraks BT görüntüsü  
BT: Bilgisayarlı tomografi

Tablo 2. İkinci olgunun kan gazı takipleri

|                    | 17.04.2020  |              | 18.04.2020  |              | 19.04.2020  |              | 20.04.2020  |              | 21.04.2020  |              |
|--------------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
|                    | Pron öncesi | Pron sonrası | Pron öncesi | Pron sonrası | Pron öncesi | Pron sonrası | Pron öncesi | Pron sonrası | Pron öncesi | Pron sonrası |
| pH                 | 7,37        | 7,44         | 7,41        | 7,47         | 7,44        | 7,45         | 7,47        | 7,46         | 7,44        | 7,43         |
| $PCO_2$ mm/Hg      | 46          | 33,1         | 36,2        | 29,3         | 34          | 29           | 32          | 33,3         | 34,2        | 34,6         |
| $PaO_2$ mm/Hg      | 42,4        | 103          | 68,2        | 136          | 82          | 129          | 88          | 142          | 89          | 136,3        |
| SAT %              | 68,4        | 97,3         | 93,2        | 99,1         | 98          | 99           | 97,3        | 99,6         | 97,4        | 99,1         |
| $HCO_3$ mmol/L     | 24          | 23,1         | 23,3        | 24,2         | 22,7        | 24,2         | 25,3        | 26,3         | 24          | 23,6         |
| BE Mmol/L          | 1,7         | -1,1         | -1,5        | -1,6         | -0,5        | -4,5         | -1,0        | -0,5         | 0           | -0,5         |
| Solunum sayısı/ dk | 20          | 22           | 21          | 24           | 18          | 24           | 22          | 21           | 18          | 18           |
| $FiO_2$            | %50         | %45          | %45         | %40          | %45         | %40          | %45         | %40          | %45         | %40          |

SAT: Scholastic Aptitude test,  $PCO_2$ : Kısmi karbondioksit basıncı, BE:





**Resim 6.** İkinci olgunun pron pozisyonu sonrası çekilen akciğer grafisi

## Tartışma

Akciğer mekanikleri açısından supin ve pron pozisyonunun etkileri farklılık göstermektedir. Supin pozisyonunda iken akciğerin ventral kısımlarının, kalbin ve abdominal organların ağırlığı nedeni ile dorsal plevranın basıncı artmaktadır. Bu basınç artışı dorsal akciğer bölgelerindeki transpulmoner basınçta azalmaya yol açar. Tüm bu faktörlere bağlı olarak dependent dorsal akciğer bölgeleri kollabe olma eğiliminde iken perfüzyon devam etmektedir. Ayrıca supin pozisyonda hem yerçekimi hem de göğüs duvarı dependent akciğer alanlarını sıkıştırır ve havalandırma büyük dengesizliklere neden olur. Sonuç olarak düşük ventilasyon ve yüksek perfüzyon dengesi oluşmakta ve klinik olarak hipoksemi ortaya çıkmaktadır (7).

Bu nedenle yapılan birçok çalışmada, ARDS'li olguların ventilasyon stratejilerinde akciğerlerin daha homojen bir şekilde havalandırılması önerilmektedir. Bu amaçla kullanılan pron pozisyonu ile dependent akciğer alanlarından independent alanlara olacak şekilde plevral basınç gradiyentinin düşmesi, akciğerlerin toraks boşluğunda uygun şekilde yer değiştirmesi, akciğerlerin havalanması ve gerilimi daha homojen hale gelerek oksijenasyonun iyileştirilmesine katkı sağlanmış olur (8,9).

Pron pozisyonu ARDS'de oksijenasyonu düzeltmesinin yanı sıra atelektatik olan alveollerin açılmasını ve ventile olan alveol sayısının artırarak dakika ventilasyon artışı olmaksızın karbondioksit klerensinde artış sağlayabilir. Ayrıca pron pozisyonu ile ARDS olgularında dependent akciğer alanlarının havalanması, rekrutment manevrası ile alveollerin açılması ve independent akciğer alanlarındaki hiperinflasyonun

azaltılması sonucunda daha homojen bir akciğer havalanması sağlanarak ventilatör ilişkili akciğer hasarı azaltılmış olur (8,9).

Sonuç olarak pron pozisyonu fonksiyonel rezidüel kapasiteyi artırır, atelektatik olan dorsal akciğer alanlarını açar, göğüs duvarı elastansında artışa neden olur, akciğer elastansının tüm akciğer alanlarına eşit dağılımını sağlar, ventilasyon/perfüzyon oranını düzeltir, alveolar şant miktarını azaltır, sekresyonların mobilizasyonunu sağlar (10).

Çok merkezli randomize kontrollü bir çalışma olan PROSEVA'da ciddi ARDS'li olgularda ( $PaO_2/FiO_2 < 150$ ) günde 16 saatten fazla pron pozisyon uygulamasının (supin yarı-yatar pozisyonda standart koruyucu akciğer ventilasyonu ile karşılaştırıldığında) 28 ve 90 günlük mortalitede belirgin derecede azalma sağladığı gösterilmiştir (10). Bu konudaki diğer bir randomize kontrollü çalışmada ise sağkalımda fayda görülmemesine rağmen oksijenasyonda iyileşme görülmüştür (11). Ancak güncel bir meta-analizde ise kritik hastalarda ( $PaO_2/FiO_2 < 100$ ) pron pozisyon kullanıldığında sağ kalımda artış görülmüştür (12). Bütün bu yararlarına rağmen tedaviye cevap veren hastalarda bu tedavinin ne kadar sürdürülmesi gerektiğine dair görüş birliği yoktur ve halen araştırmacılar bu tedavi süresinin 8-12 saati geçemediğini bildirmektedirler.

Hipoksemik solunum yetmezliği olan uyanık, entübe edilmemiş hastalarda pron pozisyonunun faydalarını gösteren çok az sayıda çalışma mevcuttur. Fukaya ve ark. (7) yaptıkları çalışmada hipoksemik solunum yetmezliği olan uyanık ve entübe edilmemiş 4 olguda pron pozisyonunu ile  $PaO_2$ 'de belirgin düzelme olduğunu belirtmektedirler. K. Rollas, N. Şenoğlu "COVID-19 hastalarının yoğun bakım ünitesindeki yönetimi" başlıklı derlemelerinde pron pozisyonu uygulamasının COVID-19 hastalarında gelişen hipoksemi üzerine olan olumlu etkisinden bahsetmektedirler (13). Surviving Sepsis Campaign (SSC) tarafından hazırlanan kılavuzda da COVID-19 hastalarının yönetiminde pron pozisyonu uygulaması öneri olarak sunulmaktadır (14). SARS-CoV-2 virüsünün tetiklediği pnömoni tablosu ile yoğun bakıma kabul ettiğimiz hastalarımıza 4'er saatlik aralıklarla (supin-pron) günlük toplam 12 saat pron pozisyonu uyguladık. Sonuç olarak hastalarımızın oksijenasyonlarında belirgin bir düzelme olduğunu gözlemledik. Elde ettiğimiz sonuçlar Valter ve ark.'nın yaptıkları çalışma ile benzerlik göstermektedir.

## Sonuç

Bu olgulardan elde ettiğimiz sonuçlardan yola çıkarak COVID-19 hastalarına erken dönemde uygulanan uyanık

pron pozisyonu, oksijenasyonu düzelterek hastaların entübe edilmeden tedavisini mümkün kılmaktadır. Böylece hastalarda hem entübasyonun, hem de mekanik ventilasyonun neden olabileceği komplikasyonların önüne geçilebileceğini düşünmekteyiz.

### **Etik**

**Hasta Onayı:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### **Yazarlık Katkıları**

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.A.A., Konsept: A.A.A.,  
Dizayn: A.A.A., Veri Toplama veya İşleme: F.Ö., Analiz veya  
Yorumlama: A.A.A., Literatür Arama: F.Ö., Yazan: A.A.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması  
olmadığı bildirilmiştir.

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



## Kaynaklar

1. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. Covid-19 does not lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1299-300.
2. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020;46:1099-102.
3. Guérin C. Prone ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir Rev* 2014;23:249-57.
4. Papert D, Rossaint R, Slama K, Grüning T, Falke KJ. Influence of positioning on ventilation-perfusion relationships in severe adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1994;106:1511-6.
5. Douglas WW, Rehder K, Beynen FM, Sessler AD, Marsh HM. Improved oxygenation in patients with acute respiratory failure: The prone position. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:559-66.
6. Gattinoni L, Pelosi P, Vitae G, Pesenti A, D'Andrea L, Mascheroni D. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1991;74:15-23.
7. Valter C, Christensen AM, Tollund C, Schonemann NK. Response to the prone position in spontaneously breathing patients with hypoxemic respiratory failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:416-8.
8. Gattinoni L, Taccone P, Carlesso E, Marini JJ. Prone position in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1286-93.
9. Guerin C. Prone position. *Curr Opin Crit Care* 2014;20:92-7.
10. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2159-68.
11. Hodgson C, Carteaux G, Tuxen DV, Davies AR, Pellegrino V, Capellier G, et al. Hypoxaemic rescue therapies in acute respiratory distress syndrome: Why, when, what and which one? *Injury* 2013;44:1700-9.
12. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, Polli F, Adhikari NKJ, Latini R, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and metaanalysis. *Intensive Care Med* 2010;36:585-99.
13. Rollas K, Şenoğlu N. Covid-19 Hastalarının Yoğun Bakım Ünitesinde Yönetimi. *Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi* 2020;30:142-55.
14. Alhazzani W, Moller M, Arabi Y, Loeb M, Gong M, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *Intensive Care Med* 2020;46:854-87.



© Tümay Çakır,  
© Canan Gürsoy,  
© Nuray Topçuoğlu

## Yoğun Bakımda COVID-19 Seyrinde Makrofaj Aktivasyon Sendromu Gelişen Olgular: Olgular Sunumu

### Macrophage Activation Syndrome in COVID-19 Intensive Care: A Case Report

Geliş Tarihi/Received : 07.07.2020  
Kabul Tarihi/Accepted : 05.08.2020

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

Tümay Çakır  
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Muğla,  
Türkiye

Canan Gürsoy  
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Muğla,  
Türkiye

Nuray Topçuoğlu  
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Muğla,  
Türkiye

Tümay Çakır (✉),  
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Muğla,  
Türkiye

E-posta : tumay156@hotmail.com

Tel. : +90 505 386 56 83

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-1571-1791

**ÖZ** Makrofaj aktivasyonu sendromu, immün sistemin aşırı şekilde aktivasyonuna sekonder organ ve dokularda oluşan yıkım nedeniyle hayatı tehdit eden bir durumdur. Koronavirüs enfeksiyonu sırasında gelişen sitokin fırtınasında da hemofagositik sendroma benzer aynı zamanda farklı laboratuvar ve klinik bulgular görülür. Bu nedenle hastalığın tanı ve ayırıcı tanısının enflamasyon belirteçlerinin ardışık ölçümleri ile desteklenmesi ve acilen tedaviye başlanması gerekmektedir. Kırk dört yaşında olan olguya, koronavirüs enfeksiyonu sırasında gelişen hemofagositik sendrom nedeniyle tocilizumab tedavisi uygulandı. Hasta, yapılan takiplerinde tamamen düzelmesi üzerine tekrar pandemi servisine alınıp, sonrasında sekelsiz bir şekilde taburcu edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Makrofaj aktivasyon sendromu, enflamasyon belirteçleri, tocilizumab

**ABSTRACT** Macrophage activation syndrome is a life-threatening condition resulting from the destruction of organs and tissues secondary to excessive activation of the immune system. The cytokine storm that develops during a corona virus infection has some overlapping laboratory and clinical findings to the hemophagocytic syndrome. It is crucial to support the diagnosis and differential diagnosis of this disease with successive measurements of the inflammation markers so as to initiate the treatment process immediately. We have reported here the case of a 44-year-old patient who was treated with tocilizumab for hemophagocytic syndrome that developed during his corona virus infection. The patient was successfully treated and monitored as per the pandemic requirement and then discharged. He showed no sequela and has completely recovered.

**Keywords:** Macrophage activation syndrome, inflammation markers, tocilizumab

## Giriş

Makrofaj aktivasyonu sendromu (MAS) veya diğer genel adıyla hemofagositik lenfositosis (HLH), immün sistemin aşırı şekilde aktivasyonuna sekonder organ ve dokularda oluşan yıkım nedeniyle hayatı tehdit eden bir durumdur. HLH, ailesel veya sporadik olarak ortaya çıkabilir, bağışıklık dengesini bozan çeşitli olaylar tarafından tetiklenebilir. Enfeksiyonlar hem genetik yatkınlığı olanlarda hem de sporadik olgularda yaygın bir tetikleyicidir. HLH hastalarının çoğunda,

makrofajların aşırı aktivasyonu ile birlikte naturel killer (NK) hücrelerinin ve sitotoksik T-lenfositlerin (STL) fonksiyonları bozulmuştur (1,2). HLH hastalarında makrofajların, NK hücrelerinin ve STL'lerin sürekli aktivasyonu, aşırı sitokin üretimine yol açarak multiorgan yetmezliğine ve mortalitede artışa neden olur (3). HLH tanısında kullanılan laboratuvar ve klinik bulgular arasında ateş %95, splenomegali %89, bisitopeni %92, hipertrigliseridemi veya hipofibrinojemi %90, hemofagositoz %82, ferritin >500 mcg/L %94,

düşük NK aktivitesi %71, soluble CD25 artışı %97 olarak bulunmuştur (4). Koronavirüs enfeksiyonu sırasında gelişen sitokin fırtınasında da hemofagositik sendroma benzer aynı zamanda farklı laboratuvar ve klinik bulgular görülür. Bu zorluklara rağmen tablonun aciliyeti açısından hiç zaman kaybetmeden fark edilip tedavisi gerekir.

## Olgu Sunumu

Dış merkezdeki sağlık kuruluşuna halsizlik nedeniyle başvuran 44 yaşındaki erkek hasta şüphe üzerine yapılan polimeraz zincir reaksiyon testinde pozitiflik olması üzerine pandemi servisine yatırılıp, favipirapir, hidroksiklorokin, azitromisin tedavisi başlandı. Hastanın yatışının 8. gününde C-reaktif protein (CRP) artışı nedeniyle mevcut antibiyoterapisi değiştirilmiş, 9. gününde yapılan tetkiklerde genel viral paneli (insan bağışıklık yetmezliği virüsü, hepatit B çekirdek antikor, hepatit C virüsü) negatif, platelet: 462.000/mm<sup>3</sup>, hemoglobin: 11,1 g/dL, lenfosit: 1,730/mm<sup>3</sup>, procalcitonin: 0,221 ng/mL, trigliserit: 435 mg/dL, CRP: 281 mg/dL, immünoglobulin A: 1,84 idi. Klinikte kötüleşme, oksijen ihtiyacında artış, akciğer grafisinde önceki grafiere göre progresyon olması (Resim 1), interlökin-6'nın (İL-6) 115,3 pg/mL olması, ferritinin 596 ng/mL'den 873 ng/mL'ye ve D-dimerin 1,033 ng/mL'den 2,142 ng/mL'ye çıkması üzerine, hasta hemofagositik sendrom olarak değerlendirilip, tocilizumab 400 mg yapıldıktan sonra yoğun bakım ünitemize (YBÜ) alındı. Hastaya YBÜ'deki ilk gününde Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) enfeksiyonu için hazırlanmış iki ünite aferez immün taze donmuş plazma verildi. Hastaya günde iki kez 3 saatlik prone pozisyonu verilip, aralıklı non-invaziv mekanik ventilatör desteği sunuldu. Hastanın YBÜ'de yatışının ikinci gününde yapılan tetkiklerde periferik yayması normal sınırlarda, prokalsitonin 0,282, CRP: 253 mg/dL, fibrinojen 818 mg/dL, İL-6'nın 115'ten 505 pg/mL'ye, D-dimer'in 2,142'den 3,176 ng/mL'ye ferritininde 873 ng/mL'den 920 ng/mL'ye progresse olması üzerine hastaya ikinci doz 400 mg tocilizumab yapıldı. Hastanın yatışının üçüncü gününde İL-6: 397 pg/mL, D-dimer: 4,266 ng/mL, CRP: 95 mg/L, fibrinojen: 477 mg/dL, ferritin: 1,139 ng/mL olarak ölçüldü. Hastanın yatışının dördüncü gününde D-dimer: 6,601 ng/mL, CRP: 34 mg/dL, fibrinojen: 451 mg/dL bulundu. Hasta yatışın 6. gününde, yapılan kan gazı takipleri ile çekilen PA AC grafisinde düzelme ve enflamasyon belirteçlerinde gerileme olması üzerine servise çıkarıldı. Hastanın taburculuk sonrasında da çekilen PA AC grafisinde herhangi bir ize rastlanmadı (Resim 2).

## Tartışma

Bildirilen olgu serileri ve gözlemlerde, COVID-19 seyrinde görülen MAS tablosunun kalıtsal HLH ya da romatizmal hastalıklarda görülen MAS tablolarına benzerlik gösterse de, hastalığın seyrine bağlı olarak birçok klasik HLH bulguların gelişmeyebileceği bildirilmektedir.

HLH hastalarının %50 ila %90'ında karaciğer enzimi seviyelerinin normalin üç katından daha fazla olabileceği, özellikle LDH'nin de %85 oranında arttığı gösterilmiştir (5). Hastaların %80'inden fazlasında bilirubin seviyeleri 3 ila 25 mg/dL arasında görülür. Ayrıca; gama-glutamil transferaz seviyelerinde, lenfositler ve makrofajlar tarafından safra yolu infiltrasyonu nedeniyle yükselebilir (6). Karaciğer fonksiyon bozukluğu ile yaygın damar içi pıhtılaşmaya bağlı olarak koagülasyon anormallikleri sıklıkla görülür (7). HLH



Resim 1. Yatışı esnasında çekilen Pa akciğer filmi



Resim 2. Hastanın 1 ay sonraki kontrol Pa akciğer filmi

hastalarının üçte birinde nörolojik anormallikler gözlenmiştir. Bu anormallikler oldukça değişken olup, nöbetler, zihinsel durum değişiklikleri ile ataksiyi içerebilir (8). Kardiyak tutulum nedeniyle vazopressör ihtiyacı doğuran hipotansiyon gelişebilir. Eğer deri tutulumu olursa yaygın döküntüler, eritrodermi, ödem, peteşiler ve purpura karşımıza çıkabilir. Hastamızda splenomegali, karaciğer fonksiyon testlerinde artış, koagülasyon parametrelerinde uzama, nörolojik bir bulgu ve deri tutulumu gözlemlenmedi. Tanı kriterlerinden biri olan hipofibrinojeneminin aksine D-dimer ile birlikte yükselen fibrinojen seviyeleri vardı.

D-dimer normalde fibrinojen yıkım ürünüdür. D-dimer yüksekliği ile fibrinojen düşüklüğü alışılmış bir tablodur. Hastamızda fibrinojen seviyelerinin yüksek seyretmesini, fibrinojenin akut faz reaktanı olması nedeniyle hiperenflamasyona ikincil olarak geliştiğini düşündük. COVID-19 seyrinde gelişen MAS için, ardışık ölçümlerle yapılan tetkiklerde CRP, ferritin, D-dimer gibi enflamasyon belirteçlerindeki artış anlamlıdır. MAS'ye bağlı sitokin

fırtınası ile hastalığın prognozunda kötüleşme olabileceğini bilinmektedir. Bu nedenle enflamasyon belirteçlerinde artış olan hastaların MAS açısından tanı ve ayırıcı tanısının dikkatlice yapılıp, vakit kaybetmeden tedaviye başlanması gerektiğini düşünmekteyiz.

### **Etik**

**Hasta Onayı:** Sözlü olarak onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### **Yazarlık Katkıları**

Cerrahi ve Medikal Uygulama: T.Ç., C.G., N.T., Konsept: T.Ç., N.T., Dizayn: T.Ç., C.G., N.T., Veri Toplama veya İşleme: T.Ç., Analiz veya Yorumlama: T.Ç., Literatür Arama: T.Ç., Yazan: T.Ç.

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

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

## Kaynaklar

1. Pachlopnik Schmid J, Côte M, Ménager MM, Burgess A, Nehme N, Ménasché G, et al. Inherited defects in lymphocyte cytotoxic activity. *Immunol Rev* 2010;235:10-23.
2. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, Bhawan S, Certain S, Mathew PA, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999;286:1957-9.
3. Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(Suppl 1):S82-9.
4. Bergsten E, Horne A, Aricó M, Astigarraga I, Maarten Egeler R, Filipovich AH, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood* 2017;130:2728-38.
5. Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 2003;36:306-12.
6. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011;118:4041-52.
7. Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, Oku K, Kataoka H, Horita T, et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1686-91.
8. Jovanovic A, Kuzmanovic M, Kravljanc R, Micic D, Jovic M, Gazikalovic S, et al. Central nervous system involvement in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center experience. *Pediatr Neurol* 2014;50:233-7.



© 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 tanılarını 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  $25,9\pm 21,66$ 'dır. 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.