

### SİTOKİN FIRTINASINA YONELİK TEDAVİ

**Öneri:** Anti sitokin tedavilerinin COVID-19 hastalarında kullanımına dair net kanıtlar olmamakla birlikte muhtemel yan etkileri nedeniyle rutin kullanımları konusunda önerimiz bulunmamaktadır.

#### Açıklama:

Ciddi enfeksiyonların seyrinde **sitokin fırtınası** ile karakterize **sekonder hemofagositik lenfohistiyoitozis (HLH)** görülebilmektedir. Klinik ve laboratuvar belirti ve bulguları arasında dirençli ateş, CRP gibi akut faz reaktanlarında ciddi yükseklik, hepatosplenomegali, sitopeniler, hipertrigliseridemi, hipofibrinojenemi, AST yüksekliği, ferritin yüksekliği, kemik iliği aspirasyon veya biyopsisinde hemofagositoz, immünsüpresyon varlığı yer almaktadır. Oldukça ağır ve nadir olan bu durum kritik hastaların yaklaşık %5’inde görülmekte olup bu hastaların yoğun bakım ünitelerinde yakın izlenmeleri ve tedavilerinin sürdürülmesi gerekmektedir. COVID-19 hastalığı da teorik olarak bu duruma neden olabilir ancak literatürde sıklığı ve kesin tedavisi ile ilgili yüksek kanıt düzeyi olan veriler bulunmamaktadır. COVID-19 hastalarının %5-10’u kritik tabloda olabileceğinden ve bunlar arasında da en fazla %5-10’unda sitokin fırtınası sendromu gelişebileceğinden hastaların yaklaşık %1’inde HLH tedavileri gündeme gelebilir. Bu klinik tablo için geliştirilmiş tanı algoritma ve kriterleri aşağıda sunulmaktadır (Tablo 1 ve 2).

<b>Tablo 1. HLH tanısı için H skoru</b>	
<b>Değişken</b>	<b>Skor</b>
<b>Vücut ısısı (°C)</b>	
<38,4	0
38,4-39,4	33
>39,4	49
<b>Organomegali</b>	
Hepatomegali veya splenomegali	23
Hepatomegali ve splenomegali	38
<b>Sitopeni (Hemoglobin &lt;9,2 g/dl; Lökosit &lt;5.000/mm<sup>3</sup>, Trombosit &lt;110.000/mm<sup>3</sup>)</b>	
1 seri	0
2 seri	24
3 seri	34
<b>Trigliserid (mg/dl)</b>	
<133	0
133-354	44
>354	64
<b>Fibrinojen (mg/dl)</b>	



# TÜRK DAHİLİ VE CERRAHİ BİLİMLER YOĞUN BAKIM DERNEĞİ

## COVID-19 HASTALIĞI TAKİP ÖNERİLERİ

>250	0
<250	30
<b>Ferritin (mcg/l)</b>	
<2.000	0
2.000-6.000	35
>6.000	50
<b>AST (IU/l)</b>	
<30	0
>30	19
<b>Kemik iliğinde hemofagositoz (zorunlu değil)</b>	
Hayır	0
Evet	35
<b>İmmünsüpresyon (HIV, kronik steroid ve diğer immünsüpresif kullanımı ...)</b>	
Hayır	0
Evet	18
<b>Tanı için geliştirilmiş H skorunun &gt;169 olmasının yüksek tanısal değeri vardır.</b>	

**Tablo 2. Histiyosit Derneği HLH Tanı Kriterleri**

Aşağıdakilerden en az 5'inin bulunması :

1. Ateş >38,5
2. Periferik kan tablosunda en az 2 sitopeninin olması (Hemoglobin <9 g/dl, Nötrofil <1.000/mm<sup>3</sup>, Trombosit <100.000/mm<sup>3</sup>)
3. Splenomegali
4. Açlık trigliserid ≥265 mg/dL ve/veya fibrinojen <150 mg/dL
5. Ferritin ≥500 mcg/l
6. Düşük NK aktivitesi (laboratuvar referansına göre)
7. Artmış çözünebilir IL-2 reseptör aktivitesi (erişkin değerine göre)
8. Kemik iliğinde veya diğer dokularda hemofagositoz bulunması

Bu hastalarda kortikosteroid, IVIG, Tocilizumab, Anakinra, JAK inhibitörleri ve hatta kemoterapötikler kullanılabilir. COVID-19 viral pnömonisinde kortikosteroidler önerilmemekte, sadece dirençli şok ve ARDS'de Avrupa Yoğun Bakım Derneği'nin kılavuzunda belirtildiği şekilde uygulanması önerilmektedir. Sepsis zaten bir immünsüpresif hastalık olduğundan yüksek doz kortikosteroidler önerilmemektedir. IVIG göreceli güvenli bir ilaçtır. Hekimin uygun gördüğü seçili hastalarda Ig düzey takibi ile 2g/kg/gün toplam 2 gün verilebileceği bildirilmiştir. IgA eksikliğinde kullanılmamalıdır. Yüklenme ve hiponatremiye dikkat edilmelidir.



# TÜRK DAHİLİ VE CERRAHİ BİLİMLER YOĞUN BAKIM DERNEĞİ

## COVID-19 HASTALIĞI TAKİP ÖNERİLERİ

**Tocilizumab**ın COVID-19 ilişkili HLH’da olumlu etkisinin olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle **ARDS ve sepsis nedeni ile yoğun bakım ünitesine yatan ağır hastalarda klinik bulgular yanında H skoru >169, ferritin veya IL-6 düzeyi yüksek ise 400 mg IV uygulanabileceğini bildiren kaynaklar mevcuttur. Ancak bu ilacın kendisinin de ARDS’ye neden olabileceği bildirilmektedir. Bu nedenle yaygın ya da rutin kullanımının yani sadece pnömoni gibi durumlarda kullanımının sakıncalı olabileceği göz ardı edilmemelidir.** Gebelik, nötropeni (<500/mm<sup>3</sup>), aktif tüberküloz, aktif hepatit B veya C, allerji, hipersensitivite varlığında kullanılmamalı, karaciğer fonksiyonları ve trombosit sayısı izlenmeli, divertikülit öyküsü olan hastalar gastrointestinal perforasyon açısından yakın izlenmelidir.

### **Kaynaklar:**

- 1-Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;28;395(10229):1033-1034.
- 2-Debaugnies F, Mahadeb B, Ferster A, et al. Performances of the H-Score for Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult and Pediatric Patients. *Am J Clin Pathol*. 2016;145(6):862–870.
- 3-Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(9):2613–2620.
- 4-Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):124-131.