



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

**COVID-19 ARDS'DE ARTAN DRİVİNG PRESSURE
YOĞUN BAKIM MORTALİTESİNİ NASIL ETKİLER?**

Dr. MEHMET CAN ÖZBAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2022



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK SAğLIK UYGULAMA VE
ARAşTIRMA MERKEZİ**

ANESTEZİYOLOğİ VE REANİMASYON KLİNİğİ

**COVID-19 ARDS'DE ARTAN DRİVİNG PRESSURE
YOğUN BAKIM MORTALİTESİNİ NASIL ETKİLER?**

Dr. MEHMET CAN ZBAř

TEZ DANIřMANI: Doç. Dr. Gülsüm Oya HERGNSEL

YARDIMCI TEZ DANIřMANI: Uzm. Dr. Sinan AşAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli hocalarım Doç. Dr. Gülsüm Oya Hergünsel, Doç. Dr. Zafer Çukurova ve Doç. Dr. Yasemin Tekdöş Şeker'e,

Tez danışmanım Dr. Sinan Aşar'a ve beş yıllık süreçte mesleki bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan başta Dr. Mehmet Metin Ericek, Dr. Yaser Pektaş, Dr. Evrim Kucur Tülübaş, Dr. İpek Bostancı, Dr. Gökhan Sertçakacılar, Dr. Nalan Yalçın, Dr. Nalan Saygı Emir, Dr. Fidan Aygün, Dr. Mehmet Süleyman Sabaz, Dr. Deniz Özel Bilgi, Dr. Murat Doğan, Dr. Abdülcélil Cengiz, Dr. Güneş Özlem Yıldız, Dr. Elif Marangoz, Dr. Sevim Bahar Bedirhan olmak üzere tüm anestezi ve yoğun bakım uzmanlarımıza,

Asistanlık süresi boyunca birlikte olmaktan mutluluk duyduğum, türlü zorlukları beraber göğüslediğim, desteklerini hep hissettiğim başta çok sevdiğim eşkıdemlerim olmak üzere birbirinden değerli tüm asistan arkadaşlarıma,

Sevgileri, fedakarlıkları ve destekleri ile bugünlere gelmemi sağlayan biricik ailem annem Fatma Gül Özbaş'a, babam Tekin Özbaş'a, kardeşim Dt. Berra Ecem Özbaş'a, anneannem Arife Okatan'a ve en iyi arkadaşım, sevgili eşim Op. Dr. Merve Topaktaş Özbaş'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Can Özbaş
Mart 2022 , İstanbul

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
KISALTMALAR DİZİNİ	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 COVID-19	2
2.1.1 Etken	2
2.1.2 Epidemiyoloji	2
2.1.3 Patofizyoloji.....	2
2.1.4 Laboratuvar özellikleri	3
2.1.5 Görüntüleme Özellikleri	3
2.1.6 Klinik Özellikler	4
2.1.7 Tanı	4
2.2 ARDS	4
2.2.2 C-ARDS	7
2.3 POWER.....	7
2.3.1 Mekanik güç (MP)	7
2.3.2 Dinamik power	9
2.4 SÜRÜCÜ BASINCI (DRIVING PRESSURE).....	10
3. MATERYAL VE METOD	12
4. BULGULAR.....	17
5.TARTIŞMA	27
6.SONUÇ	32
7.KAYNAKÇA	33

ÖZET

Giriş ve Amaç: Covid-19 ilişkili ARDS’de (C-ARDS) refrakter hipoksemi ve/veya hiperkarbi nedeniyle invaziv mekanik ventilasyon (İMV) uygulanan hastalarda ventilatörle ilişkili akciğer hasarı (VİLİ) mortalite riskini artırmaktadır. Bu çalışmada, C-ARDS’de İMV’ye bağlı ventilasyon ilişkili akciğer hasarının (VİLİ) en önemli komponentlerinden biri olan sürücü basıncının (driving pressure, DP) mortalite prediktivitesi araştırılmıştır. VİLİ’nin diğer bileşenlerinin özeti kabul edilen dinamik mekanik power (MPdyn), total mekanik power (MPtot) ve diğer solunum mekaniklerinin mortalite üzerine etkisi değerlendirilmiştir.

Gereç-Yöntem: SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Genel Yoğun Bakım Ünitesinde 18.03.2020 - 01.08.2021 tarihleri arasında C-ARDS’li hastalar Metavision/QlinICU Clinical Decision Support Softwareden Structured Query Language (SQL) sorguları ile retrospektif olarak elde edilmiştir. Laboratuvar verilerinden prokalsitonin, fibrinojen, ferritin, kreatin kinaz, laktat dehidrojenaz, D-Dimer, lökosit sayısı, lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi, nötrofil sayısı, nötrofil yüzdesi, CRP, trombosit sayısı, ALT, AST, SOFA, APACHE II ve mekanik ventilatör verilerinden DP, MPdyn, MPtot, Pmean, Pplato, PEEP değerleri incelenmiştir. Mann Whitney U testi, ROC (Receiver Operating Characteristic) eğri analizi uygulanmıştır. Solunum mekanikleri ve laboratuvar parametrelerinin hastalık risk skorlarının değerlendirilmesinde logistik regresyon ve Backward LR modeli ile Cox Orantısal Hazard Regresyon analizi uygulanmıştır.

Bulgular: C-ARDS’li 450 hastadan çalışma kriterlerini sağlayan 298 hasta çalışmaya dahil edildi. Ortalama yaş 56.5 yıl olarak bulundu. Bunların % 39’u kadın hastaydı. 48 saat üzeri İMV uygulanan C-ARDS’li hastaların yoğun bakım mortalitesi 85 (%28,5)’i survival, 213 (%71,5)’ü non-survival olarak bulunmuştur. DP, MPdyn, MPtot, Pmean, Ppeak, WOB, FiO₂, solunum frekansı gibi parametreler non-survival grupta istatistiksel olarak da anlamlı olacak şekilde yüksek görüldü (p<0.0001). C-ARDS’li olguların ilk 48 saatlik DP, MPdyn, MPtot ve Pmean ortalama değerlerinin ROC analizine göre yoğun bakım mortalitesi açısından cut off değerleri, DP: 14.91 cmH₂O, MP dyn: 11.15 J/dak, Mptot: 17.32 J/dak ve P mean: 14.48 cmH₂O olarak bulunmuştur. C-ARDS nedeniyle İMV uygulanan olgularda yoğun bakım mortalitesini öngörmeye sürücü basıncının (DP) en yüksek sensitivitede prediktif değere sahip olduğu görülmüştür. (AUC=0.74, spesivite=0.72, sensitivite=0.67).

Sonuç: C-ARDS'de İMV uygulanan hastalarda artan DP ve MP dyn. değeri mortalityi predikte edebilir. VILI'yi önlemede düşük mekanik power ve sürücü basıncı (DP) ile yapılan akciğer koruyucu ventilasyon stratejisi daha düşük mortalitye ile ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Akut respiratuar distress sendromu (ARDS), COVID 19 ilişkili ARDS (C-ARDS), DrivingPressure (DP), Mekanik Power



ABSTRACT

Background & Aim: Ventilator-associated lung injury (VILI) increases the risk of mortality in patients undergoing invasive mechanical ventilation (IMV) due to refractory hypoxemia and/or hypercarbia in Covid-19-associated ARDS (C-ARDS). In this study, the mortality predictivity of driving pressure (DP), which is one of the most important components of IMV-induced ventilation-related lung injury (VILI) in C-ARDS, was investigated. The effects of dynamic mechanical power (MP_{dyn}), total mechanical power (MP_{tot}), and other respiratory mechanics on mortality, which are considered as summary of other components of VILI, were evaluated.

Material & Methods: Patients with moderate to severe ARDS associated with Covid-19 between 18.03.2020 - 01.08.2021 were obtained retrospectively with the questionnaires Structured Query Language (SQL) from Metavision/QlinICUClinicalDecisionSupport Software at SBU Bakırköy Dr.Sadi Konuk Training and Research Hospital Anesthesiology and Reanimation Clinic General Intensive Care Unit. As laboratory data, procalcitonin, fibrinogen, ferritin, creatine kinase, lactate dehydrogenase, D-Dimer, leukocyte count, lymphocyte count, lymphocyte percentage, neutrophil count, neutrophil percentage, CRP, platelet count, ALT, AST, SOFA, APACHE II and mechanical ventilator data , MP_{dyn}, MP_{tot}, P_{mean}, P_{plato}, PEEP values were examined. Mann Whitney U test, ROC (Receiver Operating Characteristic) curve analysis was applied. Logistic regression and Backward LR model and Cox Proportional Hazard Regression analysis were used to evaluate the disease risk scores of respiratory mechanics and laboratory parameters.

Results: 298 patients who met the study criteria were included in the study of the 450 patients with C-ARDS. The mean age was 56.5 years. 39% of them were female. The intensive care mortality of patients with C-ARDS who underwent IMV for more than 48 hours was found to be 85 (28.5%) survival and 213 (71.5%) non-survival. Parameters such as DP, MP_{dyn}, MP_{tot}, P_{mean}, P_{peak}, WOB, FiO₂, respiratory frequency were found to be statistically significantly higher in the non-survival group (p<0.0001). Cut-off values for intensive care mortality according to ROC analysis of mean values of DP, MP_{dyn}, MP_{tot} and P_{mean} in the first 48 hours of cases with C-ARDS, DP: 14.91 cmH₂O, MP_{dyn}: 11.15 J/min, MP_{tot}: 17.32 J/min and P_{mean}: 14.48 cmH₂O. It was found that driver pressure (DP) had the highest sensitivity

predictive value in predicting intensive care mortality in patients who underwent IMV for C-ARDS. (AUC=0.74, specificity=0.72, sensitivity=0.67).

Conclusion: Increased DP and MP dyn values may predict mortality in patients undergoing IMV in C-ARDS. Lung protective ventilation strategy with low mechanical power and drive pressure (DP) may be associated with lower mortality to preventing VILI.

Keywords: Acute respiratory distress syndrome (ARDS), COVID-19, COVID-19 related ARDS (C-ARDS), Driving Pressure (DP), Mechanical Power



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: ARDS'nin Berlin tanımı

Tablo 2. Çalışmanın planlanması ve hasta seçimi

Tablo 3. Power Analizi

Tablo 4. Tüm hastaların demografik özellikleri ve YBÜ'deki hemodinamik parametreleri

Tablo 5. Tüm hastaların YBÜ'deki solunum ve kan gazı parametrelerinin ilk 48 saatlik hasta ortalamaları

Tablo 6: Tüm hastaların YBÜ'deki tüm biyokimya ve hemogram parametrelerinin ilk 48 saatlik hasta ortalamaları

Tablo 7: Tüm hastaların yoğun bakımdaki ilk 48 saatlik P/F, Yaş, cinsiyet, BMI, etCO₂, SPO₂, PaO₂, TV/PBW, Ferritin, D-dimer, WBC, Lenfosit sayısı, % Lenfosit oranı, CRP, Prokalsitonin, Fibrinojen, ALB, APACHEII-ilk ve SOFA-ilk parametrelerinin Cut off $\geq$ ve Cut off < değerleri

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 : Bilgisayarlı Tomografide Bilateral Multilobüler ve Subsegmental Alanlarda Konsolidasyon Alanları

Şekil 2: Berlin Tanımına Göre Tedavi Seçenekleri

Şekil 3:Volüm Kontrol Ventilasyon Basınç-Zaman Grafiği

Şekil 4: Berlin kriterlerine göre yoğun bakımın ilk gününde konulan C-ARDS tanısından sonra YBÜ'deki ilk 48 saatlik DP, MPdyn, Mptot ve Pmean parametrelerinin hasta ortalamaları yoğun bakım mortalitesi tahmini için hesaplanan ROC eğrisi altındaki alanlar (AUC), FPR, TPR, Sensitivite ve spesivite değerleri

Şekil 5: Tüm hastaların yoğun bakımdaki ilk 48 saatlik DP, MPdyn ve MPTot parametrelerinin Cut off $\geq$ ve Cut off $<$ değerlerine göre YBÜ'de kalma süresi ikili olarak Cox regresyon analizi ve Kaplan-Meier eğrileri

Şekil 6: Tüm hastaların yoğun bakımdaki ilk 48 saatlik DP, MPdyn ve MPTot parametrelerinin Cut off $\geq$ ve Cut off $<$ değerlerine göre MV'siz kalma süresi ikili olarak Cox regresyon analizi ve Kaplan-Meier eğrileri

Şekil 7: Tüm hastaların yoğun bakımdaki ilk 48 saatlik DP, MPdyn ve MPTot parametrelerinin Cut off $\geq$ ve Cut off $<$ değerlerine göre MV'siz kalma süresi ikili olarak Cox regresyon analizi ve Kaplan-Meier eğrileri

KISALTMALAR DİZİNİ

ALB:	Albumin
APACHE:	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
APTZ:	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
AFR:	Akut faz reaktanı
ARDS:	Akut respiratuvar distress sendromu
BT:	Bilgisayarlı tomografi
C-ARDS:	COVID-19 nedeni ile ortaya çıkan ARDS
COVID-19:	Yeni korona virüs hastalığı
CPAP:	Sürekli pozitif hava yolu basıncı
CRP:	C Reaktif Protein
DC:	Dinamik komplians
DM:	Diabetes Mellitus
DP:	Driving pressure, Sürücü Basıncı
ΔP:	Driving pressure, Sürücü Basıncı
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
FiO₂:	Fraksiyona inspiryum oksijen yüzdesi
EtCO₂:	End Tidal Karbondioksit
HT:	Hipertansiyon
İMV:	İnvaziv Mekanik Ventilasyon
IQR:	İnter quantile range (çeyreklerarası aralık)
ICU:	İntensive Care Unit
I:E:	Inspiryum Ekspiryum Oranı
KAH:	Koroner arter hastalığı
KBY:	Kronik böbrek yetmezliği
KOAH:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KY:	Kalp yetmezliği
LDH:	Laktat dehidrogenaz
LYM:	Lenfosit
MOY:	Multi organ yetmezliği
MV:	Minute Volümü (Dakika Hacmi)
MPdyn:	Dinamik Mekanik Power (Güç)

Mptot: Total Mekanik Power
PAAG: Posterior anterior akciğer grafisi
PCT: Prokalsitonin
PEEP: Pozitif ekspirasyon sonu basıncı
Pmean: Ortalama Havayolu Basıncı
PO₂: Parsiyel Oksijen Basıncı
Pplato: Plato Basıncı
PBW: Predicted Body Weight
PZ: Protrombin zamanı
RNA: Ribonükleik asit
RT-PCR: Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu
S: Spike
SARS-CoV-2: Ağır akut respiratuvar sendrom-koronavirus-2
SD: Standart deviasyon
SOFA: Sequential Organ Failure Assessment
SQL: Structured Query Language
SPO₂: Saturasyon
SVO: Serebro vasküler olay
TV: Tidal Volüm
VFday: Ventilatörsüz Gün Sayısı
VKI: Vücut kitle indeksleri
WOB: Solunum İşİ
WBC: Beyaz Kan Hücresi
YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Covid-19 virüs enfeksiyonunun yol açtığı klinik belirtiler ateş, öksürük, yorgunluk, balgam, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, ishal ve kusma gibi hafif semptomların yanı sıra akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve multi organ yetmezliği gibi ağır tablolara da yol açtığı görülmektedir (1,2). Hastalığı kritik seviyede geçirenlerde genelde solunum sistemi etkilenmiştir ve mortalitenin sıklıkla şiddetli Covid-19 ARDS (C-ARDS) sonucunda olduğu görülmüştür (3,4). İnvazif mekanik ventilasyon (İMV) altında takip edilen C-ARDS hastalarında mortalite oranları %60 ile %94 arasında değişen düzeylerde görülmektedir (5–7). Bu çalışmada kliniğimizde C-ARDS tanısı alan 48 saat üstünde invaziv mekanik ventilasyon tedavisi gören hastalarda İMV'nin oluşturduğu ventilasyon ilişkili akciğer hasarının (VILI) en önemli komponentlerinden olan sürücü basıncı (driving pressure, DP), VILI yi gösteren parametrelerin sayısal bütünü olan mekanik power (MP) ve ortalama havayolu basıncı (Pmean) değerlerinin yoğun bakım mortalitesi üzerine prediktif değeri retrospektif olarak araştırılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Covid-19

2.1.1 Etken

Koronavirüsler 120 nm çapında, zarflı, sferik yapıda, helikal bir nükleokapsite sahip pozitif polariteli, segmenter olmayan RNA virüsüdür. Yüzeyden çıkan 20 den fazla spike proteinleri mevcuttur. Virüsün yapısındaki Spikeproteinlerinin “taç” görünümü sebebiyle bu virüse “corona” ismi verilerek “taçlıvirüs” olarak ifade edilmiştir. Koronavirüsler; Nidoviralesşüperailesinde, Coronaviridae ailesinin, Orthocoronavirinae alt ailesi içinde sınıflandırılmaktadırlar. Orthocoronavirinae alt ailesi genetik ve antijenik kriterlere göre 4 cinse ayrılır; Alfacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus ve Deltacoronavirus. Filogenetik analizler sonucu, SARS CoV-2 Betacoronavirus cinsinin Sarbecovirus alt cinsi altına yerleştirilmiştir (8).

2.1.2 Epidemiyoloji

SARS-CoV-2, nüfusun önemli kısımlarını enfekte etti. SARS-CoV-2'nin son derece bulaşıcı özellikleri, Hubei eyaletinde ve ülkenin diğer bölgelerinde hızla yayılmasına izin verdi (9). O zamandan beri virüs tüm kıtalarda yayılarak 480 milyondan fazla insanı enfekte etti ve dünya genelinde 6 121 529 kişinin ölümüne neden olmuştur.(27 Mart 2022 itibariyle, Johns Hopkins Üniversitesi web sitesi; <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>).

2.1.3 Patofizyoloji

Sars-Cov 2 virüsünün insan hücrelerindeki etkisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da temel olarak insanda bulunan ACE-2 reseptörleri aracılığıyla iletişimde bulundukları bilinmektedir. Virüs ilk bağlanmayı yaparken zarf proteinlerinden S proteinini kullanır. Konak hücre zarında bulunan ACE-2 reseptörü ile tip2 transferaz serin proteaz (TMPRSS2) proteinini yok ederek, viral genomu hücre içine gönderir (10).

COVID-19, etken maddesi SARS-CoV-2'nin ağırlıklı olarak solunum ve damar sistemlerini hedef alması nedeniyle viral bir solunum ve damar hastalığı olarak kabul edilir (11).

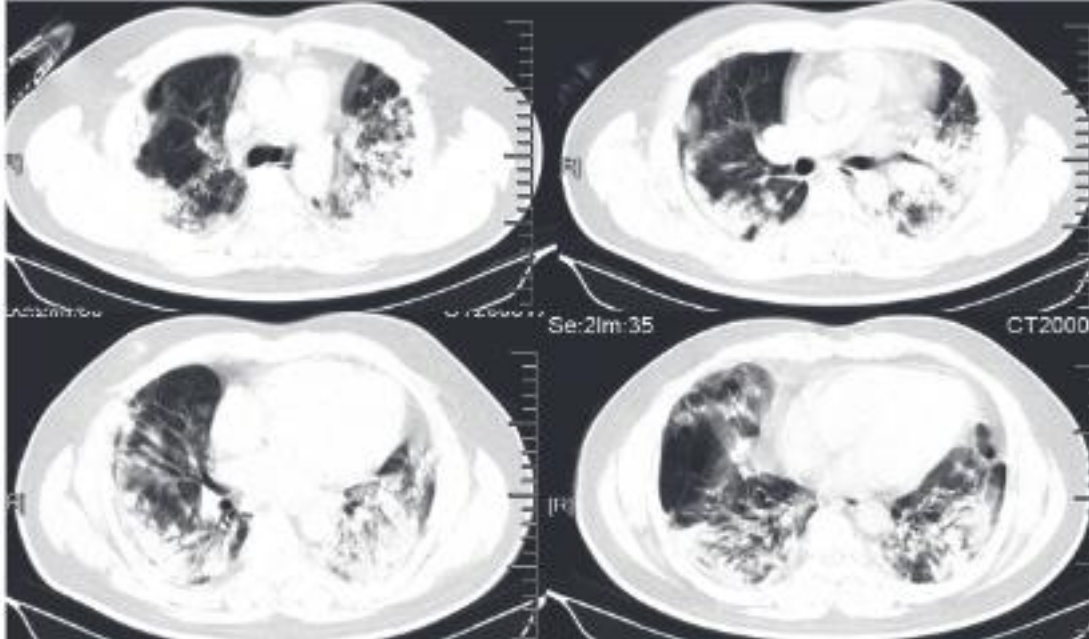
SARS-CoV-2pnömonisininpatogenezi erken ve geç faz olmak üzere iki aşamadır. Erken faz, doğrudan virüs aracılı doku hasarı yani viral replikasyon ile karakterize edilir; geç faz ise, enfekte konakçı hücrelerin, T lenfositler, monositler, nötrofiller ve salınan sitokinler tarafından oluşturulan hiperimmün yanıtla tetiklendiği aşamadır. Salınan sitokinler tümör

nekroz faktörü- α (TNF α), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6),), IL-1 β , IL-8 , IL-12, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ve interferon (IFN)-y. Ağır COVID-19'da, bağışıklık sisteminin aşırı aktivasyonu, aşırı sitokin salınımı, özellikle IL-6 ve TNF- α 'nın yüksek miktarda salınmasıyla karakterize edilen ve lokal ve sistemik bir inflamatuvar yanıtı neden olan bir "sitokin fırtınası" ile sonuçlanır (11,12).

2.1.4 Laboratuvar özellikleri

Covid-19 da laboratuvar verileri hastalığın erken tanısında önemli rol oynar. Bunun yanında bazı laboratuvar verileri ise hastalığın prognozunu göstermektedir. Lenfopeni ve artan D-dimer, yüksek LDH, ALT ve AST değerleri COVID-19'daki kötü prognozu göstermektedir. Enflamasyonla ilgili parametreler olan Prokalsitonin CRP, Ferritin seviyeleri literatürde yapılmış çalışmalarda farklı değerlerde olsa da artmıştır (13).

2.1.5 Görüntüleme Özellikleri



Şekil 1 : Bilgisayarlı Tomografide Bilateral Multilobüler ve Subsegmental Alanlarda Konsolidasyon Alanları (9)

Semptomların başlangıcından daha erken dönemde Bilgisayarlı Tomografi (BT) bulguları (şekil 1) COVID-19 hastalarında görülebilmektedir (14). SARS-CoV-2 nükleik asit testi

negatif olan şüpheli veya asemptomatik hastalarda COVID-19 pnömonisinin erken tespiti ve tanısında BT'nin önemli bir yer almasını sağlamıştır (14).

2.1.6 Klinik Özellikler

Covid-19 virüs enfeksiyonunun yol açtığı klinik belirtiler ateş, öksürük, yorgunluk, balgam, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, ishal ve kusma gibi hafif semptomların yanı sıra akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve multi organ yetmezliği gibi ağır tablolara da yol açtığı görülmektedir (1,2). Hastalığı kritik seviyede geçirenlerde genelde solunum sistemi etkilenmiştir ve mortalite sıklıkla şiddetli Covid-19 ARDS (C-ARDS) sonucunda olduğu görülmüştür (3,4). İnvazif mekanik ventilasyon (İMV) altında takip edilen C-ARDS hastalarında mortalite oranları %60 ile %94 arasında değişen düzeylerde görülmektedir ve bu başka sebeplerle ilişkili ARDS'ye oranla daha kötü bir sonuca sahiptir (5–7).

2.1.7 Tanı

Tanı da PCR pozitifliği, BT tipik bulguları, semptomlar, laboratuvar bulguları birlikte değerlendirilmektedir. Covid -19 hastalarında erken tanı önemlidir. Tanıda kullanılan BT'nin duyarlılığı %70-%97 şeklinde olup ilk PCR'ın duyarlılığı ise %65-%83 idi (15–17).

2.2 ARDS

ARDS akciğerin alveol epitel veya kapillerlerinin yaygın hasarı sonucunda oluşan klinik sendromdur. Histolojik bulgusu diffüz alveoler zedelenmedir (18). İlk olarak 1960'lı yıllarda her iki akciğerde akut başlayan ve hipoksemi ile kendini gösteren bir klinik tablo şeklinde ifade edilmiştir. Kardiyojenik sebep olmadan tetikleyici faktörün ardından ilk yedi günde (akut) akciğer parankim filtrasyonu sonucunda ağır ilerleyici hipoksemi ile kendini gösteren kliniğe yol açar. ARDS'nin 2012 yılında yayınlanan Berlin tanımı, 1994'te yayınlanan Amerikan-Avrupa Konsensüs Konferansı'nın ARDS tanımının yerini almıştır (Tablo 1) (19,20).

Tablo 1: ARDS ‘nin Berlin tanımı(20)

Görüntüleme ^a	Her iki taraf akciğerde opasiteler—(efüzyonlar, lobar/akciğer kollapse veya nodüller ile tam olarak açıklanamıyor)		
Zamanlama	Bilinen bir klinik hakaret veya yeni/kötüleşen solunum semptomlarından sonraki 1 hafta içinde		
Ödem Kökeni	Kalp yetmezliği veya aşırı sıvı yüklenmesi ile tam olarak açıklanmayan solunum yetmezliği; Herhangi bir risk faktörü yoksa hidrostatik ödemi dışlamak için objektif değerlendirme (örn. ekokardiyografi) gerekir		
Oksijenizasyon ^b	<u>Hafif</u> $200 < PaO_2 / FiO_2 \leq 300$, PEEP veya CPAP ile ≥ 5 cmH ₂ O ^c	<u>Orta</u> $100 < PaO_2 / FiO_2 \leq 200$ PEEP ≥ 5 cmH ₂ O	<u>Ağır</u> $PaO_2 / FiO_2 \leq 100$ PEEP ≥ 5 cmH ₂ O

PaO₂: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı, FiO₂: fraksiyona inspiryum oksijen yüzdesi, PEEP: Pozitif ekspirasyon sonu basıncı, CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı

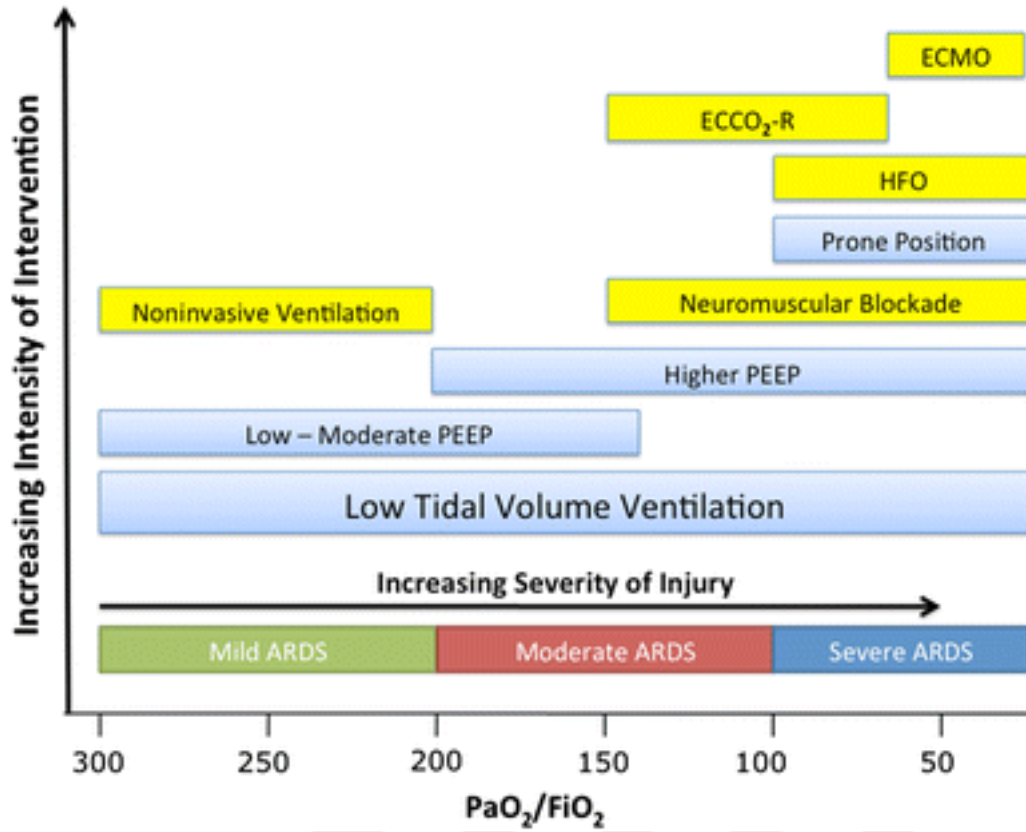
^aToraks Röntgen veya Bilgisayarlı Tomografi

^b Rakım 1000 m'den yüksek ise düzeltme faktörü aşağıdaki gibi yapılmalıdır: $PaO_2 / FiO_2 \times (barometrik basınç/760)$

^c Bu, hafif ARDS grubunda non-invaziv olarak verilebilir.

ARDS kliniği akciğer hasarının başlamasından 72 saat sonra gelişir(18). Mortalite oranları %60 seviyelerindedir. ARDS de kötü prognoz ileri yaş, sepsis, multisistem yetmezlik tablosunun gelişmesidir. Hastalar akut evreyi atlatırsa diffüz interstisyel fibrozis gelişebilir (18).

ARDS'li hastalarda gaz değişimini desteklemek, akciğeri çalıştırmak ve solunum işini azaltmak için yaygın olarak invaziv mekanik ventilasyon uygulanır (21).



Şekil 2: Berlin Tanımına Göre Tedavi Seçenekleri (22)

ARDS tanılı hipoksemik hastaların yaklaşık %70'i prone pozisyonda oksijenasyonu düzelmiştir. Prone pozisyon ventilasyon perfüzyon uyumunun daha iyi olması artmış ekspiratuar akciğer hacmi, kalp üzerine daha az kitle etkisi, değişen bölgesel havalanmanın pozitif etkisi sebebiyle oksijenizasyonu düzeltmektedir (23). Terapötik yaklaşımlardan biri nöromusküler bir tedavi uygulamaştır. Mekanik ventilatör hasta senkronizasyonunun sağlamak ve tidal volüm ve basınç üzerindeki sınırlamaları kolaylaştırmak için bloke edici ajan kullanılmakta ve mortalitenin daha düşük olduğu gösterilmiştir (24,25)(şekil 2).

ARDS network çalışması ile ARDS de akciğerleri aşırı gerilmeden korumak için tasarlanmış bir ventilasyon yaklaşımıyla yapılacak olan mekanik ventilasyon tedavisinin, hastalarda birkaç önemli klinik sonuçta iyileşmelerle mortaliteyi azalttığı sonucuna varıldı. Bu çalışmada, araştırmacılar ventilasyonu tahmini kilogram başına 6 ml TV oluşturacak şekilde plato basıncını 30 cm H₂O ile sınırlandırdı (26). Düşük tidal volüm kullanımı garanti edilen bu ayarlara rağmen bazı hastalarda bölgesel “overdistansiyon” meydana gelebilir (27). Ventilatör desteği alan tüm hastalar hastaya göre ventilatör kaynaklı akciğer hasarını en aza indiren stratejilerden yararlanmalıdır (28).

2.2.2 C-ARDS

ARDS, COVID-19'un sık görülen sonucudur (29). COVID-19 pnömonisi ARDS için Berlin tanımını karşılayabilmesine rağmen ARDS'de farklı solunum mekaniğine sahip olabilir (30). Hastalığın ortak sebebi (SARS-CoV-2) paylaşımlarına rağmen birbirinden farklı kliniklere (sessiz hipoksemi ile normal solunum veya derin dispne, hiperkapnik veya hipokapnik, prone pozisyon yanıtı veya yanıtızsız) sahip olmasından yola çıkarak Gattinoni ve meslektaşları, COVID-19 hastalarının solunum sistemi kompliyansına göre iki farklı fenotipte tanımlamışlardır. C-ARDS tipi, “Düşük elastikite (LowElastance)” olarak tanımlanan L tipi ve “Yüksek elastikite (High elastance)” olarak tanımlanan H tipi olarak isimlendirilmiş. C-ARDS’nin ilerlemesiyle bu iki fenotip klinik tabloları aynı seyredebilir ya da “L tipi” C-ARDS, “H tipi” C-ARDS’ye ilerleyebilirler. Sonuçta hastaların akciğerlerinde düşük ve yüksek solunum kompliyansların bilinmesi, tedavide akciğer koruyucu ventilasyona farklı tepkilere neden olabilir (31).

2.3 Power

2.3.1 Mekanik güç (MP)

ARDS'li hastalarda gaz değişimini desteklemek, akciğeri çalıştırmak ve solunum işini azaltmak için yaygın olarak invaziv mekanik ventilasyon uygulanır (21). Ancak , bu faydalı etkilerin tersine, mekanik ventilasyon ventilatörün indükleyici akciğer hasarına (VILI) yol açar (28).

Akciğere zarar verebilecek bu etkenleri bir araya getirmek için Gattinoni ve ark. mekanik ventilasyon ayarları ile hastanın solunum koşulları arasındaki etkileşimi yansıtan bir fiziksel değişken olan mekanik gücü (MP) önerdi (32).

Mekanik güç (MP), belirli bir süre içinde solunum sistemi üzerine yansıtılan enerjidir (33). Solunum döngüsü sırasında hava yolunun basıncı ve hacim döngüsü inspiratuar alanda doğrudan ölçülerek veya “güç denklemleri” ile hesaplanabilir.

L. Gattinoni ve arkadaşlarının önerdiği (32) power denkleminde volüm kontrol modunda:

$$MP_{rs}=0.098 \times RR \{TV^2 \times [1/2 \times EL_{rs} + RR \times [(1+I:E)/(60 \times I:E) \times R_{aw}] + TV \times PEEP$$

Bu formülün daha yalın şekli, şu şekilde yer almaktadır:

$$Power_{rs}=0.098 \times TV \times RR (P_{peak}- 1/2 \times \Delta P_{aw})$$

(MP_{rs}: Mekanik power, RR: solunum hızı, EL_{rs}: solunum sistemi esnekliği, TV: tidal volüm, Raw: havayolu direnci).

Becher ve ark. (34) Basınç kontrol ventilasyonda (PCV) P-V lopun arasındaki alanı hesaplayan basınç kontrol power denklemlerinin türetildiği matematiksel mantık artan üstel fonksiyon denkleminde gelir $y = y_{last}(1 - e^{-t/\tau})$: Bu denklem, sabit basınç altında oluşan inspiratuar volümü zamanın da bir fonksiyonu olarak gösterir.

Basınç kontrollü ventilasyonda mekanik güç formülü:

$$MP_{pcv}(T_{slope}) = 0.098 \times RR \times [(\Delta P_{insp} + PEEP) \times \Delta V - \Delta P_{insp}^2 \times C \times (0.5 - (R \times C) / T_{slope} + (R \times C / T_{slope})^2 \times (1 - e^{-T_{slope}/(R \times C)}))]$$

Meijden ve arkadaşları yüksek mekanik power değerlerinde Becher'in formülünün hatalı ölçüm yaptığını belirterek, alternatif bir denklem sunmuşlardır (MP_{pcv}) (35). Formül şu şekildedir:

$$MP_{pcv} = 0.098 \times RR \times \Delta V (PEEP + \Delta P_{insp} \times (1 - e^{-T_{ins}/(R \times C)}))$$

Ancak Becher ve ark ise kendi denklemlerinin van der Meijden'in denklemine kıyasla power'ı daha yüksek ölçtüğünü (underestimation of m.p.) yazmışlardır. Günümüzde basınç kontrollü ventilasyonda mekanik power ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

PCV modda power matematiksel zorluk sebebiyle bu çalışmadaki power hesaplamaları Becher'in formülü ile yapılmıştır

$$(MP_{pcv(simp.)} = 0.098 \times RR \times \Delta V \times (\Delta P_{insp} + PEEP).$$

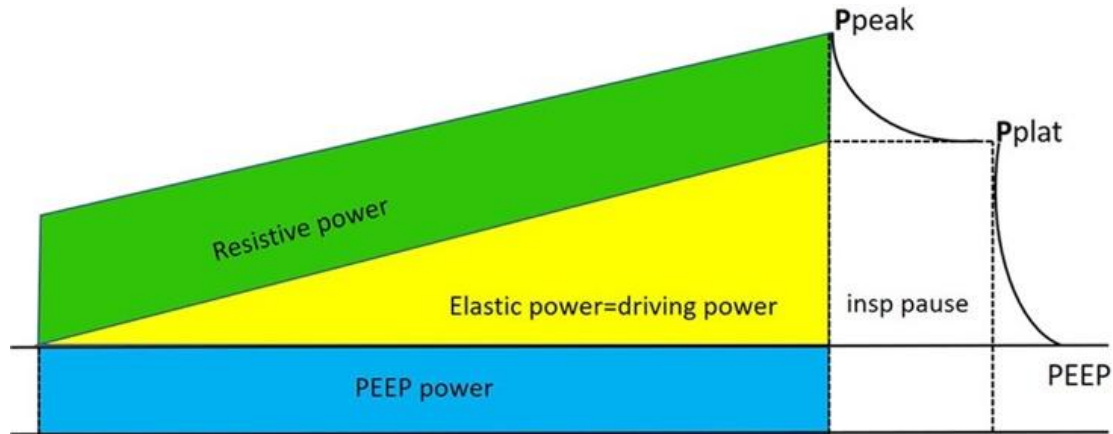
Mekanik power hesaplanmasını kolaylaştırmak için, daha sonra daha az değişken gerektiren denklemler mekanik ventilasyonun tipine (basınç veya hacim kontrollü) bağlı olarak farklı önerilmiştir. Bu yüzden, klinik uygulamada yatak başında mekanik gücün kolay

hesaplanabilir olmaması, VİLİ'yi azaltmak ve akciğer korumasını desteklemek için bir araç olarak kullanımını önemli ölçüde sınırladı (21).

Her solukta solunum sistemine aktarılan enerji olarak tanımlanan mekanik güç farklı seviyelerinde VİLİ gelişimi ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (32). ARDS hastalarında da yüksek mekanik güç hem yoğun bakım mortalitesinden hem de hastane mortalitesinde artışla bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (36). Her solunum değişkeninin etkilerini tek sonuçla birleştiren mekanik gücün azaltılması da VİLİ'yi en aza indirebilir (37).

2.3.2 Dinamik power

Dinamik solunum parametreleri ile oluşturulan dinamik power; gücün statik kısmına hava yolu direncini ekleyerek tanımlanmıştır. Bu çalışmada “dinamik power” Gattinoni ve arkadaşlarının tanımladığı resistif power ile elastik powerın toplamı olacak şekilde tarif edilmiştir. ($MP_{dyn} = WOB_v \times MVe$) Volüm kontrollü modda WOB_v (work of breathingventilatory) bir litre gazın ventilasyonu için harcanan enerji miktarıdır. Bir inspiratuar siklustaki işin (WOB_i) tidal volüme oranı ile hesaplanmakta olup ($WOB_i/\Delta V$) birimi Joule/L'dir. Bu formüle PEEP etkisi eklenerek dönüşüm faktörü ile çarpılarak $\{MP_{dyn} = 0,098 \times MVe [(WOB_v) + (PEEP)]\}$ total dinamik power hesaplanmıştır. Dinamik mekanik güç (dinamik power) kavramı yatak başında daha basit olarak mekanik gücün hesaplanması amacıyla Aşar ve ark. Tarafından önerilmiştir. (şekil 3) ARDS hastalarında volüm kontrollü ventilasyonda total dinamik güç standart güç formülü ile karşılaştırılmış ve total dinamik gücün total standart güce eşit olduğu gösterilmiştir ($MP_{std} = MP_{dyn}$)(38)(39).



Şekil 3- Volüm Kontrol Ventilasyon Basınç-Zaman Grafiği (39)

Dinamik mekanik power =Resistifpower+Elastik power (yeşil+sarı)

Statikpower = Elastik power+PEEPpower (sarı+mavi)

Totalpower = Statikpower+Resistivepower= Dinamikpower+PEEPpower (yeşil + sarı + mavi)

P_{peak} = peak inspiratuar basıncı; P_{plat} = plato basıncı.

2.4 Sürücü Basıncı (Driving Pressure)

Sürücü basıncı (DP), plato basıncı ile PEEP arasındaki fark olarak tanımlanan bir parametre. Her bir soluktaki basınç farkını yansıtmaktadır. Sürücü basıncı, ventilatörden ölçülmesine rağmen hastaya verilen tidal volüm ile solunum sistemi kompliyansının bir yansımasıdır. (sürücü basıncı = V_T / solunum sistemi kompliyansı). Sonuç olarak hastaya verilen hacimdeki artış da ve solunum sistemi (akciğer, göğüs duvarı) kompliyansındaki azalmada sürücü basıncı artabilir. Eşit tidal volüm altında diğer her şey aynı olduğunda, klinisyen tarafından ayarlanan daha yüksek plato basıncı veya daha düşük PEEP ile sürücü basıncı artar.

P_{drive} , akut respiratuar distres sendromunda (ARDS) en önemli mortalite belirleyicilerinden biridir ve tidal hacmin (VT) statik kompliyansa (C_{RS}) göre normalleştirilmesiyle tanımlanır ve akciğerin fonksiyonel boyutunu yansıtır (40).

İnvazif mekanik ventilasyon, ventilatörün indükleyici akciğer hasarının (VILI) gelişimi ile ilişkilendirilebilir (28). Buna göre, VILI'yi mümkün olduğunca azaltmak veya önlemek için, çeşitli deneysel ve insan çalışmaları düşük tidal volüm, düşük plato basıncı ile beraber sürücü basıncını sınırlamanın faydasını göstermiştir (40–42). ARDS'si olmayan hastalarda da mekanik ventilasyonun ilk gününde yüksek DP seviyesinin sonrasında VILI gelişimi ve mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (43).

İMV kullanımı ile C-ARDS mortalitesinin yüksek olduğu gözlenmiştir ancak sürücü basıncı gibi mekanik ventilasyon parametrelerinin COVID-19 hastalarının mortalitesi üzerindeki etkileri hakkında bilgi sınırlıdır. Daha düşük inspiratuar (plato) hava yolu basınçları, daha düşük tidal hacimler (VT) ve daha yüksek pozitif ekspirasyon sonu basınçları (PEEP) kullanan mekanik ventilasyon stratejileri, akut respiratuar distres sendromu (ARDS) olan hastalarda sağkalımı iyileştirebilir, ancak bu bileşenlerde göreceli olarak en önemlisi

sürücü basıncı (DP) olarak gözlenmiştir. Amato' nun çalışmasında Ventilator ayarlarındaki değişiklikler nedeniyle ΔP 'deki düşüşler, artan sağkalım ile güçlü bir şekilde ilişkiliydi (40).



3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2021/475 protokol ve 2021-10-20 sayılı karar no ile onaylandı. Hastaların yoğun bakıma kabulü esnasında, hasta verilerinin retrospektif olarak bilimsel çalışmalarda kullanılabileceği konusunda hasta yakınları detaylı bilgilendirilmişti ve hasta yakınlarından rıza formu alınmıştı.

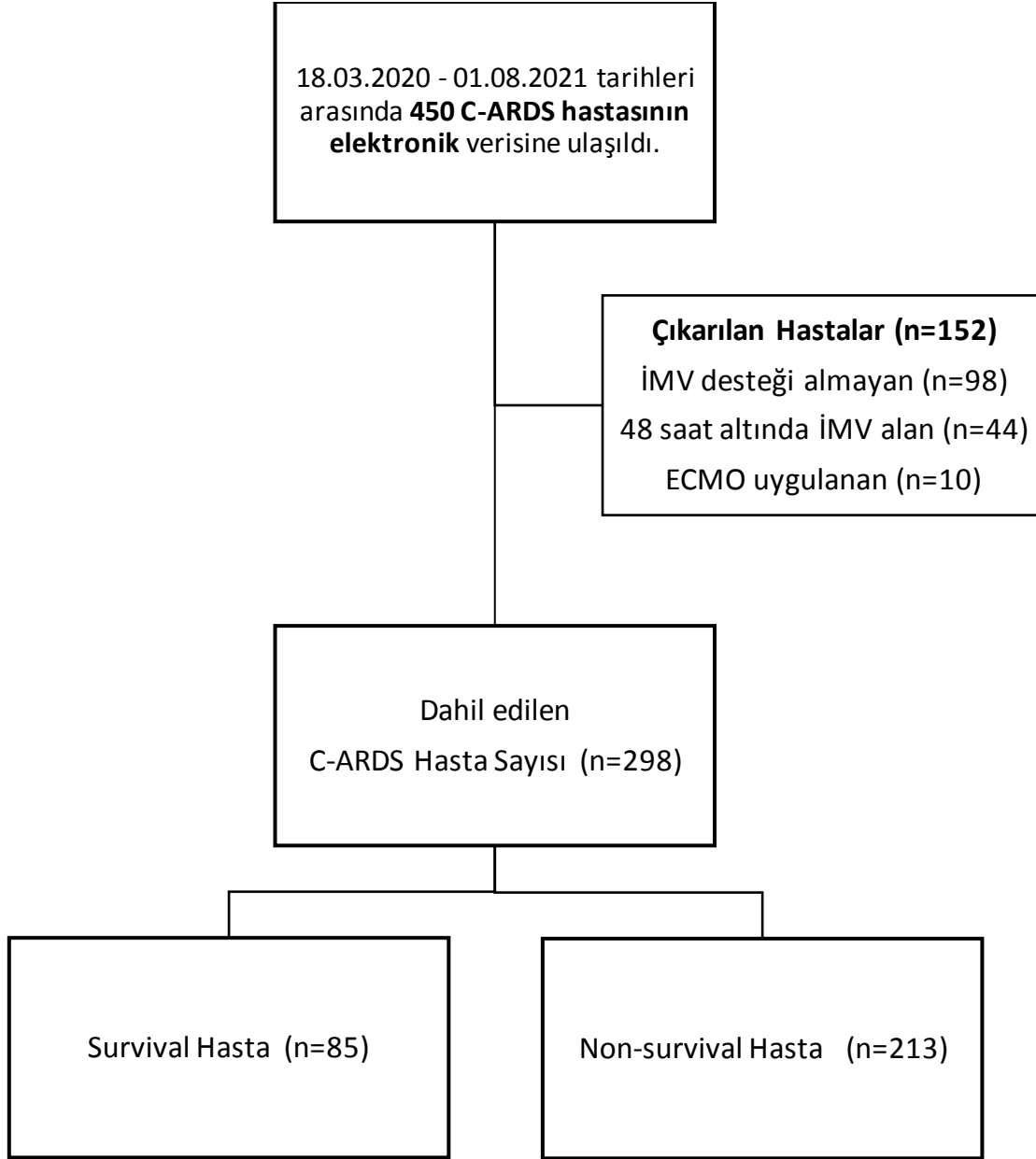
Çalışma Tasarımı ve Veri Toplama

İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) 18.03.2020 - 01.08.2021 tarihleri arasında yatan, 'ImdSoft-Metavision/QlinICU Klinik Karar Destek Sistemine (Kanada) kayıtlı 450 covid-19 hastasının verileri sistemden SQL sorgulamaları ile elde edilmiştir. 98 hasta invaziv mekanik ventilasyon desteği almadığı için çalışma dışı bırakıldı. Ekstra korporeal membran oksijenasyonu (ECMO) solunum parametreleri üzerinde etkisi olması beklendiğinden ilk 48 saate ECMO desteği alan 10 hasta çalışma dışı bırakıldı. 44 hasta 48 saatten daha az yoğun bakımda kaldığı için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilme koşullarına uygun 298 hasta çalışmaya dahil edilmiştir (Tablo 2).

Demografik ve Laboratuvar parametreleri:

Hastaların yoğun bakımdaki ardışık ilk yedi gün içinde bakılan Prokalsitonin (PCT), Fibrinogen, Ferritin, Kreatin kinaz (CK), Laktat dehidrogenaz (LDH), Aspartat amino transferaz (AST), Alanine amino transferaz (ALT), D-dimer, Hemogloblin (HGB) Lökosit sayısı, Lenfosit sayısı, Nötrofil sayısı, Nötrofil oranı, C-reactive protein (CRP), Platelet Count Levels, INR, kreatinin, SOFA, APACHE II, yaş, cinsiyet, boy, Prediktif Body Weight (PBW), ideal kilo ve Body Mass İndeks (BMI) parametrelerinin YBÜ'deki ilk 48 saatlik değerleri veri havuzundan SQL sorguları elde edildikten sonra Excele aktarılmıştır. Excel tabanlı hasta ortalamaları alındıktan sonra istatistiksel analizler yapıldı.

Tablo 2. Çalışmanın planlanması ve hasta seçimi



Dahil Edilme Kriterleri

- 1) 18 yaşından büyük hastalar
- 2) PCR ya da BT bulgularıyla olası ya da kesin Covid-19 tanısı almış, Berlin tanı kriterlerine göre ARDS tanılı, 48 saat üzeri İMV desteği alan hastalar

Dışlanma Kriterleri

- 1) 18 yaş altında olan hastalar
- 2) Gebeler
- 3) Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu (ECMO) tedavisi alanlar
- 4) 48 saat altında İMV desteği alan veya İMV destek almayan hastalar
- 5) Eksik veri kaydı olan hastalar

Hemodinamik parametreler:

Hastaların yoğun bakımdaki ardışık ilk yedi gün içinde dakikalık olarak kaydedilen Hard rate (HR), sistolik arter basıncı (ABPSys), diyastolik arter basıncı (AbpDias) ve ortalama arter basınçlarının (AbpMean) dakikalık miktarları veri havuzundan SQL sorguları elde edildikten sonra Excel'e aktarılmıştır. Excel tabanlı hasta ortalamaları alındıktan sonra istatistiksel analizler yapıldı.

Covid-19 Teşhisi

COVID-19 tanısı, torakal bilgisayarlı tomografi görüntüleri ve nazal sürüntü örneği PCR (Bio-Speedy Covid-19 RT-Qpcr algılama Kit-Bioeksen, Türkiye) sonuçları ile doğrulandı. Tüm hastalar Covid-19 ARDS ile uyumlu tipik radyolojik ve klinik bulgulara sahipti ve 154 tanesinde PCR pozitifti.

ARDS'nin Tanımlanması

ARDS tanısı Berlin kriterlerine göre konuldu: Buna göre; a) akut hipoksemik solunum yetmezliği varlığı ($PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg, PEEP > 5 cmH₂O), (b) bir hafta içinde ani başlayan veya kötüleşen solunum semptomları; (c) akciğer grafisi veya tomografide efüzyon, lobar veya akciğer kollapsı veya nodüllerle tam olarak açıklanmayan bilateral opasiteler; ve (d) kalp yetmezliği akut solunum yetmezliğinin birincil nedeni olmamalıdır (44). Çalışmanın ilk gününde dahil edilen hastaların bulguları değerlendirilerek ARDS tanısı almışlardır.

Solunum parametreleri:

Orotrakeal entübe olan tüm hastalar MaquetServo-i (İsveç) ventilatör ile basınç kontrol (PCV) ve volum kontrol (VCV) modlarında ventile edildi. Hastaların solunum parametreleri olan; inspirasyon sonu basıncı (Ppeak), havayolu inspiratuvar basıncı (driving basıncı, DP), pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP), ortalama hava yolu basıncı [P_{mean} , ventilatör tarafından hesaplandı: $(PCV \text{ için } ((P_{peak} - PEEP) \times (T_{insp}/T_{total}) + PEEP), VCV \text{ için } ((P_{peak} - PEEP) \times 1/2 \times (T_{insp}/T_{total}) + PEEP))$], solunum sayısı (RR), ekspiratuartidal hacim (T_{Ve}), solunum işi (WOB_v) ve inspiryum-ekspiryum oranı (I:E oranı) parametreleri yoğun bakımda sedasyon altında ve kontrole solunum desteği (PCV veya VCV) aldığı zamanlarda mekanik ventilatörlerden elde edilmiştir. Dakikada bir üretilen hasta verileri, entegrasyon için özelleştirilmiş sürücü (Metavisionback server) üzerinden veri tabanına yazılarak hastaların vantilatör parametreleri elde edildi. Derin sedatize ve paralizik halde PCV ile ventile edilen

tüm hastaların ventilasyon parametreleri dakikada bir yazılım tarafından kaydedilerek temsil eden bu değerler SQL sorgulamalarından sonra Excel'e aktarıldı.

Mekanik power'ın hesaplanması:

Total powerın hesaplanması:

Orotrakeal entübe olan hastalar derin sedasyon altında VCV ve PCV ile ventile edildiğinden, bu değerler dakika ventilasyon parametrelerinin temsil eden parametreler olarak kabul edilmiş ve önceden software tanımlı 'volüm kontrol pratik mekanik power denklemi ($MP_{pcv-simpl} = 0,098 \times RR \times \Delta V \times (P_{peak} - DP/2)$) ve basınç kontrol pratik mekanik power denklemi ($MP_{pcv-simpl} = 0,098 \times RR \times \Delta V \times (PEEP + \Delta P_{insp})$) ile mekanik güç değerleri hesaplanmıştır (32)(34).

Dinamik powerın hesaplanması:

Mekanik power elastik (DP), resistif ($P_{peak} - P_{plato}$) ve PEEP olmak üzere üç komponenti vardır (referans). mekanik powerın elastik ve resistif komponentlerin toplamı dinamik power olarak tanımlanmıştır (45)(39). Dinamik power şu şekilde hesaplanmaktadır:

PCV için dinamik power ($MP_{dyn}(pcv) = 0.098 \times RR \times \Delta V \times \Delta P_{insp}$)

VCV için ($MP_{dyn}(vcv) = (0,098 \times RR \times \Delta V \times ((P_{peak} - DP/2)) - PEEP$)

Tüm hastaların DP MP_{dyn} , ve MP_{tot} parametreleri yoğun bakım kabulünden sonraki 48 saat boyunca dakikalık olarak elde edilen solunum parametrelerinden hesaplanmıştır.

Yukarda bahsedilen tüm solunum parametreleri ve kan gazı parametrelerin excel tabanlı hasta ortalamaları alındıktan sonra istatistiksel analizler yapıldı.

İstatistiksel Metod:

Çalışmada bakılan değişkenlerin homojenliği Shapiro-Wilk normality testi ile belirlenmiştir.

Hastaların verileri homojen olmadığı için survival nonsurvival gruplarının

karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Cinsiyet gibi kategorik

değişkenlerinin frekans dağılımı, yüzdeleri Ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. İstatistiksel

gösterim için median (IQR) değerler kullanıldı. $P < 0.05$ olan istatistiksel değerler anlamlı değerlendirilmiştir.

Çalışmanın her günü için ve her parametre (MP_{tot} , MP_{dyn} , DP) için Python'daki scikit-learn makine öğrenimi kütüphanesini kullanarak Alıcı Çalışma Karakteristiği (ROC) eğri analizi

yaptık (46). Oluşturulan ROC eğrileri için eğrinin altındaki alanı(AUC), daha fazla çalışma için odaklanacakları 2 günlük sürenin en iyi gününü belirlemek için hesapladık. İstatistik modelleri Python modül kullanarak lojistik regresyon modelleri yerleştirdik (47) ve AUC % 95 güven aralıklarını hesaplamak için önyükleme yaptık. Seçilen gündeki parametrelerin her biri için cut-off değerlerini, Youden'in İndeksi'ne göre en yüksek Youden İndeksi'ni sağlayan eşik değerini seçerek belirledik.

Hastaların verilerini dikkate alınan parametrelerin cut-off değerlerine göre, biri cut-off değerden büyük veya eşit (GE), diğeri daha az (LESS) olmak üzere gruplara ayırdık. Python'daki yaşam çizgileri paketini kullanarak hayatta kalma analizi yaptık (48). Grupların her biri için hayatta kalma fonksiyonu için Kaplan-Meier tahminini yerleştirdik ve %95 güven aralıkları hesapladık. 'Yoğun bakımda kalış süresi (gün)', 'İnvaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)' ve 'MV'siz gün sayısı' süre konusu gözlemlendiği için her biri için analiz yaptık ve olay hastaların hayatta kalması ve hayatta kalmamasıdır. Her grup için, hastaların ortalama %50'sinin süresinin dolduğu zaman dilimi olan Yoğun Bakım Ünitesi'ndeki (hasta popülasyonunun “yarı ömrü”) median süreyi sunduk. Düşünülen parametrelerin hayatta kalma süresi üzerindeki etkisini araştırmak için Cox'un oransal tehlike gerileme modelini gruplanmış parametreler üzerinde uyguladık (49). İlişkili p değerlerine ve %95 güven aralıklarına ek olarak her parametre için tehlike oranı (HR) sağladık.

COX'in regresyonu için örneklemimizin yeterliliğini değerlendirmek amacıyla power analizi yaptık. Her bir DP parametresinin gücünü ($1-\beta$), (where β = Alternatif hipotez altında sıfır hipotezini reddetme olasılığı, Tip II hata oranı), $\alpha = 0.05$ (Tip I hata oranı, two-tailed)), grup GE'deki hastaların oranı, tehlike oranı ve popülasyon büyüklüğü olarak hesapladık (50)(51)(52). Buna ek olarak, $\alpha = 0,05$, GE gruplarının oranları ve tehlike oranları göz önüne alındığında, parametrelerin her biri için %80 güç seviyesinde ihtiyaç duyulan toplam örnek sayısını sunduk (52). Çalışılan popülasyonun Cox'un regresyon analizi için yetersiz olması durumunda parametreler için gereken örneklem büyüklüğünü vurguladık. Çalışmanın power analizi Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3 Çalışmanın Power Analizi

	GE	LESS	Total	Proportion in group one	HR	Power	Power (%)	Total events needed (80%)
MPtot	123	175	298	0,412751678	0,697	0,87	87,00	249
MPdyn	118	180	298	0,395973154	0,682	0,9	90,00	224
DP	169	129	298	0,567114094	0,713	0,831	83,10	279

4. BULGULAR

Bu çalışma; C-ARDS nedeniyle yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edilen çalışma kriterlerini karşılayan 298 hastayı içermektedir. YBÜ girişinde Berlin kriterlerine göre; 103 hasta (%34,5) hafif C-ARDS, 161 hasta (%54,0) orta C-ARDS, 34 hasta (%11,4) ağır C-ARDS olduğu görülmüştür. Hastaların %39.2 kadın ve hastaların ortalama yaşı 56.5 yıl olup yaş parametresi survival grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük olarak görüldü ($p<0.05$). Tablo 4’de median ve IQR ve p değerleri gösterilmiştir. Yoğun bakım yatışının ilk gününde konulan C-ARDS tanısından sonra YBÜ deki ilk 48 saatlik DP, MPdyn, MPtot ve Pmean ortalama değerlerinin ROC analizine göre cut off değerlerinin (DP: 14,91 cmH₂O, MPdyn:11,15 J/dak, MPtot.: 17, 32 J/dak ve Pmean:14,48 cmH₂O) yoğun bakım mortalitesi açısından prediktif (FPR, TPR, Sensitivite ve spesivite) ve Area Under Curve (AUC) değerleri şekil 4’ te gösterilmiştir. Bu parametrelerden de en iyi yoğun bakım mortalite tahmin değerlerinin sürücü basıncında (DP) olduğu görülmüştür (AUC=0.74, spesivite=0.72, sensitivite=0.67)

Tablo 4. Tüm hastaların demografik özellikleri ve YBÜ'deki hemodinamik parametrelerinin ilk 48 saatlik hasta ortalamaları tanımlayıcı (descriptive) istatistiklerle hesaplanmıştır. Tüm parametrelerin survival ve non survival analizleri Mann Whitney U testi ile yapılmıştır.

Hasta özellikleri (demografik)	Tüm hastalar (n=298) Median (IQR)	Survival (n=86) Median (IQR)	Nonsurvival (n=212) Median (IQR)	p-value
Cinsiyet, Kadın(%)	117 (%39,2)	34 (%39,5)	81 (%38,2)	0,8
Yaş (yıl)	56.5 (45-69)	53,5(42-66)	60(47,75-69)	0,0162
Güncel ağırlık (kg)	80 (70-90)	80(71-90)	80(70-90)	0,15
Boy (m)	1,7(1,64-1,75)	1,7(1,65-1,76)	1,7(1,62-1,75)	0,1309
BMI Vücut Kitle İndeksi (kg/m2)	27(25-29)	27(26-30)	27(25-29)	0,051
PBW (kg)	66(56-70)	66(57-71,5)	66(55-70)	0,1957
İdeal Ağırlık (kg)	75(67-80)	74,5(67,2-81)	75(67-80)	0,2318
Hipertansiyon	82 (%27,5)	17 (%19,7)	65 (%30,6)	0,1
Diabetes mellitus	67 (%22,4)	14 (%16,2)	53 (%25,0)	0,2
Koroner arter hastalığı	18 (%6,0)	3 (%3,5)	15 (%7,0)	0,4
Malignite	16 (%5,4)	4 (%4,6)	12 (%5,6)	0,9
Apache2 ilk yatış	23(18-28)	18,5(14-24)	24(20-29)	<0,0001
Apache2 mortalite	46(29-64)	30,5(19-50)	50(36-67)	<0,0001
SOFA skoru	10(7-13)	8(6-11)	11(8-14)	<0,0001
YBÜ yatış süresi (gün)	9,91(5,48-17,23)	11,68(6,02-18,85)	9,77(5,18-15,42)	0,0625
İMV süresi (gün)	8,35(4,03-14,4)	6,33(2,75-12,91)	9,06(4,59-14,71)	0,0111
İMV siz gün sayısı	0,81(0,2-3,02)	4,20(2,01-7,65)	0,35(0,16-1,25)	<0,0001
Kalp Hızı (atı m/dk)	85 (73-100)	81,53(68-90)	90(74-102)	0,0002
Sistolik TA	120 (113-126)	123(116-129)	120 (113-126)	0,027
Diastolik TA	62 (55-67)	64 (58-69)	61 (53-66)	0,0032
Mean TA	81 (75-85)	83(76-88)	80 (73-84)	0,001

Çalışmaya dahil edilen hastaların survival ve nonsurvival gruplarının cinsiyet, boy, Prediktif Body Weight (PBW), güncel kilo, Body Mass İndeks (BMI) ve ideal kilo median değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Nonsurvival olan hastalarda DP, MPdyn, Mptot, Pmean, Ppeak, WOB ($p<0.0001$). Nonsurvival grupta kalp atım hızı survival gruba göre yüksek hesaplanmıştır. İnvaz, Fio2, Solunum frekansı parametreler istatistiksel olarak da anlamlı olacak şekilde yüksek görüldü if olarak ölçülen sistolik, diastolik ve ortalama arter basıçlarının median değerleri nonsurvival hastalarda survival olanlara göre düşük hesaplanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir. Nonsurvival hastaların yoğun bakımda kalma süreleri daha kısa hesaplanmıştır ancak survival olanların yoğun bakımda kalma süreleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmemiştir. Nonsurvival hastaların mekanik ventilatörde kalma süreleri survival olanlara göre daha uzun, ventilatörsüz gün sayısı (VFday) ise daha kısa hesaplanmış olup istatistiksel olarak anlamlı

değerlendirilmiştir. Yukarda bahsedilen tüm parametrelerin median ve IQR ve p değerleri Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Tüm hastaların YBÜ’deki solunum ve kan gazı parametrelerinin ilk 48 saatlik hasta ortalamaları tanımlayıcı (descriptive) istatistiklerle hesaplanmıştır. Tüm parametrelerin survival ve non survival analizleri Mann Whitney U testi ile yapılmıştır.

Hasta özellikleri (solunum ve kan gazı)	Tüm hastalar Median (IQR)	Survival Median (IQR)	Nonsurvival Median (IQR)	p-value
DP (cmH ₂ O)	15,58(13,64-17,86)	13,97(12,20-15,39)	16,52(14,30-18,39)	<0,0001
MPdyn (J/dak)	10,33(8,42-12,32)	9,10(7,40-10,84)	10,92(9,05-12,77)	<0,0001
MPtot(J/dak)	16,34(13,61-18,81)	14,85(13,06-17,03)	17,07(14,12-19,51)	<0,0001
Pmean (cmH ₂ O)	15,08(13,25-17,20)	13,96(12,23-15,71)	15,63(13,69-17,65)	<0,0001
TV/PBW (ml/Kg)	7,37(6,64-8,36)	7,60(6,84-8,47)	7,32(6,56-8,21)	0,0279
RR (1/dak)	15,01(13,87-16,16)	14,32(13,34-15,44)	15,28(14,08-16,47)	<0,0001
PEEP (cmH ₂ O)	8,53(7,53-9,58)	8,25(7,35-9,42)	8,66(7,68-9,63)	0,0317
TVe(ml)	476,29(431,82-516,10)	492,34(447,73-528,69)	469,47(426,46-512,85)	0,0015
MVe(L)	7,08(6,38-7,81)	7,05(6,60-7,51)	7,12(6,28-7,86)	0,2416
Ri	8,61(7,51-10,28)	8,61(7,99-9,94)	8,56(7,06-10,5)	0,2402
Ppeak, cmH ₂ O	25,45(22,41-27,95)	23,36(20,13-26,28)	26,21(23,30-28,70)	<0,0001
Plato, cmH ₂ O	24,28(20,73-27,10)	22,9(19,44-24,33)	25,66(21,92-27,67)	0,0014
WOBv, J	1,29(1,12-1,46)	1,14(1,002-1,32)	1,33(1,18-1,49)	<0,0001
Gasflow	0,45(0,36-0,51)	0,44(0,39-0,46)	0,46(0,32-0,54)	0,2767
IE oranı	0,76(0,56-0,92)	0,67(0,50-0,85)	0,79(0,60-0,95)	0,0013
P/F	176,34(130,33-217,27)	205,97(158,81-262,83)	162,47(119,30-206,98)	<0,0001
etCO ₂	50,41(41,58-57,37)	47,51(41,27-52,28)	51,24(41,88-61,71)	0,0181
SpO ₂	94,98(92,76-96,72)	96,58(94,92-97,82)	94,25(91,71-96,25)	<0,0001
PO ₂	91,2(78,48-104,37)	95,46(83,65-108,24)	88,55(75,58-102,45)	0,0018
FiO ₂	53,39(45,40-62,82)	50,22(40,22-56,02)	55,02(47,16-67,65)	<0,0001

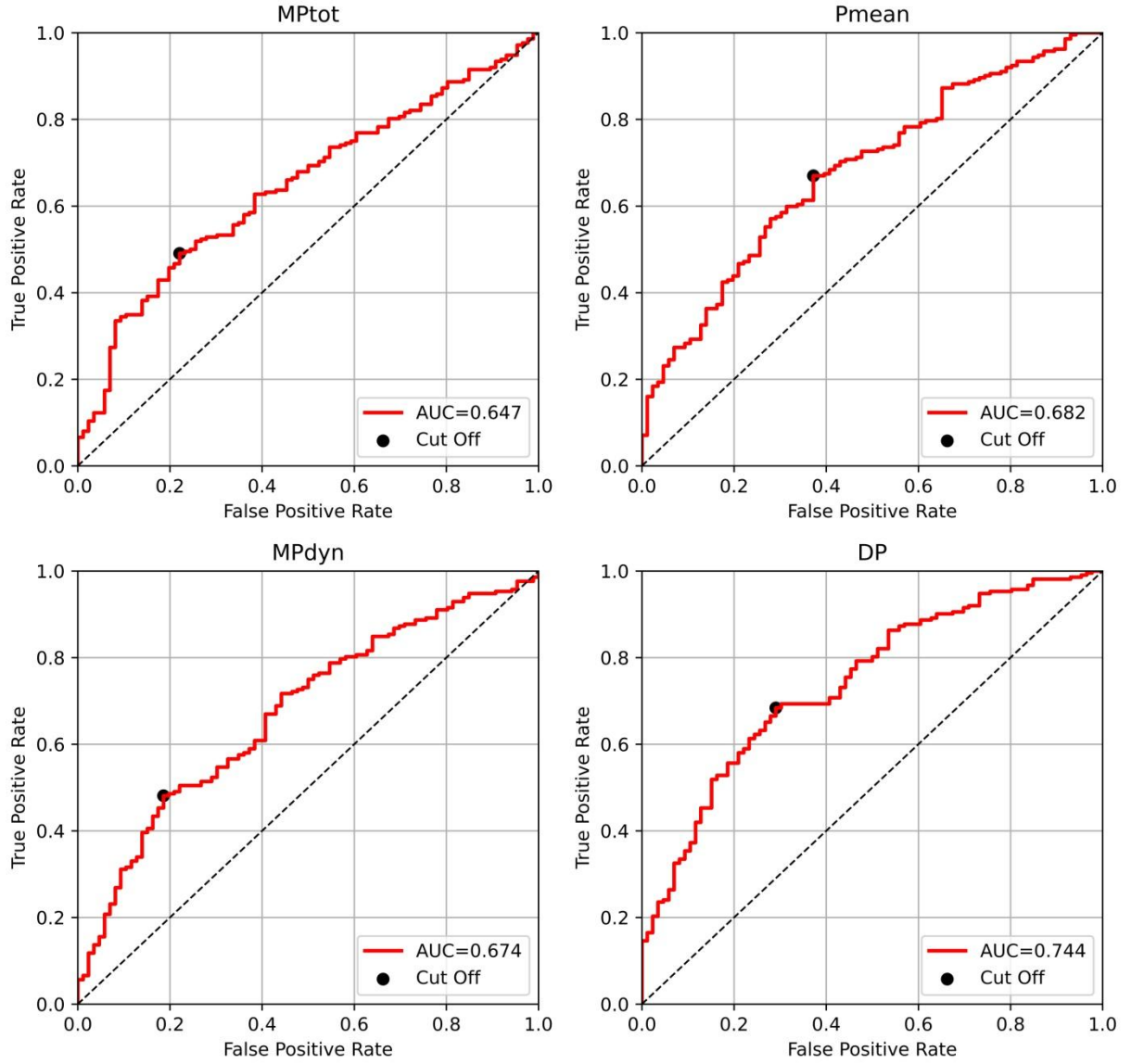
Çalışmaya dahil edilen hastaların survival ve nonsurvival gruplarının arasında Dakika Volümü (MV) , Ri, Gaz akışı median değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Nonsurvival grupta DP, MPdyn, Mptot, Pmean, Ppeak, WOB, FiO₂, Solunum frekansı gibi parametreler istatistiksel olarak da anlamlı olacak şekilde yüksek görüldü (p<0.0001). Aynı şekilde nonsurvival grupta PEEP , P plato I/E oranı, etCO₂ değerleri non survival grupta daha yüksek görüldü (p<0.05). Survival gruptaki hastaların saturasyon değerleri(SpO₂) ve Horowitz oranı (P/F) oranı nonsurvival gruba göre anlamlı olacak şekilde yüksek görüldü (p<0.0001). Non survival grupta hastaların Arteriyel Parsiyel Oksijen Basıncı (PO₂), Tidal volümü (TV) ve TV/PBW gibi parametreleri survival gruba göre daha yüksek görüldü (p<0.05). Yukarda bahsedilen tüm parametrelerin median ve IQR ve p değerleri Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 6. Tüm hastaların YBÜ deki tüm biyokimya ve hemogram parametrelerinin ilk 48 saatlik hasta ortalamaları tanımlayıcı (descriptive) istatistiklerle hesaplanmıştır. Tüm parametrelerin survival ve non survival analizleri Mann Whitney U testi ile yapılmıştır.

Hasta özellikleri (Biyokimya ve Hemogram Değerleri)	Tüm hastalar Median (IQR)	Survival Median (IQR)	Nonsurvival Median (IQR)	p-value
D-Dimer (ng/mL)	2,31(1,19-4,88)	1,99(0,85-3,34)	2,53(1,32-5,67)	0,0045
Ferritin (ng/mL)	783,8(368,1-1923,25)	520(185,97-1349,9)	962,16(419,57-2079,87)	0,0001
Beyaz kan hücresi(WBC)($10^9/L$)	13,87(9,39-19,66)	12,23(8,71-15,99)	15,05(9,91-20,65)	0,0019
Lenfosit sayısı ($10^9/L$)	0,79(0,53-1,30)	0,80(0,60-1,38)	0,78(0,5-1,2)	0,1604
Lenfosit yüzdesi (%)	6,43(4,2-9,25)	7,50(5,82-11,38)	5,8(3,9-8,75)	0,0002
C-Reaktif Protein (mg/L)	129,51(75,25-203,39)	112,80(50,16-188,33)	137,23(84-207,25)	0,0197
Prokalsitonin (ng/mL)	1,64(0,41-6,68)	0,58(0,17-4,70)	1,82(0,55-7,52)	0,0005
Fibrinojen (mg/dL)	501(371-653,99)	496,5(391,66-672)	501(371-650,24)	0,4881
ALB (g/L)	27,5(24,8-30,1)	28,75(26,47-31,15)	26,3(24,5-29,65)	0,0001
Nötrofil sayısı ($10^9/L$)	12,29(7,92-17,12)	10,08(6,92-13,83)	13,32(8,46-18,83)	0,0003
Nötrofil yüzdesi (%)	88,59(83,75-91,5)	85,8(81,4-89,78)	89,15(85,26-92,36)	<0,0001
Hemoglobin	10,75(9,32-12,6)	11,7(9,72-12,91)	10,45(9,18-12,43)	0,0148
Platelet	226(159,18-291,87)	260(198,37-317,62)	209(145,53-285,33)	0,0013
AspartatAminotransferaz (U/L)	52,55(33,17-94,06)	53,66(33,01-86,80)	49,22(34-103,2)	0,3915
Alanin Aminotransferaz (U/L)	42(22,45-91,5)	47(24,1-107)	40,64(21,67-83)	0,176
Laktat Dehidrogenaz (U/L)	547(391,3-753)	452(345,9-615,5)	591(417,15-778,75)	0,0011
INR	1,21(1,09-1,42)	1,17(1,06-1,29)	1,24(1,10-1,45)	0,0103
Kreatin Kinaz (U/L)	1,06(0,67-2,24)	0,81(0,60-1,14)	1,43(0,76-2,52)	<0,0001
Sodyum (Na)	138(134,09-142)	138,83(134,65-141,65)	138(134-142,5)	0,4744
Potasyum (K)	4,31(3,92-4,78)	4,30(3,93-4,61)	4,32(3,92-4,88)	0,1436
Klorür(CL)	101(97,4-104,6)	102(99-104-63)	100,55(97,07-104,55)	0,0834

Hastaların laboratuvar parametrelerine bakıldığında ise nonsurvival grup ile survival grup arasında lenfosit sayısı, fibrinojen, AST ve ALT düzeyleri, Na, K, Cl düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Non-survival grupta D-dimer, Ferritin, WBC, CRP, LDH, INR, CK, Prokalsitonin, nötrofil sayısı ve yüzdesi survival gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksekti ($p<0.05$). Survival grup hastalarda Hemoglobin, Platelet, Albumin, Lenfosit yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksekti ($p<0.05$). Yukarıda bahsedilen tüm parametrelerin median ve IQR ve p değerleri Tablo 6’de gösterilmiştir.

Receiver Operating Characteristic Curves

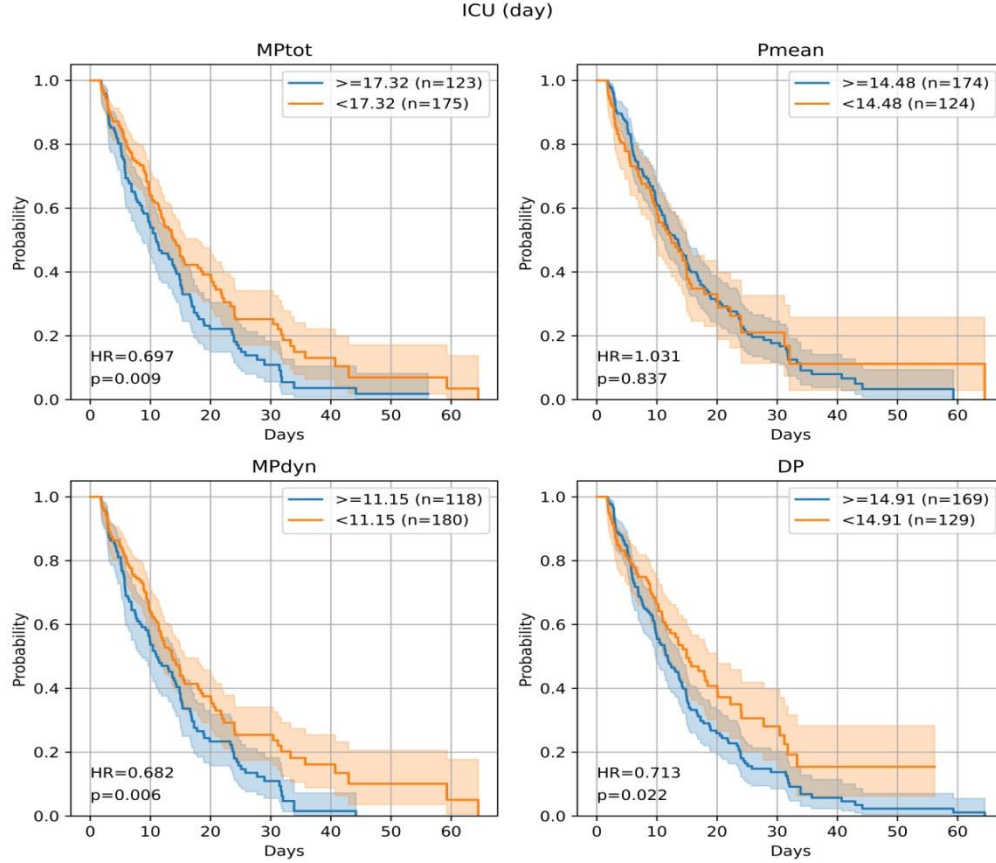


YBÜ ilk 48 saat hasta ort.	Cut off değeri	AUC %95 Cİ	FPR.	TPR.	SENS.	SPC.
DP, cmH ₂ O	14,91	0,74 (69-80)	0,28	0,67	0,67	0,72
Mpdyn, J/dak	11,15	0,67 (61-74)	0,21	0,47	0,47	0,79
Mptot, J/dak	17,32	0,65 (59-71)	0,24	0,35	0,35	0,76
Pmean, cmH ₂ O	14,48	0,68 (62-75)	0,35	0,62	0,62	0,65

Şekil 4. Berlin kriterlerine göre yoğun bakımın 1.gününde konulan C-ARDS tanısından sonra YBÜ'deki ilk 48 saatlik DP, MPdyn, Mptot ve Pmean parametrelerinin hasta ortalamaları yoğun bakım mortalitesi tahmini için hesaplanan ROC eğrisi altındaki alanlar (AUC), FPR, TPR, Sensitivite ve spesivite değerleri 4 kategori olarak analiz edilmiştir. Tüm parametrelerin Cut off değerleri Youden'in indeksine göre hesaplanmıştır.

Yoğun bakım yatışının ilk gününde konulan C-ARDS tanısından sonra YBÜ'deki ilk 48 saatlik DP, MPdyn, Mptot ve Pmean ortalama değerlerinin ROC analizine göre cut off

değerlerinin (DP: 14,91 cmH₂O, MPdyn:11,15 J/dak, MPtot.: 17, 32 J/dak ve Pmean:14,48 cmH₂O) yoğun bakım mortalitesi açısından prediktif (FPR, TPR, Sensitivite ve spesivite) ve Area Under Curve (AUC) değerleri Şekil 4'te gösterilmiştir. Söz konusu dört parametreden en iyi yoğun bakım mortalite tahmin değerlerinin sürücü basıncında (DP) olduğu görülmüştür (AUC=0.74, spesivite=0.72, sensitivite=0.67).

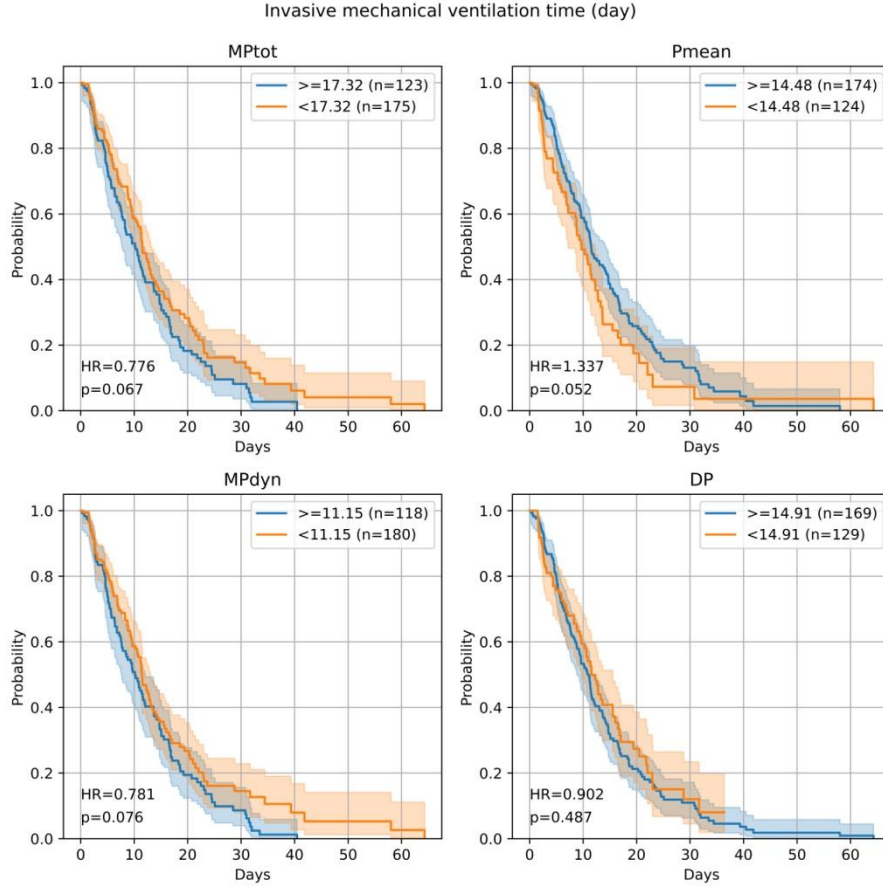


	Cut off değeri	Cut off $\geq$ YBÜ'de survival kalma süreleri (gün)	Cut off $<$ YBÜ'de survival kalma süreleri (gün)	HR (95 %Ci)	p value
DP, cmH ₂ O	14,91	11,8 (9,8-14,0)	14,9 (11,4-20,0)	0,71 (0,53-0,95)	0,022
Mpdyn, J/dak	11,15	11,0 (8,6-14,3)	13,6 (11,4-15,7)	0,68 (0,52-0,90)	0,006
Mptot, J/dak	17,32	11 (8,6-14,9)	13,8 (11,8-17,8)	0,70 (0,53-0,91)	0,009
Pmean, cmH ₂ O	14,48	13,5 (10,9-15,2)	12,4 (9,9-14,9)	1,03 (0,77-1,38)	0,837

Şekil 5. Tüm hastaların yoğun bakımdaki (YBÜ) ilk 48 saatlik DP, MPdyn ve MPtot parametrelerinin Cut off $\geq$ ve Cut off $<$ değerlerine göre YBÜ'de kalma süresi ikili olarak Cox regresyon analizi ve Kaplan-Meier eğrileri ile değerlendirilmiştir.

Hastaların yoğun bakımdaki (YBÜ) ilk 48 saatlik DP, MPdyn, MPtot ve Pmean ortalamala değerlerinin Youden yöntemine göre (hayatta kalma veya ölüm arasında ayırım yapar) cut off

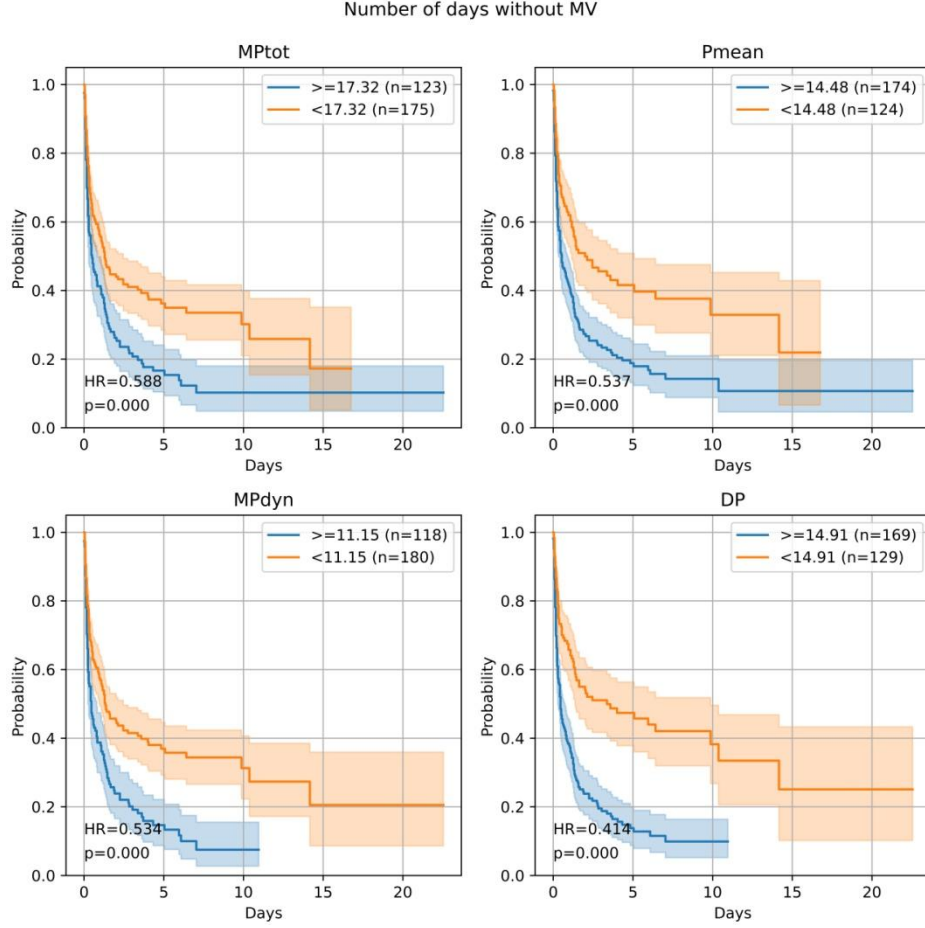
değerleri sırası ile 14,91 cmH₂O, 11,15 J/dak, 17, 32 J/dak ve 14,48 cmH₂O olarak hesaplanmıştır DP, MPdyn, MPtot ve Pmean alt ve üst değerlerinin yoğun bakım mortalitesi açısından yapılan Cox regresyon analizinde, sınır değerlerinin üstünde olan hastaların yoğun bakım mortalitesinin daha yüksek olduğu hesaplanmış ve DP, MPdyn, MPtot için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p değerleri sırası ile 0,22, 0,006, 0,009). Ancak Pmean için hesaplanan değerler istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmemiştir (p= 0,8) (Şekil 5).



	Cut off değerler	Cut off ≥ MV'de survival kalma süreleri (gün)	Cut off < MV'de survival kalma süreleri (gün)	HR (95 %Ci)	p value
DP, cmH ₂ O	14,91	10,8 (8,8-12,0)	11,6 (9,7-13,2)	0,90 (0,67-1,20)	0,487
Mpdyn, J/dak	11,15	10,2 (7,7-12,1)	11,5 (10,3-13,0)	0,78 (0,59-1,03)	0,076
Mptot, J/dak	17,32	10,2 (7,7-11,7)	11,5 (9,7-13,3)	0,77 (0,59-1,02)	0,067
Pmean, cmH ₂ O	14,48	11,5 (10,2-14,2)	9,7 (7,2-12,3)	1,34 (0,99-1,79)	0,052

Şekil 6. Tüm hastaların yoğun bakımdaki (YBÜ) ilk 48 saatlik DP, MPdyn ve MPtot parametrelerinin Cut off ≥ ve Cut off < değerlerine göre MV'de kalma süresi ikili olarak Cox regresyon analizi ve Kaplan-Meier eğrileri ile değerlendirilmiştir.

Hastaların yoğun bakımdaki (YBÜ) ilk 48 saatlik DP, MPdyn, MPtot ve Pmean alt ve üst değerlerinin mekanik ventilatörde kalma süreleri açısından yapılan Cox regresyon analizi her dört parametre için hesaplanan değerler istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmemiştir (p değerleri sırası ile 0.48, 0.076, 0.067, 0.052) (Şekil 6).



	Cut off değerler	Cut off $\geq$ MV'siz survival kalma süreleri (gün)	Cut off $<$ MV'siz survival kalma süreleri (gün)	HR (95 %CI)	p değeri
DP, cmH ₂ O	14,91	0,46 (0,29-0,71)	3,37 (1,38-9,86)	0,41 (0,30-0,55)	<0,0001
Mpdyn, J/dak	11,15	0,46 (0,25-0,79)	1,33 (0,96-2,46)	0,53 (0,41-0,70)	<0,0001
Mptot, J/dak	17,32	0,50 (0,29-0,83)	1,29 (0,92-2,46)	0,59 (0,45-0,77)	<0,0001
Pmean, cmH ₂ O	14,48	0,54 (0,33-0,92)	2,0 (1,16-5,08)	1,86 (1,40-2,48)	<0,0001

Şekil 7. Tüm hastaların yoğun bakımdaki (YBÜ) ilk 48 saatlik DP, MPdyn ve MPtot parametrelerinin Cut off $\geq$ ve Cut off $<$ değerlerine göre MV'siz kalma süresi ikili olarak Cox regresyon analizi ve Kaplan-Meier eğrileri ile değerlendirilmiştir.

Hastaların yoğun bakımdaki (YBÜ) ilk 48 saatlik DP, MPdyn, MPtot ve Pmean alt ve üst değerlerinin mekanik ventilatörsüz gün sayısı (VFday) için yapılan Cox regresyon analizi her dört parametre için hesaplanan değerler istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir ($p<0.0001$) (Şekil 7).

Tablo 7. Tüm hastaların yoğun bakımdaki (YBÜ) ilk 48 saatlik PaO₂/FiO₂, Yaş, cinsiyet, BMI, etCO₂, SPO₂, PaO₂, TV/PBW, Ferritin, D-dimer, WBC, lenfosit sayısı, % lenfosit oranı, CRP, Prokalsitonin, Fibrinojen, Albumin, APACHE-ilk ve SOFA-ilk parametrelerinin Cut off $\geq$ ve Cut off $<$ değerlerine göre YBÜ'de kalma süresi ikili olarak Cox regresyon analizi değerlendirilmiştir. HR: Hazard ratio HR, CI: Confudent interval.

YBÜ mortalite	Cut off	p-value	HR	95 % CI
PaO ₂ /FiO ₂	207	0,337	1,17	0.85-1.62
Yaş (year) (yıl)	59	0,002	0,65	0.49-0.85
BMI (kg/m ²)	25	0,01	1,50	1,11-2.04
etCO ₂ (mmHg)	55	0,108	0,72	0.48-1.06
TV/PBW	7.4	0,99	1,012	0.75-1.30
SPO ₂ (%)	%95	0,07	1,30	0.98-1.74
PaO ₂ (mmHg)	92	0,232	0,84	0.64-1.12
D-dimer (ng/mL)	3.98	0,021	0,70	0.52-0.95
Ferriti (ng/mL)	738	0,052	0,75	0.56-1.01
WBC ($\times 10^9/L$)	15.4	0,001	0,64	0.48-0.84
Lendosit sayısı ($\times 10^9/L$)	0.6	0,103	1,28	0.95-1.72
Lenfosit oranı (%)	5.78	0,0001	1,78	1.34-2.36
CRP (mg/L)	60.2	0,024	0,64	0.44-0.94
Procalcitonin (ng/mL)	0.4	0,0001	0,44	0.31-0.64
Fibrinojen (mg/dL)	308	0,698	1,08	0.72-1.62
ALB (g/L)	26	0,0001	1,74	1.31-2.34
Apache2_first	19	0,0001	0.50	0.36-2.34
Sofa_first	10	0,001	0.62	0.47-0.83

Hastaların yaş ve BMI parametrelerinin alt ve üst değerlerinin yoğun bakım mortalitesi açısından yapılan Cox regresyon analizi istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir (p değerleri sırası ile 0.002 ve 0.01) (Tablo 7). Benzer analizde cinsiyetin yoğun bakım mortalitesi üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür ($p:0.717$, HR:0.95, 95%CI:0.72-1.26).

Hastaların yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) ilk 48 saatlik ortalama D-dimer, WBC, lenfosit lenfosit yüzdesi, CRP, prokalsitonin, albumin , APACHE-2 ilk, Sofa ilk parametrelerinin yoğun bakım mortalitesi için yapılan Cox regresyon analiz sonuçları istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir ($p<0.05$) (Tablo 7).

Hastaların yoğun bakımdaki (YBÜ) ilk 48 saatlik ortalama Fibrinojen, Lenfosit sayısı, Ferritin, PaO₂, SpO₂, TV/PBW, etCO₂ ve P/F parametreleri için yapılan Cox regresyon analiz sonuçları istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 7).



5.TARTIŞMA

Bu çalışmada; C-ARDS nedeniyle İMV alan hastaların sürücü basıncı (driving pressure, DP), dinamik mekanik power (MP_{dyn}), total mekanik power (MP_{tot}) ve ortalama havayolu basıncının (P_{mean}) yoğun bakım mortalitesi üzerine etkisi araştırılmıştır.

Çalışma grubunda yoğun bakım mortalitesini öngörmeye DP değerleri oldukça duyarlı bulunmuştur. Yoğun bakım mortalitesi için DP'nin cut off değeri 14.9 cmH₂O olup tahmin değeri %67 olarak (AUC=0.74, spesivite=0.67, sensitivite=0.72) hesaplanmıştır. Tsolaki ve ark.'nın çalışmasında, hastaların geç entübasyonu sebebiyle CARDS'li hastalarda respiratuar stress ve hipoksemi süresinin artmasını bunun da sürücü basıncını artırdığını ve DP>14 cmH₂O olan hastalarda mortalitenin anlamlı şekilde arttığını göstermektedir. (53). Lee BoYoung ve ark. tarafından yapılan çalışmada mevcut kılavuzlarda önerilenden daha düşük DP ve P mean hedeflerinin C-ARDS'li hastalarda faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Bulgularımızla benzer şekilde C-ARDS hastalarında mekanik ventilasyonda daha yüksek DP ve mekanik güç değerlerinin, YBÜ mortalitesi ile bağımsız olarak ilişkili görülmüştür (54). Boscolo ve ark.larının invaziv mekanik ventilasyon tedavisi alan 241 C-ARDS hastası dahil edilerek yaptığı gözlemsel kohort çalışmasında hafif orta ve ağır ARDS grupları dahil edilmiş ve sürücü basıncı yoğun bakım mortalitesi ile doğrudan ilişkili olarak gözlemlenmiştir. Sürücü basıncı 10 dan 14 e çıkıldığında yoğun bakım mortalitesi anlamlı olarak artmış şekilde bulunmuştur (55). Sürücü basıncı değerleri C-ARDS hastalarında yapılmış kohort çalışmalarında klasik ARDS hastalarıyla yakın olduğunu gösterilmiştir (56). Non-covid etyolojiye sahip klasik ARDS de invaziv mekanik ventilasyonda sürücü basıncı cut off değerleri ile ilgili yapılmış çeşitli çalışmalarda 13-19 cmH₂O değerleri arasında görülmüştür. Klasik ARDS çalışmalarında DP cut off değerleri genellikle 13 ile 15 arasında bulunmuştur (42,57–60). Sadece Villar ve ark. larının 2017 de yaptığı çalışmaya göre hastane mortalitesini gösteren sürücü basıncı cutoff değeri 19 olarak bulunmuştur (61).

Akciğer koruyucu ventilasyon stratejisinin klasik ARDS hastalarında mortaliteyi azalttığını gösteren güçlü kanıtlar mevcut olsa da C-ARDS hastalarına ilişkin veriler henüz çelişkilidir (41). Bazı çalışmalar C-ARDS'nin hipoksemiye rağmen akciğerlerin korunmuş uyumu ve artmış pulmoner vasküler geçirgenlik nedeniyle (3), tipik ARDS nin bir varyantı olduğunu bildirmektedir (62,63). C-ARDS de patofizyoloji daha çok pulmoner perfüzyonun bozulması

immuno-mikro trombozlar (64) ve ventilasyon / perfüzyon oranının bozulması olsa da araştırmacılar klasik ARDS'de olduğu gibi C-ARDS hastalarının da akciğer koruyucu ventilasyona uyumunun yüksek olduğunu ve akciğer kompliyansının tipik ARDS hastalarıyla benzer olacak şekilde düşük olduğunu göstermiştir (56,65).

Klasik non-Covid ARDS akciğerlerinde olanın aksine, bazı C-ARDS hastalarında normal akciğer kompliyansı bildiren çalışmalar bulunmaktadır (66). C-ARDS hastalarının homojen bir akciğere sahip olmayan bir popülasyon olduğunu ve daha yüksek PEEP, düşük TV ile uygulanan akciğer koruyucu ventilasyon stratejilerinin oksijenasyon ve akciğer kompliyansına dayalı olarak bireyselleştirilmesi gerektiğini göstermektedir. Klinisyenler günlük uygulamada arteriyel kan gazında refrakter hipokseminin ve hiperkarbinin düzeltilmesini amaçlayarak invazif mekanik ventilatör değişikliklerini yaparken hasta merkezli sonuçlar üzerinde fizyolojik temelli tedavinin orta veya uzun vadeli sonuçlarını doğru bir şekilde tahmin ederek buna uygun davranamazlar. Eşik değerlerin altında sürücü basıncı ve plato basıncı birçok hasta için hedefir ve sürücü basıncı , tidal volüm ile PEEP düzeyleri kişiselleştirilmelidir. (67).

Bu çalışmada C-ARDS hastalarında yoğun bakım mortalitesi için mekanik power eşik değeri 17.32 J/dk olarak ölçülmüştür. Literatürde Noncovid ARDS hastalarında mekanik power eşik değerleri sırasıyla 12-14-16-17 J/dk arasında bulunmuş ve eşik değerlerin üzerindeki mekanik gücün VILI'yi yol açtığı ve mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (42,68–70) Mekanik güç ile ilgili ARDS hastalarında yapılan MP'nin mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda mortalite riskini öngörebildiğini gösteren ampirik kanıtlar mevcuttur (36), ancak C-ARDS hastaları akciğerlerindeki non-homojenite nedeniyle henüz güvenli olarak tespit edilmiş cutt off değeri yoktur. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma C-ARDS hastaları için mekanik powerın cutt off değeri ile ilgili tek çalışmadır.

VILI den korunmak için, çeşitli deneysel ve insan çalışmaları düşük tidal volüm, yüksek PEEP ile beraber sürücü (DP, driving pressure) basıncını sınırlamanın faydasını göstermiştir. Yüksek PEEP gerçekte ΔP üzerindeki azaltıcı etkisi nedeniyle hayatta kalmayı iyileştirebilir (40). Ancak C-ARDS hastalarında oksijenizasyonu sağlamak, hiperkarbiyi düzeltmek, artan ölü boşluğu yenmek amacıyla klinisyenler tarafından daha yüksek powera yola açacak invaziv ventilasyon uygulanmaktadır. Covid ARDS de bazı araştırmacılar, yüksek kompliyanslı (H tipinde) COVID-19 ARDS'li hastaların önerilenden daha yüksek VT (7–9 mL/kg IBW) ve daha düşük PEEP (< 10 cm H₂O) ile ventile edilebileceğini öne

sürmüşlerdir (66). Ancak burada plato basıncı ve ΔP VİLİ den korunmak için belirlenen maksimum eşiklerin altında önerilmiştir

Bu çalışmada DP için cut off değeri (14.9 cmH₂O) alt ve üst sınırları için hesaplanan invaziv mekanik ventilatörsüz gün sayısı 0.46 ve 3.37 gün hesaplanmıştır (HR=2.41 , p<0,0001). Parhar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hipoksik solunum yetmezliği olan erişkin hastalarda DP<15cmH₂O ise ventilatörsüz gün sayısının artmış olduğu gösterilmiştir (73). Pediatrik yoğun bakım hastalarında yapılan bir çalışmada ise yüksek sürücü basıncı, mekanik olarak havalandırılan çocuklarda ekstübasyon süresinin artmasıyla bağımsız olarak ilişkilendirilerek ventilatörsüz gün sayısının azalmış olduğunu göstermiştir (71). Bir diğer pediatrik yoğun bakım çalışması ise düşük DP (< 15 cm H₂ O) olan gruptaki çocukların yüksek DP ($\geq$ 15 cm H₂ O) olan grupla karşılaştırıldığında 28. günde ventilatörsüz gün sayısının daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir (72). Bizim çalışmamızda DP 14.9 cmH₂O altında olan hastalarda ventilatörsüz gün sayısında artış gözlenmiştir.

Bu çalışmada C-ARDS tanısı alan ve YBÜ deki ilk 48 saatlik Pmean (Ortalama havayolu basıncı) değişkeninin prediktif değeri ROC analizine göre değerlendirildiğinde cut off değeri olarak >14,81 cmH₂O elde edilmiştir. Pmean değerinin yoğun bakım mortalitesini tahmin değeri %62 olarak hesaplanmıştır (AUC=0.68). Literatürde yapılmış olan çok merkezli prospektif bir çalışmada Pmean değer invaziv mekanik olarak ventile edilen hastalarda 90 günlük mortalite ile bağımsız olarak ilişkilendirildi ve plato basıncı ve sürücü basıncına benzer şekilde potansiyel bir mortalite prediktivitesi olarak değerlendirilmiştir (74). Bu çalışmada Pmean için cut off değeri (14.48 cmH₂O) alt ve üst sınırları için hesaplanan invaziv mekanik ventilasyonsuz gün sayısı 0.54 ve 2 gün olarak hesaplanmıştır (HR=1.86 , p<0.0001). Literatürde C-ARDS hastalarında Pmean için ventilatörsüz gün sayısı ile ilgili veri bulunmamaktadır.

MP_{tot} için cut off değeri (17,3 j/dk) alt ve üst sınırları için hesaplanan ventilatörsüz gün sayısı 0.5 ve 1.29 gün hesaplanmıştır (HR=0.59 , p<0,0001). MP_{dyn} için cut off değeri (11.15 j/dk) alt ve üst sınırları için hesaplanan ventilatörsüz gün sayısı 0.46 ve 1.33 gün hesaplanmıştır (HR=0.53 , p<0,0001). Parhar ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada hipoksik solunum yetmezliği hastalarında MP<22 j/dak. ventilatörsüz gün sayısı artmış olarak bulundu (73). Pediatrik ARDS hastalarında yapılan bir çalışmada artmış MP değeri ile ventilatörsüz gün sayısında artış olduğunu göstermektedir (75). Non ARDS hastalarında MP 12.6 altında ise ventilatörsüz gün sayısında artış tespit edildi (76). Literatürle uyumlu olacak

şekilde bu çalışmada MP eşik değeri olan 17.3 altında olan hastalarda anlamlı olacak şekilde ventilatörsüz gün sayısında artış görülmüştür.

Bu çalışmada C-ARDS tanılı 48 saat üzerinde İMV desteği alan hastalarda gerçekleşen mortalite oranı %71 olarak ölçülmüştür. Mekanik ventilasyon sırasında yüksek ΔP , P_{mean} ve mekanik güç değerleri, C-ARDS'li hastalarda YBÜ mortalitesi ile olarak ilişkili görülmüştür (77). İnvazif mekanik ventilatör altındaki C-ARDS hastaları yüksek mortalite oranlarına sahiptir ve yapılan ilk çalışmalarda %60-%92 seviyelerinde görülmüştür (78–80). Bununla birlikte, İMV alan COVID-19 hastalarındaki ölüm oranı, klasik ARDS hastalarına göre daha yüksek olup İnvaziv olarak ventile edilen ARDS hastalarında mortalite %35 ile %44 olarak görülmüştür (58,81). Daha sonra yapılmış çalışmalarda, klasik ARDS ile uyumlu olacak şekilde ölüm oranları gösterilmesine rağmen bu çalışmada mortalite oranları hasta grubu Covid-19 pandemi ilk günleri dahil olmak üzere yaklaşık 18 aylık süreçte ARDS hastalarını kapsaması sebebiyle klasik ARDS verilerinden yüksek olabilir.

Covid 19 hasta yaş survival grupta 53.5 yıl nonsurvival gruba göre 60 yıl olarak bulundu ($p:0,01$) ve yaş cut off değeri 59 olarak gözlenmiştir ($p:0.002$). Literatürde daha önce yapılmış çalışmalarda yaşın da risk faktörü kabul edildiğini ve ağır Covid-19 hastalarını öngörmeye bir parametre olarak kullanılabileceğini göstermiştir (82,83).

Hastaların laboratuvar parametrelerine bakıldığında survivor ve nonsurvival gruplar arasında lenfosit sayısı, AST ve ALT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamasına rağmen Guan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ALT ve AST düzeylerinin ağır hastalık geçirenlerde ciddi olmayan hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermiş (1) ve literatürde yapılmış çalışmalarda AST ALT değerleri ve lenfositopeni Covid-19 da kötü prognozu göstermektedir (13,84). Non-survival grupta D-dimer, Ferritin, WBC, CRP, LDH, INR, CK, Prokalsitonin, nötrofil sayısı ve yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olup literatürde de YBÜ kabulü ve mortalite ile ilgili olarak LDH, Lenfosit yüzdesi ve Nötrofil yüzdesi, sayısı için önemli farklılıklar tespit edildi ($p<0.05$) (85). CRP, Prokalsitonin, Ferritin, LDH değerleri de non survivor gruplarda yüksek olarak gözlenmiş olup (86) literatürde yapılmış çalışmalarda artan LDH ve D-dimer sayıları da Covid-19 kötü prognozu göstermektedir (13). Hasta grubumuzda Prokalsitonin C cut off değeri 0.04 ng/ml bulunmuştur ($p=0.0001$). Literatürde Covid-19 hiperinflamasyon sendromu ile ilgili yapılmış çalışmalarda yükselmiş inflamatuvar belirteçlerin hastalığın şiddeti ve mortalitesi için prognostik olduğunu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda non survivor gruplarda survivor gruba

kıyasla C-reaktif protein, laktat dehidrojenaz, serum Ferritin yüksek seyremekte olduğu gösterilmiştir (87–89).

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Örneklem popülasyonu kısıtlıdır. Tek merkezli retrospektif bir çalışmadır.



6.SONUÇ

C-ARDS hastalarında eşik değerin altındaki sürücü basıncı ($DP < 14.91 \text{ cmH}_2\text{O}$) ve akciğere uygulanan düşük mekanik güç ($MP < 17.32 \text{ J/dk}$) yoğun bakım mortalitesini azaltmakta, ventilatörsüz gün sayısını artırmaktadır ve bu çalışmanın verileri İMV uygulanan C-ARDS hastalarında akciğer koruyucu ventilasyon stratejilerinin önemini göstermektedir. Hasta başında mekanik ventilasyon stratejilerini belirlerken kan gazı parametrelerinde gözlenen anlık iyileşmelerden ziyade orta-uzun vadeli sonuçlarını düşünerek ve solunum mekaniklerinin seyrini değerlendirerek karar verilmelidir.



7.KAYNAKÇA

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C HJ et al (2020) C characteristics of coronavirus disease 2019 in CNEJM 382(18):1708–1720. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 382(18):1708–1720.
2. Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, Nguyen TV, Nguyen HT LH et al (2020). Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam. N Engl J Med 382(9):872–874.
3. Shi R, Lai C, Teboul JL, Dres M, Moretto F, De Vita N, et al. COVID-19 ARDS is characterized by higher extravascular lung water than non-COVID-19 ARDS: the PiCCOVID study. Crit Care [Internet]. 2021;25(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03594-6>
4. Vahidy FS, Drews AL, Masud FN, Schwartz RL, Askary BB, Boom ML PR. Characteristics and Outcomes of COVID-19 Patients During Initial Peak and Resurgence in the Houston Metropolitan Area. JAMA. 2020 Sep 8;324(10):998-1000. doi: 10.1001/jama.2020.15301.
5. Yildirim S, Cinleti BA, Saygili SM, Senel E, Ediboglu O KC. The effect of driving pressures in COVID-19 ARDS: Lower may still be better as in classic ARDS. Respir Investig. 2021 Sep;59(5):628-634. doi: 10.1016/j.resinv.2021.06.002. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34244106. 2020;(January).
6. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J SY. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med 2020 Jul 1; 180(7)934-943.
7. Puah SH (2020) ATS and APSR Joint Webinar: Global perspectives on COVID- 19. <https://www.apsrsp.org/archive/2020-covid-19-webinar.html> . Accessed Feb 2021.
8. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-Co V-2. Malays J Pathol. 2020; 42(1):3-11.
9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J HY et al (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 395(10223):497–506.
10. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-Co V-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020 Apr;181(2):271-280.e8.
11. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC DNR. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2022 Jan 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 32150360.
12. Azkur AK, Akdis M, Azkur D et al. Immune response to SARS-Co V-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. Allergy. 2020;75(7):1564-1581. doi:10.1111/all.14364.
13. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. Clin Chim Acta [Internet]. 2020; 510:475–82. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898120304125>
14. Meng H, Xiong R, He R, Lin W, Hao B, Zhang L, et al. CT imaging and clinical course of asymptomatic cases with COVID-19 pneumonia at admission in Wuhan, China. J Infect [Internet]. 2020;81(1):e33–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445320302115>
15. Long C, Xu H, Shen Q, Zhang X, Fan B, Wang C, et al. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? Eur J Radiol [Internet]. 2020;126:108961. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0720048X20301509>
16. Kovács A, Palásti P, Veréb D, Bozsik B, Palkó A, Kincses ZT. The sensitivity and specificity of chest CT in the diagnosis of COVID-19. Eur Radiol [Internet]. 2021;31(5):2819–24. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07347-x>
17. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, Halsey K, Choi JW, Tran TML, et al. Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT. Radiology [Internet]. 2020/03/10. 2020 Aug;296(2):E46–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32155105>
18. Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Nelson Fausto RM. Robbins Basic Pathology, 8th Edition. :chapter 13.
19. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L SA. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012 Jun 20;307(23):2526-33. doi: 10.1001/jama.2012.5669.
20. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: An expanded rationale, justification, and supplementary material. Intensive Care Med. 2012;38(10):1573–82.
21. Chiumello D, Gotti M, Guanzioli M et al. Bedside calculation of mechanical power during volume- and pressure-controlled mechanical ventilation. Crit Care. 2020;24 (1):417.
22. Froese AB FN (2012). High-Frequency Ventilation. In: Tobin MJ (ed) Mechanical Ventilation (3rd edn). McGraw-Hill, New York, In Press.

23. Piedalue F AR. Prone position- ing in acute respiratory distress syndrome. *Respir Care Clin N Am* 2003;9:495-509.
24. Papazian L, Forel JM, Gacouin A et al. Neuromuscular blockers in early acute re - spiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010;363:1107-16.
25. Uhlig S UU. Pharmacological in- terventions in ventilator-induced lung inju- ry. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:592-600.
26. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT WA. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000 May 4;342(18):1301-8. doi: 10.1056/NEJM200005043421801. PMID: 10793162.
27. de Durante G, del Turco M, Rustichini L, Cosimini P, Giunta F, Hudson LD, et al. ARDSNet Lower Tidal Volume Ventilatory Strategy May Generate Intrinsic Positive End-Expiratory Pressure in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2002 May 1;165(9):1271–4. Available from: <https://doi.org/10.1164/rccm.2105050>
28. Slutsky AS RV. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2126-36. doi: 10.1056/NEJMra1208707. Erratum in: *N Engl J Med*. 2014 Apr 24;370(17):1668-9. PMID: 24283226.
29. Yu Y., Xu D., Fu S., Zhang J., Yang X. XL. Patients with COVID-19 in 19 ICUs in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Crit Care*. 2020;24:1–10. doi: 10.1186/s13054-020-02939-x.
30. Gattinoni L., Chiumello D. RS. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care*. 2020;24:154. doi: 10.1186/s13054-020-02880-z.
31. Gattinoni L., Chiumello D., Caironi P., Busana M., Romitti F. BL. COVID-19 pneumonia : different respiratory treatment for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020;1–6. doi: 10.1007/s00134-020-06033-2.
32. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med*. 2016;42(10):1567–75.
33. Gattinoni L, Marini JJ, Collino F et al. The future of mechanical ventilation: lessons from the present and the past. *Crit Care*. 2017;21(1):183. Available from: <https://doi.org/10.1186/%0As13054-017-1750-x>.
34. BecherT,vanderStaayM,SchädlerD,FrerichsI W. Calculation of mechanical power for pressure-controlled ventilation. *Intensive Care Med*. 2019;45(9):1321–3.
35. van der Meijden S, Molenaar M, Somhorst P SA(. Calculating mechanical power for pressure-controlled ventilation. *Intensive Care Med*. 2019.
36. Serpa Neto, A., Deliberato, R.O., Johnson AEW et al. Mechanical power of ventilation is associated with mortality in critically ill patients: an analysis of patients in two observational cohorts. *Intensive Care Med* 44, 1914–1922 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5375-6>.
37. Chiumello D, Coppola S, Formenti P, Ciabattini A, Lucenteforte M, Liu G, et al. A validation study of a continuous automatic measurement of the mechanical power in ARDS patients. *J Crit Care* [Internet]. 2022;67:21–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2021.09.009>
38. Asar S, Acicbe O, Cukurova Z, Hergunsel GO, Canan E CN. Bedside dynamic calculation of mechanical power: A vali- dation study. *J Crit Care* 2020;56:167- 170.
39. Asar S. Elastic power. *Respir Care*. 2021;66(5):886–7.
40. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015;372(8):747–55.
41. CollinoF, RapettiF, VasquesF E. Positiveendexpiratorypressureandmechanical power. *Anesthesiology*. 2019;130(1):119–30.
42. Guérin C, Papazian L, Reignier J, Ayzac L, Loundou A, Forel J-M, et al. Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. *Crit Care* [Internet]. 2016 Nov 29;20(1):384. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27894328>
43. Roca O, Peñuelas O, Muriel A, García-de-Acila M, Laborda C, Sacanell J, et al. Driving Pressure Is a Risk Factor for ARDS in Mechanically Ventilated Subjects Without ARDS. *Respir Care* [Internet]. 2021 Oct 1;66(10):1505 LP – 1513. Available from: <http://rc.rcjournal.com/content/66/10/1505.abstract>
44. Thomas NJ, Shaffer ML, Willson DF, Shih M-C CM. Defining acute lung disease in children with the oxygenation saturation index. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2010;11(1):12.
45. Schaefer MS, Loring SH, Talmor D, Baedorf-Kassis EN. Comparison of mechanical power estimations in mechanically ventilated patients with ARDS: a secondary data analysis from the EPVent study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2021;47(1):130–2. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06282-1>
46. Pedregosa, F., Varoquaux, G., Gramfort, A., Michel, V., Thirion, B., Grisel, O., ... & Duchesnay E.

- Scikit-learn: Machine learning in Python. *J Mach Learn Res*. 2011;12, 2825–2.
47. Seabold, S., & Perktold J. Statsmodels: Econometric and statistical modeling with python. *Proc 9th Python Sci Conf* (Vol 57, p 61). 2010;
 48. Davidson-Pilon C. lifelines: survival analysis in Python. *J Open Source Softw* [Internet]. 2019 Aug 4;4(40):1317. Available from: <https://joss.theoj.org/papers/10.21105/joss.01317>
 49. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *J R Stat Soc Ser B* [Internet]. 1972 Jan;34(2):187–202. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.2517-6161.1972.tb00899.x>
 50. Collett D. Modelling Survival Data in Medical Research. Second Edition. Chapman and Hall. 2003;
 51. Hsieh FY, Lavori PW. Sample-Size Calculations for the Cox Proportional Hazards Regression Model with Nonbinary Covariates. *Control Clin Trials* [Internet]. 2000 Dec;21(6):552–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0197245600001045>
 52. Schoenfeld DA. Sample-size formula for the proportional-hazards regression model. *Biometrics* [Internet]. 1983 Jun;39(2):499–503. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6354290>
 53. Tsolaki VS, Zakynthinos GE, Mantzarlis KD, Deskata KV, Papadonta ME, Gerovasileiou ES, Manoulakas EE, Zakynthinos E, Pantazopoulos IN MD. Driving Pressure in COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome Is Associated with Respiratory Distress Duration before Intubation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Aug 15;204(4):478–481. doi: 10.1164/rccm.202101-0234LE. PMID: 34129450; PMCID: PMC8480247.
 54. Lee BY, Lee S-I, Baek MS, Baek A-R, Na YS, Kim JH, et al. Lower Driving Pressure and Neuromuscular Blocker Use Are Associated With Decreased Mortality in Patients With COVID-19 ARDS. *Respir Care* [Internet]. 2022 Feb 1;67(2):216 LP – 226. Available from: <http://rc.rcjournal.com/content/67/2/216.abstract>
 55. Boscolo A, Sella N, Lorenzoni G, Pettenuzzo T, Pasin L, Pretto C, et al. Static Compliance and Driving Pressure are Associated with ICU Mortality in Intubated COVID-19 ARDS. 2021;
 56. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, Hernández M, Gea A, Arruti E, et al. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;46(12):2200–11. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06192-2>
 57. Laffey JG, Bellani G, Pham T, Fan E, Madotto F, Bajwa EK, et al. Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: the LUNG SAFE study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2016;42(12):1865–76. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4571-5>
 58. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* [Internet]. 2016 Feb 23;315(8):788–800. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0291>
 59. Buedo G, Retamal J, Bruhn A. Driving pressure: a marker of severity, a safety limit, or a goal for mechanical ventilation? *Crit Care* [Internet]. 2017 Aug 4;21(1):199. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28774316>
 60. Chiumello D, Carlesso E, Brioni M, Cressoni M. Airway driving pressure and lung stress in ARDS patients. *Crit Care* [Internet]. 2016;20(1):276. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1446-7>
 61. Villar, J., Martín-Rodríguez, C., Domínguez-Berrot, A. M., Fernández, L., Ferrando, C., Soler, J. A., Díaz-Lamas, A. M., González-Higueras, E., Nogales, L., Ambrós, A., Carriedo, D., Hernández, M., Martínez, D., Blanco, J., Belda, J., Parrilla, D., Suárez S and T for A (SIESTA) IN (2017). A Quantile Analysis of Plateau and Driving Pressures: Effects on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome Receiving Lung-Protective Ventilation. *Critical care medicine*, 45(5), 843–850. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002330>.
 62. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;46(6):1099–102. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>
 63. Asar S, Acicbe Ö, Sabaz MS, Tontu F, Canan E, Cukurova Z, et al. Comparison of respiratory and hemodynamic parameters of COVID-19 and non-COVID-19 ARDS patients. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25(6):703–7.
 64. O'Donnell JS, Peyvand F, Martin-Loeches I. Pulmonary immuno-thrombosis in COVID-19 ARDS pathogenesis. *Intensive Care Med* [Internet]. 2021;47(8):899–902. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06419-w>
 65. Schenck EJ, Hoffman K, Goyal P, Choi J, Torres L, Rajwani K, et al. Respiratory Mechanics and Gas Exchange in COVID-19-associated Respiratory Failure. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2020 Sep;17(9):1158–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32432896>
 66. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA* [Internet]. 2020 Jun

- 9;323(22):2329–30. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6825>
67. Pelosi P, Ball L, Barbas CSV, Bellomo R, Burns KEA, Einav S, et al. Personalized mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* [Internet]. 2021;25(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03686-3>
68. Chiu L-C, Lin S-W, Chuang L-P, Li H-H, Liu P-H, Tsai F-C, et al. Mechanical power during extracorporeal membrane oxygenation and hospital mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* [Internet]. 2021;25(1):13. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03428-x>
69. Fuller BM, Page D, Stephens RJ, Roberts BW, Drewry AM, Ablordeppey E, et al. Pulmonary Mechanics and Mortality in Mechanically Ventilated Patients Without Acute Respiratory Distress Syndrome: A Cohort Study. *Shock* [Internet]. 2018 Mar;49(3):311–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28846571>
70. Xie Y, Wang Y, Liu K, Li X. Correlation analysis between mechanical power, transforming growth factor- β 1, and connective tissue growth factor levels in acute respiratory distress syndrome patients and their clinical significance in pulmonary structural remodeling. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019 Jul;98(29):e16531–e16531. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31335733>
71. van Schelven P, Koopman AA, Burgerhof JGM, Markhorst DG, Blokpoel RGT, Kneyber MCJ. Driving Pressure Is Associated With Outcome in Pediatric Acute Respiratory Failure. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2022;23(3). Available from: https://journals.lww.com/pccmjournal/Fulltext/2022/03000/Driving_Pressure_Is_Associated_With_Outcome_in.17.aspx
72. Rauf A, Sachdev A, Venkataraman ST, Dinand V. Dynamic Airway Driving Pressure and Outcomes in Children With Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Respir Care* [Internet]. 2021 Mar;66(3):403–9. Available from: <http://rc.rcjournal.com/lookup/doi/10.4187/respcare.08024>
73. Parhar KKS, Zjadewicz K, Soo A, Sutton A, Zjadewicz M, Doig L, et al. Epidemiology, Mechanical Power, and 3-Year Outcomes in Acute Respiratory Distress Syndrome Patients Using Standardized Screening. An Observational Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2019 Oct;16(10):1263–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31247145>
74. Sahetya SK, Wu TD, Morgan B, Herrera P, Roldan R, Paz E, et al. Mean Airway Pressure As a Predictor of 90-Day Mortality in Mechanically Ventilated Patients*. *Crit Care Med* [Internet]. 2020 May;48(5):688–95. Available from: <http://journals.lww.com/10.1097/CCM.0000000000004268>
75. Bhalla A, Klein M, Modesto i Alapont V, Emeriaud G, Kneyber M, Medina A, et al. Mechanical power in pediatric acute respiratory distress syndrome: a PARDIE study. *Crit Care*. 2022 Dec 1;26.
76. Jiang X, Zhu Y, Zhen S, Wang L. Mechanical power of ventilation is associated with mortality in neurocritical patients: a cohort study. *J Clin Monit Comput* [Internet]. 2022; Available from: <https://doi.org/10.1007/s10877-022-00805-5>
77. Botta M, Tsonas AM, Pillay J, Boers LS, Algra AG, Bos LDJ, et al. Ventilation management and clinical outcomes in invasively ventilated patients with COVID-19 (PRO VENT-COVID): a national, multicentre, observational cohort study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2021;9(2):139–48. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213260020304598>
78. Hua, J., Qian, C., Luo Z et al. Invasive mechanical ventilation in COVID-19 patient management: the experience with 469 patients in Wuhan. *Crit Care* 24, 348 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03044-9>.
79. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, Oâ€™Donnell L CY et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study *BMJ* 2020; 369 :m1966 doi:10.1136/bmj.m1966.
80. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052–2059. doi:10.1001/jama.2020.6775.
81. Phua J, Badia JR, Adhikari NKJ, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:220e7.
82. Xin Guan, Bo Zhang, Ming Fu, Mengying Li, Xu Yuan, Yaowu Zhu, Jing Peng HG& YL (2021). Clinical and inflammatory features based machine learning model for fatal risk prediction of hospitalized COVID-19 patients: results from a retrospective cohort study, *Annals of Medicine*, 53:1, 257-266, DOI: 10.1080/07853890.2020.1868564.
83. Chen Y, Ouyang L, Bao F, Li Q, Han L, Zhang H, Zhu B, Ge Y, Robinson P, Xu M, Liu J CS. A Multimodality Machine Learning Approach to Differentiate Severe and Nonsevere COVID-19: Model Development and Validation *J Med Internet Res* 2021;23(4):e23948 URL: <https://www.jmir.org/2021/4/e23948> DOI: 10.2196/23948.

84. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020;5(5):428–30. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1)
85. Pezoulas VC, Kourou KD, Mylona E, Papaloukas C, Liontos A, Biros D, et al. ICU admission and mortality classifiers for COVID-19 patients based on subgroups of dynamically associated profiles across multiple timepoints. *Comput Biol Med* [Internet]. 2022;141:105176. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010482521009707>
86. Tahir Huyut M, Huyut Z, İlkbahar F, Mertoglu C. What is the impact and efficacy of routine immunological, biochemical and hematological biomarkers as predictors of COVID-19 mortality? *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2022;105:108542. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576922000261>
87. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10229):1054–62. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620305663>
88. Gustine JN, Jones D. Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol* [Internet]. 2021;191(1):4–17. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002944020304090>
89. 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* [Internet]. 2020;46(5):846–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>