

COVID-19 Hastalarında Düşük Ve Yüksek Doz Anakinra Kullanımının Mortalite Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması

Döndü GENÇ MORALAR*

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

dondugencm@gmail.com

0000-0002-4229-4903

Ülkü Aygen TÜRKMEN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

aygenturkmen@hotmail.com

0000-0002-7280-6420

Osman ÇELİK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

osmancelik92@gmail.com

0000-0003-4325-840X

Serpil ŞEHİRLİOĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

drserpilsahin@hotmail.com

0000-0003-1471-1340

Zuhal ÇAVUŞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

zuhalcavus@hotmail.com

0000-0002-7588-5240

Veysel DİNÇ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

drvdinc@gmail.com

0000-0003-2718-5212

ÖZ

Amaç: COVID-19'ün ciddi komplikasyonlarından korunmada enflamasyon düzenlemesinin önemli bir rol oynadığı, IL-1/IL-6 yolaklarının merkezi rol oynadığı bilinmektedir. Anakinra, rekombinant bir IL-1 reseptör antagonistidir ve COVID-19 hastalarının tedavisinde kullanılmıştır. Çalışmamızda düşük doz

Makalenin geliş tarihi: 04/09/2023 - Makalenin kabul tarihi: 18/09 /2023

*Sorumlu Yazar: Döndü GENÇ MORALAR

DOI: 10.17932/IAU.ASD.2015.007/asd_v09i3004

ve yüksek doz anakinra kullanan hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmamızın primer amacı gruplar arasında 28 günlük mortalite oranlarını karşılaştırmaktır, Sekonder amaçlarımız ise yoğun bakım yatış gün sayısı, mekanik ventilasyon gün sayısı ve akut faz reaktanları (C-reaktif protein, D-Dimer, Ferritin, fibrinojen, AST, LDH, lenfosit gibi) üzerine etkisi değerlendirmektir.

Metod: Düşük doz ve yüksek doz anakinra kullanan 42 hastanın 28 günlük mortalite oranları, yoğun bakım yatış gün sayısı, mekanik ventilasyon gün sayısı ve akut faz reaktanları karşılaştırıldı.

Bulgular: Gruplar arasında yaşayan ve ölen hasta sayıları benzerdi. Lökosit ve Hemoglobin dışındaki değerler, hem iki grup arasında hem her iki grup içinde başlangıç ve yedinci gün arasındaki değişim değerlendirildiğinde benzer bulunmuştur.

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızda yüksek doz ve düşük doz anakinra kullanan hastalar karşılaştırılmış her iki tedavi yöntemi ile benzer mortalite oranları görülmüş akut faz reaktanlarında değişimler hemoglobin ve lökosit dışında her iki grupta da benzer bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: *COVID-19, anakinra, CRP, D-Dimer, makrofaj aktivasyon sendromu*

Comparison of the Effects of Low-Dose and High-Dose Anakinra Treatment on Mortality in COVID-19 Patients

ABSTRACT

Objectives: It is well-established that the regulation of inflammation plays a crucial role in protecting against severe complications of COVID-19, with the IL-1/IL-6 pathways having a central role. Anakinra, a recombinant IL-1 receptor antagonist, has been utilized in the treatment of COVID-19 patients. Our study aims to retrospectively evaluate patients receiving low-dose and high-dose anakinra.

The primary objective of our study is to compare the 28-day mortality rates between the two groups. Secondary objectives include assessing the impact on intensive care unit (ICU) length of stay, duration of mechanical ventilation, and acute-phase reactants (such as C-reactive protein, D-Dimer, Ferritin, fibrinogen, AST, LDH, lymphocytes).

Methods: The 28-day mortality rates, ICU length of stay, duration of mechanical ventilation, and acute-phase reactants were compared between 42 patients receiving low-dose and high-dose anakinra.

Results: The numbers of surviving and deceased patients were similar between the groups. With the exception of leukocyte and hemoglobin levels, the values of other parameters showed similar changes within and between both groups at baseline and on the seventh day.

Conclusions: In conclusion, our study observed comparable mortality rates and similar changes in acute-phase reactants, except for hemoglobin and leukocytes, between patients treated with high-dose and low-dose anakinra. Both treatment approaches showed similar efficacy in managing COVID-19 patients.

Keywords: *COVID-19, anakinra, CRP, D-Dimer, macrophage activation syndrome*

GİRİŞ

COVID -19 pandemisi tüm dünyayı etkisi altına almış, hastalığın patogenezi ve tedavisi üzerine bir çok araştırma yapılmıştır.

Sıklıkla solunum sistemini etkilemekte olup, tüm organ sistemlerinde tutulum olabilmekte, hastalığın ilerleyen aşamasında artmış inflamatuvar yanıt gelişen hastaların bir kısmında, sitokin fırtınası ya da makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ile uyumlu bir tablo gelişebilmektedir. İnflamatuvar yanıtın aşırı ve kontrolsüz olmasıyla ortaya çıkan bu durum ölümcül komplikasyonlara neden olabilmektedir. COVID-19 hastalarında makrofaj aktivasyon sendromunda gözlemlendiği gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin yükselmiş seviyeleri ve diğer laboratuvar göstergeleri (ferritin, C-reaktif protein (CRP), D-dimer artışı ve lenfopeni gibi) gözlemlenmiştir (Eloseily v.d., 2020).

Yapılan çalışmalarda sistemik inflamasyonun şiddeti, solunum yetmezliği ve mortalite arasında doğrudan bir ilişki olduğunu gösterilmektedir (Zhou F v.d., 2020). COVID-19 tedavisine anti-enflamatuvar ilaçların da eklenmesi hastalarının yönetiminde başarı sağlamaktadır (Bhattacharyya R v.d., 2020). Erken dönemde anti-enflamatuvar bir yaklaşımın akciğer hasarını ve mortaliteyi önlemek için önemli olabileceği belirtilmektedir (Henderson LA v.d., 2020).

Yaygın enflamasyonu önlemek, sitokinlerin tetiklediği bu sürecin önüne geçmek için interlökin antagonistleri tedavide yerini almıştır. Klinikçilerin ve özellikle romatologların deneyimine dayanarak, IL-1 inhibisyonu, sitokin yanıtının düzenlenmesinde kullanılmış, etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiştir (Quartier P v.d., 2011; Cavalli G & Dinarello CA., 2018; Monteagudo LA v.d., 2020). COVID-19'ün ciddi komplikasyonlarından korunmada da enflamasyon düzenlenmesinin önemli bir rol oynadığı, IL-1/IL-6 yolaklarının merkezi bir rol oynadığı bilinmektedir.

Yapılan çalışmalarda IL-1 ve IL-6 reseptör antagonistleri karşılaştırılmış ve sonuçlar benzer bulunmuştur (Langer-Gould A v.d., 2020).

Bir başka çalışmada ise yüksek doz anakinra (100 mg günde 4 kez) ile tocilizumab karşılaştırıldığında daha başarılı tedavi sonuçları, iyileştirilmiş P/F oranları, daha düşük ferritin, CRP değerleri bildirilmiştir (Iglesias-Julián E v.d., 2020).

Anakinra, rekombinant bir IL-1 reseptör antagonistidir ve COVID-19 hastalarının tedavisi için umut verici olmuştur (Navarro-Millán I v.d., 2020; Monteagudo LA v.d., 2020). Makrofaj aktivasyon sendromu bulguları gelişen hastalarda, anakinra

tedavisi güvenli bir seçenek olduğu gözlenmiştir. Kısa yarı ömrü (4-6 saat) ve ihtiyaca göre doz (2-10 mg/kg) ve uygulama yolunu (deri altı ya da intravenöz) ayarlama avantajları güvenli bir tedavi olanağı sunmaktadır. Hastanın klinik bulgularının şiddetine göre günde bir ile dört kez 100 mg veya 200 mg subkutan veya intravenöz kullanılabilir. Yanıt alınan hastalarda günlük doz tedricen düşürülebilir ve ihtiyaca göre gereken dozda kullanımı sürdürülebilir.

Literatürde COVID-19 tedavisinde anakinra kullanılmış ve önerilmiştir. Ancak hangi dozda kullanımın daha uygun olacağı ile ilgili çalışma nadirdir. Çalışmamızda düşük doz ve yüksek doz anakinra kullanan hastaları retrospektif olarak değerlendirdik. Çalışmanın primer amacı gruplar arasında 28 günlük mortalite oranlarını karşılaştırmaktır, sekonder amaçlarımız ise yoğun bakım yatış gün sayısı, mekanik ventilasyon gün sayısı ve akut faz reaktanları (C-reaktif protein, D-Dimer, Ferritin, fibrinojen, AST, LDH, lenfosit gibi) üzerine etkisi değerlendirmektir.

YÖNTEM:

Çalışmamız Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma hastanesinde, hastanemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurul 19.07.2023 tarih, 111 sayılı onayı alınarak yapılmıştır. Çalışmamıza COVID- 19 hastalığı tanısı olan PCR (+), akut hipoksik solunum yetmezliği olan, 18 yaş üzeri, anakinra kullanan, kayıtlarına retrospektif olarak ulaşılabilen hastalar dahil edilmiştir.

Kliniğimizde anakinra tedavisi uygulaması şu şekilde yapılmıştır;

PCR testinin pozitif olması, akut hipoksik solunum yetmezliği ($fiO_2 > 0,8$ iken $SO_2 < \%90$ ise veya 15L/dk rezervuar maske oksijen desteği veya yüksek akışlı nazal kanül ile $< \% 90$ oksijen kullanımı) olması ve akut faz reaktanları yüksek olması (C-reaktif protein ≥ 100 mg / L ve/veya Ferritin ≥ 900 ng / mL) ve/veya ≥ 4 anormal enflamatuvar belirtecin (C-reaktif protein > 70 mg / L, Ferritin > 700 ng / mL, D-dimer > 1000 ng / mL, Trigliseridler > 265 mg / dL, AST > 59 u / L, LDH > 300 IU / L , Lenfopeni < 800 hücre / uL , Nötrofil > 8000 hücre / uL) bulunması

Bakteriyel enfeksiyon olan, prokalsitonin (Pct) değeri yüksek olan (Pct $> 0,5$ ng/ml), immünsüpresif tedavi alan hastalarda anakinra tedavisi uygulanmamıştır. Karaciğer aminotransferaz enzimlerinde normal üst sınırın üç katının üzerinde artış olan, sekonder enfeksiyon gelişen (Pct takiplerinde, Pct $> 0,5$ ng/ml ise) anakinra tedavisi kesilmiştir. Kliniğimizde COVID-19 pandemisi sürecinde anakinra uygulama prosedürümüz bu şekilde idi.

Hastalara anakinra tedavisi yüksek doz (10 mg/kg anakinra 6 saatte bir, intravenöz infüzyon verilen hastalar) ve düşük doz (6 mg/kg anakinra 12 saatte bir iv infüzyon

şekilde verilen hastalar) olmak üzere iki şekilde uygulanmıştır; sırasıyla Grup Y ve Grup D olarak adlandırılmıştır). Üç gün bu şekilde tedavi edilen hastalar tekrar değerlendirilmiş, C-reaktif protein (CRP) değeri % 50 azalma veya ferritin >% 50 ve azalma ve solunum iyileşmesi (PaO₂: FiO₂ >150 mmHg ise) var ise doz azaltılmış, bu kriterler sağlanmamışsa aynı doz devam edilmiştir. Tedavi 7 gün uygulanmıştır. Anakinra uygulaması, 100 ml izotonik içine bir flakon eklenerek ve 1 saatte gidecek şekilde infüzyon halinde verilmiştir.

Çalışmanın primer amacı gruplar arasında 28 günlük mortalite oranlarını karşılaştırmaktır. Sekonder amaçlarımız ise yoğun bakım yatış gün sayısı, mekanik ventilasyon gün sayısı ve akut faz reaktanları (CRP, D-Dimer, Ferritin, fibrinojen, AST, LDH, lenfosit, nötrofil, trombosit, lökosit, hemoglobin gibi) üzerine etkisi değerlendirmektir. Hastalar anakinra uygulanması öncesi değerlendirilmiş ve sonrasında akut faz reaktanları takip edilmiştir. Çalışmamızda başlangıçtaki ve 7. gündeki akut faz reaktanları değerlendirilmiştir. Gruplar arasında ve grup içinde başlangıç seviyesine göre tedavi sonrasında değişim olup olmadığı karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel yöntem: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Simironov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR:

Çalışmaya dahil edilen 42 hastanın 17'si kadın (40.5%), 25'i erkekti (59.5%). Hastaların yaş ortalaması 64,1±12,8 idi.

Çalışmaya katılan hastaların yoğun bakım yatış gün sayısı 11,3±7,4 idi, mekanik ventilasyon kullanılan gün sayısı 7,1±7,2 idi. Çalışmaya katılan hastaların 10 tanesi (23,8 %) yaşamını kaybetti (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların Sağkalım Oranları, Yoğun Bakım Ve Mekanik Ventilator Gün Sayıları

	Min-Mak		Medyan	Ort±SS/n-%	
Yoğun Bakım Gün Sayısı	1.00	- 33.0	10.0	11.3	± 7.4
Mekanik Ventilasyon Gün Sayısı	0.00	- 31.0	5.0	7.1	± 7.2
Yaşam Durumu	Ölü			32	76.2%
	Yaşiyor			10	23.8%

Düşük doz grubu (Grup D) ve yüksek doz grubu (Grup Y) karşılaştırıldığında gruplar arasında cinsiyet dağılımı, yaş oranı ve yandaş hastalıklar dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Gruplara Göre Hastaların Demografik Verileri Ve Yandaş Hastalıkları

		Grup D		Grup Y		p
		Ort.±SS/n-%	Medyan	Ort.±SS/n-%	Medyan	
Cinsiyet	Kadın	7	33.3%	10	47.6%	0.346 X ²
	Erkek	14	66.7%	11	52.4%	
Yaş		64.6 ± 9.5	64.0	63.7 ± 15.7	67.0	0.960 m
Yandaş Hastalıklar						
Var		16	76.2%	18	85.7%	
Yok		5	23.8%	3	14.3%	
Hipertansiyon		12	57.1%	12	57.1%	
Diabetes Mellitus		8	38.1%	7	33.3%	
Koroner Arter Hastalığı		3	14.3%	3	14.3%	
Astım		1	4.8%	1	4.8%	
Kronik Böbrek Yetmezliği		1	4.8%	0	0.0%	
Serebrovasküler Olay		1	4.8%	1	4.8%	
Kanser		1	4.8%	2	9.6%	
Romatoid Artrit		2	4.8%	1	4.8%	
KOAHA		1	9.6%	1	4.8%	
Panik Atak		1	4.8%	1	4.8%	
Hipotroidi		1	4.8%	1	4.8%	
Benign Prostat Hipertrofisi		0	0.0%	1	4.8%	
Epilepsi		0	0.0%	1	4.8%	
Opere Tiroid		0	0.0%	1	4.8%	

X² Ki-kare test / m Mann-Whitney u test

Grup D ve Grup Y arasında yoğun bakım gün sayısı, mekanik ventilasyon gün sayısı benzer bulunmuştur (Tablo 3). Gruplar arasında yaşayan ve ölen hasta sayıları oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Gruplara Göre Hastaların Sağkalım Oranları, Yoğun Bakım Ve Mekanik Ventilatör Gün Sayıları

	Grup D		Grup Y		p	
	Ort.±SS/n-%	Medyan	Ort.±SS/n-%	Medyan		
Yoğun Bakım Gün Sayısı	9.1 ± 5.9	8.0	13.4 ± 8.3	13.0	0.066 m	
Mekanik Ventilasyon Gün Sayısı	5.3 ± 5.5	4.0	8.9 ± 8.3	7.0	0.188 m	
Yaşam Durumu	Yaşamıyor	18	85.7%	14	66.7%	0.147 X
	Yaşiyor	3	14.3%	7	33.3%	2

X² Ki-kare test / m Mann-Whitney u test

Tablo 4. Gruplara Göre Akut Faz Reaktanlarındaki Değişim

	Grup D		Grup Y		p
	Ort.±SS	Medyan	Ort.±SS	Medyan	
CRP					
Başlangıç	126 ± 68.6	114	132 ± 89.1	108	0.970 m
7.Gün	155 ± 136	104	105 ± 86.2	109	0.327 m
<i>Başlangıç-7.Gün Değişim</i>	29.9 ± 149	37.0	-27.2 ± 114	-10.0	0.333 m
<i>Grup İçi Değişim</i>	0.434	w	0.455	w	
Ferritin					
Başlangıç	1470 ± 1598	950	687 ± 348	610	0.066 m
7.Gün	4981 ± 15742	1347	4093 ± 8821	611	0.273 m
<i>Başlangıç-7.Gün Değişim</i>	3511 ± 15586	35.0	3211 ± 8692	-26.0	0.890 m
<i>Grup İçi Değişim</i>	0.375	w	0.681	w	
D-Dimer					
Başlangıç	3738 ± 9152	1650	1333 ± 679	1160	0.110 m
7.Gün	2133 ± 1347	1800	4030 ± 5563	1480	0.960 m
<i>Başlangıç-7.Gün Değişim</i>	-1605 ± 9564	330	2697 ± 5726	742	0.346 m
<i>Grup İçi Değişim</i>	0.351	w	0.073	w	
AST					
Başlangıç	40.9 ± 22.2	37.0	43.1 ± 27.8	31.0	0.980 m
7.Gün	82.5 ± 110	35.0	223 ± 594	56.0	0.513 m
<i>Başlangıç-7.Gün Değişim</i>	41.6 ± 107	2.0	180 ± 596	11.0	0.513 m

<i>Grup İçi Değişim</i>	0.273	w		0.085	w	
LDH						
Başlangıç	556 ± 200	494	573 ± 273	529	0.880	m
7.Gün	551 ± 207	535	874 ± 1028	538	0.782	m
<i>Başlangıç-7.Gün Değişim</i>	-4.5 ± 299	5.0	300 ± 1029	26.0	0.571	m
<i>Grup İçi Değişim</i>	0.945	w		0.526	w	
Fibrinojen						
Başlangıç	609 ± 154	600	712 ± 180	650	0.089	m
7.Gün	625 ± 228	604	572 ± 209	542	0.358	m
<i>Başlangıç-7.Gün Değişim</i>	15.9 ± 255	-3.0	-141 ± 224	-150	0.058	m
<i>Grup İçi Değişim</i>	0.768	w		0.018	w	
Hemoglobin						
Başlangıç	12.3 ± 1.6	12.7	12.4 ± 1.5	12.1	0.763	m
7.Gün	11.0 ± 2.0	11.7	10.9 ± 1.7	11.0	0.489	m
<i>Başlangıç-7.Gün Değişim</i>	-1.8 ± 2.9	-0.70	-1.5 ± 1.8	-1.4	0.772	m
<i>Grup İçi Değişim</i>	0.004	w		0.002	w	
Lenfosit						
Başlangıç	1136 ± 2520	440	707 ± 311	720	0.116	m
7.Gün	843 ± 566	660	937 ± 1116	500	0.615	m
<i>Başlangıç-7.Gün Değişim</i>	-294 ± 2355	100	230 ± 1068	-90.0	0.529	m
<i>Grup İçi Değişim</i>	0.266	w		0.768	w	
Nötrofil						
Başlangıç	4288 ± 3375	2279	5983 ± 4064	7100	0.333	m
7.Gün	3726 ± 3195	2406	4886 ± 4821	2544	0.870	m
<i>Başlangıç-7.Gün Değişim</i>	-562 ± 3486	122	-1097 ± 4134	-880	0.320	m
<i>Grup İçi Değişim</i>	0.903	w		0.140	w	
Trombosit						
Başlangıç	283 ± 118	253	259 ± 103	262	0.880	m
7.Gün	254 ± 155	228	242 ± 115	251	0.900	m
<i>Başlangıç-7.Gün Değişim</i>	-28.1 ± 145	-35.0	-17 ± 134	-20	0.782	m
<i>Grup İçi Değişim</i>	0.313	w		0.424	w	
Lökosit						
Başlangıç	15870 ± 8436	12950	12063 ± 3905	11530	0.187	m
7.Gün	19133 ± 13160	15110	17810 ± 11488	14130	0.792	m
<i>Başlangıç-7.Gün Değişim</i>	3264 ± 9681	3370	5748 ± 11108	3110	0.763	m
<i>Grup İçi Değişim</i>	0.106	w		0.025	w	

m Mann-Whitney u test / w Wilcoxon test

Grup D ve Grup Y arasında başlangıç, 7.gün Hemoglobin değerleri anlamlı farklılık göstermemiştir. Düşük doz grubunda 7.gün Hemoglobin değeri başlangıca göre anlamlı düşüş göstermiştir ($p < 0.05$). Yüksek doz grubunda 7.gün Hemoglobin değeri başlangıca göre anlamlı düşüş göstermiştir ($p < 0.05$). Grup D ve Grup Y arasında 7.gün Hemoglobin değişim miktarı anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 4).

Grup D ve Grup Y arasında başlangıç, 7.gün Lökosit değerleri anlamlı farklılık göstermemiştir. Düşük doz grubunda 7.gün Lökosit değeri başlangıca göre anlamlı değişim göstermemiştir. Yüksek doz grubunda 7.gün Lökosit değeri başlangıca göre anlamlı artış göstermiştir ($p < 0.05$). Grup D ve Grup Y arasında 7.gün Lökosit değişim miktarı anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 4).

Lökosit ve Hb dışındaki değerler, hem iki grup arasında hem her iki grup içinde başlangıç ve 7. gün arasındaki değişim değerlendirildiğinde benzer bulunmuştur.

TARTIŞMA

COVID-19 hastalarında anakinra kullanımı birçok çalışmada önerilmiştir. Ancak klanım dozu ile ilgili yeterli literatür bulunmamaktadır. Yüksek doz ve düşük doz anakinra kullanan hastalar karşılaştırdığımız çalışmamızda her iki tedavi yöntemi ile benzer mortalite oranları görülmüş akut faz reaktanlarında değişimler hemoglobin ve lökosit dışında her iki grupta da benzer bulunmuştur.

Yapılan bir çalışmada 63 anakinra kullanan hasta değerlendirilmiş, günde 3 kez 100 mg kullanılan anakinra tedavisi başarılı bulunmuş ve önerilmiştir (Pontali E v.d., 2021). 69 şiddetli COVID-19 hastası üzerinde anakinra kullanan ve kullanmayan hastalar karşılaştırılmış, anakinra kullanan hastalarda daha az mortalite, daha az mekanik ventilasyon ihtiyacı görülmüştür (Balkhair A, v.d., 2021).

Anakinra kullanan 8 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastalarının vazopressör ihtiyacının daha az olduğu görülmüş, solunum fonksiyonları belirgin şekilde iyileşmiştir. Üç hasta hayatını kaybetmesine rağmen, mortalitenin daha düşük olduğu ve COVID-19 hastalarının tedavisinde anakinra kullanımının faydalı olabileceği bildirilmiştir (Dimopoulos G. v.d., 2020).

Yapılan bir başka çalışmada, anakinra kullanan beş hastada, sistemik inflamasyonun hızla azaldığı ve solunum parametrelerinde iyileşme gözlemlendiği, oksijen desteği gereksiniminin azaldığı ve taburcu öncesi çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde belirgin düzelme olduğu belirtilmiştir. Tüm hastaların anakinra başlangıcından 6 ile 13 gün sonra taburcu edildiği, sekonder enfeksiyonlar veya diğer olumsuz olaylar gözlemlenmediği bildirilmiştir (Pontali E v.d., 2020).

Bir başka çalışmada akut hipoksemik solunum yetmezliği başlangıcından sonraki ilk 36 saat içinde anakinra tedavisine başlanan hastaların yedisinde mekanik ventilasyona ihtiyaç duyulmamış, tüm hastalar evlerine taburcu edilmiştir. Akut hipoksemik solunum yetmezliği başlangıcından 4 gün sonra anakinra başlanan dört hastada mekanik ventilasyon gerekmiştir. Bunlardan 3 hasta ekstübe edilebilmiş, 1 hasta hayatını kaybetmiştir. Kriterleri karşılayan ancak anakinra almayan 3 hastaya da mekanik ventilasyon gerekmiş, iki hasta ekstübe edilmiş, bir hasta mekanik ventilasyon desteği devam etmiştir. Yazarlar anakinra tedavisinin erken başlanmasını önermişlerdir (Navarro-Millán I v.d., 2020).

Yapılan bir başka çalışmada yüksek doz anakinra başlanan 59 hasta ile 57 kontrol grubu hastası retrospektif olarak karşılaştırılmış, hafif ve orta şiddette COVID-19 hastalarında sonuçları iyileştirmedeği bildirilmiştir (CORIMUNO-19 Collaborative group, 2021).

Bizim çalışmamızda düşük doz ve yüksek doz anakinra kullanan hastalar karşılaştırılmış, 28 günlük mortalite oranları benzer bulunmuştur.

Bizim çalışmamızdan farklı olarak Cavalli ve ark. (Cavalli G et al., 2020) yaptıkları çalışmada 29 COVID-19 hastasını retrospektif olarak analiz etmişler. Yüksek doz anakinra (günde iki kez intravenöz olarak 5 mg/kg) alan hastalarda sağkalım %90, düşük doz anakinra alan grupta (günde iki kez subkutan olarak 100 mg) ise sağkalımın %56 olduğunu belirtmişler, yüksek doz anakinra alan grupta daha yüksek sağkalım olduğunu bildirmişlerdir.

Bir başka çalışmada yoğun bakıma kabul edilen ve ventilatör desteği gerektiren ciddi COVID-19 enfeksiyonu olan dört hastanın tümünde, hiperferritinemi, artan oksijen gereksinimleri ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlar ile kötüleşme görülmüştür. Anakinra başlandıktan sonra, hastalarda ventilasyon desteğinde ve inotropik destekte azalma ile klinik olarak ve inflamatuvar belirteçlerde hızlı iyileşme görülmüştür (Clark K.E.N v.d., 2020).

Ciddi solunum yetmezliği ve sistemik inflamasyon ile başvuran COVID-19 ile ilişkili pnömoniye sahip 22 hastanın retrospektif değerlendirildiği bir çalışmada, tek başına standart bakım tedavisi alan 10 hasta ile intravenöz anakinra ile kombine edilerek tedavi edilen 12 hasta karşılaştırılmış. Anakinra ile tedavi edilen tüm hastaların klinik olarak iyileştiği, oksijen gereksinimlerinde azalma olduğu, invaziv mekanik ventilasyon olmadan geçen gün sayısını arttığı, 3. günde ateş ve CRP değerlerinde azalma görüldüğü bildirilmiştir (Cauchois R.v.d.,2020).

Guan ve ark. (Guan WJ v.d., 2020) yaptıkları çalışmada D-dimer, ferritin, CRP ve Pct gibi belirteçlerin anakinra tedavisi ile azaldığını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise düşük ve yüksek doz anakinra başlanan hastalarda CRP, ferritin, D-Dimer, fibrinojen, hemoglobin, lenfosit, lökosit, nötrofil, trombosit, AST, LDH değerleri karşılaştırılmış ve her iki grup benzer bulunmuştur. Ayrıca hastalarda anakinra başlamadan önce ve başladıktan bir hafta sonraki değişimlere bakılmış, hemoglobin ve lökosit dışında anakinra tedavisinden bir hafta sonrasındaki değerlerde anlamlı değişim görülmemiştir.

Çalışmanın limitasyonu çalışma retrospektif ve az sayıda hasta üzerinde yapılmıştır ancak COVID-19 pandemisi süreci değerlendirildiğinde çalışmanın sonuçlarının literatüre katkı sağlayacak olduğunu düşünmekteyiz.

Anakinra ile hastalar başarı ile tedavi edilmiş mortalite oranları literatüre göre daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızda yüksek doz ve düşük doz anakinra kullanan hastalar karşılaştırılmış, akut faz reaktanlarında değişimler hemoglobin ve lökosit dışında her iki grupta da benzer bulunmuştur. Sonuç olarak her iki tedavi yöntemi ile de benzer mortalite oranları görülmüş, yüksek doz ve düşük doz kullanımının tedavide birbirine üstünlüğü görülmemiştir.

Etik kurul: Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma hastanesinde, Klinik Araştırmalar Etik Kurul'unun 19.07.2023 tarih, 111 sayılı onayı alınarak yapılmıştır.

Çıkar çatışması yoktur.

Yazar katkısı:

Fikir/kavram: DGM

Tasarım: DGM, ÜAT

Denetleme/danışmanlık: ÜAT

Veri toplama ve/veya işleme: SGM, SŞ, ZÇ, OÇ

Analiz ve/veya yorum: DGM, ÜAT, VD

Kaynak taraması: DGM, OÇ, SŞ, ZÇ, VD

Makalenin yazımı: DGM, ÜAT

Eleştirel inceleme: DGM, ÜAT

KAYNAKLAR

Balkhair A, Al-Zakwani I, Al Busaidi M, et. al.(2021). Anakinra in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia requiring oxygen therapy: Results of a prospective, open-label, interventional study. *Int J Infect Dis*, 103:288-296. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.149.

Bhattacharyya R, Iyer P, Phua GC, Lee JH. (2020). The Interplay Between Coagulation and Inflammation Pathways in COVID-19-Associated Respiratory Failure: A Narrative Review. *Pulm Ther*, 6(2),215-231. doi: 10.1007/s41030-020-00126-5.

Cauchois R, Koubi M, Delarbre D, et. al.(2020). Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 11;117(32), 18951-18953. doi: 10.1073/pnas.2009017117.

Cavalli G, Dinarello CA. (2018). Anakinra Therapy for Non-cancer Inflammatory Diseases. *Frontiers in pharmacology*, 9,1157.

Cavalli, G., De Luca, G., Campochiaro, C., et al. (2020). Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyper-inflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30127-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30127-2).

Clark, K. E. N., Collas, O., Lachmann, H., Singh, A., Buckley, J., & Bhagani, S. (2020). Safety of intravenous anakinra in COVID-19 with evidence of hyperinflammation, a case series. *Rheumatology advances in practice*, 4(2), rkaa040.

CORIMUNO-19 Collaborative group (2021). Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *The Lancet. Respiratory medicine*, 9(3), 295–304.

Dimopoulos, G., de Mast, Q., Markou, N., et. a. (2020). Favorable Anakinra Responses in Severe Covid-19 Patients with Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Cell host & microbe*, 28(1), 117–123.e1.

Eloseily EM, Weiser P, Crayne CB, et al. (2020). Benefit of Anakinra in Treating Pediatric Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Arthritis & Rheumatology*, 72(2), 326-334

Guan, W.J., Ni, Z.Y., Hu, Y., Liang, W.H., Ou, C.Q., He, J.X., Liu, L., Shan, H., Lei, C.L., Hui, D.S.C., et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19 (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med*, 382, 1708–1720.

Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, et al. (2020). On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19 [published online ahead of print April 15, 2020, *Arthritis Rheumatol*, <https://doi.org/10.1002/art.41285>.

Iglesias-Julián E, López-Veloso M, de-la-Torre-Ferrera N, et al. (2020). High dose subcutaneous Anakinra to treat acute respiratory distress syndrome secondary to cytokine storm syndrome among severely ill COVID-19 patients. *J Autoimmun*, 115:102537.

Langer-Gould A, Smith JB, Gonzales EG, Castillo RD, Figueroa JG, Ramanathan A, Li BH, Gould MK. (2020). Early identification of COVID-19 cytokine storm and treatment with anakinra or tocilizumab. *Int J Infect Dis*, 99:291-297. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.081.

Monteagudo, L. A., Boothby, A., & Gertner, E. (2020). Continuous Intravenous Anakinra Infusion to Calm the Cytokine Storm in Macrophage Activation Syndrome. *ACR open rheumatology*, 2(5), 276–282.

Navarro-Millán I, Sattui SE, Lakhanpal A, Zisa D, Siegel CH, Crow MK. (2020) Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series. *Arthritis Rheumatol*, 72(12):1990-1997. doi: 10.1002/art.41422.

Pontali E, Volpi S, Antonucci G, et. al. (2020). Safety and efficacy of early high-dose IV anakinra in severe COVID-19 lung disease. *J Allergy Clin Immunol*, 146(1):213-215. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.002.

Pontali E, Volpi S, Signori A, et. al. (2021). Efficacy of early anti-inflammatory treatment with high doses of intravenous anakinra with or without glucocorticoids in patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Allergy Clin Immunol*, 147(4):1217-1225. doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.024.

Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, et al. (2011). A multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis*, 70(5), 747-754

Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. (2020) .Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*,395,1054-62.