

COVID-19

Erişkin Hasta Tedavisi



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

Güncellenme Tarihi: 02.04.2020

Hafif hastalık tablosu ile başvuran hastaların (viral pnömoni ve hipoksi bulguları olmayan) bu dönemde hastanede yatırılarak takibi gerekmeyebilir ve hastalar evde izlem önerilerine göre takip edilebilir. Hastanede veya evde izlem gereksinimine vaka özelinde karar verilmesi önerilmektedir.

Hastanın klinik tablosu, destek tedavisi gereksinimi, ağır hastalık tablosu gelişimi için risk faktörleri varlığı ve hastanın kendini evde izole edip edemeyeceği verileri göz önünde bulundurularak hastanede veya evde izleme karar verilmelidir. Özellikle hastalığın ikinci haftasında ağır hastalık gelişme risk faktörleri olan hastaların yakın takip edilmesi gerekmektedir.

COVID-19 hastaları ağır hastalık tablosu ile başvurabilmekte ve bu hastaların hastanede yatırılarak izlenmesi gerekmektedir. COVID-19 ağır hastalık tablosu veya komplikasyonları içerisinde; pnömoni, hipoksemik solunum yetmezliği/ARDS, sepsis ve septik şok, kardiyomyopati ve aritmi, akut böbrek hasarı ve uzun süreli yatışa bağlı gelişebilecek sekonder bakteriyel komplikasyonlar yer almaktadır.

COVID-19 ön tanısı ile başvuran pnömoni ve ağır pnömonisi olan hastalarda, bakteriler ve diğer virüsler dikkate alınarak ampirik tedavi planlanır. Ampirik tedavide kullanılacak antibiyotığın seçimi hastanın klinik durumuna (toplum kökenli pnömoni, sağlık bakımı ilişkili pnömoni, sepsis durumu, komorbiditeler, immünsüpresyon, son 3 ayda sağlık bakımı için başvuru, önceden antibiyotik kullanımı) lokal epidemiyolojik verilere ve tedavi rehberlerine göre yapılır. Antibiyotik tedavisi atipik pnömoniyi de içerecek şekilde (beta-laktam antibiyotik+makrolid veya solunum kinolonu) planlanmalıdır.

COVID-19 Hastalarında SARS-CoV-2'ye Yönelik Tedavi

Günümüzde COVID-19 için güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmış spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Bu hastalığa etkili bir tedavi bulabilmek amacıyla şu anda çok sayıda ilaçla 100'den fazla randomize kontrollü çalışma yapılmakta, bir kısmının önümüzdeki aylar içinde sonuçlarının açıklanması beklenmektedir.

Tedavi seçeneklerinin, randomize kontrollü çalışmalar çerçevesinde ve diğer bilimsel araştırmalar ile elde edilen bilgilere dayalı kullanımının, daha akılcı olduğu bilinmektedir. 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. Viral enfeksiyonların genelinde olduğu gibi, SARS'tan ve influenzadan elde edilen veriler, antiviral tedavinin

erken başlanması daha yararlı olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle, olası COVID-19 hastaları dahil hidroklorokin tedavisinin hemen başlanması önerilmektedir. 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.

Burada COVID-19'un tedavisi konusunda yapılan öneriler, mevcut tüm kanıtların ve devam eden klinik çalışma protokollerinin değerlendirilmesiyle, kanıt olmayan durumlarda konunun uzmanlarının görüşleri doğrultusunda oluşturulmuştur. COVID-19'un tedavisi konusunda yayımlanacak çalışmaların sonuçlarına göre bu önerilerin güncellenmesine devam edilecektir.

Tablo 1: Komplike Olmayan* COVID-19 Olgularında Tedavi Önerileri

İlaç Adı	Günlük Dozu, Verilme Yolu	Tedavi Süresi (gün)
Olası/Kesin Tanılı COVID-19 Olgularında Tedavi		
Hidroksiklorokin, 200 mg tablet -/+	2x400 mg yükleme dozunu takiben, 2x200 mg tablet, oral	5 gün
Oseltamivir** tb 75 mg	2x75 mg, oral	5 gün

- * a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı, nazal konjesyon gibi bulguları olan
b. Altta yatan hastalığı olmayan (kardiyovasküler hastalıklar, DM, HT, kanser, kronik akciğer hastalıkları başta olmak üzere diğer immünsüpresif durumlar)
c. Akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalardan Pnömoni bulgusu saptanmayan, evde izolasyon ve tedavi kararı verilen hastalar

** Mevsim ve diğer faktörlere göre influenza dışlanamadığı veya influenza tanı testi pozitif olgularda verilmelidir.

NOT: Pnömoni bulgusu saptanmayan veya bir başka nedenle endikasyonu yok ise bu hastalara antibiyotik tedavisi eklenmesine gerek yoktur.

Tablo 2: Yatış Endikasyonu Olan COVID-19 Olgularında Tedavi Önerileri

İlaç Adı	Günlük Dozu, Verilme Yolu	Tedavi Süresi (gün)
Komplike olmayan* Olası/Kesin Tanılı COVID-19 Olgularında Tedavi		
Hidroksiklorokin, 200 mg tablet -/+	2x400 mg yükleme dozunu takiben, 2x200 mg tablet, oral	5 gün
Oseltamivir** tb 75 mg -/+	2x75 mg, oral	5 gün
Azitromisin***	Birinci Gün 500 mg tablet, oral Takip eden 4 gün 250 mg / gün	5 gün
Hafif seyirli Pnömonili (Ağır Pnömoni Bulgusu Olmayanlar) Olası /Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi		
Hidroksiklorokin, 200 mg tablet -/+	2x400 mg yükleme dozunu takiben, 2x200 mg tablet, oral	5 gün
Oseltamivir** tb 75 mg +1	2x75 mg, oral	5 gün
Azitromisin***	Birinci Gün 500 mg tablet, oral Takip eden 4 gün 250 mg / gün	5 gün
Pnömonisi olan Ağır seyirli² Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi		
Hidroksiklorokin, 200 mg tablet VE / VEYA	2x400 mg yükleme dozunu takiben, 2x200 mg tablet, oral	5 gün
Favipravir ³ 200 mg tablet +1	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5 gün
Azitromisin*** -/+	Birinci Gün 500 mg tablet, oral Takip eden 4 gün 250 mg / gün	5 gün
Oseltamivir** tb 75 mg	2x75 mg, oral	5 gün
Hidroksiklorokin tedavisi alırken kliniği ağırlaşan ya da pnömoni bulguları ilerleyen olgularda tedavi		
Favipravir ³ 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5 gün

COVID-19 kesin tanıli gebelerde tedavi ⁴		
Lopinavir 200 mg/ritonavir 50mg tablet +/-	2x2 tablet, oral	10- 14 gün
Hidroksiklorokin, 200 mg tablet	2x400 mg yükleme dozunu takiben, 2x200 mg tablet, oral	5 gün
<p>Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan, Destek Tedavilerine Rağmen Organ Fonksiyonları Bozulmaya Devam Eden Kesin COVID-19 Tanısı Konulmuş Hastalarda Antiviral Tedaviye Ek Öneriler; Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) ya da hemofagositoz sendromu gelişen hastalarda yoğun bakım tedavi rehberine başvurunuz.</p>		

- * a. Altta yatan hastalığı olmayan (kardiyovasküler hastalıklar, DM, HT, kanser, kronik akciğer hastalıkları başta olmak üzere diğer immünsüpresif durumlar)
- b. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı, nazal konjesyon gibi bulguları olan
- c. Akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalardan Hafif-orta hastalık tablosu olan, pnömoni bulgusu saptanmayan, hastanede izolasyon ve tedavi kararı verilen hastalar
- ** Mevsim ve diğer faktörlere göre influenza dışlanamayan olgularda, influenza tanı testi pozitif saptananlarda verilmelidir. İnfluenza PCR ile negative olduğu gösterilen hastalarda tedaviye eklenmeyebilir.
- *** Hem azitromisin, hem de hidroksiklorokin Q-T aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. Bu nedenle özellikle QT'yi uzatan başka bir klinik durumu olan hastalarda azitromisin kullanılmamalıdır. Diğer durumlarda hasta bu açıdan, günlük EKG çekilerek yakından izlenmeli, kardiyotoksik istenmeyen etki görülenlerde öncelikle azitromisin kesilmeli, daha sonra hidroksiklorokinin önce dozu azaltılmalı, sorun yine devam ederse kesilmesi düşünülmelidir. Hastaya azitromisin eklenme kararı bu bilgiler ışığında hekimin kararına bırakılmalıdır.
- ¹ İzleyen hekimin kararına göre veya hastanın altta yatan risk faktörlerine göre başlanmayabilir.
- ² Ağır Seyirli Olgu: Takipnesi olup (≥ 30 /dakika), oda havasında SpO₂ düzeyi %90 altında olan, akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan veya akut organ disfonksiyonu gelişen hastalarda verilebilir.
- ³ Gebelerde, lohusa veya emziren annelerde kullanılmamalıdır.
- ⁴ Gebe olmak ağır seyirli COVID-19 için fazladan risk yaratmaz. Gebelerde komplike olmayan COVID-19 enfeksiyonu için tedavisiz izlem seçeneği öncelikle düşünülmelidir. Olası tanı almış olan gebelerde risk faktörü varsa veya ağır seyir söz konusu ise tedavi verilmesi düşünülmelidir.

COVID-19 Hastalarında Destek Tedavisi

Kortikosteroid tedavisi 20.03.2020'de yayınlanan COVID-19'a uyarlanmış Avrupa Yoğun Bakım Derneği Sepsis Kılavuzunda sadece mekanik ventilasyondaki ARDS olgularında 1-2 mg/kg/gün, metilprednizolon 5-7 gün olarak zayıf kanıt düzeyi ile önerilmektedir. ARDS olmayan pnömonide önerilmemektedir.

“COVID-19 pozitif klinik semptomları olan ve tomografi ile bilateral infiltrasyonu görülen ARDS olgularında İmmun Plazma Uygulaması” Sağlık Bakanlığının ilgili kurullarının izni ile uygulanabilir”

“COVID-19 hastalarına yönelik kök hücre gibi alternatif tedaviler Sağlık Bakanlığının ilgili kurullarının izni ile denenebilir”

Şüpheli/Doğrulanmış COVID-19 Enfeksiyonuna Genel Yaklaşım

1. Hastanın tıbbi maske takması sağlanır ve diğer hastalar ile mesafesi en az 1 metre olacak şekilde ayrı bir alana alınır (eğer imkan var ise tek kişilik, banyo ve tuvaleti olan bir odaya, imkan var ise negatif basınçlı odaya alınır, damlacık izolasyon önlemleri uygulanır).
2. Hastaya temas eden (refakatçi ve hasta yakınları) kişiler için temel kişisel koruyucu önlemler alınır. Odanın düzenli havalandırılması ve temizliği sağlanır.
3. Hasta vital bulguları (kalp hızı, ritmi, solunum sayısı, kan basıncı, vücut ısısı, oksijen satürasyonu) düzenli olarak takip edilir.
4. Hastalardan tam kan sayımı, lenfosit sayımı, C-reaktif protein, prokalsitonin, böbrek ve karaciğer parametreleri, kardiyak enzimler, LDH, koagülasyon parametreleri, fibrinojen, D-dimer, ferritin, arter kan gazı, laktat ve akciğer grafisi istenir ve sonuçları değerlendirilir. Antibiyotik tedavisi öncesinde kan kültürleri alınır.
5. Şok tablosu olmayan hastada konservatif sıvı tedavisi başlanır. Rutin idame serum fizyolojik gerekli değildir. Kontrolsüz uygulanan sıvı tedavisinin oksijenizasyonu kötüleştirebileceği unutulmamalıdır.
6. Hipoksemik hastalarda damlacık yolu ile enfeksiyon bulaşma riskinin azaltılması adına nazal oksijen kanülü üzerine cerrahi maske uygulanabilir.
7. Ağır solunum yolu enfeksiyonu, ARDS, hipoksemi veya şok tablosu olan hastalara 5L/dk nazal veya standart yüz maskesi ile oksijen tedavisi başlanır. Hedef oksijen satürasyonu > %90 (gebelerde %92-95) olacak şekilde titre edilir.
8. Daha yüksek oksijen fraksiyonuna ihtiyaç duyulan durumlarda, ulaşılabiliyor ise, yeniden solumaya izin vermeyen, ekshalasyon filtresinin eklenmiş olduğu rezervuarlı maskeler kullanılabilir.
9. Laboratuvar ve klinik değerlendirmeye göre sepsis düşünülen hastalarda hastaneye kabulden sonra ilk bir saat içinde uygun ampirik antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır. Antibiyotik tedavisinin seçimi hastanın klinik durumuna (toplum kökenli pnömoni, sağlık bakımı ilişkili pnömoni, sepsis durumu, komorbiditeler, immünsüpresyon, son 3 ayda sağlık bakımı için başvuru, önceden antibiyotik kullanımı) lokal epidemiyolojik veriler ve tedavi rehberlerine göre yapılır. Ağır pnömonide atipik pnömoniyi de içerecek şekilde antibiyotik tedavisi planlanmalıdır. İnfluenza için risk faktörleri ve

klirik duruma göre nöraminidaz inhibitörü de tedaviye eklenebilir.

10. Hem st hava yollarından (nazofarengeal ve orofarengeal sürüntü) hem de alt hava yollarından (balgam, endotrakeal aspirat, bronkoalveoler lavaj) rnekleri alınmalıdır ve mümkün ise solunum yolu bakteriyel ve viral panel çalıştırılmalıdır.
11. Hastalar hızlı klinik kötüleşme gösterebileceğinden, ilerleyici solunum yetmezliğı ve sepsis açısından yakın takipte tutulmalıdır.
12. Hastalar komorbid hastalıkları açısından değerlendirilmeli ve bu hastalıkları için aldıkları tedaviler de düzenlenmelidir.
13. Rutin olarak steroid tedavisinin kullanımı önerilmemektedir. Eşlik eden komorbid hastalıklar veya diğer nedenler doğrultusunda (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, refrakter septik şok, vb) uygulanmalıdır.
14. Neblizasyon yolu ile uygulanacak inhaler ilaçlar, bulaş göz önünde bulundurularak mümkünse ölçülü doz inhaler ile uygulanmalıdır.

Ağır Pnömonili Hasta Yönetimi

COVID-19 enfeksiyonu bulguları hafif, orta ve ağır şiddette olabilmektedir. Ağır hastalık karşımıza ağır solunum yolu enfeksiyonu (ağır pnömoni), Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS), sepsis, septik şok, miyokardit, aritmi ve kardiyojenik şok ile çoklu organ yetmezliğı tabloları ile çıkabilir. Solunum yetmezliğı sıklıkla hipoksemik solunum yetmezliğı olmakla birlikte, daha az sıklıkla hiperkapnik solunum yetmezliğı şeklinindedir. Ayrıca bu hastalarda dekompanse kalp yetmezliğı, kronik akciğer hastalığı alevlenmeleri tabloları eşlik edebilir. Bu hastaların yoğun bakımda takibi gerekmektedir.

Ağır hastalık gelişen olgularda erkek hakimiyeti (erkek/kadın: 2:1) mevcuttur. Hipertansiyon ve diabetes mellitus en sık görülen komorbid hastalıklar olmakla birlikte, ileri yaş, komorbid hastalık varlığı ağır hastalık gelişimi için risk faktörüdür.

Ağır solunum yolu enfeksiyonu (pnömoni): Ateş ve solunum yolu enfeksiyon bulguları olan hastada;

- » Solunum sayısı > 30/dk ve/veya
- » Ağır solunum sıkıntısı (dispne, ekstra solunum kaslarının kullanımı ve/veya
- » Oda havasında oksijen satürasyonu < %90 (oksijen alan hastada PaO₂/FiO₂ < 300) ise toraks BT planlanır.

Bilaterallobler tarzda, periferik yerleşimli, yaygın yamalı buzlu cam opasiteleri COVID-19 pnömonisinin karakteristik toraks BT bulgusu olarak bildirilmektedir.

COVID-19 pnömonisi gelişen ve yatarak izlenen 21 olguluk seride BT bulguları radyolojik seyrine göre dört evrede sınıflandırılmıştır:

1. Erken dönem (0-4 gün): Buzlu cam opasiteler, alt lob ve sıklıkla bilateral tutulum
2. Progresyon dönemi (5-8 gün): Hızlı progresyon, bilateral multilober buzlu cam opasiteler
3. Pik evre (9-13 gün): Tutulum gösteren alanlarda yavaş progresyonla yoğun konsolidasyonlar
4. Rezolüsyon evresi (14. günden sonrası): Enfeksiyonun kontrol altına alınmasıyla 26. güne kadar uzayabilen radyolojik dansitelerin gerilemesi

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS)

- » Son bir haftada ortaya çıkan veya kötüleşen solunum sıkıntısı
- » Radyolojik olarak plevral efüzyon, kollaps veya nodüler bilateral opasiteler
- » Kalp yetmezliği veya volüm fazlalığı ile açıklanamayan solunum yetmezliği
 - » Hafif ARDS: $200 < PaO_2/FiO_2 \leq 300$ (PEEP ≥ 5 cmH₂O)
 - » Orta ARDS: $100 < PaO_2/FiO_2 \leq 200$ (PEEP ≥ 5 cmH₂O)
 - » Ağır ARDS: $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ (PEEP ≥ 5 cmH₂O)

Sepsis

Şüpheli veya kanıtlanmış bir enfeksiyona eşlik eden organ yetmezliği bulguları (bilinç değişiklikleri, solunum güçlüğü, düşük oksijen satürasyonu, azalmış idrar çıkışı, kreatinin artışı, artmış kalp hızı, zayıf nabız, soğuk ekstremiteler veya düşük kan basıncı, koagülopati bulguları, trombositopeni, asidoz, artmış laktat düzeyi veya hiperbilirübinemi).

Septik Şok

Sıvı tedavisine dirençli hipotansiyon, ortalama arteriyel basıncın ≥ 65 mmHg olarak tutulabilmesi için vazopressör ihtiyacı ve laktat düzeyi > 2 mmol/L olması

Hastalarda myokardit ve buna bağlı aritmi, kardiyojenik şok görülebileceği unutulmamalıdır.

Ağır solunum yolu enfeksiyonu, hipoksemik solunum yetmezliği veya ARDS varlığında uygulanacak yaklaşım ve yöntemler

1. Hipoksemik solunum yetmezliğinin erken dönemde tanınması gereklidir. Bu hastaların solunum iş yükündeki artış ve hipoksemi konvansiyonel oksijen tedavisine rağmen artış gösterir.
2. Akciğer tutulumu olan entübe edilmemiş hastalarda prone pozisyonu uygulanmasının hipoksi üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir.
3. Yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi ve noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) desteği seçilmiş hipoksemik solunum yetmezliği olgularına uygulanabilir. Ancak bu hastalar klinik kötüleşme açısından yakın takip edilmeli, ilk bir saatte

olumlu yanıt alınamamışsa (refrakter hipoksemi, takipne, tidal volüm>9 ml/ideal kg), hastalar invaziv mekanik ventilasyon açısından değerlendirilmelidir. Yüksek akımlı oksijen tedavisinin viral enfeksiyonlarda damlacık yoluyla bulaşı artırabileceğine dair görüş bildirilmiştir.

4. NIMV uygularken mümkünse helmet (miğfer) maske kullanılması önerilir. Yoğun bakım ventilatörleri veya çift devre ventilatörlerle uygulanmalıdır; devrelerin inspirasyon ve ekspirasyon çıkışlarına viral/bakteriyel filtre eklenmelidir.
5. Sekresyonların kontrol edilemediği, aspirasyon riski olan, hemodinamik bozukluğu olan, multiorgan yetmezliği olan veya bozulmuş mental durumu olan hastalarda NIMV'den kaçınılmalıdır.
6. Endotrakeal entübasyon eğitilmiş ve tecrübeli kişilerce, hızlı ardışık entübasyon protokolü ile uygulanmalıdır. Entübasyon mümkünse video laringoskop ile uygulanmalıdır. Zor havayolu olduğu düşünülen hastalara fleksible bronkoskopi eşliğinde entübasyon uygulanabilir. Mümkünse preoksijenizasyon esnasında balon-maske kullanımından kaçınılmalıdır. Balon maske uygulamasında da filtre kullanılmalıdır.
7. Entübasyon öncesi öksürüğü baskılamak için nöromusküler bloker kullanılabilir.
8. Endotrakeal kuff şişirilmeden, pozitif basınçlı ventilasyona başlanmamalıdır.
9. Isı-nem değiştirici (nemlendirici) filtre kullanılabilir ancak yoğun tıkaç ve ölü boşluk artışı durumlarında aktif nemlendirme tercih edilmelidir.
10. Gerekli olmadıkça mekanik ventilatör devresinde bağlantı kesilmemeli, bağlantı kesilmesi gerekirse mutlaka kişisel koruyucu ekipmanların kullanılması gereklidir. Mümkün ise kapalı sistem aspirasyon yöntemi kullanılmalıdır. Çok gerekli olmadıkça bronkoskopik işlemlerden kaçınılmalı, bronkodilatör tedavide nebülizasyon yerine ölçülü doz inhaler tercih edilmelidir.
11. ARDS kliniği gelişen hastalarda, düşük tidal volümler (4-7 ml/ideal kg) ve düşük inspiratuar basınçlar (plato basıncı < 30 cmH₂O) uygulanmalıdır.
12. İlk 24-48 saat içinde sedasyon ve nöromusküler ajan kullanılabilir ancak genel olarak aşırı sedasyondan kaçınılmalıdır.
13. Kontrol edilemeyen yan etkiler ve pH < 7.15 olduğu durumlarda tidal volümler 8 ml/kg'a çıkılabilir. Aksi durumda permisif hiperkapniye izin verilebilir.
14. Ağır ARDS olgularında (PaO₂/FiO₂<150) günlük 12 saatten fazla prone pozisyonu uygulanmalıdır.
15. Doku hipoperfüzyon bulguları yoksa konservatif sıvı desteği verilmelidir.
16. Atelekto travmaların önleyecek ve alveol açıklığını sağlayacak ancak overdistansiyona neden olmayacak basınçlarda PEEP (ekspiryum sonu pozitif

basınç) titrasyonu uygulanabilir. Orta ve ağır dereceli ARDS hastalarında yüksek PEEP uygulanabilir.

17. Nöromusküler bloker ajanların kullanımı rutin olarak önerilmese de orta-ağır ARDS'de sedasyona rağmen ventilator uyumsuzluğunda, dirençli hipoksemi veya hiperkapni varlığında uygulanabilir.
18. Akciğer koruyucu ventilasyona rağmen refrakterhipoksemisi olan hastalarda ekstrakorporeal yaşam desteği (ECMO) düşünülebilir, uygun hastaların deneyimli merkezlere sevki sağlanmalıdır.

Tidal volum hesaplama için ideal kg

Erkek $50 + (0.91 \times [\text{Boy cm} - 152.4])$

Kadın $45.5 + (0.91 \times [\text{Boy cm} - 152.4])$

Düşük PEEP

FiO2	30	40	40	50	50	60	70	70	70	80	90	90	90	100
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

Yüksek PEEP

FiO2	30	30	30	30	30	40	40	50	50	50-80	80	90	100	100
PEEP	5	8	10	12	14	14	16	16	18	20	22	22	22	24

Septik şok varlığında uygulanacak yaklaşım ve yöntemler

1. Sepsis demetlerinde ilk 1 saatte 30 ml/kg izotonik kristaloid sıvı (serum fizyolojik veya ringer laktat) uygulanması önerilmektedir, ancak ARDS olan hastalarda sıvı tedavisi dikkatli yürütülmeli, hipervolemiden kaçınılmalıdır.
2. Sıvı resüsitasyonuna rağmen şok tablosunun varlığında veya çok derin hipotansiyonda hemen ortalama arteriyel basınç 65 mmHg olacak şekilde vazopressör desteği verilmelidir.
3. Laktat izlemi yapılmalıdır.
4. Noradrenalin birinci seçenek vazopressör ajan olarak seçilmelidir
5. Daha sonraki tedavi hastanın kardiyak debi ve sıvı cevaplılığına göre belirlenir.

Tocilizumab ve antiinflamatuvar tedavi önerileri

Tanım olarak 53 yıllık geçmişi olan ARDS ve çok daha eskiden beri bilinen sepsis seyrinde anti-sitokin tedavilerinin yararlı olabileceğine dair bir veri bulunmamakta ve rutin olarak kesinlikle kullanılmamaktadır. Tocilizumab gibi tedavilerin kendisinin ARDS'ye neden olabileceğine dair veriler mevcuttur. Sepsis immünsüpresif bir hastalık olarak kabul edilmektedir ve seyrinde hasta kayıpları çoğunlukla nozokomial ve fırsatçı

enfeksiyonlar nedeni ile olmaktadır.

COVID-19 için uyarlanmış Amerikan, Avrupa ve Avustralya-Yeni Zelanda Kılavuzlarında bu tedaviler ve hatta anti-viral tedaviler ile ilgili bir öneri ya verilmemekte ya da önerilmediği ifade edilmektedir. ARDS tedavisinde RCT ile sağkalımı arttırdığı gösterilen tek uygulama akciğer koruyucu mekanik ventilasyondur.

Ancak farklı enfeksiyonlar seyrinde sitokin fırtınası ile karakterize hemofagositik lenfositik lenfositik (HLH) görülebilmektedir. Klinik ve laboratuvar bulguları arasında dirençli ateş, CRP gibi akut faz reaktanlarında ciddi yükseklik, hepatosplenomegali, sitopeniler, hipertrigliseridemi, hipofibrinojenemi, AST yüksekliği, ferritin yüksekliği, kemik iliği aspirasyon veya biyopsisinde hemofagositoz, immünsüpresyon varlığı yer almaktadır. Oldukça ağır ve nadir olan bu durum enfeksiyon hastalarının yaklaşık %5'inde görülmekte olup bu hastaların yoğun bakım ünitelerinde yakın izlenmeleri ve tedavilerinin sürdürülmesi gerekmektedir. COVID-19 hastalığı da teorik olarak bu duruma neden olabilir ancak literatürde sıklığı ve kesin tedavisi ile ilgili yüksek kanıt düzeyi olan veriler bulunmamaktadır. COVID-19 hastalarının %5-10'u kritik tabloda olabileceğinden ve bunlar arasında da en fazla %5-10 sitokin fırtınası sendromu gelişebileceği varsayımı ile hastaların yaklaşık %1'inde HLH tedavileri gündeme gelebilir. Bu klinik tablo için geliştirilmiş aşağıda sunulan tanı algoritma ve kriterlerinden biri kullanılabilir:

HLH tanısı için H skoru	Skor
Vücut ısısı (°C)	
<38.4	0
38.4-39.4	33
>39.4	49
Organomegali	
Hepatomegali veya splenomegali	23
Hepatomegali ve splenomegali	38
Sitopeni (Hemoglobin <9,2 g/dl; Lökosit <5000/mm³, Trombosit <110.000/mm³)	
1 seri	0
2 seri	24
3 seri	34
Trigliserid (mg/dl)	
<133	0
133-354	44
>354	64

Fibrinojen (mg/dl)	
>250	0
250	30
Ferritin (mcg/l)	
<2000	0
2000-6000	35
>6000	50
AST (IU/l)	
<30	0
30	19
Kemik iliğinde hemofagositoz (zorunlu değil)	
Hayır	0
Evet	35
İmmünsüpresyon (HIV, kronik steroid ve diğer immünsüpresif kullanımı ...)	
Hayır	0
Evet	18
<i>Tanı için geliştirilmiş H skorunun >169 olmasının yüksek tanısal değeri vardır.</i>	

Histiyosit Derneği HLH Tanı Kriterleri
Aşağıdakilerden en az 5'inin bulunması:
1. Ateş ≥ 38.5
2. Periferik kan tablosunda en az 2 sitopeninin olması (Hemoglobin < 9 g/dl, Nötrofil $< 1000/mm^3$, Trombosit $< 100.000/mm^3$)
3. Splenomegali
4. Açlık trigliserid ≥ 265 mg/dL ve/veya fibrinojen < 150 mg/dL
5. Ferritin ≥ 500 mcg/l
6. Düşük NK aktivitesi (laboratuvar referansına göre),
7. Artmış çözünebilir IL-2 reseptör aktivitesi (erişkin değerine göre)
8. Kemik iliğinde veya diğer dokularda hemofagositoz bulunması

Bu hastalarda kortikosteroid, IVlg, Tocilizumab, Anakinra, JAK inhibitörleri ve hatta kemoterapötikler kullanılabilir. COVID-19 viral pnömonisinde kortikosteroidler önerilmemekte, sadece dirençli şok ve ARDS'de ESICM kılavuzunda belirtildiği şekilde uygulanması önerilmektedir. Sepsis zaten bir immünsüpresif hastalık olduğundan yüksek doz kortikosteroidler önerilmemektedir. Sitokin fırtınası nedeniyle kullanılan ilaçların immünsüpresyona neden olabileceği unutulmamalıdır.

IVlg tedavisi Ig düzey takibi ile (IgA eksikliğinde kullanılmamalı) 2 g/kg/gün toplam 2 gün verilebilir.

Tocilizumabın COVID-19 ilişkili HLH'da olumlu etkisinin olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle ARDS ve sepsis nedeni ile yoğun bakım ünitesine yatan ağır hastalarda

klirik bulgular yanında H skoru >169, ferritin, bakılabilir ise yüksek duyarlı CRP veya IL-6 yüksek ise 400 mg IV uygulanabilir, 12-24 saat içinde doz tekrarı yapılabilir. Ancak bu ilacın kendisinin de ARDS'ye neden olabileceği bildirilmektedir. Bu nedenle yaygın ya da rutin kullanımının yani sadece pnömoni gibi durumlarda kullanımının sakıncalı olabileceği göz ardı edilmemelidir. Gebelik, nötropeni (<500/mm³), aktif tüberküloz, aktif hepatit B veya C, allerji, hipersensitivite varlığında kullanılmamalı, karaciğer fonksiyonları ve trombosit sayısı izlenmeli, divertikülit öyküsü olan hastalar gastrointestinal perforasyon açısından yakın izlenmelidir. Hastaların tedavi sonrası inflamatuvar semptom ve paramterelerinde (ateş, lökosit, CRP, ferritin, vb.) düzelme tek başına yarar kriteri olarak değerlendirilmemelidir, hastalar hipoksi, solunum yetmezliği, şok ve çoklu organ yetmezliği bulguları ile izlenmelidir. Bu tedavileri alıp sekonder enfeksiyon geliştiren hastalarda da enfeksiyon yanıtı baskılanmış olabilmekte, ateş, CRP, lökosit artışı görülmeyebilmektedir.

Kaynaklar

- » Mehta P, et al. *Lancet* doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0
- » Debaugnies F, Mahadeb B, Ferster A, et al. Performances of the H-Score for Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult and Pediatric Patients. *Am J Clin Pathol.* 2016;145(6):862–870. doi:10.1093/ajcp/aqw076
- » Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(9):2613–2620. doi:10.1002/art.38690
- » Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(2):124-131