

Şiddetli Covid-19 Tedavisinde İntravenöz İmmünglobulin Kullanımı: 3 Hastalık Olgu Sunumu

Nuh Kumru ©
Saliha Yarimoğlu ©
Tayfun Et ©
Rafet Yarimoğlu ©
Muhammet Korkusuz ©

The Use of Intravenous Immunoglobulin for the Treatment of Severe Covid-19: Case Presentation for Three Patients

öz

COVID-19'a bağlı gelişen hiperinflamatuvar yanıtın kesin bir tedavisinin henüz bulunamamış olmasına rağmen, yüksek doz kortikosteroid, interlökin reseptör blokerleri ve intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi bugünlerde kullanılmaktadır. Biz bu makalemizde, yoğun bakımımızda IVIG tedavisi uyguladığımız 3 Covid-19 hastasındaki tecrübelerimizi paylaşmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: COVID-19, intravenöz immünglobulin, immünomodülasyon

ABSTRACT

Although the treatment of the hyperinflammatory response due to COVID-19 has not yet been found, high-dose corticosteroids, interleukin receptor blockers and intravenous immunoglobulin (IVIG) are used to improve the hyperinflammatory response. In this article, we aimed to share our experiences with 3 patients who received IVIG therapy in ICU.

Keywords: COVID-19, intravenous immunoglobulin, immunomodulation

Received/Geliş: 05 April 2021
Accepted/Kabul: 18 May 2021
Publication date: 16 July 2021

Cite as: Kumru N, Yarimoğlu S, Et T, Yarimoğlu R, Korkusuz M. Şiddetli Covid-19 tedavisinde intravenöz immünglobulin kullanımı: 3 hastalık olgu sunumu. JARSS 2021;29(3):202-6.

Nuh Kumru
Karaman Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Bölümü,
Karaman, Türkiye
✉ nuhkumru@hotmail.com
ORCID: 0000-0001-6571-5224

T. Et 0000-0002-4112-6465
R. Yarimoğlu 0000-0002-1189-8448
M. Korkusuz 0000-0003-2534-5243
Karaman Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Bölümü,
Karaman, Türkiye

S. Yarimoğlu 0000-0001-7081-9474
Karaman Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Bölümü,
Karaman, Türkiye

GİRİŞ

İlk kez 2019 yılı aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve daha sonra Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından pandemi olarak nitelendirilen COVID-19 hastalığının henüz kanıtlanmış bir tedavisi bulunmamaktadır. COVID-19; ateş, öksürük, solunum sıkıntısı semptomlarından bir veya birkaçının eşlik ettiği hafif klinik tablodan pnömoni, Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS), septik şok tablosuna ka-

dar geniş bir yelpazede semptom veren bir klinik ile karakterizedir. Ayrıca farklı klinik tablolara da (tekli veya çoklu organ yetmezlikleri, kardiyak şok, solunumsal bozukluklar, renal yetmezlik, GIS bozuklukları, nörolojik bozukluklar) neden olabilir.

Tedavide hastalığın şiddetine göre semptomatik tedavi, antiviral, antibakteriyel tedaviler ile başlayıp daha ağır seyreden olgularda ise kortikosteroid, immünoplazma, tosiluzimab ve IVIG gibi tedavilerin de



olduğu farklı stratejiler uygulanmaktadır. Ayaktan tedaviye rağmen yeterli klinik iyileşmenin sağlanamadığı hastaların hospitalize edilip oksijen gereksinimine göre, nazal ve-veya maske ile oksijen desteği sağlanmaktadır. Akciğer tutulumu daha fazla olup, daha çok oksijen gereksinimi olan hastalar da ise Non İnvaziv Mekanik Ventilasyon (NIMV) uygulaması, İnvaziv Mekanik Ventilasyon (IMV) tedavisi gibi ileri tedavi yöntemlerine gerek olabilmektedir. Mevcut tedavilere rağmen henüz standart bir COVID-19 tedavisi tanımlanamamıştır. Ayrıca günümüzde pasif immünizasyon amacıyla aşılama stratejileri de uygulanmaya başlamıştır.

Binlerce sağlıklı vericiden alınıp havuzlanarak hazırlanan intravenöz immünglobülin (IVIG) tedavisi geçmişten beri birçok hastalığın tedavisinde önem kazanmıştır. Temel olarak, antikor eksikliği olan olgularda eksik immünoglobülinin yerine konulması amacını taşımaktadır. Ayrıca antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkileri ile birçok hastalığın tedavisinde (Kawasaki hastalığı, dermatomiyozit, multiple skleroz, sistemik lupus eritamatozus, kronik lenfositler lösemi) kullanıla gelmiştir ⁽¹⁻³⁾.

COVID-19 hastalığında IVIG tedavisinin komplemanın temizlenmesi, doğal bağışıklık hücrelerinin inhibisyonu, efektör T hücrelerin aktivasyonu ve T regülatör hücrelerin çoğalması yoluyla sitokin fırtınası tablosunu azalttığı öne sürülmüştür ⁽⁴⁾.

Biz de 3. basamak yoğun bakımımızda IVIG tedavisi uyguladığımız 3 COVID-19 hastasını sunmayı amaçladık.

HASTA SUNUMLARI

Hasta 1

Bilinen hipertansiyon ve opere meme kanseri tanıları olan 76 yaş kadın hasta acil servise son 4-5 gündür olan öksürük ve halsizlik yakınmaları ile başvurmuş. Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT) tekniğinde yaygın tutulum saptanmış, oksijen gereksinimi de olan hasta servis yatışı verilip medikal tedavisi başlanmıştır. Alınan PCR örneği pozitif saptanan hasta servis yatışı sırasında semptomlarının artması ve saturasyon düşüklüğü nedeni ile kortikosteroid tedavisi (250 mg metilprednizolon) başlanmıştır. Servis yatışının 7. gününde

3. basamak yoğun bakımımıza kabul edilip, makrofaj aktivated sendrom (MAS) kliniği gelişmesi nedeni ile tosilizumab tedavisi (400 mg olarak 2 doz) uygulanan hasta yoğun bakım yatışının 12. günü elektif entübe edildi, IMV desteği başlandı. Mevcut tedaviler ile yeterli klinik yanıt alınmayan hastaya yoğun bakıma kabulünün 13. gününde Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı (TC. SB.) COVID-19 rehberinde ⁽⁵⁾ önerildiği şekilde 5 gün verilmek üzere IVIG tedavisi (20 g gün⁻¹) başlandı. IVIG tedavisi başlangıcının 3. gününden itibaren enfeksiyon parametreleri gerilemeye başladı. Klinik durumunda düzelme görülen hastada yoğun bakıma kabulünün 28. gününden itibaren ventilatör desteği azaltılarak weaning denenmeye başlandı ve yoğun bakıma kabulünün 30. günü ekstübe edildi. Maske oksijen desteğine geçildi. Takip eden günlerde oral beslenmesi de sağlanan hasta yoğun bakıma kabulünün 34. gününde servise gönderildi.

Hasta 2

Çoklu komorbid durumlara sahip (diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, koroner anjiyografi ve stent) ve PCR (+) kişiler ile (anne ve baba) yakın temas öyküsü de mevcut olan 58 yaş erkek hasta baş ağrısı yakınması ile acil servise gelmiş. Toraks BT'de belirgin infiltrasyon saptanmayan hasta, PCR testi alınıp antiviral reçetesi (Favipravir) verilerek taburcu edilmiş. PCR testi pozitifliği saptanan hasta 5 gün sonra nefes darlığı yakınması ile acile getirilmiş. Toraks BT'de bilateral yaygın tutulum ve enfeksiyon markerlarında yükseklik saptanan hastaya servis yatışı verilmiş. Ciddi solunum sıkıntısı ile bir sonraki gün 3. basamak yoğun bakımımıza kabul edilen, yoğun bakımda kortikosteroid tedavisi, immunplazma tedavisi (2 doz), tosilizumab tedavisi (400 mg olarak 2 doz) uygulanan ve bu tedaviler ile yeterli klinik iyileşme sağlanamayan hasta, ciddi solunum sıkıntısı nedeni ile önce NIMV ve sonrasında entübe edilerek IMV desteğine alındı. Hastaya TC. SB. COVID-19 rehberinde ⁽⁵⁾ önerildiği şekilde yoğun bakım yatışının 8. gününde 5 gün verilmek üzere IVIG tedavisi (20 g gün⁻¹) başlandı. Uyguladığımız mevcut tedaviler sonrası bir miktar klinik iyileşme (akciğer filminde infiltrasyon azalması ve laboratuvar da bakılan enflamatuvar parametrelerde gerileme) saptanan hastamızın takip eden günlerinde kliniği araya giren sekonder bakteriyel enfeksiyonlar (trakeal aspirat kültüründe Klebsiella üremesi) nedeniyle tekrar bozulmaya

başladı ve yoğun bakıma yatışının 18. günü itibarıyla pozitif inotrop gereksinimi gelişti. Yoğun bakıma yatışının 20. gün Akut Böbrek Yetmezliği Kliniği ile sürekli veno-venöz hemodiyalizasyon başlanan hastamızda, yoğun bakıma kabulünün 21. gününde kardiyak arrest gelişti ve uygulanan kardiyopulmoner resusitasyona (KPR) yanıt alınamayan hasta eksitus oldu.

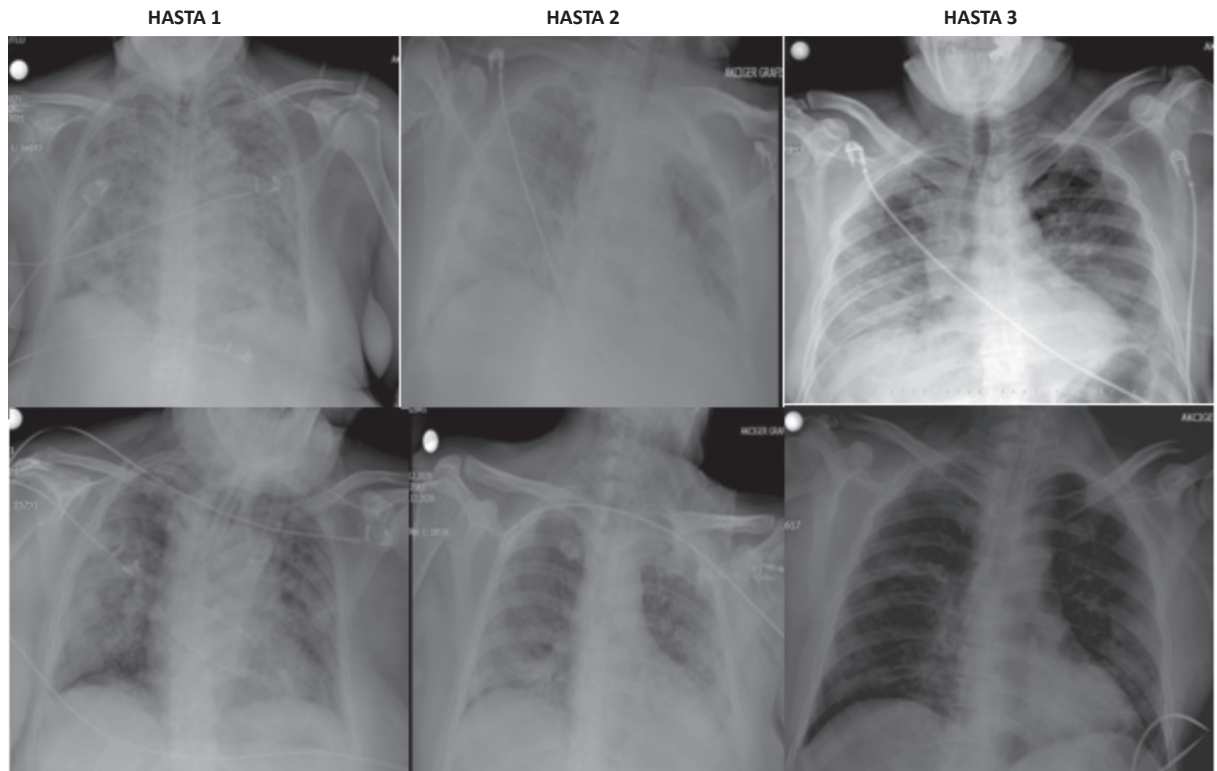
Hasta 3

Bilinen herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 48 yaş erkek hasta, nefes darlığı ve öksürük yakınmaları ile acil servise başvurmuş. Toraks BT'de bilateral yaygın tutulum ve maske oksijen desteğine rağmen hipoksisi düzelmeyen hasta, PCR testi alınıp 3. basamak

Tablo 1. Hastaların izlemde laboratuvar değerleri

	HASTA 1			HASTA 2			HASTA 3		
	(-1)	(+1)	(+3)	(-1)	(+1)	(+3)	(-1)	(+1)	(+3)
Prokalsitonin (ng mL ⁻¹)	0.31	0.01	0.03	0.39	0.09	0.1	1.97	0.23	2.14
CRP (mg L ⁻¹)	251	3.2	2.8	153.5	5.6	2.5	138	9	7.8
WBC (K uL ⁻¹)	16.4	8.75	9.55	13.8	15.3	19.4	21.8	14.7	18.9
NEU (K uL ⁻¹)	13.9	6.17	5.89	12.9	13.6	17.7	19.9	12.8	17.02
LYM (K uL ⁻¹)	1.75	1.97	2.42	0.48	1.04	1.07	1.09	1.86	0.82
HGB (g dL ⁻¹)	10.8	8.4	9.4	14.7	13.9	14.8	14.6	14.4	15.5
PLT (K uL ⁻¹)	347	123	248	303	341	296	325	248	96
ALT (U L ⁻¹)	15	45	31	84	30	19	50	68	53
AST (U L ⁻¹)	23	40	36	34	40	25	50	37	34
Üre (mg dl ⁻¹)	55	119	116	57	144	130	54	59	65
Kreatinin (mg dl ⁻¹)	0.61	0.79	0.71	1.41	1.49	1.2	0.93	0.65	0.81
ALB (g L ⁻¹)	22	21.8	27.3	27.1	20.6	25.2	29.3	27.7	25.4
Ferritin (ng m ⁻¹)	307.4	272.5	247.8	911	613	562	1650	977	787
LDH (U L ⁻¹)	482	281	280	817	726	622	1039	495	496
D-Dimer (ng m ⁻¹)	1001	1508	1192	614	1717	1420	1028	2165	14.72
Fibrinojen (g L ⁻¹)	2.88	1.42	2.3	4	1.39	1.84	4.26	1.93	1.43

(-1): IVIG verilmeden 1 gün önceki değerleri, (+1): IVIG tedavisi tamamlandıktan 1 gün sonraki değerleri, (+3): IVIG tedavisi tamamlandıktan 3 gün sonraki değerleri, CRP: C-reaktif Protein, WBC: Beyaz Kan Hücreleri, NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, HGB: Hemoglobin, PLT: Trombosit, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALB: Albumin, LDH: Laktat Dehidrogenaz



Şekil 1. IVIG tedavisi öncesi ve tedavi sonrası akciğer grafisi incelemeleri

yoğun bakımımıza yatırıldı. Maske oksijen desteği ve aralıklı NIMV desteği ile takip edilen hastaya Favipravir, nonspesifik antibiyoterapi (linezolid, moksifloksasin) başlandı. Ayrıca yüksek doz kortikosteroid (metilprednizolon, 500 mg gün⁻¹) tedavisi de eklendi. Mevcut tedavilere rağmen şiddetli kliniği devam eden hastaya yoğun bakım yatışının 3. gününden itibaren 5 gün verilmek üzere IVIG tedavisi (20 g gün⁻¹) başlandı. Sonraki gün solunum sıkıntısı artışı ve hipoksi bulguları daha da ağırlaşan hasta elektif entübe edilip mekanik ventilatör desteğine alındı. MAS kliniği gelişmesi nedeni ile yoğun bakım yatışının 4. ve 5. günlerinde tosilizumab tedavisi (400 mg olarak 2 doz) uygulandı. Yoğun bakım yatışının 10. günü itibarıyla laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile klinik iyileşme sağlanmaya başlandı. Hasta yoğun bakım yatışının 14. günü ekstübe edildi. Takip eden günlerde oral beslenmesi başlanan hasta yoğun bakım yatışının 17. günü servise gönderildi.

Her 3 hastanın IVIG tedavisi öncesi ve sonrası akciğer grafileri Şekil 1'de ve laboratuvar değerlerinin değişimi Tablo 1'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Yaklaşık olarak 30 yıldır bilinen ve binlerce sağlıklı vericiden alınan plazmaların havuzlanması ile elde edilen IVIG %95 oranında IGG, az oranda IGM ve IGA içermektedir.

Başlangıçta primer ve sekonder immün yetmezliklerde yerine koyma tedavisi ve enfeksiyonlarda pasif immünizasyon amaçlı kullanılmışken, günümüzde immünomodülatör etkileri sayesinde birçok otoimmün ve sistemik inflamatuvar hastalığın tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır ^(1,6).

COVID-19'un çıkış yeri olan Wuhan'da retrospektif olarak yapılan bir çalışmada, yoğun bakıma yatırılan ve erken safhada (yoğun bakıma kabulünden itibaren ilk 48 saat içinde) uygulanan IVIG tedavisi, IMV gereksinimde azalma, hastane-yoğun bakım yatış süresinde kısalma ve 28 günlük mortalite oranında düşme ile ilişkili bulunmuştur ⁽⁷⁾.

Herth ve ark. ⁽⁸⁾ 12 COVID hastası ile yaptıkları bir çalışmada, IVIG başlanmasının klinik semptomları, laboratuvar parametreleri ve görüntüleme bulguları

açısından belirgin bir iyileşmeye yol açtığını bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada, erken IVIG başlanmasının hastanede yatış süresini anlamlı ölçüde azalttığı bulunmuş.

Geçmişte SARS VE MERS hastalıklarında da IVIG kullanımının yararlı olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur ⁽⁹⁻¹¹⁾. İmmünomodülatör etkisi sayesinde hastalarda görülen hiperaktif inflamatuvar yanıtı baskılamak için kullanılmakta olan IVIG tedavisi, COVID-19 hastalığında da tedavide umut verici bir seçenek olarak düşünülebilir.

IVIG kullanımının immüsupresyona neden olabileceği konusunda neden olabileceği görüşü de mevcuttur ⁽¹²⁾. Bununla birlikte, aralık 2020 tarihinde yayınlanmış olan bir meta-analizde ⁽¹³⁾ COVID-19 tedavisinde kullanılan kortikosteroid, tosilizumab tedavilerinin kullanımına bağlı immüsupresyon ve sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişimi ile ilgili çekinceler ortaya konmaktayken, IVIG kullanımı ile ilgili böyle bir yanıtı bildirilmemiştir. Ayrıca bu çalışmada her 3 tedavi de mortalite oranında düşüklük ile ilişkilendirilmiş ve tedavide potansiyel terapotik ajanlar olarak vurgulanmıştır.

Yoğun bakımımızda takip ettiğimiz ve toplam 3 hastaya uyguladığımız IVIG tedavisi ile ilgili bugünlerde COVID hastalığının tedavisinde rutin olarak kullanımı ve zamanlaması ile ilgili kesin bir tedavi protokolü mevcut değildir.

IVIG tedavisi başladığımız hastalarımızda, şiddetli klinik tablonun uygulanan kortikosteroid, tosilizumab gibi tedavilere rağmen devam ediyordu. Aynı zamanda TC. SB. COVID-19 rehberinde de ⁽⁵⁾ önerilen IVIG tedavisi uygulanan hastalarımızdan ikisi klinik iyileşme sağlanarak servise verildi, diğer hastamız ise uygulanan tüm müdahalelere rağmen kaybedildi.

IVIG ilgili çalışmalarda, yoğun bakıma kabulünden itibaren erken dönemde uygulanmasının yararlı klinik sonuçlara neden olabileceği bildirilmiştir. COVID hastalığında IVIG ile ilgili kesin bir tedavi algoritmasının olmamasını, piyasada bulunan mevcut preparatlarının maliyetinin yüksek olmasını ve tüm merkezlerde yaygın bir şekilde kullanıma sunulacak kadar çok sayıda ilaç mevcudiyetinin olmamasını kullanımını zorlaştıracak nedenler olarak düşünüyoruz.

Sonuç olarak, şiddetli COVID-19 hastalarındaki hiperinflamatuvar yanıtı yönelik tedavilerden birisi olan IVIG tedavisinin standardizasyonu ile ilgili daha çok hasta ile yapılacak çalışmalara gereksinim olduğu düşüncesindeyiz.

Çıkar Çatışması: Yoktur

Hasta Onamı: Alındı

Conflict of Interest: None

Informed Consent: Receipt

KAYNAKLAR

1. Jolles S, Sewell WAC, Misbah SA. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol.* 2005;142:1-11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02834.x>
2. Kaveri SV, Maddur MS, Hegde P, Lacroix-Desmazes S, Bayry J. Intravenous immunoglobulins in immunodeficiencies: More than mere replacement therapy. *Clin Exp Immunol.* 2011;164:2-5. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04387.x>
3. Samson M, Fraser W, Lebowitz D. Treatments for Primary Immune Thrombocytopenia: A Review. *Cureus.* 2019;11:e5849. <https://doi.org/10.7759/cureus.5849>
4. Galeotti C, Kaveri SV, Bayry J. Intravenous immunoglobulin immunotherapy for coronavirus disease-19 (COVID-19). *Clin Transl Immunology.* 2020;9:e1198. <https://doi.org/10.1002/cti2.1198>
5. T.C. Sağlık Bakanlığı. Erişim tarihi: 21.12.2020. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66341/anti-tokin-antiinflamatuvar-tedaviler-koagulopati-yonetimi.html>
6. Casadevall A, Dadachova E, Pirofski LA. Passive antibody therapy for infectious diseases. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2:695-703. <https://doi.org/10.1038/nrmicro974>
7. Xie Y, Cao S, Dong H, ve ark. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;81:318-56. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.044>
8. Herth FJF, Sakoulas G, Haddad F. Use of intravenous immunoglobulin for the treatment of COVID-19: retrospective case series. *Respiration.* 2020;99:1145-53. <https://doi.org/10.1159/000511376>
9. Khanna N, Widmer AF, Decker M, ve ark. Respiratory syncytial virus infection in patients with hematological diseases: single-center study and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2008;46:402-12. <https://doi.org/10.1086/525263>
10. Wang JT, Sheng WH, Fang CT, ve ark. Clinical manifestations, laboratory findings, and treatment outcomes of SARS patients. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:818-24. <https://doi.org/10.3201/eid1005.030640>
11. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, ve ark. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med.* 2014;160:389-97. <https://doi.org/10.7326/M13-2486>
12. Prabagar MG, Choi H, Park J, Loh S, Kang Y. Intravenous immunoglobulin-mediated immunosuppression and the development of an IVIG substitute. *Clin Exp Med.* 2014;14:361-73. <https://doi.org/10.1007/s10238-013-0255-4>
13. Kim MS, An MH, Kim WJ, Hwang T. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS Med.* 2020;17:e1003501. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003501>