

# COVID-19 Pnömonisi Nedeniyle Yoğun Bakım Takibi Gereken Renaltransplantasyonlu Hastalarda Tedavi ve Seyir: İki Olgu Sunumu

## Treatment and Progress in Patients with Renal Transplantation Requesting Intensive Care Unit Follow-Up Due to COVID-19 Pneumonia: Two Case Reports

<sup>1</sup> Havva KUBAT<sup>a</sup>, <sup>2</sup> Özlem ERÇEN DİKEN<sup>b</sup>, <sup>3</sup> Hüseyin KUBAT<sup>c</sup>, <sup>4</sup> Edip AKPINAR<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Farmakoloji Bölümü, Adana, Türkiye

<sup>b</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ABD, Adana, Türkiye

<sup>c</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Adana, Türkiye

<sup>d</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Organ Nakli ve Genel Cerrahi Kliniği, Adana, Türkiye

**ÖZET** Koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)] pandemisinde, renal transplantasyonlu hastalar genel popülasyona kıyasla COVID-19'dan kaynaklanan ciddi komplikasyon için artmış riske sahip olabilirler. Altta yatan hastalığın etkisini de kontrol edecek tedavinin devamının sağlanması ile viral replikasyonu azaltacak erken aşamada immünyespresyondan kaçınılması arasında denge sağlanması gereklidir. Bu nedenle de COVID-19'u olan renal transplantasyonlu hastaların yönetimi zorlayıcı olabilmektedir. Literatürde COVID-19'u olan renal transplantasyonlu hastalarda immünyespresif tedavinin yönetimi ile ilgili farklı öneriler yer almaktadır ve standart bir protokol henüz oluşmamıştır. Her ne kadar pandemi etkisini azaltsa da hâlen sonlanmamıştır ve endemik olarak devam edebileceği nedeni ile riskli gruplarda dikkatli yönetim gereklidir. COVID-19 pnömonisi nedeni ile yoğun bakım takibi gerektiren renal transplantasyon yapılmış olan 2 olgumuzu bu hasta grubunun yönetimindeki zorluk nedeniyle sunuyoruz.

**ABSTRACT** In the coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic, renal transplant patients may have an increased risk for serious complications from COVID-19 compared to the general population. A balance must be struck between maintaining therapy to control the effect of the underlying disease and avoiding early immunosuppression to reduce viral replication. Therefore, the management of renal transplant patients with COVID-19 can be challenging. In the literature, there are different recommendations for the management of immunosuppressive therapy in renal transplant patients with COVID-19, and a standard protocol has not yet been established. Although the pandemic has reduced its effect, it has not yet ended and careful management is required in risky groups as it may continue endemic. We present 2 patients who underwent renal transplantation due to COVID-19 pneumonia requiring intensive care follow-up due to the difficulties in the management of this patient group.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19; renal transplantasyon; yoğun bakım üniteleri

**Keywords:** COVID-19; kidney transplantation; intensive care units

Koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)] pandemisinde altta yatan kronik rahatsızlıkları olan hastalarda, COVID-19'dan kaynaklanan morbidite ve mortalite riskinde artış görülmektedir. Renal transplantasyonlu hastalarda da kronik bağışıklığı baskılanmış durum varlığı nede-

niyle genel popülasyona kıyasla COVID-19'dan kaynaklanan ciddi komplikasyon için artmış riske sahip olabilir.

Biz de yoğun bakıma yatış gerektiren, uzun süren bakıma rağmen kötü seyreden renal transplantasyonlu 2 COVID-19 olgusunu sunuyoruz. Makale-

**Correspondence:** Özlem ERÇEN DİKEN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ABD, Adana, Türkiye

**E-mail:** ozlemercen@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Archives of Lung.

**Received:** 07 Apr 2022

**Received in revised form:** 27 May 2022

**Accepted:** 27 May 2022

**Available online:** 09 Jun 2022

2619-9459 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

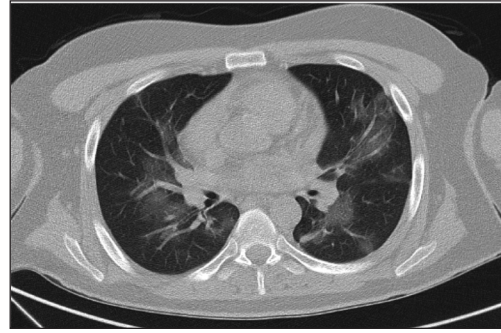
mizde 2 olgu sunumu ile birlikte renal transplantasyonlu COVID-19 hastalarının yönetimi ayrıntılı incelenmiştir.

## OLGU 1

Elli altı gün önce renal transplantasyon yapılmış olan 28 yaşında erkek hasta, öksürük ve hâlsizlik şikâyeti ile hastanemize başvurdu. COVID-19 polimeraz zincir reaksiyonu [polymerase chain reaction (PCR)] sonucu pozitif olarak saptandı. Çekilen toraks bilgisayarlı tomografide (BT) buzlu cam opasiteleri mevcuttu (Resim 1). Laboratuvar parametreleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Hastaya favipiravir tablet 2×1600 mg/gün oral yükleme, 2×600/gün mg oral idame, 40 mg/gün enoksaparin subkütan, ampirik antibiyotik levofloksasin 500 mg/gün intravenöz, pantoprazol tablet 40 mg/gün oral, multivitamin intravenöz olarak başlandı. Hasta valgansiklovir 900 mg/gün, amlodipin 10 mg/gün oral, immünsupresif tedavi olarak takrolimus 20 mg/gün oral, mikofenolat mofetil 2.000 mg/gün oral, metilprednizolon 8 mg/gün oral kullanılmaktaydı.

Hastada takrolimus ve mikofenolat mofetile ara verildi, metilprednizolon dozu 16 mg/güne çıktı, valgansiklovir 900 mg/gün dozunda devam edildi. Hastaya servis yatışında düşme eğiliminde olan saturasyonu nedeni ile nazal oksijen 2 lt/dk olacak şekilde eklendi. Dördüncü gün devam eden ateş, genel durumda bozulma ve saturasyon düşüklüğü nedeniyle COVID-19 yoğun bakım ünitesine alındı. Altıncı gün C-reaktif protein değerleri yükselen hastaya piperasilin tazobaktam da eklendi. Dokuzuncu gün antibiyotikler değiştirilerek meropenem 3×1 g/gün, linezolid 1.200 mg/gün intravenöze geçildi. Onuncu gün yüksek akımlı nazal oksijen [high-flow nasal oxygen (HFNO)] tedavisi başlandı. Sitokin salınım sendromu da düşünülerek metilprednizolon dozu 80 mg/gün olarak artırıldı. İmmünsupresif tedavi transplant ekibiyle değerlendirilerek, yakın zamanlı transplantasyon öyküsü ve COVID-19 viral fazı geçmiş olması nedeni ile takrolimus 0,5 mg/gün olarak tekrar başlandı. On dördüncü gün enoksaparin dozu takip D dimer düzeylerinde yükseklik olması ve saturasyon değerinde yükselme olmaması nedeni ile olası trombotik olaylar şüphesi ile 80 mg/güne çı-



RESİM 1: Olgu 1’in tanısında bilgisayarlı tomografi parankim kesiti.

TABLO 1: Laboratuvar parametreleri.

		1. gün	3. gün	7. gün
Olgu 1	Üre	51	65	7.6
	Kreatinin	1,49	1,39	1,14
	eGFR	69	75	88
	Takrolimus (µg/dL)	15	7,9	5,6
	Prokalsitonin	0,16	0,13	0,14
	Ferritin	285,6	447,4	763,6
	CRP	98,10	161,9	85,7
	Lenfosit	0,6	0,4	0,3
	D-dimer kantitatif (µg/L)	1.080	789	617
Olgu 2	Üre	111	120	129
	Kreatinin	2,98	2,05	1,84
	eGFR	22	34	39
	Takrolimus (µg/dL)	3,1	2,1	5,3
	Prokalsitonin	113,34	7,89	0,51
	Ferritin	621,7	2241	2018
	CRP	227,2	117	96,8
	Lenfosit	0,9	0,2	0,2
	D-dimer kantitatif (µg/L)	2.200	2.660	3.060

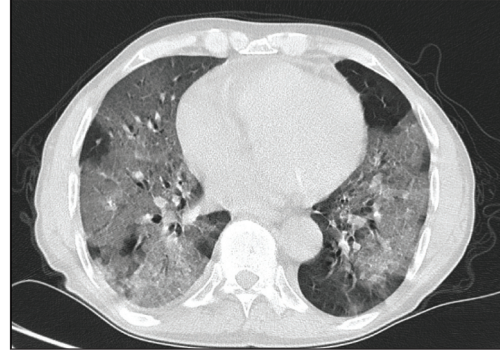
eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı; CRP: C-reaktif protein.

kıldı. Dipiridamol 75 mg/gün başlandı. Yirminci gün saturasyonu düştüğü için sürekli pozitif havayolu basıncı [continuous positive airway pressure (CPAP)] aralıklarda da HFNO uygulandı. Otuz ikinci gün radyolojik kontrolünde solda pnömotoraks nedeni ile toraks tüp torakostomi uygulandı. Otuz beşinci gün idrar kültüründe *Candida albicans* üredi. Flukonazol 400 mg/gün yükleme, 200 mg/gün idame intravenöz eklendi. Saturasyon değerleri daha da düşen ve bilinci kapanan hasta 38. günde entübe edildi. Kırkıncı gün piperasilin+tazobaktam stoplandı. Kırk beşinci gün flukonazol stoplanarak antibiyoterapiye anidulafungin 200 mg/gün yükleme, 100 mg/gün idame ve linezolid 1.200 mg/gün olarak devam edildi. Ellinci

gün aspirat kültüründe *Acinetobacter baumannii*, kan kültüründe enterokok üredi. Trombositopeni geliştiği için düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ve linezolid stoplandı. Teikoplanin 800 mg/gün yükleme, 400 mg/gün idame başlandı. Enfeksiyon parametrelerinde artış nedeniyle tedaviye tigesiklin eklendi. Elli beşinci gün kardiyak arrest gelişti ve eksitus sonuçlandı.

## OLGU 2

On sekiz ay önce renal transplantasyon yapılmış 60 yaşında erkek hasta, öksürük ve nefes darlığı ile hastanemize başvurdu. Başvuru anında oksijen saturasyon değeri %80'di. COVID PCR pozitif saptandı. Hastanın BT'sinde COVID-19 pnömonisi ile uyumlu görünüm saptandı (Resim 2). Laboratuvar parametreleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Favipiravir 3.200 mg/gün yükleme ve 1.200 mg/gün idame olacak şekilde oral, heparin 10.000 ünite/gün subkütan, famotidin tablet 80 mg/gün oral, ampirik antibiyotik olarak meropenem 2 g/gün intravenöz, levofloksasin 750 mg/48 saatte bir intravenöz, metilprednizolon 40 mg/gün intravenöz, salbutamol nebül 10 mg/gün inhalasyon, budesonid nebül 1 mg/gün inhalasyon başlandı. Yakın zamanda transplantasyon yapılmış olan hastanın transplantasyon yapan cerrahi tarafından tedavisi takip edildi ve hastanın önceden kullandığı immünesupresif tedavi takrolimus tablet 0,5 mg/gün oral kullanılmaya devam edildi. Yoğun bakıma yatırışı yapıldı. HFNO tedavisi başlandı. Altıncı gün nazal oksijene geçildi. Dokuzuncu gün takrolimus kan düzeyi düşük geldiği için 1 g/güne çıkıldı. On üç gün atriyal fibrilasyon gelişti, kordaron infüzyonu yapıldı. Saturasyon düşüklüğü nedeni ile CPAP'ye geçildi, idrar kültüründe *C. albicans* üremesi saptandı. Enfeksiyon parametreleri yüksek gelmesi nedeni ile flukonazol ve vankomisin başlandı. Takipte saturasyon düşüklüğü ve takipnesi ile 16. gün entübe edildi. On dokuzuncu gün kan ve endotrakeal aspirat kültüründe *Klebsiella pneumoniae* üredi. Kolistin 300 mg/gün intravenöz yükleme, 150 mg/gün intravenöz, 150 mg/gün inhalasyon idame tedavisi uygulandı. Yirmi üçüncü gün hipotansiyon nedeniyle noradrenalin infüzyonu başlandı. Tigesiklin 100 mg/gün yükleme, 50 mg/gün idame dozunda intravenöz eklendi. 18, 19, 22, 24 ve 25. günlerde hemodiyaliz yapıldı. Yirmi ye-



RESİM 2: Olgu 2'nin tanı anında bilgisayarlı tomografi parankim kesiti.

dinci gün kardiyak arrest gelişti ve eksitus olarak sonuçlandı. Hasta yakınlarından bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

## TARTIŞMA

Alta yatan ek hastalığı olanlarda COVID-19 morbiditesi ve mortalitesi daha yüksek seyretmektedir. Renal transplantasyonlu sunulan 2 olgumuz da uzun süre yoğun bakım desteğine ihtiyaç duymuş ve sonuçta mortal seyretmişti.

COVID-19 tedavisinde oksijen ihtiyacı olanlarda 6 mg/gün deksametazona eş dozda 32 mg/gün metilprednizolon, 40 mg/gün prednizolon uygulanabilir. DMAH standart heparine tercih edilerek önerilmektedir.<sup>1</sup> Olgularımızda oksijen ihtiyacı mevcuttu, metilprednisolon tedavisi aldı. DMAH tedavisi bakanlık rehberine göre düzenlendi. Artan D dimer düzeyi nedeni ile renal dozda doz artırıldı. Olgularımızda sitokin fırtınası açısından daha yüksek (250 mg ve üzeri) steroid dozlarından alta yatan immünesupresif durum nedeni ile kaçınıldı. Antisitokin tedaviden de aynı şekilde kaçınılmıştı. Takipte de hastalarda sekonder enfeksiyonlar gelişti ve hasta mortaliteleri enfeksiyon sonrası gerçekleşti.

T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından oluşturulan COVID-19 tedavi rehberine (7 Mayıs 2021) göre ağır pnömonide antibiyotik tedavisi verilecekse atipik pnömoniyi de içerecek şekilde beta laktam antibiyotik+makrolid veya solunum kinolonu planlanmalıdır. Hastaneye yatırılarak izlenmesi gereken pnömoni hastalarında favipiravir tedavisi 10 güne uzatılabilir.<sup>2</sup> Bu 2 olgumuzda da rehberine uygun ampirik antibiyo-

tik seçilmişti ve favipiravir tedavisi 10 gün uygulanmıştı. Bakanlık rehberi güncel bilgilerle güncellendikçe molnupiravir belli grup hastada önerilmiştir fakat hastalarımızın takibi sırasında henüz molnupiravir onay almamıştı, mevcut değildi ve bu nedenle kullanılmamıştı. Molnupiravir nispeten yeni kullanılmaya başlanmıştır, veriler geldikçe renal transplant alıcılarında faydası daha net olacaktır. Mortaliteyi azaltabileceği öngörülebilir.

Tocilizumab [ve diğer interlökin 6 (IL-6) blokerleri], orta-şiddetli hastalığı olan veya yüksek IL-6 seviyeleri olan renal transplantasyon alıcısı COVID-19 hastalarında değişken başarı ile denenmiştir.<sup>3</sup> IL-6 blokajı ile ek immünsupresyonun, immün sistemi baskılanmış renal transplantasyon alıcısı olan COVID-19 hastalarında artan fayda sağlayıp sağlamayacağı tartışmalıdır ve devam eden araştırmaların konusudur. Bakteriyel veya fungal ajanlar ile şüpheli veya kanıtlanmış bir koenfeksiyonu olan renal transplantasyon alıcısı olan COVID-19 hastalarında kontrendikedir ve faydaların risklerden daha ağır bastığı renal transplantasyon alıcısı olan COVID-19 hastalarında kişiselleştirilmelidir. Olgularımıza IL-6 blokerleri kullanılmadı. Buna rağmen sekonder bakteriyel enfeksiyonlar hastanın seyrini kötüleştirdi.

Renal transplantasyon alıcılarında immünsupresif ajanlarının yönetimi karmaşıktır çünkü bireysel ajanların uygun seçimi veya optimal dozu çoğunlukla belirsizliğini korumaktadır.<sup>4</sup> Solid organ alıcılarında immünsupresif yönetiminin birincil amacı, reddedilme riski ile COVID-19 komplikasyonlarının ve süperenfeksiyonların kötüleşmesi gibi aşırı bağışıklığı baskılamanın komplikasyonları arasında bir denge sağlamaktır. COVID-19'lu renal transplantasyon alıcılarının immünsupresif yönetimi, yaş, nakilden bu yana geçen süre, duyarlılık düzeyi, önceki ret epizodları ve COVID-19'un ciddiyeti gibi faktörlere bağlı olarak azaltılmalıdır. İmmünsupresif ajanların viral enfeksiyonlar dâhil fırsatçı enfeksiyon riskini artırdığı bildirilmiştir. İmmünsupresif ajanların ve steroid tedavisinin kesilmesinin COVID-19 pnömonisinden daha hızlı iyileşmeye yardımcı olabileceği belirtilmiştir.<sup>5</sup>

İmmünsupresyonun sürdürülmesi sitokin fırtınasının durdurulmada veya en azından hafifletmede

faydalı olabilir.<sup>3</sup> Olgu 1'de immünsupresif tedaviye 10 gün ara verilmiştir. İmmünsupresif tedavinin kısa süreli kesilmesi böbrek fonksiyonlarını etkilememiştir. Olgu 2'de ise immünsupresiflerin hiç ara vermeden kullanılmasına rağmen kan takrolimus düzeyi düşük seyretmiş ve böbrek fonksiyonları korunamamıştır, böbrek fonksiyonları diyaliz ihtiyacı olacak kadar bozulmuştur. Diğer taraftan her 2 olguda da sekonder bakteriyel enfeksiyonlar gelişmiştir. Bizim gözlemlerimize göre transplantasyonlu hastalarda COVID-19 pnömonisi viral dönemlerinde immünsupresif tedaviye ara verilmesi doğru karar olabilir.

Aktif trombozu olmayan hastanede yatan renal transplantasyon alıcıları için standart profilaktik antikoagülasyon önerilmektedir.<sup>1,6</sup> Olgularımızda da DMAH ile profilaksi yapılmıştı.

Renal transplantasyondan sonrası erken dönemde COVID-19 yönetimi zorlayıcı olmaktadır. Hastaların yoğun bakım ihtiyacı olabilmekte ve immünsupresif tedavi yönetimi gerektirmektedir. Bu hasta grubunun yakın takibi ve önleyici stratejileri geliştirilmelidir.

### **Finansal Kaynak**

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### **Çıkar Çatışması**

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### **Yazar Katkıları**

**Fikir/Kavram:** Özlem Erçen Diken, Havva Kubat, Edip Akpınar, Hüseyin Kubat; **Tasarım:** Özlem Erçen Diken, Havva Kubat, Edip Akpınar, Hüseyin Kubat; **Denetleme/Danışmanlık:** Özlem Erçen Diken, Havva Kubat; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Havva Kubat, Edip Akpınar, Hüseyin Kubat; **Analiz ve/veya Yorum:** Havva Kubat, Edip Akpınar, Hüseyin Kubat, Özlem Erçen Diken; **Kaynak Taraması:** Özlem Erçen Diken, Havva Kubat; **Makalenin Yazımı:** Havva Kubat, Özlem Erçen Diken, Edip Akpınar; **Eleştirel İnceleme:** Özlem Erçen Diken, Edip Akpınar, Havva Kubat.

## KAYNAKLAR

1. TC Sağlık Bakanlığı. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyon) Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi. Ankara. 2020. [\[Link\]](#)
2. TC Sağlık Bakanlığı. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyon) Erişkin Hasta Tedavisi. Ankara. 2021. [\[Link\]](#)
3. Johnson KM, Belfer JJ, Peterson GR, Boelkins MR, Dumkow LE. Managing COVID-19 in renal transplant recipients: a review of recent literature and case supporting corticosteroid-sparing immunosuppression. *Pharmacotherapy*. 2020;40(6):517-24. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
4. Fishman JA. The Immunocompromised transplant recipient and SARS-CoV-2 infection. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(6):1147-9. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
5. Huang J, Lin H, Wu Y, Fang Y, Kumar R, Chen G, et al. COVID-19 in posttransplant patients-report of 2 cases. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1879-81. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
6. Kataria A, Yakubu I, Winstead R, Gowda M, Gupta G. COVID-19 in kidney transplantation: epidemiology, management considerations, and the impact on kidney transplant practice. *Transplant Direct*. 2020;6(8):e582. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)