

11. Viral Pnömoni: Yoğun Bakım Yönetimi

Uzm. Dr. Aslıhan GÜRÜN KAYA, Prof. Dr. Akın KAYA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Viral pnömonilerde ortaya çıkan ağır ve kritik hastalık tablolarında solunum yetmezliği en önemli klinik komplikasyondur ve mortalitenin ana nedenini oluşturur. Hastalarda medikal tedavi ve diğer destek tedavileri yanı sıra uygulanacak olan solunum destek tedavileri önemli bir yer tutmaktadır. Bu solunum desteği, konvansiyonel oksijen tedavisi, yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi, non-invaziv mekanik ventilasyon ve invaziv mekanik ventilasyon şeklinde uygulanabilmektedir. Ancak bu tedaviler aerosol oluşumunu artırabildiği için, nozokomiyal yayılım için de risk oluşturmaktadır. Bu nedenle oksijen ve solunum destek tedavilerinin doğru hastada, doğru önlemler altında uygulanması gerekmektedir. Bu bölümde viral pnömonisi olan hastaların yoğun bakımdaki izlemleri ve bu hastalara uygulanacak yaklaşımlar özetlenmiştir.

GİRİŞ

Moleküler analizlerin yaygın kullanımıyla birlikte, viral patojenler daha kolay tespit edilebilir hale gelmiştir. Yoğun bakımda yatış gerekliliği olan hastalarda yapılan çalışmalarda da, solunum yolu viral patojenler %17-53 oranında saptanmıştır. İnfluenza A ve B, pikornavirüsler (rinovirüs, enterovirüs), insan tipi koronavirüsler (229E, NL63, OC43, HKU1), respiratuar sinsityal virüs (RSV), metapnömovirüs, parainfluenza virüsler ve adenovirüsler sık görülen ağır solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabilen virüslerdir. Ayrıca, son yıllarda şiddetli akut solunum sıkıntısına (Severe Acute Respiratory Syndrome-SARS-CoV), Middle East Respiratory Syndrome (MERS-CoV), yeni tip koronavirüs (SARS-CoV-2) gibi zoonotik koronavirüs tipleri tanımlanmıştır (1).

Ancak solunum yolu örneklerinde tespit edilen virüsler ile klinik hastalık arasında ilişkiyi tespit etmek kimi zaman zordur. Hastaların üst solunum yolu örneklerinde kimi zaman izole edilemeyen etken, alt solunum yollarında mevcut olabilir. Ayrıca, solunum sıkıntısı olan hastalarda eşlik eden bakteriyel veya

daha az olasılıkla fungal enfeksiyonlar tespit edildiğinde; viral etkenler gözden kaçabilmektedir (2).

Bununla birlikte, genellikle solunum virüslerinin çoğunun, özellikle yaşlılarda, komorbiditeleri olan kişilerde (özellikle immünsüpresyon) ve bazen daha önce sağlıklı kişilerde ikincil enfeksiyonlara yatkınlığa ek olarak, ağır hastalığa neden olabilmektedir (1).

Yetişkinlerde toplumdan veya hastaneden edinilen pnömoninin en yaygın nedeni viral etkenler olup, en sık saptanan patojen insan tipi rinovirüsüdür (%9-15) ve bunu influenza (%4-6) izlemektedir (3-5). Hastane gelişimli pnömoniler (HGP) ve ventilatör ilişkili pnömonilerin (VİP) mikrobiyal etyolojisi benzerdir. Bununla birlikte son yıllarda, nazokomiyal viral enfeksiyonlar ilişkili veriler artmış olup, bu veriler daha çok HGP ile ilişkili olarak bildirilmiştir (6).

Akut viral solunum enfeksiyonlarının genel klinik bulguları öksürük, nefes darlığı, ateş ve plöretik göğüs ağrısıdır. Ateş, oskültasyonda raller duyulması, hipoksemi ve taşikardinin dördünün birlikte olması viral solunum yolu enfeksiyonlarına saptamada po-

zitif prediktif değeri %57.1 olarak saptanmıştır (7).

Şiddetli viral pnömoniler, yoğun bakım gerektiren sepsis ve solunum sıkıntısı olarak da ortaya çıkabilir. Orta-şiddetli pnömoni vakalarının çoğunda, alveolar gaz değişiminin bozulması nedeniyle hipoksemi oluşur ve çoğunlukla mekanik ventilasyon gerekliliği ortaya çıkar (8,9).

İnfluenza enfeksiyonu sırasında elde edilen biyopsiler, alveolar ödem ve eksüda, interstisyel inflamatuvar infiltrasyon ve bronşiyal mukozanın tip II hücre metaplazisine ülserasyonu dahil olmak üzere çok çeşitli patolojileri ortaya koymuştur. H1N1 influenza hastalarından alınan otopsi örneklerinde, solunum yolu trakeit, bronşit, yaygın hemorajik alveolar hasar ve alveoler kapiller ve alveollerde enflamatuvar infiltrasyon saptanmıştır (9,10).

Ağır seyirli viral akciğer enfeksiyonlarında konakçı yanıtı, akciğer hasarına ve sistemik enflamatuvar yanıtı yol açan immün cevaba ikincil olarak meydana gelir (9).

I. MEDİKAL TEDAVİ

I.1. Antiviral Tedaviler

Ağır seyirli viral pnömoniler nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda çok az sayıda randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Şiddetli akut respiratuvar enfeksiyonu (SARI) olan hastalarda yakın zamanda tamamlanan nitazoksanit ve erişkin RSV hastalarında RSV inhibitörü presatovirin çalışmalarının sonuçları olumsuz olarak raporlanmıştır (11,12).

I.2. Nöraminidaz İnhibitörleri

Nöraminidaz inhibitörlerinin influenza tedavisinde kullanımı araştırıldığı çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Oseltamivir bu grupta en yaygın olarak bulunan ajandır. Hastaneye yatış gerektiren influenza A enfeksiyonu olan hastalarda nöraminidaz inhibitörlerinin kullanımının değerlendirildiği bir meta-analizde yoğun bakımda yatan hasta alt grubunda, nöraminidaz inhibitörleri kullanımı, tedavi almayan gruba göre azalmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, bu hastalarda semptom başlangıcından itibaren iki gün içinde başlanan tedavinin, daha geç başlanmış tedavi alan hastalar ile karşılaştırıldığında mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (13). Ayrıca, gözlemsel çalışmalara dayanan verilere göre solunum yetmezliği gelişmeden başlanmış oseltamivir tedavisinin, influenza A (H5N1) ile ilişkili mortalitede azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (14). Bununla birlikte, Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (IDSA) klinik uygulama

klavuzları, hastaneye kaldırılmadan önceki hastalık süresine bakılmaksızın, influenzalı tüm hastanede yatan hastalar için oseltamiviri önermektedir (15). Bununla birlikte yapılan çalışmalarda yoğun bakım yatışı gereken influenza tanısı olan hastalarda daha yüksek dozda oseltamivir kullanımı değerlendirilmiş, ancak standart dozlara bir üstünlüğü gösterilememiştir (16,17). Bu çalışmaların sonuçlarına göre de, IDSA, mevsimsel influenza tedavisinde nöraminidaz inhibitörlerinin daha yüksek dozlarda rutin kullanımını önermemektedir (18).

Rutinde beş gün kullanılan nöraminidaz inhibitörleri, ağır hastalığı olan yoğun bakım hastalarında veya immünsupresif hastalarda genellikle 10 güne uzatılmaktadır (18). Bu yaklaşım, influenza A (H1N1) olan yoğun bakım hastalarında alt solunum yolundan influenza viral klirensinin yavaş olduğunu gösteren verilerle desteklenmektedir (19). Bununla beraber, 22 yoğun bakımda takip edilen influenza A hastasının değerlendirildiği çalışmada, hastaların %23'ünde oseltamivir direncinin ortaya çıkması ve bu durumun mortalite ile ilişkisinin saptanması endişelere neden olmuştur (20).

Mekanik ventilatör desteği altındaki hastalarda nebulize yolla zanamivir kullanımı değerlendirilmiş ancak, ticari formülasyon laktöz içermektedir ve kullanımı ventilatör devresinin tıkanması ile ilişkilendirildiğinden nebulizasyon için kullanılması önerilmemiştir (1).

Peramivir, şu anda ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış tek intravenöz influenza antiviral ajanıdır. İntravenöz zanamivir yakın zamanda Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanmıştır. Günde iki doz intravenöz zanamivir ile oral oseltamivir'i karşılaştıran bir randomize kontrollü çalışmada, daha yüksek doz intravenöz zanamivir verilen yoğun bakım hastalarının alt grubunda daha kısa hastalık süresi ile ilişkili bulunmuştur (21).

Başka bir randomize kontrollü çalışmada ise influenzalı hastanede yatan hastalarda intravenöz peramivir ile klinik fayda gösterilememiştir (22).

I.3. Baloksavir

Hastanede yatmayan influenzalı hastalarda yapılan iki faz III çalışma, tek dozlu baloksavirin, influenza semptomlarını azaltmada plaseboya, ve viral replikasyonu azaltmada hem oseltamivir hem de plaseboya göre üstün olduğunu bulmuştur. Oseltamivir ile oseltamivir ve baloksavir kombinasyonunu karşılaştıran çift-kör bir RKC şu anda hastanede yatan has-

talarda devam etmektedir (NCT03684044). Baloksavirin farmakokinetiği ve kritik influenza hastalığında YBÜ'e kabul edilmesine yol açan optimal doz rejimi hakkındaki verilere ihtiyaç vardır (23,24).

I.4. Favipiravir

Favipiravir, bazı Asya ülkelerinde influenza tedavisi için bulunan ve hafif COVID-19 tedavisi için Hindistan'da bulunan bir RNA polimeraz inhibitörüdür. Standart antiviral tedavilere yanıt vermeyen influenza tedavisi için 2014 yılında Japonya'da onaylanmıştır. Favipiravir, ayrıca Ebola virüsü hastalığı ve SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tedavisinde de kullanılmıştır. Favipiravir, Çin, Rusya ve Japonya'daki klinik çalışmalarda umut verici sonuçlar göstermiştir ve ABD, İngiltere ve Hindistan da dahil olmak üzere birçok ülkede daha fazla çalışma yürütülmektedir. Son zamanlarda, birçok ülkeden ve Hindistan'dan bazı eyaletlerden alınan tedavi kılavuzları, tedavi protokolüne favipiraviri dahil etmiştir (25,26). Ülkemizde de sağlık bakanlığı COVID-19 rehberine tedavi protokolünde yer almaktadır.

I.5. Remdesivir

SARS-CoV-2 karşı in vitro aktiviteye sahip yeni nükleotid analogudur. Bununla birlikte, remdesivir'in optimal rolü belirsizliğini korumaktadır ve bazı kılavuzlar (Dünya Sağlık Örgütü dahil), hastanede yatan hastalarda ölüm oranı, mekanik ventilasyon ihtiyacı gibi parametreler üzerinde veriler net olmadığı için hastanede yatan hastalarda kullanımını önermemektedir (27). Bununla birlikte, IDSA ve Ulusal Sağlık Enstitüsü ilave oksijene ihtiyaç duyan hastanede yatan hastalarda remdesivir kullanılmasını önermektedir (28). Amerika'da hastaneye yatış gerekliliği olan 12 yaş üstündeki kişilerde, hastalığın şiddetinden bağımsız olarak kullanımına yönelik gıda ve ilaç dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. FDA ayrıca oksijen veya ventilasyon desteği gerektiren COVID-19 hastalarında remdesivir ile kombinasyon halinde kullanılmak üzere Janus kinaz inhibitörü baricitinib için bir acil kullanım izni vermiştir.

II. YARDIMCI FARMAKOLOJİK TEDAVİLER

Ağır seyirli solunum yolu viral enfeksiyonlarında, hastalık şiddetinde önemli yeri olan immünoopatolojik yanıtın kontrolü için çeşitli medikal ajanlar kullanımına yönelik araştırmalar devam etmektedir. Klinik çalışmaları süren ajanlar olarak makrolidler, kortikosteroidler, siklo-oksijenaz 2 inhibitörleri, sirolimus gibi mTOR inhibitörleri, statinler ve yüksek doz C vitamini sayılabilir (1,29).

II.1. Klortikosteroidler

Kortikosteroidlerin viral pnömonilerde kullanımının temel amacı akciğerdeki inflamasyonu baskılamaktır. Viral enfeksiyonlara bağlı ARDS'de kortikosteroid tedavileri her zaman tartışmalı olmuştur. Kortikosteroid tedavisi viral yayılım uzatır ve viral klirensi azaltır. Kortikosteroid ile yüksek ölüm oranı çalışmalarda, uzamış viral yayılım ve gecikmiş viral klirens atfedilmiştir (30). Şiddetli viral pnömonilerde kortikosteroid kullanımına ilişkin veriler büyük ölçüde gözlemlenmiştir. Bazı çalışmalarda, kortikosteroid kullanımının mortalite ve sekonder enfeksiyon gelişimi ile ilişkili bulunmuş; ayrıca influenza ile ilişkili pnömoni veya ARDS'de antiviral direncin artmasına neden olduğunu gösterilmiştir (1).

İnfluenza ilişkili ARDS hastalarında kortikosteroid kullanımının değerlendirildiği çalışmaları içeren yakın dönemde yapılmış olan bir meta-analizde, steroid kullanımının mortalite artışı, sekonder bakteriyel ve fungal enfeksiyon gelişimi ve alta yatan hastalıklarında kötüleşme ile ilişkili olduğu saptanmıştır (31). Ayrıca, çalışmalarda, influenza ilişkili yüksek ölüm oranlarının genellikle sekonder bakteriyel enfeksiyonlara bağlı olduğu görülmektedir (32).

Kortikosteroidler, SARS-CoV ve MERS-CoV salgınları sırasında da oluşan akciğer inflamasyonunu baskılamak için kullanılmış, ancak bu dönemde de yapılan çoğu çalışmada virüslerin neden olduğu akciğer inflamasyonu tedavisinde kullanımına yönelik olumlu sonuçlar saptanmamıştır (33,34). CoV enfeksiyonlarında kortikosteroid tedavisinin değerlendirildiği bir meta-analizde, SARS hastalarının alt grup incelemesinde kortikosteroidlerin kontrol grubuna göre mortaliteyi azaltmadığını, SARS ve MERS hastalarında viral klirensi geciktirdiğini ve hastanede kalış süresini uzattığını gösterilmiştir (35). Başka bir meta-analizde SARS ve MERS hasta gruplarında kortikosterid tedavisi uygulanması sonrasında mortalitede bir artış görülmeyişi, ancak tüm hasta grubu değerlendirildiğinde kortikosteroid tedavisiyle mortalitede artış olduğu gözlenmiştir. Bu meta-analizde ayrıca kortikosteroid kullanımının hem SARS hem de MERS hastalarında uzamış hastane kalış süreleri ile ilişkili olduğu görülmüştür (36).

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun neden olduğu COVID-19 pandemisi başlarında da steroid tedavilerinin kullanımı, daha önceki viral enfeksiyonlarda steroid tedavilerinin olumsuz sonuçları olması nedeniyle kullanılması önerilmemişti. Ancak radomize kontrollü açık etiketli tasarlanmış olan RECOVERY çalış-

masında 10 güne kadar 6 mg/gün deksametazonun etkisi, farklı tedavileri olağan bakımla karşılaştıran randomize, kontrollü, açık etiketli bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir ve çalışmanın ön sonuçlarında deksametazon tedavisinin oksijen desteği alan ve mekanik ventilasyon desteği alan hastalarda mortaliteyi azalttığı ancak solunum desteği almayan hastalarda mortalite üzerine etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Bu çalışma sonrasında, deksametazon, COVID-19 hastalarında ölüm oranını düşürdüğü kanıtlanmış tek ilaç olmuştur. Ancak bu olumlu etki yalnızca ağır seyirli COVID-19 vakalarında geçerlidir (37).

II.2. Antisitokin Tedaviler

Ağır seyirli viral enfeksiyonlarda ve sitokin fırtınası adı da verilen agresif bir proinflamatuvar ve antiinflamatuvar yanıtın yetersiz kontrolü ortaya çıkar. Ortaya çıkan bu inflamatuvar süreçte salınan mediatörler sistemik olarak yayılabilir ve çoklu organ yetmezliğine neden olabilir, ancak genellikle akciğerleri etkiler ve ciddi solunum sıkıntısına neden olur (38). Abartılı hiperinflamatuvar yanıt ve sitokin fırtınasının en çok saptanmış enfeksiyöz tetikleyicileri, H5N1 H1N1, SARS-CoV, MERS-CoV, Ebola virüs VE SARS-CoV-2 olmuştur (39).

Bu hastalardaki ağır hastalık bulguları doğrudan sitokine bağlı doku hasarına veya akut faz fizyolojik değişikliklerine bağlı olabilir veya immün hücre aracılı yanıtlardan kaynaklanabilir. Hastalar, vasküler oklüzyonlar veya katastrofik kanamalar, dispne, hipoksemi, hipotansiyon, hemostatik dengesizlik, vazodilatör şok ve ölümlerle birlikte hızla yayılmış intravasküler pıhtılaşmaya (DIC) ilerleyebilir. Pek çok hastada, mekanik ventilasyon gerektirebilecek hipoksemi ile birlikte Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS)'na ilerleyebilen öksürük ve taşipne gibi solunum semptomları vardır. Hiperinflamasyon, koagülopati ve düşük trombosit sayılarının kombinasyonu, sitokin fırtınası olan hastaları spontan kanama açısından yüksek risk altına sokar. Şiddetli sitokin fırtınası vakalarında, böbrek yetmezliği, akut karaciğer hasarı veya kolestaz ve strese bağlı kardiyomiyopati de gelişebilir. Bu hastaların yoğun bakımda takibi gerekmektedir (38,39).

Sitokin fırtınasındaki laboratuvar bulguları değişkendir ve altta yatan nedenden etkilenir. C-reaktif protein (CRP) gibi spesifik olmayan inflamasyon belirteçleri yükselmiştir ve yüksekliği hastalık şiddeti ile ilişkilidir. Hastalarda genellikle hipertriglisideremi ve lökositoz, lökopeni, anemi, trombositopeni ve yüksek ferritin ve d-dimer seviyeleri gibi laboratuvar bulguları vardır (38,39).

COVID-19 pandemisi sürecinde, ağır hastalık seyrinde önemli bir yeri olduğu düşünülen sitokin fırtınasına yönelik ilgi ve araştırmalar artmıştır. Sitokin fırtınası, yalnızca pulmoner hasar nedeniyle değil, aynı zamanda çoklu organ yetmezliği nedeniyle de COVID-19'un ağır seyrine ve hatta ölüme neden olan önemli bir faktördür. Ancak hala sitokin fırtınasının COVID-19'un bir tetikleyicisi mi yoksa hastalığa ikincil olarak mı ortaya çıktığı tartışmalıdır. Ayrıca hasatların sadece belirli bir kısmında saptanan bu tablonun gelişimi ile ilişkili olabilecek faktörlerin belirlenmesi oldukça önemlidir. Hipertansiyon, diyabet, obezite, önceden var olan kronik inflamatuvar patolojilerin varlığı bu abartılı inflamatuvar yanıt ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (38,39).

Genellikle yoğun bakımda takip gerektiren bu klinik durumda genel tedavi stratejisi, kritik organ fonksiyonunu sürdürmek için destek tedavi, altta yatan hastalığın kontrolünü ve anormal immün sistemi aktivasyonu için tetikleyicilerin ortadan kaldırılmasını ve hiperimmün yanıtı ikincil hasarını sınırlamak için hedeflenen immünomodülasyonu veya spesifik olmayan immünosupresyonu içerir. Anti-interlökin-6, anti-TNF, anti-interferon- γ , or anti-interlökin-1 β antikoru gibi dolaşımda seviyesi yükselmiş belirli bir sitokinin nötralizasyonunun faydalı olabileceğine yönelik araştırmalar halen sürmektedir. Ancak hedefe yönelik bu tedavilerin immünosupresyon etkilerinin dışında kendine özgü yan etkileri ve risk profilleri vardır. Kombinasyon tedavisinin tek ajan tedavisinden daha fazla potansiyel riski vardır. Ayrıca, patolojik hiperinflamasyonun kendisi, hastaları enfeksiyon riskine sokabilen bir immün yetmezliktir ve immünosupresif ajanlar bu riski daha da artıracığı unutulmamalıdır (38,40,41).

II.3. Antikoagülan Tedavi

Ağır seyirli viral pnömoni hastalarında artmış inflamatuvar yanıt, endotelial hasar, hemostatik anomaliler, immobilizasyon, staz gibi nedenlerle hastalar VTE gelişimi açısından yüksek riskli kabul edilmektedir. Hastalara antikoagülan tedavi almasında kontraendikasyon yok ise rutin venöz tromboembolizm (VTE) profilaksisi uygulanmalıdır. Ayrıca, hastalar rutin olarak VTE risk skorları ve kanama riski skorları açısından yakın takip edilmelidir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeniyle yoğun bakım yatışı gereken olgularda daha yüksek dozda antikoagülan tedavi uygulanması ile ilgili öneriler olsa da bu konuda çalışmalar devam etmektedir. Hastalarda daha kısa yarı-ömürleri olması, intravenöz ya da subkütan uy-

gulanabilmeleri ve daha az ilaç etkileşimleri olması nedeniyle düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya unfraksiyone heparin (UFH), oral antikoagülanlara tercih edilmelidir. DMAH ve fondaparinux, sağlık personelinin maruziyetini azaltmak adına UFH'ye tercih edilmesi önerilmektedir.

VTE tanısı alan, ya da yüksek klinik şüphe olduğu halde radyolojik görüntüleme yapılamayan hastalarda tedavi dozunda antikoagülan uygulanmalıdır.

Trombolitik tedavi; hemodinamik unstabilitenin eşlik ettiği pulmoner tromboemboli, akut iskemik stroke, ST eleve akut miyokard infarktüsü gibi tromboliz endikasyonu olan durumlar dışında hastalarda önerilmemektedir (42-44).

II.4. Makrolidler

Antiinflamatuar etkinliklerinin olduğu ve olası antiviral etkileri nedeniyle viral pnömonilerde kullanımına ilişkin çalışma verilerinde tutarsız sonuçlar mevcuttur. Yapılan bir randomize kontrollü çalışmada, influenzalı hastanede yatan hasta grubunda, klaritromisin, naproksen ve oseltamivir ile kombinasyon tedavisi, oseltamivir monoterapisine kıyasla azalmış mortalite ve hastanede kalış süresi ile ilişkili bulunmuştur (45). Çok merkezli tasarlanmış başka bir gözlemsel çalışmada makrolidler, influenza A olan kritik hastalarda sağkalım üzerine etkili bulunmamıştır (46). MERS tanılı yoğun bakım hastalarında yapılan başka bir çalışmada da, makrolid tedavisinin 90 günlük mortalite ve MERS-CoV-RNA viral klirens ilişkili bulunmamıştır (47).

II.5. Vitamin C

2019 yılında yapılan CITRIS-ALI çalışmasında, sepsis ve ARDS'li hastalarda 96 saatlik C vitamini infüzyonunun, plaseboya kıyasla organ disfonksiyon skorlarının birincil sonucunu iyileştirmede, inflamasyon belirteçlerini ve vasküler hasar üzerinde etkisi olamadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, çalışmanın ikincil sonlanım noktalarından biri olan ölüm oranı, C vitamini ile önemli ölçüde daha düşük saptanmıştır (48).

II.6. Antibiyotik

Kritik hastalığı olan hastalarda, antibiyotik kullanımını gerektirecek başka bir endikasyonun yokluğunda ampirik geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi uygulanması önerilmez. Antibiyotik tedavisi alan hastalarda, gereksiz antimikrobiyal tedavinin olumsuz sonuçlarını en aza indirmek için kullanımlarının günlük olarak yeniden değerlendirilmesi gereklidir (49).

III. SOLUNUM DESTEK TEDAVİSİ

Viral pnömoni hastalarında hipoksemi, solunum yetmezliği, şok, ARDS varlığında solunum desteği gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bu solunum desteği, konvansiyonel oksijen tedavisi, yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi (HFNC), non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) ve invaziv mekanik ventilasyon şeklinde uygulanabilmektedir. Ancak bu tedaviler aerosol oluşumunu artırabildiği için, nozokomiyal yayılım için de risk oluşturmaktadır. Bu nedenle oksijen ve solunum destek tedavilerinin doğru hastada, doğru önlemler altında uygulanması gerekmektedir.

III.1. Oksijen Tedavisi

Oksijen, aerobik metabolizmanın gerçekleşebilmesi ve organ fonksiyonlarının devam edebilmesi için gereklidir. Ancak hiperoksijenizasyonun da, vazokonstrüksiyona neden olması, serbest radikalleri açığa çıkarması gibi istenmeyen etkiler ile dokulara zarar verdiği, akciğerlerde atelektazilere neden olduğu bilinmektedir (50,51). Oksijen tedavisinin, viral pnömonilerde solunum sıkıntısı ve hipokseminin birinci basamak tedavisi olarak kabul edilmektedir. Oksijenin uygulama yöntemi ise solunum sıkıntısı ve hipokseminin şiddetine göre değişmektedir. Bu konuda randomize kontrollü çalışmalar olmamakla birlikte, hastalarda ortaya çıkan solunum yetmezliğinde hedef oksijen saturasyonu %90-96 olacak şekilde oksijen desteği sağlanması önerilmektedir (52). Hafif ve orta dereceli hastalık durumunda konvansiyonel yöntemler ile oksijen tedavisi uygulanmaktadır. Bu hastalar konvansiyonel oksijen tedavi uygulamaları altında, olası solunum destek ihtiyacının artması duruma yönelik yakın gözlem altında tutulmalıdır (53).

III.2. Nazal Kanül

Düşük akımlı oksijen desteği sağlanan nazal kanül ile 1-6 L/dakika akım hızlarında %24-44 aralığında FiO₂ sağlanabilmektedir. Ancak bu değer hastanın dakika ventilasyonuna göre değişkenlik gösterebilmektedir. Nazal kanül ile oksijen uygulanması sırasında hasta-ya cerrahi/tıbbi maske takılması önerilmektedir. Çalışmalarda damlacık yayılımının 1 L/dakika oksijen tedavisinde 30 cm olduğu, 5 L/dakikada ise 40 cm olduğu saptanmıştır (50,52,54,55).

III.3. Basit Yüz Maskesi

Düşük akımlı oksijen sistemlerinden olan basit yüz maskesi ile 5-8 L/dakika akım ile %40-60 FiO₂ desteği sağlanabilmektedir. Diğer düşük akımlı oksijen sağlayıcıları gibi, FiO₂ değeri, hastanın dakika venti-

lasyonu ile ilişkili olup, sabit değildir. Model çalışmalarında damlacık yayılım mesafesi 10 L/dakika akımda 40 cm olarak saptanmıştır (50,52,54).

III.4. Geri-Solumasız Rezervuarlı Maske

Maske üzerinde bulunan tek yönlü inspirasyon ve ekspirasyon valfleri sayesinde, ekshalasyon havasının solunması engellenir ve daha yüksek oksijen fraksiyonu sağlanabilir (Resim 1). 15 L/dakika akım ile yaklaşık %90 FiO₂ uygulanabilir. Hiperkapninin engellenmesi için akımın en az 8 L/dakika olması gereklidir. Modeller üzerinde yapılan testlerde ekshale edilen damlacık yayılımı 10 L/dakika akımda yaklaşık 10 cm'den daha az olduğu saptanmış olup, COVID-19 şüpheli hastalarda oksijen destek sistemleri içinde daha güvenli olduğu söylenebilir (50,52,54,55).

III.5. Ventüri Maske

Maske girişinde hava ve oksijeni sabit oranda karıştıran adaptörleri mevcuttur. Bu adaptörler hastanın ekshale ettiği havanın bir kısmının dışarı çıkışını sağlarken, bir kısmının gelen oksijen ile karışarak tekrar hastaya verilmesini sağlar. Bu sayede sabit FiO₂ sağlanabilir. Yüksek akım sağlayan oksijen desteği sistemlerindedir. Genellikle 2-15 L/dakika akımlar ile %24-60 arasında FiO₂ uygulanabilir. Model test-

lerinde ventüri maske ile %40 FiO₂ uygulanması sırasında, ekshale edilen damlacık yayılımının 33 cm olduğu tespit edilmiştir (50,54,55).

Konvansiyonel oksijen tedavisi ile iyileşme sağlanamayan hastalar, NIMV ya da HFNC tedavilerinin kullanılmasına açısından değerlendirilmelidir.

III.6. Yüksek Akımlı Nazal Oksijen Tedavisi

Yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi, oksijenden zengin ısıtılmış ve nemlendirilmiş havanın sabit FiO₂ sağlayacak şekilde yüksek akım hızı (60 L/dakikaya kadar) ile hastaya nazal yoldan uygulandığı bir sistemdir (Resim 2). Ekshalasyon ise oda havasına yapılır. HFNC, solunum yollarında ölü boşluğu azaltarak, düşük seviyelerde ekspirasyon sonu pozitif basınç (PEEP) sağlayarak solunum iş yükünü azaltır. Yapılan çalışmalarda hipoksemik solunum yetmezliğinde entübasyon ve mortalite oranlarını azalttığı gösterilmiştir (56-59).

İnfluenza A ilişkili şiddetli viral pnömonisi olan 25 kişilik bir çalışmada, hastaların %45'inde invaziv mekanik ventilasyon gerekliliği olmadığı, ayrıca invaziv mekanik ventilasyon gerekliliği ortaya çıkan hemen tüm hastalarda şok ve yüksek hastalık şiddeti olduğu bildirilmiştir (60).

Resim 1. Geri solumasız rezervuar maske: İnspirasyon ve ekspirasyon tek yönlü valflerle ayrılarak, ekspirasyon havasının tekrar inhale edilmesi engellenir. Uygulama sırasında aerosol maruziyetini azaltmak için, maske üzerine cerrahi maske takılabilir.



Resim 2. Yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi.

Bulaş riski yüksek SARS-CoV-2 gibi enfeksiyonlarda ortaya çıkan solunum yetmezliği tedavisi hakkında kimi görüşler, aerosol yayılım riski yüzünden HFNC kullanımından kaçınılması yönünde olsa da, yapılan çalışmalarda aerosol oluşturma riskinin daha düşük olduğu görülmüştür (52). HFNC tedavisi sırasında ekshalasyon sırasında damlacık saçılımını azaltması amacıyla, nazal kanülün buruna iyi oturması, uygulama sırasında hastaya tıbbi/cerrahi maske takılması önerilmektedir (61).

Daha önceden tipik olarak ağır ARDS hastalarında, invaziv mekanik ventilasyon esnasında uygulanan pron pozisyonunun, bilinci açık ve HFNC tedavisi verilen hastalarda uygulanabileceği bildirilmiştir (62). Çin'in Jiangsu şehrinde 631 doğrulanmış COVID-19 hastasının değerlendirildiği çalışmada, ARDS bulguları olan hastalarda erken dönemde HFNC tedavisi ile birlikte pron pozisyonu uygulanarak yoğun bakım yatışlarının %10, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacının ise %1'in altında kalmasının sağlandığı ve bu değerlerin daha önceki ARDS çalışmalarından daha düşük olduğu ifade edilmektedir (63).

Uygulama sırasında hastalar yakın monitörizasyon ile gözlenmelidir. Hastaların kliniklerinde bozulma olabileceği ve invaziv mekanik ventilasyona geçişte ortaya çıkabilecek bir gecikmenin, mortaliteyi artıracağı unutulmamalıdır (62).

III.7. Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon

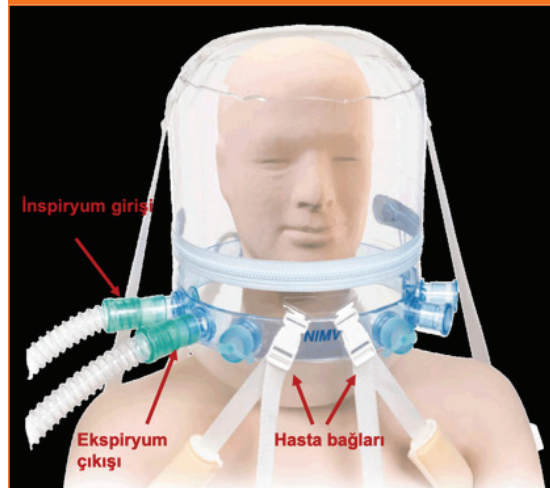
Non-invaziv mekanik ventilatörler, yüze ya da buruna oturan bir maske aracılığı ile pozitif hava yolu basınçlarının uygulandığı solunum destek sistemleridir. Sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) ve iki seviyeli pozitif hava yolu basıncı (BPAP) uygulanabilmektedir. Hasta bu basınçlar altında spontan solumaya devam eder. Uygulanan cihazın tipine bağlı olmakla birlikte %100'e kadar artan FiO₂ sağlanabilmektedir (64). Avrupa Solunum Derneği ve Amerika Toraks Derneği rehberlerinde toplum kökenli pnömoniler

veya erken dönem ARDS tablolarında ortaya çıkan hipoksemik solunum yetmezliklerinde entübasyondan korunmak için deneyimli bir ekip tarafından NIMV kullanımı önerilmektedir (64,65).

NIMV'de de aerosol oluşum ve damlacık saçılım miktarı maske tipi, devre tipi ve uygulama basınçlarına göre değişmektedir. Uygulanan basınç seviyesi arttıkça; damlacık saçılım mesafesi de artış göstermektedir. Yapılan çalışmalarda helmet maske (Resim 3) kullanımının yüz maskelerine göre damlacık saçılımı açısından daha güvenli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, ARDS hastalarında helmet maske aracılığı ile uygulanan NIMV tedavisinin, yüz maskesi ile uygulanmasına göre entübasyon oranında azalma sağladığı saptanmıştır (64,66,67).

Akut hipoksemik solunum yetmezliğine ve pnömoniye neden olan viral enfeksiyon hastalarında NIMV'in belirsiz bir yararı vardır. Gözlemsel çalışmalar ağır seyirli influenza A (H1N1) olan hastalarda NIMV için %32-83 arasında değişen başarı sonuçları bildirmişlerdir (68). İnflüenzaya bağlı akut hipoksemik solunum yetmezliği olan 1898 kritik hastayı içeren çok merkezli bir gözlemsel çalışmada, NIMV uygulanan 806 ve bunların %56'8'inde invaziv ventilasyon ihtiyacı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada SOFA skoru 5 ve üzerinde olan hastalarda NIMV başarısızlığı daha yüksek bulunmuştur (69).

Resim 3. Helmet maske: Her iki tarafta üçer giriş mevcuttur. İncspiryum hattı, ekspiryum hattı, nazogastrik sonda gibi diğer aparatların geçişi için hat. Ventilatör hastanın hangi tarafında ise o yöndeki girişler kullanılır. İncspiryum ve ekspiryum hatlarına virüs filtresi takılmalıdır.



SARS-CoV ilişkili ağır hastalığı olanlarda NIMV kullanımı ile ilgili veriler değişken olmakla birlikte, SARS epidemisinde de NIMV kullanımının olumlu sonuçları bildirilmiştir (70). Ancak NIMV kullanımının nozokomiyal enfeksiyon ve sağlık çalışanlarının enfeksiyon oranlarını artırdığına dair bulgular da mevcuttur (71). MERS-CoV ilişkili ağır hastalığı olan hastaların değerlendirildiği çok merkezli bir kohortta hastaların %32'sinde NIMV kullanıldığı, bu grupta invaziv mekanik ventilasyona geçiş gerekliliği %92.4 olarak bildirilmiştir (72). SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili solunum yetmezliğinde NIMV kullanımı ise tartışmalıdır. Bu hastalarda NIMV tedavisinin önerilmediği yayınlar olmakla birlikte (73), NIMV tedavisinin COVID-19 hastalarında kullanımı ile ilgili başarılı veriler vardır (52).

Bulaş riski yüksek viral enfeksiyonlarla ilişkili solunum yetmezliği tedavilerinde, NIMV uygulamalarının mümkünse negatif basınçlı odada yapılması önerilmektedir (74). Non-vented maske ile birlikte çift devreden oluşan kapalı devre sistemler üzerinde inspirasyon ve ekspirasyon devre hatlarına bakteriyel/viral filtreler yerleştirilerek uygulanmalıdır. Eğer tek devreli bir sistem kullanılmak zorunda ise, ekshalasyon portu ile maske arasında bakteriyel/viral filtre takılmalıdır (Resim 4) (75). Ulaşılabiliyor ise helmet maske, yoksa tam yüz veya oronazal maske ile NIMV tedavisi uygulanmalıdır. Maske yüze sıkıca oturmalı, hastanın yüzünde sakal olmamasına dikkat edilmelidir. Uygulama sırasında hasta yakın monitorize edilmeli, bulgularda düzelme olmayan ya da klinik bozulma olan hastalar gecikmeden IMV için değerlendirilmelidir (52,70,74).

III.8. İnvaziv Mekanik Ventilasyon

Mevcut kanıtlara göre, şiddetli viral enfeksiyonlar ilişkili ARDS'li hastalarda akciğer koruyucu tedavi stratejileri uygulanmalıdır. Agresif recruitment manevraları olmaksızın optimal oksijenasyonu sağlamak için PEEP titrasyonu çoğu hasta için uygun bir strateji olarak düşünülmektedir. Mekanik ventilasyon ayarlarında tidal hacim hastanın ideal kilosuna göre 6-8 mL/kg şeklinde ayarlanmalı, plato basıncı 30 cmH₂O altında tutulmalıdır. FiO₂ hedef oksijen saturasyonlarının sağlandığı, minimum sınırsa tutulmalıdır. Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) varlığında PEEP değerleri titrasyon yapılarak yüksek değerlere artırılabilir, permisif hiperkapniye izin verilebilir. COVID-19 hastalarının tipik ARDS hastalarındaki gibi düşük pulmoner kompliyans, artmış şant fraksiyonu olan bir grubu olabile-

Resim 4. Tek devreli sistemde non-vented maske ile ekshalasyon portu arasında viral filtre.



ceği gibi, yüksek pulmoner komliyansa sahip, ventilasyon/perfüzyon oranının etkilendiği bir fenotiple de bulgu verebilirler. Düşük komliyansa sahip fenotipi olan hastalarda, akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejileri uygulanır. Komliyansın yüksek olduğu fenotipte ise PEEP değeri daha düşük (< 10 cmH₂O), tidal hacimlerin ise daha yüksek (8-9 mL/kg) olacak şekilde mekanik ventilasyon ayarlarının yapılması önerilmektedir (1,76,77).

Gattinoni ve arkadaşları tarafından COVID-19 pnömonisinin akciğer bulgularında iki farklı fenotip olduğu öne sürülmektedir. Olguların %50'inden fazlasını oluşturan L-tipi fenotipte Berlin kriterlerine göre ARDS tanımına uyan, ancak akciğer kompliyansları normal olduğu, elastansların düşük olduğu grupta nefes darlığı varlığında NIMV ya da HFNC tedavilerinin uygulanması önerilmektedir. Bu esnada hasta yapılabiliyorsa özegafeal basınç takibi, yapılamıyorsa solunum iş yükü artışı bulguları açısından takip edil-

melidir. Özefageal basınçta ya da solunum iş yükü bulgularında artış saptanırsa hastanın geciktirilmeden entübe edilerek invaziv mekanik ventilasyon tedavisine geçilmesi önerilir (78). COVID-19'un diğer bir tipi olan fenotip olan H tipinde ise olarak adlandırılan grupta ise yüksek elastans ve düşük kompliyans bulguları mevcuttur. Ağır ARDS olarak tedavi edilerek, erken dönemde invaziv mekanik ventilasyon tercih edilmelidir (78).

IV. DİĞER DESTEK TEDAVİLERİ

IV.1. Pron pozisyon

Pron pozisyonun, mekanik ventilasyon uygulanan orta ila şiddetli ARDS'li hastalarda oksijenasyonu ve sonuçları iyileştirdiği gösterilmiş olmasına rağmen, uyanık hastalarda pron pozisyon ile ilgili kanıtlar sınırlıdır.

H7N9 infuenzayla ilişkili şiddetli ARDS'li hastalarda yapılan bir çalışmada pron pozisyon, daha iyi oksijenasyon ile ilişkili bulunmuştur ve hastalarda supin pozisyona döndükten sonra bu etkinin devam ettiği gözlenmiştir (79).

COVID-19 pandemisinde hastalarında uyanık pron pozisyon uygulamalarının, hastaların oksijenasyonunu iyileştirebileceği ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltabileceği gösteren gözlemsel çalışmalar mevcuttur (62,80-83). Ancak pulmoner sistem mekanikleri üzerine etkileri nedeniyle hastalığın erken evresinde etkinlik tartışmalıdır.

Sınırlı veriler nedeniyle, uyanık yüzüstü konumlandırma için standart bir yaklaşım henüz tanımlanmamıştır. Vakalarında çoğu pron ve supin pozisyonlama bildirilirken, bazı uzmanlar, yüzüstü pozisyonu, ardından sol yanal dekübitus, sağ yanal dekübitus ve dik oturma pozisyonunu içeren pozisyonlama protokollerini önermektedir. Hipoksemik solunum yetmezliği olan COVID-19 hastalarında pron pozisyon için standart yaklaşımların belirlenebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır (62).

IV.2. Hemodinamik Yaklaşımlar

Viral pnömonisi olan ve şok tablosunda olan hastaların için sıvı yanıtını değerlendirmek için statik parametreler üzerinden dinamik parametreler, cilt sıcaklığı, kapiler yeniden doldurma süresi ve laktat seviyelerinin kullanılabilir. Hastaların akut resüstasyonunda dengeli kristaloidlerin kullanılmasını önerilir. Şok tablosundaki hastalarda başlangıç tedavileri olarak albümin kullanılmamalıdır ve bu hastalarda intravasküler hacim replasmanı için volüm genişle-

tici ajanların kullanılmasını önerilmez. Norepinefrin ilk tercih edilecek vazopresör ajan olarak tercih edilmelidir. Yeterli sıvı replasmanı ve vazopresör ajanların kullanımına rağmen kardiyak disfonksiyon ve kalıcı hipoperfüzyonu olan hastalarda dobutamin kullanılabilir. Vazopresöre tedaviye ihtiyaç duyan tüm hastalara, mümkün olan en kısa sürede santral kateter takılmalıdır (49).

IV.3. Akut Böbrek Hasarı ve Renal Replasman Tedavisi

Akut böbrek hasarı olan ve böbrek replasman tedavisi endikasyonları geliştiren kritik hastalığı olan hastaları için, eğer mevcutsa, sürekli renal replasman tedavisi (CRRT) uygulanmalıdır. CRRT mevcut değilse veya sınırlı kaynaklar nedeniyle mümkün değilse, aralıklı hemodiyaliz yerine uzun süreli aralıklı renal replasman tedavisi tercih edilmelidir (49).

IV.4. Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu (ECMO)

Ağır ARDS'li 247 hasta (%18'inin etyolojisi viral nedenler) ile yapılan ECMO kullanımının değerlendirildiği randomize kontrollü bir çalışmada ECMO uygulamalarının 60. günde hastalarda mortaliteyi azaltmadığı bulunmuştur (84). Bunun yanında gözlemsel yapılmış bir çalışmada, influenza A ilişkili ARDS hastalarında ECMO servisine transfer edilen hastalarda mortalite oranlarının ECMO servislerine transfer edilmeyenlere göre daha düşük saptandığı bildirilmiştir (85).

Viral pnömonilerle ilişkili refrakter hipoksemili hastalarda ekstrakorporeal membran oksijenasyonunun kullanımı lehine veya aleyhine önermek için yeterli veri yoktur. ECMO, sınırlı organ yetmezliği ve iyi pre-morbid fonksiyonel durumu olan hastalar arasında kullanıldığında daha iyi sonuçlarla ilişkilendirilebilir. Kullanımı hasta bazında potansiyel risk-fayda tespiti göre diğer kanıta dayalı oksijenasyon stratejilerinde başarısız olan hastalar için düşünülebilir (1,49).

Sonuç olarak, yoğun bakımdaki viral pnömonili hastalarda medikal tedaviler kadar solunum destek ve diğer destek tedavileri önemli bir yer tutmaktadır. Solunum destek uygulamaları olan konvansiyonel oksijen desteği, HFNC, NIMV, invaziv mekanik ventilasyon tedavi seçimi hastanın kliniği, hipokseminin derecesi doğrultusunda planlanmalıdır. Destek tedavisinin seçiminde sağlık çalışanlarının enfeksiyon riski, nozokomiyal yayılım riski, ortam koşulları göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Arabi YM, Fowler R, Hayden FG. Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. *Intensive Care Med* 2020;46:315-28.
2. Karhu J, Ala-Kokko TI, Vuorinen T, et al. Lower respiratory tract virus findings in mechanically ventilated patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2014;59:62-70.
3. Jain S. Epidemiology of Viral Pneumonia. *Clin Chest Med* 2017;38:1-9.
4. Shorr AF, Zilberberg MD, Micek ST, Kollef MH. Viruses are prevalent in non-ventilated hospital-acquired pneumonia. *Respir Med* 2017;122:76-80.
5. Alimi Y, Lim WS, Lansbury L, et al. Systematic review of respiratory viral pathogens identified in adults with community-acquired pneumonia in Europe. *J Clin Virol* 2017;95:26-35.
6. Cavallazzi R, Ramirez JA. Influenza and Viral Pneumonia. *Clin Chest Med* 2018;39:703-21.
7. Moore M, Stuart B, Little P, et al. Predictors of pneumonia in lower respiratory tract infections: 3C prospective cough complication cohort study. *Eur Respir J* 2017;50(5).
8. Dunham-Snary KJ, Wu D, Sykes EA, et al. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction: From Molecular Mechanisms to Medicine. *Chest* 2017;151:181-92.
9. Darden DB, Hawkins RB, Larson SD, et al. The Clinical Presentation and Immunology of Viral Pneumonia and Implications for Management of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor* 2020;2:e0109.
10. Kalil AC, Thomas PG. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology. *Crit Care* 2019;23:258.
11. Porter DP, Guo Y, Perry J, et al. Assessment of Drug Resistance during Phase 2b Clinical Trials of Presatovir in Adults Naturally Infected with Respiratory Syncytial Virus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(9).
12. Gamino-Arroyo AE, Guerrero ML, McCarthy S, et al. Efficacy and Safety of Nitazoxanide in Addition to Standard of Care for the Treatment of Severe Acute Respiratory Illness. *Clin Infect Dis* 2019;69:1903-11.
13. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2014;2:395-404.
14. Adisasmito W, Chan PK, Lee N, Oner AF, et al. Effectiveness of antiviral treatment in human influenza A(H5N1) infections: analysis of a Global Patient Registry. *J Infect Dis* 2010;202:1154-60.
15. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis* 2019;68:e1-e47.
16. Noel ZR, Bastin MLT, Montgomery AA, Flannery AH. Comparison of High-Dose Versus Standard Dose Oseltamivir in Critically Ill Patients With Influenza. *J Intensive Care Med* 2017;32:574-7.
17. Welch SC, Lam SW, Neuner EA, et al. High-dose versus standard dose oseltamivir for treatment of severe influenza in adult intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 2015;41:1365-6.
18. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis* 2019;68:895-902.
19. Lee N, Chan PK, Wong CK, et al. Viral clearance and inflammatory response patterns in adults hospitalized for pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus pneumonia. *Antivir Ther* 2011;16:237-47.
20. Behillil S, May E, Fourati S, et al. Oseltamivir Resistance in Severe Influenza A(H1N1)pdm09 Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome: A French Multicenter Observational Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2020;71:1089-91.
21. Marty FM, Vidal-Puigserver J, Clark C, et al. Intravenous zanamivir or oral oseltamivir for hospitalised patients with influenza: an international, randomised, double-blind, double-dummy, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:135-46.
22. de Jong MD, Ison MG, Monto AS, et al. Evaluation of intravenous peramivir for treatment of influenza in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2014;59:e172-85.
23. Hayden FG, Shindo N. Influenza virus polymerase inhibitors in clinical development. *Curr Opin Infect Dis* 2019; 32: 176-86.
24. Ison MG, Portsmouth S, Yoshida Y, et al. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2020;20:1204-14.
25. Joshi S, Parkar J, Ansari A, et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *Int J Infect Dis* 2021;102:501-8.
26. Lagocka R, Dziedziczko V, Klos P, Pawlik A. Favipiravir in Therapy of Viral Infections. *J Clin Med* 2021;10(2).
27. Siemieniuk R, Rochwerg B, Agoritsas T, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* 2020;370:m3379.
28. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020.
29. Beigel JH, Nam HH, Adams PL, et al. Advances in respiratory virus therapeutics - A meeting report from the 6th isiv Antiviral Group conference. *Antiviral Res* 2019;167:45-67.
30. Cao B, Gao H, Zhou B, et al. Adjuvant Corticosteroid Treatment in Adults With Influenza A (H7N9) Viral Pneumonia. *Crit Care Med* 2016;44:e318-28.
31. Ni YN, Chen G, Sun J, et al. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23:99.
32. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: Implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008;198:962-70.
33. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 757-67.

34. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: Systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006;3:e343.
35. Li H, Chen C, Hu F, et al. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: A systematic review and meta-analysis. *Leukemia* 2020;34:1503-11.
36. Yang Z, Liu J, Zhou Y, et al. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020;81:e13-e20.
37. Group RC, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020.
38. Ryabkova VA, Churilov LP, Shoenfeld Y. Influenza infection, SARS, MERS and COVID-19: Cytokine storm - The common denominator and the lessons to be learned. *Clin Immunol* 2020;223:108652.
39. Teijaro JR. Cytokine storms in infectious diseases. *Semin Immunopathol.* 2017;39:501-3.
40. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med* 2020;383:2255-73.
41. Cardone M, Yano M, Rosenberg AS, Puig M. Lessons Learned to Date on COVID-19 Hyperinflammatory Syndrome: Considerations for Interventions to Mitigate SARS-CoV-2 Viral Infection and Detrimental Hyperinflammation. *Front Immunol* 2020;11:1131.
42. Flaczyk A, Rosovsky RP, Reed CT, et al. Comparison of published guidelines for management of coagulopathy and thrombosis in critically ill patients with COVID 19: implications for clinical practice and future investigations. *Crit Care* 2020;24:559.
43. Barnes GD, Burnett A, Allen A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50:72-81.
44. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2020;158:1143-63.
45. Hung IFN, To KKW, Chan JFW, et al. Efficacy of Clarithromycin-Naproxen-Oseltamivir Combination in the Treatment of Patients Hospitalized for Influenza A(H3N2) Infection: An Open-label Randomized, Controlled, Phase IIb/III Trial. *Chest* 2017;151:1069-80.
46. Martin-Loeches I, Bermejo-Martin JF, Valles J, et al. Macrolide-based regimens in absence of bacterial co-infection in critically ill H1N1 patients with primary viral pneumonia. *Intensive Care Med* 2013;39:693-702.
47. Arabi YM, Deeb AM, Al-Hameed F, et al. Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Int J Infect Dis* 2019;81:184-90.
48. Fowler AA, 3rd, Truwig JD, Hite RD, et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;322:1261-70.
49. Health NIo. Care of Critically Ill Patients With COVID-19 2020 [Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/critical-care/>].
50. Siemieniuk RAC, Chu DK, Kim LH, et al. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: A clinical practice guideline. *BMJ* 2018;363:k4169.
51. Cottey L, Jefferys S, Woolley T, Smith JE. Use of supplemental oxygen in emergency patients: A systematic review and recommendations for military clinical practice. *J Roy Army Med Corps* 2019;165:416-20.
52. Whittle JS, Pavlov I, Sacchetti AD, Atwood C, et al. Respiratory support for adult patients with COVID-19. *J Am Coll Emerg Physicians Open* 2020.
53. Meng L, Qiu H, Wan L, Ai Y, et al. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan's Experience. *Anesthesiology* 2020;132:1317-32.
54. Hui DS, Chan MT, Chow B. Aerosol dispersion during various respiratory therapies: A risk assessment model of nosocomial infection to health care workers. *Hong Kong Med J* 2014;20 Suppl 4:9-13.
55. Ip M, Tang JW, Hui DS, et al. Airflow and droplet spreading around oxygen masks: a simulation model for infection control research. *Am J Infect Control* 2007;35:684-9.
56. Ou X, Hua Y, Liu J, Gong C, et al. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in adults with acute hypoxemic respiratory failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2017;189:E260-E7.
57. Nishimura M. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Adults: Physiological Benefits, Indication, Clinical Benefits, and Adverse Effects. *Respir Care* 2016;61:529-41.
58. Luo MS, Huang GJ, Wu L. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure. *Intens Care Med* 2019;45:1167-8.
59. Gurun Kaya A, Oz M, Erol S, et al. High flow nasal cannula in COVID-19: A literature review. *Tuberk Toraks* 2020; 68: 168-74.
60. Rello J, Perez M, Roca O, Poulakou G, et al. High-flow nasal therapy in adults with severe acute respiratory infection: A cohort study in patients with 2009 influenza A/H1N1v. *J Crit Care* 2012;27:434-9.
61. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, et al. German recommendations for critically ill patients with COVID-19. *Med Klin-Intensivmed* 2020.
62. Gurun Kaya A, Oz M, Erol S, et al. Prone positioning in non-intubated patients with COVID-19. *Tuberk Toraks* 2020; 68: 331-6.
63. Sun Q, Qiu H, Huang M, Yang Y. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: Experience from Jiangsu Province. *Ann Intensive Care* 2020;10:33.
64. NHS. Specialty guides for patient management during the coronavirus pandemic: Guidance for the role and use of non-invasive respiratory support in adult patients with COVID-19. Version: 3. 6 April 2020. Contract No: Publications approval reference: 001559.
65. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017; 50(2).
66. Cabrini L, Landoni G, Zangrillo A. Minimise nosocomial spread of 2019-nCoV when treating acute respiratory failure. *Lancet* 2020;395:685.

67. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, et al. Effect of Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:2435-41.
68. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009;302:1872-9.
69. Rodriguez A, Ferri C, Martin-Loeches I, et al. Risk Factors for Noninvasive Ventilation Failure in Critically Ill Subjects With Confirmed Influenza Infection. *Respir Care* 2017;62:1307-15.
70. Cheung TMT, Yam LYC, Lau ACW, et al. Effectiveness of noninvasive positive pressure ventilation in the treatment of acute respiratory failure in severe acute respiratory syndrome. *Chest* 2004;126:845-50.
71. Tran K, Cimon K, Severn M, et al. Aerosol Generating Procedures and Risk of Transmission of Acute Respiratory Infections to Healthcare Workers: A Systematic Review. *Plos One* 2012; 7 (4).
72. Alraddadi BM, Qushmaq I, Al-Hameed FM, et al. Noninvasive ventilation in critically ill patients with the Middle East respiratory syndrome. *Influenza Other Respir Viruses* 2019;13(4):382-90.
73. Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, et al. Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Respir Med* 2020;8(4):e19.
74. Winck JC, Ambrosino N. COVID-19 pandemic and non invasive respiratory management: Every Goliath needs a David. An evidence based evaluation of problems. *Pulmonology* 2020.
75. Ni YN, Luo J, Yu H, et al. 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. *American Journal of Emergency Medicine* 2018;36:226-33.
76. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA* 2020;323:2329-30.
77. Ziehr DR, Alladina J, Petri CR, et al. Respiratory Pathophysiology of Mechanically Ventilated Patients with COVID-19: A Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1560-4.
78. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020;46:1099-102.
79. Xu Y, Deng X, Han Y, et al. A Multicenter Retrospective Review of Prone Position Ventilation (PPV) in Treatment of Severe Human H7N9 Avian Flu. *PLoS One* 2015;10:e0136520.
80. Coppo A, Bellani G, Winterton D, et al. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): A prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2020;8:765-74.
81. Damarla M, Zaeh S, Niedermeyer S, et al. Prone Positioning of Nonintubated Patients with COVID-19. *Am J Resp Crit Care* 2020;202:604-6.
82. Thompson AE, Ranard BL, Wei Y, Jelic S. Prone Positioning in Awake, Nonintubated Patients With COVID-19 Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA Intern Med.* 2020.
83. Koeckerling D, Barker J, Mudalige NL, et al. Awake prone positioning in COVID-19. *Thorax* 2020;75:833-4.
84. Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:1965-75.
85. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA* 2011;306:1659-68.