

OLGULARLA COVID-19 – I

Berna Kömürçüoğlu, Nigar Dirican, Huriye Berk Takır

Aralık 2019’da Çin’in Wuhan kentinde ilk kez tanımlanan yeni tip koronavirus ciddi solunum yetmezliği yapma özelliğinden dolayı “Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2” (SARS-CoV-2) olarak adlandırılmış, neden olduğu hastalık da coronavirus disease 19 (COVID-19) olarak tanımlanmıştır. Virüs insandan insana kolayca bulaşması nedeniyle dünya çapında hızla yayılarak “global pandemi” ilan edilmesine neden olmuştur. SARS-CoV-2’ye karşı etkin bir tedavi ve aşı geliştirme çalışmaları halen devam etmektedir (1-3). Ağustos 2020 sonu itibarıyla dünya çapında yaklaşık 24 milyon insan enfekte olmuştur ve virüs yayılmaya devam etmektedir (4).

COVID-19’da klinik seyir, asemptomatik ya da hafif üst solunum yolu enfeksiyon bulgularından, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) ve solunum yetmezliğiyle gelen bilateral pnömoniye kadar çok farklı klinik tablolar şeklinde olabilir. Hastalığın klinik seyri bireysel farklılıklar göstermekle beraber, olguların yaklaşık %80’inde hafif/orta, %15’inde hospitalizasyon gerektiren ağır pnömoni ve %5’inde ise yoğun bakım tedavisi gerektiren ağır/çok ağır klinik tablolar tanımlanmıştır. Özellikle ileri yaş, eşlik eden ciddi komorbiditeleri olan hastalar ve sağlık çalışanlarında daha yüksek mortalite bildirilmektedir. Mortalite sıklıkla hızla progrese olan viral pnömoni ilişkili solunum yetmezliği ve hiperenflamasyon ve sitokin fırtınası kaynaklı çoklu organ yetmezliğine bağlı olarak oluşmaktadır (1-3).

COVID-19’un tedavisinde etkinliği kabul edilmiş standart bir tedavi protokolü yoktur. Ülkemizde pandemi sürecinde Sağlık Bakanlığımızın son bilimsel veriler ışığında yayınladığı, sık sık revize edilen COVID-19 tanı ve tedavi algoritmaları kullanılmaktadır. Bu bölümde COVID-19 pnömonisi nedeniyle yatarılarak izlenen üç olgudan yola çıkarak, ağır pnömonili olgularda klinik seyir ve tedavi seçenekleri ile göğüs hastalıkları açısından hasta takiplerinde dikkat edilmesi gereken noktalar vurgulanmaya çalışıldı.

Birinci Olgu

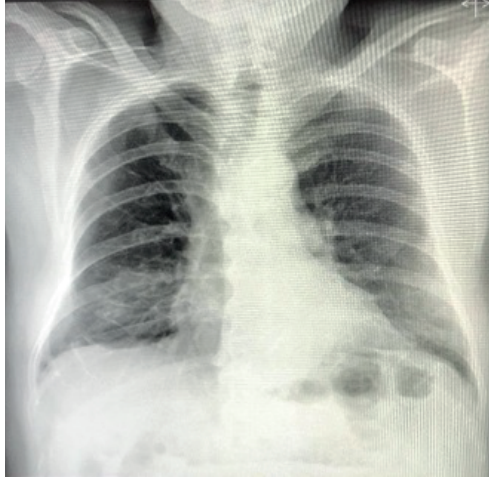
Yetmiş beş yaşında, erkek, huzurevinde yaşayan hastanın herhangi bir şikayeti yoktu. Metastatik mesane kanseri tanısı ile başvurudan iki gün önce sitotoksik kemoterapi (karboplatin + gemitabin) almıştı. Huzurevinde temas öyküsü olması üzerine yapılan tarama testinde SARS-CoV-2 PCR testi pozitif çıkması üzerine eşlik eden malignite ve kemoterapi öyküsü ve ek komorbiditeleri nedeniyle, izolasyon ve takip amaçlı hastaneye yatırıldı.

Hastanın mesane kanserine ek olarak, hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalığı nedeniyle asetilsalisilik asit, metoprolol ve perindopril+amlodipin kombinasyonu kullanımı öyküsü vardı. Özgeçmişinde 25 paket/yıl sigara öyküsü mevcuttu, 30 yıldır kullanmıyordu. Mesane kanseri tanısı ile bir yıl önce opere olduğu ve sonrasında izleme alındığı, bir ay önce metastaz saptanması üzerine kemoterapi başladığı öğrenildi.

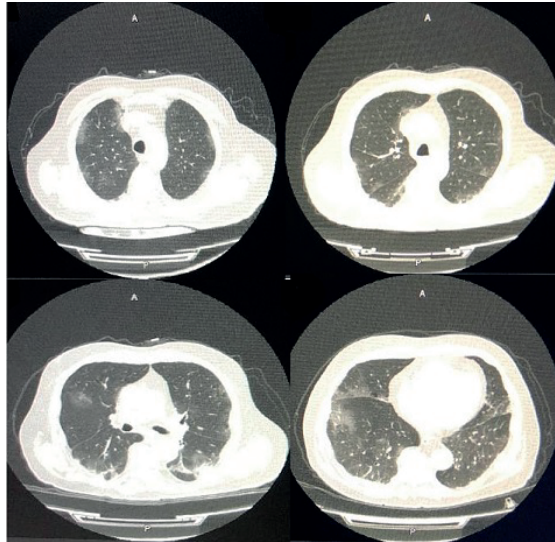
Fizik muayenesinde; solunum sistemi muayenesi ve vital bulguları olağandı. Laboratuvar incelemesinde; hemogram normal sınırdaki kreatinin 1,59 mg/L, C-reaktif protein (CRP) 5,3 mg/dL, hemoglobin 10,0 gr/dL, trombosit $99.000/mm^3$ dışında rutin biyokimyasal parametreleri normaldi. İleri yaş, kanser tanısı ve immunsupresif tedavi alması nedeniyle çekilen toraks yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) olağan olarak değerlendirildi. Elektrokardiyografisinde QT mesafesi normal saptandı, güncel Sağlık Bakanlığı COVID-19 Tedavi Rehberi'ne göre hidroksiklorokin ilk gün 2x400 mg başlandı ve idame 2x200 mg olarak devam edildi.

Yatışının ikinci gününde bir kez 38.0°C ateşi oldu. Laboratuvarında değişiklik saptanmazken, kontrol nazofarengeal SARS-CoV-2 PCR testi pozitif tespit edildi. Sonrasında ateş yüksekliği olmayan hastanın yatışının beşinci gününde 39°C ateş yüksekliği ve laboratuvar tetkiklerinde; lökosit $940/mm^3$, nötrofil $310/mm^3$, lenfosit $590/mm^3$, trombosit $42.000/mm^3$, CRP 61,8 mg/dL saptandı. Solunumsal semptomu ve oksijen desteği ihtiyacı yoktu, kontrol akciğer grafisi olağandı, öncelikle "nötropenik ateş" olarak değerlendirilerek piperasilin-tazobactam + levofloksasin antibiyoterapi ile birlikte granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) başlandı. Hidroksiklorokin tedavisi on güne tamamlanarak kesildi. Takibinde trombosit değeri $22.000/mm^3$ olması nedeniyle bir ünite aferez trombosit replasmanı yapıldı. Nötropenik ateş tedavisinin dördüncü gününde ateş yüksekliği devam etti. Kan ve idrar kültürlerinde üreme saptanmadı. Yatışından itibaren hiç oksijen desteği gerekmeyen hastada hafif hipoksemi gelişti. Oda havasında alınan arteriyel kan gazında pH: 7,42, PaCO₂: 38 mmHg, PaO₂: 56 mmHg, SaO₂: %91, HCO₃: 24 mEq/L saptanarak 1-2 lt/dk ile oksijen desteği verildi. Akciğer grafisinde sağ hemitoraks alt zonda parakardiyal alandan periferik doğru nonhomojen dansite artışı (Resim 1) ve YRBT'de her iki akciğerde yaygın, daha çok periferik yerleşimli buzlu cam alanları görüldü (Resim 2). Eşzamanlı laboratuvar tetkiklerinde; lökosit $1350/mm^3$, nötrofil $870/mm^3$, lenfosit $330/mm^3$, trombosit $48.000/mm^3$, CRP 263 mg/dL, kreatinin 2,07 mg/dL, prokalsitonin 0,78 µg/L saptandı. Toraks YRBT COVID-19 ile uyumlu olarak değerlendirilerek, favipiravir ilk gün 2x1600 mg ve sonrasında idame olarak 2x600 mg tedaviye eklendi. Takibinde oksijen ihtiyacı oksijen maskesi ile 8-10 lt/dk'ya yükseldi. Favipiravir tedavisinin üçüncü gününde ateş yanıtı alındı. Vital bulguları ve oksijen saturasyon düzeyleri sık takip edilerek servis izleminde kaldı. Oksijen ihtiyacı devam etmesi üzerine hastaya favipiravir tedavisinin üçüncü gününde metilprednizolon 40 mg/gün başlandı. Albumin ve hemoglobin düşüklüğü nedeniyle gerekli transfüzyonlar yapıldı. Favipiravir tedavisinin dördüncü gününde lökosit $5000/mm^3$, nötrofil $4150/mm^3$, lenfosit $520/mm^3$, trombosit $81.000/mm^3$, C-reaktif protein 184 mg/dL, kreatinin 1,61 mg/dL, D-dimer 6,2 mg/L saptandı. Favipiravir beş gün ve steroid üç gün verilerek kesildi. Trombosit sayısı takiplerine göre düşük molekül ağırlıklı heparin tedaviye eklendi. İkinci haftada nazofarengeal SARS-CoV-2 PCR testi negatif saptandı. Takibinde ateş yüksekliği olmadı. Yatışının üçüncü haftasında, favipiravir kesilmesinin beşinci gününde kontrol akciğer gra-

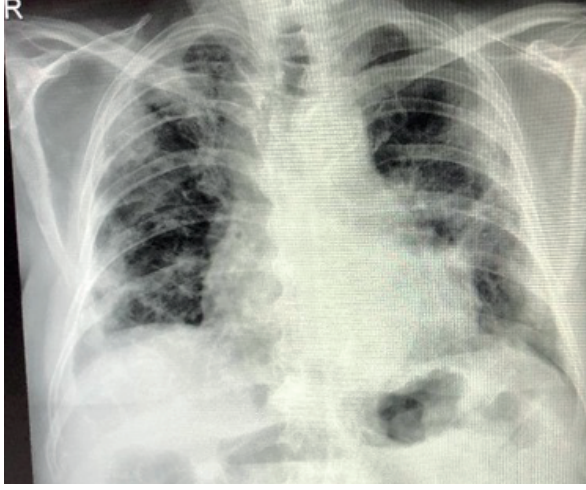
fisinde bilateral hemitoraksta bütün zonlarda yer yer birleşme eğilimi olan konsolidasyon ile uyumlu nonhomojen dansite artışları görüldü (Resim 3). Oksijen ihtiyacı 6-7 lt/dk olarak devam eden hastaya tekrar metilprednizolon 32 mg /gün dozunda başlandı. Bir hafta sonra oksijen ihtiyacı kalmadı, CRP 15 mg/dL ve D-dimer 2,3 mg/L'e geriledi. Antibiyotik tedavisi üç haftaya tamamlanarak kesildi. Oral steroid tedavisinin de haftalık olarak azaltılıp kesilmesi planlandı. Yatışının üçüncü ve dördüncü haftasında nazofarengeal SARS-CoV-2 PCR testi negatif saptandı. Taburcu olduktan on gün sonra çekilen kontrol akciğer grafisinde sağ orta ve alt zonda hafif retiküler dansite artışları mevcuttu, ikinci aydaki akciğer grafisi ve toraks YRBT'sindeki bulguların tama yakın regrese olduğu görüldü (Resim 4,5).



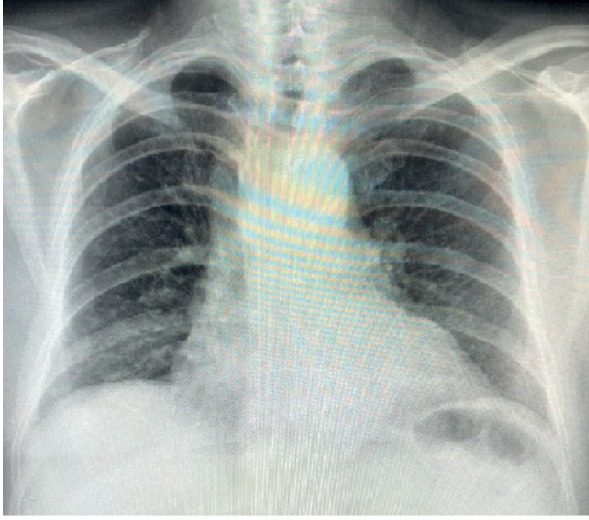
Resim 1. Nötropenik ateş tedavisinin dördüncü günü akciğer grafisi.



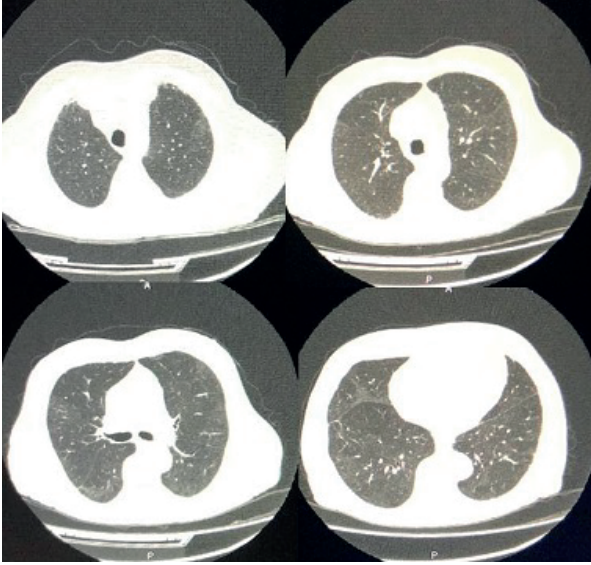
Resim 2. Nötropenik ateş tedavisinin dördüncü günü toraks yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografisi.



Resim 3. Yatışının üçüncü haftasında akciğer grafisi.



Resim 4. Taburculuk sonrası ikinci ayda kontrol akciğer grafisi.



Resim 5. Taburculuk sonrası ikinci ayda kontrol toraks yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografisi.

Tartışma:

COVID-19'un klinik seyri değişken olmakla birlikte özellikle yaşlı ve diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve kanser gibi ek hastalığı olanlarda, bağışık yanıtın azalmasıyla ilişkili olarak, yüksek mortalite oranına sahip ciddi pnömoni ve ARDS'ye neden olabilmektedir. Bizim vakamız da ileri yaşta idi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve kanser gibi COVID-19 için ciddi risk faktörlerine sahipti. COVID-19'un en yaygın klinik semptomları ateş, öksürük, nefes darlığı, yorgunluk ve daha nadir olarak ishal ve kusmadır. Mevcut kanıtlar ışığında genel popülasyona göre kanser hastalarında benzer semptomlar görülmesine rağmen ölümlerle sonuçlanan ciddi durumlar daha sık saptanmaktadır (1,2,5,6). Vakamızın başvuru anında herhangi bir şikayeti yoktu. Ancak huzurevinde temas öyküsü nedeniyle yapılan nazofarengeal SARS-CoV-2 PCR testi pozitif saptanmış ve metastatik mesane kanseri için iki gün önce kemoterapi almış olması nedeniyle izleme alınmıştı.

Enfeksiyon hızındaki artışın temel nedeni kişiden kişiye bulaş iken, mortalitedeki artışın temel nedeni COVID-19'a özgü etkinliği kanıtlanmış bir medikal tedavinin bulunmaması ve immunitesi düşük yaşlı popülasyonda hastalığın ağır seyretmesidir. Yaşlı bireylerde ciddi pnömoniyeye bağlı yüksek mortalitenin önemli bir nedeni, "immunosenescence" olarak ifade edilen yaşlanmaya bağlı immun cevabın bozulmasıdır (7).

Kanser hastaları, immünsüpresyon nedeniyle enfeksiyonlara daha duyarlıdır. Malignite ve antitümöral tedaviye bağlı gelişen immünsüpresyon, ciddi COVID-19 komp-

likasyonlarına neden olabilmektedir (8). Kanser hastaları için COVID-19 tedavisi genel popülasyondan veya bağışıklığı baskılanmış diğer hastalardan farklı değildir.

Hastamızın takip ve tedavisini Sağlık Bakanlığı COVID -19 Tedavi Rehberi'ne göre belirledik (9). Bu rehberde göre ayaktan takip edilen asemptomatik hastalara hidroksiklorokin kullanımı doktor inisiyatifine bırakılmakla beraber semptomatik tüm hastalara beş gün süre ile 2x400 mg yükleme dozunun ardından, idame 2x200 mg kullanımı önerilmektedir. Başvuru anında asemptomatik olan hastada pnömoni yoktu fakat metastatik mesane kanseri tanısı olması ve özellikle de yeni kemoterapi almış olması nedeniyle hidroksiklorokin başlandı. Klorokin ve Hidroksiklorokin sıtma tedavisinde kullanılan ilaçlardır. İn vitro çalışmalarda, hidroksiklorokin koronavirüs reseptörlerinin glikozilasyonuna etki edebileceği, endozomal pH'ı artırabileceği ve böylece viral füzyonu inhibe ederek, viral yükü azaltabileceği öne sürülmüştür (10,11). COVID-19 PCR testi pozitif olan hastalarda 5 gün süre ile 400 mg/gün hidroksiklorokin kullanımının PCR negatifleşme süresine etkisi saptanmazken, diğer bir çalışmada 600 mg/gün dozunda 10 gün süre ile hidroksiklorokin tedavisi alan hastalarda yedinci günde kontrol grubuna göre PCR negatifleşme oranı belirgin olarak yüksek saptanmıştır (12,13).

Hastamızın tedavisine nötropenik ateş tedavisinin dördüncü gününde klinik kötüleşme ve Toraks YRBT'sinde COVID-19 pnömonisi olması nedeniyle favipiravir eklendi. Çalışmalar, favipiravirin RNA polimeraz aktivitesini inhibe ettiğini ve böylece COVID-19 gibi RNA virüslerinin minimal yan etkilerle replikasyonunu önlediğini göstermiştir (14). COVID-19 için favipiravir ile erken klinik deneyimler umut vericidir. Çin'de COVID-19'u olan 80 hastayı içeren açık etiketli, randomize olmayan bir çalışma, lopinavir / ritonavir ile tedavi edilen geçmiş kontrollere kıyasla favipiravir ile tedavi edilen hastalarda SARS-CoV-2 viral klirens süresinde ve radyolojik iyileşme oranlarında önemli bir avantaj tespit etmiştir (15). Favipiravirin SARS-CoV-2'ye karşı gösterdiği in vitro aktivitesi ve COVID-19 için erken klinik yararlı deneyimler göz önüne alındığında, daha fazla çalışmaya acilen ihtiyaç bulunmaktadır.

Çin'den elde edilen verilere göre, enfekte olmuş kanser hastalarının, genel popülasyona kıyasla mekanik ventilasyon veya yoğun bakım ihtiyacı riskinin üç buçuk kat arttığı bildirilmiştir (5). Wuhan'da üç hastaneden, retrospektif olarak yirmi sekiz enfekte kanserli hastanın dahil edildiği bir çalışmada ölüm oranı %28,6 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada, COVID-19 tanısı öncesi son on dört gün içinde kanser tedavisi alanlarda ARDS, septik şok ve akut miyokard enfarktüsü gibi ciddi olay yaşama olasılığının dört kattan fazla olduğu bildirilmiştir. İlginç olarak kanser hastalarının %28,6'sında hastanede yatış sırasında COVID-19 enfeksiyonu geliştiği ve SARS-CoV-2'nin nozokomiyal bulaş riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu bulgular, sıkı enfeksiyon kontrol önlemleri uygulanmasının ve kanser hastalarının mümkün olduğunca hastaneye yatış yerine ayaktan tedavi ortamında izlenmesinin önemini vurgulamaktadır. Yazarlar, kanser tedavisi gören hastaların COVID-19 için kapsamlı bir tarama yapılmasını ve enfeksiyon saptanması durumunda immünsüpresif tedaviden kaçınılmasını önermektedir (16). Ayrıca on dört gün içinde anti-kanser tedavi alan hastaların şüpheli durumlarda yakından izlenmesi olası mortaliteyi azaltabilecektir. Vakamızın aktif şikayeti olmamasına rağmen yeni kemoterapi alması nedeniyle erken dönemde COVID-19 tedavisi başlandı. Benzer bir şekilde Onder G. ve arkadaşları kanser hastalarında,

normal popülasyona göre COVID-19 ciddi hastalık riskinin daha yüksek olduğunu ve ekstra önlemler alınması gerektiğini bildirmiştir (17).

Kanser hastalarında risklerin azaltılması için diğer alınan önlemler arasında kemoterapi infüzyon aralıklarının açılması, infüzyon kemoterapi ajanlarına eşdeğer olabilecek oral kemoterapötik ajanların tercih edilmesi ve teletıp uygulamaları, telefon görüşmeleri ile hastaların hastaneye geliş sıklığının azaltılması yer almaktadır. Ayrıca adjuvan kanser tedavilerinin mümkün olduğunca devam ettirilmesi, metastatik hastalığın tedavisi için kar zarar durumuna göre hastayla tartışılarak karar verilmesi gerektiği bildirilmiştir (18,19). Kanser hastalarında pandemi süresince en önemli risk faktörlerinden birisi yeterli medikal destek tedavileri alamamalarıdır. Bu nedenle özellikle de rehberlerde belirtildiği gibi metastatik hastalığın tedavisinde doz azaltılması, doz aralığının açılması ve hatta aktif izlem gibi seçeneklerin değerlendirilmesi gerekmektedir (5).

COVID-19 hastalarında kortikosteroidlerin kullanımı halen tartışmalıdır. Akut akciğer hasarı ve ARDS'ye kısmen konakçının immun yanıtı neden olmaktadır. Kortikosteroidler akciğerde inflamasyonu baskılamakta, fakat aynı zamanda immün yanıtı ve patojenin temizlenmesini de inhibe etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü COVID-19 hastalarında rutin kortikosteroid kullanımını önermemektedir (20). Çin rehberinde hızlı progresyon gösteren hastalarda üç-beş gün süre ile 1-2 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon kullanımı önerilmektedir (21-22). COVID-19 hastalarında ARDS varlığında kortikosteroid kullanılanlarda kullanılmayanlara göre mortalite oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (sırasıyla %46 ve %61) (23). Yakın tarihli bir çalışma, kortikosteroidlerin orta-şiddetli ARDS'de mortaliteyi azaltabileceğini bildirmiştir (24). Favipiravir tedavisinin dördüncü günü ateşi kısmen kontrol altına alınan hastanın, oksijen ihtiyacının devam etmesi nedeniyle üç gün metilprednizolon 40 mg /gün eklendi, takibinde ateşi düştü, oksijen ihtiyacında kısmen gerileme oldu.

İnterstisyel pnömoni COVID-19'un en yaygın özelliklerinden biridir ve özellikle çoklu komorbiditesi olan yaşlılarda yüksek mortalite ile ilişkilidir (25). SARS-CoV-1 enfeksiyonunun sıklıkla ARDS ile komplike olan atipik interstisyel pnömونيye neden olduğu ve bu hastaların uzun süreli takiplerinde zorlu vital kapasite, total akciğer kapasitesi ve karbon monoksit difüzyon kapasitesinde düşüklük saptandığı bildirilmiştir (26,27). Ayrıca bu hastaların uzun dönem BT bulguları değerlendirildiğinde hava hapsi, buzlu cam dansiteleri, intra ve interlobuler septal kalınlaşmalar ve traksiyon bronşektazileri olduğu görülmüştür (28). Bu hastalarda fibrotik yeniden yapılanmaya bağlı restriktif akciğer hastalığı gelişmekte ve bu durum bozulmuş egzersiz toleransı ile kötü yaşam kalitesine neden olmaktadır. SARS-CoV-2 ve SARS-CoV-1 enfeksiyonları arasındaki çok sayıda benzerliğe dayanarak, akciğer fibrozisinin COVID-19 pnömonisinin de olası uzun vadeli bir sonucu olabileceği düşünülmektedir. Bugüne kadar, antiviral ajanların erken ve/veya uzun süreli uygulanmasının akciğerlerin yeniden şekillenmesini önleyip önleyemeyeceği veya bazı antiviral ajanların diğerlerinden daha değerli olup olmadığı bilinmemektedir. COVID-19'un akut fazında anti-inflamatuvar ilaçların kullanımı hala tartışılrsa da ARDS sonrası düşük doz kortikosteroidlerin uzun süreli uygulanması, akciğerde fibrotik yapılanmayı önleyebileceği belirtilmiştir (29). Vakamızın yatışının üçüncü haftasında, radyolojik bulguları ve oksijen inhalasyon ihti-

yacı 6-8 lt/dk olarak devam etmesi nedeniyle tedaviye 32 mg/gün olarak metilprednizolon eklendi. Steroid tedavisi sonrası klinik ve radyolojik iyileşme sağlandı.

COVID-19 pandemiye neden olan ciddi bir halk sağlığı krizidir. Bu kriz, özellikle yaşlı ve komorbiditeleri olan hastaların yönetiminde ciddi pek çok zorluğa neden olmaktadır. Kanser hastalarında COVID-19 hastalığının daha ağır seyretme riskinin yüksek olması nedeniyle, bu hastaların kapsamlı değerlendirilmesi ve potansiyel tedavi seçeneklerinin derinlemesine gözden geçirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle hastalığın seyrini daha iyi gösteren belirteç ve kriterlere ihtiyaç duyulmaktadır.

İkinci Olgu

Yetmiş yedi yaşında erkek hasta, bir haftadır giderek artan öksürük, balgam, nefes darlığı, halsizlik, midede yanma, şikayetlerine üç gündür nefes darlığının da eklenmesi üzerine acil servise başvurdu. Öyküsünde 50 paket/yıl sigara (2 aydır bırakmış) ve iki yıldır KOAH tanısıyla bronkodilatör kullanımı mevcuttu.

Acil serviste hastanın oksijen saturasyonu %83 (oda havasında) ve akciğer grafisinde (Resim 6) bilateral nonhomojen dansite artışı saptanması üzerine toraks bilgisayarlı tomografisi (Resim 7) çekildi. Her iki akciğerde üst loblarda peribronşiyal yamasal buzluçam dansiteleri, alt loblarda ve lingulada hava bronkogramları içeren konsolidasyon saptandı. Hastanın üç aydır evde izole olduğu, bilinen COVID-19 hastası ile temas öyküsü olmadığı öğrenildi. Kullandığı ilaçlar, ipratatropium bromür + salbutamol nebül 4x1, salmeterol+flutikazon 2x1, glikopronium bromid 1x1 idi.

Fizik Muayenesinde; genel durumu orta, Glasgow Koma Skoru (GKS) 15, BMI: 23 idi. Solunum sistemi muayenesinde bilateral raller duyuldu. Kardiyovasküler sistem muayenesinde taşikardisi vardı. Batın rahat, defans ve rebound saptanmadı. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu. Bu bulgularla hipoksemi, takipne, ciddi solunum sıkıntısı olan hasta COVID-19 ön tanısı ile düzey 3 yoğun bakım ünitesine alındı.

Hasta monitörize edildi. Geliş SpO₂: 100 (FiO₂: %44 maske O₂ ile), ateş: 36.4°C, TA: 182/71 mmHg, Nb:113/dk, solunum sayısı: 32/dk idi. Arter katateri takılarak alınan arter kan gazında pH: 7.49, PaCO₂: 39.2 mmHg, PaO₂: 160 mmHg, HCO₃⁻: 30.1 mEq/L, Beb: 1.1 saptandı. Rutin tetkiklerde BUN: 39 mg/dL, Kreatinin: 0.96 mg/dL, Na: 136 mEq/L, K: 4.1 mmol/L, AST: 37 U/L, ALT: 19 U/L, LDH: 291 IU/L, GGT: 42 IU/L, Alkalen Fosfataz: 96 IU/L, T.Bilirubin: 0.36 mg/dL, D.Bilirubin: 0.11 mg/dL, I.Bilirubin: 0.25 mg/dL, Albumin: 3.2 g/dL, INR: 0.97, Troponin: 369 pg/mL, ProBNP: 6122 pg/mL, Prokalsitonin: 0.08 µg/L, CRP: 180 mg/dL, Ferritin: 370 ng/mL, WBC: 6800/mm³, Hgb: 13 g/dL, PLT: 163.000/mm³ idi.

Takipneik ve dispneik olan hastaya, yüz maskesi yoğun bakım ünitesi ventilatörü ile Psupport: 13, PEEP: 5 cmH₂O basınçlarda FiO₂ %50 ile NIMV uygulandı. Arter tansiyon monitörize edildi. Mesane sondası takıldı. Kombine nazofarengeal sürüntü PCR (+) saptanması üzerine Sağlık Bakanlığı ağır pnömoni tedavi önerilerine göre; Favipiravir 200 mg tb 2x8 (idame 2x3 tb), ve Plaquenil 200 mg tb 2x1 (PO) başlandı. IgA için kan alındı (2.62 g/L), 1 Ü immun plazma transfüze edildi (9). Kan gazı takibi ile 4lt/dk nazal O₂ ile takip edildi. Oral

olarak beslendi. Medikal tedavi olarak pantoprozol 1x40mg IV, enoksaparin 0.6 1x1 sc, ipratropium bromür+salbutamol nebül 4x1, İzotonik 20 cc/sa olarak başlandı.

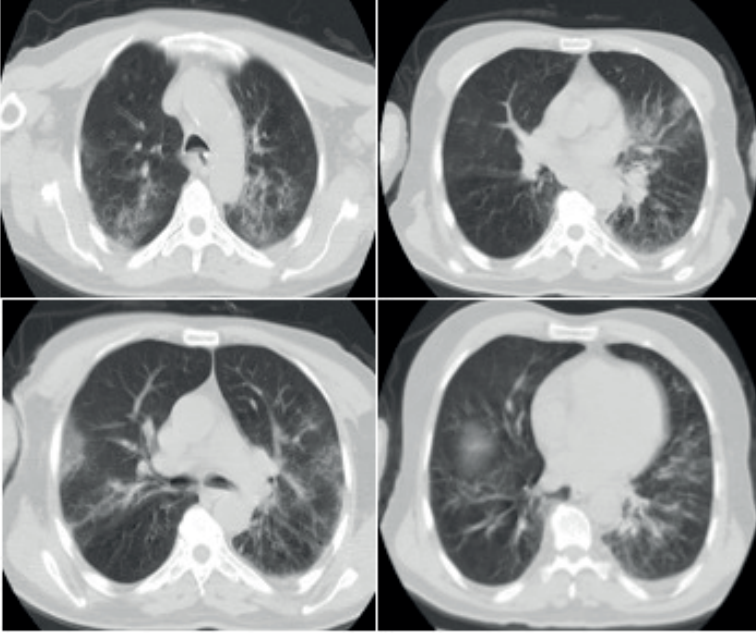
Takibinde oksijen ihtiyacı ilk 24 saatte 3 lt/dk'dan 16 lt/dk'a ulaşan hastanın kontrol akciğer grafisinde progresyon saptandı (Resim 8). Rezervuar maske O₂ ile takibe devam edildi. D-Dimer: 1.38 mg/L, troponin: 373.5 pg/mL, ProBNP: 5981 pg/mL, prokalsitonini: 0.317 µg/L, ferritin: 564 ng/mL, CRP: 168 mg/dL saptandı. Oksijen ihtiyacı, ferritin düzeyi ve solunum sıkıntısı artan hastaya 1 Ü immün plazma daha uygulandı ve metilprednisolon 60 mg/gün (1 mg/kg/gün) eklendi. Kombine nazofarengeal sürüntü SARS-CoV-2 PCR testi tekrarlandı (Tablo1). Favipiravir 5 güne tamamlanarak kesildi. Plaquenil tedavisi 10 güne tamamlandı. Takiplerinde ateşi olmadı. Oksijen ihtiyacı 3 lt/dk'ya geriledi. Radyolojik bulgular geriledi (Resim 9). Metilprednisolon azaltılarak 18. gününde 32 mg tb'e düşüldü. Hasta tedavinin 18. gününde eve oksijen cihazı temin edilerek 3-5 lt/dk ve enoksaparin 1x0.6 sc, metilprednisolon 1x32mg tb 1hafta, 24mg tb 1 hafta, 1x16 mg tb 1 hafta, 1x8mg 1 hafta sonra sonlandırılmak üzere planlandı. Pantoprozol 1x40mg tb ve bronkodilatör tedavisi düzenlenerek taburcu edildi. Hastanın 1. ay kontrolünde radyolojik regresyon görüldü. Oksijen ihtiyacı 1-2 lt/dk devam etmekte idi (Resim 9).

Tablo1. Hastanın nazal ve farengeal sürüntü sonuçları.

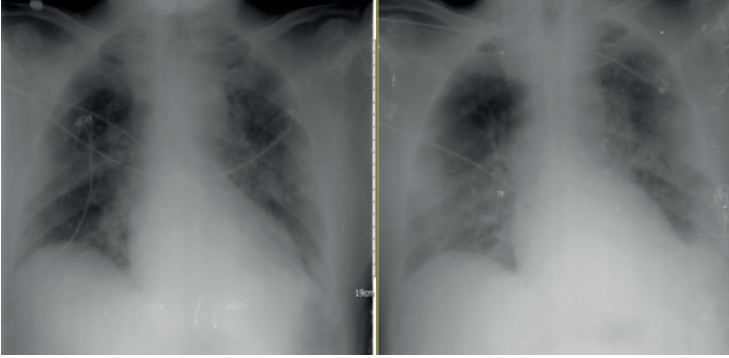
Tarih	SARS-CoV-2 PCR testi
21.06.2020	Pozitif
29.06.2020	Pozitif
03.07.2020	Negatif
06.07.2020	Pozitif
09.07.2020	Negatif



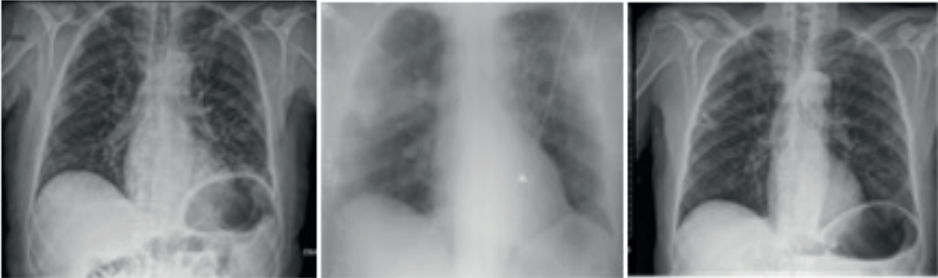
Resim 6. Başvuru sırasındaki akciğer grafisi.



Resim 7. Başvuru sırasındaki toraks bilgisayarlı tomografisi.



Resim 8. Üçüncü gün akciğer grafisinde radyolojik progresyon.



Resim 9. Başvuru, taburculuk ve 1. ay kontrol PA akciğer grafileri.

Tartışma:

İmmün plazma tedavisi, pasif immunizasyon için ilk olarak İnflüzanın neden olduğu İspanyol gribinde (1918-1920) kullanılmıştır. SARS-CoV-1 ve MERS gibi daha önceki mortalitesi yüksek koronavirus salgınlarında immün plazma tedavisi ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bir sistematik derlemede ağır akut solunumsal viral enfeksiyonlarda konvelasan plazma ve immunglobulinin mortaliteyi istatistiksel anlamlı olarak azalttığı belirtilmiştir (30). Konvelasan plazmanın etkinliği patojene, tedavi zamanı, plazma volümü ve doza bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Kuo-Ming Yeh ve arkadaşları serum antikor titresi >1:640 ile SARS'lı ağır hastalarda tedavide etkili olduğunu saptamıştır (31).

Konvelasan plazma, COVID-19 gibi spesifik tedavinin veya aşının bulunmadığı salgınlarda, enfeksiyonu geçirmiş ve antikor üretmiş olgulardan elde edilmekte, temas sonrası profilakside ve tedavide kullanılmaktadır. Viremi, viral hastalıkların çoğunda ilk 5-7 günde maksimum seviyesine ulaşır. Hastanın primer immün yanıtı 10-14 günde oluşacağından, plazmanın semptomlar başladıktan sonraki 1 hafta içinde verilmesi viral yükü azaltacaktır (32). 2005 yılında SARS-CoV-1 ile enfekte 80 olguluk bir seride ($SpO_2 < \%90$, $FiO_2 > \%50$) konvelasan plazma verilmiş ve 14 günden önce plazma verilenlerde hastane yatış süresi ve mortalite oranları, 14 günden daha sonra alanlara göre daha düşük saptanmıştır (31).

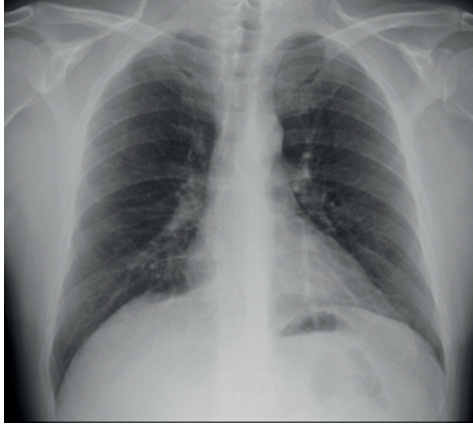
Konvelasan plazmanın COVID-19'da kritik hastalarda viral yükü ve inflamasyonu azalttığı, oksijenasyonu iyileştirdiği toplam 19 olguluk üç seride gösterilmiştir (33-35). Shen ve arkadaşlarının 5 kritik olgudan oluşan serisinde, 10-22. günde (2 kez 200 ml antikor titresi >1:1000) plazma verilmiş ve hastaların 3. günde ateşinin düştüğü, SOFA skorunun azaldığı, 4 hastada ARDS'nin düzeldiği görülmüştür (33). Bunu takip eden plazma tedavisi alan COVID-19'lu 20.000 hastada iki aylık sürede ciddi yan etki sıklığı araştırılmıştır (36). Transfüzyon reaksiyonları <%1, tromboembolik veya trombotik olaylar <%1 ve kardiyak olay insidansı yaklaşık %3 saptanmış plazma transfüzyonu ile ilişkili olmadığına hükmedilmiştir (36). Bizim olgumuzda 2 kez 200 ml'lik konvelasan plazma uygulandı. İlk uygulama semptom başlangıcından 5 gün sonra, hastaneye başvurduğu gün yapıldı, hastanın mekanik ventilatör ihtiyacı olmadı ve 18. günde taburcu oldu. Bizim olgumuzda herhangi bir yan etkiye rastlanmadı. Konvelasan plazma, viral yükün en fazla olduğu ilk 5-7 günde uygulanması ile özellikle PCR pozitif hastalarda viral yükü azaltmakta, klinik iyileşmeye destek olmaktadır. Konvelasan plazmanın hastanede yatan COVID-19'lu hastalarda güvenilir olduğu ve erken uygulamanın mortaliteyi azaltmada daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (36). Plazma tedavisinin COVID-19'da güvenli ve etkin olduğu klinik gözlemlerle vurgulanmıştır.

Üçüncü Olgu

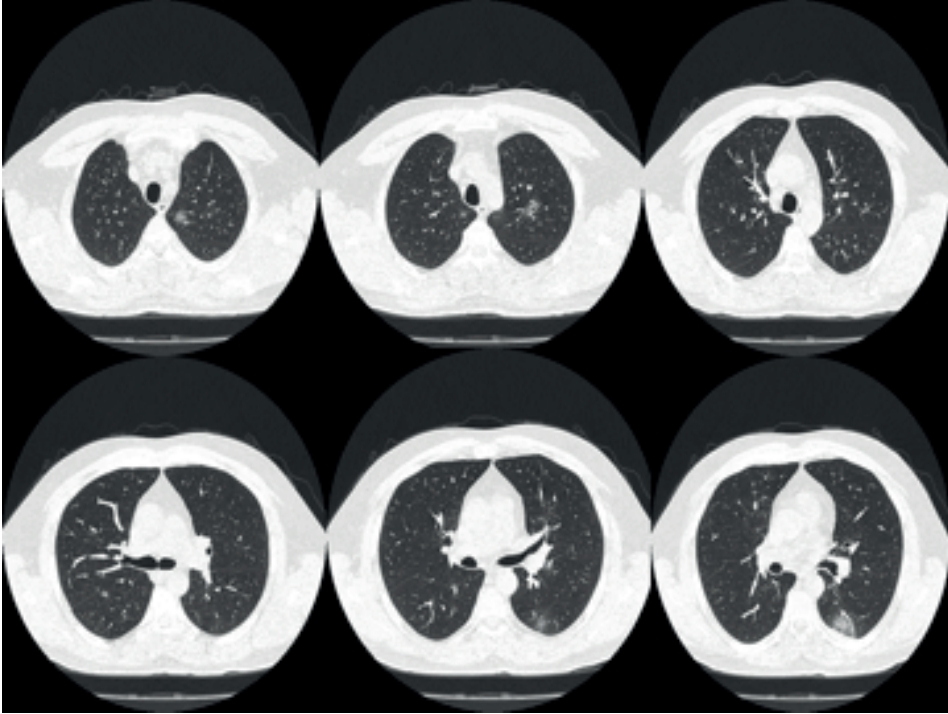
Elli yaşında, erkek, pandemi hastanesinde sağlık çalışanı olan hasta iki gündür boğaz ağrısı ve halsizlik yakınması ile başvurdu. Bir hafta önce çalıştığı serviste iki kişide PCR pozitifliği saptanmıştı. Ek hastalığı yoktu.

Hastanın temas öyküsü nedeniyle alınan COVID-19 PCR testinin pozitif gelmesi üzerine kan tetkikleri ve PA akciğer grafisi elde edildi (Resim 10). Fizik muayenesi olağandı. Başlangıç laboratuvar tetkiklerinde belirgin anormallik saptanmadı (Tablo 1). Hastaya Sağ-

lık Bakanlığı COVID-19 tedavi rehberine göre hidroklorokin 2x400 mg ve takiben 2x200 mg 5 günlük tedavi başlandı ve ev istirahati önerildi. Tedavinin 4. gününden itibaren ateşte yükselme ve 5. günde 38,5 °C ateş ve giderek artan kuru öksürük nedeniyle pulmoner tutulumu değerlendirmek üzere toraks YRBT çekildi (Resim 11). Toraks YRBT’de sol akciğerde yoğun olmak üzere periferik yerleşimli, yamasal buzlu cam infiltrasyonları “COVID-19 pnömonisi ile uyumlu” olarak değerlendirildi.



Resim 10. Tanı sırasındaki akciğer grafisi.



Resim 11. Tedavinin 6. günü toraks yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografisi.

Yatışının altıncı gününde LDH, CRP, ferritin ve D-Dimer’de yükselme izlendi (Tablo 1). HRCT’de pnömoni saptanması üzerine Favipiravir ilk gün 3x1800 mg, takiben 3x300 mg ile 5 güne tamamlandı. Tedaviye ayrıca, günde 1000 mg C vitamini ve nonspesifik antibiyotik eklendi. Favipiravir 5 güne tamamlandığında, ateş, halsizlik, iştahsızlık ve kuru öksürük artarak devam ediyordu. Onuncu gün kontrol akciğer grafisinde progresyon izlendi (Resim 12). Bunun üzerine YRBT çekildi (Resim 13).



Resim 12. Tedavinin 10. günü akciğer grafisi.



Resim 13. 10. gün kontrol toraks yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi’de progresyon, sol akciğerdeki periferik buzlu cam dansitelerinde artış, sağ akciğerde yeni buzlu cam lezyonları.

Laboratuvar değerlerinden önceden normal sınırlarda olan ProBNP ve troponin değerlerinin yükselmesi üzerine yapılan ekokardiyografi ve kardiyak değerlendirmede patoloji izlenmedi.

Toraks YRBT'deki progresyon üzerine Favipiravirin 10 güne tamamlanması planlandı. Oda havasında oksijen saturasyonunun %92 saptanması üzerine oksijen tedaviye eklendi. Sitokin fırtınasını değerlendirmek ve tosilizumab tedavisi için değerlendirmek amacıyla IL-6 düzeyi istendi. IL-6: 41.7 pg/mL, yüksek olarak saptandı.

Takipte başlanan NSAİ (naproksen sodyum) sonrası ateşin kısmen kontrol altına alındı ancak klinik tabloda düzelme olmadı ve göğüs ağrısı başladı.

14. günde akciğer grafisinde progresyonun devam ettiği gözlemlendi (Resim 14). COVID-19 seyrinde prognostik olduğu belirtilen parametreler olarak ferritin, D-Dimer, ProBNP düzeyleri artmaya devam etti. Kardiyak değerlendirme normaldi. Hastaya yoğun bakım ünitesine nakil edilerek yakın izlem ve tosilizumab tedavisi planlandı. Tosilizumab tedavisi açısından tekrar IL-6 düzeyi istendi ve düşme izlendi (IL-6: 13 pg/mL). Yoğun bakımda IL-6 düzeyinde düşme ve O₂ saturasyonunda stabil seyir izlenmesi üzerine takibe devam edildi.



Resim 14. Tedavinin 14. gününde kontrol akciğer grafisi.

Tablo 2. Hastanın seyrinde prognostik laboratuvar parametrelerindeki değişim.

	1.gün	6.gün	12.gün	14.gün	16.gün	17.gün	18.gün	20.gün
WBC/uL	5100	4700	5900	4400	4800	5800	6100	5300
Hgb, g/dL	14.3	14.2	12.6	11.4	11.3	11.3	12	12.2
Plt (X1000)/uL	205	205	161	201	248	325	458	553
Lenfosit/uL	1600	1500	1100	900	1000	1300	2300	2000
Albumin, g/dL			3.66	3.24	3.19	3.3	3.2	3.5
LDH, U/L	125	405	303	233	270	253		193
CRP, mg/dL	0.94	4.07	9.09	10.6	9.7	7.9	2.1	0.83
CK, U/L	105	182						
Prokalsitonin, ng/mL			0.35	0.25	0.17	0.11	0.09	
Ferritin, ng/mL	332	423	703	971	703	425		
D-Dimer, mg/L	308	588	446	558	844	793	673	589
Pro-BNP, pg/mL		83.2	644	1138	1625	596	229	
Troponin, pg/mL	<3.0	<3.00	3.55	23.2	6.3	4.6		<3.0
Koagülasyon	N	N						
Fibrinojen, mg/dL				4.52	6.02			
IL-6, pg/mL			41.7	13				

Tedavinin 17. gününde hastada klinik olarak rahatlama, öksürük ve halsizlikte azalma, ateşte düşme izlendi. Kontrol akciğer grafisinde regresyon izlendi (Resim 15). Takip edilen Pro-BNP, troponin, D-dimer, ferritin, karaciğer fonksiyon testleri düşmeye, lenfosit sayısı yükselmeye başladı. Hasta tedavinin 20. gününde taburcu edildi.

**Resim 15.** Tedavinin 17. günündeki akciğer grafisi.

Tartışma:

COVID-19 seyrinde 2-14 gün (ortalama 5 gün) inkübasyon dönemi sonrasında klinik bulgular ortaya çıkmaya başlar. En sık bulgular öksürük, halsizlik, ateş ve nefes darlığıdır. Tarama amaçlı yapılan PCR testi ile erken tanı konulan olgumuzda semptomların klinik progresyonu yakından izlendi. COVID-19 pnömonisinde hastalığın 7-10. günlerine kadar radyolojik progresyon devam etmekte, iyileşen olgularda regresyon sıklıkla 14. günden sonra başlamaktadır. COVID-19 pnömonili olgularda klinik kötüleşme olmadan da radyolojik progresyon izlenebileceği unutulmamalıdır (2,3,5).

COVID-19 seyrinde başlangıç dönemindeki “viral replikasyon” ve sonrasında konakçı inflamatuvar yanıtının oluşturduğu ikincil faz gelmektedir. Hastalığın seyri viral replikasyon döneminde organizmanın antikor oluşturma kapasitesi ve inflamatuvar yanıt arasındaki dengeye göre şekillenmektedir (37). Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ya da sitokin fırtınası, viremi döneminde virüsün neden olduğu doku hasarı ile aşırı uyarılan immün sistemde makrofaj ve granüositlerin aşırı aktivasyonu ile proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi sonucu normal doku ve organların zarar görmesiyle oluşur (37,38). Hiperimmün yanıt MAS’a neden olarak; ağır hastalık, ARDS ve multiorgan hasarına neden olabilir (37-39). Artmış inflamatuvar belirteçlerin (D-dimer, ferritin, CRP vb.) ve artmış proinflamatuvar sitokinler (IL-6), lenfopeni ve trombositopeni MAS gelişimi ile ilişkili olarak bildirilmiştir (40). Artmış D-Dimer, ferritin, troponin I, LDH ve IL-6 düzeyleri ve hipoksi (O_2 sat \leq %90) ağır hastalık ve mortaliteyle ilişkili risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (4,23,25). Klinik seyrinde bu değerlerin monitörizasyonu hızla progrese olan ve yoğun bakımda izlenmesi gereken hastaları belirlemede kullanılabilir. İnflamatuvar yolun baskılanmasının hastalığın progresyonunu ve ağır komplikasyonlarını önlediği düşünülmektedir (23,25).

Tosilizumab; rekombinant monoklonal IgG1 antikordur ve IL-6 antagonistidir. Yapılan çalışmalarda yoğun bakımda izlenen hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacını ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. En önemli yan etkisi sekonder enfeksiyonlara yatkınlık olarak bildirilmiştir (37,40).

Olgumuz klinik ve radyolojik hızlı kötüleşme ve takipte kullanılan D-Dimer, ferritin, troponin I, LDH düzeylerinde tedrici artış, yüksek IL-6 düzeyi, hipoksi gelişmesi üzerine MAS gelişimi açısından riskli olarak değerlendirildi. Tosilizumab tedavisi planlandı, ancak ilaç temini sürecinde olguda antiviral tedaviyle regresyon izlendi. COVID-19 pnömonisi seyrinde hastanın klinik bulgularının yanısıra, D-Dimer, ferritin, troponin I, LDH düzeyi, PaO₂ düzeyi gibi prognostik parametrelerin yakın takibi ile hızla progrese olan ve yoğun bakımda izlenmesi gereken ağır hastaların belirlenmesi ve erken tedavi planlanması hayat kurtarıcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; 71:769-77.

3. Wang C, Horby P, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020; 395:470-3.
4. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. www.covid19.who.int
5. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020; 21:335-7.
6. Ueda M, Martins R, Hendrie PC, McDonnell T, Crews JR, Wong TL, et al. Managing cancer care during the COVID-19 pandemic: agility and collaboration toward a common goal. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;1-4.
7. Chong CP, Street PR. Pneumonia in the elderly: a review of the epidemiology, pathogenesis, microbiology, and clinical features. *South Med J* 2008; 101:1141-5.
8. Tian J, Yuan X, Xiao J, Zhong Q, Yang C, Liu B, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multi-centre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2020; 21:893-903.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Covid-19 Rehberi. 14.04.2020. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/>
10. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu j, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020; 3:269-71.
11. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci trends* 2020; 14:72-3.
12. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)* 2020; 49:215-9.
13. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 56:105949.
14. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Disc Therap* 2020; 14:58-60.
15. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering (Beijing)* 2020; 10.1016/j.eng.2020.03.007.
16. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, Jia P, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol* 2020; 31: 894-901.
17. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020; 10.1001/jama.2020.4683.
18. Al-Shamsi HO, Alhazzani W, Alhurajji A, Coomes E, Chemaly R, Almuhanna M, et al. A practical approach to the management of cancer patients during the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: an international collaborative group. *Oncologist* 2020; 25:e936-e45.
19. Rubinstein SM, Steinharter JA, Warner J, Rini BI, Peters S, Choueiri TK. The COVID-19 and Cancer Consortium: A Collaborative Effort to Understand the Effects of COVID-19 on Patients with Cancer. *Cancer Cell* 2020; 37:738-41.
20. WHO Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
21. Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus-induced Pneumonia, The 7th ed. (Released by National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine on March 3, 2020) <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326d>
22. Released by National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine on March 3, 2020) <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326d>.

23. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus Disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180:1-11.
24. Villar J, Ferrando C, Martinez D, Ambros A, Munoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8:267-76.
25. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim C, Divatia J, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Challenges and recommendations. *Lancet Respir Med* 2020; 8:506-17.
26. Ngai JC, Ko FW, Ng SS, To KW, Tong M, Hui DS, et al. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology* 2010; 15:543-50.
27. Zhang P, Li J, Liu H, Han N, Ju J, Kou Y, et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: A 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res* 2020; 8:8.
28. Chang YC, Yu CJ, Chang SC, Galvin JR, Liu HM, Hsiao CH, et al. Pulmonary sequelae in convalescent patients after severe acute respiratory syndrome: evaluation with thin-section CT. *Radiology* 2005; 236:1067-75.
29. Francesco G, Alberto A, Francesco F, Giosuè C, Alberto C, Filippo C, et al. COVID-19 and risk of pulmonary fibrosis: the importance of planning ahead. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 27:1442-6.
30. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis* 2015; 211:80-90.
31. Yeh KM, Chiueh TS, Siu LK, Lin JC, Chan PKS, Peng MY, et al. Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56:919-22.
32. Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, Lee CK, Ng MHL, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:44-6.
33. 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.
34. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117:9490-6.
35. Zhang B, Liu S, Tan T, Huang W, Dong Y, Chen L, et al. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. *Chest* 2020; 158:e9-13.
36. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, Kunze KL, Johnson PW, Lesser ER, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc* 2020; 95:1888-97.
37. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020; 117:10970-5.
38. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virology* 2020; 92:814-8.
39. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2:e474-e84.
40. 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 Antimicrob Agents* 2020; 55:105954.