

COVID-19'DA OKSİJEN TEDAVİSİ: KİME, NE ZAMAN, NASIL?

OXYGEN THERAPY IN COVID-19:
TO WHOM, WHEN, HOW?

Önder ÖZTÜRK¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Cite this article as: Öztürk Ö. Oxygen Therapy in COVID-19: to Whom, When, How?. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):215-222.

Öz

Aralık 2019'da Wuhan şehrinde ortaya çıkan ve tüm dünyaya yayılan koronavirüs hastalığının (COVID-19) akciğerde oluşturduğu hasar sonucu hastalar, en sık nefes darlığı (dispne) şikayeti ile başvurmakta ve hipoksemi varlığında hastaneye yatırılarak tedavi edilmektedirler. Hastalığın prognozunu da etkileyen ve mortal seyretmesine yol açan hipoksemisinin oluşum mekanizması ile oksijen tedavisinin kime, ne zaman ve nasıl verileceği bu makalede açıklanmaya çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2, COVID-19 enfeksiyonu, hipoksemi, oksijen tedavisi.

Abstract

The coronavirus disease (COVID-19), which emerged in the city of Wuhan in December 2019 and spread all over the world, especially infected the lungs. As the result of damage to the lungs, the patients most often apply with the complaint of shortness of breath (dyspnea) and are hospitalized in the presence of hypoxemia. The mechanism of hypoxemia, which also affects the prognosis of the disease and leads to mortality, and to whom, when, and how the oxygen therapy should be given, has been tried to be explained in this article.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19 infection, hypoxemia, oxygen therapy.

Giriş

SARS-CoV-2 genetik olarak SARS-CoV-1'e (%80) ve yarasa koronavirüsü RaTG₁₃'e (%96) benzeyen β-coronavirus ailesinden zarflı bir virüsdür (1). SARS-CoV-2 virüsü 4 yapısal glikoprotein içermektedir; spike proteini, membran, zarf ve nükleokapsid (Şekil 1) (2). Membran, zarf ve nükleokapsid proteinleri viral partikülün birleşmesi ve salınımında rol oynamaktadır. Spike proteini ise konak hücreye tutunma ve konak hücrenin içine girmesinde görev almaktadır. SARS-CoV-2 vücutta reseptör olarak ACE2 reseptör-

lerini kullanmaktadır. ACE2 reseptörleri akciğer dışında ince barsak, kalp, böbrek, tiroid, testis ve adipoz dokularda da bulunmaktadır (3).

Spike proteini konak hücrede direkt olarak reseptöre bağlanamamaktadır. Konak hücredeki reseptöre bağlanabilmesi için spike proteinin hazırlanması ve kesilmesi gerekmektedir. Burada konak hücre proteazları ve transmembran serin proteazlar görev almaktadır. SARS-CoV-2'nin konakçı hücrelere girişini kolaylaştırmak için transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) ile S-proteinini hazırlamak gerekir (Şekil

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: dronderozturk@gmail.com

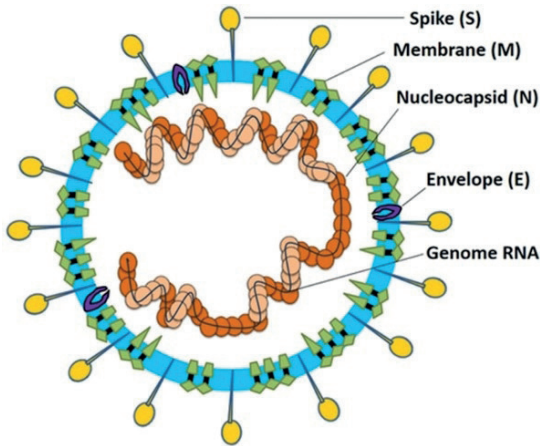
Müracaat tarihi/Application Date: 30.03.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 17.04.2021

ORCID IDs of the authors: Ö.Ö. 0000-0001-8570-2172

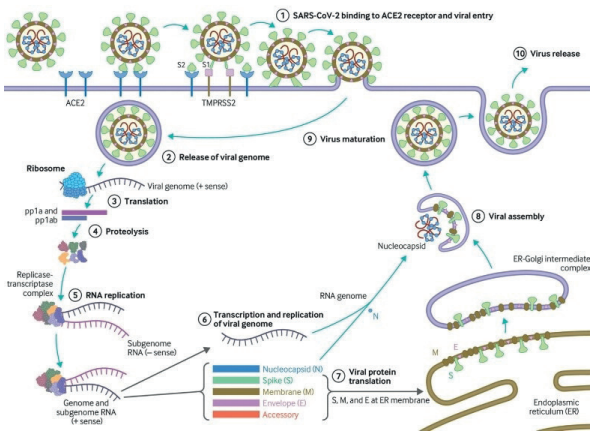
2) (4). SARS-CoV-2, S proteininde, diğer hiçbir koronavirüste görülmeyen dört amino asit ile karakterize, benzersiz bir S1/S2 bölünme bölgesi geliştirmiştir. SARS-CoV-2'nin S-protein alanında S1 ve S2 alt birimleri arasında furin benzeri bir bölünme bölgesine sahip olduğu bildirilmiştir. Düşük seviyelerde de olsa her yerde eksprese edilen furin benzeri proteazlar S-proteininin hazırlanmasına ve SARS-CoV-2'nin gelişmiş bulaşabilirliğine katkıda bulunmaktadır. (3).

Nükleokapsid konakçı hücrenin sitoplazmasına yerleştirildikten sonra RNA genomu kopyalanır, yapısal ve yardımcı proteinlere çevrilir. Yeni oluşan viral partikülleri içeren veziküller daha sonra plazma membranına taşınır. Onları aynı şekilde diğer konakçı hücreleri enfekte etmek için serbest bırakır (Şekil 3) (1).

Hücre içine girdikten sonra SARS-CoV-2, piroptoz gibi çeşitli süreçler yoluyla hava yolu epitel hücrelerinde hücre ölümü ve yaralanmaya neden olur.

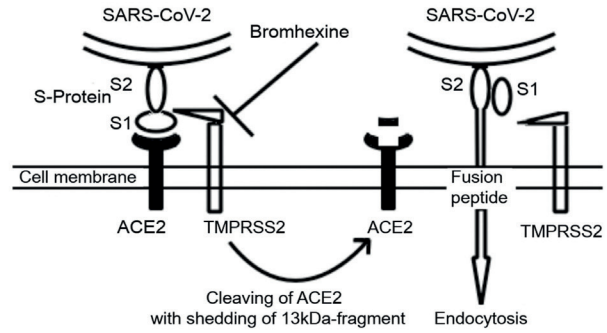


Şekil 1
Koronavirüsün yapısı (2).

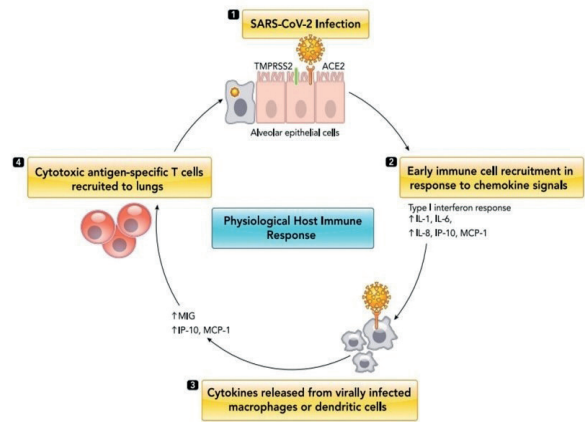


Şekil 3
Virüsün konakçı hücre içine girmesi ve virüsün replikasyonu (1).

COVID-19 hastalarında pro-interlökin 1 β (proIL-1 β) aktif IL-1 β 'ya dönüştürülür ve dolaşımdaki IL-1 β seviyeleri sistemik belirtiler olmaksızın lokal inflamazom aktivasyonunu düşündürmektedir. Proinflamatuar sitokinler ve kemokinlerin, örneğin IL-6, interferon gama (IFN γ), monosit kemoatraktan protein 1 (MCP1), interferon gama indükleyici protein-10 (IP-10) gibi, salınımı artar. Dendritik hücreler, akciğerlerde virüsü fagosite ederek ikincil lenfoid organlara göç ederler. Akciğerlere giden ve viral olarak enfekte olmuş alveolar hücreleri yok edebilen antijene özgü T hücrelerini aktive ederler. Özellikle, artmış IL-6, IL-2, IL-7, IL-10, granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), IP-10, MCP1, IFN, makrofaj enflamatuar protein 1 (MIP1) ve tümör nekroz faktörü (TNF) seviyelerinin tümü, COVID-19 şiddetine dahil edilmiş olup, Th1 ve Th2 hücre yanıtının birlikte olduğu düşünülmektedir. Artmış proteazlar ve reaktif oksijen türleri daha fazla hasara ve hiperinflamasyona neden olur (Şekil 4) (3,5).



Şekil 2
SARS-CoV-2'nin alveolar epitel tipi hücreye girişi (4).



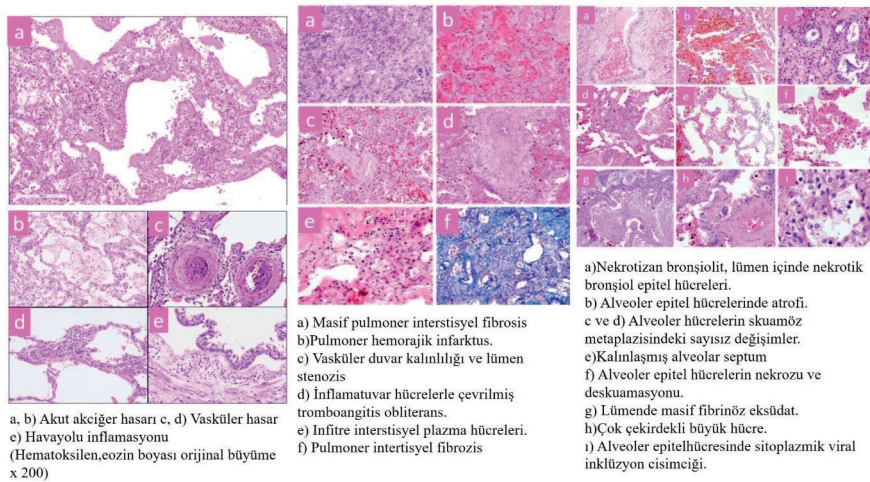
Şekil 4
SARS-CoV-2 enfeksiyonuna fizyolojik konakçı bağışıklık tepkisi (3).

Sitokin fırtınasıyla tutarlı bir hiperinflamatuvar profil COVID-19 şiddeti ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmekte ve hasta ölümlerinin başlıca nedeni olarak düşünülmektedir. Bununla birlikte, COVID-19 hastalarında artmış pıhtılaşma anormalliklerine ve yüksek trombotik olay insidansına dair kanıtlar yaygındır (6). Yapılan çeşitli çalışmalarda aktive edilmiş pariyel tromboplastin zamanı (aPTT), protrombin zamanı, D-dimer seviyesinde artış ve trombositopeni saptanmıştır (7-9).

Pulmoner küçük arterlerde trombüsle ilişkili olarak diffüz alveolar ve endotelial hasarın olduğu görülmüştür (10). Post-mortem otopsi olgularında diffüz alveolar hasar, mikrotrombüs ile birlikte kapiller konjesyon, venöz tromboembolizm, pulmoner embolizm, bronkopnömoni, trakeit ve bronşit/bronşiolerde küçük oranda submukozal inflamasyon saptanmıştır (11,12). COVID-19 olgularındaki akciğer histopatolojilerinin H1N1 İnfluenza A ve SARS'daki akciğer histopatolojileri ile karşılaştırıldığında organize fibrozis bulguları diğer iki hastalığa göre daha fazla görülmekte iken, diffüz alveolar hasar her üç hastalıkta benzer oranda saptanmıştır. Pulmoner trombüs ve mikrotrombüs lezyonları COVID-19 ve SARS olgularında daha sık görülmektedir (Resim 1) (11-15). COVID-19, akciğerin hava yollarını ve alveollerini enfekte ederek akciğerde infiltrasyona neden olmakta, pnömoni sonucu hastada hipoksi gelişmektedir. Hipoksik ortamda viral proliferasyon, akciğerde enflamasyonu, pulmoner vazokonstriksiyon, intravasküler trombositoz, sitokin salınımlarında artışa neden olur. Bu ortam hipoksiyi derinleştirirken, akciğer infiltrasyonunda da artışa neden olmaktadır. Sonuç olarak bir kısır döngü meydana gelmektedir (15). Akciğer parankim lezyonlarının (buzlu cam) hipoksinin ve bunun sonucunda oluşan nekrozun bir sonucu olduğu

ve virüsün neden olduğu enflamatuar sürecin doğru bir etkisi olmadığı önerilmektedir. SARS-CoV-2, konakçı hücreye girdikten sonra viral replikasyon aşamasında yapısal proteinler (virüsün yapısı için) ve diğer yapısal olmayan proteinlerin üretimini kodlar. Bu yapısal olmayan proteinlerden biri hemoglobinleri istila eder, demir atomunu uzaklaştırır ve ilgili bölgeye bağlanarak oksijenin taşınmasını engeller.

Bu tablo hızla gelişen hipoksiyi açıklayabilir. Kırmızı kan hücrelerinin yapısındaki değişikliğin damar hasarına ve yaygın damar içi pıhtılaşmaya neden olacağı da öne sürülmektedir. Sonuç olarak komorbiditesi olmayan insanlarda, teorik olarak riskli hemoglobinler olduğu için, hastalığın ciddiyetini belirlemede ilk olarak viral yükün sorumlu olacağı düşünülmektedir (14). Shah ve arkadaşları çalışmalarında; şiddetli hipoksemili hastalarında şiddetli olmayan hipoksemili hastalarına göre daha düşük serum demir seviyeleri (medyan 2.3 (IQR, 2.2-2.5) ve 4.3 (IQR, 3.3-5.2) $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.001$) ve lenfosit sayıları (ortalama (SD) 0,50 (0,2) ve 0,87 (0,4), $p = 0,0152$) olduğunu göstermişlerdir. Serum demirinin sepsisli hastalar dahil olmak üzere daha önce COVID-19 geçirmeyen yoğun bakım hastalarına göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Fakat transferin saturasyonu ve serum ferritin düzeyleri açısından gruplar arasında fark olmadığı gözlenmiştir. Serum demirinin lenfosit sayısı ve $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranı ile ilişkili olduğu doğrusal regresyonla gösterilmiştir. Serum demiri ile lenfosit sayımları arasındaki ilişki, demire yönelik adaptif immün yanıt gerekliliğini yansıtabileceği gibi, COVID-19'da bildirilen olası T hücre disfonksiyonuna katkıda bulunabileceği ifade edilmiştir. Hipoferrinin, kısmen inflamasyona bağlı hepsidin konsantrasyonlarındaki artış ile ilişkili olmasından bahsedilmiştir (17).



Resim 1
COVID-19'un akciğer alveollerinde yaptığı histopatolojik değişimler (11-15).

COVID-19 enfeksiyonunda hipokseminin oluşum mekanizması çeşitli hipotezler ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu hipotezlerden biri; atipik hipokseminin patent foramen ovalenin (PPFO) açılması ile ilişkili olabileceği yönündedir. Sağlıklı bireyde, sol atriyumdaki yüksek basınç PPFO'yu kapalı tutar. Fakat pulmoner hipertansiyon varlığında sağ atriyal basınç sol atriyal basıncı aşabilir ve PPFO açılabilir. Bazen doğrudan sol atriyuma ve periferik dolaşıma büyük bir venöz kan şantına yol açabilir. Hipoksiyi düzeltmek amacıyla kullanılan oksijen destek tedavisi intratorasik şant olmasını artıracaktır. Bu hastada mekanik ventilasyon kullanılması şanti kapatmayacağı gibi hipoksiyi de düzeltemez. Artan pulmoner vasküler direnç ve yüksek enflasyon basınçlarına bağlı oluşan barotrauma, alveollerde aşırı gerilmeye ve daha fazla sıvı sızımı sonucu ıslak akciğer gelişimine neden olur. Tip 2 alveolar hücreleri virüs tarafından henüz büyük ölçüde hasar görmemiş iken, alveolar boşluklara sızan akciğer sıvısı ve proteinin varlığı sürfaktan biyofiziğini etkiler ve solunum yükünü artırarak atelektazi alanlarının gelişmesine katkıda bulunabilir (18-21). Diğer bir hipotezde, hastalarda görülen hipoksemi dispneik ve dispneik olmayan (sessiz) hipoksemi olarak sınıflandırılmakta ve nörolojik mekanizmalar ile açıklanabileceği ifade edilmektedir. Yaygın akciğer hasarı olan COVID-19 hastalarında hipoksemi, üç farklı tipte ilişkili olabilir: a) Hipoksik ve hipokapnik solunum yetmezliği; esas olarak yaralanan akciğerde pulmoner şant fraksiyonunun artması ve ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğuna (V/Q defektleri) bağlıdır. b) Hipoksik ve hiperkapnik solunum yetmezliği; Hiperkapni normal bireylerde nefes darlığına katkıda bulunsa da, bazı COVID-19 hastaları şiddetli hipoksemi gelişmesine rağmen nefes darlığından şikayet etmez. c) Hipoventilasyon; bu hastalar arasında oldukça nadir görülen, normal bir arteriyovenöz oksijen gradyanı varlığında hipoksemi ile karakterizedir (22). Alveolar epitel ve pulmoner parankimin istilası ve müteakip inflamatuvar yanıt, pulmoner mekano-kemoreseptörlerin ve diğer kemoreseptörlerin uyarılmasına neden olur. Bu reseptörlerden gelen giriş sinyalleri daha sonra duyuşal iletiler tarafından beyin sapına iletilir ve giriş uyarıları ayrıca esas olarak limbik sistem ve sensorimotor kortekste işlenir. Sonucunda hastada nefes darlığı algısı oluşur (23-25). COVID-19'da dispne algısındaki azalma iki mekanizma ile açıklanabilir; SARS-CoV-2'nin limbik sistemde (özellikle insular bölgede) beyin hücrelerini ifade eden ACE2'ye doğrudan invazyonu veya dispne algısını ifade etmede ana rolü olan kortikolimbik ağdaki sitokin fırtınasının dolaylı toksik etkisi ile oluşabilir (25,26). Santral sinir sistemi SARS-CoV-2 tarafından iki mekanizma ile tutulur. a) doğrudan hematojen yolla veya nörojenik yolla, b) dolaylı mekanizma; ilaçlar, hipoksi, sistemik inflamasyon, koagülasyon denge-

sizliği, kardiyovasküler hasar, kritik hastalıklar ve komorbiditeler. Hematojen yolla tutulumda SARS-CoV-2 ACE2 reseptörlerine bağlanarak vasküler endoteli geçer. Kan-beyin bariyerinin geçirgenliği arttığı için glial hücreleri ve vasküler endoteli enfekte eder. Hücre hasarı ve nekroz meydana gelir. Hematojen yolla tutulumda diğer bir mekanizma truva atı mekanizmasıdır. Bu mekanizmada SARS-CoV-2 lökositleri enfekte eder. Kan ve beyin bariyerini diapedez aracılığı ile geçer. Glial hücreleri ve nöronal hücreleri enfekte eder. İkinci mekanizma olarak nöronal mekanizma öne sürülmüştür. Bu mekanizmada SARS-CoV-2 retrograd transsinaptik yayılma yoluyla periferik sinirlerden beyin sapına geçebilir veya kribiform plaka aracılığı ile koku soğanını ve frontal lobu tutar. Sonucunda glial hücreler ve nöronlar enfekte olur. Hücre hasarı ve nekroz gelişir. Virüsün beyin sapına yayılmasıyla birlikte, pulmoner mekano-kemoreseptörlerden afferent sinyaller alan soliter kanalın çekirdeği ve nucleus ambiguous tutulması sonunda solunum yetmezliğine ve hatta ölüme yol açabilir. Bu dönemde oluşan hipoksemi, sessiz hipoksemi olarak adlandırılmaktadır (23).

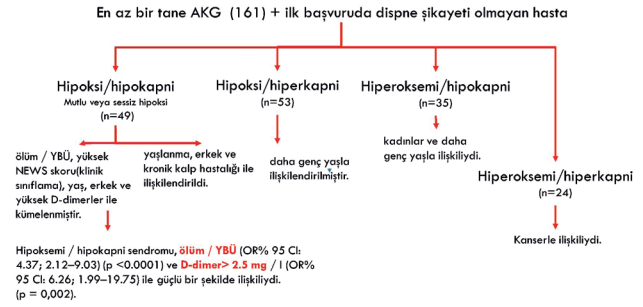
Sessiz hipokseminin oluşumundan karotid cisimciklerinin enfekte olması da düşünülmüştür. Arteriyal kanda oksijen düşüşü karotid cisimcikleri tarafından algılanmaktadır. Buradan kalkan uyarın beyin sapını uyarak hiperventilasyona ve taşikardinin oluşmasına neden olur. İnsanlarda karotid cisimciklerinin iki taraflı çıkarılması, bireyleri hipoksemiden habersiz bırakır ve hipoksik ventilatuar yanıt tamamen ortadan kalkar (28). Mutlu veya sessiz hipoksemi yalnızca COVID-19'da görülmez; a) atelektazi, b) intrapulmoner şant (yani arterio-venöz malformasyonlar), c) sağdan sola intrakardiyak şanti olan hastalarda da ortaya çıkabilir. *Mutlu hipoksemi* düşük oksijen konsantrasyonuna rağmen dispne belirtilerinin olmamasıdır. COVID-19 pnömonisinin bir özelliği olarak "mutlu hipoksinin" tanınması, doktorların tedaviye rehberlik etmek veya hastaları hastaneden taburcu etmek için taşikardi, ateş veya serum enflamatuvar akut reaktanları gibi diğer hastalık belirteçlerine güvenerek daha iyi hasta bakımına yol açmıştır (29,30).

Yüksek rakımlarda normal düşük oksijen saturasyonu (SpO₂) seviyeleri (sağlam akciğer dokusu ve yeterli asit-baz durumu ile) **sessiz hipoksemi** olarak kabul edilebilir. COVID-19'da **deniz seviyesinde**, SpO₂ ≤%90'dan başlayan sessiz hipoksemi (3500 m'de normal bir SpO₂ (%88–92) ile karşılaştırılabilir) aniden kritik hipoksemiye dönüşür. Bu bağlamda COVID-19, yüksek irtifa pulmoner ödemi (HAPE) ile benzerlikler göstermektedir. Fakat yeterli tedavi ile HAPE birkaç gün içinde geri dönerken, hiçbir sekel bırakmaz. SARS-CoV-2 enfeksiyonu hızlı akciğer inflamasyonunu-

nu ve alveolar-kapiller yıkımı indükler. Pnömolizis sonucunda ilerleyici hipoksemi, sonrasında hiperkapni ve pulmoner şant gelişir. Hipoksi derinleşir, hiperventilasyon sonucu hipokapni görülür. Hastalık ilerledikçe ventilatuar yetmezlik gelişir ve hiperkapni meydana gelir. Solunumsal asidoz, hemoglobin sayısında düşüş, solunumsal stres ile kişi nefes nefese kalır ve hasta iyileşirse ileride akciğerde fibrozis ve sekel gelişmesi beklenmektedir (31).

COVID-19 enfeksiyonunda görülen hipoksinin mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Xie ve arkadaşları çalışmalarında başlangıçta dispne şikayeti olan hastaların dispne şikayeti olmayanlara göre ölüm oranının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (38% vs 14%, log rank P=0,002; HR, 2,94; 95% CI, 1.42 to 6.11; p=0,004). Bu çalışmada oksijen satürasyonu %90'nın altında olan 89 hastanın 81'i yaşamını kaybetmiştir. Cox modelinde SpO₂'yi sürekli bir değişken olarak modellerken, SpO₂'deki her 1-U artış için **ölüm riskinin yaklaşık %8 azaldığı** gösterilmiştir. SpO₂ ≤%90 değeri de yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak ölümle güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada hayatta kalmayı tahmin etmek için optimum SpO₂ cut-off noktası % 90,5 olarak bulunmuştur (%84,6 duyarlılık, %97,2 özgüllük) (32). Bir başka çalışma da Xie ve arkadaşlarının çalışmasını desteklemekte ve nefes darlığı ile başvuran hastaların çoğunda oksijen satürasyonunun %90'nın altında seyrettiği belirtilmektedir. Bu çalışmada hastalar Şekil 5'te olduğu gibi hipoksemi/hipokapni sendromuna göre sınıflandırılmıştır (33).

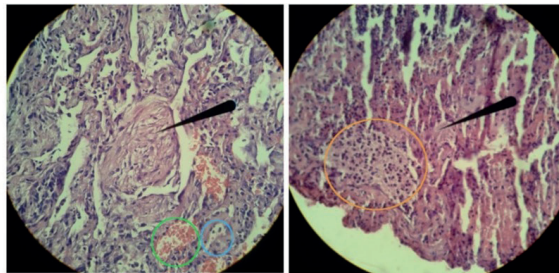
Hafif bir klinik görünümü olan hastalar (viral pnömoni ve hipoksinin olmaması) başlangıçta hastaneye yatış gerektirmeyebilir ve birçok hasta hastalıklarını evde yönetebilirler. "Hafif bir klinik prezentasyonu" olan bu



Şekil 5

Hipoksemi/hipokapni sendromuna göre hastaların sınıflandırılması (33).

hastalarda, asemptomatik hipoksinin erken teşhisi ve tedavisi amacıyla; kan gazı analizi ile tamamlanan nabız oksimetre ile düzenli olarak oksijen satürasyonunun takip edilmesi önemlidir. Asemptomatik olsalar bile hastalarda "dispne semptomunun" sistematik sorgulanması gerekir (33). Çalışmalarda görüldüğü gibi nefes darlığı geliştiğinde iş işten geçmiş olabilir. Virüse bağlı gelişen alveol kollapsı nedeniyle oksijen düzeyi düşmekte, fakat CO₂ değişimi devam etmektedir. Bu nedenle gelişen hipoksemimin farkında olmadan süreç ilerlemektedir. Oksijen satürasyonundaki değişimin en kolay tespiti **pulse oksimetre** ile yapılabilir (34). Erken dönemde oksijen satürasyonundaki düşüşün saptanmasının hayat kurtarıcı olduğu düşünüülerek, erkenden ucuz bir yöntemle oksijen satürasyonu ölçülebilir mi sorusu sorulmuş ve günümüzde halkın çoğunluğunun kullandığı "akıllı telefonların" bu amaçla kullanılıp kullanılamayacağı sorgulanmıştır. Bu amaçla acil servislerde kullanılan pulse oksimetre cihazı ile akıllı telefonlarda bulunan ve oksijen satürasyonunu ölçebilen bir uygulama karşılaştırılmıştır. Hastaların oksijen satürasyonu ≥%90 ise uygulama-



Siyah ok, bir alveol içinde bir Masson Vücutunun varlığını gösterir. (organize pnömoninin bir bulgusu)
Yeşil daire içinde alveoller, muhtemelen intraalveolar kanamadan kaynaklanan kırmızı kan hücreleriyle doludur.
Mavi daire içinde fibrozdan kaynaklanan kalınlaşmış interstisyum gösterilmektedir

Siyah ok, fibrinöz eksüda ve hücrelerin nekrotik döküntülerinden kaynaklanabilen hiyalin tipi membranları gösterir.
Turuncu daire içinde, pnömosistisli bir mikro-apse. Pnömositlerde nükleer atipi de görülebilir.

Resim 2

COVID-19'da şiddetli akciğer yetmezliğinden (pnömoliz) muzdarip bir hastanın akciğer biyopsisinin fotomikrografı (31).

nın doğru ölçüm yaptığı gösterilmiştir. Sonuç olarak; evlerinde tedavi gören hastaların oksijen satürasyonlarını akıllı telefonlarla takip edebileceği ve %95'in altına gözle görülebilir bir azalma olduğunda hastaneye erkenden başvurmaları gerektiği söylenmiştir (34,35). Bu yöntemlerin dışında COVID-19'lu hastalarda solunum uyarıcısı olarak oksijen algılama mekanizmasından bağımsız olarak karotis gövdesi aktivatörlerinin kullanılması da düşünülmüştür (28).

Yapılan bir çalışmada, oksijen satürasyonu \geq %96 olan hiçbir hasta yüksek oksijen desteğine ihtiyaç duymadığı gibi, hastanede takip edilen hastaların %95 veya daha fazlası mekanik ventilasyona bağlanmamıştır. Fakat \leq %92 oksijen satürasyonu olan hastalar oksijen desteğine ve/veya mekanik ventilasyona ihtiyaç duymuştur (36). Dünya Sağlık Örgütü oda havasında oksijen satürasyonu $>$ %90-94 arasında ölçüldüğünde bu durumun, şiddetli hastalığın erken belirtisi olabileceğini bildirmektedir (37). Ülkemizde solunum sıkıntısı oksijen satürasyonu $<$ %93 olarak kabul edilmiştir. Oksijen satürasyonu $>$ %93 ve akciğer filmi normal ise komplike olmamış hasta olarak değerlendirilmektedir. Solunum sayısı $<$ 30/dakika, oda havasında SpO₂ düzeyi $>$ %90 ise hafif-orta seyirli pnömoni, takipne (solunum sayısı \geq 30/dakika) mevcut, oda havasında SpO₂ düzeyi \leq %90 olduğunda ağır pnömoni, solunum sayısı \geq 30/dk, PaO₂/FiO₂ $<$ 300 olan, oksijen ihtiyacı izlemede artış gösteren, 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen SpO₂ $<$ % 90 veya PaO₂ $<$ 70 mmHg olan hastaların yoğun bakıma ihtiyacı olduğu ve solunum yetmezliği derinleştiğinde ARDS [Hafif ARDS: 200 $<$ PaO₂/FiO₂ \leq 300 (Pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP) \geq 5 cmH₂O), Orta ARDS: 100 $<$ PaO₂/FiO₂ \leq 200 (PEEP \geq 5 cmH₂O), Ağır ARDS: PaO₂/FiO₂ \leq 100 (PEEP \geq 5 cmH₂O)] geliştiği kabul edilir (38).

COVID-19 hastalarında solunum sıkıntısı oluşmasıyla birlikte oksijen desteğine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu durumda oksijen desteği çeşitli tekniklerle sağlanmaktadır; a) nazal kanül ve yüz maskesi, b) rezervuarlı maske, c) yüksek akışlı nazal oksijenasyon (HFNO), d) non-invaziv ventilasyon (NIV), e) Helmet ventilasyon, f) yüksek frekanslı jet havalandırma (HFJV), g) konvansiyonel mekanik ventilasyon (CMV), h) yüksek frekanslı iki yönlü jet havalandırma (HFTJV), i) supraglottik jet oksijenizasyon ve ventilasyon (SJOV) (37). Hafif hipoksisi olan hastalarda özellikle nazal kanül tercih edilmektedir. Nazal kanül uygulanması ile yaklaşık %24-44 arasında bir FiO₂ sağlanmaktadır. 6 L/dakika akım hızlarına kadar, akımda artışa paralel olarak oksijen konsantrasyonunda da artış görülür. Hastaların nazal maskeyi iyi tolere etmesinin nedenleri; hareketi, yemek yemeyi, konuşmayı engellememesi, kendi soluklarını yeniden soluma riskinin olmama-

sı, yüz maskelerine göre daha az inspiratuar dirence neden olması ve ucuz olması olarak sayılmaktadır. Nazal irritasyona ve kuruluğa sebep olabilmesi, nazal pasajı tıkayan burun kanamaları ve tıkanıklığında etkinliğini yitirmesi, sabit FiO₂ değerinin sağlanamaması ise dezavantajları olarak sıralanmaktadır. Basit yüz maskeleri 5-10 L akım hızlarında uygulanmaktadır çünkü 5 L'nin altında verilen akım hızları direnci artıracığı ve geri soluma riski oluşturabileceği için önerilmemektedir. Hiperkapni riski sebebiyle düşük konsantrasyonda oksijen ihtiyacı bulunan hastalarda basit yüz maskelerinin kullanılması önerilmemektedir. Yüz maskesine 600-1000 cc'lik bir rezervuar kese eklenmesi ile oluşturulan *rezervuarlı maske* 8-15 L/dakika akım hızlarında %60-100 arasında FiO₂ sağlayan oksijen dağıtım sistemleridir. CO₂'nin maskeden eliminasyonu için en az 5-8 L/dakikalık akım hızı ile oksijen uygulanması gerekmektedir (39). *Yüksek akışlı nazal oksijenasyon (HFNO)*: Bu sistem; hava ile oksijeni karıştırıcı, aktif bir ısıtıcı nemlendirici, ısıtılmış tek bir devre ve nazal kanülden oluşan yüksek akımla oksijen veren sistemlerden oluşmaktadır. Altmış L/dakika akım hızına kadar artan hızlarda %21-100 arasında değişen FiO₂ düzeyleri hastaya uygulanabilir. Terapötik etkinliğini; sabit bir FiO₂ düzeyi sağlayarak, PEEP etkisi oluşturarak, nazofarengeal ölü boşluk hacmini azaltıp karbondioksitin atılımını sağlayarak, inspiratuar direnci azaltarak oluşturur. Yüksek akışlı nazal oksijen tedavisi, hiperkapnik ve hipoksemik solunum yetmezliğinin yanında akut kardiyojenik pulmoner ödem, entübasyon öncesi oksijenizasyon ve uyku apnesinde de kullanılabilir (40). *Mekanik ventilasyon (MV)*: MV bir taraftan yüksek FiO₂ sağlarken aynı zamanda kollabe olan alveolleri pozitif basınçla havalandırıp V/Q dengesindeki bozulmayı düzeltir. Mekanik ventilasyon uygulamalarında artmış FiO₂ dışında, ekspiryum sonunda pozitif basınç uygulanmaktadır. PEEP, ekspiryum sonunda akciğer volümlerini arttırarak, atelektatik alveolleri açarak, atelektatik alveollerin perfüzyonunu azaltarak, V/Q oranını düzelterek ve intrapulmoner şanti azaltarak oksijenizasyonu sağlar (40). *Noninvaziv mekanik ventilasyon (NIV)*: NIV traakeal entübasyon öncesinde COVID-19 hastalarında %70'e kadar kullanılmıştır. Şiddetli solunum yetmezliği olan hastalarda NIV'in entübasyonu geciktirebileceği de bildirilmiştir ve önerilmez (39). Helmet ventilasyon: Alternatif NIV modudur. Pozitif basınçlı ventilasyon sırasında hava sızıntısını azaltır ve NIV'yi daha verimli hale getirir. SARS-CoV-2 virüsünün aerosol yayılmasını en aza indirmeye yardımcıdır. Hastalar kaskı yüz maskesinden daha fazla tolere edebilir. Kask ayrıca aşağıdaki sınırlamalara da sahiptir: (1) nemlendirme zorluğuyla birlikte yüksek gaz akışı gereksinimi (dakikada 100 litreden fazla ve yüksek oksijen kaynağı tüketimi); (2) hastanın baş ve vücut hareketi; (3) özel-

likle düşük inspiratuar akışta potansiyel yeniden soluma ve karbondioksit birikimi (39).

Yüksek konsantrasyonlarda oksijen tedavisi gerektiren kritik durumlar; Pulse oksimetre veya arter kan gazı ile oksijen satürasyonu ölçümü yapılanaya kadar; 15 L/dakika akımla rezervuarlı maske ile oksijen tedavisi başlanır. Ölçüm sonrasında hedef oksijen satürasyonu %94-98 arası olacak şekilde oksijen dozu azaltılır. Fakat Tip 2 solunum yetmezliği riski var ise oksijen satürasyonu %88-92 olacak şekilde ayarlanmalıdır. **Hipoksemi varlığında orta dereceli konsantrasyonlarda oksijen tedavisi gerektiren durumlar;** Oksijen tedavisi nazal kanül ile 2-6 L/dakika veya basit yüz maskesi ile 5-10 L/dakika olarak başlanır. Eğer Tip 2 solunum yetmezliği riski yoksa ve $SO_2 < \% 85$ ise 15 L/dakika ile rezervuarlı maskeye geçilir. Hedef SO_2 %94-98 olacak şekilde oksijen desteği verilmelidir. Tip 2 solunum yetmezliği riski var ise SO_2 hedefi %88-92 olmalı, 30-60 dakika içinde arter kan gazları (AKG) ile NIMV veya IMV ihtiyacı açısından değerlendirilmelidir. **Akut hipoksemi (nedeni henüz belirlenmemiş);** Hastanın oksijen satürasyonu $< \% 85$ ise rezervuarlı maske ile, aksi halde nazal kanül ve basit yüz maskesi ile tedavi edilebilir. Astım atağı, pnömoni, akciğer kanseri, interstisyel akciğer hastalığı alevlenmeleri gibi durumlarda oksijen satürasyonu $< \% 85$ ise rezervuarlı maske, aksi halde nazal kanül ve basit yüz maskesi kullanılabilir. Eğer hastanın yakın monitorize edilmesi gerekiyorsa ve hipoksemisi varsa nazal kanül ile 2-6 L/dakika veya basit yüz maskesi ile 5-10 L/dakika olarak oksijen tedavisi başlanmalıdır. Tip 2 solunum yetmezliği yoksa ve $SO_2 < \% 85$ ise 15 L/dakika ile rezervuarlı maskeye geçilmeli ve hedef SO_2 %94-98 olacak şekilde oksijen desteği verilmelidir. Tip 2 solunum yetmezliği riski var ise SO_2 hedefi %88-92 olmalı, 30-60 dakika içinde AKG ile NIMV veya IMV ihtiyacı açısından değerlendirilmelidir (41).

COVID-19 hastalarında oksijen desteği sağlanmasına rağmen oksijen satürasyonu düzelmeyen hastalarda "yüzü koyun (prone) pozisyonu" denmektedir. Bu uygulamada vasküler iletkenliğin dorsal akciğer bölgelerinde ventral bölgelere göre daha yüksek olduğu belirtilmektedir. V/Q eşleşmesinin yüzükoyun pozisyonda daha homojen olduğu ve yüzükoyun postürde şiddetli akut solunum yetmezliği olan hastalarda oksijenasyonun iyileştiği belirtilmiştir (40).

Oksijen satürasyonu düzelmeyen ve yoğun bakım şartlarında takip edilen hastalar "Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)" tekniği ile düzeltilmeye çalışılmaktadır. ECMO iki şekilde uygulanmaktadır: Venöz-venöz; sadece gaz alışverişi sağlar, izole akciğer yetmezliğinde kullanılmaktadır. Venöz-arter-

yel; hem gaz alışverişi hem de dolaşım desteği sağlar, kalp ve akciğer yetmezliğinde kullanılır (42). **ECMO tedavisinin endikasyonları;** Mekanik ventilasyonun < 7 gün için optimize edilmesine rağmen aşağıdaki üç kriterden biri karşılanırken ECMO dikkate alınmalıdır. FiO_2 0,80, tahmini vücut ağırlığı 6 ml/kg tidal hacim, PEEP 10 cmH₂O. a) 3 saat için PaO_2 ; $FiO_2 < 50$ mmHg, b) 6 saat için PaO_2 ; $FiO_2 < 80$ mmHg, c) 6 saat boyunca pH=7.25 $PaCO_2 \geq 60$ mmHg, solunum hızı dakikada 35 nefese yükselmiş, plato için ayarlanmış basınç 32 cmH₂O'dur. **Aşağıdaki kriterlerden birini karşıladığında ECMO, ARDS için kurtarma tedavisi olarak düşünülmelidir;** a) $PaO_2/FiO_2 < 100$ mmHg; b) P (A-a) $O_2 > 600$ mmHg, c) pH $< 7,2$ ve plato basıncı > 30 cmH₂O, solunum hızı dakikada 35'ten fazla, d) Yaş < 65 e) Mekanik havalandırma < 7 gün, f) Kontrendikasyonların olmaması (42).

Sonuç olarak; COVID-19 enfeksiyonu akciğeri enfekte ettiğinde, alveollerde, damarlarda hasar meydana getirmektedir. Buna bağlı olarak hastalar dispne şikayeti ile başvurdukları gibi solunum yetmezliği geliştiğinde yoğun bakım şartlarında takip edilmektedir. Hastaların oksijen satürasyonu düştüğünde çeşitli oksijen destek tedavileri denenmekte ve oksijen satürasyonu %93'ün üzerinde tutulmaya çalışılmaktadır. Hastaların oksijen satürasyonunun pulse oksimetre ile takip edilmesi hastalığın kontrol edilmesinde büyük bir önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. Cevik M, Kupalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. BMJ 2020; 371: m3862.
2. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol. 2020; 92(4): 424-32.
3. Bohn MK, Hall A, Sepiashvili L, Jung B, Steele S, Adeli K. Pathophysiology of COVID-19: mechanisms underlying disease severity and progression. Physiology (Bethesda). 2020; 35(5): 288-301.
4. Dmitry S, Peter L. Bromhexine Hydrochloride: Potential Approach to Prevent or Treat Early Stage Novel 2019 Coronavirus Disease. J Infect Dis Epidemiol 2020;6:135.
5. Xiao L, Sakagami H, Miwa N. ACE2: The key molecule for understanding the pathophysiology of severe and critical conditions of COVID-19: Demon or angel? Viruses. 2020; 12(5): 491.
6. Klok FA, Kruij MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res 2020; 191: 145-47.
7. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020; 395: 507-13.
8. 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; 323:2020;1061-69.
9. 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;

- 395: 1054–62.
10. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(10): 1135-40.
 11. Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, Hofman P, Kern I, Panizo A, et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch.* 2020; 477(3): 359-72.
 12. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020; 77(2): 198-209.
 13. Hariri LP, North CM, Shih AR, Israel RA, Maley JH, Villalba JA, et al. Lung histopathology in coronavirus disease 2019 as compared with severe acute respiratory syndrome and H1N1 influenza: a systematic review. *Chest.* 2021; 159(1): 73-84.
 14. Gardenghi G. Pathophysiology of worsening lung function in COVID-19. *Rev Bras Fisiol Exerc* 2020; 19(2supl): S40-S46.
 15. Luo W, Yu H, Gou J, Li X, Sun Y, Li J, et al. Histopathologic findings in the explant lungs of a patient with COVID-19 treated with bilateral orthotopic lung transplant. *Transplantation* 2020; 104(11): p e329-e331.
 16. Somers VK, Kara T, Xie J. Progressive hypoxia: A pivotal pathophysiologic mechanism of COVID-19 pneumonia. *Mayo Clinic Proceedings.* 2020; 95(11): 2339-42.
 17. Shah A, Frost JN, Aaron L, Donovan K, Drakesmith H, McKechie SR, et al. Systemic hypoferrremia and severity of hypoxemic respiratory failure in COVID-19. *Critical Care* 2020; 24: 320.
 18. Fisher HK. Hypoxemia in COVID-19 patients: An hypothesis. *Med Hypotheses* 2020; 143: 110022. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110022.
 19. Wilmschurst PT, de Belder MA. Patent foramen ovale in adult life. (Editorial). *Brit Heart J* 1994; 718: 209–12.
 20. Liew J, Stevens J, Slatore C. Refractory hypoxemia in a patient with submassive pulmonary embolism and an intracardiac shunt. *Permanente J* 2018; 22: 17–061.
 21. 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; 201(10): 1299–300.
 22. Nouri-Vaskeh M, Sharifi A, Khalili N, Zand R, Sharifi A. Dyspneic and non-dyspneic (silent) hypoxemia in COVID-19: Possible neurological mechanism. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2020; 198:106217.
 23. Burki NK, Lee LY. Mechanisms of dyspnea. *Chest.* 2010; 138(5): 1196-1201.
 24. Manning HL, Mahler DA. Pathophysiology of dyspnea. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2001;56(4):325-30.
 25. M.C. Stoeckel, R.W. Esser, M. Gamer, C. Büchel, A. von Leupoldt, Brain mechanisms of short-term habituation and sensitization toward dyspnea. *Front Psychol* 2015; 6: 748-48.
 26. T. Burki. Outbreak of coronavirus disease 2019. *The Lancet Infectious diseases* 2020; 20(3): 292–3.
 27. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(4): 420-2.
 28. Villadiego J, Ramírez-Lorca R, Cala F, Labandeira-García JL, Esteban M, Toledo-Aral JJ, et al. Carotid body infection responsible for silent hypoxemia in COVID-19 patients? *Function* 2021; 2(1): zqaa032. doi:10.1093/function/zqaa032.
 29. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19. *Respir Res.* 2020; 21(1): 198.
 30. González-Duarte A, Norcliffe-Kaufmann L. Is 'happy hypoxia' in COVID-19 a disorder of autonomic interoception? A hypothesis. *Clin Auton Res* 2020; 30: 331–3.
 31. Zubieta-Calleja G, Zubieta-DeUrioste N. Pneumolysis and “silent hypoxemia” in COVID-19. *Ind J Clin Biochem* 2021; 36: 112–6.
 32. Xie J, Covassin N, Fan Z, Singh P, Gao W, Li G, et al. Association between hypoxemia and mortality in patients with COVID-19. *Mayo Clin Proc.* 2020; 95(6): 1138-47.
 33. Brouqui P, Amrane S, Million M, Cortaredona S, Parola P, Lagier JC, Raoult D. Asymptomatic hypoxia in COVID-19 is associated with poor outcome. *Int J Infect Dis.* 2021 Jan; 102: 233-8.
 34. Teo J. Early detection of silent hypoxia in Covid-19 pneumonia using smartphone pulse oximetry. *J Med Syst* 2020; 44: 134.
 35. Tayfur İ, Afacan MA. Reliability of smartphone measurements of vital parameters: A prospective study using a reference method. *The American journal of emergency medicine* 2019; 37(8): 1527-30.
 36. Akhavan AR, Habboushe JP, Gulati R, Iheagwara O, Watterson J, Thomas S, et al. Risk stratification of COVID-19 patients using ambulatory oxygen saturation in the emergency department. *Western Journal of Emergency Medicine.* 2020; 21(6). <https://doi.org/10.5811/WESTJEM.2020.8.48701>.
 37. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: living guidance 27 January 2021. WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1.
 38. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) Erişkin Hasta Tedavisi.
 39. Jiang B, Wei H. Oxygen therapy strategies and techniques to treat hypoxia in COVID-19 patients. *European Review for Medical and Pharmacological* 2020; 24: 10239-46.
 40. Kaya AG. Akut Oksijen Tedavisi. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2018; 6 (2): 161-70.
 41. Lindahl GES. Using the prone position could help to combat the development of fast hypoxia in some patients with COVID-19. *Acta Paediatrica.* 2020; 109(8): 1539-44
 42. Hong X, Xiong J, Feng Z, Shi Y. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): does it have a role in the treatment of severe COVID-19? *International Journal of Infectious Diseases* 2020; 94: 78-80.