

## COVID-19 Sürecinde Yoğun Bakım Yönetimi

Abdullah YALÇIN<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi.

### ÖZET:

Şiddetli akut solunum yetmezliği sendromu-koronavirüs-2 (SARS-CoV-2)'nin sebep olduğu koronavirüs hastalığı-19 (COVID-19) tüm dünyayı etkilemekte ve etkin ilaç tedavisinin olmaması zorluk yaratmaktadır. Bulaştırıcılık riskinin yüksek olması yoğun bakım ünitelerinde fizibilite sorunlarına yol açmaktadır. COVID-19 ağırlıklı olarak akciğer hasarı ve miyokardiyal hasar yaratarak ağır pnömoni, kardiyojenik şok ve çoklu organ yetmezliğine sebep olmaktadır. Hızlı tanı ve izolasyon, enfeksiyon önlemleri, akut solunum yetmezliği yönetimi, organ yetmezliklerine yönelik destek tedavi ve viral yükün azaltılması tedavinin temelini oluşturmaktadır. Yoğun bakım ünitesinde çalışan personelin bulaş riskini azaltmaya yönelik tedbirler hassasiyetle uygulanmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** SARS-CoV-2, COVID-19, Yoğun Bakım

### ABSTRACT:

Coronavirus disease-19 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) affects the whole world and the lack of effective drug treatment creates difficulties. The high risk of contamination causes feasibility problems in intensive care units. COVID-19 mainly creates lung and myocardial damage, causing severe pneumonia, cardiogenic shock and multiple organ failure. Rapid diagnosis and isolation, infection prevention, acute respiratory failure management, supportive therapy for organ failure and reduction of viral load are the mainstays of treatment. Precaution to reduce the risk of contagion of the intensive care unit staff should be applied with care.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, Intensive Care

Cite this article as: Yalçın A. COVID-19 Sürecinde Yoğun Bakım Yönetimi Medical Research Reports 2020;3(Supp 1):66-85

### ***Epidemiyoloji***

2019 yılının sonlarında Çin'in Hubei eyaletindeki Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirilmiştir. 7 Ocak 2020'de etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs olarak tanımlanmış ve hastalığın adı COVID-19 olarak kabul edilmiştir. COVID-19'a neden olan virüs şiddetli akut solunum yetmezliği sendromu-koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak isimlendirilmiştir (1). COVID-19'un başlıca morbidite ve mortalitesi akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) neden olan akut viral pnömoniye bağlıdır. Veriler SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların %20'sinin hastaneye yatmayı gerektiren bulguları olduğunu göstermektedir. Hospitalize olarak takip edilen hastaların %25'inin ve toplam enfekte nüfusun da %5-8'inin yoğun bakım ihtiyacı olmaktadır (2-8). SARS salgınında %9,5 (9), MERS salgınında %34,4 (10) olan mortalite oranı COVID-19 için %5,2 (11) olarak tespit edilmiştir. Bu oranlar ülkeler arası farklılık gösterebileceğinden dikkatle yorumlanmalıdır (12-14).

### ***Klinik Özellikler***

Semptomatik hastalardaki spektrum hafif enfeksiyondan kritik hastalığa kadar

değişmektedir. Vakaların %14'ünde şiddetli hastalık (dispne, hipoksemi, görüntüleme yöntemleri ile %50'den fazla akciğer tutulumu) ve %5'inde kritik hastalık (solunum yetmezliği, şok, multi organ yetmezliği) görüldüğü bildirilmiştir (15). Kritik hastalık görülen olgularda akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS) kaynaklı hipoksemik solunum yetmezliği baskın bulgudur. Hiperkapni nadir görülür. Kritik hastalıkta mekanik ventilasyon ihtiyacı %30 ila %100 arasında değişmektedir (8, 16-20). Şiddetli hastalık, herhangi bir yaştaki sağlıklı bireylerde ortaya çıkabilir ancak ağırlıklı olarak ileri yaşta veya altta yatan komorbid hastalığı olan yetişkinlerde görülmektedir. Şiddetli hastalık ve mortalite ile ilişkili komorbiditeler; kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik akciğer hastalıkları, kanser (özellikle hematolojik maligniteler, akciğer kanseri ve metastatik hastalıklar), kronik böbrek hastalığı, obezite ve sigara kullanımınıdır (15, 21-25). İleri yaş, ek komorbid hastalıkların fazla olması, erkek cinsiyet şiddetli enfeksiyon riskini arttırmaktadır (26). En sık görülen bulgular ateş, öksürük, yorgunluk ve dispne gibi spesifik olmayan semptomlardır (3, 8, 16, 27-29). Semptom başlangıcından pnömoni

## Yalçın A. COVID-19 Sürecinde Yoğun Bakım Yönetimi

gelişimine kadar geçen ortalama süre yaklaşık 5 gün (8,28) ve semptom başlangıcından şiddetli hipoksemiye ve yoğun bakım kabulüne kadar geçen ortalama süre yaklaşık 7-12 gündür (3, 8, 22, 30). Dispne ve solunum distressi, solunum sayısı  $\geq 30$ /dk,  $PaO_2/FiO_2$  oranı  $< 300$ , oksijen ihtiyacında artış, 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen  $SpO_2 < \% 90$  veya  $PaO_2 < 70$  mmHg, hipotansiyon [sistolik kan basıncı (SKB)  $< 90$  mmHg veya olağan SKB'de 40 mmHg'dan fazla düşüş ve ortalama arter basıncı (OAB)  $< 65$  mmHg], taşikardi ( $> 100$ / dk), akut böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, konfüzyon, kanama diyatezi, immünsüpresyon, troponin artışı ve aritmi, laktat  $> 2$  mmol, kapiller geri dönüş bozukluğu ve cutis marmoratus gibi cilt bozuklukları mevcutsa bu hastalar yoğun bakıma yatış açısından değerlendirilmelidir. ARDS'ye bağlı akut hipoksemik solunum yetmezliği en sık görülen komplikasyon (yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların %60-70'inde) olup bunu şok (%30), myokardiyal disfonksiyon (%20-30) ve akut böbrek hasarı (%10-30) izler (3, 8, 16, 27). Yaşlı hastalarda solunum distressi olmadan hipoksemi gelişebilir (12). Yoğun bakımda izlenen hastalarda aritmi görülme oranı bir çalışmada %44 olarak kaydedilmiştir (27). Bir çalışmada yüksek oranda kardiyomyopati gözlenmiş (%33) ve ileri yaş ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (16).

Başka bir çalışmada mekanik ventilatörde izlenen hastalarda atriyal aritmiler (%18), myokardinfarktüsü (%8) ve kalp yetmezliği (%2) gözlenmiştir (31). Sepsis, şok ve çoklu organ yetmezliği, COVID-19 ile ilişkili olmayan ARDS ile karşılaştırıldığında daha az görülmektedir. Vazoaktif ajanlara duyulan ihtiyaç değişkendir, genellikle sedasyon veya kardiyak disfonksiyona sekonder hipotansiyon için önemli bir oranda vazopresör desteğine ihtiyaç vardır (8,31). Daha önce bahsedildiği gibi akut böbrek hasarı COVID-19 ile enfekte kritik hastalarda yaygın olarak görülmekte ve birçoğu renal replasman tedavisine ihtiyaç duymaktadır. Sekonder bakteriyel pnömoni riski için veriler sınırlı olmakla birlikte COVID-19'un temel bir özelliği gibi gözükmemektedir (8). Diğer ARDS etiyojilerine göre akciğer kompliyansının daha yüksek olması nedeniyle barotravma daha düşük olarak izlenmektedir (32). Akciğer patolojisinde mononükleer inflamasyondan yaygın alveolar hasara kadar geniş yelpazede değişiklikler görülebilir (33,34). Kritik hastalarda nörolojik komplikasyonlar, özellikle deliryum veya ajitasyon ve konfüzyon ile kendini gösteren ensefalopati yaygın olarak gözükmemektedir (35). Akut iskemik inme, leptomeningeal tutulum gösterilmiş olup bu gibi nörolojik komplikasyonların kritik hastalık, ilaç etkisi, sitokinlerin doğrudan etkisi veya SARS-CoV-2 virüsü sebebiyle

meydana gelip gelmediği belirsizdir(35-37). Ensefalit nadir olarak görülür (38). Benzer şekilde Guillain- Barré sendromu da küçük bir vaka serisinde tanımlanmıştır (39). Kritik hastaların mortalite oranı değişken olup %49 ila %62 oranında bildirilmiştir (8, 15, 16, 40). Salgının ilk dönemlerinde Wuhan'da invaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalardaki mortalite oranı %97 olarak saptanmıştır (41). Mortalite ileri yaş, komorbiditeler (hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kronik akciğer hastalığı ve kanser), yüksek hastalık şiddet skorları, ağır solunum yetmezliği, yüksek d-dimer ve C-reaktif protein (CRP) konsantrasyonları, düşük lenfosit sayıları, ve sekonder enfeksiyonlar ile ilişkilidir (8, 10, 12, 15, 19, 22, 28, 41, 42). Semptom başlangıcından ölüme kadar geçen süre ortalama 2-8 hafta, semptom başlangıcından klinik iyileşmeye kadar geçen süre ortalama 6-8 haftadır (22,42). Semptom başlangıcından itibaren hastalığın seyrini öngörmek zordur, prognostik araçlara ve biyobelirteçlere ihtiyaç vardır(12).

### ***Tanı***

Spesifik olmayan klinik özellikler nedeniyle COVID-19'u diğer pnömoni

nedenlerinden ayırmak mümkün değildir. Solunum yolu enfeksiyonu olan tüm yoğun bakım hastaları şüpheli kabul edilmelidir. Dünya Sağlık Örgütü akut solunum yolu hastalıkları ve ateş, seyahat öyküsü, semptom başlangıcından önceki 14 gün içinde olası veya kesin COVID-19 vakası ile temas, hastaneye yatış gerekliliği ve klinik tablonun başka bir neden veya hastalık ile açıklanamaması durumunda COVID-19'dan şüphelenilmesi gerektiğini önermektedir (43). Tanı, SARS-CoV-2 için RT-PCR analizlerine dayanmaktadır (44). Balgam ve trakeal aspirat gibi alt solunum yolu numuneleri önerilse de bu prosedürler aerosol riskine neden olacağından sıkı önlemler alınmalıdır(43,45). COVID-19 için bronkoalveolar lavajın tanı oranı yüksek olsa da sağlık çalışanlarının SARS-CoV-2'ye maruziyetini en aza indirmek için bronkoskopiden kaçınılmalıdır (46,47). RT-PCR testlerinin kritik hastalardaki duyarlılığı bilinmemektedir. Şüpheli hastalarda ilk testler negatif olduğunda tekrar numune alınması önerilmektedir (48). Kritik hastalarda prokalsitonin seviyesi daha yüksek ve lenfopeni daha derin olmasına rağmen laboratuvar bulguları (lökopeni, lenfopeni, lökositoz, D-dimer, LDH, ferritin artışı, düşük veya normal prokalsitonin) başlangıçta hafif hastalığı olanlara benzer (3, 27, 29). Bazı hastalarda sitokin salınım sendromuna (CRS) benzer abartılı inflamatuvar yanıt

## Yalçın A. COVID-19 Sürecinde Yoğun Bakım Yönetimi

görülür (dirençli ateş, yüksek D-dimer, ferritin, interlökin-6 gibi) ve bu bulgular kötü prognoz ile ilişkilidir (49). Nadir olarak hemofagositik sendrom (HLH) vakaları da tanımlanmıştır (50). Göğüs radyografileri hastalığın erken evrelerinde veya hafif vakalarda normal olabilir. Hong Kong'da yapılan bir çalışmada COVID-19 tanılı hastaların %20'sinde hastalığın hiçbir evresinde göğüs radyografisinde anormallik saptanmamıştır (51). Yaygın olarak görülen radyografi bulguları bilateral, periferik ve alt akciğer bölgelerinde konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleridir. COVID-19'lu hastalarda toraks bilgisayarlı tomografide (BT) en sık viral pnömoni ile uyumlu konsolidasyonlar ve buzlu cam opasiteleri gözlenmektedir (52,53). COVID-19 hastalarındaki BT bulgularını inceleyen bir derlemede buzlu cam opasiteleri (%83), konsolidasyon ile birlikte buzlu cam opasiteleri (%58), plevral kalınlaşma (%52), interlobüler septal kalınlaşma (%48), hava bronkogramları (%46) tespit edilmiştir (54). Kliniği iyileşen hastalarda, radyografik anormalliklerin düzelmesi gecikebilmektedir (55). Akciğer ultrasonunda gözlenen karakteristik bulgular plevral kalınlaşma ve alveolar konsolidasyonu destekleyen B çizgileridir (56).

### ***Akut Solunum Yetmezliğinin Yönetimi***

COVID-19 hastalarında solunum yetmezliği prevalansı %19 olarak saptanmıştır. Hastaların %5-14'üne non-invaziv mekanik ventilasyon, %2-12'sine invaziv mekanik ventilasyon uygulanmıştır (22, 27, 28). Ateş ve solunum yolu enfeksiyon bulguları olan hastada; solunum sayısı > 30/dk, solunum sıkıntısı bulguları varsa (dispne, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, torakoabdominal solunum paterni vs.), oda havasında oksijen saturasyonu <%90 (oksijen tedavisi alan hastada  $PaO_2/FiO_2 < 300$ ) ise hasta ağır pnömoni olarak tanımlanır. Solunum yetmezliği sıklıkla hipoksemik solunum yetmezliği olmakla birlikte, daha az sıklıkla hiperkapnik solunum yetmezliği de gelişebilir. Son bir haftada ortaya çıkan veya kötüleşen solunum sıkıntısı kalp yetmezliği veya volüm fazlalığı ile açıklanamıyorsa (transtorasik ekokardiyografi ile sol ventrikül disfonksiyonunun olmadığı gösterilmelidir); radyolojik olarak plevral efüzyon, kollaps ile açıklanamayan bilateral multilober buzlu cam dansiteleri eşlik ediyorsa ve  $PaO_2/FiO_2 < 300$  ise hasta ARDS olarak tanımlanır (57). Berlin tanımlamasına göre ARDS evrelemesi şu şekildedir:

*Hafif ARDS:*  $200 < PaO_2/FiO_2 \leq 300$   
(PEEP  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O)

## Yalçın A. COVID-19 Sürecinde Yoğun Bakım Yönetimi

*Orta ARDS:*  $100 < PaO_2/FiO_2 \leq 200$  (PEEP  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O)

*Ağır ARDS:*  $PaO_2/FiO_2 \leq 100$  (PEEP  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O)

COVID-19 pnömonisi nedeniyle entübe takip edilen hastaların kompliyansının ve şant fraksiyonunun ARDS'den farklı olduğunun izlenmesi hastalarda hipokseminin mekanizması üzerine düşündürmektedir. Aynı  $PaO_2/FiO_2$  oranına sahip hastalarda farklı toraks BT bulguları gözlenmiştir. Hastaların semptom başlangıcı ve radyolojik bulguları Berlin kriterlerine uymamaktadır. Gattinoni ve arkadaşları tarafınca hipoksemi 3 farklı mekanizma ile açıklanmıştır. Bunlar pulmoner perfüzyonda disregülasyon, akciğer parankiminde mikrotrombüsler ve kardiyojenik olmayan pulmoner ödem (ARDS benzeri) olarak belirtilmiştir ve hastalar H ve L olmak üzere 2 fenotipe ayrılmıştır. Fenotip L olan hastalardaki mekanizma pulmoner perfüzyonda disregülasyon ve mikrotrombüslerle açıklanırken bu fenotipe sahip hastaların elastanslarının, ventilasyon-perfüzyon oranlarının düşük olduğu; hastaların rekrutment, pron pozisyona ve yüksek PEEP'e cevap vermedikleri gözlenmiştir. Bu hastalarda şant fraksiyonu yüksek olduğundan sağ kalp venöz doluşunu etkileyecek yüksek PEEP uygulanması

vazoaktif ajan gereksinimini arttırabilir. Fenotip H'deki hastalarda ise elastans yüksek ve kompliyans düşük saptanmıştır. Bu hastalarda rekrutment, prone pozisyon uygulanması ve yüksek PEEP'in ARDS'dekine benzer olumlu etkileri olduğu gözlenmiştir. Hastalığın ilerleyen safhalarında L fenotipinden H fenotipine geçiş olabileceği belirtilmiştir (58,59). Yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edilmeden önce solunumu kötüleşen hastalara düşük ve yüksek akışlı sistemler ile oksijenizasyon sağlanması, non-invaziv ventilasyon (NIV) ve nebulizatörlerle ilaç uygulanması gibi uygulamalar yapılabilir. Ancak semptomları ilerleyen hastalar mümkün olan en erken sürede YBÜ'ye kabul edilmelidir. Entübe olmayan hastalarda tolere edebildiği süre boyunca (her seferinde en az 4 st, günde birkaç kez) pron pozisyon uygulanması önerilmektedir. NIV veya yüksek akışlı nazal oksijen (HFNC) tedavisi alan COVID-19 hastalarında pron pozisyonun oksijen parametrelerini iyileştirdiği gösterilmiştir. Pron pozisyonun entübasyonu önlemede, iyileşmeyi hızlandırmada veya mortaliteyi azaltmada olan etkisi belirsizliğini korumaktadır (60-65). Dünya Sağlık Örgütü, hedef periferik oksijen doyunluğunun ( $SpO_2 \geq 90$ ) olarak titre edilmesini önermektedir. Kritik hastalarda oksijenasyon hedeflerine ulaşmak için gerekli olan en düşük inspire edilen oksijen

## Yalçın A. COVID-19 Sürecinde Yoğun Bakım Yönetimi

fraksiyonu ( $FiO_2$ ) tercih edilmeli ve mümkünse ideal olarak %90 ila 96 arasında bir  $SpO_2$  hedeflenmelidir. Bununla birlikte, bazı hastalarda [örneğin, kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOA) ve eşzamanlı akut hiperkapnik solunum yetmezliği olan hastalar] daha düşük ve bazı hastalarda (gebe hastada  $SpO_2 > \%92$ ) daha yüksek hedefler gerekebilir. COVID-19 hastalarında, nazal kanül yoluyla düşük akış oksijen tedavisi (6 L/dk'ya kadar) uygulanabilir. Her ne kadar düşük akış hızlarında mikroorganizma aerosolizasyon derecesi bilinmese de, minimum düzeyde olduğunu düşünülmektedir. Daha yüksek akış oksijen tedavisi basit yüz maskesi, venturi maskeler veya rezervuarlı yüz maskeleri (10 ila 20 L/dakikaya kadar) kullanılarak uygulanabilir ancak akış arttıkça aerosol oluşturma riski de artar. Nazal kanül ile oksijen uygulanan hastalara yüz maskesi takılarak potansiyel aerosol bulaş riski azaltılmalıdır (66,67). Hastalık ilerledikçe yüksek oksijen ihtiyacı gelişmektedir. Bu noktada kullanılacak seçenekler HFNC ve NIV'dir. Her iki yöntem de değişen oranda kullanılmaktadır. NIV uygulanırken mümkünse helmet veya tam yüz maskesi, bunlar mümkün değilse oro-nazal maske kullanılması önerilmektedir. Maskeler yüze tam oturmalı, kaçak olmayacak şekilde ayarlanmalıdır. Mümkünse yoğun bakım ventilatörleri veya çift devreli

ventilatörlerle uygulanmalı, inspiryum ve ekspiryum çıkışlarına filtre takılmalıdır.<sup>68</sup> NIV hafif ARDS'de entübasyon ve mortaliteyi azaltabilmesine rağmen, orta ve ağır ARDS'de yüksek mortalite ile ilişkilidir. HFNC'nin akut hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda mortaliteyi etkilemeden entübasyon oranlarını azaltabileceği yönünde zayıf kanıtlar olsa da gecikmiş entübasyon mortaliteyi artırabilir. Diğer yandan pandemi sırasında aerosol riski nedeniyle non-invaziv yöntemlerden kaçınılması erken entübasyona ve ventilatör talebinde artışa yol açarak kaynakların kısıtlanmasına sebep olabilir. Bu nedenle akut hipoksemik solunum yetmezliği olan ve yüksek oksijen ihtiyacı olan COVID-19 hastalarında doğrudan entübasyona geçmek yerine non-invaziv yöntemler kullanılabilir. HFNC ve NIV sırasında aerosolizasyon ile ilgili çok az veri vardır (66, 69-71). Daha fazla veri elde edinceye kadar NIV ve HFNC uygulamaları tercihen tek kişilik hasta odalarında (mümkünse negatif basınçlı odalarda), damlacık izolasyonuna dikkat ederek, hastalar yakın takip edilerek uygulanmalıdır. Klinik bozulma ve tek kişilik odaların bulunmaması durumunda entübasyon eşikleri düşük tutulmalıdır. Özellikle ilk bir saatte olumlu yanıt alınamamışsa (refrakter hipoksemi, takipne, tidal volüm  $>9ml/ideal\ kg$ ) hastalar invaziv mekanik ventilasyon açısından

## Yalçın A. COVID-19 Sürecinde Yoğun Bakım Yönetimi

dğerlendirilmelidir (72-75). Sekresyonların kontrolünün olmadığı, aspirasyon riski yüksek olan, hemodinamik bozukluğu olan, mental durumunda gerileme olan veya multiorgan yetmezliği tablosunda olan hastalarda NIV'den kaçınılmalıdır. Nebülizatörler aerosolizasyon ile ilişkilidir ve potansiyel olarak SARS-CoV-2 bulaş riskini artırır. COVID-19 tanısı olan veya şüpheli hastalarda nebülizer tedavilerden kaçınılmalıdır. Bu tedaviler sadece akut bronkospazm (astım veya KOAH alevlenme) için saklanmalıdır. Kronik hastalıkların yönetimi için nebülizer tedavi yerine ölçülü doz inhaler tedavi kullanılmalıdır. Nebulizer kullanılacaksa, hastalar izolasyon odasında olmalı ve sağlık çalışanları tam kişisel koruyucu ekipman (KKE) kullanılmalıdır. Nebülizatör tedavi sırasında zorunlu olmadıkça hasta odasına girilmemelidir.

Mevcut non-invaziv yöntemlerle %60'ın üzerinde  $FiO_2$ 'ye rağmen  $SpO_2 < \%90$  veya uygun destek tedaviye rağmen solunum iş yükünde azalma yoksa, hastanın kliniğinde hızlı kötüleşme mevcutsa, hiperkapni, tidal volümde artış, mental durumda bozulma, hemodinamik bozukluk mevcutsa hastalar entübe edilmelidir. Entübasyon COVID-19 hastalarında damlacık bulaşı için en yüksek riskli işlemdir (76-78). İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanacak hastalarda endotrakeal entübasyon eğitilmiş ve

tecrübeli kişilerce, hızlı ardışık entübasyon protokolü ile uygulanmalıdır. Entübasyon öncesi öksürüğü baskılamak için nöromusküler bloker kullanılmalıdır. Endotrakeal tüpün balonu şişirilmeden, pozitif basınçlı ventilasyona başlanmamalıdır. Mümkünse preoksijenizasyon esnasında balon-maske kullanımından kaçınılmalıdır. Balon-maske uygulamasında da filtre kullanılmalıdır. Entübasyon mümkünse video laringoskop ile uygulanmalıdır. Zor havayolu olduğu düşünülen hastalara fleksibl bronkoskopi eşliğinde entübasyon uygulanabilir. Ancak bronkoskopi de aerosol oluşturma riski yüksek bir işlemdir. Entübasyon aerosol oluşturma riski nedeni ile mümkünse negatif basınçlı odalarda, yoksa tek kişilik odalarda maksimum KKE ile uygulanmalıdır. Isı-nem değiştirici (nemlendirici) filtre kullanılabilir ancak yoğun tıkaç ve ölü boşluk artışı durumlarında aktif nemlendirme tercih edilmelidir. Gerekli olmadıkça mekanik ventilatör devresinde bağlantı kesilmemeli, bağlantı kesilmesi gerekliyse mutlaka kişisel koruyucu ekipmanların kullanılması gereklidir. Mümkünse kapalı sistem aspirasyon yöntemi kullanılmalıdır. ARDS nedeni ile invaziv mekanik ventilasyon uygulanan olgularda akciğer koruyucu mekanik ventilasyon uygulanmalıdır.<sup>79</sup> Volüt travma riskine karşın tercihen volüm kontrollü modlar tercih edilmelidir. Tidal



## Yalçın A. COVID-19 Sürecinde Yoğun Bakım Yönetimi

volüm 4-8 ml/ideal kg olarak ayarlanmalıdır. Plato basıncı  $<30$  cmH<sub>2</sub>O ve sürücü basıncı (plato basıncı – PEEP [ekspiryum sonu pozitif basınç])  $<15$  cmH<sub>2</sub>O olmalıdır. PaO<sub>2</sub> 60- 85mmHg, SpO<sub>2</sub> %88-95 olması yeterlidir. Komplians iyi ise (statik komplians  $>40$  mL/cmH<sub>2</sub>O) rekrutment yapılmasına ve yüksek PEEP değerlerine gerek olmayabilir. Ancak kompliansı düşük hastalar klasik ARDS gibi tedavi edilmeli, özellikle orta-ağır ARDS'de atelektro travmaları önleyecek ve alveol açıklığını sağlayacak ancak aşırı gerilmeye neden olmayacak ve hemodinamiyi bozmayacak basınçlarda en iyi komplians ve oksijenizasyonu sağlayan PEEP uygulanmalıdır. PEEP titrasyonu için birçok yöntem bulunsa da klinisyene yatak başında zaman kazandırmak adına ARDS network protokolü kullanılabilir (Tablo 1).

pH  $<7.15$  ve hiperkapni olduğu durumlarda solunum sayısı 30/dk'ya kadar arttırılabilir. pH  $<7.15$  olmadıkça permisif hiperkapni uygulanabilir. Gattinoni ve ark. hastaların tidal volümünün sürücü basınca göre ayarlanmasını (Sürücü basınç  $\geq 15$  ise tidal volümün 4-6 ml/kg'da tutulması;  $<15$  ise 8 ml/kg'a çıkılması) önermişlerdir. Nöromusküler bloker ajanların kullanımı rutin olarak önerilmese de, orta-ağır ARDS'de sedasyona rağmen hasta-ventilatör uyumsuzluğunda, dirençli hipoksemi veya hiperkapni varlığında (48

saatten daha az süreyle) uygulanabilir. Aşırı sedasyondan kaçınılmalıdır. Orta-ağır ARDS olgularında (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> $<150$ ) günlük 12 saatten fazla pron pozisyon uygulanmalıdır. Pron pozisyonda iken bası yarası, kateter veya endotrakeal tüpün çıkması, hemodinamik instabilite ve brakial pleksus yaralanması açısından dikkatli olunmalıdır (59, 79-81). Bu kurtarıcı tedavilere rağmen refrakter hipoksemisi olan (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> $<100$  mmHg) hastalarda ekstrakorporeal yaşam desteği (ECMO) düşünülmelidir. ECMO tedavisi başlanmadan önce hastanın mevcut patolojisinin iyileşebilme potansiyeli, komorbiditeleri, olası komplikasyonlar ve uzun dönem rehabilitasyon süreci göz önüne alınarak karar verilmelidir. Bu hastalar ECMO açısından deneyimli merkezlere sevk edilmelidir (82-84). Pulmoner vazodilatörler, şiddetli hipoksemide ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğunu iyileştirebilir ve dekompanse veya akut pulmoner arteriyel hipertansiyonu olanlarda özellikle faydalı olabilir. COVID-19'a bağlı gelişen orta ve ağır ARDS olgularında yeterli düzeyde kanıt olmamasına rağmen mümkün ise inhale nitrik oksit uygulanabilir.80 Solunum yetmezliği olan hastalarda rutin kortikosteroid tedavisi önerilmezken ağır ARDS olan hastalarda 1-2 mg/kg metilprednizolon 5-7 gün kullanılması düşük kanıt düzeyi ile önerilmiştir (80).

## Yalçın A. COVID-19 Sürecinde Yoğun Bakım Yönetimi

Viral bulaşıcılığı arttırma riski hakkında eldeki veriler yetersizdir. Daha iyi oksijenizasyon ( $PEEP \leq 5$  cm  $H_2O$  ile  $PaO_2/FiO_2 >200$ ), hemodinamik stabilite (sürekli vazopresör infüzyonunun olmaması), yeterli bilinç seviyesi (uyanık veya kolayca uyandırılabilir), yeterli öksürük ve sekresyon yönetimi, 2 dakikalık spontan solunum denemesinden (SSD) sonra hızlı yüzeysel solunum indeksi (RSBI)  $<100$  olması durumunda mekanik weaning süreci başlatılır. SSD sırasında T-parçası uygulamasından kaçınılması önerilir. Hastaların çoğunda 30 dk süre SSD belirlenmesinde yeterlidir. Re-entübasyon riski olan hastalarda (KOA, kalp yetmezliği, nöromusküler bozukluklar, ileri yaş gibi) SSD 120 dk'ya kadar uzatılabilir. Solunum hızı  $<35/dk$ , kalp hızı  $<140/dk$ ,  $FiO_2 <0.40$  iken  $SpO_2 >0.90$  veya  $PaO_2 >60$  mmHg ve SKB  $>80$  ve  $<180$  mmHg ise

SSD başarılı olarak kabul edilir. Terleme, burun kanatlarının genişlemesi, solunum çabasında artma, taşikardi, kardiyak aritmiler, hipotansiyon ve apne olması SSD başarısızlık kriterleridir. Başarılı bir SSD'yi takiben ekstübasyon önerilir. İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanan ve ekstübasyon için uygun olmayan COVID-19 hastalarında trakeostomiye çok dikkatli karar verilmelidir. Trakeostomi aerosol oluşturan işlemlerin başında gelmektedir. Trakeostomi uygulaması için optimal bir zamanlama belirlenememiştir. Trakeostomi uygulamasında cerrahi veya perkütan yöntemlerinden hangisinin tercih edileceği açık değildir ve hangi yöntemin daha az aerosol oluşturduğu belli değildir (85). Kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR) tam KKE ile uygulanmalıdır. Balon-maske uygulamasından kaçınılmalı; bunun yerine mekanik ventilatör ile havalandırılmalıdır.

**Tablo 1. ARDS network PEEP protokolü**

### **Düşük PEEP protokolü**

<b><i>FiO<sub>2</sub></i></b>	<b><i>30</i></b>	<b><i>40</i></b>	<b><i>40</i></b>	<b><i>50</i></b>	<b><i>50</i></b>	<b><i>60</i></b>	<b><i>70</i></b>	<b><i>70</i></b>	<b><i>70</i></b>	<b><i>80</i></b>	<b><i>90</i></b>	<b><i>90</i></b>	<b><i>90</i></b>	<b><i>100</i></b>
<b><i>PEEP</i></b>	<b><i>5</i></b>	<b><i>5</i></b>	<b><i>8</i></b>	<b><i>8</i></b>	<b><i>10</i></b>	<b><i>10</i></b>	<b><i>10</i></b>	<b><i>12</i></b>	<b><i>14</i></b>	<b><i>14</i></b>	<b><i>14</i></b>	<b><i>16</i></b>	<b><i>18</i></b>	<b><i>18-24</i></b>

### **Yüksek PEEP protokolü**

<b><i>FiO<sub>2</sub></i></b>	<b><i>30</i></b>	<b><i>30</i></b>	<b><i>30</i></b>	<b><i>30</i></b>	<b><i>30</i></b>	<b><i>40</i></b>	<b><i>40</i></b>	<b><i>50</i></b>	<b><i>50</i></b>	<b><i>50-80</i></b>	<b><i>80</i></b>	<b><i>90</i></b>	<b><i>100</i></b>	<b><i>100</i></b>
<b><i>PEEP</i></b>	<b><i>5</i></b>	<b><i>8</i></b>	<b><i>10</i></b>	<b><i>12</i></b>	<b><i>14</i></b>	<b><i>14</i></b>	<b><i>16</i></b>	<b><i>16</i></b>	<b><i>18</i></b>	<b><i>20</i></b>	<b><i>22</i></b>	<b><i>22</i></b>	<b><i>22</i></b>	<b><i>24</i></b>

### *Diğer Destek Tedaviler*

COVID-19 pnömonisi olan kritik hastanın genel destek tedavisi diğer nedenlerle gelişen ARDS hastalarına benzer şekildedir. COVID-19 seyrinde çeşitli mekanizmalarla tromboembolik olay gelişimi gözlenmiştir. Trombosit sayısı, PT, aPTT, fibrinojen ve D-Dimer seviyeleri izlenmesi gereken koagülopati belirteçleridir. COVID-19'lu hastalarda D-Dimer yüksekliği bir koagülopati belirtisi olarak mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Tüm COVID-19 hastalarında aktif kanama veya trombositopeni ( $<25-30.000/\mu\text{l}$ ) olmadığı sürece tromboz profilaksisi uygulanmalıdır. Tromboz profilaksisinde düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) profilaksisi önerilir (79). COVID-19 hastalarında anoreksi, kusma ve ishal nedeniyle hipovolemi olabilir. Hipotansiyon veya hipovolemisi mevcutsa sıvı tedavisinde dengeli solüsyonlar seçilmelidir. İnfüzyon miktarı perfüzyon hedeflerine göre düzenlenmeli (idrar çıkışı  $0.5 \text{ ml/kg/sa}$ , laktat  $<2 \text{ mmol/dL}$ , kapiller doluş zamanı gibi), statik parametreler (santral venöz basınç, OAB veya erken hedefe yönelik tedaviye uygun  $30 \text{ ml/kg}$  vb.) tercih edilmemelidir. Böbrek yetmezliği gelişmişse ilk 48 saat pozitif sıvı dengesi tolere edilebilir. Ancak ilerleyen günlerde konservatif sıvı tedavisinin

ventilatör gün sayısı ve yoğun bakım yatış gün sayısını azalttığı unutulmamalıdır. Sıvı resüstasyonunda yan etkileri ve maliyet etkinliği açısından hidrosietil starch, jelatinler ve dekstranlar kullanılmamalıdır. Albumin kullanımının önerilmesi açısından kanıtlar yetersizdir. Doku hipoperfüzyon bulguları yoksa konservatif sıvı desteği verilmelidir (3, 8, 27-29, 41, 80). Uygun sıvı replasmanına rağmen hipotansiyonu devam eden hastada vazopresör ajan olarak ilk tercih norepinefrin olmalıdır. Hedef OAB  $60-65 \text{ mmHg}$  üzerinde olacak şekilde titre edilmelidir. OAB hedefi daha yüksek tutulduğunda aritmi riskinin arttığı unutulmamalıdır. Noradrenalin mevcut değilse vazopresin veya adrenalin tercih edilmelidir. Vazopresin tedavisinde dijital iskemi riski ve adrenalin infüzyonunda taşikardi ve laktat artışı olabileceği unutulmamalıdır. Yüksek dozlarda noradrenalin gereksinimi varsa ikincil ajan olarak yine vazopresin önerilmektedir. Kardiyak disfonksiyonu ve persistan hipotansiyonu olan ve taşikardisi olmayan hastalarda dobutamin titre edilerek tedaviye eklenmelidir (80). Refrakter şoku olan hastalarda düşük doz kortikosteroid ( $200 \text{ mg/gün}$  hidrokortizon,  $40 \text{ mg/gün}$  metilprednizolon veya  $7.5 \text{ mg/gün}$  deksametazon) bölünmüş dozlarda veya 24 saatlik infüzyon olarak başlanabilir. Kortikosteroid kullanımının mortalite açısından etkisi gösterilemediyse de

refrakter şokta yoğun bakım süresini kısalttığı gözlenmiştir. Ancak sadece solunum yetmezliği olan COVID-19'lu hastalarda kanıtlar kullanımını önermek açısından yetersizdir (80). Hemodinamik olarak stabil olan hastalarda erken dönemde enteral yollabeslenme tedavisi başlanmalıdır. Pron pozisyon enteral yol ile beslenmeye engel değildir. Ancak pozisyon değişikliğinden bir iki saat önce ara verilmelidir. İlk bir hafta içerisinde malnütrisyon riski olmayan hastalarda hipokalorik beslenme yeterli olabilir. Hastalara vitamin ve eser element takviyesi günlük önerilen dozlarda yapılmalıdır (86). Glisemik kontrol, stres ülser profilaksisi, ateş yönetimi, erken fizyoterapi, ventilatör ilişkili pnömoni için önlem alınması gibi rutin yoğun bakım uygulamalarına devam edilmelidir.

### ***Farmakolojik Tedavi***

Günümüzde COVID-19 için güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmış spesifik bir tedavi he-nüz bulunamamıştır. Bununla birlikte, içinde bulunulan durumun aciliyeti ve bilimsel verilerin kısıtlılığı nedeniyle etkili olabileceği yönünde sınırlı da olsa veri bulunan tedavi seçenekleri, tüm dünyada yaygın bir şekilde bu hastalar için kullanılmaktadır. COVID-19 hastalarında olası tedavi seçeneklerinin kombine

kullanımı, hasta bazında ve var olan ilgili literatürün tümü değerlendirilerek düşünülmeli, kullanılan ilaçların etkileşimleri ve istenmeyen etkileri konusunda tedbirli olunmalıdır. Güncel rehberler ışığında düzenlenen T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün 19 Haziran 2020'de güncellediği COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi rehberinde ağır olgularda hidrosiklorokin ve favipiravir tedavi kombinasyonunun başlanması önerilmiştir (87). Sepsis düşünülen hastalarda hastaneye kabulden sonra ilk bir saat içinde uygun ampirik antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır. Antibiyotik tedavisinin seçimi hastanın klinik durumuna göre lokal epidemiyolojik verilerin ve tedavi rehberlerinin ışığında yapılmalıdır. Hastalar komorbid hastalıkları açısından değerlendirilmeli ve bu hastalıkları için aldıkları tedaviler de düzenlenmelidir. İyileşen hastalardan alınan plazma ile yapılan plazmaferez tedavisi için etkinlik ve güvenilirlik net değildir (80). Sitokin fırtınası sendromu sitokin artışı ve fulminan multiorgan yetmezliği ile karakterize hiperinflamatuvar bir durumdur. Çin'de yapılan bir çalışmada COVID-19 hastalarında sekonder hemofagositik lenfohistiositozis (HLH) benzeri tablo ile ilişkili bulunmuştur (3). Klinik belirtileri ve laboratuvar bulguları arasında dirençli ateş, CRP gibi akut faz reaktanlarında ciddi

## Yalçın A. COVID-19 Sürecinde Yoğun Bakım Yönetimi

yükseklik, hepatosplenomegali, sitopeniler, hipertrigliseridemi, hipofibrinojenemi, AST seviyesinde artış, ferritin artışı, kemik iliği aspirasyon veya biyopsisinde hemofagositoz ve immünsüpresyon varlığı yer almaktadır. Hastanın takibinde optimal tedaviye rağmen bu parametrelerde kötüleşme gözlenmesi sitokin fırtınası açısından uyarıcıdır. Tedavide kortikosteroid, IVIg, Tocilizumab, Anakinra, JAK inhibitörleri kullanılabilir. Ancak bu ilaçların immünsüpresyona neden olabileceği unutulmamalıdır. Sepsis zaten bir immünsüpresif hastalık olduğundan yüksek doz kortikosteroidler rutin tedavide önerilmemektedir. IVIg tedavisi Ig düzey takibi ile 2 g/kg/gün toplam 2 gün verilebilir. Ancak IgA eksikliği mevcutsa kullanılmamalıdır. Anaflaksi, akut böbrek yetmezliği, aseptik menenjit, tromboemboli ve transfüzyon ilişkili akciğer hasarı riski unutulmamalıdır. Tocilizumabın COVID-19 ilişkili HLH'da olumlu etkisinin olduğu bildirilmektedir. 400 mg IV uygulanabilir ve 12-24 saat içinde doz tekrarı yapılabilir. Ancak bu ilacın kendisinin de ARDS'ye neden olabileceği bildirilmektedir. İlaç başlanmadan önce kontraendikasyonlar mutlaka değerlendirilmelidir. Gerekliğinde hematoloji ve/veya romatoloji uzmanlarından destek alınmalı ve tanı alan hastalarda en kısa zamanda tedavi başlanmalıdır (88). Tedavilerin seçiminde sepsisin zaten bir immünsüpresif hastalık

olduğu ve hasta kayıplarının çoğunlukla sekonder bakteriyel enfeksiyonlara bağlı olduğu; ARDS tedavisinde sağ kalımı arttırdığı gösterilen tek uygulamanın akciğer koruyucu mekanik ventilasyon olduğu unutulmamalıdır. İyileşen hasta plazması veya hiperimmün immunoglobulinlerinin kullanılması COVID-19 hastaları için başka bir potansiyel yardımcı tedavi olarak gündeme gelmiştir. İyileşen hastaların antikorlarının viral yükü azaltabileceği düşünülmektedir. Bu yöntemin H1N1 ve SARS salgınlarında mortaliteyi azalttığına dair çalışmalar mevcuttur (89, 90). Teorik olarak enfeksiyonun 7-10. günleri arasında etkili olduğu düşünülse de bu konudaki kanıtlar zayıftır (91).

### *Enfeksiyon Önlemleri ve Yoğun Bakım Planlanması*

COVID-19 son derece bulaşıcıdır. Çin Halk Cumhuriyeti Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi verilerine göre toplam vakaların %3,7'sini sağlık çalışanları oluşturmuş ve bu vakaların %14,8'i de ağır seyretmiştir (92). İtalya'da da sağlık çalışanları arasındaki bulaş son derece yüksektir (93) Bu veriler sağlık çalışanları arasında ciddi bir enfeksiyon riski olduğunu göstermektedir. Özellikle aerosol oluşturan girişimlerin yapıldığı yoğun bakımlarda

## Yalçın A. COVID-19 Sürecinde Yoğun Bakım Yönetimi

çalışan sağlık personelinde bu risk artmaktadır. Yoğun bakım ünitesinde sağlık çalışanlarını korumak öncelikli olarak sağlanmalıdır. Tüm sağlık çalışanları el hijyeni, kişisel koruyucu ekipman giyilmesi ve çıkartılması konusunda eğitilmelidir.

Atık yönetimi planlanmalıdır. Hastalar mümkünse izole odalara alınmalı ve kişisel koruyucu ekipman oda dışında hazır tutulmalı; oda içerisinde kullanılacak tıbbi malzeme ve ilaçlar hazır tutulmalıdır ve oda dışına çıkarılmamalıdır. İşlemler sırasında oda içerisinde mümkün olan en az sayıda sağlık personeli ve yardımcısı olmalıdır. Cerrahi maske 5 mikrometre altı partiküllere karşı koruyucu olmadığından aerosol oluşturan işlemler sırasında N95/FFP2 veya FFP3 maske, eldiven, yüz koruyucu veya geniş gözlük, önlük gibi kişisel koruyucu ekipman giyilmelidir. Aerosol oluşturan işlemler mümkünse negatif basınçlı odada yapılmalıdır. Negatif basınçlı oda yoksa hepa-filtre kullanılmalıdır (80). Aerosol oluşturan işlemler endotrakeal entübasyon, bronkoskopi, aspirasyon, nebulizer tedavi, balon valf maske kullanımı, pron pozisyon uygulaması, ventilatör devresinin ayrılması, NIV, HFNC, CPR uygulaması ve trakeostomi olarak sayılabilir. Yüze dekontaminasyonu da enfeksiyonun önlenmesinde anahtar rol oynamaktadır.

SARS-CoV-2 cansız yüzeylerde 72 saate kadar canlı kalabilmektedir (45). Cep telefonları da kontamine olabileceğinden düzenli olarak alkol bazlı dezenfektanlarla temizlenmelidir (94). Yoğun bakım ünitelerine hasta yakını ziyareti bulaşı önlemek için kısıtlanmalıdır (95). Yoğun bakım ünitelerindeki baskıyı azaltmak için elektif ameliyatlara ertelenmelidir. Yoğun bakım ventilatör sayısının yetmediği durumlarda transport ventilatörler, anestezi cihazları ve askeri ventilatörlerin kullanılması gerekebilir. YBÜ personelinin iş yükü ve çalışma saatlerinin yüksek olması hasta mortalitesindeki artışla ilişkilidir (96). Diğer YBÜ personeli ve hatta YBÜ’de çalışmayan personelin de iş bölümüne dahil edilmesi gerekebilir. Bu personellerin genel yoğun bakım yönetimi ve COVID-19 protokollerini uygulama açısından eğitilmesi çok önemlidir (97). YBÜ’deki sağlık çalışanlarında, sürekli enfekte olma korkusu ve artmış iş yükü nedeniyle COVID-19 gibi salgınlar sırasında depresyon ve anksiyete dahil olmak üzere mental sağlık problemleri gelişebilir. Bu tür sorunları önlemek için, personele güven vermek, enfeksiyonların önlenmesi, iletişimi arttırmak, vardiya saatlerinin sınırlandırılması, dinlenme alanlarının sağlanması, psikiyatristler ve psikologlar da dahil olmak üzere ruh sağlığı desteği sağlanmalıdır (98).

## Yalçın A. COVID-19 Sürecinde Yoğun Bakım Yönetimi

**Disclosure of funding sources:** The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

**Disclosure of potential conflict of interest:** The authors declare that they have no conflict of interest in the publication of this article.

### Kaynaklar:

1. Organization WH. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV 2020 [Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>].
2. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
4. Liu K, Fang Y-Y, Deng Y, Liu W, Wang M-F, Ma J-P, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chinese Medical Journal*. 2020;133(9):1025-31.
5. Mahase E. Covid-19: most patients require mechanical ventilation in first 24 hours of critical care. *BMJ*. 2020;368:m1201.
6. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-9.
7. 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(13):1239-42.
8. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-81.
9. WHO. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 Dec 31, 2003 [Available from: [https://www.who.int/csr/sars/country/table2004\\_04\\_21/en/](https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/)].
10. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A Novel Coronavirus Emerging in China — Key Questions for Impact Assessment. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(8):692-4.
11. Worldometer. COVID-19 coronavirus pandemic 2020 [Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>].
12. 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(5):837-40.
13. Qiu H, Tong Z, Ma P, Hu M, Peng Z, Wu W, et al. Intensive care during the coronavirus epidemic. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):576-8.
14. Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Pomar L, Favre G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis*. 2020.
15. 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.

## Yalçın A. COVID-19 Sürecinde Yoğun Bakım Yönetimi

16. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *Jama*. 2020;323(16):1612-4.
17. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J Med*. 2020;382(21):2012-22.
18. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *Jama*. 2020;323(16):1574-81.
19. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020.
20. Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, Liu VX. Characteristics of Hospitalized Adults With COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. *JAMA*. 2020;323(21):2195-8.
21. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *Bmj*. 2020;369:m1966.
22. 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(10229):1054-62.
23. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335-7.
24. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(13):382-6.
25. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis*. 2020.
26. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(24):759-65.
27. 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(11):1061-9.
28. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1708-20.
29. 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(10223):507-13.
30. Cao J, Hu X, Cheng W, Yu L, Tu WJ, Liu Q. Correction to: Clinical features and short-term outcomes of 18 patients with corona virus disease 2019 in intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1298.
31. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2372-4.
32. Gomersall CD, Joynt GM, Lam P, Li T, Yap F, Lam D, et al. Short-term outcome of critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *Intensive Care Med*. 2004;30(3):381-7.
33. Zhang Y, Gao Y, Qiao L, Wang W, Chen D. Inflammatory Response Cells During Acute Respiratory Distress Syndrome in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ann Intern Med*. 2020.
34. 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.
35. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2268-70.
36. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):1-9.



## Yalçın A. COVID-19 Sürecinde Yoğun Bakım Yönetimi

37. Pleasure SJ, Green AJ, Josephson SA. The Spectrum of Neurologic Disease in the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pandemic Infection: Neurologists Move to the Frontlines. *JAMA Neurol.* 2020.
38. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology.* 2020;201187.
39. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020.
40. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020;41(2):145-51.
41. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846-8.
42. WHO-China Joint Mission. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Feb 28, 2020 [Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-chinajoint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>].
43. WHO. Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus: interim guidance March 20, 2020 [Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/global-surveillance-for-covid-v-19-final200321-rev.pdf>].
44. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology.* 2020;200642.
45. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(16):1564-7.
46. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020;323(18):1843-4.
47. [Expert consensus for bronchoscopy during the epidemic of 2019 novel coronavirus infection (Trial version)]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020;43(3):199-202.
48. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020;323(15):1488-94.
49. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-4.
50. Dewaele K, Claeys R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020;135(25):2323.
51. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. *Radiology.* 2019;201160.
52. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):425-34.
53. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;214(5):1072-7.
54. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol.* 2020;17(6):701-9.
55. Han X, Cao Y, Jiang N, Chen Y, Alwalid O, Zhang X, et al. Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19) Progression Course in 17 Discharged Patients: Comparison of Clinical and Thin-Section CT Features During Recovery. *Clin Infect Dis.* 2020.
56. Peng QY, Wang XT, Zhang LN. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):849-50.
57. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *Jama.* 2012;307(23):2526-33.

## Yalçın A. COVID-19 Sürecinde Yoğun Bakım Yönetimi

58. 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.
59. 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 Medicine.* 2020;46(6):1099-102.
60. Ding L, Wang L, Ma W, He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Crit Care.* 2020;24(1):28.
61. Scaravilli V, Grasselli G, Castagna L, Zanella A, Isgrò 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(6):1390-4.
62. Pérez-Nieto OR, Guerrero-Gutiérrez MA, Deloya-Tomas E, Ñamendys-Silva SA. Prone positioning combined with high-flow nasal cannula in severe noninfectious ARDS. *Crit Care.* 2020;24(1):114.
63. Caputo ND, Strayer RJ, Levitan R. Early Self-Prone in Awake, Non-intubated Patients in the Emergency Department: A Single ED's Experience During the COVID-19 Pandemic. *Acad Emerg Med.* 2020;27(5):375-8.
64. Sartini C, Tresoldi M, Scarpellini P, Tettamanti A, Carcò F, Landoni G, et al. Respiratory Parameters in Patients With COVID-19 After Using Noninvasive Ventilation in the Prone Position Outside the Intensive Care Unit. *Jama.* 2020;323(22):2338-40.
65. Elharrar X, Trigui Y, Dols AM, Touchon F, Martinez S, Prud'homme E, et al. Use of Prone Positioning in Nonintubated Patients With COVID-19 and Hypoxemic Acute Respiratory Failure. *Jama.* 2020;323(22):2336-8.
66. Leung CCH, Joynt GM, Gomersall CD, Wong WT, Lee A, Ling L, et al. Comparison of high-flow nasal cannula versus oxygen face mask for environmental bacterial contamination in critically ill pneumonia patients: a randomized controlled crossover trial. *J Hosp Infect.* 2019;101(1):84-7.
67. Hui DS, Chan MT, Chow B. Aerosol dispersion during various respiratory therapies: a risk assessment model of nosocomial infection to health care workers. *Hong Kong Med J.* 2014;20 Suppl 4:9-13.
68. Schünemann HJ, Khabsa J, Solo K, Khamis AM, Brignardello-Petersen R, El-Harakeh A, et al. Ventilation Techniques and Risk for Transmission of Coronavirus Disease, Including COVID-19: A Living Systematic Review of Multiple Streams of Evidence. *Ann Intern Med.* 2020.
69. Hui DS, Chow BK, Lo T, Tsang OTY, Ko FW, Ng SS, et al. Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *Eur Respir J.* 2019;53(4).
70. Ip M, Tang JW, Hui DS, Wong AL, Chan MT, Joynt GM, et al. Airflow and droplet spreading around oxygen masks: a simulation model for infection control research. *Am J Infect Control.* 2007;35(10):684-9.
71. Loh NW, Tan Y, Taculod J, Gorospe B, Teope AS, Somani J, et al. The impact of high-flow nasal cannula (HFNC) on coughing distance: implications on its use during the novel coronavirus disease outbreak. *Can J Anaesth.* 2020;67(7):893-4.
72. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA.* 2016;315(8):788-800.
73. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, Najm H, Aldawood AS, Ghabashi A, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med.* 2014;160(6):389-97.
74. Rochweg B, Granton D, Wang DX, Einav S, Burns KEA. High-flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: author's reply. *Intensive Care Med.* 2019;45(8):1171.
75. Kang BJ, Koh Y, Lim CM, Huh JW, Baek S, Han M, et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med.* 2015;41(4):623-32.
76. Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN. Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e19.
77. Feldman O, Meir M, Shavit D, Idelman R, Shavit I. Exposure to a Surrogate Measure of Contamination From Simulated Patients by Emergency Department Personnel Wearing Personal Protective Equipment. *Jama.* 2020;323(20):2091-3.

## Yalçın A. COVID-19 Sürecinde Yoğun Bakım Yönetimi

78. El-Boghdadly K, Wong DJN, Owen R, Neuman MD, Pocock S, Carlisle JB, et al. Risks to healthcare workers following tracheal intubation of patients with COVID-19: a prospective international multicentre cohort study. *Anaesthesia*. 2020.
79. Bakanlık TCS. COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) AĞIR PNÖMONİ, ARDS, SEPSİS VE SEPTİK ŞOK YÖNETİMİ 1 Haziran 2020 [Available from: [https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19\\_REHBERI\\_AGIR\\_PNOMONI\\_ARDS\\_SEPSIS\\_VE\\_SEPTIK\\_SOK\\_YONTEMI.pdf](https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19_REHBERI_AGIR_PNOMONI_ARDS_SEPSIS_VE_SEPTIK_SOK_YONTEMI.pdf)].
80. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. 2020;48(6):e440-e69.
81. Pan C, Chen L, Lu C, Zhang W, Xia JA, Sklar MC, et al. Lung Recruitability in COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome: A Single-Center Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(10):1294-7.
82. Aoyama H, Uchida K, Aoyama K, Pechlivanoglou P, Englesakis M, Yamada Y, et al. Assessment of Therapeutic Interventions and Lung Protective Ventilation in Patients With Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(7):e198116.
83. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):518-26.
84. MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the Most Critically Ill Patients With COVID-19: The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *JAMA*. 2020;323(13):1245-6.
85. Miles BA, Schiff B, Ganly I, Ow T, Cohen E, Genden E, et al. Tracheostomy during SARS-CoV-2 pandemic: Recommendations from the New York Head and Neck Society. *Head Neck*. 2020;42(6):1282-90.
86. 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. *Clinical Nutrition*. 2020;39(6):1631-8.
87. Bakanlık TCS. COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) ERİŞKİN HASTA TEDAVİSİ 19 Haziran 2020 [Available from: [https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19\\_REHBERI\\_ERISKIN\\_HASTA\\_TEDAVISI.pdf](https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19_REHBERI_ERISKIN_HASTA_TEDAVISI.pdf)].
88. Bakanlık TCS. COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) ANTİSİTOKİN-ANTIİNFLAMATUAR TEDAVİLER, KOAGÜLOPATİ YÖNETİMİ. 1 Haziran 2020.
89. Hung IF, To KK, Lee C-K, Lee K-L, Chan K, Yan W-W, et al. Convalescent Plasma Treatment Reduced Mortality in Patients With Severe Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 Virus Infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(4):447-56.
90. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis*. 2015;211(1):80-90.
91. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;323(18):1824-36.
92. WHO. China Joint Mission. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Feb 28, 2020 [Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>].
93. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*. 2020;323(14):1335-.
94. Pillet S, Berthelot P, Gagneux-Brunon A, Mory O, Gay C, Viallon A, et al. Contamination of healthcare workers' mobile phones by epidemic viruses. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(5):456.e1-6.
95. Liao X, Wang B, Kang Y. Novel coronavirus infection during the 2019-2020 epidemic: preparing intensive care units-the experience in Sichuan Province, China. *Intensive care medicine*. 2020;46(2):357-60.
96. Lee A, Cheung YSL, Joynt GM, Leung CCH, Wong WT, Gomersall CD. Are high nurse workload/staffing ratios associated with decreased survival in critically ill patients? A cohort study. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):46.

## **Yalçın A. COVID-19 Sürecinde Yoğun Bakım Yönetimi**

97. Einav S, Hick JL, Hanfling D, Erstad BL, Toner ES, Branson RD, et al. Surge capacity logistics: care of the critically ill and injured during pandemics and disasters: CHEST consensus statement. *Chest*. 2014;146(4 Suppl):e17S-43S.
98. Xiang Y-T, Yang Y, Li W, Zhang L, Zhang Q, Cheung T, et al. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(3):228-9.