

# Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Kritik COVID-19 Hastalarında İntravenöz İmmünglobulin Tedavisinin Etkinliği: Retrospektif Kesitsel Bir İnceleme

## The Effectiveness of Intravenous Immunoglobulin Therapy in Critically Ill COVID-19 Patients Hospitalized in the Intensive Care Unit: A Retrospective Cross-Sectional Review

Canan TİRYAKI<sup>a</sup>, Osman UZUNDERE<sup>b</sup>, Meral ERDAL ERBATUR<sup>b</sup>, Cem Kıvılcım KAÇAR<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Çermik Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Diyarbakır, TÜRKİYE

<sup>b</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Diyarbakır, TÜRKİYE

Bu çalışmanın bir kısmı, "23<sup>rd</sup> International Intensive Care E-Symposium"de (19-22 Mayıs 2021, Online) sözlü olarak sunulmuştur.

**ÖZET Amaç:** Dünya genelinde koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)] ile ilgili henüz etkin bir tedavi yöntemi bulunamamışken bu tek merkezli retrospektif çalışmada, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan kritik COVID-19 hastalarında yüksek doz intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisinin etkinliğini değerlendirmeye çalıştık. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya, YBÜ'lerde takip edilen kritik durumdaki 114 COVID-19 hastası dâhil edildi. Tüm hastalar, 0,5 g/kg/gün dozunda 5 gün IVIG tedavisi aldı. Hastaların tedavi öncesi, tedavinin 3. günü ve tedaviden 48 saat sonraki klinik durum, laboratuvar verileri ve akciğer grafileri karşılaştırıldı. **Bulgular:** Çalışmaya dâhil edilen hastaların yaş ortalaması 66,83±13,5 gün, YBÜ'de ortalama kalış süreleri 16,5±13,6 gün ve mortalite oranı %78,1 olarak saptandı. Tedavi sonrası 48. saatte yapılan değerlendirmelere göre hastaların %21,9'unda klinik olarak, %28,1'inde ise akciğer bulgularında düzelmeye saptandı. Laboratuvar değerleri incelendiğinde ise lökosit, nötrofil ve lenfosit sayılarında tedavinin 3. günü gözlenen bir düşüklük olduğu, tedavinin 7. gününde ise bu düşüklüğün yerini yükselişe bıraktığı gözlemlendi ve bu farkın, istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla 0,005; 0,016; 0,006). Tedavi sonrasında platelet, C-reaktif protein ve prokalsitonin düzeylerinde anlamlı düşüklük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla <0,001, <0,001, 0,005). **Sonuç:** Yüksek doz IVIG tedavisinin, YBÜ'de yatan kritik COVID-19 hastalarında inflamatuvar yanıtı azalttığı ancak mortaliteyi azalmda yeterli etkinlikte olmadığı saptanmıştır.

**ABSTRACT Objective:** While an effective treatment method for coronavirus disease-2019 (COVID-19) has not yet been found worldwide, we tried to evaluate the efficacy of high-dose intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy in critically ill COVID-19 patients in the intensive care unit (ICU) in this single-center retrospective study. **Material and Methods:** This study included 114 critically ill patients with COVID-19 followed in ICUs. All patients received IVIG treatment at a dose of 0.5 g/kg/day for 5 days. The clinical status, laboratory data and chest X-rays of the patients before the treatment, on the 3<sup>rd</sup> day of the treatment and 48 hours after the treatment were compared. **Results:** The mean age of the patients included in the study was 66.83±13.5 days, the mean length of stay in the ICU was 16.5±13.6 days, and the mortality rate was 78.1%. According to the evaluations made at the 48<sup>th</sup> hour after treatment, clinical improvement was detected in 21.9% of the patients, while lung findings were improved in 28.1%. When the laboratory values were examined, it was observed that there was a decrease observed in the leukocyte, neutrophil and lymphocyte counts on the 3<sup>rd</sup> day of the treatment, and this decrease was replaced by an increase in the 7<sup>th</sup> day of the treatment, and this difference was found to be statistically significant (p values 0.005; 0.016; 0.006). After the treatment, it was determined that there was a significant decrease in platelet, C-reactive protein and procalcitonin levels (p values respectively <0.001, <0.001, 0.005). **Conclusion:** As a result of the study, it was observed that high-dose IVIG treatment reduced the inflammatory response in critically ill COVID-19 patients hospitalized in the ICU, but was not effective enough to reduce mortality.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19; immünmodülasyon; intravenöz immünglobulin; yoğun bakım ünitesi

**Keywords:** COVID-19; immunomodulation; intravenous immunoglobulin; intensive care unit

**Correspondence:** Canan TİRYAKI

Çermik Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Diyarbakır, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: cenntryk90@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Anesthesiology Reanimation.

Received: 22 Sep 2021

Received in revised form: 25 Nov 2021

Accepted: 20 Dec 2021

Available online: 22 Dec 2021

2146-894X / Copyright © 2021 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/>).

Dünyanın tamamını, bugüne kadar görülmemiş bir şekilde etkileyen ve 8 Eylül 2021 tarihi itibarıyla Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 221.648.869 kişiyi etkileyen, 4.582.338 ölüme neden olan koronavirüs hastalığı-2019'a [coronavirus disease-2019 (COVID-19)] yönelik hâlâ etkili olan bir tedavi bulunamamıştır.<sup>1</sup> Aynı tarih itibarıyla dünya genelinde 5.352.927.296 doz aşı yapılmış olup; buna rağmen bugün bile COVID-19 nedeniyle yoğun bakım ünitelerine (YBÜ) yatan ve burada hayatını kaybeden hasta sayısı çok yüksek bir seviyededir.<sup>1</sup> Bu yüzden özellikle YBÜ'lerde yatan kritik hastalarda etkili olacak tedavilere olan ihtiyaç öncelikli konuların başında gelmekte ve bu konuya yönelik çalışmalar tüm hızıyla devam etmektedir.

COVID-19 hastalarında, hızla kötüleşen klinik duruma lenfosit sayılarındaki düşüklük ve inflamatuar belirteçlerdeki artışın eşlik etmesi, hastalarda aşırı bir immün yanıt olduğunu düşündürmüştür.<sup>2</sup> Aşırı immün yanıt sonucu oluşan sitokin fırtınası adı verilen tablo, birçok yayında tanımlanmıştır.<sup>3,4</sup> Bu tablonun tedavisinde interlökin 1 (IL-1) inhibitörleri (anakinra), IL-6 inhibitörleri (tocilizumab), kortikosteroidler (metilprednizolon) ve intravenöz immünglobulin (IVIG) gibi immünomodülatör tedaviler uygulanmaktadır.<sup>4</sup> İmmünomodülatör tedavilerden biri olan IVIG, primer ve sekonder immün yetmezliklerde, otoimmün/inflamatuar durumlarda, nöroimmünolojik hastalıklarda (Kawasaki hastalığı, multipl skleroz gibi) ve enfeksiyonla ilişkili sekellerin tedavisinde kullanılan binlerce donörün plazmasından elde edilen çok çeşitli patojenlere karşı pasif bağışıklık sağlayan poliklonal IgG antikorlarının karışımını içeren bir kan ürünüdür.<sup>5-7</sup> COVID-19 hastalarında immünomodülatör tedavi olarak IVIG kullanımının, antivirallerle birlikte hastalığın tedavisinde virüse karşı güçlü bir immün yanıt oluşma amacıyla kullanılabilirliği belirtilmiştir.<sup>8,9</sup> IVIG tedavisinin; proinflamatuar sitokinleri, Fc-gama reseptörlerini ve lökosit adezyon moleküllerini bloke etmek, patojenik Th1 ve Th17 alt gruplarını baskılamak ve patojenik otoantikorları nötralize etmek gibi birçok mekanizma yoluyla immün yanıtı etkileyebileceği vurgulanmıştır.<sup>8</sup>

Dünyayı ciddi anlamda etkileyen son 2 koronavirüs enfeksiyonu olan şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs ve Orta Doğu solunum

sendromu-koronavirüs enfeksiyonlarından edinilen olumlu sonuçlardan dolayı ciddi COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda, hastalığın erken evresinde yüksek doz IVIG (0,3-0,5 g/kg/gün) kullanımı önerilmiştir.<sup>10</sup> Ayrıca pandeminin erken döneminde yapılan olgu serileri, derleme ve metaanalizlerde, genellikle yüksek doz IVIG tedavisinin immünomodülatör tedavilerden biri olabileceği ve tedavinin faydaları vurgulanmıştır.<sup>2-10</sup> Ancak konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir.

Bu öneriler doğrultusunda kliniğimizde, özellikle pandeminin başlangıç döneminde, YBÜ'de yatan kritik COVID-19 hastalarında klinik kötüleşme başladığında immünomodülatör tedavi yöntemlerinden biri olarak bazı hastalarda yüksek doz IVIG tedavisi kullanıldı. Bu çalışmamızda, yüksek doz IVIG tedavisi uygulanan kritik COVID-19 hastalarında tedavinin klinik, laboratuvar ve akciğerler üzerindeki etkileri değerlendirilerek, yüksek doz IVIG tedavisinin kritik COVID-19 hastalarındaki etkinliğini saptamaya amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, 1.4.2020-1.1.2021 tarihleri arasında Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesinde T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformu (11.09.2020) ve hastane yönetiminden (11.09.2020) gerekli izin alındıktan sonra yapılmıştır. Retrospektif kesitsel olarak tasarlanan bu çalışma, Helsinki Deklarasyonu 2008 Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır.

Çalışmaya, belirtilen tarihlerde nazofaringeal alınan örneklerle en az bir polimeraz zincir reaksiyon testi pozitif çıkan COVID-19 tanısı konulmuş, YBÜ'de takip edilmiş, 18 yaşından büyük, DSÖ ve T.C. Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulunun geçici kılavuzlarına göre ciddi oksijen desteği ihtiyacı olan [ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, takipnesi ( $\geq 30$ /dk) ya da dispne, ekstra solunum kaslarının kullanımı mevcut, oda havasında SpO<sub>2</sub> düzeyi  $\leq 90$  altında olan; akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <300 hastalar] ya da ağır pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu, sepsis/septik şok, akut böbrek yetersizliği gibi komp-

likasyonlar gelişmiş ve yattığı süre içinde 0,5 g/kg/gün 5 gün IVIG tedavisi (Genivig Human Immunoglobulin, 5 g/100 mL, GEN İlaç ve Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş., Türkiye) almış kritik hastalar dâhil edildi.<sup>11,12</sup> On sekiz yaşından küçük olan, hafif-orta semptomları olan, solunum sıkıntısı bulunmayan, akciğer grafisi veya tomografisinde yaygın pnömoni bulgusu olmayan, servislere takip edilen ve IVIG tedavisi almayan COVID-19 hastaları çalışma dışında bırakıldı. Ayrıca hastane sisteminde ya da hasta dosya kayıtlarında tam olarak verilerine ulaşılamayan hastalar, yukarıda belirtilen doz ve günden farklı bir şekilde IVIG tedavisi uygulanan hastalar ve tedavi uygulanırken kaybedilen hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Hastaların YBÜ'ye ilk yatıştaki klinik durumları, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi [Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II)] skoru ile değerlendirildi.

Hastalara ait veriler, hastaların dosya kayıtları ve hastane bilgi sistemi kullanılarak elde edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, komorbidite, YBÜ'ye ilk alındıkları zamanki APACHE II skorları, hemogram parametreleri (lökosit, nötrofil, lenfosit, platelet sayısı), D-dimer, C-reaktif protein (CRP), kreatin kinaz [creatin kinase (CK)], laktat dehidrogenaz (LDH), prokalsitonin [procalcitonin (PCT)] ve ferritin düzeyleri ile YBÜ'de yatışları gün sayısı kayıt altına alındı.

Hastalara, YBÜ takipleri sırasında 0,5 g/kg/gün IVIG tedavisi 5 gün uygulandı. Tedavi öncesi, tedavinin 3. günü ve tedavi sonrası 48. saatteki (7. gün) klinik durum, laboratuvar verileri ve akciğer grafileri karşılaştırıldı. Tedavinin klinik durum, laboratuvar verileri ve akciğer grafileri üzerine olan etkileri değerlendirildi. Hastaların klinik durumları tedavi öncesi, 3 ve 7. günlerdeki FiO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub> düzeyleri ve solunum sıkıntısındaki değişikliklere göre daha iyi, daha kötü ve değişiklik yok şeklinde sınıflandırıldı. Tedavi öncesine göre FiO<sub>2</sub> ihtiyacında azalma olmaması, solunum sıkıntısında artış olması ve SpO<sub>2</sub> düzeylerinin 90'ın altında olması daha kötü klinik durum olarak tanımlandı. Tam tersine tedavi öncesine göre FiO<sub>2</sub> ihtiyacında ve solunum sıkıntısında azalma olması ile beraber SpO<sub>2</sub> düzeylerinin 90'ın üstünde olması daha iyi klinik durum olarak tanımlandı.

landı. Akciğer grafisindeki değişim, pandemi süreci başladığından beri YBÜ'de çalışan deneyimli bir uzman doktor tarafından değerlendirildi. Akciğer grafisindeki değişim, opak alanlardaki artış veya azalışa göre yorumlandı.

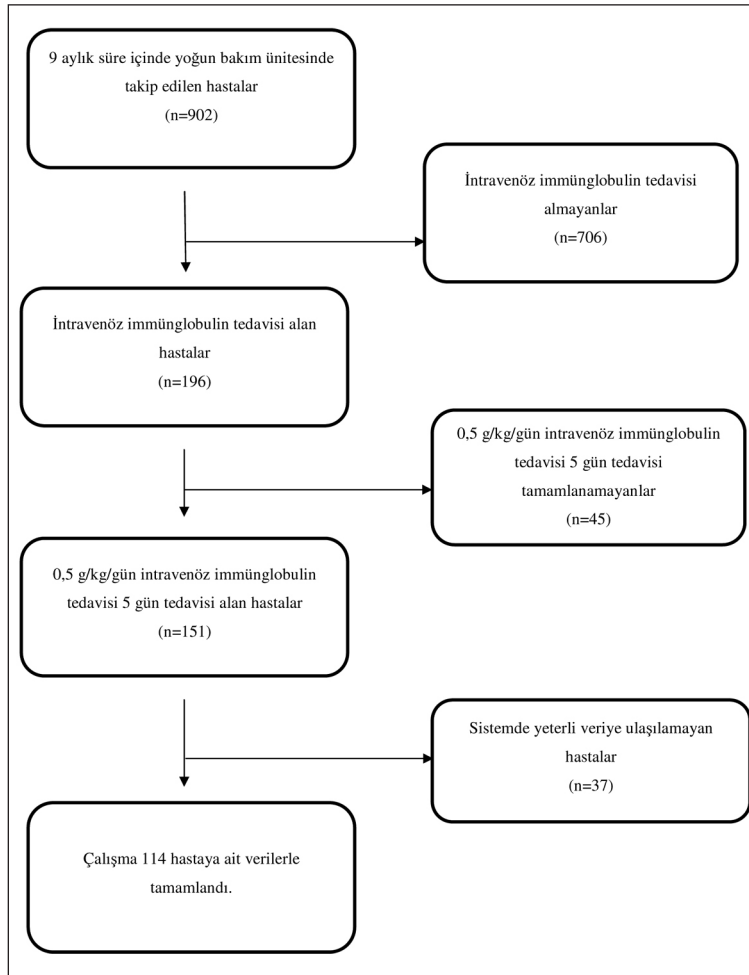
## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için SPSS 16.0 for Windows programı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Sayısal veriler, minimum-maksimum ve ortalamaya±standart deviasyon olarak ifade edilirken; kategorik veriler ise sayı ve yüzde olarak belirtildi. Numerik verilerin normallik dağılımına uyup uymadığı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. İki den fazla grubun karşılaştırılmasında normallik dağılımına uyan veriler, tekrarlayan örneklerde ANOVA testi ile değerlendirilirken; normallik dağılımına uymayan verilerin karşılaştırılmasında Friedman testi kullanıldı. İkili analizlerde ise normallik dağılımına uyan veriler, bağımlı örneklerde t-testi ile; normallik dağılımına uymayan veriler ise Wilcoxon testi ile değerlendirildi. Tüm karşılaştırmalarda p<0,05 anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Dokuz aylık süre içinde COVID-19 nedeniyle YBÜ'ye yatan toplam 902 hastanın verilerine ulaşıldı. Bu hastalardan belirtilen kriterlere uyan ve 0,5 g/kg'dan 5 gün IVIG tedavisi alan 114 hasta çalışmaya dâhil edildi (Şekil 1). Çalışmaya dâhil edilen hastaların ortalama yaşı 66,83±13,5 gün olup; YBÜ'de ortalama kalış süreleri 16,5±13,6 gündü. Hastaların 74'ünde (%64,9) ek hastalık vardı. En sık gözlenen ek hastalıklar hipertansiyon (n=37, %32,5) ve diabetes mellitus (n=25, %21,9) idi. Çalışmaya dâhil edilen hastaların 89'u (%78,1) YBÜ takibi sürecinde kaybedilirken; 25'i (%21,9) YBÜ'den taburcu edildi. Hastalara ait genel bilgiler Tablo 1'de görülmektedir.

Hastaların IVIG tedavisinin 3 ve 7. günü çekilen akciğer grafileri tedavi öncesiyle karşılaştırıldığında, 3. günde 20 (%17,5) hastada; 7. günde ise 32 (%28,1) hastada akciğer grafisinin öncesine göre daha iyi olduğu saptandı. Buna karşın 7. günde 30 (%26,3) hastada akciğer grafisinde herhangi bir değişiklik saptanmazken; 52 (%45,6) hastada ise akci-



ŞEKİL 1: Çalışmanın akış şeması.

ğer grafisindeki bulgular öncesine göre daha kötü hâl-deydi. Akciğer grafisindeki değişikliklerle ilgili ayrıntılar Şekil 2’de görülmektedir.

Hastaların IVIG tedavisinin 3 ve 7. gününe ait klinik durumları değerlendirildiğinde, 3. günde 19 (%16,7) hastanın; 7. günde ise 25 (%21,9) hastanın IVIG tedavisinin öncesine göre klinik olarak daha iyi olduğu saptandı. Hastaların 21’inde (%18,4) 7. günde klinik olarak herhangi bir değişiklik olmazken; 68’inde (%59,6) klinik olarak kötüleşme olduğu saptandı. Hastaların klinik durumlarındaki değişim ile ilgili ayrıntılar Şekil 3’te görülmektedir.

IVIG tedavisinin laboratuvar değerleri üzerine olan etkisi incelendiğinde; lökosit, nötrofil, lenfosit ve platelet sayıları gibi hemogram parametreleri ile birlikte PCT, ferritin, CK ve LDH değerlerinde ista-

tistiksel olarak anlamlı değişiklikler olduğu saptandı. Lökosit, nötrofil ve lenfosit sayılarında tedavinin 3. günü gözlenen bir düşüklük olduğu, tedavinin 7. gününde ise bu düşüklüğün yerini yükselişe bıraktığı gözlemlendi ve bu farkın, istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla 0,005; 0,016; 0,006).

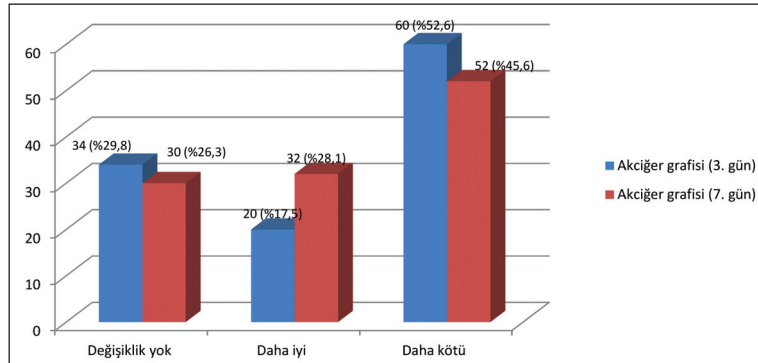
Tedavinin 3. günündeki platelet sayısının, tedavi öncesi platelet değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu saptandı ve 7. günde de bu düşüşün devam ettiği saptandı (p<0,001) (Tablo 2, Şekil 4).

İnflamasyonun göstergelerinden olan CRP ve PCT değerlerine bakıldığında, IVIG tedavisinin 3 ve 7. gündeki CRP ve PCT değerlerinin, tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde

**TABLO 1:** Hastaların demografik, klinik ve ilk yatıştaki laboratuvar verileri.

	n	Minimum-maksimum	Ortalama±SD
<b>Özellik</b>			
Yaş	114	29-96	66,83±13,5
APACHE II	114	5-45	16,71±7,3
YBÜ'de kalış süresi (gün)	114	6-103	16,5±13,6
<b>Cinsiyet</b>			
	n	%	
Kadın	32	28,1	
Erkek	82	71,9	
<b>Komorbidite</b>			
Var	74	64,9	
Yok	40	35,1	
Toplam	114	100	
<b>Laboratuvar değerleri</b>			
	n	Minimum-maksimum	Ortalama±SD
Lökosit sayısı (x10 <sup>3</sup> /uL)	114	2,17-38,6	14,1-7,08
Nötrofil sayısı (x10 <sup>3</sup> /uL)	114	1,26-34,4	12,8-6,8
Lenfosit sayısı (x10 <sup>3</sup> /uL)	114	0,12-2,52	0,77-0,43
Platelet sayısı (x10 <sup>3</sup> /uL)	114	68-536	257,2-100,0
D-dimer (ng/mL)	114	98,0-42.381	3.403,6-6.774,6
Ferritin (µg/L)	114	41-2.000	1.083,6-620,4
Prokalsitonin (ng/mL)	114	0,03-47,42	3,74-7,38
C-reaktif protein (mg/L)	114	3,4-350	173,9-91,02
Kreatin kinaz (IU/L)	114	12,0-4.028	316,7-543,1
Laktat dehidrogenaz (U/L)	114	183,0-2.329	625,7-345,2

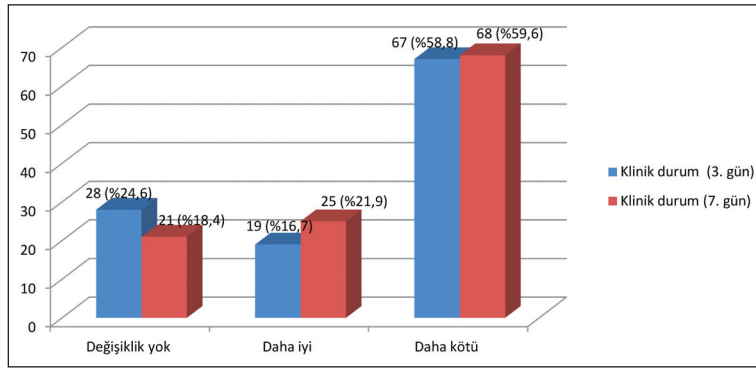
SD: Standart deviasyon; YBÜ: Yoğun bakım ünitesi; APACHE: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi.

**ŞEKİL 2:** Kritik COVID-19 hastalarında intravenöz immünglobulin tedavisinin 3 ve 7. gündeki akciğer grafisi bulgularına etkisi

düştüğü saptandı ( $p<0,001$ ;  $p=0,005$ ) Biyokimyasal testlerden CK değerlerinde ise özellikle tedavinin 3. günündeki istatistiksel olarak anlamlı olan düşüş dikkat çekmekteydi ( $p=0,003$ ). Tedavi süresince D-Dimer, ferritin ve LDH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ) (Tablo 2, Şekil 4).

## TARTIŞMA

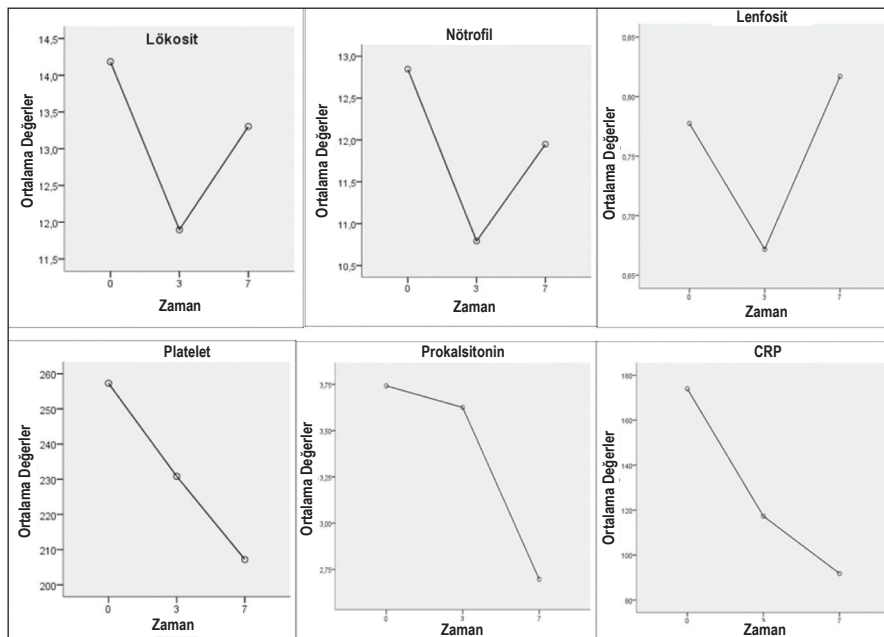
YBÜ'de yatan kritik COVID-19 hastalarında yüksek doz IVIG tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği bu çalışmada, tedavi sonrasında PCT ve CRP gibi inflamasyon belirteçleri ile platelet değerlerinde düşme, lenfosit sayısında yükselme olduğu; ancak hastaların



ŞEKİL 3: Kritik COVID-19 hastalarında intravenöz immünglobulin tedavisinin 3 ve 7. gündeki klinik duruma etkisi.

TABLO 2: İntravenöz immünglobulin tedavisinin kritik COVID-19 hastalarında laboratuvar değerlerine etkisi.

Laboratuvar değerleri	Tedavi öncesi	Tedavinin 3. günü	Tedavinin 7. günü	p değeri
Lökosit sayısı ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	14,1 $\pm$ 7,08	11,8 $\pm$ 6,03	13,3 $\pm$ 8,02	0,005
Nötrofil sayısı ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	12,8 $\pm$ 6,87	10,7 $\pm$ 5,72	11,9 $\pm$ 7,25	0,016
Lenfosit sayısı ( $\times 10^9/\mu\text{L}$ )	0,77 $\pm$ 0,43	0,67 $\pm$ 0,55	0,81 $\pm$ 0,98	0,006
Platelet sayısı ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	257,2 $\pm$ 100,08	230,8 $\pm$ 116,7	207,2 $\pm$ 124,2	<0,001
D-dimer (ng/mL)	3.403,5 $\pm$ 6.774,6	3.725,7 $\pm$ 5.475,1	3.999,7 $\pm$ 6.127,7	0,052
Ferritin ( $\mu\text{g/L}$ )	1.083,6 $\pm$ 620,4	1.177,0 $\pm$ 972,1	1.198,7 $\pm$ 806,9	0,93
Prokalsitonin (ng/mL)	3,74 $\pm$ 7,38	3,62 $\pm$ 7,51	2,69 $\pm$ 6,37	0,005
C-reaktif protein (mg/L)	173,9 $\pm$ 91,02	117,3 $\pm$ 78,01	91,7 $\pm$ 73,5	<0,001
Kreatin kinaz (IU/L)	316,7 $\pm$ 543,1	203,5 $\pm$ 291,2	285,7 $\pm$ 574,9	0,003
Laktat dehidrogenaz (U/L)	625,7 $\pm$ 345,2	750,8 $\pm$ 1.200,5	699,4 $\pm$ 673,9	0,06



ŞEKİL 4: Kritik COVID-19 hastalarında intravenöz immünglobulin tedavisinin laboratuvar değerlerine etkisi. CRP: C-reaktif protein.

%21,9'unda klinik olarak, %28,1'inde ise akciğer grafisinde düzelme olduğu saptandı. Bu süreçte, IVIG tedavisi alan hastaların %78,1'i kaybedildi.

Yüksek doz IVIG tedavisinin, COVID-19 hastalarında kullanımı ile ilgili pandeminin başlangıcından beri çoğu olgu sunumu olmak üzere dünyanın farklı yerlerinden birçok çalışma paylaşılmıştır. Bu çalışmalardan birisi, Xie ve ark.nın 58 şiddetli ya da kritik COVID-19 hastasını inceledikleri retrospektif çalışmadır.<sup>13</sup> Bu çalışmada Xie ve ark., şiddetli ya da kritik COVID-19 hastalarında DSÖ'nün önerdiği standart tedavilere ek olarak hastaların lenfosit sayısı  $<0,5 \times 10^9/L$  düzeylerine indiğinde tedaviye IVIG 20 g/gün dozunda eklemiştirler. Hastaları, hastaneye yatışın ilk 48 saati içinde IVIG tedavisi başlananlar ve 48 saat sonra başlanan olarak 2 gruba ayırarak değerlendiren Xie ve ark., sonuçta 48 saat içinde IVIG tedavisi başlananlarda daha düşük 28 günlük mortalite, mekanik ventilatör ihtiyacı ve daha kısa hastanede kalış süreleri olduğunu saptamışlardır. Bu sonuçlarla erken dönemde başlanacak IVIG tedavisinin, hastalarda önemli klinik etkileri olabileceğini ve iyileşmeyi hızlandırabileceğini belirtmişlerdir. Shao ve ark. yaptıkları çok-merkezli retrospektif çalışmada, kritik durumdaki 325 COVID-19 hastasını incelediler ve bu hasta grubunda IVIG tedavisinin 28 günlük mortaliteyi ve inflamatuvar yanıtı anlamlı şekilde azalttığını, ayrıca tedavinin bazı organ fonksiyonlarında düzelmeye yol açtığını belirtmişlerdir.<sup>14</sup> Aynı çalışmada, erken dönem yüksek dozda uygulanan IVIG tedavisinin (hasta kabulünün ilk 7 gününde,  $>15$  g/gün) 60 günlük mortaliteyi de anlamlı bir şekilde azalttığı vurgulanmıştır. Xiang ve ark. ise 7 çalışma ve 825 hastanede yatan hastayı inceledikleri metaanalizde; IVIG tedavisinin etkinliği ile COVID-19 hastalığının ciddiyeti arasında bir ilişki olabileceğini, kritik hastaların olduğu alt gruplarda, diğer gruplara göre tedavinin mortaliteyi azalttığını ancak şiddetli ve şiddetli olmayan hastaların olduğu gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir.<sup>7</sup>

Literatürde, yukarıda özetlediğimiz çalışmalar dışında konu ile ilgili genellikle olgu sunumları şeklinde paylaşımlar bulunmaktadır. Cao ve ark., şiddetli COVID-19 olan 3 hastada klinik kötüleşme başladığında uyguladıkları standart tedavilere ek olarak 25 g/gün IVIG tedavisi başlamışlar ve hastaları şifa ile

taburcu etmişlerdir.<sup>2</sup> Bu sonuçlar üzerine klinik olarak kötüleşen COVID-19 hastalarında yüksek doz IVIG tedavisinin, immünomodülatör tedavi olarak düşünülebileceği ve randomize-kontrollü çalışmaların yapılması gerektiğini vurgulamışlardır. Mohtadi ve ark. ise klinik durumu kötüleşen 5 COVID-19 hastasına viral immün yanıtı güçlendirmek ve immünmodülasyon amacıyla 5 gün yüksek doz IVIG (0,3-0,5 g/kg/gün) tedavisi vermişler ve tedavi sonrası hastaların klinik durumlarında ve oksijen saturasyon değerlerinde iyileşme olduğunu belirtmişlerdir.<sup>6</sup> Hastaların tamamı, tedavi sonrası taburcu edilmiş ve 5 gün boyunca 0,3-0,5 g/kg/gün yüksek doz IVIG infüzyonunun sadece klinik durumu iyileştirmekle kalmadığını, standart tedavilerin başarısız olduğu COVID-19 hastalarında pulmoner lezyonların ilerlemesini önleyebileceğini ve iyileşmeyi hızlandırabileceğini vurgulamışlardır. Bu olgu sunumlarına benzer bir olgu da Shi ve ark. tarafından paylaşılmıştır.<sup>15</sup> Shi ve ark. da kritik COVID-19 hastalarında uygun zamanda uygulanacak IVIG tedavisinin, hastalığın kötüleşmesini önleyebileceğini ve mekanik ventilasyon ile YBÜ ihtiyacını azaltabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmalara karşılık Pei ve ark., sınırlı sayıda çalışmayı dâhil ettikleri metaanalizde, 4 retrospektif çalışmadan elde ettikleri sonuçlara dayanarak IVIG tedavisinin mortalite üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını belirtmişlerdir.<sup>16</sup> Ancak bu çalışmada, IVIG tedavisinin, hastaların klinik durumu üzerine olan etkileri incelenememiştir. Gharebaghi ve ark. yaptıkları randomize, plasebo kontrollü çift kör çalışmada, yüksek doz IVIG tedavisi alan ve almayan ciddi COVID-19 hastalarını karşılaştırmışlardır.<sup>17</sup> Sonuç olarak başlangıç tedavilerine yanıt alınamayan ciddi COVID-19 hastalarında, yüksek doz IVIG tedavisinin klinik sonuçları iyileştirebileceği ve mortalite oranlarını önemli ölçüde azaltabileceğini vurgulamışlardır. Çalışmalarındaki örneklem boyutunun küçük olduğunu belirten yazarlar, konu ile ilgili daha büyük örneklem boyutlarına sahip daha fazla çok-merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğunu da belirtmişlerdir.

Ülkemizde yakın zamanda Kumru ve ark. tarafından paylaşılan 3 olguluk seride, 2 hastada klinik olarak iyileşme gözlenmiş ve servise çıkarılmış; ancak bir hasta kaybedilmiştir.<sup>18</sup> Bu olgu serisinde

Kumru ve ark., yüksek doz IVIG tedavisi sonrası her 3 hastada enfeksiyon parametrelerinde gerileme olduğunu ancak 2 hastada belirgin klinik iyileşme olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası akciğer grafilerini paylaşan yazarlar, tedavi sonrası akciğer grafilerinde infiltrasyonda belirgin azalma olduğunu da vurgulamışlardır.

Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak 5 gün uygulanan yüksek doz IVIG tedavisinin inflammatuar yanıtı azalttığını; ancak çoğu yayından farklı olarak kritik hastaların sadece 1/5'i kadarında klinik olarak, 1/3'ünde ise radyolojik olarak düzelme olduğunu saptadık. Ayrıca çalışmaya dâhil edilen hastaların %78,1'inin kaybedilmesi, yüksek doz IVIG tedavisinin kritik YBÜ hastalarında mortalite üzerine yeterli etkinlikte olmadığını düşündürmüştür. Bu sonuçların çalışmalara dâhil edilen hasta profilleriyle ilgili olabileceğini düşünmekteyiz. Belki de COVID-19 hastalarının klinik takipleri esnasında kötüleşme başladığı anda (erken dönemde) immüno-modülatör tedavi seçeneklerinden biri olarak yüksek doz IVIG tedavisinin uygulanması, hem daha iyi klinik sonuçlar hem de mortaliteyi azalmada etkili olabilir.

Çalışmamızın en önemli limitasyonu, tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olmasıydı. Birden fazla merkezi kapsayan ve prospektif çalışmaların yapılması, konuyla ilgili bilgilerin daha da gelişmesine katkı sunacaktır. Ayrıca pandeminin yoğun yaşandığı bir döneme ait verileri retrospektif değerlendirmeye çalıştığımız bu çalışmamızda, hastane sisteminde hastalara ait daha fazla parametreye ulaşamamamız, çalışmamızı kısıtlayan önemli bir etkendi. Son olarak çalışmaya sadece IVIG tedavisi alan hastaların dâhil edilmesi de bir diğer limitasyondur. Tedaviyi alan ve almayan hastalardan oluşan gruplarla yapıla-

cak çalışmaların, konu ile ilgili daha ayrıntılı bilgilere ulaşılmasını sağlayacaktır.

## SONUÇ

Bu çalışmanın sonunda yüksek doz IVIG tedavisinin, YBÜ'de yatan kritik COVID-19 hastalarında inflammatuar yanıtı azalttığı ancak klinik durumun düzelmesi ve mortaliteyi azaltmada yeterli etkinlikte olmadığı saptanmıştır. Konu ile ilgili çok-merkezli prospektif randomize-kontrollü çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

### 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:** Canan Tiryaki, Osman Uzundere, Meral Erdal Erbatur, Cem Kıvılcım Kaçar; **Tasarım:** Canan Tiryaki, Osman Uzundere; **Denetleme/Danışmanlık:** Osman Uzundere, Cem Kıvılcım Kaçar; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Canan Tiryaki, Meral Erdal Erbatur, Osman Uzundere; **Analiz ve/veya Yorum:** Canan Tiryaki, Meral Erdal Erbatur, Osman Uzundere, Cem Kıvılcım Kaçar **Kaynak Taraması:** Meral Erdal Erbatur, Canan Tiryaki, Osman Uzundere; **Makalenin Yazımı:** Canan Tiryaki, Osman Uzundere, Meral Erdal Erbatur; **Eleştirel İnceleme:** Osman Uzundere, Cem Kıvılcım Kaçar; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Canan Tiryaki; **Malzemeler:** Canan Tiryaki.



## KAYNAKLAR

- World Health Organization [Internet]. © 2021 WHO [Erişim tarihi: 8 Eylül 2021]. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Erişim linki: [\[Link\]](#)
- Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, Hong K, Song H, et al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(3):ofaa102. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-4. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Aljotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Belizna C, Selva-O'Callaghan A, Pardos-Gea J, Quintana A, et al. Immunomodulatory therapy for the management of severe COVID-19. Beyond the anti-viral therapy: A comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102569. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Nguyen AA, Habiballah SB, Platt CD, Geha RS, Chou JS, McDonald DR. Immunoglobulins in the treatment of COVID-19 infection: Proceed with caution! *Clin Immunol.* 2020; 216:108459. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Mohtadi N, Ghaysouri A, Shirazi S, Sara Ansari, Shafiee E, Bastani E, et al. Recovery of severely ill COVID-19 patients by intravenous immunoglobulin (IVIg) treatment: A case series. *Virology.* 2020;548:1-5. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Xiang HR, Cheng X, Li Y, Luo WW, Zhang QZ, Peng WX. Efficacy of IVIG (intravenous immunoglobulin) for corona virus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2021;96:107732. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Jawhara S. Could intravenous immunoglobulin collected from recovered coronavirus patients protect against COVID-19 and strengthen the immune system of new patients? *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2272. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Yaqinuddin A, Ambia AR, Elgazzar TA, AlSaud MBM, Kashir J. Application of intravenous immunoglobulin (IVIg) to modulate inflammation in critical COVID-19 - A theoretical perspective. *Med Hypotheses.* 2021;151:110592. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol.* 2020;39(7):2085-94. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- World Health Organization [Internet]. © 2021 WHO [Erişim tarihi: 2 Ağustos 2021]. COVID-19 Clinical management: living guidance. Available from: [\[Link\]](#)
- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Ağır Pnömoni, ARDS, Sepsis ve Septik Şok Yönetimi. Ankara: 2021. Erişim tarihi: 6 Temmuz 2021. Erişim linki: [\[Link\]](#)
- Xie Y, Cao S, Dong H, Li Q, Chen E, Zhang W, et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;81(2):318-56. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Shao Z, Feng Y, Zhong L, Xie Q, Lei M, Liu Z, et al. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in critical ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective cohort study. *Clin Transl Immunology.* 2020;9(10):e1192. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Shi H, Zhou C, He P, Huang S, Duan Y, Wang X, et al. Successful treatment with plasma exchange followed by intravenous immunoglobulin in a critically ill patient with COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(2):105974. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Pei L, Zhang S, Huang L, Geng X, Ma L, Jiang W, et al. Antiviral agents, glucocorticoids, antibiotics, and intravenous immunoglobulin in 1142 patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Pol Arch Intern Med.* 2020;130(9):726-33. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Gharebaghi N, Nejadrahim R, Mousavi SJ, Sadat-Ebrahimi SR, Hajizadeh R. The use of intravenous immunoglobulin gamma for the treatment of severe coronavirus disease 2019: a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):786. Erratum in: *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):895. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Kumru N, Yarımoğlu S, Et T, Yarımoğlu R, Korkusuz M. Şiddetli Covid-19 tedavisinde intravenöz immünglobulin kullanımı: 3 hastalık olgu sunumu [The use of intravenous immunoglobulin for the treatment of severe Covid-19: case presentation for three patients]. *JARSS.* 2021;29(3):202-6. [\[Link\]](#)