Turk J Intensive Care 2020;18:1-13
DOI: 10.4274/tybd.galenos.2020.57441

ÖZGÜN ARAŞTIRMA / *ORIGINAL RESEARCH*

Hande Simten Demirel Kaya
Orkhan Mammadov
Lerzan Doğan
Zeynep Tuğçe Sarıkaya
İlkay Kısa Özdemir
Sevdinaz Rasimoğlu
Ararso Kedir Jima
Aylin İlksöz
Duygu Emine Güdük
Emir Kılınç
Seher İrem Kıran
Merve Şeker
Rehile Zengin
Ayşe Sesin Kocagöz
Mustafa Şener Yıldırım
Şaban Selçuk Dinçer
Fatma Elif Gülek
İbrahim Dikmen
Filiz Tüzüner
Murathan Yazıcı
Serkan Ünsal
Taner Ljama#
İsmail Demirel
Işıl Köylüoğlu
Aykut Ayyıldız
Işıl Kesimci
Şahika Bolsoy Deveci
Canan Akıncı
Vildan Ersöz
Meltem Eren
Nilüfer Çeltik
Achmet Ali
İbrahim Özkan Akıncı

Standart Protokol ile Tedavi Edilen COVID-19 Pnömonisi Hastaları: Beş Yoğun Bakım Ünitesinin Gözlemsel Sonuçları

Patients with COVID-19 Pneumonia Treated with the Standard Protocol: Observational Results of Five Intensive Care Units

Geliş Tarihi/Received : 29.05.2020
Kabul Tarihi/Accepted : 21.07.2020

©Telif Hakkı 2020 Türk Yoğun Bakım Derneği Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

E-posta : orkhan-orkhan@yandex.com
Tel. : +90 216 649 58 11
ORCID ID : orcid.org/0000-0001-7648-2948

Hande Simten Demirel Kaya, Orkhan Mammadov, Lerzan Dogan, Zeynep Tuğçe Sarıkaya, İlkay Kısa Özdemir, Sevdinaz Rasimoğlu, Ararso Kedir Jima, Aylin İlksöz, Duygu Emine Güdük
Acıbadem Sağlık Grubu Altunizade Acıbadem Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul, Türkiye

Zeynep Tuğçe Sarıkaya, Emir Kılınç, Seher İrem Kıran, Merve Şeker
Mehmet Ali Aydınlar Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul

Rehile Zengin, Ayşe Sesin Kocagöz
Acıbadem Sağlık Grubu Altunizade Acıbadem Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ayşe Sesin Kocagöz
Mehmet Ali Aydınlar Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ *Amaç:* Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19), hızlı yayılma potansiyeli, yüksek virülansı, henüz bir aşının ve etkisi kanıtlanmış bir antiviral tedavinin olmaması nedeniyle etkilediği ülkelerde hasta sayısında hızlı artışa, sağlık sistemlerinin kapasitelerinin aşılmasına ve ciddi kayıplara sebep olmuştur. Bu da bize, tedavi sürecinin doğru ve en az hatayla sürdürülebilmesi için, protokol bazlı tedavilerin önemli olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada "Sepsiste Sağkalım Kampanyası (SSC) COVID-19 Tedavi Kılavuzu" ile uyumlu hazırlanan protokol bazlı tedavinin sonuçlarının paylaşılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız, beş hastanenin verilerinin retrospektif ve prospektif olarak kaydedilmesi şeklinde yapılmıştır. Yoğun bakıma (YB) alınma ve tedavi yaklaşımları SSC COVID-19 Tedavi Kılavuzu'na göre hazırlanan, "COVID-19 yaklaşım protokolü" doğrultusunda yapılmıştır.

Bulgular: Beş hastaneye başvuran toplam 1.143 hasta COVID-19 ön tanısıyla yatırılarak tedavi altına alınmış olup, 115 hastanın YB ihtiyacı olmuştur. Bunlar içerisinden COVID-19 olmayan hastalar çıkarılmış ve dışlama kriterleri uygulanmış kalan 77 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen 77 hastadan dokuzu (%11,7) kaybedilmiştir. Hastaların mortalitelerinde cinsiyete göre fark görülmezken (p=0,661), mortal seyreden olguların yaş ortalamalarının anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (p=0,006). Komorbiditelerine bakıldığında hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği ve kanser tanısı bulunan hastaların mortaliteleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p=0,034; p=0,014; p=0,007).

Sonuç: Serimizdeki mortalite oranına baktığımızda "SSC COVID-19 Tedavi Kılavuzu" doğrultusunda yapılan tedavilerin yararlı olduğunu söyleyebiliriz, ancak mortalite ve morbidite nedenleri ile değerlendirme yaptığımızda, nörolojik, enfektif, solunumsal ve immüniteye ait komplikasyonların iyi gözlemlenmesinin mortalitenin azaltılmasında ana etken olduğunu ve bunun da kılavuza dahil edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, ARDS, mekanik ventilasyon, pron pozisyonu, sepsis, Türkiye

Mustafa Şener Yıldırım, Şaban Selçuk Dinçer, Fatma Elif Gülek, İbrahim Dikmen,
Acıbadem Sağlık Grubu Kozyatağı Acıbadem Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul, Türkiye

Filiz Tüzüner, Murathan Yazıcı, Serkan Ünsal, Taner Ljama, İbrahim Özkan Akıncı
Acıbadem Sağlık Grubu Taksim Acıbadem Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul, Türkiye

İsmail Demirel, Işıl Köylüoğlu, Aykut Ayyıldız, Işıl Kesimci, Şahika Bolsoy Deveci,
Acıbadem Sağlık Grubu Maslak Acıbadem Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul, Türkiye

Canan Akıncı, Vildan Ersöz, Meltem Eren, Nilüfer Çeltik
Acıbadem Sağlık Grubu Fulya Acıbadem Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul, Türkiye

Achmet Ali
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Dr. Orkhan Mammadov (✉),
Acıbadem Sağlık Grubu Altunizade Acıbadem Hastanesi, Genel Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul, Türkiye

#Taner Ljama isimli yazar geçtiğimiz günlerde aort yırtılması sonucu genç yaşta vefat etmiştir.

ABSTRACT *Objective:* The number of patients with COVID-19 has rapidly increased, thereby exceeding the capacities of health systems and causing serious losses in affected countries because of the rapid spreading potential, high virulence, and lack of vaccine and proven antiviral therapy. This may indicate the importance of protocol-based treatments in maintaining the treatment process accurately, with minimal errors. This study aimed to present the results of a protocol-based treatment prepared in accordance with the "Surviving Sepsis Campaign COVID-19 treatment guideline."
Materials And Methods: This retrospective and prospective study used data of five hospitals. Intensive care and treatment approaches were carried out in accordance with the "COVID-19 approach protocol" prepared according to the "Surviving Sepsis Campaign COVID-19 treatment guideline."
Results: A total of 1143 patients admitted to five hospitals were hospitalized with a pre-diagnosis of COVID-19, and 115 patients needed intensive care. Among them, patients without COVID-19 were excluded and the remaining 77 patients were evaluated. In this study, 9 (11.7%) of the 77 patients were lost. While the mortality rate did not differ by sex (p=0.661), the mean age of deceased patients was significantly higher (p=0.006). Considering their comorbidities, the mortality rates of patients with hypertension, chronic renal failure, and cancer were significantly higher (p=0.034, p=0.014, and p=0.007, respectively).
Conclusion: The mortality rate in this series may suggest that the treatments performed in line with the "Survival in Sepsis Campaign COVID-19 treatment guideline" are useful. However, when the causes of mortality and morbidity were evaluated, good observation of neurological, infective, respiratory, and immune complications may be considered the main factor in reducing mortality and should be included in the guideline.
Keywords: COVID-19, ARDS, mechanical ventilation, prone position, sepsis, Turkey

Giriş

Aralık 2019'da, Çin'in Wuhan şehrinde, Şiddetli Akut Solunum sendromu-koronavirüs (SARS-CoV-2) neden olduğu pnömoni olguları görülmeye başlanmış (1-3); Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) olarak tanımlanan bu hastalık, hızlı yayılma potansiyeli, yüksek virülansı, henüz bir aşının ve etkisi kanıtlanmış bir antiviral tedavinin olmaması nedeniyle etkilediği ülkelerde hasta sayısında hızlı artışa, sağlık sistemlerinin kapasitelerinin aşılmasına ve ciddi kayıplara sebep olmuştur (4-6). Çin ve İtalya'dan gelen deneyimler şu anda kıyaslama ölçütü olarak hizmet ederken, pandeminin hala dinamik bir aşamada olduğunu ve bu deneyim ve bilimsel kanıtların büyüyeceğini kabul etmek gerekir (7,8). Hastalar genellikle COVID-19'un bulguları olan ateş ve kuru öksürük şikayetleri ile hastaneye başvururlar. Hastaların yaklaşık %81'inde hastalık, asemptomatik veya hafif bulgularla seyreder, %14'ü ağır ve yaklaşık %5'i kritik derecede hastalanır (9-11). Ölüm hızı, bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte %1,4-4,3 olarak bildirilmiştir (10,11). Yoğun bakıma (YB) kabul edilen hastaların, oksijen tedavisine dirençli ciddi hipoksemiye rağmen, çoğunlukla şiddetli nefes darlığının olmaması, bilinci açık ve iyi koopere olmaları bu hastaları diğer hipoksemik tablolardan ayırır (12). COVID-19'da gelişen Akut Solunum Yetmezliği Sendromu (ARDS) tablosu her ne kadar Berlin tanımını karşılasa da (13) COVID-19 pnömonisi kendine özgü özellikleri olan spesifik bir hastalıktır. Başlıca özelliği, hipokseminin şiddeti ile, solunum mekaniğinin nispeten iyi korunması arasındaki ayrışmadır (12,14). Bu nedenle non-invazif ve invazif mekanik ventilasyon (MV) desteğinin ve süresinin, klasik yaklaşımdan farklı şekilde yönlendirilmesi gerekebilmektedir. Toplumdaki asemptomatik taşıyıcılar nedeniyle hızlı yayılım ve buna bağlı YB gereksinimi olan hasta sayısının artması, YB kapasitelerinin aşılmasına neden olabilir. Bu da bize, tedavi sürecinin doğru ve en az hatayla sürdürülebilmesi için, protokol bazlı tedavilerin önemli olabileceğini düşündürmektedir. Bu gözlemsel çalışmada beş farklı YB ünitesinde, "Sepsiste Sağkalım Kampanyası (SSC) COVID-19 Tedavi Kılavuzu" (15) ile uyumlu olarak hazırlanan tedavi protokolü doğrultusunda yapılan tedaviler, gelişen komplikasyonlar ve bunların prognozla ilgili sonuçlarını paylaşmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız, T.C. Sağlık Bakanlığı ve Mehmet Ali Aydınlar Acıbadem Üniversitesi Etik Kurul onayı (referans no: ATADEK 2020-10/12) alındıktan sonra veriler retrospektif ve prospektif olarak kaydedilerek yapılmıştır. Tüm hasta yakınlarının bilgi almak için dahi hastaneye gitmeleri yasak olduğundan,

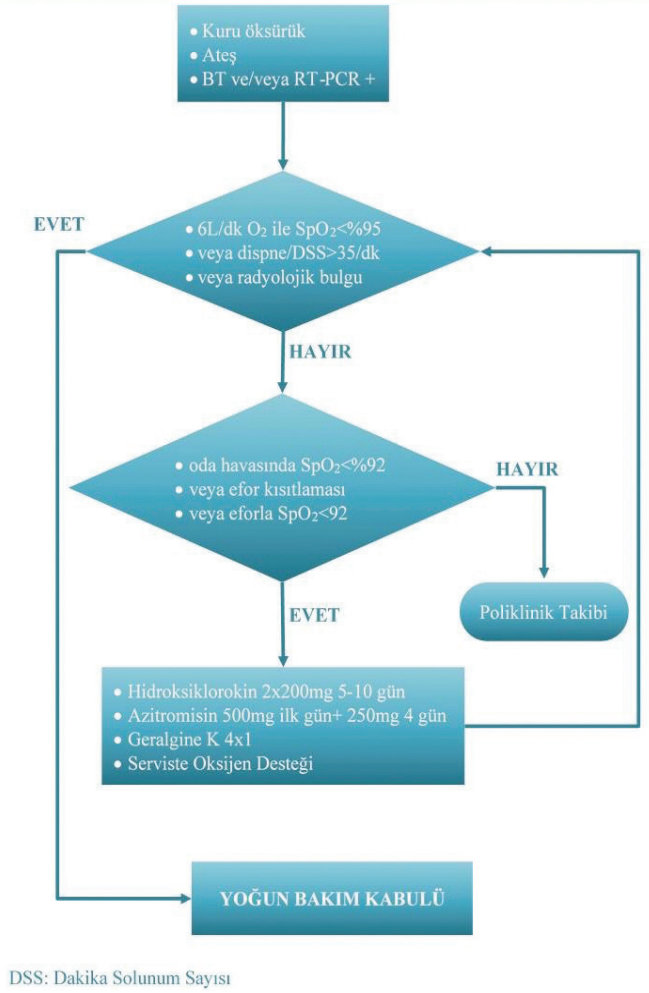
verilerin kullanımı ve tedaviler konusunda telefon aracılığı ile sözel bilgilendirilmiş onam alınmış, hasta bilgilerinin gizli tutulacağı belirtilmiştir. Acıbadem Sağlık Grubu'na ait beş hastanenin [Altunizade (23 yatak), Maslak (12 yatak), Taksim (10 yatak), Fulya (10 yatak) ve Kozyatağı Hastaneleri (altı yatak)] COVID-19 hastaları için ayrılmış sekizi negatif basınçlı toplam 61 üçüncü düzey YB yatağında 11 Mart-20 Mayıs 2020 arasında tedavi gören 77 hastanın verileri çalışmaya dahil edilmiştir. COVID-19 tanısında, nazal ve/veya faringeal örnekler revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi ile SARS-CoV-2 RNA için test edilmiş; pozitif sonuçlar ile birlikte, yüksek ateş, kuru öksürük, solunum yetmezliği şikayetleri ile hastaneye başvurmuş ve nazal/faringeal sürüntü RT-PCR negatif ancak akciğer bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri COVID-19 ile uyumlu görülen hastalar da pozitif olarak değerlendirilmiştir. YB'ye alınma ve tedavi yaklaşımları SSC COVID-19 Tedavi Kılavuzu'na göre hazırlanan, "COVID-19 yaklaşım protokolü" doğrultusunda yapılmıştır. En az 24 saat arayla ikiden fazla COVID-19 RT-PCR sonucu negatif olan hastalar, kronik akciğer hastalığı olup YB girişinde bakteriyel enfeksiyon tespit edilen ve tedavi başlanılan hastalar, yeni tanı konmuş primer akciğer tümörü bulunan veya bir ay içerisinde ve tümöre yönelik tedavi almış hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Demografik veriler, klinik takip parametreleri, laboratuvar bulguları ve akciğer BT görüntüleri tıbbi kayıtlardan retrospektif olarak elde edilmiştir. Klinik karar, değerlendirme ve takip aşamasında öğretim görevlisi düzeyinde bir klinik sorumlu ve bir uzman doktor olmak üzere en az iki YB doktoru, gerekli durumlarda diğer branşların konsültan hekimlerinin de katılımı ile, elde edilen veriler tarafsız olarak incelenip klinik kararlar verilmiştir. Hasta bakımı tüm ünitelerde iki hastaya bir hemşire düşecek şekilde bir hemşire dağılımı ile sağlanmıştır. Bu süreçte tüm ünitelerde toplam bir YB profesörü, 25 anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanı, 140 YB hemşiresi ve 20 bakım-destek personeli vardiyalı olarak çalışmıştır. Weaning sürecinde tanımlandığı gibi hastaların sedasyonları kademeli olarak azaltılarak kesilmiş, 48 saatten uzun süren uyanma belirtilerinin gözlenmesi geç uyanma olarak tanımlanmıştır. Bu süreçte periferik güç kayıpları, gelişen nöbet, sedatif ajanlarla çözülemeyen, risperidon, ketiapin gibi antipsikotik tedavi başlanması gereken ajitasyonlar da nörolojik bulgular içerisinde kayda alınmıştır.

COVID-19 Yaklaşım Protokolü

Tanı ve serviste tedavi yaklaşımı Şekil 1; YB aşaması tedavi yaklaşımı Şekil 2 olarak gösterilmiştir. "COVID-19 yaklaşım protokolü" adımları arasındaki geçişlerle ilgili açıklamalar Bulgular ve Tartışma bölümlerinde işlenmiştir. Detaylı bilgi Ek 1'de görülebilir.

İstatistik Değerlendirme

Kategorik değerler sayı ve yüzde olarak verildi. Verilerin dağılımı Kurtosis ve Skewness testleri ile analiz edilmiş, dağılım aralıkları -1,5+1,5 olacak şekilde kabul edilmiştir. Normal dağılım gösteren veriler ortalama±standart sapma olarak sunulmuştur. Normal olmayan dağılım gösteren veriler medyan ve interquartile oran olarak verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmelerde t-test kullanılmıştır. Veriler arasındaki korelasyon değerlendirmesinde Spearman testi kullanılmıştır. Tüm veriler $p<0,05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel analizlerde SPSS for Windows, versiyon 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılmıştır.



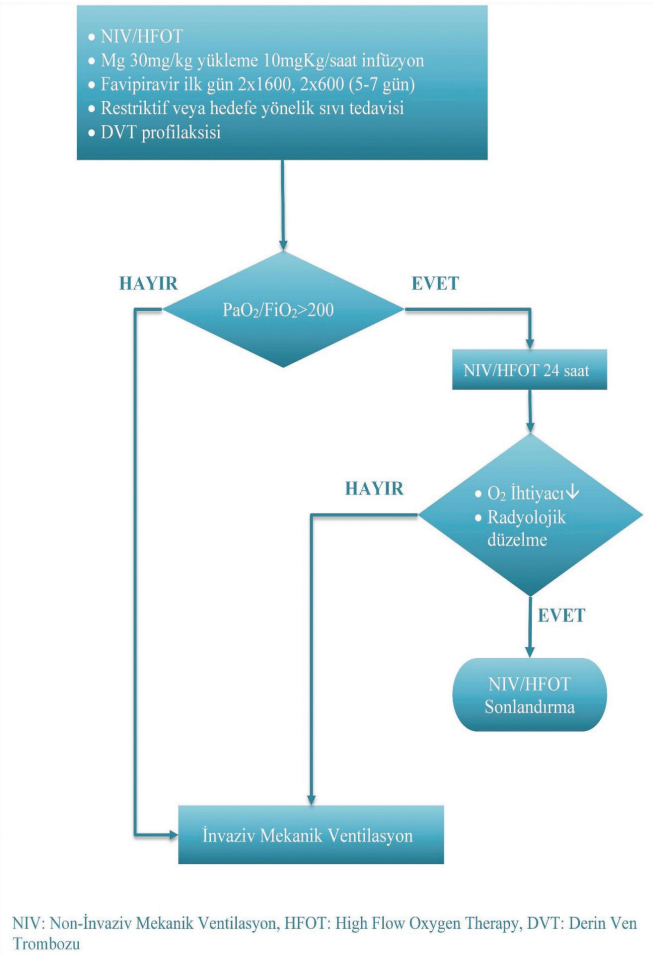
Şekil 1. Serviste uygulanan tanı ve tedavi akış şeması

Bulgular

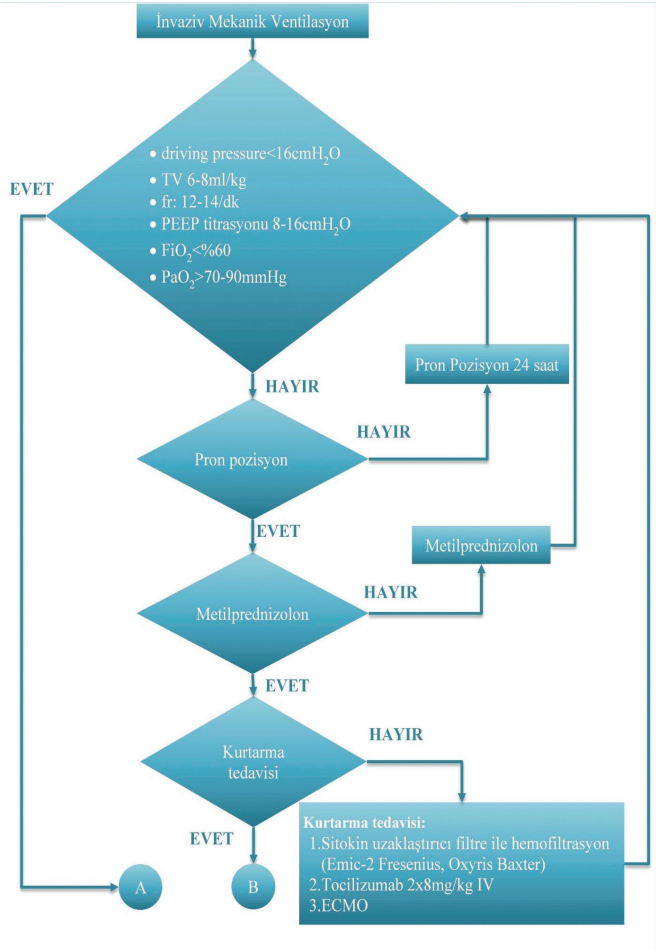
Beş hastaneye başvuran toplam 1,143 hasta COVID-19 ön tanısıyla yatırılarak tedavi altına alınmış olup, 115 hastanın YB ihtiyacı olmuştur. Bunlar içerisinden COVID-19 olmayan hastalar çıkarılmış ve dışlama kriterleri uygulanmış kalan 77 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Hastalarımızın demografik verileri, giriş APACHE II değerleri, komorbiditeleri, bunların iyileşen ve vefat eden hastalara göre dağılımları Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların mortalitelerinde cinsiyete göre fark görülmezken (p=0,661), mortal seyreden olguların yaş ortalamalarının anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (p=0,006) (Tablo 1). Komorbiditelerine bakıldığında hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği ve kanser tanısı bulunan hastaların mortaliteleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p=0,034; p=0,014; p=0,007) (Tablo 1).

Toplam 15 (%19,5) hasta sadece non-invaziv desteklerle YB tedavisini tamamlarken, 52 (%80,5) hasta entübe olmuş ve MV desteği almıştır. YB kalış sürelerine bakıldığında, mortal seyreden hastaların entübasyon süreleri anlamlı olarak daha uzun olsa da (p=0,003) YB kalış sürelerinde fark gözlenmemiştir (p=0,466) (Tablo 1). YB takiplerinde 56 (%73) hastada non-invaziv ventilasyon (NIV) destek, 28 (%36) hastada da HFOT kullanılmış, 23 hastaya ise NIV ve HFOT dönüşümlü olarak uygulanmıştır. İlk 24 saatte oksijenasyonda iyileşme (FiO_2 <70 mmHg, SpO_2 >%94), akciğer grafisinde aerasyonda artış veya volüm kazanımı görülmeyen hastalarda ya da NIV ile uyumsuz olan, ajitasyon gelişen hastalarda invazif ventilasyona geçilmiştir.

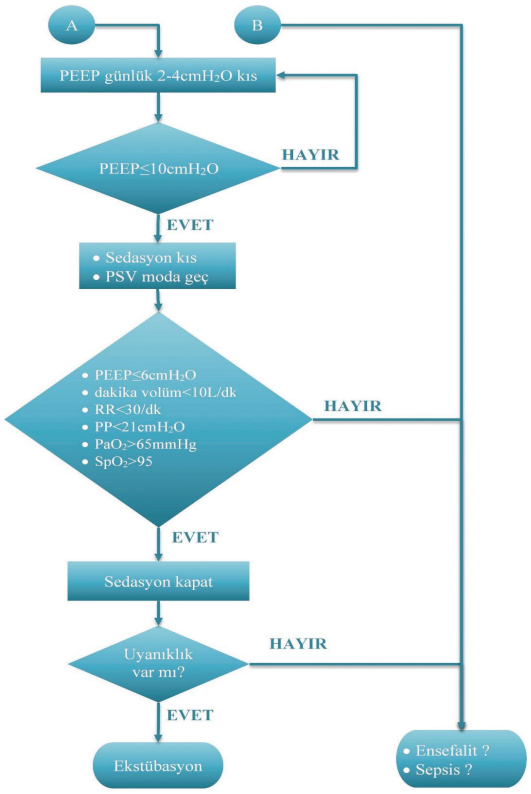
İnvaziv MV desteği sırasında kullanılan maksimum PEEP değeri ortalama 13,4±2,4 olmuştur. Akciğer kompliyansı >50 mL/cmH_2O olan hastalarda tidal volüm (TV) liberal yaklaşım ile 7-8 mL/kg olacak şekilde ayarlamak için yaklaşık 14-16 cmH_2O değerinde PEEP üstü destek sağlanarak kontrollü ventilasyon sağlanmıştır. Kompliyansı düşük olan (<40 mL/cmH_2O) hastalarda ise 5-6 mL/kg TV sağlayacak şekilde PEEP



Şekil 2. Yoğun bakım aşaması tedavi akış şeması



Şekil 2 (devamı). Yoğun bakım aşaması tedavi akış şeması



PSV: Pressure Support Ventilation, RR: Respiratory Rate (solunum hızı), PP: Peak Pressure (tepe basıncı)

Şekil 2 (devamı). Yoğun bakım aşaması tedavi akış şeması

üstü basınç desteği ile kontrollü modda destek sağlanmıştır. Kontrollü ventilasyon modu olarak çoğunlukla PCV tercih edilmiştir. Plato basıncı <30 cmH_2O, sürücü basınç (driving pressure) <15 cmH_20 değerlerinin altında tutulması hedefleri doğrultusunda MV desteği sağlanmaya çalışılmıştır.

Ortalama MV süresi 11,2±4,6 gün, NIV ve HFOT kullanım süresi ise yaklaşık olarak iki (1-4) gün olmuştur. İyileşenler ile kaybedilen hastaların ihtiyaç duyduğu maksimum FiO_2 değerleri vefat eden hastalarda anlamlı düzeyde yüksek görülse de (p=0,048) PaO_2/FiO_2 ve $PaCO_2$ değerlerinde bir fark gözlenmemiştir (p=0,513; p=0,194) (Tablo 2).

NIV'den weaning için eş düzeyde FiO_2 ve >40 L/dk akımla aralıklı HFOT uygulamaları yapılmış, desatürasyon görülmeyen olgularda NIV süreleri azaltılarak solunum fizyoterapisi amaçlı günde dört kez bir saat uygulanmıştır. Oksijenasyonda bozulma görülmeyen hastalarda nazal oksijen uygulamasına geçilmiş, O_2 <4 L/dk ile SpO_2 >%94 olan hastalar servise çıkarılmıştır. Genç, koopere olan dört hastada aralıklı hemipron pozisyonda maske ile NIV uygulanmış (Resim 1a ve 1b) ve uygulamanın en geç dördüncü gününde bu hastalar servise çıkarılmıştır.

İnvazif ventilasyondan weaning için FiO_2 <%60 ile SpO_2 >%93 olan ve 24 saat bu değerlerde stabil seyreden hastalarda PEEP titrasyonu yapılmış, 2 cmH_2O düşürülmüştür. PEEP <10 cmH_2O olduğunda sedasyon azaltılıp basınç

Tablo 1. Demografik özellikler

	Toplam (n=77)	Yaşayan (n= 64)	Vefat (n=9)	p
Cinsiyet				
Erkek	43 (56%)	37 (%58)	6 (%67)	0,661
Kadın	34 (44%)	27 (%42)	3 (%33)	
Yaş	61±16	59±15	74±14	0,006*
Komorbiditeler				
HT	26 (%34)	21 (%31)	6 (%67)	0,034*
KOAH	9 (%12)	7 (%10)	3 (%33)	0,053
DM	13 (%17)	11 (%16)	2 (%22)	0,649
KBY	3 (%4)	2 (%3)	2 (%22)	0,014*
Kanser	6 (%8)	4 (%6)	3 (%33)	0,007*
Diğer	8 (%10)	7 (%10)	1 (%11)	0,940
APACHE-II	14,5 ± 7,5	13,6±7,1	20,4±10,2	0,013*
Entübe hasta	56 (%73)	47 (%69)	9 (%100)	0,051
Entübasyon >10 gün	34 (%44)	25 (%37)	9 (%100)	<0,001*
Entübasyon sure (gün)	10 (0-13)	9 (0-13)	11 (14-20)	0,003*
YBÜ süre (gün)	14 (8-19)	14 (7-18)	16 (10-21)	0,466

HT: Hipertansiyon, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, DM: Diabetes Mellitus, KBY: Kronik böbrek hastalığı, APACHE-II: Akut Fizyoloji Kronik Sağlık Skoru, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

Tablo 2. Mekanik ventilasyon ve oksijenasyon verileri

	Toplam (n=77)	Yaşayan (n= 64)	Vefat (n=9)	p
FiO_2 (%)				
Giriş	62±22	61±21	72±23	0,174
Maksimum	75±21	73±21	88±19	0,048*
PaO_2 (mmHg) giriş	98 (70-165)	98 (71-165)	125 (83-203)	0,339
PaO_2/FiO_2				
Giriş	171 (115-280)	178 (126-297)	165 (104-248)	0,877
En kötü	163 (100-269)	163 (102-290)	146 (85-203)	0,513
PEEP (cmH_2O) maksimum	13,4±2,4	13,4±2,3	13±3	0,651
$PaCO_2$ (mmHg) en kötü	55±15	54±15	61±16	0,194
Prone (gün)	48 (24-64)	48 (24-64)	48 (24-70)	0,573
Hemofiltrasyon	16 (%22)	10 (%16)	6 (%67)	0,001*
Sitokin filtresi	9 (%13)	5 (%8)	4 (%44)	0,002*
Vazopresör	55 (%75)	46 (%72)	9 (%100)	0,067
YB'da ek komplikasyonlar	18 (%23)	13 (%19)	5 (%56)	0,015*

destekli moda geçilmiş, basınç destekli modda 24 saat stabil seyreden hastalarda ise sedasyon tamamen kesilip, PEEP 6 cmH_2O değerine kadar düşürülmüştür. Bilinci açık, basit emirleri yerine getirmeye çalışan, öksürük refleksi olan hastalar easy breath trakeostomi filtresi ile (aerosol oluşumu ve bulaş riskini düşürmek için) 30 dakika spontan solunum denemesinden sonra ekstübe edilmişlerdir. Üç hasta 48 saat içinde yeniden entübe olurken, iki hasta YB'den çıkarıldıktan sonra tekrar eden solunum problemi ile YB'ye alınarak entübe edilmiş ve sonrasında ekstübe edilerek servise çıkarılmıştır.

Takip Parametreleri

Hastaların genel takip laboratuvar sonuçları Tablo 3'de verilmiştir. Prokalsitonin, lökosit, kreatinin, üre ve uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) değerleri mortal seyreden hastalarda anlamlı düzeyde yüksek (p=0,034; p=0,001; p=0,001; p=0,001; p=0,001), yine bu grupta lenfosit değeri anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p=0,002) (Tablo 3).

Destek Tedaviler

Hemipron pozisyon 36 hastaya (%46,7) toplam yaklaşık 48 saat (24-64) süreyle uygulanmıştır (Resim 1d). Vazopressör desteği hastaların %75'inde kullanılırken iyileşen ve kaybedilen hastalar arasında bir fark gözlenmemiştir (p=0,067) (Tablo 2). Yine steroid 55 hastada (%71,4) kullanılmış ve iki grup arasında fark gözlenmemiştir.

Sıvı tedavisinde hedefe yönelik, restriktif sıvı stratejisi uygulanmıştır. Gruplar arasında denge ve albumin kullanımı arasında fark gözlenmezken (p=0,435; p=0,407), mortalite

Resim 1. Hemipron pozisyonda non-invaziv ventilasyon uygulaması (a, b); Helmet ventilasyonu (c); hemipron pozisyonunda invaziv mekanik ventilasyon desteği verilen hasta (d) (hasta izni alınarak fotoğraflar çekilmiş ve eklenmiştir)

grubunda taze donmuş plazma (TDP) kullanımında anlamlı yükseklik gözlenmiştir (p=0,004) (Tablo 4).

RRT tedavisi 16 (%20,8) hastamızda gerekli olurken, sitokin uzaklaştırıcı filtreler dokuz hastada kullanılmıştır. Mortal seyreden hasta grubunda hemofiltrasyon ve sitokin filtresi kullanımının anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür (p=0,001; p=0,002) (Tablo 2). Yine mortal seyreden grupta komorbidite olarak kronik böbrek yetmezliği ve takip süresince üre, kreatinin değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 1, 3).

Tablo 3. Laboratuvar ve klinik veriler

	Toplam (n=77)	Yaşayan (n= 64)	Vefat (n=9)	p
CRP, <0,50 mg/dL				
Giriş	14,6±8,7	14,8±9,1	13,2±6,4	0,681
Maksimum	27,2±12,2	26,7±11,6	30,7±16,1	0,360
PCT, ng/mL				
Giriş	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,6)	0,753
Maksimum	1,1 (0,3-5,7)	0,7 (0,3-4,4)	6,1 (1,4-14,8)	0,034*
D-dimer, 0-0,5mg/L				
Giriş	1,4 (0,8-3,5)	1,4 (0,7-4,3)	1,7 (0,9-3)	0,680
Maksimum	5,9 (2,5-10,5)	5,5 (2,4-12,8)	5,9 (3,4-8,8)	0,985
Ferritin, 22-322 ng/mL				
Giriş	727 (291-1055)	801 (401-1079)	396 (253-988)	0,717
Maksimum	1556 (536-1908)	1433 (483-1908)	1636 (996-2221)	0,334
ALT, 12-59 IU/L				
Giriş	41 (27-57)	41 (27-58)	44 (25-54)	0,853
Maksimum	92 (56-147)	93 (61-148)	63 (49-363)	0,745
AST, 10-37 IU/L				
Giriş	43 (32-66)	43 (33-65)	55 (32-69)	0,766
Maksimum	84 (59-149)	84 (56-148)	70 (62-258)	0,902
Lökosit, 4,06-10,6x10ˆ3/uL				
Giriş	8,6±3,9	8,3±3,5	10,9±5,6	0,06
Maksimum	17,3±9,1	15,8±7,0	28,9±14,1	<0,001*
Lenfosit, 1,3-3,76x10ˆ3/uL				
Giriş	1,0±0,5	1.0±0,5	0,8±0,4	0,301
Minimum	0,5±0,3	0,5±0,3	0,2±0,1	0,002*
Nötrofil/Lenfosit oranı	7,1 (4,6-11,8)	6,3 (4,6-10,6)	11,9 (8,1-15,5)	0,028*
Kreatinin, 0,55-1,02 mg/dL				
Giriş	0,9 (0,8-1,3)	0,9 (0,8-1,1)	1,6 (0,9-1,8)	0,013*
Maksimum	1,1 (0,9-2,4)	1,1 (0,9-1,6)	3,4 (3,0-4,6)	<0,001*
Üre, 17-49 mg/dL				
Giriş	31 (24-54)	30 (23-44)	67 (44-94)	0,05*
Maksimum	79 (51-148)	71 (50-102)	250 (181-301)	<0,001*
INR, 0,85-1,25 INR				
Giriş	1,2±0,2	1,1±0,1	1,2±0,2	0,852
Maksimum	1,4±0,4	1,3±0,3	1,8±0,7	0,001*
CD4 300-1400 /uL	420 (255-583)	425 (287-598)	167 (86-732)	0,133
CD8 200-900 /uL	176 (109-365)	200 (117-366)	121 (17-304)	0,184

Antiviral Tedaviler

Hastanede tedavi protokolü doğrultusunda hidroksiklorokin başlangıç tedavisi olarak uygulanmıştır. YB'ye alınan tüm hastalara, ilk dönemde lopinavir/ritonavir başlanmış, ilerleyen dönemde ülkemize favipiravirin gelmesi ve lopinavir/ritonavir ile ilgili negatif çalışmalar yayınlanması nedeniyle favipiravir başlanmıştır. Bu doğrultuda 56 hastada (%72,7) hidroksiklorokin kullanılırken, 65 hastada (%84,4) favipiravir kullanılmıştır. Bu tedavinin tamamlanmasına rağmen aralıklı ateş tablosu devam eden, bakteriyel enfeksiyon bulgusu olmayan, akciğer grafisinde ve oksijenasyonda belirgin iyileşme gözlenmeyen hastaların tedavisine beş-yedi gün süreyle lopinavir/ritonavir eklenmiştir (n=21; %27,3). Hidroksiklorokin; dört hastada bradikardi ve uzun QT gelişmesi üzerine kesilmiş, beş hastaya girişte bradikardik olmaları nedeniyle, 12 hastaya ise YB öncesi tedavi süresi tamamlandığı için başlanmamıştır.

Komplikasyonlar

Nörolojik Problemler

Çalışmamızda, YB sürecinde en sık nörolojik semptomlar gözlenmiştir (n=29; %37,66). Bu semptomlar: ciddi antipsikotik tedavi gerektiren ajitasyon bulguları (n=13; %16,88), geç uyanma (n=14; %18,18), nöbet (n=2; %2,59), periferik nöropatidir (n=16; %20,77). YB girişinde bulunmayan fakat takip sürecinde gelişen nörolojik bulgular "geç nörolojik bulgular" olarak tanımlanmıştır. Ajitasyonu olan veya 48 saatte uyanma belirtileri göstermeyen 20 hastanın (%25,97) 12'sinin (%15,58) kraniyal manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde anormal bulgular kaydedilmiştir. Sekiz hastada ensefalit, bir hastada sinüs ven trombozu, bir hastada akut serebrovasküler olay, bir posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRESS) saptanmıştır. Ensefalit bulguları olan hastalarımıza lomber ponksiyon (LP) yapılmış ve beyin omurilik sıvısında analizinde normal glikoz ve yüksek protein düzeyleri saptanıp herhangi bir enfeksiyon ajanı bulunamamıştır. Bulgular otoimmün ensefalit lehine yorumlanmış bu nedenle albümin ile plazmaferez seansları yapılmıştır. Bir hastada YB tedavisinin 10. gününde körlük gelişmesi üzerine yapılan MR görüntülemede PRESS sendromu saptanmıştır. Nörolojik bulguları olan üç hasta kaybedilmiş, 24 hasta bilinci açık, koopere şekilde servise çıkarılmıştır. Bir hastanın YB tedavisi halen devam etmektedir.

Tablo 4. Sıvı Yönetimi

	Toplam (n=77)	Yaşayan (n= 64)	Vefat (n=9)	p
Denge (mL)	647 (-1892*2338)	550 (-2040*2250)	1750 (-400*4500)	0,435
Albumin %20 (mL)	800 (400-1175)	700(300-1150)	1000 (600-1400)	0,407
TDP	2 (0-4)	1 (0-3,5)	4 (2-9)	0,04*

Tablo 5. Enfeksiyon etkenlerinin dağılımı

	Akciğer	Kan Yolu	İdrar yolu
YBÜ Giriş kültürü			
Streptococcus pneumoniae	3	0	0
Haemophilus influenzae	1	0	0
Klebsiella spp	2	0	0
YBÜ Enfeksiyonları			
Acinetobacter baumannii	10	2	3
Klebsiella pneumoniae/voricola/aerogenes	2/1/1	4/0/0	2/0/0
Klebsiella pneumoniae (panrezistan)	2	2	1
MRSA	3	2	1
Pseudomonas aeruginosa	1	0	0
Stenotrophomonas maltophilia	1	0	0
Escherichia Coli	0	0	1
Candida albicans	0	2	3
Candida krusei/glabrata	2/0	0/1	0/0
Toplam (%)	**22 (%28,6)**	**13 (%16,9)**	**11 (%14,3)**

Enfeksiyon

Servise girişte alınan trakeal kültürlerinde altı hastada (%7,8) üreme görülmüştür. Üç hastada *Streptococcus pneumoniae,* bir hastada *Haemophilus influenzae,* iki hastada *Klebsiella* suşları saptanmış fakat bu hastaların YB'ye girişlerinden önce servis yatışları ve antibiyotik tedavileri başlanmıştır. Hastaların YB kalış süresi içerisinde akciğer enfeksiyonu görülme sıklığı %28,6 (n=22), kan yolu enfeksiyonu %16,9 (n=13), idrar yolu enfeksiyonu %14,3 (n=11) olarak görülmüştür. Tespit edilen tüm mikroorganizmaların dağılımı Tablo 5'te sunulmuştur.

Pnömotoraks, Pnömomediastinum

Toplam dokuz (%11,7) hastada deri altı amfizem saptanmıştır. Kontrol akciğer BT'de beş (%6,49) hastada pnömomediastinum ile küçük pnömotoraks (<%10), dört (%5,1) hastada sadece pnömotoraks tespit edilmiş, pnömotoraks gelişen tüm hastalara toraks dreni takılmıştır. PEEP azaltılarak (2-4 cmH_2O) endotrakeal tüp karinaya doğru ilerletilip pH 7,20-7,25 aralığında olacak şekilde $PaCO_2$ yüksekliğine izin verilmiştir. Buna rağmen cilt altı amfizemi artan hastalara mediastinal drenaj uygulanmış ve hemipron pozisyona çevrilerek tedavilerine devam edilmiştir. Bu hastalardan bir tanesi dirençli akciğer enfeksiyonundan kaybedilmiştir. Diğer hastaya oksijenasyonun düzeltilememesi üzerine arteriovenöz ekstrakorporeal membran oksijenasyon (AV-ECMO) uygulanmış, fakat çoklu ilaç dirençli bakteriyel kan yolu enfeksiyonu ile septik şok tablosu gelişerek kaybedilmiştir.

Mortalite

Çalışmaya dahil edilen 77 hastadan dokuz'u (%11,7) kaybedilmiştir. Beş hasta septik şok sebepli kaybedilmiştir ve ölüm sonrası devam eden kültürlerinde dirençli bakteriler üretilmiştir. Bir hasta akciğer kaynaklı sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu, iki hasta otoimmün ensefalit sonrası durdurulamayan nöbet ve bir hasta da akut SVO nedeniyle kaybedilmiştir. YB'de gelişen ek komplikasyonlar olarak pnömotoraks, pnömomediastinum, geç uyanma görme bozukluğu, ensefalit, kas zafiyeti, rabdomiyoliz değerlendirmeye alınmış ve kaybedilen hastalarda bu komplikasyonların anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 2).

Tartışma

Toplam 77 COVID-19 hastasının tedavi edildiği seride uyguladığımız protokol bazlı yaklaşımda mortalite oranı %11,7 olarak görülmüştür. Dirençli enfeksiyonlar ve nörolojik komplikasyonlar mortalite ile ilişkili saptanmıştır. Sadece bir hastada MV'ye ek olarak ECMO gereksinimi gösteren ciddi akciğer hasarı oluşmuştur. Bu sonuçlara göre, Du ve ark.'nın da belirttiği gibi (16) COVID-19 hastalarında standart YB yaklaşımları ile hastaların hemen tamama yakınının solunum sorunları sağaltılabilirken mortalitenin nedeni gelişen komplikasyonlar ve komorbiditeler olarak görülmektedir.

SARS-CoV-2'nin henüz etkin bir tedavisinin bulunmaması nedeniyle, temel YB desteğinin ve gelişebilecek komplikasyonların takibinin tedavi başarısındaki en önemli etken olduğunu düşünüyoruz. YB desteğinde ilk adımın solunum yetmezliğinin tanınması, tedaviye doğru zamanda başlanması ve doğru MV stratejisinin belirlenmesi olduğunu düşünüyoruz (14).

YB girişinde entübe olmayan hastalarda NIV desteği kullanılmış, ara yüz olarak, elimizdeki imkanlar ölçüsünde yüz maskelerine göre daha kolay ve uzun süre tolere edilebileceğinden Helmet kullanımına öncelik verilmiştir (Resim 1c). Sadece 15 hastada YB süreci NIV desteği ile tamamlanabilmiştir. NIV uygulanan 24 saat içinde FiO_2 >%60, SpO_2 <%94 olan hastalara invaziv MV desteği sağlanmıştır. MV kararı alınan hastalarda Gattinoni'nin (14) uzman görüşü olarak sunduğu yüksek PEEP uygulamasından sakınılmasının (<16 cmH_2O), liberal TV uygulamasının, özellikle düşük kompliyanslı grupta solunum desteğinin başarısında ana etken olduğunu düşünüyoruz. Bu uygulamanın; interstisyel akciğer ödeminin ön planda olduğu bu hasta grubunda, klasik ARDS hastasından (12,17) farklı olarak, ventile edilebilir akciğer volümünün daha yüksek olması, kapalı alveollerin çok yüksek olmayan PEEP değerleri ile açılırken, kabul edilir değerlerin üst sınırında (8 mL/kg) TV sağlanması ile akciğer kaynaklı enflamasyonun da azalması ile tedavi sürecine olumlu yansıdığını speküle edebiliriz.

Solunum konusunda ikinci önemli desteğin prone pozisyonu olduğunu ve zamanlama olarak SSC COVID-19 Tedavi Kılavuzu'nda önerildiği gibi erken uygulamanın etkin olduğunu düşünüyoruz (15). Entübasyon sonrası hızla yükseltilen PEEP değerine rağmen (ortalama 14 cmH_2O PEEP) yeterli oksijenasyonu sağlamak için gereken FiO_2 değeri %60 ve üzerinde seyreden hastalar hemipron pozisyonuna alınmıştır. Hastaların tamamında hızlı klinik yanıt alınmıştır. SSC COVID-19 Tedavi Kılavuzu'ndan farklı olarak pron süreleri herhangi bir komplikasyon gelişmediği sürece 24-36 saat aralığında uygulanmıştır. Bu süreye çıkabilmemiz, hemipron diye adlandırdığımız, yüzüstü uyku pozisyonunu kullanmamız sayesinde olmuştur (Resim 1d). Yüzdeki

basının sadece yanağa indirgenmesi, entübasyon tüpünün kontrolünün elimizde olması, kürar ihtiyacı olmaksızın analjezi ağırlıklı sedasyonun yeterli olması ve beslenmenin devam edebilmesi gibi yararları nedeniyle hemipron pozisyon tercih edilmiştir. Bu pozisyonda non-invaziv destek uyguladığımız uyanık ve koopere hastalarda, oturur pozisyona göre, oksijenasyonun çok daha hızlı düzeldiğini gözlemledik (18,19). Hastalarda önceki çalışmalara (%21) (12) benzer şekilde özellikle ilk 10 gün içerisinde aralıklı ateş atakları görülse de kültürlerde üreme çok nadir (%7,8) kaydedilmiştir. Bu dönemden sonra, kültürlerde, çoğunluğu hastane enfeksiyonu olarak tanımlanan etkenler üretildi. Viral aktivite ve ardından gelen ciddi enflamatuvar cevap düşünüldüğünde, YB kabulünde entübe olmayan birçok hastanın bilincinin açık olması, ajitasyon ve ciddi solunum sıkıntısı bulgularının görülmemesi, bu dönemde aşırı enflamatuvar aktivitenin henüz gelişmediğini düşündürüyor. Benzer şekilde birçok hastada kültürlerde üreme olmaksızın görülen aralıklı ateşler ve prokalsitonin düzeyinin yükselmeyip C-reaktif proteinin (CRP) artması, weaning periyodunda uyanmada gecikme, kas zafiyetinin görülmesi bize enflamatuvar sürecin geç başlayıp daha uzun sürdüğünü, bu durumun uzayan YB ihtiyacı ve gelişen komplikasyonlardan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (20). Lenfopenisi sebat eden hastalarda ciddi immünosüpresyon düşünülerek CD4 ve CD8 takibi yapılmıştır. HIV tedavi protokollerinde olduğu gibi CD4 <200 olan hastalarda CMV, PCP, ***Candida*** profilaksi ve tedavilerine başlanmıştır. Bu nedenle uzamış YB kalış süresinin mortalitede anlamlı artışa yol açmadığını düşünmekteyiz.

Destek tedavide steroid kullanımı, SSSC COVID-19 Tedavi Kılavuzu'nda önerildiği gibi geç dönemde tercih edildi (15). Hastaların ateş atakları sonlanmasına rağmen oksijenasyonun yeterince düzelmemesi, akciğer grafisindeki yaygın konsolide görünümde düzelme görülmemesi üzerine metilprednizolon 1 mg/kg/gün dozunda başlandı ve 24-48 saat içerisinde her iki değerde de klinik olarak anlamlı iyileşmeler gözlendi. Entübasyon sonrasında veya takiplerinde yüksek doz vazopressör ihtiyacı görülen hastalara hidrokortizon (4x50 mg) başlandı.

Hastaların %20,8'de sürekli renal replasman tedavisi uygulandı. Sitokin uzaklaştırıcı filtre dokuz hastada kullanıldı. Sitokin filtrelerinin seçiminde, oksijenasyonda ve akciğer grafisinde geç dönem (>10 gün) steroid tedavisine rağmen sebat eden bozukluklar göz önünde bulundurulduu. Sitokin filtresi ile rölatif bir iyileşme gözlense de hastaların klinik seyri üzerine katkısı konusunda öneri getirmek için olgu sayısının yeterli olmadığı kanaatindeyiz.

Laboratuvar takip parametreleri kötüye gidişi gösterse de, her hastada benzer seyretmediği ve spesifitelerinin yeterli olmadığı anlaşılmıştır ve bunun belirlenebilmesi için geniş hasta sayıları ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu değerler içinde özellikle D-dimerin önemli olduğunu düşünüyoruz. Hastalığın seyrinde tromboza eğilim artışı ile pulmoner emboli riski mevcuttur. Bu tabloda antitrombin-3 (AT-3) eksikliği ve buna bağlı hiperkoagülabilite ana sebep olarak (21,22) gösterilirken, ilgili testlerin geç sonuç vermesi bizi INR değeri yükselen hastalarda TDP replasmanı yapmaya itmiştir. Tüm hastalara derin ven trombozu profilaksi dozunda düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi başlanırken D-dimer değeri normalin üç katına yükselenlerde doz iki katına çıkılarak tedaviye devam edilmiştir. Yükselmenin devam ettiği hastalarda AT-3 düzeyine göre TDP replasmanı yapılmıştır.

Sıvı tedavisinin de COVID-19 hastalarının tedavi stratejisinde önemli yeri olduğu gözlemlenmiştir. SSC COVID-19 Tedavi Kılavuzu'nda olduğu gibi akciğerlerin korunması ve kuru tutulabilmesi için restriktif sıvı stratejisi uygulanmıştır. Enflamatuvar bir cevap olarak düşük albümin düzeyine sık görülmüş ve yavaş, uzun süreli albümin infüzyonları ile albümin düzeyi >2,5 g/dL üzerinde tutularak günlük tahmini insensibl kaybın üzerinde sıvı verilmemesine çalışılmıştır. Bu düşük doz da olsa birçok hastamızda vazopressör destek ihtiyacı oluşturmuştur. Artan vazopressör ihtiyaçlarında yapılan sıvı resüsitasyonları neticesinde oksijenasyonda ve akciğer grafilerinde gelişen klinik kötülemeler de bize restriktif sıvı rejiminin önemini göstermiştir. Bu sıvı stratejisinin sürdürülebilmesinde, AT-3 replasmanı için kullanılan TDP'lerin yanında, laktat yükselmesi ve AV CO_2 parsiyel basınç farkının 6 mmHg üzerine çıkması durumunda da eritrosit replasmanlarından yararlanılmıştır.

Tedavi protokolünde tocilizumab ve mezenkimal kök hücre kurtarma tedavisi olarak görünseler de uygulama zamanları konusunda uyumsuzluklar olmuştur. Tocilizumab, hastaları serviste takip eden doktorların tasarrufu ile YB girişinden hemen önce veya girişinde kullanılmıştır; dört hastada geç dönemde diğer destek tedavilerine rağmen oksijen ihtiyacının düşmemesi ve akciğer grafisinde enflamatuvar diffüz opasite görünümünün sürmesi üzerine tedaviye eklenmiştir. Erken uygulamalarda beklenen oksijenasyon ve akciğer grafisinde hızlı klinik düzelme görülmezken geç uygulamalarda 24 saat sonunda kısmi de olsa klinik iyileşme

gözlenmiş, fakat bunun iyileşme ve hastane kalış süresine etkilerini belirlemek açısından yeterli uygulama olmadığı için yorum yapılamamıştır.

Hastalığın genellikle 10. gününden sonra kronik problemlerin ortaya çıktığı gözlenmiştir. En önemli problemin akut hayati risk doğurmasından dolayı, muhtemelen virüsün oluşturduğu mukozal hasara bağlı gelişen pnömomediastinum ve eşlik eden pnömotoraks olduğunu düşünüyoruz. Hastalarımızın yaklaşık %9'unda gördüğümüz bu tablo neticesinde beş hastaya mediastinotomi, dört hastaya toraks drenajı yapılmıştır. Bu hastalardan biri hariç tümünde oksijenasyon, PEEP ve peak basıncı düşülerek permisif hiperkapni uygulaması ve hemipron pozisyonla düzelmiş, bir hastada yeterli ventilasyonun sağlanamaması üzerine AV-ECMO uygulanmış fakat başarılı olmamış ve hasta kaybedilmiştir. Diğer önemli komplikasyon, hastaların akciğer fonksiyonlarının düzelmesi sonrası weaning amacıyla sedasyonun kesilmesinden 48 saat geçmesine rağmen uyanma bulguları olmayanlara serebral komplikasyonların değerlendirilmesi amacı ile çekilen kraniyal MR görüntülemede ensefalitle uyumlu değişikliklerin gözlenmesi olmuştur. Toplam 12 hastada farklı düzeylerde anormal kraniyal MR bulguları izlenmiştir. Kraniyal MR bulguları olup LP yapılan ve burada patolojik olarak protein yüksekliği saptanan altı hastaya plazmaferez uygulanmıştır. Dördünün plazmaferez sonrası bilinci açılmış ve ekstübe edilmiştir. İki hasta tedaviye dirençli epilepsi nedeniyle kaybedilmiştir.

Hasta takibi, tedavi ve klinik yaklaşıma yön veren laboratuvar tetkikleri olarak D-dimer, albümin, CRP ile prokalsitonin, AT-3 ve CD4 düzeyi öne çıkmıştır. Bu değerlerin özellikle beklenen komplikasyonların takibinde yarar sağladığı için mortalite ve morbiditeyi azaltmak yönünden de etkili olacağı düşüncesindeyiz.

Serimizdeki mortalite oranına baktığımızda "SSC COVID-19 Tedavi Kılavuzu" doğrultusunda yapılan tedavilerin yararlı olduğunu söyleyebiliriz, ancak mortalite ve morbidite nedenleri ile değerlendirme yaptığımızda, nörolojik, enfektif, solunumsal ve immüniteye ait komplikasyonların iyi gözlemlenmesinin mortalitenin azaltılmasında ana etken olduğunu ve bunun da kılavuza dahil edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Sonuç

COVID-19 primer tedavisinin olmaması ve ciddi komorbiditelere rağmen bu hasta grubunda mortalitenin düşük olduğu saptanmıştır. Uzun YB süreci ve gelişen komplikasyonların yönetiminin tedavinin ana eksenini oluşturduğu gözlemlenmiştir. Yalnızca akciğerle ilgili kayıpların azlığı, bilinen YB destek tedavilerinin yanı sıra gelişebilecek komplikasyonlara hazırlıklı olmanın başarıyı artıracağını göstermektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: T.C. Sağlık Bakanlığı ve Mehmet Ali Aydınlar Acıbadem Üniversitesi Etik Kurul onayı (referans no: ATADEK 2020-10/12) alındıktan sonra veriler retrospektif ve prospektif olarak kaydedilerek yapılmıştır.

Hasta Onayı: Telefon aracılığı ile sözel bilgilendirilmiş onam alınmış, hasta bilgilerinin gizli tutulacağı belirtilmiştir.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: H.S.D.K., O.M., L.D., Z.T.S., İ.K.Ö., S.R., A.K.J., A.İ., D.E.G., E.K., S.İ.K., M.Ş., R.Z., A.S.K., M.Ş.Y., Ş.S.D., F.E.G., İ.D., F.T., M.Y., S.Ü., T.L., İ.De., I.K., A.A., I.Ke., Ş.B.D., C.A., V.E., M.E., N.Ç, A.Al., İ.Ö.A., Konsept: H.S.D.K., O.M., A.S.K., İ.Ö.A., Dizayn: H.S.D.K., L.D., Z.T.S., A.K.J., D.E.G., Veri Toplama veya İşleme: H.S.D.K., O.M., L.D., Z.T.S., İ.K.Ö., S.R., A.K.J., A.İ., D.E.G., E.K., S.İ.K., M.Ş., R.Z., A.S.K., M.Ş.Y., Ş.S.D., F.E.G., İ.D., F.T., M.Y., S.Ü., T.L., İ.De., I.K., A.A., I.Ke., Ş.B.D., C.A., V.E., M.E., N.Ç, A.Al., İ.Ö.A., Analiz veya Yorumlama: H.S.D.K., A.S.K., A.A., İ.Ö.A., Literatür Arama: H.S.D.K., L.D., Z.T.S., A.K.J., S.İ.K., Yazan: H.S.D.K., O.M., A.S.K., İ.Ö.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 2020;382:727-33.
2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol 2020;5:536-44.
3. World Health Organization. Rolling Updates on Coronavirus Disease (Covid-19) Available from: URL: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen
4. Spina S, Marrazzo F, Migliari M, Stucchi R, Sforza A, Fumagalli R. The response of Milan's Emergency Medical System to the COVID-19 outbreak in Italy. Lancet 2020;395:e49-50.
5. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. JAMA 2020;323:1545-6. [published online ahead of print, 2020 Mar 13]
6. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky AS. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. Intensive Care Med 2020;46:837-40.
7. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Marx G, Karagiannidis C. German recommendations for critically ill patients with COVID-19. Med Klin Intensivmed Notfmed 2020:1-4. [published online ahead of print, 2020 Apr 14]
8. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020;323:1239-42. [published online ahead of print, 2020 Feb 24]
9. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020;382:1708-20.
10. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020;323:1061-9. [published online ahead of print, 2020 Feb 7]
11. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it "typical" ARDS? Crit Care 2020;24. [Published 2020 May 6]
12. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA 2012;307:2526-2533.
13. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? Crit Care 2020;24.
14. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong M, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med 2020;46:854-87.
15. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. Am J Respir Crit Care Med 2020;201:1372-9.
16. Gattinoni L, Meissner K, Marini JJ. The baby lung and the COVID-19 era. Intensive Care Med 2020;46:1438-40. [published online ahead of print, 2020 May 25]
17. Xu Q, Wang T, Qin X, Jie Y, Zha L, Lu W. Early awake prone position combined with high-flow nasal oxygen therapy in severe COVID-19: a case series. Crit Care 2020;24. [Published 2020 May 24]
18. Ng Z, Tay WC, Ho CHB. Awake Prone Positioning for Non-intubated Oxygen Dependent COVID-19 Pneumonia Patients. Eur Respir J 2020;56:2001198. [published online ahead of print, 2020 May 26]
19. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020;395:1033-4.
20. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. Thromb Haemost 2020;120:998-1000.
21. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Poli MD, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. J Thromb Haemost 2020;18:1747-51. [published online ahead of print, 2020 Apr 17]

Ek 1. COVID-19 tedavi protokolü

1. Tanı + Hastane tedavisi: Kuru öksürük ateş, BT veya akciğer grafisinde viral pnömoni ile uyumlu görüntü olması ve/veya test +/- , oda havasında SpO_2 <%92 ilave oksijen başlanır, normal SpO_2 olsa da efor kısıtlaması ve eforla hipoksemi SpO_2 <92, veya oksijen desteği gerektiren hasta (<4 L/dk) yatırılarak tedaviye alınır.

Osetamivir 2x75 (5 gün)

Hidroklorakin 2x200 (5-10 gün)

Azitromisin (5 gün) (500 mg + 250 mg 4 gün)

Geralgine K: 4x1

2. YB aşaması: YB endikasyonu: Oksijen >6 L/dk SpO_2 <%95 veya dispne takipne gelişmesi akciğer grafisinde aerasyonda azalma varsa

NIMV/HFOT başlanması

Bronkodilatasyon dozunda (30 mg/kg yükleme 10 mg/kg/saat infüzyon başlanması, MV ihtiyacı ile asetil sisteininin tedaviye eklenmesi

Tedaviye favipiravir 2x1600 2x600 (3-5 veya maksimum 7 gün)

Klinik düzelme görülmezse favipiravir sonrası

Kaletra (lopinavir + ritonavir) 2x2 eklenmesi (14 gün)

Ribavirin 3x6 adet 200 mg (favipiravir, kaletra bulunamadığında kombine tedavi için düşünülebilir (hangi ajanla olacağı isteği yapan enfeksiyon hastalıkları uzmanı ile tartışılmalı)

Restriktif veya hedefe yönelik sıvı tedavisi stratejisi uygulanması

DVT profilaksisi başlanması (enoksaparin 1x0,1)

Bakteriyel enfeksiyon şüphesi varsa kültür sonrası kaynağa yönelik erken antibiyoterapi başlanması

24 saatte klinikte düzelme (akciğer grafisinde aerasyon artışı veya bozulmanın durması PaO_2/FiO_2 >200) varsa tedaviye aynen (NIV/HFOT) devam veya sadece oksijen desteği ile devam mekanik desteğin sonlandırılması kararı

PaO_2/FiO_2 <200, FiO_2 İhtiyacı artıyor akciğer grafisi kötülüyor: Güvenlik koşulları sağlanarak entübasyon MV desteğine geçiş

MV: Koruyucu MV stratejisi uygulanması; Driving pressure <15 cmH2O hedefli, TV: 6-8 mL/kg, Fr: 12-14, ihtiyaca göre orta yüksek PEEP uygulaması (8-16 cmH_2O)

Oksijenasyon hedefi FiO_2 <%60, PaO_2 >: 70-90 mmHg

MV esnasında fentanil, midazolam ile derin sedasyon hedefli kontrollü MV modlarının kullanımı

Özellikle ateşle birlikte oluşan solunum bozukluklarında aralıklı kürar düşün, devam eden solunum asenkronizasyonu varlığında 48 saate kadar kükar infüzyonu

Yukarıdaki hedefe ulaşılamazsa erken pron pozisyon 18-24 saat

Ateş kontrolünde parasetamol, gerekirse soğuk uygulama

Günlük akciğer grafisi ve kan gazı tetkikleri ile klinik takip

Oksijenasyon düzelmezse PaO_2/FiO_2<200 metil prednizolon 1 mg/kg (2x40 mg) başlanması

Organ yetmezlikleri konusunda yakın takip gereğinde erken destek tedavilerin başlanması (renal, kardiyak, GİS, hematopoetik sistem takipleri)

Yakın enfeksiyon kontrolü, gereğinde kültür alımını takiben erken kaynağa yönelik antibiyotik erken tedavisi, kapalı aspirasyon sistemi kullanılması fakat günlük SF ambu aspirasyon ile sistemin efektivitesinin kontrolü

Restriktif yada hedefe yönelik sıvı rejiminin devamı

Beslenme: 30 cal/kg/gün hedef

Hedef PaO_2 ve FiO_2 değerinde stabilite (12-24 saat) PEEP değerinden günlük 2-4 cmH_2O weaning

PEEP <10 cmH_2O sedasyonun azaltılıp basınç destekli moda (PSV) geçilmesi

Spontan solunum denemesi kriterleri: PEEP <6, dakika volüm <10 L/dk RR <30 PP <21 cmH2O PaO_2 >65 SpO_2 >95

Ekstübasyon: 30 dk başarılı spontan solunum denemesi

Kurtarma tedavisi protokolü

PEEP >16

PaO_2 >70 mmHg

FiO_2 >%80

Akc grafisinin yaygın buzlu cam görünümünde olması ve kötüye gidişin gözlenmesi

Organ yetmezliklerinin gelişmesi (renal, kardiyak, GİS)

Sitokin uzaklaştırıcı filtreler ile (Emic-2 Ultraflex Fresenius, Oxyrris Baxter) ile hemofiltrasyon uygulanması

Tocilizumab 8 mg/kg iv (800 mg maksimum) uygulaması 4 saat sonra tekrarı

Not: Bu protokol genel yaklaşım şemamızı göstermekte olup hastanın kliniğinde oluşacak değişikliklere göre tedavi sıralamaları ve yaklaşımlar uygulayıcı hekim tarafından değiştirilebilir. Pandemi süresince çıkabilecek umut vadeden yeni antiviral tedaviler tıbbi etik gereği enfeksiyon ve göğüs hastalıkları uzmanlarının da görüşleri ile rutin tedavi protokolüne ilave edilebilir.

Kaynak

Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). European Society of Intensive Care Medicine and Society of Critical Care Medicine 2020.

BT: Bilgisayarlı tomografi, YB: Yoğun bakım, NIMV: Non-invaziv mekanik ventilatörler, MV: Mekanik ventilatör, DVT: Derin ven trombozu, GİS: Gastrointestinal sistem