

COVID-19'a Bağlı Sitokin Fırtınasında Anakinra ve Tosilizumab Tedavilerinin Karşılaştırılması*

Ali AKIN ¹, Yılmaz SAFİ ², Talat Soner YILMAZ ¹

ÖZ

Amaç: Koronavirüs-19 hastalığına (COVID-19) bağlı gelişen sitokin fırtınasının (SF) mortalite ve morbiditeyi etkilemede önemli olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda yoğun bakım kliniğinde SF nedenli yatan hastalarda tosilizumab ile anakinranın etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Ocak 2021-Aralık 2021 tarihleri arasında SF gelişen 69 hasta alındı. Anakinra veya tosilizumab tedavisi alan hastaların aldıkları tedavi süreleri ve dozları, daha önce aldıkları tedaviler (favipiravir ve pulse steroid) kayıt altına alındı. Hastaların biyokimyasal parametreleri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Sitokin fırtınası olan olguların 42'si (% 60,9) anakinra, 27'si (% 39,1) tosilizumab kullanmıştı. Olguların % 39,1'i (n=27) kadın, % 60,9'u (n=42) erkekti. Olguların yaşları 27 ile 89 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 56,27±13,87 yıl olarak saptandı. İki grup arasında tedavi öncesi ve 48. saatte bakılan; beyaz küre (Wbc), lenfosit, nötrofil, ferritin, C Reaktif Protein (CRP), prokalsitonin, fibrinojen, D-dimer, kreatinin değerleri benzerdi (p> 0,05). Anakinra tedavisi alan 42 hastanın 21'i (% 50) exitus oldu, 21'i (% 50) servise alındı. Tosilizumab tedavisi alan 27 hastanın 23'ü (% 85,2) exitus oldu, 4'ü (% 14,8) servise alındı. Anakinra ve tosilizumab arasında mortalite açısından anlamlı fark olduğu tespit edildi (p= 0,014).

Sonuç: Çalışmamızda COVID-19 nedenli SF gelişen hastalarda anakinra tedavisi, tosilizumaba göre mortalite açısından üstün bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Anakinra; COVID-19; sitokin fırtınası; tosilizumab.

Comparison of Anakinra and Tocilizumab Treatments in Cytokine Storm Due to COVID-19

ABSTRACT

Aim: It is thought that cytokine storm (CS) developing due to Coronavirus-19 disease (COVID-19) is important in affecting mortality and morbidity. In our study, it was aimed to compare the efficacy of tocilizumab and anakinra in patients hospitalized with CS in the intensive care clinic.

Material and Methods: Between January 2021 and December 2021, 69 patients who were developed CS were included in the study. Treatment durations and doses who received anakinra or tocilizumab treatment, and previous treatments (favipiravir and pulse steroids) were recorded. Biochemical parameters of the patients were retrospectively analyzed.

Results: Of the cases with CS, 42 (60.9%) received anakinra and 27 (39.1%) tocilizumab. Of the cases, 39.1% (n=27) were female and 60.9% (n=42) were male. The ages of the cases ranged from 27 to 89 years, and the mean age was 56.27±13.87 years. Between the two groups, before treatment and at the 48th hour; white blood cell (Wbc), lymphocyte, neutrophil, ferritin, C Reactive Protein (CRP), procalcitonin, fibrinogen, D-dimer, creatinine values were similar (p> 0.05). Of the 42 patients who received anakinra treatment, 21 (50%) died, and 21 (50%) were taken to the ward. Of 27 patients who received tocilizumab treatment, 23 (85.2%) died, and 4 (14.8%) were taken to the ward. There was a significant difference in mortality between anakinra and tocilizumab (p= 0.014).

Conclusion: In our study, anakinra treatment was found to be superior to tocilizumab in terms of mortality in patients who developed CS.

Keywords: Anakinra; COVID-19; cytokine storm; tocilizumab.

1 Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, Şanlıurfa, Türkiye

2 Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp, Şanlıurfa, Türkiye

* Makale Sağlık Bilimleri Üniversitesi 5. İç Hastalıkları Antalya Kongresinde 2-5 Haziran 2022 sözlü bildiri olarak kabul edilmiştir.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ali AKIN, e-mail: draliakin02@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 22.05.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 11.12.2022

GİRİŞ

Çin'de 2019 yılının sonunda pnömoni vakalarının nedeni olarak yeni bir koronavirüs tespit edildi ve vakalar hızla artarak dünyanın diğer ülkelerine yayıldı. Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19 (Coronavirus Disease 2019)) olarak tanımlandı (1).

Yetişkinlerde COVID-19'un klinik tabloları, asemptomatik enfeksiyondan hafif solunum yolu semptomlarına, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve çoklu organ yetmezliği ile şiddetli pnömoniye kadar uzanmaktadır (2). Çoklu organ yetmezliği olan hastalarda sistemik sitokin ve kemokin seviyelerinde artış gözlenmektedir (3). COVID-19'un bu şiddetli bulgularının potansiyel bir etiyojisi sitokin salınım sendromudur (SSS) ve bunun en şiddetli formu sitokin fırtınası (SF) olarak adlandırılır. Bu sendromlar aşırı inflamatuvar sitokin üretimi (IL-6, IL-10 ve Tümör nekroz faktörü-a (TNF-a)) ile karakterizedir (4).

COVID-19 enfeksiyonunda mortalite ve morbiditeyi asıl belirleyen mekanizmanın; inflamatuvar sitokinler olan IL-1 β , IL-6 ve TNF- α 'nın artmış salınımının, doğal immun sistemi aktive etmesi olduğu düşünülmektedir (5). Yapılan çalışmalarda viral replikasyonun nekroz ve piropitoz içeren inflamatuvar hücre ölümüyle proinflamatuvar sitokin ekspresyonunu arttırdığı saptanmıştır (6). Sitokin yanıtı ile enfekte olmayan monosit/makrofajlarla nötrofillerin enfeksiyon alanına toplanması, güçlü bir inflamatuvar yanıt oluşturur ve doku hasarı ile sistemik inflamasyona neden olur (7).

Yapılan çalışmalar; şiddetli COVID-19 ve hiperinflamasyonu olan hastaları immünomodülatör ilaçlarla tedavi etmenin, prognozu iyileştirebileceğini göstermiştir. IL-6 antagonisti olan tosilizumabın orta-şiddetli COVID-19 hastalarında etkin olduğuna ve hastalığın progresyonunu önlediğine dair çalışmalar yayınlanmıştır (8). Bir diğer immünomodülatör ilaç olan IL-1 reseptör antagonisti anakinra dahil olmak üzere başka antisitokin stratejileri de önerilmektedir (9).

Çalışmamızda, yoğun bakımda COVID-19 nedenli yatan ve SF gelişen hastalarda IL-6 antagonisti tosilizumab ile IL-1 reseptör antagonisti anakinranın mortalite üzerindeki etkinliklerinin karşılaştırılması hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Ocak 2021-Aralık 2021 tarihleri arasında Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim Araştırma Hastanesi Covid Yoğun Bakım Ünitesi'nde COVID-19 tanısı ile yatırılan ve SF tanısı alan 69 olgu dahil edildi. Sağlık Bakanlığı'ndan bilimsel çalışma izni alındı. Çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Onay numarası: 2HRÜ. 2/04/15 tarih: 21.02.2022, 4 nolu oturum kararıyla). Çalışma Helsinki Bildirgesi uyarınca yürütüldü.

SF; solunum fonksiyonlarında hızlı bozulma olmasına ilaveten üç kriterden (Ferritin>900 μ g/L veya 48 saat içinde hastaneye kabul edilen seviyenin iki katı ve üzerinde artış, C Reaktif Protein (CRP)>100 mg/L ve D-dimer>1500 μ g/L) ikisinin olması olarak tanımlanmıştır (10). Bu kriterlere göre COVID-19 tanısı almış ve SF gelişmesine sekonder olduğu düşünülen akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), sepsis, septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği tabloları bulunan veya sonraki süreçte bu tablolar gelişen olguların anakinra veya

tosilizumab tedavileri, tedavi süreleri, tedavi dozları ve daha önce aldıkları tedaviler (favipiravir ve pulsesteroid) kayıt altına alındı. Olguların biyokimyasal parametreleri retrospektif olarak incelendi. Toraks bilgisayarlı tomografi (BT), kan kültürü ve prokalsitonin sonuçlarına göre aktif bakteri ve mantar enfeksiyonu dışlanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Mevcut klinik bulguları doğrultusunda 18 yaşından küçük, aktif bakteri ve mantar enfeksiyonu olan, tedavi edilmemiş kanser ve/veya buna bağlı metastazları bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca 50 000/ μ L'den az trombositopeni veya 1500/ μ L'den az nötrojeni, bağırsak perforasyonu veya divertikülit öyküsü olması durumunda immünomodülatör tedavi verilemeyeceği için dışlama kriterleri olarak belirlendi. Tüm hastalara immünomodülatör ilaç öncesi favipiravir ve pulse steroid tedavileri verilmişti. Tedaviye yanıtı olmayan, klinik ve biyokimyasal parametrelere göre SF düşünülen hastalara ileri tedavi olarak tosilizumab veya anakinra uygulandı. Tosilizumab ve anakinra tedavileri benzer klinik ve laboratuvar değerlerine sahip, tedavi kriterlerini sağlayan hastalara rastgele verildi.

SF geliştiği düşünülen, takip edilen hemodinamik ve laboratuvar parametrelerinde kötüye gidiş gözlenen, oksijenizasyon ihtiyacı artan (kısmi oksijen basıncının (PaO₂) solunan oksijen fraksiyonuna oranı (FiO₂; P:F oranı) oda havasında 350 mm Hg'dan az veya ek oksijen ve iki taraflı pulmoner infiltrasyonu olan) hastalara tosilizumab veya anakinra tedavileri uygulandı. Tosilizumab 8 mg/kg dozdan, maksimum 800 mg olacak şekilde, hastanın durumuna göre totalde 400 veya 800 mg 100 ml izotonik sodyum klorür (%0,9) içinde sulandırılarak bir saat içinde intravenöz yoldan uygulandı. Anakinra ise 2-10 mg/kg tedavi dozunda, hastanın ihtiyacına göre 1-7 gün boyunca, totalde 400-2100 mg arası uygulandı. Anakinra dozu ve süresi hasta bazında değerlendirildi ve SF'nin ciddiyetine, laboratuvar değişikliklerine göre düzenlendi.

Hastalar anakinra ve tosilizumab olarak; servise çıkan ve exitus olan olarak ayrı ayrı iki gruba ayrıldı. Tedavi öncesi ve sonrasındaki 48. saatteki laboratuvar değerleri (beyaz küre (WBC), nötrofil, lenfosit sayısı, prokalsitonin, fibrinojen, ferritin, CRP, D-dimer, kreatinin) iki grubun ayrı ayrı kıyaslandı. Hastaların yaş, cinsiyet, komorbid hastalıkları, yatış esnasındaki inotropik ilaç ihtiyaçları, parmak ucu oksijen saturasyon değerleri, ateş ve entübasyon durumu kayıt altına alındı. Tedavi öncesi anakinra ve tosilizumab alan hastaların biyokimyasal parametreleri ve klinik durumları kayıtlardan incelendi, benzer klinik ve laboratuvar değerlerine sahip olduğu görüldü.

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizleri SPSS 24.0 yazılımı (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov Test ile ölçüldü. Nicel bağımsız normal dağılan verilerin analizinde Bağımsız Örneklem T Test kullanıldı. Nicel bağımsız normal dağılmayan verilerin analizinde Bağımsız Örneklem Mann-Whitney U Test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 69 olgu dahil edildi. Olguların 42'si (%60,9) anakinra, 27'si (%39,1) tosilizumab aldı. Çalışmaya katılan olguların % 39,1'i (n=27) kadın, % 60,9'u (n=42) erkekti. Anakinra verilen hastaların 22'si (% 52,4) erkek, 20'si (% 47,6) kadın; tosilizumab verilen hastaların 20'si (% 74,1) erkek, 7'si (% 25,9) kadındı.

Olguların yaşları 27 ile 89 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 56,27±13,87 yıl olarak saptandı. Her iki grubun komorbid hastalıkları benzerdi (p>0,05). İki grup arasında tedavi öncesi bakılan; beyaz küre, lenfosit, nötrofil, ferritin, CRP, prokalsitonin, fibrinojen, D-dimer, kreatinin değerleri benzerdi (p> 0,05). İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla p= 0,400, p= 0,720) (Tablo 1).

Tablo 1. Sitokin fırtınası gelişen COVID-19 olgularda tedavi öncesi laboratuvar değerleri

Tedavi öncesi	Anakinra (n=42)	Tosilizumab (n=27)	p
	Mean±SD	Mean±SD	
Yaş (yıl)	57,42±13,60	54,48±14,36	0,400
Cinsiyet (n)			0,195
Erkek	22 (% 52,3)	20 (% 74,0)	
Kadın	20 (% 47,7)	7 (% 26,0)	
Beyaz küre	14,30±9,45	13,81±6,00	0,580
Lenfosit	0,96±0,67	0,82±0,55	0,304
Nötrofil	12,12±9,70	12,71±5,79	0,184
CRP	111,04±84,12	118,48±79,14	0,606
Prokalsitonin	3,05±15,48	0,74±2,20	0,513
Ferritin	1014,85±652,96	948,70±538,08	0,782
D-dimer	2,63±3,00	4,01±3,71	0,10
Kreatinin	1,17±1,28	1,00±0,76	0,61
Fibrinojen	4,88±1,80	4,24±1,75	0,14

İki grup arasında tedavi öncesi ve 48. saatte bakılan; beyaz küre, lenfosit, nötrofil, ferritin, CRP, prokalsitonin, fibrinojen, D-dimer, kreatinin değerleri benzerdi (p> 0,05) (Tablo 2).

Tablo 2: Sitokin fırtınası gelişen COVID-19 pozitif olgularda tedavi sonrası 48.saatte laboratuvar değerleri

Tedavi sonrası 48. saat	Anakinra (n=42)	Tosilizumab (n=27)	p
	Mean±SD	Mean±SD	
Yaş (yıl)	57,42±13,60	54,48±14,36	0,400
Cinsiyet (n)			0,195
Erkek	22 (52,3)	20 (74,0)	
Kadın	20 (47,7)	7 (26,0)	
Beyaz küre	13,91±9,14	14,05±6,96	0,518
Lenfosit	0,87±0,71	0,60±0,28	0,141
Nötrofil	13,03±8,97	12,94±6,91	0,620
CRP	69,55±69,69	56,11±40,38	0,828
Prokalsitonin	3,36±16,06	0,56±1,36	0,620
Ferritin	920,46±593,03	953,85±552,96	0,749
D-dimer	4,54±3,76	5,10±3,34	0,27
Kreatinin	1,12±1,20	1,00±1,00	0,323
Fibrinojen	3,66±1,48	3,10±1,44	0,152

Anakinra kolundaki 42 hastanın 21'i (% 50) exitus oldu, 21'i (% 50) servise çıkarıldı. Tosilizumab grubundaki 27 hastanın 23'ü (% 85,2) exitus oldu, 4'ü (% 14,8) servise çıkarıldı. Anakinra grubu ortalama $7,15\pm 4,09$ gün, tosilizumab grubu ortalama $15,75\pm 8,96$ gün yoğun bakımda kaldıktan sonra servise çıkarıldı. Servise çıkan hastaların yoğun bakımda kalış süreleri arasında anlamlı bir fark yoktu. ($p= 0,157$) Servise çıkan hastalardan her iki grupta da exitus görülmedi.

Kronik hastalığı olan bireylerle hastalığı olmayan bireylerin taburcu olmaları (veya exitus olmaları) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,126$) (Tablo 3).

Tablo 3. Kronik hastalığı olan ve olmayan bireylerin mortalite ve servise çıkma durumu ($p=0,126$)

	Exitus	Servis	Total
Kronik hastalık var	26	10	36
Kronik hastalık yok	18	15	33
Total	44	25	69

Exitus olan ve servise çıkan hastaların tedavi öncesi bakılan beyaz küre, lenfosit, nötrofil, ferritin, CRP, prokalsitonin, fibrinojen, kreatinin değerleri benzerdi ($p> 0,05$). Sadece D-dimer düzeyi mortal seyreden vakalarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,008$). Servise çıkan hastalarda ortalama değer $1,85\pm 2,69$ mg/L iken mortal seyredenlerde $4,00\pm 3,57$ mg/L olarak saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. Servise çıkan ve exitus olan hastalarda tedavi öncesi laboratuvar değerleri

Tedavi öncesi	Servis (n=25)	Exitus (n=44)	p
	Mean±SD	Mean±SD	
Yaş (yıl)	$55,56\pm 13,28$	$54,93\pm 13,64$	0,252
Cinsiyet (n)			0,911
Erkek	15 (% 60,0)	27 (% 61,1)	
Kadın	10 (% 40,0)	17 (% 38,9)	
Beyaz küre	$13,30\pm 8,81$	$16,23\pm 12,47$	0,326
Lenfosit	$1,00\pm 0,52$	$2,29\pm 10,52$	0,569
Nötrofil	$11,72\pm 8,63$	$12,91\pm 8,47$	0,592
CRP	$95,27\pm 75,19$	$122,11\pm 85,21$	0,212
Prokalsitonin	$0,37\pm 0,92$	$3,10\pm 14,83$	0,392
Ferritin	$870,27\pm 605,72$	$1072,50\pm 627,73$	0,213
D-dimer	$1,85\pm 2,69$	$4,00\pm 3,57$	0,008
Kreatinin	$0,83\pm 0,46$	$1,23\pm 1,30$	0,17
Fibrinojen	$4,96\pm 2,07$	$4,33\pm 1,65$	0,18

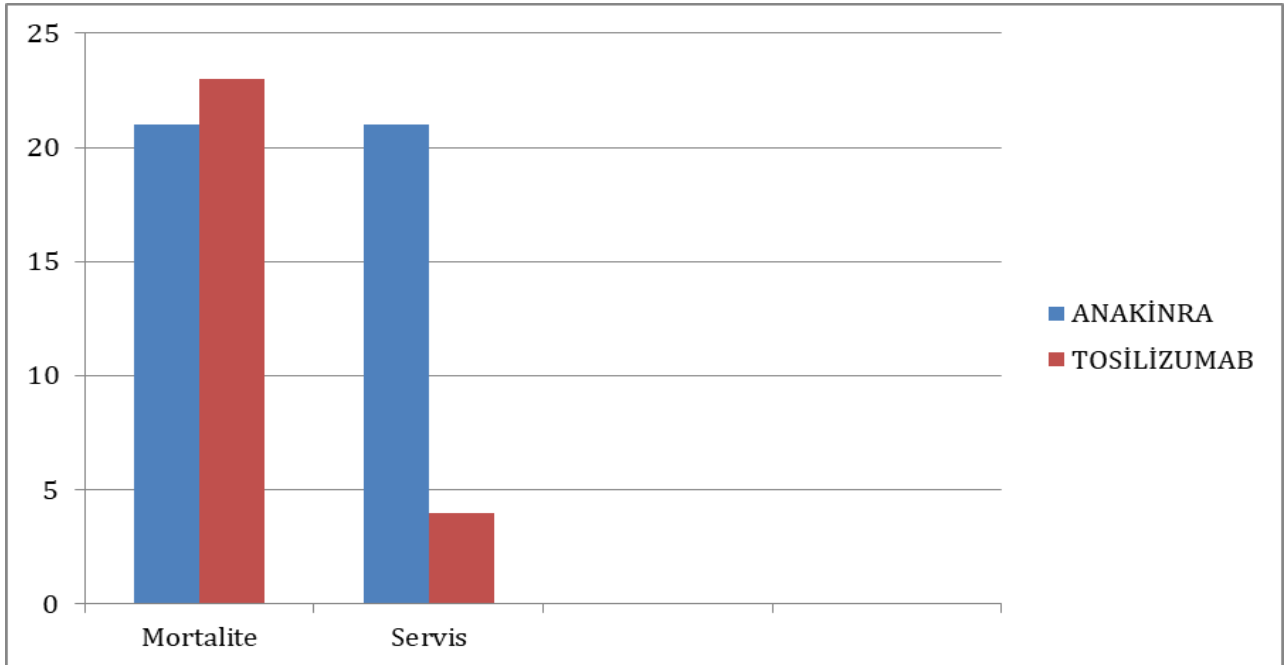
Exitus olan hastaların tedavi sonrası 48. saatte bakılan beyaz küre, nötrofil, CRP, ferritin, D-dimer, kreatin düzeyleri servise çıkanlara göre daha yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p değerleri sırasıyla 0,031, 0,001, 0,040, 0,034, 0,008, 0,038). Lenfosit, prokalsitonin ve fibrinojen düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p> 0,05$) (Tablo 5) .

Tablo 5. Servise çıkan ve exitus olan hastalarda 48. saatteki laboratuvar değerleri

Tedavi sonrası 48. saat	Servis (n=25)	Exitus (n=44)	p
	Mean±SD	Mean±SD	
Yaş (yıl)	55,56±13,28	54,93±13,64	0,252
Cinsiyet (n)			0,911
Erkek	15 (% 60,0)	27 (% 61,1)	
Kadın	10 (% 40,0)	17 (% 38,9)	
Beyaz küre	11,48±3,23	19,20±23,05	0,031
Lenfosit	1,16±0,83	3,79±21,44	0,569
Nötrofil	9,68±2,99	15,20±9,31	0,001
CRP	34,68±36,23	77,78±62,29	0,040
Prokalsitonin	0,16±0,25	3,40±15,15	0,322
Ferritin	724,77±478,24	1053,37±627,42	0,034
D-dimer	3,16±2,99	5,47±3,57	0,008
Kreatinin	0,77±0,38	1,22±1,32	0,038
Fibrinojen	3,41±1,26	3,35±1,47	0,862

Mortal seyreden ve servise çıkan hastalarda yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,252, 0,911) (Tablo 4).

Mortalite açısından anakinra tosilizumaba göre daha üstün bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p= 0,014) (Grafik 1).

**Grafik 1.** Anakinra ve tosilizumab gruplarında mortalite ve servise çıkma durumu (p=0,014)

TARTIŞMA

Şiddetli COVID-19'u olan hastalarda aşırı inflamatuvar sitokin üretimi (IL-1 β , TNF- α IL-6, IL-10) sonucu sitokin salınım sendromu ve bunun en şiddetli formu olan SF görülebilmektedir. Çok sayıda çalışmada SF'nin COVID-19 hastalarının kötüleşmesinde etkili olduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışmalar; IL-6 antagonisti tosilizumab'ın ve IL-1 reseptör antagonisti Anakinranın SF'de mortalite ve morbiditeyi azaltabileceğini göstermiştir (10,11).

Aomar-Millan ve ark.'nın şiddetli COVID-19 pnömonisi olan 143 hastayı içeren retrospektif çalışmalarında; sadece metilprednizolon, metilprednizolon ile tosilizumab alanlar ile metilprednizolon ile anakinra alanlar karşılaştırılmıştır. Anakinra alanlarda mortalite daha düşük ve komplikasyonlar daha az görülmüştür (12).

Cavali ve ark.'nın ARDS gelişmiş, yoğun bakım ünitesi dışında tedavi gören COVID-19 hastaları ile yapmış olduğu çalışmalarında; anakinra alanlarda (29 hasta) kontrol grubuna (16) göre tedavi güvenli bulunmuş ve anakinra tedavisi hastaların %72'sinde klinik iyileşme ile ilişkilendirilmiştir (10).

Langer-Gould ve ark.'nın retrospektif bir kohort çalışmasında sitokin fırtınası gelişmiş COVID-19 hastalarında anakinra ile tedavi edilen hastalarda mortalitenin tosilizumab ile tedavi edilenlerden daha düşük olduğu bulunmuştur (13).

Çalışmamızda COVID-19 nedeni SF gelişen hastaların tedavisinde mortalite açısından anakinra tosilizumaba göre üstün bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda ağır COVID-19 geçiren hastalarda CRP, D-dimer, kreatinin, ferritin, IL-6, kreatin kinaz ve laktat dehidrogenaz seviyelerinde artış tespit edilmiştir (14,15). Kritik COVID-19 hastalarında lenfopeni yaygın görülmüştür ve bu kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (16). Galvan Roman ve ark.'nın yaptığı çalışmada COVID-19 olup tosilizumab kullanan hastalarda; D-dimer, CRP ve prokalsitonin seviyelerinde azalma görülmüştür (17). COVID-19'a bağlı SF gelişen hastalarda yapılan bir çalışmada tosilizumab verilenlerde; lenfosit seviyelerinde artış olurken CRP seviyesinde anlamlı düşüş saptanmıştır (18). Şiddetli COVID-19 enfeksiyonu olan 21 hastayı içeren bir çalışmada rutin tedaviye ek olarak tosilizumab ile tedavi edilen hastalarda; akciğer lezyonlarının yüksek oranda düzeldiği, düşük CRP seviyeleri, oksijen gereksiniminde azalma ve hastaneden erken taburculuk görülmüştür (11). COVID-19'a bağlı SF gelişen anakinra tedavisi uygulanan hastalarla yapılan bir çalışmada tedavi sonrasında hastaların; ferritin, CRP ve IL-6 seviyelerinde belirgin düşüş saptanmıştır (19). Bir başka çalışmada COVID-19 geçirip anakinra kullanan hastaların oksijen ihtiyaçlarında, vücut sıcaklığında ve CRP düzeylerinde belirgin düşüş görülmüştür (20).

Çalışmamıza alınan hastaların tümünde başlangıçta lenfopeni mevcut olup tedavi sonrası anakinra ve tosilizumab gruplarında lenfosit düzeylerinde anlamlı değişiklik görülmemiştir. Tedavi sonrası 48. saatte beyaz küre, lenfosit, nötrofil, prokalsitonin, fibrinojen ve kreatinin düzeyleri tedavi öncesindeki değerlere göre benzer bulunmuş; ancak CRP, ferritin ve D-dimer düzeyleri tedavi öncesine göre daha düşük bulunmuştur.

SONUÇ

COVID-19 hastalarında gelişen SF tedavisinde IL-6 antagonisti tosilizumabın ve IL-1 antagonisti anakinra'nın mortalite ve morbiditeyi azaltabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda SF gelişen hastalarda anakinranın tosilizumaba göre mortaliteyi azaltmakta daha etkin olduğu gösterilmekle beraber hasta sayımızın ve izlem süremizin kısıtlı olması çalışmamızın kısıtlılığını oluşturmaktadır. Yapılacak geniş ölçekli çalışmalar immünmodülatör tedaviler olan tosilizumab ve anakinranın etkinliğini gösterme açısından yol gösterici olacaktır.

Yazarların Katkıları: Fikir/Kavram: A.A.; Tasarım: Y.S.; Veri Toplama ve/veya İşleme: Y.S.; Analiz ve/veya Yorum: T.S.Y.; Literatür Taraması: A.A.; Makale Yazımı: A.A.; Eleştirel İnceleme: T.S.Y.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Erişim Tarihi: 12.01.2020).
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. Leisman D, Ronner L, Pinotti R, Taylor D, Sinha P, Calfee C, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020; 8(12): 1233-44.
4. Mehta P, McAuley D. F, Brownm M, Sanchez E, Tattersall R. S, Manson J. J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The lancet.* 2020; 395(10229): 1033-4.
5. Felsenstein S, Herbert J. A, McNamara P.S, Hedrich C.M. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clinical immunology.* 2020; 215: 108448.
6. Atkin-Smith G. K, Duan M, Chen W, Poon I. K. The induction and consequences of Influenza A virus-induced cell death. *Cell death & disease.* 2018; 9(10): 1-11.
7. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clinical immunology.* 2020; 214: 108393.
8. Salama C, Han J, Yau L, Reiss W. G, Kramer B, Neidhart J, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *New England Journal of Medicine.* 2021; 384(1): 20-30.
9. Aouba A, Baldolli A, Geffray L, Verdon R, Bergot E, Martin-Silva N, et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Annals of the rheumatic diseases.* 2020; 79(10): 1381-2.

10. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology*. 2020; 2(6): e325-e331.
11. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020; 117(20): 10970-5.
12. Aomar-Millan I. F, Salvatierra J, Torres-Parejo U, Faro-Miguez N, Callejas-Rubio J. L, Ceballos-Torres A, et al. Anakinra after treatment with corticosteroids alone or with tocilizumab in patients with severe COVID-19 pneumonia and moderate hyperinflammation. A retrospective cohort study. *Internal and emergency medicine*. 2021; 16(4): 843-52.
13. Langer-Gould A, Smith JB, Gonzales EG, Castillo RD, Figueroa JG, Ramanathan A, et al. Early identification of COVID-19 cytokine storm and treatment with anakinra or tocilizumab. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020; 99: 291-7.
14. Yuan J, Zou R, Zeng L, Kou S, Lan J, Li X, et al. The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients. *Inflamm Res*. 2020; 69(6): 599- 606.
15. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clinica Chimica Acta*. 2020; 510: 475-82.
16. Moore J. B, June C. H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020; 368(6490): 473-4.
17. Galvan-Roman J. M, Rodriguez-Garcia S. C, Roy-Vallejo E, Marcos-Jimenez A, Sanchez-Alonso S, Fernandez-Diaz C, et al. IL-6 serum levels predict severity and response to tocilizumab in COVID-19: An observational study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021; 147(1): 72-80.
18. Mazzoni A, Salvati L, Maggi L, Capone M, Vanni A, Spinicci M, et al. Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent. *The Journal of clinical investigation*. 2020; 130(9): 4694-703.
19. Iglesias-Julian E, Lopez-Veloso M, de-la-Torre-Ferrera N, Barraza-Vengoechea J. C, Delgado-Lopez PD, Colazo-Burlato, et al. High dose subcutaneous Anakinra to treat acute respiratory distress syndrome secondary to cytokine storm syndrome among severely ill COVID-19 patients. *Journal of autoimmunity*. 2020; 115: 102537.
20. Cauchois R, Koubi M, Delarbre D, Manet C, Carvelli J, Blasco V. B, et al. Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020; 117(32): 18951-3.