



## COVID-19 Pnömonisi Olan Hastanın Tosilizumab ile Tedavisi

### Treatment of the Patient with COVID-19 Pneumonia with Tocilizumab

Özgür GÜNAL<sup>1</sup>, Hatice ÜDÜRGÜCÜ<sup>1</sup>, Ayşe ŞENBABA<sup>1</sup>, Süleyman Sırrı KILIÇ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Samsun, Türkiye

**Makale atfı:** Günal Ö, Üdürgücü H, Şenbaba A, Kılıç SS. COVID-19 pnömonisi olan hastanın tosilizumab ile tedavisi. FLORA 2020;25(28 Mayıs 2020).

Sayın editör;

Pnömoni, COVID-19'un sık görülen ve ciddi komplikasyonlarından birisidir. Hastalığın tanısında gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) öncelikle kullanılmakla birlikte, hatalı negatiflik durumunda akciğer bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesi COVID-19 hastalığının tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır<sup>[1]</sup>. Daha ciddi olgularda şiddetli akut solunum sendromu (SARS) gelişebilmektedir. Koronavirüs ile ilişkili SARS patogenezi, yüksek serum proinflatuar sitokin ve kemokinler [interlökinler 1, 6, 8 ve 12 (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12), tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa ve interferon (IFN)-gama] içeren bir sitokin fırtınası ile ilişkilidir<sup>[2]</sup>. COVID-19 tedavisi için tüm dünyada çok sayıda ilaç araştırması yapılmaktadır. Günümüzde henüz etkili bir aşı bulunamamıştır. Tedavi seçiminde genellikle iki seçenek söz konusudur; birinci seçenek erken dönemde antiviral tedavi ile virüsü baskılamak, diğeri ise ilerlemiş hastalık tablosunda (yoğun bakım) IL-1 ve IL-6'nın sebep olduğu sitokin fırtınasını kontrol etmektir. Özellikle ikinci aşamada kullanılacak ilaçların seçimi ve başlanma zamanı çok kritiktir<sup>[3]</sup>. Son dönemde bir monoklonal antikör olan tosilizumab tedavisi özellikle ciddi seyreden COVID-19 pnömonisi tedavisinde önemli bir seçenek olarak kabul edilmektedir<sup>[4]</sup>.

Kırk dokuz yaşında kadın hasta 6 Nisan tarihinde ateş ve öksürük şikayeti ile acil servise başvurdu. Hastanın muayenesinde ateş: 38.2°C, tansiyon: 110/85 mmHg, solunum hızı: 21/dk olarak saptanırken, laboratuvar tetkiklerinde; beyaz küre: 4400 mm<sup>3</sup>/L (4.5-10.5), total lenfosit: 1000 mm<sup>3</sup>/L (600-3400), prokalsitonin: 0.02 ng/mL (0-0.5), C-reaktif protein: 37.9 mg/L (0-5), ferritin: 89.6 (13-150) ng/mL, D-dimer: 0.20 (0-0.5), karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal olarak saptandı. Hastaya çekilen akciğer BT'de; her iki akciğer orta ve alt zonlarda periferik yerleşimli fokal odaklar şeklinde buzlu cam görünümünde infiltrasyon alanları saptandı (Resim 1). Hastanın hikayesinde eşi ve kızının da COVID-19 tanısıyla hastanede yattığı öğrenildi. Hasta COVID-19 enfeksiyonu ön tanısıyla enfeksiyon hastalıkları kliniğine yatırıldı. Hastadan nazofarengeal sürüntü örneği alınıp SARS-CoV-2 virüs için RT-PCR testi gönderildi ve hidroksiklorokin tablet, azitromisin tablet ve faviripravir tablet tedavileri başlandı. Yatışının ikinci gününde ateşi normale dönen ve takiplerinde bir sorun olmayan hastanın 11 Nisan günü ateş yüksekliği (38.5°C) ve takipnesi (25/dk) gelişti. Oda havasında oksijen saturasyonu (SaO<sub>2</sub>): %88 olması üzerine hastaya 4 L/dk'dan nazal O<sub>2</sub> tedavisi başlandı. Laboratuvar tetkiklerinde; beyaz küre: 7400 mm<sup>3</sup>/L, lenfosit sa-

Geliş Tarihi/Received: 30/04/2020 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 16/05/2020

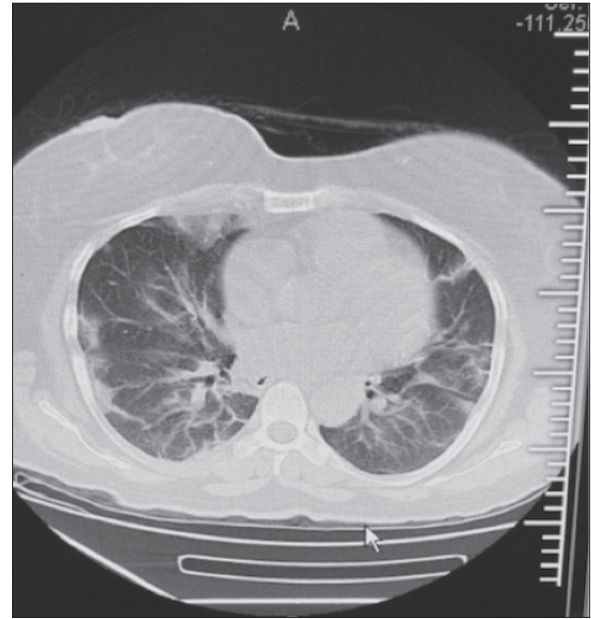
©Telif Haklı 2020 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.



**Resim 1.** Her iki akciğer orta ve alt zonlarda periferik yerleşimli fokal odaklar şeklinde buzlu cam görünümünde infiltrasyon alanları.

yısı:  $400 \text{ mm}^3/\text{L}$ , CRP:  $139 \text{ mg/L}$ , prokalsitonin:  $0.03 \text{ ng/mL}$ , ferritin:  $480 \text{ ng/mL}$ , D-dimer:  $0.80$  olarak saptanırken, HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV testleri negatif olarak saptandı. Çekilen kontrol akciğer BT'de; bilateral akciğer üst loblarda, sağda orta lobda ve her iki akciğer bazalde periferik yerleşimli çok sayıda fokal buzlu cam görünümü (mevcut infiltrasyon alanlarında artma) saptandı (Resim 2). Hastanın beyaz küre yüksekliği olmaması ve prokalsitonin değerinin yükselmemesi nedeniyle sekonder bakteriyel infeksiyon olasılığı dışlandı. Bunun üzerine hastaya ek olarak 11 ve 12 Nisan tarihlerinde  $4 \text{ mg/kg/gün}$  (intravenöz infüzyon şeklinde) dozunda tosilizumab tedavisi başlandı. Hastanın 13 Nisan günü takiplerinde ateşi olmadı ve solunum sıkıntısı düzeldi. Klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme (beyaz küre:  $7100 \text{ mm}^3/\text{L}$ , lenfosit sayısı:  $860 \text{ mm}^3/\text{L}$ , CRP:  $49 \text{ mg/L}$ , prokalsitonin:  $0.02 \text{ ng/mL}$ , ferritin:  $120 \text{ ng/mL}$ , D-dimer:  $0.30$ ) olan hasta 16 Nisan tarihinde hastaneden taburcu edildi. Hastanın takiplerinde alınan laboratuvar testlerindeki değişiklikler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Ciddi COVID-19 pnömonisi olan hastalarda aşırı hipersitokinemi (IL-1, IL-6, IFN-gama vb.) tablosuna bağlı olarak makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ve sekonder lenfositik lenfohistiyositozis tablosu geli-



**Resim 2.** Bilateral akciğer üst loblarda, sağda orta lobda ve her iki akciğer bazalde periferik yerleşimli çok sayıda fokal buzlu cam görünümü (mevcut infiltrasyon alanlarında artma).

şilebilmektedir. Bu hastalarda SARS tablosunun yanı sıra, ateş, lenfadenopati, hepatosplenomegali, anemi ve koagülasyon fonksiyon bozuklukları oluşabilmektedir. Laboratuvar bulgularında ise özellikle ardışık ölçümlerde CRP, ferritin, D-dimer değerlerinde artış ve/veya lenfosit, trombosit sayılarındaki düşmelerin dikkate alınması gelişmekte olan MAS bulgularını yakalamak açısından önem taşımaktadır<sup>[5]</sup>. COVID-19 hastalarındaki MAS tablosunda özellikle IL-6 yüksekliği dikkat çekicidir. Bu nedenle bu hastaların tedavisinde sitokin süpresyon tedavileri gündeme gelmiştir<sup>[6]</sup>.

Tosilizumab, IL-6 monoklonal antagonisti olarak işlev gösteren, romatoid artrit, juvenil idiyopatik artrit ve dev hücreli arterit gibi bazı otoimmün hastalıklarda kullanılan bir ajandır<sup>[7]</sup>. Tosilizumab, son dönemde ciddi COVID-19 pnömonisinde klinik iyileşmede ciddi faydaları gösterilmiş bir ilaç olarak gündeme gelmiştir. Çin'de 21 şiddetli COVID-19 pnömonisi olan 21 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada tosilizumab tedavisinin ciddi klinik faydaları olduğu bildirilmiştir<sup>[8]</sup>. Cellina ve arkadaşları paylaştıkları olgu bildiriminde, 64 yaşında şiddetli COVID-19 pnömonisi olan ve yatışının yedinci gününde ventilatör desteğine alınan hastaya, 12 saat arayla iki kez tosilizumab ( $8 \text{ mg/kg}$ ) tedavisi verdiklerini ve hastanın ventilatör desteğinin yavaş yavaş kesildiğini

**Tablo 1. Hastanın kronolojik sıraya göre laboratuvar değerleri**

Tetkik (normal aralık)	6 Nisan 2020	11 Nisan 2020	16 Nisan 2020
Beyaz küre (4.5-10.5 mm <sup>3</sup> /L)	4400	7400	7100
Total lenfosit (600-3400 mm <sup>3</sup> /L)	1000	400	860
Prokalsitonin (0-0.5 ng/mL)	0.02	0.03	0.02
C-reaktif protein (0-5 mg/L)	37.9	139	49
Ferritin (13-150 ng/mL)	89.6	480	120
D-dimer (0-0.5)	0.20	0.80	0.30

ve 14 gün içerisinde klinik ve radyolojik bulgularında bariz düzelme olduğunu bildirmişlerdir<sup>[4]</sup>. Michot ve arkadaşları da benzer şekilde, SARS tablosunda olan ve ek komorbid hastalıkları olan 42 yaşındaki erkek hastada iki kez uygulanan tosilizumab tedavisine iyi yanıt aldıklarını bildirmişlerdir<sup>[9]</sup>. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü, COVID-19 İnfeksiyonu Rehberi'nde şiddetli COVID-19 pnömönisi olan hastalarda tosilizumab tedavisini önermektedir<sup>[10]</sup>. Biz de hastamızda solunum sıkıntısı, takipne ve akciğer BT'de infiltrasyonların arttığı dönemde 24 saat arayla intravenöz infüzyonla verilen tosilizumab (4 mg/kg/gün) tedavisi sonrasında hızlı bir şekilde takipne ve solunum sıkıntısının düzeldiğini gözlemledik.

Sonuç olarak, şiddetli COVID-19 hastalarında, hastanın SARS tablosunun hemen başında tosilizumab tedavisi uygulanmasının, hastaların ventilatör desteğine ihtiyacı azaltmada ve akciğer fonksiyonlarının iyileşmesinde etkili olduğu düşüncesindeyiz.

### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

### KAYNAKLAR

1. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020, <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020200432>.
2. 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(10223):497-506.
3. 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 Mar 16. pii: ciaa272. doi: 10.1093/cid/ciaa272. [Epub ahead of print].

4. Cellina M, Orsi M, Bombaci F, Sala M, Marino P, Oliva G. Favorable changes of CT findings in a patient with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab. *Diagn Interv Imaging* (2020). <https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.03.010>.
5. 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. *2020 Apr 3;102537*. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537
6. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *medRxiv* 2020.20021832
7. Tufan A, Avanoğlu Güler A, Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turk J Med Sci* 2020;50:620-32
8. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *ChinaXiv* 202003.00026v1.
9. Michot JM, Albiges L, Chaput N, Saada V, Pommeret F, Griscelli F, et al. Tocilizumab, an anti-IL6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report. *Ann Oncol* 2020 Apr 2. doi: 10.1016/jannonc.2020.03.300. (Online ahead of print).
10. [https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19\\_Rehberi.pdf](https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf).

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Özgür GÜNAL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,  
Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,  
Samsun-Türkiye

E-posta: ozgurgop@yahoo.com