

Kritik COVID-19 Hastalarında Kullanılan N-asetilsisteinin (NAC) Klinik Bulgulara, İnflamatuvar Parametrelere ve Böbrek Fonksiyonlarına Olan Etkileri

The Effect of N-acetylcysteine (NAC) on Clinical Findings, Inflammatory Parameters and Kidney Functions in Critical COVID-19 Patients

Mine Altinkaya ÇAVUŞ^{1*}, Hilal SİPAHİOĞLU¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Şehir Hastanesi, Kayseri / TÜRKİYE

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada N-asetilsistein (NAC)'in COVID-19 nedeniyle üçüncü basamak yoğun bakım ihtiyacı olan kritik hastalarda; klinik bulgulara, inflamatuvar parametrelere, böbrek fonksiyonlarına olan etkileri araştırıldı.

Materyal ve Metot: Bu tek merkezli retrospektif çalışmaya, Nisan- Eylül 2020 tarihleri arasında COVID-19 PCR pozitifliği doğrulanmış 190 yetişkin hasta dahil edildi. Standart tedaviye ek olarak NAC (2400mg/gün dozda intravenöz olarak günde 1 defa) alan hastalar ile tek başına standart tedavi verilen hastaların klinik ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldı.

Bulgular: Gruplar arasında yaş (p=0.423), cinsiyet (p=0.086), entübasyon (p=0.196), ölüm (p=0.387), hastane yatış (p=0.085) ve yoğun bakım yatış gün sayısı (p=0.584) açısından fark saptanmadı. Birinci gün, üçüncü gün, yedinci gün, onuncu gün ve on beşinci gün bakılan CRP (C-reactive protein), ferritin, fibrinojen, nötrofil, lenfosit sayısı, D-dimer, kreatinin değerlerinde NAC alan ve almayanlar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05).

Sonuç: COVID-19 nedeniyle 3. Basamak yoğun bakım yatışı olan hastalarda NAC tedavisi ölümü, hastane yatış ve yoğun bakım yatış gün sayısını etkilememiştir. Aynı zamanda inflamatuvar parametrelere ve böbrek fonksiyonlarına olumlu veya olumsuz bir etki göstermemiştir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, N-asetilsistein, yoğun bakım.

ABSTRACT

Aim: In this study, N-acetylcysteine (NAC) was used in critically ill patients who needed tertiary care due to COVID-19; the effects on clinical findings, inflammatory parameters and kidney functions were investigated.

Materials and Methods: 190 adult patients with confirmed COVID-19 PCR positivity between April and September 2020 were included in this single-center retrospective study. The clinical and laboratory findings of the patients who received NAC (2400mg/day intravenously once a day) in addition to the standard treatment and the patients who were given the standard treatment alone were compared.

Results: There was no difference between the groups in terms of age(p=0.423), gender(p=0.086), intubation(p=0.196), death(p=0.387), hospitalization(p=0.085), and the number of days of intensive care stay(p=0.584). No significant difference was found between those who took NAC and those who did not, in the values of CRP(C-reactive protein), ferritin, fibrinogen, neutrophil, lymphocyte count, D-dimer, and creatinine measured on the first, third, seventh, and tenth days(p> 0.05).

Conclusion: NAC treatment did not affect the number of deaths, hospitalization and intensive care hospitalization days in patients admitted to the tertiary intensive care unit due to COVID-19. At the same time, it did not show a positive or negative effect on inflammatory parameters and kidney functions.

Keywords: COVID-19, N-acetylcysteine, intensive care.

*Mine ALTINKAYA ÇAVUŞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Hastanesi

Yoğun Bakım Ünitesi, Kayseri / TÜRKİYE

E-mail: minealtinkaya@yahoo.com

ORCID: 0000-0003-2584-0463

Geliş Tarihi: 24.01.2022

Kabul Tarihi: 13.04.2022

GİRİŞ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan eyaletinden kaynaklanıp tüm dünyaya yayılan Koronavirüs ailesinden ağır akut solunum yolu yetersizliği sendromu koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2) virüsü, milyonlarca insanın ölümüne sebep oldu. Bazı insanlarda hastalık semptom olmaksızın geçirilirken, bazılarında ise yoğun bakımda (YB) tedavi gerektirecek kadar ağır seyretmektedir (1). COVID-19'un farmakolojik yönetimi; antibakteriyel tedavi, antiviral tedavi ve immünomodülatör ile antiinflamatuvar tedavi olarak ayrılır (2). COVID-19 böbrek dahil çoklu organ komplikasyonlarına neden olmaktadır. COVID-19 enfeksiyonu özellikle hastanede yatan hastalarda akut böbrek hasarı sıklıkla gelişebilmektedir, bu durum morbidite ve hastane içi mortaliteyi önemli ölçüde arttırmaktadır (3).

SARS-CoV-2; akut akciğer hasarı, sepsis, hemodinamik değişiklikler, sitotoksik etkiler, sitokin salınma sendromu, rabdomiyoliz, koagülopati, mikroanjyopati ve kollapsing glomerülopati gibi birden fazla mekanizma ile böbrek hasarı yapabilir (2). N-asetilsistein (NAC), L-sisteinden türetilen bir glutasyon öncüsüdür. Uzun yıllardır antioksidan özellikleriyle bilinir. NAC'ın öksürük, kuru göz ve grip üzerinde klinik faydaları vardır. Ayrıca asetaminofen doz aşımında panzehir olarak kullanılır. 1960'lardan beri Dünya Sağlık Örgütü tarafından zehirlenmelerde panzehir olarak önerilmiştir. NAC ayrıca bazı kozmetiklerde ve vitamin takviyelerinde bulunan yaygın bir bileşendir (4).

Güçlü bir mukolitik olan NAC, bağlanmamış sülfhidril gruplar içerir, mukus içindeki glikoprotein matriksinin disülfür bağlarını kırarak mukusun çözülmesine yardımcı olur. NAC tiyol depolarını yenileyerek redoks durumunu yönetmekten sorumludur. Aynı zamanda NAC dayanıklı bir antioksidan olan sistein öncüsüdür. Pnömoni, kistik fibrozis, trakeostomi hastaları, kronik bronşit ve postoperatif pulmoner komplikasyonlar gibi kalın ve inatçı mukus üretiminin olduğu solunum sistemi hastalıklarının rutin olarak profilaksi ve adjuvan tedavisinde kullanılır (5). Ayrıca kronik bronşit, HIV, grip, kalp hastalığı ve bazı zehirlenmeler gibi diğer birçok hastalıkta kullanılabilir. Endikasyon dışı kullanımları; akut karaciğer yetmezliği ve kontrastla indüklenen nefropatinin önlenmesidir (6). NAC'ın viral enfeksiyonlardaki rolü 1990'ların başından beri araştırılmaktadır. 1993 yılında Roederer ve arkadaşları (7), insan immün yetmezlik virüsü (HIV) / edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) hastalarında tiol yenileme tedavisinin rolünü araştırırken, NAC'ın HIV replikasyonunun neden olduğu in vivo inflamatuvar uyarımı inhibe edebileceğini gösterdiler (7). NAC redoks dengesini iyileştirmeye yardımcı olarak lenfosit proliferasyonunun korunmasını ve desteklenmesini sağlar (8). Uygun maliyetli bir tedavi olan NAC, hafif ile şiddetli COVID-19 vakalarında potansiyel profilaktik/adjuvan bir tedavi olarak önerilmiştir (9-10).

Yapılan deneysel bir çalışmada; inflamatuvar süreç başlamadan 1 saat önce verilen NAC'ın, prostaglandin konsantrasyonunda azalmaya ve IL-10 düzeyinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Sonuçta NAC'nin IL-10 yoluyla antipiretik etki gösterdiği belirtilmiştir (11). Benzer çalışmada deneysel solunum sistemi enfeksiyon modelinde NAC uygulamasının proinflamatuvar sitokin düzeyini düşürdüğü ifade edilmiştir (12). Sepsiste kullanıldığında böbrek ile karaciğer fonksiyon belirteçleri üzerine olumlu etkileri olduğu, NF-kB aktivasyonunu engelleyebildiği belirtilmiştir (13). NAC'ın hücrelerde glutasyon depolarını tüketerek nefrotoksik etki gösteren ifosfamid ile indüklenen böbrek hücre

hasarını (14), vasodilatör ve antioksidan etkileri ile kontrast madde kaynaklı nefropatiyi önleyebildiği belirtilmiştir (15). NAC'ın kreatinin konsantrasyonunu azalttığı, glomerüler filtrasyon hızını artırdığı gösterilmiştir (16).

Bu çalışmada NAC'ın COVID-19 nedeniyle üçüncü basamak yoğun bakımda yatan kritik hastalarda; klinik bulgulara, inflamatuvar parametreler ve böbrek fonksiyonları üzerine etkileri araştırıldı.

MATERYAL ve METOT

Bu tek merkezli retrospektif, kohort çalışmaya, Nisan- Eylül 2020 tarihleri arasında COVID-19 PCR pozitifliği doğrulanmış 190 yetişkin hasta dahil edildi. Çalışmamız Sağlık Bakanlığı Bilimsel Çalışma Komisyonu ve Hastanemizin Klinik Araştırmalar ve Tıpta Uzmanlık Etik Kurulu'ndan alınan onay ile yapıldı (11.11.2021 tarih ve 56 sıra ve 76397871 sayılı karar).

Hastaların verilerine hastane bilgi sisteminden ulaşıldı. Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), NAC kullanıma durumları, hastanede ve yoğun bakımda kalış süreleri, entübasyon durumları, mortaliteleri, laboratuvar değerleri (D-dimer, CRP, kreatinin, lenfosit, nötrofil, fibrinojen, ferritin) birinci, üçüncü, yedinci, onuncu, on beşinci günlerde kayıt edildi. Hastalar standart tedavi alan ve standart tedaviye ek olarak N-asetilsistein (2400mg/gün dozda intravenöz olarak günde 1 defa) verilen olarak iki gruba ayrıldılar. İki grup arasında entübasyon ihtiyacı, ölüm ve hastane yatış gün sayısı arasındaki ilişki değerlendirildi. Hastaların birinci, üçüncü, yedinci, onuncu ve on beşinci günlerdeki laboratuvar değerleri standart tedaviye ek olarak NAC tedavisi alması durumuna göre karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Tüm analizler IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde sürekli sayısal değişkenler medyan ve interquartil range (IQR) şeklinde, kategorik değişkenler ise örnek sayısı ve (%) biçiminde gösterilmiştir. Gruplar arasında sürekli sayısal değişkenler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğu için Mann Whitney U testiyle değerlendirildi. Tüm istatistiksel verilerin analizi %95 güvenlik aralığında değerlendirildi. p değeri 0,05 ten küçük olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastalar standart tedaviye ek olarak N-asetilsistein alan ve almayan olarak 2 gruba ayrıldı. 97 hasta N-asetilsistein alırken, 93 hastada N-asetilsistein kullanılmamıştı. Hastaların 86'sı kadın (%45,2), 104'ü erkekti (%55,8). Toplam 99 (%52,1) hasta entübeydi. Entübe olan hastaların %55,5'i NAC alırken %45,5'i NAC almadı. Hastaların 96 (%50,5)'sı kaybedildi. Ölen hastaların %54,1'i (n:52), kadınların %44,1'i (n:38), erkeklerin %56,7'si (n:59) N-asetilsistein kullanılmaktaydı (Tablo 1).

Tablo 1. Gruplara göre entübasyon ve mortalite oranları ile cinsiyet dağılımları.

	Standart Tedavi+ NAC n	(%)	Standart tedavi n	(%)	TOPLAM n	P değeri
Cinsiyet						0,086
Kadın	38	(44,1)	48	(55,9)	86	
Erkek	59	(56,7)	45	(43,3)	104	
Entübasyon	55	(55,5)	44	(44,5)	99	0,196
Ölüm	52	(54,1)	44	(45,9)	96	0,387

NAC: N-asetilsistein, % değerleri satır yüzdesidir.

NAC alan grupta; yaş, hastane yatış, CRP birinci, CRP üçüncü, CRP yedinci, CRP onuncu, kreatinin birinci, kreatinin üçüncü, kreatinin yedinci, lenfosit birinci, lenfosit üçüncü, lenfosit yedinci, lenfosit on beşinci, nötrofil üçüncü, nötrofil yedinci, fibrinojen birinci, fibrinojen üçüncü, fibrinojen yedinci, fibrinojen on beşinci ferritin üçüncü günlerdeki veriler normal dağılıma sahipken diğer veriler normal dağılım göstermiyordu. NAC almayan grupta ise; yaş, yoğun bakım yatış günü, CRP üçüncü, CRP yedinci, CRP onuncu, lenfosit birinci, lenfosit üçüncü, lenfosit yedinci, lenfosit onuncu, lenfosit on beşinci, nötrofil üçüncü, nötrofil yedinci, nötrofil onuncu, fibrinojen üçüncü, fibrinojen yedinci, fibrinojen onuncu, fibrinojen on beşinci günlerdeki veriler normal dağılırken diğer veriler normal dağılmıyordu.

NAC alan ve almayan gruplar arasında yaş, hastanede yatış, yoğun bakımda yatış günleri, CRP ferritin, fibrinojen, nötrofil, lenfosit sayısı, D-dimer, kreatinin değerleri bakımından fark yoktu (Tablo 2).

Tablo 2. NAC kullanımına göre çalışma verilerinin karşılaştırılması.

	Standart tedavi+ NAC n (%) n:97	Standart tedavi n:93	P değeri
Yaş (yıl)	70(59-80)	70(57-77,5)	0,423
Hastane yatış (gün)	13(8-19)	15(10-20,5)	0,085
Yoğun bakım yatış(gün)	7(4-11)	8(5-11,5)	0,584
D-dimer birinci gün (mg/L)	1250(550-2130)	1200(670-1200)	0,709
D-dimer üçüncü gün (mg/L)	1685(722-3790)	1240(717-2360)	0,251
D-dimer yedinci gün (mg/L)	1990(1230-4130)	1830(787-3490)	0,385
D-dimer onuncu gün (mg/L)	2430(1162-4710)	1835(947,5-3973)	0,523
D-dimer onbeşinci gün (mg/L)	1770(1220-3590)	2490(800-8027)	0,795
CRP birinci gün (mg/L)	92(55,2-155,7)	86(49-163)	0,344
CRP üçüncü gün (mg/L)	109(63-165,5)	101,5(47,5-150,5)	0,169
CRP yedinci gün (mg/L)	78(34-142)	97(33,5-181,7)	0,444
CRP onuncu gün (mg/L)	43(13,5-113,5)	65,5(18-149,2)	0,393
CRP onbeşinci gün (mg/L)	39(6-121)	40(12-91)	0,782
Kreatinin birinci gün (mg/dL)	1,1(0,83-1,48)	1,05(0,79-1,52)	0,416
Kreatinin üçüncü gün (mg/dL)	0,97(0,72-1,66)	0,93(0,69-1,37)	0,395
Kreatinin yedinci gün (mg/dL)	0,84(0,65-1,74)	0,75(0,63-1,61)	0,363
Kreatinin onuncu gün (mg/dL)	0,82(0,61-1,48)	0,86(0,64-1,6)	0,77
Kreatinin onbeşinci gün (mg/dL)	0,88(0,71-1,07)	0,8(0,6-1,98)	0,721
Lenfosit birinci gün (10³ / µL)	0,9(0,6-1,4)	0,8(0,54-1,15)	0,137
Lenfosit üçüncü gün (10³ / µL)	0,69(0,45-1,09)	0,8(0,45-1,16)	0,381
Lenfosit yedinci gün (10³ / µL)	0,72(0,41-1,01)	0,82(0,53-1,15)	0,195
Lenfosit onuncu gün (10³ / µL)	0,8(0,53-1,46)	0,86(0,56-1,3)	0,668
Lenfosit onbeşinci gün (10³ / µL)	1,05(0,56-1,39)	0,81(0,6-1,3)	0,445
Nötrofil birinci gün (10³ / µL)	6,1(4-9)	4,8(3,7-8,5)	0,462
Nötrofil üçüncü gün (10³ / µL)	7,4(4,7-9,5)	5,9(3,8-9,2)	0,103
Nötrofil yedinci gün (10³ / µL)	6,8(4,8-10,1)	7,2(4,3-9,5)	0,891
Nötrofil onuncu gün (10³ / µL)	6,9(5,4-10,9)	7(4,3-10,4)	0,497
Nötrofil onbeşinci gün (10³ / µL)	5,6(3,4-8,9)	6,7(4,1-11)	0,146
Ferritin birinci gün (ml/ng)	512(266-1484)	357(158-780)	0,059
Ferritin üçüncü gün (ml/ng)	725(425-1160)	452(198-1000)	0,115
Ferritin yedinci gün (ml/ng)	702(340-1278)	525(249-1266)	0,44
Ferritin onuncu gün (ml/ng)	568(320-1278)	671,5(197-1456)	0,81
Ferritin onbeşinci gün (ml/ng)	601343-862,2,5)	614(257-1327)	0,836
Fibrinojen birinci gün (ml/ng)	5630(4194-6695)	5300(4390-6250)	0,608
Fibrinojen üçüncü gün (ml/ng)	6210(4840-7452)	6095(4594-7207)	0,610
Fibrinojen yedinci gün (ml/ng)	6070(4630-7200)	6340(4480-7480)	0,640
Fibrinojen onuncu gün (ml/ng)	4900(3622-6650)	5660(4500-6322)	0,274
Fibrinojen onbeşinci gün (ml/ng)	4590(3015-5170)	5085(3617-6075)	0,104

Veriler medyan (Interquartil range "Q1-Q3") şeklinde ifade edildi.CRP:C-reaktif protein, NAC: N-asetilsistein.

TARTIŞMA

Hastaları NAC kullanımlarına göre incelediğimiz bu çalışmada; değerlendirmeye alınan verilerde gruplar arasında bir farklılık saptanamadı.

Dünya Sağlık Örgütü COVID-19 pozitif hastaların yönetiminde ve takibinde hastalıktan korunmayı sağlayan, destekleyici olan tedavileri önermektedir (17).

N-asetilsistein (NAC) ucuz, çok düşük toksisiteye sahip ilaçtır. COVID-19 için terapötik stratejileri geliştirme potansiyeline sahiptir. Damardan, ağızdan veya soluma yoluyla uygulanan NAC, SARS-CoV-2 replikasyonunu baskılayabilir ve zamanında kullanıldığında sonuçları iyileştirebilir. NAC'nin potansiyel terapötik faydaları, hücre dışı olarak serbest oksijen radikallerini temizlemeyi, hücre içi glutatyonun yenilenmesini, sitokin fırtınasının baskılanmasını ve T hücre korumasını içerir, böylece inflamasyonu ve doku hasarını azaltır. Diğer antiviral ajanlarla kombinasyon halinde NAC uygulaması, hastaneye kabul oranını, mekanik ventilasyonu ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltabilir (18).

NAC ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin (IL-8, CXCL10, CCL5 ve IL-6) üretimini azaltarak monositlerin kemotaktik göçünü azaltır (19). Ek olarak, NAC'nin immün yetmezlik virüsü (HIV) (20) ve respiratuar sinsiyal virüs (RSV)(21) gibi diğer virüslerin replikasyonunu inhibe ettiği de gösterilmiştir. Bu, teorik olarak NAC'nin, NF-KB'yi negatif olarak düzenleme yeteneği nedeniyle SARS-Cov-2'yi de inhibe etme potansiyeline sahip olduğu anlamına gelir (18).

NAC, ana klinik uygulaması asetaminofen doz aşımının tedavisi olan uzun süredir bilinen bir antioksidandır. Mukolitik ve antiinflamatuvar özellikleri onu kronik bronşitte yararlı kılar. Homosistein seviyelerini düşürme yeteneği, kalp hastalığı olan kişiler için faydalıdır. Ayrıca, reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimini önleyerek çevresel toksinlerin ve malignitenin etkisini azaltmaya yardımcı olur. NAC kullanımı, çeşitli viral enfeksiyonların tedavisinde de umut verici sonuçlar göstermiştir. Glutatyon seviyelerini artırarak viral replikasyonu engeller ve viral yükü azaltır. Çeşitli çalışmalar, NAC'ın influenza A suşları H3N2 ve H5N1'e karşı antiviral aktivitesini göstermiştir. Son zamanlarda, ciddi COVID-19 hastalarında NAC'ın etkilerini araştıran birkaç çalışma bulunmakla birlikte sonuçları değişkenlik göstermektedir (22).

NAC ile yapılan birkaç kontrollü klinik çalışmada; NAC'ın CRP düzeylerini düşürdüğü bulunmuştur (23-24). CRP yüksekliği, COVID-19 ile enfekte hastalarda hastalığın progresyonunu gösteren önemli bir risk faktörüdür (25-26). Yapılan bir çalışmada; IV (intravenöz) NAC uygulamasının, CRP ve ferritin gibi inflamatuvar belirteçleri önemli ölçüde azalttığı ve ayrıca akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (9). Bu çalışmada ne CRP ne de ferritin değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılaşma bulunamamıştır.

Şiddetli COVID-19, özellikle T hücreleri için sıklıkla lenfopeniye neden olur (27). NAC, insan T hücrelerinde hücre içi glutatyonu artırabilir ve HIV, HCV, grip gibi virüs enfeksiyonları sırasında up-regüle edilen pro-apoptoz Fas antijeni / Fas ligand öldürücü sinyali tarafından indüklenen apoptozu bloke edebilir (28). Lai ve arkadaşları, 2400 mg oral NAC'ın (1200 mg, bid), düşük doz NAC (600 mg, bid) ile elde edilemeyen kronik inflamatuvar bir hastalık sırasında lenfositlerde glutatyon seviyelerinin hızla arttırdığını gösterdi (29).

Bizim çalışmamızda ise lenfosit sayıları açısından gruplar arasında farklılık bulunamadı.

Plazma D-dimerleri endojen fibrinolitik sistem tarafından fibrini yıkılması sonucu oluşur. D-dimer seviyeleri fibrinin oluştuğu, plazmin tarafından yıkıldığı her durumda ve sistemik pro-inflamatuvar aktivasyon sonucu yükselir. Hastaneye yatırılan COVID-19'lu hastaların yaklaşık yarısında D-dimer seviyeleri yüksek bulunmuştur. COVID-19 nedeniyle ölen olgularda D-dimer düzeylerinin yüksekliğinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir (30). Bizim çalışmamızda ise NAC alan ve almayan gruplar arasında D-dimer değerleri açısından bir farklılık bulunamadı.

COVID-19 nedeni olan SARS-CoV-2'nin, çeşitli organların epitel hücreleri tarafından eksprese edilen anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)'yi kullanarak hedef hücrelerine bağlandığı gösterilmiştir (Akciğer, bağırsak, kan damarları ve böbrek) (31). SARS-CoV-2 esas olarak solunum hastalığına neden olsa da, ciddi vakalarda böbrek yetmezliği ve çoklu organ yetmezliğine (MOF) neden olabilir (32). Hastanede yatan COVID-19 hastaları arasında akut böbrek hasarı (AKI) %28 ile %46 arasında değişebilir ve hastane içi mortalite açısından yüksek risk taşır. AKI gelişen hastalar, normal böbrek fonksiyonu olanlara kıyasla daha kötü bir sonuca sahiptir (33). Çalışmamızda ise NAC'ın kreatinin değerleri üzerine olumlu bir etkisini tespit edemedik.

Hafif-orta derecede akut akciğer hasarı olan hastalarda, 3 gün boyunca intravenöz NAC tedavisi (40 mg/kg/gün), sistemik oksijenasyonu önemli ölçüde iyileştirdi, solunum desteği ihtiyacını azalttı ve ayrıca ölüm oranını azalttı, potansiyel olarak klinik sonuçları iyileştirir (34). Oksijenasyonu direkt olarak değerlendiremediğimiz bu çalışmada; entübasyon, mortalite, hastane ve yoğun bakımda yatış gün sayıları açısından gruplar arasında bir farklılık saptayamadık.

SONUÇ

COVID-19 nedeniyle 3. Basamak yoğun bakım yatışı olan hastalarda NAC tedavisi ölümü, hastane yatış ve yoğun bakım yatış gün sayısını etkilememiştir. Aynı zamanda inflamatuvar parametrelere ve böbrek fonksiyonlarına olumlu veya olumsuz bir etki göstermemiştir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çalışma üzerinde direkt ya da potansiyel etkisi olabilecek veya yanlılığa neden olabilecek herhangi bir ilişki yoktur. Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Bilim kurulu çalışması, covid-19 (sars-cOV-2 enfeksiyonu) rehberi. https://www.fip.org/files/content/priorityareas/coronavirus/moresources/Turkey_SARSCoV2InfectionGuide.pdf. Erişim tarihi 14 Nisan 2020.
2. Uzun Ö, Çavdar C. COVID-19 ve akut böbrek hasarı. DEU Tıp Derg 2019;35(Özel Sayı 1):45-54.
3. Şit D, Kayabaşı H. SARS-CoV-2 ile İlişkili Akut Böbrek Hasarı. Dicle Tıp Dergisi. 2020;47(2): 498-50.
4. Šalamon Š, Kramar B, Marolt TP, Poljšak B, Milisav I. Medical and Dietary Uses of N-Acetylcysteine. Antioxidants (Basel). 2019;8(5):111.
5. Aldini G, Altomare A, Baron G, Vistoli G, Carini M, Borsani L, Sergio F. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. Free Radic Res. 2018; 52: 751-762.
6. Ershad M, Najji A, Vearrier D. N Asetilsistein. [2020 Haz 28'de güncellendi]. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Ocak-. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537183/>

7. Roederer M, Ela SW, Staal FJ, Herzenberg LA. N-acetylcysteine: a new approach to anti-HIV therapy. AIDS Res Hum Retroviruses. 1992; 8: 209-217.
8. Liu Y, Yao W, Xu J, Qiu Y, Cao F, Li S, ve ark. The anti-inflammatory effects of acetaminophen and N-acetylcysteine through suppression of the NLRP3 inflammasome pathway in LPS-challenged piglet mononuclear phagocytes. Innate Immun. 2015;21:587-597.
9. Ibrahim H, Perl A, Smith D, Lewis T, Kon Z, Goldenberg R, Yarta K, Staniloae C, Williams M. Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous Nacetylcysteine. Clin Immunol. 2020;219:108544.
10. Tark A. Inflammatory Regulation Effect of NAC on COVID-19 Treatment (INFECT- 19), 2020 [10 Mayıs 2021'de alıntılanmıştır]. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Tıp Kütüphanesi. Dan Uygun: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04455243>.
11. Wrotek S, Jędrzejewski T, Piotrowski J, Kozak W. (2016). N-Acetyl-L-cysteine exacerbates generation of IL-10 in cells stimulated with endotoxin in vitro and produces antipyresis via IL10 dependent pathway in vivo. Immunology Letters. 177: 1-5.
12. Cazzola M, Calzetta L, Facciolo F, Rogliani P, Matera MG. (2017). Pharmacological investigation on the anti-oxidant and anti-inflammatory activity of N-acetylcysteine in an ex vivo model of COPD exacerbation. Respiratory Research. 18(1): 26.
13. Prauchner CA. (2016). Oxidative stress in sepsis: Pathophysiological implications justifying antioxidant co-therapy. Burns. 43 (3): 471-485.
14. Chen N, Aleksa K, Woodland C, Rieder M, Koren G. (2007). Prevention of ifosfamide nephrotoxicity by N-acetylcysteine: clinical pharmacokinetic considerations. Can J Clin Pharmacol. 14: e246-e250.
15. Subramaniam RM, Suarez-Cuervo C, Wilson RF. (2016). Effectiveness of Prevention Strategies for Contrast-Induced Nephropathy A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 164(6): 406-416.
16. Hoffmann U, Fischereder M, Krüger B, Drobnik W, Krämer BK. (2004). The value of Nacetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. J Am Soc Nephrol. 15(2): 407-410.
17. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. 2020. Erişim adresi:<https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/clinicalmanagement-of-novel-cov>. Erişim tarihi: 10 Mayıs 2021.
18. Shi Z, Puyo CA. N-Acetylcysteine to Combat COVID-19: An Evidence Review. Ther Clin Risk Manag. 2020;16:1047-1055.
19. Geiler J, Michaelis M, Naczek P, et al. N-acetyl-L-cysteine (NAC) inhibits virus replication and expression of pro-inflammatory molecules in A549 cells infected with highly pathogenic H5N1 influenza A virus. Biochem Pharmacol. 2010;79(3):413-420.
20. Ho W, Douglas SD. Glutathione and N-Acetylcysteine suppression of human immunodeficiency virus replication in human Monocyte/ Macrophages in vitro. AIDS Res Hum Retroviruses. 1992;8 (7):1249-1253.
21. Mata M, Sarrion I, Armengot M, et al. Respiratory syncytial virus inhibits cilogenesis in differentiated normal human bronchial epithelial cells: effectiveness of N-Acetylcysteine. PLoS One. 2012;7(10): e48037.
22. Dominari A, Hathaway III D, Kapasi A, Paul T, Makkar SS, Castaneda V, ve ark. Bottom-up analysis of emergent properties of N-acetylcysteine as an adjuvant therapy for COVID-19. World J Virol. 2021 March 25; 10(2): 34-52.
23. Porcu M, Urbano MR, Verri WA, Barbosa DS, Baracat M, Vargas HO, ve ark. Effects of adjunctive N-acetylcysteine on depressive symptoms: modulation by baseline high-sensitivity C-reactive protein, Psychiatry Res. 2018; 263: 268-274.
24. Zuin R, Palamidese A, Negrin R, Catozzo L, Scarda A, Balbinot M, High-dose N-acetylcysteine in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, Clin. Drug Invest. 2005;25(6):401-8.
25. Hou W, Zhang W, Jin R, Liang L, Xu B, Hu Z. Risk factors for disease progression in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study, Infect Dis (Lond). 2020; 52 (7): 498-505.
26. Zhang J, Yu M, Tong S, Liu LY, Tang LV. Predictive factors for disease progression in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. J. Clin. Virol. 2020;127:104392.
27. Tavakolpour S, Rakhshandehroo T, Wei EX, Rashidian M. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. Immunol Lett. 2020;225:31-32.

28. Chiba T, Takahashi S, Sato N, vd. Fas aracılı apoptoz, insan T hücrelerinde hücre içi glutatyon tarafından modüle edilir. *Eur J Immunol* . 1996; 26 (5):1164-1169.
29. Lai ZW, Hanczko R, Bonilla E, Caza TN, Clair B, Bartos A, ve ark. N-acetylcysteine reduces disease activity by blocking mammalian target of rapamycin in T cells from systemic lupus erythematosus patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64 (9):2937-2946.
30. Aktoz M, Altay H, Aslanger E, Atalar E, Atar İ, Aytekin V, ve ark. Türk Kardiyoloji Derneği Uzlaşma Raporu: COVID-19 Pandemisi ve Kardiyovasküler Hastalıklar Konusunda Bilinmesi Gerekenler. *Türk Kardiyol Dern Ars*.2020;48(1):1-87.
31. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir. Med*. 2020; 8 (4):21.
32. Banerjee D, Popoola J, Shah S, Ster IC, Quan V, Phanish M. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int*. 2020; 97(6):1076-1082.
33. Ng JH, Hirsch JS, Hazzan A, Wanchoo R, Shah HH, Malieckal DA, ve ark. Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19 and Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis*. 2021;77(2):204-215.
34. Suter PM, Domenighetti G, Schaller MD, et al. N-Acetylcysteine enhances recovery from acute lung injury in man: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Chest*. 1994;105 (1):190-194.