



22. Bölüm

COVID-19 ENFEKSİYONUNDA ARDS VE SOLUNUM YETERSİZLİĞİ YÖNETİMİ

Şirin YURTLU TEMEL¹

GİRİŞ

Sars-CoV-2 enfeksiyonu farklı organlarda hasar oluşumuna sebep olsa da en önemli mortalite sebebi pnömoni gelişimi; solunum yetersizliği ve Akut Respiratuar Distress Sendromu (ARDS) oluşmasıdır. Virüsün ilk giriş ve replikasyon yeri sinonazal hava yolu epiteli. Epitelde silyalı mukus sekrete eden hücreleri olumsuz etkileyerek nazal solunum epitelinin en önemli savunma mekanizması olan mukosilyer klirensi bozar.⁽¹⁾ Enfeksiyon akciğer tutulumu yaptığında tip I, tip II pnömositler ile vasküler endotelde hasar oluşur. Akciğer tutulumu olduğunda ACE2 ve TMPRSS2 eksprese eden tip II hücreler esas hedef olan hücrelerdir.⁽²⁾ Alveolar tip II hücreleri tip I ve tip II hücre progenitörüdür. Tip I pnömositler hem progenitör tip II hücre kaynaklı hem de dokuda oluşan inflamatuvar yanıtı bağlı hasar görmektedir. Benzer şekilde mikrovasküler yapının endoteli de direk enfeksiyondan ziyade ortamdaki inflamasyon nedeniyle hasar görmektedir.⁽³⁾ Tip II hücreler gaz değişimini sağlayan sürfaktan sentezinden de sorumludurlar. Bu hücreler alveol duvarının %95'ini oluşturmaktadır ve tip II hücre hasarı gaz alışverişini belirgin olarak bozmaktadır. Gaz değişiminin bozulması COVID-19'da ağır morbidite ve mortalitenin nedenidir. Enfeksiyon, akciğerlerde alveol seviyesine indiğinde inflamatuvar sitokin salınımına bağlı

olarak alveoller inflamatuvar hücreler ile dolmaya başlar.⁽⁴⁾ Akciğerde diffüz alveolar hasar, hiyalen membranlar, epitel ve mikrovasküler hasar oluşumu ile küçük ve büyük vasküler yapılarda trombus oluşumu gözlenir.⁽⁵⁻⁷⁾

İnterstisyel pnömoni gelişir. Pulmoner infiltratlar oluşur ve akut respiratuar distress sendromu (ARDS) gelişir. Alveolar faza gelen hastalıkta tedavi amacı virüsün replikasyonunu inhibe etmek, tip II pnömositlerin kendisini ve fonksiyonlarını korumak, gaz değişiminin bozulmasına neden olabilecek aşırı immün yanıtı engellemek olmalıdır.⁽⁸⁾

Sars-CoV-2'nin etkin bir antiviral tedavisi henüz bulunamamıştır. Farklı antiviral ajanlar kullanılsa da çalışmalarda farklı sonuçlar saptanmıştır ve etkinliği kabul edilen bir antiviral yoktur. Oluşan hiperinflamasyonu ya da sitokin fırtınasını kontrol altına almak için kortikosteroidler ve antisitokin tedaviler denenmiştir.⁽⁹⁾

Kortikosteroidlerin kullanımı solunum desteği gereken hastalarda tedaviye katkı sağlamak için 175 hastaneden 11.500 katılımcı ile yapılan RECOVERY çalışmasında 10 gün boyunca 6mg/gün deksametazon kullanımının COVID-19 hastalarında 28 günlük mortaliteyi invaziv mekanik ventilasyon grubunda ve non-invaziv oksijen desteği alan grupta anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada solunum desteği

¹ Dr. Öğr. Üyesi Şirin YURTLU TEMEL, İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü
sirin.yurtlutemel@isu.edu.tr

odaklanmaya devam etmektedir. Kanıtların gücü dikkate alınarak dünya çapında daha büyük popülasyonlarda MSC tedavi araştırması için kontrollü ayar ile birlikte randomizasyon ve körleme dikkate alınarak ‘yeniden yüklenmiş’ deneme tasarımlarına ihtiyaç vardır.⁽⁴⁴⁾

Konvalesan plazma kullanımı COVID-19’da potansiyel olarak etkin olabilecek bir tedavi yaklaşımıdır.⁽⁴⁵⁾ Yoğun bakımda özellikle non invaziv mekanik ventilasyon desteği almakta olan hastaların sağ kalımına katkısının invaziv mekanik ventilasyondaki hastalara göre daha fazla olduğunu görülmektedir.⁽⁴⁶⁾ Mekanik ventilasyonda mortaliteyi azaltmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur.⁽⁴⁷⁾ CARDS hastalarında konvalesan plazma kullanımı ile trasfüzyon ilişkili akciğer hasarı olabildiği de bildirilmektedir.⁽⁴⁸⁾ Konvalesan plazma kullanımı COVID-19 hastalarında akut solunum yetersizliği varlığında mortaliteye katkı sağlayabilmekte iken mekanik ventilasyon gereksiniminde etkinlik göstermemektedir.

Yoğun bakımda takip edilen CARDS hastalarında aşırı volüm yükünden kaçınılacak şekilde *sıvı replasmanı* yapılması önerilir. ARDS yaklaşımdan farklı bir yaklaşım belirten çalışma yoktur .

10 adet klinik uygulama kılavuzu bulunmuştur. Her kılavuzda benzer öneriler bulunmaktadır; yüksek protein desteği kullanımı, düşük hacimli enteral beslenme solüsyonlarının erken dönemde yoğun bakımda enteral yolla başlaması ve yavaş yavaş arttırılması, beslenme dışında verilen kalori miktarının aşırı beslemeden kaçınmak için göz önünde bulundurulması. Prone pozisyondaki hastalar için beslenme önerileri genel önerilerdir ancak entübe olmayan prone pozisyondaki hastalar nutrisyonel destek açısından yüksek riskli grup olarak öne çıkarlar. Önemli hatalar ve tutarsızlıklar arasında kalori hedefinin tutturulması için indirekt kalorimetri hesabının kullanılması ve gastrik tolerasyonun değerlendirilmesi için gastrik rezidüel hacmin (GRV) kullanılmasıdır.

Sonuç olarak beslenme solüsyonlarının tip-leri ve beslenme şekilleri ile ilgili genel öneriler bulunmaktadır ancak uluslararası yoğun bakım beslenmesi kılavuzlarını yansıtacak şekilde indirekt kalorimetri ve GRV değerlerinin kullanılması ile ilgili tutarsızlıklar da mevcuttur.⁽⁴⁹⁾

KAYNAKLAR

- 1: Ravindra NG, Alfajaro MM, Gasque V, et al. Single-cell longitudinal analysis of SARS-CoV-2 infection in human airway epithelium identifies target cells, alterations in gene expression, and cell state changes. *PLoS Biology*, 2021; 19(3):e3001143
- 2: Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nature Medicine*, 2020; 26(5):681–687
- 3: Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, et al. SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract. *Cell*, 2020; 182(2):429–446.e14
- 4: Tian S, Hu W, Niu L, et al. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 2020; 15(5):700–704
- 5: Martines R. B, Ritter J. M, Matkovic E, et al. Pathology and Pathogenesis of SARS-CoV-2 Associated with Fatal Coronavirus Disease, United States. *Emerging infectious diseases*, 2020; 26(9):2005–2015
- 6: Borczuk AC, Salvatore SP, Seshan S v., et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Modern Pathology*, 2020; 33(11):2156–2168
- 7: Bösmüller H, Matter M, Fend F, et al. The pulmonary pathology of COVID-19. *Virchows Archiv*, 2021; 478(1):137–150
- 8: Bridges JP, Vladar EK, Huang H, et al. Respiratory epithelial cell responses to SARS-CoV-2 in COVID-19. *Thorax*, 2021:thoraxjnl-2021-217561
- 9: Bridges JP, Sudha P, Lipps D, et al. Glucocorticoid regulates mesenchymal cell differentiation required for perinatal lung morphogenesis and function. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2020; 319(2):L239–L255
- 10: Peter H, Wei Shen L, Jonathan R E, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *New England Journal of Medicine*, 2021; 384(8):693–704
- 11: Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with COVID-19. *New England Journal of Medicine*, 2021; 384(9):795–807
- 12: Neubauer A, Johow J, Mack E, et al. The janus-kinase inhibitor ruxolitinib in SARS-CoV-2 induced acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Leukemia*, 2021
- 13: Anesi GL, Jablonski J, Harhay MO, et al. Characteristics, Outcomes, and Trends of Patients With CO-

- VID-19-Related Critical Illness at a Learning Health System in the United States. *Annals of internal medicine*, 2021; 174(5):613–621
- 14: Thompson AE, Ranard BL, Wei Y, et al. Prone Positioning in Awake, Nonintubated Patients with COVID-19 Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA Internal Medicine*, 2020; 180(11):1537–1539
 - 15: Cardona S, Downing J, Alfalasi R, et al. Intubation rate of patients with hypoxia due to COVID-19 treated with awake proning: A meta-analysis. *American Journal of Emergency Medicine*, 2021; 43:88–96
 - 16: Chad T, Sampson C. Prone positioning in conscious patients on medical wards: A review of the evidence and its relevance to patients with COVID-19 infection. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*, 2020; 20(4)
 - 17: Zhang X, Zhang X, Li S, et al. ACE2 and COVID-19 and the resulting ARDS. *Postgraduate Medical Journal*, 2020; 96(1137)
 - 18: Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*, 2020; 20(10):1135–1140
 - 19: Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*, 2020; 180(7):934–943
 - 20: Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective observational cohort study. *The BMJ*, 2020; 369:m1985–m1985.
 - 21: Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Critical Care Medicine*, 2021:E219–E234
 - 22: Mauri T, Scotti E, Spinelli E, et al. Potential for Lung Recruitment and Ventilation-Perfusion Mismatch in Patients With the Acute Respiratory Distress Syndrome From Coronavirus Disease 2019. *Critical care medicine*, 2020; 48(8):1129–1134
 - 23: Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 2012; 307(23):2526–2533
 - 24: Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 2016; 315(8):788–800
 - 25: Gold A, Scantling D, Brundidge D, et al. Respiratory mechanics and mortality in coronavirus disease 2019 acute respiratory distress syndrome: A retrospective cohort study. *International Journal of Critical Illness and Injury Science*, 2021; 11(2):51–55
 - 26: Habashi NM, Camporota L, Gatto LA, et al. Functional pathophysiology of SARS-CoV-2-induced acute lung injury and clinical implications. *Journal of Applied Physiology*, 2021; 130(3):877–891
 - 27: Sasidharan S, Singh V, Singh J, et al. COVID-19 ARDS: A Multispecialty Assessment of Challenges in Care, Review of Research, and Recommendations. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, 2021; 37(2):179–196
 - 28: Chacko B, Peter J v., Tharyan P, et al. Pressure-controlled versus volume-controlled ventilation for acute respiratory failure due to acute lung injury (ALI) or acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015; 2017(6)
 - 29: Robertson TE, Mann HJ, Hyzy R, et al. Multicenter implementation of a consensus-developed, evidence-based, spontaneous breathing trial protocol. *Critical Care Medicine*, 2008; 36(10):2753–2762
 - 30: Sadowitz B. Preemptive mechanical ventilation can block progressive acute lung injury. *World Journal of Critical Care Medicine*, 2016; 5(1):74
 - 31: Levy E, Scott S, Tran T, et al. Adherence to Lung Protective Ventilation in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Critical care explorations*, 2021; 3(8):e0512
 - 32: Pan C, Lu C, She X, et al. Evaluation of Positive End-Expiratory Pressure Strategies in Patients With Coronavirus Disease 2019–Induced Acute Respiratory Distress Syndrome. *Frontiers in Medicine*, 2021; 8:637747
 - 33: Hajjar LA, Costa IBS da S, Rizk SI, et al. Intensive care management of patients with COVID-19: a practical approach. *Annals of Intensive Care*, 2021; 11(1)
 - 34: Guérin C, Reignier J, Richard J-C, et al. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2013; 368(23):2159–2168
 - 35: Park J, Lee HY, Lee J, et al. Effect of prone positioning on oxygenation and static respiratory system compliance in COVID-19 ARDS vs. non-COVID ARDS. *Respiratory Research*, 2021; 22(1):1–12
 - 36: 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. *The Lancet*, 2020; 395(10229):1054–1062
 - 37: Liao D, Zhou F, Luo L, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet Haematology*, 2020; 7(9):e671–e678
 - 38: Bikdeli B, Madhavan M v., Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 2020; 75(23):2950–2973
 - 39: Shen Y, Cheng C, Zheng X, et al. Elevated procalcitonin is positively associated with the severity of COVID-19: A meta-analysis based on 10 cohort studies. *Medicina (Lithuania)*, 2021; 57(6)
 - 40: Behnke J, Kremer S, Shahzad T, et al. MSC Based Therapies—New Perspectives for the Injured Lung. *Journal of Intensive Care Medicine*, 2021; 36(1):1–12

- nal of Clinical Medicine, 2020; 9(3):682
- 41: Leng Z, Zhu R, Hou W, et al. Transplantation of ACE2-Mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging and Disease*, 2020; 11(2):216–228
 - 42: Fernández-Francos S, Eiro N, González-Galiano N, et al. Mesenchymal stem cell-based therapy as an alternative to the treatment of acute respiratory distress syndrome: Current evidence and future perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021; 22(15):7850
 - 43: da Silva KN, Gobatto ALN, Costa-Ferro ZSM, et al. Is there a place for mesenchymal stromal cell-based therapies in the therapeutic armamentarium against COVID-19? *Stem Cell Research and Therapy*, 2021; 12(1):425–425
 - 44: Irmak DK, Darıcı H, Karaöz E. Stem cell based therapy option in COVID-19: Is it really promising? *Aging and Disease*, 2020; 11(5):1174–1191
 - 45: Liu STH, Lin HM, Baine I, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. *Nature Medicine*, 2020; 26(11):1708–1713
 - 46: Hatzl S, Posch F, Sareban N, et al. Convalescent plasma therapy and mortality in COVID-19 patients admitted to the ICU: a prospective observational study. *Annals of Intensive Care*, 2021; 11(1)
 - 47: Tsikala Vafea M, Zhang R, Kalligeros M, et al. Mortality in mechanically ventilated patients with COVID-19: a systematic review. *Expert Review of Medical Devices*, 2021; 18(5):457–471
 - 48: Amrutiya V, Patel R, Baghal M, et al. Transfusion-related acute lung injury in a COVID-19-positive convalescent plasma recipient: a case report. *Journal of International Medical Research*, 2021; 49(8):030006052110328
 - 49: Chapple L anne S, Tatucu-Babet OA, Lambell KJ, et al. Nutrition guidelines for critically ill adults admitted with COVID-19: Is there consensus? *Clinical Nutrition ESPEN*, 2021; 44:69–77