



T.C.

KÜTAHYA SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**COVID-19 PNÖMONİSİ İLE YOĞUN
BAKIMA YATAN HASTALARDA YÜKSEK
AKIŞLI NAZAL OKSİJEN TEDAVİSİNİN
ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. MİRAY KÜBRA TURGUT AKSU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

DR. ÖĞR. ÜYESİ EMEL YILDIZ

PROF. DR. CANAN BALCI

KÜTAHYA - 2022

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TABLolar LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR	vi
TEŞEKKÜR	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. SOLUNUM YETMEZLİĞİ	4
2.1.1. Hipoksemik Solunum Yetmezliği (Tip I Solunum Yetmezliği– Akciğer Yetmezliği)	5
2.1.2. Hiperkapnik Solunum Yetmezliği (Tip II Solunum Yetmezliği).....	6
2.2. COVID-19	6
2.2.1. Covid-19 Tanım	6
2.2.2. Covid-19 Tarihçe.....	6
2.2.3. Covid-19 Epidemiyoloji	7
2.2.4. Covid-19 Patogenez	9
2.2.5. Covid-19 Klinik Özellikleri	13
2.2.6. Covid 19 Tanı.....	14
2.2.7. Covid-19 Laboratuvar Bulgular	16
2.2.8. Covid 19 Komplikasyonları	18
2.3. COVID-19 ARDS	19
2.3.1. Covid-19 ARDS Patogenezi.....	20
2.3.2. Covid-19 ARDS Tanı.....	21
2.3.3. Covid-19 ARDS Tedavisi	22
2.4. COVID 19 TEDAVİ	23
2.5. OKSİJEN TEDAVİSİ	26
2.5.1. Düşük Akımla Oksijen Veren Sistemler	29
2.5.2. Yüksek Akımla Oksijen Veren Sistemler	30

2.5.3. Yüksek Akıslı Nazal Kanül Oksijen Tedavisi.....	31
2.6. COVID 19 PNÖMONİSİNDE OKSİJEN TEDAVİSİ	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
3.1. ÇALIŞMA ŞEKLİ.....	41
3.1.1. Dahil Edilme Kriterleri.....	42
3.1.2. Dışlama Kriterleri.....	42
3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	42
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	77
7. KISITLILIKLAR.....	79
8. KAYNAKLAR	80
9. EKLER.....	99
ETİK KURUL KARARI.....	99

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1: Solunum yetmezliğinin sınıflandırılması	5
Tablo 2: Düşük akım oksijen sistemlerinde akışa göre FiO2 değerleri	29
Tablo 3: HFNO endikasyonları ve kontraendikasyonları	35
Tablo 4: HACOR skoru	39
Tablo 5: Demografik verilerin incelenmesi	44
Tablo 6: Hastaların ek hastalık verilerinin incelenmesi	44
Tablo 7: Servise devir olan ve exitus olan gruplara göre olguların karşılaştırılması.....	46
Tablo 8: HFNO alan hastalarda NIMV /IMV geçme durumları	47
Tablo 9: Hastaların APACHE II skorları,YBÜ kalış süresi, akım değerleri, entübasyon zamanı ve uygulanan HFNO/NIMV/IMV tedavi sürelerinin verileri.....	47
Tablo 10: HFNO'dan NIMV/IMV'ye geçme durumu ile geliş PaO2/FiO2 oranı - geliş ROX indeksleri arasındaki ilişki	48
Tablo 11: HFNO kullanım süresine göre hastaların entübasyon ve mortalite açısından dağılımları.....	48
Tablo 12: HFNO süresi ile entübasyon zamanı-geliş PaO2/FiO2 oranı-geliş ROX indeksi YBÜ yatış süresi-APACHE II skoru arasındaki ilişki	49
Tablo 13: Hastaların geliş-1.gün-2.gün ve HFNO'dan çıkış ferritin, CRP, prokalsitonin, lenfosit ve nötrofil yüzdesi değerleri	50
Tablo 14: HFNO'daki izlem zamanlarına göre hastaların D-Dimer ölçümleri ve günlük hesaplanan ROX indeksi, PaO2/FiO2 oranı, SpO2/FiO2 oranı, HACOR skoru değerlerinde yapılan karşılaştırma.....	53
Tablo 15: Servise devir olan ve exitus olan gruplara göre hastaların HACOR skorları	56
Tablo 16: HFNO süresine göre hastaların ortalama HACOR skorları.....	56
Tablo 17: Hastaların geliş, HFNO'daki 1.gün, 2.gün ve HFNO'dan çıkış kan gazı değerlerinin karşılaştırılması	57
Tablo 18: Hastaların geliş, HFNO'daki 1.gün, 2.gün ve HFNO'dan çıkış hemodinamik değerlerinin karşılaştırılması	59

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1: Oksijenizasyon ve ventilasyon	4
Şekil 2: SARS-CoV-2 bileşenlerinin şematik gösterimi	9
Şekil 3: SARS-CoV-2 'nin patogenezi.....	10
Şekil 4: SARS-CoV-2'nin ACE-2 'ye bağlanması.....	11
Şekil 5: COVID-19 pnömonisinde BT bulguları.....	15
Şekil 6: COVID-19 Pnömonisinde toraks BT kesitlerinde hastalık progresyonu (A'dan B'ye) sonucunda pulmoner opasitelerin daha yaygınlaşarak her iki akciğeri etkilemesi	16
Şekil 7: A) Nazal kanül, B) Difüzör maske, C) Basit yüz maskesi, D) Rezervuarlı O2 maskesi.....	30
Şekil 8: Ventüri maskesi.....	31
Şekil 9: HFNO' nun hava sirkülasyonunu artırmasındaki etkisi.....	33
Şekil 10: 37 °C'da, 44 mg H ₂ O/L [100 % relatif nem] Akım hızı (60 L/min); FIO ₂ (0.21 – 1) oksijen sağlayabilen HFNO sisteminin bileşenleri.....	34
Şekil 11: HFNO süresince CRP değerinin değişimi.....	51
Şekil 12: HFNO süresince prokalsitonin değerinin değişimi	51
Şekil 13: HFNO süresince WBC değerinin değişimi	52
Şekil 14: HFNO süresince nötrofil yüzdesi değerinin değişimi	52
Şekil 15: HFNO süresince lenfosit yüzdesi değerinin değişimi	52
Şekil 16: İzlem zamanlarına göre ROX ölçümlerine ilişkin çizgi grafik.	54
Şekil 17: İzlem zamanlarına göre PaO ₂ /FiO ₂ oranlarına ilişkin kutu-çizgi grafiği ..	54
Şekil 18: İzlem zamanlarına göre HACOR skorlarına ilişkin kutu-çizgi grafiği	55
Şekil 19: HFNO süresince PaO ₂ değerinin değişimi	58
Şekil 20: HFNO süresince PaCO ₂ değerinin değişimi.....	58
Şekil 21: HFNO süresince solunum sayısı değerinin değişimi	60
Şekil 22: HFNO süresince sistolik kan basıncı değerinin değişimi.....	60
Şekil 23: HFNO süresince diastolik kan basıncı değerinin değişimi	60
Şekil 24: HFNO süresince nabız değerinin değişimi.....	61
Şekil 25: HFNO süresince SpO ₂ değerinin değişimi	61

KISALTMALAR

ACE-2	: Angiotensin Converting Enzyme II
AHRF	: Akut hipoksemik Respiratory Failure
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CARDS	: COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome
COVID-19	: Korona Virüs Hastalığı-19 (CoronaVirus Disease-19)
CPAP	: Continuous Positive Airway Pressure
CRP	: C-Reaktif Protein
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FiO2	: İnspire Edilen Havadaki Oksijen Fraksiyonu (%)
HFNO	: High Flow Nasal Oxygen (Yüksek Akış Oksijen Tedavisi)
IFN-γ	: İnterferon Gama
IL	: İnterlökin
IMV	: İnvaziv Mekanik Ventilasyon
MAS	: Makrofaj Aktivasyon Sendromu
MERS-CoV	: Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus
NIMV	: Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon
PaCO2	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı (mmHg)
PaO2	: Parsiyel Oksijen Basıncı (mmHg)
PaO2/FiO2	: Arteriyel Kandaki Kısmi Oksijen Basıncı/İnspire Edilen Oksijen Fraksiyonu
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PCT	: Prokalsitonin
PEEP	: Positive End Ekspiratuar Pressure

RdRp : RNA Bağımlı RNA Polimeraz

SARS-CoV : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus

SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2

SpO2 : Nabızoksometre İle Ölçülen Arteriyel Oksijen Saturasyonu

SS : Solunum Sayısı

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör Alfa

WBC : Beyaz Hücre Sayısı



TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini cömertçe paylaşan, büyük emekle özveri gösteren, desteğini hep hissettiğim anabilim dalı başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Canan BALCI'ya; uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübelerini hoşgörü, sabırla desteğini benden esirgemeyen değerli tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Emel YILDIZ 'a; verdiği emek için değerli hocam Doç.Dr. Tayfun AYDIN'a; bilgisiyle hep yol gösteren emeği büyük değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Murat Emre TOKUR'a; emeğini ve güler yüzünü eksik etmeyen değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Canan İNAN'a;

Meslek hayatım boyunca minnettar kalacağım bilgi ve deneyimini bizlere aktaran, kliniğimizde çalışmış ve çalışmakta olan tüm uzmanlarımıza;

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan büyük mutluluk ve zevk duyduğum her zorluğu paylaştığım, hep yanımda olan dostum ve başasistanım Dr. Merve YAMAN'a; beraber uyum içerisinde çalıştığım iş arkadaşlığından öte zorlu asistanlık sürecinin aile sıcaklığı ile geçmesini sağlayan tüm asistan arkadaşlarıma;

Birçok güzel anı biriktirdiğim beraber hizmet verdiğimiz anestezi teknisyenlerine ve yoğun bakım hemşirelerine;

Hayatımda önemi büyük olan hekim olma hayalimi perçinleyen emeğini asla ödeyemeyeceğim öğretmenim Cengiz GÜVENER'e ve Uzm. Dr. Duygu DEMİROK'a;

Sevgi ve fedakarlıklarla dolu, büyük emeklerle bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman arkamda olan, canım annem Emire TURGUT'a, kahraman babam Mustafa TURGUT'a, hep örnek aldığım güzel gözlü ablalarıma, gülen gözleriyle umut veren yeğenlerime ve varlığıyla hayatıma anlam katan güzel kalbiyle yanımda olan eşim Sarper Emre AKSU'ya sonsuz teşekkür ederim.

Miray Kübra TURGUT AKSU

ÖZET

BAŞLIK: COVID-19 PNÖMONİSİ İLE YOĞUN BAKIMA YATAN HASTALARDA YÜKSEK AKIŞLI NAZAL OKSİJEN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

AMAÇ: Çalışmamızda COVID-19 pnömonisine bağlı akut solunum yetmezliğinde HFNO tedavisinin etkinliğini ve sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ-YÖNTEM: 01.10.2020-01.03.2021 tarihlerinde KSBÜ Tıp Fakültesi Pandemi YBÜ'lerine COVID-19 pnömonisine bağlı solunum yetmezliğiyle yatırılan ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) <%92 olan hastalarda HFNO başlandı. Hastaların yaş, cinsiyet, APACHE-II skoru, ek hastalık varlığı, HFNO verilme süresi ve bu süreçteki hemodinamik parametreleri, laboratuvar sonuçları, PaO₂/FiO₂ oranı, ROX indeksi, HACOR skoru, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) kalış süresi, mortalite durumu, non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) ve invaziv mekanik ventilasyona (IMV) geçme süresi kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen ve yoğun bakımdan servise devir olanlar, başarılı HFNO alan hastalar olarak değerlendirildi. HFNO uygulaması sırasında, NIMV ve/veya IMV'ye geçen hastalar ise başarısız HFNO olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmamız 15'i (%65,2) erkek, 8'i (%34,8) kadın olmak üzere yaş ortalaması 66.30±12.92 yıl olan 23 hastayı içermektedir. Hastaların %69.6'sında ek hastalık olup en çok hipertansiyon bulunmaktadır. Hastaların mortalitesi %69.6'dır. Ölenlerin %68.7'i erkek, %31.3'ü kadındır (p>0.05). Exitus olanlarda devir edilenlere göre yaş ve APACHE-II skorları daha yüksekti (p=0,012; p=0,005). Hastaların ortalama YBÜ süresi 11.61±5.66 gün; HFNO süresi 48.22±26.20 saattir. 23 hastanın 4 'ü direkt IMV'ye, 19'u NIMV'ye geçirilmiştir. NIMV ile HFNO dönüşümlü uygulananların 12'si takiplerinde IMV'ye geçirilmiştir. Hastaların entübasyon zamanı ortalaması 4.94±2.48 gündür. NIMV'ye geçenlerin geliş ROX ortalamaları IMV'e geçenlere göre yüksek bulunmuştur (p=0.01). ROX indeksi ve

PaO₂/FiO₂ oranı HFNO süresince yükselmesine rağmen bu değerlerin HFNO'dan çıkış düzeylerinde düşme saptanmıştır (p<0,001). HFNO süresince nötrofil yüzdesi, WBC, D-Dimer, PaO₂ ortalamalarında yükselme bulunmuşken (p=0,001), lenfosit yüzdesindeyse düşme saptanmıştır (p=0,001). HFNO alan hastaların solunum sayısında ve kalp atım hızında düşme görüldü. Ancak HFNO'dan çıkışta bu değerlerde ve HACOR skorlarında yükselme saptanmıştır (p<0,001).

SONUÇ: HFNO tedavisine devam kararı laboratuvar ölçümlerine ve klinik stabilizeye bağlıdır. Ek hastalık, cinsiyet, yaş, solunum sayısı, hipoksemi şiddeti, yüksek HACOR, düşük ROX değerinin HFNO başarısını etkileyebileceğini düşünmekteyiz. YBÜ dışında erken HFNO uygulamasının etkili bir solunum desteği sağlayarak entübasyon ihtiyacını azaltabileceğini düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELEER: Covıd-19, Pnömoni, Oksijen Tedavisi, HFNO, Prognoz

ABSTRACT

TITLE: RETROSPECTIVE EVALUATION OF HIGH FLOW NASAL OXYGEN THERAPY IN PATIENTS INTENSIVE CARE WITH COVID-19 PNEUMONIA

Aim: In our study, we aimed to evaluate the efficacy and results of HFNO treatment in acute respiratory failure due to COVID-19 pneumonia.

MATERIALS AND METHOD: HFNO was started in patients with respiratory failure due to COVID-19 pneumonia and peripheral oxygen saturation (SpO₂) <92%, who were admitted to KSBU Faculty of Medicine Pandemic ICUs between 01.10.2020 and 01.03.2021. Patients' age, gender, APACHE-II score, presence of additional disease, HFNO administration time and hemodynamic parameters in this process, laboratory results, PaO₂/FiO₂ ratio, ROX index, HACOR score, intensive care unit (ICU) stay, mortality status, noninvasive The time to switch to mechanical ventilation (NIMV) and invasive mechanical ventilation (IMV) was recorded. Those included in the study and transferred from the intensive care unit to the ward were considered as patients who received successful HFNO. Patients who switched to NIMV and/or IMV during HFNO application were considered to have failed HFNO.

RESULTS: Our study included 23 patients, 15 (65.2%) male and 8 (34.8%) female, with a mean age of 66.30±12.92 years. In 69.6% of the patients, there is an additional disease and the most common hypertension. The mortality of the patients is 69.6%. Of the deceased, 68.7% were men and 31.3% were women (p>0.05). Age and APACHE-II scores were higher in those who died compared to those who were transferred (p=0.012; p=0.005). The mean duration of ICU of the patients was 11.61±5.66 days; HFNO duration is 48.22±26.20 hours. Of 23 patients, 4 were switched to direct IMV and 19 to NIMV. Twelve of those who alternated between NIMV and HFNO were switched to IMV during their follow-up. The mean intubation time of the patients was 4.94±2.48 days. Arrival ROX averages of those who switched to NIMV were higher than those who switched to IMV (p=0.01).

Although the ROX index and PaO₂/FiO₂ ratio increased during HFNO, a decrease was found in the output levels of these values from HFNO ($p<0.001$). While the neutrophil percentage, WBC, D-Dimer, and PaO₂ averages were increased during HFNO ($p=0.001$), a decrease was found in the lymphocyte percentage ($p=0.001$). Respiratory rate and heart rate decreased in patients receiving HFNO. However, an increase was detected in these values and HACOR scores after exiting HFNO ($p<0.001$).

CONCLUSION: The decision to continue HFNO therapy is based on laboratory measurements and clinical stability. We think that additional disease, gender, age, respiratory rate, hypoxemia severity, high HACOR, low ROX value may affect the success of HFNO. We think that early HFNO application outside the ICU can reduce the need for intubation by providing effective respiratory support.

KEYWORDS: Covid-19, Pneumonia, Oxygen Therapy, HFNO, Prognosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yeni Koronavirüs (SARS-CoV-2) ilk olarak Çin'in Vuhan Eyaleti'nde aralık ayının sonlarında solunum yolu belirtileri (ateş, öksürük, nefes darlığı) gelişen bir grup hastada yapılan araştırmalar sonucunda 13 Ocak 2020'de tanımlanan bir virüstür. Koronavirüsler (CoV), üst solunum yolu enfeksiyonu Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome: MERS) ve Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome: SARS) gibi toplumda yaygın görülen, kendini sınırlayan hafif enfeksiyon tablolarından daha ciddi enfeksiyon tablolarına neden olabilen büyük bir virüs ailesidir.

Dünya genelinde COVID-19 salgını, kontrol altına alınmaya çalışılsa da, virüsün niteliğinden kaynaklanan hızlı yayılım ve ağır klinik seyir salgın ile mücadeleyi zorlaştırmakta ve uzatmaktadır. Dünya geneline yayılan koronavirüs salgınının Türkiye'deki ilk tespit edilen COVID-19 vakası Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından 10 Mart 2020'de açıklandı. Ülkemizdeki virüse bağlı ilk ölüm ise 15 Mart 2020'de gerçekleşti. Sağlık Bakanı 1 Nisan 2020'de koronavirüs vakalarının tüm Türkiye'ye yayıldığını açıkladı.

2019 koronavirüs hastalığının (COVID-19) nedeni olan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2), küresel bir sağlık krizini tetikledi. COVID-19 hastalığı yüksek yoğun bakım ünitesine yatış oranı ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. COVID-19 hastalarında solunum yetmezliği yaygın görülmektedir. COVID-19 hastalarında en önemli mortalite nedeni hipoksik solunum yetmezliğidir. Bu durum yoğun bakımdaki hasta sayısı artışına sebep olmaktadır. COVID-19 pnömoni, Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (Acute Respiratory Distress Syndrome: ARDS) kliniğinde takip edilen hastalarda entübe olanların mortalitesi entübe olmayanlara oranla daha yüksek bulunmuştur. Hipoksinin düzeltilmesinde oksijen tedavisi önemli yer tutmaktadır. Akut solunum yetmezliğinde standart nazal kanül oksijen tedavisi, basit maske ile oksijen tedavisi, non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) ve invaziv mekanik ventilasyon (IMV) tedavi seçeneklerindendir. Standart nazal kanül oksijen tedavisi kolay uygulanabilir bir yöntemdir ancak yüksek akım ve pozitif basınç uygulayamaz. Akımının 6 L/dk'nın üzerinde olması solunum yolları mukozasında kurumaya neden olabilir. Şiddetli COVID-19 pnömonisinde solunum

desteği için ilk yaklaşım, akciğer koruyucu IMV yöntemini önermekteydi (1). Ancak COVID-19 pnömonisinde entübe hastalarda yüksek mortalite oranları bildirilmesiyle invaziv olmayan solunum desteği yöntemlerine ilgi artmıştır (2). Non-invaziv mekanik ventilasyonlardan sürekli pozitif havayolu basıncı (Continious Positive Airway Pressure: CPAP) ve iki seviye pozitif havayolu basıncı (Bilevel Positive Airway Pressure: BiPAP) tedavilerinin dezavantajları hastaların tedaviyi tolere edememesi, sekresyonların aspire edilememesi, hastalarda oral alımın ve konuşmanın kısıtlanmasıdır. Endotrakeal entübasyonun dezavantajları ise invaziv olması, tecrübe istemesi ve sedasyona ihtiyaç duyulmasıdır. Diğer bir yöntem olan yüksek akışlı nazal oksijen (HFNO) tedavisi ise yüksek akımlı ve yüksek fraksiyona sahip oksijeni, ısıtarak ve nemlendirerek tek devre ile nazal kanülden non-invaziv olarak hastaya ulaştıran bir tedavi şeklidir.

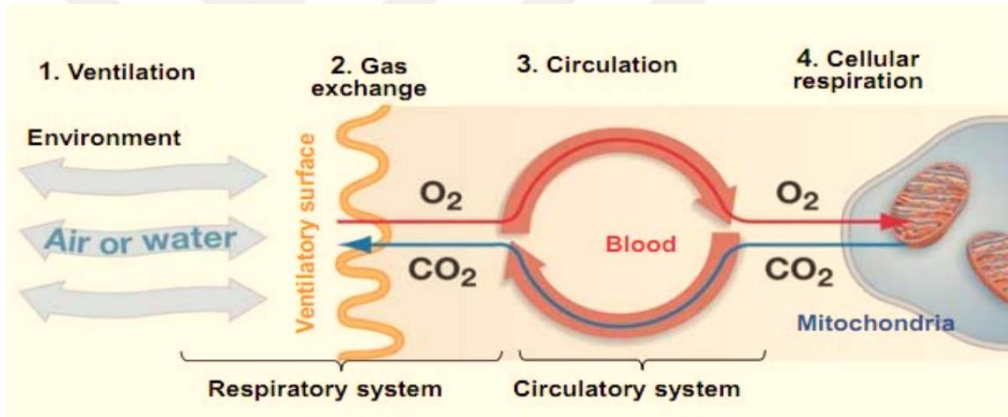
HFNO cihazı, bir hava/oksijen karıştırıcısı, aktif bir nemlendirici, tek bir ısıtmalı devre ve bir nazal arayüz bileşenlerinden oluşur. 60 L/dk'ya kadar akış hızlarında yeterince ısıtılmış ve nemlendirilmiş oksijen sağlayarak anatomik l boşluğun azaltılması ve solunum işinin azaltılması, sabit bir inspire edilen oksijen fraksiyon oranının (FiO_2) sağlanması dahil olmak üzere bir dizi fizyolojik faydaya sahip olduğu kabul edilir. Bu durum hasta uyumunu da olumlu etkiler. Nemlendirme özelliğine sahip olduğu için mukusun viskozitesini azaltır ve sekresyon atılmasını kolay hale getirir. Havayollarında anatomik l boşluğu azaltır ve havayolunda sağladığu yüksek hava akımın oluşturduğu pozitif ekspirasyon sonu basıncı (Positive End Expiratory Pressure: PEEP) ile atelektazik alanları azaltır, oksijenizasyonu artırır. Oksijenin oda havasıyla karışarak seyrelmesini azaltıp, PaO_2/FiO_2 (Arteriyel Kandaki Kısmi Oksijen Basıncı/İnspire Edilen Oksijen Fraksiyonu) oranını artırır. Torakoabdominal senkronizasyonu artırarak hastanın solunum eforunu azaltır (3). HFNO başlangıçta neonatolojide kullanılmış olsa da kullanımı erişkin kritik hasta bakımına kadar uzanmıştır. Hipoksemik solunum yetmezliği olan hastaların önemli bir bölümünün ilk olarak HFNO ile desteklenebileceğini ve böylece COVID-19 pandemisi sırasında sağlık sistemimizin yoğun bakım platformu üzerindeki yükü azaltılabileceğini varsayılmıştır. Solunum yetmezliği olan hastalarda HFNO tedavisi entübasyonu ertelemek için bir köprü tedavisi olup mortaliteyi azalttığına dair literatürde çalışmalar mevcuttur (4).

Bu çalışmada hastanemiz pandemi YBÜ'lerine COVID-19 pnömonisine bağlı solunum yetmezliğiyle PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) pozitif ve/veya toraks BT (Bilgisayarlı Tomografi) uyumlu yatırılan spontan solunumda rezervuarlı oksijen desteğiyle periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) <%92 olan hastalarda HFNO başlandı. Hastaların yatışından itibaren HFNO süresince günlük kan gazı, laboratuvar değerleri ve hemodinamik parametreleri, PaO₂/FiO₂ oranları, ROX indeksi (Solunum hızı-Oksijenasyon İndeksi), HACOR skoru retrospektif olarak tarandı. Bu çalışmanın temel amacı, COVID-19'a bağlı ciddi solunum yetmezliği olan yoğun bakımdaki hastalarda HFNO'nun etkinliğini değerlendirmektir. HFNO'nun mekanik ventilasyondan kaçınmadaki etkisini değerlendirmektir. İkincil amaçlar ise, HFNO başarısızlığını öngören potansiyel fizyolojik parametreleri veya biyobelirteçleri belirleyerek yoğun bakımdaki sağkalımı değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SOLUNUM YETMEZLİĞİ

Solunum için medulla ve ponsdaki santral solunum merkezinin normal çalışması gerekir. Solunum sisteminin normal işleyişini sağlayan santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, solunum kasları, havayolları, alveoller gibi bileşenlerde meydana gelen bir sorun solunum yetmezliğine neden olur. Solunum işinde oksijenin alveolden geçerek oksijenin dokulara ulaştırılması ve karbondioksitin (CO_2) kandan uzaklaştırılıp ortam havasına verilmesi gerekir (Şekil 1). Bu temel fonksiyonların herhangi birindeki bozulma solunum yetmezliğine neden olur (5). Solunum yetmezliği, pulmoner kapiller yataktan oksijenin dolaşım sistemine dağılması (oksijenizasyonda yetersizlik) ve/veya karbondioksitin atılmasındaki bozuklukla (ventilasyonda yetersizlik) kendini gösterir (6).



Şekil 1: Oksijenizasyon ve ventilasyon

Solunum yetmezliği, hipoksik solunum yetmezliği (Tip 1- oksijenizasyon yetmezliği) ve hiperkarbik solunum yetmezliği (Tip 2- ventilasyon yetmezliği) olarak ikiye ayrılır. Hipoksemik solunum yetmezliği $\text{FiO}_2 \geq 0.6$ olduğunda parsiyel oksijen basıncının (PaO_2) $< 55 \text{ mmHg}$ olması durumudur. Hiperkapnik solunum yetmezliği ise parsiyel karbondioksit basıncının (PaCO_2) $> 45 \text{ mmHg}$ olması şeklinde tanımlanır (6). Solunum yoluna ait hastalıklar hiperkapni ve hipoksemi birlikteliğine neden olurken, alveolar hastalıklar daha çok hipoksemiye neden olurlar. Kardiyojenik, hipovolemik veya septik şoka sekonder gelişen hipoperfüzyon olan durumlarda da sıklıkla oksijenizasyon ve ventilasyon bozulmasıyla solunum yetmezliği kliniği gelişir. Ayrıca solunum sıkıntısının başlangıç zamanına göre akut ve kronik solunum

yetmezliği olarak sınıflandırılması da söz konusudur. Tablo 1’de solunum yetmezliğinin sınıflandırılması özetlenmiştir.

Tablo 1: Solunum yetmezliğinin sınıflandırılması (7)

KLİNİĞE GÖRE	
HİPOKSEMİK (Tip I)	$\text{FIO}_2 \geq 0.60$ uygulandığında PaO_2 ’nin $< 55\text{mmHg}$ olması *
HİPERKAPNİK (TİP II)	PaCO_2 ’nin $> 45 \text{ mmHg}$ olması ($\text{Ph} < 7.30$)
KOMBİNE	Hipoksemik hiperkapnik solunum yetmezliği birlikteliği
BAŞLANGIÇ ZAMANINA GÖRE	
AKUT	Dakikalar saatler içinde gelişir
KRONİK	Birkaç gün ve daha uzun sürede gelişir
KRONİK ÜZERİNE GELİŞEN AKUT	Kronik solunum yetmezliği olan kişilerde araya giren çeşitli sebeplerle akut olarak solunumun kötüleşmesi

Klinikte burun kanadı solunumu, takipne, göğüs duvarında çekilmeler, stridor, inleme, dispne ve hırıltı gibi solunum paterni bozukluğu semptomları görülür. Solunum sıkıntısı olan bir hastada tedavi başlanmazsa kompanzasyon mekanizmaları da devre dışı kalarak oksijenizasyon ve/veya ventilasyon giderek bozulur. Hipotoni, çevreye ilgisizlik, güçsüzlük hiperkarbi solunum yetmezliğinin başladığını düşündüren belirti ve bulgulardır. Akciğer ve akciğer dışı patolojiler solunum sayısı ve derinliğinde değişikliklere neden olabilir. Akciğer kompliyansının azaldığı durumlarda (pnömoni, ARDS) solunum paterni hızlı ve daha yüzeyeldir. Hava yollarında obstrüksiyona neden olan astım ve laringotrakeit gibi hastalıklarda ise solunum paterni yavaş fakat daha derindir.

2.1.1. Hipoksemik Solunum Yetmezliği (Tip I Solunum Yetmezliği– Akciğer Yetmezliği)

PaO_2 ’nin 80 mmHg ’nın altında olmasına hipoksemi, 60 mmHg ’nın altında olmasına hipoksemik solunum yetmezliği denir (6). Polistemi ve kor pulmonale bulguları olması solunum yetmezliğinin kronik olduğunu gösterir. Pnömoni, ARDS, sol kalp yetmezliği, atelektazi kaynaklı alveollerde gaz değişimindeki sorun akut hipoksemik solunum yetmezliği oluşturur. COVID-19 hastalığına bağlı görülen solunum yetmezliğinde de hipoksemi gelişir. Solunum yetmezliği, COVID-19 hastalarında sık görülen bir ölüm nedenidir (8). COVID-19 hastalığında ARDS önde

gelen ölüm nedenidir ve bunu sepsis, kardiyak komplikasyonlar ve ikincil enfeksiyonlar izlemektedir.

2.1.2. Hiperkapnik Solunum Yetmezliği (Tip II Solunum Yetmezliği)

PaCO₂'nin 45 mmHg'nın üstünde olmasıdır. Asıl sorun genellikle akciğer dışı kaynaklı olup hipoventilasyona bağlıdır. Hiperkapnik solunum yetmezliği beyin sapı solunum merkezi depresyonu (narkotik, benzodiazepin, barbitürat aşırı dozu); üst motor nöron (servikal kord travmaları), ön boynuz hücre (poliomyelit), nöromüsküler bileşke (myastenia gravis), solunum kasları (myopati, kas gevşetici), solunum sinir (frenik sinir paralizi) hastalıkları; göğüs kafesi deformiteleri (kifoskolyoz) veya üst solunum yolu obstrüksiyonu (laringospazm, uykuda apne sendromu) gibi sorunlardan kaynaklı olabilir. Hiperkapniye hipoksemi de eşlik eder. Hiperkapniye rağmen pH'nın normal (≥ 7.35), bikarbonat düzeyinin yüksek olması solunum yetmezliğinin kronik olduğunu düşündürür (6).

Tedavi yaklaşımında hastanın kliniği ve kan gazı parametrelerine göre servis ya da yoğun bakım ünitesinde tedavi kararı verilerek hava yolu yönetimi sağlanmalıdır. İlk birkaç dakika/saat gözlemden sonra hipoksemi, hiperkapni ve asidozun düzelip düzelmemeye durumuna göre mekanik ventilasyon kararı verilmelidir. Altta yatan nedenin araştırılması ve tedavisi ile de yakın klinik takip gerekmektedir. Öncelikle havayolu güvenliğini korunarak yakın izlem altında oksijen tedavisi uygulanmalıdır.

2.2. COVID-19

2.2.1. Covid-19 Tanım

COVID-19 hastalığı, koronavirüs ailesinden bir RNA (Ribonükleik Asit) virüsü olan SARS-CoV-2 (şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü-2) kaynaklı bulaşıcı bir solunum yolu hastalığıdır (9).

2.2.2. Covid-19 Tarihçe

Koronavirüsler (CoV'ler), Coronaviridae ailesindendir. Bir nükleokapsid (nükleik asitli kapsid) elektron mikroskobu ile boyutu 300-400 nm olan zarflı, pozitif sarmallı RNA virüsleridir. Tüm CoV'ler, taç şeklinde peplomerleri olan pleomorfik zoonotik virüslerdir (10). Koronavirüsler son yirmi yılda yarasa gibi hayvan

türlerinden, insan popülasyonuna bulaşarak büyük ölçekli salgınlara neden olmuşlardır. Daha önce bildirilen viral zoonotik patojenler arasında SARS-CoV (şiddetli akut respiratuar sendrom koronavirüsü) ve MERS (Orta Doğu solunum sendromu) bulunur (11). Çin Guangdong'da 2002 ve 2003'te SARS ve Orta Doğu'da 2012'de MERS salgını olarak kayıtlara geçmiştir (12). 2019'un sonunda ise Çin Hubei Eyaletindeki Wuhan'da bir grup hastada etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları ortaya çıktı. Sonrasında insandan insana bulaşarak vaka sayıları hızla artmaya başladı. Bu tanımlanamayan pnömoninin etkeninin yeni bir koronavirüs olduğu tespit edildi. Daha sonra 11 Şubat 2020'de bu yeni koronavirüs pnömonisini Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) olarak duyurdu. Aynı gün Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi (ICTV) bu yeni koronavirüsü SARS-CoV-2 olarak adlandırdı (13). 2019 yılı sonunda Wuhan'daki ilk vakadan sonra tüm kıtalarda da vakalar bildirilmeye başlandı. Dünya genelinde hızlı vaka artışları sonucu 11 Mart 2020'de DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edildi. 23 Ocak 2022 itibarıyla 350,514,285 vaka; 5,611,679 ölüm ve 278,925,761 iyileşen kişi kayıt altına alınmıştır (14). Türkiye'de ise toplam vaka sayısı 9.850.488 olup 83.388 ölüm raporlanmıştır (15).

Geçirdiği mutasyon nedeniyle SARS-CoV-2 varyantlarının çeşidi de artmaktadır. Bilinen önemli varyantlardan ikisi alfa, delta ve omicrondur. 20I/501Y.V1 olarak da bilinen (Alfa), ilk olarak Birleşik Krallık'ta 2020'nin sonlarında, 20A/S:478K olarak da bilinen (Delta) ise 2020'nin sonlarında Hindistan'da tanımlanmıştır. Bazı çalışmalar, delta varyantının alfa varyantından daha bulaşıcı olduğunu ve daha ciddi hastalığa ve neden olabileceğini bildirmiştir (14). Son olarak DSÖ 24 Kasım 2021'de Güney Afrika'da ilk omicron varyantı görüldüğünü bildirmiştir.

2.2.3. Covid-19 Epidemiyoloji

2019 Aralık ayında, Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan'da nedeni bilinmeyen pnömoni vakaları görülmeye başladıktan sonra 7 Ocak 2020'de Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Center for Disease Control and Prevention: CDC), pnömoniyeye neden olan yeni koronavirüsü tespit etti. 11 Ocak'ta genomik dizilimini açıkladı (16). Bu genomik dizilim analizi ile daha önce tanımlanan koronavirüsler arasında en çok

SARS-CoV'a benzediği gösterilerek virüs SARS-CoV-2 olarak adlandırıldı (17). SARS-CoV-2 etkenli bu hastalık ise, 2019 Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) olarak tanımlandı (13). Çin'in Vuhan şehrinde bir kadın karides satıcısı ilk COVID 19 hastası olarak bir ay süren tedavinin ardından tam bir iyileşme göstermiştir (18).

COVID-19 insandan insana enfekte damlacıklarla kontamine olmuş yüzeylere dokunarak, soluyarak, burun, ağız ve göz gibi mukoza zarlarıyla temas ile bulaşır (19). Ancak fekal-oral kontaminasyon varlığını ortaya koyan çalışmalar da vardır (20). Mevcut verilere göre gebeden fetüse transplasental geçiş henüz tespit edilememiş fakat yeni doğanda postnatal temasa bağlı olarak gelişen vaka belgelenmiştir (18). Semptomatik ve asemptomatik kişilerden enfekte damlacıklar 1-2 metre mesafede yayılabilir ve yüzeylerde birikebilir (18). Elverişli atmosferik koşullarda bu virüs günlerce yüzeylerde canlı kalabilir, ancak sodyum hipoklorit, hidrojen peroksit vb. gibi dezenfektanlarla bir dakikadan daha kısa sürede hasar görür (18). SARS-CoV-2, ultraviyole ışın ile veya 56°C'de 30 dakikada ısıtılarak inaktive edilebilir (13).

Nazofarenkste viral yük süresinin 20 güne ve ağır hastalardaysa 37 güne kadar uzayabileceği gözlenmiştir (21). İnkübasyon süresi 2 ile 12 gün arasında değişir (19).

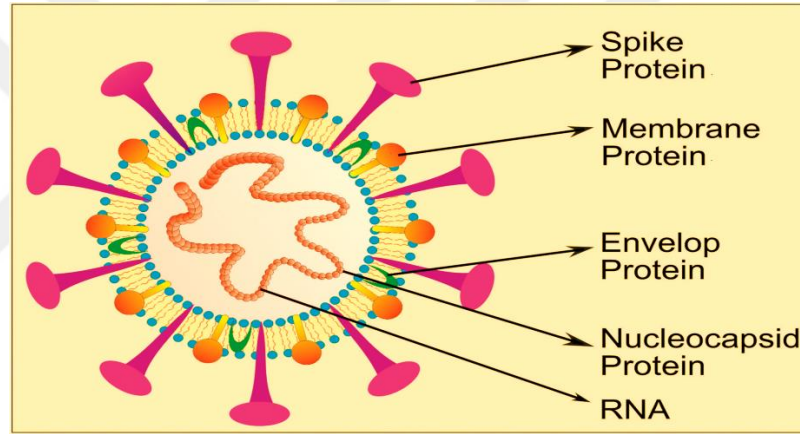
Tüm yaş grupları hastalığa duyarlı olmakla beraber çoğu ülkede hastalık en fazla 20 ile 59 yaş arasında görülmektedir (22). COVID-19'un belirti ve semptomları yetişkinlerle çocuklarda benzerlik gösterir, ancak genellikle çocuklarda bu belirtiler yetişkin hastalara kıyasla daha hafif seyreder (23).

Risk faktörleri bakılan bir çalışmada, hastalığın erkeklerde en az 1 kat daha fazla mortalite oranı görülmüştür ve mortalitede en fazla risk saptanan grup ise kardiyovasküler hastalık ek hastalığı olan erkeklerdir (24). İleri yaş, sigara kullanımı, diyabet, hipertansiyon, kalp ve akciğer hastalığı, kanser gibi ek hastalıkların bulunmasının ağır hastalık ve ölüm için risk faktörleri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (25). Ayrıca ileri yaş, yüksek organ yetmezlik değerlendirme skoru ve başvuruda D-Dimerin 1 µg/L üzerinde olması yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (26,27). Yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edilenler arasında

mortalite, %14 ile >%66 arasında hastaya özgü faktörlere bağlı olarak değişmektedir (26).

2.2.4. Covid-19 Patogenez

Koronavirüsler, tüm RNA virüsleri arasında genom yapısı en iyi bilinen virüslerdir. Zarflı, segmentsiz, pozitif polariteli virüslerdir. Koronavirüsler 4 yapısal protein (N, E, M, S) ve RdRp (RNA bağımlı RNA polimeraz) olmak üzere 5 temel komponent içerirler (27) (Şekil 2). Sahip oldukları RNA'nın üçte ikisi viral polimerazdır ve RNA sentez materyallerini kodlar. Diğer üçte bir genom yapısı ise Spike (S), zarf (E), membran (M), nükleokapsidi (N) olan dört yapısal proteinlerini kodlar (28). Koronavirüslerin büyük RdRP'ye sahip olmaları nedeniyle aynı tür içinde mutasyon oranları sürekli olarak artmaktadır (10).

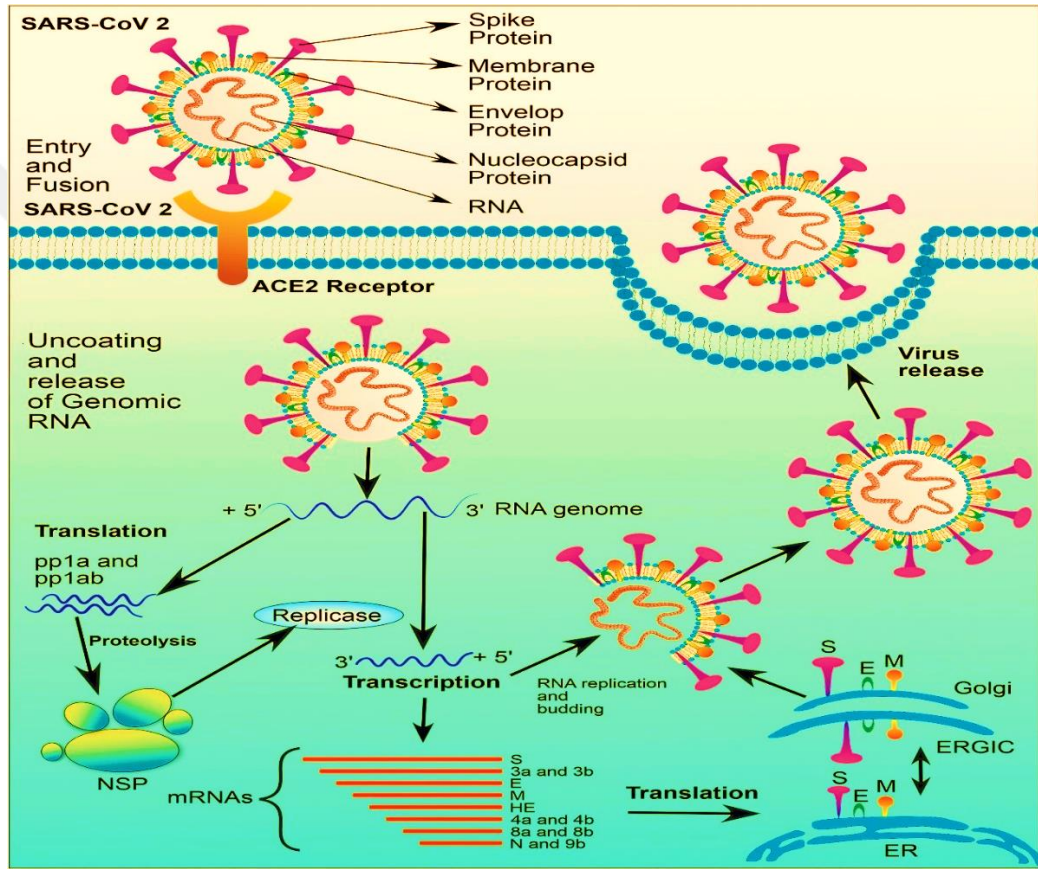


Şekil 2: SARS-CoV-2 bileşenlerinin şematik gösterimi (29)

Koronavirüs içerisindeki bir nükleoprotein (N), RNA genomunu sararak tübüler, sarmal bir yapı oluşturur. Viral zarf ise (E) helikal nükleokapsidi çevreler. Matris proteini (M), viral zarf içine gömülüdür (Şekil 2). M proteini, coronavirusun yapısında en fazla bulunan bileşendir, nükleokapside bağlanarak esas düzenleyici olarak iş görür ve yeni viral partiküllerin oluşumunu sağlar (30). E proteini, virüsün yerleşmesinde, salınmasında ve patogenezinde önemlidir. Bu proteinin inaktivasyonu veya yokluğu, morfoloji ve tropizmdeki değişiklikler nedeni ile virülansın değişmesinde rol oynar (30). N proteini ise çok amaçlıdır. M proteini ile birlikte viral replikasyon ve virüsün salınımında rol oynar (31). Ayrıca interferon antagonisti olarak davranıp konağın antiviral tepkisini modüle eder ve klinik tanıda önemlidir (32). SARS-CoV-2'nin dış yüzeyindeki spike (S) glikoproteini, konakçı hücreye

geçişte belirleyici etkindir (18). Konakçı hücresele reseptörlere bağlanır viral girişe aracılık eder (11). Zarf içinde bulunan yapısal S proteini antikoru hedefidir. S1 konak hücreye reseptör ile bağlanmadan sorumlu iken, S2 membran füzyonunda görev alır (33).

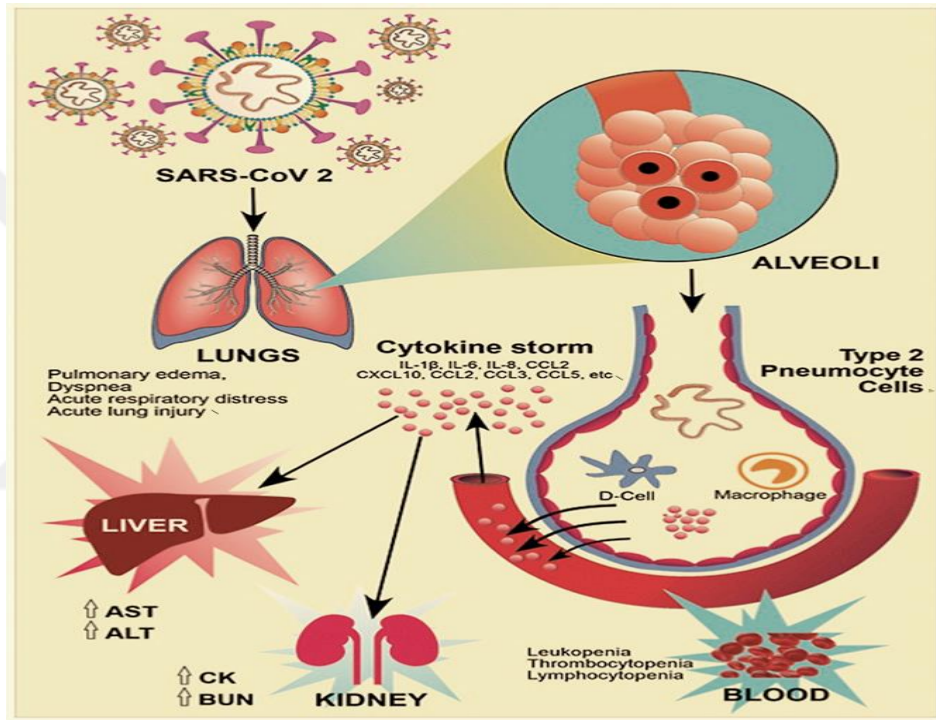
SARS-CoV-2 enfeksiyonu patogenezi yeterince anlaşılmamış ancak SARS-CoV ve MERS-CoV'ye benzer patojenik mekanizmaları sayesinde COVID 19'un patogenezi hakkında birçok fikir edinilmiştir (Şekil 3).



Şekil 3: SARS-CoV-2 'nin patogenezi (29)

SARS-CoV; anjiyotensin dönüştürücü enzim-2'ye (ACE-2), MERS-CoV; DPP4'e bağlanırken SARS-CoV-2 ise S proteini aracılığıyla konakçı hücrelerin ACE-2 reseptörlerine bağlanır (34). SARS-CoV-2 enfekte etmek için SARS-CoV ile aynı reseptör olan konakçıdaki ACE-2'yi kullanır (12). SARS-CoV-2'nin ACE-2 ye afinitesi SARS-CoV'a göre 10-20 kat daha fazladır (35). Bu durum SARS-CoV-2'nin patojenitesinin çok daha fazla olmasına sebep gösterilebilir.

SARS-CoV-2 için fonksiyonel reseptör olarak tanımlanan ACE-2 hemen hemen tüm organlarda mevcuttur. ACE-2 reseptörü nazofarenks, akciğer, mide, ince bağırsak, kolon, deri, lenf düğümleri, timus, kemik iliği, dalak, karaciğer, böbrek, beyin, arteriyel-venöz endotel hücrelerinde ve arteriyel düz kas hücrelerinde bulunur (36). Özellikle akciğer alveolar epitel hücreleri ve küçük enterositler üzerinde lokalizedir (Şekil 4). Dış çevreyle ilişkisi fazla olan bu yüzeylerde reseptörlerin çok olması SARS-CoV-2 için olası bulaş yolu olmalarını ve klinik belirtilerin özellikle üst solunum sisteminde görülmesini açıklayabilir (29).



Şekil 4: SARS-CoV-2'nin ACE-2 'ye bağlanması

Oral mukoza, vasküler endotelial hücreler, gastrointestinal sistem, böbrek, kalp gibi diğer dokularda eksprese edilen ACE-2 reseptörleri patogeneizde yer almaktadır. SARS-CoV-2 zarfı üzerindeki glikoproteinlerin S1 alt birimi, insan ACE-2 reseptörüne, özellikle akciğer dokusundaki tip-2 pnömositlerine bağlanır ve akciğer hasarına neden olur (29).

Konak hücrendeki tip-2 transmembranaz serinproteaz (TMPRSS2) viral S proteinini aktive eder ve ACE-2'yi ikiye ayırarak konak hücre membranına viral bağlanmayı sağlar (37). Reseptör bağlanmasının ardından, koronavirüsler konakçıya biri doğrudan füzyon veya reseptör aracılı endositoz olmak üzere 2 mekanizma ile

hücreye girebilir (17). SARS-CoV-2 hücreye girdikten sonra RdRp aracılığıyla genomunu kopyalar. Ardından iki poliprotein ve yapısal proteinlere dönüştürülür ve viral genom çoğalmaya başlar (38). Genomik RNA ve nükleokapsid proteinin kombinasyonu tarafından yeni zarf glikoproteinleri oluşturulur. Virüs partiküllerini içeren veziküller daha sonra plazma membranından boşaltılır.

COVID-19 sadece bir solunum yolu hastalığı değil çoklu organ tutulumuna kadar giden bir hastalıktır. Hastalığın immün patogenezi tam anlamıyla çözilememiş olası mekanizmalar ortaya konulmuştur. Var olan bilimsel veriler antikor bağımlı güçlendirme, sistemik inflamatuvar yanıt, T hücre aşırı aktivasyonu ve ACE-2 reseptör downregülasyonu, pnömositlere karşı gelişen antikor çapraz reaksiyonu gibi patogeneizde etkili olabilecek birçok olası mekanizmayı işaret etmektedir.

COVID-19’ da viral replikasyonun kontrol edilmesi, virüs yayılımının sınırlandırılması için proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ve T hücrelerinin aktivasyonunu sağlayan doğal ve edinsel bağışıklığın birlikte yanıt vermesi gerekmektedir.

Hızlı viral replikasyonun başlangıcıyla, proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin üretimi artarak masif epitelyal ve endotelyal hücre ölümüne ve vasküler kaçışa sebep olur (13). Sitokin üretimine, toll benzeri reseptör (TLR) etkileşimi (TLR3,7/8) ve indirekt olarak hasarlı hücrelerden salınan moleküller aracılık eder (39). Patogeneizde yüksek plazma inflamatuvar sitokinler [interlökinler (IL-1, IL-6, IL8, IL-12)], tümör nekroz faktörü (TNF- α) ve interferon gama (IFN- γ) ve kemokinleri içeren bir sitokin fırtınası yer almaktadır. COVID-19 hastalık şiddeti pro-inflamatuvar faktörlerdeki artışa bağlıdır (40). Ancak virüsün neden olduğu doku hasarı, makrofaj ve granülositlerin aşırı aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimini indükleyebilir. Bu olay, Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) olarak adlandırılan sitokin fırtınası ile sonuçlanır ve böylece daha fazla doku hasarı gerçekleşir. Bu olaylar pro-inflamatuvar sitokin ve kemokin salınımını artırarak ilgili bağışıklık reaksiyonlarını şiddetlendir (39). Yoğun bakıma başvuran COVID-19 hastalarında, pandemi servis hastalarına kıyasla TNF- α ve IL-6 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (40).

Klinik bulguların şiddetini, SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasındaki inflamatuvar yanıtlar gösterir. Altta yatan patofizyoloji tam olarak anlaşılamamış olsa da endotel hasarı, vazoklüzyon, staz ve inflamasyonun komplikasyonlara sebep olduğu düşünülmektedir (41). Endotel hasarının ardından apoptoz dengesinde bozulma, iskemi, ödem, hiperkoagülabilité ve benzeri birçok durum meydana gelir. Artmış mikro ve makro vasküler hasar hastalık şiddeti ile ilişkilidir. Ciddi endotel hücre hasarı, mikroanjiyopati ile tromboz, pulmoner kapiller oklüzyon pulmoner histoloji ile gösterilmiştir (42). Bu nedenlerle bazı çalışmalar hastalığın tedavisinin yalnızca patojene yönelik değil, mikroanjiyopatik-trombotik etkilere ve konağın immun cevabına da yönelik olarak düzenlenmesi gerektiğine işaret etmektedir (42). Sitokin seviyelerinin düşürülmesini amaçlayan antisitokin tedaviler de bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır (43).

2.2.5. Covid-19 Klinik Özellikleri

COVID-19'un semptomları hafif, şiddetli ve ölümcül olabilen geniş klinik seyir göstermektedir. COVID-19 hastalığı tipik olarak iki tepeli bir klinik seyir izler.

İlk olarak asemptomatik “sessiz” dönem, viral replikasyon fazı ile başlar. Ardından viral replikasyon nedeniyle enfeksiyondan yaklaşık beş gün sonra semptomlar kliniğe yansır (44). Bu aşamada, birincil semptomlar çoğunlukla ateş (%88.7), öksürük (%57.6) ve nefes darlığıdır (%45.6). Diğer yaygın semptomlar ise halsizlik (%29.6), yorgunluk (%28.2), nörolojik semptomlar (%20.8), miyalji (%16.9), baş ağrısı, ishal, anosmi ve hemoptizi olarak sıralanabilir (12,45). COVID-19 hastalarının bir kısmında ise, solunum yetmezliği, ARDS, çoklu organ yetmezliği ve potansiyel olarak ölüm dahil olmak üzere şiddetli hastalık (%8-%15) görülerek YBÜ ihtiyacı gelişebilir. Çin CDC'nin yayınladığı bir çalışmada kliniğin %81'i hafif seyirli hastalık, %14'ü oksijen desteği gerektiren şiddetli hastalık, %5'i solunum yetmezliği, ARDS, sepsis, septik şok, tromboembolizm, çoklu organ yetmezliğinin görüldüğü kritik hastalık olarak kategorize edilmiştir (18).

İnkubasyon süresi ortalama 4-5 gündür. Bulaştırıcılık, semptom başlangıcından 1-2 gün önce başlayarak, semptomların başladığı gün artmış viral yükü birlikte en üst noktaya ulaşmaktadır (46). Viral replikasyon tipik olarak semptomların başlamasından yaklaşık 5-7 gün sonra azalır (44). Semptomların

başlamasından 7-10 gün sonra, bazı hastalar sitokinlerin salınımının neden olduğu ikinci bir aşamaya girebilirler (44). Bu aşamada tipik olarak ARDS ve/veya çoklu organ disfonksiyonu ile kritik hastalığa ilerleme söz konusudur (45,47). Semptomların başlamasından nefes darlığına kadar geçen süre ortalama 5 gündür. Hastaneye yatış ve ARDS için bu süre 7-8 gündür (18). Bu süre hastanın yaşına ve kalp hastalığı, akciğer hastalığı, diyabet gibi kronik hastalık varlığına bağlıdır (18). Bu sürenin 70 yaş üstü hastalarda 70 yaş altındakilere göre daha kısa olduğu gösterilmiştir (48). Kronik hastalıkları olan yaşlı hastaların solunum yetmezliğine daha duyarlı olduğu ve bu nedenle daha kötü prognoz gösterdiği görülmüştür (47).

2.2.6. Covid 19 Tanı

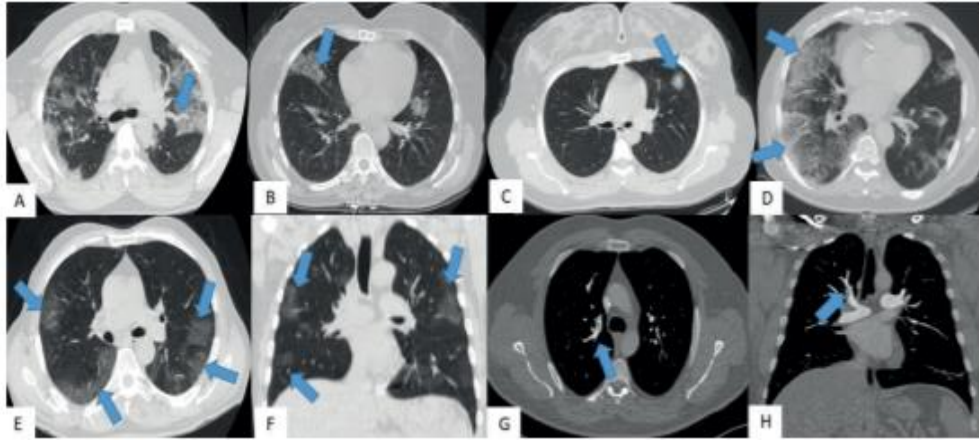
COVID-19 pandemisinde enfekte olmuş kişilerin tespiti ve tedavisi yayılımı önlemek için kritik öneme sahiptir. Bu nedenle doğru ve hızlı test yöntemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir.

COVID-19 vakalarının tanısını RNA testleri doğrulayabilir. Viral nükleik asit tespitine dayanan kantitatif ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-qPCR), en yaygın kullanılan test şeklidir. Bu yöntemde virüsün genetik materyali olan nükleik asitleri, bronkoalveolar lavaj sıvısı (BAL), balgam, nazal sürüntü gibi örneklerden tespit edilir (49). Faringeal sürüntüler, dışkı, kan ve idrar gibi örneklerde viral yük farklı seviyelerdedir (49). Hastalığın ilerleyen günlerinde, alt solunum yolu örneklerinde viral yük, üst solunum yolu örneklerinden daha yüksektir. Ağır solunum yolu hastalığı olan olgularda balgam, endotrakeal aspirat veya bronkoalveolar lavaj örnekleri daha değerli olacaktır. BAL ve balgam örneklerinde yüksek pozitiflik (sırasıyla %93, %69) bildirilmiştir.

COVID-19 hastalarında RT-PCR taramanın sonucu enfekte olsalar bile negatif sonuç verebilir. Ayrıca düşük hasta viral yükü veya uygun alınmayan örneklemeden kaynaklanan potansiyel yanlış-negatif sonuçlar da ortaya çıkabilir (50). Bu nedenle yanlış-negatifliği ayırtetmek için tekrarlanan RT-PCR testleriyle yüksek çözünürlüklü toraks BT taramasının beraber kullanılması önerilmiştir (50,51).

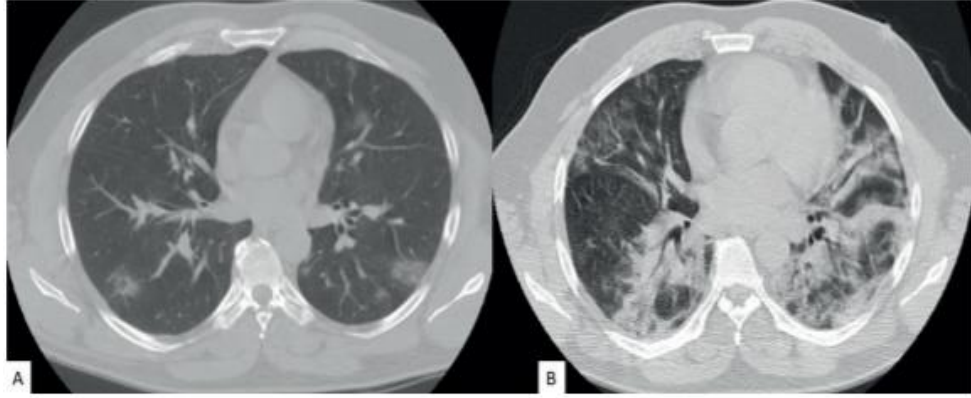
COVID-19 pnömonisinde toraks BT, viral pnömoniye tanımlamak için ideal bir tanı aracıdır ve akciğer grafisinden daha duyarlıdır. COVID-19 pnömonisi olan

hastalarda, toraks BT’de karakteristik bilateral akciğerlerde posterior-periferel alanlarında yamalı infiltrasyon buzlu cam opasiteleri görölmesi tipik bulgudur (51,52). Ek bulgular arasında, pulmoner vasküler genişleme (%64), intralobüler septal kalınlaşma (%60), komşu pleural kalınlaşma (%41,7), hava bronkogramları (%41,2), subplevral çizgiler ve kaldırım taşı görönümü izlenebilir. Daha az görülen diğer bulgular; bronşektazi, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon ve lenfadenopatidir (53) (Şekil 5). Toraks BT erken tanı, erken tedavi imkânı sağlarnasının yanı sıra hastalık şiddeti takibi için de kullanılmaktadır. Göğüs radyografilerinde olduğu gibi, toraks BT’si de semptomların başlangıcından hemen sonra normal olabilir ve hastalık seyri boyunca anormalliklerin gelişme olasılığı daha yüksektir (Şekil 6).



Şekil 5: COVID-19 pnömonisinde BT bulguları

A ve B’de genişlemiş damar bulgusu. C.) Halo işareti. D.) Hava bronkogramı içeren arnavut kaldırımı görönümü şeklinde konsolide hale gelmiş pnömoni alanları. E ve F’de tipik bulgu olan bilateral periferel subplevral buzlu cam dansitesinde alanlar. G ve H’de sağ üst loba giden segmenter pulmoner arter dalının proksimal kesiminde lümen içi trombüs (54).



Şekil 6: COVID-19 Pnömonisinde toraks BT kesitlerinde hastalık progresyonu (A'dan B'ye) sonucunda pulmoner opasitelerin daha yaygınlaşarak her iki akciğeri etkilemesi (54).

COVID-19 ile enfekte hastalardan alınan akciğer biyopsi örneklerinin histolojik değerlendirmesinde diffüz alveolar hasar, hücresel fibromiksoid eksüdalar, hiyalin membran oluşumu ve pnömosit deskuamasyonu ARDS'ye benzerlik göstergesidir (55). Virüsün neden olduğu akciğer parankimindeki şiddetli kontrolsüz interstisyel inflamasyon BT görüntülerine opak buzlu cam olarak yansımaktadır (47).

COVID-19 tanısı için RT-PCR yöntemi ile birlikte, nükleik asit amplifikasyon testleri, serolojik ve immünolojik testler, hibridizasyon, mikroyarray testleri gibi diğer teknikler de hızlı ve erken virüs teşhisinde umut vericidir (56).

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) testi serumda antikor saptanmasına yönelik sık tercih edilen ucuz bir tanı yöntemidir. Plazma ve serumda viral proteinlerini veya IgM ve IgG gibi antikorlar tespit edilir. Antikor testi akut bir hastalığın ortaya konmasında kullanılamaz. Önceden geçirilmiş hastalığı gösterir. Klinik/radyolojik bulgusu olduğu halde PCR negatif olan hastaları doğrulamak, plazma tedavisi için antikora sahip bireyleri tespit etmek, temas izlemi, filyasyonu kolaylaştırmak amaçlı kullanılır (57). IgM'nin tespiti; enfeksiyondan 10 ila 30 gün sonrayken, IgG'ninki ise 20 günden itibaren tespit edilebilir (12,58).

2.2.7. Covid-19 Laboratuvar Bulgular

COVID-19'da spesifik olmamakla beraber belirli laboratuvar testlerinde görülen anormal değişiklikler izlenmektedir. Enfeksiyonun durumu ile ilgili, karaciğer ve böbrek fonksiyonu, miyogloblin, ferritin, eritrosit sedimentasyon hızı, C-

reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), laktat, D-Dimer, tam kan sayımı, pıhtılaşma profili, kreatin kinaz, laktat dehidrogenaz (LDH), elektrolitler ve inflamatuvar faktörler [interlökin (IL), tümör nekroz faktörü (TNF- α)] gibi laboratuvar tetkikleri kullanılır.

Viral replikasyonla birlikte immün yanıt olarak interferonlar, IL-6, IL-10 ve TNF- α salgılanmaktadır. Kontrolsüz immün yanıt tetiklenmekte mortalite artışına yol açabilen sitokin fırtınası yaşanabilmektedir. Bu durumdaki hastalarda ilerleyici inflamasyon, lenfopeni ve hiperkoagülasyon oluşmaktadır. Enfeksiyon olmadan CRP'nin yükselmesi, makrofaj aktivasyon sendromuna gidişi gösterir. Sepsis ve mortalite açısından erken bir belirteç olabileceği de düşünülmektedir. Sepsis mortalitesinde prediktif bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülen ferritin, sitokin fırtınası sendromunda orta düzeyde bir artış gösterir. Bu nedenle hastaların günlük takiplerinde LDH, CRP, ferritin, D-Dimer seviyelerinin artışı, lenfosit ve trombosit sayısının düşmesi hastalığın hızla progresyon olduğunun göstergesidir.

COVID-19 nedeni ile hastanede tedavi alan hastalar arasında en yaygın hematolojik anormallik %83'e varan oranda lenfopenidir (28). SARS-COV-2, T lenfosit hücrelerini enfekte edip öldürdüğünde, hastalarda derin lenfopeni meydana gelebilir (28). Lenfopeninin derecesi, hastalığın prognozu hakkında fikir verir (59). Hastalarda gelişen lenfopeni ve nötrofilinin sonucu olarak, nötrofillerin lenfosit oranı (NLR) artar ve bu da hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olabilir (41, 60, 61).

Şiddetli COVID-19 hastalarında pıhtılaşma bozukluklarının ve mikrotrombotik oluşumların sıklığı ile D-Dimer seviyesi de önemli ölçüde artar (12). D-Dimer ve protrombin zamanı düzeylerindeki artış yoğun bakıma ihtiyaç duyan hastalarda daha yüksek oranda görülmüştür (40). Özellikle D-Dimer değerinin $>1\mu\text{g/L}$ saptanması, hastanede yatırılan hastalarda hastalığın şiddeti ve mortalite ile ilişkili belirteç olarak öne çıkmaktadır (21).

Bakteriyel koenfeksiyon olup olmadığı prokalsitonin ve CRP düzeyleri ile değerlendirilebilir (62).

IL-6 düzeyleri MAS olan hastalarda yükseldiğinden hem tanı hem de progresyon değerlendirilmesinde kullanılır (21).

Şiddetli COVID-19 hastalarında yüksek LDH düzeylerinin, akciğer ve doku hasarını gösteren potansiyel bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (26).

Virüsle ilişkili kardiyak hasarı oluşturan olgularda, hipersensitif troponin-I (Hs-cTnI) düzeyi yüksek bulunmuştur (21). Troponin-I düzeyinin yükselme nedeni miyokardiyal infarktüs, miyokardit ve ARDS kliniği sayılabilir.

2.2.8. Covid 19 Komplikasyonları

COVID-19 enfeksiyonunun klinik spektrumu, asemptomatik enfeksiyondan ölüme kadar uzanır. Semptomatik enfeksiyonların %15-20'sinde şiddetli hastalık (hipoksi ve pnömoni) ile bildirilmiştir. Ateş, öksürük, nefes darlığı ve akciğerde infiltrasyonlarla seyreden pnömoni, enfeksiyonun en sık görülen ciddi belirtisidir. Hastaneye kabulü sırasında hastalara pnömoni (%91.1), ardından ARDS (%3.4) ve şok (%1.1) oranında tanı konulmuştur (63). Hastanede yatan COVID-19 hastalarında ise %17-29 oranında ARDS kliniği görülmüştür (18). Ayrıca COVID-19'a bağlı perikardit, miyokardit, aritmiler, deliryum, serebrovasküler hastalık, tromboembolizm, ikincil enfeksiyonlar ve sepsis sitokin fırtınasına sekonder çoklu organ yetmezliği gibi çeşitli komplikasyonlar sıralanabilir (18,64).

COVID-19 enfeksiyonunda hiperkoagülabilitateye yatkınlık olduğu bilinmektedir. Hiperkoagülasyon; direk endotelial hasarla, immobilizasyonun oluşturduğu stazla ve ciddi seyirli enfeksiyonda protrombotik faktörlerin artışı ile açıklanabilmektedir (65). Venöz tromboembolizm, özellikle YBÜ'deki COVID-19'lu hastalarda %10- 40 oranları arasında görülür. Risk faktörleri olmaksızın 50 yaşından küçük hastalarda bile akut serebrovasküler hastalık ve ekstremitte iskemisini içeren arteriyel trombotik olaylar da bildirilmiştir (66).

Ensefalopati, özellikle kritik COVID-19 hastalar arasında yaygın nörolojik bir komplikasyondur (67). COVID-19'da inme, hareket bozuklukları, motor ve duyuşal defisitler, ataksi ve nöbetler daha az sıklıkla görülür.

COVID-19' lu bazı hastalarda inatçı ateş ve çeşitli biyobelirteçlerle oto-antikor aracılı inflamatuvar komplikasyonlar tanımlanmış ve hastalık şiddeti ile ilişkilendirilmiştir (40). Guillain-Barré sendromu, ilk semptomlardan 5-10 gün sonra ortaya çıkabilir. Çocuklarda ise Kawasaki Hastalığı ve Toksik Şok Sendromu'na

benzer klinik özelliklere sahip bir multisistem inflamatuvar sendrom tanımlanmıştır (68).

COVID-19, esas olarak damar endotel hasarına yol açan sistemik bir hastalık olmasından dolayı iyi bir şekilde yönetilmezse çoklu organ yetmezliği ve şok gelişebilir. COVID-19'lu kritik hastalarda hemodinamik stabilite için vazoaaktif ajanlara duyulan ihtiyaç değişkendir. Çin'in Vuhan kentinde yapılan bir çalışmada, hastaların %35'i vazoaaktif ajanlar alırken (69) New York'dan bir vaka serisindeyse, mekanik ventilasyon uygulanan hastaların % 95'inde vazopressör desteği gerekmiştir (70).

Veriler sınırlı olsa da, COVID-19'lu kritik hastalarda sekonder enfeksiyon olarak başlıca solunum yolu enfeksiyonlarıyla bakteriyemi (71) ve fungal koenfeksiyonlar bildirilmiştir (72). İkincil enfeksiyonlar arasında pnömoni, vasküler kateter enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları ve nadiren Strongyloides reaktivasyonu tanımlanmıştır (69,73). Yapılan retrospektif bir İtalyan çalışmasında %46'sında hastane kaynaklı enfeksiyonlar olduğu belirtilmiştir (74). Hastane kaynaklı enfeksiyonların yarısı ventilatörle ilişkili pnömoni (Gram negatif bakteriler ve Staphylococcus aureus) etkenli tespit edilmiştir. Beklendiği gibi sekonder enfeksiyonlar hastanede kalış süresini uzatmış ve mortaliteyi artırmıştır. Dekametazon ve diğer immünomodülatör ajanların daha yaygın kullanımıyla oranların artıp artmadığı bilinmemektedir (69).

Spontan solunum veya mekanik ventilatör ile takip edilen COVID-19'lu kritik hastalarda pnömotoraks oluşabilir (69,75). Mekanik ventilasyonda COVID-19 ARDS'li hastalar, non-covid ARDS'li hastalara kıyasla %2-40 arasında değişen oranlarda daha yüksek barotravma riski taşır. Ayrıca non-invaziv ventilasyona kıyasla invaziv ventilasyon ile barotravma riski daha yüksektir (76).

2.3. COVID-19 ARDS

COVID-19'da ateş, öksürük, nefes darlığı pnömoninin en sık görülen ciddi belirtileridir. COVID-19 hastalarının bir kısmı, ARDS gelişmesi nedeniyle kritik şekilde hastalanabilir. Virüs maruziyeti bulunan her bireyin hastalanmadığı, bazı bireylerde ağır-kritik hastalık gelişirken bazılarında hastalığın ilerlemediği gözlenmiştir. Ancak nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Bazı çalışmalar hastalığın

şiddeti ile proinflatuar sitokin seviyeleri ve bağışıklık hücre grupları arasında anlamlı ilişki göstermiştir (39). Genetik yatkınlık ve inflammatuar sitokinler ARDS oluşumu ile yakından ilişkilidir. ACE-2, IL-10, TNF ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) dahil olmak üzere 40'tan fazla gen, hastalığın gelişimi veya sonucu ile ilişkili olarak kabul edilmiştir (77). Artan plazma IL-6 ve IL-8 seviyelerinin de olumsuz etkilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (78).

Birkaç retrospektif çalışma, COVID-19 ile ilişkili ARDS (CARDS)'de değişken mortalite bildirmiştir (21,40,64,69,79). Mortalite, SARS veya MERS olan hastalara göre daha düşük görünmektedir. COVID-19'dan kaynaklanan ölüm oranı, şiddetli ARDS varlığından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte kardiyak aritmi, kardiyak arrest ve pulmoner emboli gibi diğer durumlarda da ölüm meydana gelebilir.

2.3.1. Covid-19 ARDS Patogenezi

COVID-19 yeni bir patojen olduğundan dolayı, solunum yetmezliği olan COVID-19 hastalarının yönetiminin temeli esas olarak ARDS çalışmalarından elde edilmiştir.

CARDS'lı hastalar tipik ARDS'ye benzer bir patofizyoloji gösterir. CARDS'de yaygın inflamasyona, pulmoner vasküler geçirgenliğin artmasına ve sonuçta gaz değişimi kaybı ve hipoksemiye neden olur.

SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 enfeksiyonlarındaki mekanik ventilasyon gerektiren ciddi solunum sıkıntısı ve histopatoloji bulgular ARDS'yi destekler (13). Akciğer, karaciğer, kalp gibi dokulardan yapılan post-mortem patoloji çalışmaları akciğerin en fazla etkilenen doku olduğunu göstermektedir. Lenfositlerin baskın olduğu inflamasyon her iki akciğerde de gözlenebilir. Büyük çekirdekler, atipik genişlemiş pnömositlere sahip sinsityal hücreler mevcuttur (13). Çoğu otopsi raporu, erken ARDS'yi düşündüren yaygın alveolar hasarın eksüdatif ve proliferatif faz değişikliklerini ve mikrodamar trombozunu tanımlar (25).

Hızlı viral replikasyon başlamasıyla hücresel hasardan kontrolsüz agresif pulmoner inflamasyon sorumludur (13). Ön planda solunum yolundaki epitel hasar söz konusudur. Viral hücre girişi ve SARS-CoV-2 replikasyonunun ardından alveolar epitel hasarı meydana gelerek ve interstisyel ödem artışı meydana gelir (23).

Bu eksüdatif fazda; sürfaktan inaktivasyonu, fibrin birikimi, hyalin membran oluşumu, yaygın inflamasyon ,apoptoz ve nekroz dahil olmak üzere hücrel hemostazın bozulması yaygın alveolar hasar ile sonuçlanır (80). Eksüdasyon, proliferasyona ek olarak, sitokin kaynaklı olduğu düşünülen akciğerde fibrozis de gelişebilir (81,82). Atektazi, konsolidasyon, bozulmuş pulmoner kan akışı, artmış ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu, hipoksemi ve/veya bozulmuş dekarboksilasyon bu patolojik bulgulardan dolayı görülür (83,84).

2.3.2. Covid-19 ARDS Tanı

ARDS, COVID 19 ciddi hastalığı olanlarda en önemli komplikasyondur ve dispnenin başlamasından kısa bir süre sonra ortaya çıkabilir (85). T.C. Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı rehberde son bir hafta içinde ortaya çıkan veya kötüleşen solunum sıkıntısı ile radyolojik olarak kardiyak yetmezlikle açıklanamayan multilober buzlu cam dansiteleri bulunması CARDS olarak tanımlanmıştır (86). Kritik hastalık gelişen hastalarda dispnenin pnomoni başlangıcından ortalama 6,5 gün sonra ortaya çıkarken; dispnenin başlangıcından ortalama 2,5 gün sonra hızlı şekilde ARDS'ye ilerleme olabileceği görülmüştür (64,69). Başlangıç zamanı olarak tipik ARDS den farklı olan CARDS' de solunum sisteminde alveolar epitel hücre hasarı ön plandadır ve derin akut hipoksemik solunum yetmezliği baskın bulgudur (21, 40, 64, 69, 87, 88, 89). Kan gazındaki PaO_2/FiO_2 oranı ≤ 300 ise hafif, 100-200 arası ise orta, ≤ 100 ise ağır ARDS olarak isimlendirilir (86).

Dispne semptomunun geliştiği hastalarda ARDS'ye ilerleme hızlı olabileceğinden, dispne hastaneye yatış için bir gösterge olabilmektedir. ARDS, ateş, ilerleyici hipoksi ve/veya hipotansiyon ve belirgin şekilde yükselmiş inflamatuvar belirteçler ile karakterize akut bir inflamatuvar yanıt ile ilişkili olabilir. Pandeminin başlangıç döneminde bildirilen raporlar, COVID-19 hastaları arasında %20'ye varan oranda hastaneye yatış gerektiren ciddi hastalık geliştirdiğini göstermiştir (40). Hastanede tedavi alanların ise yaklaşık dörtte biri yoğun bakım ünitesine ihtiyaç duyar (64,69). Kritik hastalığı olan ve yoğun bakım ünitesine kabul edilenlerde mekanik ventilasyon ihtiyacı %20-100 arasında değişmektedir (69,88,89). Bu geniş aralık muhtemelen uygulamadaki farklılıkları, entübasyon kriterlerini ve YBÜ tarafından hizmet verilen popülasyonları yansıtmaktadır (90).

COVID-19 hastaları arasında dikkat çeken, aşırı düşük oksijen saturasyonlarına rağmen minimal solunum sıkıntısı nedeniyle “mutlu hipoksik” olarak da adlandırılan “sessiz hipoksi” varlığıdır.

CARDS hastalarında toraks BT'sinde multilobüler buzlu cam alanları görülür (91). COVID-19 şüphesi olan hastalarda, diğer görüntüleme kaynakları hazır olmadığında akciğer tutulumunun değerlendirilmesi için akciğer ultrasonografisi tanımlanmıştır. Belgelenmiş COVID-19'lu hastalarda akciğer ultrason bulguları plevral hattın kalınlaşması ve kesilmesidir. Ayrık, çok odaklı veya birleşik görünen plevranın altında görünen B çizgileri; yamalı, şeritli ve nodüler konsolidasyonlar ve hava bronkogram işaretleri görülür. Ultrason, COVID-19 tanısı için nispeten duyarlı görünse de, bazı çalışmalar düşük özgüllük olarak bildirmiştir (92).

CARDS'daki laboratuvar bulguları, lökopeni veya lökositoz, lenfopeni ve yüksek D-Dimer, LDH ve ferritin seviyelerini içerir (64,87). Lenfopeni, yüksek D-Dimer ve yüksek IL-6 ve TNF- α gibi belirli laboratuvar parametreler kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (93, 94, 95). New York City'de COVID-19 ile hastaneye yatırılan 393 hastadan oluşan çalışmada, % 90'ında lenfosit sayısı <1500/microL; lökositoz (>10.000/microL) ve lökopeni (<4000/microL) yaklaşık %15 oranında rapor edilmiştir (70).

2.3.3. Covid-19 ARDS Tedavisi

ARDS'yi tanımak ve tedavi etmek, ilişkili yüksek mortaliteyi azaltmak için kritik öneme sahiptir. ARDS ile ilgili önceki çalışmalarda %50'den fazla bir ölüm oranı görülmektedir (96). ARDS'li hastaların küçük bir kısmı solunum yetmezliğinden ölmektedir. Daha yaygın olarak ise hastalar sepsis veya çoklu organ yetmezliği gibi ikincil komplikasyonlara yenik düşerler (97).

ARDS'li hastalarda sedatif ve nöromusküler blokaj ajanlarının akıllı kullanımı, hemodinamik yönetim, beslenme desteği, kan şekeri düzeylerinin kontrolü, derin ven trombozu (DVT) ve gastrointestinal kanama profilaksi dahil olmak üzere sistemik destek tedavisi gerekir (98).

Genel olarak yaklaşım oksijen veya solunum gereksinimine bağlıdır ve kompliyansı azalmış akciğer alanlarının boyutunu artırmak için, genellikle yüksek düzeylerde pozitif ekspirasyon sonu basıncı (Positive End Expiratory Pressure:

PEEP) oluşturan, iyileştirme (rekuitment) manevraları ve yüzüstü pozisyonu uygulanır. Yüzüstü pozisyonu; ARDS tedavisindeki gibi oksijenasyonu artırmak için kullanılan tedavi yaklaşımlardandır (99). Hastaların hipoksi derinliğine göre solunum desteği yöntemleri ile oksijen sağlanmalıdır.

CARDS'li hastalar için YBÜ kalış ve mekanik ventilasyon süresi, COVID-19 ile ilişkili olmayan ARDS hastalarına kıyasla uzar (100). COVID-19'lu 148 hastanın geriye dönük incelendiği bir çalışmada, mekanik ventilasyondan ayrılmasına kadar geçen ortalama süre 33 günken YBÜ kalış süresi 55 gün olarak belirtilmiştir (101). Bu nedenle mekanik ventilasyon desteği ile takip edilen hastalarda ventilatör ilişkili akciğer hasarı riskini en aza indirebilmek için tidal volüm 4-8 ml/ideal kg; plato basıncı <30 cmH₂O; sürücü basıncı (Plato Basıncı-PEEP) <15 cmH₂O; solunum sayısı 16-24/dk olacak şekilde ayarlar yapılmalıdır. Böylelikle volütravma, barotravma ve atelektoravma önlenmiş olur. Akciğer koruyucu ventilasyona rağmen dirençli hipoksemi görülen hastalarda ise ekstrakorporal yaşam desteği (ECMO) düşünülebilir (96).

2.4. COVID 19 TEDAVİ

SARS-CoV-2'ye karşı güçlü, spesifik tedaviler olmasına rağmen viral yaşam döngüsünü hedefleyen çok sayıda aday ilaç tedavisi araştırılmaktadır. Farmakolojik, antiviral ve/veya immün modüle edici ilaçlarla ilgili daha büyük randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler ile kesin olarak etkinlik göstermemekle beraber bazı farmakolojik tedavi yaklaşımları önerilmiştir (102).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı COVID-19 tedavi rehberinde önerilen tedavi seçenekleri belirtilmiştir (103). Hastaların semptom ve şiddetine göre evde takip veya hastaneye yatış endikasyonları belirtilmiştir (103).

Tedavi rehberine göre hipoksi veya viral pnömonisi olmayan semptomatik hastalar hafif kategoridedir ve hastaneye yatış yapılmadan izolasyon, ateş düşürücü, ağrı kesici gibi semptomatik tedavi önerilmektedir. Orta kategoride hastalarda ise ateş, öksürük, dispne, hızlı solunum gibi pnömoni bulguları vardır ancak periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) normaldir. Yüksek riskli hastalarda hastaneye yatış, yakın takip, izolasyon ve pnömoni tedavisi önerilmektedir.

Ağır kategoride yer alan hastalarda ateş, öksürük, dispne gibi pnömoni bulgularına ilaveten solunum sayısının (SS) dakikada 30'un üzerinde olması veya satürasyon düşüklüğü bulgularından en az biri bulunmaktadır. Ve hastanede yakın takip ve tedavi gerekir. Oksijen tedavisi ve oksijenizasyonu optimize eden pozisyonlama uygulanması önerilmektedir. Sekresyon artışı olan hastalarda havayolunun temizlenmesi, komplikasyonlar açısından yakın laboratuvar ve görüntüleme takibinin yapılması, intravenöz sıvı tedavisinin dikkatle verilmesi ve ağır pnömoni tedavisi önerilmektedir. Kritik hastalıkta ağır pnömoniye eşlik eden ARDS, sepsis ve septik şok gibi durumlar vardır ve tedavi protokolleri pnömoni yaklaşımlarına ilaveten bu durumların tedavisine yöneliktir. Ağır pnömoni vakalarında Sağlık Bakanlığı algoritmasında da oksijen ihtiyacı duyan hastalara 6 mg/gün deksametazon tedavisinin başlanması önerilmektedir. Tedaviye glukokortikoid eklenmesinin mortaliteyi azalttığını belirten çalışmalar bulunmaktadır (43).

Favipiravir influenza tedavisi için kullanılan guanin analogudur. RNA polimerazı inhibe eder. RNA virüslerinin neden olduğu hastalıkların tedavisinde kullanıldığı gibi, SARS-CoV-2'ye karşı da etkili olabileceği düşünülmüştür. Favipiravirle ilgili yapılmış bazı klinik araştırmalarda hastaların semptom sürelerini azaltabileceği bildirildiğinden, hasta değerlendirilerek hekiminin uygun görmesi halinde kullanılabileceği önerilmiştir (103). Tedavi rehberi 7 Mayıs 2021 tarihinde güncellendi. 24 Kasım 2021 itibari ile Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı COVID-19 tedavi rehberinde Favipiravir ve Molnupiravir'in kullanımı ile ilgili yeni düzenleme tedavi rehberine eklendi.

Remdesivir, RNA polimerazı inhibe etmede kullanılan bir nükleozid analogudur. Hastanede yatan hastalarda (12 yaş ve ≥ 40 kg) COVID-19 tedavisi için FDA onayı almıştır. Ağır COVID-19 hastalarında belirgin bir yararının olmadığı görülmüş, ancak bazı ülkelerde, karşılanmamış antiviral gereksinimi nedeniyle remdesivirin ağır COVID-19 hastalarında kullanımına devam edilmiştir (103).

COVID-19 enfeksiyonu hiperkoagülabileteye eğilimli olduğundan antikoagülanların kullanılmasını öneren çalışmalar yapılmıştır. DMAH (Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin) tedavisi alanlarda mortalite oranı anlamlı olarak düşük

saptanan çalışmalar mevcuttur (21). Enoksaparin dozu hastalığın şiddetine ve hastanın beden kitle indeksine (BKI) göre ayarlanır. D-Dimer'in normal değerinden 2 kattan fazla olması venöz tromboembolizm açısından yüksek risklidir ve >45 gün antikoagulan profilaksi önerilmiştir (43).

SARS-CoV-2 replikasyonunu azalttığını gösteren çalışmalar olduğundan antiviral yk azaltma ve antiagregan antiinflamatuvar etki amaçlı Dipiridamol hastalığın erken döneminde/inflamasyon döneminde kullanılabilir (43).

COVID-19 hastalarında 100 mg Asetilsalisilikasit (ASA) verilmesinin hastalığın akciğer hasarı etkisini azalttığını ileri süren kontrol grubu olmayan çalışmalar mevcut ancak bunların doğrulanması gerekmektedir (43).

D vitamini özellikle zarflı virüslere karşı gelişen immün yanıtta etkindir ve SARSCoV-2 de zarflı bir virüs olduğundan tedavide kullanılır. D vitamini seviyesinin COVID-19 enfeksiyonunun prognoz ve mortalitesi (43) ile uyumlu olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur (104).

Vitamin C; hücresel bağışıklık, endotelial fonksiyon, kollojen ve nörotransmitter sentezinde rol alır. Toksik özelliği az, suda çözünebilir, reaktif oksijen rnlerinin (ROS) zarar verici etkisinden koruyan güçlü bir antioksidandır (105). Ayrıca pek çok klinik çalışmada, bronşial epitelde ve solunum sekresyonlarında yüksek düzeyde C vitaminin bulunması influenza virüse karşı koruyucu antiviral etkinliği olduğu gösterilmiştir. C Vitamini, dış patojenlere karşı epitel bariyer bütünlüğünü iyileştirerek savunma oluşturur (106).

Verilere dayanarak özellikle solunum desteği ihtiyaı olan hastalarda glukokortikoid tedaviler sağkalımı arttırmak ve hastanede yatış süresini kısaltmak amacıyla rehberlere girmiştir. Solunum sıkıntısı nedeniyle oksijen tedavisi desteği ihtiyaı olan hastalarda 6mg/gün deksametazon veya 0.5-1 mg/kg prednisolon 10 gün kadar kullanılabilir (43). Ardışık lmlerde CRP, ferritin, D-Dimer değerlerinde artış ve/veya lenfosit, trombosit sayılarındaki düşmelerin dikkate alınması ve prokalsitonin değerlerinin normal bulunması gelişmekte olan MAS bulgularını yakalamak açısından önem taşımaktadır. COVID-19 ilişkili MAS tablosu gelişen hastalarda glukokortikoid tedavilere yeterli yanıt alınamadığında, antisitokin ilaçların kullanılabileceği belirtilmiştir (43). Bu nedenle organ hasarına neden olan aşırı

inflamatuvar yanıtı önlemeyi hedefleyen IL-6 antagonisti Tocilizumab ve IL-1 antagonisti Anakinra hastanın klinik şiddetine göre değişen dozlarda kullanılabilir (25,43,102). İtalya’da yapılan hiperinflamatuvar yanıt göstermiş olan hastalara anakinra standart ve yüksek doz olarak verilen retrospektif bir çalışmada, yüksek doz verilen hasta grubunda sağ kalım ve mekanik ventilatörden ayrı geçen gün sayısı daha fazla bulunmuştur (107).

İmmün (Konvalesan) plazma tedavisi, iyileşmiş kişinin plazmasından elde edilen virüse karşı antikorlar ile yapılan pasif bir bağışıklık tedavisidir (108). Semptomların başlamasından sonra geçen sürenin 7 günden az olacak şekilde erken başlanması etkinliği açısından önemlidir. 200-600 ml ünitelerden 1-2 doz uygulanması önerilir (103). Enfeksiyöz riskler, alerjik reaksiyonlar, transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) gibi kan ürünü transfüzyonu risklerini taşır.

Yüzüstü pozisyon vermenin ARDS’de en etkili yardımcı tedavilerden biri olup ve artmış sağ kalım ile ilişkili olduğu bilinmektedir. COVID-19 hastalarında HFNO ile birlikte yüzüstü pozisyonun hastanın oksijenizasyonuna olumlu etkileri olduğunu ifade etmişlerdir. Bu nedenle, orta ile şiddetli COVID-19 ilişkili ARDS olan hastaların erken yüzüstü pozisyonlandırılması önerilmektedir (86). DSÖ; COVID-19 klavuzunda 1-2 saat sol yan, 1-2 saat sağ yan ve hasta tolere edebiliyor ise 1-2 saat yüzüstü yatırılarak çevirme yöntemini önermiştir. Yüzüstü pozisyonda akciğerlerin dorsalde kalan kısımlarına kan akışının yönlendirilmesi nedeniyle uzun süreli ve düzenli olarak yapılması etkili olduğunu belirtmişlerdir (109).

SARS-CoV-2 etkenli COVID-19 pnömonisi ve akut hipoksemik solunum yetmezliğinin tedavisinin temeli oksijen desteğidir.

2.5. OKSİJEN TEDAVİSİ

Yaşam için temel bir molekül olan oksijen, 1774’te Joseph Priestley tarafından keşfedilmiştir. 20. yüzyılın başlarında John Scott Haldane tarafından ilk kez tedavi amaçlı kullanılmıştır (6). Deniz seviyesinde 760 mmHg atmosfer basıncında parsiyel oksijen basıncı yaklaşık 159 mmHg’dir. Burunda nemlendikten sonra basıncı 47 mmHg, trakeal havada yaklaşık 149 mmHg, alveolde ise gaz karışımı gerçekleştiği için CO₂ gazının da bulunması nedeniyle 104 mmHg, arteriyel kanda (PaO₂) 100 mmHg, dokuda ve venöz kanda ise 40 mmHg olur. Alveolo-

arteryel oksijen farkı 10-15 mmHg'yi geçmez. Hücresel fonksiyonların sürdürülebilmesi için mitokondride PaO_2 'nin 18 mmHg'den yüksek olması gerekir (6).

Hipoksi; kanda, hücrelerde ve dokularda oksijen eksikliğinden dolayı gelişen fonksiyon bozukluğunu ifade ederken hipoksemi ise arteryel kanın oksijenlenememesi olarak tanımlanır. Kandaki oksijenin %2'si çözülmüş halde, %98'i hemoglobine bağlı olarak bulunur. Oksijen satürasyonu (SpO_2) nabız oksimetresiyle ölçülür, hemoglobine bağlı olan oksijeni ifade eder (6,110). Kanda çözülmüş oksijen, arter kan gazında parsiyel oksijen basıncını (PaO_2) gösterir. Hipoksemi, arteryel kanda parsiyel oksijen basıncı (PaO_2)'nın ya da oksijen satürasyonunun düşük olmasını ifade ederken; doku hipoksisi ise dokuya ulaşan oksijen kullanımı ile ilgilidir.

Doku hipoksisi; kalp yetmezliği, anemi, septik şok, karbonmonoksit ve siyanür zehirlenmelerinde olduğu gibi hipoksemi olmaksızın da ortaya çıkabilir. Bu nedenle oksijenasyon, arter kan gazları (AKG) ile değerlendirilmelidir. PaO_2 40 mmHg'nın altına düştüğünde, periferik kemoreseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak hiperventilasyon, 30 mmHg'nın altına düştüğünde koma gelişir. Doku hipoksisi olasılığında ise SpO_2 ve PaO_2 değerlerine güvenilemez. Böyle durumlarda, pulmoner arter kanından ölçülen miks venöz oksijen basıncı (PvO_2) ve asit-baz dengesi ile klinik bulgular daha değerli bilgiler verir (6).

Oksijen tedavisi, hastaya oda havasında bulunan oksijen miktarından daha yüksek konsantrasyonda oksijen uygulanması olarak tanımlanabilir. Oksijen tedavisinin temel amacı hipokseminin önlenmesi ve hipoksinin düzeltilmesidir. Oksijen destek tedavisi için PaO_2 sınır değeri 60 mmHg olarak kabul edilir. Oksijen tedavisiyle PaO_2 'yi 60 mmHg ve SpO_2 'yi %90'ın üzerinde tutmak hedeflenir (6). Uygun bir oksijenasyon için; ventilasyonun, gaz değişiminin ve dolaşımın iyi olması gerekmektedir. Bunların herhangi birisinde aksama, yaklaşık dört dakika içerisinde doku hipoksisine neden olur. Altı dakikadan fazla süren ciddi hipoksi, kalp-solunum arrestinin yanı sıra, beyinde ve diğer organlarda geri dönüşümsüz hasara yol açar (110).

Solunum yetmezliğinde oksijen ilk tedavi seçeneğidir. Ancak hastanın ihtiyacı, solunum yetmezliğinin akut veya kronik olması, hastaya uygun sistemin seçilmesi gerekir. Bununla birlikte oksijenin riskleri ve yan etkileri olan bir ilaç olduğunun unutulmaması önemlidir. Oksijen tedavisinde karşılaşılan temel sorunlar; oksijen tedavisine bağlı hipoventilasyon, absorpsiyon atelettazileri, oksijen ilişkili doku hasarı ve oksijen toksisitesidir (6).

Oksijen tedavisine bağılı hipoventilasyon, kronik hiperkapnik hastalarda solunum dürtüsünün, hipoksinin düzeltilmesiyle baskılanmasıyla oluşur. Kronik hiperkapnik hastalarda PaO₂ değerini 65 mmHg üzerinde tutmayı sağlayacak FiO₂ değeri solunum depresyonu yapabilir. Bunun yanı sıra FiO₂ ne kadar yüksekse ve oksijen uygulama süresi ne kadar uzunsa pulmoner dokuların ya da yenidoğanda retinanın oksijene duyarlılığı artar ve oksijen toksisitesi meydana gelir (6).

Yüzde yüz konsantrasyonda oksijenin 14 saatten uzun süre solunması göğüs ağrısı, öksürük, dispne, başdönmesi, parestezi ve kas ağrıları ile kendini gösteren toksisiteye neden olur. Hastada pulmoner konjesyon, ödem, trekeobronşit, sekresyon artışı, vital kapasite ve fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma, akciğer kompliansında azalma ile seyreden ARDS benzeri bir klinik bir tablo gelişebilir (110).

Oksijen tedavisi endikasyonları akut ve uzun süreli olmak üzere iki alt başlıkta incelenebilir. Oksijen desteğı farklı sistemler aracılığıyla uygulanabilir. Sistem seçiminde hipokseminin derecesi, hastanın toleransı ve sebep olan hastalık gibi kriterler göz önünde bulundurulur (110).

Oksijen tedavisinin verilme şekli ile ilgili bugüne kadar birçok yöntem geliştirilmiştir. Oksijen tedavisinin ilk aşamasında düşük akımlı nazal kanül, basit yüz maskeleri ve rezervuarlı yüz maskeleri kullanılırken, ikinci basamakta HFNO, NIMV ve IMV gibi yöntemler kullanılır (6). Oksijen tedavisine yanıt vermeyen durumlarda, bilinç değişiklikleri gelişıyorsa, asidoz ve hemodinamik bozukluk görülüyorsa mekanik ventilasyon uygulanmalıdır. NIMV'ye yanıt alınamayan durumlarda IMV'ye geçilmelidir. Ancak akut solunum yetmezliği ile gelen hastalarda kontrendikasyonlar yoksa entübasyondan önce NIMV tercih edilebilir (6).

2.5.1. Düşük Akımla Oksijen Veren Sistemler

Düşük akımlı sistemlerden nazal kanül, basit yüz maskesi, rezervuarlı maskeler ve difüzör maskeler ile hastanın dakika ventilasyonunun bir kısmı saf oksijen olarak kalan kısım ise oda havasından tamamlanarak karşılanır (Şekil 7). Bu nedenle düşük akımlı sistemlerde sabit oksijen konsantrasyonun sağlanması mümkün değildir (110).

Standart nazal kanül oksijen tedavisi kolay uygulanabilse de yüksek akım ve pozitif basınç uygulayamaz (111). Daha yüksek akımlara çıkılsa da verilen oksijen FiO_2 'yi %45'ten fazla arttıramaz. Nazal kanüller 1-5 L/dk akım hızında oksijen verirken, FiO_2 0.24- 0.45 değerleri arasında seyrederek (Tablo 2). Bununla birlikte akımının 6 L/dk' nın üzerinde olması solunum yolları mukozasında kurumaya neden olabilir. Oksijenin kuru ve soğuk hava ile karıştırılarak uzun süreli hastaya verilmesi durumunda solunum yolları mukozası kurumakta ve daha ileri dönemde mukus membran bütünlüğü bozulmaktadır (112).

Tablo 2: Düşük akım oksijen sistemlerinde akışa göre FiO_2 değerleri

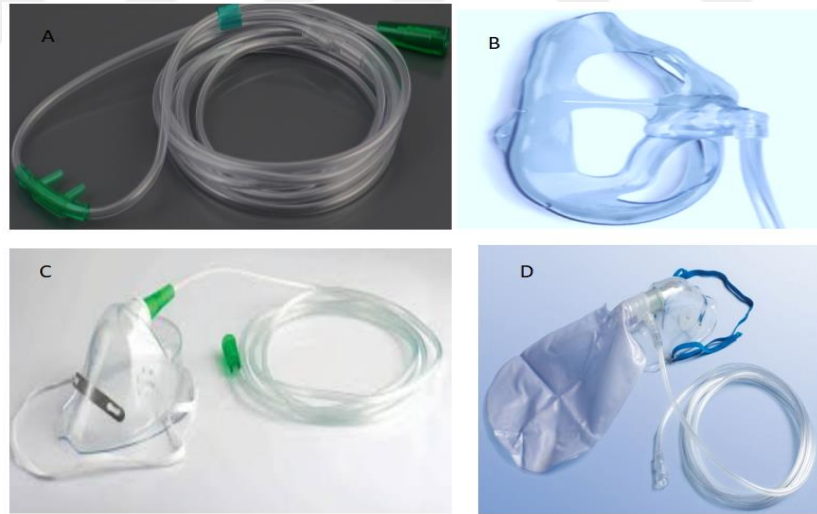
Düşük akım O ₂ sistemleri	
Nazal kanül (L/dak)	FiO_2
1	0.24
2	0.28
3	0.32
4	0.36
5	0.44
Basit O ₂ Maskesi	
5-6	0.40
6-7	0.50
7-8	0.60
Rezervuarlı Maske	
6	0.60
7	0.70
8	0.80
9	0.90
10	> 0.99
Non-Rebreathing Maske	
4-10	0.60 - 1.0

Basit yüz maskesi, ağız solunumu yapan hastalara daha uygundur. %50-60'a kadar oksijen konsantrasyonu sağlar. Nazal kanülden olduğu gibi solunan oksijenin bir kısmı oda havasından karşılandığı için FiO_2 sabit değildir ve dakika ventilasyonundaki değişikliklerden etkilenir. Oksijen tedavisi sırasında basit yüz maskeleri kullanırken, maske içerisinde karbondioksit birikiminin önlenmesi için

akım hızı en az 4-6 L/dk olacak şekilde ayarlanmalıdır. Verilebilecek en yüksek FiO₂ oranı %60' dır (Tablo 3) (6).

Yüz maskesine bir rezervuar (600-1000 mL) eklenerek elde edilen rezervuarlı maskeler ile FiO₂ düzeyleri %60'ın üzerine arttırılabilir (Tablo 3). Rezervuarda yeterli distansiyonun sağlanabilmesi ve karbondioksitin maskeden atılımı için en az 5-8 L/dk'lık akım hızı ile oksijen uygulanmalıdır. Hastanın ekspirasyon havasının bir kısmını tekrar solumasına izin verir, bu maske ile %80-85 konsantrasyonunda oksijen sağlanabilirken, oda havasının solunmasını engelleyen ve sadece rezervuardan solunuma izin veren geri solumasız maske doğru uygulanır ve sıkı bir şekilde yerleştirilirse %100'e ulaşabilen FiO₂ değerleri sağlanabilir (Tablo 3).

Difüzör maske, düşük akımla oksijen veren sistemler içinde yer alır. Akım hızı 1-15 L/dk arasında ayarlanabilirken %24-90 arasında oksijen verebilen bir sistemdir. Üzerinde bulunan açıklıklar sayesinde düşük akım hızlarında bile karbondioksitin geri solunmasının önlenmesi önemlidir. Akım hızı 15 L/dk üzerine çıkarılsa bile PEEP oluşturmaması diğer özelliklerinden biridir.



Şekil 7: A) Nazal kanül, B) Difüzör maske, C) Basit yüz maskesi, D) Rezervuarlı O₂ maskesi

2.5.2. Yüksek Akımla Oksijen Veren Sistemler

Yüksek akımlı sistemler; hastanın solunum sayısı ve inspiratuar akım hızından etkilenmemesi nedeniyle sabit FiO₂ sağlayan sistemlerdir. Hastanın anatomik ölü boşluk hacmini aşan oksijen sağlarlar. "Yüksek akım" terimini

tanımlayan minimum akış hızının evrensel olarak kabul edilmiş bir tanımı yoktur. Düşük akımlı sistemler ile solunum desteği sağlanamayan hastalar başlıca endikasyonlarıdır.

Ventüri maskesi ve NIMV yöntemlerinden CPAP, HFNO yüksek akımlı oksijen sistemleri arasındadır.

Ventüri maske, yüksek akımla çalışmalarından dolayı %24-50 oranında sabit FiO₂ sağlayabilmektedir Basit maske ve oksijen geçişine izin veren adaptörlerden oluşmaktadır (Şekil 8). Adaptörler, hastanın verdiği soluğun bir kısmının dışarı çıkmasını sağlarken diğer kısmının tüpten gelen oksijenle karışarak hastaya geri verilmesini sağlar. Böylece sürekli ve aynı yoğunlukta oksijen uygulanmış olur. Ancak en fazla FiO₂ genelde %50 olarak kabul edilir ve daha yüksek FiO₂ ihtiyacı olan hastalar için uygun değildir.



Şekil 8: Ventüri maskesi

2.5.3. Yüksek Akışlı Nazal Kanül Oksijen Tedavisi

Non-invaziv yöntemlerden bir tanesi olan HFNO son zamanlarda yoğun bakım üniteleri, acil ve servis hastalarında olmak üzere dünyada ve ülkemizde kullanımı giderek artmış bir yöntemdir. Özellikle kritik hastalarda kullanım yaygınlığı artmıştır. Hastaya geniş çaplı nazal kanül aracılığı ile ısıtılmış, nemlendirilmiş hava uygulama imkânı sağlanır.

HFNO ile ilgili artan çalışmalarla “yüksek akım” terimi yenidoğanlarda akım hızı ≥ 2 L/dk olarak tanımlanabilirken, daha büyük çocuklar için $\geq 4-6$ L/dk akış hızı yaygın olarak kabul edilmektedir. 24 ay ve daha küçük çocuklarda akım hızı 10 L/dk,

24 aydan daha büyük çocuklarda ise 50 L/dk'ya dek arttırılabilmektedir. HFNO tedavisinde, yetişkin hasta için akım hızı 20 L/dk hızında başlatılarak kademeli olarak arttırılmalıdır. Solunum yetmezliğindeki hastada HFNO ile solunum sayısında azalma olmaz ise akım hızı 5-10 L/dk arttırılmalı ve hastanın rahat edeceği akım hızı ayarlanmalıdır. Hasta verilen akım hızını tolere edemiyorsa akım hızı azaltılmalıdır. Uzun süre kullanılabilen bu sistemde akım hızı 20 L/dk'nın altına düşürüldüğünde ve hastanın ihtiyacı olan FiO₂ %50'nin altında ise hasta HFNO'dan ayrılabilir.

Yüksek akışlı nazal kanülün geleneksel oksijen verme yöntemlerine göre birçok avantajı vardır. Literatürdeki HFNO ile ilgili çalışma sayısı arttıkça sağladığı yararlı etkilerin arttığı düşünülmektedir. Bunlar kısaca; inspiratuar direnci azaltması, nazofarengeal anatomik ölü boşluktaki hava sirkülasyonunun artırılması, havanın uygun koşullarda ısıtılıp nemlendirilerek gereken metabolik çabanın azaltılması, hava yolu iletkenliğini ve mukosilyer klirensi artırması ve PEEP etkisi ile sabit FiO₂ sağlayabilmesi olarak sıralanabilir. Literatürde HFNO, konvansiyonel oksijen tedavisi ve NIMV'yi karşılaştırıp HFNO'nun prognoz açısından daha etkin olduğunu belirten çalışmalar vardır (113).

İnsanda burun delikleri ve nazal kavite hava yolunun en yüksek direnç noktalarıdır. Nazal kanülün doğru yerleştirilmesiyle verilen yüksek akımlı hava karışımı hastanın inspiryumdaki en büyük direnç noktasını atlar ve hastanın solunum iş yükünü azaltır. HFNO tedavisinin sağladığı solunum sayısında azalma düşük akımla oksijen veren sistemlere göre daha belirgindir (112).

Yüksek akım hızları ekspiratuar akıma karşı direnç oluşturur ve nazofarinkste pozitif bir basınç meydana gelir. HFNO'nun oluşturduğu PEEP etkisi ile PaCO₂ miktarında da düşme sağlanabilmektedir. Oluşan pozitif hava yolu basıncı akciğerde ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu azaltıp oksijenizasyonu da artırmaktadır. Aynı zamanda yeterli fonksiyonel rezidüel kapasite oluşturulup atelektazi gelişimi önlediği gibi var olan atelektazinin açılmasında da olumlu etki göstermektedir. Bu nedenle HFNO; hiperkapnik solunum yetmezliğinde NIMV'yi tolere edemeyen hastalarda ve hipoksemik solunum yetmezliğinde PEEP etkisi ile oksijenizasyonu düzeltebilmek için kullanılabilir. Ayrıca entübasyon öncesi oksijenizasyon, uyku apnesi ve akut kalp yetmezliğinde de kullanılabilir. Bu etki nedeniyle düşük PEEP

ihtiyacı olan hastalarda NIMV'ye alternatif olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (6). HFNO tedavisinde hasta tarafından iyi tolere edilen ve PEEP etkisi yaratan akım hızı en az 35 L/dk olmalıdır.

HFNO uygulamasıyla nazofarinks hızla taze hava ile doldurularak hava sirkülasyonu etkin bir şekilde sağlanmış olur (Şekil 9). HFNO'nun hava sirkülasyonunu artırmasıyla nazofaringeal anatomik ölü boşluğun taze hava rezervuarı olarak kullanılır. Ayrıca anatomik ölü boşlukta biriken karbondioksitin hızlı süpürülmesine neden olur ve böylece karbondioksit atılımı artar (6,114).



Şekil 9: HFNO' nun hava sirkülasyonunu artırmasındaki etkisi

Bir HFNO sisteminin bileşenleri basınçlı oksijen ve hava kaynağı sağlayan bir hava karıştırıcı ve akım ölçer; ısıtıcı ve nemlendiriciye bağlanmış steril su haznesi; ısıtılmış ve nemlendirilmiş oksijen-hava karışımının iletimini ve yalıtımını sağlayan ara devre ve hastaya uygun boyutta ve yapıdaki nazal kanülden oluşan ekipmanlardır (115) (Şekil 10).

Tablo 3: HFNO endikasyonları ve kontraendikasyonları

HFNO ENDİKASYONLARI		
1) Hipoksik solunum yetmezliği ve nedenler	a) Akut respiratuar distres sendromu (ARDS)	
	b) İnterstisyel akciğer hastalıkları	
	c) Bronşiyolit	
	d) Ağır seyreden pnömoniler	
	e) Atelektazi	
	f) Aspirasyon	
	g) Emboli	
	h) Sepsis	
	I)Kardiyojenik pulmoner ödem	
2) Hiperkapnik solunum yetmezliği ve nedenler	a) Solunum merkezini etkileyen	• İlaçlar (opiyatlar, barbitüratlar, anestezi ajanları) • Santral alveoler hipoventilasyon sendromu
	b) Üst motor nöronu etkileyen	• Servikal spinal kord travması, tümörler • Demiyelinizan hastalıklar
	c)Alt motor nöron hastalıkları	• Guillain-Barre sendromu
	d)Nöromusküler birleşimi etkileyen	• Botulizm, multiple skleroz, miyastenia gravis, • Nöromusküler blokaj yapan ilaçlar, organofosfat zehirlenmesi • Tetanoz
	e) Göğüs duvarı ve plevrayı etkileyen	• Musküler distrofi • Plevral efüzyon
	f) Artmış hava yolu rezistansı	• Larengeal obstrüksiyon (krup, vokal kord paralizi vb.) • Alt solunum yolu obstrüksiyonu (astım vb.)
	3) İnvaziv işlemler sırasında oksijen desteği sağlamak	Entübasyon, transözefagial EKO, üst GİS endoskopisi, bronkoskopi vb.)
	4) Ekstübasyon sonrası adaptasyonu artırmak	
HFNO KONTRENDİKASYONLARI		
1) Aktif burun kanamasının varlığı		
2) Kafa tabanı kırığı olan hastalar		
3) Yakın zamanda üst havayolu cerrahisi geçirmiş olmak		
4) Hava akışını kesen nazal obstrüksiyon (Nazal fraktür, aşırı sekresyon, tümör vb.)		
5) Pnömotoraks		

HFNO’da uygun basınç için değişken miktarda akım hızı oluşturulmaktadır. Ancak bunun için herhangi bir valf bulunmadığından verilen sabit akım hızı ile değişen derecelerde PEEP oluşturulmaktadır (6). Artan akım hızı ile orantılı olarak basınç miktarı da artabilmekte ve bu basınca bağlı pnömotoraks gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Hasta dikkatli bir şekilde yakın takip edilmeli ve ani klinik değişimlerde hava kaçağı sendromları unutulmamalıdır. Buna ek olarak nazofarengeal basıncın etkisine bağlı olarak verilen havanın yutulmasıyla karın distansiyonu oluşabilmektedir. Bu durumda abdominal patolojisi bulunan hastalarda

dikkat edilmelidir. Ayrıca hasta uyumu ve tedavi süresi ile ilişkili olarak nazal mukozada ülserasyon ve kanama gerçekleşebilir. Uygun kanülün seçimi ve kontaminasyon açısından temizlik diğer dikkat edilmesi gereken hususlardandır.

DSÖ; COVID-19 klavuzunda konvansiyonel O2 tedavisi yerine HFNO önermişlerdir. Mortalite ve yoğun bakımda kalış süreleri ile ilgili kanıtlar yetersiz olmasına rağmen entübasyon ihtiyacını azalttığını belirtmişlerdir (116).

2.6. COVID 19 PNÖMONİSİNDE OKSİJEN TEDAVİSİ

2019 yılında başlayan ve tüm dünyaya hızla yayılan COVID-19 salgınının viral pnömoni ve akut hipoksemik solunum yetmezliğine (AHRF) neden olduğu gözlemlenmiştir. Bununla birlikte COVID-19 kaynaklı majör morbidite ve mortalite nedeni ise, büyük ölçüde akut solunum sıkıntısı sendromuna dönüşen akut viral pnömonidir. COVID-19'lu hastaların yaklaşık %15'i orta ile şiddetli hastalık geliştirir ve oksijen desteğine ihtiyaç duyar; %5'i ise bir yoğun bakım ihtiyacı olabilir (117).

COVID-19 hastalarında arteriyel hipoksemi, doku hipoksisi hipotansiyon, metabolik asidoz ve solunum sıkıntısı durumlarında akut oksijen tedavisi endikasyonu vardır. Shen ve ark. çalışmasında; oksijen tedavisinin, virüs replikasyonunu bozabileceği, antiviral bağışıklık yanıtını iyileştirebileceği, ACE-2 ekspresyonunu azaltabileceği, COVID-19'un ilerlemesini geciktirebileceğini bildirmiştir (118).

Hipoksinin etkileri klinik göstergeleri taşikardi, takipne, konfüzyon ve bilinç kaybı olarak görülür. COVID-19 tanılı hastalar hipoksik olmalarına rağmen hipoksinin bu klinik belirtileri yoktur ve sessiz ilerler. COVID-19 hastalarında nefes darlığı olmaksızın yaşamla uyumsuz SpO2 seviyeleri ve dirençli bir hipoksi mevcuttur. Dirençli hipoksinin nedeni olarak; koronavirüsün oksijene duyarlı reseptörler üzerinde kendine özgü bir etkiyle solunum merkezlerinin hipoksiye yanıtını azaltması olduğu düşünülmektedir. İleri yaşın ve ek hastalık varlığının da solunum kontrolü üzerinde etkileri vardır (119). Normalde solunum merkezi PaCO2 artışıyla dakika ventilasyon sayısını artırır. 65 yaşından büyük kişilerde hipoksiye ventilatuar yanıt %50 azalır. COVID-19 hastaları ise, çoğunlukla yüksek yaş ortalaması ve ek hastalığı varlığı gibi solunum kontrol sisteminin hipoksiye yanıtını azaltan özelliklere sahip hasta popülasyonudur (120).

COVID-19'a bağlı hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalar için, başlangıç stratejisi olarak düşük akımlı bir sistem tercih edilir. Daha yüksek oksijen akışları (10 -15 L/dk'ya kadar), düşük akışlı bir sistem (basit yüz maskesi, venturi yüz maskesi veya rezervuarlı maske) yoluyla uygulanabilse de daha yüksek oksijen fraksiyonları gerekli olduğunda hastanın kliniğine ve hemodinamik stabilitesine göre yüksek akışlı bir sistem ile oksijen vermeye geçilir.

COVID-19 hastalarında SpO₂ %92–96 olarak hedeflenir. Hastanın daha yüksek oksijen konsantrasyonuna ihtiyaç duyması halinde, geri solumayan rezervuar maskesi tercih edilir. Konvansiyonel oksijen tedavisine yanıt vermeyen (SpO₂ <%92 veya solunum sayısı> 30/dk) hastalarda HFNO, NIMV veya IMV uygulanabilir.

COVID-19'lu kritik hastalarda, entübasyon zamanı zorlayıcı karar olmuştur. Pandeminin başlarında, bazı klinisyenler, 6 L/dk'nın üzerinde artan oksijen ihtiyaı olan veya solunum içi artan hastalarda "erken" entübasyonu savundu (121). Ve gecikmiş entübasyon artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Aerosolizasyon riski nedeniyle sağlık personelini korumak için NIMV'den kaçınmak da yine ilk nerilerdendi. Pandemi ilerledikçe entübe hastalar arasında yüksek ölüm oranlarına dikkat çekilmesi üzerine, erken entübasyon önerilerine karşı başlangıç olarak NIMV'nin kullanılmasına dair görüşler ortaya ıktı. Daha sonra literatüre NIMV ve HFNO kullanılan COVID-19 hastaları için entübasyon ve mortalite oranının azaldığına dair raporlar eklenmiştir (116). Pandemi ilerledikçe entübasyon için belirlenmiş bir kriter belirsizliğini korumakla beraber solunum desteği algoritma ihtiyaı doğmuştur. Bazı alışmalar entübasyondan önce NIMV veya HFNO'yı savunarak, mekanik ventilatör ihtiyaını ortadan kaldırmak için aşamalı bir yaklaşım kullanmayı önerdi. Gereksiz endotrakeal entübasyondan kaçınmak, akut hipoksemik solunum yetmezliği olan hastaların tedavisinde ana hedef olarak grlmştir. COVID-19 nedeniyle akut hipoksemik solunum yetmezliği olan ve düşük akışlı oksijenin sağlayabileceğinden daha yüksek oksijen ihtiyaı olan hastalarda, doğrudan entübasyona geçmek yerine HFNO/NIMV gibi invaziv olmayan yöntemlerin kullanılması önerilmektedir. Gelişen kanıtlara dayanarak COVID-19 hastalarında hipoksemi için bazı hastalarda MV'den kaçınmak amacıyla HFNO, NIMV ve yüzüstü pozisyonunun erken kullanımını teşvik eden solunum protokolü hayata geçirildi (118, 119, 120).

HFNO ve NIMV'nin kullanımı, COVID-19'lu kritik hastalarda yaygınlaşmaya başlamıştır. Bir retrospektif çalışma, HFNO ile mekanik ventilasyon oranlarının azaldığını bildirirken (110, 122, 123, 124), COVID-19 için non-invaziv yöntemleri içeren başka bir çalışma, HFNO ile tedavi edilen hastalar için entübasyon oranında ve mortalite açısından hiçbir farklılık bildirmedi (107). Genel olarak, bu yöntemler oksijenasyonu ve/veya dispneyi iyileştirirken, bunlardan herhangi birinin entübasyona ilerlemeyi önlemede başarılı olduğunu tutarlı bir şekilde gösteren veriler halen yeterli değildir. Özellikle COVID-19 hastalarında HFNO ve NIMV kullanımı ile ilişkili sonuçlar sınırlıdır, öyle ki her iki yöntemin de entübasyon ve mortalite oranları üzerindeki etkisi belirsizdir (107).

HFNO veya NIMV gibi yöntemleri başlatma kararı ve uygulama süresi hastaya yönelik risklere göre değerlendirilmelidir. Daha erken başlanırsa HFNO'nin daha faydalı olup olmayacağı açık değildir. 5L/dk dan yüksek oksijen verilmesine rağmen $SpO_2 < 94$ ise veya $PaO_2/FiO_2 < 300$ ya da $SpO_2 < 93$ değerinde ise erken başlangıç olarak uygulanabilir. Geç başlangıç ise $SpO_2 < 92$, $O_2 > 15$ L/dk ve/veya $PaO_2/FiO_2 < 150$ durumundaki hastalar içindir.

Sonuç olarak bu yöntemlerin uygulanma süresi için belirlenmiş bir süre yoktur. Klinik uygulamalara göre, bazı hastalar hızlı bir şekilde kötüleşirken (saatler ile birkaç gün), diğerleri ise bu modalitelerden birini veya her ikisini uzun süreler boyunca (7-10 gün) tolere eder.

HFNO'nun mekanik ventilasyondan kaçınmaya yardımcı olabileceğine dair bazı kanıtlar olsa da akut solunum sıkıntısı olan bazı kritik hastalarda, gecikmiş entübasyon daha kötü klinik sonuç ile ilişkili olduğundan, HFNO tedavi başarısızlığını öngörmek önemlidir. Etkin ve güvenli ventilasyonu sağlamak için hastaları klinik olarak değerlendirilerek arteriyel kan gazı (AKG) takibi yapılmalıdır. Bu amaçla non-invaziv yöntemlerinin başarı/başarısızlığını öngörmek için HACOR Skoru, ROX İndeksi gibi klinik ve laboratuvar değerlere dayanan çeşitli parametreler tanımlanmıştır.

HACOR skoru, NIMV başarısızlığının tahmini için kullanılan kalp hızı (atım/dakika), asidoz (pH), bilinç (GKS), oksijenasyon ve solunum hızı

parametrelerini içeren bir puanlama sistemidir ve hasta başında kolay bir şekilde hesaplanabilir (Tablo 4) (125).

Tablo 4: HACOR skoru (126)

Variable	Value	Score
HR	≤ 120	0
	≥ 121	1
pH	≥ 7.35	0
	7.30-7.34	2
	7.25-7.29	3
	< 7.25	4
Glasgow	15	0
	13-14	2
	11-12	5
	≤ 10	10
PaO ₂ /FiO ₂	>201	0
	176-200	2
	151-175	3
	126-150	4
	101-125	5
	≤ 100	6
RR	≤ 30	0
	31-35	1
	36-40	2
	41-45	3
	≥ 46	4

Akut hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda HFNO başarısızlığını tahmin etmek için hasta başında HACOR skorlama sisteminin değişkenlerini kullanıldığına yönelik literatürde çalışmalar mevcuttur. Yüksek HACOR skoru artan NIMV başarısızlığı ile ilişkilendirilmiştir (127).

ROX indeksi; nabız oksimetresi oksijen satürasyonu (SpO₂), inspire edilen oksijen fraksiyonunun (FiO₂) ve solunum sayısı (SS) parametlerine dayanan bir orandır (ROX indeksi: SpO₂/FiO₂ /SS) (128). ROX indeksi, HFNO başarısızlık riskini tahmin etmek için Roca ve arkadaşları tarafından önerilmiştir (128). Literatürdeki çalışmalara bakıldığında ROX indeksinin HFNO alan hastalarda oksijenasyon durumunun izlenmesinde ve HFNO tedavisinin yanıtının tahmin edilmesinde faydalı olduğu görülmektedir (129, 130, 131). Ancak bu göstergelerin COVID-19 hastalarında hala geçerli olup olmadığı bilinmemektedir. HFNO tedavi başarısının tahmini için literatürde ROX indeks değerinin prognozla ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur (132). Sağlık Bakanlığı'nın güncellenen son tedavi klavuzunda HFNO 50-60 L/dk akım hızı altında FiO₂'nin %60'ın altına indirilememesi, PaO₂/FiO₂ < 150 olması ve yukarıda belirtilen solunum yetmezliği bulgularının olması yanında 12 saat sonra bakılan ROX indeksinin < 3.85 olması başarısızlığı öngören parametre olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (103).

HFNO /NIMV uygulamasına rağmen hasta kliniğinde düzelme olmadığında; hiperkapni gelişimi ve/veya hemodinamik bozukluk, çoklu organ yetmezliği gibi durumlar söz konusu olduğunda düşük tidal hacimli ventilasyon ile entübasyon gerekir. Ayrıca düşük tidal hacimli ventilasyon ve yüzüstü pozisyonlandırılma başarısız olan hastalar için ECMO dikkate alınması gereken hususlardır (133).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma KSBÜ Etik kurulundan 30.04.2021 tarihinde onay alındıktan sonra; T.C. Sağlık Bakanlığı Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 01.10.2020-01.03.2021 tarihleri arasında COVID-19 pnömonisi ile pandemi yoğun bakımlarına yatırılan ve HFNO tedavisi alan hastalarda yapıldı.

3.1. ÇALIŞMA ŞEKLİ

Çalışmamıza dahil edilen 23 hastada HFNO akış hızı başlangıç olarak 60 L/dk'ya ayarlandı. Periferik oksijen satürasyonunu %92'nin üzerinde tutacak şekilde uygulanan HFNO akış hızı arttırıldı. Solunan gazın sıcaklığı ise hasta konforuna göre ayarlandı. HFNO kullanımı sırasında aerosollerin yayılmasını azaltmak için hastalara cerrahi maske takıldı.

Çalışmamızdaki hastaların demografik verileri hastanenin tıbbi kayıt sistemi ve hasta dosyaları incelenerek kaydedildi. HFNO tedavisi başlanan hastalarda $SpO_2 > 92$ ve hemodinamik parametreleri stabil seyreden hastalar servise devir edildiyse HFNO başarı grubuna dahil edildi.

Hastaların, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II skorları, yoğun bakım kalış süresi, servis devir/exitus olma durumu, HFNO'nun uygulandığı süre ve akım değeri (L/dk) kaydedildi. HFNO başlangıcından itibaren hastaların solunum sayısı, periferik oksijen saturasyonu, kalp tepe atımı, sistolik/diyastolik kan basıncı (SKB/DKB), SpO_2 , bilinç durumu gibi hemodinamik parametreleri; klinik değişiklikleri, arter kan gazı, WBC, lenfosit, nötrofil yüzdesi, D-Dimer, CRP, prokalsitonin gibi laboratuvar değerleri, HACOR skoru günlük kaydedildi. Hastanın immünmodulator ve pulsesteroid gibi tedavi yaklaşımlarını alıp almadığı da takip formunda yer aldı. Hastaların ROX indeksi, PaO_2/FiO_2 oranı gibi solunum parametreleri de hastanın kabul gününden HFNO'dan ayrıldığı ana kadar günlük hesaplandı.

HFNO tedavisi başlanan hastalarda SpO_2 %92 üzerinde, hemodinamik parametreler stabil ise hastalar servise devir edildi ve HFNO başarı grubuna dahil edildi. HFNO tedavisinden NIMV ve/veya IMV'ye geçen hastalar ve geçme günleri

kaydedildi. Hastaların NIMV ve/veya IMV ‘ye geçmesi başarısız HFNO tedavisi olarak değerlendirildi.

3.1.1. Dahil Edilme Kriterleri

Bu çalışmaya yoğun bakımda takip edilen COVID-19 PCR sonucu pozitif/Toraks BT uyumlu, 18 yaş üstü, rezervuarlı oksijen desteği ile periferik oksijen saturasyonu $SpO_2 < 92\%$, solunum hızı dakikada ≥ 30 ve $PaO_2/FiO_2 < 300$ olan solunum yetmezliği ile yatışı yapılan hastalar dahil edildi.

3.1.2. Dışlama Kriterleri

Bu çalışmada 18 yaş altı, pandemi servis hastaları, acil entübasyon endikasyonu ve hemodinamik parametreleri stabil olmayan COVID-19 tanılı hastalar dışlanmıştır.

3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde, kategorik değişkenler için ise hasta sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile kontrol edilmiş, normal dağılıma uygun olmayan 2 gruplu değişkenler non-parametrik test yöntemlerinden “Mann Whitney U Testi” ile; ikiden çok tekrarlı ölçümün zamanla değişimi ise “Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizi” ile değerlendirilmiştir. Sferisite varsayımının sağlanamadığı durumlarda Greenhouse-Geisser düzeltmesi kullanılmıştır. Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student’s t-testiyle test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testiyle incelendi. Kategorik verilerin analizlerinde Fisher’in kesin sonuçlu olasılık veya Fisher Freeman Halton testi kullanıldı. İzlem zamanları arasında ROX ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim olup olmadığı Wilks’in Lambda testi kullanılarak tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile incelenirken PaO_2/FiO_2 oranı, sPO_2/FiO_2 oranı, D-Dimer düzeyleri ve HACOR skorlarında zamana göre istatistiksel olarak anlamlı değişimin olup olmadığı Friedman testiyle araştırıldı. Wilks’in Lambda veya Friedman test istatistiği sonuçlarının önemli bulunduğu durumlarda Bonferroni

düzeltilmeli çoklu karşılaştırma veya Dunn-Bonferroni testi kullanılarak farka neden olan izlem zamanları tespit edildi. HFNO kullanım süresi ile HACOR skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı ise Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testiyle değerlendirildi. Aksi belirtilmedikçe $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için mevcut çalışmada Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.



4. BULGULAR

Bu çalışmaya HFNO tedavisi alan COVID-19 pnömonisi ile yoğun bakıma yatırılan 23 hasta dahil edildi. Hastaların demografik verileri Tablo 5’te gösterilmiştir. 23 hastanın 15’i (%65,2) erkek, 8’i (%34,8) kadın olarak tespit edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 66.30 ± 12.92 (min:27, max: 83) yıl olarak saptanmıştır.

Tablo 5: Demografik verilerin incelenmesi

	Ort±SD	n (%)
Kadın	66.63 ±17.12	8 (65.2)
Erkek	68.00 ± 10.76	15(34.8)
Yaş (yıl)	66.30±12.92	23(100)
Ort±SD: Ortalama±Standartsapma, n: Hasta sayısı		

Tablo 6’de çalışmaya dahil edilen hastaların ek hastalık verileri gösterilmiştir. Çalışmamızda hastaların %69.6’sında ek hastalık varlığı mevcut olup bu hastalıklar en çok sırasıyla hipertansiyon, Diabetes Mellitus olarak saptanmıştır.

Tablo 6: Hastaların ek hastalık verilerinin incelenmesi

		%
Ek Hastalık	Yok (n=7)	30.4
	Var (n=16)	69.6
DM	Yok (n=15)	65.2
	Var (n=8)	34.8
HT	Yok (n=10)	43.5
	Var (n=13)	56.5
KOA	Yok (n=17)	73.9
	Var (n=6)	26.1
KAH	Yok (n=19)	82.6
	Var (n=4)	17.4
KY	Yok (n=20)	87.0
	Var (n=3)	13.0
KBY	Yok (n=22)	95.7
	Var (n=1)	4.3
SVH	Yok (n=20)	87.0
	Var (n=3)	13.0
Obezite	Yok (n=22)	95.7
	Var (n=1)	4.3
Diğer	Yok (n=17)	73.9
	Var (n=6)	26.1
n: Hasta sayısı		
HT : Hipertansiyon, DM : Diabetes Mellitus, KOH:Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KAH : Koroner Arter Hastalığı, KY : Kalp Yetmezliği, KBY:Kronik böbrek yetmezliği, SVH:Serebrovasküler hastalık, Diğer; AF : Atrial Fibrilasyon, akciğer kanseri, hipotiroidi, renal transplantasyon, parkinson, anemi, çölyak hastalığı		

Tablo 7’de servise devir olan ve exitus olan hasta grupları arasında demografik ve klinik özellikleri yönünden yapılan karşılaştırmalar özetlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 23 hastanın 7’si servise devir olurken %69.6’sı (16 hasta) exitus olmuştur. Exitus olan 16 hastadan 11 ‘i (%68.7) erkek iken 5 ‘i (%31.3) kadın olarak tespit edilmiştir. Exitus olanların yaş ortalaması (70.6 ± 9.0), servise devir edilenlerden (56.4 ± 15.70) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.012$). Ek hastalık varlığı incelendiğinde exitus olan 16 hastanın 12 ‘sinde (%75) ek hastalık tespit edilmiş, en yüksek ölüm oranına sahip ek hastalık ise hipertansiyon (%62,5) olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.026$, $p=0.048$) (Tablo 7).

Servise devir edilen hastalara göre exitus olan hastalarda APACHE II skorları istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek idi ($p=0.012$; $p=0.026$ ve $p=0.005$). Entübe olmayanların veya servise devir edilen hastaların Apache II skorları ise 14.71 ± 6.23 olup anlamlı olarak daha düşük bulundu. Entübe olan hastalar ile olmayanların ortalama Apache II skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.005$) (Tablo 7).

Exitus olan ve servise devir edilen hastalardan oluşan gruplar arasında uygulanan ventilasyon desteği yöntemi dağılımı yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark olup servise devir edilen hastaların hiçbirinde IMV kullanılmazken exitus olanların tamamında HFNO’nun yanında IMV’nin de kullanıldığı görülmüştür ($p<0.001$) (Tablo 7).

Exitus olan hastalarda servise devir edilen hastalara göre geliş WBC ve D-Dimer değerleri karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.032$, 0.002). Gruplar arasında incelenen diğer tüm özellikler yönünden ise istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7: Servise devir olan ve exitus olan gruplara göre olguların karşılaştırılması

	Exitus (n=16, %69,6)	Servise Devir (n=7, %30,4)	p-değeri
Yaş (yıl)	70.6±9.0	56.4±15.7	0,012†
Cinsiyet			0,657‡
Erkek	11 (%68.7)	4 (%57.1)	
Kadın	5 (%31.3)	3 (%42.9)	
EkHastalık	12 (%75.0)	4 (%57.1)	0,026‡
DM	5 (%31.3)	3 (%42.9)	0,657‡
HT	10 (%62.5)	3 (%42.9)	0,048‡
KAH	3 (%18.8)	1 (%14.3)	>0,999‡
KY	2 (%12.5)	1 (%14.3)	>0,999‡
KOAH	5 (%31.3)	1 (%14.3)	0,621‡
Diğer	5 (%31.3)	1 (%14.3)	0,621‡
Ventilasyon Desteği			<0,001¶
HFNO+NIMV*	0 (%0.0)	7 (%100.0)	
HFNO+IMV**	4 (%25.0)	0 (%0.0)	
HFNO+NIMV+IMV***	12 (%75.0)	0 (%0.0)	
Geliş WBC	13.95±5.89	11.51±7.05	0,032†
Geliş D-DİMER	1923.93±1639.7	1047.29±719	0,002¥
Geliş PaO2/FiO2 Oranı	86.50 (84.41-103.85)	95.56 (88.00-97.78)	0,308¥
APACHE II Skoru	21.875 (19.00-23.75)	14.71 (12.00-16.00)	0,005¥

n: Hasta sayısı† Student's t testi, ‡ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, ¶ Fisher Freeman Halton testi, ¥ Mann Whitney U testi, * HFNO'dan NIMV'ye geçen hastalar, ** HFNO'dan IMV'ye geçen hastalar, *** HFNO'dan NIMV'ye ardından IMV'ye geçen hastalar
HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KY: Kalp Yetmezliği, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, SVH: Serebro Vasküler Hastalık, Diğer; AF: Atrial Fibrilasyon, akciğer kanseri, hipotiroidi, renal transplantasyon, parkinson, anemi, çölyak hastalığı
HFNO: Yüksek Akışlı Nazal Oksijen, NIMV: Non-invaziv Ventilasyon, IMV: İnvaziv Mekanik Ventilasyon, WBC: Beyaz Küre Hücre Sayısı, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

Tablo 8'de HFNO alan hastaların IVM ve NIMV'ye geçme oranları verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 23 hastada başlanan HFNO tedavisi sırasında desaturasyon, solunum sıkıntısı gelişmesi üzerine 4 hastada IMV başlandı. Geriye kalan 19 hasta NIMV'ye geçirilmiştir. NIMV uygulanan bu hastaların 7'sinin NIMV ile takibi devam ederken 12 hastada endotrakeal entübasyon ihtiyacı gelişerek mekanik ventilasyona geçilmiştir (Tablo 8).

Tablo 8: HFNO alan hastalarda NIMV /IMV geçme durumları

		n	%
NIMV	Hayır	4	17.4
	Evet	19	82.6
IMV	Hayır	7	30.4
	Evet	16	69.6
TOPLAM		23	100
n: Hasta sayısı, HFNO: Yüksek Akışlı Nazal Oksijen, NIMV: Non-invaziv Ventilasyon, IMV: İnvaziv Mekanik Ventilasyon			

Tablo 9’da tüm hastaların APACHE II skorları, YBÜ kalış süresi, akım değerleri, entübasyon zamanı ve uygulanan HFNO/NIMV/IMV tedavi sürelerinin karşılaştırılması yapılmıştır. Apache II skoru ortalaması 19.70±5.68’dir. YBÜ kalış süresi ortalaması 11.61±5.66 gündür. HFNO süresi ortalaması 48.22±26.20 (min:20; max:120 saat) olup HFNO akım değeri ortalaması 75.00±6.39 (min:60, max:80) L/dk’dır. HFNO tedavisinin süresi ortalama 48.22±26.20 saattir. NIMV süresi ortalaması 5.62±4.09 gün; IMV’ye bağlanan 16 hastanın IMV süresi ortalaması ise 5.19±4.69 gündür. Entübe edilen 16 hastanın entübasyon zamanı ortalaması 4.94±2.48 (min:2, max: 12) gün olarak saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9: Hastaların APACHE II skorları,YBÜ kalış süresi, akım değerleri, entübasyon zamanı ve uygulanan HFNO/NIMV/IMV tedavi sürelerinin verileri

	N	Ort SD	Min	Max
ApacheII Skoru	23	19.70 ±5.68	9	30
YBÜ kalış süresi (gün)	23	11.61 ±5.66	3	23
HFNO akım(L/dk)	23	75.00 ± 6.39	60	80
HFNO süresi (Saat)	23	48.22±46.20	20	120
NIMV süresi (Gün)	19	5.62 ±4.09	1	11
IMV süresi (Gün)	16	5.19 ± 4.69	1	18
Entübasyon zamanı	16	4.94±2.48	2	12
Ort±SD: Ortalama±Standart sapma, max-min: maksimum-minimum n: Hasta sayısı YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II HFNO: Yüksek akışlı nazal oksijen kanülü, NIMV: Non-invaziv ventilasyon, IMV: İnvaziv mekanik ventilasyon				

Tablo 10’da HFNO’dan NIMV/IMV’ye geçme durumu ile geliş PaO2/FiO2 oranı -geliş ROX indeksi arasındaki ilişki gösterilmiştir. Geliş PaO2/FiO2 oranları ile HFNO uygulanırken NIMV/IMV ye geçme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Ancak NIMV ‘ye geçenlerle geçmeyenler arasında geliş ROX değerleri ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir(p=0.01). NIMV’ye geçenlerin ROX geliş ortalamaları geçmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.01).

IMV'ye geçenlerle geçmeyenlerin geliş ROX değerleri ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. IMV'ye geçenlerin geliş ROX ortalamaları IV'ye geçmeyenlere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0.05) (Tablo 10).

Tablo 10: HFNO'dan NIMV/IMV'ye geçme durumu ile geliş PaO2/FiO2 oranı - geliş ROX indeksleri arasındaki ilişki

			n	Ort± SD	p*
Geliş PaO2/FiO2	NIMV	Evet	19	85.53 ± 2.01	0.90
		Hayır	4	85.75 ± 4.57	
	IMV	Evet	16	85.19 ± 2.66	0.15
		Hayır	7	86.43 ± 1.90	
Geliş ROX İndeksi	NIMV	Evet	19	2.74 ± 0.25	0.01
		Hayır	4	2.50 ± 0.08	
	IMV	Evet	16	2.64 ± 0.25	0.05
		Hayır	7	2.83 ± 0.19	
Ort±SD: Ortalama±Standart sapma, n: Hasta sayısı (*Mann Whitney U testi ile p<0,05 olup anlamlı kabul edilenler) PaO2/FiO2: Parsiyel oksijen basıncının inspire edilen oksijen fraksiyonuna oranı, ROX İndeksi=SpO2/FiO2/Solunum Sayısı					

Tablo 11'de HFNO kullanım süresine göre olguların entübasyon ve mortalite açısından dağılımları verilmiştir. 48 saatten az ve 48 saatten fazla HFNO kullanan gruplar arasında gerek entübasyon gerekse mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark görülmedi (p=0,657) (Tablo 11)

Tablo 11: HFNO kullanım süresine göre hastaların entübasyon ve mortalite açısından dağılımları

	<48 saat (n=14)	>48 saat (n=9)	p-değeri †
Entübasyon			0.657
Yok	5 (%35.7)	2 (%22.2)	
Var	9 (%64,3)	7 (%77,8)	
Sonuç			0.657
Servise devir	5 (%35.7)	2 (%22,2)	
Exitus	9 (%64.3)	7 (%77.8)	
† Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi.			

Tablo 12'de HFNO süresi ile entübasyon zamanı, geliş PaO2/FiO2 oranı, geliş ROX indeksi, YBÜ yatış süresi ve APACHE II skoru karşılaştırılmıştır. HFNO süresi ile entübe olma zamanı, geliş ROX indeksi, YBÜ yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (p>0,05). Ancak HFNO süresi ile geliş PaO2/FiO2 oranı arasında ise istatistiksel olarak anlamlı orta derecede bir ilişki vardır (p=0,02; r=0,46).

Tablo 12: HFNO süresi ile entübasyon zamanı-geliş PaO2/FiO2 oranı-geliş ROX indeksi YBÜ yatış süresi-APACHE II skoru arasındaki ilişki

	n	Ort±SD	r*	P
HFNO Süresi (Saat)	16	48.22±26.20	0.01	0.94
Entübasyon Zamanı		118.50±59.73		
HFNO Süresi (Saat)	23	48.22 ± 26.20	0.46	0.02
Geliş PaO2/FiO2 Oranı		85.57 ± 2.48		
HFNO Süresi (Saat)	23	48.22 ± 26.20	0.03	0.86
Geliş ROX İndeksi		2.70 ± 0.25		
HFNO Süresi (Saat)	23	48.22 ± 26.20	0.18	0.41
YBÜ Yatış Süresi ** (Saat)		278.6 ± 135.9		
HFNO Süresi (Saat)	23	48.22 ± 26.20	0.01	0.94
APACHE II Skoru		19.70 ± 5.68		
Ort±SD: Ortalama±Standart sapma, n: Hasta sayısı * Spearman Korelasyon Testi ile p<0,05 olup anlamlı kabul edilenler **yoğun bakım yatış süresi saat olarak hesaplanmıştır. PaO2/FiO2: Parsiyel Oksijen Basıncının İnspire Edilen Oksijen Fraksiyonuna Oranı, ROX İndeksi=SpO2/FiO2/Solunum Sayısı, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, HFNO: Yüksek Akışlı Nazal Oksijen				

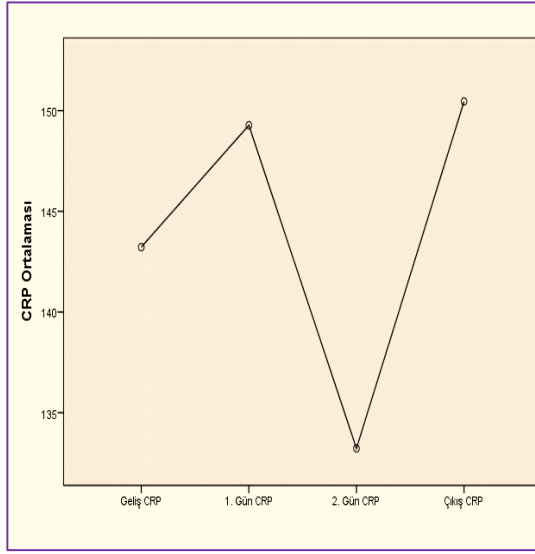
Tablo 13'te hastaların geliş-1.gün-2.gün ve HFNO dan çıkışında ferritin, crp, prokalsitonin, lenfosit, nötrofil yüzdesi değerleri gösterilmiştir. Çalışmamızda HFNO alan 23 hastanın hemogram, biyokimya parametrelerindeki farkları Şekil 11-12-13-14-15'te ayrıntılı olarak ifade edilmiştir. Sadece WBC, lenfosit, nötrofil yüzdesi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p: 0.009, p: 0.001, p=0.001). Diğer parametrelerde anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo13).

Tablo 13: Hastaların geliş-1.gün-2.gün ve HFNO'dan çıkış ferritin, CRP, prokalsitonin, lenfosit ve nötrofil yüzdesi değerleri

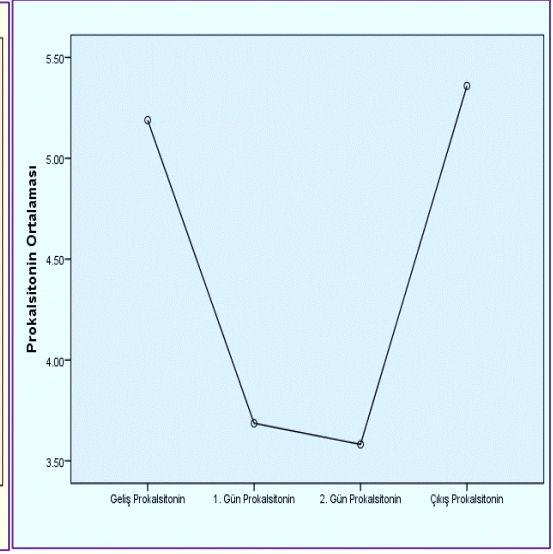
	n	Ort±SD	F	P*
Geliş Ferritin	23	335.73 ± 250.60	0.50	0.61
1. Gün Ferritin		373.18 ± 271.96		
2. Gün Ferritin		333.32 ± 286.70		
Çıkış Ferritin		302.05 ± 311.79		
Geliş CRP	23	143.22 ± 104.04	0.30	0.74
1.Gün CRP		149.27 ± 82.69		
2. Gün CRP		133.23 ± 94.46		
Çıkış CRP		150.45 ± 87.12		
Geliş Prokalsitonin	23	5.18 ± 20.78	0.51	0.52
1.Gün Prokalsitonin		3.68 ± 13.31		
2. Gün Prokalsitonin		3.58 ± 11.57		
Çıkış Prokalsitonin		5.35 ± 9.96		
Geliş WBC	23	13.09 ± 6.33	6.16	0.009
1.Gün WBC		14.71 ± 6.28		
2. Gün WBC		16.64 ± 7.67		
Çıkış WBC		19.12 ± 11.51		
Geliş Nötrofil Yüzdesi	23	84.36 ± 10.30	10.65	0.001
1.Gün Nötrofil Yüzdesi		89.23 ± 4.64		
2. Gün Nötrofil Yüzdesi		91.18 ± 3.98		
Çıkış Nötrofil Yüzdesi		92.09 ± 4.70		
Geliş LenfositYüzdesi	23	8,23±4.81	6.24	0.001
1.Gün LenfositYüzdesi		6,92 ±3.63		
2.Gün LenfositYüzdesi		6,02±3.07		
Çıkış LenfositYüzdesi		5,74 ±4.55		
*Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizi Ort±SD: Ortalama±Standart sapma, n: Hasta sayısı WBC: Beyaz Küre Hücre Sayısı, CRP: C-Reaktif protein				

Hastaların geliş CRP, 1. gün, 2. gün ve HFNO dan çıkış anındaki CRP değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Şekil 11).

Hastaların geliş prokalsitonin, 1. gün, 2. gün ve HFNO dan çıkış prokalsitonin değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Şekil 12).



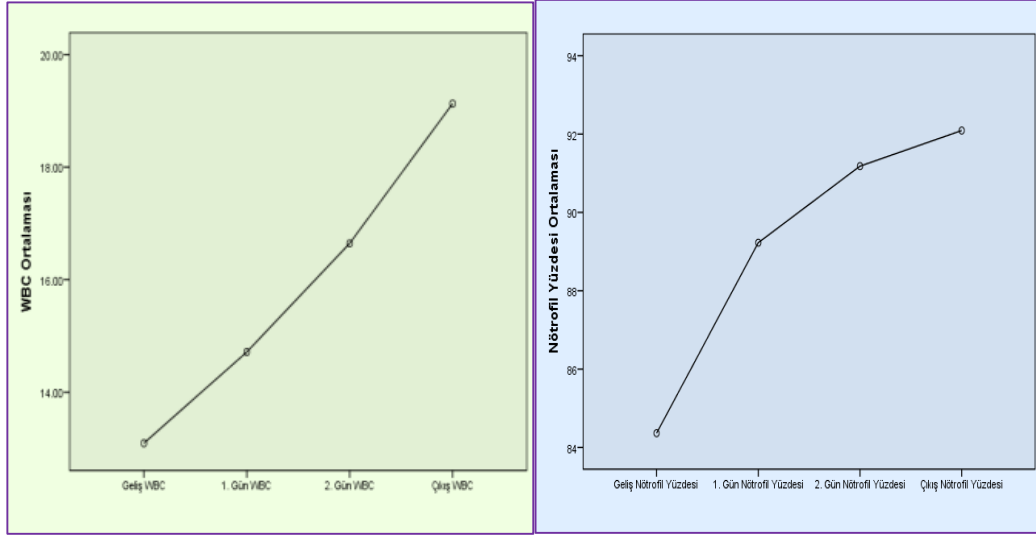
Şekil 11: HFNO süresince CRP değerinin değişimi



Şekil 12: HFNO süresince prokalsitonin değerinin değişimi

Yapılan tekrarlı ölçümler varyans analizi sonucunda hastaların geliş WBC, 1. gün, 2. gün ve HFNO'dan çıkıştaki WBC ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p=0,009$). Bulunan bu farklılığın hangi iki ölçümden kaynaklandığını saptamak için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili grup karşılaştırmalarında geliş WBC ve HFNO'dan çıkış değerlerindeki farklılıktan kaynaklandığı saptanmıştır (Şekil 13).

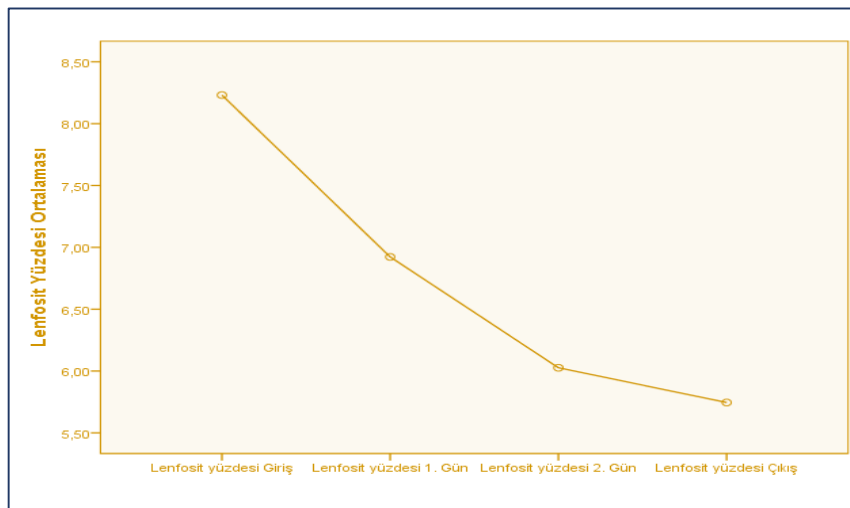
Yapılan tekrarlı ölçümler varyans analizi sonucunda hastaların geliş nötrofil yüzdesi, 1. gün, 2. gün ve HFNO'dan çıkış nötrofil yüzdesi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p=0,001$) (Şekil 14).



Şekil 13: HFNO süresince WBC değerinin değişimi

Şekil 14: HFNO süresince nötrofil yüzdesi değerinin değişimi

Yapılan tekrarlı ölçümler varyans analizi sonucunda hastaların lenfosit yüzdesi geliş, 1. gün, 2. Gün ve HFNO ‘dan çıkış günü ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p=0,001$). Bulunan bu farklılığın lenfosit yüzdesi gelişin lenfosit yüzdesi 2. gün ve lenfosit yüzdesi çıkış günü ortalamaları arasındaki ikili karşılaştırmalardan kaynaklandığı saptanmıştır. (Şekil 15) Lenfosit yüzdesi geliş ile çıkış değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0,001$; $r=0,7$).



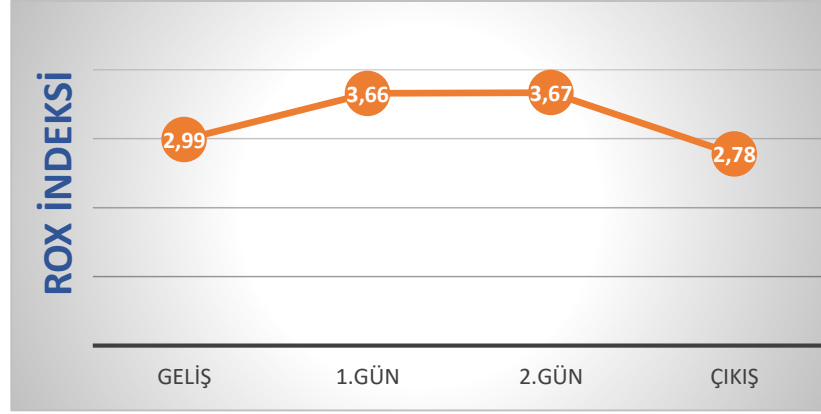
Şekil 15: HFNO süresince lenfosit yüzdesi değerinin değişimi

Tablo 14'te HFNO süresince izlem zamanlarına göre hastaların D- Dimer ölçümleri ve günlük hesaplanan ROX indeksi, PaO2/FiO2 oranı, SpO2/FiO2 oranı, HACOR skoru değerlerinin karşılaştırılması verilmiştir. HFNO tedavisiyle bu değerlerin tümünün değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Şekil 16-17-18-19-20'de ayrıntılı olarak yer almaktadır (Tablo 14).

Tablo 14: HFNO'daki izlem zamanlarına göre hastaların D-Dimer ölçümleri ve günlük hesaplanan ROX indeksi, PaO2/FiO2 oranı, SpO2/FiO2 oranı, HACOR skoru değerlerinde yapılan karşılaştırma

	Geliş	1.GÜN	2.GÜN	HFNO ÇIKIŞ	p-değeri
ROX İndeksi	2.99±0,30 ^{a,b,c}	3.66±0,37 ^{a,d}	3.67±0,46 ^{b,e}	2.78±,27 ^{c,d,e}	<0.001†
PaO2/FiO2 Oranı	89.47 (85.00 – 97.78) ^{a,b}	97.89 (92.00 – 103.33) ^{a,d}	96.84 (91.00 – 106.67) ^{b,e}	87.00 (83.00 – 95.56) ^{d,e}	<0.001‡
SpO2/FiO2	91.40 (85.00 – 99.27) ^{a,b}	98.95 (92.00 – 105.63) ^{a,d}	98.98 (91.00 – 108.44) ^{b,e}	87.71 (83.75 – 96.04) ^{d,e}	<0.001‡
D-Dimer	908.5 (586.5-2204.2) ^{b,c}	1523.0 (996,7-4210.0)	2894.0(1109.2-4241.0) ^b	2150.5 (1105.0 – 4241.0) ^c	<0.001‡
HACOR Skoru	7.00 (6.75 – 8.00) ^c	6.00 (6.00 – 8.00) ^d	6.50 (6.00 – 8.00) ^e	10.00 (7.00 – 12.25) ^{c,d,e}	<0.001‡
Tanımlayıcı istatistikler; ortalama ± standart sapma veya medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde gösterildi, † Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi, Wilks'in Lambda testi, ‡ Friedman testi. a: Geliş ile 1.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), b: Geliş ile 2.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), c: Geliş ile çıkış arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,01$), d: 1.gün ile çıkış arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), e: 2.gün ile çıkış arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$). PaO2/FiO2: Parsiyel Oksijen Basıncının İnspire Edilen Oksijen Fraksiyonuna Oranı, ROX İndeksi= SpO2/FiO2/Solunum Sayısı HACOR Skoru (Tablo 4)					

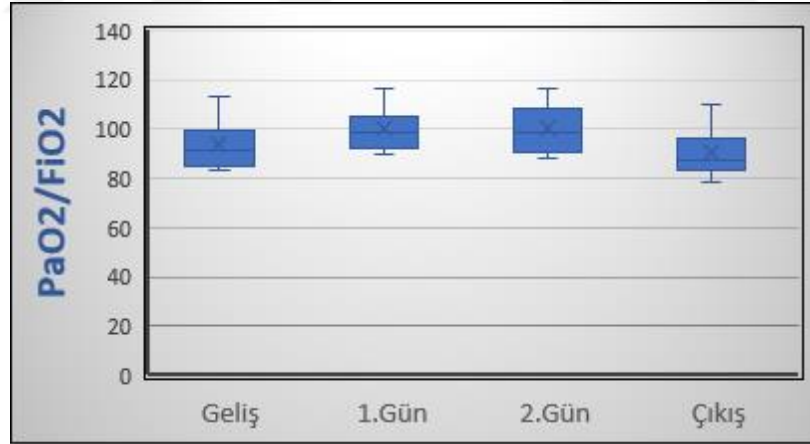
İzlem zamanlarına göre ROX ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup ($p<0,001$), söz konusu farka neden olan durum gelişe göre sırasıyla; 1.gün ve 2.gün ROX düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olması idi ($p<0,001$). Ayrıca, diğer tüm izlem zamanlarına göre çıkış ROX düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha düşük idi ($p<0,001$) (Şekil 16).



Şekil 16: İzlem zamanlarına göre ROX ölçümlerine ilişkin çizgi grafik.

Her bir izlem zamanına karşılık gelen markerler ortalama ROX değerlerini ortalamaların altında ve üzerinde yer alan çubuklar ise ROX ölçümlerine ilişkin $\pm$ standart sapma değerlerini ifade etmektedir.

İzlem zamanlarına göre PaO₂/FiO₂ oranlarında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup ($p < 0,001$), söz konusu farka neden olan durum geliş ve çıkışa göre sırasıyla; 1.gün ve 2.gün PaO₂/FiO₂ oranlarının anlamlı olarak daha yüksek olması idi ($p < 0,001$) (Şekil 17).

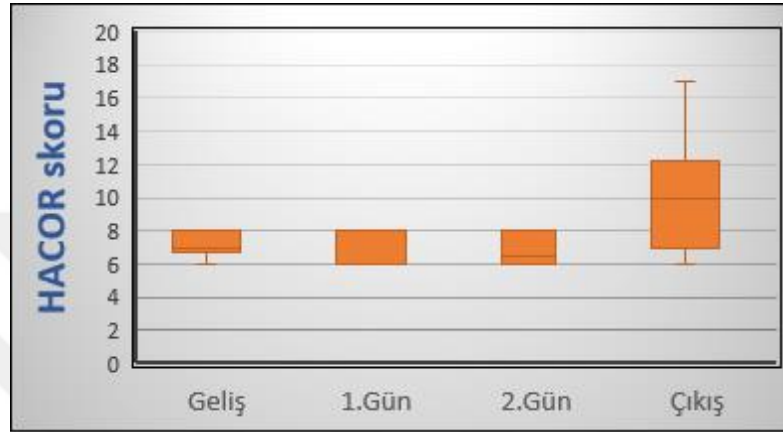


Şekil 17: İzlem zamanlarına göre PaO₂/FiO₂ oranlarına ilişkin kutu-çizgi grafiği

Her bir izlem zamanına karşılık gelen kutuların içerisinde yer alan ortaki çizgi medyan PaO₂/FiO₂ oranlarını, kutuların alt ve üst kenarları ise 25. Ve 75. yüzdelik değerlerine karşılık gelmektedir. Kutuların alt çizgilerinden aşağı doğru uzanan çizgilerin sonlanım noktaları minimum PaO₂/FiO₂ oranlarını, kutuların üst

izgilerinden yukarı doğru uzanan çizgilerin sonlanım noktaları ise maksimum PaO₂/FiO₂ oranlarını ifade etmektedir.

Son olarak izlem zamanlarına göre HACOR skorlarında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup ($p<0,001$), söz konusu farka neden olan durum geliş, 1.gün ve 2.güne göre ıkış HACOR skorlarının anlamlı olarak daha yüksek olması idi ($p=0,006$; $p<0,001$ ve $p<0,001$) (şekil 18).



şekil 18: İzlem zamanlarına göre HACOR skorlarına ilişkin kutu-çizgi grafiği

Her bir izlem zamanına karşılık gelen kutuların içerisinde yer alan ortaki çizgi medyan HACOR skorlarını, kutuların alt ve st kenarları ise 25. ve 75. yüzdelik değerlerine karşılık gelmektedir. Kutuların alt çizgilerinden aşağı doğru uzanan çizgilerin sonlanım noktaları minimum HACOR skorlarını, kutuların st çizgilerinden yukarı doğru uzanan çizgilerin sonlanım noktaları ise maksimum HACOR skorlarını ifade etmektedir.

Tablo 15'te ise servise devir olan ve exitus olan gruplara göre olguların HACOR skorlarına ilişkin grup içi ve gruplar arası kıyaslamalar gösterilmiştir. Exitus olan grup içerisinde izlem zamanlarına göre HACOR skorlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup ($p<0,001$), söz konusu farka neden olan durum geliş, 1.gün ve 2.güne göre ıkış HACOR skorlarının anlamlı olarak daha yüksek olması idi ($p<0,001$). Buna karşın servise devir edilen olgular içerisinde izlem zamanlarına göre HACOR skorlarında meydana gelen değişim yönünden Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,049$).

Servise devir edilen olgulara göre exitus olan olguların gerek giriş gerekse 1.gün HACOR skorları daha yüksek olmasına rağmen Bonferroni düzeltmesine göre söz konusu fark gruplar arasında benzerdi ($p=0,162$ ve $p=0,026$). Buna karşın servise devir edilen olgulara göre exitus olan olguların 2.gün ve çıkış HACOR skorları istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,005$ ve $p<0,001$) (Tablo 15).

Tablo 15: Servise devir olan ve exitus olan gruplara göre hastaların HACOR skorları

	Exitus	Servise devir	p-değeri †
Giriş	7.0 (7.0-8.0) ^a	7.0 (6.0-7.0)	0.162
1.gün	8.0 (6.0-7.0) ^b	6.0 (6.0-6.0)	0.026
2.gün	8.0 (6.0-8.0) ^c	6.0 (6.0-6.0)	0.005
Çıkış	1.0 (10.0-13.0) ^{a,b,c}	7.0 (6.0-7.0)	<0.001
p-değeri ‡	<0.001	0.049	

Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde gösterildi, † Her bir izlem zamanı içerisinde exitus olan grup ile servise devir olan grup arasında yapılan karşılaştırmalar, Mann Whitney U testi, Bonferroni düzeltmesine göre $p<0,0125$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ‡ Exitus olan ve servise devir olan gruplar içerisinde izlem zamanları arasında yapılan karşılaştırmalar, Friedman testi, Bonferroni düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

a: Geliş ile çıkış arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$)
b: 1.gün ile çıkış arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$)
c: 2.gün ile çıkış arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$)

Tablo 16’da HFNO kullanım süresine göre olguların HACOR skorları açısından yapılan karşılaştırmalar bulunmaktadır. 48 saatten az ve 48 saatten fazla HFNO kullanılan gruplar arasında HACOR skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16: HFNO süresine göre hastaların ortalama HACOR skorları

	<48 saat	>48 saat	p-değeri †
Giriş	7.0 (6.5-7.0)	7.0 (6.5-10.5)	0.292
1.gün	6.0 (6.0-8.0)	6.0 (6.0-8.0)	0.744
2.gün	8.0 (6.0-8.0)	6.0 (6.0-8.0)	0.556
Çıkış	9.0 (7.0-12.5)	11.0 (8.5-12.5)	0.357

Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde gösterildi, † Her bir izlem zamanı içerisinde gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar, Mann Whitney U testi, Bonferroni düzeltmesine göre $p<0,0125$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 17’de hastaların geliş, HFNO daki 1.gün, 2.gün ve HFNO ‘dan çıkış arter kan gazı değerlerinin karşılaştırılması gösterilmiştir. Şekil 20-21’de PaO₂ ve PaCO₂ değerlerinin değişim grafiğine yer verilmiştir. Yapılan tekrarlı ölçümler varyans analizi sonucunda hastaların ve PaO₂ ve PaCO₂ değerlerinin geliş, 1. gün, 2. gün ve çıkış günü ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık

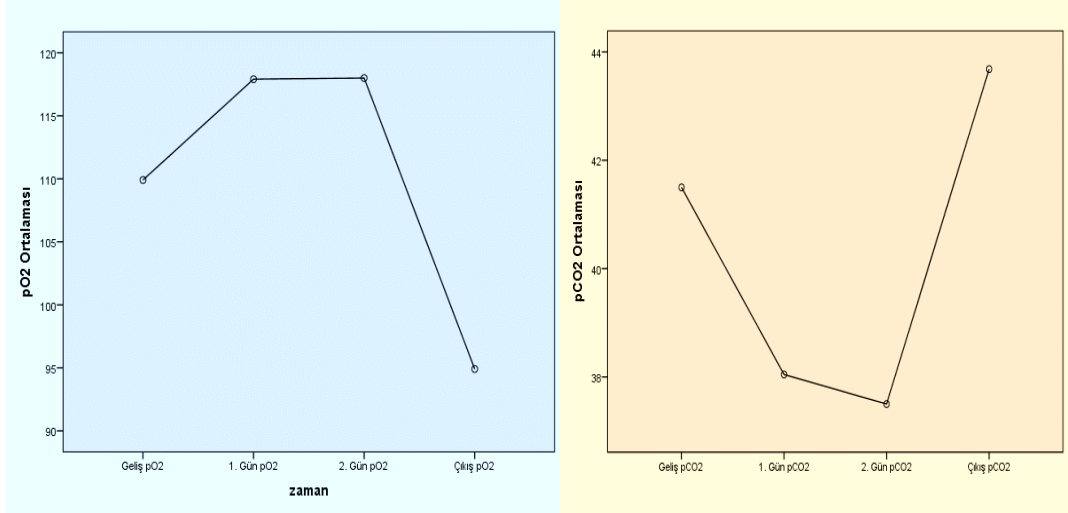
saptanmışken ($p<0,001$, $p=0.01$); aynı günlerde pH değerlerinde ise anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 17).

Tablo 17: Hastaların geliş, HFNO'daki 1.gün, 2.gün ve HFNO'dan çıkış kan gazı değerlerinin karşılaştırılması

	n	Ort±SD	F	P*
Geliş pH	23	7.43 ± 0.08	0.75	0.46
1.Gün pH		7.41 ±0.06		
2.Gün pH		7.42 ±0.04		
HFNO'dan Çıkış pH		7.41 ±0.11		
Geliş PaO2	223	109.91±9.76	45.67	<0.001
1.Gün PaO2		117.91±9.28		
2.Gün PaO2		118.00±10.60		
HFNO'dan Çıkış PaO2		94.91±13.42		
Geliş PaCO2	223	41.50 ±12.68	4.85	0.01
1.Gün PaCO2		38.05 ±7.20		
2. Gün PaCO2		37..50 ±6.81		
HFNO'dan Çıkış PaCO2		43.68 ±13.40		
*Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizi				
Ort±SD: Ortalama±Standart sapma, n: Hasta sayısı				

Yapılan tekrarlı ölçümler varyans analizi sonucunda hastaların PaO2 geliş, 1. gün, 2. Gün ve çıkış günü ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. ($p<0,001$). Bulunan bu farklılığın PaO2 1. ve 2. gün değerleri arasındaki karşılaştırma dışındaki tüm ikili karşılaştırmalardan kaynaklandığı saptanmıştır (Şekil 19).

Yapılan tekrarlı ölçümler varyans analizi sonucunda hastaların PaCO2 geliş, 1. gün, 2. Gün ve çıkış günü ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. ($p<0,05$). Bulunan bu farklılığın 2. Gün ve çıkış PaCO2 değerleri arasındaki farklılıktan kaynaklandığı saptanmıştır (Şekil 20).



Şekil 19: HFNO süresince PaO2 değerinin değişimi

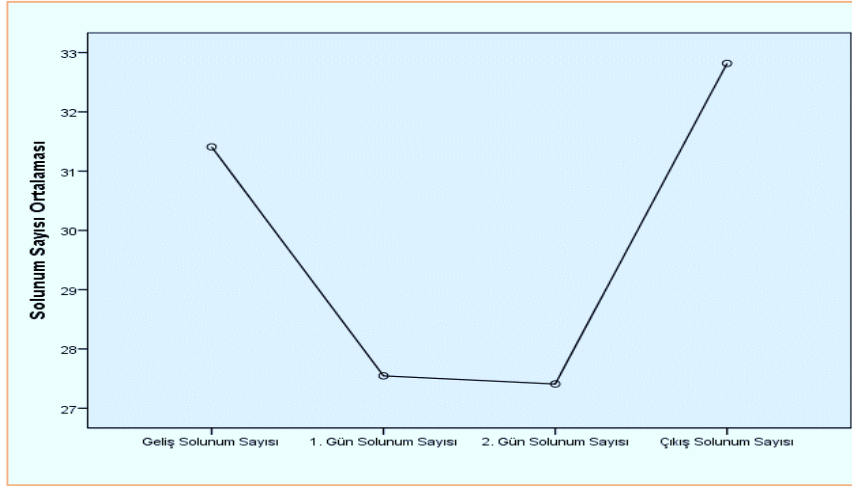
Şekil 20: HFNO süresince PaCO2 değerinin değişimi

Tablo 18’de hastaların geliş, HFNO daki 1.gün, 2.gün ve HFNO ‘dan çıkış hemodinamik değerlerinin karşılaştırılması verilmiştir. Hastaların izlemlerinde solunum sayısı, nabız, periferik oksijen saturasyon değerleri ($p < 0.001$) dışında diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmamıştır. Şekil 21-22-23-24-25’te hemodinamik değerlerin HFNO tedavisi süresince değişim grafikleri gösterilmiştir.

Tablo 18: Hastaların geliş, HFNO'daki 1.gün, 2.gün ve HFNO'dan çıkış hemodinamik değerlerinin karşılaştırılması

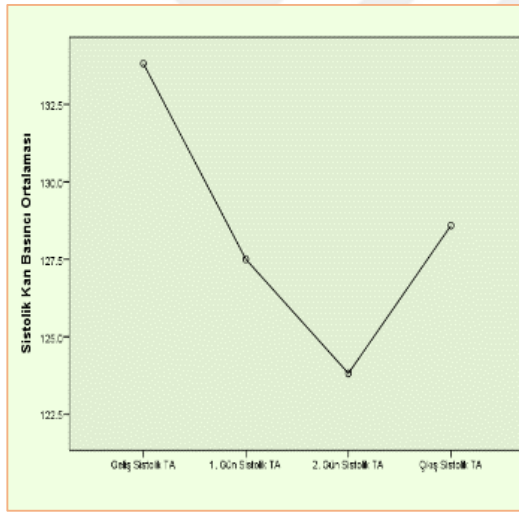
	n	Ort±SD	F	P*
Geliş SS	23	31.41 ± 1.84	114.79	<0.001
1.Gün SS		27.55 ± 1.87		
2.Gün SS		27.41 ± 1.99		
HFNO'dan Çıkış SS		32.82 ± 2.40		
Geliş SKB	23	133.82 ± 16.84	3.02	0.06
1.Gün SKB		127.50 ± 17.39		
2.Gün SKB		123.82 ± 14.62		
HFNO'dan Çıkış SKB		128.59 ± 16.42		
Geliş DKB	23	68.18 ± 11.36	1.31	0.27
1.Gün DKB		66.23 ± 12.90		
2.Gün DKB		65.05 ± 10.68		
HFNO'dan Çıkış DKB		65.09 ± 12.34		
Geliş Nabız	23	112.50 ± 14.66	16.99	<0.001
1.Gün Nabız		98.27 ± 18.44		
2.Gün Nabız		100.09 ± 15.17		
HFNO dan Çıkış Nabız		112.05 ± 20.95		
Geliş SpO2	23	85.77 ± 2.329	43.65	<0.001
1Gün SpO2		92.95 ± 1.133		
2.Gün SpO2		92.55 ± 1.711		
HFNO dan Çıkış SpO2		83.41 ± 5.279		
*Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizi, Ort±SD: Ortalama±Standart sapma, n: Hasta sayısı SS: Solunum Sayısı, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diastolik Kan Basıncı, SpO2: Periferik Oksijen Saturasyonu, HFNO: Yüksek Akışlı Nazal Oksijen				

Yapılan tekrarlı ölçümler varyans analizi sonucunda hastaların solunum sayısı geliş, 1. gün, 2. gün ve HFNO'dan çıkış ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Bulunan bu farklılığın 1. gün ve 2. gün solunum sayısı ortalamalarının dışındaki ikili karşılaştırmalardan kaynaklandığı saptanmıştır (Şekil 21).

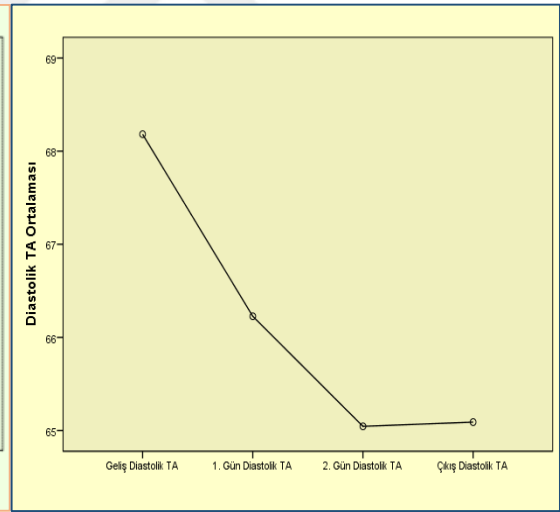


Şekil 21: HFNO süresince solunum sayısı değerinin değişimi

Hastaların sistolik ve diastolik kan basıncının geliş, 1. gün, 2. gün ve HFNO'dan çıkış değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Şekil 22-23).



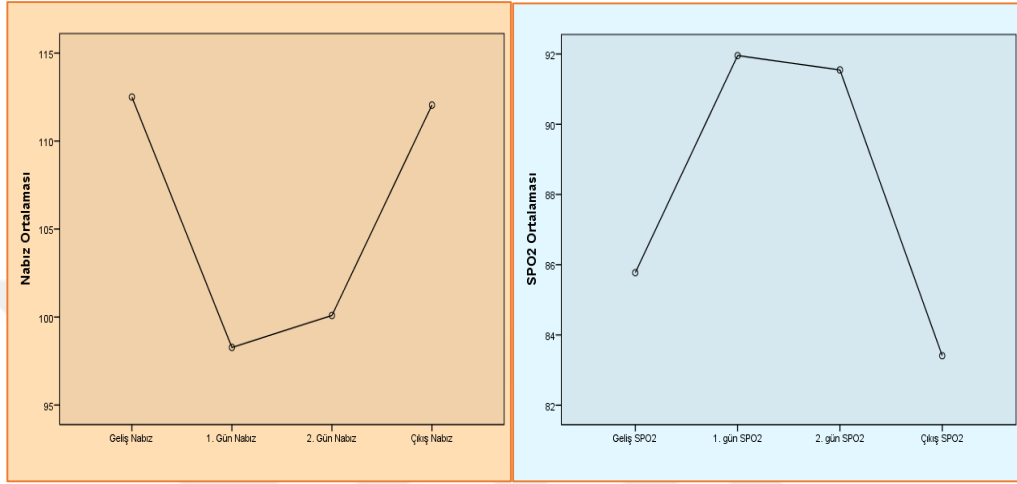
Şekil 22: HFNO süresince sistolik kan basıncı değerinin değişimi



Şekil 23: HFNO süresince diastolik kan basıncı değerinin değişimi

Yapılan tekrarlı ölçümler varyans analizi sonucunda hastaların geliş, 1. gün, 2. gün ve HFNO'dan çıkış ortalama nabız değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Bulunan bu farklılığın geliş ve çıkış nabız sayıları ile 1. gün ve 2. gün nabız ortalamalarının dışındaki ikili karşılaştırmalardan kaynaklandığı saptanmıştır (Şekil 24).

Yapılan tekrarlı ölçümler varyans analizi sonucunda hastaların SpO2 geliş, 1. gün, 2. gün ve çıkış günü ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Bulunan bu farklılığın 1. gün ile 2. gün karşılaştırması dışında diğer günlerin ikili karşılaştırmalarından kaynaklandığı saptanmıştır (Şekil 25)



Şekil 24: HFNO süresince nabız değerinin değişimi

Şekil 25: HFNO süresince SpO2 değerinin değişimi

5. TARTIŞMA

2019 yılında başlayan ve tüm dünyaya hızla yayılan SARS-CoV-2 etkenli (COVID-19) salgınının viral pnömoni ve akut hipoksemik solunum yetmezliğine neden olduğu gözlemlenmiştir. Hastalardaki solunum yetmezliği tedavisinin temeli oksijen desteğidir. COVID-19 nedeniyle akut hipoksemik solunum yetmezliği geliştiğinde ve pulmoner ödemin en şiddetli olduğu ARDS'nin başlarında yüksek oranda oksijene ihtiyaç duyulur. Pandeminin başlarında, bazı klinisyenler, 6 L/dk'nın üzerinde artan oksijen ihtiyacı olan veya solunum zorluğu artan hastalarda "erken" entübasyonu savundu. Bu strateji, non-invaziv yöntemlerle ilişkili aerosolizasyonu önlemeyi de amaçlamaktaydı. Ancak bu durum gereksiz entübasyonlara neden olmuş ve hasta popülasyonunun pik yaptığı sırada ventilatör talebini artırmıştır. COVID-19 pnömoni ARDS kliniğinde takip edilen hastalarda entübe olanların mortalitesi entübe olmayanlara oranla daha yüksek bulunmuştur (134,135). COVID-19 pnömonisine bağlı akut solunum yetmezliğinde, yoğun bakım hasta sayısındaki artış ve yüksek mortalite oranları invaziv olmayan solunum desteği yöntemlerine ilgiyi artırmıştır (3). Gelişen kanıtlar ışığında güvenli bir şekilde hastaları IMV'den kurtarabilecek non-invaziv oksijenasyon stratejileri çok büyük öneme sahip olmuştur. Hastalarda doğrudan entübasyona geçmek yerine HFNO ve NIMV gibi invaziv olmayan yöntemler tercih edilmiştir. HFNO tedavisi entübasyonu ertelemek için bir köprü tedavisi olup mortaliteyi azalttığına dair literatürde çalışmalar mevcuttur (67,136). Ancak HFNO'nun erişkin akut solunum yetmezliği hastalarındaki etkinliği tartışmalıdır. Pfortmueller CA., Spinetti T. ve arkadaşlarının entübasyon öncesi dönemde ARDS'li hastalarda HFNO kullanımını öneren mevcut kanıtların yeterli olmadığını belirtmişlerdir (41).

Bu çalışmanın amacı akut hipoksemik solunum yetmezliği olan yoğun bakımdaki COVID-19 hastalarında HFNO uygulamasının sonuçlarını değerlendirmektir. COVID-19 pnömonisine bağlı akut solunum yetmezliği olan hastalarda HFNO tedavisinin; oksijenizasyon, entübasyon gereksinimi, YBÜ kalış süresi, hastanın kliniği ve mortalite üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Çin Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi'nin (CDC) yayınladığı 44000'den fazla COVID-19 tanılı hastanın değerlendirildiği bir çalışmada yaş dağılımı %87'si

30-79yaş, %8'i 20-29 yaş, %3'ü 80 yaş üzeri ve %1'i 10-19 yaş olarak bulunmuştur. Hastalıkta tüm yaşlara bakıldığında ölüm oranı %2.3 olarak raporlanmıştır. Ölüm oranları 80 yaş üzerinde %14.8, 70-79 yaş arasında %8, kritik hastalar için de %49 olarak bulunmuştur (137). Cheng H. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise, COVID-19 hastalarının kötü prognozunun erkek cinsiyet, 60 yaş üzeri, ek hastalıklar (hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık) ve sekonder ARDS gibi faktörlerle ilişkili olduğu vurgulanmıştır (138). Çalışmamıza 15'i (%65,2) erkek, 8 'i (%34,8) kadın olmak üzere toplam 23 hasta dahil edildi. Birçok çalışmada olduğu gibi çalışmamızda da erkek hastaların çoğunlukta olduğunu gördük. COVID-19 olan hastalarda cinsiyetin morbidite ve mortalite üzerine etkisini araştıran Jin JM. ve arkadaşları ile Zhou F. ve arkadaşlarının yaptıkları iki farklı çalışmada erkeklerde kadınlara oranla daha kötü prognoz görüldüğü (139) ve mortalitenin artan yaşla ilişkili olduğu belirtilmiştir (21). Erkek ve kadın hastalar arasındaki hastalık şiddeti farkının, inflamatuvar süreçlerde yer alan cinsiyet hormonlarındaki farklılıklar, ACE-2 ve TMPRSS2 ekspresyon seviyeleri ve yaşam tarzı ile ilişkili olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (140). Kadınların daha az mortaliteye sahip olmasının nedeni; X'e bağlı immunoregülatör genlerin etkisi, hormonal etkenler ve viral enfeksiyonlarda IL-6'nın daha düşük seviyelerde üretilmesi olarak düşünülmektedir (141). Çalışmamızda da ölüm oranını erkeklerde kadınlara göre (%68.7'e karşılık %31.3) daha fazla olarak bulduk.

Çalışmamızda tüm hastaların en küçüğü 27 yaşında en büyüğü 83 yaşında olmak üzere yaş ortalaması 66.30 ± 12.92 yıl olarak saptanmıştır. Yaş ve ek hastalığın; daha zayıf bağışıklık savunması ve daha yüksek proinflamatuvar sitokin seviyeleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir (18,39). Virüs enfeksiyonunun neden olduğu akut akciğer yaralanmalarına karşı koruma sağlayabilen ACE-2 reseptörleri yaşlılarda azalır (141). Güncel bilgilere dayanarak COVID-19'un yüksek yaş gruplarında şiddeti ve mortalitesi artar (23,24). Çalışmamızda Jin JM. ile Zhou F. ve arkadaşlarının çalışmalarını destekler şekilde exitus olanların yaş ortalamasını 70,625 yıl; servise devir edilen hastalardaki yaş ortalamasını 56.42 yıl olarak saptadık.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %69.6'sında en az bir ek hastalık bulunmaktaydı. Ek hastalığı olan hastaların %75'inin mortalite ile sonuçlandığını gördük. Sayan İ. ve arkadaşlarının çalışmasında hastanede yatış gerektiren hastaların

%41'i oksijen tedavisine ihtiyaç duyarken, hastalarda ek hastalık varlığında bu oran %70 olarak görülmüştür. Ek hastalığı olan hasta grubunda hipoksinin kötü sonuçlara neden olabileceği de bilinmektedir (142). Çalışmamızda hastaların %69.6'sında ek hastalık mevcut olup bu hastalıklar sırasıyla en çok hipertansiyonun (%56.5), ardından diyabetin % 34.8 oranında yer aldığını saptadık. Hipertansiyonun, COVID-19'da daha yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (140). Buna benzer olarak çalışmamızda da exitus olan hastaların %62.5'sinde hipertansiyon mevcut olduğunu saptadık.

Chang R. ve arkadaşları yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarında yaptıkları çalışmada; mortalite oranının %69.12 ile %43 arasında olduğunu göstermiştir (143). Güncel bilgilere göre kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarında ölüm oranı %49 iken IMV varlığında %50-90 gibi yüksek bir oran görülmektedir (144). Bizim çalışmamızda da ölüm oranı %69.5 iken IMV alanlarda ölüm oranının %100 olduğunu gördük. Çalışmamızda mortalite oranlarının yüksekliğinin nedenini çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığı ve hastaların hipoksemi derinliği olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca literatürdeki çalışmalarda görüldüğü gibi COVID-19 kliniğinin değişkenliği ve olası komplikasyonlar nedeniyle gelişen ani kardiyak arrest gibi olumsuz prognoz değişikliği de mortalite oranını arttırabilir (15,62).

COVID-19 hastalığında olumsuz prognozu hızlı bir şekilde belirlemek için belli bir klinik skorlama sistemi bildirilmemiştir (145). Bilinen klinik skorlama sistemlerinden APACHE II skoru yoğun bakımda prognoz ve mortalite risklerini tahmin etmek için yaygın kullanılan puanlama sistemidir (136). APACHE II skorunun hesaplanması için veriler YBÜ'ye kabul edildikten sonraki ilk 24 saatteki en kötü değerlerden elde edilir (145). APACHE II skoru 17'den büyükse ölüm için erken uyarı olabilir (146). Bunu doğrulayacak şekilde çalışmamıza dahil edilen hastaların APACHE II skor ortalamasının 19.70 ± 5.684 ve mortalite oranının da %69.5 olduğunu bulduk. Çalışmamızda exitus olanların ortalama APACHE II skoru 21.87 iken servise giden hastaların ortalamasını ise 14.71 ± 6.237 olarak saptayarak anlamlı şekilde daha düşük tespit ettik. Hu M. ve arkadaşlarının çalışmasında da HFNO başarısızlığı olan hastaların APACHE II skoru daha yüksek ölçülmüştür (146). APACHE II skorunun ek hastalıkları ve yaşı içermesi nedeniyle COVID-19

hastaları için mortalite tahmininde tercih edilebilir. Ancak Zou X. ve arkadaşlarının çalışmasında, APACHE II'nin daha düşük değerlerine karşılık yüksek ölüm oranları görülmüştür (146). Bu durum COVID-19 hastaları için APACHE II hakkında soruları gündeme getirdi. COVID-19 hastalarındaki olası ani klinik değişiklik, ani öömlerin görölmesi ve tedavi klavuzlarına eklenen değişiklikler nedeniyle APACHE II skorunun COVID-19'da risk sınıflandırmasındaki rolünü anlamak için ek araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

APACHE II skoru çok sayıda madde içerir (136). Ayrıca kreatinin ve WBC çoğunlukla günlük çalışıldığından her zaman mevcut değildir. HACOR skoru ise, NIMV başarısızlığının tahmini için kullanılan kalp hızı (atım/dakika), asidoz (pH), bilinç (GKS), oksijenasyon ve solunum hızı parametrelerini içeren hasta başında hesaplanabilen bir puanlama sistemidir (127). Akut hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda NIMV başarısızlığını tahmin etmek için HACOR skora sisteminin değişkenlerini kullanıldığına yönelik literatürde çalışmalar mevcuttur (125,127,147). Daha yüksek HACOR skorları, artan NIMV başarısızlığı ile ilişkilendirilmiştir (125,127). Duan J. ve arkadaşlarını non-covid KOAH hastalarında yaptığı çalışmada HACOR skoru>5 olan hastalarda NIMV başarısızlık riskinin yüksek olduğunu gösterebileceğinden dolayı HACOR skorunun entübasyon ihtiyacını değerlendirmek için kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda HFNO başarısını ölçmek için geliş APACHE II skorlarının yanı sıra hastaların HFNO süresince günlük HACOR değerlerini de inceledik. Çalışmamızda hastaların geliş HACOR skorunu ortalama 7.0 ± 1.61 olarak; 1.gün 6.0 ± 0.98 ve 2. Gün 6.50 ± 1.01 ortalama değerinde bularak HFNO tedavisi eşliğinde azalma olduğunu gördük. Ancak hastanın HFNO'dan ayrılmasına karar verildiği anda ortalama çıkış HACOR skorunu 11.14 ± 2.94 olarak daha yüksek saptadık. Çalışmamızda exitus olan olguların servise devir edilen olgulara göre 2.gün ve çıkış HACOR skorlarını anlamlı olarak daha yüksek tespit ettik. Yüksek riskli COVID -19 hastalarında HFNO gibi non-invaziv ventilasyon yöntemlerinin başarısızlığının erken teşhisinin mortaliteyi morbiditeyi azaltmak açısından önemli olduğu fikrindeyiz. Bu konuda daha fazla hastayı kapsayan prospektif ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

COVID-19'un ciddi pnömoni ve ARDS'ye yol açabildiği ve hastanede yatan hastalara %10-20'sinde mekanik ventilasyon desteği gerektiği literatüre eklenmiştir (100). Bain W. ve arkadaşları COVID-19 ARDS hastalarının non-covid ARDS hastalarına göre mekanik ventilasyon süresinin daha uzun olduğunu tespit etmişlerdir (100). Bu görüşle beraber YBÜ kalış süresinin ise mekanik ventilasyona bağlı olarak uzayabileceği tahmin edilmektedir. COVID-19 pnömonisindeki mortalite ve YBÜ ihtiyacının yüksek olması nedeniyle ventilatör ve yatak doluluk oranı pandemi koşullarında daha da önemli olmuştur. Buna bağlı olarak YBÜ kalış süresi ve ventilatör ihtiyacının azaltılması gerekmektedir. Bu noktada NIMV başarısının önemi daha da artmaktadır. Çalışmamızda hastalara uygulanan HFNO ve diğer ventilasyon desteği sürelerini ve YBÜ kalış sürelerini inceledik. Çalışmamızda HFNO tedavisinin süresi ortalama 48.22 ± 26.20 saattir (Min:20; max:120). NIMV süresi ortalaması 5.62 ± 4.09 gün; IMV'ye bağlanan 16 hastanın IMV süresi ise ortalama 5.19 ± 4.694 gündür. Calligaro GL. ve arkadaşlarının çalışmasında HFNO başarısı %47 iken HFNO'nun medyan süresi başarıyla tedavi edilenlerde (6 gün) başarısız olanlara göre (2 gün) daha uzun bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise HFNO medyan süresi 2 gün olup hastalarımızın tümünde başka bir ventilasyon desteğine geçilmiştir. Çalışmamızda kontrol grubunun olmayışının yanı sıra COVID-19 pnömonisinin olası komplikasyonlardan dolayı klinik değişkenliği sonuçları etkileyebileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda hastalarımızın YBÜ kalış süresi ortalamasını 11.61 ± 5.66 gün olarak bulduk. Çalışmamızda HFNO süresi ile YBÜ yatış süresi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Sayan İ. ve arkadaşlarının çalışmasında da HFNO'nun YBÜ kalış süresini değiştirmede sonucuna varmışlardır. Bunun nedeninin sadece mekanik ventilasyonla ilgili olmayıp aynı zamanda ek hastalık, yaş gibi bağımsız risk faktörlerine de bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Jhou H. ve arkadaşları ile Teng X. ve arkadaşlarının yaptığı iki ayrı çalışmada ise HFNO'nun, YBÜ kalış süresini ortalama 1,8 gün kısalttığını bulmuşlardır (148,149). Bu nedenle COVID-19 hastalarında YBÜ'ye gelmeden pandemi servislerinde HFNO oksijen tedavisinin erken uygulanmasının oksijenasyonu ve prognozu iyileştirebileceği kanatindeyiz.

Literatürde yoğun bakımda HFNO alan hastalarda görülen entübasyon gereksinimi ile ilgili verileri inceledik. Franco C. ve arkadaşlarının çalışmasında

COVID-19 ilişkili pnömoni ile takipli hastalarda uygulanan HFNO ve CPAP tedavilerini karşılaştırmıştır (150). Çalışmalarında toplam entübasyon oranı HFNO, CPAP için sırasıyla %30 ve %27 olarak bulunmuş ve YBÜ kalış süresi gruplar arasında fark olmadığını belirtmişlerdir. Xia J. ve arkadaşları ile McDonough G. ve arkadaşlarının yaptığı iki farklı çalışmada ise HFNO tedavisi alanlarda entübasyon oranları sırayla %30.2 ve %69.9 olarak gösterilmiştir (133,151). Calligaro GL. ve arkadaşlarının COVID-19 hastalarının YBÜ’de HFNO’nun etkinliğinin değerlendirilmesi çalışmasında hastaların %47’si HFNO’dan başarıyla ayrılmıştır. HFNO’nun entübasyon gereksinimini azaltmadaki etkinliği ile oldukça değişken kanıtlar mevcuttur. Çalışmamızda 23 hastada başlanan HFNO tedavisi sırasında toplamda 16 hastada IMV ihtiyacı gelişmiştir. Çalışmamızdaki endotrakeal entübasyon oranını %69.56 olarak bulduk. Calligaro GL. ve arkadaşları çalışmasında HFNO’nun NIMV ile kombinasyon halinde uygulanabilir olduğunu ve COVID-19 ile ilişkili AHRF’li hastalarının önemli bir kısmında solunum desteği sağlamak için başarıyla kullanılabileceğini göstermişlerdir. Ayrıca bu yaklaşımla, derin hipoksemisi olan hastalarda bile mekanik ventilasyondan kaçınılabildiğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da HFNO’dan NIMV’ye geçilen ve dönüşümlü uygulanan 7 hasta (%30.4) entübe olmadan servise devir edildiğinden bunu destekler nitelikte sonuç elde ettik.

Literatür tarandığında COVID-19 hastalarında IMV ihtiyacı olan hastaların ölüm oranlarının yüksek olduğu görülmektedir (135). Ouyang L. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada IMV ihtiyacı olan hastaların mortalite oranı % 51 iken, IMV dışı solunum desteği alan hastalarda bu oranın %17.5 olduğu belirtilmiştir (152). İtalya-Lombardiya’da yoğun bakımdaki IMV alan hastaların ölüm oranlarının %61–96 arasında olduğu görüldü (153). Bizim çalışmamızda HFNO desteği başlandıktan sonra 23 hastanın 19’unda NIMV desteğine geçilmiştir. Geriye kalan 4 hasta ise HFNO desteği devamında ani bilinç ve hemodinamik değişiklik gelişmesi üzerine entübe edilmiştir. NIMV desteğine geçen hastaların ise 12’sinde sonradan IMV ihtiyacı doğmuştur. NIMV ve HFNO desteği alan 7 hasta tedavileri tamamlanarak servise devir edilmiştir. Entübe olan toplam 16 hastanın tümü exitus olmuştur. IMV dışı solunum desteği alan 7 hastanın ise tümü servise devir edilmiştir. Çalışmamızda 23 hastada entübasyon ve mortalite oranlarını %69.56 olarak hesapladık.

Çalışmamızda 16 hastanın entübasyon zamanı ortalaması 4.94 ± 2.48 gündür (Min:2; max:12). Panadero C. ve arkadaşlarının HFNO tedavisi başlanan 40 hastada yaptığı çalışmada %52,5 oranında başarısızlık görülerek ortalama entübasyon süresi ise iki gün olarak kaydedilmiştir (154). Yine onların çalışmasının mortalite oranı %22.5 ölçülmüş ve ölümlerin tümü entübe olan hastalarda görülmüştür. Çalışmamızda COVID-19 pnömonisine bağlı akut solunum yetmezliği kliniğinde takip edilen hastalarda entübe olanların mortalitesinin entübe olmayanlara oranla daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalarla benzer sonuç elde ettik (134,135). Shen Y. ve arkadaşlarının HFNO tedavisi konvansiyonel oksijen tedavisi ile karşılaştırılan çalışmasında HFNO'nun solunum desteğini olumlu yönde etkileyerek entübasyon oranını azalttığı gösterilmiştir. Ancak HFNO; NIMV ile karşılaştırıldığında ise daha iyi sonuç göstermemiştir. Yang X. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da, YBÜ hastalarının %63.5'i HFNO ile tedavi edildiğini belirtmişlerdir (69). Tüm bu çalışmaların ışığında COVID 19 hastalarında HFNO tedavisin klinik etkinliği ve güvenliği için ek çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, HFNO ortalama süresi 48 saat olarak bulunmuştur. HFNO'dan NIMV'ye geçme durumu ortalama 48 saatten sonra olmuştur ve entübasyonlar ise 2.-7. günde meydana gelmiştir. Bunun en olası nedeni, bu çalışmaya dahil edilen YBÜ'ye şiddetli hipoksemi ile gelen hastaların daha fazla olmasından kaynaklı olabilir. NIMV desteği başladıktan 48 saat sonraki entübasyonun kötü prognozla ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur (155,156). Kang BJ. ve arkadaşlarının yaptığı HFNO ile tedavi başarısız olduktan sonra entübasyon gerektiren solunum yetmezliği olan 175 hastanın retrospektif gözlemsel çalışmasında (155) HFNO'dan 48 saat içinde entübe edilen HFNO başarısız olan hastalarda ($n = 130$), HFNO başlangıcından 48 saatten sonra entübe edilenlere göre ($n = 45$) genel mortalitede daha anlamlı düşük olarak saptamışlardır. Bu çalışma HFNO'da başarısız olma riski taşıyan hastaların dikkatli bir şekilde izlenmesi ve şiddetli solunum yetmezliği için entübasyonun geciktirilmemesi gerektiğini pekiştirmektedir. Çalışmamızda 48 saatten az ve 48 saatten fazla HFNO kullanan gruplar arasında gerek entübasyon gerekse mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark görülmedi. Ancak Moretti M. ve arkadaşlarının geç NIMV başarısızlığının (NIMV başladıktan >48 saat sonra)

özellikle yüksek mortalite (%67.7) ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (157). Benzer şekilde Özyılmaz E. ve arkadaşlarının çalışmasında da erken ve geç tanımlama süresi 48 saatti ve geç HFNO başarısızlığı, erken HFNO başarısızlığına kıyasla daha yüksek YBÜ mortalitesi ile ilişkiliydi (158). NIMV başarısızlığının kötü sonuçlarla güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiş olup erken veya geç klinikte bozulma belirtileri saptanırsa hemen endotrakeal entübasyonun yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Benzer şekilde Koyauchi T. ve arkadaşlarının çalışmasında HFNO'nun başlatılmasından sonraki 48 saat içinde entübe edilen hastalarda genel mortalitenin daha az olduğunu bildirmişlerdir (159). Buna bağlı olarak uzun süreli entübasyon gecikmesinin solunum kas yorgunluğuna ve kalp fonksiyon bozukluğu gibi kötü sonuçlara sebep olabilir (158). Sonuçlarımıza dayanarak fizyolojik ve klinik sonuçların daha geniş değerlendiren daha büyük çalışmalar gerekirken klinik uygulamada HFNO başlandıktan sonra hasta yanıtının yakından izlenmesini gerektiği kanaatindeyiz.

Literatürde HFNO kullanım sürelerini araştırdığımızda Hu M. ve arkadaşları ile Koyauchi T. ve arkadaşlarının yaptığı iki ayrı çalışmada HFNO tedavisinin medyan süresi sırasıyla 6.8 gün ve 6 gün iken bizim çalışmamızda bu süre ortalama 48.22 ± 26.20 saat idi. Onların çalışmasında HFNO uygulamasındaki medyan PaO₂/FiO₂ oranı 115 ve 116 olarak bulunmuşken sırasıyla %61.9 ve %39.4 oranda başarıyla HFNO ile tedaviyi tamamlamışlardır. Vianello A. ve arkadaşlarının COVID-19'a bağlı hipoksemi akut solunum yetmezliği olan hastalarda uyguladıkları HFNO tedavisi çalışmasında, hipoksemi şiddeti ve CRP seviyesinin HFNO başarısızlığı ile korele olduğu gösterilmiştir (3). Çalışmalarında HFNO başarısız olan hastalarda daha düşük PaO₂/FiO₂ oranı olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada yatış kabulde PaO₂/FiO₂ ≤ 100 mmHg olmasını önemli ölçüde tedavi başarısızlığı ile ilişkilendirilmiştir ve prognostik değer olarak önemsenmiştir. Bizim çalışmamızda da servise devir edilen hastaların geliş PaO₂/FiO₂ oranının exitus olanlara göre daha yüksek olduğunu saptadık. Literatürdeki benzer çalışmalar gibi PaO₂/FiO₂ oranının, HFNO tedavi devamı hakkında fikir verebileceğini düşünmekteyiz. PaO₂/FiO₂ hastaların oksijenasyon durumunu değerlendirmek için altın standart olmuştur (3). Hu M. ve arkadaşlarının çalışması HFNO'dan 6 saat sonraki PaO₂/FiO₂ seviyesinin tedavi sonucu ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu belirtmiştir

(132) . Wang Y. ve arkadaşlarının çalışmasında $PaO_2/FiO_2 < 200$ olan hastalarda HFNO başarısızlık %63 oranı ile daha fazla izlenmiştir (160). Bu görüşü destekler nitelikte olan Giada ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların PaO_2/FiO_2 oranı ortalama 231.8 olup 24 saat HFNO ile tedavi sonrasında artış olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmalar ile HFNO tedavisinin hafif hipokseminde daha başarılı olduğu gösterilebilir. Buna göre, HFNO'nun COVID-19 solunum yetmezliği daha hafif olan hastalar için güvenli bir tedavi olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda izlem zamanlarına göre PaO_2/FiO_2 oranlarında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup HFNO tedavisiyle PaO_2/FiO_2 oranında artış görülmesine rağmen hastalarımızın tümünde ikinci bir ventilasyon desteğine geçilmiştir. Ancak çalışmamızda pandemi YBÜ'de HFNO'nun COVID-19 hastalarının tedavisinde etkili bir solunum desteği yolu olduğunu göstermemiştir. Hastalarımızın geliş PaO_2/FiO_2 oranı 93.156 ± 2.48 değeri nedeniyle, önceki çalışmalarla uyumlu olarak hasta $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ mmHg olmasının tedavi başarısızlığı riskini artırmış olabileceğini düşünmekteyiz (3). Çalışmamızın kayıtlı hasta sayısının az olması ve retrospektif olması gibi önemli bir yanlılığa neden olabilecek sınırlamaları da vardır. Xia J. ve arkadaşları ile Vianello A. ve arkadaşlarının iki ayrı çalışmada; erken HFNO tedavisinin, konvansiyonel oksijen tedavisine yanıt vermeyen hafif ile orta şiddette AHRF'si olan COVID-19 hastaları için oksijenasyonu iyileştirmenin etkili bir yöntem olarak kabul edilebileceğini göstermektedir. Ancak Zhu Y. ve arkadaşları çalışmasında HFNO'nun şiddetli hipoksemisi olan hastalarda tek başına IMV ihtiyacını azalttığını COVID-19 tedavisinde etkili bir solunum desteği yolu olduğunu belirtmiştir (161). Çalışmamızda hastaların geliş PaO_2/FiO_2 oranları 93.156 ± 2.48 idi. NIMV alanların geliş PaO_2/FiO_2 oranı $92,15 \pm 7.99$ iken IMV ye geçenlerde ise $92.711 \pm 2,66$ dır. Geliş PaO_2/FiO_2 oranları ile HFNO uygulanırken NIMV/IMV ye geçme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. HFNO tedavisi sırasında tedavinin devamı veya NIMV/IMV'ye geçilme kararı özellikle pandemide endişe kaynağı olmuştur. Bazı çalışmalar, HFNO'da gecikmiş entübasyonun mortalite artışına yol açabileceğini bulmuştur (155). Bu nedenle erken aşamada solunum desteği tedavisini yükseltme ihtiyacını doğru bir şekilde tanımlayan bir tahmin aracı geliştirmenin HFNO kullanımındaki en kritik konu olduğunu düşünüyoruz.

Liu L. ve meslektaşları HFNO için yüksek başarısızlık oranları rapor etmektedir (162). Ancak Franco C. ve meslektaşları, COVID-19'lu hastalarda HFNO tedavisi alanlarda entübasyon oranlarının daha düşük olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda ise HFNO'da yüksek başarısızlık oranları Liu L. ve meslektaşlarının çalışmasını destekler nitelikte sonuçlanmıştır. Bazı literatür çalışmaları pandemi sırasında HFNO kullanımını desteklese de, tedavinin başarısız olma ihtimalinin yüksek olduğu hastaları belirlemek önem teşkil etmektedir (162). Liu L. ve arkadaşlarının çalışmasında COVID-19 hastalarında non-invazv solunum stratejilerinin (NIRS) başarısızlığı ve entübasyon gereksinim tahmini için bağımsız risk faktörlerinin; artan yaş, ek hastalık sayısı, düşük geliş ROX indeksi, düşük GKS skoru olarak belirlemişlerdir. Benzer şekilde oksijenasyonda klinik iyileşme veya solunum hızında azalma olmaması gibi durumlar, HFNO yetmezliği ve ardından IMV ihtiyacı ile ilişkilendirilmiştir.

ROX İndeksi; nabız oksimetresi (SpO_2), solunan oksijen fraksiyonu (FiO_2) ve solunum sayısına dayanan bir orandır ($SpO_2 / FiO_2 / SS$). Literatürdeki çalışmalara bakıldığında Oksijen saturasyon indeksi (SpO_2 / FiO_2) ve ROX indeksinin HFNO hastalarında oksijenasyon durumunun izlenmesinde ve tedavi yanıtının tahmin edilmesinde faydalı olduğu görülmektedir (129,130,131). Ancak bu göstergelerin COVID-19 hastalarında hala geçerli olup olmadığı bilinmemektedir. Hu M. ve meslektaşlarının COVID-19'lu hastalar için HFNO'nun etkinliğini değerlendirmek ve tedavi başarısının erken prediktif faktörleri belirlemek için bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Ve çalışmalarında PaO_2 / FiO_2 oranı, SpO_2 / FiO_2 oranı ve ROX indeksi gibi parametrelerin HFNO başlangıcında, 6., 12. ve 24. saatlerdeki değerlerini prognozla yakından ilişkilendirmişlerdir. Biz de bu çalışmada hastaların SpO_2 / FiO_2 ve ROX indeksi değerlerini analiz ettik ve HFNO süresince günlük değişimini değerlendirdik.

Roca O. ve arkadaşları yaptığı çalışmada düşük ROX indeksinin HFNO tedavisi başarısızlığını tahmin etmede önemli bir gösterge olduğunu belirtmişlerdir. Pnömonili hastalarda 4.88 veya daha yüksek ROX değeri HFNO başarısını gösterirken, 3.85'ten düşük bir değer ise HFNO başarısızlığının belirleyicisi olduğunu ifade etmişlerdir (128). Calligaro GL. ve arkadaşlarının çalışmasında HFNO başlatıldıktan sonra ROX değeri ≥ 4.88 ise entübasyon riski daha düşük

olduğunu; HFNO başlangıcından sonra hesaplanan 2., 6. ve 12. saatteki ROX değerlerinin sırasıyla <2.85 , <3.47 ve <3.85 olmasını ise tedavi başarısızlığının öngörücüleri olarak belirlemişlerdir (163). Çalışmamızda geliş ve HFNO süresince hesaplanan ROX değerlerini inceledik. Geliş, 1. gün, 2.gün ve HFNO'dan çıkış ortalama ROX değerlerini sırasıyla 2.99 ± 0.30 , 3.66 ± 0.37 , 3.67 ± 0.46 , 2.78 ± 0.27 olarak hesapladık ve bu ortalamaları karşılaştırdık. İzlem zamanlarına göre ROX ölçümlerinde gelişe göre sırasıyla; 1.gün ve 2.gün ROX düzeylerinde yükselme gördük. Ancak ortalama çıkış ROX değerini ise tüm izlem zamanlarına göre anlamlı olarak daha düşük tespit ettik. Çalışmamızda Roca O. ve arkadaşlarını destekler şekilde HFNO süresince ROX değerlerinde artış gözlemlese de hesapladığımız tüm ROX değerleri <3.85 değeri altında idi ve tüm hastalarımızda HFNO'dan sonra ikinci bir ventilasyon desteğine ihtiyaç duyduk. Ayrıca Mellado-Artigas R. ve arkadaşlarının çalışmasında entübasyon gerektiren hastalarda ROX indeksi daha düşüktü (164). Çalışmamızda tüm hesaplamalarda hastalarımızın ortalama ROX değerleri <4.88 idi. HFNO'dan NIMV'ye geçilenlerin ortama geliş ROX indeksi 2.74 ± 0.25 iken IMV'ye geçenlerde ise 2.64 ± 0.25 olarak bulduk. Mellado-Artigas R. ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde IMV'ye geçenlerin geliş ROX ortalamaları geçmeyenlere göre anlamlı olarak düşük bulduk. ROX indeksinin uygulanan solunum desteğine yanıtını değerlendirmek ve entübasyon ihtiyacını öngörmede yararlı olabileceği kanaatindeyiz. COVID-19 hastalarında gerekli entübasyonun geciktirilmemesi mortalite artışı açısından önemlidir (165). Böylelikle hastaların, prognoz için olumsuz olduğu kanıtlanan gecikmiş entübasyonu önlemede sık aralıklarla hesaplanan ROX indeksinin yararlı olabileceği sonucuna vardık.

Calligaro GL. ve arkadaşlarının çalışmasında ROX indeksi bileşenleri arasında olan SpO_2 / FiO_2 oranının solunum hızından daha büyük bir etkiye sahip olduğunu bulmuşlardır (1). Klinik uygulamada SpO_2 / FiO_2 oranı oksijenlenmenin bir göstergesi olarak da kullanılabilir (166) ve son çalışmalar bu oranın HFNO tedavisinin başarısında iyi bir klavuz olduğunu göstermiştir (166). Koyauchi T. ve arkadaşlarına göre HFNO'nun başlatılmasından 24 saat sonra $SpO_2 / FiO_2 > 170.9$ ise başarılı HFNO tedavisi için prediktif özelliktedir. Hu M. ve arkadaşlarının çalışmasında SpO_2 / FiO_2 , PaO_2 / FiO_2 ve ROX indeksi HFNO başarılı olan hastalarda aynı yönde kademeli olarak artarken başarısız HFNO'nun başarısız olduğu

hastalarda kademeli olarak azaldığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda izlem zamanlarına göre HFNO süresince SpO₂ /FiO₂ oranlarında da ROX değerindeki gibi bir değişim izledik. Çalışmamızda HFNO süresince ROX değerine benzer artış olmasına rağmen çıkış değerinde gelişe göre olan düşmeden dolayı Hu M. ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi HFNO'dan başka bir ventilasyon desteğine geçerek HFNO tedavisi devamını etkilediği sonucuna vardık.

Çalışmamızda hastaların geliş, HFNO'daki 1. gün, 2. gün ve HFNO'dan çıkış hemodinamik değerlerini ve kan gazı parametrelerini inceledik. Literatürde yapılan çalışmalarda HFNO tedavisi ile oksijenasyonda düzelme, solunum hızında azalma, hasta konforunda iyileşme gözlemlendiği ancak PaCO₂ değerinde herhangi bir değişiklik olmadığı görülmektedir (144,151). Xia J. ve arkadaşlarının çalışmasında HFNO tedavisinden sonraki 3 gün içinde solunum hızında artış gözlenmesi üzerine CPAP'a geçilme ihtiyacı geliştiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda hastaların solunum sayısı geliş, 1. gün, 2. gün ve HFNO'dan çıkış solunum sayısı ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık bulduk. Hastaların solunum sayısında HFNO tedavisi başladıktan sonra azalma gözlemledik. Ancak hastalarımızın 3 günden sonraki solunum sayısında Xia J. ve arkadaşlarının çalışmasına benzer artış olduğunu ve CPAP ile ventilasyon yöntemi değişikliği geliştiğini tespit ettik. Plotnikow GA. ve arkadaşlarının çalışmasında HFNO uygulamasından sonra, solunum hızında düşüş ve PaCO₂'de belirgin azalma görülmüştür (167). Çalışmamızda hastaların PaO₂ ve PaCO₂ değerlerinin geliş, 1. gün, 2. gün ve HFNO'dan çıkış günündeki ortalama değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptadık. Plotnikow GA. ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde HFNO ile oksijenasyonda düzelme olurken PaCO₂ değerinde ve solunum hızında bir azalma tespit ettik. Çalışmamızda hastaların PaO₂ geliş, 1. gün, 2. gün ve çıkış günü ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptadık. HFNO tedavisi süresince geliş PaO₂ ortalama değerlerine göre 1 ve 2. gündeki PaO₂ değerinde artış olduğunu bulduk. Ancak sonradan çıkış ortalama değerlerini daha düşük saptayarak sonunda NIMV/IMV ihtiyacı geliştiği sonucuna vardık. Geliş PaCO₂ ortalama değeri 41.50±12.68 olan hastalarımızda 1. gün 38.05±7.20 iken 2. gün sonunda 37.50±6.81 ile düşüş olduğunu; ancak çıkış değerlerinde 43.68±13.40 ölçümüyle artış gözlemledik. Hem solunum sayısında hem

de PaCO₂'deki görülen iyileşme HFNO'nun sağladığı ölü boşluktaki azalmayla bağlantılı olabileceğini düşünüyoruz.

Hastaların geliş, HFNO'daki 1. gün, 2. gün ve HFNO'dan çıkış diğer kan gazı parametreleri değerlerinden pH değişimini de incelediğimizde Sztrymf B. ve arkadaşlarına (112) benzer sonuç bulduk. Yapılan tekrarlı ölçümler varyans analizi sonucunda hastaların pH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık. Shen Y. ve arkadaşlarının çalışmasında HFNO tedavisinden 24 saat sonra kalp atım hızı ve solunum sayısının 48. ve 72. saatteki bu parametrelerdeki değerlerinde iyileşme olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu değerlerin geliş değerlerine göre tedavi süresi ile iyileşme olduğu görülse de klinik progrese olduğundan çıkış değerlerindeki bozulmayla NIMV ve/veya IMV'ye geçme ihtiyacı geliştiği sonucuna vardık.

Çalışmamızda hastaların HFNO tedavisi süresince elde edilen biyokimya ve hemogram değerlerini inceledik. Bilindiği üzere COVID-19 hastalarında özellikle ciddi hastalık durumunda lenfosit sayısı azalırken; prokalsitonin (PCT), ferritin, CRP ve D-Dimer gibi biyokimyasal parametrelerin seviyeleri yükselmektedir (168). Teng XB. ve arkadaşlarının çalışmasına göre HFNO tedavisi alan hastalarda CRP ve lenfosit değerinin düzeldiği ancak WBC ve prokalsitonindeki farklılıkların anlamlı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (169). Ancak Hu M. ve meslektaşları çalışmasında laboratuvar testleri tüm hastalarda lenfosit sayılarının azaldığını, CRP ve D-Dimer değerlerinin yükseldiğini ortaya koymuştur. Biz de çalışmamızda Hu M. ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak hastaların lenfosit yüzdesi ortalamalarını HFNO süresince tüm ölçümlerde düşme olduğunu gördük. COVID-19 hastalarında, düşük lenfosit yüzdesinin daha yüksek mortaliteyi gösterdiğine dair çalışmalar vardır (164). Tüm bu çalışmaların ışığında lenfosit sayısındaki ilerleyici düşüşün ve CRP'deki artışın, COVID-19 'da klinik prognostik özellik göstermesi (3,164) nedeniyle HFNO süresince yakın takip edilmesi gerektiği kanatındeyiz.

Bilindiği gibi enfeksiyona akut yanıtı gösteren prokalsitonin, COVID-19'da da artma eğilimindedir ve özellikle bakteriyel enfeksiyonların teşhisinde ve hastalık şiddetini belirlemede sık kullanılmaktadır (170). Biz de çalışmamızda hastaların kabul ve izlemlerinde HFNO süresince prokalsitonin ve CRP seviyelerindeki değişimi

inceledik. Hastaların HFNO süresince PCT ve CRP değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadık. Çalışmamızda HFNO tedavisinden itibaren hastaların WBC değerlerinde ise anlamlı bir farklılık bulduk. Bu anlamlı farkın geliş ve HFNO'dan çıkış değerleri arasında artıştan kaynaklandığını saptadık. Enfeksiyon parametrelerine (PCT, CRP vb) benzer şekilde hiperkoagülapatinin göstergesi olan D-Dimer değeri de COVID-19 hastalarında yüksek bulunmaktadır. Hu M. ve arkadaşları çalışmalarında, tüm hastalarda HFNO süresince D-Dimer'in yükseldiğini ortaya koymuştur. Çalışmamızda benzer şekilde hastaların HFNO süresi boyunca D-Dimer ve WBC değerlerinde artışın devam ettiğini gözlemledik. WBC ve D-Dimer seviyelerinin şiddetli COVID-19'lu hastalarda artmış bulunmasından dolayı; çalışmamızdaki ölen hastalarda WBC ve D-Dimer değerinin servise devir edilenlerden daha yüksek seyrettiğini bulduk. Bu nedenle WBC ve D-Dimer artışı klinik kötüleşmeyi ve mortalite riskini gösterebilir (168) ve HFNO başarısını da etkileyebileceğini düşünmekteyiz. Pnömoni kliniğinde daha yüksek sayıda nötrofil yüzdesi akciğer hasarının şiddeti ile ilişkilidir (164). Mellado-Artigas R. ve arkadaşlarının çalışmasında HFNO başarısızlık grubundaki hastalarda HFNO başarı grubundakilere göre anlamlı olarak daha yüksek nötrofil sayısı gözlenmiştir. Çalışmamızda hastalarımızın HFNO süresince nötrofil değerlerinde anlamlı artış olduğunu tespit ettik. HFNO'dan başka bir ventilasyon desteğine geçilme ihtiyacına neden olan klinik değişimini gösterebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hastaların HFNO ile hemodinamik parametrelerindeki günlük değişimini de inceledik. Xia J. ve arkadaşları çalışmalarında periferik oksijen satürasyonunun HFNO başarılı olanlarda olmayanlara göre hasta kabulünden itibaren yükseldiği sonucunu elde etmişlerdir. Sztrymf B. ve arkadaşlarının çalışmasında ise HFNO kullanımıyla oksijen satürasyonunda önemli bir artış gözlenmiştir. Çalışmamızda hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncının geliş, 1. gün, 2. gün ve HFNO'dan çıkış değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamazken; nabız değerleri ortalaması arasında anlamlı bir farklılık tespit ettik. Çalışmamızda hastaların geliş kliniğine göre HFNO'nun ilk 24 saatinde nabız, periferik oksijen satürasyonu, solunum sayısı, kan basıncı değerlerinde anlamlı olarak düzelme gördük. Ancak 2. gün ve sonraki günlerde bu değerlerde artış

gözenmekle beraber klinik ve laboratuvar değerlerinin değişmesiyle başka bir ventilasyon desteğine geçtik. COVID-19 komplikasyonları nedeniyle ani klinik prognoz değişikliklerinde HFNO tedavisi sırasında yakın hemodinamik takip oldukça önemlidir. Bu nedenle yoğun bakım dışı HFNO uygulamalarında da hastaların monitörize edilerek takip edilmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz. Bu çalışmada biz günlük hemodinamik değerleri kullandık ve tüm hastalarımızda başka bir ventilasyon desteğine geçme ihtiyacı gelişti. Bu ilişkiyi daha sağlıklı kurabilmek için bu değerlerin hastalar HFNO tedavisine başlandıktan sonra yakın hemodinami takibiyle sık bakılan laboratuvar/klinik değerleri (kan gazı, ROX vb.) birlikte değerlendirmek gerektiği sonucuna varmaktayız. Özellikle HFNO başlandıktan ilk 3 günün oldukça önemli bir zaman dilimi olduğu kanaatindeyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Akut hipoksemik solunum yetmezliği olan yoğun bakımdaki COVID-19 hastalarında HFNO uygulamasının sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

SARS-CoV-2'nin hızla yayılması, minimum verilere dayalı erken önerilere yol açtı COVID-19'un yeni bir patojen olduğu göz önüne alındığında, solunum yetmezliği olan COVID-19 hastalarının yönetiminde klinisyenlerin deneyimi ve artan hasta sayısı, tedavi konusunda gelişmelerle ve yapılan çalışmaların sonuçlarıyla daha da şekilleneceğini düşünüyoruz.

Klinik iyileşme olmadığında HFNO tedavisinin uzatılması, hastayı artmış mortalite ile birlikte gecikmiş entübasyon riskine maruz bırakabilir. COVID-19 pnömoni solunum yetmezliği kliniği ile gelen hastaya pandemi yoğun bakımda HFNO tedavisi başladıktan sonra özellikle 24-48 saat içerisinde HFNO'dan olumlu bir sonuç alınamazsa başka bir solunum desteği yöntemine geçilmelidir. Çalışmamızda 48 saatten sonra yapılan entübasyonların mortalite ile ilişkisi anlamlı sonuç elde edemedik. HFNO, COVID-19 akut solunum yetmezliği olan hastalarda umut verici sonuçlar vermiş olsa da en iyi oksijenasyon stratejisini belirlemek için ve klinisyenler için COVID-19 akut solunum yetmezliği kliniğindeki hasta yönetimi uygulamalarını tek tip hale getirmelerine yardımcı olabilecek yeni algoritmalar elde etmek için daha büyük klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Erken HFNO, hafif ile orta şiddette AHRF'si olan COVID-19 hastaları için etkili bir solunum destek yöntemi olabilir ve kullanımı endotrakeal entübasyon ihtiyacını azaltabilir. Ancak bununla birlikte, HFNO'nun başarısızlığı ise yüksek hastane ölüm oranı ile ilişkili olabilir. Bu nedenle HFNO tedavisinin başarısızlığı kötü prognoz göstereceğinden HFNO tedavisinin başlama ve bitirme kararı önemlidir. HFNO tedavisine devam etme kararı klinik ilerlemeye, seri laboratuvar ölçümlerine ve hastanın klinik stabilitesine bağlı olacaktır. Sonuç olarak ek hastalık varlığı, erkek cinsiyet, yüksek yaş ortalaması, başvurdaki solunum sayısı, hipoksemi şiddeti (düşük PaO₂/FiO₂ oranı), düşük oksijenizasyon, yüksek HACOR skoru, kısa aralıklarla hesaplanmış düşük ROX indeksi gibi faktörlerin HFNO başarısını kısıtladığı sonucuna vardık.

Çalışmamıza ait hastalar literatürde yer alan çalışmalarla karşılaştırıldığında düşük PaO₂/FiO₂ oranlarına, düşük ROX indeksine, yüksek APACHE II ve HACOR skorlarına sahipti. Bu nedenle başarısızlık oranını öngörebilen bu değerlerin nedeni hastanemizde pandemi servislerinde kabul görmüş HFNO tedavi protokolü olmamasından kaynaklanabilir. Literatür tarandığında COVID-19 ilişkili pnömonide non-invaziv solunum destek çalışmasında HFNO'nun YBÜ dışında uygulanabilirliği araştırılmış ve olumlu sonuçlara ulaşılmıştır (150). Bu bilgiler ışığında hastanemizin YBÜ dışında pandemi servislerinde de HFNO tedavisi uygulanabilir olmasının büyük önemi olduğu sonucuna vardık. YBÜ dışında da HFNO tedavisi, COVID-19 hastalarda akut solunum yetmezliği yönetimi için değerli bir seçenek olarak kullanılabilir. Böylece HFNO'dan fayda görebilecek hastaların mekanik ventilasyona ihtiyaç duyacak hastalardan erken ayırt edilmesini sağlanarak, pandemi koşullarında mekanik ventilasyon ihtiyacı yükünün ve yoğun bakım doluluk oranını azaltılabileceğini düşünmekteyiz.

Küresel COVID-19 salgını ele alındığında, sonuçlarımız AHRF'li COVID-19 hastalarında HFNO'nun potansiyel değerini daha fazla araştırmak için ileriye dönük kontrollü bir çalışma gerçekleştirmek için iyi bir temel oluşturmaktadır.

7. KISITLILIKLAR

Çalışmamız karşılaştırma grubu olmayan, retrospektif, tek merkezli sadece pandemi yoğun bakım ünitesinde yer alan küçük örneklem büyüklüğüne sahip özelliklerinden dolayı sonuçlarımızın genellenebilirliği sınırlıdır. Ayrıca çalışmanın kısıtlılıklarından bir diğeri de hastalarımızın çoğunun PaO₂/FiO₂ oranının 100'den küçük olmasıdır. Bu nedenle hafif ve orta şiddetli solunum yetmezliği olan hastaları yeterince kapsamamakta ve hipoksik solunum yetmezliği olan tüm hastaları homojen olarak yansıtmamaktadır. Bu çalışmada HFNO'yu NIMV, IMV veya konvansiyonel oksijen tedavisi gibi diğer solunum desteği sistemleriyle kapsamlı olarak kıyaslayacak karşılaştırma grubu bulunmaması da kısıtlılık oluşturmaktadır.

Çalışmamızda Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından önerilen tedavi protokolü uygulanmış olup HFNO'dan NIMV ve/veya IMV'ye geçişle ilgili karar primer hekim tarafından verilmiştir. Şiddetli COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda NIMV/IMV tercihi büyük ölçüde hasta kliniğine dayanan önemli ve zor karardır.

Genel olarak literatürde COVID-19 hastalarında HFNO kullanımını önermek için mevcut kanıtların yeterliği gibi sonuçlar sınırlı olmakla beraber değişkenlik göstermektedir. Mevcut çalışmalar ışığında HFNO yönteminin entübasyon ve mortalite oranları üzerindeki etkisi belirsizdir. Sonuçları doğrulamak için daha büyük ölçekli çok merkezli ileriye dönük çalışmalar gerekmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Calligaro GL, Lalla U, Audley G, Gina P, Miller MG, Mendelson M, vd. The utility of high-flow nasal oxygen for severe COVID-19 pneumonia in a resource-constrained setting: A multi-centre prospective observational study. *EClinicalMedicine*. Kasım 2020;28:100570.
2. Panadero C, Abad-Fernández A, Rio-Ramirez MT, Acosta Gutierrez CM, Calderon-Alcala M, Lopez-Riolobos C, vd. High-flow nasal cannula for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) due to COVID-19. *Multidiscip Respir Med*. 28 Ocak 2020;15(1):693.
3. Vianello A, Arcaro G, Molena B, Turato C, Sukthi A, Guarnieri G, vd. High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat patients with hypoxemic acute respiratory failure consequent to SARS-CoV-2 infection. *Thorax*. Kasım 2020;75(11):998-1000.
4. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, vd. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 28 Nisan 2020;323(16):1582-9.
5. Hall JE, Guyton AC. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 12th ed. Philadelphia, Pa: Saunders/Elsevier; 2011. 1091 s.
6. Ortac Ersoy E, Topeli A. Oxygen Therapy Systems in Respiratory Failure. *Turk J Med Surg Intensive Care*. 16 Mart 2017;7(3):99-105.
7. Yarkýn T, Göğüs SS. Solunum Yetmezliđi: Fizyopatoloji ve Klinik Yaklaşım. 2000;9.
8. Ohshimo S. Oxygen administration for patients with ARDS. *J Intensive Care*. Aralık 2021;9(1):17.
9. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med* [Internet]. Şubat 2021

10. Amawi H, Abu Deiab GI, A Aljabali AA, Dua K, Tambuwala MM. COVID-19 pandemic: an overview of epidemiology, pathogenesis, diagnostics and potential vaccines and therapeutics. *Ther Deliv.* Nisan 2020;11(4):245-68.
11. Seyed Hosseini E, Riahi Kashani N, Nikzad H, Azadbakht J, Hassani Bafrani H, Haddad Kashani H. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology.* Aralık 2020;551:1-9.
12. Lauxmann MA, Santucci NE, Autrán-Gómez AM. The SARS-CoV-2 Coronavirus and the COVID-19 Outbreak. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol.* Temmuz 2020;46(suppl.1):6-18.
13. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, vd. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses.* 27 Mart 2020;12(4):372.
14. WHO | World Health Organization [İnternet]. [a.yer 29 Ocak 2022]. Erişim adresi: <https://www.who.int/>
15. Covid19 [İnternet]. [a.yer 29 Ocak 2022]. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/>
16. Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, Panayiotakopoulos G, Sourvinos G, Tsiodras S. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis.* Nisan 2020;79:104212.
17. Chivukula RR, Maley JH, Dudzinski DM, Hibbert K, Hardin CC. Evidence-Based Management of the Critically Ill Adult With SARS-CoV-2 Infection. *J Intensive Care Med.* Ocak 2021;36(1):18-41.
18. Madabhavi I, Sarkar M, Kadakol N. COVID-19: a review. *Monaldi Arch Chest Dis Arch Monaldi Mal Torace.* 14 Mayıs 2020;90(2).
19. Pascarella G, Strumia A, Piliengo C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, vd. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* Ağustos 2020;288(2):192-206.

20. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, vd. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 30 Nisan 2020;382(18):1708-20.
21. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, vd. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 28 Mart 2020;395(10229):1054-62.
22. Salzberger B, Buder F, Lampl B, Ehrenstein B, Hitzenbichler F, Holzmann T, vd. Epidemiology of SARS-CoV-2. *Infection*. Nisan 2021;49(2):233-9.
23. Liu W, Zhang Q, Chen J, Xiang R, Song H, Shu S, vd. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 02 Nisan 2020;382(14):1370-1.
24. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ*. 25 Mayıs 2020;11(1):29.
25. Xu X-W, Wu X-X, Jiang X-G, Xu K-J, Ying L-J, Ma C-L, vd. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. 19 Şubat 2020;368:m606.
26. 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*. Mayıs 2020;46(5):846-8.
27. Brian DA, Baric RS. Coronavirus Genome Structure and Replication. *Coronavirus Replication Reverse Genet*. 2005;287:1-30.
28. Luk HKH, Li X, Fung J, Lau SKP, Woo PCY. Molecular epidemiology, evolution and phylogeny of SARS coronavirus. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. Temmuz 2019;71:21-30.
29. Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, Thakur N, Wadekar GS, Dayaramani R, vd. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol*. 15 Eylül 2020;883:173375.

30. Nal B, Chan C, Kien F, Siu L, Tse J, Chu K, vd. Differential maturation and subcellular localization of severe acute respiratory syndrome coronavirus surface proteins S, M and E. *J Gen Virol*. Mayıs 2005;86(Pt 5):1423-34.
31. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, vd. Coronavirus Disease 2019–COVID-19. *Clin Microbiol Rev*. 24 Haziran 2020;33(4):e00028-20.
32. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res*. 16 Mart 2020;24:91-8.
33. Li F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu Rev Virol*. 29 Eylül 2016;3(1):237-61.
34. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, vd. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. Mart 2020;579(7798):265-9.
35. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, vd. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 16 Nisan 2020;181(2):271-280.e8.
36. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. Haziran 2004;203(2):631-7.
37. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, vd. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*. Mayıs 2020;26(5):681-7.
38. Annan A, Baldwin HJ, Corman VM, Klose SM, Owusu M, Nkrumah EE, vd. Human betacoronavirus 2c EMC/2012-related viruses in bats, Ghana and Europe. *Emerg Infect Dis*. Mart 2013;19(3):456-9.

39. Onofrio L, Caraglia M, Facchini G, Margherita V, Placido SD, Buonerba C. Toll-like receptors and COVID-19: a two-faced story with an exciting ending. *Future Sci OA*. 01 Eylül 2020;6(8):FSO605.
40. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, vd. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl*. 15 Şubat 2020;395(10223):497-506.
41. Pfortmueller CA, Spinetti T, Urman RD, Luedi MM, Schefold JC. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (CARDS): Current knowledge on pathophysiology and ICU treatment – A narrative review. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. Ekim 2021;35(3):351-68.
42. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, vd. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 09 Temmuz 2020;383(2):120-8.
43. covid-19rehberiantisitokin-antiinflamatuartedavilerkoagulopatijonetimipdf.pdf [İnternet]. [a.yer 22 Ocak 2022]. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39296/0/covid-19rehberiantisitokin-antiinflamatuartedavilerkoagulopatijonetimipdf.pdf>
44. Sherren PB, Ostermann M, Agarwal S, Meadows CIS, Ioannou N, Camporota L. COVID-19-related organ dysfunction and management strategies on the intensive care unit: a narrative review. *Br J Anaesth*. Aralık 2020;125(6):912-25.
45. da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, Farias de Oliveira T, Campos Alcântara R, Monteiro Arnozo G, vd. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wien Klin Wochenschr*. Nisan 2021;133(7-8):377-82.
46. covid-19rehberigenelbilgilerepidemiyolojivetanipdf.pdf [İnternet]. [a.yer 21 Ocak 2022]. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberigenelbilgilerepidemiyolojivetanipdf.pdf>
47. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, vd. Clinical, laboratory and

- imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. Nisan 2020;34:101623.
48. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol*. Nisan 2020;92(4):441-7.
49. Xie C, Jiang L, Huang G, Pu H, Gong B, Lin H, vd. Comparison of different samples for 2019 novel coronavirus detection by nucleic acid amplification tests. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. Nisan 2020;93:264-7.
50. Atzrodt CL, Maknojia I, McCarthy RDP, Oldfield TM, Po J, Ta KTL, vd. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. *FEBS J*. Eylül 2020;287(17):3633-50.
51. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology*. Ağustos 2020;296(2):E41-5.
52. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J*. 05 Ocak 2021;23(1):14.
53. Sahu KK, Lal A, Mishra AK. An update on CT chest findings in coronavirus disease-19 (COVID-19). *Heart Lung J Crit Care*. Ekim 2020;49(5):442-3.
54. Ayyildiz VA. COVID-19'DA KARDİYOTORASİK RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME VE YAPAY ZEKANIN ROLÜ. *SDÜ Tıp Fakültesi Derg [İnternet]*. 07 Nisan 2021
55. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, vd. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. Nisan 2020;8(4):420-2.
56. Carter LJ, Garner LV, Smoot JW, Li Y, Zhou Q, Saveson CJ, vd. Assay Techniques and Test Development for COVID-19 Diagnosis. *ACS Cent Sci*. 27 Mayıs 2020;6(5):591-605.
57. Adhikari SP, Meng S, Wu Y-J, Mao Y-P, Ye R-X, Wang Q-Z, vd. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and

control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 17 Mart 2020;9(1):29.

58. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, vd. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis*. 11 Mayıs 2020;221(11):1762-9.
59. Zhou L, Liu HG. [Early detection and disease assessment of patients with novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi Chin J Tuberc Respir Dis*. 05 Şubat 2020;43(0):E003.
60. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, vd. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 28 Temmuz 2020;71(15):762-8.
61. Ma A, Cheng J, Yang J, Dong M, Liao X, Kang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for moderate-severe ARDS in severe COVID-19 patients. *Crit Care Lond Engl*. 05 Haziran 2020;24(1):288.
62. Kreitmann L, Monard C, Dauwalder O, Simon M, Argaud L. Early bacterial co-infection in ARDS related to COVID-19. *Intensive Care Med*. Eylül 2020;46(9):1787-9.
63. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, vd. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 30 Nisan 2020;382(18):1708-20.
64. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, vd. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 17 Mart 2020;323(11):1061-9.
65. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, vd. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost JTH*. Temmuz 2020;18(7):1747-51.
66. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, vd. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 23 Nisan 2020;382(17):e38.

67. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, vd. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol.* Kasım 2020;7(11):2221-30.
68. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, Abbo L, Beauchamps L, Balan S, vd. Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection - United Kingdom and United States, March-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 09 Ekim 2020;69(40):1450-6.
69. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, vd. 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.* Mayıs 2020;8(5):475-81.
70. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, vd. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med.* 11 Haziran 2020;382(24):2372-4.
71. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, vd. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 03 Aralık 2020;71(9):2459-68.
72. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, Rinaldi M, Maccaro A, Bussini L, vd. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 28 Temmuz 2020;ciaa1065.
73. De Wilton A, Nabarro LE, Godbole GS, Chiodini PL, Boyd A, Woods K. Risk of Strongyloides Hyperinfection Syndrome when prescribing dexamethasone in severe COVID-19. *Travel Med Infect Dis.* Nisan 2021;40:101981.
74. Grasselli G, Scaravilli V, Mangioni D, Scudeller L, Alagna L, Bartoletti M, vd. Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients With COVID-19. *Chest.* Ağustos 2021;160(2):454-65.

75. McGuinness G, Zhan C, Rosenberg N, Azour L, Wickstrom M, Mason DM, vd. High Incidence of Barotrauma in Patients with COVID-19 Infection on Invasive Mechanical Ventilation. *Radiology*. 02 Temmuz 2020;202352.
76. Rajdev K, Spanel AJ, McMillan S, Lahan S, Boer B, Birge J, vd. Pulmonary Barotrauma in COVID-19 Patients With ARDS on Invasive and Non-Invasive Positive Pressure Ventilation. *J Intensive Care Med*. Eylül 2021;36(9):1013-7.
77. Meyer NJ, Christie JD. Genetic heterogeneity and risk of acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. Ağustos 2013;34(4):459-74.
78. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 09 Kasım 2017;377(19):1904-5.
79. Vahidy FS, Drews AL, Masud FN, Schwartz RL, Askary BB, Boom ML, vd. Characteristics and Outcomes of COVID-19 Patients During Initial Peak and Resurgence in the Houston Metropolitan Area. *JAMA*. 08 Eylül 2020;324(10):998-1000.
80. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, vd. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*. Ekim 2020;20(10):1135-40.
81. Quartuccio L, Semerano L, Benucci M, Boissier M-C, De Vita S. Urgent avenues in the treatment of COVID-19: Targeting downstream inflammation to prevent catastrophic syndrome. *Joint Bone Spine*. Mayıs 2020;87(3):191-3.
82. Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respir Med*. Ocak 2021;176:106239.
83. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, vd. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. Haziran 2020;46(6):1099-102.
84. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care*. Aralık 2020;24(1):154, s13054-020-02880-z.

85. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, vd. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA. 26 Mayıs 2020;323(20):2052-9.
86. covid-19rehberiagirpnomoniardssepsisveseptiksokyontemipdf.pdf [Internet]. [a.yer 22 Ocak 2022]. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40781/0/covid-19rehberiagirpnomoniardssepsisveseptiksokyontemipdf.pdf>
87. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, vd. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet Lond Engl. 15 Şubat 2020;395(10223):497-506.
88. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, vd. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. JAMA. 28 Nisan 2020;323(16):1612-4.
89. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, vd. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 01 Temmuz 2020;180(7):934-43.
90. Anesi GL, Jablonski J, Harhay MO, Atkins JH, Bajaj J, Baston C, vd. Characteristics, Outcomes, and Trends of Patients With COVID-19-Related Critical Illness at a Learning Health System in the United States. Ann Intern Med. Mayıs 2021;174(5):613-21.
91. 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 JACR. Haziran 2020;17(6):701-9.
92. Allinovi M, Parise A, Giacalone M, Amerio A, Delsante M, Odone A, vd. Lung Ultrasound May Support Diagnosis and Monitoring of COVID-19 Pneumonia. Ultrasound Med Biol. Kasım 2020;46(11):2908-17.

93. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, vd. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet Lond Engl*. 28 Mart 2020;395(10229):1033-4.
94. Kox M, Waalders NJB, Kooistra EJ, Gerretsen J, Pickkers P. Cytokine Levels in Critically Ill Patients With COVID-19 and Other Conditions. *JAMA*. 03 Eylül 2020;
95. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, vd. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Lond Engl*. 15 Şubat 2020;395(10223):507-13.
96. Pınar Bölüktaş R, Kalaycıoğlu G, Üçeriz A. Acute Respiratory Distress Syndrome in the Light of Current Literature. *Kocaeli Med J*. 2021;10(60):148-59.
97. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. Şubat 1995;151(2 Pt 1):293-301.
98. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA*. 09 Haziran 2020;323(22):2329.
99. Piehl MA, Brown RS. Use of extreme position changes in acute respiratory failure. *Crit Care Med*. Şubat 1976;4(1):13-4.
100. Bain W, Yang H, Shah FA, Suber T, Drohan C, Al-Yousif N, vd. COVID-19 versus Non-COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome: Comparison of Demographics, Physiologic Parameters, Inflammatory Biomarkers, and Clinical Outcomes. *Ann Am Thorac Soc*. Temmuz 2021;18(7):1202-10.
101. Kwak PE, Connors JR, Benedict PA, Timen MR, Wang B, Zhang Y, vd. Early Outcomes From Early Tracheostomy for Patients With COVID-19. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg*. 01 Mart 2021;147(3):239-44.
102. Matera MG, Rogliani P, Calzetta L, Cazzola M. Pharmacological management of COVID-19 patients with ARDS (CARDS): A narrative review. *Respir Med*. Eylül 2020;171:106114.

103. covid-19rehberieriskinhastayonetimivetedavi20122021v6pdf.pdf [İnternet].
[a.yer 17 Ocak 2022]. Erişim adresi:
<https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/42169/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivetedavi20122021v6pdf.pdf>
104. Yisak H, Ewunetei A, Kefale B, Mamuye M, Teshome F, Ambaw B, vd. Effects of Vitamin D on COVID-19 Infection and Prognosis: A Systematic Review. Risk Manag Healthc Policy. 2021;14:31-8.
105. Asamovich IK, Aktamovich N, Zokirovna YK, Tursunbayev A, Fayziyevna FX. VITAMIN C IN TERMS OF COVID-19, CURRENT TRENDS. Clin Med. 2021;08(01):11.
106. Abobaker A, Alzwi A, Alraied AHA. Overview of the possible role of vitamin C in management of COVID-19. Pharmacol Rep PR. Aralık 2020;72(6):1517-28.
107. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, vd. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. Lancet Rheumatol. Haziran 2020;2(6):e325-31.
108. Zheng L, Zhang L, Huang J, Nandakumar KS, Liu S, Cheng K. Potential treatment methods targeting 2019-nCoV infection. Eur J Med Chem. 01 Kasım 2020;205:112687.
109. Archer SL, Sharp WW, Weir EK. Differentiating COVID-19 Pneumonia From Acute Respiratory Distress Syndrome and High Altitude Pulmonary Edema: Therapeutic Implications. Circulation. 14 Temmuz 2020;142(2):101-4.
110. Kizkin Ö, HacıevliYagiL SS, Günen H. 86-94 Akut Oksijen Tedavisi. :10.
111. Costello RW, Liston R, McNicholas WT. Compliance at night with low flow oxygen therapy: a comparison of nasal cannulae and Venturi face masks. Thorax. Nisan 1995;50(4):405-6.
112. Sztrymf B, Messika J, Bertrand F, Hurel D, Leon R, Dreyfuss D, vd. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. Intensive Care Med. Kasım 2011;37(11):1780-6.

113. Ni Y-N, Luo J, Yu H, Liu D, Liang B-M, Liang Z-A. The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* Şubat 2018;36(2):226-33.
114. Baldomero AK, Melzer A, Greer N, Majeski BN, Macdonald R, Wilt TJ. Effectiveness and harms of high-flow nasal oxygen (HFNO) for acute respiratory failure: a systematic review protocol. *BMJ Open.* Şubat 2020;10(2):e034956.
115. Lee JH, Rehder KJ, Williford L, Cheifetz IM, Turner DA. Use of high flow nasal cannula in critically ill infants, children, and adults: a critical review of the literature. *Intensive Care Med.* Şubat 2013;39(2):247-57.
116. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, vd. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med.* Haziran 2020;48(6):e440-69.
117. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020 [Internet]. World Health Organization; 2020 [a.yer 08 Şubat 2022]. Report No.: WHO/2019-nCoV/clinical/2020.4. Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>
118. Shen C, Yue X, Wang J, Shi C, Li W. Nocturnal oxygen therapy as an option for early COVID-19. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* Eylül 2020;98:176-9.
119. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. *Am J Respir Crit Care Med.* 01 Ağustos 2020;202(3):356-60.
120. Peterson DD, Pack AI, Silage DA, Fishman AP. Effects of aging on ventilatory and occlusion pressure responses to hypoxia and hypercapnia. *Am Rev Respir Dis.* Ekim 1981;124(4):387-91.

121. Zhang Q, Shen J, Chen L, Li S, Zhang W, Jiang C, vd. Timing of invasive mechanic ventilation in critically ill patients with coronavirus disease 2019. *J Trauma Acute Care Surg.* Aralık 2020;89(6):1092-8.
122. Messika J, Ben Ahmed K, Gaudry S, Miguel-Montanes R, Rafat C, Sztrymf B, vd. Use of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Subjects With ARDS: A 1-Year Observational Study. *Respir Care.* Şubat 2015;60(2):162-9.
123. Frat J-P, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, vd. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med.* 04 Haziran 2015;372(23):2185-96.
124. Demoule A, Vieillard Baron A, Darmon M, Beurton A, Géri G, Voiriot G, vd. High-Flow Nasal Cannula in Critically Ill Patients with Severe COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 01 Ekim 2020;202(7):1039-42.
125. Ding M, Han X, Bai L, Huang S, Duan J. Impact of HACOR Score on Noninvasive Ventilation Failure in Non-COPD Patients with Acute-on-Chronic Respiratory Failure. *Can Respir J.* 2021;2021:9960667.
126. Montenegro F, Unigarro L, Paredes G, Moya T, Romero A, Torres L, vd. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) caused by the novel coronavirus disease (COVID-19): a practical comprehensive literature review. *Expert Rev Respir Med.* Şubat 2021;15(2):183-95.
127. Duan J, Wang S, Liu P, Han X, Tian Y, Gao F, vd. Early prediction of noninvasive ventilation failure in COPD patients: derivation, internal validation, and external validation of a simple risk score. *Ann Intensive Care.* 30 Eylül 2019;9(1):108.
128. Roca O, Messika J, Caralt B, García-de-Acilu M, Sztrymf B, Ricard J-D, vd. Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index. *J Crit Care.* 01 Ekim 2016;35:200-5.
129. Kim BK, Kim S, Kim CY, Cha J, Lee YS, Ko Y, vd. Factors Associated With Failure of High-Flow Nasal Cannula. *Respir Care.* Eylül 2020;65(9):1276-84.

130. Karim HMR, Zaccagnini M, Esquinas AM. Acute increase in nasal high flow support and ROX index stability: Our insights in response to Mauri T et al. *J Crit Care*. Ağustos 2020;58:132.
131. Spinelli E, Roca O, Mauri T. Dynamic assessment of the ROX index during nasal high flow for early identification of non-responders. *J Crit Care*. Ağustos 2020;58:130-1.
132. Hu M, Zhou Q, Zheng R, Li X, Ling J, Chen Y, vd. Application of high-flow nasal cannula in hypoxemic patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*. Aralık 2020;20(1):324.
133. McDonough G, Khaing P, Treacy T, McGrath C, Yoo EJ. The Use of High-Flow Nasal Oxygen in the ICU as a First-Line Therapy for Acute Hypoxemic Respiratory Failure Secondary to Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor*. 16 Ekim 2020;2(10):e0257.
134. Patel M, Gangemi A, Marron R, Chowdhury J, Yousef I, Zheng M, vd. Retrospective analysis of high flow nasal therapy in COVID-19-related moderate-to-severe hypoxaemic respiratory failure. *BMJ Open Respir Res*. Ağustos 2020;7(1):e000650.
135. Hernandez-Romieu AC, Adelman MW, Hockstein MA, Robichaux CJ, Edwards JA, Fazio JC, vd. Timing of Intubation and Mortality Among Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients: A Single-Center Cohort Study. *Crit Care Med*. Kasım 2020;48(11):e1045-53.
136. Shen Y, Zhang W. High-flow nasal cannula versus noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure: interaction between PaO₂/FiO₂ and tidal volume. *Crit Care*. Aralık 2017;21(1):285.
137. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 06 Ekim 2020;1-14.
138. Cheng H, Wang Y, Wang G-Q. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol*. Temmuz 2020;92(7):726-30.

139. Jin J-M, Bai P, He W, Wu F, Liu X-F, Han D-M, vd. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health*. 2020;8:152.
140. Gao Y, Ding M, Dong X, Zhang J, Kursat Azkur A, Azkur D, vd. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021;76(2):428-55.
141. Ambrosino I, Barbagelata E, Ortona E, Ruggieri A, Massiah G, Giannico OV, vd. Gender differences in patients with COVID-19: a narrative review. *Monaldi Arch Chest Dis Arch Monaldi Mal Torace*. 25 Mayıs 2020;90(2).
142. Chu DK, Kim LH-Y, Young PJ, Zamiri N, Almenawer SA, Jaeschke R, vd. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 28 Nisan 2018;391(10131):1693-705.
143. Chang R, Elhusseiny KM, Yeh Y-C, Sun W-Z. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes—A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 11 Şubat 2021;16(2):e0246318.
144. Sayan İ, Altınay M, Çınar AS, Türk HŞ, Peker N, Şahin K, vd. Impact of HFNC application on mortality and intensive care length of stay in acute respiratory failure secondary to COVID-19 pneumonia. *Heart Lung*. Mayıs 2021;50(3):425-9.
145. Vandenbrande J, Verbrugge L, Bruckers L, Geebelen L, Geerts E, Callebaut I, vd. Validation of the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II and IV Score in COVID-19 Patients. *Crit Care Res Pract*. 2021;2021:5443083.
146. Zou X, Li S, Fang M, Hu M, Bian Y, Ling J, vd. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score as a Predictor of Hospital Mortality in Patients of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. Ağustos 2020;48(8):e657-65.

147. Magdy DM, Metwally A. The utility of HACOR score in predicting failure of high-flow nasal oxygen in acute hypoxemic respiratory failure. *Adv Respir Med.* 2021;89(1):23-9.
148. Jhou H-J, Chen P-H, Lin C, Yang L-Y, Lee C-H, Peng C-K. High-flow nasal cannula therapy as apneic oxygenation during endotracheal intubation in critically ill patients in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* Aralık 2020;10(1):3541.
149. Teng X, Shen Y, Han M, Yang G, Zha L, Shi J. The value of high-flow nasal cannula oxygen therapy in treating novel coronavirus pneumonia. *Eur J Clin Invest* [Internet]. Mart 2021
150. Franco C, Facciolongo N, Tonelli R, Dongilli R, Vianello A, Pisani L, vd. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU noninvasive respiratory support in patients with COVID-19-related pneumonia. *Eur Respir J.* Kasım 2020;56(5):2002130.
151. Xia J, Zhang Y, Ni L, Chen L, Zhou C, Gao C, vd. High-Flow Nasal Oxygen in Coronavirus Disease 2019 Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Multicenter, Retrospective Cohort Study*. *Crit Care Med.* Kasım 2020;48(11):e1079-86.
152. Ouyang L, Yu M, Zhu Y, Gong J. Respiratory supports of COVID-19 patients in intensive care unit: A systematic review. *Heliyon.* Nisan 2021;7(4):e06813.
153. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, vd. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* 01 Ekim 2020;180(10):1345-55.
154. Panadero C, Abad-Fernández A, Rio-Ramirez MT, Acosta Gutierrez CM, Calderon-Alcala M, Lopez-Riolobos C, vd. High-flow nasal cannula for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) due to COVID-19. *Multidiscip Respir Med.* 16 Eylül 2020;15(1):693.

155. Kang BJ, Koh Y, Lim C-M, Huh JW, Baek S, Han M, vd. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med.* Nisan 2015;41(4):623-32.
156. Kang Y-S, Choi SM, Lee J, Park YS, Lee C-H, Yoo C-G, vd. Improved oxygenation 48 hours after high-flow nasal cannula oxygen therapy is associated with good outcome in immunocompromised patients with acute respiratory failure. *J Thorac Dis.* Aralık 2018;10(12):6606-15.
157. Moretti M, Cilione C, Tampieri A, Fracchia C, Marchioni A, Nava S. Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success. *Thorax.* Ekim 2000;55(10):819-25.
158. Ozyilmaz E, Ugurlu AO, Nava S. Timing of noninvasive ventilation failure: causes, risk factors, and potential remedies. *BMC Pulm Med.* 13 Şubat 2014;14:19.
159. Koyauchi T, Hasegawa H, Kanata K, Kakutani T, Amano Y, Ozawa Y, vd. Efficacy and Tolerability of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Hypoxemic Respiratory Failure in Patients with Interstitial Lung Disease with Do-Not-Intubate Orders: A Retrospective Single-Center Study. *Respiration.* 2018;96(4):323-9.
160. Shang X, Wang Y. Comparison of outcomes of high-flow nasal cannula and noninvasive positive-pressure ventilation in patients with hypoxemia and various APACHE II scores after extubation. *Ther Adv Respir Dis.* Ocak 2021;15:175346662110042.
161. Zhu Y, Yin H, Zhang R, Wei J. High-flow nasal cannula oxygen therapy versus conventional oxygen therapy in patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pulm Med.* Aralık 2017;17(1):201.
162. Liu L, Xie J, Wu W, Chen H, Li S, He H, vd. A simple nomogram for predicting failure of non-invasive respiratory strategies in adults with COVID-19: a retrospective multicentre study. *Lancet Digit Health.* Mart 2021; 3(3):e166-74.

163. Calligaro GL, Lalla U, Audley G, Gina P, Miller MG, Mendelson M, vd. The utility of high-flow nasal oxygen for severe COVID-19 pneumonia in a resource-constrained setting: A multi-centre prospective observational study. *EClinicalMedicine*. Kasım 2020;28:100570.
164. Mellado-Artigas R, Ferreyro BL, Angriman F, Hernández-Sanz M, Arruti E, Torres A, vd. High-flow nasal oxygen in patients with COVID-19-associated acute respiratory failure. *Crit Care Lond Engl*. 11 Şubat 2021;25(1):58.
165. Blez D, Soulier A, Bonnet F, Gayat E, Garnier M. Monitoring of high-flow nasal cannula for SARS-CoV-2 severe pneumonia: less is more, better look at respiratory rate. *Intensive Care Med*. Kasım 2020;46(11):2094-5.
166. Koyauchi T, Yasui H, Enomoto N, Hasegawa H, Hozumi H, Suzuki Y, vd. Pulse oximetric saturation to fraction of inspired oxygen (SpO_2 / FIO_2) ratio 24 hours after high-flow nasal cannula (HFNC) initiation is a good predictor of HFNC therapy in patients with acute exacerbation of interstitial lung disease. *Ther Adv Respir Dis*. Ocak 2020;14:175346662090632.
167. Plotnikow GA, Accoce M, Fredes S, Tiribelli N, Setten M, Dorado J, vd. High-Flow Oxygen Therapy Application in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients With Acute Hypercapnic Respiratory Failure: A Multicenter Study. *Crit Care Explor*. 12 Şubat 2021;3(2):e0337.
168. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 25 Haziran 2020;58(7):1021-8.
169. Teng X-B, Shen Y, Han M-F, Yang G, Zha L, Shi J-F. The value of high-flow nasal cannula oxygen therapy in treating novel coronavirus pneumonia. *Eur J Clin Invest*. Mart 2021;51(3):e13435.
170. Cleland DA, Eranki AP. Procalcitonin. İçinde: *Stat Pearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021

9. EKLER

ETİK KURUL KARARI

T.C
KÜTAHYA SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Covid-19 Pnömonisi İle Yoğun Bakıma Yatan Hastalarda Yüksek Akışlı Nazal Oksijen Tedavisinin Etkinliğinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	KURUL ADRESİ	Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Yerleşkesi Tavşanlı Yolu 10. Km KÜTAHYA
	TELEFON	(0 274) 260 00 43 / 1111
	FAKS	(0 274) 265 22 85
	E-POSTA	etik.gir.olmayan@ksbu.edu.tr
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğr.Üyesi Emel YILDIZ
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	KSBÜ Tıp Fakültesi
	YARDIMCI ARAŞTIRMACI VE BÖLÜMÜ	Prof Dr Canan BALCI- Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.- KSBÜ Tıp Fakültesi Arş.Gör.Dr Miray Kübra Turgut AKSU (Uzmanlık Tezi)- Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.- KSBÜ Tıp Fakültesi
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Retrospektif Kohort
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021/06-20	Tarih: 31.03.2021
	Başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	