

COVID-19 pn6monisi nedeni ile tosilizumab uygulanan hastaların 6zellikleri

6z

Amaç

Sars-Cov2 (COVID-19) pn6monisi nedeni ile makrofaj aktivasyon sendromu(MAS) gelişen ve tedavide tosilizumab uygulanan hastaların 6zelliklerinin belirlenmesi

Gereç ve Y6ntem

Kasım 2020-eyl6l 2021 tarihleri arasında yoğun bakım 6nitesinde COVID-19 pn6monisine bağlı solunum yetmezliği nedeni MAS gelişen ve tedavide tosilizumab uygulanan 38 hastanın demografik verileri değerlendirildi. Hastaların komorbiditeleri, hastanede ve yoğun bakımda yatış s6releri, sağkalım durumları, tosilizumabın uygulandığı g6n, tosilizumab sonrası sekonder enfeksiyon sıklığı ile tosilizumab uygulanan hastalarda yaşıyan ve exitus olan hastaların tedavi 6ncesi ve uygulandıktan sonraki 6ç6nc6 g6n laboratuvar değerleri karşılaştıırıldı

Bulgular

Çalışmaya 38 hasta alındı. Hastaların 27'si erkek, 11'i kadındı. Yaş ortalaması $59,6 \pm 11,5$ idi. 29 hastada komorbidite mevcuttu. En sık hipertansiyon, diyabet, astım saptandı.

Tosilizumab tedavisi alan hastaların 18'sinin yaşıadığı, 20'sinin (%52,6) exitus olduğu g6r6ld6. Tosilizumab uygulanan hastaların hastanede kalış s6resi yaşıyan grupta $18,8 \pm 9,1$ g6n, ex olan grupta $15,9 \pm 7,6$ g6n idi. Yoğun bakımda kalma s6resi yaşıyan grupta $11,3 \pm 6,6$ g6n, exitus olan grupta $13,9 \pm 7,8$ g6n idi. Tosilizumabın yatışdan uygulanma g6n6ne kadar geçen s6re yaşıyan grupta $5,8 \pm 3$ g6n, exitus olan grupta $7,3 \pm 4,3$ g6n idi

Tosilizumab sonrası yedi hastada sekonder enfeksiyon saptandı. Tedavinin 6ç6nc6 g6n6nde laktat dehidrojenaz (LDH), D-dimer, n6trofil y6zdesinin azaldığı, lenfosit sayısı ve y6zdesi arttığı saptandı

Sonuç

MAS gelişen hastalarda mortalitenin y6ksek olduğu ve tosilizumab tedavisi uygulanan hastalarda erken d6nemde LDH, D-dimer, n6trofil y6zdesinin azalmasının, lenfosit sayısı ve y6zdesinin artmasının yaşam g6stergesi olabileceğini saptadık.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, tosilizumab, laboratuvar parametre, mortalite

Characteristics of patients administered tocilizumab for COVID-19 pneumonia

Aim

Determination of the characteristics of patients who developed macrophage activation syndrome (MAS) due to Sars-Cov2 (COVID-19) pneumonia and were treated with tocilizumab.

Material and Methods

Demographic data of 38 patients with COVID-19 pneumonia who developed MAS due to respiratory failure who were treated with tocilizumab in the intensive care unit between November 2020 and September 2021 were evaluated. The comorbidities of the patients, length of stay in the hospital and intensive care unit, survival status, the day of tocilizumab administration, the frequency of secondary infection after tocilizumab, and the laboratory values of the patients who survived and exited in patients treated with tocilizumab were compared before and on the third day after the application.

Results

38 patients were included in the study. 27 of the patients were men and 11 were women. The average age was 59.6 ± 11.5 . There were comorbidities in 29 patients. Hypertension, diabetes and asthma were most frequently detected.

It was observed that 18 of the patients receiving tocilizumab treatment survived and 20 (52.6%) exited. The hospital stay of patients treated with tocilizumab was 18.8 ± 9.1 days in the surviving group and 15.9 ± 7.6 days in the exitus group. The duration of stay in the intensive care unit was 11.3 ± 6.6 days in the group that survived and 13.9 ± 7.8 days in the group with exitus. The time from admission to the day of administration of tocilizumab was 5.8 ± 3 days in the surviving group and 7.3 ± 4.3 days in the exitus group.

Secondary infection was detected in seven patients after tocilizumab. On the third day of treatment, it was determined that lactate dehydrogenase (LDH), D-dimer, and neutrophil percentage decreased, while the number and percentage of lymphocytes increased.

Conclusion

We found that mortality is high in patients who develop MAS and that the decrease in LDH, D-dimer, neutrophil percentage and increase in lymphocyte number and percentage in the early period in patients treated with tocilizumab may be indicators of survival.

Keywords: COVID-19, tocilizumab, laboratory parameter, mortality

Giriş

Dünyada ilk olarak Aralık 2019'da gözlenen ve dünya geneline yayılarak kısa sürede milyonlarca insanın ölümüne yol açan Sars-Cov2 (COVID-19) salgını asemptomatik taşıyıcılıktan şiddetli pnömoni hatta akut respiratuar distres sendromu (ARDS) tablosuna kadar geniş bir dağılım gösterdi(1).

COVID-19 patogenezi tam olarak belli olmamasına rağmen hiperinflamasyonda rol oynayan proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretiminin hastalığın prognozunu etkilediği meta-analizlerde gösterilmiştir(2). COVID-19 hastalarında interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interferon- γ dahil olmak üzere yüksek serum sitokin düzeyleri sitokin fırtınasına yol açarak şiddetli pnömoni ve pıhtılaşma bozukluğu ile seyreden hastalıklara neden olabilir(3). Özellikle artmış IL-6 seviyesinin COVID-19 şiddeti ve mortalitesi ile ilişkisi gösterilmiştir(4). IL-6 reseptör antagonisti olan tosilizumab daha önce juvenil idiyopatik artrit ve dev hücreli artritte de kullanılmış olup son yıllarda sitokin fırtınasında da kullanılmaya başlanmıştır. COVID-19'a bağlı şiddetli pnömoni gelişen hastaların laboratuvar tetkiklerinde sitopeni, artmış ferritin, transaminaz (AST, ALT), laktat dehidrojenaz (LDH), D-dimer seviyesi ile düşük fibrinojen düzeyi saptanmıştır. Şiddetli pnömonisi olan COVID-19 hastalarında tosilizumab sonrası belirgin klinik iyileşmeler gözlenmiştir(5,6).

Bu çalışmanın amacı COVID-19 pnömonisi nedeni ile makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelişen ve tedavide tosilizumab uygulanan hastaların özelliklerinin belirlenmesi ve tosilizumabın laboratuvar parametrelerine etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya kasım 2020 - eylül 2021 tarihleri arasında X Devlet hastanesi yoğun bakım ünitesinde COVID-19 pnömonisine bağlı solunum yetmezliği nedeni ile tedavi edilen 674 hastadan MAS gelişen ve tedavide tosilizumab uygulanan 38 hasta dahil edildi. Çalışma tek merkezli ve retrospektif olarak yapıldı.

Çalışmaya SARS-CoV2 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) testi pozitif olan, MAS gelişen, 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. Tüm hastalara başlangıçta medikal tedavi olarak Sağlık Bakanlığı'nın 2020 COVID-19 tedavi rehberinde yer alan favipiravir 2x1600 mgr yükleme, 2x600 mgr idame beş günlük tedavisi ile birlikte, 1-2 mg kg⁻¹metilprednizolon, düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksaparin), nonspesifik (levofloksasin grubu) antibiyotik ve destek tedavisi (hidrasyon, parasetamol, C vitamini, D

vitamini) ile solunum yetmezliğinin durumuna göre de NIMV (non-invaziv mekanik ventilasyon) veya IMV (invaziv mekanik ventilasyon) başlandı.

Makrofaj aktivasyon sendromu; klinik, laboratuvar ve radyolojik takiplerinde standart tedaviye cevap vermeyen, devam eden dirençli ateş ve  gün st üste alınan laboratuvar tetkiklerinde artmaya devam eden yada devamlı yüksek seyreden CRP, normalin st sınırlarının üzerinde olan ve artmaya devam eden ferritin ($> 700 \mu\text{gL}^{-1}$), D-dimer yksekligi, lenfopeni, trombositopeni ve nötrofili, karaciğer fonksiyon testlerinde (ALT, AST, LDH) bozulma olarak tanımlandı (7). MAS tanısı konan hastalara tosilizumab tedavisi uygulandı. Tosilizumab 8 mg kg^{-1} (maks. 800 mg) dozunda 24 saat arayla ardışık iki doz olmak üzere intravenöz infüzyon şeklinde verildi.

Hastaların demografik verileri, komorbiditeleri, hastanede ve yoğun bakımda yatış süreleri, sağkalım durumları, tosilizumabın uygulandığı gün, tosilizumab sonrası sekonder enfeksiyon sıklığı ile tosilizumab uygulanan hastalarda yaşayan ve exitus olan hastaların tedavi öncesi ve uygulandıktan sonraki üçüncü gün laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. IL-6 değerleri hastane de çalışılmadığından bakılmadı.

Çalışma için X Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih:14.04.22, Karar no:33).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde, normal dağılımlı değerşkenler için ortalama \pm standart sapma (SD), kategorik değerşkenler için ki-kare testi ve parametrik veriler için bağımsız örneklem t testi uygulandı. $P<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 38 hasta alındı. Hastaların 27'si erkek, 11'i kadındı. Yaş ortalaması $59,6 \pm 11,5$ (Kadın: $61,9 \pm 12,3$, Erkek: $58,7 \pm 11,2$) idi. 29 hastada komorbidite mevcutu. En sık hipertansiyon ($n=26$ %68,4), diyabet ($n=11$ %28,9), astım ($n=6$ %15,8), Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) ($n=3$ %7,9) saptandı.

Tosilizumab tedavisi alan hastaların 18'sinin yaşadığı, 20'sinin (%52,6) exitus olduğu görüldü. Tosilizumab uygulanan hastaların hastanede kalış süresi yaşayan grupta $18,8 \pm 9,1$ gün iken, exitus olan grupta $15,9 \pm 7,6$ gün, yoğun bakımda kalma süresi yaşayan grupta $11,3 \pm 6,6$ gün, exitus olan grupta $13,9 \pm 7,8$ gün olarak saptandı. Tosilizumabın yatışdan uygulanma gününe kadar geçen süre yaşayan grupta $5,8 \pm 3$ gün, exitus olan grupta $7,3 \pm 4,3$ gün idi ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Tosilizumab sonrası yedi hastada sekonder enfeksiyon saptandı (Yaşayan iki, exitus grupta beş). Altı hastada acinetobacter baumannii, bir hastada metisiline dirençli staphylococcus aureus (MRSA) üremesi mevcuttu.

Tosilizumab tedavisi alan yaşayan ve exitus olan grubun tedavi öncesi ve tedavinin üçüncü günü laboratuvar değerleri Tablo 2'de gösterildi. Tedavinin üçüncü gününde LDH, D-dimer, nötrofil yüzdesi azalan, lenfosit sayısı ve yüzdesi artan hastaların yaşadığı saptandı ($p < 0.05$).

Tartışma

Biz çalışmamızda COVID-19 nedeni ile yoğun bakımda MAS gelişen hastalarda mortalitenin yüksek olduğunu, süperenfeksiyon gelişiminin oran olarak exitus olan grupta fazla olduğunu saptadık. Üçüncü gün laboratuvar tetiklerinde LDH, D-dimer, nötrofil yüzdesi azalan, lenfosit sayısı ve yüzdesi artan hastaların yaşadığını, C-reaktif protein (CRP) düzeylerinde her iki grupta azalma gözlemlense de sağkalım yada mortalite üzerine etkisi olmadığını gözlemledik.

COVID-19'un şiddeti ve prognozu ile ilgili epidemiyolojik komorbidite faktörleri araştırıldığında en sık hipertansiyon, diyabet, kronik akciğer hastalıkları, kronik kalp hastalıkları, maligniteler, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları saptanmıştır. Mortalite ile ilişkili olarak da en sık ileri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon ve diyabet bulunmuştur(8). Bizde 29 hastada komorbidite saptadık. Exitus olan grupta komorbiditeler anlamlı olarak yüksekti. Literatür ile uyumlu olarak hipertansiyon, diyabet, astım ve KOAH gibi hastalıklar yüksek olarak saptandı.

Makrofaj aktivasyon sendromu belirtileri olan hastalarda yoğun bakım ihtiyacı doğmadan erken dönemde tosilizumab tedavisine başlanması önemlidir. Semptomların başlamasından üç gün sonra yada hastalığın 7-10. günleri arasında tosilizumab uygulandığında mortalitenin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur(5,9-11). 16072 COVID-19'lu hastasının verilerini içeren 38 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde tosilizumab tedavisi alan hastaların kontrol gruplarına kıyasla daha

düşük mortaliteye (%40,8) sahip oldukları saptanmıştır(12). Yine 854 COVID-19 hastası ve kontrol grubu olarak 1139 hastanın değerlendirildiği 15 çalışmanın meta-analizinde de tosilizumabın diğer tedaviler ile tedavi edilen kontrol grubuna kıyasla erken tosilizumab kullanımının mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir(13). Chober ve ark.'nın 182 hastanın verilerini değerlendirerek yaptığı çalışmada standart tedavi alan gruba (%69,5) göre tosilizumab alan grupta (%58) mortalitenin düşük olduğu gözlenmiştir(14). Kaya ve ark.'nın yaptığı 308 hastanın gerçek yaşam verilerini içeren bir çalışmada mortalitenin %43 olduğu, semptomların başlamasından tosilizumab başlangıcına kadar geçen süre sağkalım grubunda 4,5 gün iken, mortalite grubunda 5 gün olarak saptanmış olup tosilizumab tedavisinin erken dönemde uygulanmasının gerektiği belirtilmiştir(15). Knorr ve ark. tarafından yapılan çalışmada, başvurudan tosilizumab almaya kadar geçen ortalama süre 3,7 gün(16), Toniati ve ark. yaptığı çalışmada bu süre 5 gün olarak saptanmıştır(5) Biz de çalışmamızda mortalite oranımızı (%52) literatür ile uyumlu olarak saptadık. Hastaneye yatıştan tosilizumab uygulanmasına kadar geçen süre literatürde belirtilen süreden daha uzundu. Bunun sebebi MAS tanı kriterlerindeki laboratuvar parametrelerin uygun olmasının beklenmesi olabilir.

Tosilizumab alan hastalarda süperenfeksiyon gelişme olasılığı, tedavi edilmeyen kontrollere göre iki kattan daha fazla olarak saptandı. Ancak 28. günde ölüm oranları, süperenfeksiyonu olan ve olmayan tosilizumab ile tedavi edilen hastalar arasında benzerdi(17). 8684 hastanın değerlendirildiği 23 çalışmanın meta-analizinde tosilizumab uygulaması ile süperenfeksiyon riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(12). Bizimde çalışmamızda süperenfeksiyon tosilizumab uygulanan yaşayan ve exitus olan grup arasında anlamlı değil iken oran olarak exitus olan grupta daha fazla gözlemlendi. Bu exitus olan gruptaki hastaların yoğun bakımda daha uzun süre yatmasından kaynaklanmış olabilir.

Tosilizumab uygulanan hastaların hemogram ve biyokimya parametrelerindeki değişiklikler hastalığın iyileşmesi için güvenilir biyobelirteçler olmasa da hastaların mevcut fiziksel durumu hakkında bilgi sahibi olmamıza yardımcı olabilir. Tosilizumab tedavisi öncesi ve sonrası CRP, D-dimer, ferritin, prokalsitonin, lenfosit sayılarının değerlendirildiği dokuz çalışmanın (577 hasta) meta-analizinde tedavi sonrası CRP, D-dimer, ferritin, prokalsitonin seviyelerinin azaldığı, lenfosit sayılarının arttığı saptanmıştır(18). Tanrıverdi ve ark.'nın(19) tosilizumab öncesi ve tosilizumab sonrası(1., 3. ve 5. gün) laboatuvar parametrelerini karşılaştırdığı çalışmada D-dimer, nötrofil ve lökosit sayısındaki artışın mortaliteyi artırdığı, lenfosit sayısındaki artışın ve LDH seviyesindeki düşüşün mortaliteyi azaldığı saptanmıştır. Çalışmamızda tosilizumab tedavisi öncesi D-dimer dışındaki biyokimyasal parametreler

açısından yaşayan ve exitus olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Tedavinin üçüncü günü sonrasındaki parametrelerden yaşayan grupta LDH, D-dimer, nötrofil yüzdesinin azaldığını, lenfosit sayısı ve yüzdesinin arttığını gözlemledik. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak CRP ve ferritin azalmasının sağkalım yada mortalite göstergesi olmadığını gözlemledik. Bu tedavi uyguladığımız hasta sayımızın azlığından kaynaklanmış olabilir.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları vardı. Öncelikle tek merkezli, retrospektif bir çalışmaydı ve tosilizumab alan hasta sayımız düşüktü. Hasta sayımızın düşüklüğü verilerin istatistiklerini etkilemiş olabilir. Diğer bir kısıtlaması da MAS gelişen hastalara IL-6 seviyelerine bakılmadan tosilizumab verilmesi idi. MAS aşırı IL-1 ve IL-6 üretimi ile karakterizedir. Bizim hastalarımızda MAS IL-1 aracılığı ile oluştuysa verilen IL-6 antagonistine yeterli cevap verememiş olabilir.

Sonuç olarak, tosilizumab tedavisi uygulanan hastalarda erken dönemde LDH, D-dimer, nötrofil yüzdesinin azalmasının, lenfosit sayısı ve yüzdesinin artmasının sağkalımı etkilediğini saptadık. Tosilizumabın erken dönem hangi biyobelirteçlerin sağkalım ve mortalite üzerine etkili olduğunu belirlemek için prospektif ve daha büyük vaka sayıları ile değerlendirilmesinin uygun olacağı düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle. *J Med Virol* 2020;92 (4):401-2.
2. Wei Q, Lin H, Wei RG, Chen N, He F, Zou DH, et al. Tocilizumab treatment for COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty* 2021 18;10(1):71.
3. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med* 2020; 26:1636–43
4. Zhang J, Hao Y, Ou W, Ming F, Liang G, Qian Y, et al. Serum interleukin-6 is an indicator for severity in 901 patients with SARS-CoV-2 infection: a cohort study. *J Trans Med* 2020;18:406.
5. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: a single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev* 2020; 19:102568
6. Yakar Hİ, Pazarlı AC, İnönü Köseoğlu H, Kanbay A. The effect of tocilizumab on severe COVID-19 infection. *Tuberk Toraks* 2021;69(1):74-83
7. T.C. Sağlık Bakanlığı. (2020). COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf (Erişim Tarihi: 9 Ekim 2020)
8. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol* 2021;93(3):1449-58.
9. Capra R, De Rossi N, Mattioli F, Romanelli G, Scarpazza C, Sormani MP, et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med* 2020; 76:31-35

10. Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, Balblanc JC, Badie J, Royer PY, et al. HNF Hospital Tocilizumab multidisciplinary team. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. *Med Mal Infect* 2020;50(5):397
11. Ramaswamy M, Mannam P, Comer R, Sinclair E, McQuaid DB, Schmidt ML. Off-label real world exitus perience using tocilizumab for patients hospitalized with COVID-19 disease in a regional community health system: a case–control study. *medRxiv*. 2020 May 19
12. Rezaei Tolzali MM, Noori M, Shokri P, Rahmani S, Khanzadeh S, Nejadghaderi SA, et al. Efficacy of tocilizumab in the treatment of COVID-19: An umbrella review. *Rev Med Virol* 2022;32(6): e2388
13. Chen CC, Yang YP, Tsai HL, Tung TH. Effects of Tocilizumab on Adults With COVID-19 Pneumonia: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2022 30;9: 838904
14. Chober D, Aksak-Wąs B, Bobrek-Lesiakowska K, Budny-Finster A, Hołda E, Mieżyńska-Kurtycz J, et al. Effectiveness of Tocilizumab in Patients with Severe or Critical Lung Involvement in COVID-19: A Retrospective Study. *J Clin Med* 2022 20;11(9):2286.
15. Kaya S, Kavak S. Efficacy of Tocilizumab in COVID-19: Single-Center Exitus perience. *Biomed Res Int* 2021 30;2021: 1934685
16. Knorr JP, Colomy V, Mauriello CM, Ha S. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: A single-center observational analysis. *J Med Virol* 2020;92(11):2813-20.
17. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, Golob JL, Gandhi TN, Wang L, et al. Tocilizumab for Treatment of Mechanically Ventilated Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis* 2021 15;73(2): e445-54
18. Ivan Hariyanto T, Kurniawan A. Tocilizumab administration is associated with the reduction in biomarkers of coronavirus disease 2019 infection. *J Med Virol* 2021;93(3):1832-36.
19. Tanrıverdi M, Gündoğdu G. Association of Changes in Inflammatory Markers with Mortality in COVID-19 Infection Treated with Tocilizumab. *Kocaeli Med J* 2022;11(3)254-302

Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri				
	Yaşayan n (%)	Exitus n (%)	Total n (%)	P
	18 %47,4	20 %52,6	38	
Yaş (Ort ± SS)	56 ± 12,1	62,9 ± 10	59,6 ± 11,5	0,212
Cinsiyet n (%)				
Erkek	17	10	27	
Kadın	1	10	11	
Komorbidite n (%)	10	19	29	0,004
Hipertansiyon	10	16	26 %68,4	
Diyabet	4	7	11 %28,9	
Astım		6	6 %15,8	
KOAH	2	1	3 %7,9	
Alzheimer	1	1	2 %5,3	
Epilepsi		1	2 %5,3	
Parkinson	1		1 %2,6	
Larynx Ca		1	1 %2,6	
Kalp Yetmezliği		1	1 %2,6	
Hastane Yatış / gün	18,8 ± 9,1	15,9 ± 7,6		0,417
Yoğun Bakım Yatış / gün	11,3 ± 6,6	13,9 ± 7,8		0,378
Tosilizumab Uygulanma / gün	5,8 ± 3	7,3 ± 4,3		0,292

SS: Standart sapma, KOAH:Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Tablo 2. Tosilizumab Tedavisi Başlangıç ve 3. Gün Laboratuvar Değerleri					
		n	Tedavi başlangıcı	Tedavinin 3. günü	p
Glukoz (mg dl ⁻¹)	Exitus	20	183 ± 64,3	185,2 ± 71,5	0,183
	Yaşıyor	18	220,1 ± 143,2	157,5 ± 76,5	
BUN (mg dl ⁻¹)	Exitus	20	21,8 ± 8,5	29,7 ± 16,9	0,063
	Yaşıyor	18	22,1 ± 14	20,3 ± 8,2	
Kreatin (mg dl ⁻¹)	Exitus	20	0,87 ± 0,4	0,74 ± 0,33	0,229
	Yaşıyor	18	0,96 ± 0,5	0,75 ± 0,33	
AST (U L ⁻¹)	Exitus	20	30,7 ± 19,4	48,7 ± 31,4	0,930
	Yaşıyor	18	45,8 ± 50,1	68,5 ± 57,8	
ALT (U L ⁻¹)	Exitus	20	56,8 ± 55,8	40,6 ± 24,7	0,895
	Yaşıyor	18	48,6 ± 43,8	34 ± 24,8	
LDH (U L ⁻¹)	Exitus	20	575,2 ± 217	620,5 ± 192,5	0,001*
	Yaşıyor	18	538,1 ± 434,8	328 ± 104,4	
CRP (mg L ⁻¹)	Exitus	20	143,8 ± 78,4	45,2 ± 63,5	0,132
	Yaşıyor	18	143 ± 61,7	9,6 ± 20	
Ferritin (mL ng ⁻¹)	Exitus	20	879,8 ± 546,9	759,3 ± 481,3	0,062
	Yaşıyor	18	1252,9 ± 615,3	816,3 ± 425,3	
Beyaz Küre (mm ³)	Exitus	20	10,7 ± 5,3	15 ± 16,2	0,082
	Yaşıyor	18	12,1 ± 6	10,7 ± 3,4	
Hemogram (g dl ⁻¹)	Exitus	20	11,9 ± 1,5	11,9 ± 2,1	0,506
	Yaşıyor	18	12,4 ± 1,6	12 ± 2,4	
Hematokrit (%)	Exitus	20	36,5 ± 4,6	37,4 ± 6,2	0,747
	Yaşıyor	18	36,6 ± 4,5	37,8 ± 4,2	
Trombosit(ml)	Exitus	20	223 ± 85,8	218,8 ± 97,1	0,125
	Yaşıyor	18	248,9 ± 107	289 ± 104,6	
Nötrofil	Exitus	20	9,4 ± 4,7	13,4 ± 15,6	0,105
	Yaşıyor	18	10,1 ± 6,1	8,7 ± 3,6	
Nötrofil %	Exitus	20	87,6 ± 8,2	86,7 ± 8,5	0,024*
	Yaşıyor	18	88,4 ± 5,7	80,6 ± 9,9	
Lenfosit	Exitus	20	0,68 ± 0,48	0,69 ± 0,42	0,019*
	Yaşıyor	18	0,7 ± 0,43	1,14 ± 0,69	
Lenfosit %	Exitus	20	7,8 ± 7,4	6,3 ± 3,2	0,006*
	Yaşıyor	18	7,5 ± 4,9	11,7 ± 7,5	
D-dimer(µg L ⁻¹)	Exitus	20	1,69 ± 2,28	3,96±3,27	0,009*
	Yaşıyor	18	1,26 ± 2	1,42 ± 2	

BUN: Kan üre azotu, AST: Aspartat transaminaz, ALT:Alanin transaminaz , LDH: Laktat dehidrogenaz, CRP:C-reaktif protein