

Covid-19 Hastalarının Yoğun Bakım Ünitesinde Yönetimi

Management of Covid-19 Patients In Intensive Care Unit

Kazım Rollas[®], Nimet şenoğlu[®]

Derleme
Review

öz

2019'un sonunda, Çin'in Wuhan kentinde bilinmeyen ciddi pnömonisi olan bir grup hasta bildirildi. şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü enfeksiyonu Koronavirüs 19 hastalığı (COVID-19) olarak tanımladı. Son zamanlarda dünya genelinde artan sayıda vaka bildirilmiştir ve 10.000.000'dan fazla insanın Koronavirüs 19 ile enfekte olduğu doğrudanmıştır. Covid-19 enfeksiyonu, asemptomatikten şiddetli akut solunum distressine kadar çok çeşitli klinik semptom ile karakterizedir. COVID-19 hastalarının %5-10'unda ciddi ARDS gelişir. Bu hastalık solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal, merkezi sinir ve böbrek sistemlerini ciddi şekilde etkileyebileceğinden, yoğun bakım ünitesi yönetimi esastır. Salgın hasta bakımı için multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Yoğun bakımcular ve yoğun bakım üniteleri en ağır vakaların tedavisinde çok önemli bir yer tutar. Bu durum, mevcut YBÜ yataklarının doygunluğuna yol açar ve sağlık hizmetleri sistemleri ve sağlayıcıları üzerinde ciddi bir yük oluşturur. Bu makale, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) COVID-19 hastalarını yöneten yoğun bakım doktorlarını desteklemek için öneriler sunmaktadır. Covid-19 hastalarının yoğun bakımda tedavisi için klinik pratik üzerinden önerilerle literatürü özetledik.

Anahtar kelimeler: Covid-19, yoğun bakım, ARDS

ABSTRACT

At the end of 2019, a cluster of patients with severe pneumonia of unknown origin were reported from Wuhan City of China. In February 2020, The World Health Organization identified the infection as Coronavirus 19 disease (COVID-19). Recently there are an increasing number of cases reported throughout the World and more than 10.000.000 people have been confirmed as infected with Coronavirus 19. The Covid-19 infection is characterized by a large variability of clinical symptoms, from asymptomatic to severe acute respiratory distress syndrome. In 5-10% of patients with COVID-19 severe ARDS develops. As this disease can severely effect the respiratory, cardiovascular, gastrointestinal, central nervous and renal systems, the intensive care unit management is essential. Pandemic requires a multidisciplinary approach for patient care. The intensivists and intensive care units are very important to manage the most severe cases. This led to the saturation of existing ICU beds and creates a serious burden on healthcare systems and providers. This article provides recommendations to support intensive care physicians who manage patients with COVID-19 infection in the intensive care unit (ICU). We have summarized the literature and recommendations on clinical practice for the treatment of Covid-19 patients in intensive care units.

Keywords: Covid-19, Intensive care unit, ARDS

Coronavirus Disease-19 (COVID-19) hastalığı 2019 Aralık ayında ilk kez Çin'in Wuhan eyaletinde tanımlandığından bu yana ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiş ve ekonomik, sosyolojik ve psikolojik yönleriyle küresel kriz oluşturmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu salgını 31 Ocak 2020'de "uluslararası endişe veren halk sağlığı acil durumu" olarak ilan etmiştir. 1 Temmuz 2020 tarihi itibarıyla resmi olarak kayıt altına alınmış 10 milyon-

dan fazla vaka ve 275.000 üzerinde mortalite bildirilmiştir. Bu hastalığın en korkulan yönü ileri derecede bulaştırıcı olması kadar hastaların %20 gibi bir oranında ciddi pulmoner enfeksiyona yol açması, diğer taraftan bu hastaların da yaklaşık %5-10'unda yoğun bakım ve solunum desteğı gerektirmesidir⁽¹⁾. Dolayısıyla ülkelerdeki mortaliteyi belirleyen birinci ve önemli bir faktör; sağlık sistemi ve özellikle de sınırlı sayıdaki yoğun bakım

Alındığı tarih: 11.05.2020
Kabul tarihi: 17.05.2020
Online Yayın tarihi: 10.07.2020

Nimet şenoğlu

SBÜ İzmir Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Anesteziyoloji Yoğun Bakım,
İzmir - Türkiye

✉ nimetsenoglu@hotmail.com
ORCID: 0000-0001-9932-9401

K. Rollas

ORCID: 0000-0003-2637-2219
SBÜ İzmir Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Anesteziyoloji Yoğun Bakım,
İzmir, Türkiye

Cite as: Rollas K, şenoğlu N. Covid-19 Hastalarının yoğun bakım ünitesinde yönetimi. Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi. 2020;30(Ek sayı):142-55.



© Telif hakkı T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğit. ve Araşt. Hastanesi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Association of Publication of the T.C. Ministry of Health İzmir Tepecik Education and Research Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.

Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

yatak sayıları ile kaynakların talebi karşılayabilmesidir. Bu süreçte sağlık uygulayıcıları bir yandan artan talebe yanıt vermek için yüksek düzeyde çaba harcarken diğer yandan her gün klinik ve deneysel çalışmalar ile bilimsel literatürleri takip etmekte ve dünyanın dört bir yanından salgın ile ilgili klinisyenlerin deneyimlerinden yararlanmaktadır. Mart ayı ortalarında ülkemizde ilk vakaların görülmesiyle birlikte yoğun bakımımıza yatan COVID 19 pnömoni hastaları, bu hastalarda yoğun bakım yönetimi deneyimi sağlamıştır. Bu konuda deneyimlerimizi literatür desteği ile birleştirerek hazırladığımız bu derleme yazısı, yoğun bakımda hasta takip eden klinisyenlere yönelik olarak temel başlıklar üzerinden kaleme alınmıştır. İlaç tedavileri ve sitokin fırtınasının tedavisi gibi başlıklar diğer bölümlerde ayrıntılı ele alınacağından bu konular ayrıntılandırılmamıştır.

Hastalık Şiddeti ve Yoğun Bakıma Yatış Endikasyonları

COVID-19 hastalığında ciddi pnömonisi olan hastalar yoğun bakıma alınarak takip edilir. İleri yaş ile birlikte hipertansiyon, diyabet, kalp hastalıkları başta olmak üzere komorbiditesi olanlarda hastalık şiddeti artmaktadır (Tablo 1) ⁽²⁾.

Hastalığın şiddetli formları:

- Ağır pnömoni,
- Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS),
- Sepsis, septik şok,
- Miyokardit, aritmi, kardiyojenik şok veya
- Çoklu organ yetmezliği tabloları, şeklinde ortaya çıkabilir.

Hastalarda ağır pnömoniyeye bağlı olarak akut hipoksemik solunum yetmezliği gelişmektedir. Hiperkapnik solunum yetmezliği ise daha az sıklıkla ve hastalığın ilerleyen dönemlerinde, yoğun mukus tıkaçlarına bağlı ya da eşlik eden obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda görülebilmektedir.

Ağır pnömoni: Bu grup hastalar ateş, dispne, öksü-

rük gibi semptomların eşlik ettiği radyolojik ve laboratuvar bulguları ile karşımıza çıkmaktadır.

Tablo 1. Yüksek riskli hasta grupları.

Ciddi Covid-19 için Risk Faktörleri		
Epidemiyolojik	Vital Parametreler	Laboratuvar Parametreler
Yaş (55)	Solunum sayısı >24	D Dimer>1000 ng/ml, PT artışı
Eşlik eden pulmoner hastalık	Kalp Hızı >125/dk.	CPK normal düzeylerin 2 katı
Kronik Böbrek Yetmezliği	Oda havasında spO ₂ <%93	CRP>100
HbA1C>% 7 olan diyabet hastası	PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg	LDH>245U/L
Hipertansiyon		Troponin artışı
Kardiyovasküler Hastalık		Absolut lenfosit sayısı <0.8
Obezite (BMI>30 kg/m ²)		
İmmünsupresyon, tansplantasyon öyküsü		Nötrofil:Lenfosit>3
Kanser		Ferritin>300 µg/L
HIV hastaları (Viremi veya CD4 <200)		AST artışı

Solunum sayısı >30 soluk/dk.'yı bulan takipne, yardımcı solunum kasları kullanımı, torakoabdominal solunum gibi solunum sıkıntısı bulguları olan ve oda havasında oksijen satürasyonu (SpO₂) <%90 veya PaO₂/FiO₂ oranı <300 olan hastalardır. Komorbiditesi olanlarda COVID-19 pnömonisi ağır seyretmekle birlikte, bu hastalarda dekompanse kalp yetmezliği, kronik akciğer hastalığı alevlenmeleri de tabloya eşlik edebilir ⁽³⁾.

ARDS: Ciddi pnömonisi olan hastalarda karşımıza çıkabilen ve oldukça yüksek mortalite ile seyreden ARDS aşağıdaki kriterlere göre tanımlanır ⁽⁴⁾:

1. Son bir haftada ortaya çıkan veya kötüleşen solunum sıkıntısı
2. Radyolojik olarak volüm aşırı yükü, lobar veya akciğer kollapsı veya nodüller ile açıklanamayan bilateral opasiteler
3. Solunum yetmezliğinin tek başına kalp yetmezliği

veya sıvı aşırı yükü ile açıklanamaması

4. Hipoksemi

- i. Hafif ARDS: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$)
- ii. Orta ARDS: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ (PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$)
- iii. Ağır ARDS: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ (PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$)

Sepsis: Şüpheli veya kanıtlanmış bir enfeksiyona organ yetmezliği bulgularının eşlik ettiği sendromdur ⁽⁵⁾. Organ yetmezliği bulgularının belirlenmesi için Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skoru önerilir (Tablo 2). SOFA komponentleri; bilinç değişiklikleri, düşük oksijenizasyon, azalmış idrar çıkışı, kreatinin artışı, düşük kan basıncı, trombositopeni, hiperbilirübinemi olarak sıralanabilir. SOFA skorunda ≥ 2 artış olması ile birlikte şüpheli veya kanıtlanmış bir enfeksiyon sepsis olarak tanımlanır. Acil ve yataklı servislerde yatak başı değerlendirmede quickSOFA sepsis için uyarıcı olarak kullanılabilen basit bir skorlamadır. QuickSOFA kriterleri; bilinç bulanıklığı, solunum sayısının 22 ve üzerinde olması, sistolik kan basıncının 100'ün altında olmasıdır (her bir kriter 1 puan). QuickSOFA ≥ 2 ise sepsisten şüphelenilir.

Septik şok: Sepsis hastalarında, sıvı tedavisine dirençli hipotansiyon (sistolik kan basıncı $< 90 \text{ mmHg}$, olağan sistolik kan basıncında $> 40 \text{ mmHg}$ düşüş ya da ortalama arter basıncı $< 65 \text{ mmHg}$) nedeniyle vazopresör gereksinimi olması ve kan laktat düzeyinin 2 mmol/L üzerinde olmasıdır ⁽⁵⁾.

Ağır pnömoni, ARDS, sepsis yoğun bakımda COVID

19 için başlıca klinik formlar olmakla birlikte, aritmiler myokardit, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, trombositopeni, konfüzyon gibi çoklu organ yetmezlikleri de unutulmamalıdır.

Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) veya sekonder hemofagositik lenfositosis (HLH); romatolojik hastalıkların yanında ağır enfeksiyonların seyrinde gelişebilen IL 6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımı sonucu gelişebilen fulminan çoklu organ yetmezliğine ilerleyebilen hiperinflamatuvar bir sendromdur ^(6,7). Klinik ve laboratuvar 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 ⁽⁷⁾. Kritik hastaların yaklaşık %5'inde görülmekte olup, bu hastaların yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilmeleri gerekmektedir ⁽³⁾.

T.C. Sağlık Bakanlığının 14 Nisan tarihli COVID-19 rehberine göre ⁽³⁾, aşağıdaki durumlarda yoğun bakım yatışı düşünölmelidir:

- Dispne ve solunum güçlüğü
- Solunum sayısı $\geq 28/\text{dk}$.
- 5 litre/dk. ve üstünde nazal oksijen desteğine rağmen, oksijen satürasyonu $< 93\%$
- 5 litre/dk. ve üstünde nazal oksijen desteğine rağmen, parsiyel oksijen basıncı $< 60 \text{ mmHg}$
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$
- Klinik kötüleşme ile birlikte akciğer grafisi veya tomografide bilateral infiltrasyonlar veya multilober tutulum veya önceki görüntölemesine göre

Tablo 2. SOFA skoru.

	1	2	3	4
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg)	< 400	< 300	< 200	< 100
Hipotansiyon	OAB < 70	Dobutamin veya dopamin $\leq 5 \text{ mcg/kg/dk}$.	Dopamin > 5 veya noradrenalin $\leq 0.1 \text{ mcg/kg/dk}$.	Dopamin > 15 veya noradrenalin $> 0.1 \text{ mcg/kg/min}$
Kreatin (mg/dl) veya idrar çıkışı (ml/gün)	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9 veya < 500	> 5 veya < 200
Trombositopeni ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	< 150	< 100	< 50	< 20
Bilirubin (mg/dl)	1.2-1.9	2.0-5.9	6-12	> 12
GKS	13-14	10-12	6-9	< 6

OAB: ortalama arteriyel basıncı; GKS: Glaskow koma skoru *Vazoaktif ilaçlar en az 1 saat uygulanmış olmalıdır.

infiltrasyonlarında artış

- Hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg, olağan sistolik kan basıncından >40 mmHg düşüş, ortalama arter basıncı <65 mmHg) veya vazopresör gereksinimi
- Ciltte perfüzyon bozuklukları, laktat >4 mmol/L, SOFA skorunda ≥2 birim artış
- Kardiyak enzimlerde (Troponin) yükseklik veya aritmi
- MAS bulgularının gelişmesi ⁽³⁾

Monitörizasyon ve Laboratuvar Bulgular

Covid-19 başta solunum sistemi olmak üzere kardiyovasküler sistem, renal ve gastrointestinal sistem hatta santral sinir sistemini etkileyen multisistemik bir hastalıktır. Dolayısıyla bu hastaların yoğun bakım takipleri sırasında tüm sistemlerin yakın takibini gerektiren klinik ve laboratuvar monitörizasyon büyük önem taşımaktadır. Hastalığın şiddetine, sistemlerin tutulumuna, eşlik eden komorbiditelere ve tabiki kliniğin mevcut koşullarına göre monitörizasyon yöntemleri noninvazivden invaziv çok geniş bir perspektifte uygulanabilmektedir. Standart monitörizasyon parametreleri; noninvaziv veya invaziv arter basıncı, oksijen satürasyon, EKG, vücut sıcaklığı, idrar çıkışı takip edilmelidir. Bu standart monitörizasyon tekniklerine ilave olarak ciddi solunum yetmezliği olan mekanik ventilatördeki hastalarda end-tidal CO₂ ölçümü, sürekli vücut sıcaklığı takibi uygulanmalıdır. Hemodinamik yetmezliğin eklendiği ciddi pnömoni, sepsis, septik şok ya da kardiyak yetmelikle giden hastalarda en azından santral venöz kateterizasyon hatta invaziv ve noninvaziv yöntemlerle kardiyak debiyi ölçen dinamik parametrelerin takibi önem taşır. Sonuç olarak, bu hasta grubunda gerek vazopresör ve inotrop tedavi kararında gerekse sıvı yönetiminde bu yöntemler çok değerlidir. Ekokardiyografi ve akciğer ultrasonografisi de tedaviyi yönlendiren önemli klinik araçlardır.

COVID-19 enfeksiyonu için yaygın olarak kullanılan ve T.C. Sağlık Bakanlığının kılavuzunda önerilen hid-

roksiklorokin ile eşlik eden pnömoni durumunda tedaviye eklenen azitromisin QT mesafesini uzatmaktadır. Bu ilaçların Covid-19 yönetiminde aditif olumlu etkileri yanında istenmeyen taşaritmiler ve ani kardiyak arreste gidebilen bu durum nedeniyle hastalarda 12 derivasyon EKG ile düzeltilmiş QT mesafesi ölçülmesi ve takibi önemlidir.

Laboratuvar monitörizasyonda hastalarda günlük tam kan sayımı ile beyaz küre, lenfosit, nötrofil lenfosit oranı, platelet ve eritrosit miktarı klinik takipte önem taşır diğer yandan tüm bu parametreler prognoz için de önemli göstergeler olarak tanımlanmıştır.

Arteriyel kan gazı ölçümü; oksijenasyon, ventilasyon, asit baz durumu, kan laktat düzeyi ile dolayısıyla hastadaki solunum desteği yönetiminin uygun şekilde sağlanabilmesi ve doku perfüzyonu, sıvı, sepsis, septik şok yönetimi konularında da çok değerli parametreler içerir.

Prokalsitonin eklenen bakteriyel enfeksiyonun olabileceği ve antibiyotik seçiminin yönlendirilmesi konularında önemli bir parametredir. Bu yönleriyle PCT düzeyindeki artış durumunda hastalar olası bakteriyel enfeksiyon açısından sistemik olarak değerlendirilmeli ve ateş, beyaz küre, C-reaktif protein (CRP) yüksekliği gibi laboratuvar bulgular yanında klinik değişkenler ve risk faktörleri ile çok yönlü yaklaşım uygulanmalıdır.

Karaciğer enzimleri olan serum glutamik oxaloasetik transaminaz (SGOT, AST) ve serum glutamik pirüvik transaminaz (SGPT, ALT) en çok karaciğerde bulunan transaminazlardır ve ciddi Covid-19 olgularında AST düzeyindeki belirgin artışlar mortalite ile ilişkilendirilmiştir ⁽¹¹⁾. Bu nedenle ve yoğun bakım gereksinimi olan kritik hastaların çoklu organ etkilenmesi, ilaç yan etkileri gibi durumlar nedeniyle yakın takip gereklidir.

Böbrekler Coronavirüsün etkilediği ACE reseptörlerini içeren bir diğer organ olması yanında kritik hastalık ve şok süreçlerinde olası perfüzyon bozuklukları ile yakın

takip edilmesi gereken bir organ sistemidir. Hastalarda olası böbrek yetmezliği insidansı artmıştır.

Kardiyovasküler etkilenme açısından hastalarda EKG yanında troponin ve ProBNP takibi faydalı olabilir.

Bu hastalarda gelişebilen koagülopati ve vaskülit gibi süreçler ile sekonder HLH kliniğinin takibi açısından da koagülasyon parametreleri önemlidir. PT, APTT, Fibrinojen, D-dimer, ferritinin monitörizasyonu önerilmektedir.

Gerek altta yatan viral pnömoni ve ARDS seyrinin takibi, gerekse gelişebilecek atelektazi, pnömotoraks gibi komplikasyonların izlenebilmesi için bu hastalarda yatak başı akciğer görüntüleme günlük veya günasırı ve değişen klinik durumda önem taşımaktadır.

Pandemi sürecinde akciğer enfeksiyonu olan ve radyolojik olarak şüpheli tüm hastalar şüpheli kabul edilmelidir. Tanıda bronkoskopi bulaş riskini arttıracığından trakeal aspirasyon örnekleri, bronşial veya bronkoalveoler lavaja tercih edilmelidir. RT-PCR altın standart yöntemdir. Şüpheli hastalarda eğer hasta

entübe ise trakeal aspirasyon PCR gönderilmelidir. Üst hava yolundan alınan tek örnek ile COVID-19 dışlanamaz. Yineleyen örnekler entübe hastada trakeal aspirasyon ile alınmalıdır ⁽²⁾.

Akut Solunum Yetmezliği ve Akut Respiratuar Distres Sendromu Yönetimi

COVID-19 pnömonisi gelişen hastaların %14'ünün ağır solunum yetmezliği nedeni ile oksijen tedavisi, %5'nin ise MV gereksinimi olmaktadır ⁽¹¹⁾. Covid 19 hastaları için solunum destek tedavisi sırasında karar verilirken hastanın klinik görünümü, oksijen saturasyonu, tedavi uygulanması sırasında mevcut ortam ve koşullar, hastanın uygulanan tedaviye hemodinamik yanıtı gibi pek çok faktör değerlendirilmelidir. Şekil 1'de bu faktörler göz önünde bulundurularak seçilmesi gereken oksijen/solunum destek tedavi akış şeması izlenmektedir.

Solunum sayısı >30/dk. oda havasında oksijen satürasyonu <%93 olması ve kalp hızının >120/dk. olması solunum yetmezliğinin ilerlediğini, solunum iş yükündeki artışı göstermektedir ⁽⁸⁾. Bu hastalara oksijen

KLİNİK KÖTÜLEŞME

Düşük Akımlı Nazal Kanül	Rezervuarlı Yeniden Solumasız Oksijen Maskesi	Yüksek Akımlı Nazal Kanül	Noninvasif Ventilasyon	İnvasif Mekanik Ventilasyon	Pron Pozisyon	EKMO
<ul style="list-style-type: none"> •1-6 L/dk •üzerine cerrahi maske •% 24-40 FiO₂ 	<ul style="list-style-type: none"> •10-15 L/dk akım ile •% 60-100 FiO₂ sağlanabilir 	<ul style="list-style-type: none"> •Hastanın kliniğine, hedef oksijen saturasyonuna ve göre istenen düzeyde FiO₂ ayarlanabilir •Kötüleşme durumunda pron pozisyon sırasında da denenebilir •Üzerine cerrahi maske takılmalıdır •Mümkünse negatif basınçlı alanlarda hasta takip edilmelidir 	<ul style="list-style-type: none"> •Seçilmiş hasta popülasyonunda ve yüksek akımlı nazal kanül erişiminin kısıtlı olduğu durumlarda kullanılabilir •Mutlaka çift devre ventilatör ile uygulanmalı ve hem inspirasyon koluna hem de ekspirasyon koluna bakteri/virüs filtreleri takılmalıdır •Mümkünse negatif basınçlı izole odalarda takip edilmelidir. •Helmet (miğfer) tipi arayüzler tercih edilmektedir. 	<ul style="list-style-type: none"> •Yüksek FiO₂'de oksijen verme yöntemleri ile yeterli oksijenasyonu sağlanamayan durumlarda, •İleri dercede dispneik hastalarda, •Hipoksemiye hemodinamik yanıtların olması durumunda invaziv mekanik ventilasyona geçilir. •Mekanik ventilasyon uyumsuzluğu ve/veya dirençli hipoksemide sedasyon ve gereğinde nöromusküler bloker uygulanır 	<ul style="list-style-type: none"> •Özellikle yüksek FiO₂ ihtiyacı olan hastalar fayda görebilir •Akciğerlerde şantın arttığı durumlarda ventilasyon perfüzyon problemini iyileştirebilir •Bilinci açık hastalarda hasta ile korele uygulanması faydalı sonuçlar oluşturmaktadır •Entübe hastalarda p:f oranı <150 olduğunda 2-16 saat süre ile pron pozisyon denemesi önerilmektedir 	<ul style="list-style-type: none"> •Dirençli hipoksemi olan p:f < 100 hastalarda uygulanabilir •Hastanın komorbiditelerine göre fayda zarar dengesi gözden geçirilmelidir •Geç kalınan vakalarda sonuçlar olumsuzdur •Deneyimli merkezlerde uygulanması önerilmektedir

Şekil 1. Covid 19 tanılı hastalarda klinik duruma göre oksijen tedavi yöntemi akış şeması: Klinik kötüleşme ile birlikte alternatif solunum destek stratejileri izlenmektedir. Hastanın klinik gidişine, klinikteki ekipman durumuna ve ekip deneyimine göre yöntemler arasında geçişler sağlanır.

tedavisi, yüksek akış nazal oksijen noninvaziv mekanik ventilasyon veya invaziv mekanik ventilasyon uygulaması gerekebilmektedir.

COVID-19 pnömonisi nedeniyle ARDS gelişen hastaların klasik ARDS'den farklı olduğu ile ilgili veriler sunulmuş ve savunulmuştur. Bunun kanıtı olarak entübe olan hastaların kompiyans değerlerinin iyi olması ileri sürülmüştür.

Bu hastalarda izlenen hipoksemi 3 farklı mekanizma ile açıklanmıştır:

1. Pulmoner perfüzyonda disregülasyon,
2. Akciğer parankiminde mikrotrombüsler,
3. Non-kardiyojenik pulmoner ödem (ARDS benzeri) ^(12,13).

Gattinoni ve ark. Fenotip H ve L olmak üzere 2 fenotip tanımlamışlardır ^(12,13).

Tip L (Low):

- Düşük elastans (yüksek kompiyans),
- Düşük ventilasyon perfüzyon oranı
- Düşük akciğer ağırlığı
- Düşük oranda recruitablite (yenden açılabilme)

Tip H (High)

- Yüksek elastans
- Yüksek sağ-sol şant
- Yüksek akciğer ağırlığı
- Yüksek oranda recruitablite (yenden açılabilme)

Pulmoner perfüzyonda disregülasyon ve mikrotrombüslerle açıklanan Fenotip L hastalarının, kompiyanslarının yüksek, ventilasyon-perfüzyon oranları düşük olması ile birlikte pron pozisyon, yüksek PEEP'e yanıt vermedikleri savunulmuştur. Elastans yüksek ve kompiyans düşük olan Fenotip H'de ise pron pozisyon ve yüksek PEEP'in klasik ARDS'dekine benzer olumlu etkileri olabileceği savunulmuştur. Hastalığın ilerleyen safhalarında L fenotipinden H fenotipine geçiş olabileceği belirtilmiştir ^(12,13). Bu görüşe göre, yüksek kompiyansın saptandığı hastalarda akciğerler

ekspanse olabildiğinden ve artan PEEP yardımcı olmadığından, ana sorun perfüzyonla ilgilidir. Yüksek PEEP ve pron pozisyon, sönmüş akciğerlerin açılmasına yol açmaz, yalnızca pulmoner perfüzyonu etkiler. İleri düzeyde koagülopati gelişimi ile yaygın mikrotrombüs ve hatta makrotrombüsler başta akciğerler olmak üzere organ sistemlerini etkilemektedir. Sonuç olarak, hastalarda akciğer BT taramaları, solunum işine katılacak önemli alanların olmadığını ve %50 şantın mevcut olduğunu doğrulamaktadır. On beş cmH₂O ve ötesindeki PEEP seviyeleri sağ kalp doluşunu azaltıp ve sıvı alımı ve/veya norepinefrin gereksinimini artırabilir. PaO₂ seviyesi hedefi 60 mmHg civarındadır ve hastalara hafif sedasyon ve nöromusküler bloker uygulanmalıdır ^(12,13). Tüm bu özellikleriyle yoğun bakımlarda bugüne kadar tedavi ettiğimiz ARDS'den farklılık gösteren bu tabloyu Covid-19-ARDS (CARS) şeklinde tanımlamışlardır. Bu iki fenotipin zaman zaman üstüste bindiği ve hastalığın şiddeti, konağın yanıtı, hastalığın süresi, suboptimal tedavi gibi faktörlerle tablonun daha komplike hale gelerek H tipine dönebildiği savunulmuştur.

Düşük ve Yüksek Akışlı Oksijen Tedavisi

Hipoksemi ile giden bu tabloda yoğun bakım takip ve tedavisinin ilk basamağında oksijen tedavisi yer almaktadır. Hastalarda hedef oksijen saturasyonu %90-94 iken, KOAH hastalarında bu değer %88-92 arasındadır. Oda havasında oksijen saturasyonu %90'ın altındaysa oksijen tedavisi başlanmalı, >%90, <%95 aralığında olacak sağlanacak şekilde arttırılmalıdır. Gebe hastada hedef %92'nin üzerinde olması önerilmektedir. Oksijen tedavisine yanıt alınıp alınmaması ve solunum iş yükünün azalıp azalmaması hastaların yönetimi ve bir üst basamak tedavi kararı açısından bilgiler verir.

Aşağıdaki oksijen destek sistemlerini uygularken aerolizasyon ve ortam kirlenmesini azaltmak için bu arayüzlerin üzerinden hastaya cerrahi maske takılmalıdır.

- Nazal kanül 6 lt/dk. ile yaklaşık %44'e denk gelen

FiO₂ sunulur. Bunun ile yeterli oksijenizasyon sağlanamıyorsa basit maskeyle oksijen ikinci seğenektir.

- Basit maskeyle oksijen desteği sağlanırken akım 5 lt/dk. üzerinde olmalıdır. Basit maske ile 8 ila 10 lt/dk. ile yaklaşık %60'a denk gelen FiO₂ sunulur. Bunun ile oksijenizasyon sağlanamıyorsa, geri solumasız rezervuarlı maske diğer seğenektir.
- Geri solumasız maske ile oksijen akımı 10-15 lt/dk. ayarlanmalıdır. Rezervuar kısmı şiştiğinde %80-100'e denk gelen FiO₂ verilebilmektedir.
- Eğer bunlar ile oksijenizasyon sağlanamıyorsa yüksek akış nazal oksijen tedavisi, noninvaziv mekanik ventilasyon ve elektif entübasyon içinde hazırlık yapılmalıdır.

Düşük akım oksijen tedavisi ile maksimum 15 litre dk.'ya kadar akım flowmetre ile arttırılabilir. Yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi bir nazal kanül aracılığıyla 60 litre/dk.'ya kadar çıkan akımla %100'e varan FiO₂ nemlendirilmiş şekilde oksijen sunulmaktadır. Yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi seçilmiş hipoksemik solunum yetmezliği olgularına uygulanabilir. Yüksek akımlarla daha yüksek oranda oksijen ısıtılmış ve nemlendirilmiş olarak sağlanabilmekte ve önemli bir hasta grubunda entübasyon gereksinimini azaltabilmektedir. Ancak, yüksek akımlı oksijen tedavisinin ve noninvaziv mekanik ventilasyonun viral enfeksiyonlarda damlacık yoluyla bulaşı arttırabileceğine dair görüşler de mevcuttur. Bu uygulamada da hastalara yüksek akışlı nazal kanül üzerinden cerrahi maske takılmalıdır. Yoğun bakımda aerosol ile bulaşa dikkat edilerek olabiliyorsa tek oda veya negatif basınçlı odalarda ve kişisel koruyucu önlemlere tam uyarak uygulanması önerilmektedir.

Noninvaziv Mekanik Ventilasyon

Noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) desteği, genel olarak pnömoni ve hipoksemik solunum yetmezliğinde başarısı düşük bir yöntemdir ve seçilmiş solunum yetmezliği olgularına uygulanabilir. Ancak, bu hastalar refrakter hipoksemi, arter kan gazı para-

metrelerinde kötüleşme, takipnede düzelme olmaması, tidal volüm>9 ml/ideal kg olması durumunda başarısız seyretmektedir. Klinik kötüleşme açısından yakın takip edilmeli, ilk bir saatte yanıt alınamamışsa, hastalar entübe edilerek invaziv mekanik ventilasyona geçilmelidir. şok, ciddi metabolik asidoz, sekresyonların kontrol edilemediği, aspirasyon riski olan mental durum bozukluğu olanlarda NIMV'den kaçınılmalıdır ^(2,3). Ayrıca, PaO₂/FiO₂ oranı <150 mmHg olan ARDS hastalarında NIMV başarısız olduğu bilindiğinden, bu hastalarda da entübasyon öncelikli akla getirilmelidir. Noninvaziv mekanik ventilasyon uygulanacaksa helmet tipi (miğfer) maskelerin akut hipoksemik solunum yetmezliğinde başarılı olduğu görüşü hakimdir. NIMV'un viral enfeksiyonlarda damlacık yoluyla bulaşı arttırabileceğine dair görüşler mevcuttur. Bu nedenle yoğun bakımda aerosol ile bulaşa dikkat edilerek olabiliyorsa tek oda veya negatif basınçlı odalarda ve kişisel koruyucu önlemlere tam uyarak uygulanması önerilir.

İnvaziv Mekanik Ventilasyon ve Stratejileri

Yukarıda bahsedilen noninvaziv yöntemler ile %50 üzerinde FiO₂ verilmesine rağmen, hastaların oksijen saturasyonu %90 altında ise veya takipne, hiperpne ve yardımcı solunum kas kullanımı devam ediyorsa, arter kan gazında kötüleşme devam ediyor, bilinç durumu kötüleşiyor, hipotansiyon gelişiyor ise hastalar entübe edilmelidir. Mekanik ventilasyon için üstün olan belirli bir mekanik ventilasyon modu olmamakla birlikte, volütırmaya dikkat edilmesi önemlidir. Tidal volüm başlangıçta 6 ml/kg (ideal vücut ağırlığı) ve PEEP 6-8 cmH₂O ile mekanik ventilasyona başlanmalıdır. Yüksek PEEP değerleri recruitable akciğer olan kompliyansı düşük akciğerlerde faydalı olabilirken daha yüksek kompliyansı olan ve mikrotrombüslerle gittiği üzerinde durulan klinik formda çok faydalı olmayabilmektedir. PEEP titrasyonu için birçok metod bulunsa da en sık önerilen ARDS network tablosuna (Tablo 3) göre PEEP ve FiO₂ ayarlamasıdır ^(2,3). Hipoksemi düzeltilemediğinde (PaO₂/FiO₂ oranı <100-150 mmHg), oksijen PEEP 20 dk.'da bir 2 cmH₂O

Tablo 3. ARDSnet PEEP şeması.

Düşük PEEP/Yüksek FiO ₂														
FiO ₂	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	1.0
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24
Yüksek PEEP/Düşük FiO ₂														
FiO ₂	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5-0.8	0.8	0.9	0.9	1.0
PEEP	5	8	10	12	14	14	16	16	18	20	22	22	22	22-24

arttırılmalıdır. Plato basıncı 30 cmH₂O altında tutulmasına özen gösterilmesi ventilatör ilişkili akciğer hasarının azaltılması açısından önemlidir. FiO₂ değerinin <%60 çekilebilmesi, oksijen toksisitesi açısından bir diğer akciğer koruyucu yöntemdir.

Orta ve ağır dereceli ARDS hastalarında yüksek PEEP uygulaması (>10 cmH₂O PEEP) önerilir. >10 cmH₂O PEEP uygulanan hastalar barotravma açısından takip edilmeli, aşırı spontan solunum baskılamak ve hasta ventilatör uyumu için için sedatize edilmelidir.

Arter kan gazında pH >7.30, pO₂ >60 mmHg, oksijen satürasyonu >%90 hedeflenir. Hastalarda pH>7.25 üzerinde kalacak şekilde permisif hiperkapniye izin verilir. Hiperkapnik asidoz durumda hastanın plato basıncını arttıracak manevralar yerine solunum sayısında artışa (35 soluk/dk.'ya kadar) ve ekspirasyon süresinde düzenlemeye (inspiyum /ekspiryum oranı 1:2 gibi) gidilebilir. Tüm bunlara rağmen, asidoz düzelmediğinde tidal volüm 8 ml/ kg (ideal vücut ağırlığı)'ye çıkılabilir.

Sürücü basınç; plato basınç ile PEEP değeri arasındaki farktır ve eğer sağlanabiliyorsa <15 altında olması akciğer hasarının minimize edilmesi ve sağkalıma fayda açısından önemlidir. Gattinoni ve ark. tidal volümün sürücü basınca göre ayarlanmasını önermişlerdir. Sürücü basınç 15 ve üzerindeyse tidal volümün 4-6 ml/kg'da tutulması, altındaki değerlerdeyse de 8 ml/kg'a çıkılabileceğini belirtmişlerdir.

Gattinoni ve ark. ⁽¹³⁾ kompliyansı (tidal volüm/ sürücü basınç) 40'ın üzerinde olan hastaların daha önce sözü edilen ARDS'nin L fenotipiyle uyumlu olduğunu ve yüksek PEEP'den fayda görmeyeceklerini; 40'ın altın-

da olan hastaların ise ARDS'nin H fenotipinde olduğu ve yüksek (>10-15 cmH₂O) PEEP düzeylerinin tercih edilmesini önermişlerdir.

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromuna Yönelik Farmakolojik Tedavi

Yukarıda bahsedilen mekanik ventilatör ayarlarına rağmen, PaO₂/FiO₂ <150 mmHg altındaysa ve sedasyon ile birlikte halen yeterli oksijenasyon sağlanamadığında nöromusküler bloker ajan kullanımı ile spontan solunum ve solunum kas işinin baskılanması önerilir. Ancak, genel olarak aşırı sedasyondan, nöromusküler bloker kullanımından hasta ventilatör uyumsuzluğu ve derin hipoksemi yoksa kaçınılmalıdır. Nöromusküler bloker ilaçlar aralıklı i.v. bolus olarak veya infüzyon şeklinde verilmelidir. Hasta ventilatör uyumsuzluğu, pron pozisyon veya yüksek plato basıncı (>27-30 cmH₂O) durumunda 48 saate kadar sürekli nöromusküler blokör ajan uygulanabilir.

Kortikosteroid tedavisi vakalarda rutin olarak önerilmemektedir. Avrupa Yoğun Bakım Derneği Sepsis Kılavuzu'nda COVID-19'a bağlı ağır ARDS'si olan hastalarda 1-2 mg/kg metilprednizolon 5-7 gün kısa süreli kullanılması düşük kanıt düzeyinde önerilmektedir ⁽²⁾.

Ağır ARDS'si olan COVID-19 hastalarında optimal mekanik ventilatör ayarlarına ve pron pozisyon gibi kurtarıcı tedavilere rağmen, hipoksemi devam ediyorsa, inhale pulmoner vazodilatör (inhale 5-20 ppm NO) kullanılabilir ancak tartışmalıdır ⁽⁸⁾. Oksijenizasyonda hızlı düzelleme olmazsa azaltılarak kesilmelidir ⁽⁸⁾. Mekanik ventilatördeki COVID-19 ARDS hastalarında rutin inhale NO (nitrik oksit) kullanımı önerilmez ⁽¹⁴⁾.

İnvaziv mekanik ventilasyon sırasında bronkodilatör tedaviler için spacer/chamber ile ölçülü doz inhaler ilaçlar tercih edilmelidir. Spacer/chamber endotrakeal tüp ve ısı nem değiştirici filtre arasına yerleştirilmektedir⁽⁸⁾.

Pron Pozisyon

Akciğer tutulumu olan entübe edilmemiş COVID-19 hastalarında da pron pozisyonu uygulanmasının hipoksemi üzerine olumlu etkileri olmaktadır.

Pron pozisyon, sönmüş alveolleri açmaktan çok pulmoner kan akışının yeniden dağıtımın kolaylaştıran ve böylece şant oluşumunu azaltan bir manevradır. Pnömoni tablosundaki hastaların yarar gördüğü tespit edilmiş ise, serviste izlenirken bile, yatak içinde olabildiğince pron (yüzüstü) pozisyonda yatırılması uygulaması kolay bir yöntemdir.

Entübe ARDS olgularında optimal mekanik ventilatör ayarlarına rağmen, hipoksemi düzelmemesi durumunda ($PaO_2/FiO_2 < 150$), 12-16 saat pron pozisyon uygulanabilir. Pron pozisyon sırasında dikkat edilmesi gerekenler; bası yarası, kateter veya endotrakeal tüpün çıkması, hemodinamik instabilite ve brakial pleksus yaralanmasıdır.

Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyon

Yukarıda söz edilen optimal mekanik ventilatör ayarları ve pron pozisyona rağmen, $PaO_2/FiO_2 < 80-100$ mmHg kalan hastalara “ekstrakorporeal membran oksijenizasyon (EKMO)” tedavisi seçeneği düşünölmelidir. EKMO kararı verilirken hastaların komorbiditeleri ve iyileşme potansiyelleri, olası komplikasyonlar düşünölerek karar verilir. İnvaziv mekanik ventilasyonun ilk 5-7 gün içerisinde uygulanması başarı olasılığını arttırmak için önemlidir. EKMO'nun deneyimli merkezlerde uygulanması önerilmektedir.

şok ve Hemodinamik Yönetim

COVID-19 olan hastalarda şok %1-%20 arasında göröldüğü bildirilmektedir⁽²⁾. şok için risk faktörleri olarak ileri yaş, kardiyovasküler sistem komorbiditesi, diabetes mellitus, lenfosit sayı azlığı, d-dimer yüksekliği saptanmıştır^(15,16).

a. Sıvı tedavisi

şok tablosu olmayanlarda konservatif sıvı desteği verilmelidir. Pulmoner ödemi olanlarda şok tablosu yoksa, akut dönemde 500 ml kadar negatifte kalınması önerilmektedir. İlk 48 saat hasta izleminde böbrek yetmezliği açısından, hasta stabilizeşinceye kadar pozitif sıvı dengesi uygun olabilir. Ancak, takip eden günlerde konservatif sıvı tedavisinin yoğun bakım yatış süresi ve sağkalım için önemli olduğu bilinmektedir. şok durumunda özellikle akut böbrek yetmezliği varlığında sıvı dengesi renal replasman tedavisi ile birlikte sağlanabilir.

Yoğun bakım hastasında hipotansiyon veya hipovolemi durumunda dengeli solüsyonlar seçilmelidir. Hidroksietil starch, jelatinler ve dekstranlar gibi kolloidler kullanılmamalıdır. Kolloid olarak başlangıç sıvı tedavisine yanıt alınamayan septik şok hastalarında Albümin kullanılabilir. İdrar çıkışı > 0.5 ml/kg/sa, laktat < 2 mmol/dL doku hipoperfüzyon bulgularını göstermesi ve izlemi açısından önemlidir. Yine hasta sıvı yanıtılığını değerlendirmede Pasif bacak kaldırma testi ile atım volüm varyasyonu, nabız basınç varyasyonu değerlendirilmeleri gibi dinamik yöntemler, santral venöz basınç takibi gibi statik yöntemlere göre daha üstündür. Sıvı infüzyon miktarı, doku hipoperfüzyon bulguları izlenerek düzenlenmelidir⁽²⁾.

b. Vazoaktif ajanlar

Uygun sıvı replasmanına rağmen, hipotansiyonu (ortalama arter basıncı < 65 mmHg) devam eden hastada ilk tercih vazopresör ajan norepinefrindir. Ortalama arteriyel basınç 65 mmHg üzerinde olacak

şekilde 0.05 mcg/kg/dk. dozunda başlanır ve arttırılır. Noradrenalin dışında ikinci tercih ajanlar vazopresin veya adrenalin olmalıdır. Yüksek dozlarda noradrenalin kullanımı sırasında olası yan etkileri azaltmak için noradrenalin dozunu azaltmak gerekebilir, bu durumda vazopresin önerilmektedir. Kardiyak disfonksiyon düşündüren bulguları olan ve hipotansiyonu olan hastalarda dobutamin tedaviye eklenebilir ⁽²⁾.

c. Steroid

Sıvı ve vazopresöre rağmen, refrakter şoku olan hastalarda kortikosteroid (200 mg/gün hidrokortizon veya 40 mg/gün metilprednizolon) bölünmüş dozlarda veya 24 saatlik infüzyon olarak verilebilir ⁽²⁾.

COVID 19'a Yönelik Spesifik Tedaviler

COVID-19 için henüz etkinliği kanıtlanmış spesifik bir tedavi bulunamamıştır. Tedavide COVID-19 hastalarında ilaçların tek veya kombine kullanımı, ilaçların olası önemli yan etkileri ve etkileşimleri nedeniyle yoğun bakım açısından önem göstermektedir. TC. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi rehberinde virüse yönelik hidrosiklorokin, favipiravir, azitromisin ile ilaç tedavileri önerilmiştir ⁽³⁾.

Bunlar dışında sepsis durumunda ilk bir saat içinde uygun ampirik anti-bakteriyel tedaviye başlanması önemlidir. Komorbid hastalıkları açısından hastaların önceden aldıkları tedaviler de düzenlenmelidir. Nebülizasyon ile inhaler ilaç tedavisi uygulanacak ise olabiliyorsa ölçülü doz inhaler ile uygulanmalıdır ⁽³⁾.

a. Hidrosiklorokin ve azitromisin

Klorokin ve türevi hidrosiklorokin; endozomal pH'ı artırarak viral replikasyonu azaltmada etkin olduğu düşünülmektedir. T.C. Sağlık Bakanlığının COVID-19 rehberinde semptomatik olup da COVID-19 olasılığı düşünülen hastalara, hidrosiklorokin tedavisinin hemen başlanması önerilmektedir ⁽³⁾. Ağır pnömonili

olası/kesin COVID-19 olgularında hidrosiklorokin 2x400 mg yükleme dozunu takiben, 2x200 mg tablet oral tedavinin 5 gün verilmesini; hidrosiklorokin tedavisi alırken kliniği ağırlaşan ya da pnömoni bulguları ilerleyen olgularda tedavinin 10 güne tamamlanması önerilmektedir. Azitromisin birinci gün 500 mg tablet, oral ve takip eden 4 gün 250 mg/gün önerilmiştir. Yatan hastalara azitromisin izleyen hekimin kararına göre veya hastanın altta yatan risk faktörlerine göre başlanmayabileceği belirtilmektedir.

Yoğun bakım açısından bir önemli konu, hidrosiklorokin ve azitromisin QT aralığını uzatabilmesidir ve olası ventriküler taşikardi, torsades de pointes gelişilmesidir. Birlikte veya QT aralığını uzatabilen ilaçlarla (makrolidler, antiaritmik, antidepresan ve antipsikotik ilaçlar vb. gibi) uygulandığında dikkatli olunmalı, QT izlemi yapılmalı ve gerekirse ilaçlardan en azından birinin kesilmesi gündeme gelmelidir ⁽⁸⁾. QTc intervali ≥ 500 milisaniye veya başlangıca göre QT intervalindeki artış ≥ 60 milisaniye olursa QT uzatan ilaçla tedaviye devam etme konusunda risk/yarar değerlendirmesi yapılması gerektiği belirtilmektedir ⁽⁸⁾. Torsades de pointes tedavisinde IV magnezyum, elektrolit anormalliğinin düzeltilmesi, sorumlu olabilecek ilaçların kesilmesi önerilmektedir ⁽⁸⁾. Ayrıca, azitromisinin statinlerle birlikte kullanımı rabdomiyoliz riskini arttırabilmektedir (<http://www.covid19-druginteractions.org>).

b. Antiviraller

Yan etki potansiyeli ve ilaç etkileşimleri açısından diğer antivirallere göre daha güvenilir olduğu düşünülen ⁽¹⁷⁾ favipiravirin ağır pnömonili hastalarda erken dönemde kullanımı önerilmektedir. Favipiravir 2x1600 mg yükleme, 2x600 mg idame tedavisi önerilmektedir ⁽³⁾.

c. Konvalesan plazma

Klasik bir adaptif immünoterapi olan konvalesan plazma tedavisi, bir asırdan fazla süredir bulaşıcı has-

talıkların önlenmesi ve tedavisinde uygulanmaktadır. Son yirmi yılda, tedavisi SARS, MERS ve 2009 H1N1 salgını tedavisinde başarılı bir şekilde kullanıldığı ile ilgili veriler vardır ⁽¹⁸⁻²¹⁾. Bu nedenle COVID-19 için yardımcı tedavi olarak gündeme gelmiştir. İyileşen hastalardan elde edilen plazmadaki antikorların virüs yükünü azaltmada fayda sağlayacağı düşünülmektedir. Tedavinin enfeksiyonun ilk 7-10 günü arasında etkili olabileceği düşünülmektedir ⁽²²⁾. COVID PCR (+) hastalarda 3 günde oksijen gereksinimlerinde azalma, CRP düzeylerinde düşme, ilk haftada akciğer grafisinde iyileşme olduğu bildirilmiştir ^(23,24).

T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 immün (konvalesan) plazma tedarik ve kullanım rehberine göre, aşağıdaki parametreleri ile tanımlanan ciddi ya da ilerleyici hastalık durumunda önerilebilir ⁽²⁵⁾:

- Akciğer BT bulgularının COVID-19 ile uyumlu olması, bilateral yaygın tutulum varlığı
- Solunum sayısının >30/dk. olması
- PaO₂/FiO₂ <300 mmHg olması
- Oksijen desteği altında O₂ satürasyonunun <%93 olması
- İnvaziv mekanik ventilasyon gereksinimi olması
- SOFA skorunda artış olması (çoklu organ yetmezliği varlığı)
- Vazopressör gereksiniminin olması (şok varlığı)
- Diğer kötü prognoz parametrelerinin varlığı: lenfopeni, ferritin ve CRP'de artış, D-dimer düzeylerinde artış
- Prognozu etkileyecek başka hastalığının olmaması: ileri evre kanser vb.
- Konvalesan plazma, Ig A eksikliği, hazırlanan ürünün içeriğine (sitrata) alerji durumunda kontrendikedir ⁽²⁵⁾.

d. Sitokin fırtınasına yönelik tedavi

Hastalığın seyrinde görülebilen sekonder HLH sitokin fırtınası ile karakterizedir. Sitokin fırtınası sitokin seviyelerinde artış ile karakterize hiperinflamasyon sürecidir. Tedavisinde steroid, intravenöz immünglobülin (IVIg), Tocilizumab, Anakinra, JAK inhibitörleri kulla-

nılabileceği belirtilmektedir ^(3,7). Ancak bu ilaçların, yoğun bakım açısından önemli sayılacak yan etkileri olduğu gözönünde bulundurulmalıdır. Öncelikle immünsüpresyona neden olabilmektedir.

Yüksek doz kortikosteroidler COVID 19 hastalarında yukarıda söz edilen spesifik durumlar dışında rutin tedavide önerilmemektedir ⁽³⁾.

IVIg tedavisi Ig A düzeyi bakılarak verilmesi önerilmiştir ⁽³⁾. IgA eksikliği IVIg için kontrendike bir durumdur. Ayrıca IVIg ile anafaksi, aseptik menenjit, tromboemboli ve transfüzyon ilişkili akciğer hasarı, yüklenme bulguları, akut böbrek yetmezliği, hiponatremi riski bulunduğu belirtilmektedir ^(3,8).

Tocilizumab 400 mg IV uygulanması ve 12-24 saat içinde yinelenmesi önerilmiştir ⁽³⁾. Bu ARDS'ye benzer tablo, divertikülit öyküsü olan hastalar gastrointestinal perforasyon yapabileceği belirtilmektedir. Kontrendikasyonları; gebelik, nötropeni (<500/mm³), aktif tüberküloz, aktif hepatit B veya C, allerji, hipersensitivite'yi içermektedir ⁽³⁾.

Covid-19 pnömonisinde sitokin temizlemesine dayalı ekstrakorporeal tedavilerin kullanılmasına dair net bir kanıt yoktur ⁽⁸⁾. Sepsis adsorbsiyon kolonu HA380 (Jafron© Biomedical Co., China) ⁽²⁶⁾, Cytosorb© sepsis kolonu (CytoSorbents Corporation, NJ, USA) ve AN-69 membranın sepsis kolonu olarak da kullanılan özel bir işlemde geçirilmiş şekli (Oxiris) kullanılabilir ekstrakorporeal sitokin temizleme yöntemleridir. Ancak COVID 19 hastalarında etkinliği bilinmemektedir. Yine, terapötik plazma değişimi sepsis hastalarında sitokinlerin temizlenmesi nedeniyle kullanılabilirle beraber Covid-19 pnömonisinde rutin olarak önerilememektedir ^(8,27). Tüm bu uygulamalar kılavuzlarda kanıta dayalı olarak yer almamış daha çok olgu çalışmaları ile önerilmiştir. Bununla birlikte, sürekli renal replasman tedavisi gerektiren hemodinamik yetmezliği olan böbrek yetmezliği gelişen hastalarda sepsis kolonu özelliği taşıyan filtrelerle ve konveksiyon yönteminin de olduğu bir protokol ile

sitokin temizlenmesinin de sağlanabileceği akılda tutulmalıdır.

e. Koagülopati ve venöz tromboembolizm profilaksisi/antikoagülan tedavi

Yapılan çalışmalarda, COVID-19'lu hastalarda koagülopati mortalite ile ilişkili bulunmuş ve heparin kullanımı ile mortalitenin belirgin azaldığı gösterilmiştir. Antikoagülan etki yanında, inflamatuvar sitokinlerin bağlanması, nötrofil kemotaksisini ve lökosit migrasyonunun inhibisyonu, peptid C5a nötralizasyonu ile akut faz proteinlerini sekestrasyonu etkilerinin bunda rol oynadığı gösterilmiştir⁽³⁾.

Dolayısıyla tromboproflaksi her ne kadar COVID-19'a spesifik bir tedavi olmamakla birlikte, hastalık patofizyolojisi düşünüldüğünde önemli olduğu yaygın olarak düşünülmektedir.

Yoğun bakım ünitesinde profilaktik olarak düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanılmaktadır. COVID-19 hastalarında artmış endotelial hasara bağlı mikrovasküler trombozis tablosu gelişebilmektedir. Artmış fibrinojen ve D-dimer seviyeleri ve hiperkoagülabilitate hastalık şiddetiyle de artmaktadır. Bu hastalarda pulmoner emboli gelişim riskinin yüksek olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle düşük moleküler ağırlıklı heparinin profilaktik dozda her hastaya, klinik olarak tromboz açısından yüksek riskli hastalara ise tedavi dozunda uygulanması gerekmektedir. Bu konuda TC Sağlık Bakanlığı Rehberi'nde önerilen tromboproflaksi algoritması şu şekildedir:

- D-dimer <1000 ng/ml olan hastalarda tromboz profilaksisi
 - o CrCl >30 ml/dk.
- BMI <40kg/m²: Enoksaparin 40mg/gün
- BMI >40kg/m²: Enoksaparin 40mg 2x1 sc
 - o CrCl <30 ml/dk.
- Genellikle düşük moleküler ağırlıklı heparin önerilmez.
- Standart heparin 5.000 U sc 2x1 veya 3x1 veya doz azaltılmış düşük moleküler ağırlıklı heparin önerilir.

- D-dimer >1,000 ng/ml veya ağır hastalık hali olan hastalar
 - o Enoksaparin: 0,5 mg/kg 12 saatte bir sc
 - o CrCl <30 ml/dk.: Standart heparin 5,000 U sc 2x1 veya 3x1 veya doz azaltılmış düşük moleküler ağırlıklı heparin önerilir.
- Daha önceden atriyal fibrilasyon veya venöz tromboz öyküsü olan hastalar
 - o >90 gün: Heparin korumasında değişiklik yapılmaz.
 - o <90 gün: Heparin koruması tedavi dozunda yapılır.

f. Hava yolu yönetimi: entübasyon, weaning, ekstübasyon, trakesotomi

Entübasyon İşlemi

Endotrakeal entübasyon aerosol oluşturan bir işlem olduğundan öncesinde uygun planlanma yapılmalı, deneyimli biri tarafından yapılmalı, olabiliyorsa videolarinoskop kullanılmalı ve hızlı ardışık entübasyon yöntemi kullanılmalıdır.

Entübasyon işlemi için öneriler aşağıdaki şekildedir^(3,8-10):

- o Öncesinde el hijyeninin sağlanması ve kişisel koruyucu ekipmanların (KKE) giyilmesi,
- o Entübasyon arabasının kontrol edilmesi,
- o Standart monitorizasyon, intravenöz damar yolu, malzemeler,
- o İlaçlar, ventilatör ve aspiratör kontrolü, ilaçların önceden hazırlanması,
- o Mekanik ventilatör ayarları işlem öncesinde yapılması,
- o Çalışır vaziyette aspiratör sistemi, monitör, dalga formlu etCO₂ sistemi, ventilatör (kapalı konumda) varlığından emin olunması,
- o Bakteri/Viral filtrelerin ventilatör, solunum devresi,ambu maskesi gibi yerlere önceden yerleştirilmesi,
- o Entübasyon öncesi, sırasında veya sonrasında açık hava yolu aspirasyonundan kaçınılması ve

- kapalı aspirasyon sisteminin kullanılması,
- o Tek seferde başarılı girişim için entübasyonu, tecrübesi en yüksek ekip elemanının gerçekleştirilmesi,
 - o Oksijenizasyonu sağlamak için olabilen en düşük akımda nazal kanül, basit oksijen maskesi ya da geri solumasız maske ile oksijen desteği verilmesi,
 - o Ambu-maske ile preoksijenizasyondan kaçınılması (ambu ile manuel ventilasyonda aerosol oluşum riski yüksek),
 - o Ambulamak gerekirse ambu ekspiratuar valfi ile maske arasına ek bakteriyal-viral filtre takılması,
 - o Ambu ventilasyon iki kişi-çift el yapılmalı, yavaş ve küçük tidal volümlerle ventile edilmesi,
 - o Kullanılması gerekirse ambu ile maske arasında viral filtre takılması ve hava kaçağını minimize etmek için iki elle maskenin yüze tam şekilde oturtulması,
 - o Hızlı seri sedatif ve nöromüsküler blokaj indüksiyon yapılması, öksürmeyi engellemek için nöromüsküler blokajdan emin olunması,
 - o Girişim sayısını azaltmak ve maruziyeti azaltmak için entübasyonun videolarinoskopi yapılması,
 - o Endotrakeal tüp geçirildikten sonra kaf hemen şişirilmesi,
 - o Kaf şişirildikten sonra ventilatörün açılarak hastaya bağlanması,
 - o Devre bütünlüğünü bozacak işlemlerden kaçınılması
 - o Gerekli ise inhaler tedavi için nebulizatör yerine "aerochamber" kullanılması
 - o Havayolu manevraları ve devre bütünlüğünün bozulması gereken durumlarda spontan solumayan hastada endotrakeal tüp klemlenmelidir.

Weaning ve Ekstübasyon

İnvaziv mekanik ventilasyon sırasında oksijenizasyon düzeldiğinde FiO₂ %40 ve PEEP 5-7 cmH₂O sağ-

landığında "weaning" ve "ekstübasyon" düşünölmelidir. Uzun süren invaziv mekanik ventilasyon başta ventilatör ilişkili pnömoni olmak üzere birçok komplikasyon geliştirebileceğinden hastaların mekanik ventilasyondan olabildiğince erken ayrılması önemlidir.

Covid-19 hastalarına özđün bir weaning protokolü yoktur. Hastaların klinik (nörolojik iyilik hali, hemodinaminin iyi olması, solunum distresinin düzelmiş olması) ve laboratuvar parametreleri (arter kan gazında pH >7,35, PaCO₂ <45 mmHg, PaO₂ >60 mmHg) uygun olduğunda weaning ve takiben ekstübasyon uygulanmalıdır. Ekstübasyona hazırlık spontan solunum denmeleri yapılarak başlar.

T parçası yerine kapalı devre mekanik ventilatörde basınç desteği (5-8 cmH₂O) kullanılarak spontan solunum denemesi yapılmalıdır. Kaf kaçak testi aerosol açısından riskli bir işlemdir. Bir haftadan fazla entübe kalan, larengeal ödem için riskli hastalarda ekstübasyon olabiliyorsa negatif basınçlı oda veya tek kişilik odada yapılması düşünölebilir.

Ekstübasyon işleminde de entübasyon gibi aerosol oluşturan işlemler kapsamındadır. Kişisel koruyucu önlemler alınarak kullanılarak ve olabiliyorsa negatif basınçlı veya tek kişilik odada en az sayıda personel ile yapılmalıdır.

Trakesotomi

Bu hastalarda trakeostomi işleminde aerosol oluşturan işlemlerdendir ve viral bulaştırıcılığı ortadan kalkmış ancak ventilatör gereksinimi devam ediyorsa düşünölmelidir ^(3,8).

Çıkar Çatışması: Yoktur.

Finansal Destek: Yoktur.

Conflict of Interest: None.

Funding: None.

KAYNAKLAR

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;10.1001/jama.2020.2648. [CrossRef]
2. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med* 2020; [CrossRef]
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi (Bilim kurulu çalışması), 14 Nisan 2020. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr>
4. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526-2533. [CrossRef]
5. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43:304-377. [CrossRef]
6. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. [CrossRef]
7. 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. [CrossRef]
8. Türk Dahili ve Cerrahi Yoğun Bakım Derneği COVID-19 hastalığı takip önerileri, <https://www.dcyogunbakim.org.tr/tdcy-covid-19-hastaligi-takip-onerileri/>.
9. Orser BA. Recommendations for endotracheal intubation of COVID-19 patients. *Anesth Analg* 2020;130:1109-1110. [CrossRef]
10. Cook TM, El-Boghdady K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetists. *Anaesthesia* 2020;10.1111/anae.15054. [CrossRef]
11. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-1062. [CrossRef]
12. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. Covid-19 does not lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; [CrossRef]
13. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020;1-4 [CrossRef]
14. The Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) COVID-19 Guidelines Version 1 16 March 2020. <https://www.anzics.com.au/>
15. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; [CrossRef]
16. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020;1-3. [CrossRef]
17. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: Avigan (favipiravir) Review Report 08.04.2020. <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf>.
18. Y. Cheng, Wong R, Soo Yo, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J ClinMicrobiol Infect Dis*24, 44-46 (2005). [CrossRef]
19. Zhou B, Zhong N, Guan Y. Treatment with convalescent plasma for influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 2007;357, 1450-1451 [CrossRef]
20. Hung IF, To KK, Lee CK et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis* 2011;52, 447-456. [CrossRef]
21. Ko JH, Seok H, Cho SY, et al. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single center experience. *AntivirTher*23, 617-622 (2018). [CrossRef]
22. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020; [CrossRef]
23. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*. 2020.4783.
24. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest*. 2020;30(4):1545-1548. [CrossRef]
25. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı COVID-19 immün (konvalesan) plazma tedarik ve klinik kullanım rehberi, Nisan 2020 <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr>
26. Kogelmann K, Jarczak D, Scheller M, et al. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Crit Care*. 2017;21(1):74. [CrossRef]
27. Knaup H, Stahl K, Schmidt BMW, et al. Early therapeutic plasma exchange in septic shock: a prospective open-label non-randomized pilot study focusing on safety, hemodynamics, vascular barrier function, and biologic markers. *Crit Care*. 2018;22:285). [CrossRef]