

**OLGULARLA COVID-19 – II***Emre Şenel, Cenk Kıraklı*

31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi, Çin'in Hubei eyaletinin Vuhan şehrinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını bildirmiştir. 7 Ocak 2020'de etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs olarak tanımlanmış, daha sonra hastalığın adı COVID-19 olarak kabul edilmiş, etken olan virüs ise Ağır Akut Solunum Sendromu (SARS CoV)'a yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir. Etken tek zincirli zarflı bir RNA virüsüdür. Koronavirüsler insanlarda, basit soğuk algınlığından çok ciddi pnömoni ve solunum yetmezliğine kadar gidebilen geniş bir yelpazede hastalık yapabilmektedir. Daha önce yaşanan Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS-CoV) ve SARS-CoV salgınları da bu virüs ailesine mensup etkenler tarafından gerçekleşmiştir.

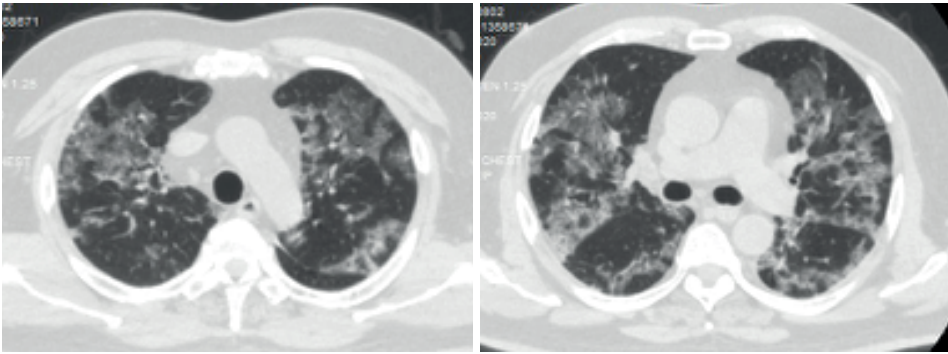
SARS-CoV-2 bulaşı temel olarak damlacık yoluyla olmaktadır. Ayrıca infekte materyal ya da bir yüzeye temastan sonra göz, ağız, burun ile temas durumunda da infeksiyon ortaya çıkabilir. Bulaşıcılığı yüksek olan bu hastalık kısa sürede dünya genelinde bir pandemi haline gelmiştir.

Hastalık ilk ve en şiddetli tutulumu solunum sisteminde ve akciğerlerde yapmaktadır. Kişisel farklılıklara göre hastalarda farklı şiddetlerde seyretmekte, değişik derecelerde solunum güclüğü ve yetmezliğine yol açmakta, buna bağlı olarak farklı solunumsal destek tedavileri gerektirmektedir. Pandemi ile yoğun bakım gereksinimi çok artmış ve yoğun bakım ünitelerinin önemi bir kez daha anlaşılmıştır. Bu bölümde, farklı klinik tablo ve şiddetlerde seyreden, farklı tedavi modalitelerinin uygulandığı 3 yoğun bakım COVID-19 hastası sunulmuştur.

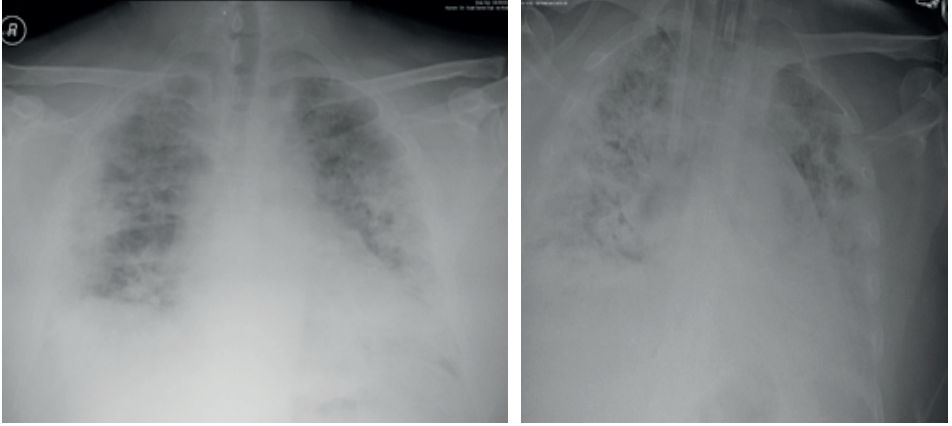
**Birinci Olgu**

Altmış dört yaşında, erkek hasta, iki gün önce başlayan öksürük, nefes darlığı, ateş, halsizlik şikayetleri ile hastaneye başvurdu. Özgeçmişinde hipertansiyon vardı. Oda havasında hipoksemi, toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'de bilateral yaygın yamalı buzlu cam opasiteleri olan (Resim 1a ve 1b) ve COVID-19 PCR testi pozitif gelen hasta COVID-19 pnömonisi tanısıyla göğüs hastalıkları servisine yatırıldı. Hastanın göğüs hastalıkları servisine yatışındaki bazı laboratuvar bulguları şöyleydi; CRP: 324 mg/L, D-Dimer: 5.831 ng/mL, lenfosit: 1.000/mikroL. Göğüs hastalıkları servisinde 1 haftalık yatıştan sonra solunum gücüğünün artması ve solunum yetmezliğinin derinleşmesi üzerine yoğun bakıma devralındı. Yoğun bakıma yatışında GKS: 15, spontan solunumda, normotansif, hemodi-

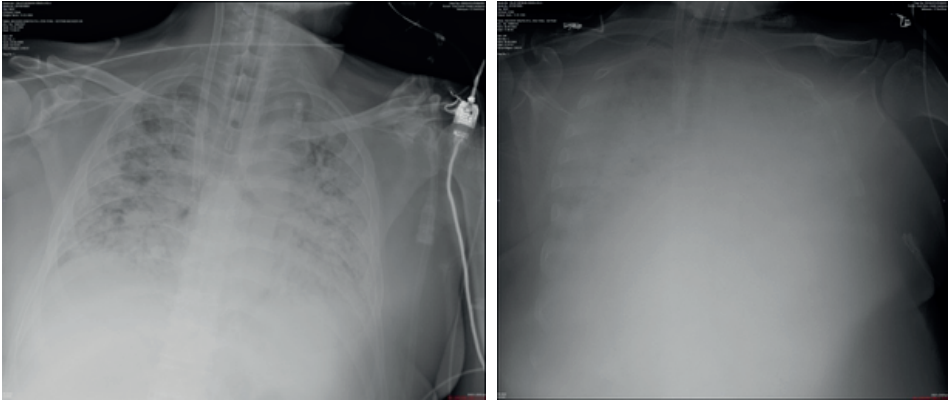
namı stabil, inotrop ya da vazopressör almıyordu. Dispneik ve hipoksemiye eğilimli olan hastaya öncelikle rezervuarlı maske ile oksijen desteği sağlandı. Hipoksemisinin, dispne ve taşipnesinin devam etmesi üzerine noninvaziv ventilasyon desteği başlandı. Hastanın yoğun bakıma yatırılması sırasında nazal kanül ile 2-3 lt/dk. oksijen desteği ile arter kan gazında pH: 7.48 PaO<sub>2</sub>: 59 mmHg, PaCO<sub>2</sub>: 38 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 28 mEq/L, SaO<sub>2</sub>: %89, diğer laboratuvar değerleri şöyleydi; CRP:185 mg/L, Ferritin: 1.156 ng/mL, lenfosit: 700/mikroL, nötrofil: 8.200/mikroL. Servisteki yatırılması sırasında favipiravir ve azitromisin tedavilerini tamamlamış, hidroklorokin tedavisinin ise 7. gününde olan hastada hidroklorokin 10 güne tamamlanmak üzere devam edildi. Yoğun bakıma alınışından iki gün sonra noninvaziv ventilasyon desteği yetersiz kalan hasta, entübe edilerek invaziv mekanik ventilatör desteğine alındı. Hastanın yoğun bakıma yatıştan iki gün sonraki bazı kontrol laboratuvar değerlerinde inflamatuvar belirteçlerin yükseldiği ve lenfopeninin derinleştiği saptandı (Ferritin: 1.427 ng/mL, CRP: 180 mg/L, lenfosit: 600/mikroL). IgA değeri normal olan hastaya yatırılması sırasında 3 doz immün plazma tedavisi uygulandı. İnflamatuvar belirteçleri yüksek seyreden hastaya sitokin uzaklaştırma tedavisi uygulandı. Entübe halde, invaziv mekanik ventilatör desteği altında, eş zamanlı radyolojik bozulmayla birlikte (Resim 2a ve 2b) oksijenizasyonu bozulmaya devam eden ve P/F oranı giderek düşen hasta pron pozisyona alındı. Pron pozisyon uygulamasından ilk etapta fayda gören ve takip eden birkaç gün içinde iki kez daha 16'şar saatlik pron pozisyon uygulaması yapılan hasta, gaz değişimi ve solunumsal parametrelerinin giderek hızlı bir şekilde bozulması, P/F oranının 100'ün altında kalması üzerine venövenöz ECMO tedavisine alındı. ECMO öncesinde olduğu gibi, ECMO sonrasında da hastanın radyolojik ve solunum dinamiklerindeki hızlı kötüleşme devam etti. Hastanın yoğun bakım yatışının 20. gününde bakılan COVID-19 PCR testi pozitif idi. Takibi boyunca, akciğer görüntüleme bulguları (Resim 3a ve 3b) ve solunum sistemi dinamikleri giderek kötüleşen, kompliyansı giderek azalan hastaya, yatırılması sırasında akciğer parenkiminde fibrozise gidişin azaltılması ve engellenmesi amacıyla steroid ve pirfenidon tedavileri uygulandı. Yapılan tedavilere yanıt alınamayan ve prognoz olarak kötüleşen hasta yoğun bakıma yatışının 28. gününde exitus oldu.



**Resim 1a ve b.** Başvuru sırasındaki toraks bilgisayarlı tomografi görüntüleri. Bilateral, yaygın, dağınık yerleşimli buzlu cam ve infiltrasyon alanları.



**Resim 2a ve 2b.** Klinik kötüleşmeyle birlikte akciğer grafisindeki progresyon.

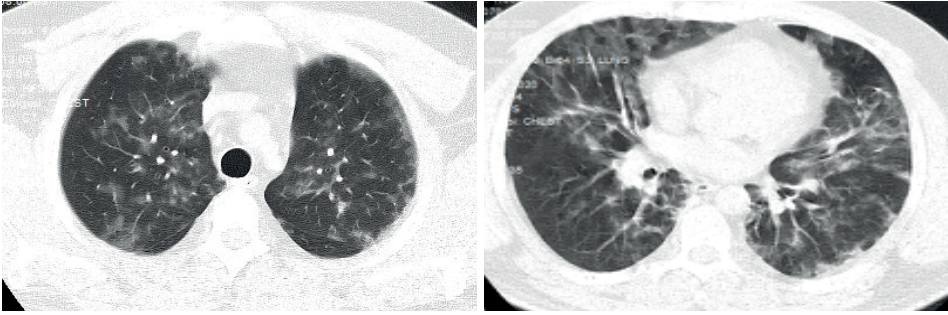


**Resim 3a ve b.** Destek tedavisine yanıt vermeyen, klinik ve radyolojik olarak kötüleşen hastanın kaybedilmeden önceki grafileri.

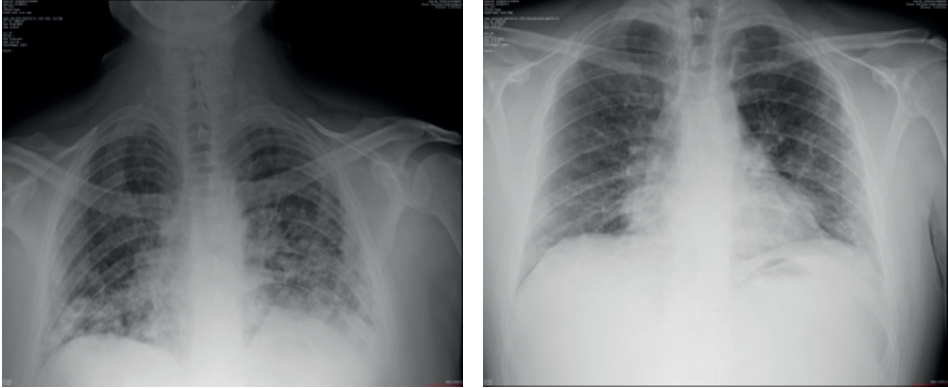
## İkinci Olgu

Öksürük ve nefes darlığı şikayetleri ile başvuran 33 yaşında erkek hasta oda havasında hipoksemisi olması üzerine göğüs hastalıkları servisine yatırıldı. Toraks BT'sinde (Resim 4a ve 4b) bilateral yaygın buzlu cam opasiteleri olan ve COVID-19 PCR testi pozitif sonuçlanan hastaya COVID-19 pnömonisi tanısıyla nazal kanül ile oksijen tedavisi, favipravir ve hidroklorokin başlandı. Hastanın servise yatışındaki bazı laboratuvar değerleri şöyledi; Ferritin: 349 ng/mL, CRP: 119 mg/L, D-Dimer: 652 ng/mL. Hasta 4 gün göğüs hastalıkları servise yatışı sonrası solunum güçlüğünde ve hipoksemide artış nedeniyle yoğun bakıma alındı. Yoğun bakıma gelişi itibarıyla GKS: 15, oda havasında hipoksemik, taşipneik ve dispneik, normotansif ve hemodinamisi stabil olup inotrop vazopressör almıyordu. Hasta maske ile oksijen desteğinde, spontan solunumda takibe alındı. Hastanın yoğun bakıma yatışında oksijen desteği altındaki arter kan gazı ve bazı laboratuvar değerleri şöyledi; pH: 7,48 PaO<sub>2</sub>: 74 mmHg, PaCO<sub>2</sub>: 30 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 24 mmol/L, D-Dimer:

995 ng/mL, CRP: 341 mg/L, Ferritin: 478 ng/mL. Servis yatış değerlerine göre inflamatuvar belirteçlerde artış mevcuttu. Başlanmış olan favipravir tedavisi 5 güne, hidroklorokin tedavisi ise 10 güne tamamlandı. Akciğer görüntülemelerinde hızlı progresyon olan hastaya 80 mg/gün iv. prednizolon tedavisi başlandı. Hastaya bilinci açık, oksijen desteğinde, spontan solunumda iken aralıklı pron pozisyon uygulandı. Yoğun bakıma yatışından iki gün sonrasında hastanın Ferritin değeri 1.255 ng/mL'e yükseldi. İnflamatuvar belirteçlerinde artış olan ve serum IgA düzeyi normal olarak sonuçlanan hastaya bir doz immün plazma tedavisi uygulandı. Takibinde hastanın kliniğinde düzelme, oksijenizasyonunda iyileşme ve eş zamanlı olarak radyolojik düzelme (Resim 5a ve 5b) gözlemlendi. İmmün plazma uygulamasından iki gün sonrasında hastanın Ferritin: 390 ng/ml, CRP: 37 mg/L, D-Dimer: 257 ng/mL idi. Klinik ve laboratuvar iyileşme gösteren, oksijenizasyonu düzelen hasta, yoğun bakıma yatışından 4 gün sonra servise alındı.



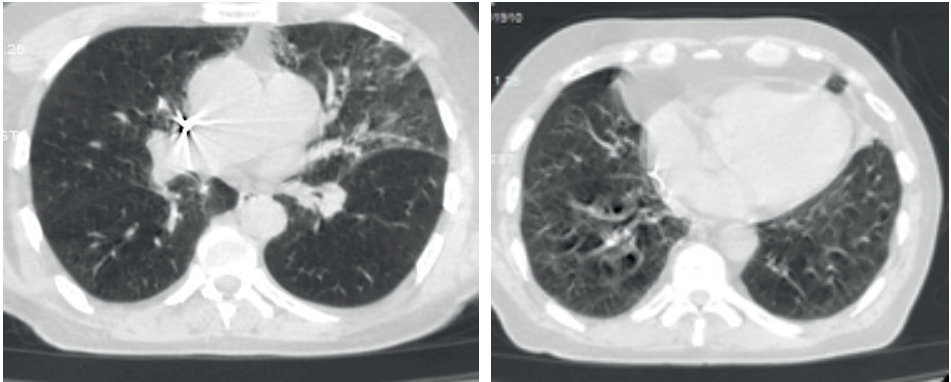
**Resim 4a ve b.** Başvuru sırasındaki bilgisayarlı tomografi kesitlerinde bilateral buzlu cam dansitesinde alanlar saptandı.



**Resim 5a ve b.** Yatışının altıncı günü klinik ve radyolojik progresyon saptanan (a) hastada immün plazma tedavisi sonrası klinik ve radyolojik iyileşme gözlemlendi (b).

### Üçüncü Olgu

Bilinen KOAH ve hipertansiyonu olan 69 yaşında erkek hasta nefes darlığı ve öksürük şikayetleri ile hastaneye başvurdu. Toraks BT'sinde buzlu cam lezyonları (Resim 6a ve 6b) olan, COVID-19 PCR testi pozitif sonuçlanan ve oda havası spontan solunumda hipoksemisi olan hasta, COVID-19 pnömonisi ve solunum yetmezliği tanılarıyla göğüs hastalıkları servisine yatırıldı. Serviste 3 günlük yatışın ardından solunum güçlüğünde ve hipoksemide artış olması nedeniyle yoğun bakıma alındı. Hasta yoğun bakıma geliştiği itibarıyla GKS:15, taşipneik ve dispneik, maske ile 5-6 lt/dk oksijen desteğinde, SpO<sub>2</sub>: %93-95, TA: 110/60 mmHg, hemodinami stabil idi ve inotrop ya da vazopressör almıyordu. Hastanın yoğun bakıma yatışındaki oksijen desteğinde alınan arter kan gazı ve bazı laboratuvar değerleri şöyleydi; pH: 7,43 PaO<sub>2</sub>: 64 mmHg PaCO<sub>2</sub>: 32 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 22 mmol/L, laktat: 0,8 mmol/L, CRP: 144 mg/L, D-Dimer: 2.233 ng/mL, Ferritin: 1.171 ng/mL, lenfosit: 1.300/mikroL, lökosit: 4.700/mikroL. Hastaya serviste başlanmış olan favipravir ve hidroklorokin tedavilerine devam edildi. Takibinde oksijenizasyonu bozulan ve standart maske ile sağlanan oksijen desteği yetersiz kalan hasta, rezervuarlı maske ile oksijen desteği ve aralıklı noninvaziv ventilatör desteği sağlanarak takip edildi. Yoğun bakıma yatışından iki gün sonra hastanın ferritin: 1.194 ng/mL, CRP: 119 mg/L idi. İnflamatuvar belirteçleri yüksek seyreden ve klinik iyileşme gözlenmeyen hastaya, herhangi bir kontrendikasyon olmaması üzerine tosilizumab 800 mg iv. tedavisi uygulandı. Takibinde, klinik olarak iyileşme ve oksijenizasyonda düzelme gözlenen hastanın önce noninvaziv ventilasyon desteği, daha sonrasında ise rezervuarlı maske ile oksijen desteği ihtiyacı ortadan kalktı ve bu destekler sonlandırıldı. Tosilizumab uygulanmasından 3 gün sonrasında laboratuvar değerlerinde CRP: 15.7 mg/L, Ferritin: 164 ng/ml, D-Dimer: 783 ng/mL, lenfosit: 1.900/mikroL, lökosit: 10.000/mikroL idi. Klinik ve laboratuvar iyileşme saptanan, oksijenizasyonu düzelen hasta yoğun bakıma yatışından 10 gün sonra, servise alındı.



**Resim 6a ve b.** Başvuru sırasındaki bilgisayarlı tomografi kesitleri. Lingulada daha belirgin olmak üzere bilateral buzlu cam alanları saptandı.

## Tartışma

Aralık 2019'da başlayan SARS-CoV-2 etkenine bağlı gelişen pnömoni, COVID-19 olarak tanımlanmıştır. Kliniğin asemptomatik hastalık ve hafif üst solunum yolu infeksiyonu gibi hafif tablolardan başlayıp solunum yetmezliğinin eşlik ettiği ve ölümlerle sonuçlanabilen ağır viral pnömonilere varan geniş spektrumda olduğu gözlenmiştir (1). En sık izlenen komorbid hastalıklar hipertansiyon, diyabet ve koroner arter hastalığıdır. Yaş, lenfopeni, lökositoz, yüksek ALT, LDH, yüksek duyarlıklı troponin I, kreatin kinaz, D-Dimer, ferritin değerlerinin ölümlerle ilişkili olduğu saptanmıştır (1). Çoğu ağır hastada yüksek CRP, D-Dimer ve ferritin düzeyleri ve lenfopeni saptanmaktadır (2). Bizim olgularımızda da bu parametrelerin hastalık seyrinde önemli göstergeler olduğu görülmüştür.

COVID-19 kişisel faktörler ve farklılıkların yanı sıra viral yükü de ilişkili olarak heterojen klinik bulgularla karşımıza çıkabilmektedir. Bir çalışmada, hafif olgularda viral klirensin hızlı olduğu ve başlangıçtan itibaren 10 gün içinde bu olguların %90'ında PCR negatifliği sağlandığı ancak ağır olgularda PCR pozitifliğinin devam ettiği gözlenmiştir (3). Bizim olgularımızda da benzer bir durum görülmüş, iyileşme gösteren ikinci ve üçüncü olgularda henüz yoğun bakımda iken PCR negatifliği elde edilmiş iken, kötü seyreden birinci olguda ileri dönemlerde dahi PCR pozitif kalmaya devam etmiştir.

Olguların başlangıç semptomları arasında en sık görülenler ateş (%76), dispne (%73), öksürük (%40)'tür. Kaybedilen olguların çok büyük bir kısmında (%96,5) ARDS geliştiği saptanmıştır (5). Bu bulgular bizim olgularımızdaki tecrübelerimizle uyusmaktadır.

Radyolojik bulgular değişken olup, %75'ten fazlasında bilateral, multilober tutulum söz konusudur. BT'de en sık saptanan bulgu buzlu cam dansiteleridir. Nodül, kavitasyon, efüzyon veya lenfadenopati son derece nadirdir (6). Bizim olgularımızda da benzer bulgulara rastlanmıştır.

Hastalarda en çok eşlik eden komorbiditeler sırasıyla hipertansiyon, diyabet ve koroner arter hastalığı olduğu görülmüştür (7). Mortal seyreden birinci hastamızda hipertansiyon mevcuttu.

Klinik durumu ağır hastalarda lenfosit sayılarının belirgin olarak düştüğü gösterilmiştir (8,9). Bizim olgularımızdan birinci ve üçüncü olgularda lenfopeni saptanmış, bunlardan daha ağır ve mortal seyreden birinci olgumuzun lenfopenisi tedavi sürecinde derinleşmiştir.

Ebola virüsü, MERS-CoV, SARS-CoV, H5N1 influenza ve H1N1 influenza viral enfeksiyonlarında da konvelesan plazma tedavisi uygulanan hastalarda, kontrol veya steroid tedavisi alan hastalara göre daha düşük ölüm, daha düşük yoğun bakım yatış gereksinimi ve daha yüksek taburculuk oranları bildirilmiştir. Bu bilgiler ışığında, SARS-CoV-2 ile enfekte kritik hastaların tedavisinde konvelesan plazma transfüzyonunun yararlı olabileceği düşünülmüştür (10,11). Olgularımızdan birinci ve ikinci olgulara immün plazma uygulanmış, bunlardan ikinci hastada olumlu yanıt almamıza karşın birinci olguda yarar sağlanamamıştır.

Çin, Wuhan’da 150 COVID-19 hastası ile yapılan retrospektif, çok merkezli bir çalışmada akut enfeksiyon ve ağır hiperinflamasyon paterni olan hastalarda, bu tablo, ferritin yüksekliği (1297,6 ng/mL) ve IL-6 seviyelerindeki artışla ilişkilendirilmiştir. Aşırı IL-6 sentezlenirse, akut bir aşırı sistemik inflamatuvar yanıt gelişir. Yüksek IL-6 seviyeleri koagülasyon kaskadı ve vasküler endotelial faktörün aktiflenmesine ve miyokard hasarına neden olabilir. Bu hastalarda CRP, D-dimer, ALT, AST, ferritin, LDH artar ve lenfosit sayısı düşer. Tosilizumab, erişkin ve çocuk hastalarda T hücre kökenli sitokin fırtınası tedavisinde kullanılmak üzere, 30 Ağustos 2017’de ABD’de onay almıştır. Tosilizumab, IL-6’nın reseptöre bağlanmasını engelleyen, rekombinant IL-6 reseptörünün monoklonal bir antikordur. Yıllar önce intravenöz üretilmiş, sonrasında subkutan formları da geliştirilmiştir. Günümüzde ABD ve Avrupa’da romatoid artrit ve dev hücreli arterit tedavisinde kullanılmaktadır. Bu tecrübeler ışığında IL-6 reseptör blokajının, SARS-CoV-2 koronavirüs hastalarında gelişen sitokin fırtınasının başlangıç döneminde yararlı olabileceği öngörülmektedir (12). Üçüncü olgumuzda tosilizumab kullanılmış ve olumlu yanıt alınmıştır.

SARS-CoV-2’nin hızla bulaşarak kısa sürede kitleleri etkilemesi yoğun bakıma gereksinim duyan ağır COVID-19’lu hasta yükünün artmasına neden olmaktadır. Donanımlı yoğun bakımlarda yakın monitörizasyon, uygun ve yerinde destek tedavileri COVID-19’lu hastaların hayata döndürülmesinde etkilidir.

## KAYNAKLAR

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Xiang J, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28; 395(10229):1038]. *Lancet* 2020; 395:1054-62.
2. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020; 109:102433.
3. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:411-2.
4. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* 2020; 382:1177-9.
5. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy – EpiCentro [https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019\\_7\\_september\\_2020.pdf](https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_7_september_2020.pdf) (Erişim: 10 Eylül 2020).
6. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55:105924.
7. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020; 323:1574-81.
8. He R, Lu Z, Zhang L, Fan T, Xiong R, Shen X, et al. The clinical course and its correlated immune status in COVID-19 pneumonia. *J Clin Virol* 2020; 127:104361.
9. Rahimmanesh I, Kouhpayeh S, Khanahmad H. The Conceptual Framework for SARS-CoV-2 Related Lymphopenia. Preprints 2020, 2020040045 (doi: 10.20944/preprints202004.0045.v1)
10. 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.

11. 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.
12. Corominas H, Castellví I, Domingo P, Casademont J. Facing the SARS-CoV-2 (COVID-19) outbreak with IL-6R antagonists. *Eur J Rheumatol* 2020; 10.5152/eurjrheum.2020.20061.