

YOĞUN BAKIM VE COVID-19

Kezban ÖZMEN SÜNER¹
Yaşar CIRDİ²

GİRİŞ

COVID-19 enfeksiyonu %81 oranında hafif %14 ağır seyretmekte ve enfekte bireylerin %5'i yoğun bakım ihtiyacı duymaktadır [1].

Klinik belirtilerin başlamasından pnömoni gelişimine kadar geçen medyan süre yaklaşık 5 gündür ve hipoksemi geliştikten sonra ortalama yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul süresi yaklaşık 7-12 gündür [2]. Yoğun bakım izlemi gerektiren hastalar içerisinde Akut Respiratuar Distress Sendrom (ARDS) gelişen akut hipoksemik solunum yetmezliği (%60-70), şok (%30), miyokardiyal disfonksiyon (%20-30) ve akut böbrek hasarı (%10-30) en sık görülen komplikasyonlardır [3].

Mortalite oranları için değişken veriler bildirilmektedir. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), genel mortalite oranını %2.3 olarak bildirmiştir, fakat şu ana kadar olan olgularda bu oran 80 yaş ve üzeri hastalarda %14.8 bulundu. Kritik hastalarda mortalite %49 olmasına rağmen invaziv mekanik ventilasyon desteği alanlarda ise bu %50'nin de üzerindedir. Kardiyovasküler hastalık, diyabet, kronik akciğer hastalığı, hipertansiyon ve kanser gibi komorbid hastalıklar daha yüksek mortalite oranı ile ilişkili bulunmuştur [4].

Yoğun bakım takibi gereken hastalarda %40-96'sında ARDS gelişir [5-7].

Dünya Sağlık Örgütü tarafından ağır ve kritik COVID-19 hastaları tanımlanmıştır. Ağır ve kritik hastaların YBÜ yatışı, takibi ve yönetimi oldukça önemlidir (Tablo-1).

¹ Uzman doktor, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, kezban_ozmen82@yahoo.com

² Uzman doktor, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, yasarcirdi@gmail.com

neden olduğu doku hasarını artırma riski ile viral bulaşmayı daha da tehlikeye atabilir[51]. Ayrıca, iyatrojenik immünosupresyon, bakteriyel, fungal veya viral enfeksiyöz komplikasyonları teşvik edebilir[52,53].

Anti-sitokinler

İnterlökin(IL)-1 Reseptör Antagonistleri

Anakinra, romatoid artrit (RA) ve kriyoprin ile ilişkili periyodik sendromlar için endike olan rekombinant bir insan IL-1 reseptör antagonistidir. Proinflamatuvar sitokinler IL-1 α ve IL-1 β 'yi inhibe ederek çalışır[54]. Daha önceki çalışmalarda, anakinra'nın fulminan bir sitokin fırtınası olarak ortaya çıkan MAS tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir[55].

İnterlökin(IL)-6 Reseptör Antagonistleri

Anormal derecede yüksek IL-6 seviyeleri, pnömoni ve ARDS'li COVID-19 hastalarında kötü sonucun bir göstergesidir[56]. Tocilizumab, membrana bağlı IL-6 reseptörünü (mIL6R) ve çözümlü IL-6 reseptörünü (sIL6R) spesifik olarak bağlayabilen, böylece sinyal transdüksiyonunu inhibe eden rekombinant monoklonal antikordur. Tosilizumab, kimerik antijen reseptörü (CAR) T hücresi ile indüklenen MAS'nun yönetimi için de onaylanmıştır [57]. Bu durum tosilizumabı geniş akciğer lezyonları ve yüksek IL-6 düzeyleri olan ciddi derecede COVID-19 hastalarının MAS'u için olası bir terapötik seçenek haline getirmiştir [58]. Sağlık Bakanlığı rehberinde, MAS bulguları gelişmiş olan ve glukokortikoid tedaviye yanıt alınamayan ya da hızlı ilerleyen MAS bulguları olan hastalarda tosilizumab tedavisi önerilmektedir[48].

Anti-tümör Nekroz Faktörü(TNF)- α

Adalimumab veya infliksimab gibi anti-TNF α tedavisi, RA, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve ankilozan spondilit gibi çeşitli otoimmün inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır[59]. Tek bir anti-TNF α antikor infüzyonunun,

TNF α inhibisyonu üzerindeki klasik etkisinin yanı sıra, anti-TNF α ayrıca ACE2 ekspresyonunun aşağı regülasyonunu indükleyebilir bu da COVID-19'da olası bir anti-inflamatuvar fayda olduğunu düşündürmektedir [60].

Akılda kalması gerekenler

- COVID-19'a bağlı solunum yetmezliğinde standart bir tedaviye(oksijen, ilaç) destekleyici olarak NIMV, HFNO genellikle hastalığın erken aşamasında uygulanabilir, ancak yakın takip ile entübasyon zamanı geciktirilmemelidir.
- COVID-19 hastalarında mekanik ventilasyon yoğun bakım ünitesindeki diğer akut solunum yetmezlikli hastalar gibi yönetilmelidir.
- COVID-19 hastalarında oksijen desteği ve 6mg/gün deksametazon tedavisidışında mortaliteyi azaltan kanıtlanmış tedavi bulunmamaktadır.
- COVID-19 hastalarında yoğun bakım yönetiminin en önemli kısmını genel yoğun bakım desteği oluşturmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Team NCPERE. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) – China. China CDC Weekly. 2020;2(8):113-22.
2. Guan WJ, Ni Z, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. New England Journal of Medicine, 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. Doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
3. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim CM, Divatia JV, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019(COVID-19): challenges and recommendations. Lancet Respiratory Medicine, 2020 May;8(5):506-517. Doi: 10.1016/S2213-2600(20)30161-2.
4. 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 Apr 7;323(13):1239-1242. Doi: 10.1001/jama.2020.2648.
5. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characte-

- ristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032PubMedGoogle ScholarCrossref
6. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5PubMedGoogle ScholarCrossref
 7. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. doi:10.1001/jama.2020.1585ArticlePubMedGoogle Scholar
 8. Scaravilli V, Grasselli G, Castagna L, Zanella A, Isgro S, Lucchini A, et al. Prone positioning improves oxygenation in spontaneously breathing nonintubated patients with hypoxemic acute respiratory failure: a retrospective study. *J Crit Care*. 2015;30:1390-4.
 9. Iwashyna TJ, Boehman A, Capece J, et al. Aerosol production across oxygen delivery devices in spontaneously breathing human subjects. medRxiv. [Preprint]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.15.20066688v1>; April 20, 2020. Accessed July 26, 2020.
 10. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One*, 2012;7(4):e35797. Doi: 10.1371/journal.pone.0035797.
 11. Suhail Raouf, MD, Master FCCP; Stefano Nava, MD; Charles Carpati, MD; and Nicholas S. Hill, MD High-Flow, Noninvasive Ventilation and Awake (Nonintubation) Prone Positioning in Patients With Coronavirus Disease 2019 With Respiratory Failure. *CHEST*-26 September 2020-2441 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.07.013>
 12. Tobin M. Basing respiratory management of coronavirus on physiological principles. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020;201(11):1319-1320. Doi: 10.1164/rccm.202004-1076ED.
 13. Baldi E, Sechi GM, Mare C, Canevari F, Brancaglione A, Primi R, et al. Out-of-hospital cardiac arrest during the Covid-19 outbreak in Italy. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-1720. Doi: 10.1056/NEJMc2010418.
 14. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernández G, et al. An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal high flow therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Jun 1;199(11):1368-1376. Doi:10.1164/rccm.201803-0589OC.
 15. Wax RS, Christian MD. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 2020 May;67(5):568-576. Doi: 10.1007/s12630-020-01591-x.
 16. Pfeifer M, Ewig S, Voshaar T, Randerath W, Bauer T, Geiseler J, et al. Positionspapier zur praktischen Umsetzung der apparativen Differenzialtherapie der akuten respiratorischen Insuffizienz bei COVID-19. *Pnömoloji* 2020 Jun;74(6):337-357. Doi: 10.1055/a-1157-9976.
 17. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?. *Intensive Care Med*, 2020 Jun;46(6):1099-1102. Doi: 10.1007/s00134-020-06033-2.
 18. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA*, 2020 Jun 9;323(22):2329-2330. Doi: 10.1001/jama.2020.6825.
 19. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laengeret F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*, 2020 Jul 9;383(2):120-128. Doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
 20. Edler C, Schröder AS, Aepfelbacher M, Fitzek A, Heinemann A, Heinrich F, et al. Dying with SARS-CoV-2 infection—an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int J Legal Med*, 2020 Jul;134(4):1275-1284. Doi: 10.1007/s00414-020-02317-w.
 21. Fichtner F, Moerer O, Laudi S, Weber-Carstens S, Nothacker M, Kaisers U. Clinical practice guideline: mechanical ventilation and extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory insufficiency. *Dtsch Arztebl Int*, 2018 Dec 14;115(50):840-847. Doi: 10.3238/arztebl.2018.0840.
 22. Westhoff M, Schönhofer B, Neumann P, Bickenbach J, Barchfeld T, Beckervd H, et al. Nicht-invasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. *Pneumologie*, 2015 Dec;69(12):719-756. Doi: 10.1055/s-0034-1393309.
 23. Henry BM. COVID-19, ECMO, and lymphopenia: a word of caution. *Lancet Respir Med* 2020; 8:e24.
 24. Halacli B, Kaya A, Topeli A. Critically-ill COVID-19 patient. *Turk J Med Sci*, 2020 Apr 21;50(SI-1):585-591. Doi: 10.3906/sag-2004-122.
 25. Tracheostomy for COVID-19: business as usual? Brendan A. McGrath, Michael J. Brenner and Stephen J. Warrillow. *British Journal of Anaesthesia*, 125 (6): 867e871 (2020) doi: 10.1016/j.bja.2020.08.048 Advance Access Publication Date: 3 September 2020c
 26. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M. The Third Interna-

- tional Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016 Feb 23;315(8):801-10. Doi: 10.1001/jama.2016.0287.
27. Lin HY. The severe COVID-19: A sepsis induced by viral infection? And its immunomodulatory therapy. *Chin J Traumatol*, 2020 Aug;23(4):190-195. Doi: 10.1016/j.cjtee.2020.06.002.
 28. Axfors C, Schmitt AM, Janiaud P, et al: Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19: an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *medRxiv*. Preprint posted online October 22, 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.16.20194571>
 29. Waleed Alhazzani, Laura Evans, Fayez Alshamsi, Morten Hylander Møller, Marlies Ostermann, Hallie C., Prescott at al: Surviving Sepsis Campaign the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update Critical Care Medicine, 2021 by the Society of Critical Care Medicine and Wolters Kluwer Health, Inc. All Rights Reserved DOI: 10.1097/CCM.0000000000004899
 30. T.C Sağlık Bakanlığı. Covid-19-Sars-Cov-2 Enfeksiyonu Rehberi (Bilim Kurulu Çalışması) 01.10.2020
 31. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, et al: Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature* 2020; 585: 273–276
 32. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Landary MJ, et al. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 e preliminary report. *medRxiv* June 22,2020. <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>. preprint.
 33. High dose dexamethasone treatment for Acute Respiratory Distress Syndrome secondary to COVID-19:a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. Luis Patricio Maskin, Gabriel Leonardo Olarte, Fernando Plizas Jr, Agostina E.Velo, Maria Fernanda Lurbet, Ignacio Bonelli, Natalio D. Baredes and Pablo Oscar Rodriguez. *Trials*(2020) 21:743 <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04-646-y>
 34. High-dose methylprednisolone in nonintubated patients with severe COVID-19 pneumonia Aika Terini Papamanoli, Jeanwoo Yoo, Prabhjot Grewal, William Predun, Jessica Hotelling, Robin Jacob, Azad Mojahedi, Hal A. Skopicki, Mohamed Mansour, Luis A. Marcos, Andreas P. Kalogeropoulos . *Eur J Clin Invest*. 2020;00:e13458 <https://doi.org/10.1111/eci.13458>
 35. Gasparyan AY, Ayzvazyan L, Yessirkepov M, Kitas GD. Colchicine as an anti-inflammatory and cardioprotective agent. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2015;11(11):1781–1794. Doi: 10.1517/17425255.2015.1076391.
 36. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
 37. Klok FA, Kruip M, Van der Meer NJM, Arbous MS, GommersD, Kantt KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*, 2020 Jul;191:145-147. Doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
 38. Lodigiani C, Lapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*, 2020 Jul;191:9-14. Doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
 39. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med*, 2020 May 14;382(20):e60. Doi: 10.1056/NEJMc2009787.
 40. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, Heet T, ET al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*, 2020 Jul 1;5(7):811-818. Doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
 41. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yanget F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*, 2020 Jul 1;5(7):802-810. Doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950..
 42. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anti-coagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*, 2020 May;18(5):1094-1099. Doi: 10.1111/jth.14817.
 43. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr*, 2020 Jun;39(6):1631-1638. Doi: 10.1016/j.clnu.2020.03.022.
 44. Thibault R, Seguin P, Tamion F, Pichard C, Singer P. Nutrition of the COVID-19 patient in the intensive care unit (ICU): a practical guidance. *Crit Care*, 2020 Jul19;24(1):447. Doi: 10.1186/s13054-020-03159-z.
 45. Fowler AA, Truitt JD, Hite RD, Morris PE, et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients with Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322:1261–1270. doi: 10.1001/jama.2019.11825
 46. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public*

- Health. 2020 Jun 20:S1876-0341(20)30531-1. doi: 10.1016/j.jiph.2020.06.021.
47. Zhang, L.; Liu, Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J. Med. Virol.* 2020, 92, 479–490. [CrossRef]
 48. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 REHBERİ Antisitokin antiinflamatuvar tedaviler koagulopati yönetimi <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19-REHBERI>
 49. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu w, Wang j, Fan g, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*, 2020 May 7;382(19):1787-1799. Doi: 10.1056/NEJ-Moa2001282.
 50. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
 51. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*, 2020 Jun;20(6):656-657. Doi: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2.
 52. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*, 2020 Aug;2(8):e474-e484. Doi: 10.1016/S2665-9913(20)30173-9.
 53. Antinori S, Bonazzetti C, Gubertini G, Capetti A, Paganì C, Morena V, et al. Tocilizumab for cytokine storm syndrome in COVID-19 pneumonia: an increased risk for candidemia? *Autoimmun Rev*, 2020 Jul;19(7):102564. Doi: 10.1016/j.autrev.2020.102564.
 54. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2012;42(2):145–153. Doi: 10.1007/s12016-010-8243-x.
 55. Schulert GS, Grom AA. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine-directed therapies. *Annu Rev Med*, 2015;66:145-59. Doi: 10.1146/annurev-med-061813-012806.
 56. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol*, 2020 May;20(5):269-270. Doi: 10.1038/s41577-020-0308-3.
 57. Kaly L, Rosner I. Tocilizumab—a novel therapy for non-organ-specific autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2012 Feb;26(1):157-65. Doi: 10.1016/j.berh.2012.01.001.
 58. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020 May 19;117(20):10970-10975. Doi: 10.1073/pnas.2005615117.
 59. Rizk JG, Zadeh KK, Mehra MR, Lavie CJ, Rizk Y, Fortal DN. Pharmacologic-Immunomodulatory Therapy in COVID-19. *Drugs*, 2020 Jul 21 : 1–26. Doi: 10.1007/s40265-020-01367-z
 60. Haga S, Yamamoto N, Nakai-Murakami C, Osawa Y, Tokunaga K, Sata T, et al. Modulation of TNF-alpha-converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF-alpha production and facilitates viral entry. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008 Jun 3;105(22):7809-14. Doi: 10.1073/pnas.0711241105.